

原著

冠動脈内エンドセリン投与時の冠血流量ならびに
心筋代謝に及ぼす吸入麻酔薬の影響

中山雅康*, 藤田 智*, 小林 巖*
金谷憲明*, 土田 英昭*, 並木 昭義*

要 旨

機能的冠動脈狭窄による心筋虚血に対する吸入麻酔薬の保護作用を検討することを目的に、冠動脈内にエンドセリンを直接注入して収縮を引き起こし、ハロタン (HAL) およびイソフルラン (ISO) が冠血流量ならびに心筋代謝に及ぼす影響を検討した。

雑種イヌを対象に3群に分類した。対照群では、モルヒネ-ウレタン- α -クロラロースで、HAL群、ISO群ではそれぞれ0.5 MACの吸入濃度で麻酔を維持した。心筋虚血は、左冠動脈前下行枝 (LAD) 内に15 pmol/kgのエンドセリン-1 (ET-1) を投下して作製した。

ET-1投与後の冠血流量の低下は、HAL群28%、ISO群44%と対照群75%と低値を示し、対照群とHAL群との間に有意差を認められた ($p < 0.05$)。また、ET-1投与3分後のLAD領域の心筋代謝では、HAL群でエネルギーチャージポテンシャルの低下が、HAL群とISO群で乳酸の上昇が対照群より有意に抑制された ($p < 0.05$)。非虚血部の心筋代謝は、各群間で有意差を認めなかった。以上より、HALおよびISOはエンドセリンによる虚血の程度を軽減し、保護的に作用することが示唆された。

はじめに

吸入麻酔薬の冠循環に与える影響については未だ議論があり、虚血性心疾患患者に対する使用の是非に関しては一定の見解が得られていない。例

えばイソフルランは、血管拡張作用や心収縮抑制作用を有し心筋の酸素需給バランスを改善する反面、冠盗血 (coronary steal) を引き起こし虚血を憎悪させる可能性が指摘されている^{1,2)}。また、ハロタンは冠盗血の危険は少ないが、イソフルランと比べ心機能や冠循環の抑制が強く、虚血に対する安全域が狭いという報告がある³⁾。エンドセリンは血管内皮由来の血管収縮物質で、心筋虚血との関連が示唆されている⁴⁾。今回われわれは、冠動脈内へのエンドセリン投与による冠血管収縮時の冠血流量ならびに心筋代謝に及ぼす、ハロタンおよびイソフルランの影響を検討した。

1. 方 法

雌雄雑種イヌ30頭 (体重6-12 kg) を対象とした。チアミラルール20-25 mg/kgの静注により麻酔を導入し、気管内挿管を行いHarvard型人工呼吸器を用いて空気と酸素にて陽圧換気を行った。pH, PaO₂, PaCO₂は換気条件の変更と8.4%重炭酸投与により生理的範囲に保った。

動脈圧測定と血液採取を目的に、左内頸動脈に14 Gカテーテルを留置した。また、左外頸静脈に静脈路を確保し、乳酸加リンゲル液を10 ml/kg/hrで投与した。左第4肋間より開胸し、心臓を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。左冠動脈前下行枝 (LAD) を第一対角枝より遠位で注意深く剝離し、電磁血流計プローブ (MODEL FJ-020T, 日本光電) を装着した。さらに電磁血流計より遠位部のLAD分枝に24 Gのカテーテルを挿入し、エンドセリン-1 (ET-1) を逆行性に注入できるようにした。心電図電極は、第II誘導となるように装着した。

*札幌医科大学医学部麻酔学講座

対象を麻酔法の違いにより3群に分けた。対照群は、モルヒネ1.5 mg/kg と、ウレタン450 mg/ml および α -クロラロース45 mg/ml の混合液1 ml/kg を静注した後、同混合液を0.3 ml/kg/hr で持続静注して麻酔を維持した。HAL群はハロタンで、ISO群はイソフルランで麻酔を維持した。準備終了後、HAL群、ISO群は各々の呼気終末濃度を0.5 MACとなるように調節した。循環動態の安定後、15 pmol/kg のET-1をLADに注入した。

