

クロニジンの冠循環に与える影響 — 急性狭窄モデルを用いて —

平野 真由美*, 嬉野 浩行*, 張 士 平*
堤 雅俊*, 柴田 治*, 澄川 耕二*

要 旨

血圧, 心拍数を固定した生体内冠灌流モデルを用い, クロニジンがイヌの冠動脈の血流分布に及ぼす影響を調べ, 更に急性狭窄を作製しその影響を調べた. 局所心筋短縮率はクロニジン ($3 \mu\text{g}/\text{kg}$) の静脈内投与により若干減少する傾向が見られたが有意ではなかった. クロニジン非投与群では狭窄による心筋内外層血流比 (I/O 比) の変化はなかったが, クロニジン投与群ではクロニジン投与時に心筋外層の血流量が増加し, I/O 比が低下し, 狭窄により前値に復した. クロニジンの心筋収縮性への影響は小さく, さらに正常心においては心筋血流分布を変化させるが冠狭窄心においてはその作用は現れにくいことが示唆された.

緒 言

近年, α_2 -アゴニストの鎮静および鎮痛作用を利用して麻酔前投薬, 硬膜外投与等麻酔領域における使用が種々試みられている^{1,2)}. しかし冠循環に及ぼす影響は未だ不明な点が多い^{3,4)}. また, 冠灌流減少時には, 細動脈レベルでの血管抵抗の変化が生じ⁵⁾, 正常時と異なった影響が現れるという報告もある⁶⁾. 摘出心を用いた実験にくらべ生体による実験はクロニジンによる血圧, 心拍数の変動が二次的に冠血行動態に影響を与えるためクロニジンの直接作用の評価は困難となる⁷⁾. 今回我々は生体において血圧, 心拍数を固定した冠灌流モデルを用い, クロニジンがイヌの冠動脈の

血流分布に及ぼす影響を調べ, 更に急性狭窄存在下でその影響を調べた.

方 法

対象は雑種イヌ14匹 (体重10~15 kg) で任意にクロニジン投与群 (C 群; $n=7$) と非投与群 (NC 群; $n=7$) に分けた. 麻酔導入30分前に前投薬として塩酸モルヒネ $1 \text{ mg}/\text{kg}$ を筋肉内投与した. ペントバルビタール $2 \text{ mg}/\text{kg}$, α クロラロース $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 静注にて麻酔導入後挿管し従量式人工呼吸器 (Harvard) にて酸素40%, 窒素60% で呼気終末炭酸ガス濃度35~40 mmHg となるように (Capnomac Ultima, DATEX) 人工呼吸を行った.

図1に実験モデルを示す. 左大腿動脈より7 Fr のポリエチレンカテーテルを腹部大動脈まで挿入して動脈圧を測定した. 薬物投与ルートとして左大腿静脈確保後 α クロラロース $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$, 塩酸モルヒネ $0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$, ペントバルビタール $1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ 持続投与で麻酔を維持した. また, 皮膚切開から実験準備終了までは呼気終末濃度1% 前後のハロタンを同時に投与した.

右大腿動脈には血圧貯留加压バックにつながるカテーテルを挿入した. 左第5肋間で開胸し, 右室前壁にペースメーカー用ワイヤーを装着後, 房室結節にホルマリンを注入して心房心室解離を作製し⁸⁾ 100 bpm にてペーシング (Medtronic) を行った. 次いでヘパリン700単位/kg 静注後心筋局所血流測定のためのカラーマイクロスフェア (DYE-TRAK, Primetech) 注入の目的で左冠動脈回旋枝 (CX) - 左内頸動脈間に電磁血流計 (MFV-2000, 日本光電) および冠血流と混和す

