

冠状動脈短時間反復結紮 (Preconditioning) が 虚血心筋代謝 (High Energy Phosphate) に およぼす影響に関する実験的研究

東京医科大学内科学教室 (指導: 伊吹山千晴教授)

千代反田 滋 山澤 瑠宏 清見 定道 青木 真 中川 規夫
市来 健生 三部 奈々恵 野中 晴彦 伊賀 堅太郎

Experimental Study of Preconditioning Effect on Ischemic Myocardium, Especially, by Alteration of High Energy Phosphate in Myocardium

Shigeru CHIYOTANDA, Ikuhiro YAMASAWA, Sadamichi KIYOMI,
Makoto AOKI, Norio NAKAGAWA, Takeo ICHIKI,
Nanae MIBE, Haruhiko NONAKA and Kentaro IGA

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Chiharu IBUKIYAMA)

It has been reported that preconditioning is effective in reducing myocardial infarct size in the chronic period. In the present study, the effect of preconditioning in the chronic period was investigated by analysis of high energy phosphate (HEP) in ischemic myocardium.

Twenty six adult mongrel dogs weighing 8 to 15kg were used, and were divided into the following 3 groups. Group C consisted of 11 dogs as controls, group NP included 8 dogs that underwent 7 days reperfusion after 60 min. occlusion of the circumflex of the left coronary artery, and group P consisted of 7 dogs that underwent the same maneuver as the group NP dogs after 4 repeated preconditioning sessions. A preconditioning session consisted of 5 min. occlusion, followed by a 10 min. reperfusion period. After these maneuvers, the heart was isolated and was rapidly placed cold (0°C) KCl solution. Specimens were obtained from the ischemic area of the left ventricle, and were divided into the following three portions, posterior papillary muscle, inner and outer layer of the posterior wall. From these specimens, HEP (ATP, ADP, AMP) were measured and analyzed. The total adenine nucleotides (TAN) were calculated by the formula ATP+ADP+AMP.

In group P, HEP were lower than in group C; In group NP, HEP were significantly lower than in group C; and in group P, HEP were significantly higher than in group NP only except for value of ADP in both groups in the outer layer of the posterior wall. This experiment shows that preconditioning is very effective in improving the metabolism of ischemic myocardium. Precon-

(1991年9月10日受付, 1991年10月2日受理)

Key words: プレコンディショニング (Preconditioning), 心筋虚血 (Ischemic myocardium), 高エネルギー磷酸化合物 (High energy phosphate), ATP (アデノシン三磷酸) (Adenosine triphosphate), TAN (総アデニンヌクレオチド) (Total adenine nucleotides)

ditioning may be beneficial to the myocardium by washing out catabolites that have accumulated during ischemia, thereby increasing ischemic tolerance. Various mechanisms have been suggested but no conclusion has yet been reached.

緒 言

近年、急激な生活環境の西欧化にともない、わが国においても、狭心症・心筋梗塞といった虚血性心疾患の急増を認めるようになってきた。このような情勢にともない、西欧諸国と同様に、虚血性心疾患に対する新しい治療法が次々と考案され、臨床の場で応用されるようになってきている。本邦の諸施設においても、PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty), PTCR (Percutaneous Transluminal Coronary Recanarization), A-C bypass 等の治療が盛んに行われており、一定の成果を収めている。さらに最近では、レーザー光線を使用した PTLCA (Percutaneous Transluminal Laser Coronary Angioplasty) の研究も進んでいる¹⁾²⁾。冠状動脈血流の途絶を来した場合、それが速やかに灌流されない限り、その灌流領域心筋組織の壊死といった不可逆の状態に陥ることとなる。この時間的 critical point は、これまでに報告されている基礎的研究では、冠血流途絶後 15~20 分と言われている³⁾⁴⁾。しかしながら実際の臨床の場では、上述した諸治療は心筋梗塞発症後、数時間を経過した患者に施行されることが多く、この臨床と基礎的研究との間の時間差をどのように考えれば良いのか、未だに明確な結論は得られていない。ところで臨床的に、狭心症患者が心筋梗塞に移行した際と、狭心発作がなく、初めて心筋梗塞を発症した場合とでは、前者の方が予後良好であるという報告がある⁵⁾。Jennings 等は、狭心症から心筋梗塞に移行した例を想定した冠状動脈の短時間反復結紮、すなわち、Preconditioning を施行した犬実験で、Preconditioning 実施群は、非実施群に比較して梗塞範囲の縮小を認めたと報告しており³⁾⁴⁾⁶⁾、このことは著者らの同様な実験でもすでに確認済みである。また、心筋梗塞発症前に、心筋保護に有効であろうと思われる各種薬剤を投与した実験でも、Preconditioning 実施群の方が、心筋保護効果が顕著であるという報告もある。このように、Preconditioning は、虚血心筋代謝に対しそれ自体に保護効果を有しており、諸

