

特 集

Working Heart Preparation による心機能評価

— 虚血再灌流障害と吸入麻酔薬 —

坂本 篤裕*, 蔡 明*
箕 武郎*, 小川 龍*

緒 言

心機能評価法としての心臓灌流モデルの歴史は古く、1895年に Langendorff が大動脈に逆行性に灌流した¹⁾ことに始まる。さらに、1967年 Neely らにより左房より順行性に灌流を行ういわゆる“Working Heart”モデルが作成された²⁾。Langendorff 法に比して、①順行的な灌流がより生理的であること②電氣的ペースングを行わなくても生理的心拍数を維持できること③心拍出量が直接測定できること④前後負荷を自由に变化させ灌流の条件を種々に変えうること等により種々の研究に広く用いられている。さらに、右心系の評価および左心のみ灌流による心室中隔の偏位による心拍出の不正確さを補うため、両心房にカニューレションして灌流したいわゆる“biventricular working heart”も行われるようになってきた³⁾。麻酔科領域においても各種麻酔薬による心機能評価や循環系作動薬の直接の心機能への影響等の研究に使用されてきている。本稿では、我々の知見を中心に、吸入麻酔薬による心機能評価、吸入麻酔薬の細胞内カルシウム変動に及ぼす効果、および虚血再灌流障害に対する吸入麻酔薬の効果について述べる。

吸入麻酔薬による心抑制の評価

現在使用されている4種類の吸入麻酔薬による心抑制を working heart preparation により評価した。灌流は、過去の報告に従った^{4,5)}。ラットを

ペントバルビタール麻酔・人工呼吸下に心摘出し、2℃の Krebs-Henseleit bicarbonate (KHB) 溶液にて心停止させ、大動脈カニューレションにより逆行性灌流を行い(灌流圧70 mmHg)、左房カニューレションと同時に working heart 灌流とした(左房圧15 mmHg)。灌流液は oxygenator を通じて95% O₂-5% CO₂にて15分間灌流の後、各種吸入麻酔薬を oxygenator より気化器を通じて投与し、15分後の循環動態を測定した。コントロールからの変化率で評価した。図1に吸入麻酔薬投与15分後の吸入麻酔薬濃度と dp/dt max の変化率の関係を示した。いずれの麻酔薬も濃度依存性に陰性変力作用を示した。同一 MAC で比較すると、ハロタン≧エンフルラン>イソフルラン>セボフルランの順に心抑制の程度が強い。図2に心拍数の変化を示した。同一 MAC で比較すると、変化率は小さいものの変力作用と同様にハロタン≧エ

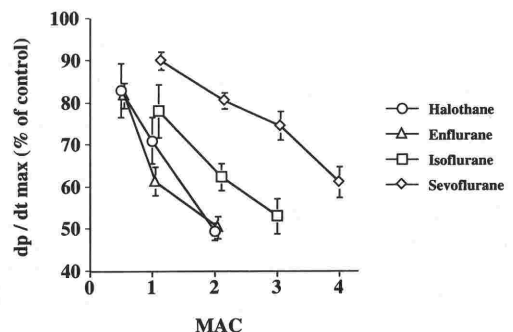


図1 各吸入麻酔薬による陰性変力作用の比較 (各点 n = 5)

*日本医科大学麻酔科学教室

ンフルラン>イソフルラン>セボフルランの順に陰性変時作用を認めた。

吸入麻酔薬による心抑制の機序

吸入麻酔薬による心機能の機序としては、①細胞膜カルシウムイオン透過性の抑制②筋小胞体(SR)へのカルシウムイオン取り込み抑制、放出の促進による筋小胞体内カルシウムイオン保持の抑制③収縮蛋白トロポニンCのカルシウムイオン感受性の低下④ATPase活性の抑制が種な機構とされる⁶⁾が、さらに、細胞膜リポ蛋白結合性カルシウムイオンの増加やT管系のカルシウムイオン移動の抑制等も考えられている。

