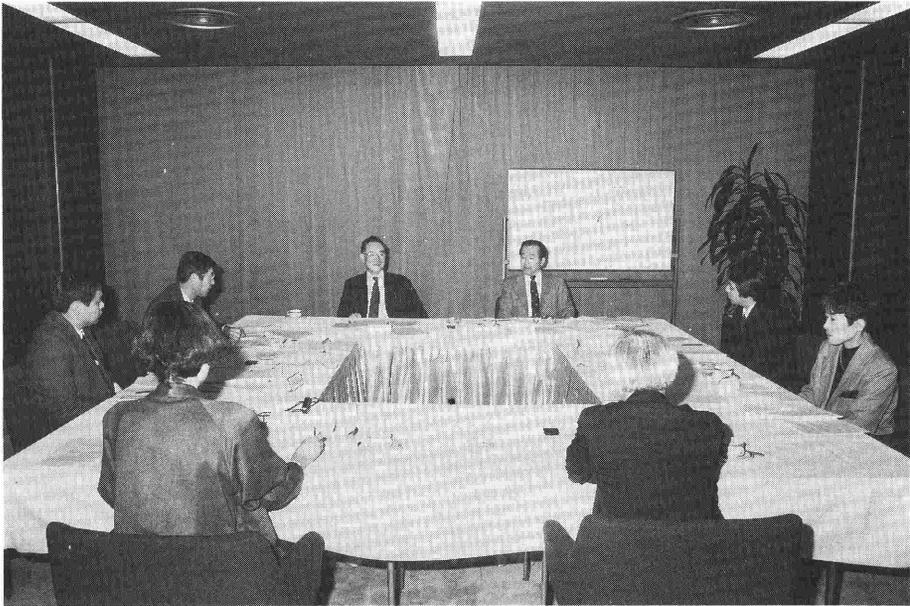


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 冠盗流現象と心筋虚血 ＝

討 論 風 景



シンポジスト	八 卷 通 安 先生
	神 原 啓 文 先生
	市 原 和 夫 先生
	横 田 祥 子 先生
	郷 律 隆 雄 先生
モデレータ (司会)	齋 藤 隆 興 先生
	谷 口 興 一 先生

日 時 : 平成4年1月18日 (土)
場 所 : 経 団 連 会 館



齋藤隆雄先生

齋藤(徳島大学医学部・麻酔科) 本日は、お忙しい中を、「循環制御」の誌上シンポジウムの座談会のためにおいでくださりまして、どうもありがとうございます。

私、司会をさせていただき、徳島大学・麻酔科の齋藤でございます。

もう1人の司会者には、東京医科歯科大学・内科の谷口先生をお願いいたしました。どうぞよろしく願います。

「循環制御」という雑誌は、日本循環制御医学会という学会の機関誌で、会員の大部分が麻酔科医ですが、その麻酔科医たちがなぜこういう冠盗流、あるいは盗血という難しいテーマに興味を持ったかということをし少し申し上げてみますと、まず第1に、ICUを含めた麻酔の臨床では、元来、循環器系の非常にテンポの速い変化を取り扱う機会が多いわけですが、最近、冠疾患を持っている患者がふえてまいりまして、冠循環に対する関心が高まってきたことがあります。

第2には、血管拡張薬を麻酔の臨床に使う機会が多くなってきたことです。

第3には、最近、イソフルレン、セボフルレンなどという血管拡張作用の強い吸入麻酔薬が普及してきたことにより、麻酔科医たちが冠循環、特に冠盗流というものに目を開くようになってきたという背景があります。

したがって、このテーマを選択しました背景には、冠疾患を持っている患者に、血管拡張を起こさせることが、実際の臨床の場で、質的、量的に、どの程度冠盗流の危険につながるものなのかといったあたりが、「循環制御」という学会の機関誌の読者の多くの方々の興味の焦点かという

ふうに思います。

本日は、そういうこともありまして、薬理学、内科学、麻酔科学の先生方にお集まりいただきまして、それぞれのお立場からこの問題を検討していただくことにさせていただきました。ご協力をお願いいたします。

会の進め方ですけれども、ちょうど持ち時間が3時間ありますので、まず前半はお1人15分程度で、お書きいただきました原稿要点をお話いただきまして、後半で討論に入らせていただけたらと思います。

最初に、ご発表いただく順序でございますけれども、先ほど谷口先生ともご相談いたしまして、諸先生の原稿を拝読した印象から、最初に神原先生に系統的なお話から入っていただきまして、次に、山形大学の八巻先生にお話しただいて、3番目に市原先生にお話しただいて、4番目に横田先生をお願いをしまして、最後に郷先生という順序で話を進めさせていただけたらと思います。

そういうことでよろしゅうございますか。

谷口(東京医科歯科大学霞ヶ浦分院) はい、結構でございます。

齋藤 それでは、早速、神原先生からお話をお願いいたします。

神原(京都大学医短部・循環器内科) 最初に「冠盗流について」総論的なことを話させていただきます。

冠盗流には、いろんな場合がありますけれども、臨床的な状況として、まず冠動脈の奇形による場合、2番目に動脈閉塞性疾患による場合、3番目に動脈硬化性冠動脈疾患に血管拡張薬を用いた場合に起こる現象で、これが一番循環器では注目されています。

奇形による場合と言いますのは、subclavian stealが典型的なものです。いわゆる鎖骨下動脈の閉塞があった場合に、脳血流をsubclavianの方に盗流する現象です。

そのほかにもいろいろなタイプのstealが生ずるわけで、例えば右冠動脈から低圧系の肺動脈の方に生ずるsteal、あるいは冠動脈から左室内腔にstealする、いわゆるcoronary artery-left ventricular fistulaというような場合もあります。

2番目の動脈硬化性閉塞による場合で、特に興味がある例として、内胸動脈による冠動脈パイパ

ス手術を行った場合、その内胸動脈を出している subclavian の起始部に閉塞を生じると、冠動脈から subclavian の方に steal が起こる現象を挙げることができます。

しかし、臨床的に一番興味が持たれておりますのは、3番目の coronary artery disease に血管拡張薬である dipyridamole などを使用した場合でして、いろいろな実験的、また臨床的な検討が行われております。

他の先生方も触れられると思いますが、冠拡張による盗流として幾つかの分類が行われております。一番典型的な、いわゆるクラシカルな steal と申しますのは、inter-coronary steal, Picano らは horizontal steal と言っておりますけれども、冠動脈間の冠盗流現象です。これに対する言葉といたしまして、vertical steal という言葉がございます。これは trans-myocardial steal,あるいは coronary subendocardial steal とも呼ばれますが、心外膜側と内膜側の間にみられる steal 現象です。

そのほかに、冠盗流に関連しまして、受動的な虚脱 (passive collapse) 現象、全身盗流 (systemic steal), および贅沢灌流 (luxury flow) という現象を Picano は述べております。

古典的な inter-coronary steal ですが、これが生ずるには幾つかの条件が必要です。まず有意な冠動脈狭窄があるということ。側副血行が二つの冠動脈間に生じていること。さらに狭窄部末梢の血管拡張が生じること。この三条件が生じたときに古典的冠盗流を生じると言われておりますが、側副血行を出している血管側に、冠動脈閉塞の存在が必要なのかということについては、いろいろ議論がありました。しかし、末梢血管の拡張により、冠動脈の血流速度が非常に速くなれば、側副血行を出している冠動脈が正常であっても、steal が起こり得るとというのが、最近の考え方になっております。

この「steal」という言葉に関しましては、側副血行を受けている側から、より閉塞の少ない側への逆流が起こる、いわゆる真の steal が起こるといような誤解を生じますが、実はそうではなくて、側副血行の血流が減少することで起こるわけで、「盗流」という言葉は適当でないという意見もあります。



谷 口 興 一 先生

この現象の一番よく見られるのが、dipyridamole 投与後の末梢冠動脈血管の拡張現象によるものですが、そのほかに細小血管を拡張いたします adenosine などでも同様な現象が見られます。

我国では、dipyridamole のこの現象を利用して、虚血の誘発が行われておりますし、また、米国では最近まで FDA が dipyridamole の静注を認可していなかったのが、むしろ adenosine がよく使われてきました。

このように、inter-coronary steal 現象は広く診断に利用されているというのが現状です。

一方、coronary subendocardial steal,あるいは vertical steal と申しますのは、subepicardium の小血管と、subendocardial 側の小血管の間に血流の再分布が生じる現象です。通常、虚血時には subendocardial 側の細小血管は、ほとんど最大限拡張いたして、その予備力は非常に少ないわけですが、subepicardium サイドでは、まだ血管拡張薬の投与によって拡張する予備力が残っています。そういう場合に冠拡張薬を投与しますと、subepicardium 側に盗流が起こる現象をいいます。この現象の臨床的な評価は非常に難しく、従って先ほどの inter-coronary steal のように、臨床的にはあまり問題になっていないように思います。

そのほか Picano らが述べている passive collapse と申しますのは、冠狭窄部における血流が、その末梢血管の拡張により増加して、その結果狭窄度が増加し虚脱を起こしてくる現象を意味しておりますが、臨床的にどれほどの役割を演じているかに関しては、十分な検討は行われていないと思います。



神原啓文先生

また、全身盗流とは、全身血管の拡張により、血圧が低下すると、冠動脈灌流圧が低下し、冠循環系から全身循環系へ血流が再分布される現象といえます。

それから luxury flow と申しますのは、エネルギー代謝を必要としない領域の動静脈シャントが、マイクロ・レベルで起こるということで、微小冠循環効率の低下に結びつくことになります。

ところで臨床的に冠盗流を検討いたします場合に、TI-201 心筋シンチグラフィーを用いた臨床的評価は、先ほど申しましたように、非常に有用な方法です。

本法を用いた、私たちの経験は限られたものですが、以前に、31例の成績について発表いたしました。それ以後の経験も加え、dipyridamole 負荷 TI-201 心筋シンチグラフィーは、運動負荷の代用として十分使えると考えております。

従って、運動負荷ができないような症例、あるいは運動負荷心電図の評価が難しい症例などでは、この検査は非常に有用だろうと思います。実際の検査法は、dipyridamole 0.568 mg/kg を約4分間で静注します。その後、必要に応じて立位にしたり、ハンドグリップ、あるいは軽い歩行運動を加えます。

Dipyridamole 静注後、3分、即ち、投与開始から7分目に、TI-201 の静注を行います。そして TI-201 静注5分後から、TI-201 SPECT のイメージを撮像します。有意な冠狭窄のある領域では冠盗流により正常冠動脈領域に比べて血流量が減少します。従って、その領域の TI-201 摂取率が減少して、陰影欠損として描出されず。

私たちの症例では、dipyridamole 投与後血圧が多少減少しまして、平均で収縮期が12%、拡張期が14%減少、心拍数は逆に約21%増加しました。TI-201 心筋シンチグラフィーの診断精度ですが、通常の視覚的評価では、診断率78%、特異性100%、accuracy 84% という結果でした。それを washout rate、すなわち TI-201 静注20分～25分後の早期の washout をリンク型 SPECT を用いて算出し、評価しますと、その診断率が96%、特異性は100%で、accuracy が97%と向上しました。

このように、運動負荷 TI-201 心筋シンチグラフィーにまさるとも劣らない診断応が得られます。

こういう検査は虚血の誘発を薬剤投与で行いますので、その副作用が問題になります。副作用は大体3分の1の症例に見られます。主なものは胸痛でして、大体20%程度に胸痛が見られますが、通常、軽度のもので、半数程度の症例が dipyridamole の特異的な拮抗薬である aminophylline の投与を必要としました。

それから約15%の症例で虚血性 ST 変化が見られます。そのほか頭痛とか、フラッシングなどが約1割程度の患者に見られます。

また、一過性に高度の AV ブロックが見られることがあるようで、報告によりますと、0.1%ぐらいということです。

そのほか動悸とか、めまい感、呼吸困難などがときに見られました。

このように、aminophylline を手元に置いておけば、運動負荷心筋シンチグラフィーとほぼ同等の診断能を有する dipyridamole 負荷心筋シンチグラフィーを行うことができます。

以上でございます。

谷口 それでは、八巻先生、お願いいたします。

八巻(山形大学医学部・内科) 私たちの施設では、心電図マッピング法、つまり体表面の単極誘導心電図を前胸部59点、背部28点の合計87点から記録しまして、dipyridamole 負荷におきます ST 変化を、空間的にとらえるという検討を行っております。今回は冠動脈疾患を対象として、冠動脈疾患を心筋梗塞の有無で2群に分けて検討致しました。

症例は、冠動脈疾患、合計70名でありまして、非梗塞群は32名で、梗塞群は38名であります。心

筋梗塞の有無は異常Q波の有無で判定致しました。心電図上、脚ブロック、それから WPW 症候群などの心電図による虚血の判定に問題があると思われる症例は除外してあります。

