

原著

全身麻酔の心筋虚血保護作用

—ハロセン麻酔とドロペリドール、 フェンタニール麻酔の比較—

坂田正策* 松本幸久* 鳥海信一*
斎藤隆雄** 中原俊之***

要 旨

ハロセン (H) およびドロペリドール、フェンタニール (D-F) 麻酔下の開胸犬で冠狭窄による部分虚血の心筋代謝への影響を観察した。冠狭窄で内層酸素分圧は両群とも低下したが、その程度は H 群 (4.9 mmHg) より D-F 群 (6.7 mmHg) で大きい傾向にあった。心筋乳酸摂取率は H 群では対照時 33.9%、冠狭窄後 36.6% と維持されていたのに対し、D-F 群では 32.6% から 17.2% に低下した。動冠静脈水素イオン濃度較差は両群とも有意に変化しなかったが、D-F 群で著明に上昇する例がみられた。心拍数、大動脈血圧、左室拡張終期圧は両群ではほぼ同じ水準にあり、これらの循環動態と心筋代謝の変動には因果関係は認められなかった。以上より、H 麻酔は D-F 麻酔に比較して虚血時の心筋代謝に有利に作用する可能性を持つと思われた。

はじめに

麻酔薬の虚血心に及ぼす影響は麻酔薬自体の特異的作用ではなく循環動態の変化を介した局所酸素需給関係の変動に依存するとされている¹⁾。したがって、麻酔薬によって血液供給低下を上まわるエネルギー需要低下が得られる場合は局所心筋

代謝の改善^{2)~4)} が、そして逆の場合にはその悪化^{4)~6)} が招来されている。また、全身麻酔時の虚血に対する心筋代謝反応もそのときの循環動態に大きく影響をうけると考えられる。しかしながら、今回の観察では冠血流量減少による心筋代謝の抑制が、循環動態に関係なくドロペリドール、フェンタニール麻酔時よりハロセン麻酔時において軽度であると思われる結果が得られた。両麻酔時の虚血に対する心筋代謝反応の差異についての考察を加えて報告する。

実験方法

雑種成犬 28 頭を使用し、ハロセン麻酔群 (以下 H 群, 14 頭 体重 11.8 ± 1.5 kg) とドロペリドール、フェンタニール麻酔群 (以下 D-F 群, 14 頭 体重 12.8 ± 1.8 kg) に分けた。サイアミラール $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の静注で気管内挿管を行い、H 群ではハロセン $1.0 \sim 1.2\%$ の吸入で、D-F 群ではドロペリドール $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ とフェンタニール $75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ の静脈内 bolus 投与およびフェンタニール $0.75 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の持続注入でそれぞれ麻酔した。パングロニウム 4 mg を静注し、酸素と空気が混ざった混合気を用いた調節呼吸により H 群では PaCO_2 を $40.1 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ 、 PaO_2 を $174.1 \pm 33.7 \text{ mmHg}$ に、D-F 群では PaCO_2 を $39.3 \pm 3.2 \text{ mmHg}$ 、 PaO_2 を $151.7 \pm 35.9 \text{ mmHg}$ に維持した。左開胸下に Millar 社製カテ先型トランスデューサ PC380 を右頸動脈から左心室腔内に、また、左大腿動脈から大動脈起始部に留置

*徳島大学医学部附属病院手術部

** 同 麻酔科

***徳島県立中央病院麻酔科

した。左冠動脈回旋枝（以下 LCX）に電磁血流計プローブを取りつけ日本光電社製 MF2100 型血流計に接続し、その末梢側に血管狭窄器を装着した。心筋酸素分圧測定用の高分子膜でコーティングした白金深査電極を LCX 領域心筋内層（心外膜より 8 mm）と外層（同 2 mm）に刺入し、銀塩化銀基準電極を胸壁の筋肉内に縫いつけた。また、採血用カテーテルを右大腿動脈内と LCX 領域の静脈内に挿入した。観察は両群とも外科操作終了後少なくとも 20 分間が経過し、血行動態が十分安定した対照時と、LCX を血流が低下し始める時点まで血管狭窄器で狭窄して 10~15 分後で行った。心電図、大動脈血圧、LCX 血流量（以下 FLCX）、左心室腔内圧、同一次微分（以下 LV dp/dt）は日本光電社製ポリグラフ RM6000 に接続して、心筋酸素分圧は MT 技研社製酸素分圧測定装置 POG200 で計測した。また、動脈および LCX 領域静脈血の血液ガス分析、酸素濃度、乳酸濃度はそれぞれ Radiometer 社製自動血液ガス分析装置 ABL3, Corning 社製 2500CO オキシメータ、デュボン臨床用自動化学分析装置 acaSX で測定した。得られたデータより LCX 領域の心筋酸素消費量、心筋乳酸摂取率、動冠静脈乳酸および水素イオン濃度較差を計算により求めた。成績は平均値±標準偏差で記載し、統計処理は t 検定を使用し $p < 0.05$ をもって有意と評価した。

