

原 著

実験的心筋梗塞犬における，セボフルレン—笑気麻酔の循環動態ならびに心筋代謝に及ぼす影響

三浦芳則*

要 旨

雑種成犬15頭を用い，1.5%及び3.0%セボフルレン50%笑気麻酔を行ない，正常心ならびに冠動脈前下行枝を結紮した虚血心について，循環動態と心筋代謝に及ぼす影響を測定した。

正常心においては，セボフルレン1.5%，3.0%いずれの吸入濃度においても濃度依存性に心拍数，平均動脈圧，心拍出量，心筋組織血流量の低下がみられたが体血管拡張作用はみられなかった。心筋酸素摂取率，心筋乳酸摂取率，冠静脈洞乳酸・ピルビン酸比は変化しなかったが，EVRは1.0以上でむしろ濃度依存性に増加し，心筋代謝は保たれていると考えられた。虚血心においては，セボフルレンの吸入濃度依存性に平均動脈圧の低下が見られたが，心拍数，心拍出量共に有意な低下は示さず，このため3.0%セボフルレンでは，心筋抑制作用と同時に体血管拡張作用が見られた。心筋組織血流量は全領域に渡り，3.0%セボフルレンで有意の低下を示した。EVRは3.0%セボフルレンでわずかに減少したが，有意な低下ではなかった。心筋酸素摂取率，心筋乳酸摂取率，冠静脈洞乳酸・ピルビン酸比は変化しなかった。以上よりセボフルレンは虚血心において，1.5%では心筋に及ぼす影響は少なく，3.0%では軽度の心筋抑制を示したが，心筋酸素需給バランスは保たれていると考えられた。

はじめに

心臓麻酔や心疾患合併患者の麻酔に際し，従来

の吸入麻酔薬のうちハロセン，エンフルレンには心筋抑制作用，イソフルレンには血管拡張作用が強いといわれ，冠動脈疾患時の冠血管拡張に由来する心筋内血流分布異常 (coronary steal)¹⁾²⁾³⁾ などの問題が報告されている。セボフルレンの冠動脈に対する作用については，いくつか報告されているが，まだ一定の見解は得られていない。そこで，われわれは虚血心疾患患者に対する臨床応用を考えて，急性心筋梗塞犬による虚血心モデルを作製し，セボフルレンの循環動態と同時に，冠循環及び心筋代謝について検討した。

実験方法

実験には体重 15~20 kg の雑種成犬15頭を用いた。サイオペンタールによる麻酔導入の後に気管内挿管を行い，50%笑気とペントバルビタール・パンクロニウムで麻酔を維持し，アコマ社製レスピレーター ARF で PaCO₂ 30~40 mmHg とするように調節呼吸を行った。

実験手技は，まず大腿動静脈にカテーテルを挿入し，生理食塩水 10 ml/kg/時の速度で開始した。次に左開胸により心膜切開後，心膜を胸壁に吊り上げ固定した。大動脈基部に日本光電社製電磁血流計プローブを装着し，心拍出量を測定した。さらに，右房より冠静脈洞にカテーテルを挿入して採血用とし，左房より Millar 社製カテーテル先端型 microtip カテーテルを左室に，右外頸静脈よりスワンガンツカテーテル®を肺動脈に挿入した。このようにして，心電図，平均動脈圧 (MAP)，中心静脈圧 (CVP)，肺動脈圧 (MPAP)，左房圧 (LAP)，心拍出量 (CO)，左室 dp/dt (LV dp/dt) などを測定し，これから体血管抵抗 (SVR)

*東京女子医科大学麻酔学教室

肺血管抵抗 (PVR), cardiac effort index (CEI), 左室仕事量 (LVSW), endo cardiac viability ratio (EVR) 等を下記的方式で算出した。

$$\text{SVR} = (\text{MAP} - \text{CVP}) \times 79.9 / \text{CO} \\ (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

$$\text{PVR} = (\text{MPAP} - \text{LAP}) \times 79.9 / \text{CO} \\ (\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

$$\text{CEI} = \text{MAP} \times \text{HR}$$

$$\text{LVSW} = 13.6 \times (\text{MAP} - \text{LAP}) \times \text{CO} / \text{HR} \\ (\text{g} \cdot \text{M})$$

$$\text{EVR} = (\text{mean diastolic pressure} - \text{LAP}) \times \\ \text{diastolic time} / (\text{systolic pressure} \times \\ \text{systolic time})$$

また、心筋組織血流量の測定には水素クリアランス法を応用し、ユニークメジカル社製 UH メータのワイヤタイプ探查電極を左室前壁の4ヶ所で心筋組織中間層にそれぞれ刺入留置した。実験的心筋梗塞は主に冠動脈前下行枝を結紮する事により作製した。冠動脈結紮による局所心筋組織血流量の変化率から、対照値を100%とした場合、>100%を健常部、100~50%を隣接部、<50%を虚血部と仮定し、これらの3部位について比較した。

また、3.0%セボフルレン吸入中の動脈血と冠静脈洞血より心筋酸素摂取率、心筋乳酸摂取率、乳酸・ピルビン酸比を下記の式により算出した。なお乳酸の測定には酸素法を用いた。

心筋酸素摂取率

$$= (\text{arterial oxygen content} - \text{coronary} \\ \text{sinus oxygen content}) / \text{arterial ox-} \\ \text{ygen content} \times 100 (\%)$$

