イヌ虚血心における α_1 受容体遮断の不応期ならびに 心筋血流量への影響—— β 受容体遮断との対比——

白井和胤* 田辺晃久* 楠崎 滋* 半田俊之介*

イヌ虚血心で α_1 遮断薬 bunazosin の虚血-正常心筋間, 心内膜-心外膜側心筋間の不応期差, 血流量差を検討し propranolol と比較した. イヌを bunazosin (BN) 群 ($n=11$), propranolol (PR) 群 ($n=12$), 対照 ($n=9$) に分けた. 冠結紮前と後, 薬剤投与後に不応期を S_1 - S_2 法, 血流量を非放射性重元素マイクロスフェア蛍光X線法により測定した. 冠結紮後, 虚血域では心内膜側に比べ心外膜側の不応期短縮が大であった (各群 $p<0.05$). 冠結紮前血流量は心外膜側に比べ心内膜側で多かった. 結紮後, 心内膜側の減少が大で両層間差は縮小した. BN 投与後, 虚血で短縮した心外膜側の不応期は延長, 心内膜側-心外膜側差は縮小した. 正常心筋への影響はなく, 虚血-正常域間不応期差も縮小した. BN は心外膜側より心内膜側血流量を減らし両層間に差を生じた ($p<0.05$) が, 対照も同じ傾向を示した. PR は虚血域, 正常域の不応期を延長した. 虚血域では心内膜側 ($p<0.1$) より心外膜側心筋 ($p<0.01$) の延長が大で, 両層に差を生じた ($p<0.05$). PR は心内膜側, 心外膜側心筋の血流量を減らしたが, 両層に差はなかった.

不応期延長作用は BN は虚血域のみ, PR は虚血, 正常域双方であったことから両剤の不応期延長は別機序と考えた. 虚血域では心外膜側の血流減少が心内膜側に比べ大であることはなかったことから, 両剤の心外膜側優位の不応期延長は血流量減少差より, 両層の電気生理学的反応差にあると考えられた. (心電図 18: No.6, 830~841, 1998)

Key Words

- 心筋虚血
- 不応期
- 心筋血流量
- α_1 および β 受容体遮断
- 心内膜側-心外膜側

* 東海大学医学部内科
(〒 259-1193 神奈川県伊勢原市望星台)

I. はじめに

正常心筋では再分極時間は心内膜側, 心外膜側心筋ともほぼ等しいという報告¹⁾と心外膜側が短縮するとの報告がある^{2),3)}. 冠結紮後早期の虚血心筋では心内膜側心筋より心外膜側心筋で再分極時間の短

Effects of α_1 -and β -adrenoceptor blockade on refractory period and myocardial blood flow during myocardial ischemia.
Kazutane Usui, Teruhisa Tanabe, Shigeru Kusuzaki, Shunnosuke Handa

1997 年 10 月 28 日 原稿受領/1998 年 5 月 21 日 掲載承認

縮^{4),5)}があるのは一致した結論で、伝導遅延や遅延電位出現^{6),7)}も顕著である。この虚血心筋における心内膜-心外膜側心筋間の電気生理学的反応差の誘因として多くの因子が指摘されるが^{8)~11)}、交感神経系機能の差も重要である^{4),12)}。

正常心筋における血流量は心内膜側で多いのはよく知られるが、冠結紮後の虚血心筋における血流量減少は心外膜側より心内膜側心筋で著明^{13)~15)}であるため両層間の差は縮小する。虚血心で、交感神経刺激を行うと冠動脈血流量は減少し心筋虚血はさらに悪化する^{16),17)}。

近年、生体位心の虚血心筋における α_1 遮断薬の心室不整脈抑制作用¹⁸⁾、再分極過程延長作用^{18)~20)}、不応期の虚血-正常域間差の縮小作用²⁰⁾が注目されている。 α_1 遮断薬 prazosin は血圧を冠結紮前と同程度に維持すれば心内膜側心筋血流量を改善するが、血圧調節なしでは心内膜側、心外膜側心筋とも血流量を減少するという²¹⁾。

以上のように、冠結紮後の比較的早期の虚血心筋

における α_1 受容体遮断は電気生理学的特性に影響するが、従来の検討は心外膜側心筋で行われた成績であった。 α_1 受容体遮断を行った心内膜側および心外膜側心筋における電気生理学的特性と血流量との関連は必ずしも明らかにされていない。

本研究の目的は、 α_1 遮断薬 bunazosin を投与したときの虚血域心筋における心内膜側および心外膜側心筋の不応期ならびに血流量の変化を明らかにし、 β 遮断薬 propranolol 投与の及ぼす影響との差を明らかにすることにある。

