

学 位 論 文 題 名

心筋虚血領域に与えるイソフルレンの影響

—熱画像法による解析—

学位論文内容の要旨

I. 研究目的

近年、麻酔を含めた術中管理法の進歩により、手術の適応が拡大している。全身麻酔には主に吸入麻酔薬が用いられているが、種々の吸入麻酔薬の中でもイソフルレンは心臓冠動脈に対して強い拡張作用を有し、虚血性心疾患を合併する患者の麻酔に有用であるとする報告がある。しかし、この拡張作用が狭窄を有する冠動脈に盗流現象を招き、心筋虚血を増悪させる可能性が示唆されている。

本研究で応用された熱画像法（サーモグラフィ）は、非接触的に人体表面の血流を評価する方法として、臨床応用されている。このサーモグラフィを心筋血流測定に利用して、イソフルレンが心筋虚血領域に与える影響の非侵襲的かつ連続的な検討が可能と考えられた。そこで、心筋熱画像（サーモグラム）情報を各種循環諸量およびイソフルレン濃度などとあわせてコンピュータ処理し、心筋虚血領域に対するイソフルレンの影響を解析する装置を考案した。本研究の目的は、(1)心筋虚血評価法としてのサーモグラフィの有用性、(2)イソフルレン麻酔が心筋虚血部位に及ぼす影響の定量的評価の2点である。

II. 対象と方法

7-14kgのイヌ25頭を使用した。サイアミラール静脈内投与による麻酔導入の後、気管内挿管を行い人工呼吸器にて調節呼吸とした。麻酔は酸素50%、窒素50%で維持し、イソフルレン投与中にも同濃度の空気を使用し

た。イソフルレンの濃度は呼気ガス分析装置にて連続測定した。右大腿動脈より動脈血圧を観血的に連続測定し、輸液は右大腿静脈から乳酸加リンゲル液を輸注した。開胸後上行大動脈起始部に電磁血流計を装着し、心拍出量を持続的に測定した。左冠動脈前下降枝あるいは対角枝を心外膜および心筋組織より剥離し、結紮による急性心筋梗塞モデルを作成した。体温は食道内プローブを用いて持続測定し、実験中は体温変化を生じないように留意した。サーモグラフィ撮影部（サーモカメラ）は露出されたイヌの心臓から約30cmの高さに設置した。

サーモグラムの撮影は每秒30枚行い、連続する128枚のサーモグラムを平均した。温度分解能は0.01℃とした。冠動脈結紮にともなう急性心筋虚血領域はサーモグラム上、低温領域として明瞭に観察することができたので、この温度低下領域をThermographically Determined Myocardial Ischemic Area(以下TDMIA)とし、この面積の変化から心筋虚血領域の変化を求めた。サーモグラフィ装置からの画像信号は、心筋pH測定器、循環監視装置および気管内チューブに接続された麻酔薬濃度測定器のアナログ測定値と共に、コンピュータに実時間で入力され、コンピュータのディスプレイに連続的に出力されるようにハードウェアおよびソフトウェアを構築した。実験はイヌを以下の3群に分けて行った。

実験 1

長時間にわたる冠動脈の結紮がサーモグラムに及ぼす変化についての報告がないため、一定のイソフルレン濃度で8時間維持し、血行動態、呼気終末イソフルレン濃度、食道温およびTDMIAの経時的変化を観察した。実験終了後、心臓を摘出して病理組織学的標本を作成し、TDMIA領域と組織変性の範囲を比較した。

実験 2

冠動脈結紮による心筋虚血を心筋酸素受給バランスの障害として検討する目的で、心筋pHを測定した。イソフルレン濃度の変化させ、TDMIAが拡大あるいは縮小した場合の、TDMIA中心部と辺縁部のpH変化の差の

相関を検討した。

実験 3

イソフルレン濃度を变化させ、これに伴うTDMIAの拡大および縮小を血行動態とともに観察した。イヌにおけるイソフルレンの最小肺胞濃度MACは1.2%とし、呼気終末イソフルレン濃度1MACにて循環動態およびTDMIAの対照値を得た。次に、イソフルレン濃度を0.5MACから2.5MACまで5段階に変化させ、血行動態、食道温、TDMIAを測定し、さらに2MACのイソフルレン濃度にてフェニレフリンを静注した時のTDMIAを観察した。また、平均動脈圧とTDMIAの相関を検討した。

