症 例

抗カルシウム剤と Blood Potassium Cardioplegia による心筋保護法

信州大学第2外科教室（主任：飯田 太教授）

森 本 雅 巳 志 田 寛 井之川 孝 一
津 金 次 郎 杠 英 樹MYOCARDIAL PROTECTION BY CALCIUM ANTAGONIST (DILAZEP)
AND BLOOD POTASSIUM CARDIOPLEGIAMasami MORIMOTO, Hiroshi SHIDA, Koichi INOKAWA,
Jiro TSUGANE and Hideki YUZURIHAThe Second Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Futoshi Iida)

優れた心筋保護法とは大動脈遮断中、良好な心筋保護を行うとともに血流再開時の Reperfusion Injury を防止することであろう。この観点より心筋保護についての実験が行われ、その実験成績から現在われわれが施行している独自の心筋保護法が考案された。今回この実験の概略と本心筋保護法を施行した開心術例について臨床的検討を加えたのでその成績を報告する。実験：雑種成犬の摘出左室心筋灌流標本について、①薬物の冠動脈注入による myocardial contractility および心筋内カルシウム含有の測定、②阻血前後の isometric tension を比較し、その % recovery rate を心機能回復の指標とする実験で、各種薬物を注入し、心筋保護効果を判定する方法において、① Dilazep が抗カルシウム作用を示し、② Dilazep 前処置に Young 液を冠灌流することが、ほかの薬物と比較して心筋保護効果が有意に認められた。臨床的検討：実験より次の心筋保護法を臨床に応用した。方法：Dilazep (300mg/日) を約10日間経口投与し、大動脈遮断後 Young 液による急速心停止および ice slush による心表面冷却を行う。次に Blood Potassium Cardioplegia 液 (10% マルトース液200ml + ヘパリン血200ml, K 28.5mEq/L) 5ml/kg を冷却して間歇的 (30分毎) に落差冠灌流を行う方法である。対象：後天性心疾患34例、先天性心疾患14例など計49例。これらの症例につき、手術成績、CPK-MB の変動、左心室機能の推移などを検討し、ほぼ満足すべき成績を得た。すなわち、抗カルシウム剤 (Dilazep) と Blood Potassium Cardioplegia による心筋保護法は臨床的に満足されるものと考えられる。

I. 緒 言

開心術中、大動脈遮断時の心筋保護法は Shumway ら¹⁾の報告以来、多数の方法、成果などが発表されている。われわれも、従来より心表面冷却を基本にして、Young 液による心停止を併用する方法および冷却血液による間歇的冠灌流を併用する方法を行ってきた。

その後、実験で各種薬物の心筋保護効果を検討したところ、特に Dilazep に心筋保護効果のあることが認められ、また Dilazep が抗カルシウム作用を有することより、最近はわれわれ独自の方法、すなわち、術前に Dilazep の経口投与を行い、Young 液による心停止および心表面冷却、これらに間歇的 Blood Potassium

Cardioplegia を追加する心筋保護法を行っている。今回、実験成績とともに本法を施行した開心術症例について臨床的検討を行ったので報告する。

II. 実験的検討

実験方法および実験成績の詳細は既に Shida ら²⁾により報告されているが、実験方法は図 1 のごとく、Chiba³⁾の方法に従った雑種成犬の摘出左室心筋冠灌流標本を用い、薬物を冠状動脈に注入して myocardial contractility におよぼす効果をみるもので、心筋阻血前後の isometric tension を比較し、その % recovery rate を心機能回復の指標とする実験を行った。薬物の心筋保護効果および抗カルシウム作用について検討した。

a) 各種薬物の心筋保護効果について

図 2 のⅢ—Ⅶのごとき各種薬物を冠状動脈へ直接、注入灌流し、37℃の心筋温で45分の阻血を行った。Ⅰ群は対照で、37℃の心筋温で45分の阻血、Ⅱ群は心筋冷却群で薬物は注入せず、30℃の心筋温で45分の阻血を行った。Ⅶ群の Dilazep (0.3mg/15ml 生食) は心筋冷却30℃と同様の心筋保護効果を示した。

b) Dilazep 前処置の心筋保護効果について。

Support 犬に Dilazep (0.3mg/kg) を静脈投与し、心筋温37℃で、45分の阻血を行ったところ % recovery rate は対照と比較して有意の低下を示したが、Dilazep を同量静注後15分に Young 液を 2 分間灌流し、心筋温37℃で45分の阻血を行った方法では %R は有意の増加が認められた (図 2 Ⅷ)。

