高血圧自然発症ラット (SHR) の再灌流不整脈に 対する Enalapril と Nitroglycerin の効果

柳 沢 秀 明* 堤 健* 東 祐 圭*
飯 田 俊 穂* 長 田 洋 文* 真 島 三 郎*

(受付: 1993年7月7日)

Effect of Enalapril and Nitroglycerin on Reperfusion Arrhythmias in Spontaneously Hypertensive Rats

Hideaki YANAGISAWA* Takeshi TSUTSUMI* Yukei HIGASHI*
Toshiho IIDA* Hirofumi OSADA* Saburou MASHIMA*

* Division of Cardiology, Showa University Fujigaoka Hospital
1-30 Fujigaoka, Midori-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227, Japan

It has been reported that the free radical is the major cause of reperfusion arrhythmias and that captopril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) with an SH radical, is useful in preventing reperfusion arrhythmias. However, recently it has been suggested that not only ACE-I with an SH radical, but also ACE-I without an SH radical has a preventative effect on reperfusion arrhythmias, and that these effects might be due to a decrease of the after load or the suppression of sympathetic tones. On the other hand, the role of hypertensive cardiac hypertrophy on reperfusion arrhythmia is not clear yet. In the present study, we attempted to determine the effect of enalapril, an ACE-I without an SH radical, on reperfusion arrhythmias in spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar Kyoto rats (WKY) considering changes in blood pressure (BP), and also the effect of nitroglycerin (NTG) on the decreasing effect of pre- and after loads on reperfusion arrhythmias.

Method: The coronary arteries of the rats under anesthesia by ether respiration were ligated by the Selye method. The rats were monitored by limb leads ECGs. Five minutes later, coronary arteries were united and reperfused. The reperfusion arrhythmias were compared between the SHRs and WKYs. Then the effects of two doses (0.4 mg and 4.0 mg) of enalapril, and a dose of NTG (0.5 mg) were investigated in the SHRs. The changes of the active potential and activation time with enalapril were compared with nitroglycerin in sections of the SHRs left ventricular papillar muscle in Tyrode solution saturated by oxygen.

Results: The duration per rat of the total continuous ventricular tachycardia (VT) was: 1) 23.3, 2) 179.1, 3) 46.3, 4) 57.3 and 5) 38.8 seconds in 1) WKY without any drugs, 2) SHR without any drugs, 3) SHR with NTG, 4) SHR with enalapril of 4.4 mg and 5) SHR with enalapril of 4.0 mg, respectively. The duration per rat of the total continuous ventricular fibrillation (VF) was 1) 0.5, 2) 61.3, 3) 48, 4) 1.3, 5) 5.6 seconds, respectively. The effect of these drugs on BP were 40 mmHg in SHR with enalapril of 0.4 mg; 29 mmHg (poor responder) in SHR with enalapril of 4.0 mg; 75 mmHg (good responder) in

* 昭和大学藤が丘病院循環器内科 〒227 横浜市緑区藤が丘 1-30

SHR with enalapril of 4.0 mg; 15 mmHg in WKY; 19 mmHg in SHR with NTG.

Enalapril at 4.0 mg had the effect of both decreasing BP and suppressing VT and VF after reperfusion. However, enalapril at 0.4 mg showed only a slight suppression of BP, VT and VF. This is more remarkable in the SHR than in the WKY. The active potential duration of 70% with enalapril extended from 42 to 48 seconds, respectively, but there was no extension with nitroglycerin.

Conclusion: 1) Frequency and duration of VT and VF in the SHR were more frequent and longer than those in the WKY. 2) Enalapril of a larger dose (4.0 mg) produced a decrease in BP and a suppression of VT and VF, especially, in the SHR. 3) Smaller doses of enalapril (0.4 mg) had little effect on BP and arrhythmias. 4) NTG produced a decrease in BP and a suppression of VT. 5) NTG did not extend APD 70, but enalapril did. 6) From these observation, it is suggested that the after load is one of the mechanisms of reperfusion VT and the chemical change is one of the mechanisms of reperfusion VF.

Key words: SHR (spontaneous hypertensive rat), reperfusion arrhythmias, ACE-I (angiotensin converting enzyme inhibitor), NTG (nitroglycerin)