図1に症例で示してございますけれども、dipyridamole の投与量は先ほどご説明がありました、心筋シンチグラフィと同様の量 0.568 mg/kg であります。

心電図のモニター、血圧、心拍数を30秒毎に測定しております。体表面マッピングは、5分ごとに計5回記録しております。dipyridamole は静注しますと、典型例では2〜3分ぐらいから胸痛が生じまして、約5分ぐらいで中等度以上の胸痛となります。

心電図上も、dipyridamole 負荷直後から ST が徐々に低下してまいりまして、大体5分か6分ぐらいで最大点に達します。

体表面マッピングを5分、10分、15分と記録しまして、それでもまだ ST 低下が残る胸痛があるという症例には、dipyridamole の拮抗薬であります inophylline を 250 mg, I.V. しております。症例によっては 125 mg を I.V. することもございます。

この例は41歳の男性で、左前下行枝に1枝病変がある心筋梗塞のない患者であります。図2の方には、そのマッピングの所見が実波形で表示してあります。ここで、G4, H4, I4 が標準12誘導心電図の V4, V5, V6 に当たります。

図2は、安静時の87点の心電図マッピングでありますけれども、ST 低下は認められません。この症例の運動負荷後のマッピングでは G4 即ち V4 を中心に ST 低下が認められております。0.05 mV 以上の低下を有意としてまして、四角で囲んだ領域に ST 低下が生じます。

同一症例の dipyridamole 静注負荷後の87誘導心電図マッピングを実波形で示してあります。先ほどの図2の ST 低下の領域とほぼ同等の領域に ST 低下が認められます。

特に treadmill と dipyridamole で ST 低下の分布様式が変わったということはありませんでした。

このような検討を、梗塞群、非梗塞群で行ってみました。その結果が表1に示してあります。全体で、非梗塞群32名のうち、dipyridamole 負荷



八巻通安先生

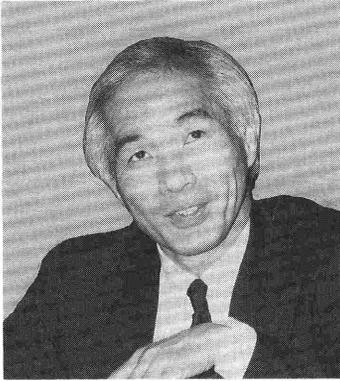
試験で陽性、ST 低下が生じた症例は全体の26例、81%でありました。treadmill 負荷で ST 低下が生じた症例は28例、88%であります。梗塞群では、同じように38例のうち、dipyridamole 負荷で ST が下がった症例は13例、34%。treadmill 負荷では14例、37%となっております。

梗塞群と非梗塞群の違いがございまして、これは1枝病変の症例に大きく依存していると考えられます。心筋梗塞の1枝病変では ST 低下が生じないということでもあります。

次に、ST 低下の空間的な広がりをも nST, STmax という二つの指標で比較しました。nST とは、先ほど示しました 0.05 mV 以上の ST 低下の誘導数、STmax は87点の ST 低下の最大電位であります。そうしましたところ、両者の間には treadmill 負荷試験と、dipyridamole 負荷試験の間には、良好な相関があったという結果であります。相関係数では nST で0.75, STmax で0.74でした。

他にももう少しマッピングのデータを持っているものですから、多少ご紹介したいと思います。

冠動脈の狭窄の強さで分けたデータがございまして、非梗塞群で、冠動脈の狭窄度に従って ST 低下の出現頻度を検討してみました。そうしますと、90%以上の狭窄のある症例の ST 低下の頻度は、dipyridamole, treadmill とも陽性率が高く、dipyridamole 負荷試験では87%、treadmill では93%であります。しかしながら、狭窄度が70〜89%になりますと、treadmill では63%、dipyridamole 負荷試験では25%となり、同じように50〜69と見てみますと、treadmill 43%、dipyridamole 14% というふうに両負荷試験間で



市原和夫先生

相違が生じるようであります。

dipyridamole 負荷試験での陽性率は、ST 低下に関して見た場合、90%以上の狭窄のある者が陽性率が高いのに対して、それ以下の狭窄では、やや精度が落ちるということであります。

次に、87誘導マッピングと標準12誘導との比較をさせていただきますが、87誘導で90%以上の冠狭窄の診断をした場合は、先ほど87%と申し上げました。一方、12誘導では73%で、約10%程度精度が、感受性が落ちるというデータがあります。12誘導ではとらえられない ST 低下が 87誘導マッピングで、わかるということがあります。

それから、私どもが経験した症例で、大動脈弁狭窄症兼逆流症の症例がございます。

大動脈弁狭窄が主でありまして、大動脈と左室の圧較差は、収縮期で 130 mmHg あります。心エコーでは心室中隔厚、それと左室後壁厚、両方も肥大がございます。中隔厚が 20 mm、後壁厚が 15 mm の症例であります。大動脈弁逆流は2度と軽く、有意な冠狭窄はありません。

この症例で dipyridamole 負荷試験を行いますと、ST 低下が生じ、STmax は 0.2 mV、G3 の領域に出てまいります。

同じ例で treadmill を行ったところ、やはり G3 の領域に 0.25 mV の ST 低下が認められます。

この症例に手術を行いまして、手術後、もう一度 dipyridamole 負荷試験をやってみたわけでありまして、そうしますと ST 低下は生じません。treadmill 負荷でも生じませんでした。

この症例では、冠狭窄がなくても冠予備能の低下によって心筋虚血が誘発されるということを示

した1例であります。

齋藤市原先生、よろしく申し上げます。

市原(旭川医科大学・薬理科) 私が今まで行ってきたのは、ただいまのお二方の先生と違って、完全に動物実験でほとんどが犬を用いた実験モデルです。ですから、このモデルが本当に臨床的に、例えば狭心症とか、心筋梗塞と必ずしも一致するものではないということをお断りしておきます。

私どもが旭川医大に行きまして、もう17~18年前になりますが、私たちは心筋梗塞ではなくて、狭心症の病態と、その治療薬ということで興味を持っておりました。

そもそもが1957年だったか、59年のゴーリンの報告、今では間違いだという人もいますが、当時、ニトログリセリンという狭心症治療薬の冠血管拡張作用のみをピックアップしまして、いろんな狭心症治療薬というのが出ておりました。そのゴーリンたちは、正常の人、要するにボランティア、冠動脈に何も、狭心症の病気を持っていない患者さんの冠血流量は確かにふやすけれども、実際に狭心症の発作を起こしている患者さんの冠血流量の増加は見られなかったということを報告しました。

それから、実際には狭心症治療薬としては使われませんが、例えばパパペリンなどは、一過性でありますけれども非常に強力な、冠血管の拡張作用があります。ですが、狭心症治療薬にはならない。

特に労作性の狭心症などでは、 β 遮断薬であるプロプラノロール、 β 遮断効果ということから考えると、これは冠血管を拡張する β_2 の作用を抑えるわけですから、逆に冠血管を収縮してもおかしくない。

このようなことから考えますと、狭心症治療薬の狭心症治療効果の本態というのは、冠血管拡張作用だけに求めていると、どこかで間違いが起ってくる。そういうバックグラウンドがありました。

では、どうするかと言いますと、例えば実験動物で、要するに狭心症というのはエネルギーの需要と供給のアンバランスですから、例えば需要面で冠血流量、あるいはもっと局所的な組織の酸素分圧、 PO_2 などを酸素電極ではかったりしました。

ですが、その結果というのは、結局、虚血にしますと、組織の酸素分圧は落ちます。落ちますけれども、それが薬物で戻るのがいいのか、あるいはさらに落ちていくのがいいのかということになります。要するに心筋細胞そのものが薬物によって酸素をもっともっと取り込んで利用すると酸素分圧が落ちてきます。一方、あるいは酸素分圧が上がるといえることは、酸素の供給が大きくなっているのかもしれませんが、心筋細胞に酸素が取り込まれなくなっても酸素分圧は上昇します。

ですから、そういうパラメーターでは決して局所心筋に酸素がいつているかどうかということ判定することは不可能である。あるいは需要の面から言いましても、組織の収縮力とか、そういったものを測定しても、収縮力が落ちたから酸素不足であるといえるのか、あるいは収縮力を落とすことがエネルギー需要をセーブして、少ないエネルギーで生き延びようとしているのか。

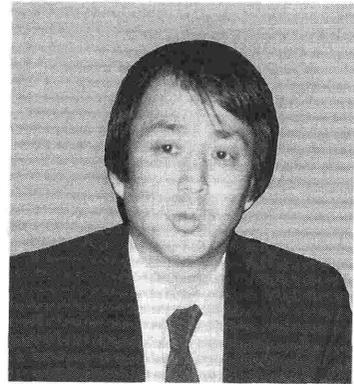
ですから、供給、あるいは需要、どちら一つをとっても、その一つだけでは狭心症治療薬の薬効を判定するのは非常に難しいということに気がつきました。

では、どうしたらいいかということになって、心筋細胞が本当に血液、あるいは酸素不足で死にそうそうになっているとき、あるいは酸素不足になると、生化学的には代謝の変動というのが起こるといえることが、もうパスツールの時代からわかっていたわけです。

では、血液がそこにあるかならうが、あるいは収縮力が落ちようが落ちまいが、心筋細胞の代謝を見れば、もし酸素不足になっていけば、嫌氣的な代謝、例えば ATP の低下だとか、嫌氣的解糖系の亢進だとか、そういったことが見られるはずで、もし薬物が冠血管を例えば拡張させなくても、ATP の減少、虚血による減少を防いでいたり、あるいは嫌氣的代謝の亢進を防いでいたりすると、結果的にその薬物は心筋細胞を酸素不足から保護しているということが言えるのではないかと、我々の実験は始まったわけです。

実際に、お手元にある原稿の図1 1 というのを見ていただきますと、これは1975年ごろですから、15年ぐらい前に発表したものです。

ABC とありますが、A のグラフは、対照群と



横 田 祥 先生

して生理的食塩水群です。プロトコールとしましては、犬を開胸いたしまして、左冠動脈前下行枝を糸で完全に結紮します。ですから、スパズムが関与するようなモデルではありません。そうしますと、心筋組織の、この当時は測定機器が余りいいものはありませんで、多種類の間体をはかれないものでしたが、冠動脈を閉塞しますと酸素の供給がなくなってしまいますので、呼吸鎖、あるいは TCA 回路はとまってしまいます。その結果、嫌氣的解糖系、あるいは嫌氣的糖代謝が亢進する。心筋細胞にも内在性のエネルギー供給源としてグリコーゲンがたくさんありますから、そのグリコーゲンが減少してまいります。

このとき内膜側、外膜側とありますのは、もともと内膜側の方が虚血に対してひ弱だということもありましたので、その差を見てもよいと思ひまして、取り出しました心筋サンプルを内膜側と外膜側に分けて、種々のメタボライトを測定しました。

これは冠動脈を閉塞して3分後の値であり、A のグラフではドットのカラムになっております。白抜きのカラムというのは全然閉塞していない心臓から取り出した心筋の値ということになります。

3分というのは、先ほども申し上げましたように、我々、狭心症を目的としておりましたから、梗塞になって壊死を起してしまったような心筋細胞は対象としておりません。恐らく現時点でも心筋梗塞を薬物で助けることはほとんど不可能に近いと思ひます。狭心症で心筋梗塞になるかならないかの時、ならないようにすれば、薬物は効果があったということになります。

また、心筋代謝の経時変化をずっと追ひまして、



郷 律子 先生

一番変化の鋭いところが閉塞後3分の時点であるということがわかっておりましたことも、閉塞時間を3分にした理由でもあります。

この図を見ていただきますと、冠動脈を閉塞して、3分後には内膜側、外膜側とも心筋のグリコーゲン含量が低下しております。これは組織学的にも観察されるところであります。

ホスホリラーゼaというのは、このグリコーゲンの分解酵素であります。確かにグリコーゲンが減少しているときに、グリコーゲンホスホリラーゼa活性は増加しております。酵素活性が上がって、そしてグリコーゲンが分解しているということを示します。

このグリコーゲンが分解されますと、最初にグルコース1 磷酸になりますが、その次にグルコース6 磷酸になります。一番キーポイントの部分だけをここに挙げてありますが、グルコース6 磷酸がグリコーゲンの分解に伴って増加しているのがわかります。その結果、最終産物である乳酸も冠動脈閉塞3分後には、このように増加しております。これはすべて組織の含量であります。

Bのグラフをごらんになっていただきますと、ニトログリセリン 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という投与量は臨床的にもそんなに変わらない量です。よく動物実験では非常に大量の薬物を使った実験が多いのですが、ここで使用している量はそれほど臨床的用量と変わらないと思っています。