吸入麻酔薬による心抑制を考えると、各吸入麻酔薬による心抑制機序が同一であるかが問題となってくる。心筋抑制活動の機序は細胞レベルで各種麻酔薬で等しいとの報告⁷⁾や、また、吸入麻酔薬による収縮機能と心筋代謝の関係は同一であるとする報告⁸⁾もある。一方、近年では吸入麻酔薬による心抑制機序に違いがあることが数多く報告されてきた。モルモット乳頭筋での等収縮抑制レベルにおいて、ハロタンがエンフルランやイソフルランに比してslow action potentialが強く抑制されているとの報告⁹⁾がある。また、ラット心室筋細胞でエンフルランはイソフルランより細胞内カルシウム勾配をより強く抑制することも報告¹⁰⁾された。ATPase活性に関しては、エンフルランに比し、ハロタン、イソフルランでより抑制が強いことが報告¹¹⁾されている。SRに関してもカルシウムイオン取り込みの抑制がハロタン、エンフルランによる陰性変力作用の主体であるが、イソフルランでは重要でないとの報告¹²⁾もある。しかしながら、個々の要因と心臓全体の心機能との関連やセボフルランでの報告は少ない。

吸入麻酔薬による心抑制の程度とSR内のカルシウム含量の減少の程度を比較するために実験を行った。実験系は過去の報告^{13,14)}をもとに行った。working heart modeにて30分の安定時間の後に、種々の濃度の吸入麻酔薬(ハロタンおよびエンフルランは0.5, 1, 2 MAC;イソフルランは1, 2, 3 MAC;セボフルランは1, 2, 3, 4 MAC, それぞれ n=4)を15分間投与した。次いで、Ca²⁺-free KHB溶液にて、30秒間灌流を行った。これにより心拍数には影響しない細胞内Ca²⁺濃

度で、SRのCa²⁺-induced Ca²⁺ releaseを抑制、すなわち心収縮力がほぼ0となる。ついでCa²⁺-free KHB溶液とcaffeine 40 mmol liter⁻¹を投与すると、SR内残存Ca²⁺がすべて放出され¹⁵⁾、残存Ca²⁺にみあった心収縮が認められる。この際的心収縮を総和したものをSR内残存Ca²⁺含量と推定し、無麻酔コントロール値の変化率と心機能収縮力を比較検討した(図3)。横軸に各吸入麻酔薬濃度におけるdp/dt maxの変化率を、縦軸にSR内カルシウム濃度推定値の変化率をとると、いずれの吸入麻酔薬においても心収縮率とSR内カルシウム含量に正の相関を認めたが、セボフルランでは、他の麻酔薬に対して、y切片で有意差を認めた。すなわち、同程度の心筋抑制状態において、セボフルランはSR内カルシウム含量を高

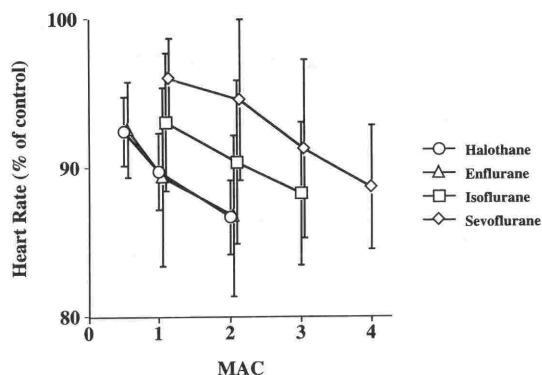


図2 各吸入麻酔薬による陰性変時作用の比較 (各点 n = 5)

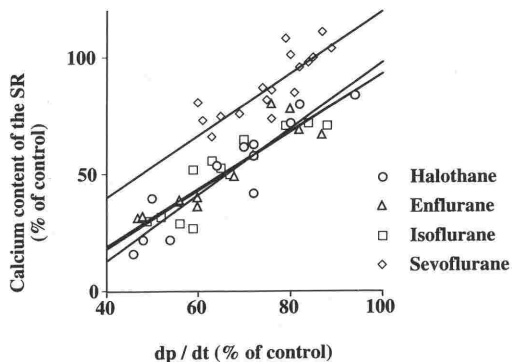


図3 各吸入麻酔薬による陰性変力作用と筋小胞体内カルシウム含量との関連

く保つ可能性が示唆された。また、ハロタンおよびセボフルランによる心抑制状態下に直接左室心筋内カルシウム含量を原子吸光計にて測定すると¹³⁾, dp/dt max 50%抑制にて, 心筋カルシウム含量はそれぞれ1.76および2.33 mmol/mg proteinであり, セボフルランにおいてカルシウム含量を高く保つ傾向をしめした。この結果は, 少なくともセボフルランでの心抑制機序が, 細胞内カルシウム変動からみて, 他の吸入麻酔薬と異なる可能性を示すと考えられる。今後, 心抑制機序を心機能と直接比較できる研究及びセボフルランでの詳細な検討が望まれる。