*長崎大学医学部麻酔学教室

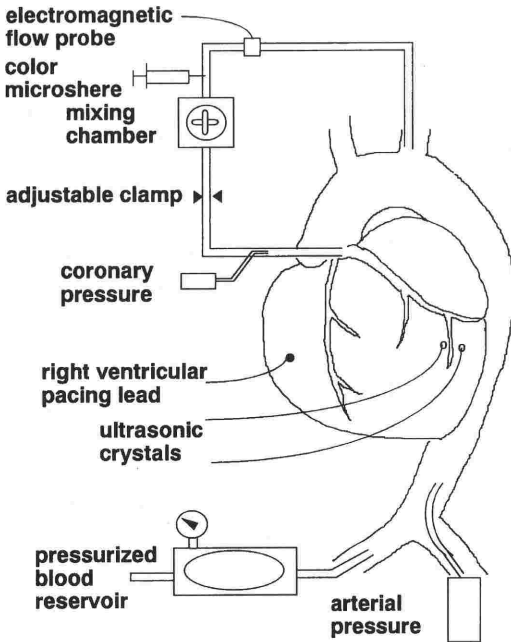


Fig. 1 Diagram of the experimental preparation

るための攪拌器を組み込んだバイパスを作製した。更にこの回路内にネジ式の狭窄器を接続し、CXの狭窄を作成できるようにした。CXへのカニューラは13ゲージの金属製鈍針（八光社製）で刺入部の長さ5mmのものを用いた。CX領域の心筋に超音波クリスタル一対（5MHz, Murata）を装着し、心室壁運動を連続的に記録した。右大腿動脈にカテーテルを挿入し血液貯留加圧バッグに接続し平均動脈圧（MAP）を80mmHgを目標に固定した。更に左心室内にカテーテルを挿入し、左室内圧を連続的に測定しdP/dtを算出した。以上の実験準備終了後ハロタン投与を中止し、30分後血圧、心拍数、CX灌流圧、冠血流量（CXF）を測定し前値とした。その後C群ではクロニジン3 μ g/kgを静脈内投与した。クロニジン静脈内投与により投与直後より、前値の30%程度の一過性の血圧上昇と冠血流量の同程度の増加がみられ、2-3分間持続した。この一過性の血圧上昇が収まった後、クロニジン投与およそ5分後にクロニジン投与後の測定を行った。更に両群とも冠血流量は前値の10%以内の減少であるが10秒間の完全閉塞後の反応性充血が見られなくなる程度の狭窄を作製し、15分後に測定を行った。各測定時でカラー

マイクロスフェアーをCX-内頸動脈バイパスの攪拌器より上流に注入し、実験終了後後述する方法で心筋の内層および外層の血流量を測定し⁹⁾、その血流量比（I/O比）を、また心室壁運動より局所心筋短縮率（%SS）をそれぞれ以下の計算式で算出した。I/O比=内層局所血流量/外層局所血流量。%SS= {(拡張終期心筋長-収縮終期心筋長)/拡張終期心筋長} \times 100%。

局所血流量測定のため、実験終了時、塩化メチルロザリニンをバイパスより注入し、染色された領域をこのバイパスで灌流された領域とし、切り出して重量を測定した。更に、右室部分を内層、中層、外層にわけ、2% Tween80含有4mol KOHに溶解させ、残りの検体も同様に溶解させた。この溶解液の中からカラーマイクロスフェアーをフィルター（Primetech社）にて回収し、これをDimethylformamide溶液に溶解し、分光吸光度計（島津社）にて各波長において吸光度を測定した。局所血流量（f）は総吸光度（Au）、各検体の吸光度（au）、重量（g）、電磁血流計にて測定した総血流量（F）から

f (ml/g) = (F \times au) / (Au \times g) の式で算出した。統計処理はANOVA および Student の t-test で行い、p<0.05をもって有意とした。

