

セボフルレンの虚血心局所心筋 血流量におよぼす影響

郷 律子* 北畑 洋* 神山有史**
木村英之** 荒瀬友子*** 斎藤隆雄**

要 旨

冠狭窄犬において、セボフルレン（以下 Sev）を投与した際の局所心筋血流量を水素クリアランス法を用いて測定し、虚血心におよぼす Sev の影響を検討した。局所心筋血流量は、虚血域、正常域ともに濃度依存性に低下した。I/O 比は虚血域では不変であったが正常域は上昇した。この結果より Sev は少なくとも虚血域の層別血流分配を悪化させることはないと思われた。虚血域/正常域血流量比は低下したが、この結果が Sev による steal を示唆するものか否かは、他剤との比較検討を要する。

はじめに

セボフルレン（以下 Sev）は、本邦において厚生省認可申請中の新しい吸入麻酔薬である。同様に申請中のイソフルレンの心血管系におよぼす影響については、虚血心も含め多くの報告がなされてきた。Sev についても、虚血心におよぼす影響を検討する必要があるため、われわれは犬を用いて虚血心モデルを作製し、Sev を投与した際に循環動態がどのように変化するかを測定するとともに、局所心筋血流量（以下 rMBF）を水素クリアランス法を用いて測定した。

方 法

平均体重 10.7 kg の雑種成犬 9 頭を用いた。サイアミラール 25 mg/kg の静脈内投与にて麻酔導入後、気管内挿管し Harvard pump を用いて酸素と窒素の投与下 PaO₂ が 100~200 mmHg, PaCO₂ が 30~40 mmHg となるよう調節呼吸を行った。実験中はサクシニルコリンの筋注により非動化させた。大腿静脈に輸液路を確保し、生理的食塩水を約 10 ml/kg/hr の速度で投与した。内頸静脈に中心静脈圧測定用カテーテルを留置した。左第 6 肋間開胸後、大動脈起始部、左冠状動脈前下行枝 (LAD) に日本光電社製電磁血流計プローブを装着し、心拍出量と LAD の血流量を測定した。LAD のプローブの遠位部にはネジ式血管狭窄器をとりつけた。Millar 社製カテ先型圧トランスデューサを、大腿動脈より胸部下行大動脈に、内頸動脈もしくは左心房を介して左心室内に挿入し、大動脈圧と左室圧を測定した。さらに左室圧より微分アンプで得た一次微分値の最大値を LV dp/dt max とした。これらのデータは日本光電社製ポリグラフに入力させ、連続記録した。

次に、左室自由壁の LAD 灌流域と左冠状動脈回旋枝 (LCX) 灌流域の心筋内層と外層に、水素クリアランス用ワイヤータイプ白金電極（エム・ティ技研社製）を縫着した。不関電極を胸壁筋層内に埋め込み、両電極間に印加電圧 250~350 mV を加えた。

以上の実験系の作製中は Sev 専用気化器を用

*徳島大学医学部附属病院手術部

** 同 麻酔学教室

*** 同 附属病院救急部

いて吸入濃度1.2%の Sev を非再呼吸法にて吸入させ、続いて対照値の測定を行った。次に電磁血流計の表示を指標として、LAD に血流量が対照の50%となるよう狭窄を加えた。この状態で Sev の吸入濃度を1.2%、2.4%、3.6%と段階的に上昇させ、それぞれの濃度で30分以上の安定時間のうち測定を行った。測定項目は、体循環動態として、心拍数、心拍出量、平均血圧、左室拡張終期圧 (LVEDP)、LV dp/dt max、中心静脈圧 (CVP)、これらのパラメーターより算出した全末梢血管抵抗 (TPR)、左室一回仕事係数 (LVSWI) などであり、冠循環動態としては、LAD 血流量、LAD 領域と LCX 領域の内層と外層の rMBF、これより算出した両領域の心筋内層/外層血流量比 (I/O 比)、さらに LAD 領域の内層と外層の rMBF の平均と LCX 領域のそれとの比 (虚血域/正常域血流量比; LAD/LCX 比) などである。統計処理は paired Student's t-test で行い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

尚、別の雑種成犬4頭において、本実験に使用した気化器の吸入濃度と終末呼気濃度の相関を

Datex 社製 Normac を用いて調べた。1.2%、2.4%、3.6%吸入濃度における終末呼気濃度は、それぞれ1.01%、2.05%、3.35%となった。これは、犬の 0.43 MAC、0.87 MAC、1.42 MAC に相当する (1 MAC=2.36%)。