II. 方 法

1. 実験動物、手術手技

雑種成犬 32 頭(体重 7~17 kg)を用いた。麻酔薬 thiamylal (15 mg/kg 静注)で導入、 α -chloralose (50 mg/kg 静注)で維持した。気管内挿管し人工呼吸 (Harvard model 670) を行った。随時、動脈血 PaO₂, PaCO₂, pH, base excess を測定し、異常があれば 1 回換気量や酸素投与量の増減、重炭酸ナト

図1 A 冠動脈の結紮部と局所心筋電位の記録部

×冠結紮部, ●局所心筋電位記録部

NZ: 正常心筋, IZ: 虚血心筋, D: 対角枝

B 電極模式図

リウム投与で調節した。左総頸動脈には動脈圧測定のための、左外頸静脈には薬剤注入のための、右総頸動脈には後述する重元素標識マイクロスフェアを含む動脈血採血のためのカニユーレを留置した。左第5肋間切開で開胸後、心外膜を切開し、胸壁に縫いつけることで心臓を露出固定した。冠動脈前下行枝の第1と第2対角枝の中樞端起始部を慎重に露出し結紮用バンドを巻き付け結紮用とした。両対角枝末梢部では、側副血行路からの支配域心筋への血流阻止のため、目にみえる細動脈を予め結紮した(図1A)。

心拍数変化による不応期への影響を避けるため洞結節を挫滅後、左心耳に双極電極を縫いつけ、電気ペースピングした(440 ms 間隔)。左心耳には後述するマイクロスフェアを注入するためのポリエチレン製細カニユーレ(3 Fr)を留置した。

電極間距離 5 mm の2本の対で構成されたブランジ双極電極を虚血域、正常域に刺入し、心内膜側と心外膜側心筋の不応期測定に利用した。ブランジ電極は縦方向に3極あり、電極は1 mm 長で電極間距離は3 mm であった。電極の心外膜側記録部は心外膜側に接し、心内膜側記録部は心外膜側から7 mmの部にはじまり1 mmの深さをもった(図1B)。

2. 不応期の測定

不応期はプログラム電気刺激装置(日本光電 Model SEN-3201)を用い S_1S_2 期外刺激法で測定した。電気刺激は幅 2 ms の矩形波で、心室拡張閾値の2倍の電流で刺激した。連続した8個の S_1 刺激(S_1 - S_2 間隔, 300 ms) 後、 S_2 刺激を加え S_1 - S_2 間隔を 2 ms ずつ短縮し、 S_2 による心室反応消失点を求めた。心室反応の消失した点の S_1 - S_2 間隔を不応期とした。不応期の再現性は、この S_1 - S_2 間隔を 6 ms 延長して再び 2 ms ずつ短縮することにより、同じ結果を得て確認した。心電図、血圧は12チャンネルポリグラフ(日本光電 RMP-6000)で記録し、カセットデータ記録器(TEAC, XR-50)に保存した。

3. 局所心筋血流量測定

局所心筋血流量は安定重元素で標識した非放射性

マイクロスフェアを蛍光X線の強度定量法で測定した^{22)~24)}。使用した追跡重元素はブロム(Br-原子番号35)、バリウム(Ba-原子番号56)、ヨウ素(I-原子番号53)で予備としてジルコニウム(Zr-原子番号40)、セリウム(Ce-原子番号58)を用意した。各安定重元素を標識したマイクロスフェア(直径約15 μ m) 溶解液を注入直前十分攪拌し1 ml (マイクロスフェア 2×10^6 個) を左心耳カニユーレを通し10秒間で注入した。さらに、注射筒内のマイクロスフェアを完全に除去するため1 ml の生理的食塩水で2回フラッシュした。リファレンス用の動脈血は右総頸動脈に挿入したカニユーレより Truth 吸引ポンプ(中川誠光堂, Model A-II)で緩徐(3 ml/分)に2分間吸引採取した。

実験終了後、虚血域心筋ならびに正常域心筋の各々心内膜側心筋と心外膜側心筋の電極刺入部心筋を切り出し分離した。各心筋組織片を重量測定後50 ml のプラスチック瓶に入れ、瓶内でさらに小片に刻んだ。2 N 水酸化カリウムで組織を溶解後、濾紙に展開し蛍光X線強度を計測した(Philips PW 1480)。大動脈血からのリファレンス用マイクロスフェアも同様に処理し測定した。

