

## 心筋虚血領域に与えるイソフルレンの影響

—熱画像法による解析—

石川 岳彦\*

## 要 旨

イヌの実験的心筋梗塞モデルにおいて、心筋虚血領域は熱画像上、心筋温低下領域として捕えらるることを利用し、揮発性吸入麻酔薬であるイソフルレンの心筋虚血におよぼす影響を検討した。イソフルレン麻酔により、熱画像上の心筋虚血領域は血圧低下と共に用量依存性に拡大した。熱画像上に捕えられた温度低下領域は、組織病理学的検索による虚血性変化の範囲と良く一致していた。同時に超小型水素イオン濃度測定プローブを心外膜下に刺入した結果でも、温度低下領域と心筋虚血に伴う心筋水素イオン濃度上昇は一致し、熱画像法による心筋虚血領域の評価は心筋虚血の研究法として有用であると考えられた。また、イソフルレン麻酔によって拡大した心筋虚血領域は、交換神経  $\alpha_1$  受容体作動薬であるフェニレフリンの投与による動脈血圧の上昇と共に縮小した。イソフルレン麻酔による心筋虚血領域の拡大は、動脈血圧維持により防止できると考えられた。

## 緒 言

近年、手術手技および麻酔を含めた術中管理法の進歩により、従来は外科的手術の対象ではなかった高齢者および冠動脈疾患などを合併する症例などに、手術適応は拡大されている。麻酔薬に関しては、従来から冠動脈疾患、虚血性心疾患に対する各種麻酔薬の影響が多く報告されており、その中でも揮発性吸入麻酔薬の作用は注目されている。吸入麻酔薬の中でもイソフルレンは心臓冠脈

に対して強い拡張作用を有し<sup>1)</sup>、虚血性心疾患を合併する患者の麻酔に有用であるとする報告のある<sup>2)</sup>一方、これがすでに存在する虚血部位の血流をさらに低下させる可能性のあることが示唆され<sup>3)</sup>、冠動脈盗流現象とも呼ばれている。

また、本研究で応用された熱画像法（サーモグラフィ）は、臨床医学において人体表面の血流の豊富な部位は皮膚表面温度が高く、血流の少ない部位は低いことを利用し、非接触的に人体の血流を評価する方法で、すでに広く臨床応用がされている<sup>4)</sup>。このサーモグラフィを心筋血流測定に用いて虚血評価に応用することにより、従来の方法では捕えきれなかったイソフルレンの心筋虚血領域に与える影響を非侵襲的、連続的に検討することが可能であることに着目した。そこで、イソフルレンが心筋虚血領域に与える影響を連続して定量的に評価するため、心筋熱画像情報を各種循環諸量および吸入麻酔薬濃度などとあわせ、コンピュータ処理する装置を考案した。

本研究の目的は、(1)心筋虚血評価法としてのサーモグラフィの有用性、(2)イソフルレン麻酔が心筋虚血部位に及ぼす影響の定量的評価の2点である。

## 対象と方法

7-14 kg のイヌ25頭を使用した。ケタミン 100-150 mg を筋肉内投与に続いて、サイアミラルール 15 mg/kg 静脈内投与による麻酔導入を行った。経口の気管内挿管後にベクロニウム 0.4 mg/kg を筋肉内投与し、人工呼吸器 (Servo 900C, Siemens-Elcoma, Sweden) にて調節呼吸とした。動脈血ガス分析装置 (ABL-2, Radiometer,

\*北海道大学医学部麻酔学講座

Denmark) および呼気ガス分析装置 (5250RGM, Ohmeda, USA) により, 動脈血炭酸ガス分圧を 35-40 mmHg に維持するように換気量を設定した. 同時に動脈血酸素分圧および動脈血水素イオン濃度が正常範囲内にあることを確認した. 体温は食道内プローブを用いて循環監視装置 (Bio View 2F37, 日本光電) 内蔵の電子体温計にて持続測定し, 実験中は体温変化を生じないよう留意した.

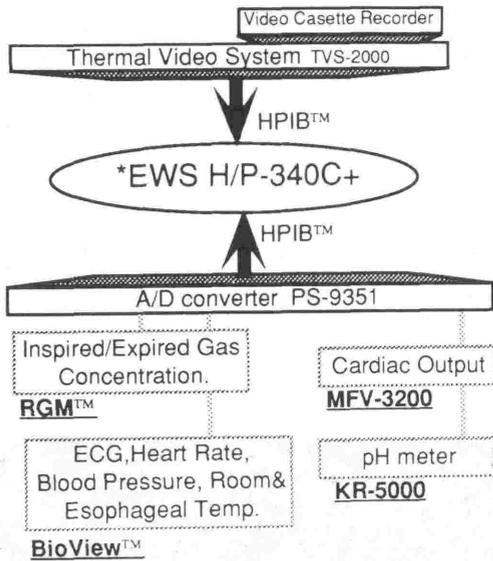
麻酔は半閉鎖回路を用いて酸素50%, 窒素50%で維持し, 吸入麻酔薬投与中にも同濃度の空気を使用した. 麻酔維持に使用されたイソフルレンの濃度は呼気ガス分析装置にて連続的に測定し, 記録した. 呼吸回路には吸気加温装置 (Fisher-Pikel, New Zealand) を通して加温し, 人工呼吸による体温低下を防止した. 右大腿動脈より 6 Fr カテーテルを刺入し, ディスポーザブル圧トランスデューサ (Baxter, USA) を介して動脈血圧を観血的に連続測定した. 右大腿静脈に 6 Fr カテーテルを留置し, 輸液および薬物の投与に供した. 輸液は細胞外液補充液として, 乳酸加リンゲル液を 5 ml/kg/hr の速度で輸注した. また体表面から心電図 (II誘導) を記録した. 外科的侵襲による循環動態の変動を軽減する目的で, 1%リドカイン 5 ml を用いて左肋間神経ブロックを施行した後に左開胸した. 開胸後上行大動脈起始部に直径 12 mm の電磁血流計 (MFV-3200, 日本光電) を装着し, 心拍出量を持続的に測定, 記録した. 左冠動脈前下行枝あるいは対角枝を心外膜および心筋組織により剥離し, 結紮による急性心筋梗塞モデルを作成した. イソフルレンのイヌにおける最小肺胞濃度 (minimum alveolar concentration: MAC) は 1.2% とした<sup>5)</sup>. 1 MAC の呼気終末イソフルレン濃度にて循環動態の安定を得た後, 三脚に固定したサーモグラフィ撮影装置 (サーモカメラ) を露出されたイヌの心臓から約 30 cm の高さに設置した. サーモグラフィの撮影には室温および室内の風の影響を強く受けると考えられたので, 実験室内に空調機を設置して室温を 22°C 前後に調節し, 同時に空調機から吹き出す風および実験者の操作に起因する風が, サーモカメラと露出された心臓に影響を与えないように周囲を包囲した.

