

特 集

# 吸入麻酔薬と coronary steal

— 最近の動向 —

郷 律子\* 北畑 洋\*\*

## I. はじめに

1983年 Reiz ら<sup>1)</sup>が、イソフルレン (以下 Iso) による心筋血流分配異常と思われる麻酔中の心筋虚血の症例報告を行なった。これに端を発して Iso が虚血心にとって是非かの議論が沸騰し、以来現在に到るまで動物実験・臨床両面でこの問題に関する多くの研究報告がなされてきた。最近では冠動脈バイパス手術 (以下 CABG) 患者を対象としたいくつかの outcome study が行なわれたが、まだ未解決な面も多い。一方ではセボフルレン (以下 Sev) やデスフルレンなどの吸入麻酔薬が登場し、Iso についての結論が出されぬままこれらの薬物の臨床使用が開始されている。本稿では、麻酔科領域の coronary steal に関する最近の動向を追うとともに、当教室で行なわれた吸入麻酔薬の急性実験の結果を Sev を中心として紹介する。

## II. 動物実験における動向

### 1) ハロセン

Hickey ら<sup>2)</sup>の研究でしめされたように、ハロセン (以下 Hal) の冠拡張作用は Iso より弱く、作用部位も Iso と異なり心外膜面の太い動脈にも働く<sup>3)</sup>といわれている。また Hal 吸入下で冠動脈を狭窄すると、側副血行依存領域の心筋血流量が正常域の心筋血流量と平行して低下することから、Hal は steal を起こしにくいとされている<sup>4)</sup>。Hal の虚血心に対する作用については多くの研究

がある。当教室でもさまざまな指標を用いて冠動脈狭窄犬における Hal の作用をみてきた。中原<sup>5)</sup>は壁運動を観察する実験で、Hal とフェンタニールの虚血心筋に及ぼす影響を比較した。一定の麻酔深度において冠狭窄度を強めていくと、Hal 群の方が収縮期短縮率の低下度が著しく、異常壁運動の発現も早いという結果であった。また鳥海ら<sup>6)</sup>は、冠狭窄度の異なる群において、Hal の吸入濃度を上昇させたさいの虚血部の心筋内層酸素分圧を測定した。冠狭窄が軽度であれば酸素分圧は上昇するが、結紮した群では低下した (図 1)。さらに、坂田ら<sup>7)</sup>は、軽度の冠狭窄による心筋酸素分圧低下はドロペリドールフェンタニール (D-F) 群に比べ Hal 群で緩やかな傾向を示し、心筋乳酸摂取率も D-F 群では悪化した。Hal 群では不変であったと報告した。これらの結果は、虚血が軽度であれば Hal の心筋保護作用が期待できるが、虚血が高度な心筋においてはかえって虚血を悪化させるという点で一致してい

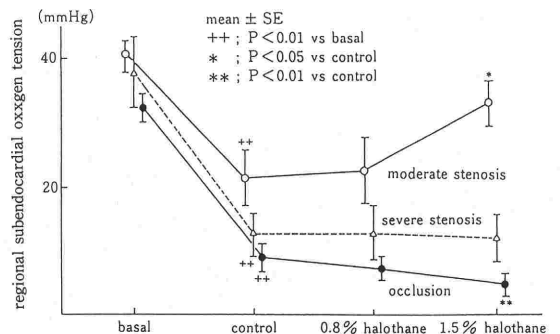


図 1 冠狭窄度ごとにみたハロセンの心筋内層酸素分圧に及ぼす影響 (文献 6) より許可を得て引用)

\*徳島市民病院  
\*\*徳島大学医学部麻酔学教室

る。この悪化の原因について鳥海ら<sup>6)</sup>は、高度の虚血に陥っている心筋においてはすでに酸素消費量が著しく減少しており Hal の酸素消費量減少作用による保護効果が期待できない、このため側副血行に対する灌流圧低下作用のみが発揮されたのではないかと考察している。そうであるならば、これは Buffington<sup>8)</sup>が報告したように循環動態の変化からもたらされた2次的なもので、steal とは異なる。