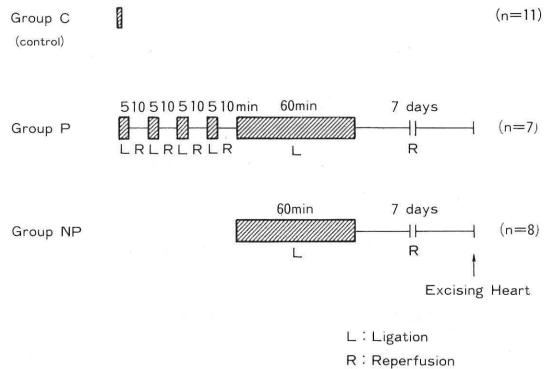


図 1 各群, すなわち, 対照群 (C) と Preconditioning 実施群 (P) および Preconditioning 非実施群 (NP) の実験操作を示している。

施設で研究が進められている。本研究では、心筋梗塞発症前に施行した Preconditioning 操作が、慢性期の虚血心筋代謝におよぼす保護効果について、各種心筋梗塞犬を作成し、高エネルギー磷酸化合物 (HEP: High Energy Phosphate) の面から検討した。

対象ならびに方法

対象として、体重 8~15 kg の雑種成犬 26 頭を使用し、図 1 に示すごとく以下の 3 群に分類した。開胸後、冠状動脈を結紮することなく心臓を摘出した対照群 (以下、C 群と略す) が 11 頭、左冠状動脈回旋枝を、60 分間結紮した後 7 日間再灌流した群 (以下、NP 群と略す) が 8 頭、NP 群と同様の操作を施行する直前に 4 回の Preconditioning 操作を施行した群 (以下 P 群と略す) が 7 頭である。なお、1 回の Preconditioning 操作として、左冠状動脈回旋枝を 5 分間結紮後 10 分間再灌流する方法をとった。各群の犬は、まず塩酸ケタミン 20 mg/kg を皮下注射して前麻酔した後、ペントバルビタール・ナトリウム 25 mg/kg による静脈麻酔を施し、速やかに気管カニューレを挿入、room air による陽圧人工呼吸を行った。犬は右側臥位に固定し、左第 4 肋間を開胸した。まず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剝離し、同

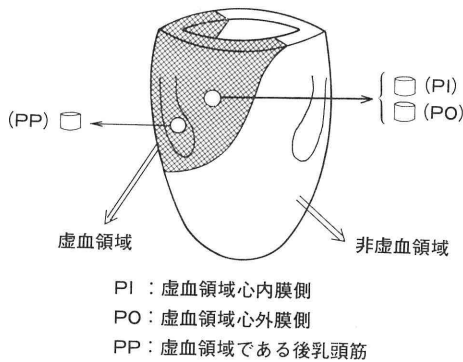


図2 心筋片の採取部位を示している。

部位に縫合糸のループを有する Occluder を装着して冠状動脈の結紮ならびに再灌流の操作を行った。また、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II誘導をモニターし、冠状動脈結紮時に心電図上ST上昇を認めないものや重症不整脈が出現した症例は除外した。虚血部位を明確にするため、心摘出30秒前に5%Fluorescein-Na 1 ml/kg を静注した。摘出した心臓はすみやかに0°Cの等張なKCl溶液に入れ充分冷却した後、右心室を除去し左心室を翻転させ紫外線ランプ下で虚血部と非虚血部を同定、図2に示すごとく、虚血領域である後乳頭筋(以下PPと略す)、左室後壁虚血領域心内膜側筋(以下PIと略す)、および同外膜側筋(以下POと略す)の3カ所より、各々約100 mgの心筋片を採取した。採取した心筋片内のHEPであるATP, ADP, AMPの測定方法を図3に示している。すなわち、各心筋片を、1.5 mlの3.6% perchloric acid (PCA) 溶液に入れ質量測定後、polytronを用いてホモジナイズし、0°C, 2,000 rpm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 rpm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(HPLC) LC-6Aを使用し、Anderson&Murphy等の変法を用いた⁷⁾。カラムは島津社製CLC-ODSで、温度40°C、流速は1 ml/minとし、移動相には磷酸にてpHを2.40に調整した0.5%トリエチルアミン溶液を用い、波長254 nmでその吸光度を定量化し測定した。心筋内ATP, ADP, AMPの含有量は、各標準試薬より求めた検量線をもとに換算式を用いて測定(μmol/g wet weight)し、これら3つの総和で表されるTotal Adenine Nucleotides(以下TANと略

