

# 開心術におけるリドカイン・ニコランジル血性心筋保護法の基礎的研究

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9457">http://hdl.handle.net/2297/9457</a>

## 開心術におけるリドカイン・ニコランジル血性心筋保護法の基礎的研究

金沢大学医学部医学科外科学第一講座 (主任: 渡邊洋宇教授)

山 口 聖 次 郎

現在, 臨床使用されている心筋保護の基軸をなすものはカリウムを用いた脱分極性心筋保護法である。近年, より良い心筋保護を目指して新しい概念の心筋保護液の開発が行われている。その一端としてナトリウムチャンネル阻害薬を用いた非脱分極性心筋保護法とATP感受性カリウムチャンネル開口薬を用いた過分極性心筋保護法がある。これまでのナトリウムチャンネル阻害薬を用いた心筋保護液はすべて晶質性であり, 血性心筋保護液は報告されていない。本研究ではナトリウムチャンネル阻害薬であるリドカインにATP感受性カリウムチャンネル開口薬であるニコランジルを添加した新しい血性心筋保護液を開発し, その心筋保護効果を現在臨床で使用されているカリウム血性心筋保護液と比較した。成犬を用い, 完全体外循環下に60分間の大動脈遮断を行い, 遮断解除1時間後に心機能を測定した。A群6頭ではカリウム心筋保護液100mlを20分毎に5分間で大動脈基部より注入した。B群7頭では開発した心筋保護液を同じ間隔で同量注入した。心停止所要時間は両群に差を認めなかった。大動脈遮断解除直後の心室細動の発生はA群3頭にのみ認めB群にはなかった。心機能測定では, 大動脈収縮期圧は再灌流1時間後に両群とも有意に低下したが, B群において高値であった。コンダクタンスカテーテルを用いた左心圧容積曲線では左室最大エラストランスの心停止前値に対する再灌流1時間後の比率はB群がA群に比して高値であった。左室仕事量も同様にその比率はB群がA群に比して高値であった。左室拡張末期圧は再灌流1時間後に上昇したが, 両群間に差はなかった。体外循環からの離脱に要した時間はB群において短かった。体外循環後の心筋組織水含有率はB群において低かった。再灌流3時間後のトロポニンTは両群間に差はなかった。病理組織像ではA群においてより強い浮腫が認められた。B群1頭において測定したリドカイン血中濃度は再灌流30分後には安全域であった。リドカイン・ニコランジル血性心筋保護液は従来のカリウム心筋保護液と比較し再灌流後の心機能回復及び心浮腫軽減において優れていた。

**Key words** cardioplegia, lidocaine, myocardial ischemia, myocardial protection, nicorandil

開心術における心筋保護は体外循環とともに必要不可欠な補助手段である。現在の心筋保護液は晶質性と血液性の2種に分けられるがともにカリウムを主体として心停止を得ている。カリウムが引き起こす心停止は, 心筋細胞膜電位の脱分極終了時に細胞内カリウムの細胞外への流出を阻害することによる。カリウム心筋保護液はHearseら<sup>1)</sup>(1976年)によって報告され, 以後現在に至るまで改良が重ねられてきた。一方, カリウムによる心停止とは異なった概念の心筋保護液の探求もなされてきた。Sunamoriら<sup>2)</sup>が報告したリドカインによる心停止は主にナトリウムチャンネルを麻痺させ活動電位の発生を抑制することによるため, カリウムの脱分極性心停止に対し非脱分極性心停止と呼ばれている。さらに近年においてATP感受性カリウムチャンネル(ATP-sensitive potassium channel, KATP)開口薬を用いた過分極性心停止法が報告されている<sup>3,4)</sup>。KATP開口薬は心筋細胞の活動電位時間を短縮し活動電位を消失させ心停止を起こす。その際の膜電位は過分極状態にあり, 電位依存性カルシウムチャンネルを抑制しカルシウムの細胞内流入を阻止するため再灌流障害を防止する。

これら薬物による心筋保護液はすべてが晶質性心筋保護液であり血性心筋保護液はこれまでに報告されていない。血性心筋

保護液の利点である心筋への酸素運搬作用および緩衝作用, 血漿成分の持つ基質補給を併せ持つ新しい血性心筋保護液はさらに優良な心筋保護効果が期待される<sup>5,6)</sup>。

今回著者は, ナトリウムチャンネル阻害薬のリドカインとKATP開口薬であるニコランジルを用いた血性心筋保護液を開発し従来のカリウム心筋保護液と比較検討した。

### 対象および方法

#### I. 実験動物

実験動物として体重9~21kg(平均12kg)の雑種成熟イヌ13頭を用いた。実験群は通常のカリウムを用いた血性心筋保護液の順行性間歇的冠灌流を行ったA群(6頭)と, リドカイン・ニコランジル血性心筋保護液の順行性間歇的冠灌流を行ったB群(7頭)に分けた。

#### II. 実験犬の作成

塩酸ケタミン(三共, 東京)20mg/kgを筋肉内に投与後, ペントバルビタールナトリウム(田辺製薬, 大阪)30mg/kgおよびパンクロニウムプロマイド(日本オルガノン, 東京)0.1mg/kgを静脈内に投与し, 気管内挿管下にHarvard型従量式人工呼吸器(Bodine Electric Company, Chicago, USA)を用

平成11年11月24日受付, 平成11年12月22日受理

Abbreviations: Emx, maximal elastance; KATP, ATP-sensitive potassium channel

い、純酸素による調節呼吸を行った。四肢誘導で心電図をモニターし、左大腿動脈よりカテーテルを挿入し動脈圧をモニターした。右胸骨傍切開により心臓を露出した後、右鎖骨下動脈、上行大動脈、下大静脈に血管テープをかけた。ついで心尖部より左室内にコンダクタンスカテーテル電極 KU-97035 (ユニークメデイカル、大阪) 及び左室内圧測定用の先端圧トランスデューサーカテーテル (Miller Instrument, Houston, USA) を挿入し心室圧容量曲線を記録した。心電図、大動脈圧はポリグラフィシステム RM6000 (日本光電、東京) にて同時連続記録した。

ヘパリンナトリウム (ヘキスト・マリオン・ルセル、東京) 300IU/kg を静脈内投与した後、右房一下大静脈脱血、肺動脈遮断、右鎖骨下動脈送血による完全体外循環を行った (図1)。送血ポンプとして遠心ポンプ (テルモ、東京) を使い、人工肺には膜型人工肺 (テルモ) を使用した。人工心肺回路の充填液として乳酸リンゲル液 (大塚製薬、東京) と 7% NaHCO<sub>3</sub> (大塚製薬) を用いた。人工心肺血の動脈血酸素分圧は 200~300mmHg となるように人工肺吹送ガスの濃度を調節し、動脈血酸素飽和度をほぼ 100% に保った。またヘマトクリットを 25% 前後に維持するために供血イヌより採取した血液を輸血した。全身灌流温は両群とも 30°C、全身灌流量は 100ml/kg、灌流圧は 60~80mmHg とした。大動脈基部にルートカニューラ (DLP, Grand Rapids, USA) を留置し、心筋保護液の注入と大動脈基部圧の測定に用いた。

