

冠動脈内ニトログリセリン投与の心筋酸素消費量に及ぼす効果に関する実験的検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8983

正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第90巻 第2号 300-315 (1981)

自然発症高血圧ラットの末梢循環動態に及ぼす
 α -Methyldopa 及び Clonidine 投与の影響

金沢大学医学部第二内科

石 瀬 昌 三

(昭和56年3月7日受付)

誤	正
P. 312 左欄 8～9行目 心拍出量と全末梢血管抵抗の両者がゆるやかに減少した。	心拍出量と全末梢血管抵抗の両者 <u>あるいは</u> 、 <u>いずれかが</u> ゆるやかに減少した。

金沢大学十全医学会雑誌 第91巻 第2号 403-414 (1982)

冠動脈内ニトログリセリン投与の心筋酸素消費量に
及ぼす効果に関する実験的検討

金沢大学大学院医学研究科第二内科 (指導: 竹田亮祐教授)

文 字 直

(昭和57年3月25日受付)

誤	正
P. 411 右欄 12行目 流量および冠灌流圧を制御しうるイヌ又血液 灌流心標	流量および冠灌流圧を制御しうるイヌ交叉血 液灌流心標

冠動脈内ニトログリセリン投与の心筋酸素消費量に 及ぼす効果に関する実験的検討

金沢大学大学院医学研究科第二内科 (指導: 竹田亮祐教授)

文 字 直

(昭和57年 3月25日受付)

冠動脈内に投与されたニトログリセリンが冠血行動態および心筋酸素消費量に及ぼす効果を検討するため、イヌの血液灌流摘出心を工夫し、19標本を用いて実験的検討を行った。まず、本実験に使用したモデルについて基礎的に吟味を加えた結果、血清諸指標のチェックから4時間にわたる心筋灌流の安定性が確認された。また、冠血流量増加に伴う外的心仕事量の変化は認められなかった。人為的な冠血行動態の管理下において、冠血流量を変化させずに冠動脈内ニトログリセリン投与を行った群 (I群)、冠動脈内ニトログリセリン投与によって冠血流量を倍増させた群 (II群)、単に冠血流量を倍増させた群 (III群) について比較検討した。その結果、I群では、心筋酸素消費量、心筋酸素摂取率は変化しなかった。II群では、冠血流量は85.5%増加し、心筋酸素消費量も41.4%増加したが、心筋酸素摂取率は33%より25%へ減少した。III群では、95.2%の冠血流量の増加に伴い、心筋酸素消費量は39.6%増加した。心筋酸素摂取率は33%より23%へ減少した。したがって、III群で観察された変化は、II群でのそれとほぼ一致した。これらの成績から、冠動脈内にニトログリセリンを投与した場合においても、心筋酸素消費量の冠血流量への依存関係が認められ、心筋酸素需要の亢進がもたらされることが示唆された。

Key words Intracoronary nitroglycerin, Myocardial Oxygen Consumption, Isolated Heart.

ニトログリセリンの血行動態に対する作用に関して、現在まで、外的仕事量減少に基づく心筋酸素需要の抑制¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、冠血流量増加作用¹⁾⁵⁾⁶⁾、心筋内血流の再配分¹⁾⁷⁾⁸⁾、心筋の交感神経刺激に対する感受性の減弱効果⁹⁾¹⁰⁾、交感神経反射に基づく作用⁶⁾、心室の geometry 及び粘弾性特性の変化および作用¹¹⁾など、多くの研究がなされている。

しかし心筋に対する直接作用に関する報告は少なく、とくに、心筋酸素消費量におよぼす作用に関しては、現在までのところ不明である。

最近、Ganzら⁹⁾は、ヒトの冠動脈内にニトログリセリンを投与すると、冠血流量が著増するにもかかわらず、この作用は狭心発作の軽減には直接、関与しないと報告した。一方、Hoodら¹²⁾は、冠動脈内ニトログリセリン投与が、収縮期心機能を亢進させる可能性について報告した。しかし、このいずれの報告も、冠循環、末

梢循環系を包括した臨床実験であり、純粋に冠循環系のみを介してのニトログリセリンの心筋に対する直接作用かどうかについては、推論の域を脱していない²⁶⁾。

今回、著者は、ニトログリセリンの心筋に対する直接作用を解明するため、交叉灌流法により、体循環、自律神経の影響を無視するイヌ摘出心を作製し、この心標本を用いて、心筋代謝動態を推定する上の基礎となる心筋酸素消費量に対するニトログリセリンの作用について検討した。

対象および方法

心標本作製用の実験犬として平均体重12kgの雑種成犬19頭を用い、これに対する供血犬として別の雑種成犬19頭をあてた。実験犬、供血犬、各々1頭の組にて、1回の実験を行った。実験犬、供血犬ともに体重当り25mgのペントバルビタール静注麻酔下に、室内

Experimental Studies of the Effect of Intracoronary Nitroglycerin Administration on Myocardial Oxygen Consumption. **Tadashi Monji**, Department of Medicine (II) (Director: R. Takeda), Kanazawa University.

空気で人為的に呼吸管理を行った。実験犬に体重当たり 5 mg のヘパリンを投与後、正中切開にて開胸し、28 F の多孔性ポリビニルカニューレを奇静脈より右心室へ挿入した。一方、別の 28 F の多孔性ポリビニルカニューレを、図 1 に示すように、小切開を加えた心膜外より左心耳を介し左心室に挿入した。9 F の硬質カテーテルを右総頸動脈より大動脈弁上へ留置し、Stetham 23 Db 圧トランスジューサーを用いて、冠動脈入口部の圧を測定した。また、供血犬の大腿動脈より、実験犬の左総頸動脈に動脈ラインを設置し、大型熱交換器、冠動脈灌流ポンプを介し、19 F の冠動脈灌流カニューレを大動脈弁上に留置した。同時に、大静脈、肺動脈本幹、左総頸動脈分岐直後の上行大動脈を結紮し、動脈ラインより前行性に冠動脈を灌流した。冠静脈血は、奇静脈カニューレを介し、テベシアン静脈血は左室カニューレを介し、各々 $-20 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 -18 mmHg の定常陰圧で、同一貯血槽に集血したのち、図 1 に示すように、供血犬の大腿静脈へ送血した。実験操作中の冠動脈灌流血の温度は、熱交換器により $37.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に保持した。冠血流量は冠動脈流入血として電磁流量計 (Narco electro. Co. Ltd) により測定した。心電図は、心外膜より 2 点接地により記録し、心拍数は、心外左房ペースングにより一定とし、心拍数計 (フクダ電子製) を用いて連続記録した。右心室腔内の温度は、挿入したサーミスター (エルマ社製) により連続記録した。また、図 2 に示したように自家製の圧制御回路を冠動脈灌流圧用トランスジューサーと冠動脈灌流ポンプ間に設置し、冠血管抵抗の変化に応じ冠血流量を漸時調節し、冠灌流圧を一定に保持できるようにした。記録はすべて電磁テープ (SONY, SIT-80) に記録集積し、必要に応じて、インク式記録記 (Siemens-Elma, SIREG 804) に再生し、解析した。冠動脈灌流血、冠静脈血の酸素含量は、Radiometer (ABL-2, ACID-