図 1

図 2

図 3

c) Dilazep の抗カルシウム作用について

図 3 に示すごとく、37℃の心筋温で、45分阻血前後の心筋内カルシウム含有を測定した。対照はⅠ群で、心筋内カルシウム含有は再灌流後有意に増加したが、Ⅷ群では心筋内カルシウム含有には有意の変動は認められなかった。また、Dilazep の myocardial contractility に及ぼす効果を検討したところ、Dilazep を冠状動脈に注入すると、isometric tension は約50%に減少し、前値に復するの約20分を要した。

以上から Dilazep は抗カルシウム作用を有し、それ

Components

Blood (heparinized)	200ml
10% Maltose	200ml
KCl	10mEq
7% NaHCO ₃	30ml

pH : 7.8 Osmorality : 420 mOsm/L
 Na : 113 mEq/L Ca : 1.30 mEq/L
 K : 28.5 mEq/L Ht : 20%

Method

Drip coronary perfusion

Flow rate : 200ml/5min

Intermittence : Interval
of 30min

Cooling : ca. 10°C

図 4

単独でも心筋保護効果を示すが、これを前処置した場合には Young 液を併用することにより心筋保護効果を示すことが明らかとなった。

III. 臨床的検討

a) 心筋保護法

[1]の実験成績より、次の心筋保護法を開心術に施行した。すなわち、①術前に Dilazep (300mg/日) の経口投与を約10日間行う。②大動脈遮断後 Young 液 (pH 7.8) を冠灌流し、急速心停止を行う。③ ice slush による心表面冷却を大動脈遮断中行う。④ Blood Potassium Cardioplegia (BPC) を間歇的に冠灌流する。その組成はヘパリン血 (200ml) を10%マルトース液 (200ml) で希釈したもので、これにカリウム10mEq を加え、pH 7.8に調整し、浸透圧は420mOsm/L 前後とした。この溶液中の電解質などは図4のごとくである。冠灌流方法は落差による30分毎の間歇的灌流である。

b) 対象および方法

本法を施行した開心術症例は大動脈弁置換術12例、僧帽弁置換術16例、僧帽弁交連切開術6例、先天性心疾患14例および左房粘液腫1例、計49例である。各術式の大動脈遮断時間 (平均時間) は表1のごとくである。なお、大動脈遮断時間60分未満は11例、120分未満29例、180分未満9例で、最長遮断時間は155分である。これらの症例について手術成績、creatinin phospho-

表 1

Procedure	No. of cases	Aortic cross-clamp time (min.)
AVR+ OMC MVP	12	87~155 (mean 120.9)
MVR+ TAP AVP	16	67~136 (89.4)
OMC (MVP)	6	45~112 (74.2)
Repair of C.H.D	14	35~146 (67.4)
Excision of myxoma	1	73
Total	49	

kinase (CPK) および CPK-MB の変動、左心室機能の推移および本法とほかの心筋保護法との成績の比較などを検討した。CPK はジアセチル・オルチノール法、CPK-MB はカラム法で測定した。検査時点は手術直前、術後3時間、術後24時間および術後48時間である。左心室機能は手術直前および大動脈遮断解除後2時間に日本光電製微分演算ユニット (EQ-600) を用いて、maximum contractile element velocity (Vpm) および max dp/dt を測定した。

c) 成績

(1) 手術成績

本法を施行した開心術症例49例の術中、術後の成績を述べると、心筋温は $15.7 \pm 3.7^\circ\text{C}$ 、大動脈遮断後すなわち開心術終了後の部分体外循環 (補助循環) 時間は 26.7 ± 8.4 分、電気的除細動の非施行例あるいは1回施行例は31例 (63%) であった。開心術終了後、少量あるいは短時間でも inotropic agents を投与した症例は18例 (36%) であった。本法に起因する不整脈の発生、体外循環離脱不能例は認められず、いわゆる Reperfusion injury を示したと思われる症例はない。死亡は3例に認められたが、本法による心筋保護法を原因としないものである。