III. 結果

実験 1

実験中、循環動態およびTDMIAに有意な変化は認められなかった。光学顕微鏡による組織病理学的所見では、TDMIAと一致する心外膜直下に心筋細胞の核の不均一化および細胞質の萎縮が心筋の5層から10層以上に認められた。

実験 2

虚血領域中心部のpHは、冠動脈結紮後有意に減少し、6時間後の実験終了まではほぼ一定であった。一方、TDMIA周辺部の心筋pHとTDMIAの大きさの間には、有意な負の相関を認めた。

実験 3

イソフルレン濃度の変化により、TDMIAは速やかに変化した。TDMIAはイソフルレン濃度の上昇に伴い有意に拡大したが、フェニレフリン投与により対照値まで縮小した。心拍数はイソフルレン1.5%の点を除いて濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与では心拍数に有意差はなかった。平均動脈圧はイソフルレンの濃度依存性に有意に低下した。フェニレフリン投与により、イソフルレン1MACの平均動脈圧まで上昇した。心拍出量は0.5MACの点を除いて濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与前後で有意な差はなかった。TDMIAの大きさと平均動脈圧変化

の間には正の相関を認めた。

IV. 考察

実験1において、心筋細胞の萎縮はほぼTDMIAの範囲と一致しており、TDMIAは虚血によって障害された心筋細胞の領域を反映すると考えられた。また、心筋のpHは心筋における酸素供給と消費量のバランスの指標として用いられるが、実験2の結果から、TDMIAの変化は心筋虚血の改善および増悪の重要な指標として把握されることが裏付けられた。TDMIAの拡大あるいは縮小とは側副血行路を介したTDMIA内部への血流量の反映と考えられる。心筋虚血領域を保護するには側副血行路を介した虚血領域への血流の増加が必要である。実験3の結果ではイソフルレン濃度の上昇に伴ってTDMIAが拡大し、急性心筋虚血が増悪していることを示唆した。イソフルレンは強力な血管平滑筋弛緩作用、とくに冠動脈に対する強力な拡張作用を持つことが知られ、虚血性心疾患を合併する患者のイソフルレン麻酔に対する是非が議論されている。実験3において、フェニレフリンの投与によりTDMIAが縮小したことから、側副血行路を介した血流を増加させるためには、イソフルレンの冠動脈拡張作用を期待するよりもむしろ動脈血圧の維持が重要であると結論付けられた。

サーモグラフィの利点には、(1)測定が実時間かつ連続的であること、(2)画像として2次元的な計測が可能であること、(3)非破壊的かつ非侵襲的であり、複数回の実験を反復可能なこと、(4)温度低下部位の面積を計算することにより、薬物の効果を定量的に評価できること、などが挙げられる。本研究に使用したサーモグラフィ装置には外部インターフェイスが備えられており、これを利用してコンピュータによる心筋虚血領域の連続評価が可能であった。血行動態および吸入麻酔薬濃度の連続測定とを統合した本装置の利用により、具体的な情報の解析が実現した。以上から、コンピュータと組み合わせた心筋サーモグラフィ法による解析法は、心筋虚血研究法のひとつとして有用であると考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 劔 物 修

副 査 教 授 古 舘 性 従

副 査 教 授 安 田 慶 秀

学位論文題名

心筋虚血領域に与えるイソフルレンの影響
—熱画像法による解析—

1. 研究目的

1.イソフルレン麻酔が心筋虚血部位に与える影響の定量的評価、2.心筋虚血評価法としての熱画像法（サーモグラフィ）の有用性、の2点をイヌにおいて検討した。

2. 対象と方法

7-14kgのイヌ25頭を使用した。サイアミラール静脈内投与による麻酔導入の後、気管内挿管を行い調節呼吸とした。麻酔は酸素50%、窒素50%で維持し、イソフルレン投与中にも同濃度の空気を使用した。イソフルレンの濃度は呼気ガス分析装置にて連続測定した。右大腿動脈より動脈血圧を観血的に連続測定した。開胸後上行大動脈起始部に電磁血流計を装着し、心拍出量を測定した。左冠動脈前下降枝あるいは対角枝を結紮し、急性心筋梗塞モデルを作成した。サーモグラフィ撮影部（サーモカメラ）は露出されたイヌの心臓から約30cmの高さに設置した。