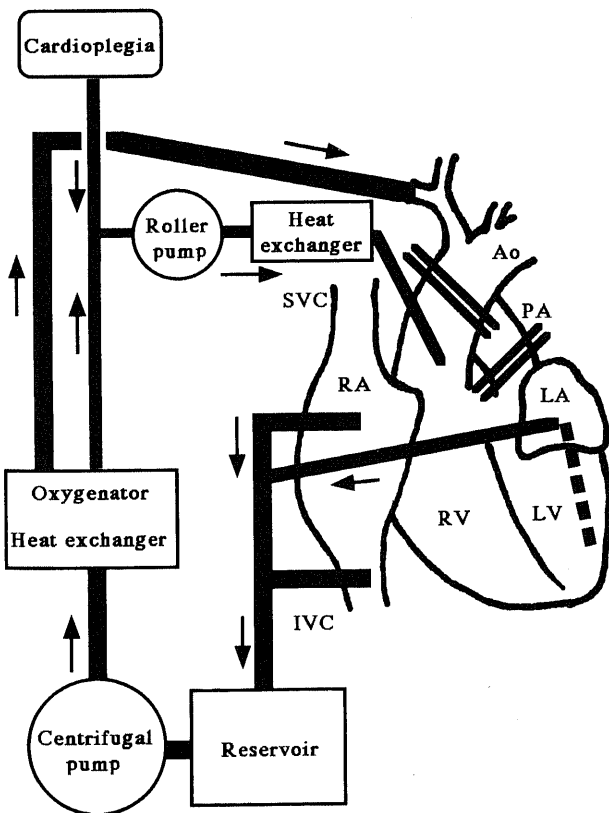


Fig. 1. Schematic diagram of the experiment. Cardiopulmonary bypass was established by cannulation of the right atrium and inferior vena cava for venous return, and the right subclavian artery for systemic arterial inflow. Ao, aorta; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; LA, left atrium; RV, right ventricle; LV, left ventricle; SVC, superior vena cava; IVC, inferior vena cava.

脈基部圧の測定に用いた。

### Ⅲ. 心筋保護液の作成および組成

A群では、臨床で使用している晶質性心筋保護液 (表1) に血性心筋保護液作成回路 (BCD Advanced system, Shiley, Irvine, USA) を用いて酸素化した人工心肺血を 1:4 で混合し、さらにカリウム濃度を調節して使用した。B群では、導入液と維持液 (表2) の2つを作成し、人工心肺血を 1:1 で混合した。ローラーポンプ (泉工医科、東京) を使い、作製した血性心筋保護液を毎分 100ml で 5 分間大動脈基部より順行性に冠灌流した。両群とも心筋温が 29°C になるように熱交換器を用いて心筋保護液温を調節し、5 分間の冠灌流と 20 分間の灌流停止を 3 回繰り返した。

### Ⅳ. 測定項目と測定方法

#### 1. 心機能回復

心機能は心室圧容積曲線を用いて測定した。任意の容積はその内部を満たす液体のコンダクタンス (伝導率) に比例するため、任意の時間  $t$  における心内容積  $V(t)$  は任意の時間  $t$  におけるコンダクタンスカテーテルから得られる心内血液のコンダクタンスの合計  $GM(t)$  に比例する。すなわち、

$$V(t) = (1/\alpha) L2\rho [GM(t) - GP]$$

ただし、 $\alpha$  は比例定数、 $L$  はコンダクタンスカテーテルの電極間の距離、 $\rho$  は血液の抵抗率、 $GP$  はパラレルコンダクタンス (心腔外への電流の漏れ) である<sup>7-9)</sup>。

コンダクタンスカテーテルと先端圧測定用カテーテルからの信号は汎用心容積測定装置 VPR1001 (ユニークメデイカル) を通じてパーソナルコンピューター PC9821Ls13 (日本電気、東京) に送られ、圧容積曲線測定用ソフトのインテグラル 3 (ユニ

Table 1. Final concentration of potassium blood cardioplegia

Contents	Value
Na	135 mEq/l
K	20 mEq/l
Ca	8 mEq/l
Mg	4 mM
pH	7.4
Hematocrit	20

Table 2. Final concentration of lidocaine-nicorandil blood cardioplegia

Contents	Value
Na	104 mEq/l
K	2 mEq/l
Ca	2 mEq/l
Mg	11 mM
Lidocaine	Induction 600 mg/l
	Maintain 200 mg/l
Nicorandil	10 mg/l
pH	7.4
Hematocrit	17 %

ークメディカル)によって連続的に圧容積曲線が作成された。代表的な心室圧容積曲線を図2に示す。

左室圧容積曲線から収縮末期圧, 収縮末期容積, 拡張末期圧, 拡張末期容積を算出した。圧容積曲線の面積は左室仕事量を示す。圧容積曲線において前負荷を変化させた時, 左上方の角は一定の直線上を移動し, これは収縮末期圧容積関係 (end-systolic pressure volume relationship) と呼ばれる。この直線の勾配は収縮期最大エラスタンス (maximal elastance,  $E_{max}$ ) と定義され, 前後負荷に依存しない心収縮能の鋭敏な指標である<sup>10)11)</sup>。 $E_{max}$ は下大静脈閉塞法で心室容積を段階的に変化させることにより測定した<sup>12)</sup>。 $E_{max}$ について個体間の絶対値の比較には問題があるため<sup>13)</sup>, 相対的变化の比較が用いられる<sup>14)15)</sup>。本研究では体外循環前と再灌流1時間後の2回測定し, 体外循環前値に対する比率 (%  $E_{max}$ ) で比較した。左室仕事量