4. 実験プロトコール

冠結紮前、冠結紮15分後、薬剤投与5分後の各期に、心内膜側と心外膜側心筋の不応期を測定し、心筋血流量測定のための手技を行った。心筋血流量測定に使用した重元素標識マイクロスフェアの使用順序は、結紮前 Br, 冠結紮15分後 Ba, 薬剤投与後 I とした。対照($n=9$)では薬剤として生理的食塩水5 ml を静注した。

Bunazosin 投与群(BN 群, $n=11$)では bunazosin 0.1 mg/kg を生理的食塩水で希釈し5 ml とし静注した。propranolol 投与群(PR 群, $n=12$)では薬剤として propranolol 0.2 mg/kg を生理的食塩水で希釈し5 ml とし静注した。bunazosin あるいは propranolol 投与で収縮期血圧が10 mmHg 以下に下降しない場合は各薬剤の効果が不十分と考え各群それぞれさらに bunazosin, propranolol 各

0.1 mg/kg を追加投与した。

5. 統計処理

心筋血流量, 不応期, 血圧値は平均値と標準偏差で示した。各群の不応期, 血流量の経時変化の解析は分散分析 (ANOVA) で行い, 虚血-正常域間, 心内膜側-心外膜側心筋間差は群間比較 t 検定で行った。p<0.05 を有意とした。

III. 結 果

1. 心室頻拍/心室細動の発生

対照 2 頭, BN 群 3 頭, PR 群 2 頭は冠結紮後の不応期測定時に心室頻拍ないし心室細動 (心室頻拍/心室細動) を発生した。全例電氣的除細動により蘇生することができた。対照の 2 頭中 2 頭, BN 群の 3 頭中 1 頭, PR 群の 2 頭中 1 頭は薬剤投与後の不応期測定中にも心室頻拍/心室細動を発生した。PR

群 2 頭は冠結紮後には生じなかったが propranolol 投与後の不応期測定時に初めて心室頻拍/心室細動を発生した。BN 群の 1 頭 (bunazosin 投与後心室頻拍/心室細動発生と同じイヌ) は bunazosin 投与後, 平均血圧は 32 mmHg に低下し, 心内膜側心筋血流量はゼロ水準となった。心室頻拍/心室細動発生のイヌは不応期, 血流量統計解析の対象から除外し, 平均血圧 40 mmHg 未満, 心筋血流量ゼロ水準に下降したイヌは不応期解析の対象から除外した。

2. 心内膜側, 心外膜側心筋の不応期と血流量

冠結紮後の対照群, BN 群, PR 群各々の虚血域の不応期は心内膜側, 心外膜側心筋とも短縮したが, 心外膜側心筋の短縮が大であった (図 2~4)。冠結紮前の心筋血流量は心外膜側に比べ心内膜側心筋に多かった (3 群のイヌを総計すると虚血域, 正常域各 p<0.01) (表 1~3)。冠結紮後, 心外膜側心筋に

図 2 対照における冠結紮前, 冠結紮後, 生理的食塩水投与後の不応期の推移

比べ心内膜側心筋の血流量減少が大きかったため心内膜側-心外膜側心筋間差はなくなった。対照群では虚血で生じた心内膜側，心外膜側心筋の短縮した不

応期は生理的食塩水投与後も短縮したままであった（図2）。冠結紮後減少した虚血域血流量は生理的食塩水投与後さらに減少したが，有意の減少ではなか

表 1 対照における心内膜側，心外膜側心筋の血流量（n=7）

	局所心筋血流量 (ml/min/g)			
	虚血域		正常域	
	心内膜側心筋	心外膜側心筋	心内膜側心筋	心外膜側心筋
冠結紮前	1.06±0.52	0.87±0.30 ^A	1.07±0.60	0.84±0.35
冠結紮後	0.30±0.14	0.31±0.11	1.44±0.75	1.25±0.52
生理的食塩水後	0.23±0.14	0.36±0.17 ^B	1.26±0.42	1.14±0.30