ニトログリセリンを冠動脈閉塞の5分前にあらかじめ投与いたします。そしてAと同様の実験を行ないますと、ここでごらんになってわかりますように、生理的食塩水、要するに対照群では冠動脈閉塞によっていろんなグリコーゲンの減少と

か、酵素活性の増加とかが起こっていたのですが、ニトログリセリン存在下ではほとんど起こっていないということがわかると思います。

全体に見て、Aで起こっていた変化がほとんど起こっていない。これは、もしAで冠動脈閉塞によって心筋組織が酸素不足になって、嫌氣的な代謝が起こっているとすると、ニトログリセリンを前投与しておく、これは見かけ上ですが、好氣的狀態を保っているということを示唆しているのではないかと思います。

Cの方では、dipyridamole を 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を、これもやはり冠動脈閉塞5分前に投与しておきます。そうしますと、全体的に見ますと、Aと何ら変わるところはないということになります。

我々がこの実験を始めたころは、dipyridamole は狭心症の治療薬として盛んに使われておりました。ただ、神原先生のお話し等をお聞きしますと、そのときに既にもう dipyridamole は狭心症患者の狭心症発作を誘発するということが報告されていたようでありますが、勉強不足で steal とか、そういったことには気がつきませんでした。結果的に見ますと、dipyridamole を投与して冠動脈を閉塞しますと、特に内膜側の変化が著しく起こっているということは、subendocardial の steal が起こっているのかなという印象があります。

以上が私たちが一番最初に行った実験なんです。次に、アドレナリンの β 遮断薬としてプロプラノロールを選びまして、今度は図の2をごらんになっていただきたいんです。

プロプラノロールについては代謝の実験もしまして、ニトログリセリンほどではないんですが、これは β 遮断薬ですから、もし虚血のときにカテコラミンか何か関係しているとする、当然かもしれないかもしれませんが、代謝の方でも見かけ上、好氣的な状態を保っております。

ここで我々が用いたパラメーターというのは、虚血心筋の組織の pH の変化ということなんです。実は代謝変化を見るためには、非常に膨大な動物が必要でありまして、しかも、先ほど3分のところをお見せしましたが、1点の情報しか得られない。何かその代謝を反映するパラメーターで経時的な変化というものがないだろうかということで、いろいろ探した結果、あるいは代謝の方からのデータの積み重ねで、組織の pH という

ものが非常に平行に虚血時の代謝変化と連動していることがわかって、非常に大きっぱな方法なのですが、微小ガラス pH 電極を虚血部の心筋に刺入いたしました、その組織の pH を測定するという方法を試みました。

この実験では、より臨床的なモデルに近いかもしれないということで、完全閉塞ではなくて、冠動脈の血流量を3分の1ぐらいに絞って部分狭窄しました。そうしますと、図2のAにありますように、心筋組織の pH というのは急激に低下してまいります。もともとが pH 7.4~7.5 ぐらいあったものが、pH 6.9 ぐらいまでに低下いたします。この時点で、Aの方では対象として、saline を静脈内投与します。

多分、犬では collateral が発達しやすいというので、こんな短時間で発達するかどうかわかりませんが、組織 pH が少し戻ってくる傾向があります。これからお話しする Propranolol と比べ、対照群ではこのような結果でありました。

90分、ですから、閉塞60分の部分狭窄の後で、その冠動脈を開放しますと、組織の pH はきれいにもとに戻ってまいります。

同じような実験を β 遮断薬、プロプラノロールで行いますと、図を見ただけで明らかなように、冠動脈狭窄が続いているにもかかわらず、組織 pH が、プロプラノロールの投与直後から、このように低下していた pH がもとに戻ってくるということがわかりました。

ということは、もし組織で虚血、あるいは酸素不足のためにいろんな代謝変動が起こって、例えば乳酸の蓄積とか、ATP の分解がありますが、そういったことで pH が下がっている。すなわち水素イオンがたくさん産生されているとしたら、プロプラノロールの投与によって、虚血性、あるいは酸素不足の影響がかなり軽減されているのではないかということを示唆するものだと思っております。

一番最初にもお話ししましたように、プロプラノロールは、太い冠動脈を開くとか、開かないとかいうお話がありますが、冠血管の拡張ということでは、それほど期待できない物質だと思っております。

その次に行いましたのが、カルシウム拮抗薬に関する実験です。表の1と2に、カルシウム拮抗

薬の代謝に対する効果を示してあります。ここではもう少しいい機械が買えましたので、解糖系の中間体を全部測定できました。

一番代表的なところだけをピックアップしてまいりましたが、G6P とありますのは、先ほどグルコース6 磷酸とありましたが、それと同じです。F6P というのは、グルコース6 磷酸が変化して、フルクトース6 磷酸になり、それからさらにFDP、フルクトース1, 6 二磷酸になります。実は、この F6P と FDP の間を触媒する酵素というのが、ホスホフルクトキナーゼとあって、解糖系の中では非常に重要な律速酵素になっております。

ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬2種類を並べてあります。一つは、ニフェジピンでありますし、一つはニルジピンであります。

これは、図1のときと同じように、冠動脈を完全に閉塞して、3分後に組織をとって、G6P、F6P、FDP という中間体量を測定しましたが、この冠動脈閉塞の5分前に対照では saline、それからニフェジピン、あるいはニルジピンというジヒドロピリン系のカルシウム拮抗薬を投与しております。

ごらんになっていただきたいのは、一番最後の(G6P+F6P)/FDP という比であります。冠動脈を閉塞しない場合は、2.97という比になっております。それが虚血にしますと、24.35、大体10倍ぐらいにふえます。この10倍ぐらいにふえるというのは、心筋組織が虚血で酸素不足になっていることを示すものとお考えください。

ニフェジピンを冠動脈閉塞の5分前に前投与しておきますと、この比の増加というのは全く影響されない。すなわち虚血のままである。ニルジピンも同様です。むしろ比がふえていますから、虚血の影響がもっと強まっているのかもしれない。

表2の方には、非ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬の例として、ジルチアゼムとベラパミルを挙げてあります。この一番最後の比を見ていただきますと、Saline-treated では、2.21が23.60と、やはり虚血にしますと、この比は上昇します。ところが、ジルチアゼム、あるいはベラパミルを投与しておきますと、この虚血による比の上昇というのが、nonischemia のレベルまでは到底いきませんが、かなり抑えられている。というこ

とは、こういったジルチアゼムとか、ベラパミルは、冠動脈を閉塞しているにもかかわらず、その支配領域は、酸素不足から多少脱却しているようなデータだと考えます。

図の3に、先ほどお話ししました、pHの結果を載せてあります。

上が Coronary flow で、下が Myocardial pH です。

ジルチアゼムを投与しますと、プロプラノロール、 β 遮断薬ほどではないんですが、やはり虚血による心筋アシドーシスが、ジルチアゼム投与で改善してくるのに対して、ジヒドロピリジン系のニフェジピンでは、ほとんど戻ってきません。当然、同じカルシウム拮抗薬でも、ニフェジピンというのは、かなり冠血管の拡張作用が強い薬物でありますし、ニフェジピン、実は、ここでは $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、一つの用量しか載せておりませんが、 3μ 、 10μ と種々の濃度で実験しましたが、結果はすべて同じでした。

ジヒドロピリジン系の薬物、先ほどニルジピンとニフェジピンをご紹介しましたけれども、そのほか7~8種類のジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬を使って、同じ実験を行ないましたが、結果はすべてニフェジピンと同様でした。

東北大学の平先生がおっしゃるには、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬は、冠血管に非常に選択性が高いのに対して、ジルチアゼム、あるいはベラパミルは、もちろん冠血管の拡張作用がございませぬけれども、それ以外に心筋に対しても作用するそうです。

ですから、我々のモデルにおいて、虚血心筋の代謝を指標にして虚血かどうかということを見ますと、単純に冠血管の拡張だけで心筋の保護効果が起こるものではないということが示唆されるのではないかと思います。

なぜ冠血管の拡張薬が、例えば β 遮断薬とか、ジルチアゼムとか、そういったものと比べて代謝を指標にして良い結果が出ないのかということを考えますと、きょうのテーマでもあります「冠盗流現象」ということが関係していると思われます。実際に、私は血流量をはかっているわけではありませぬので、こういうことをお話しさせていただくのは、非常に心苦しいんですが、図4に、マンガチックにその原因を表現してあります。要する

に狭窄部位のところ、これは動脈硬化もあるかもしれないませぬし、いろんなことがあるかもしれない。

ですから、薬物は、多分狭窄部位の血管は拡張し得ない。例えば90%狭窄であっても、それ以上開くものではないのかもしれないし、それから虚血部位の冠血管というのは、adenosineの影響とかで、手いっぱい開いているかもしれない。

そういう状況のところ、dipyridamole、あるいはニフェジピン、ニルジピンなど、ジヒドロピリジン系のカルシウム拮抗薬を投与すると、ここでは、私たちの実験ではLADを狭窄していますから、例えばLCXが開いてしまって、そちらの方に血液が流れてしまって、狭窄部位以下の虚血部心筋の虚血の程度というのが、ますますふえてくるのではないかと考えます。これは完全にスペキュレーションでありますけれども、このような冠盗流現象が、こういった薬物でも起こっているのかどうかということを、諸先生方にご批判いただきたいと思ひます。

齋藤 ありがとうございます。横田先生、続いてお願いします。

横田(北海道大学医学部・麻酔科) 私は、麻酔科の立場から、このディスカッションに参加させていただいていますけれども、麻酔科の中では、心臓の手術、特に虚血性心疾患を持つ患者の手術、または、心臓の手術ではなくても、虚血性心疾患を持つ患者のさまざまな全身麻酔手術時に、どのような麻酔薬が虚血を引き起こさないか、あるいは安全に麻酔が行われるかというのが、大きな興味の一つとしてあります。

その中で、先ほど齋藤先生からも言われましたように、イソフルレンという麻酔薬は coronary steal を誘発するということが発表されて、安全に使えないんじゃないかという疑惑が持たれましたが、また同時に、そういう心配は要らないという議論もありまして、実験的にでも決着をつけていかなければならない問題が第一にありました。

さらに、麻酔中の全身管理の中で、冠血管の拡張薬や、 β 遮断薬などの薬がどのように心筋血流とか、あるいは心筋虚血に影響を持っているかということが、臨床データとしてもある程度蓄積されていますが、同時に、実験動物の中で、どの程

度の量使うと、どういう結果が起こるかを見たいという気持ちが常に我々の中にありました。

今回発表させていただいた、この論文では、私たちがやっております、サーモグラフィーを用いた、心筋血流の評価法について書かせていただきましたけれども、完全にまとまったデータを出して発表したという状態ではないので、途中経過の報告のような形になってしまいましたが、概要からまず説明させていただきたいと思います。

このサーモグラフィーを使うことによって心筋血流を評価しようということが最初の思いつきで、サーモグラフィーだと心筋の表面の温度しかわからないから、心筋の内臓側の血流まではわからないんじゃないとか、そういうようないろいろ疑問もありましたが、実際に虚血が起これば、というか、血流が減れば温度が下がりますので、温度を正確にはかることは、血流の主要な部分を測定していることになると思いました。

それで、ご存じの方も多いと思うんですけども、アビオニクスの最新型のサーモグラフィーでは、一つの画像を得るのに 33 msec という時間で画像が撮れますので、拍動している心臓をほぼリアルタイムでとらえていくことができます。ですから、拍動している心臓にいろいろな薬物を投与したり、いろいろな血行動態の変化に応じて心筋血流量がどのように変わっているかということをリアルタイムに計測できます。

我々は、それをヒューレットパッカードのコンピュータに画像データとして取り込みまして、何度ぐらい温度が低下しているかというふうに、等温線のような形のグラフを書いて、そのグラフの中の面積を測りました。

具体的には、ある画面の中の、冠動脈をクランプする前の一番低い温度から、さらに0.5度、あるいは0.75度、1度低下する部分の面積を測り、温度の低下領域を虚血領域として認識します。

この実験では、温度だけを虚血の指標として見えていますので、気温とか、動物の体温とかがどんどん変わるようでは、測定に大きな誤差を生じていきますので、相当慎重な動物の温度管理、室温の管理なども行います。それでも大体実験の3時間か4時間の間には、動物の温度は0.5度ぐらいは変化してしまいます。その分を計算機で補正して、つまり、流れている血液の温度と、血流量に

よって心筋の表面の温度がほぼ決定されるだろうという仮定のもとに、血液温が0.1度変わる度にその分を補正するというのもやっております。

こういう方法を用いまして、今までにやった実験は、まずイソフルレンという麻酔薬によって、coronary steal が起こると報告もあったんですけども、実際にその他の麻酔薬と比べて、果して我々がやっているサーモグラフィーによる虚血範囲の大きさは変わるかどうかを、まずやりました。

