慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	全身麻酔と自律神経機能の変化： 心拍変動変化からみた前投薬硫酸アトロピンと揮発性吸入麻酔薬セボフルランの影響
Sub Title	
Author	中塚, 逸央(Nakatsuka, Itsuo) 武田, 純三(Takeda, Junzo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.T101- T109
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030601-0101

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・80(2)：T101～T109，2003

学位論文

全身麻酔と自律神経機能の変化－心拍変動変化からみた前投薬硫酸アトロピンと揮発性吸入麻酔薬セボフルランの影響－

慶應義塾大学医学部麻酔学教室
（指導：武田純三教授）
中塚逸央（なかつか いつお）

（平成14年11月29日受付）

Key Word： heart rate variability, sevoflurane, atropine

全身麻酔の目的の一つに有害反射の抑制がある．手術操作に伴う侵害刺激に対する，自律神経系の過度な反射によって生じる様々な生体反応を抑制することが目的である．交感神経系の反応としては血圧や心拍数の上昇があり，心筋虚血のある症例では重篤な結果を生じやすい．一方，腹腔内や胸腔内操作に伴って副交感神経系の反応が増強される場合があり，極端な徐脈や心停止を生じる可能性もある．安全な全身麻酔管理を行うために，麻酔前投薬の硫酸アトロピンや揮発性麻酔薬によって有害反射の抑制を行うが，その作用については定量的な解析は行われてこなかった．

硫酸アトロピンはムスカリンレセプターにおいてアセチルコリンと拮抗することにより，副交感神経を遮断する．その用法として唾液，気道分泌の抑制や副交感神経反射の抑制があり，麻酔前投薬として用いられる理由である．しかし，成人において麻酔前投薬として用いられる通常量（0.5 mg）では副交感神経反射は抑制できないとも報告されている[1]．

一方，揮発性麻酔薬による自律神経系の抑制の程度については定量化が難しく，定性的な検討のみが行われてきた．このため，臨床麻酔においては交感神経系の抑制は血圧低下や心拍数減少などの循環系の反応をもとに評価されることが多いが，副交感神経系が同時に抑制された場合には作用が拮抗するため，交感神経系と独立して定量化することは困難であった．

一拍ごとの心拍のゆらぎ，つまり心拍変動は自律神経系と密接な関係があることから，そのスペクトル解析が自律神経系の評価に導入され，連続的かつ非侵襲的に定量化することが可能となった．特に，循環器領域で虚血性心疾患の病態を検討する際に，自律神経機能の変動が大きな意義を持つことが本法によって解明され，心拍変動解析の臨床的意義が示されている[2]．スペクトル解析によると，心拍変動の高周波数成分（0.15-0.4 Hz）には副交感神経系が関与し，低周波数成分（0.04-0.15 Hz）には交感神経，副交感神経の両者が関与しているといわれる．つまり，各周波数成分を求めることで交感神経ならびに副交感神経機能の定量的評価が可能となる[3~5]．

さらに，呼吸運動は副交感神経系を介し，心拍変動の主に高周波数成分に影響する．つまり，呼吸運動という入力に対する副交感神経性の出力が心拍変動の高周波数成分といえる．それゆえ無呼吸による副交感神経系への入力の低下は高周波数成分の低下をもたらし，その程度をみることで副交感神経系の抑制の程度を間接的に推量可能と考えられる．

本研究では，麻酔中の有害反射防止の効果を検討するため，麻酔前投薬としての硫酸アトロピンと，揮発性麻酔薬の一つであるセボフルランの自律神経系に与える作用を，心拍変動を用いて検討した．特に，セボフルラン麻酔下では，無呼吸にすることによる心拍変動の変化か

本論文は，Nakatsuka I, Ochiai R, Takeda J：Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia：effects of respiration and depth of anesthesia. J Clin Anesth 14：196-200, 2002の一部，および中塚逸央，落合亮一，武田純三：前投薬量の硫酸アトロピンが心拍変動に与える影響．日本臨床生理学会雑誌32：307-311, 2002の一部を含む．

ら副交感神経系の評価を行った[6].

