

## 対照値としての心筋内血流分布

岡崎 亀 義\*

### はじめに

1970年代になって、種々の生理学的測定器、たとえば血流計プローブなどを生体内に埋め込んだ動物を用いて、種々の負荷を加え、循環動態の変化を観察する研究が多く発表されるようになった。これらの慢性実験による成績を急性実験のそれと比較する場合、必ずしも定性的、定量的に一致しないといわれている。従来、ある種の実験においては、全身麻酔と外科的侵襲を加えた急性実験の成績から、覚醒、安静状態、あるいは無侵襲の動物による成績を推察することを余儀なくされた。Vatner, S. F.<sup>1)</sup>は、つぎに述べる仮定のもとに、急性実験からデータをえているとしている。その仮定は、1) 全身麻酔と実験準備のための外科的侵襲は、心血管の循環動態に大きな影響を及ぼさない。2) さらに重要な事柄として、心血管に加えた負荷とか、薬剤に対する反応態度を、大きく変化させない。そこで著者は全身麻酔、開胸犬で、対照状態と、心筋に対する陽性変力作用薬を投与したときの心筋層別血流分布を、radioactive microsphere を用いて測定した。そして心筋層別血流分布が、急性実験と慢性実験でえられた成績のあいだに相違点があることが報告されているので<sup>2~4)</sup>、著者らの急性実験でえられた結果について文献的考察を行った。

### 実験方法

10kg程度の雑種成犬28頭を使用し、thiamylal 30mg/kg程度を静注、気管内挿管し、続いて SCC

40~60mg を筋注した。Harvard pump 613型を用い、陽平圧調節呼吸下に1% halothane を吸入させながら、手術を行った。すなわち大腿静脈に点滴静注用カテーテルを、大腿動脈に血液ガス採血用カテーテルを、それぞれ挿入した。また反対側の大腿動脈を切開して、Millar 社製カテ先トランスジューサを、胸部下行大動脈に挿入した。ついで、できるだけ手術侵襲を少なくするようにつとめて、左開胸、心嚢を切開し、左心耳から左心房に、microsphere 注入用カテーテルを挿入した。

実験準備完了後、halothane の吸入を中止した。Thalamonal® 0.3ml/kg を分割静注した。心拍数、血圧が、steady state になったと考えられる時期を対照状態とした。Halothane 吸入の中止から、対照状態にいたる時間は約30分であった。この対照状態で左心房に、microsphere 80~100万個を注入した。ついで positive inotropic drug の点滴静注あるいは静注 (glucagon) を開始した。再び心拍数と血圧が、安定したと考えられる時期に、対照状態とほぼ同数の microsphere を左心房に注入した。Dopamine (20  $\mu$ g/kg/min) 群には10頭の雑種成犬を、isoproterenol (1 $\mu$ g/kg/min) 群12頭、glucagon (50 $\mu$ g/kg) 群6頭をそれぞれ使用した。

実験終了後、KCL液を左心室腔内に注入し、心臓を停止させ、ただちに摘出した。10%ホルマリンに、約5日間から7日間心臓を固定した後、左心室自由壁を内、中および外層の3層に、心室中隔を左右の2層に、また右心室自由壁を内外の2層にそれぞれ切離し、それらに含まれている放射能を、Packard 社製 Autogamma Scintillation

\* 徳島大学医学部麻酔科

表 1. Positive inotropic drugs が thalamonal® 麻酔下で心筋内層・外層血流比に及ぼす影響

対照：実験のための手術終了後，1%halothane の吸入を中止し，約30分経過した時期．その間に Thalamonal® 0.3ml/kg を，分けて静注した．  
投与後：Dopamine (20μg/kg/min) あるいは isoproterenol (1μg/kg/min) の点滴静注約10～20分後，glucagon (50μg/kg) の静注後約5～10分の時期を，それぞれ表わす．

薬 剤		血流比			
		左室自由壁内外層比	心室中隔左右比	右室自由壁内外層比	
1	Dopamine	対 照 (n = 7)	1.22 ± 0.05	1.35 ± 0.05	1.22 ± 0.11
		投 与 後 (n = 10)	1.03 ± 0.02*	1.07 ± 0.04*	1.05 ± 0.04
2	Isoproterenol (n = 12)	対 照	1.19 ± 0.04	1.32 ± 0.08	1.24 ± 0.08
		投 与 後	1.01 ± 0.05*	0.97 ± 0.05*	0.97 ± 0.06*
3	Glucagon (n = 6)	対 照	1.34 ± 0.10	1.35 ± 0.09	1.32 ± 0.13
		投 与 後	1.11 ± 0.05*	1.11 ± 0.08*	1.09 ± 0.07†