心筋乳酸摂取率

$$= (\text{arterial oxygen lactate} - \text{coronary} \\ \text{sinus oxygen lactate}) / \text{arterial oxygen} \\ \text{lactate} \times 100 (\%)$$

本実験の時間的な流れは、左開胸手術を行い、各種測定装置装着。約30分経過後、正常心のコントロールの各項目を測定。その後、1.5%セボフルレン吸入開始し、15分後測定。特に心筋水素クリアランスは測定に5分間ほど要し、このため、1.5%セボフルレン吸入継続時間は約20分間である。続いて3.0%セボフルレンについて同様に測定。測定終了後セボフルレンを切り、15分後回復状態を測定した。この全経過は、60分を要した。次に冠動脈前下行枝を結紮し、約2時間放置した。

血行動態安定後虚血心においても、同様にコントロール測定、その後1.5%及び3.0%セボフルレンを吸入させ、60分間にわたり観察した。

それぞれ測定値をコントロールと比較して、Student paired T test により有意差検定を行った。循環動態については危険率5%以下を有意差ありとした。

結 果

心拍数：正常心のコントロール値 $163 \pm 6 / \text{min}$ に対して、1.5%セボフルレンで $145 \pm 5 / \text{min}$ (-11.4%)、3.0%セボフルレンで $126 \pm 5 / \text{min}$ (-22.8%) と有意 ($p < 0.01$) に減少したが、虚血心では、コントロール値 $117 \pm 6 / \text{min}$ に対して、1.5%セボフルレンで $111 \pm 5 / \text{min}$ (-5.3%)、3.0%セボフルレンで $100 \pm 5 / \text{min}$ (-14.9%) と減少はしたが有意な減少を示さなかった (表1)。

平均動脈圧：正常心のコントロール値 $110 \pm 4 \text{ mmHg}$ に対して、1.5%セボフルレンで $88 \pm 3 \text{ mmHg}$ (-20.3%)、3.0%セボフルレンで $65 \pm 4 \text{ mmHg}$ (-41.2%)、虚血心のコントロール値 $111 \pm 3 \text{ mmHg}$ に対して、1.5%セボフルレンで $85 \pm 4 \text{ mmHg}$ (-22.9%)、3.0%セボフルレンで $58 \pm 4 \text{ mmHg}$ (-47.9%) とそれぞれ有意 ($p < 0.01$) に減少した (表1)。

心拍出量：正常心のコントロール値 $2.02 \pm 0.20 \text{ L/min}$ に対して、1.5%セボフルレンで $1.56 \pm 0.18 \text{ L/min}$ (-22.8%)、3.0%セボフルレンで $1.27 \pm 0.16 \text{ L/min}$ (-37.1%) と減少し、3.0%のみ有意差 ($p < 0.01$) を示した。虚血心ではコントロール値 $1.31 \pm 0.15 \text{ L/min}$ に対して、1.5%セボフルレンで $1.11 \pm 0.13 \text{ L/min}$ (-15.3%)、3.0%セボフルレンで $0.98 \pm 0.16 \text{ L/min}$ (-25.2%) と減少はしたが有意な減少を示さなかった (表1)。

体血管抵抗：正常心のコントロール値 $4703 \pm 419 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に対して、1.5%および3.0%セボフルレンでは変化なく、虚血心のコントロール値 $7743 \pm 879 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ に対して、1.5%セボフルレンで $6824 \pm 1046 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (-11.9%)、3.0%セボフルレンで $5598 \pm 870 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ (-27.7%) と減少し、3.0%のみ有意 ($p < 0.01$) 差を示した (表1)。

中心静脈圧：有意な変化がなかった (表2)。

Table 1 Hemodynamics of Sevoflurane (1)

	normal heart Sevoflurane-GO				ischemic heart Sevoflurane-GO			
	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery
H R (beat/min)	163.4 ± 6.4	144.7* ± 5.1	126.2* ± 4.6	130.6* ± 6.4	117.3 ± 6.4	111.1 ± 5.4	100.3 ± 4.8	102.0 ± 5.7
M A P (mm Hg)	110.4 ± 4.2	88.0* ± 3.4	64.9* ± 3.8	104.1 ± 4.9	110.5 ± 3.2	85.2* ± 3.6	57.6* ± 3.5	103.5 ± 3.4
C O (l/min)	2.02 ± 0.20	1.56 ± 0.18	1.27* ± 0.16	1.57 ± 0.17	1.31 ± 0.15	1.11 ± 0.13	0.98 ± 0.16	1.11 ± 0.13
S V R (dynes·sec·cm ⁻⁵)	4703 ± 419	4822 ± 476	4668 ± 740	5928 ± 841	7743 ± 879	6824 ± 1046	5598* ± 870	8283 ± 1344

n=15, M ± SE, * p<0.01; compared to control

HR: heart rate, MAP: mean arterial pressure

CO: cardia output, SVR: systemic vascular resistance

Table 2 Hemodynamics of Sevoflurane (2)