対象と方法

1. 対象

循環系，特に心電図異常がなく，全身状態の良好（ASA physical status I-II）な成人全身麻酔予定手術患者を対象とし，研究1では18名，研究2では7名について検討した（第1表，第2表）．患者にはあらかじめ本研究の趣旨を説明し，同意を得た．

2. 方法

症例は手術前夜より禁食とし，術前に鎮静薬・鎮痛薬ならびに循環系に影響を与える薬剤は投与しなかった．

1）研究1：

測定は，硫酸アトロピン筋注前（Pre-Atropine：対照値）と，硫酸アトロピン0.5 mgの筋注30分後（Post-Atropine）に行った．測定項目は，100連続の心電図RR間隔，非観血的動脈圧および呼吸数で，安静仰臥位で測定を行った．心拍データは右鎖骨下と左前胸部の位置に貼付した心電図電極から，GMS社製心拍データ収集装置SRRMEMOを用い，心拍変動解析用の心電図信号を1msecの精度で記録した．

2）研究2：

麻酔前投薬として，手術室入室90分前にラニチジン150 mgを内服投与した．麻酔の導入はチオペンタール4 mg/kgで行い，スキサメトニウム1 mg/kg静注後，気管挿管をした．全身麻酔の維持には亜酸化窒素67%，酸素33%とセボフルラン2%を吸入した．麻酔中は人工呼吸を行い，換気回数を毎分15回とし，終末呼気二酸化炭素分圧が30-35 mmHgに維持されるよう一回換

第1表　患者背景（研究1）

患者No.	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	性別（M/F）	疾　患
1	30	154	54	F	子宮筋腫
2	40	149	46	F	子宮筋腫
3	59	158	57	F	手根管症候群
4	29	169	61	F	卵巣嚢腫
5	33	163	70	M	正中神経損傷
6	38	163	60	F	子宮筋腫
7	46	167	64	M	手根中手関節症
8	39	176	76	M	胆石症
9	57	172	59	M	膀胱腫瘍
10	44	152	57	F	子宮筋腫
11	43	154	44	F	肩関節脱臼
12	35	155	53	F	卵管開口部閉鎖
13	33	151	65	F	子宮筋腫
14	34	162	48	F	卵巣嚢腫
15	30	166	59	F	卵巣嚢腫
16	45	169	68	M	膀胱腫瘍
17	46	152	57	F	子宮筋腫
18	47	160	54	F	乳癌
平均±標準誤差	40±2	161±2	58±2	5/13	

第2表　患者背景（研究2）

患者No.	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	性別（M/F）	疾　患
1	43	156	50	F	胆石症
2	50	157	53	F	乳癌
3	40	159	54	F	乳癌術後乳房再建
4	26	174	64	M	外傷性肩関節炎
5	39	173	67	M	胆石症
6	43	154	46	F	卵巣嚢腫
7	25	163	60	M	肩関節脱臼
平均±標準誤差	38±3	162±3	56±3	3/4	

気量を調節した．全身麻酔中には，心電図，非観血的動脈圧，経皮的動脈血酸素飽和度，呼気二酸化炭素分圧，呼気セボフルラン濃度，体温をモニターした．

術中モニターの心電図と独立して，心拍変動解析用の心電図信号を，研究1と同様の方法で記録し，以下に示す測定時点で，それぞれ50連続のRR間隔を求めた．

同時に，国際10-20法に基づいて脳波電極を，Fp1，Fp2，C3ならびにC4の位置，不関電極としてA1，A2に貼付し，脳波を連続して測定し，脳波が安定した時点で各測定を行った．

測定は，(1)手術室入室後，安静仰臥位時（Awake），(2)気管挿管後15分以上の後，2%セボフルラン吸入中の安定した時（Sevo-2），(3)セボフルラン濃度を上げ，平坦脳波が出現した時（Sevo-IC）の3点で行った．Sevo-2とSevo-ICでは人工呼吸中（Resp）と安静呼気位での無呼吸時（Apnea）のものを記録した．

3. 心拍変動の解析：

心拍データを最大エントロピー法と最小二乗法に基づいたソフトウェア（MemCalc，諏訪トラスト社製）を用いて周波数解析し（Appendix 1），得られたスペクトルより0.04 Hzから0.15 Hzの領域（低周波数領域：low frequency；LF），0.15 Hzから0.4 Hzの領域（高周波数領域：high frequency；HF）を求め，さらに両者の比LF/HFを算出した．

研究1ではさらに，代表的な時間領域解析法のSDNN（心電図RR間隔の標準偏差）とRMSSD（隣接したRR間隔の差を二乗したものの平均の平方根）[7]を算出した(Appendix 2)．

4. 統計処理：

データは平均±標準誤差で表した．統計学的検定として，研究1では，血圧，心拍数に対してはpaired t-testを，SDNN，RMSSD，LF，HF，LF/HFに対してはWilcoxon signed-rank testを用いた．研究2では覚醒，麻酔深度による差に関してはFriedman検定とTukey法による多重比較を行った．呼吸の有無の差に関してはWilcoxon signed-rank testを用いた．それぞれ危険率5%未満をもって有意差ありとした．