結 果

結果を Table 1 に示す。

MAPはC群、NC群ともに各測定点で有意な差はなかった。

CXFはクロニジン投与後増加する傾向が見られたが有意ではなかった。

%SSはクロニジン投与により若干減少する傾向が見られたが有意ではなかった（図2）。同時に測定したdP/dtはクロニジン投与による有意な低下はみられなかった。

心筋の内層および外層の血流量比いわゆるI/O比は、NC群では変化はみられなかったが、C群ではクロニジン投与時にベースラインに比して有意に低下し、狭窄により前値に復した（図3）。心筋の局所血流量はクロニジン投与により外層血流量が有意に増加したが内層血流量は変化しなかった。狭窄により外層血流量は前値に復し、内層血流量は不変であった（図4）。冠灌流圧は、狭窄により有意に低下した。

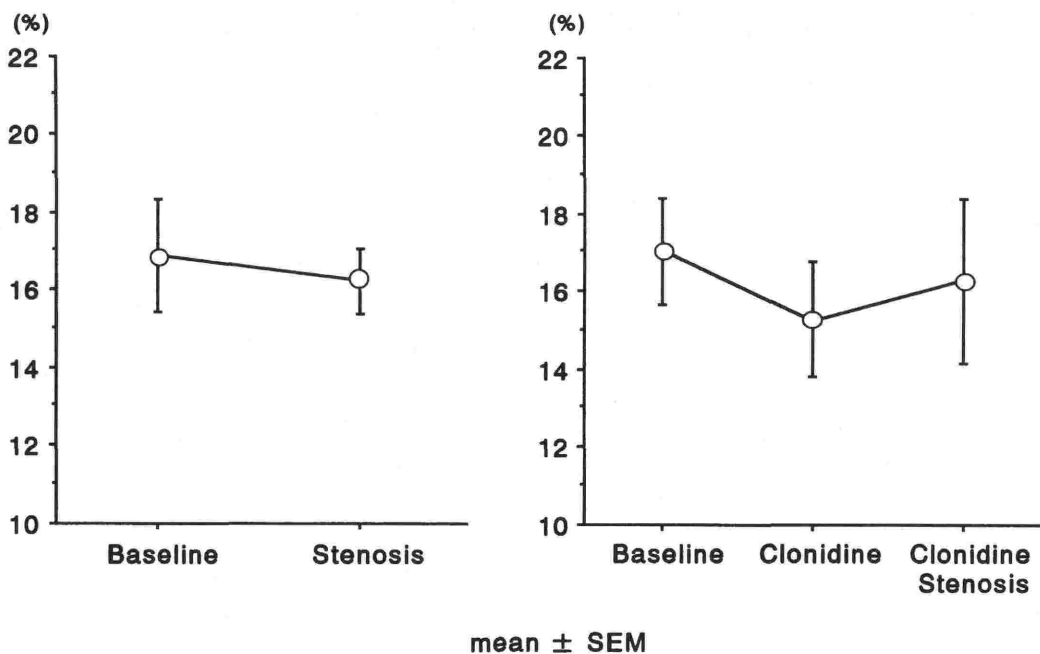
Table 1 Effects of clonidine on coronary hemodynamics before and after stenosis (mean \pm SEM; N = 7 for each value)

		Baseline	Clonidine Pre-stenosis	Stenosis
MAP (mmHg)	Control	80.90 \pm 4.66	79.77 \pm 5.90	77.86 \pm 4.79
	Clonidine	80.10 \pm 4.82		81.24 \pm 5.23
MCP (mmHg)	Control	79.00 \pm 4.75	81.43 \pm 6.07	58.71 \pm 2.9*
	Clonidine	81.29 \pm 4.75		64.57 \pm 4.82*
%SS	Control	16.92 \pm 1.45	15.28 \pm 1.48	16.24 \pm 0.86
	Clonidine	17.06 \pm 1.37		16.31 \pm 5.59
LVdP/dt (mmHg/s)	Control	2794.3 \pm 184.8	2491.4 \pm 137.3	2585.7 \pm 173.0*
	Clonidine	2688.6 \pm 133.3		2545.7 \pm 131.0
CX flow (ml/min)	Control	34.14 \pm 3.45	40.86 \pm 3.86	32.29 \pm 4.07
	Clonidine	37.57 \pm 2.99		37.71 \pm 3.11
I/O ratio	Control	1.39 \pm 0.09	1.15 \pm 0.11*	1.39 \pm 0.06
	Clonidine	1.28 \pm 0.07		1.29 \pm 0.12

Data are expressed as mean \pm SEM.