(2) CPK および CPK-MB の変動

表2に示した時点で測定し、それぞれの変動をみると、CPK は術後24時間で最高値を示すが、CPK-MB は術後3時間で有意 ($p < 0.001$) の最高値を示し、術後48時間には正常に復した。

(3) 左心室機能の推移

術前および術直後の Vpm, max dp/dt を測定して、本法の心筋保護効果を検討した。対象を大動脈遮断時間の60分未満と60分以上に分けてみると、術前・術直後の Vpm, max dp/dt は表3に示すごとく、二群とも

表 2 Changes in Serum CPK and CPK-MB

	pre-op.	postop. 3 hrs	24 hrs	48 hrs
CPK (mIU)	174 ± 157	1280 ± 645	1613 ± 996	1268 ± 881
CPK-MB (%)	4.1 ± 2.6	10.4 ± 4.5	6.9 ± 4.7	4.1 ± 2.3

表 3 Left ventricular Function

Period of aortic clamp.	Vpm (sec ⁻¹)		max dp/dt (200mmHg/sec)	
	Preop.	Postop.	Preop.	Postop.
under 60 min.	2.9 ± 0.8	2.7 ± 0.5*	1600 ± 600	1660 ± 450*
over 60 min.	2.5 ± 0.9	2.1 ± 0.6*	1420 ± 320	1320 ± 460*

* : No Difference between Prop. and Postop. Values.

表 4 Results

Group	No. of Cases	Cross-clamp time (min)	Myocardial temperature (°C)	Rectal temperature (°C)	Duration of partial perfusion (min)	Cases of inotropic support	Death
I	12	121 ± 21	15.6 ± 3.6	24.4 ± 1.3	32 ± 6	7 (58%)	1
II	8	95 ± 17	21.0	28.3 ± 1.0	32 ± 9	1 (12.5%)	0
III	10	149 ± 46	19.0 ± 2.3	27.5 ± 1.6	36 ± 15	7 (70%)	1

に有意の推移は認められない。すなわち、本法は心筋保護効果のあることを示している。

(4) 本法とほかの心筋保護法との比較

本法 = I 群(12例), Young 液による急速心停止と心表面冷却法 = II 群 (8 例) およびポンプによる間歇的(30分毎)な 5 ~ 10 分間の冷却回路血液冠灌流法 = III 群(10例)の方法で施行した主として大動脈弁置換術(I 群には連合弁疾患 5 例, III 群には連合弁疾患 5 例および Bentall 手術 2 例を含む)を対象とした。対象に差があると考えられ、明確な比較は困難と思われるが、表 4 のごとき結果を得た。すなわち、I 群では III 群に比較して良好な成績が得られている。

IV. 考 察

近年、大動脈遮断時の心筋保護法に関する実験的ならびに臨床的研究が多方面より数多く行われている。著者の一人志田らは心筋保護法の実験的研究において、心筋に影響する諸因子の集結された結果が心機能であるとして、左心室機能を検討した。その評価として、左心室心筋の myocardial contractility の測定を、Chiba³⁾の実験方法を用いて行った。この方法は心筋保護効果の評価判定には充分に用いられるものとされて

いる²⁾。最近の心筋保護法は心冷却とともに薬物を冠灌流する方法が主として行われていることより、各種薬物の心筋保護効果が検討された。実験に供された薬物中、Dilazep に心筋保護効果があることが示され、実験 (b) の方法で最も著明にその効果が認められた。虚血心筋に血流を再開した後、心筋損傷の出血がみられること⁴⁾⁵⁾があり、いわゆる Reperfusion injury と呼ばれている。この心筋損傷の発生にはカルシウムイオンが細胞内に異常蓄積していることが前提とされている⁶⁾、この点から reperfusion injury 防止には抗カルシウム剤が有効とされている⁷⁾。Dilazep は実験 (c) において抗カルシウム作用を有することが認められた。すなわち、Reperfusion injury 防止の面からも Dilazep は有効と考えられる。

Dilazep(1, 4-Bis-[3-(3, 4, 5, -trimethoxy benzoyloxy)-propyl]-perhydro-1, 4-diazepine) は西独アスター社により開発された冠拡張剤⁸⁾で、その作用機序としては血圧および心拍に影響を与えず、adenosine 増強作用により冠血流量を増加させることが確認されている。また、阻血心筋に対する ATP ならびに CP 蓄積作用などが判明しているが、本実験においても抗カ