	normal heart Sevoflurane-GO				ischemic heart Sevoflurane-GO			
	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery
C V P (cm H ₂ O)	5.36 ± 0.51	5.05 ± 0.47	5.22 ± 0.36	4.49 ± 0.54	5.45 ± 0.61	6.07 ± 0.61	6.30 ± 0.78	5.35 ± 0.71
M P A P (mm Hg)	18.6 ± 1.4	15.4 ± 1.1	13.4* ± 1.0	16.8 ± 1.2	16.8 ± 1.6	15.3 ± 0.9	14.1 ± 1.0	16.5 ± 1.1
L A P (mm Hg)	6.83 ± 0.45	6.65 ± 0.50	6.95 ± 0.54	6.85 ± 0.62	8.91 ± 0.60	9.84 ± 0.52	10.27 ± 0.47	9.87 ± 0.56
P V R (dynes·sec·cm ⁻⁵)	533 ± 75	520 ± 81	529 ± 129	582 ± 114	573 ± 105	465 ± 101	468 ± 105	629 ± 106

n=15, M ± SE, * p<0.01; compared to control

CVP: central venous pressure, MPAP: mean pulmonary arterial pressure

LAP: left atrial pressure, PVR: pulmonary vascular resistance

平均肺動脈圧：正常心のコントロール値 18.6 ± 1.4 mmHg に対して，1.5%セボフルレンで 15.4 ± 1.1 mmHg (-17.2%)，3.0%セボフルレンで 13.4 ± 1.0 mmHg (-28%) と減少，3.0%のみ有意差 (p<0.01) を示した。虚血心のコントロール値 16.8 ± 1.6 mmHg に対して，1.5%セボフルレンで 15.3 ± 0.9 mmHg (-8.9%)，3.0%セボフルレンで 14.1 ± 1.0 mmHg (-16.1%) と減少は示したが有意な減少を示さなかった (表 2)。

左房圧：正常心では変化がなく，虚血心ではコントロール値 8.91 ± 0.60 mmHg に対して，1.5%セボフルレンで 9.84 ± 0.52 mmHg (-10.4%)，3.0%セボフルレンで 10.27 ± 0.47 mmHg (-15.3%) と増加したが，有意な減少を示さな

った (表 2)。

肺血管抵抗：正常心では変化がなかった。虚血心のコントロール値 573 ± 105 dynes·sec·cm⁻⁵ に対して，1.5%セボフルレンで 465 ± 101 dynes·sec·cm⁻⁵ (-18.8%)，3.0%セボフルレンで 468 ± 105 dynes·sec·cm⁻⁵ (-18.3%) と減少したが，有意な減少を示さなかった (表 2)。

脈拍血圧積：正常心のコントロール値 17901 ± 795 に対して，1.5%セボフルレンで 12732 ± 618 (-28.9%)，3.0%セボフルレンで 8187 ± 555 (-54.3%)，虚血心のコントロール値 12945 ± 775 に対して，1.5%セボフルレン 9435 ± 575 (-27.1%)，3.0%セボフルレンで 5717 ± 380 (-55.8%) とそれぞれ有意 (p<0.01) に減少した (表 3)。

Table 3 Hemodynamics of Sevoflurane (3)

	normal heart Sevoflurane-GO				ischemic heart Sevoflurane-GO			
	control	1.5% S 15 min	3.0% S 15 min	recovery	control	1.5% S 15 min	3.0% S 15 min	recovery
CEI (MAP×HR)	17901 ±795	12732* ±618	8187* ±555	13452* ±765	12945 ±775	9435* ±575	5717* ±380	10509* ±745
LVS _W (g·M)	17.62 ±1.97	12.67* ±1.60	8.56* ±1.27	16.10 ±2.03	15.37 ±1.53	10.24* ±1.29	6.53* ±1.31	13.43 ±1.58
LV dp/dt (mmHg/sec)	2738 ±340	1978* ±254	1213* ±196	2133 ±291	1548 ±218	1107* ±152	652* ±135	1287 ±188
EVR (DPTI/TTI)	0.81 ±0.05	1.03 ±0.07	1.16* ±0.07	1.10* ±0.05	1.13 ±0.09	1.16 ±0.09	0.96 ±0.09	1.12 ±0.08

n=15, M ± SE, *p<0.01; compared to control

CEI:cardiac effort index, LVS_W:left ventricular stroke work

EVR:endocardial viability ratio

DPTI:diastolic pressure time index, TTI:tension time index

左室仕事量：正常心のコントロール値 17.6±2.0 g·M に対して、1.5%セボフルレンで 12.67±1.60 g·M (-28.1%), 3.0%セボフルレンで 8.56±1.27 g·M (-51.4%), 虚血心のコントロール値 15.37±1.53 g·M に対して、1.5%セボフルレンで 10.24±1.29 g·M (-33.4%), 3.0%セボフルレンで 6.53±1.31 g·M (-57.5%) とそれぞれ有意 (p<0.01) に減少した (表3)。

左室 dp/dt：正常心のコントロール値 2738 ±340 mmHg/sec に対して、1.5%セボフルレンで 1978±254 mmHg/sec (-27.8%), 3.0%セボフルレンで 1213±196 mmHg/sec (-55.7%), 虚血心のコントロール値 1548±218 mmHg/sec に対して、1.5%セボフルレンで 1107±152 mmHg/sec (-28.5%), 3.0%セボフルレンで 652±135 mmHg/sec (-57.9%) とそれぞれ有意 (p<0.01) に減少した (表3)。