も同様に体外循環前値に対する比率で比較した。

## 2. 心筋組織水含有率

心筋浮腫の指標として再灌流3時間後に左室心筋を採取し, 重量測定後オープンにて十分に加熱し乾燥させ, 以下の式に基づき心筋組織水含有率を算出した<sup>16)</sup>。

$$\text{心筋組織水含有率} = (\text{湿心筋重量} - \text{乾燥心筋重量}) / \text{湿心筋重量}$$

## 3. 血清トロポニンT

虚血再灌流による心筋傷害の指標として, 体外循環前及び大動脈遮断解除3時間後の血清トロポニンT (ng/ml) を免疫酵素抗体法を用いて測定した。

## 4. 病理組織学的評価

実験終了時すぐに心臓を摘出し, 10%中性ホルマリン液にて固定した。標本は心室中隔左室側と左室心尖部を切り出し,

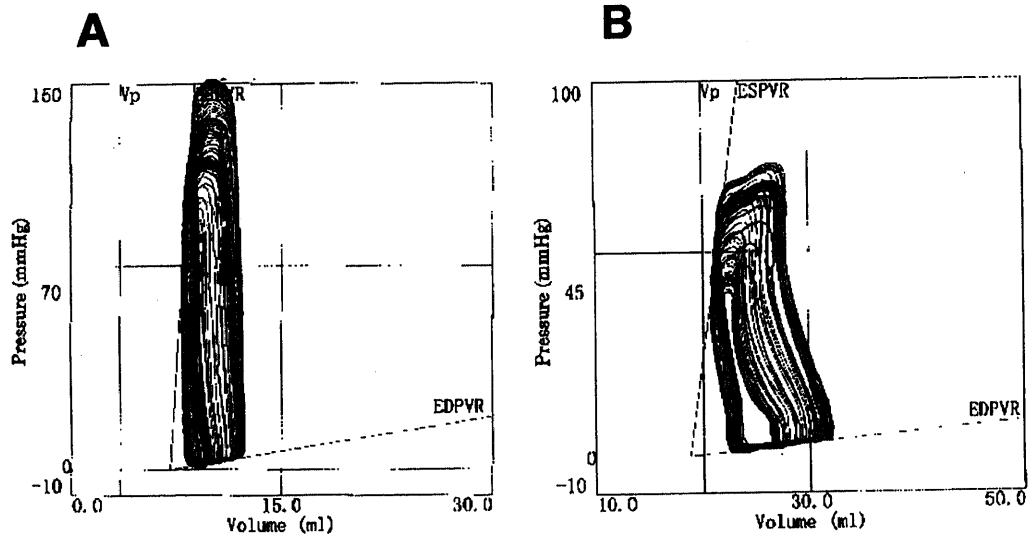


Fig. 2. Representative pressure-volume loops. (A) Before cardiopulmonary bypass in group A; (B) After cardiopulmonary bypass in group B.

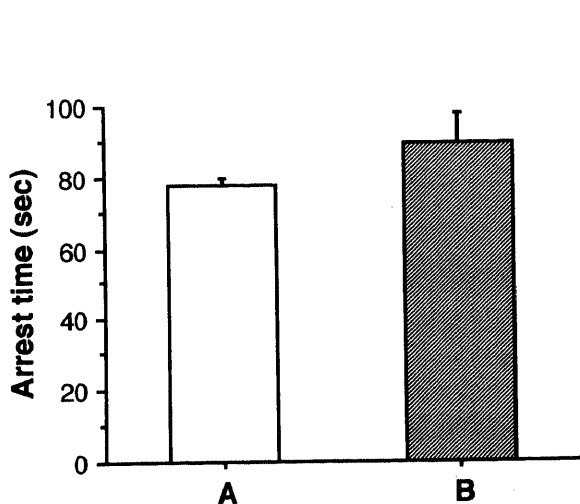


Fig. 3. Time required for cardiac arrest. Data are shown as the  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B.

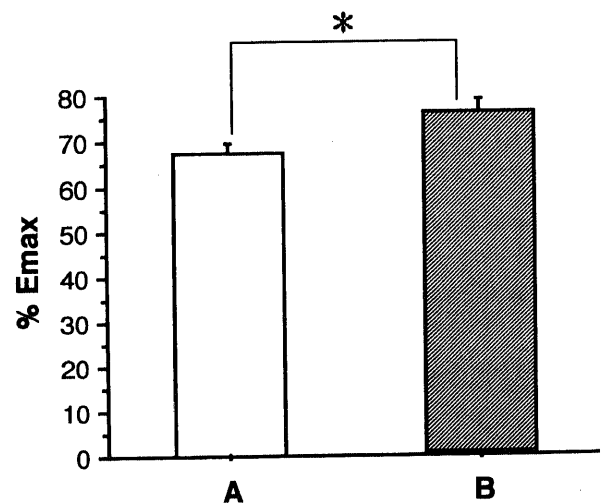


Fig. 4. Change in maximum elastance ( $E_{max}$ ).  $E_{max}$  was normalized for the value before cardiopulmonary bypass. Data are shown as the  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B. \*  $P < 0.05$  between the two groups by Mann-Whitney U test.

パラフィン包埋した。薄切しHE染色を行い、心筋障害を評価した。

5. リドカイン血中濃度動態

安全性の確認のためリドカインの血中濃度動態をB群の1頭において検討した。濃度測定は高速液体クロマトグラフシステムを用いて行った。血液の採取は第1回目心筋保護液注入直後、第2回目注入直後、第3回目注入直後、大動脈遮断解除直後、再灌流30分後に行った<sup>17)18)</sup>。

V. 統計学的検討

測定値は、すべて $\bar{x} \pm \text{SEM}$ で表示した。それぞれの群の体外循環前後における平均値の検定にはWilcoxon符号付順位検定を用いた。2群間における有意差検定にはMann-WhitneyのU検定を用い、心室細動の発生率の差の検定にはFisherの直接確率法を用いた。いずれの場合も $p < 0.05$ を有意差ありとした。

成 績

I. 心停止所要時間

心筋保護液注入開始から心停止までの時間は、A群で $78 \pm 3$ 秒に対しB群で $89 \pm 9$ 秒であり、両群間に有意差はなかった(図3)。

II. 心機能回復

1. 自己心拍再開率

再灌流時の心室細動の発生は、A群において3頭(50%)に認められたが、B群では認めず自然心拍再開率は有意に高値であった( $p < 0.05$ )。

2. 心機能の変化

心拍数は、両群において体外循環前と比較し再灌流1時間後に有意に低下したが、両群間に差は認められなかった。大動脈収縮期圧は両群において有意に低下したが、B群で有意に高値であった。左室拡張末期圧は両群において有意に上昇したが、両群間に差はなかった(表3)。体外循環後の% EmaxはA群で $63 \pm 3\%$ に対しB群で $76 \pm 3\%$ であり、B群において高値を示した( $p < 0.05$ ) (図4)。体外循環後の%左室仕事量はA群で $76 \pm 2\%$ に対しB群で $79 \pm 1\%$ でありB群でより高値を示した( $p < 0.05$ ) (図5)。

3. 体外循環離脱時間

大動脈遮断解除後から体外循環離脱までに要した時間はA群で $45 \pm 2$ 分に対しB群で $38 \pm 2$ 分であり、B群において有意に短かった( $p < 0.05$ ) (図6)。

III. 心筋組織水含有率

再灌流3時間後の心筋組織水はA群で $82.3 \pm 0.4\%$ に対しB群

Table 3. Comparisons of cardiac function

Group	Time	Number of dogs	Heart rate (beat/min)	Systolic blood pressure (mmHg)	End-diastolic pressure (mmHg)
A	Before CPB	6	$149 \pm 8$	$163 \pm 3$	$3.7 \pm 1.4$
	After CPB	6	$133 \pm 9^*$	$90 \pm 6^*$	$5.3 \pm 1.1^*$
B	Before CPB	7	$158 \pm 8$	$142 \pm 5$	$3.5 \pm 0.2$
	After CPB	7	$147 \pm 7^*$	$109 \pm 6^*$	$5.0 \pm 0.2^*$

CPB, cardiopulmonary bypass.

