

Title	実験的肺動脈狭窄時の心筋代謝に関する研究
Author(s)	榊原, 博
Citation	大阪大学, 1960, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28313">https://hdl.handle.net/11094/28313</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	榎原博
	さかき ばら ひろし
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 140 号
学位授与の日付	昭和 35 年 11 月 4 日
学位授与の要件	医学研究科内科系 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	実験的肺動脈狭窄時の心筋代謝に関する研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 吉田 常雄 教授 西沢 義人 教授 武田 義章

### 論文内容の要旨

#### 目 的

持続的心負荷増大時の心筋代謝に関する研究は主として冠静脈カテーテル法によって行われ、Bing 等は高血圧症や弁膜疾患では酸素、ブドウ糖、乳酸、焦性ブドウ酸の心筋出納に変化なく従って之等疾患では心筋のエネルギー産生系に障害が認められないとしている。しかし冠カテ法は各種基質の心筋出納量の総和を知りうるのみで心筋の中間代謝変動を的確に反映しうる方法ではなく、又、Bing 等の成績に対する異論もあって持続的負荷増大時心筋の好氣的代謝系に障害ありや否やは尚未解決の問題として残されている。かかる点より著者は肺動脈狭窄により犬の右心室に持続的負荷状態を作成し主として右室心筋の好氣的代謝系に於ける二、三基質量及び酵素活性について観察し病的な心筋に於ける代謝様相の一端を窺わんとして本実験を計画した。

#### 方法並びに成績

体重8kg前後の成犬を静麻酔下に開胸し肺動脈幹をその横断面が術前のほぼ35~40%になる如く狭窄、2ヶ月後再び麻酔下に開胸し搏動心を摘出して実験材料とした。(Ⅰ)狭窄後2ヶ月では明らかな代償不全徴候を認めたものはなく組織学的(Hematoxylin-Eosin 染色)に心筋には核のやや減数をみる以外著変なき例が多かった。右室重量対左室重量比(以下右室・左室比と略)及び右室平均圧は対照群、肺動脈狭窄群夫々 $0.49 \pm 0.09$ ,  $0.92 \pm 0.22$ 及び $104 \pm 24 \text{ mmHg}$ ,  $218 \pm 104 \text{ mmHg}$ で狭窄群に右室重量の増大並びに右室平均圧上昇を認めた。左室平均圧は狭窄群にて低下の傾向があった。(Ⅱ)狭窄群右室心筋の総グリコーゲン(Somogyi 法)は対照群とほぼ同値、焦性ブドウ酸(Friedemann-Haugen 法)はやや増加するにすぎなかったが、クエン酸(Ettinger 法)は対照群平均 $84 \text{ r/g}$ に対し狭窄群 $136 \text{ r/g}$ で著明な増加が認められた。狭窄群に於ける右室クエン酸と右室・左室比の相関係数は0.89、右室平均圧との夫は0.58で両者の差は有意であった。(Ⅲ)動脈血、肝臓、腎臓のクエン酸量は両群に差がなかった。左室クエン酸量

は狭窄群にて増加するをみたが左室重量対体重比, 左室平均圧, 右室・左室比の何れとも相関を認めなかった。(Ⅳ) 右室心筋ホモジネートの解糖能(高橋法)は両群に差がなかった。(Ⅴ) 右室及び左室心筋ホモジネートのクエン酸形成能(Siliprandi法)も両群ほぼ同値であった。(Ⅵ) 一方, クエン酸を基質とせる右室心筋ホモジネートのクエン酸消費量は狭窄群27.9r/hr.Protein mg.で対照群48.9r/hr.Protein mg.に比し低値であった。左室心筋ホモジネートについても同様に狭窄群にて消費量の低下が認められた。しかし振盪組成に TPN 0.3mMを添加すると対照群, 狭窄群共に消費量が増し, 両群ほぼ同値となった。かかる傾向は Schneider の組成によりイソクエン酸を基質とせる $\alpha$ -ケトグルタル酸形成量についても同様であったが, この際の酸素消費量は TPN 添加によるも対照群の夫れよりやや低値であった。(Ⅶ) 右室心筋ホモジネートのアコニターゼ活性及びイソクエン酸脱水素酵素活性は両群に差がなかった。TPNH・Cytochrome C reductase 活性(Schneider法)(micromoles Cytochrome C reduced/min.protein mg.)は対照群0.0144, 狭窄群0.0098で狭窄群に活性低下が認められたが, DPNH・Cytochrome C reductase 活性は両群ほぼ同値であった。(Ⅷ) 右室心筋のイソクエン酸々化能及び TPNH・Cytochrome C reductase 活性は夫々右室・左室比並びに右室平均圧と負に相関するのが認められた。(Ⅸ) 右室心筋のTPN<sup>+</sup>量(Lowry法)は対照群41r/g, 狭窄群15r/gで狭窄群に著明な減少をみたがDPN<sup>+</sup>, DPNH, TPNH には有意の差がなかった。(Ⅹ) 心筋切片の組織呼吸量は右室, 左室共に狭窄群でやや低下した。(Ⅺ) 検圧法により測定した右室心筋ホモジネートの乳酸脱水素酵素活性(木村法), コハク酸々化酵素活性(木村法), リンゴ酸脱水素酵素活性(Potter法)は何れも両群に差がなかった。心筋単位重量当り Myosin-ATPase 活性(Benson法)にも変化なかった。

