

氏名・(本籍)	みつなみ けん いち (滋賀県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第12号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与年月日	昭和61年3月24日
学位論文題目	虚血境界域の修復に関する研究 虚血部心内膜側心筋に対する再灌流の影響とジルチアゼムの効果

審査委員	主査 教授	戸田 昇
	副査 教授	河北 成一
	副査 教授	岡田 慶夫

## 論 文 内 容 要 旨

### 〔目的〕

急性虚血心における虚血部と非虚血部との境界部の性状および修復機序は心筋代謝の面より論議の焦点となっており、また急性虚血心筋に対する再灌流の影響についても種々検討が加えられ、いわゆる再灌流障害がおこる場合もあることが報告されている。急性虚血による細胞障害は虚血部内で不均一で、時間と共に虚血部心内膜側から心外膜側方向へ、一部では外側方向へも空間的にひろがっていく。本研究では、こうした虚血障害の進行の中で、再灌流を含めた何らかの処置により虚血障害の軽減がもたらされる部を虚血境界域と考え、このような境界域が1時間虚血後の虚血部心内膜側に存在し得るかどうかを、再灌流と、再灌流障害を防止する可能性のある塩酸ジルチアゼムの投与を行なって心筋血流と代謝面より検討し、虚血境界域の修復について考察することを目的とする。

### 〔方法〕

雑種成犬27頭をペントバルビタール麻酔下に左開胸し、左冠状動脈前下行枝をスネアで60分閉塞後120分再灌流した。心電図と大動脈圧を連続記録し、虚血中心部と非虚血部の心内膜側局所心筋血流量を、冠閉塞前、閉塞15・45分、再灌流15・60・110分に水素クリアランス法で測定した。直径5mmのドリルを用いて、同一犬の冠閉塞60分後と再灌流120分後に、虚血中心部より貫壁性心筋を採取し、それらの心内膜側半分における乳酸量とATP量を酵素法で測定した。実験中8頭は心室細動となったため以下の検討から除外し、生理的食塩水投与のR群(8頭)、再灌流直前に塩酸ジルチアゼム0.15mg/kgを静注後1.5μg/kg/分を再灌流中持続的に静脈内投与したDR群(8頭)、および冠閉塞を行わずに生理的食塩水のみを投与したS群(3頭)について比較検討した。有意差検定にはStudent's t-testを用い、P<0.05を有意とした。

## 〔結果〕

1) 心拍数は両群 (R群とDR群、以下同じ) で冠閉塞45分以後有意に低下 ( $P < 0.05$ ) したが、両群間ではほぼ差がなかった。2) 平均大動脈圧は両群で再灌流15分後に有意な低下 ( $P < 0.05$ ) をみたが、両群間に差はなかった。3) 心拍数×収縮期血圧は両群で再灌流後に有意な低下 ( $P < 0.05$ ) をみたが、両群間ではほぼ差がなかった。4) 虚血部心内膜側局所血流量は、冠閉塞時両群で差がなかったが、R群では再灌流60分以後冠閉塞前に比し有意に低下 ( $P < 0.01$ ) し、これは再灌流15分後と比較しても低下 ( $P < 0.02$ ) していた。一方DR群では再灌流後の有意な血流低下を認めなかった。両群の非虚血部とS群の心内膜側血流量は、再灌流後にあたる時点で前値に比し有意に低下 ( $P < 0.05$ ) することがあったが、いずれも再灌流15分に相当する値を基準にするとそれ以後の有意な低下はなく、R群虚血部心内膜側の再灌流後血流低下が非特異的なものではないことを示唆した。5) 虚血中心部心内膜側の乳酸量は両群において冠閉塞60分後に比し再灌流120分後に有意な低下 ( $P < 0.05$ ) をみた。6) 虚血中心部心内膜側のATP量は、R群では冠閉塞時  $1.55 \pm 1.24 \mu \text{ moles/g wet weight}$  (平均±標準偏差、以下同じ)、再灌流後  $1.92 \pm 0.81$  で再灌流前後で有意差がなかったが、DR群ではそれぞれ  $1.09 \pm 1.00$ 、 $2.26 \pm 1.01$  で再灌流後に有意に増加 ( $P < 0.02$ ) した。

## 〔考察〕

本研究により、犬の1時間局所虚血心における虚血部心内膜側心筋は、再灌流のみでは必ずしも救済できないが、再灌流時に塩酸ジルチアゼムを併用すると救済される可能性のあることが示された。即ち、救済可能な虚血境界域のひろがりや時間的空間的に変化するが、救済方法によっても修飾されることが示唆された。虚血境界域について定説をみない理由には、1) 実験に用いる動物の種類・虚血時間・虚血作成法・個体差により境界部の様相が異なる、2) 用いる分析法により解像力に差がある、3) 境界域の定義自体が一定しない、4) 何をもって救済されたとするかにより見解が異なってくることがあげられる。本実験ではこれらの点に充分留意し、特に個体差の影響を除外できるよう配慮した。また、境界域の定義としては救済可能性を重視する、より臨床に即した実際的なものを採用し、救済の指標にはATP量の改善を重視した。虚血心筋に対する再灌流の影響は虚血の時間や程度に左右される。虚血部再灌流中の血流低下は2時間虚血時に既に報告されているが、本研究では1時間虚血時に、心外膜側より虚血が強い心内膜側において認められ、再灌流障害と考えられた。虚血一再灌流心筋に塩酸ジルチアゼムが有用に作用する機序としては心筋への直接作用が強調されている。本研究では冠血流の改善と心筋への直接作用が示唆されたが、前者は後者の結果である可能性もあり、今後の検討が期待される。

## 〔結論〕

犬の左冠状動脈前下行枝閉塞による1時間虚血部心内膜側心筋には、再灌流のみでは救済されないが、塩酸ジルチアゼムを併用すると救済される虚血境界域が存在する可能性が示唆される。

## 学位論文審査の結果の要旨

左冠動脈前下行枝を閉塞し、急性心筋梗塞をひきおこしたのち冠循環を再開した時にみられる心筋障害が  $Ca^{++}$  拮抗薬ジルチアゼム処置によって改善されるか否かを麻酔犬を用いて検討した研究である。冠動脈閉塞後の再灌流によって、冠血流は一旦回復したのち徐々に減少し、心筋乳酸量は回復し、心筋の ATP 含量は減少したまま変化しなかった。これに対し、ジルチアゼムの持続注入は再灌流後の冠血流を持続的に回復し、ATP 含量を有意に上昇させた。ここで、動脈閉塞時と再灌流後の ATP 量を同一動物で比較した新しい方法が評価される。これらの事実は、ジルチアゼム処置が冠血流再開による虚血部心筋障害の改善を明らかに助長することを示している。

以上、本論文は急性心筋梗塞患者の組織障害領域を可及的小範囲にとどめるにはジルチアゼム治療が有用であることを示唆するすぐれた業績であり、学位論文に値するとの点で全審査員の意見の一致をみた。