BASE LABORATORY, Copenhagen) を用いて重複測定した。これら実験モデルにおける血行動態上の特徴は、別の 10 組の摘出心標本を用い、右心左心腔内圧、冠血流量を同時連続記録し、冠血流量増加時の変化を検討した。また、心筋灌流の特徴をみるため、別の 6 標本を用いて、経時的に冠動脈灌流血、冠静脈血の血液性状を追求することにより、その安定性を検討した。

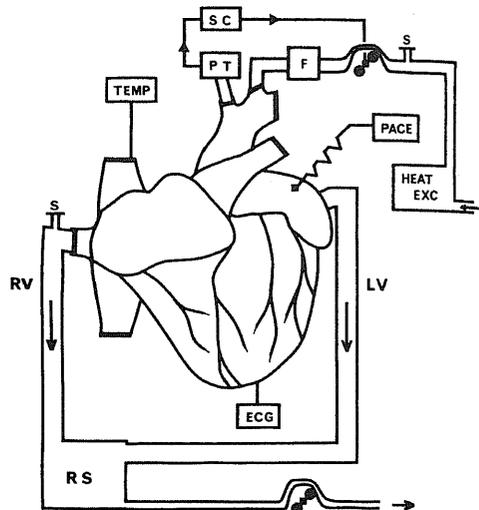


Fig. 1. Schematic discription of experimental preparations. PT, pressure transducer for measurement of coronary perfusion pressure; F, electromagnetic flow meter; SC, pressure servo-control unit (fig. 2); HEAT EXC, large heat exchanger; PACE, left atrial pacer; TEMP, thermister probe for temperature of right ventricular cavity; ECG, electrocardiogram recorded from pericardium; RV, right ventricular drain for collection of coronary venous blood; LV, left ventricular drain; RS, blood reservoir.

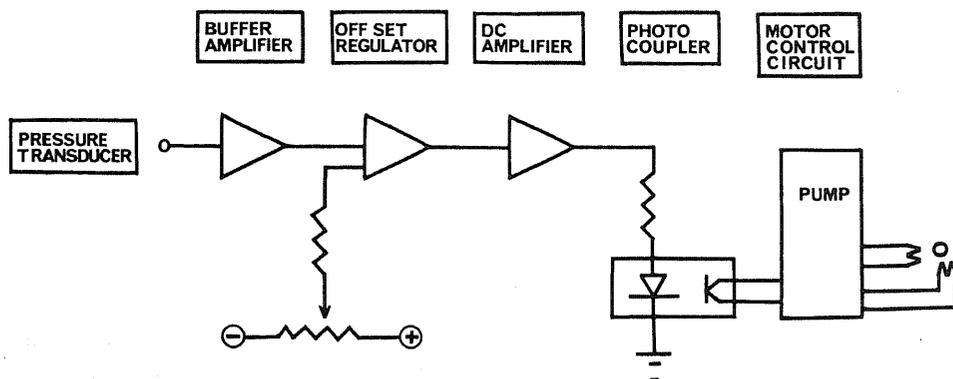


Fig. 2. Pressure servo-control unit for regulation of coronary perfusion pressure.

〈実験プロトコル〉

冠動脈内ニトログリセリン投与時の冠血行動態を介する心筋酸素消費量を検討するため、19 標本を以下の3群にわけ、検討した。

I群：冠血流量を一定にし、冠動脈内にニトログリセリンを持続投与した実験群

II群：冠灌流圧を一定にし、冠動脈内にニトログリセリンを持続投与した実験群

III群：ニトログリセリン非投与で強制的に冠血流量をII群と同程度に増加させた実験群

ニトログリセリンは、日本化薬社製、pH 4.69 の水溶性 glyceryl - trinitrate を 5% グルコース溶液に溶解し、持続注入ポンプ (Truth 万能注入器) を用いて、1.2 ml/min (0.075 mg/min) の速度で冠動脈カニューレ内に持続注入した。種々の程度に冠血流量を変化させた際、冠血流量を2分間安定させると心筋酸素消費量が安定することを確認したので、実験操作の前値及び2分後の心筋酸素消費量を測定し、前値及び後値として比較検討した。心筋酸素消費量、冠血管抵抗は次式により求めた。

心筋酸素消費量 = 冠血流量 × (冠動脈灌流血 - 右室流出血) 酸素含量差 × 湿心重量 × 100⁻¹

冠血管抵抗 = 冠灌流 / 冠血流量

心筋酸素消費量：ml/min/100 g, 冠血流量：ml/min, 冠血管抵抗：mmHg · min/ml, 湿心重量：g, 酸素含量：vol %

有意差検定には、Student t - test を用いた。重複測定による心筋酸素消費量測定の誤差は 4% (± 2 SD) であった。

成 績

I. 交叉灌流摘出心標本の検討

3群とも、実験操作による右室腔内の温度の変化は、±0.5°C以内と軽微であり、同程度の温度変化による心筋酸素消費量の変化は3%以下であった。冠血流量、冠灌流圧をともに一定の安定状態下に保持した場合の心筋酸素消費量は、前値に比し、後値の増加分が-1.5%であり、前後での値は一定であった。すなわち、心筋酸素消費量は、実験操作による右室腔内温度の変化によっては殆んど影響をうけず、また、冠血流量、冠灌流圧が一定の条件下では、心筋酸素消費量は一定値を保持することが確認された。表1は、右心腔が冠静脈を貯血槽に拍出する際の外的仕事量が、冠血流量の変化に伴い、どの程度変化するかを検討した結果で

Table 1. Hemodynamic changes during increase in coronary blood flow.

