

冠動脈狭窄犬における血管拡張薬の 経食道心エコーによる評価

芦刈 英理*, 岩出 宗代*, 野村 実*, 小高 桂子*
長沢 千奈美*, 三浦 芳則*, 杉野 芳美*, 鈴木 英弘*

要 旨

実験的に冠動脈狭窄犬を作製して、ニトログリセリン、ニカルジピン、ベラパミルを投与し、心電図、血行動態と、心筋壁運動異常 (RWMA) を経食道心エコー (TEE) にてモニターし、比較検討した。TEE は、心電図よりも鋭敏に心筋虚血を診断したが、心拍数、平均動脈圧、Rate pressure product、中心静脈圧、左室駆出率、左室拡張末期容量との相関は見られなかった。ニトログリセリンでは20%、ニカルジピンでは20%、ベラパミルでは50%のRWMAの改善が見られた。

はじめに

従来、麻酔中における心筋虚血の診断は、心電図などのモニターによるものが主流であったが、心電図のST変化や、血行動態変化を伴わず起る心筋虚血を、経食道心エコー図 (Transesophageal Echocardiography; TEE) による心筋壁運動異常 (Regional Wall Motion Abnormality: RWMA) により診断出来得ることが近年報告されている¹⁾。しかし、RWMAが心筋虚血を反映しているかどうかを臨床的に判断することは難しい。今回、冠動脈狭窄犬を作製して心筋虚血によるRWMAを確認し、その状態で各種の血管拡張薬を投与し、薬物の効果と心筋虚血の検出に対するTEEのモニターとしての有用性を検討した。

対象と方法

対象は、雑種イヌ6頭で、体重は8 kg~29 kg (平均14.7 kg) であった。麻酔はチオペンタール (15 mg/kg) で導入し、気管内挿管を行い、ペントバルビタールで維持した。血行動態としては、大腿動静脈よりそれぞれ、動脈圧カテーテル、肺動脈圧カテーテルを挿入し、心拍数 (HR)、動脈圧 (AP)、心拍出量 (CO)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、中心静脈圧 (CVP) を測定し、RPP (Rate Pressure Product) を算出した。COは5%ブドウ糖5 mlの室温注入による熱希釈法で測定し、2回または3回の近似した値を測定値とした。心電図は四肢誘導、V5を記録し、TEEはアロカ社製SSD870解析装置を使用し、探触子はシングルプレーンタイプを用い、気管内挿管後に挿入した。それぞれのイヌに対して左冠動脈前下行枝 (LAD)、あるいは左冠動脈回折枝 (LCX) を100%狭窄し、血行動態、心電図、TEEによるRWMAを観察した後、それを対照とし、ニトログリセリン8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、ニカルジピン20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、またはベラパミル40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与した。各種計測は、冠動脈狭窄の5分後に行い、その結果を対照とし、次に各薬物投与の5分経過後、血行動態が安定した後に行った。薬物投与の順序は、無作為とし、次の薬物を投与する場合は、前の薬物の効果が無くなり、各種パラメーターが対照状態に戻ったことを確認してから再び行った。心電図のST変化は、四肢誘導及びV5の誘導においてSTセグメントの水平または下降型の1 mm以上の低下、およびJ点から80 msecでの1 mm以上の上昇を陽性とした。

*東京女子医科大学麻酔科学教室

TEEによるRWMAの評価は、左室短軸像(乳頭筋レベル)および四腔像をビデオテープに録画再生し、行った。評価に際しては、American Heart Associationによる左室造影時の左室壁区分に準じ、左室壁を7区域に分けた³⁾。7区域とは1) Anterobasal 2) Anterolateral 3) Apical 4) Diaphragmatic 5) Posterobasal 6) Septal Wall 7) Posterolateralとし6) Septal Wallは6a) Anterior 6p) Posteriorに分けた。壁運動はnormal, mild, 及び severe hypokinesis, akinesis, dyskinesisの5段階に分け評価した(Fig 1)。壁運動の変化は1段階以上変化したものを、悪化または改善有りとした。評価する人物は固定した2人が別々に行い、後に照合した。2人が一致するところはそのまま採用し一致しないところは、3人目の評価者を交え協議し、決定した。またTEEに