結 果

体および冠循環動態の変化を表1に示した。LAD の狭窄により心拍出量は低下したが、心拍数と平均血圧に有意な変化はなかった。吸入濃度の上昇により三者とも低下した (図1 a)。LVEDP は狭窄により上昇したが、吸入濃度上昇による有意な変化はなかった。CVP は、狭窄と吸入濃度上昇により上昇した。TPR は、狭窄により上昇したが吸入濃度上昇による有意な変化はなかった (図1 b)。LV dp/dt max は、狭窄と吸入濃度上昇により低下した。LVSWI は、狭窄による有意な変化はなく、吸入濃度上昇により低下した (図1 c)。

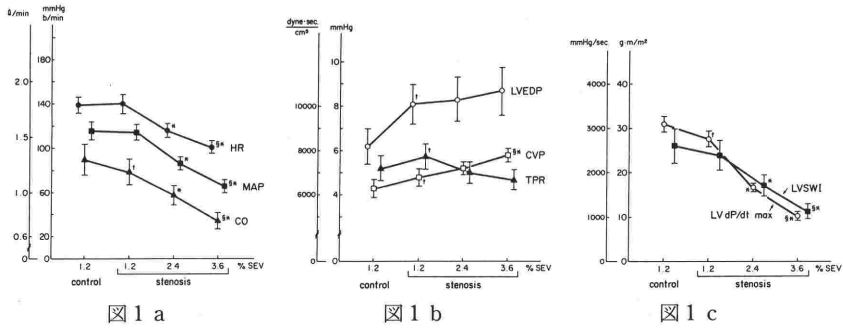
LAD の狭窄による LCX 領域の rMBF、I/O 比の有意な変化は認められなかった。吸入濃度上昇

表1 循環動態と局所心筋血流量

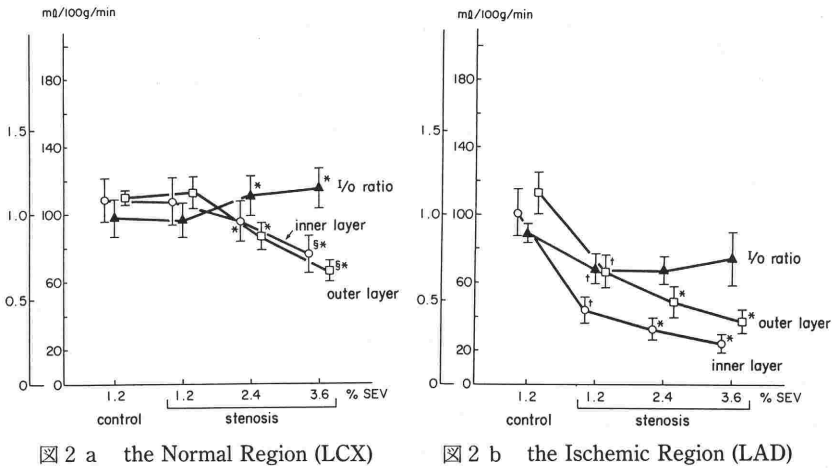
		control (1.2%)	stenosis (1.2%)	stenosis (2.4%)	stenosis (3.6%)
HR (beats/min)		144±7	141±9	117±6‡	103±6*‡
CO (l/min)		1.31±0.14	1.20±0.12†	0.98±0.09‡	0.75±0.07*‡
MAP (mmHg)		117±8	116±7	88±6‡	67±6*‡
LVEDP (mmHg)		6.2±0.8	8.1±0.9†	8.3±1.0	8.7±1.1
LV dp/dtmax (mmHg/sec)		3090±190	2750±180†	1680±120‡	1030±90*‡
CVP (mmHg)		4.3±0.4	4.8±0.4†	5.2±0.3	5.8±0.3*‡
TPR (dyne·sec/cm ⁵)		7230±570	7730±570†	7000±500	6700±480
LVSWI (g·m/m ²)		26.2±3.9	24.0±3.5	17.3±2.6‡	11.3±1.8*‡
rMBF (LCX) (ml/100g/min)	IN	110±14	108±14	96±13‡	77±11*‡
	OUT	111±5	114±10	88±8‡	66±6*‡
	I/O	0.99±0.11	0.97±0.11	1.12±0.12‡	1.16±0.12‡
rMBF (LAD) (ml/100g/min)	IN	102±14	45±8†	33±7‡	25±5‡
	OUT	114±13	67±9†	50±8‡	38±7‡
	I/O	0.90±0.06	0.69±0.09†	0.68±0.08	0.75±0.16
LAD/LCX		0.97±0.07	0.53±0.07†	0.46±0.07	0.42±0.07‡