これに関しては、イソフルレンとエンフルレンという麻酔薬を比較しましたが、交互に実験の途中に麻酔薬を変えるという方法で、同じ動物で、同じような虚血を2回つくるんですけども、この方法では犬でも、豚でも麻酔薬による差は見られませんでした。

犬と豚を使ったのは、一応犬の場合は、collateral の血管が発達しているというふうに言われていまして、また、豚は逆に、そういう collateral が少なく、冠動脈を結紮した場合、collateral からの flow は犬ほど多くないということがありますので、両方の場合で見えております。

もう一つは、ニトログリセリンを麻酔中などもよく使用するんですけども、どれくらいの量をどのように使うのがいいのかということの一つの目安として、我々は、この実験では、0.5 mcg/kg/min と、1 mcg/kg/min の二つの量を使い、サーモグラフィーによる虚血の範囲の大きさに及ぼす影響を見ました。

この実験では、麻酔はイソフルレンを用いてやったんですけども、0.5 mcg/kg/min では、ニトログリセリンを入れる前に比べて、虚血領域はやや小さくなるんですけども、1 mcg/kg/min を使うとちょっとふえて、コントロールと同じような値になりました。それに対してドパミンを併用しますと、0.5 mcg でも、1 mcg でも、我々、TDMIA (Thermographically Determined Myocardial Ischemic Area) と言っているんですけども、サーモグラフィーを用いた心筋血流量、虚血領域の血流量は著明に増加しているというふうに判断できました。

ですから、動物実験ではニトログリセリンとドパミンの併用による虚血領域への血流増加ということが見られました。

この実験は、最初にも何回か言っていますけれども、ただ温度の差だけから血流量を見るという実験方法でして、私自身は、血流量はかなり正確に反映していると思うんですけども、先ほどからいろいろ出ている問題の中には、血流がただふえただけで狭心症の治療、あるいは虚血の治療になっているかどうかということはわからない。あるいは代謝という面から、例えば血流はあっても、嫌気性解糖が進んでいるとか、そういう可能性もあると思います。

そういうことに関しては、この実験だけではちょっと確かめることはできません。

大体以上です。

齋藤 どうもありがとうございます。それでは最後に、郷先生、お願いします。

郷(徳島大学医学部・麻酔科) 私が最初にいただいたテーマは、血流量の面から steal を、特に麻酔科領域の steal、最近いろいろとイソフルレンがどうか、ここ数年間深追っているものですから、そういうものをまとめて論文にはどうかということでした。

内科の先生方には、イソフルレンだとか、セボフルレンとか言いまして、なじみがないかと思えますので、その辺をちょっと説明させていただきますと、従来、ハロセン(フローセン)という吸入麻酔薬は長く麻酔科医が愛用してきて、これに関する論文も非常にたくさん出ております。

ハロセンは、大体は循環動脈の影響を除外しますと、心筋に保護的に作用するというふうな意見が大きいわけでして、ただ、臨床で用い方が悪いと、灌流圧の低下からサプライを減らして、結果的に心筋虚血を悪化させるというふうにも働く。どんな薬でもそうですけれども、両刃の刃、両面を持つというように思われておりました。

当教室でもハロセンを使って心臓の実験をしましたけれども、大体ここに書きましてのように、虚血が軽度の心筋にはハロセンの心筋保護作用が期待できるが、非常に虚血が高度であると、既に心筋の酸素需要が減少している状態にはハロセンの心筋保護作用は期待できなくて、灌流圧の低下の悪作用だけが発揮されて虚血がさらに悪化する。そういうような結果は出ております。

steal ということは、余りこのころ言われてなかったものですから、後からハロセンで悪化する

というのは、steal が関与しているのかどうかということも出てきましたけれども、どうやらこれは循環動態の二次的な作用であって、steal とは違うようだというような論文も出まして、そういう結果に落ちついてきたようです。

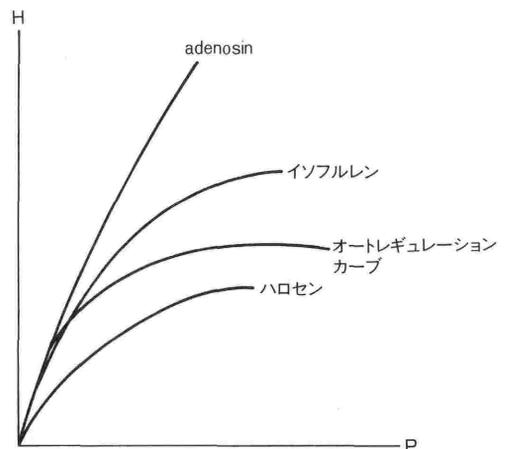
Reiz という人が、1983年に steal のためであるう心筋虚血の悪化の症例報告を行いまして、それから、イソフルレンがどうかというような論文がどっと出だしたわけです。

実験では、その基礎状態がハイパーダイナミックかどうかによって、結果が変わってくる。ハイパーダイナミックな状態にイソフルレンを吸入させるとよくなるが、そうでなければ、血圧の低下によって心筋の虚血が悪化するというようなことで、イソフルレンが虚血によいか悪いかというのが正反対の結果になるような実験も出まして、いいのか悪いのかよくわからないような時期もありました。

その血流の変化がイソフルレンの作用による primary なものか、循環動態の変化からきた secondary なものかということ、いろいろ循環動態の制御が行われるようになってきて、非常に厳密な実験もできるようになりました。Hickey という人が、イソフルレンの冠拡張作用が一体 adenosine などの強力な冠拡張薬に比べてどの程度のものかというような、クリアカットな図を発表しました(図)。

麻酔科領域の方でしたら、どこかで見たことのある図だろうと思うんです。

つまり、イソフルレンは幾らかオートレギュ



郷先生、ホワイトボード使用時の図

レーションカーブを鈍らせるが、adenosine に比べると、かなりリザーブは保たれる状態にあるという報告をしました。

Becker のモデルという多枝病変のモデル、内科の先生方にご存じだと思うんですが、それを用いて、Buffington と Cason によってイソフルレンの実験が行われたわけです。

steal を起こすという結論と、起こさないという結論とで矛盾した実験結果が出ましたが、それについて Priebe は、Cason の実験は、対照となる状態の虚血が強いために steal が現われなかったのであって、2つの実験に矛盾はないというような解釈をしております。

ここには書きませんでしたけれども、血管そのものに対してハロセンとイソフルレンの差を見た実験では、ハロセンは心外膜面の血管に対してはよく開く、むしろニトログリセリタイプで、イソフルレンは抵抗血管を開くから dipyridamole タイプでないかということも言われましたが、そういう状態で、私がセボフルレンに関与したところには、イソフルレンというのは steal を起こすから悪いというような、そういう意見がかなり強かったわけです。

そのころセボフルレンが出まして、これが一体ハロセンのタイプに近いのか、イソフルレンのタイプに近いのか、これをはっきりさせようというのが、私の行った実験の目的でありました。

結果は、実際については、読んでいただくとわかると思うんですが、どちらかというところ、イソフルレンに近いのではないかと、セボフルレンもイソフルレン同様抵抗血管を開く作用が強いというような結果になりました。

デスフルレンという新しい薬についても、外国ではレポートが散見されますけれども、これから実験、臨床の両面で研究がされねばならない薬だと思います。

私の行った実験は、血流量を見た実験、つまり、サプライを見た実験であります。

次に、臨床の方で、最近、1,000例近い患者を対象として、特に心臓手術患者において吸入麻酔剤を含めて、麻酔薬の選択は虚血の頻度や予後にどのような影響を与えるかという outcome study が多く出るようになりました。

これが始められる以前は、悪化させるというリ

ポートが多かったわけですが、循環動態の制御がうまくなされていませんで、これが一体血圧の低下とか、頻脈によるものか、それともイソフルレンの冠拡張作用によるものかを鑑別できなかったわけです。

最近では、そういう循環動態をうまく制御してやると、イソフルレンはほかの麻酔薬に比べて虚血の頻度が高くなることはないという臨床報告が次々出まして、現在に至っているわけです。

実験ではかなり steal が起こるかもしれないという意見が強くて、私もそういう意見だったのですが、では、どうして臨床でこんなに安全だ、問題ないという意見が強くなってきたか、そういうことについて論文の最後で考察したわけです。

実際に、セボフルレンにしても、イソフルレンにしても、日常の臨床で私たちは毎日のように使っているわけですが、狭心症患者だから、イソフルレンはやめておこうというようなことは余りやらないわけです。

実際に CABG を受ける患者にも使っておりますし、臨床でのインプレッションと、実験でのインプレッションが違う。これはどうしてかというのを考えたわけですが、血流量つまりサプライ面だけを見ていたのではいかなののではないかと。麻酔薬はいろいろな面から虚血心筋の酸素需要を減らすわけですが、そのダイヤモンドとサプライのバランスを崩さないから、サプライが減っても比較的安全に臨床では使えるのではないかと。

サプライとダイヤモンドのバランスがどうなっているかというのを見るには、代謝を見なければ、その答えが出せないのではないかと最近思うようになったわけです。

私がこのシンポジウムの原稿を書きました後で、Anesth Analg に、どうして steal を起こさずのイソフルレンで起こらないか、起こったとしても、めったに起こらないかというような、そういう問題についての editorial が出まして、それにはイソフルレンの negative inotropic action に、もっと注目すべきではないかというようなことも言われております。

結果的には、血流量だけを見ていたのでは、その薬がいいか悪いかわからないというような答えを出したわけです。そういう論文であります。

齋藤 どうもありがとうございます。

大体予定どおり前半の時間が終わったところで、諸先生方がお話になりたかった内容の骨子はお話しいただけたと思います。

谷口先生、どういうふうな内容でディスカッションを進めましょうか。お1人ずつではなくて、自由にいきましょうか。それとも順番に。

谷口 自由に行うようにしたらどうでしょうか。

齋藤 よろしいですか。それでは、諸先生方、ほかの先生方のご発表に何かご質問、コメントがございましたら、どなたからでも結構ですから、お始めいただきたいと思います。

谷口 神原先生、御自身で研究されたデータを持っておられると思いますが、今回は余り述べておられなかったように思います。先生の検討された内容を後ほど述べていただけないでしょうか。

実は総論的なことを書いてほしいと、齋藤先生に前から頼まれていたものですから、まとめている途中です。書きなぐっているもので、ちょっとコピーして渡す段階ではありませんけれども、歴史からいろいろ調べてみました。最初に総論という形で始めてよろしいでしょうか。

齋藤 はい。

谷口 まず vascular steal, つまり盗流ということばを最初に使ったのは、1961年の New Eng. J. Med. の Editorial に “the subclavian steal” として載せた Fisher が、最初と考えてよろしいのでしょうか。すなわち, Relvich の論文を読んで、彼が最初に subclavian steal という言葉を使ったのではないかと考えているのです。ところで、coronary steal という言葉を最初に使用した人はだれと考えられますか。

私が調べた範囲では、coronary steal は、1970年に、Chest の Editorial に、Rowe が「coronary steal」という言葉をタイトルとして2ページほどの論説を書いているのです。

ところが、1969年に、すでに Becker が、Isoproterenol and “coronary steal” metabolic observations in human coronary artery disease というのを出しているのです。ですから、こちらの方が年代としては早いのです。

1960年代までさかのぼって、一応「coronary steal」という言葉が出ている論文があるか否かを

調べてみたのですが、1969年の Becker の論文が一番古くて、そしてタイトルの中に「coronary steal」として、明確に記載しています。Rowe が Chest の Editorial に書いたのは1970年です。私が調べた範囲では、多分この辺が一番古いのではないかと思うのです。

1971年以降は、もう「coronary steal」という論文が幾つも出ています。

それから、Coronary steal の訳語として盗血現象と、盗流現象の2つが使われていますが、これを最初に使用した人はだれかと思って、調べてみたのですけれども、ちょっとわからないんです。

齋藤 学会なんかの用語集なんかで、どっちが多いですか。盗血、盗流どちらでしょうか。

谷口 私は、盗流現象の方が多いような印象を受けます。その理由は、単なる血液ではなく、血液の流動現象を意味し、とにかく「stealing blood」と書いてあるのです。したがって、流れが盗まれる。どうしてもそこに静的でなく流動を表わす言葉がないと感じができません。やはり訳としては「盗流現象」の方がいいんじゃないかなと思うのです。

齋藤 この間、両方使われているというご意見でしたね。どちらでもいいんでしょうけれども、そのうち決まってくるでしょう。

谷口 ただ、きょうのシンポジウムで使うときはどちらにしましょうか、齋藤先生、統一して用いた方がよいと思うのですが。

齋藤 ここでは「盗流」にさせていただけたらと思いますけれども、よろしゅうございますか。

ご意見が違えば、またあれですけども、特に違ったご意見がなければ、そうさせていただけたらいいと思います。

谷口 先ほど神原先生は、総論的にかなり詳しくお話しされましたけれども、もし「coronary steal」というのを定義したら、どういう定義したらよろしいでしょうか。

