

原 著

エンドセリン-1による冠血管収縮時の心筋代謝に及ぼすイソフルレンの影響

小林 巖* 藤田 智*
土田 英昭* 並木 昭義*

要 旨

虚血心筋代謝に 0.5 MAC イソフルレンがどのように影響するかをモルヒネ-ウレタン- α -クロラロース (M-U-C) 麻酔と比較検討した。

雑種成犬を対象に、左冠動脈前下降枝 (LAD) にエンドセリン-1 (15 pmol/kg) を投与し、これによる冠血流の減少が予想される LAD 領域を虚血部として、左冠動脈回旋枝 (LCX) 領域を非虚血部として心筋代謝の比較を行なった。

エンドセリン-1 (ET-1) 投与前の血行動態比較では、M-U-C 群に比べ、イソフルレン群は収縮期、拡張期血圧が有意に低かった ($P < 0.01$) が、心拍数、LAD 血流量は両群間に有意差はなかった。ET-1 投与により LAD 血流量は両群とも有意な低下を示したが、その程度はイソフルレン群で少なかった ($P < 0.05$)。また、収縮期及び拡張期血圧も ET-1 投与により有意に低下したが、ET-1 投与180秒後には両群とも投与前値に戻った。

虚血部心筋代謝では、両群とも非虚血部に比較して、ATP、ECP の減少と lactate 上昇が見られ ($P < 0.01$)、M-U-C 群では ADP の上昇も見られた ($P < 0.01$)。両群間の比較では、イソフルレン群の lactate、AMP が M-U-C 群より有意に低かった ($P < 0.01$)。非虚血部の両群比較では有意差はなかった。

0.5 MAC イソフルレン麻酔は M-U-C 麻酔に比べ、虚血時の心筋代謝を悪化させなかったと考

えられる。

はじめに

エンドセリン-1 は1987年、日本で発見された血管内皮細胞由来のペプチドで、現在知られているもののうち最も強力な血管収縮性ペプチドと考えられている^{1) 2)}。冠血管に対するその生理学的意義は当初より注目を集め、冠血管の攣縮発生に対する役割が研究されている^{3) 4)}。生体内におけるエンドセリン-1 産生刺激の要因としては、血管内血流によるズリ応力の変化、血小板より放出される transforming growth factor (TGF)- β 、トロンビン、スーパーオキシドなどがあげられている⁵⁾。これらの要因は実際の麻酔中にもその発生が十分予想され、術中の心筋虚血発生に関与している可能性がある。一方、術中に用いられる吸入麻酔薬として、近年強力な血管拡張作用を有するイソフルレンの使用頻度が増加している。イソフルレンは後負荷の軽減により心仕事量を低下させて虚血心筋に有利に働く⁶⁾ 反面、冠血管拡張による coronary steal を引き起こし^{7) 9)}、虚血心筋代謝を増悪させる可能性も指摘されている。そこで今回、著者らはエンドセリン-1 による急性心筋虚血を作製し、低濃度イソフルレンが心筋代謝にどのような影響を与えるかについて、モルヒネ-ウレタン- α -クロラロース (以下、M-U-C) 麻酔と比較検討した。

方 法

雑種成犬22頭を対象にサイアミラール 20-25 mg/kg で麻酔導入を行い、気管内挿管した後、

*札幌医科大学麻酔科

Harvard 型人工呼吸器にて陽圧換気を行った。換気条件は1回換気量 12 ml/kg, 呼吸回数 20/min とした。左内頸動脈, 左外頸静脈にそれぞれ動脈圧モニター及び点滴・薬剤投与ルートを確認した後, 左第4肋間より開胸した。心臓は心膜を利用して循環動態に影響のない程度に釣り上げて露出した。次いで, 左冠動脈前下行枝 (以下, LAD と略す) を第一対角枝より遠位で剥離し, 電磁血流計プローベ (MODEL FJ-020T 日本光電社) を装着した。さらにエンドセリン-1 を逆行性に LAD へ注入するため, 剥離した血管の遠位部分枝に 24G カテーテルを挿入した。心電図は第II誘導となるように装着し, 記録した。

