



|              |   |
|--------------|---|
| 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">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について <a>&lt;/a&gt;</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)  | ひら 平   | いし 石    | たい 泰 | ぞう 三 |
| 学 位 の 種 類 | 医  | 学       | 博    | 士    |
| 学 位 記 番 号 | 第  | 9 3 7 0 | 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<br>下再酸素化法の検討 |         |      |      |
| 論文審査委員    | (主査)<br>教 授  | 川島 康生   |      |      |
|           | (副査)<br>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<sup>+</sup>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℃で90 cmH<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<sup>+</sup>液ではNaCl 126.4 mM, KCl 19.2 mMとし、BDM - BufferではNaCl 130 mM, BDM 10 mM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<sup>+</sup>群(n=6)は高K<sup>+</sup>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(%)で表した。<sup>31</sup>P NMRはBruker360wb(8.45 Tesla)を用い、測定条件は共鳴周波数145.8MHz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(%)で表した。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  $80.7 \pm 6.1\%$  (mean  $\pm$  SD),  $98.6 \pm 12.2\%$  及び  $89.1 \pm 4.7\%$  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った。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  $148.1 \pm 6.3\%$ , 高K+群は  $157.4 \pm 5.2\%$  及びBDM群は  $144.6 \pm 9.5\%$  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ったが、CrPはその後3群共に徐々に低下し、再酸素化終了時にはcontrol群で  $126.2 \pm 5.5\%$ , 高K+群で  $110.0 \pm 10.9\%$  及びBDM群で  $112.4 \pm 10.9\%$  となり、高K+群及びBDM群がcontrol群に比して有意に( $p < 0.05$ ) 低値となった。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  $69.8 \pm 16.4\%$ ,  $94.7 \pm 11.9\%$  及び  $89.1 \pm 4.7\%$  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  $81.9 \pm 0.7\%$ ,  $79.7 \pm 0.5\%$  及び  $80.1 \pm 0.4\%$  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った。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SR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SR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。