#### 総 括

肺動脈狭窄により右心室に長期増大負荷を与えた場合, (Ⅰ) 心筋, 特に右室心筋にクエン酸の著増するをみたが, (Ⅱ) かかるクエン酸蓄積はクエン酸形成能の亢進によるよりもクエン酸消費の障碍に基くものと考えられる。(Ⅲ) 狭窄群にてイソクエン酸脱水素酵素活性には変化なかったが, TPN<sup>+</sup>の減少, TPNH・Cytochrome C reductase 活性低下があり, これらはクエン酸, 及びイソクエン酸代謝障碍の一因たりうると考えられる。(Ⅳ) 右室心筋単位重量当りのクエン酸量は右室・左室比と密接な相関を示した。

### 論文の審査結果の要旨

持続的心負荷増大時の心筋代謝に関する研究はかかる病的状態を実験的に作成する事が困難な為, 主として高血圧症や弁膜疾患について冠静脈カテーテル法により行われてきた。

しかし冠静脈カテーテル法は方法的に心筋に於ける中間代謝様相を的確に把握しうるものではなく, 従って持続的心負荷増大時の心筋代謝の詳細は未だ不明のまま残されている。

本研究はかかる点を解明せんとして行われたもので肺動脈狭窄により犬の右心室に持続的負荷を与えた場合未だ代償不全徴候を示さぬ時期に於てすでに心筋の好氣的代謝系に障碍が存する事を明らかにしている。

即ち肺動脈狭窄後2ヶ月では右室心筋のグリコーゲン及び $\alpha$ -ケトグルタル酸量には変化がないが, 右

室肥大及び右室平均圧の上昇と共に焦性ブドウ酸の軽増並びにクエン酸の著増があり、且つ右室心筋単位重量当りクエン酸量は右室肥大度と密接に相関する事をみている。又、右室に於ける程顕著ではないが左室心筋にもクエン酸の増量が認められている。之に反し肝臓、腎臓、動脈血等のクエン酸量は正常対照群の夫れと差がなかった。

持続的心負荷増大時心筋にクエン酸の蓄積がみられるという事実は現在迄全く知られなかった点であつて、この機作を解明せんとして行われた *in vitro* の実験では右室心筋ホモジネートの解糖能、焦性ブドウ酸及びオキサロ酢酸を基質としたクエン酸形成能に変化がなく、クエン酸利用能並びにイソクエン酸々化能の低下が認められており、又、アコニターゼ活性に著変を見ないので心筋に於けるクエン酸増量は主としてイソクエン酸代謝障害によると考えている。イソクエン酸々化能は右室肥大度及び右室平均圧と負に相関する事も明らかにされた。

一方、クエン酸利用能、イソクエン酸々化能の低下は TPN 添加により回復する傾向を示し TPN の減少を予想せしめるが、同様の傾向は左室心筋ホモジネートのクエン酸利用能についても認められた。心筋の Pyridine Nucleotide を測定した成績では DPN<sup>+</sup>, DPNH, TPNH 量には変化がなく TPN<sup>+</sup> の減少が認められている。

イソクエン酸代謝に関与する諸酵素の中、イソクエン酸脱水素酵素活性には著変ないが TPNH・Cytochrome C reductase 活性の低下があり、TPN 減少と共にイソクエン酸代謝障害の要因をなすものと考えている。イソクエン酸々化能の場合と同様に TPNH・Cytochrome C reductase 活性も右室肥大度乃至右室平均圧と負に相関する事が認められた。

その他の諸酵素活性については DPNH・Cytochrome C reductase, 乳酸脱水素酵素, コハク酸々化酵素, リンゴ酸脱水素酵素につき検討しているが何れも著変がなく、右室心筋単位重量当りの Myosin-ATPase 活性にも異常を認めない。心筋切片の組織呼吸量は左右両心室共に肺動脈狭窄群に低下が認められている。尚実験時に代償不全徴候を認めたものはなかった。

以上要するに本研究は肺動脈狭窄時には未だ代償期に於て心筋にイソクエン酸代謝障害がある事を明らかにし、その要因として TPN の減少, TPNH・Cytochrome C reductase 活性低下があげられる事を示したもので心筋代謝研究の進歩に寄与するところ極めて大と考える。