\* $p < 0.05$  versus before CPB by Wilcoxon single-ranks test.

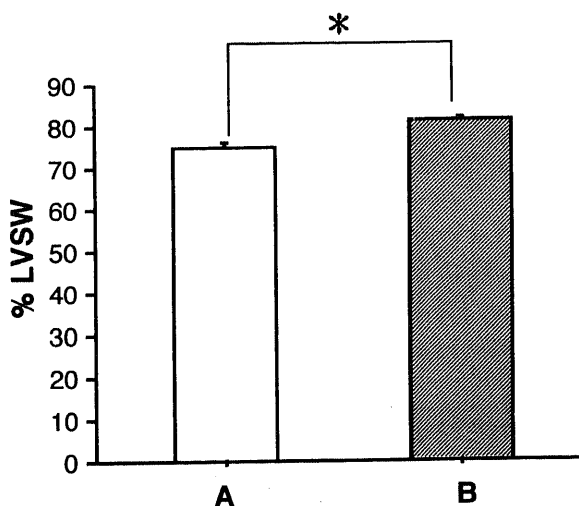


Fig. 5. Change in left ventricle stroke work (LVSW). LVSW was normalized for the value before cardiopulmonary bypass. Data are shown as the  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B. \* $P < 0.05$  between the two groups by Mann-Whitney U test.

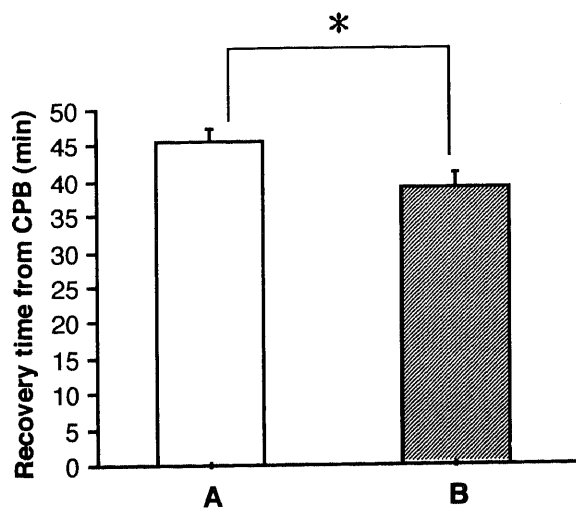


Fig. 6. Recovery time from cardiopulmonary bypass. Data are shown as  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B. \* $P < 0.05$  between the two groups by Mann-Whitney U test.

で  $75.5 \pm 1.5\%$  であり、有意にB群が低かった ( $p < 0.05$ ) (図7)。

IV. 血清トロポニンT

両群とも体外循環前の血清トロポニンTは  $0.10 \text{ ng/ml}$  以下で、体外循環後にはA群は  $3.5 \pm 0.8 \text{ ng/ml}$ 、B群は  $3.3 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$  へと有意に上昇したが両群間に差はなかった (図8)。

V. 病理組織像

両群とも心筋浮腫を認めたが、B群に比しA群において浮腫が強かった。(図9A, B)。

VI. リドカイン血中濃度動態

B群における心停止直後のリドカイン血中濃度は  $19.6 \mu\text{g/ml}$  であり、第2回目注入後では  $17.4 \mu\text{g/ml}$ 、第3回目注入後  $13.1 \mu\text{g/ml}$ 、大動脈遮断解除後  $10.4 \mu\text{g/ml}$  と高濃度であったが再灌流30分後には  $4.6 \mu\text{g/ml}$  と治療有効濃度にまで低下していた (図10)。

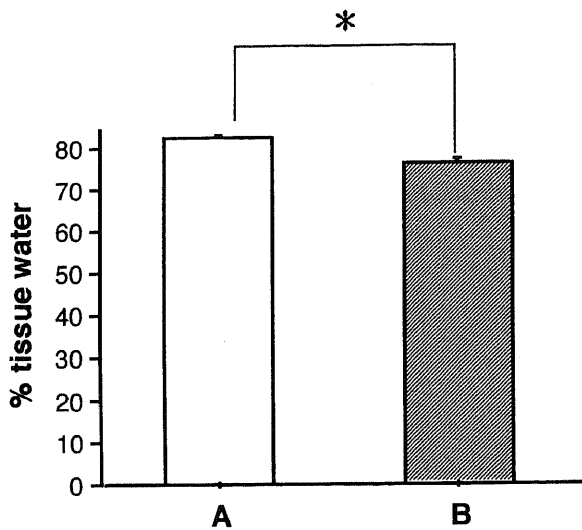


Fig. 7. Percentage of myocardial tissue water content after cardiopulmonary bypass. Data are shown as  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B. \*  $P < 0.05$  between the two groups by Mann-Whitney U test.

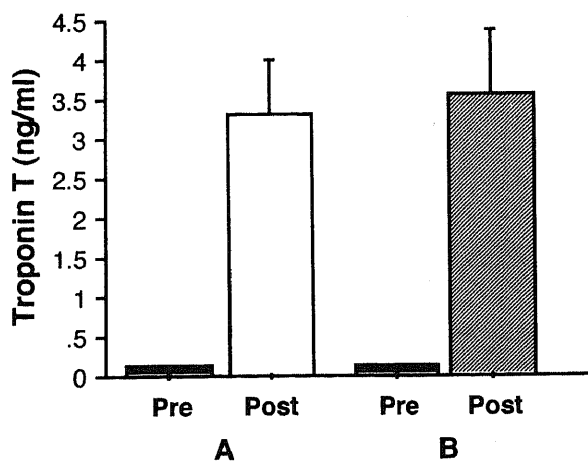
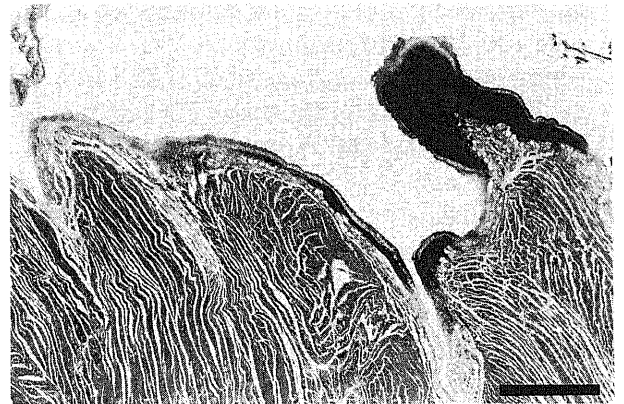
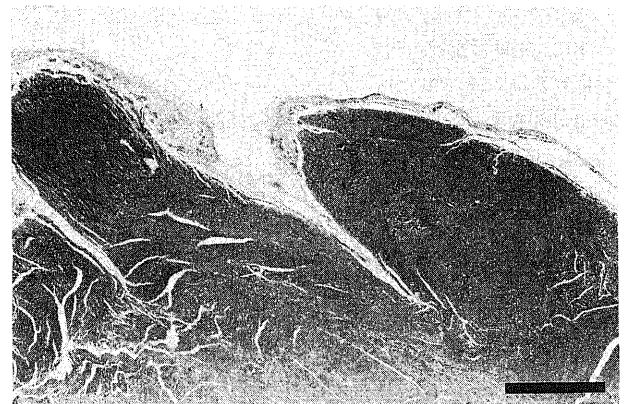


