

冠状動脈閉塞・再灌流時の非虚血部心筋内高エネルギー 燐酸化合物の変動に関する実験的研究

中川規夫 清見定道 平山陽示
市来健生 石井敏和

東京医科大学内科学第二講座
(指導：伊吹山千晴教授)

【要旨】 冠状動脈を持続閉塞したモデルと短時間閉塞後に長時間再灌流したモデルを作成し、急性心筋梗塞発症時に非虚血領域心筋がどのような影響を受けるかを、高エネルギーリン酸化合物 (High Energy Phosphate 以下 HEP) を指標として比較検討した。

対象として、体重 8~15 kg の雑種成犬 38 頭を使用し、以下の 5 群を作成した。すなわち、冠状動脈に操作を加えていない対照群 (C 群) 12 頭、左冠状動脈回旋枝を 1 日間持続閉塞した群 (1L 群) 6 頭、同部位を 3 日間持続閉塞した群 (3L 群) 6 頭、同部位を 7 日間持続閉塞した群 (7L 群) 6 頭、および同部位を 60 分間閉塞した後 7 日間再灌流した群 (R 群) 8 頭である。

虚血領域である左室後乳頭筋と非虚血領域である左室前乳頭筋の 2 ケ所より心筋片を採取し、心筋内の HEP である AMP, ADP, ATP 値を測定し、Total Adenine Nucleotides (以下 TAN) 値を、(AMP + ADP + ATP) の式より算出した。

冠状動脈を持続閉塞した際の非虚血部心筋内の HEP の変化について C 群, 1L 群, 3L 群, 7L 群で比較検討した。C 群に比較して、1L 群, 3L 群の HEP 値は有意差を認めなかったが、7L 群では有意に低値を示した。すなわち、非虚血部心筋では急性心筋梗塞発症後 3 日間は HEP の維持は良好であり代謝異常は軽度であるが、遅くとも 7 日後には代謝異常を来すことが示唆された。

一方、冠状動脈を短時間閉塞した後に再灌流した場合の非虚血部心筋内の HEP の変化について C 群, 7L 群, R 群で比較検討した。R 群の HEP 値は C 群に比較して有意差を認めなかったが、7L 群に比較して有意に高値を示した。このことは、閉塞後早期に再灌流が成功すれば、非虚血部に対しても HEP 産生能の維持に有効であることを示唆している。

緒 言

近年の虚血性心疾患の増加に伴ない、PTCR (Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization) や PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) 等の再灌流療法が盛んに行われるようになった。そして、これらの手技の適応は技術や機器の進歩によって年々拡大している。さらに最近では、レーザー光線を使用した PTLCA (Per-

cutaneous Transluminal Laser Coronary Angioplasty) の研究も進んでいる¹⁾。このような再灌流療法に際して虚血心筋がいかなる影響を受けるかについては、冠状動脈閉塞・再灌流モデルを用いて種々の基礎的研究が行われている。

急性冠状動脈閉塞時には、虚血部心筋では、酸素や基質などの供給不足によって、ミトコンドリア呼吸活性が低下し、高エネルギー燐酸化合物、特に ATP の産生が不可能となり²⁾、血流途絶後 15~20 分

1997 年 12 月 4 日受付, 1998 年 7 月 8 日受理

キーワード：高エネルギー燐酸化合物, 非虚血部心筋, 再灌流

(別刷請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学内科学第二講座 中川規夫)

で心筋壊死といった不可逆性変化に移行するといわれている³⁾。Jenningsら⁴⁾はATP含有量の65%の減少で可逆性変化が、90%の減少で不可逆性変化が始まると述べている。そして、途絶した血流を再開し、ATPの産生を回復させ、その結果として不可逆性変化への移行を阻止し梗塞巣を縮小する目的で再灌流療法が行われている。再灌流に成功した際の虚血心筋の代謝性変化については、様々な基礎的研究がなされているが、「非虚血領域」心筋の代謝性変化に関する報告は少ない。そこで今回、著者らは急性心筋梗塞モデルとして、イヌの冠状動脈を閉塞し、PTCRを行わず保存的療法を行った場合を想定した再灌流非施行群と、急性心筋梗塞発症早期にPTCRに成功した場合を想定した再灌流施行群を作成し、非虚血領域心筋がどのような影響を受けるかを、HEPを指標として、虚血領域心筋と比較検討した。

対象並びに方法

対象として、体重8~15kgの雑種成犬38頭を使用した。犬は塩酸ケタミン20mg/kg皮下注射にて前麻酔後、ペントバルビタール・ナトリウム25mg/kgを静注して麻酔を施し、room airによる人工呼吸管理下に、左第5肋骨間で開胸した。心膜を切開し左心耳を挙上、その直下を走行する左冠状動脈回旋枝を近位部で剥離し、同部位に縫合糸のループを有するoccluderを装着して、閉塞・再灌流を行った。

図1に示すごとく、閉塞時間および再灌流の有無により以下の5群を作成した。Sham operationを施行し冠状動脈に操作を加えていない対照群（以下C群）12頭、左冠状動脈回旋枝近位部を1日間持続閉塞した群（以下1L群）6頭、同部位を3日間持続閉塞した群（以下3L群）6頭、同部位を7日間持続閉塞した群（以下7L群）6頭、および同部位を60分間閉塞した後7日間再灌流した群（以下R群）8頭である。

大腿動脈よりカテーテルを挿入し動脈圧を記録した。心電図は第2誘導をモニターし、冠状動脈閉塞時にST上昇の認められない例は除外した。虚血部位を明確にするため、プロトコル終了30秒前に5% Fluorescein-Na 1ml/kgを静注し、ただちに心臓を摘出し、すみやかに0°Cの等張KCL溶液に入れ十分に冷却した。次に、右心室を除去し、左心室を反転させ紫外線ランプ下で虚血部と非虚血部を同

