

**討 論**

**座 長：**いままでにしました症例について、いろいろご討論いただいたら幸いですが、まず、二宮先生、神経の方からみていかがでしょう。

**二 宮：**過去、冠への神経性制御という異端者扱いをされまして、そんなものはないだろう、あるいはあっても重要ではないだろうといわれるのですが、今日お集まりの諸先生は、ありうる、あるいは、症例で、そういうものをある程度お考えになっていらっしゃるの、非常に意を強うしたわけです。

異型狭心症のことに关しましては、われわれは、動物でそういう例がないだろうかと考え、ネコで24時間モニターしています。まだみつけないのですが、心臓交感神経活動が、どの程度著明に変動しているかと運動、安静および睡眠時のデータを報告したいと思います。

心臓に行く交感神経活動を、記録できるような装置を開発しまして、術後麻酔下および無麻酔下連続して1週間以上にわたってみております。

一般に、動物が動く場合には、これと同時に、あるいはそれより先行して心臓に行く交感神経活動は増えます。つまり、運動時には、いつも心臓交感神経活動は増加しているわけですが、しかし、動物が運動をやめた後でも、心臓交感神経活動は増加した状態があります。すなわち、運動することと、心臓に行く交感神経活動が増加することは、いつも並行していないわけで、心臓交感神経活動のみが増加することが、無麻酔の状態では非常に多いわけです。運動時、心臓に行く交感神経活動が、急激に増加した場合には、数秒間の遅れで心拍数が増えておりますから、当然大きい冠動脈にも、何らかの影響があると推定できます。

動物が安静にしている状態下においても、外的に何かショックを与えて、それによって誘発されたというのではなくて、突然一過性に心臓交感神経活動が増えることが、たびたびみられます。この

ように、外観上は何も変化がみえないにもかかわらず、心臓交感神経活動が非常に増加し、心拍数および左心室圧も一過性に増加します。このような変動は1日24時間のうちに、何回となく起こっております。これは、高位中枢神経から、直接、心臓交感神経活動が増加され、ペースメーカー細胞、心室筋および冠血管が影響を受けていると考えることができます。

朝方の睡眠中、徐脈が著明で呼吸性の変動が、非常によく現われますが、この場合にも、一過性の急激な交感神経活動の増加がみられます。

睡眠中、徐脈で、かつ呼吸性の変動が非常に著明ということは、迷走神経活動が、かなり増加した状態にあるわけで、その折に、交感神経活動が何らかの原因で、非常に短期間に一過性に増加すれば心臓収縮力を増加するのみならず、太い冠血管もある程度収縮作用さすと考えられる。つまり、無麻酔状態においても、非常に短期間、急激一過性の交感神経活動の変動は、“spasm”の引き金として、ある程度関与するのではないかと思います。

**座 長：**田中先生も含め、4人の症例について泰江先生、忌憚のないところを、おっしゃっていただけませんか。

**泰 江：**まず、豊田先生の症例については、胃切除で、胃をさわったときに出了というのは、非常に面白いと思います。と申しますのは、内科でも食後の狭心症とって、食後に狭心症が非常に起こりやすい症例がかなりあります。したがって、最近、食後の安静狭心症がどういふメカニズムでくるかが非常に問題になっておりますが、これは spasm によるものだろうと、推論されております。

実際、アメリカでは、動物実験で胃のなかに物を入れて冠動脈の血流を測ると血流が減少するというデータが出ております。また、私どもも食後

に出現する狭心症をしばしば経験しておりますが、このような狭心症例とというのは、わりあい冠動脈に多枝病変を有し、実際の攣縮を確かめている例は少ないわけですが、こういう症例に、あらかじめ atropine を与えて同量の食事を与えると、かなり発作がおさまりますから、食後、迷走神経を介して、反射的に冠動脈の収縮が出現しているのではないかと考えております。

迷走神経の刺激は、イヌの場合は冠動脈を拡張しますが、人間の場合はカリフォルニアのスタンフォード大学でむしろ収縮させるというデータを出しております。

つまり、迷走神経に対する冠動脈の反応にはかなり動物差がある可能性がありますので、直接作用のために収縮するのか、あるいは二次的に交感神経を介して収縮するのか、よく分かりませんが、いずれにしても、迷走神経の刺激が trigger になって冠動脈を収縮する可能性はあると思います。

ただ問題は、こういった症例は、消化器でもかなりあると思いますが、このような症例において全部が全部 spasm はこない。したがって、やはりこれにはそれ以外のファクター、冠動脈が非常に反応性が高まって収縮しやすくなっている状態があるのではないかと思います。

豊田先生の場合は、異型狭心症のはっきりした Anamnesis はありませんけれども、自覚症状が全くなくても、心電図をずっとモニターしていると、STが上がっている症例は、幾らでもありますので、自覚症状というのは、あまり当てになりません。

檀先生の症例についても、私、大体同様のことを申し上げたいのですが、ただ、檀先生の場合は、異型狭心様の発作が夜間にあったとはっきりおっしゃっておられますから、まさしく vasospastic な angina ではないか。自覚症状はごく軽いと患者は訴えませんし、なかったとしても、24時間のモニターでみつまっている例は幾らでもありますから、そういう症例にぶつかったのではないかと思います。

田中先生の症例については、塩化カルシウムで、発作が誘発されたというのは、非常に面白いと思います。カルシウムは、ご存じのとおり平滑筋の収縮に必須ですので、塩化カルシウムを注射した

ことが、spasmのひとつの trigger になったのではないか。逆に、こういった症例に、あらかじめカルシウム拮抗剤をやっておきますと、恐らく発作を柳えたであろうと思います。

斎藤先生の症例については、非常に面白いのは propranolol を使っておられることです。私どもも異型狭心症の場合に、propranolol が spasm を悪化させる症例を、かなり存じております。Propranolol が発作を誘発した可能性があります。

