

鵜瀬 匡祐 論文内容の要旨

主 論 文

Milrinone administered before ischemia or just after reperfusion, attenuates myocardial stunning in anesthetized swine

ミルリノンの虚血前または再灌流直後の投与は心筋スタニングを減弱する

鵜瀬 匡祐、榎田 徹次、嬉野 浩行、趙 成三、吉富 修、穂山 大治、
押淵 素子、原 哲也、澄川 耕二

Cardiovascular Drugs and Therapy (in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：澄川 耕二 教授)

緒 言

ミルリノンはホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬で、心筋に対する陽性変力作用と末梢血管、肺血管に対する血管拡張作用を持ち、心不全治療、心臓手術の麻酔などで使用されている。ミルリノンの虚血前投与で心筋梗塞が減少することが明らかになっているが、短時間虚血再灌流に伴う可逆性の心筋収縮力障害である心筋スタニングに対して保護作用を持つかは不明である。また再灌流時の投与により心筋保護作用を持つ薬物が明らかになっているがミルリノンにこのような作用があるかは不明である。そこでミルリノンの虚血前、再灌流直後の投与が心筋スタニングに対して保護作用を持つかどうかを全身麻酔下のブタを用いて検討した。

対象と方法

対象は全身麻酔下のブタ 37 頭。手術操作を行い、左内頸動脈と冠動脈左前下行枝の間にバイパス回路を作成し、前下行枝領域を内頸動脈からの血液で灌流させた。心筋スタニングモデルはバイパス回路の 12 分間遮断、90 分間再灌流で作成し、局所心筋短縮率(%SS:%segment shortening)を用いて心筋収縮力の指標とした。右内頸動脈、左心室内にはそれぞれカニューレーションを行い動脈圧、左室圧を測定した。実験は、グループ A：生理食塩水投与(12 頭)、グループ B：虚血 50 分前よりミルリノンを 5 μ g/kg/分で 10 分間、引き続き 0.5 μ g/kg/分で 10 分間投与(9 頭)、グループ C：虚血 50 分前よりミルリノンを 10 μ g/kg/分で 10 分間、引き続き 1 μ g/kg/分で 10 分間投与(9 頭)、グループ D：再灌流 1 分後よりミルリノンを 5 μ g/kg/分で 10 分間、引き続き 0.5 μ g/kg/分で 10 分間投与(7 頭)、の 4 群に分けて行った。

結 果

全身の血行動態に関しては群間で有意差は認められなかった。グループ A で 5 頭、グループ B、C でそれぞれ 2 頭が再灌流後に心室細動または心室頻拍をおこしたためその後の測定から除外した。12 分間の虚血中、すべての豚において %SS は負の値を示し、収縮期に逆に心筋長が延長していることを示していた。再灌流 5 分後においてグループ B および C の %SS のそれぞれの実験開始時値に対する割合は $54 \pm 10\%$ 、 $46 \pm 14\%$ とグループ A ($29 \pm 3\%$) に比べ有意に高かった。また再灌流 30 分後、60 分後および 90 分後の %SS はグループ B ($58 \pm 14\%$ 、 $68 \pm 9\%$ 、 $78 \pm 9\%$)、グループ C ($63 \pm 15\%$ 、 $72 \pm 12\%$ 、 $82 \pm 13\%$)、グループ D ($64 \pm 10\%$ 、 $73 \pm 11\%$ 、 $79 \pm 7\%$) において、グループ A ($41 \pm 8\%$ 、 $39 \pm 10\%$ 、 $43 \pm 13\%$) に比べ有意に高かった。

考 察

臨床的用量のミルリノン虚血前または再灌流直後に投与することにより心筋スタニングを減弱できることが明らかになった。心筋スタニングは人工心肺からの離脱時、心肺蘇生、狭心症発作などに伴う収縮異常の原因になる。虚血前投与だけでなく再灌流直後の投与においても保護作用を持つので臨床的に多くの場面で有用性が期待される。残存するミルリノンの陽性変力作用についてはグループ B で左室収縮力の指標である $LVdp/dt \max$ は有意に増加するものの、投与中止 30 分後には投与前の値に戻ることを確認しており、中止 30 分後には消失していると考えられる。またグループ C では再灌流 90 分にミルリノンの血中濃度を測定し陽性変力作用を發揮する濃度よりもはるかに低いことを確認した。これらより今回の結果を残存する陽性変力作用のみで説明することはできず、ミルリノンは血行動態的な影響ではなく、心筋に対して何らかの直接的な保護作用を發揮していると考えられる。