Exp.No	BEFORE				AFTER				BEFORE		AFTER	
	CBF	MRVP	MRVPc	SW	CBF	MRVP	MRVPc	SW	MLVP	MLVPc	MLVP	MLVPc
1	84	-17.2	9.4	0.18	160	-20.2	7.2	0.26	-12.5	10.0	-14.0	8.5
2	60	-17.7	7.1	0.10	131	-13.0	8.1	0.24	-15.4	9.1	-12.7	11.8
3	62	-18.8	6.3	0.09	97	-18.2	5.2	0.11	-14.9	9.0	-11.9	12.0
4	68	-17.7	6.7	0.10	133	-19.6	6.0	0.18	-16.5	9.4	-13.1	12.8
5	63	-20.3	5.8	0.08	106	-17.8	6.7	0.16	-10.4	13.5	-8.4	15.5
6	65	-17.9	42.0	0.21	116	-11.8	46.4	0.41	-21.8	11.2	-26.4	6.6
7	69	-23.0	38.2	0.20	105	-22.0	39.0	0.31	-20.7	12.3	-22.5	10.5
8	60	-20.2	5.8	0.08	122	-17.4	6.4	0.18	-11.4	10.4	-11.2	10.6
9	67	-18.4	6.4	0.10	131	-17.8	6.7	0.20	-15.8	11.5	-12.9	14.4
10	60	-25.4	36.5	0.17	109	-20.3	40.2	0.33	-26.0	7.0	-23.6	9.4
Mean ± SD	65 ± 7	-19.7 ± 15.6	16.4 ± 15.6	0.13 ± 0.05	121 ± 19	-17.8 ± 17.1	17.2 ± 17.1	0.24 ± 0.09	-16.5 ± 4.9	10.3 ± 1.9	-15.7 ± 6.0	11.2 ± 2.7

Exp. No, experimental number; CBF, coronary blood flow (ml/min); MRVP, mean right ventricular pressure (cmH₂O); MRVPc, mean right ventricular pressure corrected for reservoir (mmHg); SW, stroke work (GM); MLVP, mean left ventricular pressure (mmHg); MLVPc, mean left ventricular pressure corrected for reservoir (mmHg). SW was estimated from CBF (about right ventricular flow output) and MRVPc.

ある。平均冠血流量を 65 ml/min より 121 ml/min に増加させた場合の右心の外的心仕事量は、平均 0.13 GM/beat より 0.24 GM/beat へと、+0.11 GM/beat の変化しか示さなかった。また、表 2 は本実験モデルにおける冠灌流の血液性状を、6 標本用いて経時的に観察した結果を示す。冠灌流血の血清電解質、酸素分圧は、4 時間にわたって比較的安定した値を示した。冠静脈の血清酵素では、CPK, LDH とも経時的に漸増するものの、CPK アイリザイムの分析上、有意な MB 分画の出現はみとめられなかった。

II. 冠動脈内ニトログリセリン投与による冠血行動態の変化に関する検討

1. 冠血流量、冠灌流圧の推移 (表 3, 図 3)

3 群とも、実験操作前の冠血流量は各々、65±5 ml/min, 62±3 ml/min, 62±5 ml/min で、各群間に有意差はなかった。I 群では、実験操作中の冠血流量は、65±5 ml/min より 66±6 ml/min で全く一定であり、II 群, III 群では、各々 62±3 ml/min, 62±5 ml/min より 115±10 ml/min, 121±6 ml/min へと増加した。II 群, III 群について後値を比較しても有意差を認めなかった。冠灌流圧は、実験操作前、各群各々、121±35 mmHg, 107±31 mmHg, 87±38 mmHg で、群間に有意差を認めなかった。後値は I 群では、有意に低下 (83±29

mmHg, $P < 0.01$) し、II 群では 107±31 mmHg と不変であり、III 群では 129±25 mmHg と有意に増加した ($P < 0.001$)。

2. 冠血管抵抗、冠動脈灌流血酸素含量の推移 (表 3, 図 4)

冠血管抵抗の前値は 3 群間で有意差はなく、I 群では、前値 1.87±0.56 mmHg·min/ml より後値 1.28±0.46 mmHg·min/ml へと有意に低下した ($P < 0.001$)。II 群では、前値 1.76±0.58 mmHg·min/ml より後値 0.94±0.28 mmHg·min/ml へと有意に低下した ($P < 0.001$)。一方、III 群では、前値 1.42±0.65 mmHg·min/ml に対し後値は 1.08±0.25 mmHg·min/ml と不変であった。冠動脈灌流血酸素含量は、3 群間で有意差がなく、各群各々について前値と後値との間に有意差がなく一定であった。以上のように、冠血流量、冠灌流圧、冠血管抵抗の前値には、3 群間に有意差はなく、II 群と III 群でみとめられた冠血流量の増加も、各々、85.5%, 95.2% と有意ではなかった。

3. 心筋酸素消費量、心筋酸素摂取率の推移

心筋酸素消費量は、I 群では 3.65±0.47 ml/min/100 g より 3.57±0.59 ml/min/100 g と一定でありこれは、同じ冠血流量で冠動脈内ニトログリセリン投与を行わなかった群と同じ推移を示した (図 5)。ニトログ

Table 2. Stability of isolated heart during myocardial blood perfusion.