また、どうしてほかの症例に出ないで、この症例にだけきたかという点については、やはり、根底に異型狭心症と同様な、spasmになりやすい状態をもっており、それが、たまたま麻酔中の交感神経その他の刺激が trigger になって発作が出現したのではないか。II, III,  $aV_F$  でSTが上がっていますし、A-V block もきておりますので、まさしく右冠動脈の spasm だろうと思います。

ただ、spasm としては非常に長時間持続しておりますから、これは普通の異型狭心症におけるよりもっと強力な因子が働いて、spasm をきたしているのではないかと考えざるをえません。

そこで、こういった症例に対して、どういう手段をとればいいのかということですが、私どもからみますと、異型狭心症の診断というのは、かなり見逃されていると思います。患者自体も、発作そのものを、そう重いものと思わず、こちらから聞かないと、なかなか訴えてくれません。とくに、狭心痛の Anamnesis というのは、詳しくとればとるほど、情報を提供してくれますから、よく問診することが大切だと思います。患者の訴えは、胸が締められるとは限りません。のどがおかしいとか、煙たいといった、ごく軽い諸症状を訴えることもあります。

また運動負荷でも、とくに午後は、Master の double ぐらいでは出ない症例がほとんどですから、運動負荷で大丈夫だからといって、あまり安心なさらない方が、よろしいと思います。少しでも狭心症様の訴えがあり、疑いがある場合は、あらかじめカルシウム拮抗剤を投与しておく必要があるのではないか。こういった症例は、長期間にわたって心電図をモニターすると、かなりSTの変化がみつかるといえるような気がします。

発作に対しては、nitroglycerin を舌下させる

のが一番いいと思いますけれども、それでも効かない場合は、静注という手があります。しかし、なかには静注でも効かない例があります。そういった場合、私どもは直接 catheter で冠動脈に nitroglycerin を注入します。これがもっとも強力で有効な、方法だと思えます。ただし、これは緊急の catheter で、非常にテクニックを要しますので、なれた者でないと簡単にはできません。

ただ最近、胸部外科の先生から、むしろ noradrenaline を冠動脈へ注入するとおさまった、という報告もありますので、その辺のところはよく分かりません。

**座長**：私の症例では、たまたま nitroglycerin と noradrenaline の drip を併用しておりますが、別にそういうことを意識してやったわけではありません。いわゆる、心原性ショックのような状態になっていて、dopamine が効かないので、やむをえず noradrenaline と nitroglycerin を一緒にやったわけです。

以前から、たとえば phenylephrine と nitroglycerin とか、 $\alpha$ -stimulator と nitroglycerin の併用を、なさっている方はおられますから、比較的気軽にやってみたのですが、最近、adrenaline は誘発薬だが、noradrenaline は誘発しないということをよく聞きます。それは、prostaglandin との関係絡めて、考えなければならぬものでしょうか。

**泰江**：事実、noradrenaline でも発作から誘発される場合がありますが、その目的には、adrenaline の方がより強力です。 $\alpha$ 作用は adrenaline の方が noradrenaline より強いので、そのために、私どもは、発作の誘発に adrenaline を使ったのですが、noradrenaline が術中の spasm に効くとなると、そのメカニズムはちょっと分かりません。

**二宮**：私の立場からいえば、たとえば、定状態態で、血中の catecholamine の絶対量が、どれだけ増えたからより“spasms”が起こりやすいと考えるよりも、むしろ、ある単位時間内に、太い冠血管平滑筋の非常に局在した場所での noradrenaline の量が、どれだけ増えたかがより引き金として大切であるというふうに考えて欲しいわけです。

そういう意味で、一定時間内で冠交感神経活動

が急激に増えたさいには、その効果は非常によく出てくる。たとえば、睡眠中のごとく迷走神経活動が増加し、血中の catecholamine 濃度が減少した状態下で、急激に交感神経活動が増える場合、絶対値では、日中とか午後かなり血中の catecholamine 濃度が増えた量の、わずかに数倍であっても、睡眠安静時の初期値にくらべると何十倍も増えているわけです。したがって、こういうさいには、非常に影響が大きく、他方午後とか運動後、血中の catecholamine 等が増えて、ある程度冠血管平滑筋が適応した状態下では、少々増えても初期値にくらべると増加の倍率は、大したことはなく、したがって、“spasms”は起こりにくいと説明できます。

このように、カテコールアミン濃度の絶対値ではなく、ある単位時間内に局所的にどれだけ高濃度となるかが、“spasms”の誘因として、非常に大事ではないか、という印象を皆さんのお話を伺って、もちました。

**座長**：いままで麻酔関係で報告された例では、全身麻酔がちゃんとかかっている、手術刺激が加わった状態で起きている場合が、まずひとつあります。豊田先生の症例がそうですが、そのほかに多いのが硬膜外麻酔のもとで起きている場合で、これは外国でもわが国でも報告されています。とくに、硬膜外麻酔のレベルが、それほど高いところまでいっていない例で起きているわけですが、檀先生の場合はどれくらいまでですか。

**檀**：胸推7～8から入れて、どこまで効いているか、きちんとは調べていないのですが、心臓支配領域は、ほぼ完全に sympathetic blockade が起こっていると思います。

**座長**：そのほかの epidural の報告例は、ほぼ T h 6 以下、しかもこれは Dermatome でして、自律神経の block は、それより1～2 segments 上までいっているというのが、常識のようですから、4～5まで効いていたかもしれません。

また、10までしか効いていなくて、心臓の交感神経が出ているレベルよりはちょっと低いか、下限がひっかかっている程度のものが3～4例あります。檀先生が以前ご報告になったなかにも、C の一番下から効いていた例がありましたね。

**檀**：ええ、あの例は胸椎1から仙骨5まで

効いていたわけです。今度の例は、全身麻酔もしていますから、大体効いていたと思われませんが、incomplete とい切るには多少気になる点もあります。

座長：少なくとも、注入して麻酔が効いたと認めた段階では、胸髄の上までいっていたと考えられるわけですね。

檀：ほほ、そうだと思います。

座長：外国のものも含めた、そのほかの2～3の報告例は、Th10, Th6という段階で、心臓の交感神経レベルは、麻酔が効いていない段階で起きているわけです。そこで、その人たちは、たとえば、Th6までしか効いていない場合にはそれから上は代償性にかえって交感神経の緊張が増強するというふうに説明しています。