測定項目は、心拍数(HR)、収縮期および拡張期血圧(SBP, DBP)、冠血流量(CBF)で、ET-1投与前と投与後30, 90, 180秒に測定し記録した(polygraph 361, 日本電気三栄)。ET-1投与180秒後にLADおよび左冠動脈回旋枝(LCx)支配領域の心筋を採取後圧挫凍結し、心内膜側の心筋代謝を測定した。代謝測定項目は、adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) および乳酸で、分光光度計(UV-2000, 日立製作所)を用い酵素法により測定した。また、心筋代謝の指標として、エネルギーチャージポテンシャル(ECP)を次式より求めた。

$$(ATP+1/2 ADP)/(ATP+ADP+AMP)$$

統計処理は、分散分析(ANOVA)で評価したのち、Scheffe's F検定で群間および群内の比較を行った。危険率0.05以下を有意と判定した。

2. 結 果

HRは3群間とも虚血後に有意な変化を示さず、全経過で群間に有意差はなかった(Fig. 1)。SBPはET-1投与後、3群とも低下したが有意な変化ではなかった(Fig. 1)。群間の比較では、各時点で対照群が他の2群に比べ有意に高値を示した。DBPには、3群間で有意差を認めなかった。

CBFは、ET-1投与前は対照群が 9.54 ± 1.12 ml/min と、HAL群 7.62 ± 0.76 ml/min、ISO群 7.00 ± 0.68 ml/min に比べ高値を示したが、統計学的有意差はなかった。ET-1投与によりCBFは3群とも有意に低下し、180秒後も前値まで回復しなかった(Fig. 2)。CBF低下は対照群、ISO群、HAL群の順に大きく、投与後30および90秒のHAL群のCBFが対照群に比べ有意に高値を示した。

ET-1投与180秒後の、心筋代謝測定結果を

Table 1に示した。LCx(非虚血)領域のATP, AMP, ADP, 乳酸およびECPには3群間で有意差はなかった。LAD(虚血)領域のATP含量は、非虚血領域と比べ対照群で87.2%, HAL群で88.7%, ISO群で87.0%と3群とも有意な低値を示したが、3群間で有意差はなかった。LAD領域のADPは虚血後に対照群、ISO群で有意な上昇を認めた。AMP, 乳酸は3群とも有意な増加を認め、対照群では他の2群に比べ有意に高値を示した(Fig. 3)。ECPは、3群とも虚血領域で有意に低下し、HAL群が対照群に比べ有意に高く保たれた(Fig. 3)。

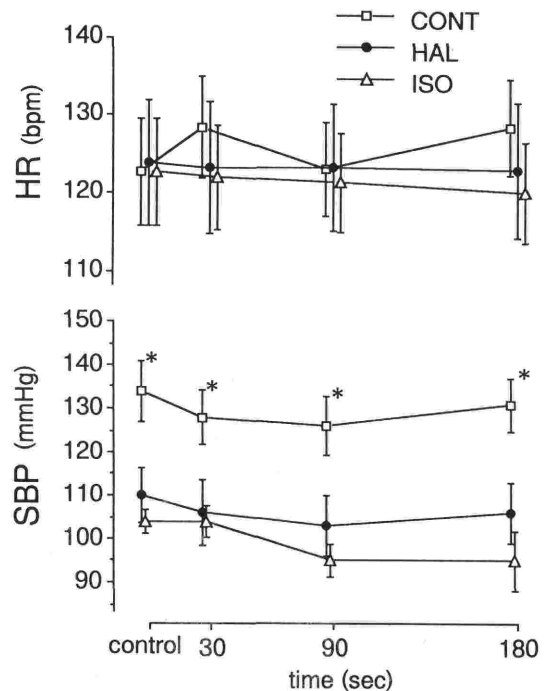


Fig 1 The effects of intracoronary injection of endothelin on heart rate (HR) systolic blood pressure (SBP).