結　果

研究1：硫酸アトロピン筋注前後の呼吸循環系の変化を第3表に示す．収縮期血圧は124 mmHgから130 mmHgに，心拍数は68/分から75/分へと有意に増加したが，呼吸数に変化はなかった．

第3表　収縮期血圧，心拍数，呼吸数の変化（研究1）

	Pre-Atropine	Post-Atropine
収縮期血圧（mmHg）	124±3	130±3*
心拍数（beats/min）	68±2	75±4*
呼吸数（/min）	15.4±0.8	15.3±0.7

平均±標準誤差　n=18
*：p<0.05 vs Pre-Atropine
（中塚逸央，他：日本臨床生理学会雑誌 32：307-311，2002のTable 1を許可を得て転載，一部改変）

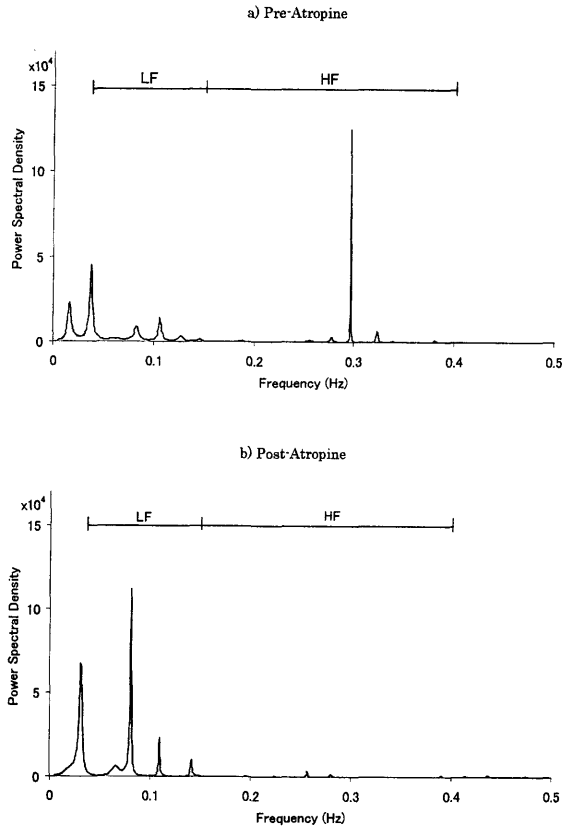
第4表　SDNN, RMSSD, LF, HF, LF/HFの変化（研究1）

	Pre-Atropine	Post-Atropine
SDNN（msec）	32.5±2.2	30.7±3.4
RMSSD（msec）	27.1±3.1	21.6±2.9
LF（msec2）	262±51	323±74
HF（msec2）	271±45	153±51*
LF/HF	1.5±0.3	4.2±1.0*

平均±標準誤差　n=18
*：p<0.05 vs Pre-Atropine
SDNN：standard deviation of R-R intervals, RMSSD：root mean square of successive R-R differences, LF：integrated power of heart rate variability in low frequency (0.04-0.15 Hz) band, HF：integrated power of heart rate variability in high frequency (0.15-0.4 Hz) band, LF/HF：LF to HF ratio
（中塚逸央，他：日本臨床生理学会雑誌 32：307-311，2002のTable 2を許可を得て転載，一部改変）

SDNNとRMSSDには硫酸アトロピンの筋注前後で変化はみられなかった（第4表）．LFは筋注前後で変化はなかったが，HFは271±45 $msec^2$から153±51 $msec^2$へと約1/2に有意に低下，LF/HFは1.5±0.3から4.2±1.0へと有意に増加した（第4表）．第1図のa）Pre-Atropine，b）Post-Atropineに，硫酸アトロピン投与前後のパワースペクトル（心拍の変動を周期信号の和で表現し，その成分の周波数と強さを曲線で表したもの）の一例を示す．a）は硫酸アトロピン投与前のパワースペクトルであり，呼吸数（この症例では約0.3 Hz，18回/分）に一致してHF領域にピークが認められる．一方，b）は硫酸アトロピン筋注後のもので，投与前と比較して副交感神経系が関与するHF領域のパワーが低下している．

研究2：Sevo-2とSevo-ICでの呼気終末セボフルラン濃度はそれぞれ1.89±0.02%と3.68±0.09%であった．無呼吸時の記録に45±2秒を要したが，無呼吸中に経



第1図　硫酸アトロピン投与前後のパワースペクトル
（中塚逸央，他：日本臨床生理学会雑誌 32：307-311, 2002 の Fig. 1 を許可を得て転載，一部改変）