よる乳頭筋レベルでの短軸像をMモードにし、Pombo法を用いて、左室駆出率(EF)左室拡張末期容積(LVEDV)を求めた。

また、RWMAの変化を1区域において1段階の改善を+1ポイント、2段階の改善を+2ポイント、以降+3、+4とし、不変は0、同様に1段階の悪化を-1ポイント、2段階の悪化を-2ポイント、以後-3、-4とし薬剤投与によるポイント数を算出した。

統計学的処理にはt-検定または χ^2 検定を用い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1) 血行動態(表1)

表1に示すとおり、HR, CVP, RPPにおいてニトログリセリン、ニカルジピン、ベラパミルの各薬物投与において、有意差はなかった。平均動脈圧(MAP)においては、ニカルジピンにおいて有意に低下した。

左室駆出率(EF)、左室拡張末期容量(LVEDV)においても各薬物間に有意差は認められなかった。

2) 薬物による壁運動異常の変化(Fig 2) LADの100%狭窄により、全例でRWMAを認めた。RWMAの変化は、ニトログリセリン投与では10例中2例(20%)が改善、7例(70%)が不変、1例(10%)に悪化が認められた。ニカルジピン投与では10例中2例(20%)が改善、5例(50%)が不変、3例(30%)が悪化した。ベラパミルでは10例中5例(50%)が改善、4例(40%)が不変、1例(10%)に悪化が認められた。各薬物間による有意差は認められなかったが、ベラパミル投与による改善が5例(50%)と多い傾向にあった。

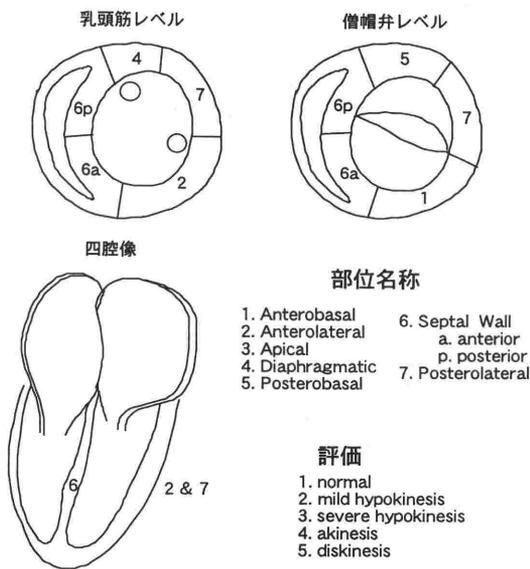


Fig. 1 食道エコーの各断面像と評価法

表1 薬物による血行動態の変化

	対 照	ニトログリセリン	ニカルジピン	ベラパミル
HR (/min)	144.9+21.2	128.6+35.4	131.0+35.8	128.9+36.5
MAP (mmHg)	99.1+21.2	91.0+28.3	71.9+19.8*	79.9+22.3
RPP	19762+6564	16516+6967	14637+6327	15732+6358
CVP (mmHg)	3.3+2.5	4.7+3.4	4.7+3.3	5.0+3.4
LVEDV (ml)	30.3+28.9	34.3+7.4	35.6+13.8	42.3+15.7
EF	0.58+0.24	0.58+0.20	0.64+0.19	0.65+0.14

mean ± SD * P<0.05

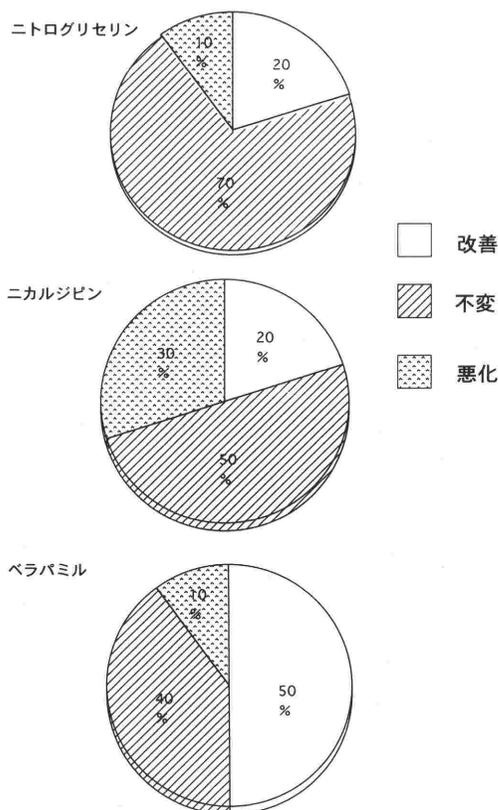


Fig. 2 薬物による壁運動異常の変化

3) 心電図と壁運動異常の変化 (表2)