EVR：正常心ではコントロール値 0.81±0.05 に対して、1.5%セボフルレンで 1.03±0.07 (+27.2%), 3.0%セボフルレンで 1.16±0.07 (+43.2%) と増加し、3.0%のみ有意差 (p<0.01) を示した。虚血心のコントロール値 1.13±0.09 に対して、3.0%セボフルレンで 0.96±0.09 (-15.0%) と減少したが有意な減少を示さなかった。また 0.7 以下にはならなかった (表3)。

心筋組織血流量 (図1)：正常心のコントロール値 115.9±4.7 ml/min/100 g に対して、1.5%セボフルレンで 89.0±5.4 ml/min/100 g (-23.2%), 3.0%セボフルレンで 67.0±4.8

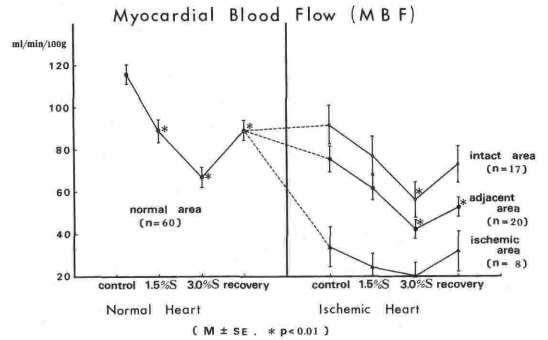


Fig. 1 Myocardial Blood Flow of Sevoflurane

ml/min/100 g (-42.2%) とそれぞれ有意 (p<0.01) に減少した。虚血心のコントロール値は、健常 91.8±9.2 ml/min/100 g, 隣接部 75.6±6.1 ml/min/100 g, 虚血部 33.8±9.6 ml/min/100 g に対して、1.5%セボフルレンでは、健常部 77.2±9.1 ml/min/100 g (-15.9%), 隣接部 61.8±5.8 ml/min/100 g (-18.3%), 虚血部 24.1±6.6 ml/min/100 g (-28.7%) と減少したが有意な減少を示さなかった。3.0%セボフルレンで健常部 56.2±8.3 ml/min/100 g (-38.8%), 隣接部 42.3±4.4 ml/min/100 g (-44.0%), 虚血部 16.1±6.3 ml/min/100 g (-52.4%) と減少, 健常部及び隣接部のみ有意差 (p<0.01) を示した (表4)。

心筋酸素摂取率：正常心でコントロール値 44.12±3.23% に対して、48.03±3.10% (+8.9%) と増加, 虚血心のコントロール値 49.25±3.03% に対して、47.15±3.49% (-4.3%) と減少した

Table 4 Hemodynamics of Sevoflurane (4)

	normal heart n=15 Sevoflurane-GO				ischemic heart n=15 Sevoflurane-GO			
	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery	control	1.5%S 15 min	3.0%S 15 min	recovery
Myocardial Blood Flow (ml/min/100g)	normal area n=60				intact area n=17			
	115.9 ± 4.7	89.0* ± 5.4	67.0* ± 4.8	89.2* ± 4.8	91.8 ± 9.2	77.2 ± 9.1	56.2* ± 8.3	73.2 ± 8.8
					adjacent area n=20			
					75.6 ± 6.1	61.8 ± 5.8	42.3* ± 4.4	52.7* ± 4.6
				ischemic area n=8				
				33.8 ± 9.6	24.1 ± 6.6	16.1 ± 6.3	32.1 ± 9.1	

M ± SE, *p<0.01; compared to control

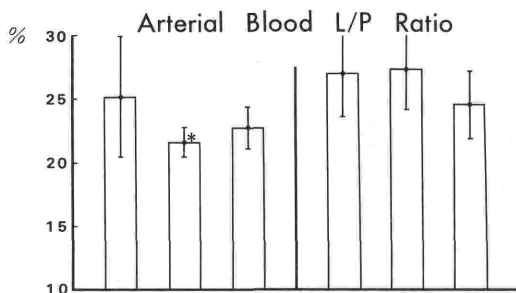
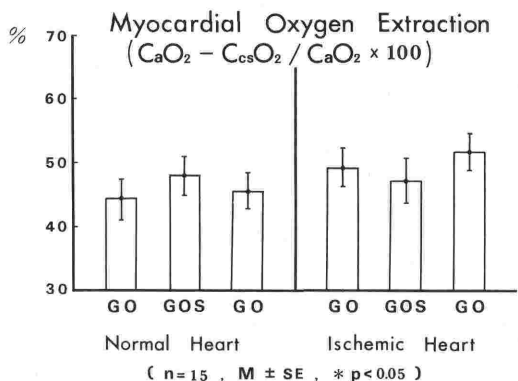