数値は平均値±標準偏差

^A p<0.05, 虚血域心内膜側心筋に対して

^B p<0.01, 虚血域心内膜側心筋に対して

† p<0.01

図 3 bunazosin 投与群 (BN 群) における冠結紮前，冠結紮後，bunazosin 投与後の不応期の推移

った。

しかし、心外膜側に比べ心内膜側心筋の血流量減少が大きく心内膜側-心外膜側心筋間差を生じた ($p<0.01$) (表 1)。BN 群では bunazosin 投与で虚血域の短縮した不応期は冠結紮前の値に回復した。また冠結紮により心内膜側、心外膜側心筋で不応期の変化率に差はあったが、bunazosin 投与後では両層間の不応期差は縮小した (図 3)。正常域の不応期への影響はなかった。そのため心内膜側、心外膜側心筋とも虚血-正常心筋間の不応期差は減少した。図 5 に冠結紮後の bunazosin 投与で心外膜側の不応期延長が大 (図 5 上段)、心内膜側の不応期延長が軽微 (図 5 下段) であったイヌの bunazosin 投与後の体表心電図 (Lead Y) と心内膜側、心外膜側局所電位記録を示す。上、下段の左図はプログラム刺激で心室反応のあった (矢印) 最終 S_1 - S_2 間隔、右図は心室反応の消失した最初の S_1 - S_2 間隔 (不応期) である。不応期は心外膜側心筋 168 ms、心内膜側心筋 150 ms で両層で 18 ms の差が認められた。BN 群では、bunazosin 投与後、虚血域、正常域とも血流量は減少したが、特に正常域では心内膜側、心外膜側心筋とも有意に減少した (各 $p<0.05\sim0.01$)。bunazosin 投与後の虚血域の血流量減少は有意ではなかったが、心外膜に比べ心内膜側心筋で大きかった

ため心内膜側-心外膜側心筋間差を生じた ($p<0.05$) (表 2)。propranolol は正常域の心内膜側、心外膜側心筋両層の不応期を延長した (各 $p<0.01$)。虚血域でも両層の不応期を延長したが、心内膜側心筋の不応期延長は小であった (心外膜側, $p<0.01$; 心内膜側, $p<0.1$) (図 4)。その結果、虚血域の心内膜側-心外膜側心筋間不応期差、心内膜側の虚血-正常域間不応期差が生じた (各 $p<0.05$)。propranolol は正常域、虚血域の心内膜側ならびに心外膜側心筋とも血流量を減少したが有意の減少ではなく、また心内膜側-心外膜側心筋血流量差もなかった (表 3)。

3. 血圧への影響

冠結紮後の平均血圧は BN 群では bunazosin 投与、PR では propranolol 投与で有意に低下した (各 $p<0.01$)。しかし、全実験過程をとおり両群間に有意差はなかった (表 4)。

IV. 考 案

1. 心内膜側、心外膜側心筋間の不応期差と血流量差

冠結紮後短縮した虚血域心外膜側の不応期は α_1 遮断薬 bunazosin 投与により心内膜側心筋とほぼ同値まで、 β 遮断薬 propranolol 投与では心内膜側を凌駕して延長した。その結果、心内膜側-心外膜側

表 2 BN (bunazosin) 群における心内膜側、心外膜側心筋の血流量 (n=8)

	局所心筋血流量(ml/min/g)			
	虚血域		正常域	
	心内膜側心筋	心外膜側心筋	心内膜側心筋	心外膜側心筋
冠結紮前	1.08±0.34	0.91±0.31 ^A	1.01±0.28	0.83±0.23 ^B
冠結紮後	0.34±0.19	0.29±0.15	1.17±0.30	1.09±0.38
Bunazosin投与後	0.16±0.17	0.24±0.23 ^C	0.57±0.42	0.61±0.35

数値は平均値±標準偏差

^A $p<0.01$, 虚血域心内膜側心筋に対して

^B $p<0.01$, 正常域心内膜側心筋に対して

^C $p<0.05$, 虚血域心内膜側心筋に対して

* $p<0.05$ † $p<0.01$

図 4 propranolol 投与群 (PR 群) における冠結紮前, 冠結紮後, propranolol 投与後の不応期の推移

表 3 PR (propranolol) 群における心内膜側, 心外膜側心筋の血流量 (n=8)

	局所心筋血流量 (ml/min/g)			
	虚血域		正常域	
	心内膜側心筋	心外膜側心筋	心内膜側心筋	心外膜側心筋
冠結紮前	0.99 ± 0.30	0.87 ± 0.34 [△]	1.04 ± 0.44	0.87 ± 0.35
冠結紮後	0.35 ± 0.13	0.39 ± 0.13	1.11 ± 0.42	1.02 ± 0.35
Propranolol投与後	0.26 ± 0.39	0.26 ± 0.13	0.57 ± 0.38	0.59 ± 0.32

数値は平均値 ± 標準偏差

[△] p < 0.05, 虚血域心内膜側心筋に対して

† p < 0.01

心筋間不応期差は bunazosin では縮小したが, propranolol で拡大した。血流量は冠結紮前には多かった心内膜側血流量が冠結紮後は心外膜側より大きく