緒 論

アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (ACE-I) である captopril が再灌流不整脈を抑制することは知られており^{1,2)}, その機序に captopril の有する SH 基がフリーラジカルの消去作用を有するためといわれてきた^{3,4)}. しかし, 近年 enalapril のような SH 基のない ACE-I でも再灌流不整脈の抑制効果を有することが知られはじめ⁵⁻⁹⁾, その機序にはさまざまな見解が報告されているが, 一致した見解は示されていない. 高血圧患者には不整脈の発生率が高く¹⁰⁾ 急死率も高いことが報告されているが¹¹⁾, 一般に高血圧性肥大心にはさまざまな生理化学的・病理学的変化が生じるため¹²⁾, 不整脈発生原因となる triggered activity が発生しやすい¹³⁾. また, 冠動脈予備能の低下, 心拡張機能の障害が原因となり, 重症の心筋梗塞が発症しやすいなどの実験的事実が報告されている^{14,15)}. 一方, 心筋梗塞発症急性期にみられる致死性不整脈の原因の一つに再灌流不整脈の関与が示唆されており¹⁶⁾, 高血圧性肥大心においては再灌流不整脈が発症しやすいのではないかと推定される. しかしながら, 高血圧性肥大心における再灌流不整脈発症についての詳しい分析は今日なおほとんどみられない. 従来我々は16週齢の高血圧自然発症ラット (SHR) において, 高血圧性肥大心の生じていることを病理学的¹⁷⁾, 生理学的¹⁸⁾ に明らかに

し, 加えてこの16週齢の SHR においては冠結紮後の心室性不整脈の発症状態が正常血圧ラット (WKY) と比べて異なることを報告してきた¹⁹⁾.

そこで今回の研究目的は, ①高血圧性肥大心における再灌流不整脈の発症の様態を心室性頻拍 (VT) と心室細動 (VF) に分け検討すること, ②その VT, VF に対して SH 基のない ACE-I の enalapril の影響を分析すること, 加えて enalapril の VT, VF に対する効果と nitroglycerin の効果を対比検討すること, ③両薬剤の活動電位持続時間に与える効果を比較した. ①~③により両薬剤の再灌流不整脈に対する作用機序の差異を探り, 再灌流不整脈発症の要因の一端をうかがい, その臨床的意義を知らんとした.

方 法

1. 実験動物

対象はすべて雄性の正常対照ラット (WKY) 13~18週齢・SHR 15~21週齢である. 体重は WKY 460 ± 50 g, SHR 380 ± 60 g, 平均収縮期血圧は WKY 104 ± 20 mmHg, SHR 190 ± 35 mmHg, 平均心拍数は WKY 360 ± 60 /分, SHR 370 ± 70 /分であった.

2. 実験方法

血圧と心拍数はラット尾動脈血圧心拍数記録装置 (PS-100, 理研開発) を使用し測定した. 冠動

脈結紮はエーテル麻酔下でラットを仰臥位に固定し左側開胸し、半覚醒状態で左冠状動脈起始部を Selye らの方法¹⁵⁾に準じて結紮し、その前後で四肢誘導心電図記録を行った。結紮後5分で結紮を解除し、再灌流後に生じる不整脈の発生様態を VT (1秒以上持続する short run 型 PVC を含む) と VF の発生回数、結紮解除直後から15分間の不整脈の平均発生持続時間 (総持続時間/例数) を指標として測定し、その結果を SHR と WKY で比較した。

3. 使用薬剤

各ラットは薬剤無投与群と薬剤投与群に分け、両群の比較を行った。また薬剤は ①enalapril 大量投与群 (4.0 mg 静脈注)、②enalapril 少量投与群 (0.4 mg 静脈注) に分け SHR に投与し、無投与群の SHR と比較検討した。また血圧降下度と VT, VF に対する効果の関係を対比する目的で ③nitroglycerin (0.5 mg 皮下注) を使用し、enalapril と同程度に降圧を生じた場合に発生する VT, VF を SHR にて比較検討した。

4. 心室筋活動電位と伝導速度に対する検討

ラットの心室筋活動電位と伝導速度に対する直接効果を知る目的で、SHR 心の左室乳頭筋切片を酸素飽和正常 Tyrode 液中で切り出し、灌流槽に固定後 1 Hz の電流刺激を加え、ガラス微小電極を用いて心筋活動電位を記録した。次に nitroglycerin, enalapril (ともに 10^{-6} ~ 10^{-4} M) 添加 Tyrode 液の灌流下に同様の実験を施行し、薬物の心筋活動電位 (AP) に与える効果、ならびに activation time (刺激アーティファクトから心筋活動電位 0 相までの時間差) を記録した。

実験結果の分析は χ^2 -検定法, Dunn 型多重比較法を用い、 $p < 0.01$ を有意とした。

成 績

1. 再灌流後の VT, VF

Fig. 1 に再灌流不整脈の VT, VF の実例を示す。本例では再灌流直後 (冠動脈結紮5分後) PVC の連発が生じ (図中央部分)、再灌流30秒で

Fig. 1 再灌流不整脈の VT, VF の実例

矢印は再灌流時の結紮糸解除による心筋刺激が原因の不整脈である。再灌流30秒後から心室性期外収縮が連発し、心室細動 (VF) と心室頻拍 (VT) を繰り返す。1分10秒後からは10秒ほど持続する VT を繰り返した。

