

吉富 修 論文内容の要旨

主 論 文

Cardioprotective effects of KB-R7943, a novel inhibitor of $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger, on stunned myocardium in anesthetized dogs

スタン心筋における $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害薬 KB-R7943 の心筋保護効果

吉富 修、穠山大治、原 哲也、趙 成三、富安志郎、澄川耕二

Journal of Anesthesia, in press

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻

(指導教授：澄川耕二教授)

緒言

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構は、正常心筋細胞において Ca^{2+} を細胞外へ排出 (forward mode) し、細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節する主要なイオン輸送系のひとつである。しかし心筋虚血再灌流においては、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を介した細胞内への Ca^{2+} 流入 (reverse mode) が亢進し、この細胞内 Ca^{2+} 過負荷が虚血再灌流障害の発生に関与すると考えられている。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害薬 KB-R7943 は、*in vitro* においてこの reverse mode を選択的に阻害し、細胞内 Ca^{2+} 過負荷を抑制することが報告されている。しかし *in vivo* において虚血再灌流障害に対する心筋保護効果についてはまだ明らかではない。そこで本研究において、虚血再灌流障害の一病態であるスタン心筋の収縮力に対する KB-R7943 の保護効果について検討した。

対象と方法

アルファクロラロスとフェンタニルで麻酔した雑種成犬を drug vehicle (C 群)、低用量 KB-R7943 (5 mg/kg : L 群)、高用量 KB-R7943 (10 mg/kg : H 群) の 3 群 (それぞれ $n=7$) に分けた。スタン心筋モデルは、麻酔した犬を開胸し、心臓を露出し、第一対角枝分枝後の左前下行枝を 15 分間閉塞後、90 分間の再灌流で作成した。KB-R7943 は虚血 15 分前に静脈内投与した。測定項目は、全身及び冠血行動態と、心筋収縮力の指標として虚血領域内の局所心筋短縮率 (%SS) を測定した。また虚血の証明としてカラー

マイクロスフェアを使用して、虚血領域の局所心筋血流量を測定した。統計学的検定は分散分析と Scheffe の F 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意とした。

結果

局所心筋血流量は 3 群とも虚血中、有意に血流量の低下を認め、再灌流後は baseline と同程度まで回復した。群間に有意差はなかった。心拍数、平均動脈圧、心拍出量、左室拡張末期圧は、いずれも薬剤投与前後、虚血再灌流中、有意な変化は認めず、群間にも有意差はなかった。冠血流量は 3 群とも再灌流 5 分後に有意に上昇したが、その後 baseline と同程度まで戻った。%SS は 3 群とも薬剤投与前後で有意な変化はなく、虚血中はマイナスの値を示した。C 群、L 群では収縮力の回復が悪く、再灌流 90 分後の回復率はそれぞれ $34.3 \pm 2.8\%$ 、 $36.4 \pm 5.4\%$ であったが、H 群では C 群、L 群に比べ有意に収縮力の回復を改善させ、再灌流 90 分後で $70.8 \pm 3.9\%$ であった。

考察

比較的短時間の心筋虚血後に再灌流が得られると、組織学的・生化学的に軽度な異常しか認められないにもかかわらず、心筋収縮性のみ著明に低下し、しかもその回復には数日を要する。Braunwaldらはこの虚血再灌流による心筋収縮不全に陥った心筋を「スタン心筋」と名付けた。臨床的にも狭心症、急性心筋梗塞、心臓外科手術や心臓移植などの多様な病態に付随する一過性の心筋虚血により発生する。

スタン心筋の主要な発生機序のひとつとして、細胞内 Ca^{2+} 過負荷が報告されている。虚血による細胞内水素イオンの増加、再灌流による細胞内外の水素イオンの濃度差の拡大により、 Na^+/H^+ 交換機構が活性化され細胞内 Na^+ 過負荷が起こる。それにより、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の reverse mode が活性化され、細胞内 Ca^{2+} 過負荷が起こり、スタン心筋などの虚血再灌流障害が生じることが言われている。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構阻害薬 KB-R7943 は、in vitro においてこの reverse mode を選択的に阻害し、細胞内 Ca^{2+} 過負荷を抑制することが報告されている。本研究から in vivo においても、KB-R7943 の虚血前静脈内投与は、高用量で全身及び冠血行動態に影響を与えることなく、スタン心筋の収縮力の回復を改善させることが示唆された。