結 果

冠動脈狭窄で FLCX は H 群で対照の $86 \pm 9\%$ ($p < 0.01$), D-F 群で対照の $91 \pm 11\%$ ($p < 0.01$) にそれぞれ有意に減少した。心拍数、大動脈血圧、左室拡張終期圧、LV dp/dt max は両群ともほとんど変動しなかった。対照時および冠狭窄時とも両群の心拍数、大動脈血圧、左室拡張終期圧は平均値でほぼ同じ水準にあったが、LV dp/dt max は H 群より D-F 群で高かった。心筋酸素消費量は対照時、冠狭窄時とも H 群より D-F 群で高い傾向にあった。狭窄では両群とも対照に比べて有意に低下した（表）。

心筋内層酸素分圧は対照時、D-F 群に比較して H 群で高い傾向を示した。冠狭窄により両群とも有意に低下したが、その低下は H 群（平均 4.9 mmHg）より D-F 群（平均 6.7 mmHg）で大きい傾向にあった。心筋外層酸素分圧の変化も心筋内層酸素分圧の変化と同様であった（表）。

心筋乳酸摂取率は冠狭窄後 H 群ではほとんど変化しなかった ($33.9 \pm 15.1\% \rightarrow 36.6 \pm 11.0\%$) が、D-F 群では有意に低下した ($32.6 \pm 12.2\% \rightarrow 17.2 \pm 26.7\%$)。動冠静脈乳酸濃度較差も対照に比較して H 群では変化しなかった ($0.9 \pm 0.4 \text{ mmol/L} \rightarrow 0.9 \pm 0.3 \text{ mmol/L}$) が、D-F 群では低下傾向を示した ($0.7 \pm 0.5 \text{ mmol/L} \rightarrow 0.4 \pm 0.7 \text{ mmol/L}$)。冠狭窄後の両群の心筋乳酸摂取率間お

表 effects on coronary hemodynamics and myocardial oxygen balance

	halothane anesthesia		droperidol-fentanyl anesthesia	
	control	coronary stenosis	control	coronary stenosis
heart rate (beats/min)	112 ± 17	109 ± 17	94 ± 27#	94 ± 22#
mean aortic pressure (mmHg)	94 ± 13	92 ± 12	101 ± 18	104 ± 19*#
LVEDP (mmHg)	5.9 ± 2.2	5.9 ± 2.2	4.5 ± 2.4	5.0 ± 2.9
LV dp/dt max (mmHg/sec)	1643 ± 337	1613 ± 310	2668 ± 939##	2631 ± 834##
coronary blood flow (ml/min)	25.9 ± 10.4	22.2 ± 9.3**	29.4 ± 15.8	26.6 ± 14.7**
myocardial oxygen consumption (ml/min)	2.3 ± 0.8	2.0 ± 0.7**	2.7 ± 1.0	2.5 ± 0.9*
subendocardial O ₂ tension (mmHg)	34.8 ± 11.2	29.9 ± 10.7**	28.0 ± 9.6	21.3 ± 11.4**
subepicardial O ₂ tension (mmHg)	32.0 ± 12.0	28.9 ± 12.6**	23.5 ± 10.4	19.2 ± 10.5**

mean ± SD, * P < 0.05, ** P < 0.01 significant from control
P < 0.05, ## P < 0.01 significant from halothane anesthesia