VF の発生を認めた。しかし、1分10秒で再び VT となり VT は再灌流後10分45秒間まで持続、その後は洞調律に復帰した。

Tab. 1 は SHR (n=6), WKY (n=6) の再灌流後の経過時間と VT, VF の発症状況を示す。再灌流中に発生した VT の総持続時間 (平均)、発生回数 (平均) はそれぞれ、SHR では 1074.6 (179.1) 秒, 135 (22.5) 回, WKY では 139.5 (23.3) 秒, 53 (8.8) 回であった。また SHR の VF 総持続時間は 368.0 (61.3) 秒, 16 (2.7) 回であり、WKY の 3.0 (0.5) 秒, 1 (0.17) 回と著しい差異が認められた。平均 VT 持続時間は WKY の 57.5 秒に比し SHR では 179.1 秒と有意 ($p < 0.01$) に長く、VF 総持続時間でも WKY の 0.5 秒に比し SHR では 15.1 秒と有意 ($p < 0.001$) に長かった。以上から SHR は VT, VF

Tab. 1 再灌流不整脈 (VT, VF) の発症状況における SHR と WKY の対比 (各群 n=6)

再灌流後経過時間 (分)	SHR		WKY	
	VT 平均持続時間 (平均回数)	VF 平均持続時間 (平均回数)	VT 平均持続時間 (平均回数)	VF 平均持続時間 (平均回数)
1	8.3±14.3 (1.0)	3.6±8.2 (0.2)	11.0±11.1 (4.8)	0.5±1.1 (0.2)
2	13.7±9.6 (4.3)	5.3±8.2 (0.3)	9.6±14.2 (2.0)	—
3	15.8±12.5 (4.8)	8.0±10.5 (0.7)	0.4±0.6 (0.5)	—
4	20.9±27.5 (0.5)	7.9±10.1 (0.2)	2.0±4.3 (1.3)	—
5	21.6±27.0 (1.5)	12.9±21.1 (0.3)	—	—
6	20.0±12.7 (0.7)	2.6±5.8 (0.2)	0.25±0.5 (0.2)	—
7	8.3±19.6 (2.5)	6.7±12.2 (0.2)	—	—
8	10.0±19.0 (2.5)	0.6±1.5 (0.2)	—	—
9	21.3±18.8 (2.0)	5.0±11.2 (0.2)	—	—
10	12.5±22.0 (0.7)	8.7±15.4 (0.2)	—	—
11	15.0±22.5 (2.0)	—	—	—
12	10.0±22.4 (0)	—	—	—
13	1.7±1.9 (0)	—	—	—
14	—	—	—	—
15	—	—	—	—
16	—	—	—	—
17	—	—	—	—
18	—	—	—	—
19	—	—	—	—
20	—	—	—	—
計	1074.6秒 (135回)	368秒 (16回)	139.5秒 (53回)	3秒 (1回)

とも WKY に比べ持続時間 (6 匹の総計), 発生回数 (6 匹の総計) は大であった. VT に関しては WKY と SHR で 2 相性が認められた.

2. SHR の再灌流不整脈に対する enalapril の効果

Tab. 2 は SHR の再灌流不整脈を VT, VF に分け, それに対する enalapril 0.4 (少量投与群) および 4.0 mg (大量投与群) の効果および nitroglycerin の効果を示す. VT での総持続時間 (平均), 総発生回数 (平均) は control 1074.6 (179.1) 秒, 135 (22.5) 回, enalapril 0.4 mg が 343.5 (114.5) 秒, 19 (6.3) 回, 4.0 mg では 232.5 (33.2) 秒, 46 (6.57) 回であった. 持続時間は control, enalapril 0.4 mg, enalapril 4.0 mg の順に減少した. 一方, VF では control 368 (61.3) 秒, 16

(2.67) 回, enalapril 0.4 mg が 8 (2.67) 秒, 1 (0.33) 回, 4.0 mg では 33.6 (4.8) 秒, 2 (0.29) 回であった.

以上から enalapril の少量および大量投与群の両群にて再灌流不整脈の総持続時間, 発生回数ともに無投与群と比較し有意 ($p < 0.01$) に減少した. これを 4.0 mg の大量投与群と 0.4 mg の少量投与群で比較すると, 大量投与群は少量投与群に比べ VT に対しては用量依存性の抑制効果がみられた. しかし, VF に対する抑制効果には用量依存性が認められなかった.