2) イソフルレン

Iso の冠拡張作用に関する基本的な結論に達するまでに、多くの実験報告がなされた。比較する基礎状態をどこにおくか、心筋血流に影響するさまざまな因子をどのように制御するか、など実験方法の相違によって導かれる結論はまったく正反対になり得たからである。やがて Hickey ら<sup>2)</sup>が、Iso の冠拡張作用は Hal などの従来の吸入麻酔薬よりも強力で自動制御を鈍らせはするが、正常心においては冠拡張予備は充分保持されていると報告した。その前年 Buffington ら<sup>9)</sup>と Cason ら<sup>10)</sup>によって、steal を起こしやすいとされる多枝病変を模したモデル<sup>11)</sup>において側副循環依存領域の心筋血流量等を他の吸入麻酔薬と比較するという実験報告がなされた。前者ではある条件のもとでは Iso が steal を起こすという結論となり、後者では逆に十分な側副循環の発達があって拡張期血圧が保たれば起こさないと結論となった。のちに Priebe<sup>12)</sup>は、一見相反するこの2つの結論について、実験方法の相違によるものであって矛盾はないと解釈している。彼自身は、steal が起こり得るとの立場で動物実験の報告<sup>13)</sup>を行なっている。

最近では Hartmanら<sup>14)</sup>が、覚醒状態を対照とし側副循環の発達を虚血部の壁運動で確認する慢性実験を行なっている。結論は、Iso は有意な冠拡張を起こさないと steal も認めないというものであった。冠拡張が起きなかったことへの有効な説明がなされておらず、Buffington<sup>15)</sup>は steal が証明されないのは当然であると疑問を投げ掛けている。この実験結果の解釈には慎重を要すると思われる。

現時点ではやはり、Iso はこれまでの吸入麻酔薬に比較して冠拡張作用が強いためにある条件下では steal を起こし得ると結論すべきであろう。

ただ臨床においてそのような条件にどの程度遭遇するものかは、動物実験のみでは結論を出すことができない。数年にわたって Iso が危険か否かの答えを出すための実験がなされている一方で、臨床では多くの虚血性心疾患患者に使用されて症例の蓄積がなされ、その答を出すための outcome study が行なわれつつある。

3) セボフルレン

本邦では Iso と同時に Sev が発売された。欧米では冠循環動態に及ぼす Sev の影響に関する報告が少なく、最近のものでは Bernard ら<sup>16)</sup>が Sev は Iso と同程度に冠血管抵抗を低下させるとした報告があるのみである。これに先んじて国内でも同様の報告が Kazama ら<sup>17)</sup>や Akazawa ら<sup>18)</sup>によって出されている。これらはすべて正常心における研究である。著者らは Sev の虚血心に及ぼす影響を調べる目的で、冠狭窄犬に Sev・Iso・Hal を吸入させたさいの循環動態と局所心筋血流量の変化を測定し、この結果を用いて種々の分析を試みた。

雑種成犬30頭を各群10頭ずつに分け、それぞれの麻酔薬①(表1)の吸入濃度にて人工呼吸下に開胸し、実験の設定を行ない、安定後対照の一般循環動態と局所心筋血流量を測定した。心筋血流量の測定には水素クリアランス法を用い、電極は左冠状動脈前下降枝(LAD)と回旋枝(LCX)の灌流域の内層と外層に縫着した。次に、電磁血流計プローブによる流量が、対照の50%に低下するまでLADに狭窄を加えた。この状態で吸入濃度を②→③→④と段階的に上昇させて、それぞれの濃度で同様の測定を行なった。一般循環動態は、心拍数、平均動脈圧、心拍出量、LV dp/dt max など3者とも有意差なく濃度依存性に抑制された。

正常域における血流量(図2)は、麻酔が深くなるに従い3者とも減少したが、各吸入濃度にお

表1 各麻酔薬の吸入濃度 (%)

	① control	②	③	④
セボフルレン	1.2	1.2	2.4	3.6
イソフルレン	0.8	0.8	1.6	2.4
ハロセン	0.5	0.5	1.0	1.5