Fig. 2 Myocardial Oxygen Extraction of Sevoflurane

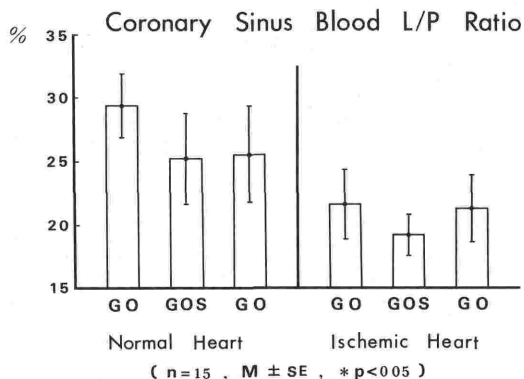


Fig. 4 Lactate Extraction of Sevoflurane

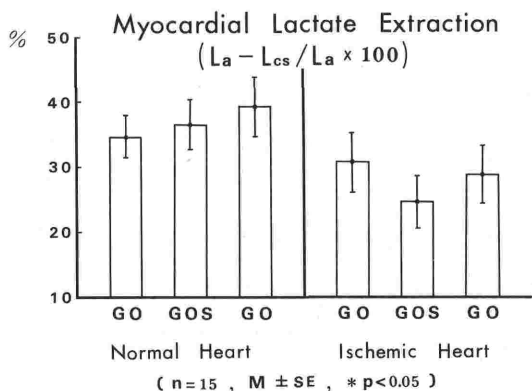


Fig. 3 Myocardial Lactate Extraction of Sevoflurane

が有意な減少を示さなかった (図2)。

心筋乳酸摂取率：正常心でコントロール値 $34.69 \pm 3.33\%$ に対して、 $36.48 \pm 3.85\%$ (+5.2%) と増加，虚血心のコントロール値 $30.55 \pm 4.63\%$ に対して、 $24.50 \pm 3.96\%$ (-19.8%) と

減少したが有意な減少を示さなかった (図3)。

動脈血乳酸・ピルビン酸比：正常心でコントロール値 25.16 ± 4.76 に対して、 21.58 ± 1.15 (+14.2%) と有意 ($p < 0.05$) に増加したが，虚血心では変化がなかった (図4) (表4)。

冠静脈洞乳酸・ピルビン酸比：有意な変化がなかった (図4) (表4)。

Table 5 Myocardial Metabolism of Sevoflurane

	normal heart Sevoflurane-GO			ischemic heart Sevoflurane-GO		
	control	3.0% S 15 min	recovery	control	3.0% S 15 min	recovery
Oxygen Extraction (%)	44.1 ± 3.2	48.0 ± 3.1	45.6 ± 2.8	49.3 ± 3.0	47.2 ± 3.5	51.8 ± 2.9
Lactate Extraction (%)	34.7 ± 3.3	36.5 ± 3.9	39.2 ± 4.6	30.6 ± 4.6	24.5 ± 4.0	28.7 ± 4.4
Arterial Lactate Pyruvate Ratio	25.2 ± 4.8	21.6* ± 1.2	22.7 ± 1.7	27.0 ± 3.4	27.3 ± 3.1	24.5 ± 2.7
Coronary Sinus Lactate Pyruvate Ratio	29.3 ± 2.5	25.2 ± 3.6	25.5 ± 3.8	21.6 ± 2.7	19.2 ± 1.6	21.3 ± 2.7

n=15, M ± SE, *p<0.05; compared to control

考 察

本実験では、同一犬で、正常心での各項目測定後、虚血心で同様の測定を行った。このため心拍数を例に見れば、正常心のコントロール値163.4 ± 6.4に対し、虚血心117.3 ± 6.4と著しい差が認められる。内田はペントバルビタール麻酔犬で、平均冠動脈末梢血圧が非狭窄時の50%以下になると、交感神経は興奮し始めることを示している⁴⁾。つまり、虚血心では本実験結果と異なり、心拍数増加が考えられる。一般に手術や麻酔は急性のストレスとして作用し、内分泌系や代謝系に種々の変化を惹き起こす。その中で短期変動群であるカテコールアミンは、循環系に強く影響を与える。吸入麻酔薬の種類によって、カテコールアミン分泌には差があることが知られている⁵⁾。本実験のこのコントロール値の差に対し、正常心での測定後終了時から虚血心での測定開始まで少なくとも約2時間経過していることを考えると、正常心で使用した吸入麻酔薬の影響はほとんど残っていないと考えられるが、手術侵襲による内分泌系は複雑に影響を及ぼす。本実験では、カテコールアミン等の測定は行っていない。このため、正常心に比べ虚血心でコントロール値が低下した理由は不明である。本実験は以上のことを考慮し、正常測定群及び虚血測定群の各群内の比較を行い、群間の比較は行っていない。また、1.5%及び3.0%セボフルレンに50%笑気を併用した。犬のMACは2.36 ± 0.46%⁶⁾⁷⁾であるが、笑気を併用すると相加的に働くという⁸⁾。このことから、1.5%セボフルレンと50%笑気併用はほぼ1MAC、3.0%セボ

フルレンと50%笑気併用は、ほぼ2MACに相当すると考えられる。

正常心については、吸入濃度依存性に心拍数、平均動脈圧、心拍出量の減少がみられたが、体血管抵抗はほとんど変化がなかった。心筋酸素需要の指標である、脈拍血圧積、左室仕事量、左室dp/dtは、吸入濃度依存性に著明に減少した。EVRは総合的な酸素需給バランスについての指標で、特に心内膜下虚血の程度を示し、0.7以下は虚血を示唆するといわれる⁹⁾。正常心におけるEVRは、吸入濃度依存性の増加を示し、1.0以上の値を示した。また心筋酸素摂取率、心筋乳酸摂取率はほとんど変化せず、心筋酸素需給バランスは維持されている。