熱画像 (サーモグラム) の撮影にはサーモグラ

フィビデオ装置 (TVS-2000ME, 日本アビオニクス) を使用した. 得られたサーモグラムは後述の方法でコンピュータに入力すると同時にビデオテープレコーダ (HRS5250, Victor) に記録し, 後の解析に利用した. 撮影は毎秒30枚の実時間法で行い, 連続する128枚のサーモグラムを平均した. 画像分解能は横256画素, 縦100画素で1画素は256譜調で表現した. 温度分解能は 0.01°C とし, 放射率は1.00と設定した. 開胸に露出された心臓から約 30 cm の距離で心臓をほぼ撮影器の視野全域に捕らえられた. サーモグラム上では最低温が黒, 温度が上昇するに従い青, 緑, 黄色, 橙色, 赤, 最高温部は白とした. 冠動脈結紮に伴う急性心筋虚血領域はサーモグラム上低温領域として明瞭に観察することができたので, この温度低下領域を Thermographically Determined Myocardial Ischemic Area (以下 TDMIA) とし, この面積の変化から心筋虚血領域の変化を求めた.

サーモグラフィ装置からの画像信号は, アナログデジタル変換器を介してデジタル変換された心筋水素イオン濃度測定器, 循環監視装置および気管内チューブに接続された麻酔薬濃度測定器の測定値と共に, 高速の HPIB™ インターフェイスを介してコンピュータ (HP-9000 シリーズ340C +型, Hewlett-Packard, USA) に実時間で入力した. 各種循環諸量, イヌの食道温, 室温, イソフルレン濃度, 心筋水素イオン濃度および TDMIA がコンピュータの電子管表示装置に連続的に出力されるようにコンピュータのハードウェアおよびソフトウェアを構築した (Fig. 1). TDMIA 面積は, コンピュータに取り込んだサーモグラム情報から TDMIA を囲む等温線をソフトウェアで追跡作成し, この等温線で囲まれる部分の面積として求めた. 心拍数, 動脈血圧, 心拍出量, 吸入麻酔薬濃度, TDMIA などの測定値は, コンピュータの表示装置にトレンド表示されると同時に磁気記録装置にも保存し, 後の解析に供した. TDMIA の計算にあたっては, 冠動脈結紮に用いた結紮糸または鉗子などの人工物は含まれないよう留意した. また, 心臓が呼吸性に大きく移動し, TDMIA 計算値に変動をきたした場合には 30秒毎の TDMIA の平均値を求めた.

実験は, 25頭のイヌを以下の3群に分けて行った.



**Fig. 1** Block Diagram of TDMIA Analyzer. The thermal data are fed into the computer via HPIB™ interface, combined with the hemodynamic variable and isoflurane concentration.

### 実験 1—長時間の冠動脈結紮によるサーモグラム変化

イヌ 4 頭を使用した。6 時間以上にわたる冠動脈の結紮がサーモグラム上どのように撮影されるのかに関して報告がないため、実験 3 への対照として、冠動脈を結紮して急性心筋虚血を作成したまま 1 MAC のイソフルレン濃度で維持し、8 時間にわたって一時間毎に平均血圧、心拍数、心拍出量、呼気終末イソフルレン濃度、食道温および TDMIA の経時変化を観察した。統計学的検定には一元の Repeated measures ANOVA を用い、 $p < 0.05$  を推計学的に有意とした。実験終了後、ただちに心臓を摘出して 10%ホルムアルデヒド水溶液で 48 時間固定した後、虚血領域周辺の病理組織学的標本を作成し、TDMIA 領域と微視的組織変性の範囲を比較した。切片は動脈結紮部から結紮され冠動脈と直角に約 5 mm の間隔で心尖部に向かって切り出し、5 枚から 6 枚の顕微鏡標本を作成した。病理組織学的検索には、ヘマトキシリンエオジン染色とマッソン染色を用いた。

### 実験 2—冠動脈結紮による急性心筋虚血の水素

### イオン濃度の変化

イヌ 4 頭を使用した。冠動脈結紮による心筋虚血の影響を心筋酸素受給バランスの障害から検討するため、心筋虚血部の水素イオン濃度の変化を測定した。測定した結果は、TDMIA 変化と比較して記録した。冠動脈結紮した後に TDMIA 中心部および辺縁部の 2 点で、心筋水素イオン濃度変化を記録した。さらにイソフルレン濃度の変化させ、TDMIA が拡大あるいは縮小した場合の、温度低下領域の中心部と辺縁部の水素イオン濃度変化の差を観察した。

心筋水素イオン濃度の測定は、小型局所水素イオン濃度測定器 (KR-5000, 日本光電) に超小型プローブ (PH-2135, 日本光電) を接続して行った。標準校正溶液により二点校正を行った後、超小型プローブを目的とする心外膜下に刺入し、連続的に測定した。心筋水素イオン濃度は TDMIA の中心部および周辺部で測定した。虚血領域中心部の変化は、冠動脈の結紮によって生じると予想される虚血中心部にプローブを刺入し、虚血作成前、作成後および実験操作中に連続測定した。測定は 10 分から 15 分経過し、水素イオン濃度測定器の値が安定した後に記録した。さらに、プローブを TDMIA の中心部に保持したままイソフルレン濃度を変化させ、TDMIA が変化した際の水素イオン濃度の変化も記録した。一方、辺縁部の変化は、TDMIA と正常心筋温領域の境界心外膜下にプローブを刺入して測定した。中心部と同様にイソフルレン濃度を変化させ、TDMIA が拡大あるいは縮小した時点の水素イオン濃度の変化を記録し、TDMIA の拡大あるいは縮小との相関を求めた。統計学的検定には Spearman の順位相関係数を用い、 $p < 0.05$  を推計学的に有意と判定した。

