

氏 名 (本籍)                    鈴                    木                    英                    幸

学 位 の 種 類                    医                    学                    博                    士

学 位 記 番 号                    医                    第                    1 5 0 2                    号

学 位 授 与 年 月 日                    昭 和   5 8 年   9 月   1 4 日

学 位 授 与 の 要 件                    学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴                    昭 和 5 0 年 3 月  
弘前大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目                    Determination of Direct Action of Nitro-  
glycerin on the Heart with Rigid Stenosis  
of a Coronary Arterial Branch.  
(冠一肢狭窄心を用いてのニトログリセリンの  
直接作用の検討)

(主 査)

論 文 審 査 委 員   教 授   滝   島                    任                    教 授   吉   永                    馨

教 授   平                    則   夫

# 論文内容要旨

## 目 的

ニトログリセリン (TNG) の虚血心に対する直接作用の検討。狭心痛発作寛解を目的として TNG は広く用いられているが、その抗狭心作用の機序に関し今日尚不明の点がある。これまで、TNG にはふたつの作用があるとされている。即ち、1) 虚血心に対する前負荷及び後負荷軽減にもとづく酸素需要の減少 (間接作用) 及び 2) 冠血管抵抗減少による冠血流量の増加 (直接作用) である。従って、TNG が通常用いられる舌下投与の如き方法にて用いられる時は上記ふたつの作用が同時に発現すると考えられ、そのいずれが本剤に特異的な抗狭心作用に於て主たる役割を演ずるのかは判定しえない。さらに主体内に於ては、間接作用 (例えば大動脈圧低下) が心拍数増加を惹起することも考えられその反応はより複雑となる。今回我々は、前負荷としての左室拡張末期圧 (LVEDP) 後負荷としての大動脈系入力インピーダンスを、加えて房室接合部ベージングにより心拍数をも一定としうる虚血心モデルを用い TNG を冠動脈内に持続注入し既述の直接作用のみを検討した。

## 方 法

グレッグのカニューレを用い供血犬よりの動脈血にて灌流した犬心をランゲンドルフ標本下に摘出した。次に同カニューレを左冠動脈主幹部に挿入固定した。右冠動脈起始部を剥離結紮し右室自由壁を切除した。摘出心よりの静脈血を供血犬静脈に戻し冠灌流系を作成した。摘出心左房に 37℃ に加温した生理的食塩水を滴たした、高さを調節しうるリザーヴァを接続し LVEDP を一定とした。大動脈起始部に、コンプライアンス、特性抵抗、末梢抵抗、慣性抵抗成分よりなる犬大動脈系入力インピーダンスと等価の物理的モデルを装着し各成分値を一定とし摘出拍出心とした。電磁流量計を 1) 大動脈起始部 (大動脈流量) 2) 冠灌流系 (総冠血流量) 3) 左回旋枝 (LCX) 起始部 (LCX 血流量) に装着した。左前下行枝及び中隔枝 (LAD) 血流量は総冠血流量より LCX 血流量を引いて求めた。LAD, LCX 灌流域各々の中央部に一対に超音波クリスタルを植込み局所機能の検討に用いた。虚血心は LCX 血流量を非虚血時の 50% まで減少させて作成した。TNG は冠灌流系中に 40  $\mu$ g をボラスで、その後毎分 40  $\mu$ g を持続注入した。

## 結 果

LCX 狭作により左室圧 (LVP) は  $126.8 \pm 3.5$  から  $105.3 \pm 5.2$  mmHg へと、心拍出量 (CO) は  $722 \pm 22$  から  $583 \pm 20$  ml/分へとそれぞれ有意に減少した。LAD 血流量は  $1.44 \pm 0.13$  から

1.29 ± 0.13 ml/g/分と有意の変化を示さず、LCX血流量は 1.46 ± 0.66 から 0.72 ± 0.07 ml/g/分へと有意に減少した。局所機能に関しLAD領域では 0.82 ± 0.09 から 0.94 ± 0.11 mm と有意の変化を示さず、LCX領域では 0.95 ± 1.29 から 0.65 ± 0.97 mm へと有意に減少した。TNG 投与によりLVP, max dp/dt, COはそれぞれ 105.3 ± 5.2 から 101.7 ± 5.3 mmHg, 1,366 ± 98 から 1,233 ± 104 mmHg/sec, 583 ± 20 から 540 ± 26 ml/分へと有意の変化を示さなかった。LAD血流量は 1.29 ± 0.13 から 1.53 ± 0.19 ml/g/分へと有意に増加したがLCX血流量は0.72 ± 0.07 から 0.83 ± 0.13 ml/g/分へと有意の変化は示さなかった。局所機能に関しては、LAD領域は 0.94 ± 0.11 から 0.97 ± 1.07 mm, LCX領域は 0.65 ± 0.97 から 0.63 ± 0.88 mm へとそれぞれ有意の変化を示さなかった。