教室の野村は、同様な実験系で、イソフルレンについて報告している¹⁰⁾ので比較検討する(表6)。体血管抵抗は、2.0%イソフルレンで24%低下し、左房圧は、1.0%イソフルレンで14%低下したが、セボフルレンでは変化がみられなかった。脈拍血圧積では、1.0%イソフルレンで12%低下し、1.5%セボフルレンでは28.9%著明に減少した。一方心拍出量は、2.0%イソフルレンと3.0%セボフルレンでは、同程度の減少を示した。つまり正常心における血圧低下作用はイソフルレンでは末梢血管拡張作用が主であり、セボフルレンでは、むしろ心筋抑制が主であるといえる。さらに、左室dp/dtは同程度の収縮性の低下を示し、脈拍血圧積、左室仕事量も同様な減少を示すが、心筋酸素摂取率及び心筋乳酸摂取率ではイソフルレンでは低下するが、セボフルレンでは有意でないがわずかに上昇がみられる。このことは、正常心に

Table 6 Comparison of Hemodynamics and Myocardial Metabolism during Sevoflurane (S) and Isoflurane (I) Anesthesia

	normal heart				ischemic heart			
	control (S) (I)	1.5% S 1.0% I	3.0% S 2.0% I	reco-(S) very (I)	control (S) (I)	1.5% S 1.0% I	3.0% S 2.0% I	reco-(S) very (I)
H R	163.4±6.4 162.7±2.8	- 11.4* - 13.8*	- 22.8* - 24.2*	- 20.1* - 12.9*	117.3±6.4 126.2±6.1	- 5.3 - 12.5*	- 14.9 - 17.7*	- 13.0 - 12.8
MAP	110.4±6.2 118.0±3.0	- 20.3* - 20.7*	- 41.2* - 41.4*	- 5.7 - 2.4	110.5±3.2 124.9±5.8	- 22.9* - 29.9*	- 47.9* - 53.2*	- 6.3 - 7.1
CO	2.02±0.20 2.26±0.10	- 22.8 - 20.8*	- 37.1* - 34.1*	- 22.3 - 22.6*	1.31±0.15 1.43±0.09	- 15.3 - 19.6*	- 25.2 - 34.3*	- 15.3 - 15.4
SVR	4703±419 4507±247	+ 2.5 - 10.4	- 0.7 - 23.6*	+ 26.0 + 16.2	7743±879 6655±492	- 11.9 - 16.0*	- 27.7* - 35.5*	+ 7.0 + 8.9
EVR	0.81±0.05 0.92±0.05	+ 27.2 + 7.6	+ 43.2* + 9.8	+ 35.8* + 20.7	1.13±0.09 1.14±0.06	+ 2.7 - 6.1	- 15.0 - 20.2*	- 0.9 + 7.9
Oxygen Extraction	44.1±3.2 52.3±5.7	----- -----	+ 8.9 - 21.8	+ 3.3 - 9.5	49.3±3.0 48.5±3.3	----- -----	- 4.3 - 23.6 [†]	+ 5.1 - 11.9
Lactate Extraction	34.7±3.3 35.0±3.1	----- -----	+ 5.2 - 17.1 [†]	+ 13.0 + 16.4	30.6±4.6 34.1±3.4	----- -----	- 19.8 - 9.5	- 6.0 - 5.0
Coronary Sinus L/P	29.3±2.5 28.0±3.5	----- -----	- 14.0 - 2.4	- 13.0 + 7.4	21.6±2.7 24.8±2.3	----- -----	- 11.2 + 20.7 [†]	- 4.6 + 23.2

n = 15, * p < 0.01, † p < 0.05; compared to control

Control values are means(M) ± SE,

the others are percentage(%; compared to control).

Values of isoflurane quoted the Nomura's paper.¹⁰⁾

においては、心筋抑制作用がむしろ心筋酸素需要を減少させ、心筋代謝に有利に働いた可能性を示唆している。

以上正常心の結果をまとめると、セボフルレンの吸入濃度に対して、平均動脈圧と心拍出量の低下が同程度であり、血行動態のバランスがとれている。心筋代謝の面から見ると、血圧と心拍出量の低下にともない心筋酸素供給も減少するが、心拍数、平均動脈圧、脈拍血圧積、左室仕事量、左室 dp/dt の低下により、心筋酸素需要も減少が考えられるが、後負荷が変わらないため需要は供給以上に減少しない。つまり、正常心では、心拍出量低下により、血圧低下を来すが、EVR は1.0以上あり、心筋酸素需給バランスは保たれている。従って、心筋代謝バランスも良好であり、自己調節能が十分に維持されていると推測される。

次に虚血心についてみると、平均動脈圧および体血管抵抗は、吸入濃度依存性に有意に減少した。一方、心拍数、心拍出量は、正常心と同様に、吸入濃度依存性に低下傾向は認められるが有意でなく、むしろ正常心に比べ減少率は少ない。すなわちセボフルレンは、正常心でみられた心筋制御だ

