

実験的急性冠状動脈閉塞時の循環動態および 心筋代謝に及ぼす麻酔法の影響

— ペントバルビタール麻酔とモルヒネ-ウレタン- α -クロラロース麻酔の比較 —

藤田 智 土田 英昭

札幌医科大学麻酔学講座 (主任 並木昭義 教授)

The Effects of Pentobarbital Anesthesia and Morphine-urethane- α -chloralose Anesthesia on Hemodynamics and Myocardial Metabolism under Experimental Acute Coronary Artery Ligation in Dogs

Satoshi FUJITA and Hideaki TSUCHIDA

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College

(Chief : Prof. A. NAMIKI)

ABSTRACT It is well known that anesthetics have various effects on hemodynamics and the autonomic nervous system. Pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) have been widely used as anesthetics in acute cardiovascular experiments in animal models and their effects on the cardiovascular system have been studied. In this study, we investigated the differences between PB and M-U-C anesthetics on hemodynamics and myocardial metabolism by using an enzymatic method in the acute ischemic myocardium of dogs. Thirty mg/kg of pentobarbital was injected intravenously as the PB anesthesia, and as the M-U-C anesthesia, 30 min after intramuscular injection of morphine hydrochloride (1.5 mg/kg), a mixture of urethane and α -chloralose (450:45 mg/ml) was injected 1 ml/kg intravenously. As for hemodynamics, only heart rate under PB anesthesia significantly increased more than under M-U-C anesthesia ($P < 0.01$). Myocardial ischemia induced by ligation of the left anterior descending coronary artery caused a depletion of high energy phosphates and the activation of anaerobic carbohydrate metabolism, giving more marked ischemic changes with PB anesthesia than M-U-C anesthesia. And, although the heart rate under M-U-C anesthesia was increased by using atrial pacing to compare myocardial metabolism, the differences of ischemic myocardial metabolism between the two anesthetics did not disappear. Bilateral extirpation of the stellate ganglion reduced the ischemic changes of myocardial metabolism, whereas vagotomy potentiated them under the two anesthetics. Both manipulations eliminated the differences of ischemic changes between the two anesthetics. With 30 min of complete ischemia, mitochondrial respiratory function under PB anesthesia was aggravated more markedly than under M-U-C anesthesia. Collateral coronary flow under PB anesthesia significantly decreased to that under M-U-C anesthesia ($P < 0.05$). From these results, it is concluded that the differences of ischemic myocardial metabolism between the two anesthetics were not produced only by the differences of their effects on hemodynamics. In comparison with PB anesthesia, M-U-C anesthesia would preserve energy store even in ischemic myocardium by maintaining the mitochondrial respiratory function, keeping a comparatively good collateral flow and suppressing the activation of the sympathetic nervous system. Therefore, in order to exactly understand the data in acute ischemic cardiovascular experiments, we have to carefully pay attention to the effects of anesthetic methods.

(Received June 13, 1990 and accepted July 16, 1990)

Key words: Acute myocardial ischemia, Myocardial metabolism, Pentobarbital, Morphine-urethane- α -chloralose

1 結 言

麻酔薬あるいは、麻酔方法の違いが循環系、自律神経系に対して異なる影響を及ぼすことは、よく知られている^{1,2)}。特に心循環系の実験では、実験に用いた麻酔法がその結果に大きな影響を及ぼしていた可能性がある。したがって、異なった麻酔薬、麻酔法で行われた実験結果を単純に比較する事は適当ではない。

一般にイヌを用いた、循環系の急性実験を行う場合には、ペントバルビタール(pentobarbital 以下PBと略す)やモルヒネ-ウレタン- α -クロラロース(morphine-urethane- α -chloralose 以下M-U-Cと略す)が麻酔薬として用いられる。特にM-U-C麻酔は、神経反射の活動に影響が少ないため神経生理学の実験にもよく用いられる²⁾。両者の循環系に及ぼす影響は過去に数多く報告があり、PB麻酔下では心拍数が増加して一回拍出量が減少し、M-U-C麻酔下では心拍数が減少するが一回拍出量が増加して、両麻酔下での心拍出量はほぼ同じと言われている³⁻⁷⁾。しかしながら、両麻酔中の循環動態が異なることから、いずれかの麻酔下で虚血心筋の実験を行った場合、その結果に麻酔間で差の生じる可能性がある。しかし、現在までこの差について詳細に調べた研究はない。そこで今回著者らは、これまで一般に用いられてきたPB麻酔と、M-U-C麻酔を用いて心筋の急性虚血実験を行う際に、循環動態及び心筋代謝がどのような影響を受けるのかを比較検討するために、両麻酔中における①循環動態及び心筋代謝の変動、②心拍数の違いによる虚血心筋代謝への影響、③自律神経系を介する虚血心筋代謝への影響、④虚血部への側副血流量、⑤虚血心筋ミトコンドリアの呼吸機能の5つの項目について実験を行った。

2 実験方法

2.1 麻酔法

PB麻酔はPB 30 mg/kgを前肢の橈側皮静脈内に注入した。M-U-C麻酔はモルヒネ 1.5 mg/kgを臀部の筋肉内に注入し、30分後にウレタン 450 mg/ml、 α -クロラロース 45 mg/mlの混合液 1 ml/kgを前肢の橈側皮静脈内に注入した。実験中の麻酔の維持は、急激な血圧の上昇、心拍数の増加を指標として、PB群はPBを、M-U-C群はウレタンと α -クロラロース混合液を初回投与量の1/4から1/3の量を適宜追加投与して

行った。心筋の虚血実験を開始する30分以内には、麻酔薬の追加投与をしなかった。

2.2 急性冠状動脈閉塞による循環動態及び心筋代謝の変動(実験I)

2.2.1 実験標本の作製

雌雄雑種成犬 24 頭(体重 5-15 kg)を麻酔法の違いにより12頭ずつの2群(PB群とM-U-C群)に分けた。麻酔導入後、気管内挿管を行い、Harvard型人工呼吸器を用いて陽圧換気を行った。大腿動脈に14Gカテーテルを挿入し、各々動脈圧のモニター、薬液の投与経路とした。心電図は第II誘導となるように針電極を装着した。左第IV肋間より開胸し心臓を露出後、左冠状動脈の前下行枝(LAD)を第1対角枝分枝直後のところで剝離した。剝離したLADに絹糸をかけ、その末梢部に電磁血流計(Model 020T, 日本光電)を、また剝離した血管の支配領域と思われる部位に心筋心電図の針電極を装着した。ついで両群を虚血の有無によりさらに6頭ずつの2群に分けた。虚血群ではLADにかけた絹糸を結紮し、3分間の完全虚血を作製した。一方非虚血群では絹糸を通しただけで放置した。

2.2.2 循環動態の測定項目

収縮期及び拡張期血圧、心拍数、冠血流量、心電図(第II誘導)、心筋心電図をポリグラフ(polygraph 361, 日本電気三栄)にてモニター、記録した。測定は標本作製後30分以上経過し、循環動態が安定し、心筋心電図のST変化が一定となった後に開始した。測定は、LAD結紮前、結紮後30秒、1.5分、3分に行った。