ところが最近、イヌについて、胸部交感神経のレベルを完全に硬膜外麻酔でblockしておき、冠循環をいろいろ観察すると、少々の狭窄をつくっておいても、冠循環が非常によく保たれ、副血行路も非常によく発達する、という論文が出ています。

したがって、効いているレベルよりも上の方が代償性に収縮するようなレベルであれば、比較的説明がしやすいのですが、檀先生の場合のように、少なくともTh1以上まで効いていたような症例については、なぜ起こったか、理論的には大変説明がしにくいわけです。

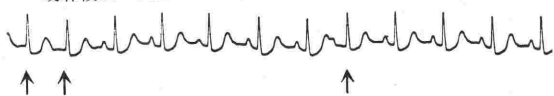
檀：ほかに、もう2例がありますので、ご紹介させていただきます。

47歳の女性で、円錐切除 conization を目的として硬膜外麻酔をしています。硬膜外麻酔を効かせ過ぎて無痛域が胸椎1から仙椎5まで効いています。

尿酸(+)となっていますが、軽度のdiabeticな状態ではあるが、狭心症発作ももちろんないし、高血圧もなく、術前心電図は全く異常ありません。

血圧がやや下がったため、ephedrine をやって手術が始まりました。腔鏡を入れてuterusを引っ張り、出血させないためにadrenalineを入れています。それとほぼ同時に、不整脈が出てきました。誘導は第5肋間と肩とのあいだですが、epinephrine を入れて、しばらくするとSTが下

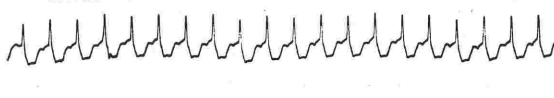
A 11:40~41AM BP:134/80mmHg HR98  
硬麻後30~31分 エピネフリン局注後2~3分



B 11:42AM BP:144/86mmHg HR100  
硬麻後32分 エピネフリン局注後4分



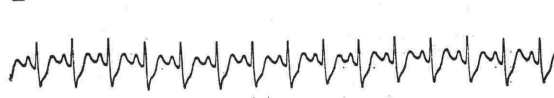
C 11:43AM BP 144/84mmHg HR170  
硬麻後33分 エピネフリン局注後5分



D 11:44AM  
硬麻後34分 エピネフリン局注後6分



E 11:45~46AM BP126/ mmHg HR128



F 11:46AM  
硬麻後36分 エピネフリン局注後8分



G 11:46~47AM



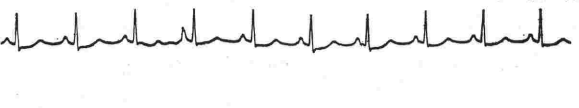
H 11:47AM A BP:92/68mmHg HR128  
硬麻後37分 エピネフリン局注後9分 2%リドカイン静注後2分



I 11:50AM BP:90/68mmHg HR108  
硬麻後40分 エピネフリン局注後12分 2%リドカイン静注後5分



J 12:15PM BP:84/62mmHg HR 84  
硬麻後65分 エピネフリン局注後37分 2%リドカイン静注後30分



がり、VTになってきました。

STは、かなり長いあいだ低かったわけですが、Epinephrineは総量が20万分の1、12cc程度ですので、halothaneのときでも使う量です。

Uterusを引っ張るといのは、どうもvagus刺激があるように思うのですが、硬膜外麻酔が非常によく効いて、交感神経が遮断されていると思われるところで、uterusを引っ張っています。

しかし、exogenicには、epinephrineとephedrineが両方入っている状況下で、不整脈が起こり、STが、かなり長いあいだ下がっています。

この状況については、これほど不整脈が前に出ているのだから、このくらいSTは下がってもいいといわれれば、それまでですが、われわれはepiduralの麻酔を九州大学の経験をも合わせて1万例ぐらいやっていますが、こういう経験はないものですから、特異な症例と思い、ご紹介するしだいです。

これは、後でcoronary angiographyをしようと思ったのですが、Masterをしても全然STが下がらないので、coronary angiographyのindicationにならないと思い、やっています。Pulse rateが131になっても、ほとんどSTの偏位はなく、後にも先にも症状がありません。Diabetesも、いろいろ調べたのですが、その後もありませんので、diabeticではないと現在は考えております。

ただ、十分上から下までsympathetic blockadeをして、uterusを引っ張り、exogenicにcatecholamineが少量入っているので、それが引き金になって不整脈とSTの偏位が、起こったのではないかと思います。

これは70歳の男性ですが、total gastrectomyの予定で、epiduralをして挿管しないまま、operationを始めました。連続性の心室期外収縮が出たため、lidocaineで抑えながら、手術を続けましたが、ST elevationがみられました。それでも、術者は非常にうまい人で、その間隙を縫ってtotal gastrectomyをやっているわけです。とくにMagenを下の方に引っ張っています。その心電図をご覧に入れます。こ

れも右肩と左の第5肋間腔のあいだの心電図です。Ephedrineとdopamineを使っているのですが、連続性の心室期外収縮が、初めて出ています。VTのようにりましたが、それはlidocaineでとれています。何回もlidocaineを使っています。

そのうちに、少しST elevationが起こりました。しかし、そんなに長くありません。血圧は下がっていますけれども、それほどではありません。この状態が4～5分続きます。