けではなく、末梢血管拡張作用も示した。肺循環をみると、肺動脈圧および肺血管抵抗は、それぞれ低下傾向を示したが、有意差は認められなかった。つまり、左心系と右心系では左心系に血管拡張作用が強く現れている。また、左室仕事量、脈拍血圧積などは正常心よりも低下の程度が著しく、心筋酸素需要の著明な減少がみられる。実際、心筋酸素摂取率と心筋乳酸摂取率は有意差は示していないものの、正常心と異なり低下傾向を示した。心筋組織血流量は、3.0%セボフルレンにおける隣接部、健常部で有意な減少が見られた。さらに冠静脈洞乳酸/ピルビン酸は、有意ではないがむしろ低下した。このことにより、局所の心機能や心内膜下に特に強く影響を与えないものと思われる。しかし、虚血部においても吸入濃度依存性の心筋組織血流量の低下傾向がみられ、血圧の低下に対して、虚血部の心筋の血流を低下させ、虚血状態を増強させる可能性も否定できない。本実験では、冠動脈前下行枝を結紮しているが、犬の冠循環は個体差が少ないと言われている。左室後壁及び室中隔後部が左冠動脈によって栄養され、左冠血流量は全冠血流量の80~90%に達する。

右室からの静脈血の大部分は前心静脈を經由して直接右房へ注ぎ、左室及び室中隔からの静脈血は大部分冠静脈洞に流入する。このため採血された冠静脈洞の血液は左回旋枝からの血流が主で、虚血になっている左心室の心筋代謝、つまり、全体としての心機能を良く表すと考えられる。

虚血心についても同様に、イソフルレンの実験¹⁰⁾との比較では(表6)、冠静脈洞乳酸/ピルビン酸がイソフルレンでは有意に上昇しているのに対し、セボフルレンではむしろ低下傾向を示した。一方、イソフルレンでは心筋酸素摂取率の有意の低下がみられるが、セボフルレンではその低下はわずかで有意差はみられていない。

以上虚血心の結果をまとめると、セボフルレンでは吸入濃度依存性に循環抑制が現れるが、同時に心筋代謝も減少するため、吸入濃度に比例して心筋酸素需給バランスは良く保たれ、心筋虚血が増強しないことを示している。セボフルレンの循環系に関する多くの報告では、心拍数及び体血管抵抗に及ぼす効果は一定しておらず¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、対象動物や実験方法により異なる結果が報告されている。つまり侵害性痛覚刺激に対する、吸入麻酔薬の交感神経活動への抑制の程度は様々である。本実験では、測定前に侵害刺激が加えられ、交換神経活動が亢進した状態が避けられず、このような状況下では、血管運動中枢の抑制を介して吸入濃度依存性に血圧低下や、心拍数の低下が起こり易いといわれている¹⁶⁾。つまり、圧受容体反射能への抑制が強いため、正常心の実験では心拍数の減少が現れ、虚血心の実験では、心拍数は有意差を示さなかったが、減少が認められたものと考えられる。

セボフルレンを冠動脈疾患患者に使用した場合、冠循環への影響が他の吸入麻酔薬と同様に問題となる。犬で得られた報告では、冠灌流圧は吸入濃度依存性に低下¹³⁾し、冠血管抵抗も減少する¹³⁾¹⁴⁾といわれている。冠血流に影響する因子としては、吸入麻酔薬の直接的な冠血管への作用の他に、自律神経系、心筋代謝特に心筋酸素消費量などの内的因子、心室内圧や心室壁内圧などの血管外抵抗因子¹⁷⁾がある。セボフルレンには冠血管拡張作用があるといわれている¹³⁾。本実験で心筋組織血流量が吸入濃度依存性の低下を示し、平均動脈圧の低下率と比較した場合、正常心では

ほぼ同じ、虚血心では健常部ではむしろ低く、隣接部ではほぼ同じ、虚血部では高い値を示したことは、セボフルレンの冠拡張作用を、間接的に示している。つまり、ほとんど冠動脈が拡張された虚血部¹⁸⁾に対し、予備力がある健常部の冠血管拡張作用により、平均動脈圧の低下率より低い心筋組織血流量の低下が起こったものと思われる。またこの場合、coronary steal¹⁾²⁾³⁾の可能性がでてくる。著者らは、臨床例について、セボフルレンの循環動態に及ぼす影響を、肺動脈カテーテルを用いて検討した結果を報告している¹⁵⁾。犬の場合と同様、1.5%及び3.0%セボフルレン笑気麻酔では、平均動脈圧の有意な低下にもかかわらず、心拍数はほとんど変化を受けておらず、一回拍出量の吸入濃度依存性の減少は、本実験結果と変わらない。このため体血管抵抗は、本実験と異なり、吸入濃度依存性の減少を示した。肺循環に対しては、本実験では平均動脈圧低下に比例し心拍出量低下が見られるため、肺血管抵抗は変わらないが、臨床例では、平均肺動脈圧は変化がなく、肺動脈楔入圧の増加で心拍出量の低下分を相殺し、このため肺血管抵抗は変わらない。左室仕事量は両者とも有意に低下した。本実験では著者らの臨床例と異なり、吸入濃度依存性の心拍数の低下が認められたが、心拍数は冠血流に多大の影響を与える。臨床例に対してはこの点を考慮し、心筋抑制と同時に起こる後負荷の低下や心筋代謝の低下を考慮すれば、心筋酸素需給バランスは維持されるように思われる。いずれにしても、セボフルレン麻酔を、心予備力が少ない冠動脈疾患患者に適用する場合、注意深く行うことが大切である。