3. SHR の再灌流不整脈 (VT, VF) に対する nitroglycerin の効果

Tab. 2 に SHR の VT, VF に対する nitro-

Tab. 2 SHR の再灌流不整脈 (VT, VF) に対する nitroglycerin と enalapril の効果

使用薬剤	Control (n=6)			Nitroglycerin 0.5 mg (n=6)			Enalapril		
	VT 平均 持続時間 (平均回数)	VF 平均 持続時間 (平均回数)		VT 平均 持続時間 (平均回数)	VF 平均 持続時間 (平均回数)		0.4 mg (n=3)	4.0 mg (n=7)	
再灌流後 経過時間 (分)									
1	8.3±14.3(1.0)	3.6±8.2 (0.2)		7.3±8.9 (3.8)	8.7±17.7(0.7)		4.3±6.1 (1.3)	1.7±3.8 (0.7)	
2	13.7±9.6 (4.3)	5.3±8.2 (0.3)		6.9±15.2(1.3)	—		1.3±1.9 (1.0)	3.1±7.5 (1.0)	
3	15.8±12.5(4.8)	8.0±10.5(0.7)		2.4±3.2 (1.5)	—		0.8±1.2 (0.7)	—	
4	20.9±27.5(0.5)	7.9±10.1(0.2)		1.1±1.4 (0.8)	—		0.5±0.7 (0.7)	0.7±1.7 (0.1)	
5	21.6±27.0(1.5)	12.9±21.1(0.3)		3.3±4.0 (2.5)	—		3.7±5.2 (0.7)	4.4±10.8(0.3)	
6	20.0±12.7(0.7)	2.6±5.8 (0.2)		4.9±5.6 (3.5)	7.5±16.8(0.3)		0.2±0.2 (0.3)	14.6±23.5(0.3)	
7	8.3±19.6(2.5)	6.7±12.2(0.2)		2.4±3.4 (2.0)	10.5±17.6(0.3)		2.3±2.1 (0.7)	3.8±7.1 (0.9)	
8	10.0±19.0(2.5)	0.6±1.5 (0.2)		1.7±3.7 (0.5)	10.0±22.4(0)		—	1.5±3.1 (1.0)	
9	21.3±18.8(2.0)	5.0±11.2(0.2)		0.9±2.0 (0.3)	2.2±4.8 (0)		2.0±2.8 (0.3)	2.3±4.8 (1.7)	
10	12.5±22.0(0.7)	8.7±15.4(0.2)		1.2±2.6 (0.5)	1.2±2.6 (0.2)		—	1.1±2.6 (0.6)	
11	15.0±22.5(2.0)	—		3.7±8.2 (1.8)	1.3±3.0 (0.3)		—	—	
12	10.0±22.4(0)	—		3.3±7.6 (1.5)	2.2±4.8 (0.3)		—	—	
13	1.7±1.9 (0)	—		1.7±2.8 (0.8)	2.2±3.4 (0.8)		—	—	
14	—	—		0.6±0.9 (0.5)	2.2±3.7 (0.8)		20.0±34.6(0.3)	—	
15	—	—		—	—		20.0±34.6(0)	—	
16	—	—		—	—		20.0±34.6(0)	—	
17	—	—		0.8±2.0 (0.5)	—		20.0±34.6(0)	—	
18	—	—		1.0±2.5 (0.2)	—		19.3±33.5(0.3)	—	
19	—	—		0.3±0.8 (0.2)	—		—	—	
20	—	—		0.7±1.6 (0.2)	—		—	—	
計	1074.6秒 (135回)	368秒 (16回)		277.5秒 (133回)	288秒 (22回)		343.5秒 (19回)	232.5秒 (46回)	
							8 秒 (1 回)	33.6秒 (2 回)

Fig. 2 Enalapril 投与後の平均総 VT 時間の変化と血圧降下度との関係

左側の VT では enalapril の投与量増加に伴い VT 時間は減少し、4.0 mg 投与では血圧降下著明群に VT 時間の減少を認めた。右側 VF では血圧の降下度に従って VF 時間が減少している。

glycerin 0.5 mg の効果を示す。無投与群に比べ nitroglycerin 投与群では VT の総持続時間 (277.5 秒: 平均 VT 総持続時間 43.5 秒) は有意 ($p < 0.01$) に減少したが、発生回数は変化せず、VF は持続時間 (288 秒)、発生回数ともにコントロールに比し有意の変化が認められなかった。

4. Enalapril と nitroglycerin 投与時の血圧降下度と再灌流発生との関係

Fig. 2 に enalapril 投与後の平均総 VT 時間の変化と血圧降下度との関係を、Fig. 3 に nitroglycerin 投与後の平均総 VT 時間と血圧降下度との関係を示す。Fig. 2 において enalapril 少量投与群の血圧の降下度は 40 mmHg (EP 0.4: 平均 $\Delta BP = 40$ mmHg) である。一方、enalapril 大量投与群は血圧の降下度で 2 群に分け、血圧著明降下群 (EP 4 $\Delta BP > 40$ mmHg: 平均 $\Delta BP = 75$ mmHg) と血圧軽度降下群 (EP 4 $\Delta BP \leq 40$ mmHg: 平均 $\Delta BP = 29$ mmHg) とした。平均総 VT 時間は容量依存的に短縮をきたし、大量投与群は少量投与群に比し VT の抑制効果は大であった。また大量投