HR:心拍数, CO:心拍出量, MAP:平均動脈圧,
LVEDP:左室拡張終期圧, CVP:中心静脈圧,
TPR:全末梢血管抵抗, LVSWI:左室一回仕事係数,
rMBF:局所心筋血流量,
LAD/LCX:虚血域/正常域局所心筋血流量比

means±SE †:p<0.05 vs control
‡:p<0.05 vs 1.2% SEV
*:p<0.05 vs 2.4% SEV



means±SE †:p<0.05 vs control
 *:p<0.05 vs 1.2% SEV
 § : p<0.05 vs 2.4% SEV
 図1 HR:心拍数, MAP:平均動脈圧, CO:心拍出量,
 LVEDP:左室拡張終期圧, CVP:中心静脈圧,
 TPR:全末梢血管抵抗, LVSWI:左室一回仕事係数



means±SE †:p<0.05 vs control
 *:p<0.05 vs 1.2% SEV
 § : p<0.05 vs 2.4% SEV
 図2 局所心筋血流量 (rMBF) および I/O 比

に従い、rMBF は内層・外層共に低下したが、I/O 比は上昇した (図 2 a)。狭窄により LAD 領域の rMBF と I/O 比はいずれも低下した。吸入濃度上昇に従い rMBF は内外層共に低下したが I/O 比は有意な変化を示さなかった (図 2 b)。LAD/LCX 比は吸入濃度上昇に従って低下し、3.6%吸入時は、1.2%吸入時に比べて有意に低かった (図 3)。

考 察

虚血性心疾患の増加により、そのような合併症を有する患者の麻酔方法を選択する上で種々の麻

酔薬の虚血心におよぼす影響を知ることが重要となってくる。日常、臨床に頻用されているハロセン (以下 Hal) とエンフルレンに関しては、虚血心筋に対して酸素需給バランスの改善により保護的に作用するという評価がなされている^{1),2)}。一方、新しい麻酔薬であるイソフルレン (以下 Iso) と Sev のうち、前者については既に多くの報告がなされてきた。Iso は従来の吸入麻酔薬に比較すると血管拡張作用が強く、いわゆる steal により局所的な心筋虚血を悪化させるとの報告^{3),4)} やそれを否定するものもあり、今だ一定した評価を得ていない。Sev については、正常心に

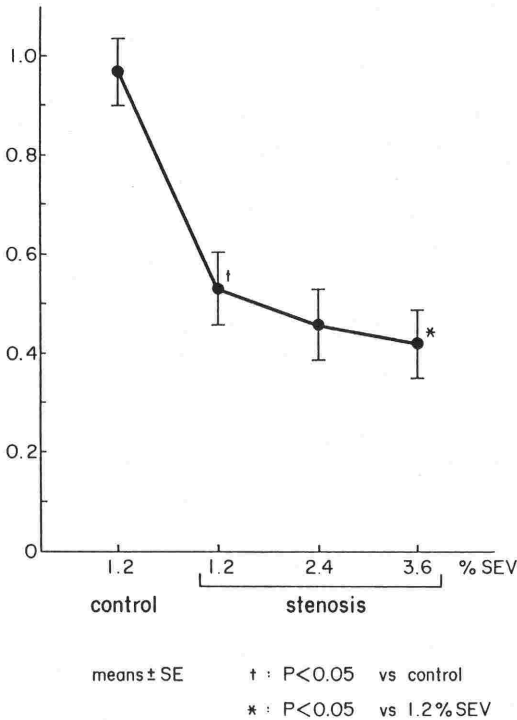


図3 Ischemic/Normal flow ratio (LAD/LCX ratio)

における血行動態変化は検討されてきたが^{5)-8),11)}, 虚血心への影響については未だ発表されていない。そこでわれわれは、犬を用いて虚血心モデルを作製し、Sevを投与したさいに体および冠循環動態がどのように変化するかを検討した。この場合主として論点となるのは陰性変力作用と血管拡張作用である。過度な心筋抑制は循環不全を招くが適度であればむしろ酸素需給バランスを改善する。血管拡張作用は冠血管抵抗を低下させ心筋血流量を増大させるが、一面 steal の危険をはらんでいる。この2点より、得られたデータの解析を行った。