まとめ

- 1) 雑種成犬15頭を用い、正常心、及び虚血心についてセボフルレン笑気麻酔を行い、セボフルレンの循環動態ならびに心筋代謝に及ぼす影響を比較検討した。
- 2) 正常心においては吸入濃度依存性に心拍出量の低下がみられたが、体血管抵抗は変化しなかった。また心筋の酸素需給バランスは保たれた。
- 3) 虚血心においては、吸入濃度依存性に心拍出量の低下と体血管抵抗の低下がみられた。また心筋組織血流量は濃度依存性に虚血部ほど低下がみられたが、EVR及び心筋代謝からみて心

筋酸素自給バランスは保たれていた。

- 4) 本実験は，セボフルレンの冠動脈に対する直接的な影響は測定していないが，セボフルレンを虚血性心疾患患者に適応する場合，従来の吸入麻酔薬と同様に十分な監視が必要である。

稿を終えるにあたり，終始懇切な御指導と御校閲頂きました野村実講師，古谷幸雄教授，藤田昌雄教授に深謝いたします。また本研究にさいし御協力頂きました教室員各位，研究補助員の皆様に深く感謝致します。

参考文献

- 1) Becker, L. C.: Conditions for vasodilator-induced coronary steal in experimental myocardial ischemia. *Circulation* 57:1103~1110, 1978.
- 2) Reiz, S., Balfors, E., Saerenson, M. B., et al: Isoflurane; A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91~97, 1983.
- 3) 郷 律子, 北畑 洋: セボフルレン, イソフルレン, ハロセンの虚血心局所心筋血流量に及ぼす影響. *麻酔* 40: 224~235, 1991.
- 4) 内田康美: 冠循環異常時における神経循環調節の変化. *心臓* 9: 556~565, 1977.
- 5) 河手良一: 吸入麻酔薬の交感神経—副腎髄質機能に及ぼす影響. *自律神経* 25: 76~89, 1988.
- 6) Kazama, T., Ikeda, K.: The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. *Anesthesiology* 63:A17, 1985.
- 7) 風間富栄, 今村 聡, 由良正幸, ほか: 新しい吸入麻酔薬 Sevoflurane と Halothane, Isoflurane との比較—MAC, 導入時間—. *臨床薬理* 16: 271~272, 1985.
- 8) Katoh, T., Ikeda, K.: The minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 66:301~303, 1987.
- 9) Hoffman, J. I. E., Buckberg, G. D.: Regional myocardial ischemia: Causes, prediction and prevention. *Vasc Surg* 8:115~131, 1974.
- 10) 野村 実: 実験的心筋梗塞犬における, イソフルレン—笑気麻酔の循環動態ならびに心筋代謝に及ぼす影響. *循環制御* 11: 113~120, 1990.
- 11) 風間富栄, 今村 聡, 由良正幸, ほか: 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.
- 12) 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.
- 13) Akazawa, S., Shimizu, R., Kasuda, H., et al: Effects of sevoflurane on cardiovascular dynamics, coronary circulation and myocardial metabolism in dogs. *J Anesth* 2:227~241, 1988.
- 14) Kazama, T., Ikeda, K.: The comparative cardiovascular effects of sevoflurane with halothane and isoflurane. *J Anesth* 2:63~68, 1988.
- 15) 古谷幸雄, 三浦芳則, 野村 実, ほか: セボフルレン麻酔の循環動態に及ぼす影響. *臨床麻酔* 14: 473~476, 1990.
- 16) 永山 徹: セボフルレン麻酔におけるラット腎臓交感神経活動に及ぼす圧受容器の影響. *麻酔* 39: 210~218, 1990.
- 17) Snyder, R., Downey, J. M., Kirk, E. S.: The active and passive components of extravascular coronary resistance. *Cardiovasc Res* 9:161, 1975.
- 18) Kanatsuka, H., Lamping, K. G., Eastham, C. L., et al: Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. *Circulation Research* 66:389~396, 1990.

Effects of sevoflurane-nitrous oxide anesthesia on hemodynamics and myocardial metabolism in experimentally produced myocardial ischemia in dogs

Yoshinori Miura

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College, Tokyo 162 Japan

We investigated the effects of sevoflurane-nitrous oxide anesthesia on hemodynamics and myocardial metabolism in experimentally produced myocardial ischemia by ligation on the left anterior descending coronary artery in dogs.

In normal heart, sevoflurane produced a dose-related decrease in heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) and cardiac output (CO) but systemic vascular resistance (SVR) was unchanged. Left ventricular stroke work (LVSW) decreased and EVR (DRTI/TTI) was well maintained. Myocardial metabolism was unchanged. It was suggested that myocardial oxygen demand-supply was maintained.

In ischemic heart, like normal heart, sevoflurane produced a dose-related decrease in MAP and LVSW, but HR and CO did not decrease significantly. Consequently in concentration of 3%-sevoflurane. SVR was decreased. EVR, in concentration of 3%-sevoflurane, did not decreased significantly and myocardial metabolism was unchanged. In any case, myocardial oxygen demand-supply was maintained.

It is concluded that, in ischemic heart, changes of hemodynamics and myocardial metabolism during 1.5%-sevoflurane is minimum but there is a possibility to cause myocardial ischemia during 3%-sevoflurane.

Key words: sevoflurane, hemodynamics, myocardial metabolism, ischemic heart