減少し両層ほぼ同値となった。bunazosin 投与では虚血域心内膜側心筋の血流量減少が心外膜側に比べ著明であったため, 心内膜側-心外膜側心筋間血流量

表 4 対照, BN (bunazosin) 群, PR (propranolol) 群における平均血圧 (mmHg)

対照		BN群		PR群	
冠結紮前	118±16	冠結紮前	114±20	冠結紮前	120±22
冠結紮後	114±16	冠結紮後	114±19	冠結紮後	118±21
生理的食塩水 投与後	110±18	Bunazosin 投与後	95±16	Propranolol 投与後	102±20

数値は平均値±標準偏差

† p<0.01

図 5 Bunazosin投与後, 虚血域心外膜側心筋(上段)の不応期が心内膜側心筋の不応期(下段)に比べ著明に延長したイヌの体表心電図(Lead Y)と局所心筋電位の実記録
bunazosin 投与後の不応期は心外膜側心筋で 168 ms(bunazosin 投与前 146 ms), 心内膜側心筋で 150 ms(同, 144 ms)と差を認める。
IZendo: 虚血域心内膜側心筋, IZepi: 虚血域心外膜側心筋, NZendo: 正常域心内膜側心筋, NZepi: 正常域心外膜側心筋

差を生じた。しかし, 対照においても生理的食塩水投与後に心外膜側に比べ心内膜側心筋の血流量減少が大きかったことから, この減少は冠結紮後の虚血域心筋の自然経過と考えられた。この点, propranolol 投与後は心内膜側心筋の血流量減少は少なく, 心内膜側, 心外膜側心筋間の分布差が変わら

なかったことは注目される。

われわれは, 左冠動脈回旋枝の第 1, 第 2 鈍縁枝結紮では, bunazosin は正常心筋の不応期には影響せず, 虚血心における短縮した不応期を延長するため虚血-正常域間不応期差を縮小することを報告した^{20),25)}。本研究では, 前下行枝の対角枝を結紮した

が, bunazosin は同様に虚血-正常域間不応期差を縮小し, さらに虚血心筋の心内膜側-心外膜側心筋間不応期差も縮小した. propranolol は虚血心筋, 正常心筋とも不応期を延長したが, 虚血心筋では特に心外膜側心筋で延長作用が強く, 心内膜側-心外膜側心筋間不応期差を拡大した. 心内膜側では虚血心筋の延長作用が小であったため, 虚血-正常域間不応期差も生じた. 心筋虚血に伴う心室性不整脈の発生を抑止するという観点から急性虚血心における不応期の虚血-正常域間ならびに心内膜側-心外膜側心筋間差の縮小という点で, bunazosin は propranolol に勝ることを示唆する.

正常心筋では血管収縮性は心外膜側で優位なため, スチール減少と相俟って血流量は心内膜側心筋で多いとされる^{26),27)}. しかし, 冠結紮後の虚血心筋における血流量は心外膜側より心内膜側で大きく減少する^{13)~15),28),29)}. ここに, α 遮断薬である phenoxybenzamine を投与すると心内膜側/心外膜側心筋血流量比はさらに低下するという²⁶⁾. phenoxybenzamine は α_1 受容体をほぼ完全に遮断するが α_2 受容体遮断はごく一部とされる³⁰⁾. 虚血心で血圧を維持すれば prazosin 投与では, 心外膜側血流量を変えずに, 心内膜側血流量を増加するが, 血圧調節を行わないと血圧下降に伴って心内膜側, 心外膜側とも血流量は減少するという²¹⁾.

本研究では α_1 遮断薬として bunazosin を使用し, 血圧を維持する操作はしなかったが, 正常心筋では心内膜側, 心外膜側両層血流量を減少した. 虚血域心筋では心外膜側に比べ心内膜側心筋で血流量減少が大きかったが, 対照における生理的食塩水投与後と同程度であったことから, 必ずしも bunazosin による影響とは考えられなかった.

Propranolol は虚血心筋の心外膜側血流量を減らし, 心内膜側血流量を増すが, 心房ペースングで心拍数を冠結紮前と同数に調節すると心内膜側, 心外膜側とも血流量は変化しないとの報告がある¹⁵⁾. 本研究で血圧を一定にするような操作はしなかったが, 心拍数は左心耳ペースングで 440 ms 幅と一定に保

った. その結果, 正常域, 虚血域とも心内膜側, 心外膜側心筋の血流量は減少したが有意ではなく, また虚血域心筋でも対照ないし BN 群とは異なり, 心内膜側心筋の血流量を優先的に減少させるということではなく心外膜側心筋との間に差はなかった. 心外膜側心筋のどちらかの層の血流量を優先的に減少させるということとはなかった.