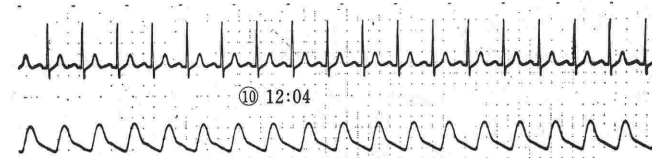
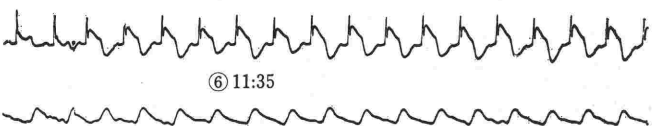
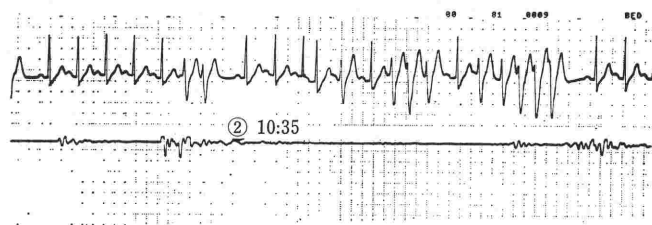
おさまると、total gastrectomyですから、Magenを引っ張らざるをえないわけです。この辺でST elevationが起こっています。

このケースは、抗不整脈剤としてdiphenylhydantoin 250 mgを静注したところ、後は全く出ていません。

後は、anginaの発作も、何も起こりません。

要するに、硬膜外麻酔でもって交感神経が遮断された状況で、exogenicにcatecholamineが入っているときに、胃を引っ張ると、不整脈が出たり、ST elevationが起こったり、angina spasmとしか考えようがない状態が、起こったわけです。

二宮：いまちょっと気がついたのですが、spasmというのは、多くの場合、心電図所見でいっていらっしゃるわけですね。



座長：状況からして、それ以外にはちょっとむずかしいのです。

二宮：非常に critical な問題ですが、たとえば、迷走神経を電気刺激した場合にも、心電図上いろいろな変化がきますし、交感神経を刺激した折にも、変化が起きるわけで、やはり、ひとつ仮定があると思うのです。

直接に心筋とか心筋細胞の膜の透過性を変えて、その結果、興奮伝播が変わって心電図上に変化が起きていると、冠血管に spasm がきて二次的に起きているのと、心電図所見だけでは、なかなか弁別できないだろうという疑いが、ちらっと出てきたわけです。レントゲンで直接証明すればいいのですが、短期間の場合には非常にみにくい。

つまり、spasm のさいにああいう心電図所見が出るというのは、理解できるのですが、逆に、ああいう心電図所見が出たから、すなわち、spasm であるというのは内科的にいかがですか。

泰江：短時間で一過性に ST が上がる心電図をみると、私どもは、ほとんど全部 spasm と考えております。

その理由は、ST 上昇型の胸痛を伴う、あるいは胸痛を伴わなくても、ST 上昇が一過性になる場合、その最中に、冠動脈造影法を、50例あまりやっておりますが、そのとき全例において、spasm が出現して、しかも、冠動脈をほとんど完全に近い状態にまで閉塞します。

それでは、ST 上昇は、すべて spasm かというと、そうではなくて、たとえば急性心筋梗塞や心外膜炎のときにも、ST は上昇します。しかし、一過性に临床上、ああいったものがきた場合は、私どもは、まず spasm を考えます。

ただ、ST が下降した場合でも、spasm がかなりあって、この場合には、判断が非常にむずかしいと思います。

ST 下降型の spasm と ST 上昇型の spasm は、どこに差があるかということ、ST 上昇型の場合は、冠動脈主幹がほとんど完全に閉塞されます。一方 ST 下降型の場合は、spasm がきても diffuse に狭くなっているか、spasm の度合いが、subtotal かであります。

また、spasm で主幹部が完全に閉塞されても、その末梢へ collateral がいっている場合、あるいは

は比較的少さい枝が完全閉塞した場合には、ST が下降します。

したがって、ST 下降の場合は、非常にむずかしいのですが、ST 上昇型で一過性にきた場合は、私どもは大体 spasm と考えております。

二宮：いま、人工的にイヌとウサギで、一過性の spasm に相当する冠閉塞を起こして、心電図、血圧、心臓交感神経活動の変化をみているのですが、急激、完全に冠動脈を閉塞して、平均20～30秒後に心電図所見に著明な変化が起こってくるわけです。すなわち、非常に短時間の場合には、心電図には異常はありません。

イヌでは、回施枝を一過性に閉塞すると、心臓交感神経活動は、多くの例で最初著明に増加し、その20～30秒後に求心性迷走神経反射を介した非常に著明な抑制がまいります。したがって、閉塞後1分間の経過は、前半は著明に増加し、その後は、心室の stretch receptor から反射的に抑制されます。そういう意味で、初期の1分間ぐらいの反射性の調節に、非常に興味があるのですが、心電図だけでは、最初のもっとも大切な数十秒間が分からぬ恐れがあるのではないかと思います。

座長：確かに、そういう点もあるでしょうが、本日の主題である手術や麻酔に関連した monitoring においては、実際上は、心電図を主たる武器として使わざるをえない状況です。

二宮先生は、単なる血流減少による虚血のほかに、反射的に ST を変えるものがあるのではないかと、という疑いをもたれているようですが、それも、また今後ご研究いただいて、教えていただきたいと思います。

二宮：先生方のうちで、もし連続して動脈血圧を測られている場合には、閉塞時、時間的には動脈血圧の変化が先にくると予想されます。実験的に閉塞したさいは、ほんのわずかですけれども、必ず血圧低下が先行して ECG 変化にくるわけです。それは数 beat 目で始まりますから、そのほんのわずかの動脈血圧の低下を見逃さないようにすればいいと思います。

座長：檀先生のお話で、心臓にゆく交感神経が、ほぼ遮断された状況のもとで、胃を引っ張るという迷走神経の刺激が加わる、あるいは、混合神経であれば、当然これに交感神経の刺激も加わ

っていると思うのですが、それに外からepinephrineを、ごく少量加えると、spasmらしい状況が起きているというのは、泰江先生どう考えたらいいのでしょうか。

泰江：Adrenalineをやって、STがぐんと下がったという檀先生の最初の例は、非常にspasmらしいと思うのですが、その場合、Ⅱ、Ⅲ、aVrの誘導はとっておられないのですか。