対照からの有意の変化：\*P < 0.01, †P < 0.02

Spectrometer 5236型で測定した．なお，実験に使用した RI-labelled microsphere は，3 M社製のもので，直径は約15μmであった．

動脈血酸素分圧は，dopamine 群のみににおいて，純酸素で人工呼吸を行った関係上，PaO<sub>2</sub>は，250～300mmHgと高濃度であったが，PaCO<sub>2</sub>は正常範囲内にあった．その他の inotropic drug を使用した群では，PaO<sub>2</sub>と PaCO<sub>2</sub>ともに正常範囲内にあるか，その範囲に近い値にあるように，人工呼吸を行った．

## 結 果

冠動脈血流量の左心室自由壁内外層比，心室中隔左右比，および右室自由壁内外層比の測定結果を表1に示した．対照状態におけるそれらの血流比は，1.19 ± 0.04～1.35 ± 0.09であった．Positive inotropic drug の投与後，0.97 ± 0.05～1.11 ± 0.08に減少した．

## 考 察

生理学的研究を行っている実験中に，実験者が実験動物にとって，正常状態からかけはなれた状態を作り，その成績に誤差を導入する，いわゆる physiologic reactance という言葉がある<sup>1)</sup>．ここで急性実験は，動物に全身麻酔あるいは外科

的侵襲を，データの採取前に加えた状態での実験方法であるとする．また慢性実験は測定器具を，あらかじめ生体の目的とする器管等に埋め込み，動物が十分に手術侵襲から回復した後に実験する方法，あるいは急性実験であっても，きわめて生体に影響が少ないと考えられる麻酔や，手術侵襲を加えた動物で実験する方法とする．さてその慢性実験でさえも，動物を実験室に強制的につれてきて，特異な実験室の環境のなかでデータをとることも，すでにその動物は，安静な正常状態からはかけはなれた対照状態と考えられる．このようなことから，えられた成績を検討する場合，実験方法について十分に吟味する必要がある．

安静，正常状態，いわゆる basal condition の心筋内血流量が内層に多く，外層に少なく流れ，内層から外層に向けた勾配が存在するか，どうかという点に関して，一致した結論がえられていないようである．慢性実験，急性実験からえられた左心室心筋内の内層・外層血液比(以後，I/O ratio と記載する)に関する報告を，同時に心拍数，平均動脈圧の記載のあるものについて表2に示した．I/O ratio を大きく左右する因子として，microsphere の大きさ，心拍数，平均動脈圧，麻酔薬および実験方法が関与するとされているので，それらの項目もともに記載した．なお，著者らのデー

表 2. Radioactive microsphere で測定した対照状態における左心室内層・外層血流比についての報告を、心拍数と平均動脈圧の記載のある報告に限って、まとめたものである。

麻酔薬の使用法、実験方法については本文を参照されたし。

	心筋内層・外層 血流比	マイクロス フェアの 大きさ ( $\mu\text{m}$ )	心拍数 ( $\text{min}^{-1}$ )	平均動脈圧 ( $\text{mmHg}$ )	麻 酔 薬	実験 方法	報 告 者
1	1.27±0.041	15	71±4.5	95±6.7	Acepromazine® 1 mg/kg iv + morphine 30mg im	慢性	Neill, W. A. <i>et al.</i> (1973)
	1.25±0.049		175±4.9	95±3.8			
2	1.06~1.16	7~10	71±3	100±3	(-)	"	Cobb, F. R. <i>et al.</i> (1974)
3	1.34±0.04	15	111±6.4	102±3.4	(-)	"	Vatner, S. F., Baig, H. (1979)
	1.50±0.08		112±4.1	102±3.7			
4	1.24±0.07	8~10	86±8	100±4	morphine 10mg im	"	Rembert, J. C. <i>et al.</i> , (1980)
	1.21±0.05		82±10	91±2			
5	1.26±0.28	15	171±18	110±10	pentobarbital	急性	Sugishita, Y. <i>et al.</i> (1971)
6	1.11±0.08 ( $\text{cm}^3/\text{min}/\text{g}$ ) (内層)	7~10	156±10	117±4	"	"	Cobb, F. R. <i>et al.</i> (1974)
	1.08±0.10 ( $\text{cm}^3/\text{min}/\text{g}$ ) (外層)						
7	0.96±0.07	9, 15	120	102±12	"	"	Buckberg, G. D. <i>et al.</i> (1975)
8	0.78±0.05	15	112±3	93±3	halothane	"	McClenathan, J. H. <i>et al.</i> (1977)
9	1.01±0.06	15	115±6	80±5	halothane morphine	"	Tanaka, Y. (1979)
	1.04±0.04		163±7	119±6			
10	1.22±0.05	15	137±17	96.8±6	Thalamonal®	"	Okazaki, K. <i>et al.</i> (1979)