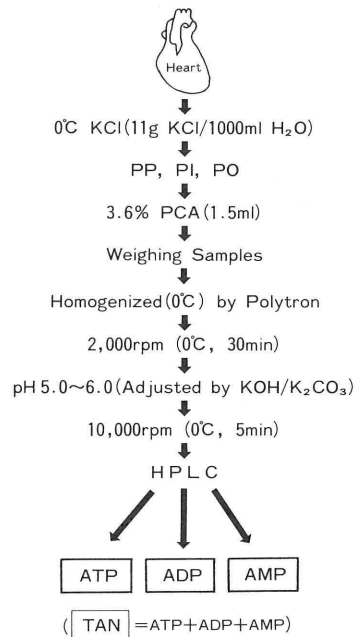


図3 心筋片処理方法

す)を算出した。

成 績

I: 各群における心筋内 ATP 含有量の変動

各群における心筋内、すなわち、虚血領域である後乳頭筋(PP)と左室後壁虚血領域心内膜側筋(PI)および同外膜側筋(PO)内のATP含有量(mean ±SD)をまとめたものを表1(μmol/g wet weight)に示している。また、それらの各群間の比較を図4に示している。

1) 後乳頭筋(PP)におけるATP含有量は、C群では4.29±0.69、P群では2.88±1.21、NP群では0.61±0.29であった。図4の左側に示すように、P群のATP値はC群に比較してP<0.01と統計学的に有意に低値を示している。同様にNP群でもC群に比較してP<0.0001と統計学的に有意に低値を示している。さらにP群ではNP群に比較してP<0.001と統計学的に有意に高値を示している。以上の成績は、後乳頭筋(PP)内においては、NP群に比較するとP群の方が統計学的に有意なATPの温存効果があることを示している。

2) 虚血領域心内膜側筋(PI)におけるATP含有量は、C群では3.74±0.48、P群では2.84±1.42、NP群では1.00±0.51であった。図4の中央に示す

ように、P 群の ATP 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないものの低い傾向を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して $P < 0.01$ と統計学的に有意に高値を示している。これらの成績も後乳頭筋 (PP) と同様に、P 群は虚血

領域心内膜側筋 (PI) において、統計学的に有意な ATP の温存効果を認めている。

3) 虚血領域心外膜側筋 (PO) における ATP 含有量は、C 群では 3.68 ± 0.39 , P 群では 3.02 ± 1.29 , NP 群では、 1.91 ± 0.36 であった。図 4 の右側に示すように、P 群の ATP 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないものの低い傾向を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して $P < 0.05$ と統計学的に有意に高値を示している。これらの成績も PP や PI と同様に、Preconditioning 実施群の方が虚血心筋内の ATP の温存が良好であることを示している。

表 1 各群における、後乳頭筋と虚血領域心内膜側および心外膜側筋内の ATP 含有量 ($\mu\text{mol/g}$ wet weight) を示す。

Dog No.	部位 分類	ATP		
		後乳頭筋	内 膜 側	外 膜 側
1	C	4.80	3.64	4.16
2	C	3.06	3.55	3.52
3	C	3.50	3.73	3.60
4	C	4.40	3.32	4.35
5	C	4.71	4.46	4.12
6	C	4.41	4.23	3.68
7	C	4.59	3.06	3.02
8	C	4.55	3.89	3.67
9	C	3.58	2.99	3.34
10	C	4.13	4.06	3.52
11	C	5.52	4.19	3.53
mean \pm SD		4.29 ± 0.69	3.74 ± 0.48	3.68 ± 0.39
12	P	4.05	4.16	3.58
13	P	0.85	0.76	1.30
14	P	2.28	2.48	3.09
15	P	2.05	2.07	1.82
16	P	3.39	2.21	2.34
17	P	4.21	3.19	4.02
18	P	3.32	5.02	4.95
mean \pm SD		2.88 ± 1.21	2.84 ± 1.42	3.02 ± 1.29
19	NP	0.41	0.71	1.64
20	NP	0.62	1.13	1.98
21	NP	1.17	2.01	2.67
22	NP	0.41	0.38	1.78
23	NP	0.46	1.36	1.55
24	NP	0.58	0.69	1.73
25	NP	0.90	1.01	1.79
26	NP	0.29	0.70	2.12
mean \pm SD		0.61 ± 0.29	1.00 ± 0.51	1.91 ± 0.36