Fig. 8. Serum troponin-T concentrations before cardiopulmonary bypass and 3 hours after reperfusion. Data are shown as  $\bar{x} \pm \text{SEM}$ . White column, group A; Shaded column, group B.



A



B

Fig. 9. Micrograph of the myocardium taken from the left ventricle after cardiopulmonary bypass. Tissue was stained by hematoxylin and eosin. (A) group A. (B) group B. The bar indicates 5 mm. Interstitial edema was more prominent in group A.

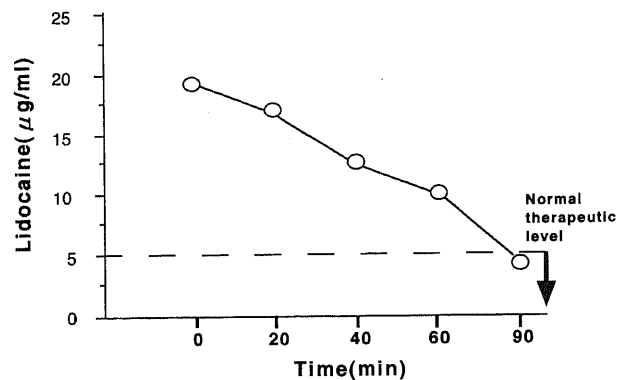


Fig. 10. Serum lidocaine concentration in a dog of group B. Serum lidocaine concentrations were measured after the first (0 min), second (20 min) and third (40 min) injections of cardioplegia, just after release of aortic cross-clamping (60 min), and 30 min after reperfusion (90 min). Normal therapeutic level of serum lidocaine concentration is represented by the dotted line ( $5 \mu\text{g/ml}$ ).

## 考 察

心臓外科手術においてその成績向上のため術中心筋保護法は発展し続けている。これまでの心筋保護液は1955年Melroseら<sup>19)</sup>によって報告されたクエン酸カリウムに始まり、Reidemeisterら<sup>20)</sup>のプロカイン心筋保護液、Kirshら<sup>21)</sup>のマグネシウム心筋保護液等が報告された。さらに1976年Hearseら<sup>1)</sup>のカリウム心筋保護液が報告されて以来、これが心筋保護法の基本となった。これらの晶質性心筋保護液に対し、Buckberg<sup>22)</sup>は酸素運搬作用、緩衝作用、及び基質補給作用を有する血液をカリウム心筋保護液に混合したいわゆる血性心筋保護液を提唱し、現在内外の多くの施設で用いられている。一方において、カリウム心筋保護液とは異なった概念に基づく心筋保護液としてナトリウムチャンネル阻害薬による非脱分極性心停止法、KATP開口薬を用いた過分極性心停止法が報告されている。これらは、カリウムによる心停止が脱分極性心停止であるのに対し、膜電位のより低い状態で心停止を引き起こす方法である。

リドカインはVaughan Williams分類におけるIa群のナトリウムチャンネル阻害薬であるが、以前よりカリウム心筋保護液に添加することで心保護効果を高めることが報告されていた<sup>23)</sup>。高濃度では心筋細胞内へのナトリウムイオン流入の阻害により活動電位の発生を抑制し電気的膜安定化が起こり心停止をもたらす<sup>24)~26)</sup>。同時にカルシウムイオンの細胞内への流入も抑制する<sup>27)~29)</sup>。一般に虚血時には細胞内カルシウムの増加を認めるが、これは筋小胞体の機能低下、ミトコンドリアからのカルシウムイオンの流出、クエン酸及びATPなどのカルシウム中和剤の減少などが引き起こす。カルシウム過負荷は過酸化の促進による細胞膜構造の破壊やミトコンドリア機能の低下によるATPの枯渇を引き起こし、虚血再灌流障害を起こす。このためリドカインのカルシウム過負荷の抑制は心筋保護において重要である<sup>30)~33)</sup>。一般にナトリウムチャンネル阻害薬の作用はナトリウム濃度に影響される。ナトリウムチャンネル阻害薬としてプロカインを用いたBretschneider液ではナトリウム濃度は5mEq/Lである<sup>34)~37)</sup>。しかし、Hearseら<sup>38)~40)</sup>は逆にナトリウム-カルシウム交換機構の観点からBretschneider液の極端な低ナトリウム濃度は好ましくないとしている。Sunamoriら<sup>41)</sup>はナトリウム濃度を70mEq/Lとしたリドカイン・マグネシウム晶質性心筋保護液を提唱し、イヌにおいてカリウム晶質性心筋保護液と比較し、再灌流後の左室機能も良好であることを示した。本研究では血性心筋保護液としたためナトリウム濃度は104mEq/Lとなった。

KATPは1983年Nomaら<sup>42)</sup>により細胞内ATP減少に応じて開口し内向き整流特性を有する選択的なチャンネルとして報告された。心筋細胞膜、ミトコンドリア内膜、冠血管にその存在が確認されている<sup>43)44)</sup>。KATPは近年、虚血馴化(ischemic preconditioning)の機序において重要な役割をしていると考えられている<sup>45)46)</sup>。KATP開口薬は心筋細胞の活動電位時間を短縮し、高濃度では活動電位を消失させ心停止を起こす。心停止時の電位は通常の静止膜電位よりやや低い過分極状態である<sup>47)~51)</sup>。KATPの開口は電位依存性カルシウムチャンネルを阻害しカルシウムイオン流入を減少させる。虚血再灌流時に細胞内カルシウム過負荷となり心筋障害が起こるが、KATP開口薬はこのカルシウム負荷の防止に役立つと考えられる。本研究で使用したニコランジルはニトロ基を有しKATP開口作用に加え、冠動脈拡