### 実験 3—イソフルレン濃度の変化による血行動態および心筋温度低下領域の変化

イヌ 17 頭を使用した。異なるイソフルレン投与による TDMIA の変化を血行動態の変化と同時に観察した。開胸してサーモカメラの設置が終了した後、呼気終末イソフルレン濃度 1 MAC にて循環動態および TDMIA が安定した状態で対照値を得た。イソフルレン濃度を 0.5 MAC, 1.0 MAC, 1.5 MAC, 2.0 MAC, 2.5 MAC に変化させ、心拍数、平均動脈圧、心拍出量、食道温、TDMIA の値を測定した。また、2 MAC のイソ

フルレン濃度にてフェニレフリンを 2 μg/kg 静注し、動脈血圧を上昇させた時の TDMIA を観察した。TDMIA はイソフルレン 1 MAC における値を100%と決め、対照値とした。得られた値は平均±標準偏差で表し、統計学的検定には一元の Repeated measures ANOVA を用いて p<0.05 を推計学的に有意と判定した。また、平均動脈圧と TDMIA の相関を検討した。これには Spearman の順位相関係数を使用し、p<0.05 を推計学的に有意と判定した。

結 果

3 群の実験群すべてにおいて冠動脈結紮によりその冠動脈の灌流領域と思われる部位は暗赤色に変色した。変色した部位は心筋壁の運動性の低下が肉眼的に確認された。

実験 1

TDMIA は冠動脈結紮数分後により明らかに認められ、しだいに拡大した。約 5 分後にはほぼ安定したので、このときの TDMIA に100%とし、対照値とした。8 時間の実験中、平均動脈圧心拍数、心拍出量、食道温、TDMIA に有意な変化は認められなかった (Fig. 2, Table 1)。

実験終了後摘出した心臓には、8 時間に及ぶ冠動脈結紮の結果、冠動脈結紮部から末梢にかけて、肉眼的に心筋表面に長径 2.4 cm、短径 2.1 cm の不整な楕円形に暗褐色の色調の変化を認めた。(Fig. 3)。他の 2 頭のイヌの心臓にも同様の所見が認められた。

光学顕微鏡による検討では、ヘマトキシリンエオジン染色にて、心外膜直下に心筋細胞の核の不

均一化および好酸性変化像が心筋の 5 層から厚いところでは10層以上もわたって細胞質の萎縮が観察された。好酸性変化の強いものでは心筋細胞の横紋が失われていた (Fig. 4A)。心筋細胞は、心外膜から心内膜に至るまで斑状に細胞の横紋が失われ、核は小さく濃縮していた。心筋は心外膜から心内膜にかけて広範囲に、不規則な斑状の変性像を示していた。また、強拡大では心外膜直下の好酸性増加部分に、好中球などの多核白血球およびリンパ球を含む炎症性細胞の浸潤像を認めた (Fig. 4B)。マッソン染色ではヘマトキシリンエオ

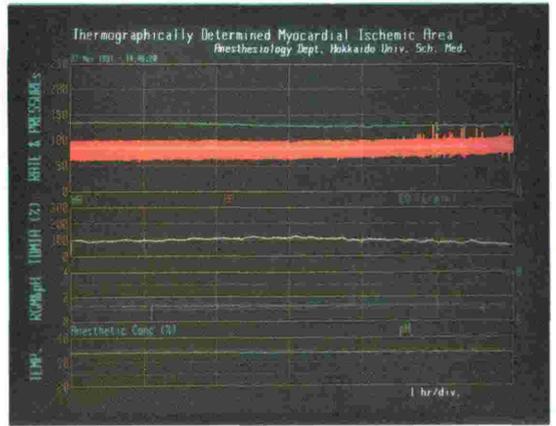
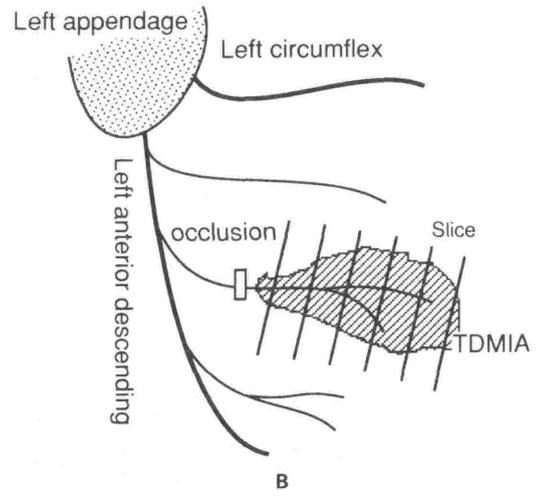
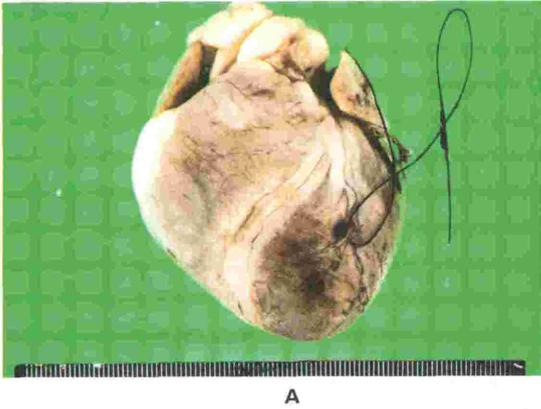


Fig. 2 Computer display  
The computer display integrates the current change of TDMIA, the hemodynamics, esophageal/ambient temperatures and isoflurane concentration. This demonstrates the stability of TDMIA during 8 hours of 1 MAC isoflurane anesthesia.