II: 各群における心筋内 ADP 含有量の変動

各群における心筋内、すなわち、虚血領域である後乳頭筋 (PP) と左室後壁虚血領域心内膜側筋 (PI) および同外膜側筋 (PO) 内の ADP 含有量 (mean \pm SD) をまとめたものを表 2 ($\mu\text{mol/g}$ wet weight) に示している。また、それらの各群間の比較を図 5 に示している。

1) 後乳頭筋 (PP) における ADP 含有量は、C 群では 1.89 ± 0.22 , P 群では 1.59 ± 0.60 , NP 群では 0.39 ± 0.21 であった。図 5 の左側に示すように、P 群の ADP 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないものの、ごくわずかに低値を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して $P < 0.001$ と統計学的に有意に高値を示している。以上の成績は、後乳頭筋 (PP) 内においては、NP 群に比較すると P 群の方が統計学的に有意な ADP の

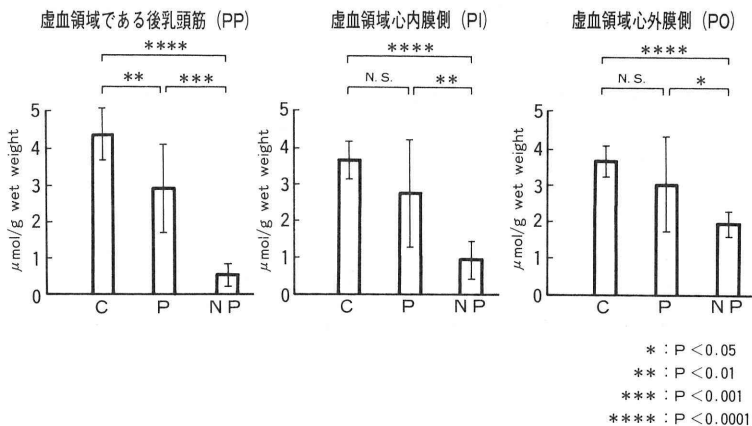


図 4 各群の各部位における ATP 含有量 ($\mu\text{mol/g}$ wet weight) の比較を示す。

温存効果があることを示している。

2) 虚血領域心内膜側筋 (PI) における ADP 含有量は, C 群では 2.04 ± 0.23 , P 群では 1.76 ± 0.75 , NP 群では 0.75 ± 0.41 であった。図5の中央に示すように, P 群の ADP 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないものの, ごくわずかに低値を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群

に比較して $P < 0.01$ と統計学的に有意に高値を示している。これらの成績も後乳頭筋 (PP) と同様に, P 群は虚血領域心内膜側筋 (PI) において, 統計学的に有意な ADP の温存効果を認めている。

3) 虚血領域心外膜側筋 (PO) における ADP 含有量は, C 群では 2.09 ± 0.42 , P 群では 2.10 ± 0.72 , NP 群では 1.49 ± 0.33 であった。図5の右側に示すように, P 群の ADP 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めず, ほぼ同様の値を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.01$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して有意差を認めないものの高値を示している。これらの成績は, 虚血領域心外膜側筋 (PO) においては, Preconditioning は統計学的に有意な ADP の温存効果を認めていないことを示している。