張作用による冠血流量の増加も認められる。当初、著者はKATP開口薬であるニコランジルによる過分極性心停止法を検討した。しかしKATP開口薬単独では電気的心停止を得るまで5~10分と長時間を要し、大量のニコランジルが必要でありKATP開口薬の心筋収縮力抑制作用により体外循環からの離脱が困難であった。そこでニコランジルの投与量を10mg/Lに減量し、心筋保護増強のための添加薬として用いた。Jayawantら<sup>52)</sup>は最近、KATP開口薬の一つであるピナシジルを用いた晶質性心筋保護液を報告したが、やはり電気的心停止を速やかに得られないため、ナトリウムチャンネル阻害薬であるプロカインを混合し心停止時間を短縮させている。著者の心筋保護液はKATP開口薬を併用している点でこれと一致するが、血性心筋保護液で、ナトリウムチャンネル阻害薬としてリドカインを用いている点が異なる。本邦では折田ら<sup>53)</sup>がイヌを用い90分の虚血後再灌流時においてニコランジルとマグネシウムを添加した終末期常温血性心筋保護液が有効であったと報告している。

本実験において心筋保護液にマグネシウムを添加した。マグネシウムはカリウムに次いで細胞内に多く存在する2価の陽イオンであり、高エネルギー燐酸化合物と複合体を形成し、細胞機能維持に必要な補酵素の役割をしている。またカルシウム拮抗作用を有すると報告されている<sup>54)~56)</sup>。マグネシウムの添加濃度に関しては、比較的高濃度がよいとされている<sup>57)</sup>。臨床で広く使用される晶質性心筋保護液であるSt.Thomas液<sup>58)</sup>は16mMのマグネシウム濃度である。著者の心筋保護液のマグネシウム濃度は11mMとした。

従来の心筋保護法においては10℃の低温が心筋代謝を抑制し望ましいとされてきたが、血性心筋保護液においては低温環境下でのヘモグロビンの酸素解離曲線の左方移動により心筋への酸素供給は低下する。また低温下においては解糖系などエネルギー産生経路が抑制され、補給された酸素の利用も不良となる。また血液は低温により粘度が上昇し、冠血管抵抗が増大することで冠灌流量が低下し、冠末梢循環への悪影響が指摘されている。そのため澤<sup>59)</sup>は血性心筋保護液においては、心筋温をやや高く維持することが良いと報告している。1989年Lichtensteinら<sup>60)</sup>により提唱された常温心筋保護法は、好気性代謝の心停止が可能であること、細胞膜の安定化や心筋代謝への低温による悪影響がないことより、良好な結果が得られている。また常温下での電気的機械的心停止状態における心筋代謝は心拍動時の心筋代謝の10%まで減少し、低温下心停止と大きく変わらない<sup>61)</sup>。しかし常温法は心筋保護液の持続的投与が必要のため完全無血術野が得られず、またカリウムの持続投与によりその血中濃度が上昇する危険性がある。さらに末梢血管抵抗が低下し体外循環灌流圧を保つため、人工心ポンプの回転率を上昇させる必要があり、血球破壊の可能性など欠点がある。Hayashidaら<sup>62)</sup>は最近至適心筋温について検討し、心筋温を常温よりも29℃とする軽度低温法が優れていると報告している。またBufkinら<sup>63)</sup>はイヌを用いた実験で、急性心筋梗塞心に対し18℃、28℃、37℃の血性心筋保護液を比較したところ至適心筋温は28℃であったと報告している。ニコランジルは温度依存性で低温では不活性化するため<sup>64)</sup>軽度低温法が最適と考えられ、本研究においては心筋保護液を軽度低温に実験群を統一した。

著者はリドカイン・ニコランジル血性心筋保護液を作製するに当たり、細胞外ナトリウム濃度を低下させリドカインの効果

を高めるために心筋保護液：血液比を1：1混合となる心筋保護回路を使用した。また血性心筋保護液は心停止までの所要時間が遷延するため初回投与時のリドカイン量を増加した。しかし高濃度リドカインの反復投与は逆に心筋障害を引き起こす可能性もあるため2回目以降の投与においてはリドカイン濃度を低下させた維持液を使用した<sup>65)</sup>。

今回心機能の評価に用いた心室圧容積曲線は心室圧変化に心室容積の変化を加えた三次元的評価法であり、より鋭敏な心機能評価が可能となる<sup>10)~15)</sup>。特にEmaxは心臓の前負荷、後負荷に左右されない心収縮機能の指標である。本研究では再灌流1時間後にB群において心機能回復が良好であった。良好な心筋保護は浮腫の軽減をもたらすと考えられ、B群において、心筋組織水含有率がより低いという結果と一致する。

トロポニンTは筋原繊維のフィラメントに結合している収縮蛋白の構成成分であり、臨床において心筋障害の指標として用いられる<sup>66)</sup>。本研究において血清トロポニンTは両群間に差を認めず、従来のカリウム心筋保護液と比較し、リドカイン・ニコランジル血性心筋保護液は同等の効果をえた。再灌流後の病理学的検討においては、A群と比較し間質の浮腫が軽度であり、浮腫軽減の観点で新しいリドカイン・ニコランジル心筋保護液は優れていた。

B群で使用したリドカインは電解質であるカリウムと異なり体内で代謝され血中より消失する。リドカインの半減期は10分と短い、大量に使用するB群において血中濃度を測定した。著者のリドカイン血中濃度動態の測定では大動脈遮断解除30分後にはリドカイン血中濃度は安全域に達していた。臨床的に高血中濃度リドカインで問題となるのは心停止及び呼吸停止である。リドカインの排泄はヒトでは83.8%が腎からの排泄であり腎機能低下例においての使用には注意が必要であると考えられる。

## 結 論

本研究では新しくリドカイン・ニコランジル血性心筋保護液を作製し、従来のカリウム血性心筋保護液と比較した。

1. 基本心筋保護液：血液を1：1に混合し、導入液と維持液の2段階に投与することにより、カリウム血性心筋保護液とほぼ同等の速さで心停止を得た。

2. カリウム心筋保護液と比較し、リドカイン・ニコランジル心筋保護液は体外循環後の大動脈収縮期圧、%Emax、%左室仕事量において優れ、また再灌流時心室細動の発生を1例も認めなかった。

3. 血清トロポニンTは両群間に差は認めず、心筋障害は同程度であった。

4. 体外循環後の心筋組織水含有率はB群において低く、病理組織においても間質浮腫は軽減されていた。

5. B群では高濃度リドカインを使用した<sup>65)</sup>が、リドカイン血中濃度は大動脈遮断解除30分後には常用血中濃度にまで低下していた。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、御指導、御高閣を賜りました渡邊洋宇教授に深甚なる謝意を捧げます。また直接御指導を賜りました川筋道雄助教授、血液生化学検査に関し御助言、御指導を賜りました臨床検査部橋本琢磨教授に深く感謝いたします。またリドカイン濃度測定に御協力をいただきました薬剤部大川浩子先生に深く感謝いたします。最後に本研究の遂行に御協力をいただきました金沢大学第一外科学教室各位に厚くお礼を申し上げます。