Sevの吸入濃度上昇により平均血圧は低下したが、その原因はLV dp/dt maxの低下やCVPの上昇、LVEDPが統計学的には不変であるが上昇傾向にあることなどから陰性変力作用が主体であると推測される。TPRが減少傾向にはあったが有意でなかったこと、上記のCVPやLVEDPの変化を考えあわせると、この結果からは強力な血管拡張作用があるようには思えない。しかし、対照が0.5 MAC以下という浅麻酔のもとで開胸さ

れており hyperdynamic な状態である上、冠状動脈の狭窄後、麻酔を深くしていったため、陰性変力作用がより強く現れた可能性がある。正常心での報告では、Sevの吸入濃度を増すと、血圧・心拍出力・dp/dt maxは濃度依存性に低下するが、心拍数は不変かむしろ増加するとされている^{6)-8),11)}。われわれの結果では、これらのパラメーターが上記の報告におけるそれよりも著明に低下しており、心拍数も有意に低下したが、これも又対照状態の相違によるものと思われる。

正常心における他剤との比較では、Brücknerら⁷⁾は、SevはHalに比較して血圧・心拍出力・dp/dt maxなどの抑制が軽く、心拍出力は心拍数の増加によって保たれるとしている。Manoharらも、SevはIsoよりも心拍出力を減少させるがHalより抑制が軽く、心拍数はIsoで増加しHalとSevでは不変であるとしており⁸⁾⁻¹⁰⁾、これらの報告のデータを総合すると、陰性変力作用・血管拡張作用ともSevはIsoとHalの中間に位置するようである。一方風間らの報告は多少異なり、血圧はSevではHalと同程度に低下しIsoで最も軽度であるにもかかわらず、心拍出力はSevとIsoで高く保たれ、結果としてSevは後負荷の低下が最も著しいと結論づけている¹¹⁾。われわれの実験においてSevの作用を論じるには、やはり同じプロトコールでの他剤との比較が必要であろう。

さて、rMBFを測定した結果では、rMBFは濃度依存性にすべての測定部位で低下した。ここで、心筋酸素需要の指標としてrate-pressure product (収縮期血圧×心拍数: RPP)を算出し、正常域のrMBFとの比(rMBF/RPP)を求めてみると、この比は有意な上昇をみた。rate-pressure productは心全体としての指標であり、この比をもって正常域の需給バランスを改善したとはいえない。しかし少なくとも正常域でのrMBFの低下が自動調節の結果であろうということは推測できる。虚血域に関しては、心筋酸素消費量の指標となるものがなく、需給バランスの変化は不明である。正常心における他剤との比較では、ManoharらはSevはMBFをHalやエンフルレンより高く保つがIsoより低下させると報告した⁸⁾⁻¹⁰⁾。その機序として、それぞれの麻酔薬が冠状動脈に一次的におよぼす影響のみならず、血行

動態変化からみて心筋酸素需要におよぼす影響の相違が二次的に MBF の変化の相違となって現れると思われる。Iso は心拍数が増すため rate-pressure product を低下させず、冠動脈拡張作用の強さに加えて心筋収縮力抑制が弱いといわれている。

I/O 比は正常域の LCX 領域では有意に上昇した。絶対的な rMBF は内・外層ともに低下したが、心拍数も減少していったため内層の rMBF の低下が軽度には抑えられたことが原因であろう。Sev では I/O 比はほぼ awake での対照値に保たれるとされている⁸⁾が、この報告では心拍数が低下していない。次に、虚血域の I/O 比は、吸入濃度が上昇しても有意な変化がなく、3.6%ではむしろ上昇する傾向をみせた。これもやはり心拍数減少に拠る所が大きいと思われる。この結果より、局所的な心筋虚血部での層別の血流分配は、Sev により少なくとも悪化はしないということが示唆された。特に大きな侵襲のもとでは、麻酔深度が増すことにより内層の血流分配が好転する可能性がある。

LAD/LCX 比、すなわち虚血域 rMBF の正常域 rMBF に対する比は、1.2%吸入時に対して3.6%吸入時は有意に低下した。これはひとつには虚血域の冠動脈が最大限に拡張し血流量を灌流圧に依存しているのに対し、正常域では灌流圧が低下しても冠動脈が拡張することによって血流量低下を緩和したと考えられる。ただしこの冠拡張が単に自動調節によるものか Sev の冠拡張作用が関与しているかはこの結果のみでは不明である。前述の rMBF/RPP 比の上昇をもってしても局所の酸素需給バランスをみたものではないので luxury perfusion を示すとはいえない。また、虚血域では灌流圧が低いため左室内圧が灌流圧におよぼす影響が正常域よりはるかに大きく、血圧低下に対する rMBF 低下度も大きかったとも考えられるが、I/O 比が不変であるため要因とは思えない。いずれにせよ LAD/LCX 比の低下をもってして Sev が冠動脈間 steal により虚血を悪化させるとはいえない。この点においても、他剤との比較の上 Sev の冠血管拡張作用を検討しなければならない。