		BEFORE	30 min	60 min	120 min	180 min	240 min
PH		7.416 ± 0.044	7.435 ± 0.020	7.426 ± 0.028	7.420 ± 0.013	7.411 ± 0.030	7.415 ± 0.022
PO ₂	(mmHg)	78.0 ± 2.9	91.9 ± 6.2	92.3 ± 1.9	90.8 ± 7.0	92.5 ± 5.4	92.3 ± 2.3
Oxygen Saturation	(%)	95.9 ± 0.07	97.0 ± 0.65	97.7 ± 0.33	96.9 ± 0.69	97.2 ± 0.42	97.3 ± 0.33
PCO ₂	(mmHg)	24.1 ± 3.1	24.4 ± 2.1	20.3 ± 0.6	22.8 ± 1.2	22.4 ± 2.4	24.5 ± 1.0
Na	(meq/L)	146.7 ± 2.0	-	140.0 ± 4.5	139.3 ± 4.5	137.2 ± 4.8	136.5 ± 5.8
K	(meq/L)	3.0 ± 0.2	-	2.9 ± 0.2	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.0 ± 0.2
Ca	(meq/L)	4.4 ± 0.4	-	3.9 ± 0.2	3.9 ± 0.6	3.8 ± 0.6	3.8 ± 0.6
Cl	(meq/L)	115 ± 3	-	114 ± 4	113 ± 4	111 ± 5	111 ± 6
BUN	(mg/dl)	20 ± 5	-	26 ± 5	27 ± 5	28 ± 5	29 ± 6
CPK	(I.U.)	250 ± 82	179 ± 39	344 ± 148	308 ± 132	397 ± 192	568 ± 321
isozyme: BB fraction	(%)	54.0 45.0 14.5	-	-	50.5 36.5 33.5	-	48.0 26.5 25.0
MB fraction	(%)	5.5 (-) 1.5	-	-	1.5 (-) (-)	-	0.5 (-) (-)
MM fraction	(%)	40.5 55.0 84.0	-	-	48.0 63.5 66.6	-	51.5 73.5 75.0
LDH	(I.U.)	165 ± 22	160 ± 47	232 ± 55	271 ± 77	319 ± 79	355 ± 68
GOT	(I.U.)	35 ± 5	31 ± 7	50 ± 12	52 ± 16	80 ± 23	77 ± 24
GPT	(I.U.)	34 ± 14	30 ± 9	42 ± 10	30 ± 7	63 ± 23	27 ± 10

リセリン投与により、冠血流量を倍増させたII群では心筋酸素消費量は、 3.36 ± 0.29 ml/min/100 gより 4.74 ± 0.48 ml/min/100 gへと41.4%の増加を示した($P < 0.001$)。この増加率は単に冠血流量を倍増させた

III群の心筋酸素消費量の推移、 3.13 ± 0.46 ml/min/100 gより 4.37 ± 0.71 ml/min/100 gへの増加率39.6% ($P < 0.001$)にほぼ等しく、両者の値には有意差はなかった(図5, 6)。一方、心筋酸素摂取率をみると、

Table 3. Hemodynamic effects of intracoronary nitroglycerin.

Exp.No	BEFORE						AFTER					
	CBF	MVO ₂	CPP	A-Oxg	O ₂ Ext	Res	CBF	MVO ₂	CPP	A-Oxg	O ₂ Ext	Res
Group 1												
1	66	3.55	154	19.74	27	2.33	65	3.02	108	19.37	24	1.66
2	60	3.48	76	19.27	27	1.27	60	3.37	56	19.11	26	0.93
3	67	3.16	100	16.64	40	1.49	65	3.22	42	16.55	42	0.65
4	65	4.24	172	17.10	38	2.65	65	4.18	126	17.02	36	1.97
5	64	3.27	104	18.39	25	1.63	64	3.27	89	18.53	25	1.39
6	75	3.47	100	14.16	33	1.33	78	3.32	75	14.50	29	0.96
7	61	4.36	144	16.67	36	2.36	62	4.62	85	16.67	38	1.37
Mean±SD	65±5	3.65±0.47	121±35	17.42±1.90	32±6	1.87±0.56	66±6	3.57±0.59	83±29*	17.39±1.73	31±7	1.28±0.46*
Group 2												
1	65	3.55	68	19.05	40	1.05	128	4.74	67	19.05	27	0.52
2	62	3.23	138	21.00	37	2.23	108	5.04	135	21.00	33	1.25
3	62	3.30	103	16.07	37	1.66	105	4.45	102	16.07	28	0.97
4	60	2.92	79	19.50	23	1.32	105	4.04	83	19.56	18	0.79
5	64	3.39	106	23.05	28	1.66	122	5.43	106	23.12	23	0.87
6	57	3.76	149	18.66	30	2.61	122	4.74	149	18.67	18	1.22
Mean±SD	62±3	3.36±0.29	107±32	19.56±2.35	33±7	1.76±0.58	115±10**	4.74±0.48**	107±31	19.58±2.37	25±6*	0.94±0.28*
Group 3												
1	60	3.21	144	21.68	25	2.40	114	4.63	172	22.27	18	1.51
2	54	3.42	92	20.02	29	1.70	114	4.41	132	19.16	18	1.16
3	66	2.65	42	17.24	33	0.64	128	3.36	104	17.08	22	0.81
4	60	3.66	49	11.72	47	0.82	117	5.46	106	11.64	36	0.91
5	65	3.34	109	14.59	35	1.68	124	4.48	139	14.59	25	1.12
6	65	2.48	84	13.38	26	1.29	127	3.87	120	13.13	21	0.94
Mean±SD	62±5	3.13±0.46	87±38	16.44±3.90	33±8	1.42±0.65	121±6	4.37±0.71**	129±25**	16.31±3.98	23±7**	1.08±0.25

Exp. No., experimental number; CBF, coronary blood flow (ml/min); MVO₂, myocardial oxygen consumption per heart weight (ml/min/100g); CPP, coronary perfusion pressure (mmHg); A-Oxg, coronary arterial oxygen content (vol %); O₂ Ext, myocardial oxygen extraction ratio (%); Res, coronary vascular resistance (mmHgmin/ml).

* Significant difference from pretreated values by $p < 0.01$.