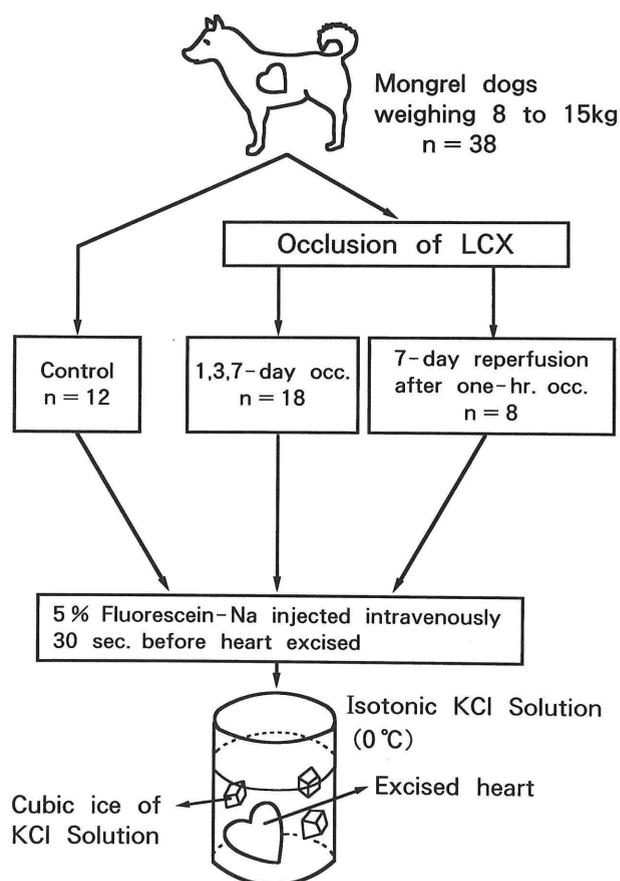


Fig. 1 Materials & Methods

定し、虚血領域である左室後乳頭筋（Posterior Papillary muscle, 以下PP）と非虚血領域である左室前乳頭筋（Anterior Papillary muscle, 以下AP）の2ヶ所より、各々約100mgの心筋片を採取した。

採取した心筋内のAMP, ADP, ATPを測定しTAN値を算出した。その測定方法を図2に示す。すなわち、各心筋片を1.5mlの3.6% Perchloric acid (PCA) 溶液中に入れ重量測定後、polytronを用いてホモジナイズし、0°C, 2,000 r.p.mで30分間遠沈した。その上清をKOH/K₂CO₃溶液でpH 5.0~6.0に調整後、さらに0°C, 10,000 r.p.mで5分間遠沈し、その上清を測定に供した。測定には島津社製高速液体クロマトグラフィーLC・6Aを用い、Anderson & Murphy等の変法を用いた⁵⁾。カラムは島津社製CLC・ODSで、温度40°C、流速は1ml/minとし、移動相にはリン酸にてpHを2.40に調整した0.5% Tri-ethylamine溶液を用い、波長254nmで測定した。心筋内AMP, ADP, ATPの含有量は、各標準試薬より求めた検量線をもとに換算

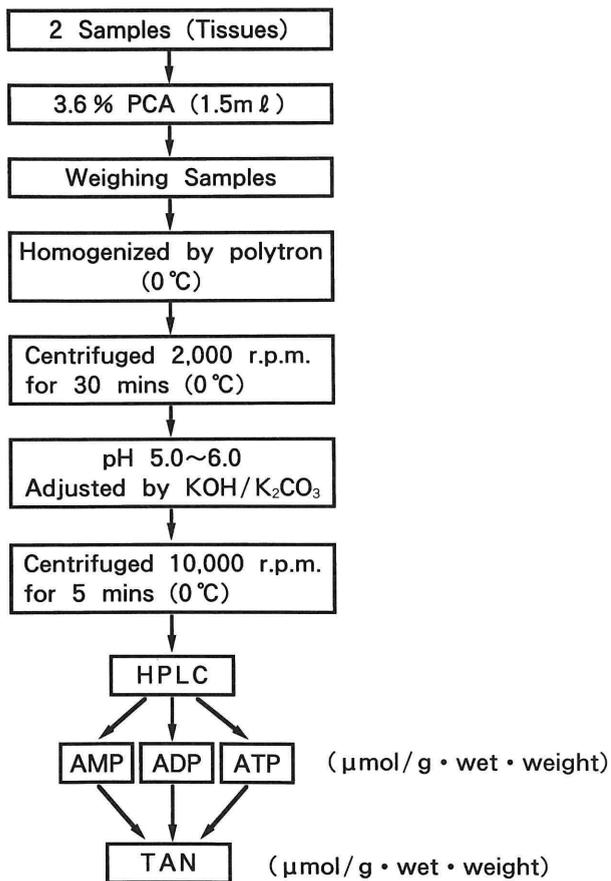


Fig. 2 Analysis of Myocardial Samples

式を用いて算出し、TAN 値は (AMP + ADP + ATP) の式より算出した。各 HEP 含有量は、 $\mu\text{mol/g} \cdot \text{wet} \cdot \text{weight}$ で表示した。各群間の比較には t-検定を用い $p < 0.05$ を有意とみなした。

結 果

I. 非再灌流群

対照群 (C群) および再灌流をしていない閉塞群 (1L群, 3L群, 7L群) の成績。

HEP 含有量の各群間の比較を図3~6 (図3: AMP, 図4: ADP, 図5: ATP, 図6: TAN) に示す。HEP 含有量は虚血領域と非虚血領域に分け、各図左側に虚血領域である PP 内の HEP 含有量を、右側に非虚血領域である AP 内の HEP 含有量を示す。

1. AMP 含有量 (図3)

PP における AMP 含有量 (図3左) は、C群 0.32 ± 0.08 (Mean \pm SD, 以下同様) に比較して、すでに 1L群で 0.10 ± 0.05 と有意に低値を示し ($P < 0.01$), 3L群, 7L群も同様に低値であった。

AP における AMP 含有量 (図3右) は、C群 0.32 ± 0.07 に比較して、1L群 0.33 ± 0.06 , 3L群 0.37 ± 0.12 , 7L群 0.28 ± 0.07 であり、有意差を認めなかった。