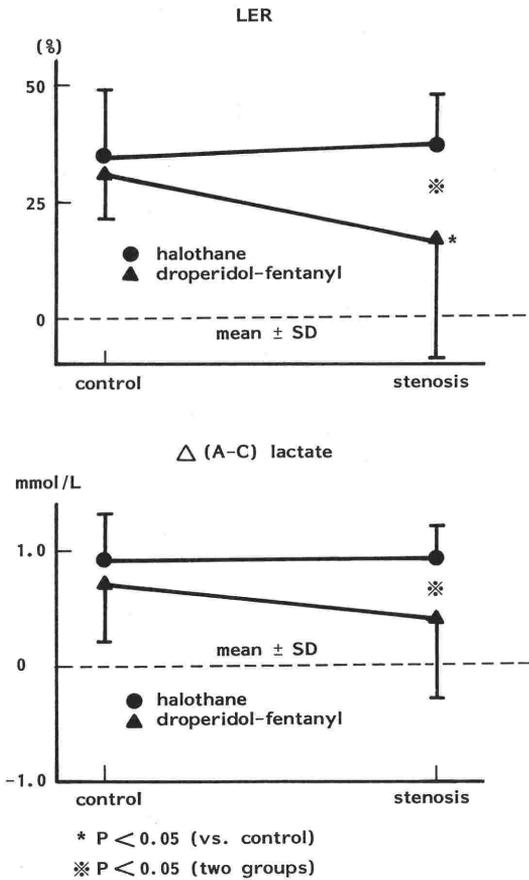


図1 冠狭窄後の心筋乳酸代謝の変化
 Δ(A-C)[H⁺]

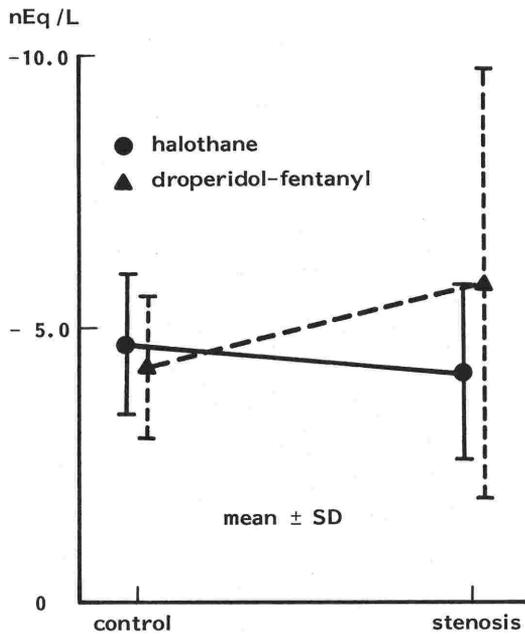


図2 冠狭窄後の心筋水素イオン代謝の変化

よび両群の動冠静脈乳酸濃度較差間には有意差がみられた(図1)。動冠静脈水素イオン濃度較差は両群とも対照に比べて有意に変化しなかったが、対照値の2倍以上の拡大がD-F群で3頭でみられたのに対しH群ではまったく観察されなかった(図2)。冠動脈狭窄後の個々の心筋乳酸摂