MAC(イヌ) セボフルレン : 2.36%  
 イソフルレン : 1.5 %  
 ハロセン : 0.87%

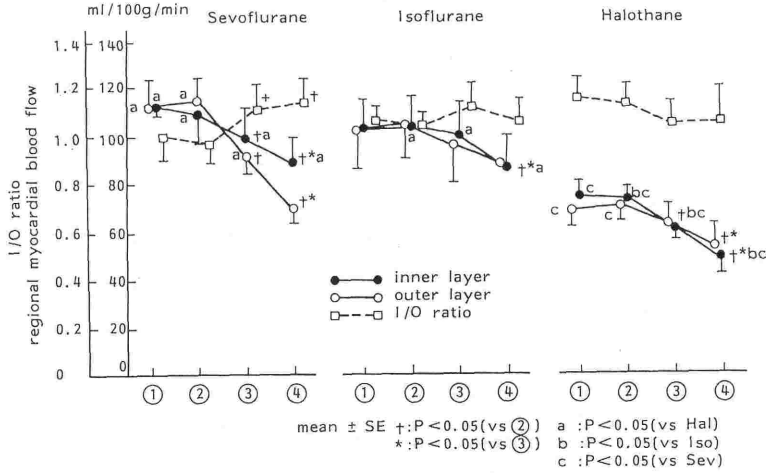


図2 正常域における局所心筋血流量と I/O 比

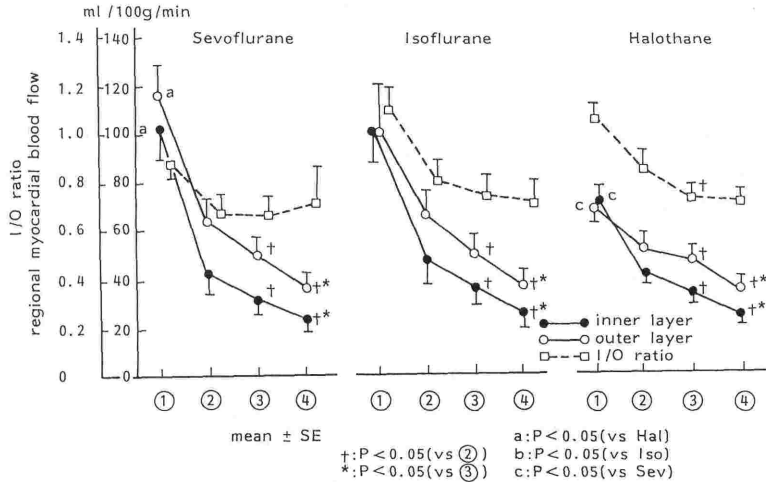


図3 虚血域における局所心筋血流量と I/O 比

いて Hal が他者に比較して有意に低かった。虚血域における血流量(図3)は、対照値が Hal で最も低かったが狭窄後は Sev-Iso と同程度まで低下し、以後は3者とも同様に低下した。

次にこの結果を用いて4種の分析を行なった。まず I/O 比を求めたが(図2・3)、Sev-Iso では正常域・虚血域ともに悪化を認めなかった。Hal の虚血域で吸入濃度の上昇による低下が認められたが3者間に絶対値の有意差はなかった。心拍数の低下が灌流圧の低下を相殺して、内層に有利に働いたと考えられる。