心電図変化とRWMAの出現数は、ニトログリセリン投与ではECGで改善0例、不変8例(80%)、悪化2例(20%)、TEEで改善2例(20%)、不変7例(70%)、悪化1例(10%)であった。ニカルジピン投与では、ECGで改善2例(20%)、不変4例(40%)、悪化4例(40%)、TEEで改善2例(20%)、不変5例(50%)、悪化3例(30%)であった。ベラパミル投与ではECGで改善0例、不変7例(70%)、悪化3例(30%)、TEEで改善5例(50%)、不変4例(40%)、悪化1例(10%)であった。

表2 心電図と壁運動異常の変化

	ニトログリセリン		ニカルジピン		ベラパミル	
	ECG	TEE	ECG	TEE	ECG	TEE
改善	0	2	2	2	0	5
不変	8	7	4	5	7	4
悪化	2	1	4	3	3	1

(症例数)

薬物投与において、改善の出現数はECGよりもTEEで、より多く認められる傾向があったが、各薬物間において有意差は認められなかった。

また各症例においてのTEEとECGの改善の一致をみるとTEEにおいて改善がみられた9例のうちECGにも改善がみられたものは1例だけであり、6例は不変、2例は増悪していた。

4) 薬物投与によるポイント数

各種薬剤投与によるRWMAの変化の総ポイント数を算出したところニトログリセリンは-1ポイント、ニカルジピンは-1ポイント、ベラパミルは+3ポイントであった。

考 察

1990年にMartinら⁴⁾は、非心臓手術の術中においてTEEによるRWMAは従来用いられていた心電図や、動脈カテーテル、肺動脈カテーテルなどより求められる各種血行動態パラメーターの変動を伴わず起ることがあると報告した。動物実験においても、虚血によりRWMAが出現し、その変化は、ECGより早期にみられることは報告されている⁵⁾。また、冠動脈バイパス術においてもECGのST変化は、TEEによるRWMAより感度、特異度ともに低く、心筋虚血検出においてTEEは有用かつ最も鋭敏なモニターであると報告されている^{6,7)}。

今回、著者らは、まず冠動脈を狭窄することによって心筋虚血を作成した。その後にRWMAの出現を確認して対照とした。次に冠血管拡張薬を投与した時、3種の薬物によるECG、血行動態とTEEの変化、モニターとしての各種パラメーターの有用性、投与した薬剤の効果を比較することを目的とした。血行動態では、薬物間に有意差が見られたものは、ニカルジピンによる平均血圧の低下のみであった。またECG、TEEの虚血の検出は、TEEによるRWMAの方がECGのST変化よりも多かったが、差異は認められなかった。従って、従来の肺動脈カテーテルから得られる心拍出量や肺動脈楔入圧だけではなくTEEによるEFやLVEDVも、心筋虚血の指標とはなり得ないと考えられた。