** Significant difference from pretreated values by $p < 0.001$.

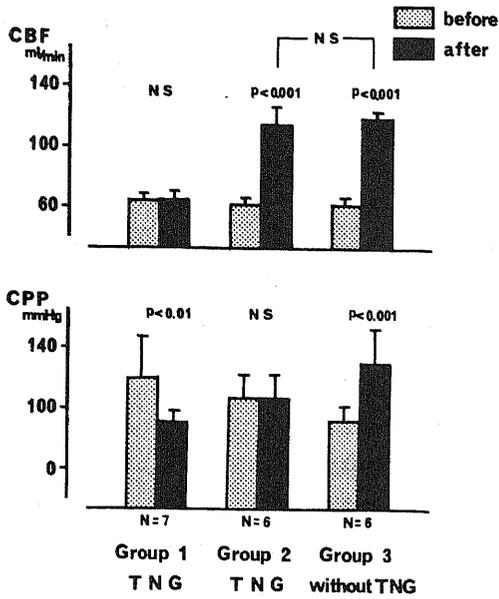


Fig. 3. Changes of the coronary blood flow (CBF) and the coronary perfusion pressure (CPP) before and after experimental maneuvers.

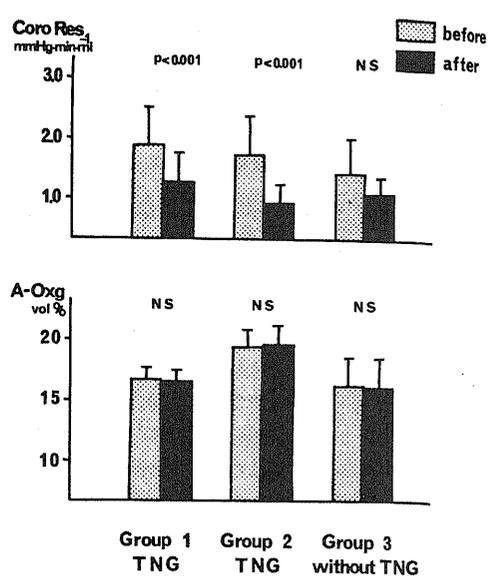


Fig. 4. Changes of the coronary vascular resistance (Coro Res) and the arterial oxygen content of coronary perfusate (A - O₂) before and after experimental maneuvers.

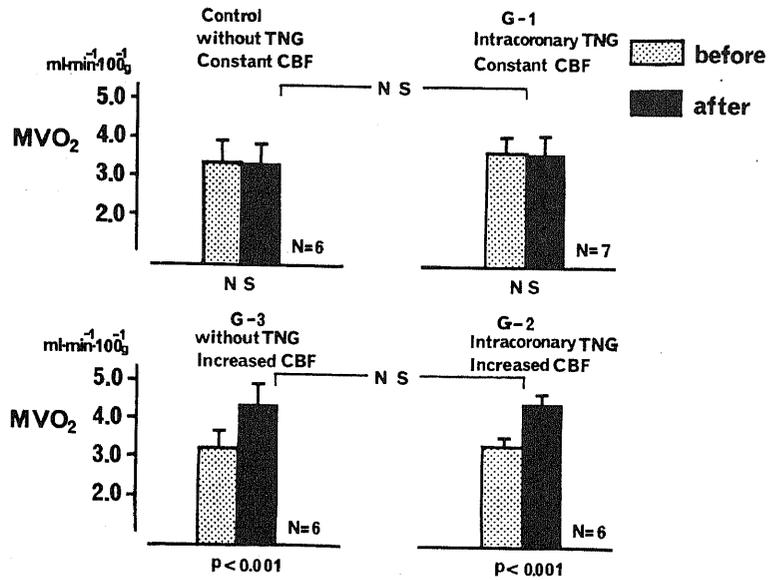


Fig. 5. Changes of the myocardial oxygen consumption (MVO₂) before and after experimental maneuvers.

I群では、前値 $32 \pm 6\%$ より後値 $31 \pm 7\%$ と不変であるのに反し、II群では、前値 $33 \pm 7\%$ より後値 $25 \pm 6\%$ へと減少し ($P < 0.01$) した。この減少はIII群における変化、前値 $33 \pm 8\%$ より後値 $23 \pm 7\%$ への減少 ($P <$

0.001) の程度に一致した。前値には3群間で有意差を認めなかった(図7)。各群の記録の代表例を図8に示した。

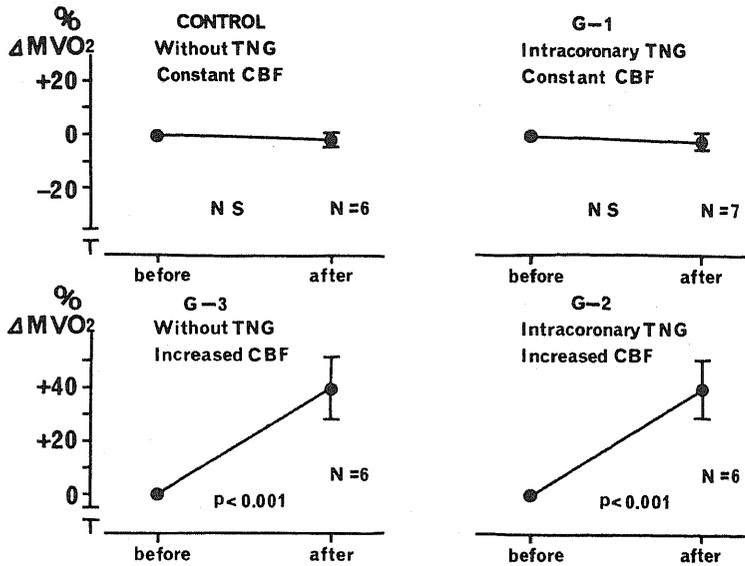


Fig. 6. Percent changes of myocardial oxygen consumption.