次に、正常域において心筋酸素消費量と血流量の関係を見るために、局所心筋血流量と

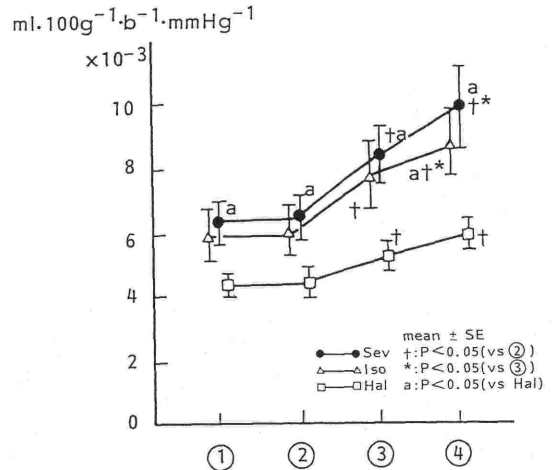


図4 正常域における局所心筋血流量/RPP 比

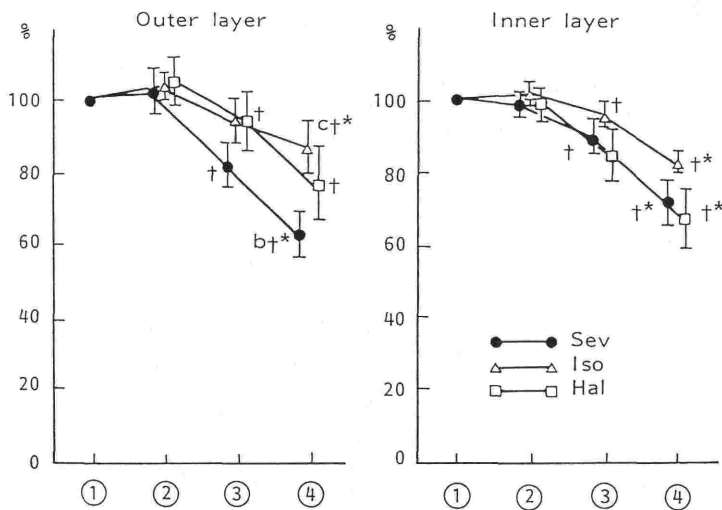


図5 正常域における局所心筋血流量の%変化

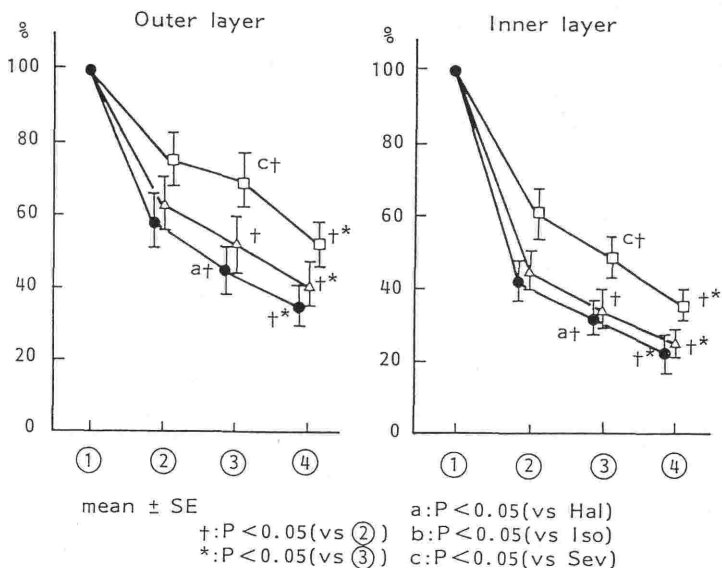


図6 虚血域における局所心筋血流量の%変化

rate-pressure-product との比を求めた (図4). この比は Sev・Iso とともに上昇傾向が強く, Hal においても有意に上昇したが緩やかであった. また Sev の①~④と Iso の④において, Hal との間に有意な差を認めた. この結果からは, 3者とも冠拡張作用を有しぜいたく灌流 (luxury perfusion) を来す可能性があるが, Sev と Iso においてその傾向が強いことが示唆される.

3番目として, それぞれの領域の局所心筋血流

量が, 狭窄を加える前の何%となったかを計算した (図5・6). 虚血域の心筋血流量の絶対値には Hal と他の2者の間に有意差を認めないが, その変化率をみると, 狭窄時の虚血域血流低下度が Sev・Iso において Hal より大きく, ③において内層・外層ともに Hal と Sev との間に有意差を認めた (図6).