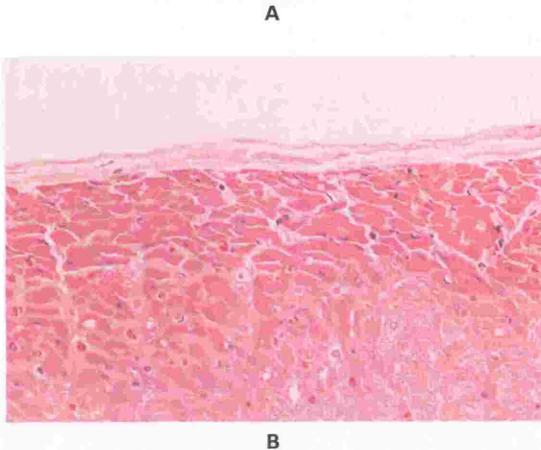
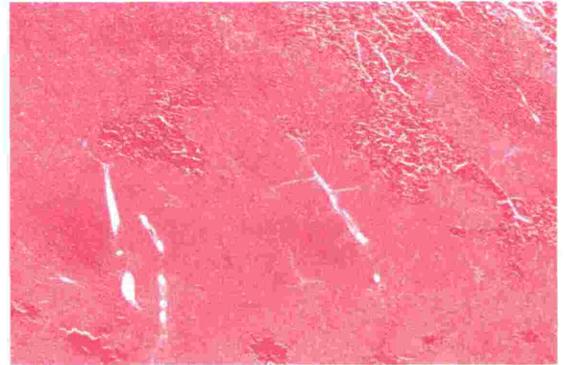
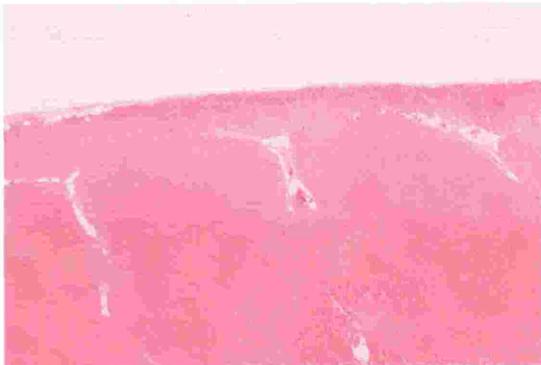
Table 1 Physiological Variable and TDMIA during 8 hours of 1 MAC Isoflurane Anesthesia.

		Elapsed Time (hr)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
HR	bpm	123±24.6	118±22.1	122±19.2	119±27.3	115±21.5	114±21.5	112±28.4	115±21.3
mBP	mmHg	111±12.7	106±15.7	107±8.1	113±11.6	112±10.3	118±13.8	111±6.5	110±7.1
CO	L/min	0.82±0.15	0.82±0.15	0.77±0.13	0.79±0.14	0.80±0.11	0.76±0.11	0.80±0.11	0.77±0.13
TDMIA	%	97.5±5.0	102±10.5	111±10.9	107±24.0	94.8±4.5	99.7±9.3	107±26.7	105±12.7
ISO <sub>ET</sub>	%	1.14±0.10	1.19±0.08	1.16±0.06	1.12±0.06	1.16±0.08	1.12±0.05	1.15±0.05	1.15±0.04
T <sub>ESO</sub>	°C	37.7±0.57	37.6±0.54	37.6±0.59	37.5±0.42	37.6±0.46	37.7±0.43	36.0±1.84	36.8±1.01

HR; heart rate, mBP; mean arterial blood pressure, CO; cardiac output, TDMIA; thermographically determined myocardial ischemic area, ISO<sub>ET</sub>; end-expiratory isoflurane concentration, T<sub>ESO</sub>; esophageal temperature. Mean±S. D., n=4



**Fig. 3** Pericardial color change after the experiment (A). The ventricles were cut right-angled to the occluded artery into 4 mm thick slices (B) for the histopathological examination.



**Fig. 4** Representative histopathological findings around TDMIA.

Eosinophilic layer is recognized beneath the pericardium coincidentally with TDMIA (A=hematoxylin and eosin; original magnification×10). Atrophy of the cell body and the infiltrated inflammatory cells are observed (B=hematoxyline and eosin; original magnification×100). The patchiness of the staining is identified in the transmural myocardium below TDMIA (C=Masson; original magnification×40).

ジン染色における変性部位と一致して、心外膜下に心筋繊維の萎縮および強い赤染性を認めた。心筋線維の萎縮は心外膜の変性部の下部から心内膜

まで不規則斑状に存在した (Fig. 4C).

**実験 2**

虚血領域中心部の心外膜直下に刺入されたプ

ローブにて測定された水素イオン濃度は、虚血前の  $7.10 \pm 0.05$  pH 単位 (平均値±標準偏差) から冠動脈結紮後5分後には  $6.87 \pm 0.09$  pH 単位へと減少した。この値は6時間後の実験終了までほぼ一定であった。一方、TDMIA と正常心筋領域の境界の水素イオン濃度はイソフルレン 1 MAC で  $7.06 \pm 0.04$  pH 単位であったが、イソフルレン濃度上昇による TDMIA の拡大により徐々に低下し、プローブが TDMIA に完全に含まれる状態では  $6.79 \pm 0.09$  pH 単位となった。イソフルレン濃度の低下により TDMIA が縮小することに伴い、水素イオン濃度は再び上昇した。TDMIA と水素イオン濃度 (pH 単位) の間には、負の有意な相関 ( $r = -0.8, p < 0.01$ ) を認めた (Fig. 5)。

実験 3

冠動脈結紮により数分後には TDMIA が明らかに観察され、約5分で安定した。イソフルレン濃度の変化により、TDMIA は速やかに変化した (Fig. 6)。TDMIA の測定はコンピュータに表示された値が十分安定したと判断された時点で行った。

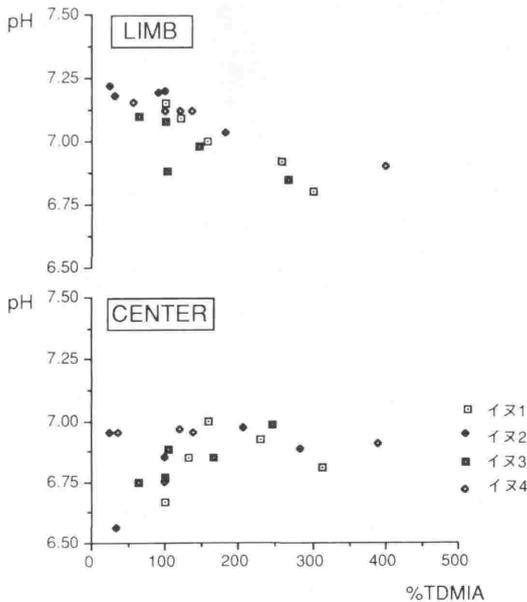


Fig. 5 Correlation between the size of TDMIA and myocardial pH. At the limb of TDMIA, the size of TDMIA and pH have the significant negative correlation ( $p < 0.01$ ), whereas no significant correlation at the center of TDMIA.