タのうち、心拍数と平均動脈圧は、dopamine の循環動態についての研究のデータに近い値を示したので、それらを記載した<sup>5)</sup>。表のなかで、Neill, W. A. らの報告<sup>2)</sup>は慢性実験として分類したが、実験に先だって、morphine の筋注と minor tranquilizer である Acepromazine® の静注を、Rembert, J. C. ら<sup>6)</sup>も同様に morphine を筋注している。一方、急性実験では、pentobarbital, halothane, morphine および Thalamonal® が使用され、左開胸、心嚢切開下で実験が行われている。成績について述べると、心拍数は、急性実験下の方が、慢性実験下の場合より多い傾向を示している。I/O ratio は、すべての慢性実験で、内層が外層より高い値を示し、心筋の transmural の血流勾配を示している。しかし急性実験においては、Sugishita, Y. ら<sup>7,8)</sup>と岡崎ら以外の報告では1.0より低いか、1.0前後にあり、血流勾配が認められなかった、と報告している。

使用された microsphere の直径は、約 7  $\mu\text{m}$  から 15  $\mu\text{m}$  の範囲にあり、後者の大きさの microsphere を使用した場合、前者にくらべて、I/O ratio はやや高値を示す可能性が示唆されている。したがって、著者の実験成績(表1)においても、直

径 9  $\mu\text{m}$  の microsphere を使用すれば、この I/O ratio はやや低下するものと推察される。同様に表 2 のうちで、直径 15  $\mu\text{m}$  の microsphere を使用して測定した I/O ratio は、9  $\mu\text{m}$  で測定した場合のそれにくらべて、やや高値を示していると考えられる。Neill, W. A. ら<sup>2)</sup>は、慢性実験において 15  $\mu\text{m}$  直径の microsphere を使用し、心房ペースングあるいはアトロピンで頻脈を誘発させて、I/O ratio を測定した。対照状態での I/O ratio は、麻酔開胸犬を使用して測定した報告のそれより高い値を示し、心拍数を麻酔開胸犬の対照状態の心拍数と、ほぼ同じレベルにすると、I/O ratio は、麻酔開胸犬の対照状態におけると同程度の値に減少した。このように、I/O ratio は心拍数の増加に従って減少したと述べている。一方、Sugishita, Y. ら<sup>8)</sup>は、pentobarbital 麻酔、左開胸、人工呼吸下のイヌで、電氣的刺激で心拍数を 160 回/分から 240 回/分に増加させても、心筋内の血流分布 (I/O ratio) に、差を示さなかった、と報告している。Buckberg, G. D. ら<sup>9)</sup>も、pentobarbital、開胸犬で大動脈に、arteriovenous fistula を作製した対照状態において、心拍数を増加させても、I/O ratio には変化がなかったと述べている。この

ように、心拍数の変化に対する I/O ratio は、急性実験と慢性実験において、反応が異なっている。これらの実験方法の相違点は、Neill, W. A. らの実験では麻酔薬として、実験に先だって鎮静剤と morphine を投与し、非開胸、自発呼吸下で実験を行っている。一方、Sugishita, Y. ら、Buckberg, G. D. らの実験においては、麻酔の導入に、pentobarbital を使用し、実験中必要あれば追加し、開胸、人工呼吸下でデータをえている。

すなわち両者の報告のあいだには麻酔薬、外科的侵襲の著しい違いがある。

田中<sup>10)</sup>は、thiamylal, SCC で導入し、ついで morphine 10mg 静注、10mg 筋注、1% halothane を吸入しながら、人工呼吸下に左開胸し、体、冠循環動態の測定のため、種々の測定器を心血管系に装着、挿入した。この実験で halothane 群は、手術終了後も引き続き 1% halothane 吸入させ、循環動態が、安定したと思われる時期に、直径 15  $\mu\text{m}$  の microsphere を左房に注入している。また morphine 群は、手術終了後、halothane 吸入を中止し、halothane の影響がほぼ消失し、循環動態が安定したと考えられる時期に、microsphere を左房に注入している (表 2)。Halothane 群、morphine 群ともに I/O ratio は、平均 1.01、1.04 で、transmural な血流勾配は認められていない。著者の実験では、表 1 に示すように、I/O ratio は対照状態において血流勾配が認められている。田中の実験との相違点は著者の実験では、1) Thalamonal<sup>®</sup>麻酔薬を使用したこと、2) microsphere 注入用チューブを、左心耳から左心房に挿入するのみの目的で、開胸した関係上、比較的手術侵襲が少なくすんだ。ことに glucagon 実験群では、dopamine 群、isoproterenol 群にくらべて、胸壁と心嚢切開を、さらに小さくした。このように急性実験においても、使用した麻酔薬の種類等の差、あるいは手術侵襲の大小などによって、心筋の transmural な血流勾配が、認められる場合と、そうでない場合が生ずるものと考えられる。