2.2.3 心筋代謝の測定項目

代謝を測定するための心筋サンプルは、虚血群では解剖学的に剝離した血管の支配領域と考えられる場所で、虚血によって心筋の色が変化した中心部位を採取した。一方非虚血群では、解剖学的に剝離した血管の支配領域と考えられる部位から採取した。心筋は、虚血群ではLAD結紮後3分に、非虚血群では同様の時間経過後に鉗を用いてすばやく採取した後、液体窒素中で凍結させた。次いで心内膜下側の心筋を分け取り⁸⁾、6%の過塩素酸(HClO₄)を用いて抽出した。Adenosine triphosphate (ATP), creatine phosphate (CP), glucose-6-phosphate (G6P), fructose-6-phosphate (F6P), fructose-1,6-diphosphate (FDP), pyruvate, adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), lactate, glycogenの濃度は分光

光度計 (U-2000, 日立製作所) を使用して酵素法^{9,10)} により測定した。心筋のエネルギー代謝の指標としての, Energy charge potential (以下 ECP と略す)¹¹⁾ は, $([ATP] + 1/2 [ADP]) / ([ATP] + [ADP] + [AMP])$ の式に従って計算した。

2・3 虚血心筋代謝に及ぼす心拍数の影響 (実験 II)

PB 麻酔と M-U-C 麻酔では循環動態の上で麻酔中の心拍数に唯一差がみられる。本実験では M-U-C 麻酔のもとで心房ペースングを行って心拍数を増加させ, 心筋代謝に及ぼす影響を検討した。さらにこれを実験 I の PB 麻酔群, M-U-C 麻酔群と比較した。

2・3・1 実験標本の作製

雑種成犬 12 頭 (体重 7-12 kg) に実験 I と同様に M-U-C 麻酔下で左開胸して, 心臓を露出し LAD を剝離した。右房に白金電極を刺入し, 電気刺激装置 (3F46, 日本電気三栄) を用いて実験 I の PB 群の平均心拍数 (167 bpm) となるように心房ペースングを行った。次いで虚血の有無により 6 頭ずつの 2 群に分けた。虚血群では実験 I と同様に LAD を結紮した 3 分後に, 非虚血群は LAD を結紮せずに心筋を採取した。

2・3・2 測定項目

循環動態の測定は, 実験 I と同様に行った。心筋代謝は ATP, CP, ADP, AMP, lactate を酵素法を用いて測定し, ECP は計算で求めた。

2・4 虚血心筋代謝に及ぼす自律神経系の影響 (実験 III)

PB 麻酔と M-U-C 麻酔は, 自律神経系に及ぼす影響に差がある¹²⁻¹⁵⁾ ことから, 両側の星状神経節摘出もしくは, 迷走神経離断が両麻酔時の循環動態及び心筋代謝にどのような影響を与えるかを検討した。

2・4・1 実験標本の作製

雑種成犬 26 頭 (体重 6-12 kg) を 13 頭ずつの 2 群に分け, PB または M-U-C で麻酔を導入して人工呼吸を開始した。次いで両群とも星状神経節摘出群 (6 頭) と迷走神経離断群 (7 頭) に分けた。星状神経節は両側開胸にて両側とも摘出した。迷走神経は頸部にて両側とも離断した。次いで実験 I と同様に左開胸にて心臓を露出し LAD を剝離した。いずれの操作後も循環動態が不安定になるため, LAD の結紮は星状神経節摘出後または迷走神経離断後 1 時間経過してから行った。実験 I と同様に LAD 結紮 3 分後, 解剖学的に LAD の支配領域で心筋の色が変化した部位を虚血部位として採取した。一方解剖学的に左冠状動脈回旋枝 (LCx) 支配領域と思われる部位を非虚血部位として採取した。非虚血部位心筋の採取は, 虚血部位採取後 20 秒以内に

完了した。

2・4・2 測定項目

循環動態の測定は, 星状神経節摘出または, 迷走神経離断前, LAD 結紮前, LAD 結紮後 3 分に行った。心筋代謝は, ATP, CP, ADP, AMP, lactate を酵素法を用いて測定し, ECP は計算で求めた。

2・5 冠側副循環に及ぼす影響 (実験 IV)

急性冠状動脈閉塞時における, 冠状動脈逆行性血流量を測定し, 冠側副循環に与える両麻酔の影響について検討した¹⁶⁾。

2・5・1 実験標本の作製

雑種成犬 14 頭 (体重 6-11 kg) を対象にサイアミラル 15~20 mg/kg で麻酔を導入後気管内挿管し, 人工呼吸を開始した。麻酔の維持は, 酸素, 空気混合ガスとハロセン (1-2 MAC) にて行った。なおハロセンの呼気終末濃度を連続的に測定した (Normac, Datex 社)。ついで実験 I と同様に左開胸にて LAD を剝離し, ヘパリン 500U/kg を静注後, 右総頸動脈に内径 2 mm の polyethylene のカニューレの一端を挿入し, LAD に挿入した 16G の血管留置カテーテルに, 他端を接続して動脈-冠状動脈バイパスを作製した。バイパスの途中に Y 字管を挿入し, 通常は右総頸動脈からの血液が LAD へ全て流れるように一端を遮断しておいた。Y 字管より冠状動脈側には, 電磁血流量計 (FF-030T, 日本光電), 圧トランスデューサーを装着した。バイパス作製後, ハロセン濃度が約 0.5 MAC となるようにして約 1 時間放置し循環動態が安定するのを待った。

2・5・2 実験プロトコール

最初に対照としてハロセン麻酔下での実験を行った。まずハロセン麻酔下で非虚血期の循環動態を測定した。ついで Y 字管より右総頸動脈側でバイパスを遮断し虚血を作製した。虚血中の最初の 30 秒間はそのまゝの状態, 循環動態のみを測定した。その後の 3 分間は, 遮断した Y 字管の一端を開放して逆行性の冠血流をメスシリンダーを用いて測定した。逆行性の冠血流測定後は, Y 字管の一端を再び遮断し, 右総頸動脈側の遮断を解除して動脈-冠状動脈バイパスを再開した。続いてハロセンの吸入を止め, 実験動物を 7 頭ずつ PB 麻酔群と M-U-C 麻酔群に分けた。麻酔薬投与後約 90 分放置し, ハロセンの呼気終末濃度が 0% になり, 循環動態が安定した後再度上述の虚血を作製した。

2・5・3 測定項目

測定項目は, バイパス遮断前後及び, 逆行性冠血流測定中の収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧, 心電図 (第 II 肢誘導), 心拍数, 冠動脈圧, バイパス血流量,

逆行性冠血流量 (RF) である。なお、側副血流量は、 $CF=RF(1-MCBP \text{ at occlusion}/0.8/MBP)$ から計算で求めた¹⁷⁾。CF: collateral flow, RF: retrograde coronary flow, MCBP at occlusion: mean coronary blood pressure at occlusion of carotid-coronary bypass. MBP: mean blood pressure.