* P < 0.05 vs. baseline

MCP: mean coronary perfusion pressure

**Fig. 2** Changes in %SS by coronary stenosis with and without clonidine.

考 察

冠循環における α 受容体の分布は種々議論されている^{2,10)}. Heusch らは³⁾ 太い冠動脈の収縮には α_2 レセプターが関与し, 細い冠動脈の収縮は一部 α_1 レセプターも関与するが主に α_2 レセプ

ターを介すると報告している. また Chilian は⁶⁾ 犬でペントバルビタール麻酔下に冠動脈径を観察し, 正常な冠循環では太い冠動脈は α_1 収縮を示すが細動脈は α 作用を受けず, 低灌流状態では細動脈は α_1 , α_2 刺激ともに感受性が高くなることを報告した. さらに彼らは α_1 レセプターは

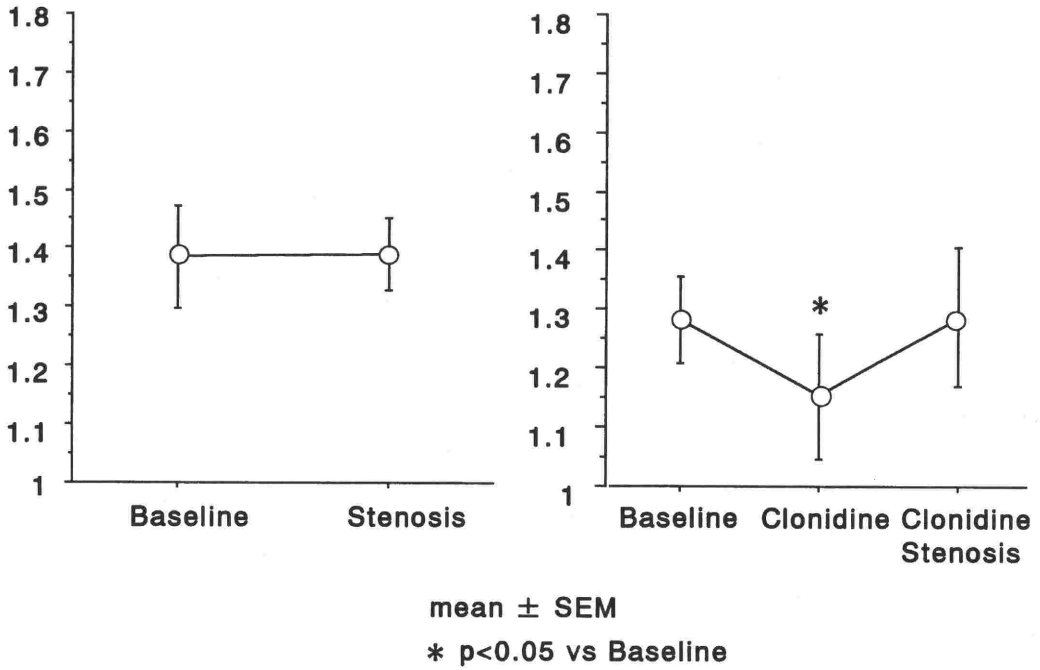


Fig. 3 Changes in I/O ratio by coronary stenosis with and without clonidine.