以上のごとく, bunazosin, propranolol とも心内膜側に比べ心外膜側心筋の血流量をより大きく減少させるということとはなかった. 冠結紮後の虚血域心筋における bunazosin あるいは propranolol の心外膜側の優先的な不応期延長作用は, 心内膜側, 心外膜側心筋の血流量減少差に直接的には依存しないことが示唆される.

2. 不応期が心内膜側と心外膜側で異なる反応を示す要因

正常心筋では isoproterenol は心内膜側より心外膜側心筋の活動電位持続時間ならびに不応期をより著明に短縮するという報告がある¹²⁾. 左側星状神経節切除³¹⁾ないし両側交感神経刺激³²⁾では, 心内膜側および心外膜側心筋の不応期の変化は同様との報告がある. 本成績では propranolol は正常心筋の心内膜側, 心外膜側心筋不応期を延長したが両層に差はなかった. このことは β 受容体遮断は正常心筋では心内膜側, 心外膜側心筋に等しく電気生理学的反応を起こすことを示唆する.

虚血心筋では交感神経系の影響は心内膜側と心外膜側で異なる可能性がある³²⁾. 実際, 冠結紮後の心外膜側心筋の単相性活動電位持続時間の短縮は epinephrine で増大し, propranolol 単独ないし propranolol と phentolamine 併用で軽減するが, epinephrine, propranolol とも心内膜側心筋への影響は軽微という⁴⁾. 冠結紮による虚血域心筋では心内膜側より心外膜側で内因性カテコラミンの分布が増加することが知られ^{9),33)}, 交感神経支配は心内膜側より心外膜側で優先的といわれる¹⁰⁾. 本研究では, propranolol は虚血域心筋の心内膜側より心外膜側で不応期を著明に延長させた. 以上を考えあわせる

と、この機序として心内膜側より心外膜側の β 受容体遮断が強いことが示唆される。

ATP 感受性 K チャネルは心筋虚血で活性化し、K イオンを細胞外に流出し活動電位持続時間を短縮する。その感受性は心内膜側より心外膜側心筋で強いという⁴⁾。ATP 感受性チャネル遮断薬はこの虚血心筋の活動電位持続時間の短縮を抑制するが正常心筋には作用しない³⁵⁾。本研究では、bunazosin は虚血心筋の不応期の短縮を抑制したが、正常心筋の不応期には何ら影響しなかった。最近、 α 遮断薬 phentolamine はウサギ心室筋の ATP 感受性チャネルを遮断するとの報告がある³⁶⁾。それゆえ、本研究の結果は α_1 遮断薬 bunazosin が ATP 感受性チャネルに影響することによって虚血心筋の不応期の短縮を抑制したことも示唆する。

以上のごとく、冠結紮後の虚血心筋における不応期は心内膜側、心外膜側心筋とも短縮したが、その短縮度は心外膜側で大きかった。 α_1 遮断薬 bunazosin の不応期に対する影響は正常心筋には見られず虚血域心筋にのみ作用し短縮した不応期を延長し、虚血-正常心筋間不応期差を縮めた。bunazosin による虚血心筋の不応期延長作用は短縮の強い心外膜側心筋で心内膜側に比べ大きかったため、心内膜側-心外膜側間不応期差も縮小した。 β 遮断薬 propranolol は正常心筋、虚血心筋とも不応期を延長した。虚血域心筋の不応期延長作用は心外膜側で大きく、心内膜側で軽度であったため、心内膜側-心外膜側心筋間不応期差、心内膜側の正常-虚血心筋間不応期差を拡大した。以上の結果は、bunazosin と propranolol の心筋の再分極過程に対する作用機序が異なることを示唆する。bunazosin, propranolol とも冠結紮後の虚血域心筋、正常域心筋の血流量を減らした。しかし、血流量減少は bunazosin では心内膜側心筋で大きく、propranolol では心外膜側と心内膜側心筋間で差がなかった。したがって、bunazosin と propranolol の虚血域心筋における心外膜側優位の不応期延長作用は血流量減少度の大きさというより、心内膜側と心外膜側心筋の細胞の電気