檀：とっていないのです。

泰江：ひょっとすると、腹部左側誘導ではSTは下がっていて、対側つまり、下壁誘導では上がっているのではないか。運動負荷をやっても発作は出ないし、心電図の変化も出ない。Adrenalineが引き金になってきたspasmが誘発された可能性が、かなり強いのではないかと思います。

第2例においては、STは実際上がっておりますので、恐らく一過性のspasmだろうと思えますけれども、ただ、ephedrineとかdopamineを使うと、全部が全部spasmがくるかという、そうでもない。これが、非常にむずかしい問題だと思います。

檀先生は、こういう麻酔を何例ぐらいやっておられるわけですか。

檀：1万例ぐらいです。

泰江：それで、気をつけてみておられても、STの上昇する例は、そんなに多くないわけですね。

檀：そんなにないと思います。

泰江：私は、交感神経、自律神経以外のファクターの方がspasmの発生により重要で、交感神経、自律神経の方は、ひとつのtriggerだろうと考えております。

座長：確かにそのとおりで、つい一、二年前までは、私どもがこれに注目しなかったのは、ひとつには、それらしいものがあまり起こらなかったからなのです。私どもも、何万例という麻酔をやってきて、それでいて、こういう症例にぶつかるのは、ごくまれです。ですから、注意がされなかったのだと思うのですが、近ごろ気をつけてみると、それらしいものがときどきあるようです。

それから、diphenylhydantoinはdigitalis中毒のときに不整脈を、抑えるためによく使われる

薬ですが、あれをお使いになっておさまったというのは、そのメカニズムは、どう考えておられますか。

檀：DPHは、15～16年前イタリアで開発され、初めは中枢性の不整脈に効くということで、出たのですが、AV junctionなどのconduction velocityを変えるので、いまは抗不整脈剤として認められています。

私は、もう10年くらい内服薬で5 mg/kgを、使っていますけれども、臨床的には、非常に有用でdigitalis中毒だけではなく、coronary sclerosisによる不整脈にも、非常によく効くと思っています。今回の例は、心室期外収縮から冠スパズム様変化へと進みますので使用しております。

座長：冠拡張作用があるというふうには、お考えになっておられませんか。

泰江：問題は、本当にそれが効いたのか、どうかということです。私どもは、diphenylhydantoinで抑えた経験が、いまのところありませんので、もう少し症例を重ねないと何とも申し上げられません。

座長：最近、毎月「呼吸と循環」に書いておられますが、平野禎造先生（高知市民病院）が、DPHの冠血流に及ぼす影響を調べたことがあります。論文にはなっているようですが、多少増加させる傾向があるというようなことを、いっていたと思いますので、私、またよく聞いてみたいと思います。

麻酔の医者、あるいはICUにおけるintensivistも基本的には、呼吸は抑制しない側、むしろ少しhyperventilation側に維持するように教育されていまして、過呼吸側、ややalkalosis側にもって行って、たとえば、Paco<sub>2</sub>が30台あるいはそれ以下ということも現場ではときどきあります。もし、そのやり方が非常に危険であるということだと、ほかのファクターも考え合わせて、かなり大きな問題になってくるのではないかと、思います。いかがでしょうか。

泰江：異型狭心症あるいは冠攣縮による狭心症に対しては、hyperventilationは確実に悪いわけですね。このような症例においては、hyperventilationによって発作が誘発できますし、そのさい、冠動脈造影で冠動脈の攣縮を確認できます。

異型狭心症の症例,あるいは冠攣縮の症例においては,過呼吸によって攣縮が出現し,そのために虚血にまで至るわけですけれども,正常人でどうか,問題になります。私どもも,正常者にもどんどんやってみたのですが,心電図の変化とか胸痛はきませんし,冠動脈造影法でみても,それほど縮みません。

したがって,異型狭心症ないしは類似疾患の患者は,過呼吸に対しても,冠動脈が非常に収縮しやすい過敏性をもっているということでありまして,これを麻酔全般までもっていくべきかどうかは,まだいろいろ問題があると思います。

ただ, *in vitro* の実験でアルカリ性にする,確実に冠動脈の切片は収縮しますから,冠動脈造影上はつきりしなくても,冠血流はある程度減るのではないかと思います。これは,異型狭心症とは限りません。冠動脈硬化のある患者に過呼吸をすると,冠血流が減るというデータが,臨床に出しておりますので,とくに,冠動脈硬化のある患者については,狭心症を訴えようが,そうでなからうが, *hyperventilation* の傾向は好ましくないと考えております。

座長: *Hyperventilation* というと,われわれ,すぐ思い浮かべるのは, *hyperventilation tetany* です。あれは,血清中の遊離のカルシウムを減らす方向ですが,減って細胞の中へ入ってくるか,結合型になるのか,その辺,カルシウムの動態と絡んで,どうお考えでしょうか。

泰江: *Hyperventilation* の場合,水素イオンが低下する。これは *primary* だと思います。水素イオンが低下すると,カルシウムイオンも陽イオンですから,カルシウムが細胞内に非常に入りやすくなる。その結果,細胞内カルシウムイオンが増加し,そのために収縮が起こると考えております。

実際,こういった症例において, *hyperventilation* 前にカルシウム拮抗剤を投与しておくと,冠動脈の攣縮は誘発されません。

細胞外から細胞内へカルシウムイオンが入っていくことが, *hyperventilation* による冠攣縮のメカニズムだろうというひとつの証拠は,動物実験で灌流液のカルシウムイオンを除いてしまうと, pH を上げても収縮は起こりません。そして,カ

ルシウムイオンを増やしていくと,収縮が非常に強くなります。

細胞外カルシウムイオンの濃度は,細胞内カルシウムイオンとくらべて,約1万倍ぐらい多いので,少々細胞内に入っても,濃度は変わりません。問題は,細胞内のカルシウムイオンです。

座長: 怪しいと思う症例には *calcium antagonist* をやっておく,あるいは,術中おかしくなりそうだったら投与するというのを,ひとつの対策として,先ほどお述べになったのですが, *calcium antagonist* を長期間服用していて,全身麻酔にもってこられると問題があるという可能性はないでしょうか。