最後に, 虚血域と正常域の局所心筋血流量 (内層と外層の平均値) の比を求めた (図7). 狭窄

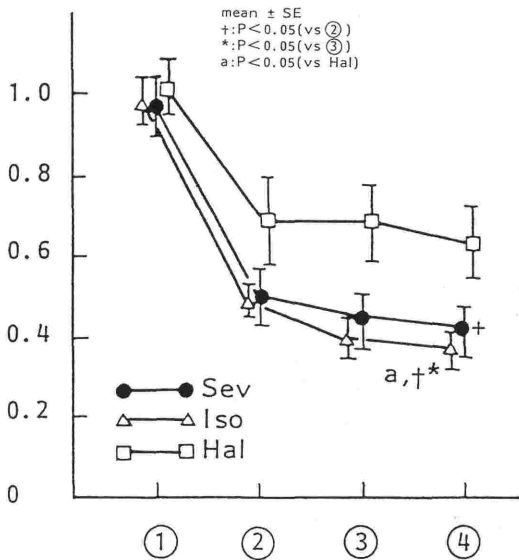


図7 虚血域/正常域局所心筋血流量比

によってこの比は3者とも有意に低下したが、Sev-Isoではその程度が強かった。この2者は吸入濃度の上昇に伴いさらに有意な低下を見せたが、Halでは変化しなかった。正常域における心筋血流量が他の2者で高く保たれていたためにこのような結果になったと思われる。しかし、Halでは虚血域と正常域の血流量の変化が平行しているのに対し、Sev-Isoにおいてその解離がみられることは、この2者が steal を起こす可能性を持つことを示唆している。

3) デスフルレン

米国などで研究が進められている新しい麻酔薬デスフルレンについては、Hartmanら<sup>19)</sup>が多枝病変モデルにおける心筋血流量の測定を行なって steal を起こさないという結果を得ているが、さらに検討が必要であろう。

III. 臨床における動向

Isoが動物実験では条件によっては steal を起こし得るとしても、これがただちに臨床にあてはまるものではない。イヌとヒトでは側副血行の発達が異なり、冠動脈の狭窄もヒトでは多分に動的であるなど、ヒトの虚血心のシミュレーションは容易でなく実験と同様の現象がヒトでも起きるとはいえない。

論争の発端となった Reizら<sup>1)</sup>の報告を含め、

いくつかの症例報告がなされた。Tarnowら<sup>20)</sup>やO'Youngら<sup>21)</sup>の報告を除き、多くはIsoが術中の心筋虚血を引き起こしたとするものである。しかし、その虚血が循環動態の変化による側副血流の低下によるものか、Isoの冠拡張作用によるものかを循環動態を制御して鑑別しようとしたものは少ない。Reizら<sup>1)</sup>は、昇圧薬やペーシングによって循環動態を回復させても依然心電図の虚血性変化の改善されない患者がいたとしているが、Priebe<sup>12)</sup>は、この症例報告の対象がうっ血性心不全の徴候のあった重症患者が多く術前管理にも問題があったと指摘している。こうした少人数の患者を対象としたものは条件が偏りやすく、術前の状態や治療、術中管理などの条件を一定にして他の麻酔薬と比較することが困難となる。

1988年のASAにおける refresher course lecture では Merin と Buffington のディベートがおこなわれた<sup>22)</sup>。その結論として“stealの危険性はあるが、Isoによる心筋虚血は臨床においては主として頰脈と低血圧からくる2次的なものであり、この点に注意すれば大部分の虚血性心疾患患者にとってIsoはそれほど危険ではない”とされた。

そして Slogoffら<sup>23)</sup>と Tumanら<sup>24)</sup>によって、虚血性心疾患患者の大きな集団で予後と比較するという outcome study が始められた。この2論文は、CABGを受ける1000名以上の患者を対象としてIsoなどの麻酔薬の選択が手術後の心予後に与える影響を比較したもので、両者とも“麻酔薬の選択は心予後に影響を与えない”という結論に達している。Inoueら<sup>25)</sup>の study は、これまでのところ唯一Isoが術後心筋梗塞の頻度を増加させるとしたものである。しかし、対象のエンフルレン群ではニトログリセリンの使用頻度が有意に高いなど、条件に問題がある。Leungら<sup>26)</sup>は、Iso群とスフェンタニル群の比較で、心肺バイパス前の経食道心エコーとホルター心電図による虚血徴候の頻度に差はなしと結論した。またSlogoffら<sup>27)</sup>は先に発表した報告の対象患者の血管造影を分析し、steal prone anatomy<sup>28)</sup>を有する患者群においても、やはりIsoが虚血頻度を高めなかったという結果に達した。Pulleyら<sup>29)</sup>はsteal prone anatomyを有するCABG患者を対象とした prospective study をおこなった。心拍