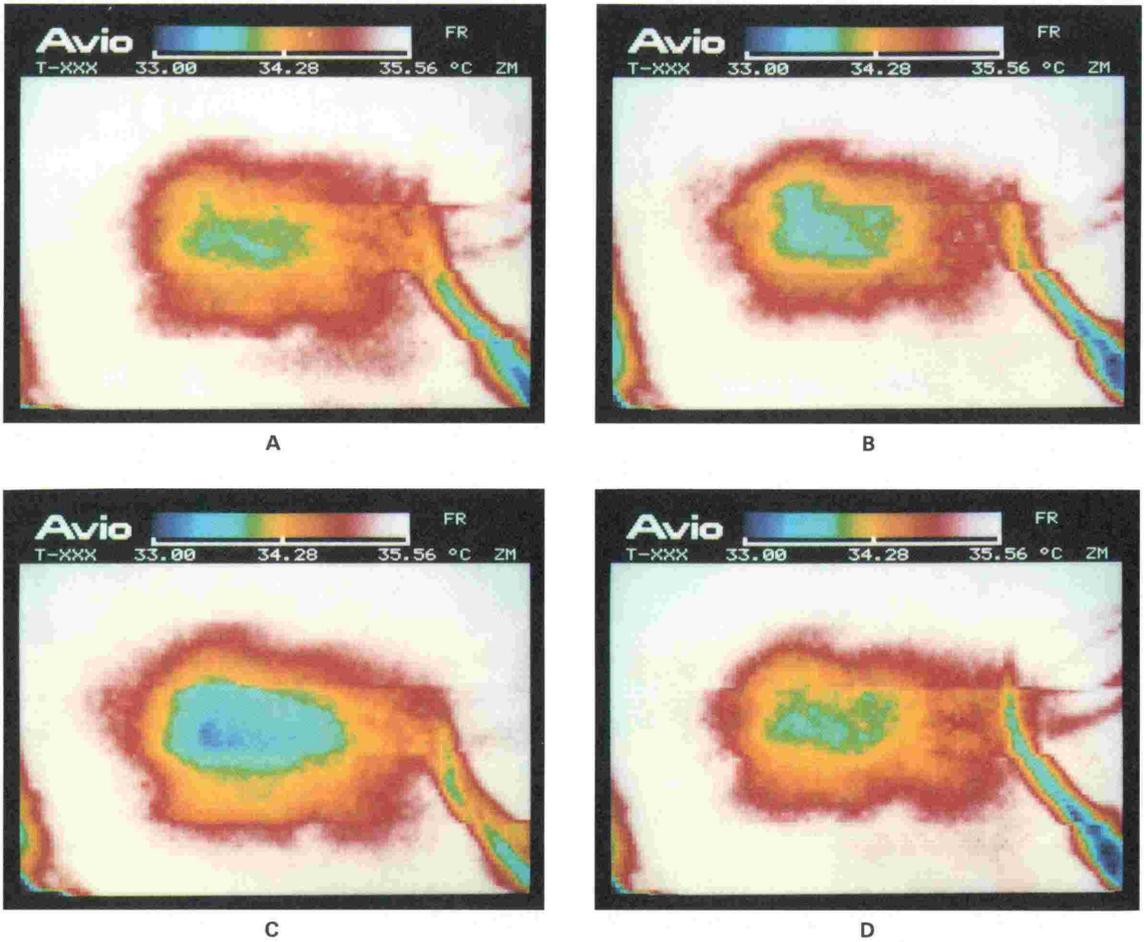
TDMIA はイソフルレン濃度の上昇に伴って拡大し、2.5 MAC で対照値の  $304 \pm 56.9\%$  を示した。心拍数はイソフルレン 1.5 MAC では対照と有意差を認めなかったが、他の濃度では有意に濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与では有意差はなかった。平均動脈圧はイソフルレンの濃度依存性に有意に低下した。フェニレフリン投与により、イソフルレン 1 MAC の平均動脈圧に上昇した。心拍出量は 0.5 MAC と対照の間に有意差がなかったが、他の濃度では濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与前後で有意な差はなかった。TDMIA はイソフルレンの濃度依存性に優位に拡大したが、フェニレフリン投与により対照値まで縮小した (Table 2)。TDMIA の大きさと平均動脈圧変化の間には正の相関を認めた ( $r = 0.89, p < 0.05$ ) (Fig. 7)。

考察

実験 1—長時間の結紮と TDMIA および病理所見

TDMIA は一定のイソフルレン濃度、循環動態および体温のもとでは、ほぼ一定に維持された。このことから、実験 3 におけるサーモグラム上に観察された TDMIA の変化は時間経過による影響を除外できると考えられた。

約 8 時間の結紮の結果生じた病理組織学的変化に、心筋梗塞の極めて早期の所見を認めた。ヘマトキシリンエオジン染色標本にて心外膜直下に広範囲に認められた心筋細胞の萎縮は、心筋細胞の 5 から 10 層と表在性であったが、その広がりにはほぼ TDMIA の範囲と一致しており、TDMIA は虚血によって障害された心筋細胞の領域を反映すると考えられた。TDMIA 下の心筋内部に観察された心内膜下にまでおよぶ不規則斑状の心筋細胞の障害は、イヌの発達した冠動脈側副血行路が TDMIA の周囲から TDMIA 内部に血流をわずかながらも維持していたためと思われる。マッソン染色による標本ではヘマトキシリンエオジン染色で観察された心外膜直下部分と一致して、心筋細胞が濃く赤染しており、心筋梗塞によって生じた心筋が壊死にいたる初期段階にあることを示唆していた。心内膜下に至る心筋内部にもヘマトキシリンエオジン染色と同様に不規則斑状な濃い赤染性を示す部分を認め、壊死に陥った細胞が線維



**Fig. 6** Representative TDMIA change  
 Well-defined TDMIA due to the occlusion of coronary artery is easily identified and established as control (A=1 MAC). Isoflurane increased the size of TDMIA dose-dependently (B=1.5 MAC, C=2.0 MAC). Intravenous phenylephrine and increased blood pressure remarkably reduced the size of TDMIA (D=2 MAC+phenylephrine).

**Table 2** Hemodynamics and TDMIA Changes in Various Isoflurane Concentrations

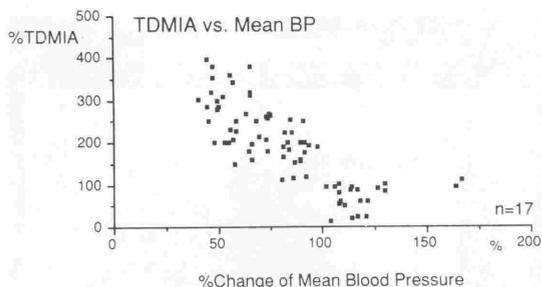
		Isoflurane Concentration (MAC)					
		0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	2.0+phenylephrine
HR	bpm	155±29.7*	148±31.2	142±27.8	132±27.8*	116±20.7*	120±16.0*
mBP	mmHg	124±16.1*	104±18.2	89.4±17.1*	69.6±15.4*	55.6±5.9*	103±17.7
CO	L/min	1.05±0.21*	0.98±0.20	0.85±0.17*	0.74±0.14*	0.62±0.14*	0.72±0.11*
TDMIA	%	66.7±30.7*	100	171±48.4*	219±43.7*	304±56.9*	119±43.9

HR; heart rate, mBP; mean arterial blood pressure, CO; cardiac output, TDMIA; ther-  
 mographically determined myocardial ischemic area. Mean±S. D., n=17

\* significant versus control (p<0.05).