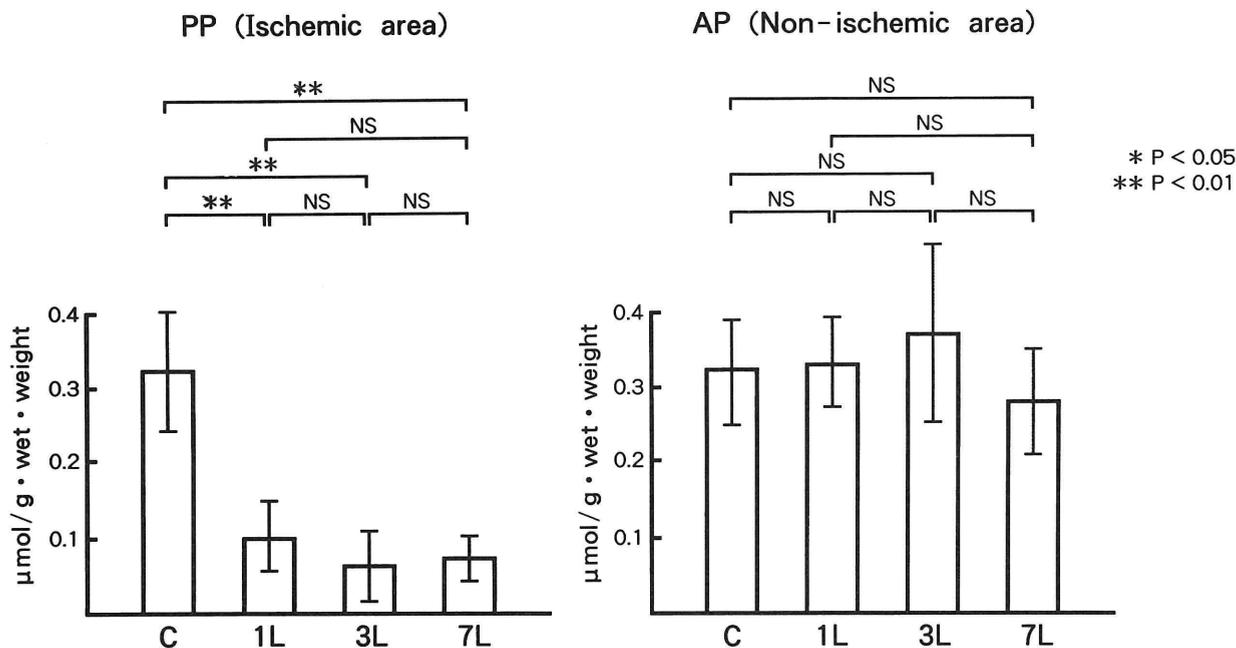


Fig. 3 The values of AMP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of permanent occlusion of the coronary artery.

2. ADP 含有量 (図4)

PPにおけるADP含有量(図4左)は、C群 1.89 ± 0.22 に比較して、すでに1L群では 0.28 ± 0.08 と有意に低値を示し ($P < 0.01$)、3L群、7L群も同様に低値であった。

APにおけるADP含有量(図4右)は、C群 1.92 ± 0.20 に比較して、1L群では 1.89 ± 0.14 、3L群では 2.11 ± 0.18 と有意差を認めなかったが、7L群では 1.40 ± 0.33 と有意に減少した ($P < 0.01$)。また1L群、3L群に比較しても、7L群はともに $P < 0.01$ と有意に低値を示した。

3. ATP 含有量 (図5)

PPにおけるATP含有量(図5左)もAMP、ADPと同様に、C群 4.29 ± 0.69 に比較して、すでに1L群では 0.13 ± 0.05 と有意に低値を示し ($P < 0.01$)、3L群、7L群も同様に低値であった。

APにおけるATP含有量(図5右)は、C群 3.93 ± 0.27 に比較して、1L群では 3.57 ± 0.37 、3L群では 3.45 ± 0.44 、7L群では 2.52 ± 0.60 と徐々にではあるが有意に減少した ($P < 0.05$)。

4. TAN 値 (図6)

PPにおけるTAN値(図6左)は、C群 6.51 ± 0.81 に比較して、すでに1L群では 0.51 ± 0.16 と有意に低値を示し ($P < 0.01$)、3L群、7L群も同様に

低値であった。

APにおけるTAN値(図6右)は、C群 6.17 ± 0.32 に比較して、1L群では 5.79 ± 0.43 、3L群では 5.92 ± 0.55 と有意差を認めなかったが、7L群では 4.31 ± 0.85 と有意な減少を認めた ($P < 0.01$)。また1L群、3L群に比較しても、7L群ではともに $P < 0.01$ と有意に低値を認めた。

実験1の成績より、非虚血領域であるAPにおけるHEPは血流途絶後3日までは産生が維持されるが、7日後には有意に低値となることが示された。

II. 再灌流群

対照群(C群)、60分間冠状動脈を閉塞後7日間再灌流した群(R群)、7日間冠状動脈を閉塞した群(7L群)の成績。

HEP含有量の各群間の比較を図7~10(図7:AMP, 図8:ADP, 図9:ATP, 図10:TAN)に示す。結果Iと同様に虚血領域と非虚血領域に分け、各図左側に虚血領域であるPP内のHEP含有量を、右側に非虚血領域であるAP内のHEP含有量を示す。

1. AMP 含有量 (図7)

PPにおけるAMP含有量(図7左)は、C群 0.32 ± 0.08 に比較して、R群では 0.18 ± 0.10 、7L群では 0.07 ± 0.03 であり、ともに $P < 0.01$ と有意

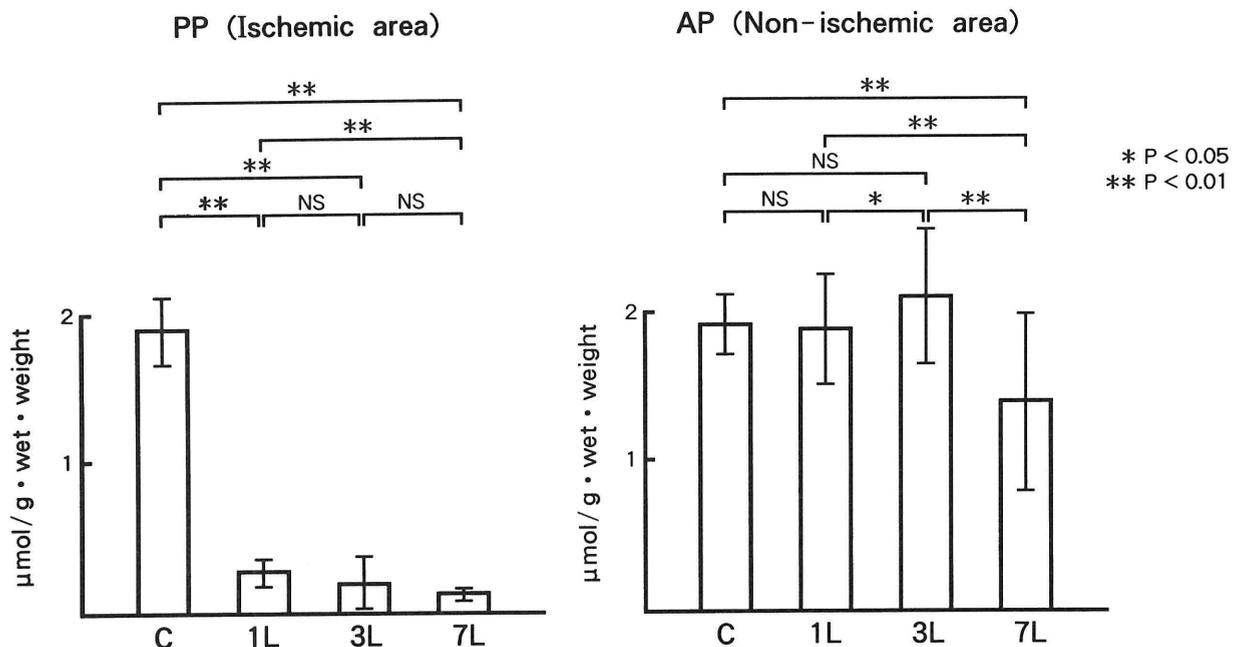


Fig. 4 The values of ADP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of permanent occlusion of the coronary artery.