与群では、血圧著明降下群が軽度群に比し VT の抑制効果はより著明であった。

一方、VF は enalapril の投与量のいかんにかかわらず、血圧著明降下群でその VF 抑制効果が著明であった。

Fig. 3 の nitroglycerin は血圧降下作用 (平均 $\Delta BP = 19$ mmHg) とともに VT を抑制したものの、VF の抑制は認められなかった。

5. SHR の左室心筋活動電位に対する enalapril と nitroglycerin の効果

Fig. 4 に nitroglycerin と enalapril 再灌流下の心筋活動電位変化を示す。Enalapril は活動電位持続時間 (APD_{70} : 70% 再分極時間) を平均 $42 \rightarrow 48$ msec へと明らかに延長せしめたが、nitroglycerin は APD_{70} に影響を与えなかった。また activation time には両薬剤とも影響を与えなかった。

考 察

今回の検討によって ①高血圧性肥大大心では再灌流不整脈 (VT, VF) の発生が大であり、②

Fig. 3 Nitroglycerin 投与後の平均総 VT 時間の変化と血圧降下度との関係
左側 VT では nitroglycerin による抑制を認めたが、右側 VF では抑制をみなかった。

E: electrogram Ep: enalapril NG: nitroglycerin

Fig. 4 Nitroglycerin と enalapril に対する心筋活動電位持続時間の関係
左に enalapril と control の対比を、右に nitroglycerin と control の対比を示す。左の矢印 Ep (enalapril) 灌流下では C (control) に対し APD_{70} の延長を認めるが、右側の矢印 NG (nitroglycerin) 灌流下では action potential の変化が認められない。

enalapril はその VT, VF を抑制したが、nitroglycerin は VT のみを抑制し VF を抑制せず、③enalapril は APD_{70} を延長させたが、nitroglycerin は心筋活動電位を変化させないことが明らかとなった。

従来から高血圧患者における急死率や高血圧性肥大心における不整脈の発生頻度は高いことが知られており^{10,11,20}、高血圧性肥大心のリスクファクターとしての意義も十分認識されている¹⁰。しかし、その機序、対策などについては必ずしも明

らかにされていない。我々はすでに高血圧ラットでは冠結紮直後の超急性虚血期に発生する心室性不整脈が正常血圧ラットと比べ多いことを報告した²¹。また、今回の検討では急死の原因の一つとされる再灌流不整脈 (VT, VF)¹⁶ も SHR では発生回数、持続時間が WKY に比し大であることが実験的に立証された。

高血圧性肥大心における致死性不整脈発症の機序については従来、組織構造の変化^{20,21}によるリエントリーの増加、高血圧による後負荷の増大²⁰、

心収縮パターンの変化²²⁾, カルシウム overload などの生理学的異常の発生^{23,24)}, 心筋代謝の変化²⁵⁾ などさまざまな要因が考えられてきた。Aronson¹³⁾ はラット肥大心筋での afterpotential と triggered activity にカルシウムイオンの増加が関与していると報告している。今回の結果でも enalapril により APD の延長が認められたことから、カルシウムイオンなどが不整脈発生に関与していると考えられるが、いまだ明確ではない。そのため不整脈発生を抑制する対策についても一定の見解がない。

ACE-I は従来高血圧性肥大心の予防と退縮に有効であることは認められてきたが²⁶⁾, 高血圧性肥大心に生ずる再灌流不整脈に対する効果は十分検討されていない。かつ、これらの ACE-I の作用を VT と VF に分けて対比しつつ論じた報告は乏しい。そこで、今回の検討においては臨床的に広く用いられている ACE-I の一つである enalapril の再灌流不整脈を降圧効果と対比し、VT と VF に分け検討した。Enalapril は SHR の再灌流不整脈を VT, VF とも抑制したのに対し、比較の意味で用いた nitroglycerin は enalapril と同程度の血圧低下を示したにもかかわらず、VT を抑制するも VF の抑制は認められなかった。一方、虚血早期にはカテコラミン、アセチルコリン、ヒスタミンなどのアミン類の放出に加え、嫌気性解糖の亢進と乳酸の増加が生じると考えられている²⁷⁾が、これらの物質は冠動脈スパズムを誘発することが知られている²⁸⁾。そこで冠結紮後の冠閉塞領域では正常血管の強い収縮が生じ、冠灌流が再開してもただちにすべての閉塞領域の灌流がなされず一部には none flow 現象が残存し、時間経過とともに再灌流域が拡大していくものと推定される。冠動脈のスパズムを消失させる nitroglycerin の投与は、non flow 領域の残存時間を短縮し再灌流域に対する血液のクリアランス率を高める効果を有すると考えられる^{29,30)}。現在臨床で急性心筋梗塞の治療として PTCA, PTCR の施行時に nitroglycerin の投与を行うが、nitroglycerin 投与による VT, VF 発生に対する今回の効果を念頭におく必要があると思われる。