麻酔は,ご承知のとおり,非常に大きな生理的变化を起こさせて,それを,また *reversible* にもとに戻すことをしょっちゅうしますので,いろんな薬の *interaction* を考えなければなりません,ですから,事前にいろいろなものをやっておくということは,かなり問題を醸す点があります。

もうひとつ問題は, *prostaglandin* との関係です。最近,インダシンあるいはアスピリンの長期服用者で,手術を受ける方がかなりありますが,その場合, *spasm* の問題からみてどうでしょうか。

泰江: *Prostaglandin* との関係は,最近,非常に問題になっている分野です。ご存じのとおり血小板からは, *thromboxane A<sub>2</sub>* が遊離されまして,これは,血小板凝集作用と同時に,血管を攣縮させる作用があります。一方,血管壁からは, *prostacyclin* が産出されまして,これは逆に,血小板凝集を抑制し,血管を拡張する作用を有しております。

で,最近では,大阪大学の多田先生のグループが,異型狭心症の症例においては, *prostacyclin* (*prostaglandin I<sub>2</sub>*) が減少し, *thromboxane A<sub>2</sub>* が増加しているということの意味するデータを出しておられます。

しかし,実際これが異型狭心症,あるいは冠動脈の攣縮の原因と結びつくかどうかは,非常にむずかしい問題だろうと思います。と申しますのはこれはごく最近の報告ですけれども,イタリアの Maseri のグループが, *prostacyclin* を異型狭心症の患者6名に点滴し,果たして発作,つまり,



冠動脈の攣縮が予防できるか、どうかを調べております。その結果、6名中5名は、prostacyclinを点滴中にもかかわらず発作が出現してしまっていて、Maseriらは、prostacyclinは関係するかもしれないけれども、少なくともprimaryではないだろうと結論しております。

また、aspirinを大量投与すると、かえって異型狭心症が悪くなるという報告もあります。私どもも、aspirinを異型狭心症に使ってみました。データが、まちまちで、よくなると思うものもあれば、かえって悪くなったのではないか、と思うものもあって、なかなか結論がえられません。ですから、prostaglandinの問題も、もっと、今後煮詰めていかなければいけないと思います。

さらに、測定法がまだ非常にむずかしいし、測定法自体にもある程度問題があると思いますので、まず、その辺から解決していかなければならないと考えます。

座長：二宮先生にお伺いしたいのですが、東大の内田先生が、動物実験的に冠状動脈の根元を部分的に少し縮めると、その末梢側の冠状動脈が周期的に波打つように収縮を起こすという、きれいな図を出しておられます。ああいうことは、先生のお立場からは、どういうふうに説明なさるのでしょうか。

二宮：機構そのものについては、非常にむずかしいと思います。ただ、冠血管自体にも、どの程度拡張しているか、収縮しているかというsensor——圧受容器があって、それから常時フィードバックが、かかっていますので、そこでひとつのoscillationとして、ある周期できたということがひとつ考えられます。

もうひとつは、これは1800年代にもみられたことですが、loopを全部切っても、血管自体がある周期で収縮しておりますので、1カ所狭窄をすることが刺激になって、その影響が末梢側へ伝わり、あるリズムで収縮するというものです。

その二通りが考えられるのですが、内田先生の場合、狭窄をすることによって、その血管の周囲の神経系、いわゆるcableがどの程度、壊れているかがはっきり分かりませんので、非常にむずかしいと思います。

座長：現象面では、周期的にくるのはspasm

の形に似ていると、いうふうに書いておられますが、泰江先生はいかがお考えですか。

泰江：あれは、普通の臨床でみる異型狭心症とは若干違います。あるいは、臨床型の特殊型とみなすべきだと思います。というのは、狭窄が非常に高度で、閉塞の一手手前まで狭窄をやっておられるようです。私ども、臨床でみている症例では、運動でも簡単に起こるST上昇型の労作狭心症がありまして、これが内田先生のモデルに近いと思います。昼間の運動でも誘発されない、冠動脈所見のほとんどない症例とは若干違います。

事実内田先生は、狭窄が強いと、血小板が非常にくっつきやすいといっておられますが、血小板が、くっつくと、そこからthromboxane A<sub>2</sub>が出てくるし、prostacyclinが出てくる。そういうことから、内田先生は、prostaglandin系統が関与していると解釈しておられるようですが、狭窄が非常に高度であるという意味で、血小板がくっついたり離れたりする状態をつくって、その状態でのspasmをみておられる可能性があるわけで、異型狭心症の臨床での典型例ではないと思います。

座長：冠血管の収縮、拡張の調節までも、TXA<sub>2</sub>とprostacyclinとで、説明しようという動きがあるようですけれども、血小板がくっついて、TXA<sub>2</sub>が出てというのは、かなりの狭窄でない、恐らくないだろうと思うわけです。たとえば、直径が半分になったとか、3分の2になったという程度の日常的に起こっている動きが、prostacyclinとかthromboxane A<sub>2</sub>にダイレクトに非常に大きな部分が、dependして行われているというふうには、常識的には考えにくいのですが、そのように、私どもも考えていてよろしいでしょうか。

泰江：非常にむずかしい問題で、私にも、よく分かりません。

座長：私どもは、こういうものをできるだけ起こしたくない、起こしたならば、できるだけ早く治療したいわけですが、どういうふうにもっていけば起こさずに済むとお考えでしょうか。

檀：私のところは、全部硬膜外麻酔なのですけれども、これが当たっているかどうかは別として、非常にclinicalなimpressionとしては、硬膜外麻酔が効いているのに、輸液とか全身管理

が、あまりうまくいっていないものに起こっていると思うのです。たとえば、輸液のやり方が少ないのに、catecholamine で血圧を上げるとかそういうアンバランスをつくったために起こったような感じに受けます。

もうひとつは、たまたま、臓器を引っ張っているときに、それを契機として起こるという感じをもちます。

ですから、sympathetic blockade を起こした場合は、それに見合うだけの輸液をきちんとし、それで上がらなければ、exogenic の catecholamine を、やるというふうにすれば、恐らくならないのではないかと思います。