Values are mean \pm SD.

* $p < 0.05$ as compared to the HAL and ISO group.

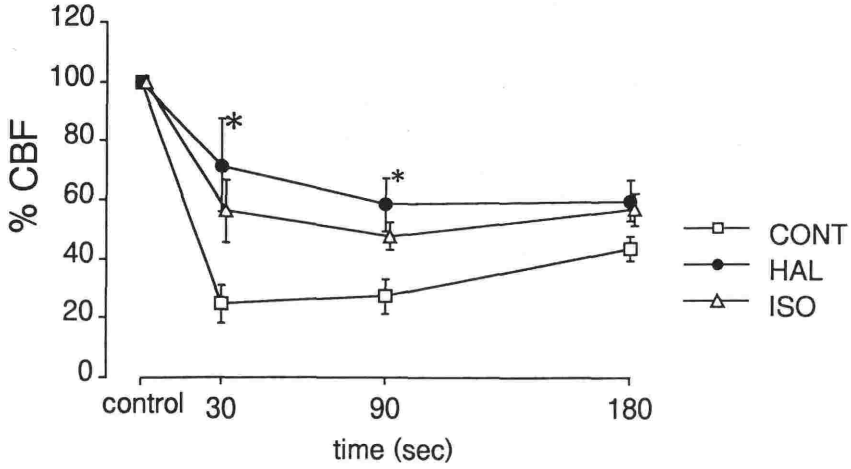


Fig 2 Percent changes of coronary blood flows (CBF) after intracoronary injection of endothelin.
 Values are mean \pm SD.
 *p < 0.05 as compared to the HAL and ISO group.

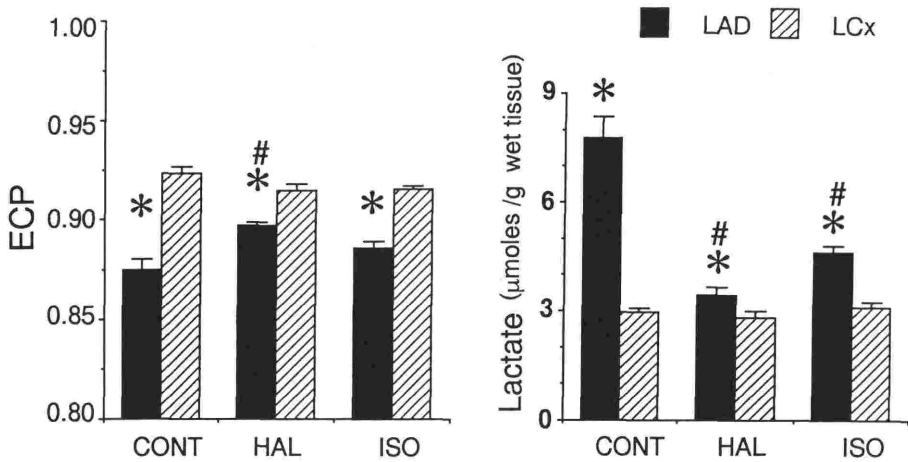


Fig 3 The effects of halothane or isoflurane on myocardial energy charge potential (ECP) and lactate level 180 sec after intracoronary injection of endothelin.
 Values are mean \pm SD.
 *P < 0.05 as compared to LCx.
 #P < 0.05 as compared to the same region in the control group.

Table 1 The Effects of Halothane or Isoflurane on Myocardial Metabolism 180 Seconds after Intracoronary Injection of Endothelin.