元来、アンギオテンシン-II 合成阻害に基づく降圧作用が主たる薬効とされてきた ACE-I にはさまざまな薬効のあることが明らかにされてきた^{26,31)}。たとえば、心臓を例にとっても ACE-I には心肥大退縮効果、冠循環改善効果、心不全改善効果や心筋内の糖・脂質代謝に対する効果に加え、近年では急性虚血や再灌流時の心筋障害や不整脈発生を抑制することも明らかになってきている^{8,9)}。

ACE-I のこの再灌流障害に対する効果は当初 captopril の有する SH 基のフリーラジカル消去作用に基づくとされてきたが¹⁻⁴⁾, その後 SH 基の有するフリーラジカル消去効果に対し疑問を持つ報告^{32,33)} や SH 基のある ACE-I だけが心保護作用を有するの可否かという疑問が生じた³⁴⁾。Enalapril のような SH 基のない ACE-I にも再灌流障害や再灌流不整脈抑制効果があるとの報告^{5-9,35)} や、むしろ VF の抑制は captopril より enalapril のほうが強いとの報告もみられるようになった⁷⁾。しかし、enalapril にはそのような効果はないとする報告もある⁵⁾。その機序として最近では心筋内での ACE-I のアンギオテンシン抑制作用が関与している可能性も推測されている^{31,35-37)}。今回の我々の検討では enalapril は SHR の再灌流不整脈に対し、VT, VF とも抑制効果を示し、その効果は用量依存的であり降圧の程度との関連を認めた点である。これらの結果は少なくとも、かかる検討においては薬剤の用量、薬剤に対する血行動態の変化や高血圧動物の有無など、対象個体の背景を配慮のうえに結論を出す必要があることが示唆される。

また今回 enalapril では VT, VF ともに降圧効果の大なる群に再灌流不整脈の抑制効果が大であった。しかし、nitroglycerin では血圧の下降があるにもかかわらず VT において enalapril と同様の傾向をみたものの、VF ではその傾向を認めなかった。高血圧例では血圧上昇に基づく後負荷の増大に基づく心筋変化が再灌流障害の一因とする考え方^{35,37,38)}があるが、VT の発生と降圧との関係は一部認められるものの、VF に関しては否定的であった。このように VF と VT で薬剤反応に差のあったことは興味深いものがある。

一方, Westlin は再灌流後の心筋障害にはスカベンジャー消去が, 再灌流後の VF には ACE-I の直接作用が有効として, その機序の異なることを想定している³⁾. 今回の検討において我々は VF に対して enalapril と nitroglycerin の効果に著しい差のあることをみた. 再灌流不整脈に対して交感神経抑制作用を持つ薬剤が有効^{39,40)}なことからその成因にカテコラミンの関与が疑われ, ACE-I の抗不整脈作用をカテコラミン放出の抑制と説明する報告もある^{5,41,42)}. 我々はすでに microdialysis 法による血中カテコラミンの連続測定下で enalapril と nitroglycerin の効果を血圧変化と対比させて報告したが⁴³⁾, enalapril は降圧と一致して血中ノルエピネフリンを減少させないが, nitroglycerin では降圧と一致して血中ノルエピネフリンは増加するなど両薬剤効果に著しい差を認めた. このことは ACE-I の VF 発生抑制機序の一つと考えられる. また, enalapril は心筋活動電位を延長させたのに対し, nitroglycerin は変化を与えなかった. 切除標本では *in vivo* と異なり, 神経性体液性因子の影響がない. そこで, ACE-I の心筋細胞に対する直接作用と考えられる. この ACE-I の APD 延長に対するイオン電流としては内向きカルシウムイオンによるとする報告がある⁴⁴⁾が, 詳細は不明である. APD₇₀ の延長効果は class III action により心室性不整脈を抑制することが示唆される. しかしながら, この作用はカテコラミンの抑制に関与⁴³⁾して生じる可能性も考えられ, 今後検討すべき点と思われる.

このように, 血中ノルエピネフリンや APD₇₀ の延長効果での両薬剤の相違は再灌流後の VF に対する効果の差に関連性のある可能性が考えられ, SHR の再灌流後の VT と VF の発症機序の差を探る一助になるものとも思われる.

結 語

1) 再灌流不整脈の発生は WKY に比し SHR で大であり, SHR における平均頻度は WKY に比し VT 2.5 倍, VF 16 倍で, 持続時間は VT 7.7 倍, VF 123 倍であった.

2) Enalapril は用量依存的に VT, VF を抑

制し, 4.0 mg にて VT 88% 減, VF 91% 減であり, かつ降圧著明群で抑制効果はさらに大で VT 93% 減, VF 100% 減であった.