表 2 各群における, 後乳頭筋と虚血領域心内膜側および心外膜側筋内の ADP 含有量 ($\mu\text{mol/g wet weight}$) を示す。

Dog No.	部位	分類	ADP		
			後乳頭筋	内 膜 側	外 膜 側
1	C	C	2.17	2.06	2.22
2	C	C	1.66	2.08	2.01
3	C	C	1.67	2.07	2.19
4	C	C	2.28	1.82	3.10
5	C	C	1.74	2.00	1.88
6	C	C	1.80	1.89	1.76
7	C	C	1.71	1.78	1.47
8	C	C	2.14	2.12	1.88
9	C	C	1.80	1.78	2.10
10	C	C	1.92	2.46	2.47
11	C	C	1.92	2.38	1.96
mean \pm SD			1.89 ± 0.22	2.04 ± 0.23	2.09 ± 0.42
12	P	P	2.47	2.42	2.91
13	P	P	0.52	0.60	1.08
14	P	P	1.40	1.57	2.03
15	P	P	1.38	1.66	1.72
16	P	P	2.00	1.66	1.86
17	P	P	1.74	1.43	1.91
18	P	P	1.66	2.97	3.20
mean \pm SD			1.59 ± 0.60	1.76 ± 0.75	2.10 ± 0.72
19	NP	NP	0.24	0.44	1.17
20	NP	NP	0.48	0.88	1.60
21	NP	NP	0.70	1.30	1.58
22	NP	NP	0.21	0.23	1.32
23	NP	NP	0.24	0.91	2.22
24	NP	NP	0.30	0.44	1.18
25	NP	NP	0.69	1.31	1.42
26	NP	NP	0.24	0.49	1.45
mean \pm SD			0.39 ± 0.21	0.75 ± 0.41	1.49 ± 0.33

III: 各群における心筋内 TAN 含有量の変動

各群における心筋内, すなわち, 虚血領域である後乳頭筋 (PP) と左室後壁虚血領域心内膜側筋 (PI) および同外膜側筋 (PO) 内の TAN 含有量 (mean \pm SD) をまとめたものを表3 ($\mu\text{mol/g wet weight}$) に示している。また, それらの各群間での比較を図6に示している。

1) 後乳頭筋 (PP) における TAN 含有量は, C 群では 6.51 ± 0.81 , P 群では 4.86 ± 1.86 , NP 群では 1.17 ± 0.56 であった。図6の左側に示すように, P 群の TAN 値は C 群に比較して $P < 0.05$ と統計学的に有意に低値を示している。同様に NP 群でも C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。さらに P 群では NP 群に比較して $P < 0.001$ と統計学的に有意に高値を示している。以上の成績は, 後乳頭筋 (PP) 内においては, NP 群に比較すると P 群の方が統計学的に有意な

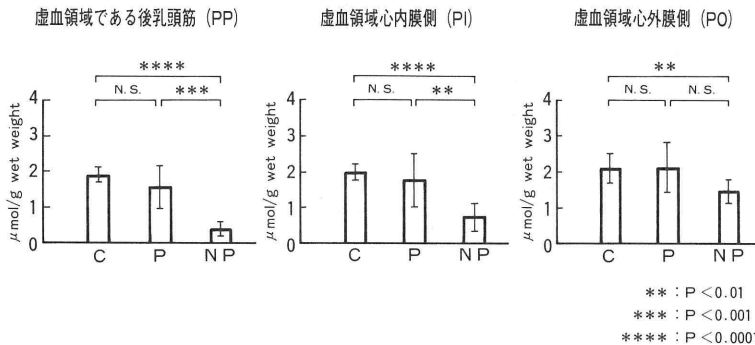


図 5 各群の各部位における ADP 含有量 ($\mu\text{mol/g wet weight}$) の比較を示す。

TAN の温存効果があることを示している。

2) 虚血領域心内膜側筋 (PI) における TAN 含有量は, C 群では 6.22 ± 0.63 , P 群では 5.23 ± 2.53 , NP 群では 2.02 ± 0.93 であった。図 6 の中央

表 3 各群における, 後乳頭筋と虚血領域心内膜側および心外膜側筋内の TAN 含有量 ($\mu\text{mol/g}$ wet weight) を示す。

部位 Dog No.	分類	TAN		
		後乳頭筋	内 膜 側	外 膜 側
1	C	7.36	6.09	6.70
2	C	5.03	6.05	5.84
3	C	5.49	6.21	6.20
4	C	7.06	5.51	8.02
5	C	6.61	6.75	6.28
6	C	6.53	6.46	5.78
7	C	6.53	5.34	4.86
8	C	7.01	6.51	5.95
9	C	5.84	5.34	5.98
10	C	6.36	7.07	6.61
11	C	7.78	7.05	5.93
mean \pm SD		6.51 ± 0.81	6.22 ± 0.63	6.19 ± 0.78
12	P	7.06	7.18	7.26
13	P	1.57	1.70	2.79
14	P	4.02	4.42	5.56
15	P	3.82	4.23	4.17
16	P	5.81	4.40	4.99
17	P	6.34	5.00	6.37
18	P	5.37	9.68	10.13
mean \pm SD		4.86 ± 1.86	5.23 ± 2.53	5.89 ± 2.37
19	NP	0.78	1.34	3.22
20	NP	1.44	2.48	4.18
21	NP	2.13	3.36	4.69
22	NP	0.70	0.70	3.65
23	NP	0.77	2.57	4.31
24	NP	1.00	1.40	3.27
25	NP	1.84	2.93	3.95
26	NP	0.73	1.40	4.05
mean \pm SD		1.17 ± 0.56	2.02 ± 0.93	3.91 ± 0.51