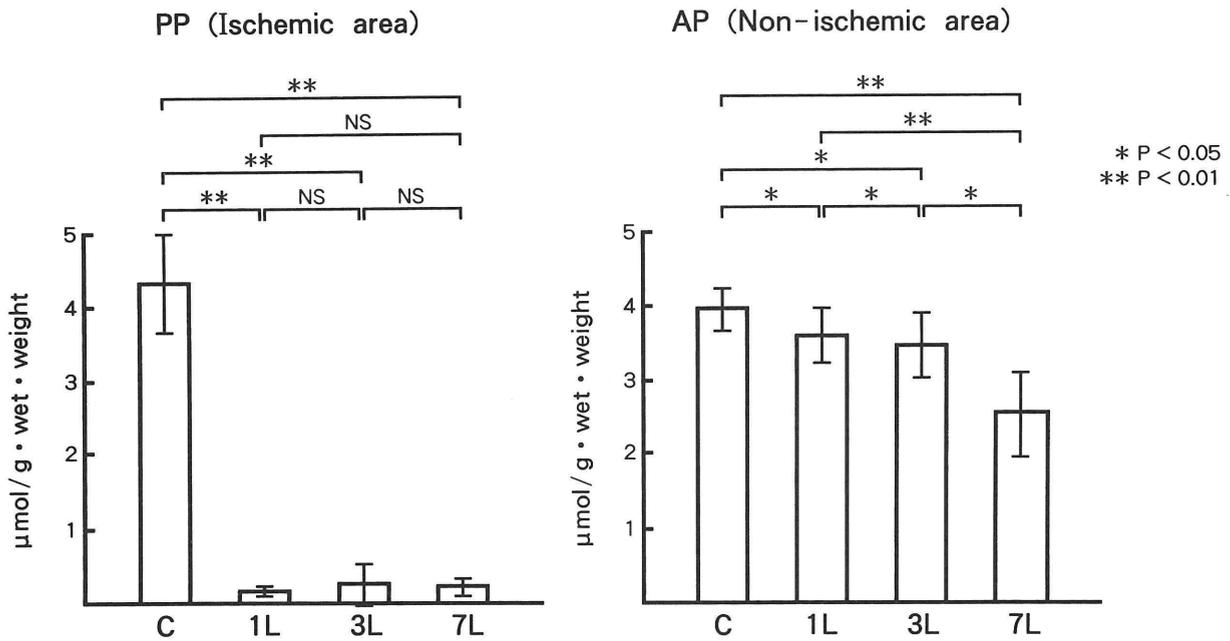


Fig. 5 The values of ATP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of permanent occlusion of the coronary artery.

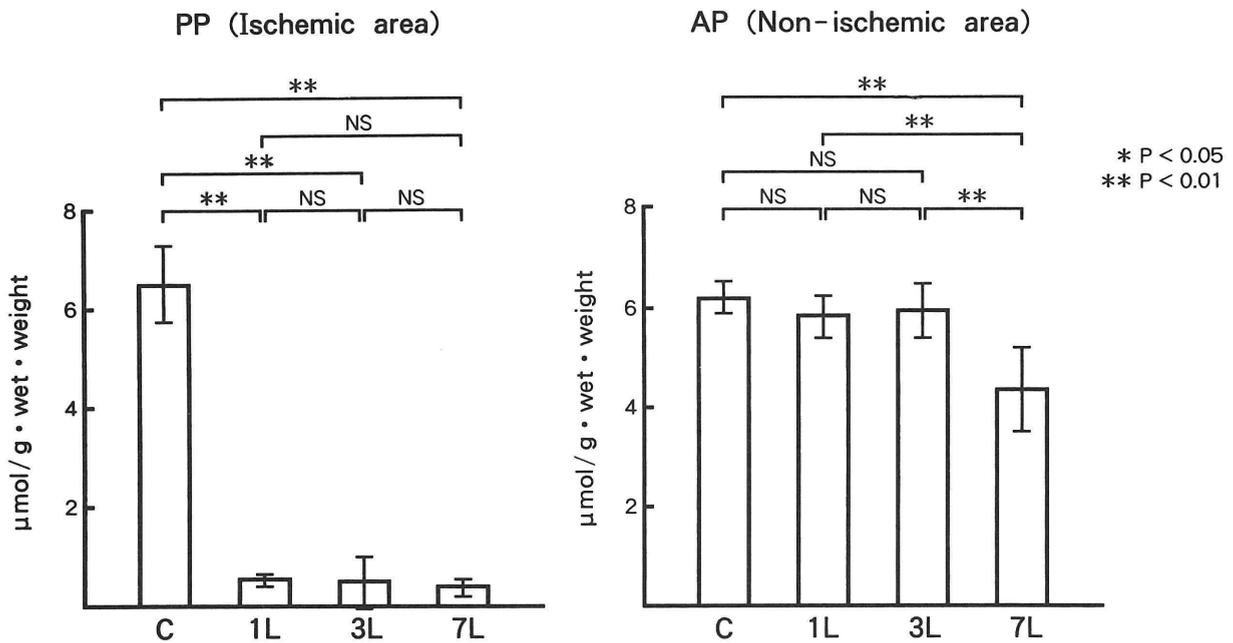


Fig. 6 The values of Total Adenine Nucleotides in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of permanent occlusion of the coronary artery.

に低値を示したが、R群は7L群に比較してP < 0.05と有意に高値を示した。

APにおけるAMP含有量(図7右)は、C群0.32 ± 0.07に比較して、7L群では0.28 ± 0.07と有意差を認めなかったが、R群では0.46 ± 0.07と有意に高値を示した(P < 0.01)。またR群は7L群

に比較しても、P < 0.01と有意に高値を示した。

2. ADP含有量(図8)

PPにおけるADP含有量(図8左)は、C群1.89 ± 0.22に比較して、R群では0.39 ± 0.21、7L群では0.13 ± 0.04であり、ともにP < 0.01と有意に低値を示したが、R群は7L群に比較してP <