以上、虚血心におけるセボフルレンの局所心筋血流量におよぼす影響を、I/O 比と虚血域/正常域血流量比を指標として検討した。その結果、セボフルレンが虚血を悪化させるという明らかな知見は得られなかった。今後他剤との比較の上、本実験の結果を評価する必要がある。

文 献

- 1) Smith, G., Rogers, K., Thorburn, J.: Halothane improves the balance of oxygen supply to demand in acute experimental myocardial ischemia. *Br. J. Anaesth.* 52:577-583, 1980.
- 2) Smith, G., Evans, D. H., Asher, M. J., et al.: Enflurane improves the oxygen supply/demand balance in the acutely ischaemic canine myocardium. *Acute anaesth. scand.* 26:44-47, 1982.
- 3) Reiz, S., Balfors, E., Sorensen, M. B., et al.: Isoflurane—A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91-97, 1983.
- 4) Buffington, C. W., Romson, J. L., Levine, A., et al.: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66:280-292, 1987.
- 5) Halsey, M. J.: Investigations on isoflurane, sevoflurane and other experimental anaesthetics. *Br. J. Anaesth.* 53:43S-47S, 1981.
- 6) Holaday, D. A., Smith, F. R.: Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54:100-106, 1981.
- 7) Brückner, J. B., et al.: Sevoflurane: effects on the circulation and on myocardial oxygen consumption in comparison with halothane. *New pharmacologic vistas in anesthesia*. Edited by Brown, B. R., 1979.
- 8) Manohar, M., Parks, C. M.: Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 231:640-648, 1984.
- 9) Manohar, M., Parks, C.: Porcine regional brain and myocardial blood flows during halothane-O₂ and halothane-nitrous oxide anesthesia: comparisons with equipotent isoflurane anesthesia. *Am. J. Vet. Res.* 45:465-473, 1984.
- 10) Manohar, M., Parks, C.: Regional distribution of brain and myocardial perfusion in swine while awake and during 1.0 and 1.5 MAC isoflurane anaesthesia produced without or with 50% nitrous oxide. *Cardiovasc. Res.* 18:344-353, 1984.
- 11) 風間富栄, 今村 聡, 由来正幸, 他: 新しい吸入麻酔薬 Sevoflurane と Halothane, Isoflurane との比較—循環動態—, *臨床薬理* 16: 269-270, 1985.

The Effect of Sevoflurane on Regional Myocardial Blood Flow in Ischemic Heart

Ritsuko Goh, Hiroshi Kitahata, Arifumi Kohyama.
Hideyuki Kimura, Tomoko Arase and Takao Saito

Department of Anesthesiology, The University of Tokushima
School of Medicine, 2-50-1, Kuramoto-cho, Tokushima 770

In order to study the effects of sevoflurane (Sev) on coronary hemodynamics, we investigated the changes in regional myocardial blood flow (rMBF) in dogs with acute coronary arterial stenosis. Hydrogen clearance method was applied for measurement of rMBF.

Eight dogs were anesthetized with intravenous thiamylal and maintained with 1.2% Sev under mechanical ventilation. A probe of the electromagnetic flowmeter and a constrictor were mounted on the LAD. Wiretype Pt-H₂ electrodes were sewed in the inner and outer layers of the region supplied by the LAD and the LCX. After baseline measurement of rMBF and hemodynamics the LAD was constricted until the blood flow fell to 50% of the baseline. At 1.2%, 2.4%, 3.6% Sev each, rMBF and hemodynamics were measured.

As inspired concentration of Sev increased,

heart rate, cardiac output, mean arterial pressure and LV dp/dt max were decreased. CVP increased significantly. LVEDP and TPR unchanged. These results suggest negative inotropic effect and absence of strong vasodilatory effect of Sev.

Sev reduced rMBF in all region in a dose dependent manner, which seemed mainly by coronary autoregulation. I/O ratio in the normal region increased significantly, while that in the ischemic region unchanged. It seemed that uneven layer to layer distribution of rMBF was not made severe by Sev. Ischemic/normal flow ratio decreased significantly. But comparisons with other anesthetics are required to determine whether it was resulted from coronary vasodilatory effect of Sev or coronary autoregulation.

Key words: sevoflurane, myocardial blood flow, hydrogen clearance method