生理学的反応の感受性の差が主たる要因であると考えた。

本研究では、急性心筋梗塞を想定した場合の薬剤の虚血域における不応期ないし血流量への影響を念頭においたため冠結紮後に薬剤を注入した。この点、虚血域における薬剤濃度低下と不応期反応との関連が問題となろう。しかし、実際、冠結紮後の虚血域血流量が消失するということではなく約 1/3~1/4 への減少であった。

Wilber ら¹⁹⁾は prazosin 0.1 mg/kg の投与量は α_1 受容体刺激に対し血压反応の near maximal inhibition を生じ、イヌ急性実験では同用量で平均血压は約 7 mmHg 下降したと報告した。われわれは bunazosin を用いたが、平均血压が 7~12 mmHg 下降²⁰⁾、今回の成績では収縮期血压は約 20 mmHg 下降したことから彼らと同等あるいはそれ以上に α_1 受容体に反応したと考える。彼らは冠結紮前に prazosin を投与し、10 分毎に虚血域の不応期を測定したが、対照では約 30 %の不応期短縮に対し、prazosin 投与群では約 9 %の短縮に止まったことから prazosin は虚血心筋の不応期短縮を抑制すると結論した。本研究では対照は平均 11.6 %の不応期短縮であり、彼らに比べ短縮度が小であったがこれは薬剤の虚血域組織濃度が少なかったことを示唆する。冠結紮前と後の薬剤投与が心筋組織の不応期に与える差についてはさらに検討が必要である。

本研究成績の要旨は第 58 回日本循環器学会学術集会で発表した。

謝辞

本研究を行うにあたり、生理科学教室の盛 英三助教授、篠崎芳郎助手ならびに共同利用生理学研究室の方々には多大な御指導、御協力を賜りましたことを深く深謝致します。

〔文 献〕

- 1) Van Dam RT, Durrer D : Experimental study on the intramural distribution of the excitability cycle and on the form of the epicardial T wave in the dog heart in situ. *Am Heart J* 61 : 537, 1961
- 2) Reynolds EW, Vanderark CR : An experimental study on the origin of T-waves based on determination of effective refractory period from epicardial and endocardial aspects of the ventricle. *Circ Res* 7 : 943, 1959
- 3) Burgess MJ, Green LS, Millar K, Wyatt R, Abildskov JA : The sequence of normal ventricular recovery. *Am Heart J* 84 : 660, 1972
- 4) Taggart P, Sutton PM, Spear DW, Drake HF, Swanton RH, Emanuel RW : Simultaneous endocardial and epicardial monophasic action potential recordings during brief periods of coronary artery ligation in the dog : influence of adrenaline, beta blockade and alpha blockade. *Cardiovasc Res* 22 : 900, 1988
- 5) Kimura S, Bassett AL, Kohya T, Kozlovskis P, Myerburg RJ : Simultaneous recording of action potentials from endocardium and epicardium during ischemia in the isolated cat ventricle : relation of temporal electrophysiologic heterogeneities to arrhythmia. *Circulation* 74 : 401, 1986
- 6) Horn H, Field LE, Dack S, Master AM : Acute coronary insufficiency. pathological and physiological aspects. Analysis of twenty-five cases of subendocardial necrosis. *Am Heart J* 40 : 63, 1950
- 7) Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB : The wavefront phenomenon of ischemic cell death : myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion. *Circulation* 56 : 786, 1977
- 8) Rivas F, Cobb FR, Bache RJ, Greenfield JC : Relationship between blood flow to ischemic regions and extent of myocardial infarction : Serial measurement of blood flow to ischemic region in dogs. *Circ Res* 38 : 439, 1976
- 9) Ceremuzynski L, Staszewska-Barczak L, Herbaczynska-Cedro K : Cardiac rhythm disturbance and the release of catecholamines after coronary occlusion in dogs. *Cardiovasc Res* 3 : 190, 1969
- 10) Dahlstrom A, Fuxe F, Mya-Tu M, Zetterstrom BEM : Observations on adrenergic innervation of the dog heart. *Am J Physiol* 209 : 689, 1965
- 11) Litovsky SH, Antzelevitch C : Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 62 : 116, 1988
- 12) Litovsky SH, Antzelevitch C : Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res* 67 : 615, 1990
- 13) Becker LC, Fortuin MJ, Pitt B : Effect of ischemia and anti-anginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ Res* 28 : 269, 1971
- 14) Melby K, Bache RJ : Effect of selective beta-adrenergic blockade and stimulation on regional myocardial blood flow following acute coronary artery occlusion in the awake dog. *Cardiovasc Res* 14 : 192, 1980
- 15) Thuillez C, Berdeaux A, Bonhenry C, Duhaze P, Giudicelli JF : Effects of propranolol on regional myocardial blood flow and function during severe coronary stenosis in dogs. *Eur J Pharmacol* 92 : 171, 1983
- 16) Buffington CW, Feigl EO : Adrenergic coronary vasoconstriction in the presence of coronary stenosis in dogs. *Circ Res* 48 : 416, 1981
- 17) Heusch G, Deussen A : The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in dogs. *Circ Res* 53 : 8, 1983
- 18) Sheridan DJ, Culling W : Electrophysiological effects of α -adrenoceptor stimulation in normal and ischemic myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol* 7 (suppl 5) : S55, 1985
- 19) Wilber DJ, Lynch JJ, Lucchesi BR : Electrophysiologic effects of prazosin during acute myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol* 127 : 157, 1985
- 20) Tanabe T, Takahashi K, Usui K, Kitada M, Mori H : Effects of bunazosin, a selective α 1-blocking agent, and propranolol used alone and in combination on canine ventricular refractoriness and its dispersion during myocardial ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 : 600, 1993
- 21) Guth BD, Miura T, Thaulow E, Heusch G, Ross JJr : Alpha 1 - adrenergic blockade reduces exercise-induced regional myocardial ischemia in dogs. *Basic Res Cardiol* 88 : 282, 1993
- 22) Morita Y, Hosier KE, Lorenz V, Kaufman L, Mori H, Hoffman JIE : A low background X-ray fluorescence system for microsphere quantitation. *IEEE Trans Nucl Sci* 35 : 691, 1988
- 23) Morita Y, Payne BD, Aldea GS, McWatters C, Hussein W, Mori H, Hoffman JIE, Kaufman L : Local blood flow measured by fluorescence excitation of nonradioactive microspheres. *Am J Physiol* 258 (Heart Circ Physiol 27) : H1573, 1990