に置き換えられる極めて初期の段階にあると考えられた。

一部の個体でこのような不規則斑状な心筋細胞の壊死を示す例は、酵素染色法を用いて6時間以



**Fig. 7** Correlation between TDMIA and mean arterial blood pressure.

There was significant correlation between the size of TDMIA and mean arterial blood pressure ( $p < 0.05$ )

内の超急性心筋虚血による組織変性を検出する方法でも報告されている<sup>6)</sup>。これらの不規則な斑状の心筋細胞壊死は時間経過と共に進行し、24時間後にはほぼ均一な壊死組織に置き換えられるとしており、本研究で観察された不規則斑状の変性は総じて広範囲な虚血性変化を示すと思われた。

### 実験2—TDMIA と心筋 pH

虚血にともなって心筋がアシドーシスに傾くことは広く知られ、心筋に対する冠動脈を介した酸素供給と心筋酸素消費量のバランスの指標として用いられる<sup>7), 8)</sup>。一方、TDMIA 変化は温度変化を示し、それ単独では血流の変化の指標に過ぎない。心筋虚血の改善とは心筋への酸素供給が需要を満たすことと考えられるので、TDMIA の縮小あるいは拡大が組織における虚血を改善あるいは増悪を意味するとするには、水素イオン濃度の検討が重要と考えられる。

実験2の結果から、TDMIA の中心部の水素イオン濃度はイソフルレンおよび循環動態の変化にもかかわらず、ほぼ一定であったことから、TDMIA 中心部は循環動態の影響を受けず、虚血状態は変化しなかったと考えられる。一方、TDMIA 周辺部は TDMIA の拡大あるいは縮小と相関して、心筋水素イオン濃度は上昇あるいは下降した。このことから TDMIA の変化は、心筋虚血の改善および増悪の重要な指標として把握されることが裏付けられた。

### 実験3—イソフルレン濃度と TDMIA 変化

冠動脈は実験を通して完全に遮断されているので、TDMIA の拡大あるいは縮小は側副血行路を

介した TDMIA 内部への血流量の反映と考えられる。イソフルレンは強力な冠動脈の拡張作用を有するとされ、この拡張作用が虚血性心疾患を有する患者の麻酔に好都合とする報告もあるが<sup>2)</sup>、今回の結果ではイソフルレン濃度の上昇に伴って TDMIA が拡大し、急性心筋虚血が増悪していることが示唆された。イソフルレン濃度の上昇により、心拍数は減少し、平均動脈圧は低下したが、拡大した TDMIA はフェニレフリン投与による動脈血圧の回復に伴って、速やかに縮小した。このことから、急性心筋虚血領域に対して、虚血領域を保護する目的で側副血行路を介した血流および酸素供給を増加させるためには、イソフルレンの冠動脈拡張作用を期待するよりもむしろ動脈血圧の維持がより重要であると思われた。

### イソフルレンの冠動脈拡張作用

本研究の対象としたイソフルレンは従来頻用されてきたエンフルレンの光学異性体であり、他の吸入麻酔薬に比較して低い体内代謝率を示すとされ、肝機能に与える影響も少ないなどの利点を有する<sup>9)</sup>。イソフルレンは強力な血管平滑筋弛緩作用、とくに冠動脈に対する強力な拡張作用を持つことが知られ<sup>1), 10)</sup>、虚血性心疾患を合併する患者のイソフルレン麻酔に対する是非が議論された<sup>11)</sup>。イソフルレンの持つ冠動脈拡張作用が主に末梢の細い冠動脈に作用し、同時に動脈血圧の変化に対する冠動脈の自律的調節が失われる結果、すでに存在する冠動脈狭窄部への血流を減じ、心筋虚血を悪化させるとの報告<sup>12)-15)</sup> もあり、これまで数多くの議論がある<sup>16)-20)</sup>。

イソフルレンは末梢動脈平滑筋に対して強い拡張作用と比較的軽度な心筋抑制を有し、動脈血圧は低下するが心拍数の増加があるために心拍出量の減少は軽度である<sup>21)</sup>。本研究の結果から、イソフルレン麻酔による心拍数の増加と冠動脈の自律的血流調節低下により心筋虚血増悪は、動脈血圧の維持で防止できると判断された。

### サーモグラフィによる心筋虚血領域評価の特徴

虚血心筋に対する研究を行うにあたって、従来から(1)循環動態の変化による評価、(2)虚血に伴う代謝<sup>22)</sup> および虚血性細胞変性に伴う逸脱酵素による評価<sup>23)</sup>、(3)病理組織学的心筋細胞変性による評価<sup>24), 25)</sup>、(4)機械的歪率計を用いた機械的な心筋収縮能の計測などがあり、最近では心筋の高エネ

ルギーリン酸を核磁気共鳴法 (NMR) によって実時間で評価する方法も報告されている<sup>26)</sup>。しかしながら、これらの方法の多くは心筋の損傷あるいは破壊を伴い、種類および濃度の異なる吸入麻酔薬の投与下での心筋虚血を連続的に評価するには適切ではないと考えられる。

サーモグラフィは物体の表面温度を測定する方法のひとつである。医学分野では主に皮膚表面温度の測定に広く用いられ、皮下血流の豊富な部位は高温となり、逆に欠乏域は低温となることを利用し、四肢および末梢循環障害の診断および治療効果の指標として臨床応用されている。サーモグラフィによる血流評価法の利点として、(1)血流の変化をほぼ実時間で連続的に評価できること、(2)虚血部位の変化を画像として2次元的な計測が可能であること、(3)評価が非破壊かつ非侵襲的であり、同一の実験標本に対し、対照を同一の実験標本において設定できるなど、複数回の実験を反復可能なこと、(4)本研究における TDMIA のような局所の血流低下による温度低下部位の面積を計算することにより、血流に影響を与える各種の薬物の効果を定量的に評価できる、などが挙げられる。