3) Nitroglycerin は VT を抑制するも VF は抑制されなかった.

4) Enalapril は心筋活動電位持続時間を平均 42→48 msec へ延長したが, nitroglycerin は影響を与えなかった.

文 献

- 1) Rochette, L., Ribout, C., Belichard, P. et al.: Protective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors (CEI): Captopril and perindopril on vulnerability to ventricular fibrillation during myocardial ischemia and reperfusion in rat. Clin. and Exper. Theory and Practice, **A9**: 365-368 (1987).
- 2) de Graeff, P.A., van Gilst, W.H., Bel, K. et al.: Concentration-dependent protection by captopril against myocardial damage ischemia and reperfusion in a closed chest pig model. J. Cardio. Vasc. Pharmacol., **9**: S37-42 (1987).
- 3) Westlin, W. and Mullane, K.: Does captopril attenuate reperfusion-induced myocardial dysfunction by scavenging free radicals? Circulation, **77**: 30-39 (1988).
- 4) Chopra, M., Scott, N., McMurray, J. et al.: Captopril: A free radical scavenger. Br. J. Clin. Pharmacol., **27**: 396-399 (1989).
- 5) van Gilst, W.H., de Graeff, P.A., Wesseling, H. et al.: Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: A comparison of Captopril, Enalapril, and HOE 489. J. Cardiovasc. Pharmacol., **8**: 722-728 (1986).
- 6) Li, K. and Chen, X.: Protective effect of Captopril and Enalapril on myocardial ischemia and reperfusion damage of rat. J. Mol. Cell Cardiol., **19**: 909-915 (1987).
- 7) Elfellah, M.S. and Oglilvie, R.I.: Effect of vasodilator drugs on coronary occlusion and reperfusion arrhythmias in anesthetized dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol., **7**: 826-832 (1985).
- 8) Ribuot, C. and Rochette, L.: Converting enzyme inhibitors (Captopril, Enalapril, Perindopril) prevent early-post infarction ventricular fibrillation in the anesthetized rat. Cardiovasc. Drug. Therp., **1**: 51-55 (1987).
- 9) Webster, M.W.I., Fitzpatrick, M.A., Nicholls, M.G. et al.: Effect of enalapril on ventricular arrhythmias in congestive heart failure. Am. J.