虚血再灌流障害と吸入麻酔薬

心臓は大量の酸素とエネルギーを利用するきわめて好氣的な臓器であり, 高エネルギーの貯蔵に制限があるため, 虚血心の回復には再灌流が絶対条件である。一方, 再灌流自身による障害が多く認められている。特に, 虚血が高度(25-40分以上の常温心停止等)では, ①虚血中に減少していた高エネルギーリン酸がさらに減少する¹⁶⁾。②細胞が浮腫となり, 細胞内ナトリウムおよびカルシウムの増加¹⁷⁾とカリウムの減少¹⁸⁾が認められ, 電氣的に不安定となる。③ミトコンドリアの膨化が著明となる¹⁹⁾。④高度な収縮帯の緊張がおこる。⑤フリーラジカルの産生が起こる²⁰⁾。⑥ノルエピネフリンが冠血管に移行し血管収縮を引き起こす²¹⁾。⑦SRのカルシウム保持活動が傷害されること等が報告されている。また, 致命的な細胞障害を引き起こす再灌流障害は, 特に過剰な細胞内カルシウムの増加との関連が重要視されている。一旦細胞質内カルシウムが増加すると, ①カルシウム感受性のATPaseの活性化によって虚血中に減少していたATPがさらに加水分解される。②カルシウム感受性のプロテアーゼおよびリパーゼの活性化によってアラキドン酸代謝のみならず, 細胞膜の崩壊を引き起こし, さらなるカルシウムの流入を促進する。③ミトコンドリア内のカルシウム過剰流入によってATP産生が減少し, 膜構造の維持が傷害される等の変化が生じる²²⁾。虚血再灌流に伴うカルシウムの流入および流出機構は, 生理的なカルシウム調節機構と直接細胞膜障害より生じる機構が考えられているが, 詳細は未だ不明である。いずれにしても吸入麻酔薬の心抑

制機序から考えて, 細胞内カルシウム流入抑制およびATPase活性の抑制によるATPのbreak downを阻止する可能性より, 虚血再灌流障害保護に有効と考えられる。

吸入麻酔薬による虚血心筋保護作用については, 過去多くの研究がある。特に再灌流後のカルシウム過剰流入を抑制することがその主体と考えられている²³⁾。上述のごとく同一心抑制状態において細胞内カルシウム変動が異なるハロタンとセボフルランにおいてその障害保護作用に違いがあることが予想される。Lochnerらの方法²³⁾に従って以下の実験を行った。working heart modeにて安定した後, ほぼ同程度の心抑制作用を示すハロタン1MACまたはセボフルラン3MACを投与し, 15分間灌流した後, 心機能を測定した。常温の心停止液を3分間逆行性に冠灌流し心停止とした後, 10分おきに1分間心停止液を投与し心停止を維持した。40分間の心停止の後にLangendorff modeにて5分間灌流し, working heart modeに切り替えた。15分間の灌流の後, 心機能を測定し, さらに, 灌流液に 10^{-6} Mのアドレナリンを添加し, 15分後にその反応を測定した。吸入麻酔薬は心停止液ならびに再灌流時も持続的に添加した。心機能の変化を左室のdp/dtの変化率をみると(図4), ハロタンの1MACとセボフルランの3MACは同程度の心抑制を示したが, 虚血再灌流15分後では, ハロタン群で若干抑制が心収縮率を高く維持する

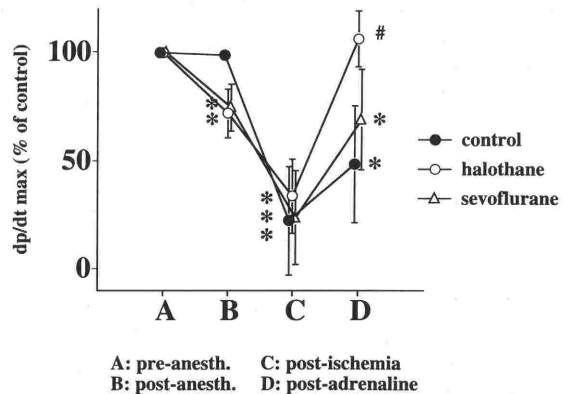


図4 虚血再灌流による吸入麻酔薬の心抑制保護効果 (各点 n = 5, * 麻酔前値に比して有意差あり p < 0.05; # コントロール群に比して有意差あり p < 0.05)