ルシウム作用があることが認められた。

この実験成績より臨床に応用出来る心筋保護法を考案した。この方法について若干の説明を加えたい。はじめに、Dilazep の経口投与による前処置であるが、現在 Dilazep の剤形が臨床では錠剤のみであるため、経口投与としなければならなかった。この方法は実験とは異なるものであり、また Dilazep の経口投与による実験成績は得られていないが、Dilazep の静注の前処置と同じ効果と考え、やむを得ず行っている。今後、経静脈投与が可能となれば実験方法に従って行う方針である。心冷却の阻血に対する保護効果は Shumway ら¹¹⁾の報告以来広く認められている。その後、種々の cardioplegic agents が研究され、それらの効果が立証されているが、これらを臨床応用するに際しては、心冷却あるいは全身低体温などの併用が行われ、安全性を加えることが必要と考えられ、当然、われわれも局所および全身の冷却を行っている。Nelson ら⁹⁾も心冷却および心筋保護液の単独施行よりも両者の併用が心筋保護作用が認められたと述べている。

カリウムによる心停止は 1955 年 Melrose ら¹⁰⁾により無血静止野を得るため、また空気塞栓防止のため、心臓手術に使用されたが、Young¹¹⁾は 0.5% Potassium, 2.47% Magnesium sulfate および Prostigmine よりなる液を心筋保護のために応用した。本実験成績においては Young 液は 37°C 常温下では対照と比較して心筋保護効果は認められなかった。しかし、Young 液による急速心停止は心冷却の併用により心筋高エネルギー磷酸化合物の温存および酸性代謝産物の抑制などが助長されるものと考えられる。本実験では阻血時間を 45 分として行われている。臨床においては 45 分以上の大動脈遮断を要する症例では追加の心筋保護が必要と考えられた。このことよりカリウムを主体とした組成の保護液および落差冠灌流による間歇的心筋保護法を考案した。この追加心筋保護法は実験成績により定めたものではないが、GIK 液が本実験においては心筋保護効果の認められなかったことから 10% マルトース法が用いられた。一般にグルコースの阻血心筋に対する作用は不明のようであるが、マルトースは等量でグルコースの 2 倍のカロリーを有し、インスリンを必要とせず細胞内に入り、グルコースとなって代謝されることから保護液の溶液とした。

心筋保護に対する cardioplegia の伝達手段として血液を用いたのは Melrose ら¹⁰⁾が初めてであるが、最近では、BPC が阻血心停止あるいは連続冠灌流よりも

心筋保護に有効である²¹³⁾また BPC は crystalloid potassium cardioplegia よりも心筋保護に優れている¹⁴⁾などとされていることより、われわれの心筋保護液を作製した。この組成は Follette ら¹²⁾のものと比較してみると、カリウム、ヘマトクリット値および pH においては、ほぼ同じであるが、浸透圧およびカルシウムはわれわれの BPC では高値を示している。方法は臨床に用いられるには簡便であることが要求される。BPC では血液供給源としてわれわれの方法および体外循環回路より導く方法があり、保護液灌流方法には落差によるものおよびポンプを用いて行うものがあるが、われわれは最も簡便と思われるバック採血したヘパリン血を基にした BPC の落差による灌流法を採用した。間歇的灌流法は Takamoto ら¹⁴⁾の報告にもみられるが、心筋保護には有効な方法とされている。

本法を施行した開心術の成績はほぼ満足すべきものと考えられる。すなわち、手術成績については、死亡は 3 例に認められたが、これらは大動脈弁置換術後の溶血による腎不全の 1 例、ほかの 2 例は僧帽弁置換術後および心房中隔欠損症術後の肺合併症によるものであり、本法施行を因としてはなかった。また、CPK-MB の変動については一般に術後 3 時間に最高値を示すようであり⁵⁾、その値もほぼわれわれの成績に近似しており、特に本法の成績が劣っているとは考えられない。つぎに、左心室機能の推移であるが、Vpm, max dp/dt の正常値はそれぞれ 4.5sec⁻¹以上、平均 1000mmHg·sec⁻¹とされている。われわれの成績では、Vpm 値は術前値において低値を示しているが、これは測定方法に問題があると考えられる。しかし、Vpm は心筋保護効果の評価に用いられてよい測定値¹⁶⁾であるので、Vpm において有意の推移が認められなかったことは、本法が有効な心筋保護法であるといえるであろう。現在までわれわれは心筋保護法として本法を含めて 4 方法を行った。そのうちの持続冠灌流法は症例が少ないので除き、残り 3 方法での心筋保護法の成績を特に大動脈弁置換術について検討した。本法の成績は Shumway の方法のそれと同じごとくであるが、症例に差があると考えられるので、これらの成績の比較は参考程度にとどめたい。今後も本法施行による開心術を行い、さらに検討を加える方針である。