- Cardiol., **56**: 566-569 (1985).
- 10) Messerli, F.H. and Ketelhut, R.: Left ventricular hypertrophy: An independent risk factor. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **17**: S59-S67 (1991).
 - 11) Messerli, F.H., Ventura, H.O., Elizardi, D.J. et al.: Hypertension and sudden death. *Am. J. Med.*, **77**: 18-22 (1984).
 - 12) Morgan, H.E. and Baker, K.M.: Cardiac hypertrophy. Mechanical, neural, and endocrine dependence. *Circulation*, **83**(1): 13-25 (1991).
 - 13) Aronson, R.S.: Afterpotentials and triggered activity in hypertrophied myocardium from rats with renal hypertension. *Circ. Res.*, **48**: 720-727 (1981).
 - 14) Koyanagi, S., Eastham, C.L., Harrison, D.G. et al.: Increased size of myocardial infarction in dogs with chronic hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circ. Res.*, **50**: 55-62 (1982).
 - 15) Lorell, B.H., Wexler, L.F., Momomura, S. et al.: The influence of pressure overload left ventricular hypertrophy on diastolic properties during hypoxia and isovolumically contracting rat hearts. *Circ. Res.*, **58**: 653-663 (1986).
 - 16) Manning, A., Bernier, M., Crome, R. et al.: Reperfusion-induced arrhythmias: A study of the role of xanthine oxidase-derived free radicals in the rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.*, **20**: 35-45 (1988).
 - 17) 別所知彦: 高血圧自然発症ラット (SHR) における高血圧の進展と左心肥大の病理組織形態変化の関連性の検討. 昭医会誌, **47**: 535-546 (1987).
 - 18) Tsutsumi, T., Sekiya, S., Osada, H. et al.: Vectorcardiogram with McFee-Parungao lead system in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **49**: 1159-1166 (1985).
 - 19) 東 祐圭, 堤 健, 長田洋文ほか: 高血圧自然発症ラットにおける冠動脈結紮後の急性期不整脈出現に関する研究. 昭医会誌, **49**: 148-156 (1989).
 - 20) Belichard, P., Pruneau, D. and Rochette, L.: Influence of spontaneous hypertension and cardiac hypertrophy on the severity of ischemic arrhythmias in the rat. *Basic Res. Cardiol.*, **83**: 560-566 (1988).
 - 21) 岡部 眞, 河村慧四郎, 中山 康ほか: SHR における肥大心筋の走査電顕的観察. 心筋と構造と代謝, **11**: 567-581 (1988).
 - 22) Mirsky, I., Pfeffer, J.M., Pfeffer, M.A. et al.: The contractile state as the major determinant in the evolution of left ventricular dysfunction in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.*, **53**: 767-778 (1983).
 - 23) Lab, M.J. and Dean, J.: Myocardial mechanics and arrhythmias. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**: S72-S79 (1991).
 - 24) Tosaki, A., Woodward, B., Yamamoto, F. et al.: Isoproterenol and the genesis of reperfusion-induced arrhythmias in isolated rat heart: Adrenoreceptor or free radical-mediated mechanisms? *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **15**: 398-407 (1990).
 - 25) Snoeckx, L.H.E.H., van der Vusse, G.J., van der Veen, F.H. et al.: Recovery of hypertrophied rat hearts after global ischemia and reperfusion at different perfusion pressures. *Europ. J. Physiol.*, **413**: 303-312 (1989).
 - 26) Massie, B.M.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors as cardioprotective agents. *Am. J. Cardiol.*, **70**: 10-17 (1992).
 - 27) 内田康美: 無症候性心筋梗塞の診断. 総合臨牀, **37**(10): 2410-2418 (1988).
 - 28) Maseri, A., Davies, G., Hackett, D. et al.: Coronary artery spasm and vasoconstriction. The case for a distinction *Circulation*, **81**: 1983-1991 (1990).
 - 29) Kloner, R.A., Ganote, C.E. and Jennings, R. B.: The "No-Reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J. Clin. Invest.*, **54**: 1496-1508 (1974).
 - 30) 目野 宏, 金出英夫: カルシウム過剰負荷と心筋細胞障害. 蛋白質核酸酵素, **35**: 245-253 (1990).
 - 31) Jackson, B., Mendelsohn, F.O.A. and Johnston, C.I.: Angiotensin-converting enzyme inhibition: Prospects for the future. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **18**: S4-S8 (1991).
 - 32) Mehta, J.L., Nicolini, F.A. and Lawson, D.L.: Sulfhydryl group in angiotensin converting enzyme inhibitors and superoxide radical formation. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **16**: 847-849 (1990).
 - 33) Kurkreija, R.C., Kontos, H.A. and Hess, M.L.: Captopril and enalapril do not scavenge the superoxide anion. *Am. J. Cardiol.*, **65**: 24-27 (1990).
 - 34) Ertl, G.: Angiotensin converting enzyme inhibitors and ischemic heart disease. *Europ. Heart J.*, **9**: 716-727 (1988).
 - 35) Fleetwood, G., Boutinet, S., Meier, M. et al.: Involvement of the renin-angiotensin system in ischemic damage and reperfusion arrhythmias in the isolated perfused rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **17**: 351-356 (1991).
 - 36) Schunkert, H., Paul, M., Lorell, B.H. et al.: Converting enzyme gene expression is induced in pressure overload left ventricular hypertrophy. *J. Hypertension*, **8**: 8 (1990).
 - 37) Cushman, D.W., Wang, F.L., Fung W.C. et

- al.: Comparison in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **28**: 115S-131S (1989).
- 38) Bernier, M., Manning, A.S. and Hearse, D.J.: Reperfusion arrhythmias: Dose-related protection by anti-free radical interventions. 1344-1351 (1989).
 - 39) Sheridan, D.J., Penkoske, P.A. and Sobel, B. E.: Alpha adrenergic contributions to dysrhythmias during myocardial ischemia and reperfusion in cats. *J. Clin. Invest.*, **65**: 161-171 (1980).
 - 40) Thandroye, F.T., Worthinton, M.G., Higginson, L. et al.: The effect of alpha- and beta-adrenoceptor antagonist agents on reperfusion ventricular fibrillation and metabolic status in the isolated perfused rat heart. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **1**: 1056-1066 (1983).
 - 41) Dominiak, P., Elfrath, A. and Turck, D.: Biosynthesis of catecholamines and sympathetic outflow in spontaneously hypertensive rats (SHR) after chronic treatment with CE blocking agents. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **10**: S122-S124 (1987).
 - 42) Daly, P., Mettauer, B. et al.: Lack of reflex increase in myocardial sympathetic tone after captopril. *Circulation*, **71**: 317-325 (1985).
 - 43) 侯 燕芝, 門 蒂声, 松井愛子ほか: SHR における Enalapril の血圧効果に対する血中 Nor-epinephrine 変動—Microdialysis 法を用いての連続測定による—, *心臓*, **25**(3): 87-93 (1993).
 - 44) Vinnikova, A.K., Kukreja, R.C. and Hess, M. L.: Singlet oxygen-induced inhibition of cardiac sarcolemmal Na^+K^+ -ATPase. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **24**: 465-470 (1992).