対象犬は麻酔法の違いにより M-U-C 群 (n=10) とイソフルレン群 (n=12) の2群に分けた。M-U-C 群はモルヒネ 1.5 mg/kg と, ウレタン 450 mg/ml, α-クロラロース 45 mg/ml の混合液を 1ml/kg 静注した後, ウレタン-α-クロラロースを 0.3 ml/kg/hr で持続静注した。イソフルレン群は呼気終末濃度を 1-2 MAC に維持し, 心臓の露出後は, 0.5 MAC とした。動脈血ガス分析は適時行い, P_aO₂, P_aCO₂ 及び pH を生理的範囲内に補正した。両群とも循環動態が安定するのを待って, LAD の分枝に挿入した 24G カテーテルより 15 pmol/kg のエンドセリン-1 を投与した。

測定項目は収縮期及び拡張期血圧, 心拍数, LAD 血流量で, エンドセリン-1 投与前及び投与後, 30, 90, 180秒後にそれぞれ測定した。これらの測定値はポリグラフ (polygraph 361, 日本電

気三栄) にてモニターし, 記録を行った。心筋代謝の測定はエンドセリン-1 投与180秒後に LAD 領域を虚血部位, 左冠動脈回旋枝 (以下, LCX と略す) 領域を非虚血部位として心筋サンプルをすばやく採取した。採取した心筋は液体窒素であらかじめ冷却しておいたクランプにて圧挫冷凍し, 心内膜側の心筋のみを用いて, 代謝測定を行った。代謝測定項目は adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), 及び lactate で, 分光光度計 (UV-2000, 日立製作所) を用いて酵素法により測定した。心筋エネルギー代謝の指標であるエネルギーチャージポテンシャル (以下, ECP と略す) は

$$\frac{([ATP]+1/2[ADP])}{/[ATP]+[ADP]+[AMP]}$$

の式より求めた。

なお, 統計処理には Student t-test を用い, 危険率0.05以下を統計学的有意とした。

結 果

心拍数は投与前値でイソフルレン群 128.5±11.7 bpm, M-U-C 群 124.3±16.2 bpm と両群間に有意差はなく, エンドセリン-1 投与後も有意差はなかった (図1)。収縮期及び拡張期血圧はイソフルレン群が M-U-C 群に比べ,

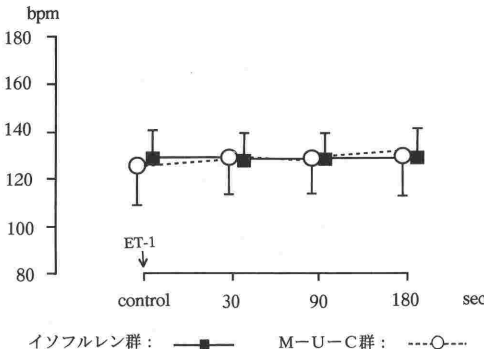
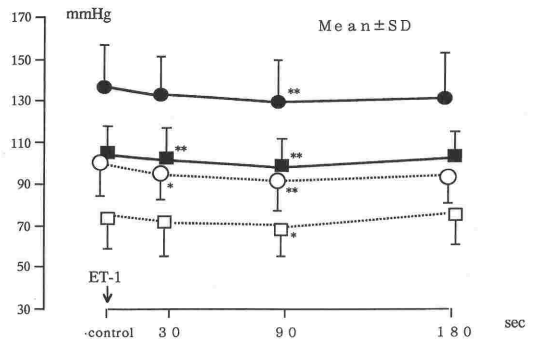


図1 エンドセリン-1 (ET-1) 投与による心拍数の変化



収縮期及び拡張期血圧はET-1投与前よりイソフルレン群でM-U-C群より有意に低かった。(p<0.01)

イソフルレン群: ■ 収縮期血圧 □ 拡張期血圧
M-U-C群: ● 収縮期血圧 ○ 拡張期血圧

*P<0.05 compared with control, **P<0.01 compared with control

図2 ET-1 投与による血圧の変化

エンドセリン-1投与前より有意に低かった ($P < 0.01$, 図2). エンドセリン-1投与により, イソフルレン群では30, 90秒後の収縮期血圧 ($P < 0.01$), 及び90秒後の拡張期血圧 ($P < 0.05$) の低下がみられた. M-U-C 群では90秒後の収縮期血圧 ($P < 0.01$) 及び拡張期血圧 ($P < 0.05$) の低下がみられた. しかし, エンドセリン-1投与180秒後には各々, 投与前値と有意差はなかった.