V. 結 語

(1) 実験により Dilazep が抗カルシウム作用を示すとともに Dilazep 前投与に Young 液灌流を併用することにより心筋保護効果が認められた。

(2) 抗カルシウム剤 Diladep の術前経口投与, Young 液による心停止および心表面冷却を行い, Blood Potassium Cardioplegia の間歇的冠灌流を追加する心筋保護法は臨床面でもほぼ満足すべき成績を得た。

文 献

- 1) Shumway, N.E. and Lower, R.R.: Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. *Surg. Forum*, 10: 563, 1960.
- 2) Shida, H., Kobayashi, M. and Chiba, S.: Effect of dilazep on myocardial contractility following acute ischemia and reperfusion in isolated blood-perfused canine left ventricular muscle. *Jpn. Heart J.*, 22: 665, 1981.
- 3) Chiba, S.: Effect of verapamil on frequency-force relationship in isolated dog left ventricular muscle. *Jpn. J. Pharmacol.*, 27: 175, 1977.
- 4) Lang, T.W., Corday, E., Gold, H., et al.: Consequences of reperfusion after coronary occlusion. Effects on hemodynamic and regional myocardial metabolic function. *Am. J. Cardiol.*, 33: 69, 1974.
- 5) Lie, J.T., Lawrie, G.M., Morris, G.C. Jr., ET AL.: Hemorrhagic myocardial infarction associated with aortocoronary bypass revascularization. *Am. Heart J.*, 96: 295, 1978.
- 6) Jennings, R.B. and Ganote, C.E.: Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circulat. Res.*, 35(Suppl. 3): 156, 1974.
- 7) Clark, R.E., Ferguson, T.B., West, P.N., et al.: Pharmacological preservation of the ischemic heart. *Ann. Thorac. Surg.*, 24: 307, 1977.
- 8) Lenke, D., Brock, N. and Zechel, H.J.: Zur Pharmakologie von 1,4-Bis- [3-(3,4,5-trimethoxy benzoyl-oxy)-propyl] -perhydro-1,4-diazepine (Dilazep I.N.N.), einer neuen Koronaraktiven Substanz. *Arzneim-Forsch.*, 22: 639, 1972.
- 9) Nelson, R.L., Goldstein, S.M., McConnell, D.H., et al.: Improved myocardial performance after aortic cross clamping by combining pharmacologic arrest with topical hypothermia. *Circulation*, 54(Suppl. 3): III-11, 1976.
- 10) Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H., et al.: Elective cardiac arrest. *Lancet*, II: 21, 1955.
- 11) Young, W.G. Jr., Sealy, W.C., Brown, I.W. Jr., ET AL.: A method for controlled cardiac arrest as an adjunct to open-heart surgery. *J. Thorac. Surg.*, 32: 604, 1956.
- 12) Follette, D.M., Steed, D.L., Foglia, R., et al.: Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 58 (Suppl. 1): I-200, 1978.
- 13) Follette, D.M., Mulder, D.G., Maloney, J.V. Jr., et al.: Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. Experimental and clinical study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 76: 604, 1978.
- 14) Takamoto, S., Levine, F.H., LaRaia, P.J., et al.: Comparison of single-dose and multiple-dose crystalloid and blood potassium cardioplegia during prolonged hypothermic aortic occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79: 19, 1980.
- 15) 小林裕夫, 宮内好正, 中川康次他: 心筋保護を用いた体外循環不開心術後の血清酵素変動について, *Cardioplegia*, 4: 173, 1980.
- 16) Behrendt, D.M., Kirsh, M.M., Jochim, K.E., et al.: Effects of cardioplegic solution on human contractile element velocity. *Ann. Thorac. Surg.*, 26: 499, 1978.