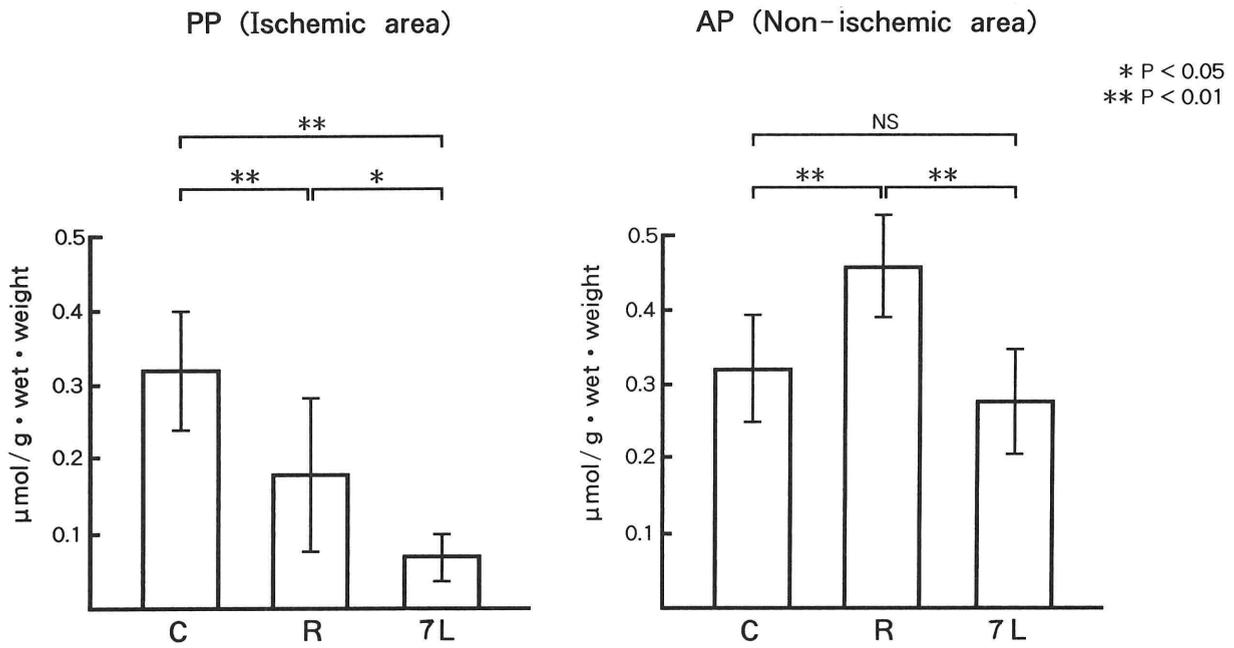


Fig. 7 The values of AMP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of early reperfusion after coronary ligation.

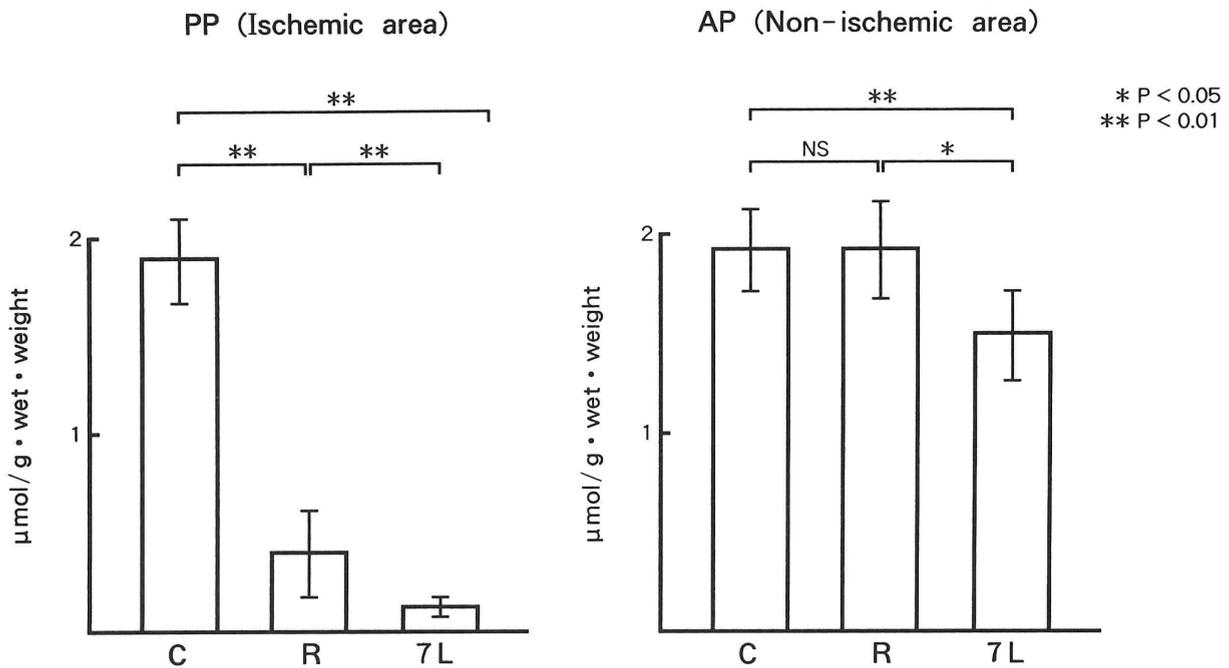


Fig. 8 The values of ADP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of early reperfusion after coronary ligation.

0.01 と有意に高値を示した。

AP における ADP 含有量 (図 8 右) は、C 群 1.92 ± 0.20 に比較して、7L 群は 1.40 ± 0.33 と有意に低値を示した ($P < 0.01$) が、R 群は 1.92 ± 0.24 と有意な低下を認めなかった。また R 群は 7L 群に

比較しても、 $P < 0.05$ と有意に高値を示した。

3. ATP 含有量 (図 9)

PP における ATP 含有量 (図 9 左) は、C 群 4.29 ± 0.69 に比較して、R 群 0.61 ± 0.29 、7L 群 0.18 ± 0.11 であり、AMP、ADP 同様、両群ともに