2・6 虚血部心筋におけるミトコンドリア呼吸機能への影響 (実験 V)

麻酔法の違いにより虚血時の心筋ミトコンドリアの呼吸機能に違いがあるかをみるため¹⁸⁾、虚血部の心筋を採取し、そのミトコンドリアの呼吸機能を検討した。

2・6・1 心筋標本の採取

雑種成犬 12 頭 (体重 5-12 kg) を、麻酔法により 6 頭ずつ PB 麻酔群と M-U-C 麻酔群の 2 群に分けた。実験 1 と同様に開胸後、LAD の剝離を行った。循環動態の安定後、LAD を 30 分間結紮して完全虚血を作製した。ついで実験 III と同様に LAD 領域を虚血部位とし、LCx の支配領域を非虚血部位として、各々心筋を約 5 g 採取した。

2・6・2 ミトコンドリア調整法

採取した心筋はすばやく 0°C の生理食塩水で血液を洗い流し、0°C の調整液に入れて細切した。調整液は、180 mM KCl, 10 mM EDTA 2K, 及び 10 mM Tris に、0.5% V/W となるように牛血清アルブミンを加え、KOH で pH を 7.4 に調節したものを用いた。細切後、グライNDER を用いてさらに心筋を微細切片とし、ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。これを冷却遠心器にかけて 500×g で 5 分間遠心分離し、ガーゼを用いて残渣を除き、上清を 12,000×g で 10 分間遠心して沈澱物を得た。この沈澱物を調整液 (心筋重量 1 g 当り 0.2 ml) で洗浄し、再度 12,000×g で 10 分間遠心して得られた沈澱物をホモジナイズしたものをミトコンドリア標本とした。

2・6・3 ミトコンドリアの呼吸機能測定法

ミトコンドリアの呼吸機能測定は、酸素反応モニター (OBH-100, 大塚電子) を使用して反応液中の溶存酸素量を測ることによって行った。20 μ l のミトコンドリア懸濁液を呼吸機能測定のために用いた。反応液は、3 mM K_2HPO_4 , 1 mM EDTA 2 Na, 10 mM HEPES 及び 250 mM sucrose を KOH で pH を 7.4 にして用い、25.0°C で実験を行った。高エネルギーリン酸を作り出す過程である state 4 の測定のため、基質として 0.5 M の sodium succinate と sodium glutamate + 2 μ g/ml rotenone を用いた。数分後に酸化的リン酸化を誘起させるため (state 3), 反応液中に 250 nM の ADP 2 Na

を添加した。State 3 および 4 の酸素消費速度 (QO3 および QO4), state 3 と、state 4 の比で、呼吸鎖とリン酸化の共役の指標である呼吸調節率 [respiratory control index (RCI)] 及び、リン酸化能の指標である ADP/O 比は、呼吸曲線から計算した。ミトコンドリア懸濁液の蛋白濃度は、Lowry の方法¹⁹⁾ により測定した。

2・7 統計処理

統計処理は、Bartlett の検定にて分散に有意差がないことを確認した後、paired または、unpaired Student's t-test を用いて危険率 0.05 以下を有意差があると判定した。結果の数値は全て平均±標準誤差で表わした。

3 成績

3・1 急性冠状動脈閉塞による循環動態及び虚血心筋代謝の変動 (実験 I)

3・1・1 循環動態 (Fig. 1)

PB 麻酔と M-U-C 麻酔を比較すると、心拍数が PB 麻酔で多い ($P < 0.01$) 他は循環動態に大きな差はなかった。LAD の結紮により冠血流量は 0 ml となり、心筋心電図の ST 部分は上昇した ($P < 0.01$)。また、両麻酔とも虚血群と非虚血群の間で血圧、心拍数には、有意な差を認めなかった。

3・1・2 心筋代謝 (Fig. 2, Table 1)

虚血群と非虚血群を比較すると、いずれの麻酔時にも虚血により ATP は低下し ($P < 0.01$)、ADP は上昇した ($P < 0.01$)。AMP は PB 麻酔時においてのみ虚血により上昇した ($P < 0.01$)。この結果より ECP は虚血群で低下した ($P < 0.01$) (Fig 2)。Lactate は虚血により増加したが ($P < 0.01$)、pyruvate は有意な変化がなかった。虚血により CP が低下した ($P < 0.01$)。G 6 P, F 6 P は虚血群で増加した ($P < 0.01$)。FDP は減少傾向にあったが有意な変化を認めなかった。Glycogen は PB 麻酔で虚血により減少したが ($P < 0.05$)、M-U-C 麻酔では有意な減少は認められなかった (Table 1)。

両麻酔間で虚血の影響を比較すると、M-U-C 麻酔の方が ATP, ECP は高く ($P < 0.05$, $P < 0.01$) 保たれた。一方 ADP, AMP は低く ($P < 0.01$, $P < 0.05$) 抑えられた (Table 1, Fig. 2)。Lactate, pyruvate は PB 麻酔に比べ M-U-C 麻酔で低かった ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。虚血による F 6 P, G 6 P 及び FDP の変化は両群間で有意差がなかった (Table 1)。

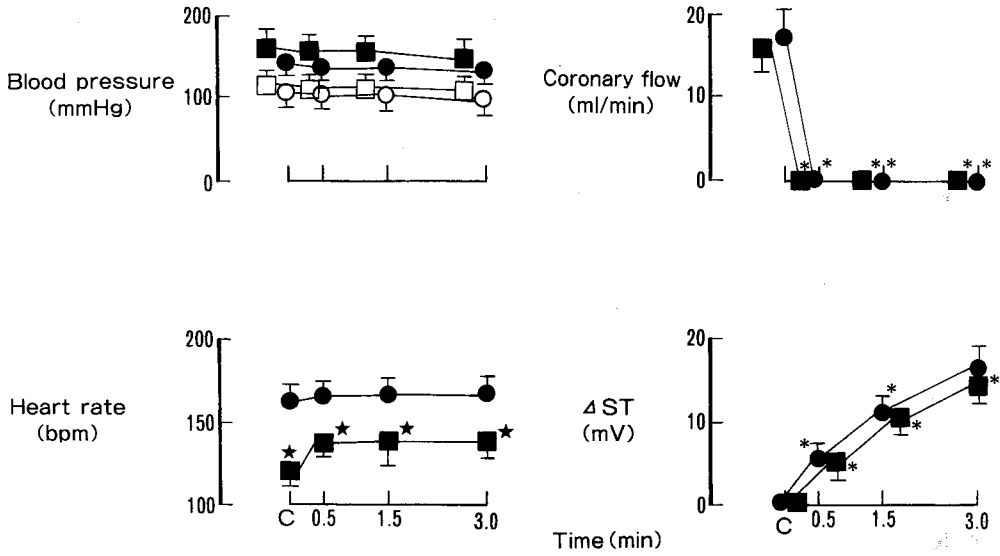


Fig. 1 Acute cardiovascular changes during coronary artery occlusion. Data are means±SEM. C: control (pre-ligation), *P<0.01 compared with control of each anesthetics and ★P<0.01 compared with pentobarbital anesthesia. ●: pentobarbital anesthesia, ■: morphine-urethane- α -chloralose anesthesia, ○: diastolic pressure under pentobarbital anesthesia, □: diastolic pressure under morphine-urethane- α -chloralose anesthesia.