サーモグラムの撮影は毎秒30枚行い、連続する128枚のサーモグラムを平均した。温度分解能は0.01℃とした。冠動脈結紮にともなう急性心筋虚血領域はサーモグラム上、低温領域として明瞭に観察することができたので、この温度低下領域をThermographically Determined Myocardial Ischemic Area(以下

TDMIA)とし、この面積の変化を虚血領域の変化とした。サーモグラフィ装置からの画像信号を、心筋pH測定装置、循環監視装置および麻酔薬濃度測定装置からの値と共にコンピュータに実時間で入力し、コンピュータに連続的に表示するようにシステムを構築した。実験はイヌを以下の3群に分けて行った。実験1)一定のイソフルレン濃度で8時間維持し、血行動態、呼気終末イソフルレン濃度、食道温およびTDMIAの経時的变化を観察した。実験終了後、心臓を摘出して病理組織学的標本を作成し、TDMIA領域と組織変性の範囲を比較した。実験2)冠動脈結紮による心筋虚血を心筋の酸素受給バランスの障害として検討する目的で、心筋pHを測定した。イソフルレン濃度を変化させ、TDMIA中心部と辺縁部のpH変化の差の相関を検討した。実験3)イソフルレン濃度を変化させ、これに伴うTDMIAの拡大および縮小を血行動態とともに観察した。イヌにおけるイソフルレンの最小肺胞濃度MACは1.2%とし、呼気終末イソフルレン濃度1MACにて循環動態およびTDMIAの対照値を得た。次に、イソフルレン濃度を0.5MACから2.5MACまで変化させ、血行動態、食道温、TDMIAを測定し、さらに2MACのイソフルレン濃度にてフェニレフリンを静注した時のTDMIAを観察した。また、平均動脈圧とTDMIAの相関を検討した。

3. 結果

実験1) 実験中、循環動態およびTDMIAに変化は認められなかった。光学顕微鏡による組織病理学的所見では、TDMIAと一致する心外膜直下に心筋細胞の核の不均一化、および細胞質の萎縮が心筋の5層から10層以上に認められた。実験2) 虚血領域中心部のpHは、冠動脈結紮後に減少し、6時間後の実験終了まではほぼ一定であった。一方、TDMIA周辺部の心筋pHとTDMIAの大きさの間には、負の相関を認めた。実験3) イソフルレン濃度の変化により、TDMIAは速やかに変化した。TDMIAはイソフルレン濃度の上昇に伴い拡大したが、フェニレフリン投与により対照値まで縮小した。心拍数はイソフルレン1.5MACの時点を除いて濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与では心拍数に有意差はなかった。平均動脈圧はイソフルレンの濃度依存性に低下した。フェニレフリン投与により、イソフルレン1MACの平均動脈圧ま

で上昇した。心拍出量は0.5MACの点を除いて濃度依存性に減少した。フェニレフリン投与前後で差はなかった。TDMIAの大きさと平均動脈圧変化の間には正の相関を認めた。

4. 考察

実験1において、心筋細胞の萎縮はほぼTDMIAの範囲と一致しており、TDMIAは虚血によって障害された心筋細胞の領域を反映すると考えられた。また、実験2の心筋pHの結果から、TDMIAの変化は心筋虚血の改善および増悪の重要な指標であることが裏付けられた。TDMIAの拡大あるいは縮小とは側副血行路を介したTDMIA内部への血流量の反映と考えられる。心筋虚血領域を保護するには、側副血行路を介した虚血領域への血流の増加が必要である。実験3において、イソフルレン濃度の上昇に伴って拡大したTDMIAがフェニレフリンの投与により縮小したことから、側副血行路を介した血流を増加させるためには、イソフルレンの冠動脈拡張作用を期待するよりも動脈血圧の維持が重要であると結論付けられた。

サーモグラフィの利点には、(1)測定が実時間かつ連続的であること、(2)画像として2次元的な計測が可能であること、(3)非破壊的かつ非侵襲的であり、複数回の実験を反復可能なこと、(4)温度低下部位の面積を計算することにより、薬物の効果を定量的に評価できること、などが挙げられる。本研究に使用したサーモグラフィ装置には外部インターフェイスが備えられており、これを利用してコンピュータによる心筋虚血領域の連続評価が可能であった。以上から、コンピュータと組み合わせた心筋サーモグラフィによる解析法は、心筋虚血研究法のひとつとして有用であると考えられた。