第5表　血圧，心拍数の変化（研究2）

	Awake	Sevo-2	Sevo-IC
収縮期血圧（mmHg）	128±4	97±3*	100±3*
拡張期血圧（mmHg）	72±4	57±3*	55±2*
心拍数（beats/min）	73±4	64±3	72±4

平均±標準誤差　n=7　*：p<0.05 vs Awake
（Nakatsuka I et al：J Clin Anesth 14：196-200, 2002 の Table 1 を許可を得て転載，一部改変）

皮的酸素飽和度が95%以下に低下した症例はなかった．

血圧は収縮期，拡張期血圧とも覚醒時と比較して麻酔中は有意に低下したが，心拍数には変化がみられなかった（第5表）．

第6表に心拍変動の変化を示す．LF は覚醒時と比較して2%セボフルラン吸入時，平坦脳波出現時にそれぞれ 1/60，1/150 に低下，HF はそれぞれ 1/40，1/130 に低下した．平坦脳波出現時には，セボフルラン 2%吸入時と比較して低下傾向にあったが有意な差ではなかった．

2%セボフルラン吸入時には無呼吸にしても LF は変化しなかったが，HF は無呼吸時に低下した．平坦脳波出現時には LF，HF ともに呼吸による差はみられなかった．LF/HF は2%セボフルラン吸入時に無呼吸にすることにより増加する傾向がみられたが，有意な差ではなかった．

考　察

本研究では，麻酔前投薬量の硫酸アトロピンは心拍変動の低周波数成分には影響を与えず，高周波数成分のみを低下させた．またセボフルラン麻酔は，高周波数，低周波数成分ともに著明に減少させ，セボフルランの濃度に依存する傾向があった．さらに心拍変動の高周波数成分は2%セボフルラン吸入時には無呼吸によって減少するが，脳波が平坦となるような深麻酔時には呼吸の有無による変化のないことが示された．低周波数成分は呼吸の有無による変化がみられなかった．

心拍変動の 0.04-0.15 Hz の低周波数成分は，交感神経活動によって生じた血圧変動（Mayer wave）が副交感神経性の圧受容体反射を介し心拍変動として現れたものとされ，交感神経活動と副交感神経活動の両者に影響を受ける[3~5]．これより高い 0.15-0.4 Hz の高周波数成分は呼吸と関連し副交感神経活動を反映する[3~5]．呼吸運動に伴い胸腔内圧が変動し，その結果静脈還流量も変動するが，これらの因子が呼吸運動に伴う血圧変動をもたらす．この血圧変動に対する迷走神経を介した圧受容体反射や心房受容体反射によって高周波数成分は生じる．さらに，胸郭運動とは無関係に呼吸中枢から迷走神経への直接刺激でも心拍変動の高周波数成分が発生する[8,9]．以上のことから，低周波数成分と高周波数成分の比である LF/HF は交感神経，副交感神経のバランスの指標となるとされている[4,5]．

1. 硫酸アトロピンの影響

麻酔導入時に生じる有害反射として，喉頭展開や気管挿管に伴う迷走神経反射が知られている．迷走神経を完全に遮断するためには 20～40 μg/kg の硫酸アトロピンが必要といわれている[10,11]．これは本研究で検討した 0.5 mg の 2～4 倍量となるが，麻酔前投薬として用いられる通常量の 0.5 mg でも心拍変動に反映する副交感神経抑制は有意に生じることが示された[12]．

本研究では筋注投与 30 分後の検討を行った．血漿濃度は筋注後 8.7 分～13 分で最高となるが，心拍数は 30 分後に最大となると報告されている[13,14]．つまり，作用