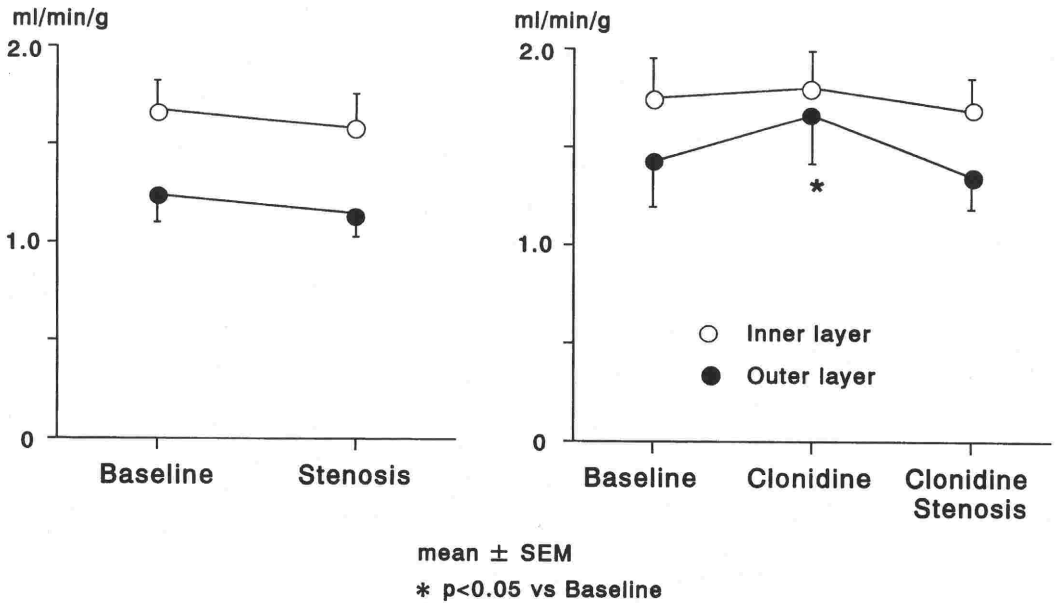


Fig. 4 Changes in regional blood flow by coronary stenosis with and without clonidine.

冠動脈全体に、 α_2 レセプターは細動脈に存在するとしている。このように心外膜に分布する太い冠動脈と、抵抗血管である細い冠動脈では α レ

セプターの分布が異なることが示唆され、 α_2 レセプターの冠微小循環での主たる存在部位は冠細動脈であろうと思われる。この後者の実験では低

灌流状態で α_2 収縮がより顕著になっており、外層血管の拡張を示した今回の実験とは異なった結果になっている。しかし観測された細動脈は心外膜側の比較的径の大きな血管のみであり、これは今回我々が心筋の外層とした部分にあたり、内外層での血流分布の変化は不明である。また、冠灌流圧も40mmHgと低く設定されており、完全に自動調節が破綻した状態であると考えられ、これが我々の実験との相違が生じた理由かもしれない。今回の実験では、正常灌流圧でクロニジン投与により細動脈内での心外膜側と心内膜側での血流分布の変化が見られ、更に灌流圧低下によりその変化の外見上の回復がみられた。このことからクロニジンに対する細動脈の反応が、細い冠動脈、いわゆる抵抗血管のなかで更にその部位により異なり、また冠灌流圧低下によってその反応が変化する可能性が示唆された。