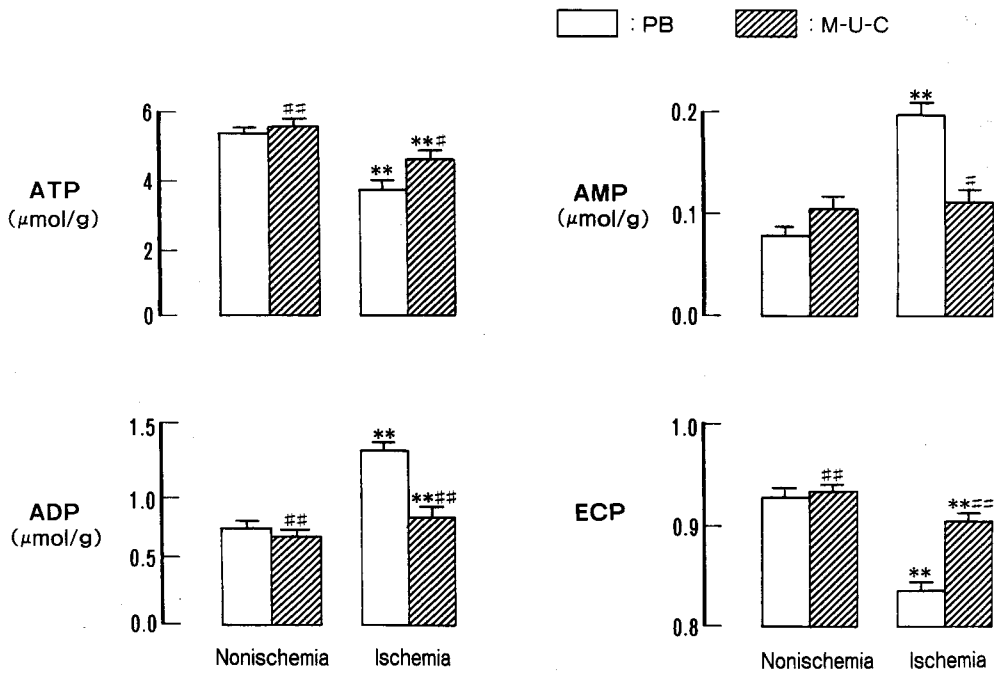


Fig. 2 Effect of pentobarbital (PB) or morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia on adenine nucleotides levels and energy charge potential (ECP) during ischemia. Data are means±SEM. #P<0.05, ##P<0.01 compared with pentobarbital, **P<0.01 compared with nonischemia.

Table 1 Effect of pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) on pyruvate, lactate, creatine phosphate (CP), hexose phosphate and glycogen levels in ischemic myocardium

	n	Pyruvate	Lactate	CP	G6P	F6P	FDP	Glycogen
<i>PB</i>								
Nonischemia	6	0.072 \pm 0.007	1.678 \pm 0.305	5.320 \pm 0.590	0.168 \pm 0.026	0.029 \pm 0.010	0.085 \pm 0.011	36.42 \pm 5.46
Ischemia	6	0.090 \pm 0.007	12.075 \pm 0.776**	1.163 \pm 0.342**	1.374 \pm 0.271**	0.311 \pm 0.070**	0.102 \pm 0.022	17.00 \pm 4.39*
<i>M-U-C</i>								
Nonischemia	6	0.045 \pm 0.008	2.691 \pm 0.394	5.113 \pm 0.460	0.371 \pm 0.083	0.058 \pm 0.018	0.106 \pm 0.018	38.59 \pm 2.21
Ischemia	6	0.048 \pm 0.005**	9.523 \pm 0.835**	1.546 \pm 0.215**	1.531 \pm 0.151**	0.351 \pm 0.044**	0.069 \pm 0.009	30.22 \pm 5.14

Data are means \pm SEM (μ moles/g wet tissue, μ moles glucose equivalents/g wet tissue glycogen).

*P<0.05, **P<0.01 compared with nonischemia, +P<0.05, **P<0.01 compared with pentobarbital

3.2 虚血心筋代謝に及ぼす心拍数の影響 (実験II)

3.2.1 循環動態

本実験ではM-U-C麻酔下に心拍数が実験IのPB麻酔群の平均心拍数(167bpm)と同じになるように心房ペースングを行った。M-U-C麻酔下に心房ペースングを行った際の収縮期血圧は168 \pm 10mmHg, 拡張期血圧は115 \pm 9mmHg, LAD血流量は15 \pm 4ml/minであり, 実験IのPB麻酔群, M-U-C麻酔群と比較して各々有意な差を認めなかった。

3.2.2 心筋代謝 (Table 2)

M-U-C麻酔下に心房ペースングを行った本実験において虚血群と非虚血群を比較すると, 虚血群ではATPとCPが減少し(P<0.01), 一方ADP, AMP及びlactateは増加した(P<0.01)。実験IのM-U-C麻酔の虚血群と比較すると, 本実験の虚血群ではATP, ECPが低下傾向にあるものの有意な差はなかった。一方, 平均心拍数が等しい本実験の虚血群と実験IのPB

麻酔の虚血群とを比較すると, ECPは実験IのPB麻酔において0.836 \pm 0.006, 本実験においては0.862 \pm 0.004であり, ATPとともに本実験の虚血群で高く(P<0.01), AMPは低かった(P<0.01)。CPとlactateには有意な差が認められなかった。一方, 本実験の非虚血群と実験IのPB麻酔時の非虚血群との間には, 心筋代謝に有意な差はなかった。

3.3 虚血心筋代謝に及ぼす自律神経の影響(実験III)

3.3.1 循環動態の変化

PB麻酔では星状神経節を摘出すると心拍数が152 \pm 6bpmから110 \pm 7bpmへ, 収縮期血圧が142 \pm 4mmHgから133 \pm 7mmHgへ, 拡張期血圧が103 \pm 2mmHgから98 \pm 3mmHgへとともに減少したが, 有意(P<0.01)な変化は心拍数だけであった。M-U-C麻酔でも, 星状神経節摘出により心拍数が119 \pm 3bpmから108 \pm 5bpmへ, 収縮期血圧が138 \pm 4mmHgから132 \pm 4mmHgへ, 拡張期血圧が97 \pm 4mmHgから

Table 2 Effect of pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) with atrial pacing on changes in adenine nucleotides, creatine phosphate (CP) and lactate levels during ischemia

	n	ATP	ADP	AMP	CP	Lactate
<i>PB</i>						
Nonischemia	6	5.377 \pm 0.026	0.747 \pm 0.039	0.078 \pm 0.008	5.320 \pm 0.590	1.516 \pm 0.328
Ischemia	6	3.701 \pm 0.168**	1.316 \pm 0.042**	0.193 \pm 0.012**	1.163 \pm 0.342**	12.075 \pm 0.856**
<i>M-U-C with pacing</i>						
Nonischemia	6	5.390 \pm 0.091	0.749 \pm 0.035	0.125 \pm 0.024	5.205 \pm 0.049	1.666 \pm 0.686
Ischemia	6	4.768 \pm 0.094****	1.373 \pm 0.076****	0.187 \pm 0.010***	2.032 \pm 0.324**	11.768 \pm 1.028**

Myocardial tissue sample was taken just before (nonischemia) or 3 min after coronary artery ligation (ischemia). Data are means \pm SEM (μ moles/g wet tissue).

*P<0.05, **P<0.01 compared with nonischemia, ***P<0.01 compared with pentobarbital.