に示すように, P 群の TAN 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないものの低い傾向を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して $P < 0.01$ と統計学的に有意に高値を示している。これらの成績も後乳頭筋 (PP) と同様に, P 群は虚血領域心内膜側筋 (PI) において, 統計学的に有意な TAN の温存効果を認めている。

3) 虚血領域心外膜側筋 (PO) における TAN 含有量は, C 群では 6.19 ± 0.78 , P 群では 5.89 ± 2.37 , NP 群では 3.91 ± 0.51 であった。図 6 の右側に示すように, P 群の TAN 値は C 群に比較して統計学的に有意差を認めないもののわずかに低い傾向を示している。NP 群は C 群に比較して $P < 0.0001$ と統計学的に有意に低値を示している。P 群は NP 群に比較して $P < 0.05$ と統計学的に有意に高値を示している。これらの成績も PP や PI と同様に, Preconditioning 実施群の方が虚血心筋内の TAN の温存が良好であることを示している。

考 察

冠動脈の血行不全がおこると, 心筋細胞活動に必要な High Energy Phosphate (HEP) すなわち, ATP, ADP, AMP などの急激な減少を来し, 15~20 分以内に血行再灌流が得られなければ, 虚血領域心筋細胞壊死といった不可逆の状態に陥ることとなる³⁾⁴⁾⁸⁾。著者らは以前, まず狭心症患者の病態を検討する目的で, 虚血性変化が可逆的と考えられる

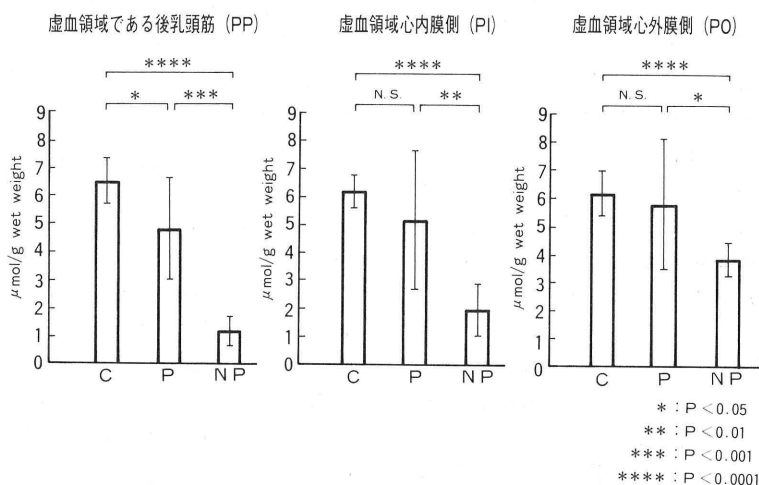


図 6 各群の各部位における TAN 含有量 ($\mu\text{mol/g}$ wet weight) の比較を示す。

15分以内の冠状動脈反復結紮 (Preconditioning) 実験を施行し、心筋内の HEP は累積的減少をみないことを報告した⁹⁾¹⁰⁾。本研究では、4回の Preconditioning を施行後に冠状動脈を60分間結紮し、その後7日間の再灌流を実施した虚血心筋を作成した。作成された虚血心筋の3カ所(後乳頭筋と虚血領域心内膜側筋および同心外膜側筋)より心筋片を採取し、ATP, ADP, AMP を測定、さらにこれらの総和で表される TAN を算出しその温存効果を検討したところ、Preconditioning 実施群では HEP の良好な温存効果が得られた。このような Preconditioning の心筋保護効果の機序として、以下のような事が考えられる。

1. 冠動脈結紮により、虚血心筋内に生じた Toxic な物質 (H^+ , NH_3 , Lactate, Free-Radical 等)が産生されるものの、再灌流のたびごとに wash-out されるのではないかと推測される⁴⁾¹¹⁾。