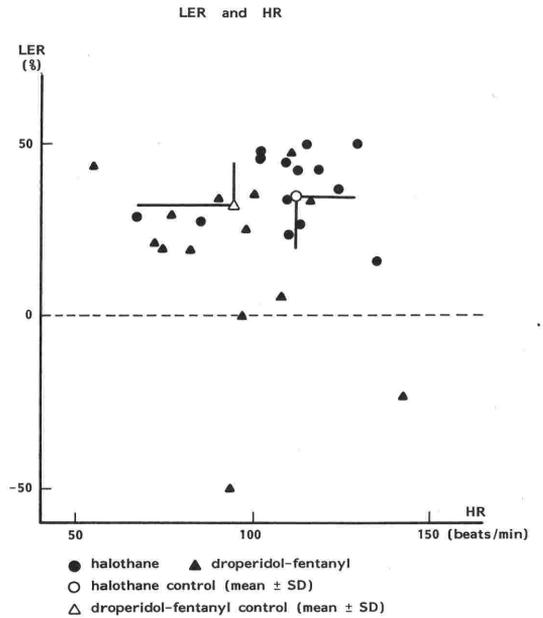


図3 冠狭窄後の心拍数と心筋乳酸摂取率との関係

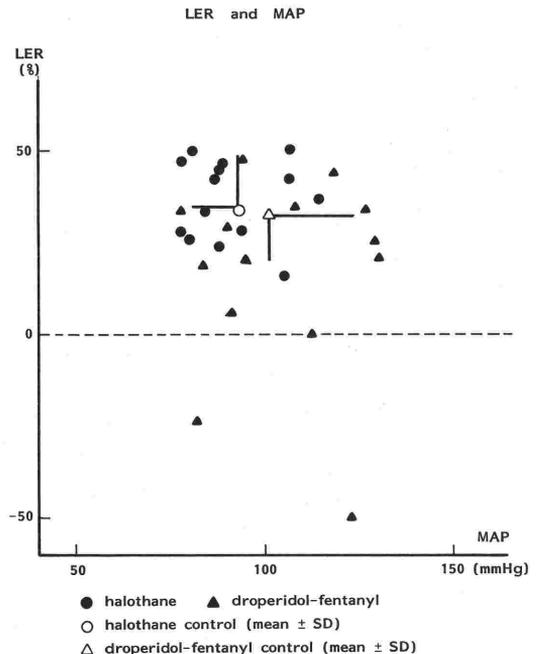


図4 冠狭窄後の平均動脈圧と心筋乳酸摂取率との関係

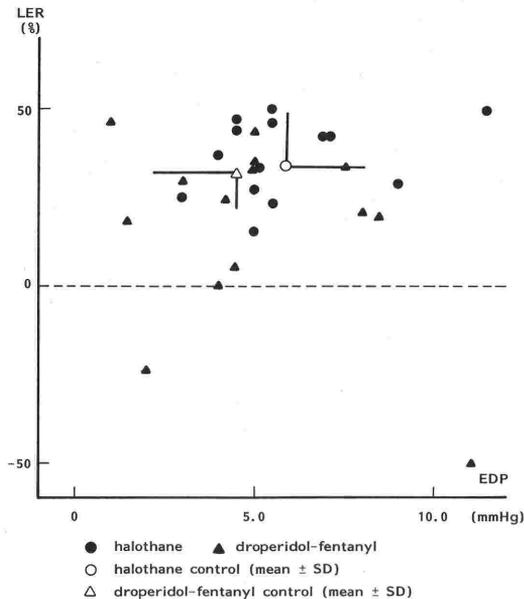


図5 冠狭窄後の左室拡張終期圧と心筋乳酸摂取率との関係

取率と個々の循環動態の指標（心拍数，平均動脈圧，左室拡張終期圧）の分析では，いずれの間にも特別な関係は認められなかった（図3，図4，図5）。

考 察

冠狭窄の進行が直径の約85%に達すると血管拡張能は消失し，血流量は圧依存性に低下する⁷⁾。心筋組織圧は内膜側で高く外膜側で低いため血流低下は心内膜下から始まり心外膜下の方向に広がる。組織血流量の低下が軽度で酸素の供給が酸素摂取率の増加で代償される範囲内では好気性代謝が持続するが，それを超えると嫌気性代謝が発生し，ついには心筋壊死が起こる。このようなことから虚血による心筋代謝障害は心筋内層血流が障害され，また酸素消費量が高められる頻脈および高血圧の循環過多状態や左室拡張終期圧の上昇した前負荷過大状態で著明であると予想される。

しかし，今回の観察から麻酔薬によって導かれる血行動態とは別に，軽度の虚血はドロペリドール，フェンタニール麻酔時に比較してハロセン麻酔時でより耐えられるという可能性が得られた。すなわち，冠血流量減少によって酸素分圧でみた心筋の酸素需給平衡は両群とも障害されていた

が，その程度は D-F 群でより大きい傾向を示していた。乳酸バランスと水素イオン産生でみた心筋代謝も H 群で影響されず D-F 群で抑制されていた。また，虚血心の血流分布に大きく影響する心拍数，大動脈血圧と左室拡張終期圧の血行動態は両群でほぼ同じ水準にあり，心筋代謝と血行動態の間には特別な関係はみられていなかった。