94±4 mmHg へと変化したが有意な変化ではなかった。一方迷走神経を離断すると、収縮期血圧がPBでは149±3 mmHgから161±4 mmHgへ、M-U-Cでは139±4 mmHgから148±4 mmHgへと上昇した(P<0.01, P<0.05)。心拍数はM-U-C麻酔では108±9 bpmから173±6 bpmへと増加(P<0.01)がみられたが、PB麻酔では増加傾向しかみられなかった。

3・3・2 心筋代謝 (Table 3, Fig. 3)

虚血部と非虚血部を比較すると、いずれの条件下でも虚血部でATPが減少した(P<0.01)。しかし、その減少の程度は、実験IのPB麻酔やM-U-C麻酔に比べて、星状神経摘出を行った際には軽度であり、また逆に迷走神経を離断した際には大きくなった(Table 3)。ECPは、いずれも虚血部において低下した(P<0.05または0.01)。ECPの減少の程度は、両麻酔時ともに迷走神経離断した群の方が星状神経摘出した群より大きかった(P<0.01)(Fig. 3)。Lactateは両麻酔とも迷走神経離断により、虚血部で上昇した(P<

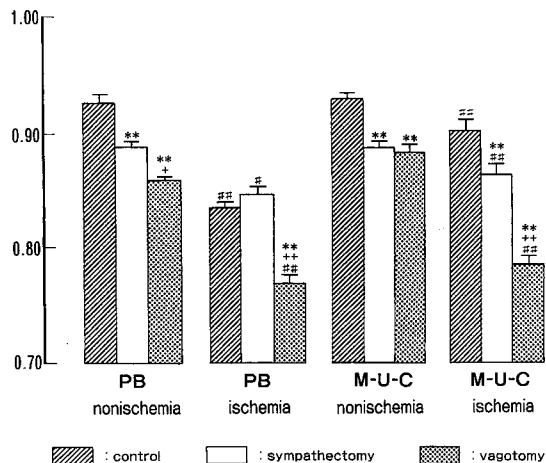


Fig. 3 Effect of sympathectomy and vagotomy on energy charge potential with pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia. Data are means \pm SEM. **P<0.01 compared with control, +P<0.05, ++P<0.01 compared with sympathectomy, #P<0.05, ##P<0.01 compared with nonischemia in each anesthesia.

Table 3 The effect of pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) with sympathectomy or vagotomy on changes of adenine nucleotide, creatine phosphate (CP) and lactate levels during myocardial ischemia.

	n	ATP	ADP	AMP	CP	Lactate
PB Nonischemia						
Control	6	5.377 \pm 0.023	0.747 \pm 0.039	0.078 \pm 0.008	5.320 \pm 0.590	1.516 \pm 0.328
Sympathectomy	6	5.165 \pm 0.196	1.005 \pm 0.30**	0.237 \pm 0.013**	4.576 \pm 0.528	3.100 \pm 0.408*
Vagotomy	7	4.922 \pm 0.097**	1.322 \pm 0.112**+	0.291 \pm 0.038**	1.784 \pm 0.324**++	6.851 \pm 0.587**++
PB Ischemia						
Control	6	3.701 \pm 0.168	1.316 \pm 0.042	0.193 \pm 0.012	1.163 \pm 0.342##	12.075 \pm 0.856##
Sympathectomy	6	4.353 \pm 0.249##	1.183 \pm 0.093	0.278 \pm 0.030*	1.742 \pm 0.205##	6.629 \pm 1.504**+.
Vagotomy	7	3.436 \pm 0.081**++##	0.924 \pm 0.078**++##	0.809 \pm 0.073**++	1.921 \pm 0.170	15.003 \pm 0.527**++##
M-U-C Nonischemia						
Control	6	5.560 \pm 0.085	0.672 \pm 0.021	0.103 \pm 0.010	5.113 \pm 0.460	2.691 \pm 0.394
Sympathectomy	6	5.124 \pm 0.062**	0.982 \pm 0.025*	0.219 \pm 0.023**	3.213 \pm 0.343**	3.440 \pm 0.503
Vagotomy	7	5.168 \pm 0.214	1.056 \pm 0.116**	0.264 \pm 0.013**	2.283 \pm 0.342++	5.599 \pm 0.351**++
M-U-C Ischemia						
Control	6	4.523 \pm 0.232	0.828 \pm 0.045	0.109 \pm 0.016	1.546 \pm 0.215##	9.523 \pm 0.835##
Sympathectomy	6	4.590 \pm 0.117##	1.194 \pm 0.040**+.	0.281 \pm 0.017**	2.273 \pm 0.254#	6.505 \pm 0.637**+.
Vagotomy	7	3.568 \pm 0.176**++##	0.948 \pm 0.093+	0.395 \pm 0.018**++##	1.689 \pm 0.267	13.993 \pm 0.638**++##

Myocardial tissue sample was taken just before (nonischemia) or 3 min after coronary artery ligation (ischemia).

Data are means \pm SEM (μ moles/g wet tissue). *P<0.05, **P<0.01 compared with control, +P<0.05, ++P<0.01 compared with sympathectomy and #P<0.05, ##P<0.01 compared with nonischemia in each anesthetics.

0.01). その上昇の程度は、実験 I の虚血群と比べ PB 麻酔、M-U-C 麻酔とも高かった ($P < 0.05$, $P < 0.01$). 星状神経節摘出時でも PB 麻酔、M-U-C 麻酔とも lactate は虚血部で上昇 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) を示したが、その上昇の程度は実験 I の虚血群での上昇に比べ抑えられた ($P < 0.01$, $P < 0.05$). PB 麻酔と M-U-C 麻酔では、星状神経節摘出、または迷走神経離断時における lactate の上昇には、有意な差がなかった。CP は星状神経節摘出を行った群では、PB 麻酔、M-U-C 麻酔とも虚血部で低下 ($P < 0.01$, $P < 0.05$) を示したが、迷走神経を離断した群では、非虚血部において星状神経節摘出群よりも低かった ($P < 0.01$) ため、虚血による CP の低下は有意でなかった (Table 3).

3・4 冠側副循環に及ぼす影響 (実験 IV) (Table 4, Fig. 4)

平均体血圧は PB 麻酔、M-U-C 麻酔とも、ハロセン麻酔に比べ低下した ($P < 0.05$). 心拍数は、ハロセン麻酔に比べて M-U-C 麻酔では減少し ($P < 0.01$), PB 麻酔では増加した ($P < 0.01$). バイパスの血流量、バイパス遮断時の冠動脈圧は有意な変化を示さなかった。PB 麻酔は、ハロセン麻酔と比べ平均冠動脈圧は低下した ($P < 0.01$) (Table 4). ハロセン麻酔に比べ PB 麻酔で逆行性の冠血流量、側副血流は低下した ($P < 0.01$, $P < 0.05$). 一方 M-U-C 麻酔では有意な変化はないものの増加傾向にあった。PB 麻酔と M-U-C 麻酔を比較すると、実験 I と同様に心拍数は M-U-C 麻酔で低かった ($P < 0.01$). M-U-C 麻酔で逆行性冠血流量、側副血流は、高かった ($P < 0.01$, $P < 0.05$) (Fig. 4).