- 24) Mori H, Hoffman JIE : Regional blood flow measured with non-radioactive microsphere by X-ray fluorescence spectrometry. In *Recent Advances in Coronary Circulation*. Eds. by Maruyama Y, Kajiya F, Hoffman JIE and Spaan, JAE. Springer Verlag Tokyo, pp17, 1993
- 25) Tanabe T, Takahashi K, Kitada M, Yoshioka K, Handa S, Mori H : Effect of sympathetic stimulation, with and without previous α_1 and β adrenoceptor blockade, on refractoriness dispersion in canine heart. *Cardiovasc Res* 28 : 1787, 1994
- 26) Nathan HJ, Feigle EO : Adrenergic vasoconstriction lessens transmural steal during coronary hypoperfusion. *Am J Physiol* 250 : H645, 1986
- 27) Chilian WM, Ackell PH : Transmural differences in sympathetic coronary constriction during exercise in the presence of coronary stenosis. *Circ Res* 62 : 216, 1988
- 28) Gallagher KP, Stirling MC, Choy M, Szpunar CA, Gerren RA, Botham MJ, Lemmer JH : Dissociation between epicardial and transmural function during acute myocardial ischemia. *Circulation* 71 : 1279, 1985
- 29) Heyndrickx GR, Baig H, Nellens P, Leusen I, Fishbein MC, Vatner SF : Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusions. *Am J Physiol* 234 : H653, 1978
- 30) Heusch G : Alpha-adrenergic mechanisms in myocardial ischemia. *Circulation* 81 : 1, 1990
- 31) Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA : Functional distribution of right and left stellate innervation of the ventricle. *Circ Res* 18 : 416, 1966
- 32) Martins JB, Zipes DP : Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 46 : 100, 1980
- 33) Karlsberg RP, Penkoske PA, Cryer PE, Corr PB, Roberts R : Rapid activation of the sympathetic nervous system following coronary artery occlusion : relationship to infarct size, site and hemodynamic impact. *Cardiovasc Res* 13 : 523, 1979
- 34) Furukawa T, Kimura S, Furukawa N, Bassett AL, Myerburg RJ. Role of cardiac ATP-regulated potassium channels in differential responses of endocardial and epicardial cells to ischemia. *Circ Res* 68 : 1693, 1991
- 35) Billman GE. Role of ATP sensitive potassium channel in extracellular potassium accumulation and cardiac arrhythmias during myocardial ischemia. *Cardiovasc Res* 28 : 752, 1994
- 36) Wilde AAM, Veldkamp MW, van Ginneken ACG, Opthof T : Phentolamine blocks ATP sensitive potassium channels in cardiac ventricular cells. *Cardiovasc Res* 28 : 847, 1994