第6表　心拍変動の変化（研究2）

		No.	Awake	Sevo-2	Sevo-IC
		1	289	5.0	7.4
LF (msec^2)	Resp	2	775	5.1	4.8
		3	22	1.6	2.0
		4	4520	10.8	19.0
		5	309	6.0	11.0
		6	127	14.6	9.2
		7	2468	100	1.6
	平均±標準誤差		1215±636	20.5±13.4*	7.9±2.3*
		1		9.0	12.0
	Apnea	2		6.0	2.6
		3		4.1	0.57
		4		35.3	6.6
		5		31.5	2.0
		6		12.3	5.6
		7		24.8	4.8
	平均±標準誤差			17.6±4.8	4.9±1.4
		1	348	36.2	14.0
HF (msec^2)	Resp	2	1208	11.4	13.0
		3	180	5.4	6.4
		4	2943	43	8.3
		5	112	39.7	6.7
		6	35	6.4	3.0
		7	1942	36.1	2.0
	平均±標準誤差		967±423	25.5±6.4*	7.6±1.7*
		1		8.5	37.0
	Apnea	2		4.1	8.9
		3		2.3	1.0
		4		17.1	3.9
		5		4.7	1.4
		6		2.8	2.3
		7		28.3	1.8
	平均±標準誤差			9.7±3.7†	8.1±5.0
		1	0.83	0.14	0.54
LF/HF	Resp	2	0.64	0.45	0.37
		3	0.12	0.29	0.32
		4	1.5	0.25	2.3
		5	2.8	0.15	1.7
		6	3.6	2.3	3.1
		7	1.3	2.8	0.83
	平均±標準誤差		1.5±0.5	0.9±0.4	1.3±0.4
		1		1.1	0.32
	Apnea	2		1.5	0.29
		3		1.8	0.56
		4		2.1	1.7
		5		6.7	1.5
		6		4.5	2.4
		7		0.87	2.7
	平均±標準誤差			2.6±0.8	1.4±0.4

*：$p<0.05$ vs Awake, †：$p<0.05$ vs Resp　LF：integrated power of heart rate variability in low frequency (0.04-0.15 Hz) band, HF：integrated power of heart rate variability in high frequency (0.15-0.4 Hz) band, LF/HF：LF to HF ratio (Nakatsuka I et al：J Clin Anesth 14：196-200, 2002 の Table 2 を許可を得て転載，一部改変)

部位濃度は筋注投与後30分に最大となることから，筋注30分後に測定した本研究の結果は，硫酸アトロピンの心拍変動に及ぼす最大効果を示しているものと考える．

この様な副交感神経抑制は，心拍数の増加や口渇感といった臨床症状からも推定される．硫酸アトロピンは中枢性には副交感神経緊張性であり，特に低用量では徐脈，HFの増加をきたすが[15]，0.5 mgの筋注量は末梢性ムスカリンレセプターの遮断作用が中枢性の作用より大であると推測される．

SDNNとRMSSDは代表的な時間領域解析法であり，SDNNはRR間隔の変動を，RMSSDはRR間隔の差の変動を表す．また，SDNNは全周波数の変動を反映するがRMSSDは高周波数領域の変動を反映するとされる[7]．研究1においてSDNNとRMSSDに変化はみられなかったが，これは短いデータから分解能の高い安定したスペクトルが得られるという特長をもつ最大エントロピー法[16]による周波数解析と比較して感度が劣るためと考えた．実際，SDNNとRMSSDは短期間の記録にも用いられるが，一般的には時間領域解析法は長期間の記録の解析に適している[7]ためと考えられた．

2.　セボフルラン麻酔と無呼吸の影響

石川らは覚醒時と1MAC（50%の患者が加刀刺激によって動かない吸入麻酔薬の最小肺胞濃度）セボフルラン＋50%亜酸化窒素吸入時を比較し，セボフルラン麻酔により心拍変動の低下を認めたが低周波数成分がより著明に低下したと報告している[17]．また藤里らは，手術後にセボフルラン濃度を2.0 MACから0.5 MACへと低下させた時の心拍変動の変化を検討し，低周波数成分はセボフルラン濃度の低下に伴い増加しているが，高周波数成分には変化がなかったとしている[18]．これは本研究の結果と異なるが，本研究では手術侵襲が加わっていないのに比べ，彼らの研究では手術による疼痛刺激が交感神経系の反応に影響を及ぼした可能性がある．

Kohら[19]によると，フェンタニル麻酔中に高頻度ジェット換気を行った場合，胸郭運動の停止とともに心拍変動の高周波数成分が消失したと報告しており，胸郭運動が心拍変動に与える影響は大きいといえる．無呼吸中の心拍変動を調べた研究としては，脳死患者を対象としたKawamotoらの研究がある[20]．これによると脳死患者の無呼吸テスト時に，心拍変動の低周波数成分の増加と高周波数成分/低周波数成分比の低下を認めたが，高周波数成分は変化しなかった．またウサギを用いた研究で，1.1～1.2%のイソフルラン麻酔では，無呼吸時に心拍変動の低周波数成分の増加がみられたが，脳血流を遮断した脳障害時には無呼吸時に，イソフルラン麻酔の換気時，無呼吸時と比較し高周波数成分の低下がみられている[21]．