神原 「steal」というのが非常に問題ですね。

谷口 そうなんですよ。「coronary」は抜きにしても、例えば vascular steal というのもいいのですけれど。

神原 要するに、臨床の方では相対的な血流減少を見ている。冠狭窄領域でも絶対値としての血流は減ってないことが多いわけですから。

谷 口 そうです。相対的な血流減少ですが、本来、流れるべきところの血流が別なところへ流れてしまうということですね。

神 原 そうですね。

谷 口 それで、「盗流現象」という言葉を使った最初の論文は、「subclavian steal syndrome」ですね。それから、vascular steal という言葉の使われ方をみると、「coronary steal syndrome」、「Aorto-iliac steal syndrome」というのがあります。「mesenteric steal syndrome」、「brachial-basilar syndrome」、何か手を動かすときに脳症状が出るような症例です。さらに、動脈の盗流現象を総括したような「arterial steal syndrome」というものもあります。これは大動脈とその分枝との関係で起きてくるのを幾つか挙げています。それから「coronary subclavian steal」というのは、内胸動脈による AC バイパス手術後に生じるもの、もう一つは「carotid steal syndrome」です。

従来の概念としては、全身の血管において本来血液が流れるべきところから、別な方向へと流れてしまうという現象を、subclavian steal にならって、呼んでいるようですね。

神 原 それが絶対的にとられる場合と、実際に血流がとられはしないけれども、ただ相対的に血流が減少した場合の、両方があるわけですね。

谷 口 広く解釈すれば、そういうことになるでしょうね。

齋 藤 ステッドマンの辞書にも「steal」と引きますと、今おっしゃった幾つかが並んでいます。我々がいつも coronary steal とか、myocardial steal という場合に、いつも Becker のモデルを思い浮かべながら実験をやっていたものですから、古いことが辞書に出ていますと意外な感じがするのですが、しかし、今おっしゃったような定義になりますと、共通点がちゃんと出てきたりして、一元的に説明できないこともないですね。

ですから、本来、いくべきところにいかないで、よそにいつちゃうということから出発した言葉でしょうね。

谷 口 それを理論的に解釈すると、一つの血流が減って、近接する血管の血流が相対的にふえているということになるのでしょうか。

齋 藤 特に血管拡張剤なんかは、目的적으로こをふやしたいのに、よそがふえちゃった。そう

いう意味で、どうしても盗まれたという感じになるんでしょうね。そういう意味で少しニュアンスが違ったような感じを最初は受けますが、本来は共通点があるんですね。

それから、先生、どういたしましょう。シンチの方のお話をもう少ししていただくんですか。

谷 口 そうですね、それも含めて、画像的に観察できるのは大きな血管ですね。冠動脈の場合、例えば流れの方向が変わったりするという現象が、CAG によって見ることはできますが、先生も書いておられたと思いましたが、冠動脈瘤、あるいは肺動脈との異常交通枝がある場合に、心筋梗塞を起こして血栓により完全閉塞が生じると、ほとんどバイパスの方にいってしまうという場合があります。このような流動現象を映像的に確認できるわけです。しかし subclavian steal もシネで確認できるのですが、心筋の中の細い血管に虚血が生じる場合には、齋藤先生が述べられた心筋シンチや心電図などによる間接的な見方しかできないわけですが、神原先生、それについてお話し願えませんか。

神 原 日本では心筋シンチグラフィーを使う場合に、dipyridamole を使ってきましたけれども、最近では adenosine を使った報告がいくつかみられます。日本では本剤は使えませんが、ATP を使ったシンチグラフィーの報告がごぞいます。その有用性についても今後検討に値するのではないかと思います。

それから steal としても一つ冠動脈左前下行枝に狭窄がある場合に、RV 血管床の予備能が大きいために LV を犠牲にして、むしろ RV の方に steal が起こる。それを機能的な面からとらえると左室の局所壁運動異常として表現される。心エコーなどで、心室中隔の収縮異常として判定する。これは血流そのものをみているわけではございませんが、2次的に局所壁運動としてとらえようというものです。このように、steal 現象を利用した診断法がかなり広く行われるようになってきており、これからの展望としてはおもしろいところだと思います。

勿論、基礎的な病態を充分理解して行う必要があると思います。

谷 口 新しい核種を使った PET はどうでしょうか。

神原 PET を用いて心筋代謝の面からも併せてアプローチしたいと思っておりますが、まだ余り進んでおりません。

市原先生は、ほかの薬剤でございますけれども、ジルチアゼムは、私は実験でしかやったことがないんです。ペットを使ってニフェジピンはやったんですけども、ニフェジピンの場合は、私たちが見たのは、投与量に対するフラクショナルなもの、つまり、心筋にどの程度のアップテイクが総体的にあるかというものだけ見たんです。

ニトログリセリンなんかは、カージャックフラクションというのは減るのでございますね。それに対してニフェジピンでは、虚血部と正常部のフラクションの差は余り縮まらないんですけども、トータルとしては上がる。ですから、考え方によっては、血量回復時は押さえていませんので、絶対的なことは言えないんですけども、血流が全体にふえるけれども、虚血と非虚血のところの差は余り縮まらないというようなデータは出ました。それは以前発表したことがあるんです。

もう少しメタボリックと組み合わせ、さらに見ていけば、メタボリックで差し当たり見れるのは、グルコース代謝でございますけれども、それと見ていけば、もう少しおもしろいデータになるんじゃないかとは思っています。

齋藤 これは郷先生も伺いたいとおっしゃっていたことですが、内科の先生お2人に、dipyridamole で心筋虚血が患者に起きて、それがエクササイズテスト等の結果と大変よく、例えばマッピングで見た成績等と一致して、現象面でもよく似ているんですが、その説明ということの裏返しで、メカニズム的にも共通点があるというふうにお考えになっておられる節がよろしいでしょうか。

八巻 dipyridamole 負荷時の心筋虚血のメカニズムについて、Picano の、神原先生がおっしゃった、五つの O₂ サプライを減らす方向に動くメカニズムがあるわけでありまして、私どものデータを考え合せてみると、まず、受動的虚脱というのは、冠狭窄がありまして、ある程度動き得る、コンプライアンスのある血管の場合、灌流圧の低下によって受動的に血管虚脱が起こる。そのために心筋虚血を起こすというメカニズムが考えられるわけでありまして、私どもの症例では、どうもそういうコンプライアンスの

ある血管ではなくて、狭窄度で言えば90%以上のがちょっとした狭窄がなければ、どうも起きにくいようです。

もう一つ、垂直盗流ですが、神原先生の先ほどのお話で、実際面では少ないのではないかとのお話がありますが、目で見える collateral が冠動脈造影でなくても、1枝病変で、dipyridamole 負荷で心筋虚血が起きますので、垂直盗流というのは、割合立場が大きいのではないかと考えています。

もう一つは、水平盗流であります。これは多くの報告があって異論のないところであります。

主に dipyridamole 負荷では、垂直、水平盗流、この二つのメカニズムが大きいのではないかと私どもは考えております。

ご質問の、運動負荷試験との違いでありますけれども、運動負荷試験の場合ですと、心筋酸素需要の増大ということで、ダブルプロダクトという、血圧と心拍数の比で見ると、dipyridamole の場合は、ダブルプロダクトが20%程度増大はしますけれども、運動負荷試験の場合ですと、約200%程度増大しますので、心筋酸素需要の増大というのは、やはり二次的なものではないかと考えられます。

メカニズムは、運動負荷とは多少違うのではないかとこのように考えているところでです。

齋藤 私がお伺いしたのは、結局、労作性狭心症で起きてくる心筋虚血が、steal にかかわりのあるメカニズムで起きてくるとはお考えにはなっていないわけですね。共通点はないと。

八巻 証明する方法がありませんけれども。

齋藤 こんなことをお伺いするのは、両者のマッピングの結果が一致ということが、そういうことを思いつかせた一つの原因です、もう一つは、私どもが前々から大きな冠血管の血流のパターンを見ておきますと、低酸素負荷をしたときのパターンの変化と、dipyridamole を投与したときのパターンの変化と非常によく似ていることがあります。ですから、それも連想の一つのきっかけでした。

しかし、フローパターンというのは、いろんなファクターに左右されますから、パターンは単なる連想のきっかけでございます。

神原 今の齋藤先生のご質問は非常に難しい

問題を含んでいると思います。

基本的には、労作狭心症はダイヤモンドの増加ですから、多分 steal が主要な役割を演じてはいないと思いますが、実際に collateral を出している方の冠狭窄が運動によって増強する場合があります。ですから、そういう症例においては、steal もある程度の役割を演じていると思われるます。すなわち、単にダイヤモンドだけの増加によるのではなくて、サプライも減っている可能性があります。

齋 藤 もう一つ、先ほどたしかご紹介いただいた、steal の言葉の定義のついでに文献の中に、isoproterenol induced steal という言葉がございましたね。isoproterenol の steal を起こすのかというのは、運動負荷のときに起きてくる心臓のハイパーアクティブな状態の原因になる薬物ですから、共通点があるなと思わせたことも、第3の連想のキッカケでした。

大変ありがとうございました。

神 原 八巻先生が言われていました、vertical steal の件で、dipyridamole のときに、vertical steal がどれほど重要なのかというのは、確かに vertical steal が重要になる場合もあるのではないかと思います。

市原先生がいわれた、ジルチアゼムとニフェジピンの差に、vertical steal が関係している可能性はないのでしょうか。

市 原 私の実験から steal かどうかというのは、全く血流だとかはかってないからわからないんですが、vertical steal と言っても、先ほどお話ししたときは余り気がつかなかったんですが、部分狭窄の場合もあります、完全に狭窄していますので、例えばニフェジピンなどが余り良い結果が出ないというのは、先生がおっしゃった、collateral を介する、そういった血流量が減ってくるのかなという気もしていますし、逆に、ある程度狭窄部位が、例えば90%でも、残り10%でもあいていれば、いろんなことが言えるんでしょうけれども、代謝の方の実験では完全に閉めていますから、先生がおっしゃるような、collateral を介した steal か何か、そういったものを考えた方がいいかなと思います。

谷 口 横田先生が先ほど、AS の症例で dipyridamole で ST が低下したという話をさ

れましたが、そのときのメカニズムというのは、coronary steal と考えておられるわけでしょうか。

八 巻 非常に興味のある問題ですけれども、臨床面でもとらえているわけで、スペキュレーションにすぎないわけですけれども、考えられることは、AS が主で手術後、AS が解除された時点で、dipyridamole 負荷による盗流がなくなったということですが、一つには、wall stress の増大といえますか、心内圧の上昇によって wall stress がふえて、心内膜は虚血にさらされやすいわけでございます。この例では、それがまず一つのメカニズムと思われるます。

もう一つは心内膜での心筋の酸素需要がふえているだろうということが考えられると思います。

さらに、当然ながら肥大があるわけでありますが、心筋の肥大の進展と、毛細血管の発達インバランス、心筋が肥大するほど毛細血管が発達しないというメカニズムも推定されます。

それからもう一つは、微小なレベルの、冠動脈造影では検出されない micro vessel disease といえますか、そういうものが関与しているのではないかと推測しているわけです。

谷 口 古い論文を調べますと、大動脈弁狭窄や肺動脈弁狭窄があるとき、Venturi 効果という流動現象が生じると報告されています。すなわち水流ポンプのように、狭窄部の絞りが強くなると、噴流が生じてくるわけです。そうしますと、その部分が陰圧になってしまうのです。以前に大動脈起始部モデルを用いて実験したことがあります、狭窄直後の圧力降下が著しく、陰圧になりますと、血液が冠動脈主幹モデルから吸引されてしまう。130 mmHg も左室と大動脈に圧差があればこのような現象が起き得るのではないかと。

左室から引き抜き圧曲線を記録していけば、弁狭窄部を過ぎたところでストンと圧が下がって、また次第に圧力が回復するという現象がみられたのではないかと思います。私自身は重症肺動脈弁狭窄で、経験があります。Cournand カテーテル先端が肺動脈弁口狭窄部より肺動脈側に5ミリぐらい寄った部位で必ず陰圧が生じるのです。ですから、このような現象があれば、冠動脈の本幹から大動脈起始部の血流を逆に吸引する、すなわち steal するということがありうると思います。総論に理論式を述べておきます。

八巻 それも steal の一つですね。確かにあるかもしれませんがね。

谷口 とにかく心筋が厚くなっているはずですから。先生が述べられた状態がベースにはあると思いますけれども、余りにも圧格差が大きいので、ベンチュリ効果があったのではないかと思うのです。

