

低血圧麻酔下における心筋虚血再灌流障害の検討

—ニカルジピン，ニトログリセリンの比較検討—

古屋宗孝*，吉田和市*，大澤昭義*

要 旨

ウサギを対象にニカルジピンおよびニトログリセリンによる低血圧麻酔が心筋虚血再灌流障害におよぼす影響を比較検討した。全身麻酔下に開胸し，左冠状動脈前下行枝の結紮による30分の虚血と180分の再灌流を行った。ウサギは無作為に3群に分類し，薬物を投与しない群 ($n=6$)，ニカルジピンを投与した群 ($n=6$)，ニトログリセリンを投与した群 ($n=6$) とした。各薬物は虚血30分前から再灌流終了まで静脈内投与し，収縮期血圧がベースラインの約80%になるように調節した。術中は連続的に循環動態をモニタリングした。実験終了後には evans blue の染色により虚血域の大きさ (area at risk) を評価し，tetrazolium の染色により心筋壊死域の大きさ (infarct size) を算出した。各群の左室に対する area at risk は各群で有意な差はなかった。Infarct size/area at risk は control 群 $55.1 \pm 3.5\%$ に比較してニカルジピン群，ニトログリセリン群は各々 $36.8 \pm 1.7\%$ ， $57.1 \pm 2.1\%$ でニカルジピンに心筋壊死縮小効果が認められた。以上より，少なくとも両薬物が心筋壊死域を増大させることはなく，ニカルジピンは，むしろ心筋に保護的に作用する可能性が示唆された。しかし，循環動態的にはニトログリセリンは心拍数を増加せず，拡張期血圧の低下も軽度であった。

緒 言

近年，高齢化，生活様式の西欧化が進み虚血性

心疾患が増加し，心筋虚血を有する患者に低血圧麻酔を施行する機会が増加している¹⁾。また，低血圧麻酔中における冠動脈のスパズム^{2,3)}あるいは心筋梗塞の症例⁴⁾も報告されている。これら低血圧に伴い生じる心筋虚血再灌流障害はもとより，経皮的冠動脈内血栓溶解療法 (PTCA) や経皮的冠動脈血管形成術 (PTCR)，冠動脈バイパス術 (CAGB) に伴う虚血再灌流障害をも視野に入れ，ニカルジピン，ニトログリセリンによる低血圧麻酔が，循環動態，心筋梗塞量にいかなる影響を及ぼすかをウサギ心筋虚血再灌流モデルで比較検討した。

方 法

神奈川歯科大学動物実験指針に従い，ウサギ (New Zealand White, 体重2.5~3.0 kg, 日本エスエルシー) を研究材料とした。

1) 麻酔法および外科的処置

ケタミン ($35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)，ザイラジン ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) の混合液を筋肉内投与後，全身麻酔下に気管，左頸動脈，左頸静脈を露出した。気管は切開し気管内チューブ (ID 3.5 mm) を挿入した。換気は，動物用人工呼吸器 (SN-480-5, シナノ) と動物用麻酔器 (SN-487, シナノ) を用い空気で調節呼吸を行い，必要に応じて酸素を加えた。換気数は1分間に25~30回に調節し，呼吸ガスモニター (Capnox, 日本コーリン) を用い，連続的に終末呼気二酸化炭素濃度が $35 \sim 45 \text{ mmHg}$ に，また動脈血液ガス分析により PaO_2 は $>100 \text{ mmHg}$ ， PaCO_2 は $35 \text{ mmHg} \sim 45 \text{ mmHg}$ ，pH は $7.35 \sim 7.45$ ，Base Excess は $-3 \sim +3$ になるように換気条件を設定し

*神奈川歯科大学麻酔学教室

た。体温は加温パッドシステム (SMS-1000J, シーボック) を用い直腸温を $37.5 \sim 38.5^\circ\text{C}$ に調節した。麻酔維持はケタミンとザイラジンの混合液をシリンジポンプ (Graseby 3500, 日本メディコ) を用いて $35 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の投与速度で、輸液は生理食塩液を $15 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1}$ の投与量でそれぞれ左頸静脈に留置したポリエチレンカテーテルから実験終了まで持続投与した。