また、冠血管拡張薬によるRWMAの改善に、有意差は認められなかったが、ベラパミルで50%、ニトログリセリンで0%、ニカルジピンで20%と、

ベラパミルで改善したものが多かった。ニトログリセリンとカルシウム拮抗薬は共に冠血管を拡張する薬物であるが、ニトログリセリンは冠血管の中でも主に比較的、内径の太い血管を拡張するのに対し、カルシウム拮抗薬は細動脈の拡張にも作用があると言われている⁸⁾。今回の設定では、LADに機械的な狭窄を加えたがイヌでは側副血行路が多いため、本実験は心筋梗塞や冠動脈スパズムモデルというよりは、心筋虚血モデルに近いと考えられる。ベラパミルでRWMAの改善度が高かったのは、ニトログリセリンよりもカルシウム拮抗薬が、側副血行路に作用し血流を増加させたものと考えられる。ニカルジピンとベラパミルにRWMAの改善の差がでた理由は、ニカルジピンにおいて平均動脈圧が有意に低下していたため、冠血管の灌流圧をも低下させ側副血行路よりの虚血部への血流を抑制し心筋虚血を誘発したのではないかと思われた。しかし、血管拡張薬を使用する虚血心に対する実験においては、慢性モデルか急性モデルか、対照においての循環状態や、狭窄の作成方法、薬物の投与方法、血圧に及ぼす影響、薬剤の使用量、またどのような麻酔薬により基礎麻酔されているかどうかによっても、違いが生じるという報告⁹⁾もあるため問題は多く、特に今回の実験では、冠血管拡張薬がどのぐらいの投与量で、イヌのどの部分の冠血管をどの程度拡張するかということは明らかではない。また、TEEによるRWMAの観察にもリアルタイムの解析や、解析の定量化など、より客観的な評価を含め、今後の検討が必要と思われた。

ま と め

- 1) 冠動脈狭窄犬に冠血管拡張薬を投与し、心電図、血行動態、TEEをモニターし比較検討した。

- 2) 薬剤投与後の効果をTEEは壁運動異常(RWMA)の改善として心電図よりも鋭敏に計測した。

- 3) 壁運動異常(RWMA)の改善はベラパミルがニトログリセリン、ニカルジピンよりも顕著であった。

文 献

- 1) Knight AA, Hollenberg M, London MJ, et al: Perioperative myocardial ischemia: importance of the perioperative ischemic pattern. *Anesthesiology* 68: 681-688, 1988
- 2) Clements MFM, de Bruijin NNP: Perioperative evaluation of regional wall motion by two-dimensional echocardiography. *Anesth Analg* 66: 249-261, 1987
- 3) AHA Committee Report. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 51(4), News from the American Heart Association, p.5, 1975
- 4) Martin JL, Julio FT, Martin GW, et al: The "natural history" of segmental wall motion abnormalities in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 73: 644-655, 1990
- 5) Batler A, Froelicher VF, Gallagher KP, et al: Dissociation between regional myocardial dysfunction and ECG changes during ischemia in the conscious dog. *Circulation* 62: 735-744, 1980
- 6) 岩出宗代: 麻酔中の心筋虚血モニターとしての経食道エコーの有用性の検討. *循環制御* 12(3): 503-511, 1991
- 7) Nomura M, Utida K, Ashikari E, et al: Detection of myocardial ischemia by electrocardiography and transesophageal echocardiography. *Circ Cont* 13(3): 413-426, 1992
- 8) Schwartz, JS, Bache RJ: Pharmacologic vasodilators in the coronary circulation. *Circulation* 75, 162-167, 1987
- 9) 中原俊之: 全身麻酔時の局所心筋機能および代謝に及ぼす急性心筋虚血の影響—ハロセン, フェンタニールの比較. *麻酔* 40: 224-236, 1987

The Effects of Vasodilators on Regional Wall Motion in Occluded Canine Coronary Arteries

Eri Ashikari, Motoyo Iwade, Minoru Nomura,
Keiko Kodaka, Chinami Nagasawa, Yoshinori Miura,
Yoshimi Sugino, and Hidehiro Suzuki

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

We studied the effects of nitroglycerin, verapamil, and nicardipine on regional wall motion, using transesophageal echocardiography (TEE), in six mongrel dogs with experimentally produced stenotic arteries.

We monitored regional wall motion abnormalities (RWMAs) by TEE and ECG. We also measured hemodynamic variables including: heart rate, cardiac output, and central venous pressure.

Although TEE proved more useful than ECG for the detection of RWMAs, no significant correlations were found between RWMAs and heart rate.

There were no differences in rate pressure products, central venous pressure, left ventricular ejection fraction, left ventricular end diastolic volume between three vasodilators, except blood pressure by nicardipine.

Nitroglycerin $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ and nicardipine $20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ decreased RWMAs by 20 %, whereas verapamil $40 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ decreased RWMAs by 50 %.

Verapamil seems to be the most potent drug for improving RWMA in the ischemic heart of dogs.

Key Words : Transesophageal echocardiography (TEE), Vasodilator, Regional wall motion abnormalities (RWMA), Coronary stenosis.

(Circ Cont 16 : 509~513, 1995)