AS や PS の場合、steal のメカニズムの一つとして、ベンチュリ効果というのも入れていいんじゃないかと、考えているのです。

八巻 それは AS の症例で、圧較差もあった症例ですので、先生の言われた、ベンチュリ効果というのは無視できないものかもしれません。

谷口 かつて、私が書いた総説ですけれども、肺動脈弁狭窄の肺動脈-右室引き抜き曲線ですが、弁口狭窄の直後の圧曲線が陰圧になっている実物を載せたのですけれども。

斎藤 郷先生、先生の論文の中に、steal-prone coronary anatomy という言葉を何遍か引用しておられますけれども、これは麻酔の方の論文ではたくさん出てきますが、どういうふうな定義だというふうに解釈しておりますか。起こしやすい anatomy ですな。

郷 これはいわゆる Becker のモデルに似た状況で、1枝が徐々に閉塞して、その末梢の領域へもう一方の方から collateral が発達してきて、その collateral を供給する血管にも狭窄がある。そういう状態の anatomy の心臓を言うわけです。

実際に、Buffington という人が1万何千人もの狭心症患者のアンギオを調べて、大体23%の患者にこの解剖がある。そういう患者において、冠拡張作用があるイソフルレンを使う場合は、steal をおこすかもしれないから気をつけなさいという警告を発した論文だったんです。

その後、イソフルレンがどうかという臨床での研究は、それをもとになされてきているような傾向にありまして、その解剖のある患者にイソフルレンを使っても起こらないとか、そういうふうに使われる解剖なわけです。

実際に1枝が閉塞しているだけでも adenosine とか、dipyridamole では steal から虚血域の悪化を招くんですが、イソフルレンやセボフルレンの冠拡張作用は、そういう冠拡張薬に比べますと弱いものですから、厳密に steal を起こしやすい状

況を設定してやらないと、やはり起こしにくい。

しかし、そういうのが起こる状況というのは、確かにあると私は信じているんですけども、結局、起こるか起こらないかを証明するには、そういう実験の設定が必要ですし、臨床においても、そういう解剖がある患者において使ってみての結果というのが必要になってくるわけです。誘発に使うような強力な冠拡張薬と、イソフルレンなどの薬を同じまないたの上で比べてみるというのに、少し無理があるんじゃないかと思えます。

斎藤 ですから、麻酔の方では Becker のモデルが、いつも頭に、それを基本にいろいろ、ですから、coronary steal と言うと、あれがすぐ頭に浮かぶような状況がバックにあるということが、アメリカでも、ドイツでも、日本でもあるわけです。

横田先生、いろんな薬剤で、サーモグラフィーで観察されておられるわけですけれども、一つの薬だけ、麻酔中、あるいは手術中に使うわけではありませんね。例えばイソフルレン麻酔の最中に血管拡張薬と一緒に使うことがしょっちゅうあると思いますけれども、そうすると、麻酔剤を見てもいけないので、一緒に使ったときはどうなるかということについて、何かそういうご経験はありますか。

かなりサーモで見たら問題が出てきそうなのという事は。

横田 サーモグラフィーは先ほど言いましたように、ほぼリアルタイムで、温度変化、血流の変化が見える方法ですけれども、それを見ますと、秒単位で心筋表面の温度は大きく変わるんですね。それでビデオとか、映画で見ただくと、余計おわかりと思うんですけども、例えば、1枚白黒の写真を論文の中にも入れましたけれども、あ黒い部分は虚血部位として判断できると思うんです。その大きさは、例えばあの大きさを100としますと、50%~200%ぐらいの大きな幅をもって、しかも、何秒という時間の間にどんどん大きくなったり、小さくなったりすることが、実際にほとんどの実験動物で起こります。

我々は、それを全部足し算したり、平均したりして、5分間の平均とか、4分間の平均という形で、統計的な処理をしますけれども、実際は血流というのは秒単位で変わっています。例えば狭心

痛とかというのはどういうときに起こるのかとかいうのは、人間だったら、しかも、意識があれば、「痛い」と言えば、すぐ治療を始められますけれども、麻酔中は意識もありませんし、もちろん動物では全く分かりません。

虚血領域の大きさが小さくなったり、大きくなったりするという一つの原因に、特に心拍数に影響するような刺激とか、痛みとか、内因性的のカテコラミンとかが関与しているのではないかと思います。

ですから、例えば麻酔はどんどん深くすれば血管拡張作用が強くなりますから、steal もふえるかもしれませんけれども、浅い麻酔では、痛みとか、そういう内因性的のカテコラミンの分泌とかがふえますから、やはり浅過ぎる麻酔でもだめだし、深過ぎる麻酔でもだめだという、そういう面があると思うんです。

斎藤先生の御質問で、いろんな薬を併用した場合かどうかということなんですけれども、これこれという例はすぐには出せませんが、麻酔で言えば、麻酔薬の濃度、例えばニトログリセリンでも、0.5 mcg と 1 mcg では違った反応を示すというのが大きい特徴だと思うんです。

しかも、この動物ではこのパーセントだとかというふうには、なかなか決まらない。個体差というのも随分あるように思います。もちろん人も同じパーセントで麻酔はできませんから、すごく微妙なところで、心拍数、血圧、心拍出量、中心静脈圧とか、そういったあらゆる血行動態のいろんなファクターが、しかも、秒単位で変化しながら虚血領域が大きくなったり、小さくなったりしているのではないかと。そういう印象を持っています。

ですから、これを一つの結論の方向に持っていくのが、すごく複雑な実験が必要だなというのが今の感想です。

郷 横田先生の実験をお聞きしまして、今まで血流をはかると言いますと、マイクロスフェアにしても、水素クリアランスにしても、秒単位の測定というのはできなかったわけです。それが見られるというのは非常におもしろいと思ったんです。これを使って、市原先生がおっしゃったように、狭心症というのは分単位の病態ですから、その辺の変化をとらえるのに何か工夫されますと、

すごくおもしろいんじゃないかと感じました。

ちょっとお聞きしたいのは、温度と、血流というのをイコールという前提のもとにしておられるわけですが、代謝などとはどう関係しているように思われますか。

横田 代謝と言いますと、代謝によって温度が変わるんじゃないかということですか。

郷 ですから、血流量と、その温度というのがイコールじゃなくて、代謝の変化を実は見ているというような面はございませんでしょうか。

横田 心筋表面の温度ですから、主に心外膜寄りの血流量が一番大きなファクターだと思えますけれども、それと同時に血液温ですね。それと、心筋細胞の運動自体が熱を発生していると思えますので、例えば心拍数が極端にふえる場合とかは、血流だけではなくて、心筋が発生している熱そのものがふえているのではないかという可能性はあると思います。

それについては、ちょっとデータを持っていませんので、補正したりはまだできてないんですけども、仮定としては恐らくほとんどのファクターは心筋血流量で、温度が決まっているのではないかと考えています。

神原 血流速度と、血液量と、両方の影響があるわけなんです。

横田 そうですね。

神原 それからもう一つ、心内腔のポリウムというのは、薬剤によってはかなり変わるでしょうし、また、虚血の状態によっても変わると思いますが、その辺の影響は。

横田 心臓が例えば大きくなったような場合ですか。心不全になって、心臓がはれてきたような場合ですね。

神原 短期間の変化です。

横田 短期間の変化でも、心臓が大きくなりますと、ほとんどの場合は冠血流は減る傾向にあります。perfusion pressure が下がりますので、それで、心表面の温度は下がると思われます。

もう一つ、私の大きい疑問なんですけれども、秒単位とか、分単位の血流の変化は、かなりリアルに見えるんですけども、それが例えば日単位とか、週単位とかの、prognosis にどういふような直接的な関係を持っているんだろうかと考えますと、一つの個体ではなかなか確かめられないん

です。特に実験では、そういう点でできたら、人でこういう観察ができればいいのになと思うことがあります。

神原 ハロセンは非常によい麻酔薬だろうと思っていたのですが、イソフルレンが開発されてきたのは、それでは不充分であるという理由からなんです。

郷 麻酔薬の開発というのには二つの面があります。

一つは、調節のしやすさ。つまり、麻酔がかかりやすく、さめやすい。そういう方向に進んでいくのと、もう一つは、起こり得る副作用と合併症が少ない方向。

ハロセンは非常にいい麻酔薬なんですけど、残念ながら、新しい麻酔薬と比べたら遅いわけです。だから、使う側にとっては分単位で刻々と浅くしたり、深くしたり、また、終わればパッとさめるというような麻酔薬を求めていくわけで、そういうわけで、今使っていますセボフルレンというのが一番速いわけです。

ですから、もし無視し得ないような副作用がなければ、やはり速い方がいいということなんです。

神原 肝障害ですね。

斎藤 それから不整脈です。その二つがあるので決定的にきらわれたという面があります。

神原 冠動脈疾患患者の手術をする場合に、虚血があれば、ニトロの点滴、あるいはトランスダーマルのものを使うことをすすめますが、今、ニログリセリンが、0.5 mcg と 1 mcg というわずかな差で作用がかなり違ってくるわけですか。

また、イソフルレンと、ニログリセリンなどを組み合わせた場合には、むしろ steal は少なくなるということのようですが、実際に臨床的には如何なのでしょう。

斎藤 ちょっとお話ししますが、人工心肺を回した後、灌流症候群 (perfusion syndrome) が起きるわけです。血管が収縮してしまって、末梢循環がなかなかうまくいかない。それに対して、ある心臓血管外科のグループは、ニログリセリンを少し余計使うんですね。例えば3とか、5とか、10 mcg/kg/min などのかなり大量を入れますと、SVR、全末梢血管抵抗が半分減ったとか、あるいはほぼノーマルに近いところまで落とせる

というようなことをおっしゃる外科の先生方がいらっしゃいます。

そのときには、恐らく、当然細動脈は開いているんでしょうね、SVR が落ちてくるんですから。そういたしますと、それぐらい大量のニログリセリンを使った場合には、ほかの薬と同じように steal だって起きてもいいんじゃないかということも考えられますね。

ですから、先ほどから私、市原先生にもう一遍伺ってみようと思っていたのは、例えば私ども交感神経遮断薬というのをよく使うんですが、あれの使い方、余り steal につながらないというふうに我々は思っていましたけれども、そういうふうに考えていいのかどうかですね。

例えば、今申し上げたように、細動脈が開いたら、どんな薬であろうと、やはり似たようなことが起きてこないかというふうな、程度問題ですけれども、そういうことはありませんでしょうか。

市原 例えばニログリセリンを人工心肺の、**斎藤** 灌流症候群ですね。

市原 そういうときは、ニログリセリンは決して心臓だけではありませんから、例えば狭心症にきくというのも、どちらかという、全身の血管拡張、特に静脈系の拡張とかということがありますから、そういう意味で、全身の血管抵抗というものが高まっているようなときは落として、そのときに、確かに coronary steal とかというのがあるかもしれませんが、そこまで考えてしまうと、今度全身状態の方が悪くなってしまうかもしれません。

それはいいとして、それから、実は私も麻酔科の先生とよく仕事をしていますんですが、epidural anesthesia が虚血時の心臓にいいんじゃないかという発想で実験を行ったんですが、結果的には、交感神経の交感神経節のブロックと似たようなことで、それは例えば血圧も下げますが、低下した血圧を、補液で血圧を元の状態に戻してやっても、保護効果というのは出てくるんですね。

ですから、steal とかという前に、交感神経の興奮が心筋に悪い影響を及ぼしているということが考えられます。虚血にしますと、虚血の刺激が、一度中枢へ上がって、心臓全体に交感神経系のアクティビティーを上げてしまいます。交感神経の

アクティビティー上昇が虚血のときの心筋障害を悪化させるのではないかと思います。

吸入麻酔薬でも、今、郷先生もやっていたらしゃる、セボフルンで epidural anesthesia と同じようなことを行って、やはり冠動脈を縛って、その代謝を見ているわけです。

まだ血圧をもとへ戻してということはやっていませんが、血圧が下がって、エネルギーの需要抑制によって虚血心筋を保護するという傾向が出ています。ただ、血圧をもとへ戻して、果してどうかということはまだわかりませんが、steal を考える前に交感神経のアクティビティー、例えばプロプラノロールが有効というの、やはりそういう虚血のときに出てくるカテコラミンの直接的影響とか、そのカテコラミンが二次的に steal を起こすかもしれません。確かに β_2 受容体を刺激しますと、正常部位の血管が開きまして、steal を起こす可能性はありますけれども、それ以外にカルシウム拮抗薬等の結果からしましても、何か麻酔薬を含めてサイトプロテクティブというか、心筋組織、心筋細胞そのものに何か保護的影響をしているような薬というのがあるんじゃないかというふうに思っています。

そこに、その交感神経のアクティビティーというものが一枚絡んでいるような気はしております。

齋藤 ちょっと違うことですが、epidural というのは、心臓促進神経の出る、T1～4番目、(5)までですが、その範囲まできかせた硬膜外麻酔でも、低いところの硬膜外麻酔でも、程度の差はあっても両方とも coronary spasm を誘発する原因として臨床的には知られているわけですね。