つぎに I/O ratio が、急性実験の対照状態下、または positive inotropic drug によって、1.0 前後になったときに心筋内層は、低酸素にさらされているであろうか。Neill, W. A. らは、心房ペーシングによって単に心拍数を、 $75 \pm 4.9$  から 193  $\pm$

1.9 に増加させても、心筋のハイポキシアを示すと考えられる冠動静脈血乳酸、ピルビン酸較差に、変化は生じなかったと述べている。著者の実験においても、positive inotropic drug を投与した場合、I/O ratio は、1.0 前後に減少している (表 1、図 1)。左冠動脈血流量は、これらの薬剤によっ

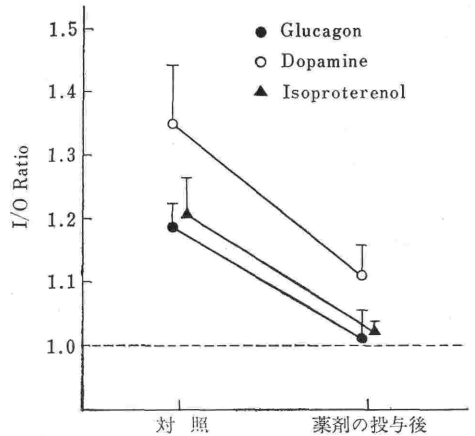


図 1. Positive inotropic drugs が左室自由壁内層・外層血流比に及ぼす影響

縦軸：左室自由壁内層・外層血流比。その他の説明は、表 1 を参照されたし。

て増加しているので、したがって心筋内層へよりも、心筋外層への血流分布の割合が、増加したことになる。そこで、この程度の血流分布のシフトで、心筋内層に虚血が発生しているかどうかである。Dopamine 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の点滴静注での実験において、冠動静脈血乳酸、ピルビン酸較差、冠静脈血の excess lactate からみても、心筋内層の低酸素状態は、認められていない<sup>5)</sup>。Wünsten, B. ら<sup>11)</sup>は、摘出冠灌流心臓標本を用いて、左心室腔に圧負荷のない状態下で、adenosine によって冠血管を最大に拡張させ、8  $\mu\text{m}$  と 15  $\mu\text{m}$  直径の microsphere の使用と、冠動脈造影の手技によって、冠循環について研究した。心筋を transmural に 8 層に切離して、計測した結果によると、血流量は外層から内層に向けて、連続的に増加し、I/O ratio は、1.6 であったと述べている。また、この層別の血流量と冠動脈造影法で、計測した心筋層別の小動脈と、細小動脈の冠動脈容量は、完全に平行関係にあった。このことから、心筋内冠動脈分布が、血管外圧迫のない状態での、局所心筋血流量の予備を、決定する因子であることを推

定している。また、Cobb, F. R. ら<sup>4)</sup>は、直径7~10 $\mu\text{m}$ のradioactive microsphereを使用して、無麻酔の慢性実験で、心筋層別血流を測定している。心筋外層と内層の血流は、それぞれ対照状態で、 $0.75 \pm 0.06$  (mean  $\pm$  SEM),  $0.83 \pm 0.06 \text{cm}^3/\text{min/g}$ であった。冠血管を最大に拡張さす量の、 $4.0 \mu\text{mol}$ ( $\approx 1.1 \text{mg/kg/min}$ )のadenosineを、点滴静注することによって、外層 $4.98 \pm 0.28$ , 内層 $4.49 \pm 0.27 \text{cm}^3/\text{min/g}$ に増加した、と報告している。直径15 $\mu\text{m}$ のmicrosphereを使用した場合、I/O ratioが、約1.0であっても心筋内層が、低酸素状態にならない理由として、先に述べたように、心筋内層における正常な冠血管は、外層のそれにくらべて予備容量が大きく、必要とする酸素供給にある範囲であれば、対応が可能なのわけである。したがって心筋内層の酸素需要が増し、しかも、冠血管外の圧迫が増大した場合でさえも、低酸素状態に、なりにくいのではなからうか。