	ATP	ADP	AMP	Lactate	ECP
Control (n = 10) LCx	5.559±0.103	0.777±0.054	0.116±0.007	2.950±0.136	0.924±0.003
LAD	4.848±0.053*	1.005±0.040*	0.257±0.025*	7.756±0.576*	0.875±0.005*
Halothane (n = 10) LCx	5.399±0.103	0.934±0.036	0.096±0.011	2.834±0.167	0.915±0.003
LAD	4.790±0.072*	0.919±0.043	0.109±0.007*.#	3.428±0.226*.#	0.897±0.002*.#
Isoflurane (n = 10) LCx	5.444±0.072	0.900±0.025	0.088±0.008	3.107±0.140	0.916±0.001
LAD	4.738±0.086*	1.133±0.062*	0.121±0.009*.#	4.618±0.186*.#	0.886±0.003*

Values are mean ± S.D. (μ moles/g wet tissue). ATP, adenosine triphosphate; ADP, adenosine diphosphate; AMP, adenosine monophosphate; ECP, energy charge potential; LCx, left circumflex coronary artery; LAD, left anterior descending coronary artery.

*P < 0.05 as compared to LCx.

#P < 0.05 as compared to the same region in the control group.

3. 考 察

冠攣縮は、異型狭心症のみならず労作性狭心症や心筋梗塞の原因となり、周術期の重大な合併症のひとつである⁴⁾。その発生機序には、geometric theory, 血小板凝集, 血管平滑筋の過剰収縮性など多くの因子が考えられている⁵⁾。エンドセリンは、血管内皮細胞由来のペプチドで強力な血管収縮作用を有し、冠攣縮への関与が示唆されている^{4,5)}。

動物実験においてエンドセリンを直接冠動脈内に投与することで、容量依存性に冠血流量の減少と冠血管抵抗の上昇がもたらされる⁶⁾。エンドセリンの冠収縮作用は強力で、ET-1を10 pmol/kg以上冠動脈内へ投与すると50%まで冠血流量が減少し、30 pmol/kg以上の投与では心室細動が発生するといわれている^{5,7)}。本研究では15 pmol/kgのET-1を用いたところ、対照群では30秒後に28%まで冠血流量が減少したが、心室細動に陥ったものはなかった。エンドセリンは他の冠血管収縮物質に比べ長時間作用性で、栗原はベントバルビタール麻酔下でイヌ冠動脈にET-1の1~30 pmol/kgを投与すると、30秒以内に冠血流量が低下して10分以上持続すると報告している⁵⁾。今回の実験でも、冠血流減少はエンドセリン投与30秒でほぼプラトーに達し、3分後にも有意な回復は認めなかった。

今回の結果より、吸入麻酔薬は冠動脈内へのエンドセリン投与後の虚血による心筋内の乳酸値の

上昇およびECPの低下を抑制し、対照群と比較し酸素の需給バランスが改善されていることが示唆された。

Buffingtonは、冠動脈狭窄心での心筋酸素需給バランスに対する吸入麻酔薬の作用は、循環動態の変動を介した局所の血液供給と酸素消費で決定されると述べている⁸⁾。すなわち、吸入麻酔薬は壁張力、心拍数および心収縮力を抑制し心筋酸素消費量を減少させる一方で、血圧低下と左室拡張末期圧上昇により冠灌流圧を低下させ、心筋内での血流分布の異常を生じる。正常心では、吸入麻酔薬は酸素バランスを維持し、心筋代謝に影響を与えないといわれている⁹⁾。今回の結果でも、非虚血部位のエネルギー代謝には3群間で差を認めなかった。しかし、冠動脈狭窄心では吸入麻酔薬の影響は無視できず、坂田らはエンフルランでは、狭窄度の進行に伴い冠灌流圧が低下し、より低濃度の吸入でも酸素需給障害を喚起すると報告している¹⁰⁾。今回吸入麻酔薬投与群の冠血流量減少は50%以下であり、吸入濃度は0.5 MACと低く、心筋酸素需給関係は良好に保たれていたものと推察される。