左第4肋間で開胸し、心嚢膜を切開し、心臓を露出した。房室溝と心尖の中間線上の左冠状動脈前下行枝の周囲を針付絹糸 (K-890H, Ethicon) で一周させ、その絹糸の両端を内径 2 mm 、長さ 2.5 cm のビニールチューブに通して結紮器を作成した。虚血は結紮器の糸を牽引し止血鉗子でビニールチューブを固定することにより行い、局所のチアノーゼ、心電図上 ST の変化を指標として虚血を確認した。すべての実験群で再灌流時の結紮部位における血栓を防止する目的で $500 \text{ units} \cdot \text{h}^{-1}$ のヘパリンを持続点滴静脈内投与した。

2) 実験プロトコール

全ての実験動物群で循環動態を安定させるために外科手術後15分間放置し、その30分後に30分の虚血に引き続き180分の再灌流を行った。18羽のウサギを無作為に3群に分類し、薬物を投与しない群 (以下 control 群: $n=6$)、ニカルジピンを $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の速度で投与した群 (以下 NIC 群: $n=6$)、ニトログリセリンを $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ の速度で投与した群 (以下, NTG 群, $n=6$) とした。各薬物は虚血30分前に初回投与量として、ニカルジピン $0.12 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、ニトログリセリン $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、を虚血30分前に bolus 静脈内投与し、ベースラインにおける収縮期血圧の約80%になるように適宜、調節した。その後は目標収縮期血圧が得られるようにシリンジポンプを用い、各々の速度で再灌流終了まで投与した。また、投与速度は必要に応じて微調整した。

3) 循環動態および体温の測定

循環動態、心電図、直腸温の測定および記録は心電図モニター (Life Scope 14, 日本光電) を使用し、心拍数 (以下 HR)、収縮期血圧 (以下 SAP)、拡張期血圧 (以下 DAP)、平均血圧 (以下 MAP) は、左頸動脈に留置したポリエチレンカテーテル

に血圧トランスデューサ (TP400-T, 日本光電) を接続し、測定した。心電図は第II誘導で持続的にモニタリングした。ベースラインの測定は虚血の5分前に行い、その後は各薬物投与直前、虚血直前、虚血15分、再灌流15分、60分、120分、180分に行った。

各測定時における心筋酸素消費量の指標として rate pressure product (以下 RPP) を算出した。

4) infarct size/area at risk, area at risk/LV (左室) の算出

再灌流終了後、area at risk を決定するために左冠状動脈前下行枝を再結紮し、10% Evans blue を経静脈的に投与後、虚血部位と非虚血部位に明確に境界ができるのを視認したのち、再結紮をしたまま心臓を摘出した。摘出後、冷凍し、凍結した摘出心臓を 2 mm 厚にスライス切片を作成した。その切片を 37°C 、 $\text{pH} 7.4$ に調整した $1\% 2,3,5\text{-triphenyl tetrazolium chloride}$ (以下 TTC 溶液) に浸漬し染色を行った。染色後、infarct size, area at risk, 非虚血域の境界をアクリルシートに書き写し、それをスキャナを用いてコンピュータ上に取り込み、area at risk が LV に占める百分率 (area at risk/LV) および、infarct size が area at risk に占める百分率 (infarct size/area at risk) を算出した。

5) 統計処理

infarct size/area at risk および area at risk/LV の各群間の比較は Kruskal-Wallis test を用い、 $p < 0.05$ で有意差が認められた場合は、Mann-Whitney U-test を用いて $p < 0.05$ で有意差ありとした。HR, MAP, RPP の各測定ポイントにおける群間の比較は一元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$ で有意差が認められた場合は Fisher's PLSD の多重比較を行い、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

1) 循環動態

各測定時期における循環動態の変動を Table 1 に示す。

心拍数 (HR)