クロニジン投与により心筋外層血流量が増加し、結果として I/O 比が低下し、狭窄により逆に I/O 比は回復した。この理由としては内層血管の収縮による二次的な外層血流の増加が生じたというものと直接的な外層血管の拡張という二つの機序が考えられる。表1に示したように、回旋枝血流量は有意ではないが10%程度の増加傾向を示し、図4のようにクロニジン投与により外層血流量の有意な増加がみられ、直接的な外層血管拡張が生じたものと考えられる。Tsunodaらは¹¹⁾クロニジン30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ および300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の冠動脈内直接注入にて、冠血流量の減少および冠血管抵抗の上昇を報告している。この違いが生じた原因はクロニジン投与量の差、投与経路の違いにより生じたものと考えられる。また今回の測定は、クロニジン投与により体血圧の上昇が収まった後で行っており、体血管上昇反応が生じている時点ではあるいは細動脈の収縮が見られている可能性もある。また、冠動脈内持続投与での測定では異なった結果となる可能性も考えられるが、今回は、前投薬で用いられる用量での単回の全身投与による変化を観察した。Tschudiらは¹²⁾摘出冠細動脈でアセチルコリンにより収縮した冠細動脈がクロニジンにより拡張し、この反応はL-NAMEによって完全に抑制されると報告している。今回の外層血管の拡張機序にもNOが関与している可能性が考えられる。冠灌流圧低下による冠動脈系の調節はまず細動脈

で生じ、血管拡張の程度はもとの冠動脈径に反比例するという報告があり⁵⁾、狭窄状態では灌流圧低下によって冠血管の自動調整による内層血管拡張が生じI/O比が回復したと考えられる。

クロニジンの虚血心への影響はその血圧低下作用によると考えられているが⁷⁾、 α_2 拮抗薬投与により心筋虚血が軽減されたという報告もあり¹³⁾、あるいはこの血流分布の変化も関係しているのかもしれない。今回の狭窄は冠血流量はほとんど減少しない最大限の狭窄程度、すなわち冠予備血流量がほとんどなく、自動調節が最大限に働いている状態を設定した。自動調節が破綻し冠血流量が減少するような、より高度の狭窄では今回とは異なった結果となる可能性がある。

臨床的にはクロニジンは虚血性心疾患患者に対して、虚血を改善させるといわれているが¹⁴⁻¹⁶⁾、これはクロニジン投与により生じる徐脈、血圧低下等が心筋酸素需要の減少に働いたためであろう。

Konoらの研究では⁷⁾冠血流量が50-70%まで減少し、局所心機能低下がみられるまでの狭窄を加え、クロニジンの用量を変化させて%SSを調べているが、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与で初めてクロニジン投与前とくらべて%SSの有意な減少がみられている。今回の実験でも%SS、LVdP/dtともにクロニジン投与により低下傾向を示したが、有意ではなく、クロニジンの心筋抑制はほとんどないかあるいはごく軽度であることが示唆された。

ま と め

クロニジンのイヌの冠循環に与える影響を、ペントバルビタール・モルヒネ麻酔下に心拍数、血圧制御モデルを用いて冠動脈非狭窄および狭窄時において調べた。非狭窄心ではクロニジン3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与により外層血流が増えてI/O比は有意に低下した。狭窄心ではクロニジンはI/O比を変化させなかった。

本稿の要旨は第17回日本循環制御医学会総会(1996年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Wright PMC, Carabine UA, McClune S : Preanesthetic medication with clonidine. Br J Anaesth 65 : 628-631, 1990