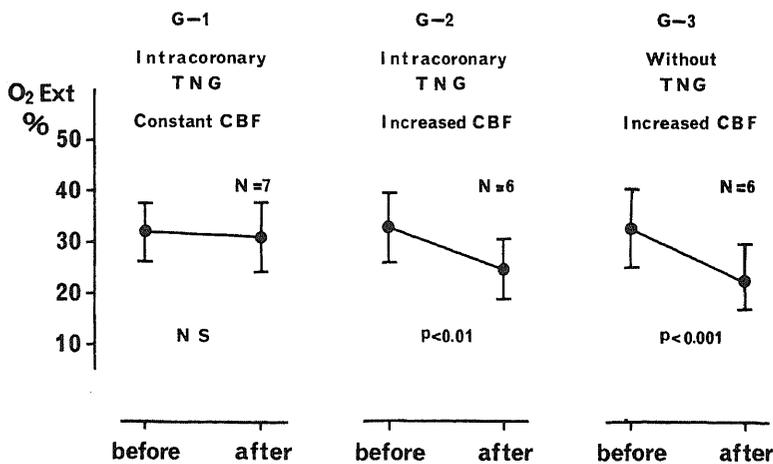


Fig. 7. Changes of myocardial oxygen extraction ratio.

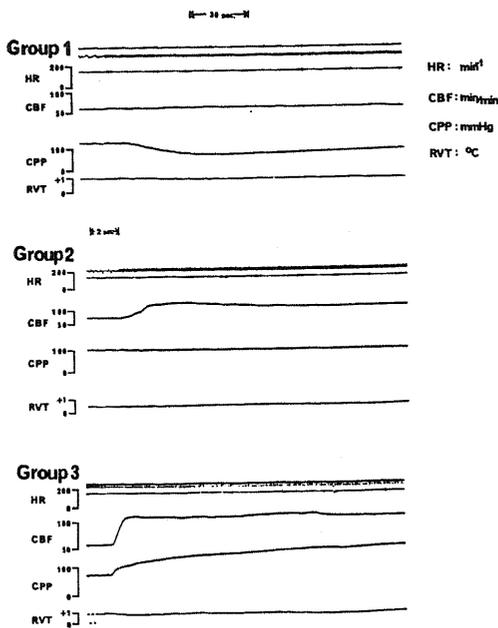


Fig. 8. Representative experimental recordings. HR, heart rate (min^{-1}); CBF, coronary blood flow (ml/min); CPP, coronary perfusion pressure (mmHg); RVT, temperature of intra-right ventricular cavity ($^{\circ}\text{C}$).

考 察

I. 交叉灌流摘出心の検討

著者の用いた実験モデルは、基本的には Monroe¹³⁾らの用いたと同じ交叉灌流イヌ摘出心であるが、冠動脈内ニトログリセリン投与時の摘出心外的仕事量への影響を最小とするため無拍出心を用いた。さらに、左心、右心腔を陰圧とすることにより、表1に示したように、1 GM以下の外的仕事量をも定量化できる利点を有する。また、本モデルでは冠血流量の増加によりもたらされる外的仕事量の増加は0.5 GM以下であり、外的心仕事量2060 GMが酸素消費量1.0 mlに相当する事実¹⁶⁾を考慮すると、冠血流量増加による外的仕事量の変化は、心筋酸素消費量には影響しないと考えられる。

表2に示したように、本標本の特徴として冠動脈灌流血の血清電解質が比較的長時間安定していることがあげられる。さらに、冠静脈血の血清酵素値についてみると、CPK及びLDHは、標本作製後、経時的に漸増したとはいえ、CPKの上昇はHuismanら¹⁷⁾の心臓標本と比較して比較的軽度であり、また、LDHが経時

的に同率で上昇している事実や任意に採取したサンプルでCPKアイソザイムのMB分画の出現が認められないことから推定すると、血清酵素の軽度上昇は、心筋虚血による酵素逸脱より、むしろ、体外循環過程での溶血および、供血犬に加えた標本作製上の処置による周辺組織からの酵素遊出に由来していると考えられる。

Downeyは、冠自己調節機序を有する無処置麻酔開胸犬の冠血流量をautoperfusion rateと呼び、実数値として3.6~4.3 ml/min/kgを示している。著者のモデルでは5.4 ml/min/kgとほぼこれに匹敵する冠血流量と考えられる。

表3に示したように、前の冠血流量60 ml/minに対し、心筋酸素摂取率は32~33%の値を示した。この値は、本モデルの外的心仕事量が無に等しいこと、及び、Daniellら²⁰⁾が拍出心で測定した冠血流量60 ml/minに対応する心筋酸素摂取率38~58%という成績に大凡一致しており、本実験に使用した交叉灌流心モデルの妥当性を支持している。

本モデルの冠灌流血の酸素分圧、酸素含量は、表2及び表3に示すように、各々、90 mmHg、18.0 vol%と、生体における測定値に近似した。人工の酸素化による冠灌流、小動物を用いる冠灌流系では、冠灌流血の酸素分圧は500 mmHg、200~500 mmHg、260~330 mmHgと高値を示すことが記載されており、このような高酸素分圧が冠循環系にどのような作用をもつかは、十分検討されていない²¹⁾²²⁾²³⁾。したがって、本モデルは、生体に近い酸素分圧で冠灌流を行う点で従来の冠灌流モデルと比較して心筋酸素消費を検討するには極めてすぐれているものと考えられる。

II. 冠動脈内ニトログリセリン投与の冠血行動態に及ぼす効果の検討

今回の実験III群で観察された冠血流量増加に伴う心筋酸素消費量の増加は、Kahler²⁵⁾らが、完全体外循環を用いたイヌ無拍出心で得た結果とほぼ一致したが、著者の用いたモデルは摘出心であった点が異なる。したがって、摘出心においても心筋酸素消費量の冠血流量への依存関係は、非摘出心と同様に存在すると考えられる。

ところで、拍出心における冠血流量と心筋酸素消費量の関係については、見解が二分している。すなわち、Sarnoffら¹⁹⁾は、血行動態を規定しうるモデルでの検討で、大動脈圧および一回拍出量が同一条件ならば、冠血流量増加によっても心筋酸素消費量は変化しないと述べ、一方、心筋張力、冠血流量、心筋酸素消費量の関係を検討したDaniellは²⁰⁾、心筋酸素消費量は冠血流量に依存すると主張している。拍出心についてこのように見解が異なる理由は、実験モデルの相異に基因す