3・5 虚血部心筋におけるミトコンドリア呼吸機能 (実験 V) (Table 5)

ミトコンドリア懸濁液の蛋白濃度は、20-40 mg/ml であった。ミトコンドリアの呼吸機能は、非虚血部と

虚血部を比較すると、両麻酔とも、基質がグルタミン酸の時 RCI, ADP/O, QO3 は虚血部で低かった ($P < 0.05$ または 0.01). また、PB 麻酔では、QO4 は虚血部で高かった ($P < 0.05$). 基質がコハク酸の場合、PB 麻酔では虚血部で RCI, ADP/O, QO3 が低かった ($P < 0.05$). M-U-C 麻酔では、RCI, ADP/O が虚血部で

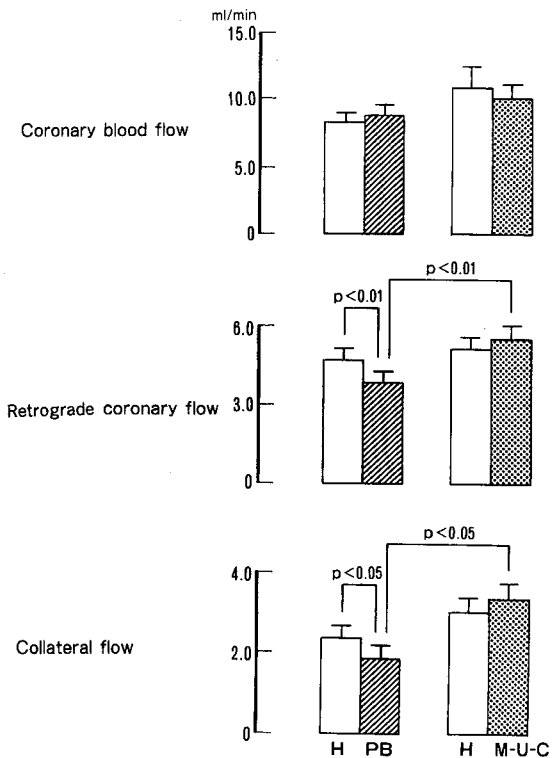


Fig. 4 Effects of pentobarbital (PB) or morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia on coronary blood flow, reversed coronary flow and collateral flow. H: halothane anesthesia. Collateral flow = Retrograde coronary flow \times (1-MCBP at occlusion/0.8/MBP)

Table 4 Hemodynamic values of carotid-coronary bypass dogs under pentobarbital (PB) or morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia.

	MBP (mmHg)	HR (bpm)	MCBP (mmHg)	MCBP at occlusion (mmHg)
Control	114.3 \pm 5.3	130.0 \pm 4.0	100.7 \pm 6.0	33.1 \pm 1.6
M-U-C	94.3 \pm 5.0*	115.4 \pm 3.2***	84.3 \pm 5.9	28.1 \pm 3.0
Control	112.1 \pm 8.2	120.4 \pm 6.7	95.4 \pm 5.1	44.4 \pm 4.1
PB	107.9 \pm 4.7*	153.6 \pm 3.4**	71.9 \pm 3.5**	35.9 \pm 7.3

Data are means \pm SEM. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with control, *** $P < 0.01$ compared with PB.

MBP = mean blood pressure. MCBP = mean coronary artery blood pressure.

MCBP at occlusion = MCBP at carotid-coronary bypass occlusion.

Table 5 Mitochondrial respiration changes caused by 30 min of LAD ligation under pentobarbital (PB) and morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia.

	n	substrate	QO3	QO4	RCI	ADP/O
<i>PB</i>						
Nonischemia	6	glutamate	89.0±18.2	5.0±0.6	18.0±2.3	3.04±0.12
Ischemia	6	glutamate	58.0±7.0*	7.6±1.3*	8.4±0.9**	2.77±0.07**
Nonischemia	6	succinate	191.0±26.3	58.0±9.2	3.4±0.2	1.80±0.05
Ischemia	6	succinate	148.4±20.4*	55.1±9.4	3.0±0.3*	1.66±0.03*
<i>M-U-C</i>						
Nonischemia	6	glutamate	81.4±9.7	6.3±0.4	12.9±1.4	2.90±0.25
Ischemia	6	glutamate	54.2±4.0*	6.4±0.5	8.7±0.7*	2.69±0.24*
Nonischemia	6	succinate	174.6±18.4	49.9±4.8	3.5±0.2	1.80±0.07
Ischemia	6	succinate	158.4±13.5	55.3±6.1	3.0±0.3	1.63±0.11

Data are means±SEM.

*P<0.05, **P<0.01 compared with nonischemia

低かったが、有意差はなかった (Table 5). 両麻酔間で比較すると、基質がグルタミン酸の時、非虚血部に対する虚血部の RCI の割合は、M-U-C 麻酔で 75.0±10.7% であり、PB 麻酔で 48.2±3.8% であり M-U-C 麻酔で高かった (P<0.05). また QO4 の割合は PB 麻酔で 153.3±20.0%, M-U-C 麻酔で 103.7±10.4% であり、PB 麻酔で高かった (P<0.05). しかし、ADP/O の割合は PB 麻酔で 91.7±1.7%, M-U-C 麻酔で 92.2±3.1% と有意な差はなかった。基質がコハク酸の場合は、両麻酔間に有意な差は認められなかった。

4 考 察

4-1 PB 麻酔と M-U-C 麻酔の急性冠状動脈閉塞による心筋代謝の違い

M-U-C 麻酔では PB 麻酔に比べ、虚血時に ATP や CP の高エネルギーリン酸化合物が有意に高く保たれ、ADP, AMP の上昇が有意に低く抑えられていた。また、ECP は M-U-C 麻酔で有意に高かった。虚血時には、心筋収縮のためにエネルギーを嫌氣的糖代謝で補おうとするために糖代謝が亢進し、その結果、心筋のグリコーゲンの分解、乳酸の蓄積が起ると言われている⁸⁾。今回の 3 分間の冠状動脈完全閉塞実験において、M-U-C 麻酔では PB 麻酔に比べグリコーゲンの分解、乳酸の蓄積は有意に低く抑えられていた。これらの結果より、M-U-C 麻酔は PB 麻酔に比べ、心筋に対する虚血の影響を軽度抑えるといえる。

4-2 循環動態の差が虚血心筋の代謝に及ぼす影響

実験 I より両麻酔時の循環動態で差があるのは、心拍数のみであった。心拍数の増加は心筋の酸素需要を

増加させ心筋虚血を悪化させる。したがって実験 II では、PB 麻酔での ATP, CP 減少, ECP の低下が、心拍数の増加に起因するか否かを検討した。しかし M-U-C 麻酔で心房ペースングを行っても、実験 I の M-U-C 麻酔のみの時と比べると虚血群の ECP は低下したものの、PB 麻酔の虚血群に比べた場合は有意に高かった。以上より、両麻酔の虚血心筋の代謝に及ぼす影響は心拍数の違いだけではないことが明らかになった。