TDMIA は局所の血流の多寡に加え、体温や周囲環境の影響を受ける (Table 3)。従来、心筋虚血をサーモグラフィで捕えた報告では、これらの因子のなかで心筋の収縮運動に伴って産生される熱について触れているものはない<sup>25), 27)-29)</sup>。本研究で観察された TDMIA は、冠動脈結紮による冠血流からの熱供給の低下と虚血に伴う心筋収縮代謝の低下による心筋自体の熱の産生の低下も、重畳して観察しているものと予想される。しかし、冠動脈結紮の解除により十秒以内に TDMIA が

縮小消失することから、TDMIA変化は冠動脈血流の大きな影響のもとにあると考えられ、心筋自体の熱産生が TDMIA 変化に与える影響は無視できると思われた。

このサーモグラフィによる心筋の撮影は、TDMIA として温度変化を 0.01°C から 0.05°C と非常に狭い範囲を高感度に捕える必要があり、周囲環境特に室温変化および風による大きな影響を防止するために細心の注意が必要であった。また、冠動脈の剥離および結紮に伴う心表面の出血は心表面から水分が蒸発する際に、気化熱として心筋を冷却してサーモグラム上にアーティファクトを生じるため、実験にあたっては厳密な止血操作が必要であった。

#### 従来のサーモグラフィによる心筋虚血評価

虚血心筋をサーモグラフィで観察した報告は1971年以降散見される<sup>30)</sup>が、論文中には利用したサーモカメラの性能などは詳しく触れられておらず不明である。しかしながら、当時の技術を考慮すれば、拍動する心臓を実時間で接写して明瞭に投影することは困難であったものと推測される。

本研究に用いられたサーモグラフィ装置の大きな特色に、超高速撮影が可能であること、および外部インターフェイスを介してコンピュータと情報の交換が可能である点が挙げられる。本研究のようにコンピュータを用いて心筋虚血領域の連続評価が可能となったのは、このインターフェイスを介してコンピュータに情報を高速に転送できたことによる。血行動態および吸入麻酔薬濃度の連続測定と統合した本測定法の応用により、従来の報告に見られるような間欠的で静止的なサーモグラフィと、手動的な低温領域の面積測定の繰り返しによる解析と比較して、より具体的な情報の収集と解析が可能であった。

#### 他の心筋虚血領域評価法

冠動脈結紮による実験の急性心筋虚血モデルにて、虚血部の心外心電図の ST 上昇および実験終了後の心筋 CPK の上昇から検討した例<sup>31)</sup>では、メトキサミン投与による動脈血圧上昇、高頻度の電氣的ペーシングによる心拍数増加、イソプロテレノール、強心配糖体などの心筋酸素需要を増加させる薬物は、結果として虚血部の ST 上昇をさらに増大させ、心筋障害の指標としての CPK も有意に増加させた。一方、プロプラノロールは心

Table 3 Thermogram Modifiers

Increases	
	Pericardial blood flow
	Blood temperature
	Metabolic heart production by myocardial contraction
Decreases	
	Difference between myocardial and ambient temperatures
	Hemorrhage on the pericardium
	Wind

筋酵素需要を低下させ、動脈血圧の上昇は心筋酸素供給を増加させることからそれぞれ虚血領域を保護したと報告されている<sup>31)</sup>。本研究では、イソフルレン濃度の上昇に伴って動脈血圧の低下と虚血領域が拡大が認められた。しかし、フェニレフリン投与による動脈血圧の上昇により TDMIA がすみやかに縮小したことから、この報告を裏付ける結果を得た。

心外膜心電図 ST 部分の変化によるこの方法では虚血の評価点が有限個に限られるため、虚血領域を面積の変化として追跡することは困難であったと考えられる。したがって TDMIA 変化を利用した本研究は、急性心筋虚血、周辺部の血流増加および心筋酸素受給バランスの改善をより直接的に解析できたものと考えられる。

#### 臨床への応用

今後、サーモグラフィによる心筋虚血領域の評価は麻酔および外科領域で冠動脈疾患を有する患者のモニタリングのひとつとして有用となる可能性を持っている。しかし、サーモグラフィによる心筋虚血評価は心臓自体をサーモカメラで撮影する必要があり、手術中でしかも心臓を露出して観察できる胸部大血管および心臓手術への応用に限られると予想される。周囲環境および出血に大きく影響されるため定量的な評価は困難を伴うと思われるが、測定が非侵襲的および連続的に行われ、拍動する心臓を実時間で評価可能という特長は他の測定法では得ることは難しい。臨床応用にあたっては前述の出血などによるアーティファクトなど考慮すべき点は多々あるが、術中のモニタリングの方法のひとつとして検討に値すると思われた。

#### 結 語

- (1) イソフルレン麻酔により心筋虚血領域は用量依存性に拡大した。
- (2) イソフルレン麻酔によってもたらされる心筋虚血領域の拡大は、フェニレフリンの投与で動脈血圧を維持することで防止できた。
- (3) サーモグラフィは心筋虚血の研究に有用である。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました北海道大学医学部麻酔学講座・劔物 修教

授に深甚なる謝意を捧げます。心筋組織病理学のご指導をいただいた本学病理学講座第二の藤岡保範助教授、安念和哉大学院生に深謝いたします。また、本研究に際し終始ご協力いただいた文部技官石川勝清氏ならびに麻酔学講座の諸兄に感謝いたします。

なお本稿の一部は第12回日本循環制御医学会総会(1991年、東京)にて発表した。

#### 参 考 文 献

- 1) Reiz, S., Bålfors, E., Sørensen, V. et al.: Isoflurane—a powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59:91-97, 1983.
- 2) Freadman, B., Chritian C., Hamm, D. et al.: Isoflurane and myocardial protection, abstract. *Anesthesiology* 59(suppl.):A25, 1983.
- 3) Buffington, C., Romson, J., Levine, A. et al.: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66:280-292, 1987.
- 4) 渥見和彦: 医用サーモグラフィ序説, 医用サーモグラフィ. 日本サーモグラフィ学会, 中山書店, 東京, 3-10頁, 1984年.
- 5) Steffey, E. P., Howland, D. jr.: Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 38:1833-1837, 1977.
- 6) Fishbein, M., Meerbaum, S., Rit J.: Early phase acute myocardial infarct size quantification: Validation of the triphenyl tetrazolium chloride tissue enzyme staining technique. *Am Heart J* 5: 593-600, 1981.
- 7) Ichihara, K., Abiko, Y.: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial pH in ischemic heart. *J Pharmacol Exp Ther* 222:720-725, 1982.
- 8) Abiko, Y., Ichihara, K., Sasaki, K.: Myocardial pH: a useful indicator for evaluation of antianginal drugs. *Trends Pharmacol Sci* 513-517, 1984.
- 9) Eger, EI. II.: Isoflurane: A review. *Anesthesiology* 55:559-576, 1981.
- 10) Cristal, G. J., Kim, S. J., Czinn, E. A. et al.: Intracoronary isoflurane causes marked vasodilation in canine hearts. *Anesthesiology* 74:757-765, 1991.
- 11) Becker, L. C.: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? *Anesthesiology* 66:259-261, 1987.
- 12) Hatano, Y., Nakamura, K., Yakushiji, T. et al.: Comparison of the direct effects of halothane and isoflurane on large and small coronary arteries isolated from dogs. *Anesthesiology* 73:513-517, 1990.
- 13) Sill, J. C., Bove, A. A., Nugent, M. et al.: Effects