control 群に比較し虚血時および再灌流時において NIC 群では有意な差をもって HR は増加し

Table 1 Hemodynamics during ischemia and reperfusion

Group	No. of animals	Base line	15 min after occlusion	Reperfusion period (min)			
				15	60	120	180
Heart rate (beat/min)							
control	6	150±5	153±8	150±8	149±6	152±6	149±8
NIC	6	140±3	182±8 †	174±5 †	165±8	173±5 †	177±9 †
NTG	6	153±5	166±3	167±4	162±2	164±4	163±3
SAP (mmHg)							
control	6	80±2	76±4	76±3	80±6	80±6	80±4
NIC	6	77±2	59±2 †	61±2 †	60±3 †	62±2 †	60±2 †
NTG	6	77±2	62±2 †	62±2 †	62±2 †	62±2 †	62±2 †
DAP (mmHg)							
control	6	62±3	60±4	60±4	62±6	62±6	61±9
NIC	6	59±2	35±3 †	35±2 †	33±4 †	35±2 †	34±2 †
NTG	6	61±2	48±2 † §	46±2 † §	45±1 †	45±2 †	45±2 †
MAP (mmHg)							
control	6	68±3	66±4	65±4	68±6	68±6	67±5
NIC	6	65±2	43±2 †	43±2 †	42±3 †	44±2 †	43±2 †
NTG	6	66±2	52±1 †	51±2 †	50±2 †	51±2 †	51±2 †
RPP (mmHg/min)							
control	6	12069±596	11569±777	11402±844	11830±858	12062±756	11796±640
NIC	6	10758±193	10769±387	10535±337	9935±664	10728±412	10569±672
NTG	6	11822±369	10274±342	10327±368	10012±278	10132±389	10008±274

† : p<0.05 vs control

§ : p<0.05 vs NIC

mean±SEM

た。しかし、NTG群においては有意な変動は認められなかった。

収縮期血圧 (SAP)

ベースラインにおける群間の測定値に差はなく、薬物投与後のSAPはベースラインの約80%であり、目標のSAPを得ることが出来た。

拡張期血圧 (DAP)

ベースラインにおいては群間に差は認められなかったが、虚血15分の値ではcontrol群に対しNIC群、NTG群で有意に低下した。また、NIC群ではNTG群に比較しても有意に低下した。また、再灌流15分後においても同様な変動が認められた。

平均血圧 (MAP)

MAPは虚血時および再灌流時においてNIC群およびNTG群において有意に低下した。また、NIC群におけるMAPはNTG群に比較して、有

意に低下した。

Rate pressure product (RPP)

ベースライン、虚血時および再灌流時における測定値に群間差は認められなかった。

2) area at risk/LV

各群のarea at risk/LVをFig. 1に示す。control群、NIC群、NTG群のarea at risk/LVは各々69.5±4.8%、60.1±9.7%、63.4±6.8%で群間に差はなかった。

3) infarct size/LV および infarct size/area at risk

各群のinfarct size/LVをFig. 2に、infarct size/area at riskをFig. 3にそれぞれ示す。NIC群、NTG群のinfarct size/LVは各々21.8±3.5%、36.6±3.3%でcontrol群(38.3±3.8%)に比較し減少した。NIC群、NTG群におけるinfarct size/area at riskは各々36.8±1.7%、57.1±2.1%で、NIC群においてcontrol群(55.1±3.5%)と比較

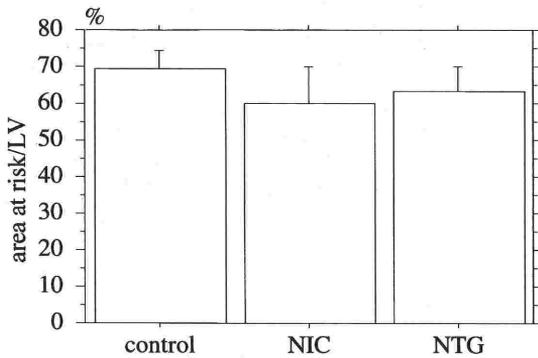


Fig. 1 The figure shown risk area expressed as percentage of anatomic left ventricle. Data are expressed as mean±SEM (n=6)

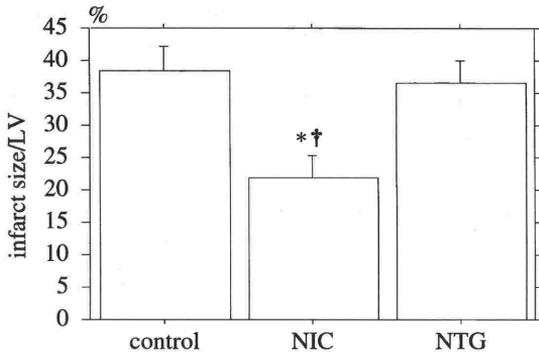


Fig. 2 The figure shown infarct size expressed as percentage of anatomic left ventricle. Data are expressed as mean±SEM (n=6)