2. 冠動脈結紮による生体の防御機転として、心筋虚血に呼応した心仕事量の低下をきたすことが知られており (Stunned myocardium), O_2 および ATP 消費量の低下、乳酸蓄積の減少、Ion homeostasis の維持、細胞内 pH の維持などの機転が働く¹¹⁾。

3. Preconditioning 施行時には、Free-Radical の産生が反復されるために、Radical 消去系の誘導および賦活化が促進される可能性がある¹²⁾。

4. 心筋虚血後再灌流すると、Ca overload ($Na-K$ ポンプの機能より先に $Na-Ca$ ポンプが働き、細胞内 Na が細胞外へ出るとともに Ca^{+} が流入する)が生じ細胞障害を引き起こす¹¹⁾¹³⁾。すなわち、細胞内遊離 Ca^{+} の増加は、プロテアーゼ・ホスホリパーゼなどを活性化して、細胞骨格の崩壊やミトコンドリアにおける酸化的磷酸化能の消失をきたす。Preconditioning はこの Ca overload を何等かの作用で抑制している可能性がある。

5. 心筋虚血後再灌流すると、Creatine Phosphate (CP) は虚血前値を上回った回復をきたす現象 (overshoot phenomenon) が見られる。この CP 増加に伴って ATP 産生が助長される可能性がある⁴⁾¹⁴⁾。

6. ATP は細胞内に均一に存在するのではなく、いくつかの区画に分かれている (compartmentation)。虚血下ではまず細胞質の遊離型 ATP がより早く減少する。したがって、一過性の虚血では、ミトコンドリア・筋小胞体・筋原繊維内の ATP は温

存されている¹⁵⁾。

7. 心筋細胞は虚血後約10時間前後より好中球浸潤を認める。好中球は活性化されると O_2^- , 1O_2 などの強力な Free-Radical を発生する^{16)~18)}。Preconditioning はこの好中球浸潤を何等かの作用で抑制させている可能性がある。

なお、Free-Radical に関しては、Preconditioning の心筋保護効果とは無関係であるとの報告も多い¹⁹⁾。すなわちラビットを使用した実験では、Free-Radical 消去剤である SOD (super oxide dismutase), CAT (catalase) などの使用によってもその効果は抑制されることはなかった²⁰⁾。さらに、次の様な報告もある。ATP 代謝産物であるヒポキサンチンおよびプリンは、再灌流時の O_2 と Xanthine Oxidase の介在のもと反応して Free-Radical を産生する。ところで、この Xanthine Oxidase はラット・イヌの心筋内には存在するが、ラビット・人の心筋には認められない。したがって、Preconditioning の心筋保護効果が Free-Radical 産生抑制によるものとする、ラット・イヌでは Preconditioning 効果を認めるが、ラビット・人では認められないこととなり Free-Radical 説には無理が生じる。しかしながら、この Xanthine Oxidase pathway 以外の Free-Radical 産生経路の存在も考えられる¹⁶⁾。また、犬実験では、Xanthine Oxidase inhibitor である verapamil, allopurinol の使用により心筋梗塞範囲の縮小を認めたが、ラビットでは認められなかった。このことから、Preconditioning 効果は、種特異性のあることも考えられる²⁰⁾。

今回の犬実験による研究で、Preconditioning は明らかな心筋保護効果を有することが確認されたが、この効果は上述の諸メカニズムの複雑な相互効果によるものと考えたい。

結 語

本研究では、雑種成犬26頭を使用し、狭心症から心筋梗塞に移行した例を想定した冠状動脈短時間反復結紮 (Preconditioning) を施行、虚血心筋内の High Energy Phosphate (HEP) である ATP, ADP, AMP を測定、またこれらの総和で表される TAN を算出しそれらを比較することにより、Preconditioning が虚血心筋代謝におよぼす保護効果について検討し、以下の結論を得た。

1) 虚血領域である後乳頭筋 (PP) においては、

ATP 値, ADP 値および TAN 値は, いずれも Preconditioning 実施群が, Preconditioning 非実施群に比較して有意に高値を示した。

2) 虚血領域心内膜側筋 (PI) においては, ATP 値, ADP 値および TAN 値は, いずれも Preconditioning 実施群が, Preconditioning 非実施群に比較して有意に高値を示した。

3) 虚血領域心外膜側筋 (PO) においては, ATP 値, TAN 値は, いずれも Preconditioning 実施群が, Preconditioning 非実施群に比較して有意に高値を示した。ADP 値では, 有意差を認めないものの, Preconditioning 実施群が, Preconditioning 非実施群に比較して高値を示した。