以上の考察から、直径15 $\mu\text{m}$ のmicrosphereで測定したI/O ratioが、1.0前後にあることは、安静正常な対照状態の心筋内血流分布とは考えられないが、少なくとも、心筋内層にhypoxiaはないものと推察される。しかし、さらに心筋内層に虚血が生ずるような負荷を加えると、その結果、I/O ratioは減少するので、実験の出発点である対照状態の、I/O ratioをできるだけ正常値にもどす必要がある。

## ま と め

慢性実験では、対照状態における心筋内層の血流は、外層より多く流れていることは報告者のあいだで一致している。急性実験では麻酔薬や、手術侵襲によって、この血流勾配が消失することがある。心筋内層・外層の血流分布は、冠循環制御因子、すなわち、staticな因子として、灌流圧、心筋の冠血管に対する圧迫と冠血管自体の緊張によって、発生する抵抗、および血液の粘度、さらにdynamicな因子、すなわち収縮、拡張期における収縮、拡張速度によって影響されるだろう。心筋内血流分布が、basal conditionにあることは、とりもなおさず、上記の冠循環の制御因子が、basal conditionにあることである。さらに急性実験において、対照状態がbasal conditionであ

っても、実験準備のために使用する麻酔薬、手術侵襲の程度によって、対照状態の後において、加えられた負荷を修飾して、定性的、定量的反応に差を生ずる。

稿を終るにあたり、ご校閲を賜った麻酔学教室斉藤隆雄教授、および本研究にご協力をいただいた富野武人助手に、感謝いたします。

## 文 献

- 1) Vatner, S. F., Braunwald, E.: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *New Engl. J. Med.* **293**: 970~976, 1975.
- 2) Neill, W. A., Phelps, N. C., Oxendine, J. M., Mahler, D. J., Sim, D. N.: Effect of heart rate on coronary blood flow distribution in dogs. *Am. J. Cardiol.* **32**: 306~312, 1973.
- 3) Vatner, S. F., TySmith, N.: Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circul. Res.* **34**: 155~167, 1974.
- 4) Cobb, F. R., Bache, R. J., Greenfield, J. C.: Regional myocardial blood flow in awake dogs. *J. Clin. Invest.* **53**: 1618~1625, 1974.
- 5) 岡崎亀義, 斉藤隆雄, 富野武人, 殿谷隆一, 田中幸穂, 坂田正策: Thalamonal® 麻酔下でのdopamineが冠, 体循環動態および心筋代謝に及ぼす影響. *麻酔* **28**: 356~364, 1979.
- 6) Rembert, J. C., Boyd, L. M., Watkinson, W. P., Greenfield, J. C.: Effect of adenosine on transmural myocardial blood flow distribution in the awake dog. *Am. J. Physiol.* **239** (Heart Circ. Physiol. 8): 7~13, 1980.
- 7) Sugishita, Y., Kaihara, S., Yasuda, H., Iio, M., Murao, S., Ueda, H.: Myocardial distribution of blood flow in the dog, studied by the labeled microsphere, part 1. Method. *Jap. Heart J.* **12**: 50~59, 1971.
- 8) Sugishita, Y., Kaihara, S., Yasuda, H., Iio, M., Murao, S., Ueda, H.: Myocardial distribution of blood flow in the dog, studied by the labeled microsphere, Part 2. Heterogeneity of myocardial blood flow in left ventricle induced by isoproterenol injection. *Jap. Heart J.* **12**: 60~67, 1971.
- 9) Buckberg, G. D., Fixler, D. E., Archie, J. P., Henney, R. P., Hoffman, J. I. E.: Variable effects of heart rate on phasic and regional left ventricular muscle blood flow in anaesthetized dogs. *Cardiovasc. Res.* **9**: 1~11, 1975.
- 10) 田中幸穂: 心筋内血流分布よりみた人為低血圧の安全限界. *麻酔* **28**: 663~672, 1979.

- 11) Wüsten, B., Buss, D. D., Deist, H., Schaper, W. with the technical assistance of M. Carl: Dilatory capacity of the coronary circulation and its correlation to the arterial vasculature in the canine left ventricle. *Basic Res. Cardiol.* **72** : 636~650, 1977.
- 12) McClenathan, J. H., Guyton, R. A., Breyer, R. H., Newman, G. E., Michaelis, L. L. : The effects of isoproterenol and dopamine on regional myocardial blood flow after stenosis of circumflex coronary artery. *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* **73** : 431~435, 1977.