この虚血に対する心筋代謝反応の差の原因について検討した。第一に冠狭窄前の基礎状態（対照時）における酸素需給状態の差が挙げられる。Hickey らはハロセンは非麻酔安静時の対照に比較して心筋酸素需要を上回る冠血流量を供給すること，すなわち酸素需給状態を更によくすることを示している⁸⁾。これは冠血管拡張作用によるものであり心筋酸素摂取率の減少をとまなっている。したがって，ハロセン麻酔時は冠拡張作用のない麻酔薬による麻酔時に比較して冠血流量減少の負荷が心筋酸素摂取率の増加で代償されやすいと考えられる。只，ハロセン麻酔時の冠血流量/心筋酸素需要量の増加が冠動静脈シャントの増加でなくエネルギー産生のための酸素利用度の増加を意味することが前提とされる。本実験では対照時の心筋内外層酸素分圧が D-F 群より H 群で高い傾向にあった。第二に心収縮に関連する細胞質内 Ca^{++} 代謝の相違が考えられる。ハロセン 1% は slow ($Na^{+}-Ca^{++}$) channels を障害し Ca^{++} 流入を抑制して negative inotropic effect を発揮する⁹⁾。また，イソフルレン麻酔時との比較ではあるが，完全虚血後の心筋硬直発現までの時間測定よりハロセン麻酔時は循環動態に関係なく虚血に対するトレランスが大きいことが報告されている¹⁰⁾。イソフルレンが細胞外よりの Ca^{++} 取り込みを抑制するのに対しハロセンは sarcoplasmic reticulum からの Ca^{++} の利用を制限するため，虚血時における代謝抑制による保護作用はハロセン麻酔時で大きく得られるかもしれないと考察されている¹¹⁾。したがって，ハロセンは他の麻酔薬，とくに麻酔薬に比較して冠血流量減少時における心収縮のエネルギー代謝をより抑制し酸素需給平衡の障害をより軽減する可能性もあると思われる。本実験では対照時，D-F 群より H 群で LV dp/dt max が低く，心筋酸素消費量も低い傾向にあった。また，同程度の冠血流量減少による心筋内層酸素分圧の低下が D-F 群より H 群で小さい傾向

を示していた。

冠血流量減少時の酸素需給平衡あるいは心筋代謝の変化を異なった麻酔条件下で比較した研究について、Verrier らは冠動脈狭窄時の灌流圧と組織血流量の関係を観察し、ハロセン麻酔時では笑気麻酔時より血流の停止する拡張期冠動脈圧が低く、冠予備力が大きいことを報告している¹²⁾。この血流停止圧は拡張期心筋組織圧と一致し、その差を生ずるメカニズムは心拍数の相違（ハロセン群146/分、笑気群171/分）であると推測されている。Merin らの研究では冠血流量60%減少はハロセン麻酔時（心拍数118/分、平均大動脈血圧 80 mmHg）とフェンタニール麻酔時（心拍数133/分、平均大動脈血圧 137 mmHg）の心筋酸素摂取率を同程度に高め、心筋乳酸摂取率を同程度に抑制している¹³⁾。冠血流量減少時の代償能力（酸素摂取率増加）をはるかに超えた高度な狭窄のため血液サンプルより得られた心筋代謝反応に両群間で差が生じなかったかもしれない。また、中原の段階的冠血流量減少の実験でも40%減少時においてハロセン麻酔時（心拍数123/分、平均大動脈血圧 82 mmHg）とフェンタニール麻酔時（心拍数62/分、平均大動脈血圧 83 mmHg）の心筋酸素摂取率を同等に増加し、心筋乳酸代謝を同等に障害している¹⁴⁾。両群の心拍数の差が著明なため、麻酔薬の作用とは別にこの差がフェンタニール麻酔時の虚血よりハロセン麻酔時の虚血に不利に作用していたことも考えられる。このように比較の対象となる全身麻酔時の循環動態に著しい差があり、あるいは冠血流量減少の負荷が非常に高度であるため、これらの研究から虚血時の心筋代謝に対する全身麻酔自体の影響を比較することは困難であると思われる。

今回得られた全身麻酔の虚血保護作用の可能性は循環動態を一定に調節した prospective な実験結果からではなく、retrospective な循環動態の比較および循環動態と心筋代謝の分析から推量されたものである。したがって、全身麻酔の虚血保護作用の質的また量的評価には更に詳細な研究が必要とされる。