本研究では2%セボフルラン＋67%亜酸化窒素吸入時にはHFが無呼吸時に低下したが，脳波が平坦となる深麻酔時には無呼吸によるHFの変化は見られなかった．一般に無呼吸による変化としては，胸郭運動の停止，高二酸化炭素血症，低酸素血症の3つがあげられる．このうち胸郭運動の停止は付随する血圧変動の消失から心拍変動の高周波数成分の低下をもたらし，高二酸化炭素血症，低酸素血症は交感神経系の刺激により心拍変動の低周波数成分の増加をもたらすと考えられる．さらに高二酸化炭素血症と低酸素血症については呼吸中枢の活動が高まることにより呼吸中枢から迷走神経への刺激が増し，心拍変動の高周波数成分の増加をきたす[8,9]ことが考えられる．今回の研究では経皮的酸素飽和度が95%以下になった症例がなく，低酸素血症については考慮しなくてよいので，胸郭運動の停止と高二酸化炭素血症に関して心拍変動の各周波数成分別に考察する．

1）高周波数成分に対する無呼吸の影響

Sevo-2でHFが無呼吸時に低下したのは，Kohら[19]の高頻度ジェット換気時，つまり呼吸数が周波数解析の対象となった周波数域外の時の心拍変動の変化と一致する．これはHFの呼吸運動に由来する部分が減少したことによるものと考えられる．一方，呼吸中枢の刺激により生じる部分に関しては，無呼吸中の$PaCO_2$の増加が少なかったためや，麻酔による呼吸中枢の$PaCO_2$上昇に対する応答性の減弱などの理由により，HFの呼吸運動に由来する部分の減少を補えるほどには増加しなかったものと考えられる．$PaCO_2$の増加に関しては，無呼吸による増加は最初の1分間に約9.8 mmHgとされるが[22]，本研究では無呼吸時間が45秒と短かったため，高二酸化炭素性応答が生じなかったものと考える．

平坦脳波が出現するSevo-ICで無呼吸によるHFの変化がみられなかったのは，深麻酔により心拍変動の圧受容体反射を介する部分が著明に抑制されたためと考えられる．2%セボフルランと67%亜酸化窒素麻酔時には，麻酔前と比較して圧受容体反射の感受性が昇圧テストで68%，降圧テストで29%低下したとされ[23]，Sevo-IC時にはさらなる低下が予想される．また，脳死患者では無呼吸による心拍変動の高周波数成分の変化がみられないと報告されている[19]．Sevo-ICでは，脊髄機能も麻酔により抑制されているという点で脳死状態と異なるが，ともに脳活動が著明に抑制されていることより同様の結果となったものと考える．

2）低周波数成分に対する無呼吸の影響

LF には Sevo-2，Sevo-IC ともに呼吸の有無による変化がみられなかった．呼吸数や一回換気量の心拍変動の低周波数成分に与える影響は一定しない[24,25]．前述した高頻度ジェット換気時[19]や脳虚血ウサギの無呼吸中[21]には心拍変動の低周波数成分に有意な変化は認められていない．また，脳死患者[20]やウサギのイソフルラン麻酔時[21]には，無呼吸により心拍変動の低周波数成分は増加したと報告されている．後二者では無呼吸により $PaCO_2$ が 40～50 mmHg ほど増加しており，高二酸化炭素性応答により交感神経系の緊張が高まっていると考えられる．一方，本研究では無呼吸による $PaCO_2$ の増加は 10 mmHg 以下と考えられる[22]ので，$PaCO_2$ の増加による交感神経系の賦活化が弱く，LF や LF/HF に増加がみられなかったものと考える．

3. 臨床的意義

硫酸アトロピンは，歴史的にはジエチルエーテル麻酔時の気道，口腔内分泌増加作用を抑制するために投与されていたが，現行のセボフルランには分泌増加作用がないため，分泌抑制を目的としての投与の意味は小さい．また術前の口渇感や筋注投与に伴う疼痛が不快なことから，その必要性が再評価されつつある．また，本研究においてセボフルラン麻酔下で HF が 1/40 から 1/130 に低下するのに対し，前投薬量の硫酸アトロピンによる HF の低下は約 1/2 とわずかであることから，迷走神経反射の抑制についても十分ではないと考えられる．

全身麻酔に必要な要素として無意識，鎮痛，不動化（筋弛緩），自律神経系の安定化（有害反射の防止）がある．一方，吸入麻酔薬の力価を表すのに MAC（50%の患者が加刀刺激によって動かない吸入麻酔薬の最小肺胞濃度），MAC-BAR（50%の患者の加刀刺激による血圧上昇反応や脈拍数の増加反応を抑制する最小肺胞濃度），MAC-awake（50%の患者が呼びかけに応答する最小肺胞濃度）などがあるが，それぞれ不動化，鎮痛と自律神経系の安定化，無意識と関係がある．一般には MAC-awake＜MAC＜MAC-BAR の関係があるが，フェンタニルなどの麻薬を併用するとそれぞれの変化の度合いが違うため[26,27]，意識レベル，鎮痛レベル，不動化レベル，自律神経機能ごとに評価する必要が出てくる．心拍変動は非侵襲的に交感神経，副交感神経機能を独立して評価できることから，周術期の自律神経機能評価に有用と思われる．

