



Title	31p NMR よりみた stunned myocardium に対する心停止下再酸素化法の検討
Author(s)	平石, 泰三
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37619">https://hdl.handle.net/11094/37619</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">大阪大学の博士論文について</a>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)	平	石	泰	三
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9370	号	
学位授与の日付	平成2年10月5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	31P NMRよりみた stunned myocardiumに対する心停止下再酸素化法の検討			
論文審査委員	(主査) 教授	川島 康生		
	(副査) 教授	多田 道彦	教授	岡田 正

### 論文内容の要旨

#### (目的)

Stunned myocardiumは短時間の虚血に引き続く再灌流後の心筋壊死を伴わない可逆的心筋障害とされる。最近その心筋障害の防止のため、心停止下再酸素化法が試みられているが、その心筋障害防止に関する機序は未だ明らかではない。そこで本研究では stunned myocardiumでの心停止下再酸素化の心筋保護作用の機序として、mechanical stressの除去及び sarcoplasmic reticulum (SR) からのCa放出抑制を想定し実験的検討を加えた。即ち、mechanical stressの除去及びSRからのCa放出抑制を惹起する高K+液による再酸素化、及びmechanical stressの除去を惹起するがSRからのCa放出抑制を惹起しないと考えられる 2,3-butanedione monoxime (以下BDM) を用いた再酸素化を行い、stunned myocardiumに対する心停止下再酸素化による心筋保護効果を主として心筋エネルギー代謝の面より明らかにすることを目的とした。

#### (方法)

ラット摘出心を用い、33°Cで90cmH<sub>2</sub>OのLangendorff灌流を行った。灌流液は、modified Krebs-Henseleit液に100%酸素を吹送し使用した。高K+液ではNaCl 126.4mM, KCl 1.92mMとし、BDM-BufferではNaCl 130mM, BDM 10mMとした。灌流心を20分のanoxiaとし、再酸素化の方法により以下の3群に分けた。対照群(以下control群: n=6)は通常の60分の再酸素化を行い、高K+群(n=6)は高K+液を用いた30分の心停止下再酸素化の後、30分の通常の灌流を行った。BDM群(n=5)はBDM-bufferを用いた30分の心停止下再酸素化を行った。

化の後、30分の通常の灌流を行った。これらにおいて経時的に心機能、心筋エネルギー代謝及び心筋酸素消費を測定した。心機能として左室の rate pressure product (以下 RPP) を求め、前値に対する回復率 (%) を表した。<sup>31</sup>P NMR は Bruker 360wb (8.45 Tesla) を用い、測定条件は共鳴周波数 14.58 MHz とし、15°パルスを用いて 5 分間で 1000 回の積算を行った。得られたスペクトルより心筋内無機リン (以下 Pi)，creatine phosphate (以下 CrP)，及び adenosine triphosphate (以下 ATP) の含量を求め、前値に対する変化率 (%) を表した。また再酸素化終了時における心筋水分含量を求めた。

#### [成績]

1) 再酸素化終了時における RPP の回復率は、control 群、高 K+ 群及び BDM 群はそれぞれ  $8.07 \pm 6.1\%$  (mean  $\pm$  S D)， $9.86 \pm 1.22\%$  及び  $8.91 \pm 4.7\%$  で、高 K+ 群及び BDM 群は control 群に比し有意に高値を示した。2) 心筋内 ATP 及び Pi は各時点で 3 群間に有意差を認めなかつた。心筋内 CrP は anoxia 導入 15 分後に消失したが、再酸素化開始後 3 群とも急速に増加し、再酸素化 30 分で control 群は  $14.81 \pm 6.3\%$ 、高 K+ 群は  $15.74 \pm 5.2\%$  及び BDM 群は  $14.46 \pm 9.5\%$  に増加し (overshoot)，これらは anoxia 前に比し有意に高値であった。この overshoot の程度には 3 群間に有意の差を認めなかつたが、CrP はその後 3 群共に徐々に低下し、再酸素化終了時は control 群で  $12.62 \pm 5.5\%$ 、高 K+ 群で  $11.00 \pm 1.09\%$  及び BDM 群で  $11.24 \pm 1.09\%$  となり、高 K+ 群及び BDM 群が control 群に比して有意に ( $p < 0.05$ ) 低値となつた。再酸素化終了時の心筋酸素消費回復率は、control 群、高 K+ 群及び BDM 群はそれぞれ  $6.98 \pm 1.64\%$ 、 $9.47 \pm 1.19\%$  及び  $8.91 \pm 4.7\%$  で、高 K+ 群及び BDM 群が control 群に比し有意に高値であった。また再酸素化終了時の心室心筋水分含量は、control 群、高 K+ 群及び BDM 群はそれぞれ  $8.19 \pm 0.7\%$ 、 $7.97 \pm 0.5\%$  及び  $8.01 \pm 0.4\%$  で、高 K+ 群及び BDM 群が control 群に比し有意に低値であった。再酸素化終了時の全体での CrP (%) と RPP (%) の関係では、両者間に有意の負の相関 ( $r = -0.70$ ,  $p < 0.05$ ) を認めた。

#### [総括]

1) ラット灌流心を用いて stunned myocardium を想定した 20 分の anoxia に引き続き、高 K+ または BDM を加えた心停止下再酸素化を行い、その再酸素化後の心機能への影響とその間の心筋高エネルギーリン酸化合物の変動を検討した。2) 高 K+ または BDM による心停止下再酸素化群の両者は共に無処置再酸素化群に比し、再灌流後の RPP 及び心筋酸素消費の回復、及び心筋水分含量よりみて有意な改善を示した。また、心停止下再酸素化の 2 群間にはこれら指標上の有意の差を認めなかつた。3) 高 K+ または BDM による心停止下再酸素化群は共に無処置再酸素化群に比し、<sup>31</sup>P NMR よりみた心筋内 ATP 及び Pi 含量の変動には有意の差を認めず、また三群とも同程度の CrP の overshoot 現象を認めた。しかし、心停止下再酸素化群は共に無処置再酸素化群に比し有意な CrP overshoot 現象の早期消退を認めた。4) 再灌流後の心筋 CrP レベルと RPP よりみた心機能との間に有意の負の相関を認め

た。5) 以上より、心停止下再酸素化を加えることにより stunned myocardiumの発生が抑制され、その機序において再灌流時の心筋エネルギー利用の障害の改善が考えられ、かつこれには再灌流時の S R からの Ca release の防止よりも mechanical stress の抑制がより関与しているものと推察された。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、stunned myocardiumに対する心停止下再酸素化法の心筋保護効果の機序を、再灌流時の sarcoplasmic reticulum (SR)からの Ca release の抑制及び心拍動に伴う mechanical stress の除去の面より検討したものである。その結果、心停止下再酸素化による stunned myocardium の抑制効果は、再灌流時の S R からの Ca release よりも、mechanical stress の抑制がより関与していることを、さらにこの効果には、再灌流時の心筋エネルギー利用障害の改善を伴うことを明らかにした。本研究で得られた結果は、stunned myocardium の病態と予防に関する新しい知見であり、臨床的意義も大である。