4-3 自律神経系が虚血心筋代謝に及ぼす影響

PB 麻酔で心拍数が増加するのは、PB の迷走神経遮断作用によると考えられている²⁰⁾。したがって実験 III においては、両麻酔時の心筋代謝の相違に自律神経がどの様に関与しているかを検討した。その結果、①星状神経節を摘出すると、虚血部の ATP の減少、AMP の増加が軽減される。②迷走神経を離断すると虚血部の ATP の減少、AMP の増加が増大する (Table 3)。③星状神経節摘出または、迷走神経離断により両麻酔間で虚血部の ATP 含量に差がみられなくなることがわかった (Table 3)。これは、両麻酔の虚血心筋の代謝に対する影響の差には、自律神経系が大きく関与していることを示している。実際、過去の報告においても、交感神経の抑制または、迷走神経刺激が心筋に対する虚血の影響を抑制すると言われており^{16,21-23)}、これは自律神経系のバランスが虚血心筋に大きな影響を与えることを意味する。今回の実験においても、星状神経節摘出により PB 麻酔の虚血心筋代謝への影響が軽減され、一方迷走神経離断により M-U-C 麻酔の虚血による影響を軽減する作用が認められなくなった。これは PB に迷走神経遮断作用があり²⁰⁾、M-U-C 麻酔の中で

はモルヒネに迷走神経刺激作用があることが一因と考えられる。迷走神経の刺激は心室の電氣的安定を増加し、心拍数を低下させ、冠状動脈の血管抵抗を減少させると報告されている^{16,22-24)}。これらの迷走神経による作用は心拍数の減少には依存しないと言われている¹⁶⁾。このことは、今回著者らがM-U-C麻酔においてペーシングを行った群においても、PB麻酔より虚血心筋のATPを高く維持したことと一致する。また、モルヒネは、交感神経終末よりのカテコラミン放出を抑制すると言われている^{25,26)}。このことからカテコラミンによる虚血心筋の嫌氣的代謝の増強²⁷⁻²⁹⁾が抑制されたことも考えられる。

実験I, IIIの非虚血群を比較すると、いずれの麻酔下でも実験IIIの方がATPは減少傾向にあり、一方ADP, AMPは上昇傾向にあった。この原因としては、星状神経節摘出、迷走神経離断による手術侵襲の増加、循環動態の急激な変動、さらには非虚血部の心筋の採取が虚血部の心筋の採取の後に行われたことなどが心仕事量を増し、嫌氣的代謝を亢進した一因と考えられる。

4・4 逆行性の冠血流

逆行性の冠血流量、側副血行路の血流量は、M-U-C麻酔と比較してPB麻酔で有意に減少した。これは、M-U-C麻酔ではPB麻酔に比較して虚血時に側副血流が多いことを意味し、虚血の程度の軽減の一因と考えられた。なぜこのような差が両麻酔間で生じたかは明かではない。しかし心拍数の増加は冠状動脈を周囲から圧迫し、冠血流を妨げることが知られており^{30,31)}、これがPB麻酔での側副血行の血流量の減少の一因となったことが考えられる。またモルヒネは、虚血心筋において虚血部の血流量を不変または、増加させる³²⁾ことも関与していると思われる。側副血行路の血流量は、平均3.72 ml/min(体重12~20 kg)と言われている¹⁷⁾。本研究において、著者らの得た側副血行路の血流は、 2.67 ± 0.89 ml/minとやや少ない傾向にあった。これは、実験に用いたイヌの平均体重が8.2 kgと小型であったためと思われる。

4・5 虚血の心筋ミトコンドリアの呼吸機能へ及ぼす影響

ミトコンドリアの呼吸機能を調べるにあたって、虚血時間を心筋の代謝実験のときよりも長くとした。心筋代謝においては、3分間以内の虚血でも心内臓側心筋では変化が現われる⁸⁾。これに対して、形態学的に虚血後のミトコンドリアに変化がみられるのは虚血後30~40分であり³³⁾、ミトコンドリアの呼吸機能が影響を受ける

には約30分~1時間の虚血を必要とする³⁴⁾と言われていることによる。

一般に心筋のミトコンドリアの呼吸機能は虚血によりstate 4が増加し、ADP/O比は不変または減少で、RCI, state 3は低下すると言われている^{33,34)}。本研究においても同様な結果が得られた。ミトコンドリアの電子伝達系において、グルタミン酸を基質に用いた際に働く酵素(NADH-CoQ reductase, complex I)は、60分間の虚血で活性が39%にまで低下する。これに対して、コハク酸を基質に用いた際に働く酵素(succinate-CoQ reductase, complex II)は、60分間の虚血でも活性が100%に保たれると言われている³⁴⁾。本研究においても、コハク酸を基質にした場合には、両麻酔とも虚血によるミトコンドリアの呼吸機能の低下が少なく、両麻酔間に有意差が認められなかった。これに対しグルタミン酸を基質とした場合には両麻酔とも虚血の影響を強く受けたが、M-U-C麻酔の変化がPB麻酔の変化に比べ有意に少なかった。これは、虚血に弱いとされるcomplex Iの酵素に対して、M-U-C麻酔ではPB麻酔に比べ、虚血の程度が少ないために保護的に働いたためと考えられる。また、PBがミトコンドリアの電子伝達系を阻害する³⁵⁾ことも関与している可能性がある。これらのことは、PB麻酔とM-U-C麻酔には、虚血後3分における心筋代謝に差があるばかりではなく、虚血後30分経過した際のミトコンドリアの呼吸機能にも差のあることを示している。

以上、PB麻酔とM-U-C麻酔は循環動態に異なる影響を及ぼすだけではなく、自律神経系、冠側副循環、ミトコンドリアの呼吸機能などを介して虚血心筋の代謝に異なった影響を及ぼすことが明らかとなった。以上のことより動物実験において、急性の心筋虚血の実験を行う場合には、麻酔薬や麻酔法の選択に十分な考慮がなされるべきである。また異なった麻酔薬や麻酔法を用いた実験の結果を比較する場合には、それらの影響について十分に認識しておく必要があると考える。

5 要 約

イヌを用いて急性冠状動脈閉塞により心筋虚血を作製し、その代謝に麻酔法の違いがどのような影響を与えるかを検討した。

本研究の結論として

① PB麻酔とM-U-C麻酔では、虚血心筋の代謝に差があり、PB麻酔でより虚血の影響が強く現われた。

② M-U-C麻酔に心房ペーシングを行い心拍数を

PB麻酔と同じにしたところ、ATP、ECPの減少はM-U-C麻酔よりも増大したが、PB麻酔に比較するとその減少は有意($P < 0.01$)に抑えられた。

③ 虚血心筋の代謝に対して迷走神経優位な状態では虚血を軽減するように、一方交感神経優位な状態ではこれを増大するように影響すると考えられた。

④ 両麻酔における逆行性の冠血流量を測定した結果、虚血部への冠側副循環はPB麻酔の方がM-U-C麻酔より有意($P < 0.05$)に少なかった。

⑤ 虚血後30分における虚血部心筋のミトコンドリアの呼吸機能は、PB麻酔がM-U-C麻酔に比べて有意($P < 0.05$)に抑制した。

以上のことより、PB麻酔はM-U-C麻酔と比較して、虚血部の高エネルギーリン酸化化合物の消費を増し、産生を減ずるように働くことが明らかになった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました札幌医科大学麻酔学講座、並木昭義教授に深謝致します。また、本研究遂行にあたり直接御指導賜りました旭川医科大学薬理学講座、安孫子保教授、市原和夫助教授に深謝し、終始実験に御協力を頂きました、旭川医科大学薬理学講座、大見広規助手をはじめとする教室員諸氏、札幌医科大学麻酔学講座教室員諸氏に深く感謝します。さらに実験を行うにあたり色々なご配慮を頂いた市立旭川病院麻酔科科長、真弓享久先生に感謝致します。また、実験に協力してくれた札幌医科大学麻酔学教室、野月笑美子嬢に感謝致します。