63.5%の亜酸化窒素吸入下のセボフルラン麻酔では，95%の患者が加刀刺激によって動かないセボフルランの濃度（ED95，吸入麻酔薬の力価としては MAC95）は 0.94%とされるが[28]，臨床的にはより高濃度のセボフルランが手術中の循環動態を安定させるために必要となる．実際，60%亜酸化窒素吸入下で加刀刺激に対する交感神経系の反応を抑制するセボフルランの濃度（MACBAR95）は 3%以上とされている[27]．副交感神経の抑制に関しても，本研究の結果より，セボフルラン 2%＋亜酸化窒素 67%という吸入麻酔単独ではまだその反応は維持されているが，更に抑制する目的で，脳波が平坦化するような深麻酔を維持することは，覚醒遅延やコストの問題がある．そのため麻酔中の自律神経系を安定化するためには，吸入麻酔薬単独で対処するより硫酸アトロピンやフェンタニルなどを適宜併用するのが望ましいと思われる．

本研究では平均約 40 歳の患者を対象として心拍変動の変化を検討したが，心拍変動には年齢による影響が見られるため，年齢層ごとに硫酸アトロピンやセボフルランに対する心拍変動の変化を検討する必要性もあると思われる．また，心拍変動の日内変動による影響やセボフルラン麻酔下における硫酸アトロピンの投与の影響なども今後の検討課題としたい．

総　括

全身麻酔を受ける患者の心拍変動の変化を明らかにするため，前投薬としての硫酸アトロピン投与前後およびセボフルラン麻酔中の心拍変動を観察し，以下の結果のような結果を得た．

1. 硫酸アトロピン 0.5 mg の前投与により，手術室入室時の心拍変動の高周波数成分は約 1/2 に低下したが低周波数成分には変化がなかった．

2. セボフルラン 2%と亜酸化窒素 67%吸入時には麻酔前と比較し，低周波数成分は 1/60 に高周波数成分は 1/40 に低下した．また脳波が平坦となる高濃度セボフルラン（3.68±0.09%）麻酔時には低，高周波数成分はそれぞれ 1/150 と 1/130 に低下し，自律神経機能の著明な低下を認めた．

3. セボフルラン 2%と亜酸化窒素 67%吸入時にみられた人工呼吸停止による心拍変動の高周波数成分の低下が，脳波が平坦となる高濃度セボフルラン吸入時にはみられず，セボフルランによる平坦脳波出現時には副交感神経系が著明に抑制されていることが示唆された．

4. 高濃度セボフルラン麻酔は覚醒遅延やコストの問題があり，麻酔中の自律神経系を安定化するためには，術中硫酸アトロピンやフェンタニルの併用が望ましい．

稿を終えるにあたり，御指導，御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部麻酔学教室武田純三教授に深甚なる謝意を表します．また本研究に際し直接御指導をいただきました慶應義塾大学医学部麻酔学教室落合亮一助教授に深謝いたします．

Appendix 1[29]：

最大エントロピー法（MEM）においてパワースペクトル密度（PSD)$P(f)$(f=frequency)は等サンプリング間隔ΔtとしてP_m（次数mの予測誤差フィルターの出力）と$\gamma_{m,k}$（対応するフィルター係数，$m=0,1,2,...,M$；Mは最適フィルター次数）の値を用いて式(1)のように計算される．

$$P(f)=\frac{P_m\Delta t}{\left|1+\sum_{k=-m}^{m}\gamma_{mk}\exp(-i2\pi fk\Delta t)\right|^2} \quad (1)$$

ここでP_mと$\gamma_{m,k}$はBurgのアルゴリズムを用いYule-Walker方程式を解くことによってえられる．

最適フィルター次数Mを決定するためにMEMPSDのm依存性が調べられ，情報量基準（FPE，AIC，CAT）を求めさらに特性相関時間（CCT）が導入される．情報量基準が極小となるmの内CCT以下のものやCCT周囲のものであっても主要な周期が得られないものは除かれ最適フィルター次数Mが決定される．