傾向にあった。アドレナリン添加によりコントロール群では投与初期に一時的に心機能改善を示すが、添加15分後には、麻酔前値の約50%程度の回復にとどまり、ハロタン群はコントロール群に比し、有意に心機能を改善した。セボフルラン群でもコントロール群に比して改善傾向を認めたが有意ではなかった。他の心機能変化を表1に示したが、ハロタン群で再灌流後よりコントロール群に比して心機能を保つ傾向を認めたが、アドレナリン添加後に心拍数、左室内圧の上昇に伴い、大動脈流量および冠流量も有意に改善された。本実験では、常温心停止40分のモデルを用い、吸入麻酔薬を虚血再灌流を通じて投与した。心機能からみると重篤な虚血モデルであるが、虚血がより軽度の場合の検討も必要である。上記の実験において虚血時間を35分に短縮すると、コントロール群では再灌流後心抑制が約25%にとどまり、アドレナリン添加で虚血前の150%にまで心機能が亢進する。一方、この程度の虚血では、ハロタンによる直接の心機能抑制機序が全面に現れ、コントロール群に比して逆に心機能改善が有意に抑制される。5分の虚血時間の違いにより、心筋細胞の障害の程度が非常に異なることは、再灌流障害の予防には、その虚血の程度の把握が非常に重要であるといえる。

我々は常温心停止による心臓全体の虚血再灌流

障害モデルを使用した。部分虚血モデルや低温心停止、低酸素灌流等虚血条件の違いによる障害の違いを検討する必要もあり、また、虚血再灌流障害予防・治療目的にて吸入麻酔薬を投与する場合は、虚血の程度による反応性の違いや個々の麻酔薬による虚血心に対する効果の違いをさらに検討する必要がある。

ま と め

ラット working heart preparation を用いて、吸入麻酔薬の心機能に対する効果を評価した。まとめると、①吸入麻酔薬による心抑制程度には違いがある、特にセボフルランが他の吸入麻酔薬に比して心抑制が軽度であること。②吸入麻酔薬による心抑制機序には違いがあること、特にセボフルランでは、他の吸入麻酔薬に比して、細胞内カルシウム変動が異なる可能性があること。③虚血再灌流障害では、同等の心抑制を示す濃度においてハロタンがセボフルランに比して心抑制保護効果を認めたことを報告した。今後、麻酔薬による心機能変動の機序、虚血再灌流障害機序のさらなる検討を要するとともに、直接の心機能を詳細に検討できる灌流心モデルにより個々の機序と心機能とを直接関連づけて検討することが重要であると考える。

表1 虚血再灌流による心機能変化と吸入麻酔薬の効果

| | HR (bpm) | SVP (mmHg) | dp/dt (mmHg/s) | Aortic F (ml/min) | Coronary F (ml/min) |
|------------------------------------|-------------|---------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| Control hearts (no anesthetics)(5) | | | | | |
| Stable state | 343(32) | 131(9) | 3320(410) | 54(8) | 32(6) |
| After arrest | 229(39) | 35(36) | 800(560) | 15(13) | 10(8) |
| After adrenaline | 312(28) | 73(40) | 1660(690) | 28(13) | 14(10) |
| Halothane-treated hearts (5) | | | | | |
| Stable state | 333(20) | 120(14) | 3100(250) | 52(6) | 31(7) |
| After anesthetic | 319(46) | 91(12) | 2080(220) | 39(9) | 23(8) |
| After arrest | 266(72) | 61(27) | 1000(530) | 28(13) | 12(7) |
| After adrenaline | 362(10)* | 118(16)* | 3080(360)* | 48(11)* | 29(9)* |
| Sevoflurane-treated hearts (5) | | | | | |
| Stable state | 313(38) | 125(9) | 3280(360) | 54(8) | 32(5) |
| After anesthetic | 300(46) | 92(8) | 2160(490) | 40(13) | 25(8) |
| After arrest | 193(80) | 42(27) | 840(470) | 19(9) | 10(8) |
| After adrenaline | 320(37) | 93(38) | 2240(620) | 33(11) | 19(10) |