ですから、元来開く作用を持っているはずなのに、実は臨床的にはスパズムの原因になっている頻度が結構あるんですね。ですから、なかなかこのあたりは難しいですね。そういう意味では一概に言いにくいところがあると思います。

だから、私が先生に伺ったのは、どんな原因であるにせよ細動脈を開けば、それが同じ程度であれば、steal につながるのかということなんです。そういうことはお考えになったことはありまじょうか。

市原 coronary の arteriole という意味ですか。

齋藤 ええ。例えばニフェジピンにしる、あるいはフェントラミンや、エピドラルにしる、同じ程度に冠細動脈を開いたらどうでしょうか。

市原 そこに狭窄部位があって、そこがそういうもので開かないとしたら、私は、ここにも書いてあるんですが、一応冠拡張薬というのは、太い血管、arteriole とかありますけれども、部位による差はあっても、例えば LAD だから開くとか、LCX だからとか、そういうことはないと思いますので。結論から言ったら、steal が起こるのではないかと思います。

齋藤 同じように起きるといふふうにお考えですか。

市原 ええ。特に正常部位では adenosin などによって、まだ開いていませんので、そういうところを何か薬物で開けば起こるかなと思います。

私は、coronary, coronary の steal ということから言いますと、例えば3枝病変があったときに、正常部位が開くというのはどこが開くのかなという疑問とかというのが、さっきから子供じみた疑問なんですけれども、待っていたわけなんです、その辺はいかがなんでしょうか。

例えば1枝病変、2枝病変ですと、steal というのは、正常な部位の血管に血液がいくと思うんです。ですから、心臓全体として見たら、確かに3枝病変の方が虚血の程度が高くなるかもしれません。例えば1枝病変でも、その支配領域の虚血の程度は、steal ということを考えれば、局所的に見た場合、1枝病変の方が虚血の程度は強くなっていないものかなと思いました。

齋藤 むしろ、前半のお話では、3枝病変とか4枝病変だったら、心筋にいつている血管がみんな細くなっていたと。そうすれば、血管拡張薬をやったらどこにも逃げようがないじゃないかということですね。

市原 そういうことなんですね。

齋藤 それはどうなんですか、先生。

八巻 理論的にはあり得ると思いますけれども、実際面では3枝病変であっても、分枝が残っていたりすることがありますので。

市原 ブランチが全部ということはないですか。

八巻 ブランチが全部詰まっていれば起こり得るかもしれません。

市原 ちょっと子供じみたというか、極端なことをお聞きしたわけなんです。

齋藤 あり得ると思いますね。

神原 Balanced three vessel disease とか, balanced multivessel disease という言葉があります。例えば多枝病変にもかかわらず、心筋シンチグラフィに perfusion defect が出ないような場合を呼んでいるようです。blood flow は全体的に減っていると思われます。しかし、普通の場合は、八巻先生がおっしゃったように、どこかに陰影欠損が出るんですが、出ない例も中にはみられません。

八巻 心電図上もそれはありますね。虚血があるにもかかわらず、balance to ischemia といえますか、ST が全く下がらないという、そういう現象があります。

神原 心電図で ST が下がるというのは、虚血の表現ですね。シンチグラフィというのは相対的变化を見ているだけですから、心電図上の ST 低下と、また少し意味は違うと思います。

八巻 それは違うでしょうね。

神原 狭心症があるのに ST が下がらないというのは、心電図の診断能の問題、あるいは対向部位の電位のキャセリングが起り得るのかもしれません。

八巻 今、ちょうどシンチと心電図の違いが出たので、少しこれに関して申し上げて宜しいでしょうか。

dipyridamole 負荷試験はもともとは心筋シンチの分野で盛んに行われていまして、心電図の分野では、先生がおっしゃったように、余り ST が下がらないということがあって、盗流はあっても虚血は起こらないのではないかという議論があったわけでありまして。一つ、心電図で従来虚血が出にくかったといえますものは、先ほど併用の話が出ましたが、临床上使う、例えばニフェジピンでありますとか、ジルチアゼムを使っていると、dipyridamole を負荷しても、盗流は起きてても、虚血まではいかないということで、どうもそういうところに両検査間の相違があったように思うんです。

私ども最初、やはり心筋シンチと心電図と比べてみたんですけれども、そのようなことがあったものですから、薬剤を全部切って dipyridamole

負荷試験を行ってみました。そうしますと、心筋シンチ所見と心電図と一致するということがありました。

次に、その患者さんに前投薬をしてみたわけです。ジルチアゼムを前投薬して、その後、dipyridamole を負荷しますと、虚血が出ないわけです。それは硝酸薬でもニフェジピンでも同じです。ですから、臨床的に使う容量では、dipyridamole による虚血をプロテクトする作用が、ジルチアゼムとか、ニフェジピンとか、硝酸薬にはあるのではないかと考えております。

神原 その先生が言われる「虚血」というのは、心電図上の虚血ですか。

八巻 心電図上です。

あともう一つ、それを裏づけることには、前投薬をすべてやめて、dipyridamole を負荷して、ST が低下し、胸痛が起きますと、aminophylline を静注して拮抗させるわけですけれども、それでも完全にとれない胸痛があるわけです。そういうのには硝酸薬の投与が非常に有効で、dipyridamole 負荷による虚血に有効であるという経験がございます。

齋藤 初歩的な質問で恐縮ですが、dipyridamole 負荷による胸痛に対して、aminophylline が拮抗するというのは、どういう拮抗なのでしょう。

八巻 これはいろいろ今盛んに研究されているところだと思いますけれども、adenosine レセプターに対して、競合的に拮抗するのではないかというふうに言われているようです。

齋藤 どうもありがとうございました。

神原 心電図とシンチグラフィの差ですけれども、確かに心電図の ST 変化よりもシンチグラフィの perfusion defectの方が少し出やすい。

例えば運動負荷の場合、通常的心電図ですと、診断率は6割〜7割程度、シンチグラフィの方は大体8割ぐらいあります。

それに比ばまして、dipyridamole 負荷の場合は、負荷心電図とシンチグラフィの差がもっと大きいですね。マッピングは別として、通常的心電図では、30%か40%ぐらいしか陽性になりません。一方、シンチグラフィでは80%以上陽性になりますので、かなり差があるわけで、その差を両方法の診断能の差だけで説明するのは少し難し

いような気がします。

それから、齋藤先生がさっきおっしゃってしました点で、薬剤を問わず血管を非常に拡張してしまえば、盗流が起こるのではないかということでございますが、通常のニフェジピン量などでは、シンチグラフィー上欠損が出ない。やはり、血流分布という意味では、dipyridamole とニフェジピンでは違いがあるように思われます。

齋藤 私、動物実験で、冠血流量をはかりながら冠拡張薬をやった経験がありますけれども、ニフェジピンの冠血管拡張作用というのは、そんなに著明ではないんですね。dipyridamole ですと何倍にもふえますね。3倍とか、4倍にふえますけれども、ニフェジピンですと、せいぜい何十%ふえるかぐらいじゃないでしょうか。20~30%か。

市原 ただ、動物実験ではジルチアゼムと比べると、ニフェジピンの方が圧倒的に用量が低いんですね。

谷口 nifedipine は静注で行っておられるのですか。

市原 静注です。

齋藤 冠注すれば別でしょうけれども、静注でやると、dipyridamole ほど顕著ではないですね。

市原 dipyridamole は持続するという部分があるからなという気がします。

郷 ニフェジピンというお薬をどういふところに位置づけたらいいのか、ちょっと難しいと思うんですけども、市原先生の、この実験の結果を拝見しますと、ジルチアゼムなどと比べると、余りよくない。pH とか、改善効果が見られない。

しかし、カルシウム拮抗剤である限りは少しは negative inotropic action があって、収縮力を抑制して、ディマンドを減らすことで、改善する作用が少ないにしろあってもいいと思うんですけども。

市原 臨床用量ではどうでしょう。冠拡張作用と比べると、東北大学の平先生が、六角形のダイヤグラムをかいているんですが、ほとんど冠血管の拡張作用で、ほかの刺激伝導系に対する作用とか、心筋収縮に対する作用は、いわゆる臨床用量ではほとんど見られないのではないかなというふうには思っていたんですが。

谷口 冠拡張は確かに強いとしても、全身の血圧も同時に下げると問題が起る場合があります。それで私達が経験した症例で、まず数年前に心筋梗塞を起こしたが、それ以後10年間全く症状がなく経過して、新たに狭心症が起きた。nifedipine を使用したら少しよくなった。しかし、低血圧があり血圧が 100 mmHg ぐらいです。ところが今度は安静時だけではなくて、運動時にも狭心症が起きるようになった。それでニトログリセリンを加わえたけれども、全く無効でした。さらに β ブロックカーを加えたところ、今度はさらに発作がひどくなり、朝から晩まで何回も狭心発作を起こし、血圧はますます下がり、80~90 mmHg まで下降しました。主治医が一層のこと全部やめて、はじめからやり直そうと考えたわけです。

そして最初から使用していた抗凝血薬に加えて抗狭心症薬として nicorandil 1種類だけ使いました。そうするとその日から狭心症の発作が完全に消失したのです。同時に血圧が 80~90 mmHg から 120 mmHg 上昇しました。つまり、灌流圧が余り下がるといけないと考えられます。

市原 ニフェジピンなど使って、血圧が下がり過ぎてしまう。

谷口 常用量であるにもかかわらず下がり過ぎて困る場合があります。

神原 ニフェジピンの適応として、非常に血圧が高く、 O_2 需要が非常にふえている例はいいですね。いわゆる典型的な労作性狭心症の場合には、ニフェジピンは余り運動耐要能は伸ばしませんね。ですから、 O_2 供給を、余りふやしません、epicardium の冠動脈トーンが高いとか、スパズムがきている症例には非常によくきくということでしょうか。

齋藤 結局、coronary sinus にカテを入れて、血液を引っ張ったり、 PO_2 の液を入れたりして見えていますと、dipyridamole みたいに真っ赤にならないんですよ。ですから、ニフェジピンというのはコンパブルな量とされている量を入れますと冠洞血の PO_2 が、余り上がらないのです。だから、そんな意味でも dipyridamole ほどはひどくないのではないかという印象を持っていました。

市原 恐らくシステミックな意味では。

齋藤 そうですね。システミックな方の影

響が主に出て、臨床例ではいろいろ出てくるのではないかと解釈していました。

市原 確かに私自身も steal だけで説明しようとはしていませんし、ニフェジピンは血圧が下がると、代償性に心拍数が上がりますけれども、ジルチアゼムは、血圧が下がっても、心拍数が多少上がりますけれども、それほど頻拍は起こってきませんから、そういうことも何か影響しているのかなという気がします。

私は、八巻先生に先ほどのことでちょっとだけまた教えてもらいたいんですが、要するに dipyridamole で、多分 steal で狭心痛が起こっているときに、ニトログリセリンがいい、aminophylline がいいというのはわかるんですが、ニトログリセリンで緩解するというは、ニトログリセリンが例えば冠拡張薬としますと、どういうふうなところにどういうふうにしていきいているのかなと。

八巻 全くコンプライアンスがなくて、狭窄がもう動かないということであれば、きかないのですが、先ほど神原先生がおっしゃったように、少しスパズムが絡んで出るとか、少し広がる余力がある血管に対しては、有効のようです。

市原 狭窄が起こっている場合は、余力がある血管の方が例数としては少ないような気がします。ただ、ニトログリセリンが、例えば動脈硬化でも何でもいいですが、要するに狭窄が起こっているのを、そこを開くから、ニトログリセリンで、dipyridamole で起こった発作を緩解するというのは、やはりそれしか説明はつかない。

谷口 一般に、冠動脈造影を行い、狭窄度を測定するときには、ニトログリセリンで完全に冠動脈を開いたところで測りますね。これは coronary のカテーテルを冠動脈に入れているということが、若干のスパズムを起こす可能性があるかもしれないけれども、ニトログリセリンを投与しますと、直ちに正常な冠動脈も開きますが、狭窄部もわずかながら開きます。したがって、冠血流は全体に対してはふえているだろうと思います。

神原 がっちりとして、全然狭窄が動かないという例は例外だと思えます。ほとんどはわずかに開くんです。だけど、開く量は少なく、例えば95%が90%になっても、血流で見たら、ものすごく意味があるわけですね。ですから、絶対値

は少ないんだと思いますね。だけど、わずかが非常に重要なのではないのでしょうか。

谷口 先生がいわれたそのことが非常に重要だと思うのです。臨床で我々が用いるのは、造影された冠動脈の内径を観測しただけで狭窄度を評価しているわけです。ところが、実際の血流を正確に評価するには物理学の連続の式にみられるごとく断面積でみなければならない。断面積の比すなわち、内径比でみるのではなく内径比の2乗 $(D_1/D_2)^2$ で狭窄度を判断すべきです。したがってその分血流がふえるわけです。