数と血圧を制御し、心電図・経食道心エコー・心筋代謝の面から心肺バイパス前の虚血徴候の頻度を Iso 群と Hal 群とで比較したが、両者に差はなかったという。

現時点では、outcome study はすべて CABG を受ける患者を対象として行なわれている。心臓手術においては術前の検査・管理が最大限になされ術式が単一で母集団の均一化が容易であり、モニタリングが濃厚であるから経過を追いやすいという利点がある。しかし Mangano<sup>30)</sup> が指摘したように、麻酔薬の選択以外の多くの因子が予後を左右するため麻酔薬間の差が覆い隠されてしまう危険があり、また群間の比較に心筋梗塞の徴候というような項目を用いれば、可逆性の心内膜下虚血などは見逃され有意差なしとの結果に導かれてしまう。その点で Leung ら<sup>26)</sup> や Pulley ら<sup>29)</sup> のように、心肺バイパス開始前に感度のよい方法で虚血の徴候をとらえた outcome study はその結果を非心臓手術にも応用でき、今後の outcome study の方向を定めるものとなった。

麻酔薬と steal の関係を論じる際に注意すべき点がある。まず、Sev や Iso が steal を引き起こすとしても、同時に麻酔薬の特性として虚血心筋の酸素需要を減少させるとすれば酸素需給バランスの悪化は起こらない。麻酔薬に関してはジピリダモールなどの血管拡張薬と異なり、steal=心筋虚血の式は成り立たない。虚血性心疾患患者に是か否かを論じるには心筋血流量のみを問題にすると陥りやすい罠があると思われる。例えば steal を肯定した Buffington ら<sup>9)</sup> の実験においても心筋脂肪酸摂取率の悪化は認めていないし、steal による代謝面での心筋虚血を血圧低下などの循環動態の影響を除外して証明した実験報告はない。また Sev<sup>10)</sup> と Iso<sup>32)</sup> の心筋保護作用の報告もある。これほど steal の危険性が騒がれながら、日常の臨床では Sev と Iso によると思われる心筋虚血が頻繁に起きることはなく、CABG に用いることができるのもその辺りに鍵があるように思われる。

#### IV. おわりに

これまで行われてきた動物実験とわれわれの行った実験の結果からは、やはり Iso と Sev は冠動脈拡張作用が Hal より強く、局所心筋血流

量の面からみると steal を起こす恐れがあるという印象を受ける。しかし、虚血性心疾患患者にとってこの二者がどの程度危険かという結論を出すには、血流量のみならず総合的な判断が必要である。

ここに、Mangano<sup>30)</sup> の提起したひとつの疑問がある。“ある薬剤が steal や心筋虚血を引き起こすとしても、(結果として) outcome に影響がないのなら、それが本当に問題となるようなことだろうか? ”。麻酔薬の欠点を認めたくえで、それが臨床的にどの程度問題になるか、長所を相殺してしまう程のものかどうかを確認する作業が必要であるという意味に解釈できる。そしてその作業(周到に計画された outcome study)はまだ現在進行中である。

#### 文 献

- 1) Reiz, S., Bålfors, E., Sørensen, M. B., et al.: Isoflurane—A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91-97, 1983.
- 2) 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.
- 3) Bollen, B. A., Tinker, J. H., Hermsmeyer, K.: Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesthesiology* 66:748-752, 1987.
- 4) Sivarajan, M., Bashein, G.: Effect of halothane on coronary collateral circulation. *Anesthesiology* 62:588-596, 1985.
- 5) 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.
- 6) 鳥海信一, 坂田正策: 冠狭窄度ごとにみたハロセンの局所心筋酸素需給関係に及ぼす影響. *麻酔* 39:430-436, 1990.
- 7) 坂田正策, 松本幸久, 鳥海信一, ほか: 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. *循環制御* 11:73-78, 1990.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Cason, B. A., Verrier, E. D., London, M. J., et al.: Effects of isoflurane and halothane on cor-