mean(SD), P<0.05 v.s. control

文 献

- 1) Langendorff O : Untersuchungen am uberlebenden Säugethierhezen. Pflügers Arch Ges Physiol Mensch Tiere 61: 291-332, 1895
- 2) Neely JR, Liebermeister H, Battersby EJ, et al : Effect of pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. Am J Physiol 212: 804-814, 1967
- 3) Denny TL, Magovern GJ, Kao RL : Isolated biventricular working rat heart preparation. Ann Thorac Surg 54: 915-920, 1992
- 4) Morgan HE, Chua BHL, Fuller EO, et al : Regulation of protein synthesis and degradation during in vitro cardiac work. Am J Physiol 238: E431-E442, 1980
- 5) 田中 健, 唐沢富士夫, 坂本篤裕ほか : OPC-18790の循環系への影響. 循環制御 15: 601-605, 1994
- 6) Rusy BF, Komai H : Anesthetic depression of myocardial contractility : A review of possible mechanisms. Anesthesiology 67: 745-766, 1987
- 7) Brown BR, Crout JR : A comparative study of the effect of five general anesthetics on myocardial contractility : I. Isometric condition. Anesthesiology 34: 236-245, 1971
- 8) Merin RG : Inhalation anesthetics and myocardial metabolism : Possible mechanisms of functional effects. Anesthesiology 39: 216-255, 1973
- 9) Lynch C : Differential depression of myocardial contractility by halothane and isoflurane in vitro. Anesthesiology 64: 620-631, 1986
- 10) Wilde DW, Davidson BA, Smith MD, et al : Effects of isoflurane and enflurane on intracellular Ca^{2+} mobilization in isolated cardiac myocyte. Anesthesiology 79: 73-82, 1993
- 11) Pask ET, England PJ, Prys-Roberts C : Effects of volatile anesthetic agents on isolated bovine cardiac myofibrillar ATPase. J Mol Cell Cardiol 13: 293-301, 1981
- 12) Su JY, Bell J : Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of rabbits. Aneth Analg 65: 457-462, 1986
- 13) Katsuoka M, Ohnishi ST : Inhalation anesthetics decrease calcium content of cardiac sarcoplasmic reticulum. Br J Anaesth 62: 669-673, 1989
- 14) Heide RSV, Altschuld RA, Lamka KG, et al : Modification of caffeine-induced injury in Ca^{2+} -free perfused rat hearts. Am J Pathology 123: 351-364, 1986
- 15) Endo M : Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Physiol Rev 57: 71-108, 1977
- 16) Jennings RB, Schaper KA, Steenbergen C, et al : Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischaemic injury : changes in cell volume, electrolytes and ultrastructure. Cir Res 56: 262-278, 1985
- 17) Shen AC, Jennings RB : Kinetics of calcium accumulation in acute ischemic injury. Am J Pathol 67: 417-440, 1972
- 18) Hirche H, Franz CH, Bos L, et al : Myocardial extracellular K^+ and H^+ increase and noradrenaline release as possible cause of early arrhythmias following acute coronary artery occlusion in pigs. J Mol Cell Cardiol 12: 579-593, 1980
- 19) Schaper J, Mulch J, Winkler B, et al : Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischaemic injury. J Mol Cell Cardiol 11: 521-541, 1979
- 20) Gaudel Y, Duvelleroy MA : Role of oxygen radicals in cardiac injury due to reoxygenation. J Mol Cell Cardiol 16: 439-470, 1984
- 21) Nayler WG, Perry SE, Elz JS, et al : An inhibitory effect of verapamil and diltiazem on the release of noradrenaline from ischaemic and reperfused hearts. J Mol Cell Cardiol 16: 331-344, 1983
- 22) Nayler WG, Panagiotopoulos S, Elz JS et al : Calcium-mediated damage during postischemia reperfusion. J Mol Cell Cardiol 20: 41-54, 1988
- 23) Lochner A, Harper IS, Salie R, et al : Halothane protects the isolated rat myocardium against excessive total intracellular calcium and structural damage during ischemia and reperfusion. Anesth Analg 79: 226-233, 1994