LAD 血流量は投与前値でイソフルレン群 10.08 ± 3.80 ml/min, M-U-C 群 10.67 ± 5.50 ml/min と両群間に有意差はなかった. エンドセリン-1投与による冠血流量の変化を, 投与前値

に対する変化率でみると, 両群とも有意に低下したが, その程度はイソフルレン群で少なかった ($P < 0.05$, 図3).

心筋代謝では非虚血部間の比較でイソフルレン群の ADP が有意に高かった ($P < 0.01$, 図4). 虚血部間の比較ではイソフルレン群の lactate 及び AMP が有意に低かった ($P < 0.01$) が, その他の測定値に有意差を認めなかった (図4). 非虚血部に対し虚血部では, 両群とも ATP, ECPは低下し, lactate は有意に上昇した ($P < 0.01$).

考 察

エンドセリン-1による冠血流量の低下はイソフルレン群で少なかった. エンドセリン-1による冠血管収縮作用¹⁰とイソフルレンによる拡張作用⁸は, ともに血管抵抗の主体をなす細い冠動脈に作用すると言われており, この冠血流量低下の差はイソフルレンの冠血管拡張作用がエンドセリン-1の収縮作用に拮抗したためと考えられる. しかし, イソフルレンの血管拡張作用が冠血流をどのように再分配するかは今回の実験からは不明であり, 今後の課題と思われる.

非虚血部心筋代謝ではイソフルレン群の ADP 以下に有意差を認めなかった. イソフルレン群で ADPが何故有意に高かったのかは不明であるが, 他のエネルギー代謝に差がなかったことは, 今まで言われているように, イソフルレンが非虚血部心筋代謝に影響しないこと¹¹を心筋代謝の面から示唆していると思われる.

虚血部心筋代謝ではイソフルレン群の lactate および AMP が有意に低かった. lactate は細胞内における解糖の結果生成される代謝産物であり, 細胞内 lactate の増加は細胞内エネルギーレベルの低下を示す¹². しかし, lactate は細胞膜の通過が容易であるため, LAD 血流量の低下が少なかったイソフルレン群では血流による lactate の洗いだし効果が M-U-C 群より強く働き, 両群間に有意差が見られたものと思われる.

M-U-C 麻酔は虚血時の心筋代謝を比較的良好に保つと言われる¹³. 今回, このM-U-C 群に比較して, 0.5 MAC のイソフルレン群はエンドセリン-1による虚血心筋の代謝を悪化させなかった. しかし, エンドセリン-1による心筋虚血に対し, イソフルレンが保護的に働いているとは言いきれ

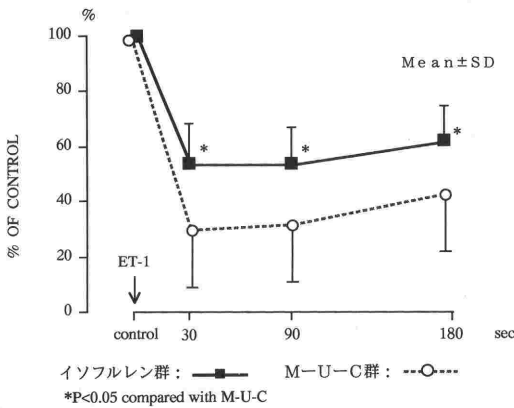
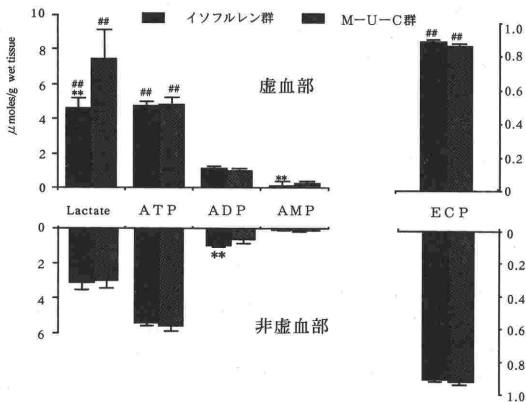


図3 ET-1投与による冠血流量の変化率



左冠動脈前下行枝(LAD)領域を虚血領域として, 左冠動脈回旋枝(LCX)領域を非虚血領域として心筋代謝を測定した(Mean±SD)