座長：上手に麻酔をかけて、循環動態上手に管理をし、手術刺激もあまり極端に加わらないようにすれば、大体起こらないということのようですが、もし起きたら、どういうふうにすれば、いいとお考えですか。

檀：Catheterを挿入する暇はありませんし、realにはnitroglycerinを静注で、2～3mg入れることぐらいしかないとします。

泰江先生に、ひとつお伺いしたいのですが、vagus刺激でcoronary spasmが起こると思いませんか。

泰江：私は、vagus刺激だけではこないと思います。ただ、夜間から早朝にかけての安静時には、vagusの緊張が非常に高まっていますので、そういった時期に、交感神経が刺激されるとspasmがきやすいと思います。

Methacholineは、cholinergicな薬物ですけれども、これで誘発している場合、発作の起こるタイミングは、methacholineで血管が拡張し血圧が一旦下がって、その後上がる。このころ交感神経が反応性に刺激されると思うのですが、ちょうど、その時期に一致します。大体methacholineを皮下注射してから20分以内です。そういう意味で、これは、cholinergicな刺激そのものよりも、 $\alpha$ -receptorを介した二次的な刺激ではないか。

したがって、私は、vagus刺激だけでくるというのは疑問で、やはり、それプラスアルファ状態の刺激だと思います。

檀：カルシウムとvagusとの関係はどうでしょう。

泰江：これも非常にむずかしい問題ですが、いま申し上げましたように、vagusが交感神経を二次的に刺激し、それが引き金となってくるのであれば、 $\alpha$ -receptorというのは、カルシウムを細胞内へ押し込む作用がありますから、最終的には、カルシウムイオンの作用だと思います。

ただ、人間の場合にacetylcholineが冠動脈を収縮するか、拡張するかは、まだ解決されていない問題です。もし、acetylcholineが直接に冠動脈を収縮するのであれば、当然vagus刺激で攣縮がきていいと思うのですが、その辺の根本的な事実が、まだはっきりしていないようですので、明確には申し上げられません。

座長：先ほど、*in vitro*で遊離した血管の切片をもってきて、acetylcholineにつけると収縮するとおっしゃいましたね。

泰江：そうです。ただ、*in vivo*で、どうか問題だと思うのです。というのは、イヌの場合でも、acetylcholineは直接冠動脈片を収縮するのです。

二宮：血管の収縮、弛緩といったとき注意して欲しいのは、実験にどのような標本を使ったかということです。血管平滑筋の走行をよく考えて、標本を作り、計測装置を使用しないと、血管平滑筋が収縮した場合でも、一見、血管拡張した、反対の場合もあります。ですから、私は摘出血管片標本の実験結果を、直接生体内冠血管に適用するさいは注意が必要ですし、非常にむずかしいのですけれども、*in situ*で直接、口径を計測することが一番いいと思います。

泰江：Feiglのデータがよく引用されておりますが、イヌの場合、*in vivo*では迷走神経の刺激で、冠動脈が拡張するわけです。ただ、これは動物種差があって、人間でどうか問題なのです。人間で*in vitro*で出しているのはスタンフォードのデータだけで、それに対する否定も肯定の追試も出ておりません。

座長：予防と治療ということについて、豊田先生はいかがでしょう。

豊田：先ほど、紹介した早期癌の症例では、術後患者に聞いてみましたが、10年前あるいは5年前からの腹痛が、狭心症の症状であった可能性は十分あると思います。また、5年ほど前に、お

酒を飲んで意識不明になったことがあるらしいですが、これも食後の相当強い spasm であった可能性は十分考えられます。

私たちが、患者から直接聞くのは、腹が痛かったということだけで、狭心症であったかどうかは術前には全く分かりません。もともと、定型的な狭心症の場合は、術前に負荷心電図などで分かりますが、異型狭心症の場合は、見逃されている可能性が大きく、術中に突然起こる可能性を秘めているという点で、こわいと思います。

また、最近では高血圧の治療薬として  $\beta$ -blocker が非常に大量に使われていることも、ひとつ可能性としてはあると思います。これは hyperthyroidism などにも、使われているようですが、こういうことも、可能性として常に考える必要があります。高血圧の治療に、異型狭心症の治療薬である nifedipine が併用されたりしますので、あるいは起こらないのかもしれませんが、可能性はありますから、術前の問診というのが、臨床的には非常に重要だと思います。

実際、起こったときには、どうするかということですが、まず、それが coronary spasm であると判断できる材料は、心電図以外にないわけで、心電図上、突然 ST の上昇が起こった場合は、私は、nifedipine が好きで、高血圧の治療にも、しょっちゅう使いますが、nifedipine あるいは nitroglycerin を、舌下か胃管から注入すると、5分ぐらいで血圧は降下してきますから、恐らく、こういうときにも使えると思います。

座長：お話のなかで、私、ちょっと問題意識が働きましたのは、propranolol のことなのです。おっしゃるように、高血圧の治療とか、hyperthyroidism にも使われますけれども、そのほかに、心筋虚血の治療にも使うわけです。

Pulse が非常に速くなってきて、血圧も上がりぎみだという状態を、ほかの手段で control できない、しかも、ST が下がってきたというような場合には、どうしても propranolol をやらざるをえません。たとえば、coronary sclerosis で、やや拡張予備が減っているという人には、propranolol を使いたいわけですが、そういう場合に、もし末梢が spastic になってきたら、困るなという意識が働きますと、非常にジレンマに陥るわけで

す。

つまり、rate pressure product (RPP) は、12,000 ぐらいにせよというのが、大体麻酔科の定説になっていますが、これが 15,000 とか 20,000 に増えて、ST も下がってきて、propranolol を使いたいというときには、いかがなものでしょうか。

泰江：Propranolol は、冠攣縮に対して悪い影響を与えることは確かですので、冠攣縮を疑われる症例には使ってはいけないと思います。そういった症例で、heart rate を落とした場合は diltiazem (ヘルベッサ) が (これはカルシウム拮抗剤ですが、heart rate を落とします。また、冠動脈を拡張しますと、血圧も下げますので)、いいのではないかと思います。ただし、これは注射としては、まだ市販されておりません。

