



Title	虚血回復後の心機能障害に対する交感神経 β 受容体の代償的增加：犬冠微小塞栓に於ける検討
Author(s)	是恒，之宏
Citation	大阪大学，1989，博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36499
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名・(本籍)	是 恒 之 宏
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 8 4 4 8 号
学位授与の日付	平成元年2月9日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	虚血回復後の心機能障害に対する交感神経 β 受容体の代償的増加 —犬冠微小塞栓に於ける検討—
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 武信 (副査) 教授 吉田 博 教授 井上 通敏

論文内容の要旨

〔目 的〕

心筋梗塞急性期の治療法の進歩により冠再疎通例が増加しているが、それに伴い虚血回復後の遷延性心機能障害が臨床的に注目されている。この心機能回復過程には種々の代償機転が作動すると考えられるが、虚血回復後の交感神経 β 受容体の変動とその役割については殆ど解明されていない。本研究では、既に我々が確立した、長時間持続する可逆性心筋虚血が得られる冠微小血管塞栓モデルを用いて、1) その心機能回復過程に於て交感神経活性、 β 受容体変動が認められるか、2) もし認められるならばその変化が心機能維持に代償的役割を果しているか否かを明らかにせんとした。

〔方法ならびに成績〕

雑種成犬36頭を対象とし、うち12頭において麻酔左開胸下に左室内に圧トランスデューサを挿入した。回復1週後、意識下に血行動態測定の後、麻酔下に直径 $15\mu\text{m}$ のマイクロスフェア ($\text{MS} : 1.2 \times 10^6 / \text{kg}$ 体重) を左冠動脈内に注入し、微小冠血管塞栓を作成した。注入24時間後および1週後意識下に再度血行動態を測定し、同時に12頭中6頭ではイソプロテレノール ($\text{ISO} : 0.05 \mu\text{g} / \text{kg}$, i.v.), 6頭ではフォルスコリン ($\text{FK} : 30 \mu\text{g} / \text{kg}$, i.v.) に対する反応性を検討した。また、他の24頭においてマイクロスフェア注入前後での心筋乳酸代謝変動及び組織学的検討を行った。心筋乳酸摂取率は塞栓24時間後、対照時より有意に低下を示していた ($4 \pm 6\%$) が、1週後は対照値に回復し組織学的にも壊死を認めなかった。対照時、心拍数および dP / dtmax は ISO により有意に増加し ($89 \pm 6 \rightarrow 167 \pm 10 / \text{min}$, $3500 \pm 200 \rightarrow 5800 \pm 500 \text{mmHg} / \text{sec}$)、左室弛緩速度の指標 T (等容性弛緩期左室圧下降脚の時定数) および左室拡張末期圧は減少した。マイクロスフェア注入24時間後、平均大動脈圧、 dP / dtmax は有

意に減少, 心拍数, 拡張末期圧, Tは増加し心不全状態を呈した。しかし, 塞栓 1 週後には収縮性は対照値まで回復し, 心室弛緩障害のみ残存していた。また ISO に対する反応性は, 心拍数, dP/dt_{max} とも対照値に回復した ($88 \pm 6 \rightarrow 164 \pm 13/\text{min}$, $3200 \pm 100 \rightarrow 5600 \pm 400 \text{ mmHg/sec}$) が, FK に対する dP/dt_{max} の反応性は, 24 時間後, 1 週後とも対照時に比し有意な低下を認めた。ISO と FK に対する反応性の相違が β 受容体変動による可能性が示唆されたため, 各時相における交感神経 β 受容体変動につき検討した。心筋ノルエピネフリン (NE) 測定は HPLC 法により, また β 受容体測定は左室心筋標品を Karliner らの方法に準じて分離した後 [^3H] Dihydroalprenolol による Radioligand Assay 法により行った。その結果, マイクロスフェア注入 1 週後心筋 NE は有意に減少したが, β 受容体は有意に増加し ($B_{max}: 72 \pm 4 \rightarrow 108 \pm 4 \text{ fmol/mg} \cdot \text{protein}$, $K_d: 3.4 \pm 0.3 \rightarrow 5.9 \pm 0.4 \text{ nM}$), ISO に対する反応性は β 受容体増加により代償されている事が示唆された。

〔総括〕

長時間虚血後の心機能回復過程における心筋交感神経活性の変動及びその意義を明らかにするために, 持続的虚血より心筋壊死を生じないで回復し得る冠微小血管塞栓モデルを用いて, 心機能と β 受容体変動を経時的に観察した。犬冠動脈に $15 \mu\text{m}$ マイクロスフェアを塞栓し, 24 時間, 1 週後意識下に心機能及び β 受容体刺激剤 (ISO), adenylyate cyclase 刺激剤 (FK) に対する反応性を測定した。マイクロスフェア塞栓 1 週後には, 心筋乳酸摂取率は正常化し, 組織学的にも心筋壊死を認めず, また安静時心収縮能は対照時と有意差なく虚血より回復している事が明らかとなった。しかしながら, フォルスコリンに対する反応性は 1 週後においても依然低下していたことから, 持続性虚血からの回復状態においてもなお, adenylyate cyclase 以下の機能障害が残存していることが明らかとなった。しかしこのとき, β 受容体刺激に対する反応性が対照時と有意差がないこと, β 受容体の増加が観察されたことより持続性虚血からの回復状態においては β 受容体が増加し心機能維持に代償的に働いていることが示唆された。

論文の審査結果の要旨

本研究は, 犬冠微小塞栓による長時間持続性の可逆性心筋虚血モデルを用いて, 心機能回復過程における交感神経活性変動, 特に β 受容体増加が心収縮能維持に代償的に作用している可能性を示したものである。心筋梗塞の治療法の進歩により冠再疎通例が増加している現在, 虚血回復過程における β 受容体の意義を明らかにした点で臨床的にも極めて意義のある研究であり, 循環器学に寄与するところが大きいと考えられる。よって学位に値するものと認める。