References

- Alper, W.H. and Flacke, W.: The peripheral effects of anesthetics. *Annu. Rev. Pharmacol.* **9**, 273-296 (1969).
- Brown, R. V. and Hilton, J. G.: The effectiveness of baroreceptor reflexes under different anesthetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **118**, 198-203 (1956).
- Van Ciffer, R. L., Flanklin, D. L. and Rushmer, R. F.: Left ventricular dynamics in dogs during anesthesia with alpha-chloralose and sodium pentobarbital. *Am. J. Cardiol.* **13**, 349-354 (1964).
- Shabetai, R., Fowler, N. O. and Hurlburt, O.: Hemodynamic studies of dogs under pentobarbital and morphine chloralose anesthesia. *J. Surg. Res.* **3**, 263-267 (1963).
- Ruffy, R., Lovelace, D. E., Knoebel, S. B. and Zipes, D. P.: Influence of secobarbital and α -chloralose, and of vagal and sympathetic interruption, of left ventricular activation after acute coronary artery occlusion in the dog. *Circ. Res.* **48**, 884-894 (1981).
- Olmsted, F. and Page, I. H.: Hemodynamic changes in dogs caused by sodium pentobarbital anesthesia. *Am. J. Physiol.* **210**, 817-820 (1966).
- Morrison, J. L., Walker, H. A. and Richardson, A. P.: The effect of pentobarbital on the response of cardiovascular system of dogs to epinephrine, acetylcholine and tilting. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **82**, 53-62 (1950).
- Ichihara, K. and Abiko, Y.: Difference between endocardial and epicardial utilization of glycogen in the ischemic heart. *Am. J. Physiol.* **229**, 1585-1589 (1975).
- Bergmeyer, H. U.: Methods of enzymatic analysis. Academic Press, New York, 1464-2110 (1974).
- Seifter, S., Dayton, S., Novic, B. and Muntwyler, E.: The estimation of glycogen with anthrone reagent. *Arch. Biochem. Biophys.* **25**, 191-200 (1950).
- Atkinson, D. E. and Walton, G. M.: Adenosine triphosphate conservation in metabolic regulation. *J. Biol. Chem.* **242**, 3239-3241 (1967).
- Spriggs, T. L. B. and Stockham, M. A.: Urethane anesthesia and pituitary-adrenal function in the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* **16**, 603-610 (1964).
- Spriggs, T. L. B.: The effects of anesthesia induced by urethane or phenobarbitone upon the distribution of peripheral catecholamines in the rat. *Br. J. Pharmacol.* **24**, 752-758 (1965).
- Laubie, M., Schmitt, H. and Vincent, M.: Vagal bradycardia produced by microinjections of morphine-like drugs into the nucleus ambiguus in anesthetized dogs. *Eur. J. Pharmacol.* **59**, 287-291 (1979).
- Urthaler, F., Isobe, J. H. and James, T. N.: Direct and vagally mediated chronotropic effects of morphine studied by selective perfusion of the sinus node of awake dogs. *Chest* **68**, 222-228 (1975).
- Myers, R. W., Pearlman, A. S., Hyman, R. M., Goldstein, R. A., Kent, K. M., Goldstein, R. E. and Epstein, S. E.: Beneficial effects of vagal stimulation and bradycardia during experimental acute myocardial ischemia. *Circulation* **49**, 943-947 (1974).

17. Wyatt, D., Lee J. and Downey, J. M.: Determination of coronary collateral flow by a load line analysis. **Circ. Res.** **50**, 663-670 (1982).
18. Rouslin, W. and Ranganathan, S.: Impaired function of mitochondrial electron transfer complex I in canine myocardial ischemia: Loss of flavin mononucleotide. **J. Mol. Cell. Cardiol.** **15**, 537-542 (1983).
19. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. and Randall, R. J.: Protein measurement with the folin phenol reagent. **J. Biol. Chem.** **193**, 265-275 (1951).
20. Lindmar, R., Löffelholz, K. and Weide, W.: Inhibition by pentobarbital of the acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic neuron of the heart. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **210**, 166-173 (1979).
21. Sakai, K. and Abiko, Y.: A neural factor involved in increase of the glycogen phosphorylase activity after coronary ligation in both ischemic and nonischemic areas of the dog heart. **Circ. Res.** **51**, 733-742 (1982).
22. Corr, P. B. and Gillis, R. A.: Role of vagus nerves in the cardiovascular changes induced by coronary occlusion. **Circulation** **49**, 86-97 (1974).
23. Kent, K. M., Smith, E. R., Redwood, D. R. and Epstein, S. E.: Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influence of heart rate and vagal stimulation. **Circulation** **47**, 291-298 (1973).
24. Kolman, B. S., Verrier, R. L. and Lown, B.: The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle. **Circulation** **52**, 578-585 (1975).
25. Laubie, M., Schmitt, H., Canellas, J., Roquebert, J. and Demichel, P.: Centrally mediated bradycardia and hypotension induced by narcotic analgesics: dextromoramide and fentanyl. **Eur. J. Pharmacol.** **28**, 66-75 (1974).
26. Laubie, M., Schmitt, H., Vincent, M. and Remona, C.: Central cardiovascular effect of morphinomimetic peptides in dogs. **Eur. J. Pharmacol.** **46**, 67-71 (1977).
27. Maroko, P. R., Kjekshus, J. K., Sobel, B. E., Watanabe, T., Covell, J. W., Ross, J., Jr. and Braunwald, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. **Circulation** **43**, 67-82 (1971).
28. Norris, R. M., Smith, H. J., Singh, B. N., Nisbet, H., John, M. B. and Hurley, P. J.: The effects of isoprenaline on epicardial ST-segment elevation, lactate production, and myocardial blood flow following coronary artery ligation. **Cardiovasc. Res.** **9**, 770-778 (1975).
29. Lesch, M.: Inotropic agents and infarct size. Theoretical and practical considerations. **Am. J. Cardiol.** **37**, 508-513 (1976).
30. Raff, W. K., Kosche, F. and Lochner, W.: Extravascular coronary resistance and its relation to microcirculation. **Am. J. Cardiol.** **29**, 598-603 (1972).
31. Russell, R. E., Chagrasulis, R. W. and Downey, J. M.: Inhibitory effect of cardiac contraction on coronary collateral blood flow. **Am. J. Physiol.** **233**, H541-H546 (1977).
32. 古谷幸雄, 田中 聡, 横山修子, 長柄光子, 大江容子, 藤田昌雄: 虚血心の心筋組織血流量に及ぼすモルヒネ麻酔及びタラモナール麻酔の影響. **麻酔** **31**, 145-152 (1982).
33. Jennings, R. B. and Ganote, C. E.: Structural changes in myocardium during acute ischemia. **Circ. Res. (Suppl. III)** **35**, III-156-III-172 (1974).
34. Rouslin, W.: Mitochondrial complexes I, II, III, IV and V in myocardial ischemia and autolysis. **Am. J. Physiol.** **244**, H743-H748 (1983).
35. Chance, B. and Hollunger, G.: Inhibition of electron and energy transfer in mitochondria. **J. Biol. Chem.** **278**, 418-431 (1963).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学麻酔学講座 藤田 智