**P < 0.01 compared with M-U-C

P < 0.01 compared with non-ischemic region

図4 虚血部及び非虚血部の心筋代謝比較

ない。それは、両群間にエンドセリン-1投与前から循環動態に差が認められたこと、また、イソフルレン群の冠血流量低下は M-U-C に比べ有意に少なかったにもかかわらず、心筋代謝に差が認められなかったためである。よって、同じ循環動態での虚血部心筋代謝の比較及び心筋内の血流再分配に対する検討が今後必要と思われる。

まとめ

エンドセリン-1による冠血流量減少により生じた虚血心筋の代謝に対し、0.5 MAC イソフルレンがどのような影響を与えるかを M-U-C 麻酔と比較検討した。

エンドセリン-1による冠血流の低下はイソフルレン群で少なく、虚血部心筋代謝は lactate 及び AMP を除き両群間に差はなかった。0.5 MAC イソフルレンは M-U-C 群に比べ、虚血時の心筋代謝を悪化させなかったと考えられる。

本論文の要旨は第12回日本循環制御医学会において発表した。

Reference

- 1) Yanagisawa, M., Kurihata, H., Kimura, S. et al: Vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 332: 411-415, 1988.
- 2) 広川和憲: 内皮細胞由来血管収縮性ペプチド: エンドセリン. *臨床免疫* 21 (2): 298-310, 1987.
- 3) 五十嵐 裕, 相沢義房, 田村 真, 他: 非開胸麻酔

- 犬による endothelin の冠血管収縮作用の検討. *脈管学* 29 (3): 207-212, 1981.
- 4) Luscher, T. F.: Endothelin. *Circulation*. 83 (2): 701-703, 1991.
 - 5) 平田結喜緒: 循環器疾患におけるエンドセリンの血中濃度. *最新医学* 46 (1): 55-62, 1991.
 - 6) Stevens, W., C., Cromwell, T. H., Halsey, M. J., et al: The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 35 (11): 8-16, 1971.
 - 7) Reiz, S., Balfors, E., Sørensen, M. B., et al: Isoflurane—A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 59: 91-97, 1983.
 - 8) Sill, J. C., Bove, A. A., Nugent, M., et al: Effects of Isoflurane on coronary arteries and coronaroles in the intact dog. *Anesthesiology* 66: 273-279, 1987.
 - 9) Buffington, C. W., Joseph, K., Levine, A., et al: Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* 66: 280-293, 1987.
 - 10) Larkin, S. W., Clarke, B. J. G., Keogh, B. E., et al: Intracoronary endothelin-1 induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *The American Journal of Cardiology* 64: 956-958, 1989.
 - 11) Prieb, H. J., Foex, P. et al: Isoflurane causes regional myocardial dysfunction in dogs with critical coronary artery stenosis. *Anesthesiology* 66: 293-360, 1987.
 - 12) 吉竹潤一: ショックと生化学的モニタリング. *循環制御* 5: 33-39, 1984.
 - 13) 藤田 智, 土田英昭: 実験的急性冠動脈閉塞時の循環動態および心筋代謝に及ぼす麻酔法の影響. *札幌医学雑誌* 59 (5): 481-492, 1990.

The Effect of Isoflurane on the ischemic myocardial metabolism by intracoronary injection of Endothelin-1 in dogs

Iwao Kobayashi, satosi Fujita,
Hideaki Tsutida and Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College

We investigated the effects of 0.5 MAC isoflurane on the ischemic myocardial metabolism which was induced by intracoronary injection of endothelin-1 (15 pmol/kg) into the left anterior descending coronary artery (LAD), compared with morphine-urethane- α -chloralose (M-U-C) anesthesia.

As for hemodynamics, systolic and diastolic pressure were significantly lower under isoflurane anesthesia than those under M-U-C anesthesia ($P < 0.01$). The coronary blood flow of LAD after injection of endothelin-1 was significantly higher under isoflurane than under

M-U-C ($P < 0.05$).

There was no significant difference between the two anesthetics in the myocardial metabolism of non-ischemic area, which involved ATP, AMP, ECP (energy charge potential), lactate except ADP. There was also no significant difference between two anesthetics in the ischemic area, except lactate and AMP ($P < 0.01$).

In comparison with M-U-C anesthesia, 0.5 MAC isoflurane anesthesia did not aggravate the ischemic myocardial metabolism induced by endothelin-1.

Key words: endothelin-1, isoflurane, myocardial metabolism