ると思われる。Sarnoff らの実験系では、外的心仕事量を固定しえない欠点があるが、著者の用いたモデルは摘出心ながら、前述の如く、外的心仕事量を厳密に固定した条件下で検討することができる。III群の実験で心筋酸素消費量の冠血流量への依存関係が証明され、Daniell や Bacaner¹⁰⁾、Downey らの主張を肯定する成績であった。

II群において、冠動脈内ニトログリセリン投与により冠血流量がIII群と同程度に増加し、心筋酸素消費量もIII群と同程度に増加した。一方、冠血流量を一定にしたI群では、心筋酸素消費量が不変であったことから、冠動脈内ニトログリセリン投与時にも、心筋酸素消費量の冠血流量への依存関係はIII群と同じ関係にあると考えられる。

冠動脈内、すなわち中枢性に投与されたニトログリセリンの冠血行動態、とくに心筋酸素消費量に及ぼす効果に関しては、Abel¹⁰⁾らの報告しか見当たらない。彼らは、イヌの等容収縮心を用い、中枢性ニトログリセリン投与により冠血流量を変化させ、その際の冠血流量と心筋酸素消費量との関係を検討しているが、ニトログリセリンの作用に関して、切り出し乳頭筋標本での観察結果を、彼らのモデルにそのまま適応しており、これがデータ解析上の欠点となっている。しかし、今回、著者は、I群、II群各々について冠血流量の対照群をとり比較検討することにより、中枢性ニトログリセリン投与の心筋酸素消費量に及ぼす作用を、初めて、明確にすることができた。

末梢性、すなわち経静脈的に投与されたニトログリセリンは、外的心仕事量を減少させ、心筋酸素消費の需要を抑制する。Vatner¹¹⁾は、主として心拍数増加に基づく心室拡張末期容積の減少と、後負荷軽減に基づく心室拡張末期容積、心室収縮末期容積の減少とにより、心室壁張力が減少し、心筋酸素需要が抑制されると述べており、William²⁾も、ヒトにおける臨床実験の結果からVatnerらと同様の成績を得ている。最近では、Ludbrook⁹⁾が、ニトログリセリンにより心室圧容積曲線の移動がもたらされ、心筋酸素需要を抑制するのではないかと述べている。

今回、著者が得た成績は、中枢性、すなわち冠動脈内に投与されたニトログリセリンが冠血流量増加を介して心筋酸素需要の亢進をもたらすことを示したものであり、従来の知見にない、この知見は、臨床例において、冠動脈内ニトログリセリン投与により、冠血流量が増加したにもかかわらず、狭心発作を阻止できなかったという Ganz⁵⁾の観察と考え合わせると興味深い。おそらくニトログリセリンは、冠血流量の増大によって、かえってさらに心筋酸素需要を高めるのでは

ないかと考えられる。また、冠動脈内にニトログリセリンを投与すると、最大左室内圧上昇速度が有意に増加したという Hood¹²⁾の観察も著者の実験成績から容易に理解される。

以上、ニトログリセリンの心筋酸素消費量に対する直接的効果には、従来より報告されてきた外的心仕事量減少による心筋酸素需要の抑制の他に、中枢性、すなわち冠動脈内ニトログリセリン投与の場合には、むしろ心筋酸素需要を亢進させることが示された。

結 論

外的心仕事量を一定、かつ最小にした条件下で冠血流量および冠灌流圧を制御しうるイヌ又血液灌流心標本19例を作製し、冠動脈内にニトログリセリンを投与した場合の冠血行動態、心筋酸素消費量に及ぼす効果を検討した。実験は対照群、ニトログリセリン投与下、冠血流量一定群(I群)、ニトログリセリン投与下、冠灌流圧一定群(II群)、ニトログリセリン非投与下、冠血流量増加群(III群)につき行い、以下の成績を得た。

1. 基礎的実験用の別の6標本で、心筋灌流の長時間安定が確認され、心筋虚血が起る可能性が除外された。
2. 冠血流量の変化に伴う外的心仕事量の変化はなかった。
3. 冠血流量、冠灌流圧、冠動脈灌流血酸素含量、心筋酸素消費量、心筋酸素摂取率、冠血管抵抗の実験前値は、各々群間で有意差を示さなかった。
4. 冠血流量、冠灌流圧とも一定の条件下では、心筋酸素消費量、心筋酸素摂取率、冠血管抵抗とも不変であった。
5. I群では、冠血流量は不変であったが、冠血管抵抗は有意に低下した。心筋酸素消費量、心筋酸素摂取率は不変であった。

6. II群、III群では、冠血管抵抗が有意に低下した。心筋酸素消費量は、II群、III群とも、同程度に増加した。心筋酸素摂取率は同程度に減少した。

以上の成績より、心筋酸素消費量の冠血流量への依存関係は冠動脈内ニトログリセリン投与による冠血流量増加に際しても同様に認められ、したがって、冠動脈内に投与されたニトログリセリンは、心筋酸素需要を亢進させることが示された。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また、本研究の遂行にあたり終始御教示を賜りました元田憲講師並びに多賀邦章助手に深く感謝します。種々の御援助、御協力をいただきました太田茂、追分久憲両先生並びに第2内科第4研究室の皆様へ感謝します。なお、本論文の要旨及びその一部は、第22回日本脈管学会総会(昭和56年、東京)、第18回日本臨