## 文 献

- 1) Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia. *Circulation* 54: 193-202, 1976
- 2) Sunamori M, Harrison CEJ. Myocardial respiration and edema, and postarrest ischemia, myocardial edema, and postarrest ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 12: 208-216, 1979
- 3) Cohen NM, Wise RM, Wechsler AS, Damiano RJJ. Elective cardiac arrest with a hyper polarizing adenosine triphosphate-sensitive potassium channel opener. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 317-328, 1993
- 4) Cohen NM, Damiano RJJ, Wechsler AS. Is There an Alternative to Potassium Arrest? *Ann Thorac Surg* 60: 858-863, 1995
- 5) Follet DM, Mulder DG, Maloney JV, Buckberg GD. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 604-619, 1978
- 6) Fiore AC, Barner HB. Myocardial protection for the impaired ventricle. In R. M. Engelman, S. Levitsky (eds.), *A Textbook of Cardioplegia for Difficult Clinical Problems*, 1st ed, p103-114, Futura Publishing Company, Inc., New York, 1992
- 7) Bann J, Aouw Jong TT, Kerkhof PLM, Moene RJ, Van Dijk AD, Van Der Velde ET, Koops J. Continuous stroke volume and cardiac output from intraventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res* 15: 328-334, 1981
- 8) Bann J, Van Der Verde ET, De Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, Van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, Buis B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 70: 812-823, 1984
- 9) Applegate RJ, Cheng CP, Little WC. Simultaneous conductance catheter and dimension assessment of left ventricle volume in the intact animal. *Circulation* 81: 638-648, 1990
- 10) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. Load impedance of the instantaneous pressure volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 32: 314-322, 1973
- 11) Suga H, Sagawa K. Instantaneous pressure volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 35: 117-126, 1974
- 12) Kass DA, Midei M, Graves W, Brinker JA, Maughan WL. Use of a conductance (volume) catheter and transient inferior vena caval occlusion for rapid determination of pressure-volume relationships in man. *Cardiovasc Diag* 15: 192-202, 1988
- 13) Burkhoff D. The conductance method of left ventricular volume estimation. Methodologic limitations put into perspective. *Circulation* 81: 703-706, 1990
- 14) Bolywood Jr CM, Appleyard RF, Glantz SA. Left ventricular volume measurement by conductance catheter in intact dogs. Parallel conductance volume depends on left ventricular size. *Circulation* 80: 1360-1377, 1989



- 15) Glantz SA, Boltwood Jr CM, Appleyard RF, Applegate RJ, Cheng CP, Little WC. Volume conductance catheter [letter]. *Circulation* 81: 2028-2030, 1990
- 16) Li G, Sullivan JA, You JM, Hall RI. Effect of pressure on myocardial function after 6-hour preservation with blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 65: 115-124, 1998
- 17) Campins FP, Herraes HR, Sevillano CA. Columnswitching techniques for high-performance liquid chromatography of drugs in biological samples. *J Chromatogr* 619: 177-190, 1993
- 18) Greenblatt DJ, Bolognini V, Koch-Weser J, Harmatz JS. Pharmacokinetic approach to the clinical use of lidocaine intravenously. *J Am Med Assoc* 236: 273-277, 1976
- 19) Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH. Elective cardiac arrest. *Lancet* 2: 21-22, 1955
- 20) Reidemeister JC, Heberer G, Bretschneider HJ. Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. *Int Surg* 47: 535-540, 1967
- 21) Kirch U, Rodewald G, Kalmar P. Induced ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 63: 121-130, 1972
- 22) Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 77: 803-815, 1979
- 23) Kyo S, Laraia PJ, Magrassi P, Levine FH, Tsai C-H, Austen WG. Myocardial protection by Lidocaine during cardioplegia. *J Surg Res* 34: 533-542, 1982
- 24) Straub R. Der einfluss von local anestetica auf iodenbedingte ruhepotentialanderungen von markhaltigen nervenfassern des frosches. *Arch Int Pharmacodyn* 107: 414-430, 1956
- 25) Thesleff S. The effects of anesthetic agents on skeletal muscle membrane. *Acta Physiol Scand* 37: 335-349, 1956
- 26) Shanes AM. Electrical aspects of physiological and pharmacological action in excitable cells. Part I. The resting cell and its alteration by extrinsic factors. *Pharmacol Rev* 10: 59-164, 1958
- 27) Blaustein MP. Phospholipids as ion exchangers: Implication for a possible role in biological membrane excitability and anesthesia. *Biochem Biophys Acta* 135: 653-668, 1967
- 28) Hauser H, and Dawson RMC. The displacement of calcium ions from phospholipid monolayers by pharmacologically active and other organic bases. *Biochem J* 109: 909-916, 1968
- 29) Tjioe S, Hangaard N, and Bianchi CP. The effects of psychoactive agents on calcium uptake by preparation of rat brain mitochondria. *J Neurochem* 18: 2171-2178, 1977
- 30) Fleckstein A, Janke J, Doring HJ. Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-A new principle in cardiac pathophysiology. In *Myocardial Biology*. In Dhalla NS (eds), Recent Advances in Cardiac Structure and Metabolism, Vol.4, p539-551, University Park Press, Baltimore, 1974
- 31) Hoerter JA, Miceli MV, Reulund DG. A phosphorus-31 nuclear magnetic resonance study of the metabolic, contractile and ionic consequences of induced calcium alterations in the isovolumic rat heart. *Circ Res* 58: 539-551, 1986
- 32) Reulund DG, Lakatta EG, Mellits ED. Calcium-dependent enhancement of myocardial diastolic tone and energy utilization dissociates systolic work and oxygen consumption during low sodium perfusion. *Circ Res* 57: 876-888, 1985
- 33) Sharma AD, Saffitz JE, Lec BI. Alpha adrenergic-mediated accumulation of calcium in reperfused myocardium. *J Clin Invest* 72: 802-818, 1983
- 34) Condrius GA. A study on the mechanism of action of cocaine on amphibian peripheral nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 136: 243-249, 1961
- 35) Inoue F, Frank GB. Action of procaine on frog skeletal muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 136: 190-196, 1962
- 36) Lorente De No R. On the effect of cocaine upon sodium-deficient frog nerve. *J Gen Physiol* 35: 203-225, 1951
- 37) Uehara Y. Narcotic and NaCl-deficiency as blocking agents. *Jpn J Physiol* 10: 267-274, 1960
- 38) Jynge P, Hearse DJ, Brainbridge MV. Protection of the ischemic myocardium: Volume-duration relationships and the efficacy of myocardial infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 698-705, 1978
- 39) Langer GA. Ionic basis of myocardial contractility. *Ann Rev Med* 28: 13-20, 1977
- 40) Reuter H, Seitz N. The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol* 195: 451-470, 1968
- 41) Sunamori M, Amano J, Okamura T, Suzuki A. Superior Action of Magnesium-lidocaine-1-aspartate Cardioplegia to Glucose-insulin-potassium Cardioplegia in Experimental Myocardial Protection. *Jpn J Surg* 12 (No.5): 372-380, 1982
- 42) Noma A. ATP-regulated K<sup>+</sup> channels in cardiac muscle. *Nature* 305: 147, 1983
- 43) Trapp S, Ashcroft FM. A metabolic sensor in action: news from the ATP-sensitive K<sup>+</sup>-channel. *News Physiol Sci* 12: 255, 1997
- 44) Inoue I, Nagase H, Kishi K. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 352: 244, 1991
- 45) Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 70: 223-233, 1992
- 46) Hearse DJ. Activation of ATP-sensitive potassium channels: a novel pharmacological approach to myocardial protection? *Cardiovasc Res* 30: 1-17, 1995
- 47) Lawton JS, Harrington GC, Allen CT, Hsia P-W, Damiano RJ. Myocardial Protection With Pinacidil Cardioplegia in the Blood-Perfused Heart. *Ann Thorac Surg* 61: 1680-1688, 1996
- 48) Lawton JS, Hsia P-W, McClain LC, Maier GW, Damiano RJ. Myocardial Oxygen Consumption in the Rabbit Heart after Ischemia. *Circulation* 96 [suppl II]: 247-252, 1997
- 49) Jayawant AM, Lawton JS, Hsia P-W, Damiano RJ. Hyperpolarized Cardioplegic Arrest With Nicorandil. *Circulation* 96 [suppl II]: 240-246, 1997
- 50) Lawton JS, Hsia P-W, Damiano RJ. The Adenosine-Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Opener Pinacidil Is Effective in Blood Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 66: 768-773, 1998
- 51) Jayawant MJ, Stephenson ER, Damiano RJ. Advantages of