- 2) Hunton M, Eisenach JC, Boese P: Epidural clonidine after Cesarean section. *Anesthesiology* 76 : 187-193, 1992
- 3) Heusch G, Deussen A, Schipke J, et al: α_1 - and α_2 -adrenoceptor-mediated vasoconstriction of large and small canine coronary arteries in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 6 : 961-968, 1984
- 4) Coughlan MG, Lee JG, Bosnjak ZJ, et al: Direct coronary and cerebral vascular responses to dexmedetomidine. *Anesthesiology* 77 : 998-1006, 1992
- 5) Chillian WM, Layne SM: Coronary microvascular responses to reductions in perfusion pressure. *Circ Res* 66 : 1227-1238, 1990
- 6) Chillian WM: Functional distribution of α_1 - and α_2 -adrenergic receptors in the coronary microcirculation. *Circulation* 84 : 2108-2122, 1991
- 7) Kono, M, Morita S, Hayashi T, et al: The effects of intravenous clonidine on regional myocardial function in a canine model of regional myocardial ischemia. *Anesth Analg* 78 : 1047-1052, 1994
- 8) Shindo G, Makuuchi H, Asano K, et al: A simple closed technique for producing experimental complete heart block in dogs. *Jpn Heart J* 23 : 133-135, 1982
- 9) Kowallik P, Schulz R, Guth BD: Measurement of regional myocardial blood flow with multiple colored microspheres. *Circulation* 83 : 974-982, 1991
- 10) Ootsubo H, Tomoike H, Sakai K, et al: Alpha adrenergic receptor activity of epicardial coronary artery in the anesthetized dog. *Jpn Circ J* 48 : 596-601, 1984
- 11) Tsunoda R, Okumura K, Ishizaka H, et al: Influence of inhibition of endothelium-derived nitric oxide formation to effects of vasoconstrictor agents neuropeptid Y, clonidine, and ergonobine on coronary vascular resistance. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 : 87-94, 1994
- 12) Tschudi M, Richard V, Buhler FR, et al: Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. *Am J Physiol* 260 : H13-H20, 1991
- 13) Seitelberger R, Guth BD, Heusch G, et al: Intracoronary α_2 -adrenergic receptor blockade attenuates ischemia in conscious dogs during excise. *Circ Res* 62 : 436-442, 1988
- 14) Flacke J, Bloor B, Flacke W: Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 67 : 11-19, 1987
- 15) Ceremzynski L, Zaleska T, Lada W, et al: Clonidine effect in chronic angina pectoris. *Eur J Cardiol* 10 : 415-427, 1987
- 16) Dorman BH, Zucker JR, Verrier ED, et al: Clonidine improves perioperative ischemia, reduce anesthetic requirement, and alters hemodynamic parameters in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17 : 386-395, 1993

Effect of Clonidine on Coronary Circulation in Dogs with Acute Stenosis

Mayumi Hirano*, Hiroyuki Ureshino*, Schiping Zang*
Masatoshi Tsutsumi*, Osamu Shibata* and Koji Sumikawa*

*Department of Anesthesia, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

The present study was carried out to clarify the effect of clonidine on coronary hemodynamics in dogs with acute stenosis. Fourteen mongrel dogs were anesthetized with α -chloralose, pentobarbital and morphine.

Heart was paced at a constant rate(100 bpm)after producing a complete AV block. Mean arterial pressure(MAP) was controlled at 80 mmHg by using a pressurized blood reservoir connected to femoral artery. A carotid to left circumflex coronary artery (CX) shunt was installed. Total CX flow was measured with electromagnetic flowmeter and flow to inner(I) and outer(O) layer was determined with colored microsphere technique. A pair of crystals was implanted in the myocardium supplied by CX to measure the regional myocardial contractility(%SS). After stabilization, dogs were allocated into two groups, i.e., clonidine group and control group. First measurement was made for baseline value in each group and then clonidine group received clonidine, 3 μ g/kg, followed by second measurement before having stenosis. In both

groups, coronary stenosis was made to the degree that was maximum without decrease in blood flow. Under this condition, in which coronary flow reserve was lost completely, the measurement was made for stenosis value.

MAP and HR were kept constant at predetermined value CX flow showed no significant change in either group. clonidine tended to reduce %SS but not significantly. In control group, there was no change in I/O ratio before and after stenosis. In clonidine group. I/O ratio was significantly reduced by clonidine compared to baseline due to an increase in blood flow to the outer layer. However, the I/O ratio returned to the baseline value under stenosis.

The results show that clonidine reduces I/O ratio of myocardial blood flow in normal heart, whereas this effect of clonidine is not observed in stenotic heart. It is suggested that a compensatory mechanism in stenotic heart to cause full dilatation of coronary arterioles would counteract clonidine effect on myocardial circulation.

Key Words : Clonidine, α_2 -adrenergic agonist, Coorary circulation, Coronary stenosis

(Circ Cont 18 : 196~202, 1997)