*p<0.05 vs control † : p<0.05 vs NTG

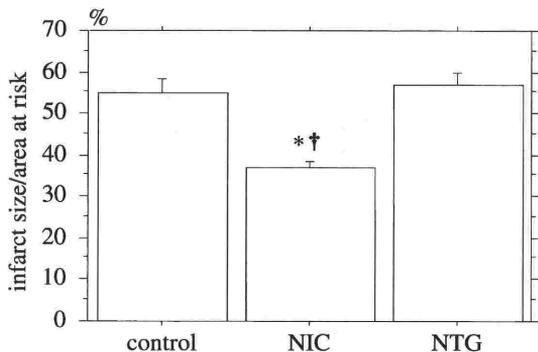


Fig. 3 The figure shown infarct size expressed as percentage of anatomic area at risk. Data are expressed as mean±SEM (n=6)

*p<0.05 vs control † : p<0.05 vs NTG

して減少した。

考 察

低血圧麻酔は、出血量を減少させ手術操作を容易にするなど術中管理に有用である⁵⁾。しかし、低血圧状態は冠血流を悪化させ、心筋虚血を引き起こす危険性があることが指摘⁶⁾されており、そのためカルシウム拮抗薬でも血管拡張作用が最も強力であるニカルジピンや、冠血流を維持しやすいニトログリセリンを使用することが多い。最近ではニカルジピンやニトログリセリンの臨床応用や低血圧麻酔の病態生理の解明により、今まで禁忌とされてきた虚血性心疾患患者への低血圧麻酔の適応は拡大されているのが現状である。しかし、ニカルジピンやニトログリセリンによる低血圧麻酔が心筋虚血再灌流障害におよぼす影響に関する報告はほとんどない。本研究ではウサギ心筋梗塞モデルを作成し、ニカルジピンおよびニトログリセリンによる低血圧状態が虚血再灌流障害に及ぼす影響を検討した。その結果、少なくとも両薬物が虚血再灌流に伴う心筋壊死域を増大させることはなく、ニカルジピンは、むしろ心筋に保護的に作用する可能性が示唆された。しかし、循環動態においてはニトログリセリンのほうが心拍数の増加、拡張期血圧の低下がニカルジピンに比較して有意に軽度であった。

冠血流量は自己調節能により、ある範囲の冠灌流圧では一定に維持されている⁷⁾。しかし、冠血流量は冠動脈の狭窄の程度により大きく影響され、本研究のように完全閉塞の状態では低血圧により冠血流量が著しく減少する危険性がある。Hickey ら⁸⁾は冠動脈の軽度の狭窄と40%の冠血流量を減少させる高度の冠動脈狭窄イヌモデルを作成し、ニトプルシド、トリメタファン、ハロタンによる低血圧が冠血流におよぼす影響を検討した。その結果、いずれの狭窄でも低血圧は冠血流量を減少させるが、高度の狭窄においては心筋虚血をさらに進行させ、さらに冠血流のパターンには各薬物により差があることを報告した。本研究においては冠血流量の測定は行っていないが低血圧を引き起こす程度の高用量のニカルジピンおよびニトログリセリンが冠血流量を減少させ心筋虚血(梗塞)を進行させるのか、逆に冠血流量を増加させ心筋に保護的に働くのかが問題となる。低

血圧は心筋への酸素供給を減少させると同時に、心筋酸素消費量も減少させる⁹⁾。したがって、低血圧により心筋虚血が生じるか否かは、心筋酸素供給量の減少と心筋酸素消費量の減少との需給バランスに依存すると考えられる。臨床的には心筋酸素消費量の増加は心拍数の増加と相関し RPP として、心筋酸素供給の低下は拡張期血圧の低下として間接的に評価される¹⁾。

ニカルジピンは L 型カルシウムチャンネルに特異的に結合し、細胞内の Ca^{2+} の流入抑制により血管平滑筋が弛緩する。この血管拡張作用は強力なため、血圧低下による反射性の頻脈が生じる¹⁰⁾。本研究においてもニカルジピン群における心拍数は虚血時、再灌流時とも有意に増加していた。心拍数の増加は心筋酸素消費量を増加させるのみならず、拡張期時間を短縮させ、心内膜血流量を減少させ、心筋虚血を引き起こす。しかし、ニカルジピン群における RPP に有意な変動は認められなかったことから、今回用いた用量のニカルジピンによる低血圧状態では心筋酸素需要量の変動は少ないことが示唆された。