### 考 按 並 び に 結 論

本研究はLVEDP及び大動脈入力インピーダンスを一定として虚血心に対するTNGの直接作用を検討した最初のものである。従来TNGの作用機序に関し多くの研究がなされているが、その結論は必ずしも一致していない。その理由のひとつに、TNGが既述の如く直接間接ふたとおりの作用を有することが考えられる。従って本剤の抗狭心作用発現機序の解明には、ふたとおりの作用各々を独立して検討する必要がある。TNGの直接作用を検討する目的で、本剤の冠動脈内注入法が実験的或いは臨床的に行なわれてきた。我々もTNGを冠動脈内にボラスで注入しその効果を検討した。TNGのボラス投与は健常冠血流量を増加させたがその作用時間は2分間程度と短かかった。加えて本剤を冠動脈内にボラスで投与した時のflow responseと、contractile response間にtime logが認められると報告されており我々はsteady stateにおけるflow responseとforce responseの関係を検討すべく持続注入法を用いた。50%狭窄は、この程度の狭窄では冠血管は尚TNGに反応すると文献上されていること、この程度の狭窄が局所収縮異常をもたらすcriticalなものであること、また同程度狭窄が临床上重要と考えたことなどの理由に依った。我々の実験結果では、TNGは虚血心筋保護作用を示さなかったが、この原因として虚血部灌流血管が機械的に狭窄され、この狭窄がrigidであることが考えられ、従って临床上動脈硬化が高度に進行している症例等にTNGを投与するとき、その作用効果及び作用機序を考える一助となると考えられた。

## 審査結果の要旨

ニトログリセリンは、従来より最も確実な抗狭心症薬として広く用いられてきた。しかしその抗狭心症作用機序として、冠血管の拡張による冠血流量の増加によるとする説と、末梢抵抗血管および容量血管を拡張し、後負荷、前負荷低下による心筋酸素消費量の軽減によるとする説ないしその他の機序があげられており、今だにその作用機序は不明である。

このような抗狭心症作用機序を明らかにすることは、狭心症の病態を知り、その治療にあたる上で非常に有用な情報を提供するものと思われる。

そこで著者はあらためて本剤の冠血管床に対する作用を実験的に検討した。

この検討にあたって、最も特徴的な点は、前負荷、後負荷を一定の値に固定調節し、これらの変動より生ずる二次的の反応を除いて、冠血管床におよぼす直接作用のみを観察したことである。

すなわち、著者は12頭の犬を用い、麻酔開胸下に心を摘出、左冠動脈口へカニューレを挿入、冠灌流を供血犬動脈血でポンプを用いサーボシステムにより、平均大動脈圧と等しい冠灌流圧で調節した。

大動脈の起始部には、犬大動脈入力インピーダンスに等価の物理的装置をつけ、後負荷としての大動脈入力インピーダンスを生理的レベルで一定とした。また、左房に高さを調節できるリザーバーをつけ、前負荷として左室拡張末期圧を一定とした。更に心房電気刺激により心拍数を一定に保った。

この標本で、まず大動脈圧が100 mmHgとなるような左室拡張末期圧を調節し、コントロール値とし、ついで左回旋枝を、その冠血流量が50%減少するまで、スクリューにて狭窄した。この状態で冠灌流血中に40  $\mu$ gのニトログリセリンを1回投与し、ついで40  $\mu$ g/minの持続注入を行って、その前後の左室機能と局所収縮機能の変化を測定した。

その結果、非狭窄左前下行枝冠血流量は有意に増加したが、狭窄冠動脈血流量はやや増加の傾向にはあるが、有意ではなかった。この間、冠狭窄により低下した左室機能、冠狭窄末梢局所機能両者とも改善はみられなかった。

以上の結果より著者は、すくなくも固定性の冠狭窄を有する際には、ニトログリセリンは、冠血管床に作用し冠血流を増すことにより虚血心筋を回復させるといった直接作用は否定的であると結論した。

本実験は、*in vivo* では分離し得ない冠血管に対するニトログリセリンの直接作用を、前負荷、後負荷を一定に調節し得る標本を用いることにより、純粋なかたちで観察したもので、このように、はっきりとニトログリセリンの薬理作用を解明した報告は、他に類を見ず、学術的にも非常に貴重なものであり、また臨床的に狭心症患者の治療を行う上で重要な参考となるものであり、学位論文に十分価するものとする。