市原 どうしてニトログリセリンがそういうところを開いて、ほかの拡張薬というのは、そういうところ、例えば。

谷口 開くには開いても、その程度は部位によって大きな差があるようです。ニトログリセリンは比較的太い血管を開く。そのメカニズムはよくわかりません。

市原 dipyridamole は開かないんじゃないですか。それは薬理の責任かもしれません。

斎藤 私がよくやった実験ですけれども、心筋表面を走っている、あの太い部分の血管抵抗と、それから末梢部分の比をはかってみると、このところは5%か、3%ぐらいしかないですよ。ですから、あれが相当狭まって、断面積が9割ぐらい減ったところでないと、末梢と中枢の抵抗は1対1になりません。ですから、この部分の拡張とか、狭窄とかというのと、そんなに大きく響くというのは、面積がよっぽど小さくなってからですね。

だから、果してどこが開いたからということですが、少々開いてしまえば、あと一緒じゃないかと思うんです。

神原 もう一つは、シングルの狭窄と、それから一見見たとき一番強いところだけ読みますけれども。

数珠状になっておりますね。ですから、血流に対する影響というのは、見た目よりは大きい可能性がございますね。特にカテコラミンなどが出て、flow がふえ、ダイヤモンドがふえた状況では、やはり影響が出てくる可能性があるんじゃないでしょうか。

斎藤 それから先生、もう少し細いところ、例えばペネトレイティングな、あの末梢の方に

って、そっちの方が非常に閉塞を起こしているということはあるんでしょうか、組織学的に言ってますね。

八 巻 糖尿病であるとか、そういう特殊な病態で micro vessel diseases のようなものではありません。

齋 藤 普通は少ないですか。普通の動脈硬化性のやつは、太いところに主として起きるわけですね。

谷 口 一般に冠動脈狭窄が起きる部位というのはほぼ決まっているといわれています。比較解剖学の専門家に聞いた話ではありますが、渡り鳥には、冠動脈に弁があるといわれるのです。スピードを出して飛ばなければならぬときは弁が開き、一定の安定したスピードで飛んでいるときは、不必要なところは弁を閉じて血流を調節しているというのです。すなわち、渡り鳥の冠血流は、冠動脈にある弁によって制御されているわけです。そして、人間の冠動脈狭窄が起きやすいところは、ちょうど渡り鳥の弁のある部位と一致しているという話を聞いたことがあります。しかも、更に興味あることは、この部位にはしばしば冠スパズムがみられます。この冠スパズムは多かれ少なかれ、健常者にも存在し、状態に対応して冠血流を制御しているのではないかと、換言すると人間では弁がないため、スパズムで冠血流が制御される。したがって、スパズムが過度(病的)にみられるのが、冠攣縮性狭心症であり、冠スパズムの長期にわたる経過が狭窄の出現につながる一つの因子ではないだろうかと思像しているのです。しかし、これは全く私の個人的な想像に過ぎません。

齋 藤 そうですか、おもしろいものですね。

谷 口 それからきょうは、側副血行という話が余り出なかったんですが、その辺はいかがでしょうか。

神 原 いわゆる通常のスネアンジオグラフィでは0.5ミリ径前後の太い collateral を評価しております。このような太い collateral の発達した症例では、冠動脈が完全狭窄を起こしても、梗塞になっていない症例があるわけで、collateral の重要性を示唆しております。しかし、通常、多くの症例では collateral はわずかにブラッシングのように見えるだけで、coronary steal を示す collateral は、多分このようなものも包含してい

るのではないかと思います。

このような場合には、なかなか評価が難しく、結局、間接的にシンチグラフィや、局所壁運動などを調べる、あるいは心電図で評価するというふうになってしまい、collateral を直接的に評価することは臨床では難しく、余り手がついてないというのが現状だと思えます。

齋 藤 このごろ麻酔では、術中に経食道エコーというのをよくやります。うちでもやっている人がいますが、横田先生のところではやっておられますか。

横 田 いや、まだ使用しておりません。

齋 藤 wall motion というのは、どの程度マッピングの成績とか、シンチの成績と相関が高いのでしょうか。

内科でも胸壁からやるでしょう。口からもやられると思うんですが、どの程度のものでしょうか。

八 巻 dipyridamole に関しては、Picano が随分やっていますけれども、虚血が起きて、心電図が変化して、胸痛が出るレベルでは wall motion の異常というものを、エコーで診断して、割合いい成績を出しているようですね。

心電図ですと、偽陽性が女性に多くみられます。14例ぐらいやって、3例ぐらい ST が低下した経験があります。

そういう症例では、もちろん wall motion で見ると、陰性に出るということで、相補的に用いられるのではないのでしょうか。スクリーニングは心電図でできるが、エコーを組み合わせると、さらに specificity が上がるということだと思います。

神 原 エコーでみる、wall motion の評価は、非常に敏感な方法の一つだろうと思えます。ただ、その病態が虚血によるかどうかということは、一過性に生じたものは別として、虚血によるのか、いわゆる myocardial disease によるのかの鑑別は困難です。

また、壁の動きは、心臓の動きにも修飾されますので、壁厚の変化の方がより敏感かもしれません。transesophageal echo は確かによいイメージが撮れますが、麻酔下の場合には、よいでしょうけれども、通常の場合は、LV の評価にはあまり用いられません。LA とか、RV の場合に、イメージを改善するという意味で用います。

齋 藤 やはり苦しいからしにくいということ

ですか。

神原 はい。容易に施行できる場合もありますが、最初からストレスエコーになってしまう場合も多いわけです。

谷口 確かにそのとおりです。左室を見る場合には、どうしても経食道でなければならないという必要性が余りなくて前胸壁からの記録で不便を感じません。しかし、肺静脈の血流や左房内の血流動態および血栓の状態などを見たいということになれば、それは威力を発揮しますね。

それで、それを専門にする医師の場合は、実にもうまいもので回数を重ねるごとに上達し、あっという間に入れてしまうのです。

斎藤 やはりなれでしょうかね。

谷口 胃カメラを飲むのと同じような感じに入れちゃうわけですから。

斎藤 我々の方、とにかく麻酔とか、手術に関係した分野では、要するに刻々に心筋の酸素の需給バランスというものがいい状態にあるかないかというのを知りたいわけです。そういう意味では、たしか横田先生が言われた、上から見ている、開胸、開心手術の場合には、よく利用できるかもしれないと思うんですが、実際にどうですか。心臓の手術のときにごらんになったことはありますか。

横田 ありますけれども、心臓の手術の場合はクーリングしますね。部屋ごとクーリングしてしまいまして、エアコンの吹き出しとか、室内の条件が実験室とは全然違いまして、サーモグラフィによる心筋表面の温度をとるための条件はほとんど整ってないんです。現時点では非常に難しいと思います。

谷口 非常にプリミティブなことをお伺いしますけれども、麻酔をかけるときのガスというのは、温度はどういうふうにしておられますか。室温と考えるとよろしいのでしょうか。

斎藤 室温よりも高くなるファクターはあります。全部新しいガスだけ入ってくるわけではないので、呼気中の炭酸ガスだけ吸収されて(その時ソーダライムが少し発熱しますが)、飽和水蒸気と、新しいガスと、余ったガスというものがまざって再吸入されますから、ちょっと高目に近いと思います。

谷口 やや高目と考えるとよろしいわけですね。

斎藤 ただ、反対に室温が低くなるファクターとしましては、フレッシュガスがもしボンベから出てくるのであれば断熱膨脹する。それから遠くからパイピングで送られてきましても、やはり冷たいガスが送られてくることになると思います。ですから、両方まざって、多分室温よりも少し温かいだろうと思いますけれども、非常に温かいというわけではないと思います。そういうことでよろしいですか。

谷口 よくわかりました。

神原 さっきのニトログリセリンの話で、ちょっと coronary steal と離れるかもしれませんが、肺うっ血があるような場合に、ニトログリセリンで非常に症状が改善します。やはり静脈還流を減らすということは非常に大きいし、これはやはり心筋虚血にとってもかなり大きい作用があると思われま。

ところで、MS のような場合でも、肺うっ血があるとニトログリセリンは心拍出量を減らすかも知れませんが、カテコラミンなどを併用しますと、心拍出量を保て、肺うっ血もとれ、案外よい場合もあります。

ですから、ニトログリセリンは、確かに冠動脈に対する働きも大きいですが、全身に対する影響が大きいので、あわせて考えていかないと、その作用がどっちを向くかわからなくなるようです。

斎藤 酸素吸入させながら使っておられるんですか。PO₂ が下がってしまいませんか。

神原 PO₂ は測っていませんから、わかりません。

斎藤 換気/血流比の変化が原因ではないかと思えます。

血液ガスをおはかりになったら、低下するのはふつう10ミリメートルぐらいでしょうか。個人差がありますけれども、かなり頻回に見られるのは、例えば100とか、90ぐらいあった PO₂ が80とか、10ぐらい下がるという程度です。

谷口 先生、心不全の例でしょうか。

斎藤 いえいえ、普通の例です。

谷口 心不全ではニトログリセリンによる PO₂ 低下という経験はあまりありませんが、慢性肺疾患や肺高血圧を有する ASD などでは経験があります。

斎藤 そうですか。じゃ、かえって別のファ

クターが働くんですかな。

神 原 大体、症状はよくなります。

谷 口 心不全の場合、ニトログリセリンが有効な症例では症状もよくなりますし、すべての例でみたわけではありませんが、 PO_2 はそんなに下がらないように思います。

また、重症心不全の場合は、もともと PaO_2 が低いので、ニトログリセリンで低下するという印象をもったことはありません。

斎 藤 つまり、心不全のない患者さんに麻酔をかけているとか、あるいは ICU で、ニトログリセリンを、例えば 0.5 とか、1 とか、2 とかいうスピードで注入というときに PaO_2 が下がるのが、常識になっていると思います。

谷 口 少し下がっても、それはいいかもしれませんが、換気一血流比の問題でしょうか。

斎 藤 はいそうです。酸素をやっているから平気なんで、空気吸入だけの場合には、余り気持ちのいいものじゃないですよ。

谷 口 酸素を与えても下がるということですか。

斎 藤 ええ、少しは下がります。 PaO_2 が下がると気持ちがよくない。

谷 口 外来の患者さんで、先ほど先生がおっしゃった MS の慢性心不全に対して、ニトログリセリンの経皮吸収剤を投与しています。そうすると、心不全で階段を昇れなかった人が、階段を昇れるようになることはよくあります。肺動脈圧が下がることは明らかです。

斎 藤 それでは、恐らく肺のコンジェスションがあるという状態では、それ以上コンジェスションが起きようがないかもしれない。そういうことでしょうかね。

神 原 肺うっ血がとれるということですね。

斎 藤 とれるということでしょうかね。肺の血管を広げても、それ以上悪いことはない。むしろとれると。静脈還流が減れば、それはとれてきますから、かえっていいのでしょうかね。そういう意

味では、そういう病態のときにはそういうことでしようね。

大分時間が迫ってまいりましたけれども、シュルスを谷口先生をお願いします。

谷 口 それでは、まとめさせていただきます。盗流現象というのは、体全体の動脈系に見られ、血管造影で映像として実証できることが少ないのです。しかし、心臓の場合、特に心筋の中の小さな血管においても盗流現象が起きるだろうと、概念的には考えられるのですが、なかなかその証明が難しい。このシンポジウムを行うために、文献的にいろいろ調べてみますと、内科領域ばかりでなく、麻酔科領域でも非常に関心が持たれて、いろいろな論文が出ていることを初めて知りました。日常の臨床において、心筋虚血が起きれば、心電図所見や胸痛発作を介して、判断することができます。しかし、これは盗流現象があったとしても間接的な証明に過ぎません。しかし麻酔科の場合は、患者さんは麻酔をかけられて意識がない状態ですから、盗流現象による心筋虚血が生じて、それを見逃してしまうことがあるかも知れない。

このようなシンポジウムで、結論をはっきり出すということは、なかなか難しいのですが、冠盗流現象というものが、ないと言う考えの方はおられないと思います。ただ、冠盗流現象の直接的な診断や病態生理学的な意義などについてはまだ多くの問題が残されている。したがって、本日のシンポジウムは冠盗流現象がどういうものであるかということのさわりを行ったということになるかと思えます。

斎藤先生より、前から依頼されておりましたので、私も何か総論的なまとめを書かせていただくと思っております。

きょうは、先生方、たいへん興味深く拝聴させていただきました。お忙しいところを出席を賜わり、どうもありがとうございました。

斎 藤 どうもありがとうございました。