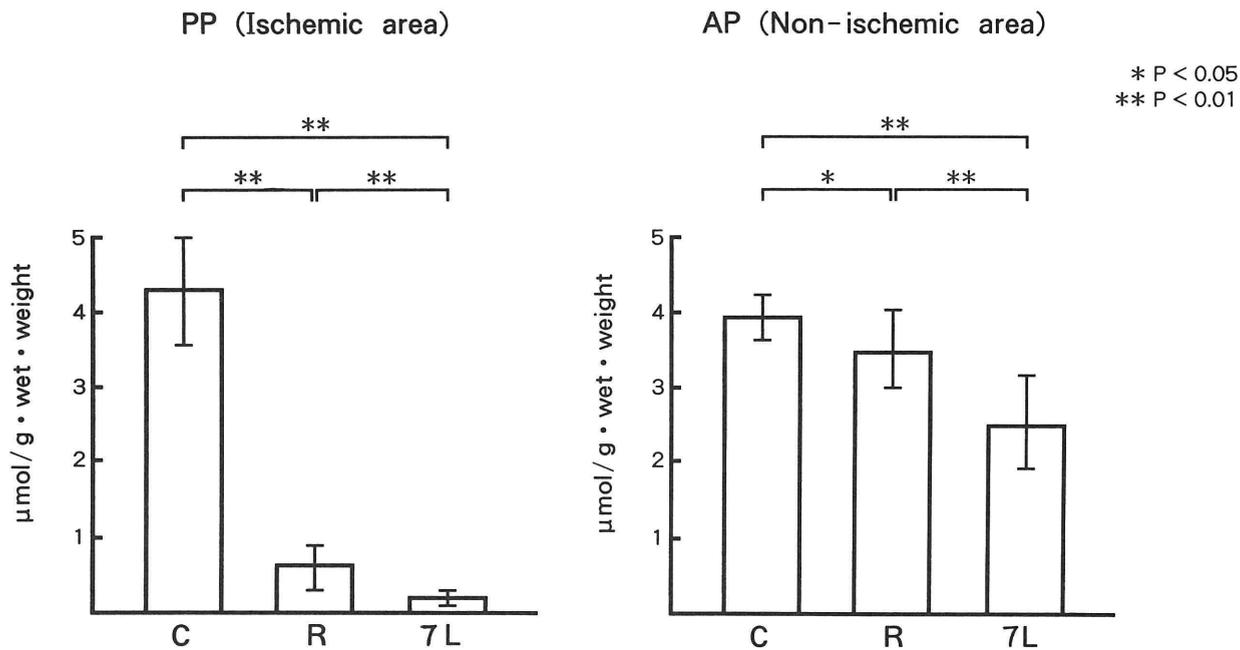


Fig. 9 The values of ATP in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of early reperfusion after coronary ligation.

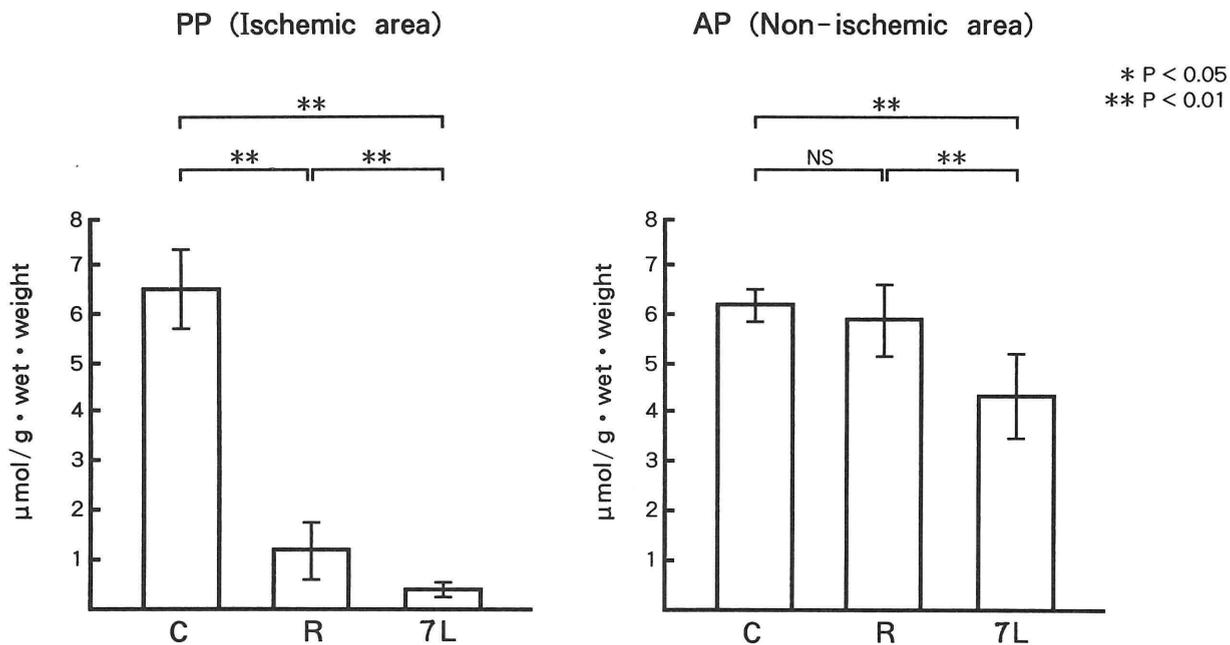


Fig. 10 The values of Total Adenine Nucleotides in ischemic (PP) and nonischemic (AP) area in the case of early reperfusion after coronary ligation.

P < 0.01 と有意に低値を示したが、R群は7L群に比較して、P < 0.01 と有意に高値を示した。

APにおけるATP含有量(図9右)は、C群 3.93 ± 0.27 に比較して、R群では 3.49 ± 0.52 、7L群では 2.52 ± 0.60 であり、各々 P < 0.05, P < 0.01

と有意に低値を示したが、R群は7L群に比較して P < 0.01 と有意に高値を示した。

4. TAN値(図10)

PPにおけるTAN値(図10左)は、C群 6.51 ± 0.81 に比較して、R群 1.17 ± 0.56 、7L群 $0.37 \pm$

0.16であり、ともに $P < 0.01$ と有意に低値を示したが、R群は7L群に比較して、 $P < 0.01$ と有意に高値を示した。

APにおけるTAN値(図10右)は、C群 6.17 ± 0.32 に比較して、7L群は 4.31 ± 0.85 であり $P < 0.01$ と有意に低値を示したが、R群は 5.87 ± 0.72 と有意な低下を認めなかった。またR群は7L群に比較して、 $P < 0.01$ と有意に高値を示した。

実験2の成績より、非虚血領域であるAPにおけるHEPは、R群ではC群に比較して減少を認めたが、7L群に比較すると、HEP産生能の維持は良好であった。

考 察

冠状動脈の閉塞あるいは再灌流時の虚血部心筋における代謝性変化については幾多の研究がなされ説明が進んでいるが、非虚血部心筋の代謝性変化についての報告は少ない。そこで本研究では非虚血部心筋の代謝性変化を検討する目的で、HEPを指標として、冠状動脈を持続閉塞した場合および短時間閉塞した後に長時間再灌流した場合について比較検討した。

冠状動脈を持続閉塞した場合の非虚血部心筋内のHEP含有量は、1日後、3日後では対照群に比較して有意差を認めなかったが、7日後には有意に低値を示した。すなわち、非虚血部では急性心筋梗塞発症後3日までは、HEPの維持は良好であり代謝異常は軽度であるが、遅くとも7日後には非虚血部においても代謝異常を来す可能性が示唆された。

一方、冠状動脈を短時間閉塞後に再灌流した場合の非虚血部心筋内のHEP含有量は対照群に比較して有意差を認めず、長時間持続閉塞した場合に比較して、有意に高値を示した。

非虚血部心筋において生じるエネルギー代謝障害の機序については、必ずしも明らかではないが、それに関して考察を加える。

持続冠閉塞した場合の非虚血部心筋における種々の変化について、Ziegelhöfferら⁶⁾はイヌの2時間冠閉塞心において、非虚血部心筋のATP、TAN、CP(クレアチニンリン酸)含有量が減少することや Mg^{2+} -stimulated mitochondrial ATPase活性が上昇することから、非虚血部心筋において代償性に仕事量が増加するとしている。また、Puriら⁷⁾はイヌの冠閉塞心において非虚血部心筋のATP、CP含有