吸入麻酔薬は血管平滑筋に直接作用し、冠血管の収縮を抑制する。セロトニンやプロスタノイドによるブタ冠動脈の収縮をハロタンおよびイソフルランが抑制することが報告されている^{11,12)}。またHatanoらは、高濃度カリウム溶液によるイヌ冠動脈の収縮を吸入麻酔薬が抑制すると報告している¹³⁾。今回の研究では、ハロタン、イソフ

ルランとともに、エンドセリン冠動脈内投与による冠血流量の低下を抑制した。エンドセリンはエンドセリン受容体に結合し、G蛋白を介しカルシウムチャネルを活性化し、細胞内カルシウム濃度を増加させることで血管収縮を起こすといわれている⁴⁾。Tuchidaらはラット大動脈平滑筋において、吸入麻酔薬は血管平滑筋の細胞内カルシウムを低下させることで高濃度カリウムによる収縮を抑制すると報告している¹⁴⁾。さらに、Buljubasicらはパッチクランプ法により、イヌ冠動脈平滑筋細胞においてハロタンとイソフルランが電位依存性カルシウムチャネルを抑制することを証明した¹⁵⁾。今回の研究では細胞内カルシウムを測定していないため詳細は不明だが、吸入麻酔薬がカルシウムチャネル抑制し、エンドセリンによる冠血流低下を軽減した可能性が考えられる。

同MACで比較すると、ハロタンはイソフルランに比較して強力なカルシウムチャネル抑制作用を持ち、Tuchidaらはハロタンによる血管平滑筋カルシウムレベルの低下がイソフルランのそれよりも高度であると報告している¹⁴⁾。今回、イソフルランと比較するとハロタンが冠血流の低下を抑制する傾向を示したが有意差は認められなかった。

吸入麻酔薬の直接的な心筋保護作用としては、細胞内カルシウム濃度低下があげられる。虚血障害の程度は、心筋細胞内のカルシウムの蓄積量と関係するといわれる¹⁶⁾。血管平滑筋と同様に心筋細胞でも、吸入麻酔薬は電位依存性カルシウムチャネルを阻害し、細胞内へのカルシウムの流入を抑制する^{17,18)}。この作用は虚血心筋でも認められ¹⁹⁾、ハロタン、イソフルランにより細胞内のカルシウム濃度の上昇が抑制され、ミトコンドリア機能が温存されたためエネルギー代謝が保持された可能性がある。

まとめ

エンドセリンによる冠動脈収縮時の、冠血流量ならびに心筋代謝に対する、ハロタンおよびイソフルランの影響を検討した。

エンドセリンによる冠血流の低下は、対照群と比較しハロタン、イソフルラン群で抑制された。また、エンドセリン投与3分後の、LAD領域のエネルギーチャージポテンシャルの低下と乳酸の