- of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 66: 273-279, 1987.
- 14) Priebe, H. J., Foex, P.: Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 66: 293-300, 1987.
  - 15) Takekawa, S., Traber, K., Hantler, C. et al.: Effects of isoflurane on myocardial blood flow, function, and oxygen consumption in the presence of critical coronary stenosis in dogs. *Anesth Analg* 66:1073-1082, 1987.
  - 16) Merin, R. G.: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? Another view I. *Anesthesiology* 67:284-286, 1987.
  - 17) Hamilton, W. K.: Is isoflurane dangerous for the patient with coronary disease? Another view II. *Anesthesiology* 67:286, 1987.
  - 18) Abramowitz, J.: isoflurane dangerous for the patient with coronary artery disease? Another view III. *Anesthesiology* 67:286-287, 1987.
  - 19) Becker, L. C.: Correspondence—In reply. *Anesthesiology* 67:287-289, 1987.
  - 20) Slogoff, S., Keats, A. S., Dear, W. E. et al.: Steal-prone coronary anatomy and myocardial ischemia associated with four primary anaesthetic agents in humans. 72:22-27, 1991.
  - 21) Hess, W., Arnold, B., Schulte-Sasse, U. et al.: Comparison of isoflurane and halothane when used to control intraoperative hypertension in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesth & Analg*. 62:15, 1983.
  - 22) Braasch, W., Gdbjarnason, S., Puri, P. S. et al.: Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs. *Circ Res* 23: 429-438, 1968.
  - 23) Nachlas, M. M., Shintka, T. K.: Macroscopic identification of early myocardial infarcts by alterations in dehydrogenase activity. *Am J Pathol* 42:379-382, 1963.
  - 24) Bring, R. J., Castellanos, A., Gradel, E. et al.: Experimental myocardial and pathologic changes. *Am J Med Sci* 432:533-546, 1956.
  - 25) Yu, S., Wang, M., Ke, C. et al.: Evaluation of the Effects of Tetradrine on Experimental Myocardial Ischemic and Infarct Size by Cardiothermography. *Acta Academia Med Wuhan* 3: 153-161, 1985.
  - 26) 田中邦男: NMR と心機能. 循環制御 9: 369-375, 1988.
  - 27) Tzivoni, D., Cribier, A., Chew, C. et al.: Evaluation of changes in epicardial blood flow in experimental animals by cardio-thermography. *Eur Heart J* 3:382-388, 1982.
  - 28) Malm, A., Arborelius, M., Bornmyr, S. et al.: Effects of oxygen on acute myocardial infarction: a thermographic study in the dog. *Cardiovasc Res* 11:512-518, 1977.
  - 29) Malm, A., Arborelius, M., Lilja, B. et al.: Effects of nitroglycerin and dipyridamole on acute myocardial infarction: a thermographic study in the dog. *Cardiovasc Res* 13:281-287, 1979.
  - 30) Senik, J., Malm, A., Bornmyr, S.: Intraoperative Cardiothermography. *Europ Surg Res* 3:1-12, 1971.
  - 31) Maroko, P. R., Kjerkskus, J. K., Sobel, B. E. et al.: Factors influencing infarct size following experimental coronary artery occlusions. *Circulation* 18:67-82, 1971.

## Effects of Isoflurane on Myocardial Ischemic Area —A Thermographic Study—

Takehiko Ishikawa

Department of Anesthesiology, Hokkaido University School of Medicine  
N-15, W-7, Sapporo, 060 Japan

It is still controversial if isoflurane produces a coronary steal and deteriorates acute myocardial ischemia. The author evaluate the effects of isoflurane on myocardial ischemia in an experimental model of acute myocardial ischemia (AMI), using a thermographic imaging system.

Twenty-five mongrel dogs were anesthetized with isoflurane. A left thoracotomy was performed and a small branch of the left coronary artery (LAD) was dissected free from the surrounding tissue. AMI was produced by clamping the exposed section of LAD. Thermal images of the myocardium were recorded at a rate of 30 images per second. Each image was analyzed on an engineering work station, and a colder spot of the myocardium resulting from clamping was defined as a *Thermographically Determined Myocardial Ischemic Area (TDMIA)*. After the surgical preparation, the size of TDMIA by 1 MAC isoflurane was served as control (100%). Then, changes of TDMIA, myocardial pH and hemodynamic variables at 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 and 2.5 MAC of isoflurane were evaluated. After the experiment, histopathological changes of ischemic

myocardium around TDMIA were also examined.

Well-defined TDMIA were obtained in all dogs after LAD clamping. TDMIA decreased to  $66.7 \pm 30.7\%$  (Mean  $\pm$  SD) of the control value by 0.5 MAC isoflurane, whereas it increased to  $219 \pm 43.7\%$  of the control value by 2.0 MAC isoflurane. Intravenous phenylephrine administration ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) at 2.0 MAC isoflurane increased arterial blood pressure and shrank TDMIA to the control level. Myocardial pH at the center of TDMIA decreased from  $7.10 \pm 0.05$  to  $6.87 \pm 0.09$  after LAD clamping and remained unchanged throughout the study, whereas myocardial pH at the limb of TDMIA changed according to the size of TDMIA. Histopathological findings revealed a transmural degeneration of cells which was coincident with TDMIA.

TDMIA analysis can demonstrate real-time changes of AMI in beating heart quantitatively and continuously. The results indicate that isoflurane may deteriorate AMI dose-dependently unless hemodynamics are maintained.

**Key words:** Isoflurane, Thermography, Myocardial Ischemia