原時系列の基底変動は正弦関数と余弦関数の線形結合によって得られる式(2)のように表され，MEMPSDから得られる主要周期$T_n(=1/f_n$, n = 1,2,…, N_pを用いることにより線形化される．そして式(2)のパラメータa_0, a_n, b_nは最小二乗法により決定する．

$$x_{uv}(t)=a_0+\sum_{n=1}^{N_p}\gamma_{mk}\{a_n\sin(2\pi f_n t)+b_n\cos(2\pi f_n t)\} \quad (2)$$

Appendix 2：

$$\mathrm{SDNN}=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}(RR_i-RR_{avg})^2}{N}}$$

$$\mathrm{RMSSD}=\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1}(RR_i-RR_{i+1})^2}{N-1}}$$

ただし，

RR_i = i番目のRR間隔

RR_{avg} = 平均RR間隔

N = RR間隔の数

文　献

1) Moyers JR：Preoperative medication. Clinical anesthesia.（Ed）Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, Lippincott-Raven, Philadelphia, p. 519-533, 1997
2) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A：Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 60：1239-1245, 1987
3) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H：Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Phisiol 248：H151-H153, 1985
4) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A：Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res 59：178-193, 1986
5) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S：Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation 84：482-492, 1991
6) Nakatsuka I, Ochiai R, Takeda J：Changes in heart rate variability in sevoflurane and nitrous oxide anesthesia：effects of respiration and depth of anesthesia. J Clin Anesth 14：196-200, 2002
7) Heart rate variability：standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 93：1043-1065, 1996
8) Al-Ani M, Forkins AS, Townend JN, Coote JH：Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans. Clin Sci Colch 90：235-241, 1996
9) Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Gan K, Phillipson EA：Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs：mechanisms and implications. J Appl Physiol 78：2003-2013, 1995
10) Medigue C, Girard A, Laude D, Monti A, Wargon M, Elghozi JL：Relationship between pulse interval and respiratory sinus arrhythmia：a time-and frequency-domain analysis of the effects of atropine. Pflugers Arch 441：650-655, 2001
11) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K：Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol 67：199-204, 1991
12) 中塚逸央，落合亮一，武田純三：麻酔前投薬量の硫酸アトロピンが心拍変動に与える影響．日本臨床生理学会雑誌，32：307-311, 2002
13) Kentala E, Kaila T, Kanto J：Intramuscular atropine

in elderly people：pharmacokinetic studies using the radioreceptor assay and some pharmacodynamic responses. Pharmacol Toxicol 65：110-113, 1989
14) Kentala E, Kaila T, Iisalo E, Kanto J：Intramuscular atropine in healthy volunteers：a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 28：399-404, 1990
15) Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK：Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. Circulation 98：1394-1399, 1998
16) 日野幹雄：MEM（最大エントロピー法）．スペクトル解析．朝倉書店，p210, 1977
17) 石川岳彦，木村智政，劔物修：心拍変動に及ぼすセボフルレン/笑気麻酔の影響．循環制御，10：101-105, 1989
18) 藤里正視，大和田哲郎，稲葉英夫，水口公信：心拍変動からみた吸入麻酔薬の自律神経機能に与える影響．麻酔，43：665-671, 1994
19) Koh J, Shinzawa M, Kosaka Y：Effect of high-frequency jet ventilation on heart rate variability. J Anesth 10：120-124, 1996
20) Kawamoto M, Sera A, Kaneko K, Yuge O, Ohtani M：Parasympathetic activity in brain death：effect of apnea on heart rate variability. Acta Anaesthesiol Scand 42：47-51, 1998
21) Kawamoto M, Kaneko K, Hardian, Yuge O：Heart rate variability during artificial ventilation and apnea in brain-damaged rabbits. Am J Physiol 40：H410-H416, 1996
22) 小林毅之，横山和子：麻酔下無呼吸による動脈血液ガスの経時的変化．麻酔，43：1130-1134, 1994
23) Tanaka M, Nishikawa T：Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. Br J Anaesth 82：350-354, 1999
24) 内藤威：心拍動揺解析におけるエネルギー指標―体位と呼吸数を変えた実験から―．麻酔，40：275-284, 1991
25) Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL：Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. J Appl Physiol 75：2310-2317, 1993
26) Katoh T, Uchiyama T, Ikeda K：Effect of fentanyl on awakening concentration of sevoflurane. Br J Anaesth 73：322-325, 1994
27) Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K：The Effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. Anesthesiology 90：398-405, 1999
28) Katoh T, Ikeda K：The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. Anesthesiology 66：301-303, 1987
29) Sawada Y, Ohtomo N, Tanaka Y , Tanaka G, Yamakoshi K, Terachi S, Shimamoto K, Nakagawa M, Satoh S, Kuroda S, Iimura O：New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method：its value in heart rate variability analysis. Med Biol Eng Comput 35：318-322, 1997