上昇が吸入麻酔薬投与により低下した。このことより、ハロタンおよびイソフルランはエンドセリンによる虚血の程度を軽減し保護的に作用することが示唆された。

文 献

- 1) Reiz S, Balfors E, Sorensen M B, et al : Isoflurane-A powerful coronary vasodilator in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* **59** : 91-97, 1983
- 2) Buffington C W, Romson J L, Levine A, et al : Isoflurane induces coronary steal in a canine model of chronic coronary occlusion. *Anesthesiology* **66** : 280-292, 1987
- 3) Gilbert M, Roberts S L, Mori M, et al : Comparative coronary vascular reactivity and hemodynamics during halothane and isoflurane anesthesia in swine. *Anesthesiology* **68** : 243-235, 1988
- 4) 堀進悟, 井上宗信, 相川直樹 : エンドセリン. ICUとCCU **17** : 949-956, 1993
- 5) 栗原裕基 : エンドセリンと冠攣縮. *最新医学* **46** : 63-68, 1991
- 6) 五十嵐裕, 相沢義房, 田村真ほか : 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** : 207-212, 1989
- 7) Ezra D, Goldstein R E, Czaja J F, et al : Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs. *Am J Physiol* **257** : H339-H343, 1989
- 8) Buffington C W. : Impaired systolic thickening associated with halothane in the presence of a coronary stenosis is mediated by changes in hemodynamics. *Anesthesiology* **64** : 632-640, 1986
- 9) Sonntag H, Merin R G, Donath U, et al : Myocardial metabolism and oxygenation in man awake and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* **51** : 204-210, 1979
- 10) 坂田正策, 鳥海信一, 荒瀬友子ほか : 冠狭心症における心筋代謝とエンフルレンの相互関係. *麻酔* **37** : 65-74, 1988
- 11) Witzeling T M, Sill J C, Hughes J M, et al : Isoflurane and halothane attenuate coronary artery constriction evoked by serotonin in isolated porcine vessels and in intact pigs. *Anesthesiology* **73** : 100-108, 1990
- 12) Bollen B A, Tinker J H, Hermsmeyer K. : Halothane relaxes previously constricted isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesthesiology* **66** : 748-752, 1987
- 13) 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
- 14) Tuchida H, Nanba H, Yamakage M, et al : Effects of halothane and isoflurane on cytosolic calcium ion concentrations and contraction in the vascular smooth muscle of the rat aorta. *Anesthesiology* **78** : 531-540, 1993
- 15) Buljubasic N, Rusch N J, Marijic J, et al : Effects of halothane and isoflurane on calcium and potassium channel currents in canine coronary arterial cells.

- Anesthesiology **76** : 990-998, 1992
- 16) Henry P D, Shuchieib R, Davis J, et al : Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am J Physiol* **233** : H677-H684, 1977
- 17) Bosnjak Z J, Supan F D, Rusch N J. : The effects of halothane, enflurane, and isoflurane on calcium current in isolated canine ventricular cells. *Anesthesiology* **74** : 340-345, 1991
- 18) Bosnjak Z J, Aggarwal A, Turner L A, et al : Differential effect of halothane, enflurane and isoflurane on Ca^{2+} transients and muscle tension in guinea pigs. *Anesthesiology* **76** : 123-131, 1992
- 19) Hoka S, Bosnjak Z J, Kampine J P. : Halothane inhibits calcium accumulation following myocardial ischemia and calcium paradox in guinea pig hearts. *Anesthesiology* **67** : 197-202, 1987

The Effects of Halothane and Isoflurane on Changes in the Ischemic Myocardial Metabolism Induced by Intracoronary Injection of Endothelin in Dogs

Masayasu Nakayama, Satoshi Fujita, Iwao Kobayashi,
Noriaki Kanaya, Hideaki Tsuchida and Akiyoshi Namiki

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical University, School of Medicine.
Sapporo, Japan

Endothelin (ET) is a vasoconstrictor and causes coronary artery constriction in humans. The purpose of this study was to determine if halothane (HAL) or isoflurane (ISO) attenuates the deterioration in the coronary artery blood flow (CBF) and the myocardial metabolism induced by injection of ET into the left anterior descending coronary artery (LAD) in open chest mongrel dogs.

Subjects were divided into three groups. In the control (C) group, anesthesia was maintained with morphine, urethane and α -chloralose. In the HAL or ISO group, 0.5 minimum alveolar concentration (MAC) of each anesthetic was inhaled

during the study period. A 15-pmol/kg dose of ET-1 was injected retrogradely into the LAD of all subjects to produce myocardial ischemia.

The reduction in CBF following the ET injection was smaller in the HAL (-28%) and ISO (-44%) groups than in the C group (-75%). Moreover, both HAL and ISO attenuated the decrease in the level of energy charge potential and the increase in lactate in the myocardium perfused by the LAD 3 min after the ET injection. These results suggested that both HAL and ISO show a protective effect on myocardial ischemia by ET and may be used safely in patients with unstable angina.

Key words : halothane, isoflurane, endothelin, myocardial metabolism