Continuous Hyperpolarized Arrest With Pinacidil Over St. Thomas' Hospital Solution During Prolonged Ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116: 131-138, 1998

52) Jayawant AM, Stephenson ER, Matte GS, Prophet GA, LaNoue KF, Griffith JW, Damiano RJ. Potassium-Channel Opener Cardioplegia Is Superior to St. Thomas' Solution in the Intact Animal. *Ann Thorac Surg* 68: 67-74, 1999

53) 折田博之, 島貫隆夫, 深沢 学, 阿部寛政, 倉岡節夫, 広岡茂樹, 鷺尾正彦. Terminal Cardioplegia 法による再灌流障害予防に関する実験的検討. *日胸外会誌* 38: 370-376, 1990

54) Polimeni PI, and Page E. Magnesium in heart muscle. *Circ Res* 33: 367-374, 1973

55) Chao DLS, and Davis DJ. Studies on the role of Mg and the Mg stimulated adenosine triphosphate in oxidative phosphorylation. *Biochemistry* 11: 1143-1152, 1972

56) Webb WR, Dodds RP, Vural MO, Karow AM, and Daniel CR. Suspended animation of the heart with metabolic inhibitors. *Ann Surg* 164: 343-351, 1966

57) Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 877-885

58) Braimbridge MV, Chayen J, Bitensky L, Hearse DJ, Jynge P, Cankovic-Darracott S. Cold cardioplegia or continuous coronary perfusion? Report on preliminary clinical experience as assessed cytochemically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 74: 900-906,

1977

59) 澤 重治. 血液性心筋保護液による開心術中心筋保護液の研究. *十全医会誌* 99: 490-503, 1990

60) Lichtenstein SV, Ashe KA, Dalati HE, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101: 269-274, 1991

61) Bernhard W, Schwarz HF, Mallick N. Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals. *Ann Surg* 153: 43-51, 1961

62) Hayashida, Ikonomidis JS, Weisel RD. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 58: 961-971, 1994

63) Bufkin BL, Mellitt RJ, Gott JP, Huang AH, Pan-Chih, Guyton RA. Aerobic Blood Cardioplegia for Revascularization of Acute Infarct: Effect of Delivery Temperature. *Ann Thorac Surg* 58: 953-960, 1994

64) Wang Y, Sunamori M, and Yoshida T. Effect of the Potassium-Channel Opener Nicorandil as an Adjunct to Cardioplegia on Myocardial Preservation in Isolated Rabbit Hearts. *Surg Today* 26: 782-792, 1996

65) Hearse DJ, O'Brien K, Braimbridge MV. Protection of the myocardium during ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81: 873-879, 1981

66) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ. Diagnostic efficacy of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83: 902-912, 1991

**Fundamental Study of Myocardial Protection with Lidocaine-Nicorandil Blood Cardioplegia** Shoujiro Yamaguchi, Department of Surgery (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med Soc.*, 108, 678 — 686 (1999)

**Key words** cardioplegia, lidocaine, myocardial ischemia, myocardial protection, nicorandil

#### Abstract

This study examined the effects of lidocaine-nicorandil blood cardioplegia on left ventricular function compared with potassium blood cardioplegia. Thirteen dogs received 60 min of global ischemia under cardiopulmonary bypass (CPB). Potassium blood cardioplegia was administered every 20 min (100 ml/min, 5minutes) in group A (n=6), and lidocaine-nicorandil blood cardioplegia was in group B (n=7). A conductance catheter was used to analyze left ventricular function including maximal elastance (Emax), left ventricular stroke work (LVSW), and end-diastolic pressure (EDP). Cardiac function was evaluated prior to CPB and 60 min after reperfusion. There was no difference in time required for cardiac arrest between two groups. Ventricular fibrillation occurred in 3 dogs of group A during reperfusion, but none in group B. Systolic blood pressure, Emax, and LVSW were decreased after CPB in both groups (P<0.05). However, systolic blood pressure, Emax, and LVSW in group B after CPB were superior to those in group A (P<0.05). End-diastolic pressure was increased after CPB in both groups, but there was no difference between the groups. Recovery time from CPB was shorter in group B than in group A (P<0.05). Percent water content of the myocardium after CPB was lower in group B than in group A (P<0.05). Serum troponin-T levels were increased in both groups 3 hours after reperfusion, but there was no difference between the groups. In pathological findings, interstitial edema of myocardium was more prominent in group A compared to group B. Serum lidocaine level measured in a dog of group B was normal 30 minutes after reperfusion. In conclusion, lidocaine-nicorandil blood cardioplegia was superior to potassium blood cardioplegia regarding cardiac functions after CPB, and moreover it prevented myocardial edema.