床生理学会総会（昭和56年，東京）に発表した。

文 献

- 1) **Vatner, S. F., Heyndrickx, G. R.** : Mechanism of action of nitroglycerin : coronary, cardiac, and systemic effect. *Handb. Exp. Pharmacol.*, **40**, 131 - 161 (1975).
- 2) **William, J. F., Glick, G., Braunwald, E.** : Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man. V. Effect of nitroglycerin. *Circulation.*, **32**, 767 - 771 (1965).
- 3) **Ludbrook, P. A., Byrne, J. D.** : Influence of reduction of preload and afterload by nitroglycerin on left ventricular diastolic pressure volume relations and relaxation in man. *Circulation.*, **56**, 937 - 943 (1977).
- 4) **Mason, D. T., Zelis, R., Amsterdam, E. A.** : Actions of the nitrates on the peripheral circulation and myocardial oxygen consumption : significance in the relief of angina pectoris. *Chest.*, **59**, 296 - 305 (1971).
- 5) **Ganz, W., Marcus, H. S.** : Failure of intracoronary nitroglycerin to alleviate pacing induced angina. *Circulation.*, **46**, 880 - 889 (1972).
- 6) **Vatner, S. F., Higgins, C. B., Millard, R. W., Franklin, D.** : Direct and reflex effects of nitroglycerin on coronary and left ventricular dynamics in conscious dogs. *J. Clin. Invest.*, **51**, 2872 - 2882 (1972).
- 7) **Moir, T. W.** : Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.*, **30**, 621 - 627 (1972).
- 8) **Winbury, M. M., Howe, B. B., Weis, H. R.** : Effect of nitroglycerin and dipyridamole on epicardial and endocardial oxygen tension : further evidence for redistribution of myocardial blood flow. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **176**, 184 - 199 (1971).
- 9) **Raab, W., Lepeschkin, E.** : Anti - adrenergic effects of nitroglycerin on the heart. *Circulation.*, **1**, 733 - 740 (1951).
- 10) **Darby, T. B., Sprouse, J. H.** : Evaluation of sympathetic reflex effects on the inotropic action of nitroglycerin, quinidine, papaverine, aminophylline, and isoproterenol. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **122**, 386 - 395 (1958).
- 11) **Templeton, G. H., Wildenthal, K.** : Influence of coronary blood flow on left ventricular contractility and stiffness. *Am. J. Physiol.*, **223**, 1216 - 1220 (1972).
- 12) **Hood, W. P., Amende, I.** : The effects of intracoronary nitroglycerin on left ventricular systolic and diastolic function in man. *Circulation.*, 1098 - 1104 (1980).
- 13) **Monroe, G., French, G.** : Myocardial oxygen consumption during ventricular contraction and relaxation. *Circ. Res.*, **14**, 294 - 300 (1964).
- 14) **Monroe, G., French, G.** : Ventricular pressure - volume relationship and oxygen consumption in fibrillation and arrest. *Circ. Res.*, **8**, 260 - 266 (1960).
- 15) **Abel, R. M., Reis, R. L.** : Effects of coronary blood flow and perfusion pressure on left ventricular contractility in dogs. *Circ. Res.*, **17**, 961 - 970 (1970).
- 16) **Braunwald, E., Ross, J., Sonnenblick, E. H.** : Mechanisms of Contraction of the Normal and Failing Heart, 2d ed., Little, Braun and Company, Boston, 1976.
- 17) **Huisman, P. H., Schipperheyn, J. J.** : The isolated heart - lung preparation., Martinus Nijhoff Medical Divison., The Hague, The Netherland., 1978.
- 18) **Bacaner, M. B., Lioy, F., Visscher, M. B.** : Induced change in heart metabolism as a primary determinant of heart performance. *Am. J. Physiol.*, **209**, 519 - 531 (1965).
- 19) **Sarnoff, S. J., Case, R. B., Welch, G. H., Braunwald, E., Stainsby, W. N.** : Performance characteristics and oxygen debt in a nonfailing, metabolically supported, isolated heart preparation. *Am. J. Physiol.*, **192**, 141 - 147 (1958).
- 20) **Danielle, H. B.** : Coronary flow alterations on myocardial contractility, oxygen extraction, and oxygen consumption. *Am. J. Physiol.*, **225**, 1020 - 1025 (1973).
- 21) **Duvelleroy, M. A., Duruble, M.** : Blood perfused working isolated rat heart. *J. Appl. Physiol.*, **41**, 603 - 607 (1976).
- 22) **Feioberg, H., Boyd, E., Tanzini, G.** : Mechanical performance and oxygen utilization of the isovolumic rabbit heart. *Am. J. Physiol.*, **215**, 132 - 139 (1968).
- 23) **Neely, J. R., Liebermeister, H.** : Effect of

pressure development on oxygen consumption by isolated rat heart. *Am. J. Physiol.*, **212**, 804 - 814 (1967).

24) Downey, J. M. : Myocardial contractile force as a function of coronary blood flow. *Am. J. Physiol.*, **230**, 1 - 6 (1976).

25) Kahler, R. L., Braunwald, E., Kelminson, L.

L. : Effect of alterations of coronary blood flow on the oxygen consumption of the nonworking heart. *Circ. Res.*, **13**, 501 - 509 (1963).

26) Feldman, R. L., Conti, C. R. : Editorial : Relief of myocardial ischemia with nitroglycerin : what is the mechanism? *Circulation.*, **64**, 1088 - 1100 (1981).

Experimental Studies of the Effect of Intracoronary Nitroglycerin Administration on Myocardial Oxygen Consumption Tadashi Monji, Department of Medicine (II) (Director: R. Takeda), Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Jusen Med. Soc., 91, 403-414 (1982)

Key words: Intracoronary nitroglycerin, Myocardial Oxygen Consumption, Isolated Heart

Abstract

The effects of intracoronary nitroglycerin (TNG) administration on coronary hemodynamics and myocardial oxygen consumption (MVO_2) were studied in nineteen isolated and blood-perfused hearts of dogs. In the preliminary experiment, it was confirmed by biochemical blood examination that the model used in the present study showed a stable myocardial perfusion throughout the experimental period of four hours. The external cardiac work was not changed in spite of increase in the coronary blood flow (CBF). Experiments were performed in three groups with artificially controlled coronary hemodynamics: Group 1, keeping a constant CBF during intracoronary TNG administration; Group 2, keeping a constant coronary perfusion pressure during intracoronary TNG administration; Group 3, keeping a double-fold increase of CBF without TNG administration. The results obtained were as follows: In Group 1, no change was observed in MVO_2 and the myocardial oxygen extraction ratio (O_2 Ext) during constant CBF. In Group 2, CBF was increased by 85.5% and MVO_2 by 41.4% while O_2 Ext was reduced from 33 to 25%. In Group 3, CBF was increased by 95.2% and MVO_2 by 39.6%, while O_2 Ext was reduced from 33 to 23%. Therefore, the changes observed in Group 3 were identical to those in Group 2. These data suggest that MVO_2 depends on CBF even after an intracoronary administration of TNG, enhancing the myocardial oxygen demand.