このように, Preconditioning 実施群は, 虚血領域である後乳頭筋 (PP) と虚血領域心内膜側筋 (PI) および同外膜側筋 (PO), いずれにおいても, Preconditioning 非実施群に比較して明らかに有意な High Energy Phosphate の温存を認めた。さらに, この温存効果は, PP>PI>PO の順で良好に認められた。

以上, 本研究により, Preconditioning は虚血心筋内 High Energy Phosphate の温存に対し効果的に作用することが判明した。

本研究の要旨は, 第13回心筋代謝研究会, 第88回日本内科学会および, 第9回国際心臓研究学会において報告した。

謝辞: 稿を終わるに臨み, 懇篤なる御指導, 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る謝意を捧げます。また, この研究に終始御助力戴きました同大学内科学第二講座の諸兄および技師富塚恭資氏に謹んで感謝の意を表します。

文 献

- Litvac, F., et al: Percutaneous excimer laser coronary angioplasty. *Lancet*. **2**: 102~103, 1989
- 山澤靖宏 他: PTLCA Laser Angioplasty の基礎的研究. *Coronary*. **4**: 37~42, 1987
- Jennings, R.B., et al: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol.* **92**: 187~214, 1978
- Charles, E., Murry, B.S., et al: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circ.* **74**, **5**: 1124~1136, 1986
- Brush, J.E., et al: Relation of Peak Creatinine Kinase Levels During Acute Myocardial Infarction to Presence or Absence of Previous Manifestations of Myocardial Ischemia (Angina Pectoris or Healed Myocardial Infarction). *Am. J. Cardiology*. **62**: 534~537, 1988
- George C. Li., et al: Myocardial Protection with Preconditioning. *Circ.* **82**: 609~619, 1990
- Anderson, FS. and Murphy, RC: Isocratic separation of some purine nucleotide, nucleosides and base metabolites from biological extracts by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **121**: 251~262, 1976
- Reibel, DK. and Rovetto, M.J.: Myocardial ATP synthesis and mechanical function following oxygen deficiency. *Am. J. Physiol.* **234**: H620~H624, 1978
- 山澤靖宏 他: 阻血時間の影響. *Coronary*. **4**: 381~387, 1987
- 田中 啓 他: 冠状動脈短時間反復結紮時における虚血部左室後乳頭筋内の代謝変動に関する基礎的研究. *東医大誌* **46** (5): 951~959, 1988
- Masato Tani, MD. and James R. Neely, PhD: Intermittent Perfusion of Ischemic Myocardium Possible Mechanism of Protective Effects on Mechanical Function in Isolated Rat Heart. *Circ.* **82**, **2**: 536~548, 1990
- 葛谷 恒彦: フリーラジカルと内皮細胞. *BIOmedica* **5**, **14**: 1466~1470, 1990
- Grinwald, PM.: Calcium uptake during postischemic reperfusion in the isolated rat heart: influence of extracellular sodium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **14**: 359~365, 1982
- Reimer, KA., et al: Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis. *Am. J. Physiol.* **251**: H1306~H1315, 1986
- Gudbjarnason, S, P. Mathes, and KG. Ravens: Functional compartmentation of ATP and creatine phosphate in heart muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **1**: 325~339, 1970
- Robert, A. Kloner, MD, PhD et al: Deleterious Effects of Oxygen Radicals in Ischemia/Reperfusion Resolved and Unsolved Issues. *Circ.* **80**:

- 1115~1127, 1989
- 17) Engler, RL, Schmid-schönbein GW, Pavelec, RS: Leukocyte capillary plugging in myocardial ischemia and reperfusion in the dog. *Am. J. Pathol.* **111**: 98, 1983
- 18) Romson, JL et al: Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. *Circ.* **67**: 1016, 1983
- 19) Anwar, S. Abd-Elfattah, PhD et al: Myocardial Reperfusion Injury Role of Myocardial Hypoxanthine and Xanthine in Free Radical-Mediated Reperfusion Injury. *Circ. suppl. III* **78**: III 224 ~III 235, 1988
- 20) T. Iwamoto, et al: Myocardial Infarct Size-Limiting Effect of Ischemic Preconditioning Was Not Attenuated by Oxygen Free-Radical Scavengers in the Rabbit. *Circ.* **83**, **3**: 1015~1022, 1991
- (別刷請求先: 〒 160 新宿区西新宿 6-7-1
東京医科大学内科学教室 千代反田 滋)
-