一般に propranolol を使う場合は、Anamnesis などで spastic でないことを、よほどよく確かめておかないといけませんし、とくに冠動脈硬化の疑いのある症例においては、慎重でなければならないと思います。

座長：近ごろは、食生活が欧風化したせいも、冠状動脈の再建手術というのが多くなりましたし、冠状動脈硬化症のある患者で、心臓手術以外の手術を受ける方も、たくさんいらっしゃるわけです。ですから、いまの問題は非常に大事な問題だと思いますが、とくに、RPP が増えて、酸素需給バランスがマイナス側にいくと、 $\beta$ -blocker を使いたがる人が出てきます。

泰江先生の、お勧めとしては diltiazem ですが、これも、これが錠剤しかないとなると、nifedipine でもやっておいて、後から propranolol をやることになりますか。

泰江：Nifedipine は、むしろ heart rate を増やしますし、これも注射としては市販されておりません。

二宮：臨床の先生方に伺いたいのですが、noradrenaline の問題にしても、血中のものと心交感神経を介したものと 2 種類あるのです。ただ血中のものは瞬間、瞬間に変わるということは、とうてい考えられませんので、急激に変化する成分をなくすという意味で、まず、神経性のものを block する、すなわち、交感神経信号が行かなくする。そのために、たとえば神経節遮断剤のいい

ものを使ってみて、それから、いよいよ最後の  $\alpha$ -receptor 段階で遮断するとか、そういうお考えはおありですか。

豊田：麻酔を深くするということですか。

二宮：そうです。あるいは、神経活動がより安定にするとか、一定に出るようにはできませんか。

豊田：確かに、麻酔としては、私たちが日常やっているよりも、浅い麻酔ですけれども、なぜ、浅くなったかという、普通に麻酔をかけても、その人は考えられるよりも血圧が低いので、麻酔が深くできないのです。だから、深くできないままに進行して、ついに心筋虚血発作が起こったという形です。

最近、筋弛緩剤が非常に発達してきましたので、筋弛緩剤と鎮痛剤とをやって、反応はするけれども、手術はできるという状態の麻酔をかける場合が多いのです。実際、臨床をやっている場合には、たとえば出血してくるとか、深い麻酔を、かけられないことがあって、実験でやるような安定した麻酔というのは、なかなかできません。血圧が高いときに ST が上がってくれば、深くしようかという考え方は、できると思いますけれども、そうでなければ起こったときに、深くすることはちょっと……。

二宮：臨床に使用できる ganglion blocker で、神経節だけを、かなり有効に遮断する薬はないのですか。動物では  $C_6$  をよく使うのですが。

檀：私たちが epidural でやっているのは、preganglionic に sympathetic blockade をやっているわけですが、それについては二宮先生、どういうふうにお考えですか。

二宮：神経線維の種類によって、麻酔薬に対する threshold が違うと思いますので、epidural でください完全に効いたというのは……。

檀：Motor が paralysis してしまして、motor よりも sensory はもっと小さいし、sympathetic は、もっと小さいから、sympathetic が全部やられていることは、間違いないと思います。

二宮：それは、動物実験か何かで……。

檀：局麻剤は、小さい方から先にやられるというのが鉄則ですから、motor がやられていれば、ほとんど間違いないと思います。

二宮：血中に薬剤を一過性に入れることによ

って、急に濃度を上昇するような、投与方法が問題になると思います。

檀：Preganglionic に block したことで、末梢での exogenic の catecholamine に対する sensitivity が変化します。その辺、二宮先生は、どういうふうにお考えになるか、お伺いしたかったのですが。

二宮：血管平滑筋の血中 catecholamine に対する機械的特性（弾性係数）は大体一定だと思っていたのですが、実際は、非常によく変動しています。ですから、感受性の変化は平滑筋自体の特性の問題ではないかと思えます。

ですから、そういうさいには、カテコールアミン等薬剤投与による急激な変化は与えない。また、動脈血圧が低くて、しようのないときには徐々に投与するとか、あるいは、輸液等をして動脈血圧をある程度保つとか、そういうことをされた方が、いいのではないかと思います。

座長：今日は、いろいろ面白いお話を聞かせていただき、大変参考になりました。今後の臨床に、いろいろ生かせる面があったように思います。

ただ、麻酔とか手術と申しますのは、実際にやってみないと分からないいろいろな制約がありますし、また変化も非常に速いものですから、内科側のお立場、基礎側のお立場から、少し離れた特殊な考え方をしなければならぬ面もあるように思います。

私ども、この問題に首を突っ込んで日もまだ浅いものですから、実際の臨床例の観察方法にもいろいろ問題がありますし、いかにしてこのようなものをモニターして早く発見するかということにも多々問題があると思えます。

また、何が原因でこういう現象を起こしてくるのか、というメカニズムに関しましても、十数種類に余る薬をつぎつぎに使って、手術という非常に大きなストレスが加わる状況のもとで、発生してくる一過性の心筋虚血という状態が、果たして本当に spasm であるのか、どうかさえもまだ確認されておりません。心電図学的な常識からいえますと、十中八九 spasm だろうということですが、確認はしていないわけです。状況からみて、ほぼ間違いなからうということのようです。

しかし、monitoring の方法については、単な

るひとつか、ふたつの誘導では、いろいろ問題がありますし、メカニズムについても、説明できない面があるように、私は感ずるわけです。

また、予防と対策に、いたしましても、平滑筋の弛緩薬、 $\alpha$ -blocker、カルシウム拮抗剤でもって、大事に至らずに回復させることができるという経験が、紹介されておりますが、それで果たし

て万全なのか、ということになると、また、いろいろ問題があろうかと思えます。

したがいまして、この問題については、基礎の先生、内科で循環器学をご専攻の先生方と、今後とも、よく contact を保って、よろしくご教示、ご指導をお願いしたいと考えます。

本日は長時間どうもありがとうございました。