雑種開胸犬にて部分虚血の心筋代謝に対する影響をハロセン麻酔とドロペリドール、フェンタニール麻酔下で比較した。この結果、前者は後者

に比較して虚血時の心筋代謝に保護的に作用する可能性を持つと思われた。

引用文献

- 1) Buffington, C. W.: Impaired systolic thickening associated with halothane in the presence of a coronary stenosis is mediated by changes in hemodynamics. *Anesthesiology* 64:632-640, 1986.
- 2) van der Vusse, G. J., van Belle, H., van Gerven, W.: Acute effect of fentanyl on haemodynamics and myocardial carbohydrate utilization and phosphate release during ischemia. *Br J Anaesth* 51:927-935, 1979.
- 3) Davis, R. F., DeBoer, L. W. V., Rude, R. E., et al.: The effect of halothane anesthesia on myocardial necrosis, hemodynamic performance, and regional myocardial blood flow in dogs following coronary artery occlusion. *Anesthesiology* 59:402-411, 1983.
- 4) 坂田正策, 鳥海信一, 荒瀬友子, 他: 冠狭窄心における心筋代謝とエンフルレンの相互関係. *麻酔* 37: 65-74, 1988.
- 5) Sivarajan, M., Bashein, G.: Effect of halothane on coronary collateral circulation. *Anesthesiology* 62: 588-596, 1985.
- 6) Lowenstein, E., Foex, P., Francis, C. M., et al.: Regional ischemic ventricular dysfunction in myocardium supplied by a narrowed coronary artery with increasing halothane concentration in the dog. *Anesthesiology* 55:349-359, 1981.
- 7) Gould, K. L., Lipscomb, K., Calvert, C.: Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 51: 1085-1094, 1975.
- 8) Hickey, R. F., Sybert, P. E., Verrier, E. D., et al.: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on coronary blood flow autoregulation and coronary vascular reserve in the canine heart. *Anesthesiology* 68:21-30, 1988.
- 9) Lynch, C., Vogel, S., Sperelakis, N.: Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 55:360-368, 1981.
- 10) Pollard, J. B., Hill, R. F., Lowe, J. E., et al.: Myocardial tolerance to total ischemia in the dog anesthetized with halothane or isoflurane. *Anesthesiology* 69: 17-23, 1988.
- 11) Lynch, C.: Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. *Anesthesiology* 64:620-631, 1986.
- 12) Verrier, E. D., Edelist, G., Consigny, P. M., et al.: Greater coronary vascular reserve in dogs anesthetized with halothane. *Anesthesiology* 53:445-459, 1980.
- 13) Merin, R. G., Verdouw, P. D., de Jong, J. W., et al.: Myocardial functional and metabolic responses to ischemia in swine during halothane and fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 56:84-92, 1982.
- 14) 中原俊之: 全身麻酔時の局所心筋機能および代謝に及ぼす急性心筋虚血の影響, ハロセン, フェンタニールの比較. *麻酔* 36: 1908-1917, 1987

**Effects of Anesthesia on Myocardial Metabolism
during Partial Ischemia Induced by Coronary Constriction
in Dogs. Comparison of Halothane and Droperidol-Fentanyl.**

Seisaku Sakata, Shin-ichi Toriumi, Yukihsa Matsumoto,
Takao Saito and Toshiyuki Nakahara

Department of Anesthesiology, Tokushima University
School of Medicine, Tokushima, 770

The effects of partial ischemia on myocardial oxygen balance and metabolism were observed under halothane (1.0-1.2% inhalation, n=14) and droperidol (0.5mg/kg bolus)-fentanyl (75µg/kg bolus, 0.75µg/kg/min infusion) (n=14) anesthetics in dogs. Measurements were made before and after partial ischemia induced by constriction of the left circumflex coronary artery to a point at which resting flow decreased by about 10 per cent. Subendocardial oxygen pressure significantly decreased after coronary stenosis in both the halothane and the droperidol-fentanyl groups, though the extent of the decrease in the latter tended to be greater than that in the former. Myocardial lactate extraction ratio did not change significantly in the halothane group, while it significantly

decreased in the droperidol-fentanyl group. Coronary arteriovenous hydrogen ion concentration difference increased more than twice the control value in none of animals in the halothane group, but in three from 14 animals in the droperidol-fentanyl group. The differences in these myocardial metabolic changes after coronary constriction between both groups could not be attributed to the hemodynamic state of heart rate, aortic blood pressure and left ventricular enddiastolic pressure, induced by anesthesia. From the results obtained in the study, it seemed probable that halothane anesthesia is more protective against myocardial partial ischemia than droperidol-fentanyl anesthesia, independent of their effects on hemodynamics.

Key Words: partial ischemia, myocardial metabolism, anesthesia, hemodynamics