量は閉塞1日後には著明に減少し、ATP含有量と左心機能は正の相関関係を示すとし、この非虚血部心筋のATP含有量の減少する理由として、非虚血部心筋の水分含有量やhydroxyproline含有量が増加していないことから浮腫や線維化のためではなく、虚血部心筋を代償するために非虚血部心筋の仕事量が相対的に増加してエネルギー利用が増加するためと推測している。この非虚血部心筋の代償性の過収縮はヒトにおいても生じることがJaarsmaらによって報告されている⁸⁾。

一方、Vikhertら⁹⁾はウサギ冠閉塞心を用いて、非虚血部心筋における解糖、脂肪代謝、蛋白代謝の変化とともに、mitochondriaの膨大化、matrixの開大、cristae数の減少を認めたと報告している。

迎ら¹⁰⁾はイヌ冠閉塞心を用いて、心筋梗塞における左心機能低下により低灌流状態が持続すれば局所心筋血流量が減少し、非虚血部心筋においても電子伝達系酵素の障害によりmitochondria呼吸機能が低下してエネルギー産生障害が生じると報告している。また、望月ら¹¹⁾はイヌ冠閉塞心を用いて、急性冠閉塞に伴う心拍出量低下時に非虚血部心筋においてATP含有量の減少とともに筋小胞体の Ca^{2+} ATPase活性の低下が起こることを示しており、左心機能低下時に非虚血部心筋の心筋収縮系の障害が起こると推測している。

Felleniusら¹²⁾はラット冠閉塞心を用いて、非虚血部心筋におけるATP含有量の減少とともに、細胞外Caに対する変力性反応の感受性が低下することを認め、心筋収縮能低下を示唆している。また、Litwinら¹³⁾はラット冠閉塞心において、非虚血部心筋の心筋収縮能低下に加え、collagen含有量の増加とstiffnessの増加を報告しており、これらは左室のcomplianceを低下させ、左室拡張終期圧を上昇させて、その結果左心機能低下を引き起こすと考えられる。

急性冠状動脈閉塞時の非虚血部心筋における代謝異常の原因として、エネルギー消費系の増加とエネルギー産生系の障害があげられる。すなわち、急性冠閉塞に伴い虚血部心筋に収縮力低下が生じた際に、非虚血部心筋が代償性に過収縮を起こし、非虚血部心筋の酸素消費が増大し、エネルギーの利用が相対的に増加してATP含有量が減少する。一方、急性冠閉塞により虚血部位に心筋収縮低下が生じ左心拍出量低下が起こると、非虚血部においても低灌

流状態が惹起され、ミトコンドリア呼吸機能等のエネルギー産生系が障害を受け ATP 産生が抑制される。また左心拍出量低下による低灌流状態が続くと、非虚血部心筋の筋小胞体等が障害を受け心筋収縮能も障害され、さらに左心拍出量を低下させるといった悪循環に陥る。これらの結果、HEP 含有量が減少して非虚血部心筋の代謝障害を引き起こすものと思われる。

冠閉塞により生じた左心拍出量低下は時間の経過とともに回復を示す。その基盤として種々の代謝障害が回復していると考えられるが、その機序としては、Vikhert ら⁹⁾ は非虚血部心筋の代償性肥大によりエネルギー産生が改善し、単位心筋当たりの負荷が軽減するため、および血中 catecholamine 濃度が低下するためと推測している。また、Olivetti ら¹⁴⁾ は非虚血部心筋の肥大が虚血部に近い領域でより著明であると述べており、Ginzton らはこのような非虚血部心筋の代償性肥大が左心機能回復にとって有益な反応であると報告している¹⁵⁾。一方、肥大した非虚血部心筋においては毛細血管密度の低下や mitochondria/筋原線維比の低下を認め、代償性に肥大した非虚血部心筋は酸素需要の増加により相対的に虚血に陥りやすく、一概に有益な変化とはいえない難いとの報告もある¹⁶⁾。この非虚血部心筋の肥大に関しては、近年 Ventricular remodeling とよばれ、いくつかの報告がある^{17, 18)}。すなわち、心筋梗塞後の急性期には梗塞部の菲薄化、伸展により左室が拡大 (Infarct expansion) し、急性期以後は、非梗塞部が遠心性に肥大し徐々に左室容量が増大するという、一連の左室の形態変化を Ventricular remodeling と称し、一回拍出量を保つための代償機転と考えられている。しかし、左室拡大が進行すると心不全の原因となり、心筋梗塞患者の予後決定の重要因子とされている。

また、心筋内エネルギーシャトルとして存在するクレアチニンリン酸 (CP) はサイトソールを通じて ATP と平衡状態にあり、ATP が減少すると、クレアチニンキナーゼ (CPK) の促進により CP を高エネルギー源として ATP が産生される。そのため、心筋が虚血に陥った際には ATP の減少に先行して CP が減少することが知られている。最近では、磁気共鳴法 (MR: Magnetic Resonance) を用いて、冠動脈疾患の患者における心筋 CP/ATP 比は等長性の運動中に低下することが報告されており¹⁹⁾、in

situ で非侵襲的にヒトの心臓に応用されている。

以上のように、冠閉塞時には、虚血部心筋のみならず非虚血部心筋においても軽度の代謝性障害が生じており、その発生機序については種々の要因が複雑に関与していると考えられるが未だ明確ではなく、今後、更なる研究が必要であると考えられる。また、冠閉塞後早期に再灌流を行った場合には、持続冠閉塞した場合に比較して、非虚血部心筋内の代謝性変化は明らかに軽度で、再灌流療法が非虚血部心筋の保護の面からも有効であることが認められた。

結 語

雑種成犬 38 頭を使用し、急性心筋梗塞発症後、再灌流療法未施行例と再灌流療法成功例とを想定して実験モデルを作成した。そして各々のモデルの非虚血部心筋の代謝について HEP の面から検討した。

1) 冠状動脈を長時間持続閉塞した場合の虚血領域、非虚血領域について、閉塞 1 日後、3 日後、7 日後の心筋内 HEP 含有量を測定し、対比検討した。

虚血部心筋内の HEP は閉塞 1 日後にはすでに著明な低値を示した。一方、非虚血部心筋内の HEP は 3 日後までは産生能を維持し、7 日後に有意に低値を示した。

2) 冠状動脈を短時間閉塞後に再灌流した場合の、虚血領域、非虚血領域心筋内の HEP 含有量を測定し、長時間閉塞した場合 (7L 群) と対比検討した。

虚血部心筋内の HEP は C 群に比較して、R 群、7L 群では有意に低値を示した。また、非虚血部心筋内の HEP は R 群、C 群に比較して 7L 群では有意に低値を示したが、C 群と R 群間には有意差を認めなかった。