一方、ニトログリセリン群においては心拍数の有意な増加は認められず、また、拡張期血圧の低下もニカルジピン群に比較して軽度であった。拡張期血圧は冠灌流を規定する因子であり、冠灌流圧を低下させにくいという点でニトログリセリンはニカルジピンに比較して虚血心には有利に作用すると考えられる。本薬物は狭心症治療薬として古くから使用され、内皮細胞非依存性の Nitric oxide (NO) を介した末梢血管拡張作用による静脈灌流の減少が前負荷を軽減させ、一方では、動脈系抵抗低下により後負荷を減少させる作用がある¹¹⁾。病的冠動脈をも拡張させて心筋酸素消費量の減少をもたらす、心筋虚血も改善する点でもニカルジピンよりも優っている。

虚血再灌流後の infarct size の大きさは TTC の染色法により計測した。この方法は infarct size を正確に計測する方法として広く用いられており、TTC で赤染される部分は心筋内において脱水素酵素の活性が認められる心筋であるが、壊死心筋では染色されない¹²⁾。この方法の妥当性に関しては、再灌流 2～3 時間後に TTC 染色法によって得られた infarct size を組織学的に計測した結果と比較検討し両者に差がないことが報告されてい

る¹³⁾。本研究ではこれらの報告に従い、再灌流 3 時間後に再結紮し、TTC に反応させ infarct size を決定した。

30 分の虚血 3 時間の再灌流による infarct size/LV および infarct size/area at risk は虚血前のニカルジピン投与により減少し、心筋壊死縮小効果が認められた。ニカルジピンによる infarct size の縮小効果に関しては側副血行路の少ないことで知られているヒヒで、虚血前に投与した時に著明な infarct size の縮小効果があることが報告されている¹⁴⁾。Endo ら¹⁵⁾もイヌの虚血再灌流モデルにおいてニカルジピンを虚血前あるいは虚血後でも早期に投与を開始した場合は infarct size を縮小させることを観察した。しかし、これらの実験系におけるニカルジピンは低血圧を引き起こす用量ではなく、したがって低血圧による虚血心筋への影響を考慮したものではない。

このニカルジピンによる心筋壊死縮小効果の機序に関しては血管拡張作用による側副血行路の血流量増加の可能性が考えられる。しかし、LAD を結紮した際に非虚血域の血流に対する area at risk の血流の割合はウサギ (New Zealand White) では 2% で側副血行路がほとんど存在しないため、LAD 結紮後には他の領域から area at risk への灌流はほとんど存在しない¹⁶⁾。したがって、ニカルジピンによる心筋壊死縮小効果の機序に側副血行路からの血液の流入は関与していない可能性が高い。また、RPP に変動が認められなかったことから心筋酸素需要量の低下によるものでもないと考えられる。ニカルジピンによる心筋壊死縮小作用の作用機序に関しては今後の研究課題である。一方、ニトログリセリンによる心筋壊死縮小効果は認められなかったが、本研究から少なくともニトログリセリンの低血圧が虚血心を悪化させる可能性はないことが示唆された。

結 論

ウサギ心筋梗塞モデルを作成しニカルジピンおよびニトログリセリンによる低血圧状態が虚血再灌流障害に及ぼす影響を検討した。その結果、少なくとも両薬物が心筋壊死域を増大させることはなく、ニカルジピンは、虚血前に投与を開始した場合、心筋梗塞量を減少させることが示唆された。しかし、循環動態的にはニトログリセリンは心拍

数の増加は認められず、拡張期圧の低下も軽度であった。

本研究の一部は平成7～8年度文部省科学研究費補助金(基盤研究C, 課題番号07807187)および10年度文部省科学研究費補助金(基盤研究C(2), 課題番号10671913)で行われた。