- onary vascular resistance and collateral myocardial blood flow: Their capacity to induce coronary steal. *Anesthesiology* 67:665-675, 1987.
- 11) Becker, L. C.: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57:1103-1110, 1978.
  - 12) Priebe, H. J.: Isoflurane and coronary hemodynamics. *Anesthesiology* 71:960-976, 1989.
  - 13) Priebe, H. J.: Isoflurane causes more severe regional myocardial dysfunction than halothane in dogs with a critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 69:72-93, 1988.
  - 14) Hartman, J. C., Kampine, J. P., Schmeling, W. T., et al.: Steal-prone coronary circulation in chronically instrumented dogs: Isoflurane versus adenosine. *Anesthesiology* 74:744-756, 1991.
  - 15) Buffington, C. W.: No coronary dilation: No coronary steal. *Anesthesiology* 75:376-377, 1991.
  - 16) Bernard, J. M., Wouters, P. F., Doursout, M. F., et al.: Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 72:659-662, 1990.
  - 17) Kazama, T., Ikeda, K.: The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth* 2:63-68, 1988.
  - 18) Akazawa, S., Shimizu, R., Kasuda, H., et al.: Effect of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *J Anesth* 2:227-241, 1988.
  - 19) Hartman, J. C., Pagel, P. S., Kampine, J. P., et al.: Influence of desflurane on regional distribution of coronary blood flow in a chronically instrumented canine model of multivessel coronary artery obstruction. *Anesth Analg* 72:289-299, 1991.
  - 20) Tarnow, J., Marksches-Hornung, A., Schulte-Sasse, U.: Isoflurane improves the tolerance to pacing-induced myocardial ischemia. *Anesthesiology* 64:147-156, 1986.
  - 21) O'Young, J., Mastrocostopoulos, G., Hilgenberg, A., et al.: Myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and sufentanil during coronary artery surgery. *Anesthesiology* 66:653-658, 1987.
  - 22) Merin, R. G., Buffington, C. W.: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? 39th annual refresher course lectures and clinical update program: 236, 1988.
  - 23) Slogoff, S., Keats, A. S.: Randomized trial of primary anesthetic agents on outcome coronary artery bypass operations. *Anesthesiology* 70:179-188, 1989.
  - 24) Tuman, K. J., McCarthy, R. J., Spiess, B. D., et al.: Does choice of anesthetic agent significantly affect outcome after coronary artery surgery? *Anesthesiology* 70:189-198, 1989.
  - 25) Inoue, K., Reichelt, W., El-Banayosy, A., et al.: Does isoflurane lead to a higher incidence of myocardial infarction and perioperative death than enflurane in coronary artery surgery? A clinical study of 1178 patients. *Anesth Analg* 71:469-474, 1990.
  - 26) Leung, J. M., Goehner, P., O'Kelly, B. F., et al.: Isoflurane anesthesia and myocardial ischemia: Comparative risk versus sufentanil anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 74:838-847, 1991.
  - 27) Slogoff, S., Keats, A. S., Dear, W. E., et al.: Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anesthetic agents in humans. *Anesth Analg* 72:22-27, 1991.
  - 28) Buffington, C. W., Davis, K. B., Gillispie, S., et al.: The prevalence of steal-prone coronary anatomy in patients with coronary artery disease: An analysis of the coronary artery surgery study registry. *Anesthesiology* 69:721-727, 1988.
  - 29) Pulley, D. D., Kirvassilis, G. V., Kelermenos, N., et al.: Regional and global myocardial circulatory and metabolic effects of isoflurane and halothane in patients with steal-prone coronary anatomy. *Anesthesiology* 75:756-766, 1991.
  - 30) Mangano, D. T.: Anesthetics, coronary artery disease, and outcome: unresolved controversies. *Anesthesiology* 70:175-178, 1989.
  - 31) Kashimoto, S., Oguchi, T., Kume, M., et al.: Effects of sevoflurane on myocardial metabolism during postischemic reperfusion in the rat. *J Anesth* 3:23-26, 1989.
  - 32) 樫本 温, 日野原真一, 熊沢光生: イソフルレンのラット虚血心における心筋代謝に及ぼす影響. *麻酔* 36:1918-1922, 1987.