以上、本研究より、長時間の冠状動脈持続閉塞は虚血部心筋のみならず非虚血部心筋にも HEP の減少を引き起こし、また、閉塞後早期の再灌流は、虚血部心筋に対してのみならず非虚血部心筋に対しても HEP 維持に好影響を与えることが判明した。従って、臨床の場において、急性心筋梗塞発症後早期の再灌流療法は虚血部心筋のみならず非虚血部心筋保護の面からも有効であると考えられた。

謝辞：本稿を終えるに臨み、本研究に際し懇篤な御指導、御校閲を賜りました東京医科大学内科学教

室伊吹山千晴教授に深甚な謝意を表します。また、終始御協力を戴きました同大学内科学教室第2講座の諸兄に謹んで謝意を表します。

文 献

- 1) Katoh T, Asahara T, Naito Y, Nakajima H, Usui M, Rakue H, Amamiya T, Miyagi M, Ibukiyama C : In vivo intravascular laser photodynamic therapy in rabbit. Atherosclerotic lesions using a lateral direction fiber. *Lasers in Surgery and Medicine*. **20** : 373~381, 1997
- 2) Geshi E, Konno N, Yanagishita T, Katagiri T : Impairment of mitochondrial respiratory activity in the early ischemic myocardium. *Jpn. Circ. J.*, **52** : 535~542, 1988
- 3) Jennings RB, Schaper J, Hill ML, Reimer KA, Steenbergen C Jr : Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ. Res.* **56** : 262~278, 1985
- 4) Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA : Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol.* **92** : 187~214, 1978
- 5) Anderson FS, Murphy RC : Isocratic separation of some purine nucleoside, and base metabolites from biological extracts by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **121** : 251~262, 1976
- 6) Ziegelhoffer A, Kostolansky S, Fedelesova M : High energy phosphate and mitochondrial Mg-stimulated ATPase activities in ischemic and non-ischemic areas of the myocardium with acute experimental coronary occlusion. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **6** : 567~574, 1974
- 7) Puri PS, Gudbjarnason S : Changes in myocardial high energy phosphate levels and left ventricular function after coronary artery occlusion in anesthetized dogs. *Cardiovasc. Res.* **5** : 451~457, 1971
- 8) Jaarsma W, Visser CA, Ee nige Van MJ, Roos JP, Res Jan CJ, Funke Kupper AJ, Verheugt FW : Prognostic implications of regional hyperkinesia and remote asynergy of noninfarcted myocardium. *Am. J. Cardiol.* **58** : 394~398, 1986
- 9) Vikhert AM, Cherpachenko NM : Changes in metabolism of undamaged sections of myocardium following infarction. *Circ. Res.* **34** (suppl. 3) : 182~191, 1974
- 10) 迎 修司, 下司映一, 梅津一彦, 富田昌孝, 伊藤誠司, 諏訪好信, 望月 衛, 柳下俊邦, 片桐 敬 : 急性虚血心の左心機能低下と非梗塞部心筋の代謝. 心筋の構造と代謝, **12** : 109~123, 1990
- 11) Mochizuki M, Konno N, Umetsu K, Katagiri T : Metabolic changes in the nonischemic myocardium under pump failure complicated in acute myocardial infarction. *J. Showa Medical Association*, **48** : 95~103, 1988
- 12) Fellenius E, Hansen CA, Mjos O, Neely JR : Chronic infarction decreases maximum cardiac work and sensitivity of heart to extracellular calcium. *Am. J. Physiol.* **H80~H87**, 1985
- 13) Litwin SE, Litwin CM, Raya TE, Warner AL, Goldman S : Contractility and stiffness of noninfarcted myocardium after coronary ligation in rats. *Circ.* **83** : 1028~1037, 1991
- 14) Olivetti G, Ricci R, Beghi C, Guideri G, Anversa P : Response of the border zone to myocardial infarction in rats. *Am. J. Pathol.* **125** : 476~483, 1986
- 15) Ginzton LE, Conant R, Rodrigues DM, Laks MM : functional significance of hypertrophy of the non-infarcted myocardium after myocardial infarction in humans. *Circ.* **80** : 816~822, 1989
- 16) Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G : Myocardial infarction in rats: Infarct size, myocyte hypertrophy and capillary growth. *Circ. Res.* **58** : 26~37, 1986
- 17) McKay RD, Pfeffer MA, Pasternak RC, Markis JE, Nakano S, Alderman JD, Ferguson JJ, Safian RD, Grossman W : Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion. *Circ.* **74** : 693~702, 1986
- 18) Pfeffer MA, Braunwald E : Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circ.* **81** : 1161~1172, 1990
- 19) Weiss RG, Bottomlev PA, Gerstenblith G, Hardy CJ : Regional myocardial metabolism of high energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* **323** : 1593~1600, 1990

Chronological Changes in High Energy Phosphate Values in Canine Nonischemic Myocardium on Coronary Artery Occlusion and Reperfusion

Norio NAKAGAWA, Sadamichi KIYOMI, Yoji HIRAYAMA, Takeo ICHIKI, Toshikazu ISHII

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University
(Director: Prof. Chiharu Ibukiyama)

Summary

To investigate metabolic changes in the nonischemic myocardium on the occurrence of acute myocardial infarction (AMI), we studied canine groups which underwent permanent occlusion and early reperfusion after coronary artery ligation, and compared high energy phosphate (HEP) levels.

Thirty-eight adult mongrel dogs weighing 8 to 15 kg were divided into the following five groups. Twelve dogs served as controls, 6 underwent ligation of the circumflex of the left coronary artery for 1 day (group 1L), 6 for 3 days (group 3L), 6 for 7 days (group 7L) and 8 underwent reperfusion for 7 days after 60 min. ligation (group R). Specimens were obtained quickly from posterior papillary muscle of the ischemic area and anterior papillary muscle of the nonischemic area following cardiac enucleation under general anesthesia. The values of AMP, ADP, ATP were analyzed and the total adenine nucleotides (TAN) value was calculated by the formula AMP + ADP + ATP in each specimen.

With permanent occlusion of the coronary artery, the values of HEP in the nonischemic myocardium in groups 1L and 3L were not significantly different in comparison to controls, but in group 7L, they were markedly decreased compared to controls. In the nonischemic myocardium, the metabolic change was mild probably because of the good preservation of HEP for 3 days after the occurrence of AMI, but before the 7th day, metabolic abnormalities occurred.

On the other hand, in the case of early reperfusion after coronary artery ligation, the values of HEP in group R were not significantly different from controls and were markedly higher than group 7L. These results suggest that early successful reperfusion after coronary artery occlusion is effective in preserving the ability to produce HEP in the nonischemic myocardium.

〈Key words〉 High Energy Phosphate, Nonischemic myocardium, Reperfusion