文 献

- 1) 武田昭平: 低血圧麻酔の安全限界—心を中心にして—. 日臨麻誌 15: 612-615, 1995
- 2) Yoshida KI, Murata Y, Takano H, et al: Intraoperative spasm of coronary and peripheral artery- A case occurring after tourniquet deflation during sevoflurane anesthesia. Anesth Prog 45: 74-76, 1998
- 3) 坂 康雄, 木下修造, 山本智久ら: 血圧低下が誘因と考えられた冠動脈スパズムの1例. 臨床麻酔 12: 337-340, 1988
- 4) 石山忠彦, 奥村泰久, 早川篤志ら: 胸部硬膜外麻酔併用の全身麻酔下での胃全摘出術中に起こった急性心筋梗塞症の1症例. 麻酔 45: 449-452, 1996
- 5) Thompson GE, Miller RD, Stevens WC, et al: Hypotensive anesthesia for total hip arthroplasty: A study of blood loss and organfunction(brain, heart, liver, and kidney). Anesthesiology 48: 91-96, 1978
- 6) Lindop MJ: Complications of controlled hypotension. Br J Anesth 47: 799-803, 1975
- 7) Dole WP: Autoregulation of the coronary circulation. Prog Cardiovasc Dis 29: 202-215, 1987
- 8) Hickey RF, Varrier ED, Baer RW, et al: A canine model of acute coronary artery stenosis: effects of deliberate hypotension. Anesthesiology 59: 226-236, 1983
- 9) 稲田英一: 低血圧の限界—心臓の観点から—. 循環制御 20: 51-55, 1999
- 10) Takenaka T: Pharmacological studies of Ca⁺⁺-antagonist: evaluation of cardiovascular, autonomic and smooth muscle effects of a new Ca⁺⁺-antagonistic vasodilator, 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1, 4-dihydropyridine-3, 5-dicarboxylic acid 3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)} ethyl ester 5-methy; ester hydrochloride(YC-93) and its mechanisms of the action. J Med Soc Toho 26: 48, 1979
- 11) 野見山延: ニトログリセリンによる血管拡張療法. 臨床麻酔 9: 13-20, 1985
- 12) Klein HH, Puschmann S, Schaper J, et al: The mechanism of the Tetrazolium reaction in identifying experimental myocardial infarction. Virchow Arch 393: 287-297, 1981
- 13) Goto M, Miura T, Iliodoromitis EK, et al: Adenosine infusion during early reperfusion failed to limit myocardial infarct size in a collateral deficient species Cardiovasc Res 25: 943-949, 1991
- 14) Alps BJ, Calder C, Wilson A: The beneficial effect of nicardipine compared with nifedipine and verapamil in limiting myocardial infarct size in baboons. Arzneimittelforsch 33: 863-876, 1983
- 15) Endo T, Nejima J, Fujita S, et al: Comparative effects of nicardipine, a new calcium antagonist, on size of myocardial infarction after coronary artery occlusion in dogs. Circulation 74: 420-430, 1986
- 16) Maxwell MP, Hearse DJ, Yellon DM: Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. Cardiovasc Res 21: 737-746, 1987

Comparative Effects of Induced Hypotension with Nicardipine and Nitroglycerin on Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury

Munetaka Furuya*, Kazu-ichi Yoshida*, Akiyoshi Ohsawa*

*Department of Anesthesiology, Kanagawa Dental College, Kanagawa, Japan

This study was designed to elucidate comparative effects of induced hypotension with nitroglycerin and nicardipine on the intensity of myocardial necrosis (infarct size) following ischemia and reperfusion.

Rabbits (n=18) received regional ischemia by 30 min of the left anterior descending artery (LAD) occlusion followed by 3 hrs of reperfusion under ketamine/xylazine anesthesia. The animals were randomly assigned to a control group, and nicardipine or nitroglycerin treatment groups, in which a continuous infusion of nicardipine ($0.12\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) or nitroglycerin ($0.06\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) was initiated 30 min prior to ischemia. The systolic arterial blood pressure was adjusted to about 80% of the baseline values and maintained throughout ischemia and reperfusion. The

area at risk was delineated by Evans blue, and infarct size was determined by tetrazolium staining at the end of the experiment by religation of LAD.

The area at risk showed no significant differences among three groups. Infarct size/area at risk in the nicardipine rabbits ($36.8\pm 1.7\%$) was significantly smaller than those of control ($55.1\pm 3.5\%$) and nitroglycerin ($57.2\pm 2.1\%$) rabbits.

These results suggest that nicardipine and nitroglycerin did not worsen the intensity of myocardial necrosis and that nicardipine has cardioprotective effects on the rabbit myocardium. Nitroglycerin, however, exerted less effects on heart rate and diastolic arterial blood pressure compared with nicardipine.

Key words : Myocardial ischemia/reperfusion, Induced Hypotension, Nicardipine, Nitroglycerin, Infarct Size

(Circ Cont 20 : 281~287, 1999)