

心筋内カテコラミンに関する研究

—急性心筋虚血・再灌流時の心行動態, 血中および組織内カテコラミン—

奈良県立医科大学第1内科学教室

神元章雄

A STUDY ON CATECHOLAMINE STORES IN HEART —CHANGES IN HEMODYNAMICS, PLASMA CATECHOLAMINE CONCENTRATIONS AND CATECHOLAMINE STORES IN THE CANINE HEART DURING EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA AND REPERFUSION—

AKIO KAMIMOTO

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 30, 1992

Summary: A study was performed on anesthetized dogs to investigate the changes in hemodynamics, plasma catecholamine concentrations and catecholamine stores in the heart muscle during experimental acute myocardial ischemia and reperfusion.

Ligation of the left anterior descending coronary artery produced a decrease in cardiac output(CO) and rises in pulmonary artery pressure(PAP), pulmonary capillary wedge pressure(PCWP) and right atrial pressure(RAP). Obstruction and reperfusion of the coronary artery did not alter mean aortic blood pressure(ABP) or heart rate(HR) in the course of the experiment. Catecholamine stores in the heart muscle were significantly lower in the ischemic zone than in the non-ischemic zone of the reperfused and non-reperfused heart. Marked increases in noradrenaline and adrenaline concentrations in aortic and coronary sinus blood after ligation were observed, with the degree of increase in noradrenaline concentration higher in coronary sinus blood than in aortic blood. The elevated noradrenaline and adrenaline concentrations in coronary sinus blood persisted after reperfusion, while noradrenaline and adrenaline concentrations in the aortic blood tended to decline to the original levels.

The decline in catecholamine stores in the ischemic tissue is suspected to be due mainly to degeneration of the sympathetic nerve fibers distributed in the heart muscle. This release of catecholamines from the nerve fibers may account for the increase of catecholamines in coronary sinus blood and hemodynamic changes.

Index Terms

acute myocardial ischemia, catecholamine stores in heart, plasma catecholamine concentration, reperfusion

結 言

急性心筋梗塞に対する治療として血栓溶解薬の冠動脈内投与(PTCR)や組織プラスミノゲンアクチベータの静脈内投与が普及したことによって、梗塞発症後比較的短時間で冠動脈が再開通する症例が多くなり、狭心症と心筋梗塞といった従来の分類だけでは十分に病態を説明できなくなってきている。また組織内カテコラミンは血中カテコラミンと同様に血行動態の調節に深く関与しているとされており¹¹⁻¹³⁾、とくに急性心筋虚血や一旦閉塞した冠動脈が再開通した際においては血中のみならず組織内のカテコラミンが心行動態に多大な影響をおよぼすとされている¹⁵⁾。心筋梗塞後の心行動態や血中カテコラミンおよび交感神経受容体に関する報告は多いが⁹⁻¹³⁾、心筋細胞が完全な壊死にならない程度の時間の血流遮断による心筋虚血時の心筋組織内カテコラミン、血中カテコラミンと心行動態の関係については未だ不明の点が多い。そこで著者は、この点を解明するために雑種成犬について急性心筋虚血および冠動脈の再開通が心行動態、血中カテコラミンおよび心筋組織内カテコラミンにおよぼす影響を実験的に検討した。

実 験 方 法

1. 実験動物および実験方法

(1) 実験動物および実験群

1) 実験動物

体重 8-12 kg (平均 10 kg) の健康な雑種成熟イヌ 20 頭を 3 群に分け、A 実験、B 実験および C 実験を実施した。

2) 実験群

A 実験群(対照実験; 6 頭): 健康な雑種成熟イヌについて心拍数、大動脈圧、心拍出量、肺動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、心筋組織内カテコラミンおよび血中カテコラミンを測定し対照群とした。

B 実験群(結紮実験; 8 頭): 冠動脈結紮前と結紮後 30 分の時点の心拍数、大動脈圧、心拍出量、肺動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、血中カテコラミンおよび結紮後 30 分で摘出した心臓の組織内カテコラミンを測定した。

C 実験群(再開通実験; 6 頭): 冠動脈結紮前と結紮後 30 分および再開通後 30 分の時点の心拍数、大動脈圧、心拍出量、肺動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、血中カテコラミンおよび再開通後 30 分で摘出した心臓の組織内カテコラミンを測定した。

(2) 麻酔および心行動態測定方法

イヌに pentobarbital sodium 30 mg/kg を腹腔内投

与したのち、気管内チューブを挿管し、レスピレータによる人工呼吸下に大腿動脈から大動脈起始部に大動脈圧測定用カテーテルを、大腿静脈から肺動脈内に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、これらを圧トランスジューサ(三栄測器製 MPU-0.5-290 および LPU-0.1-350)に接続した(Fig. 1)。

(3) 冠動脈結紮方法

冠動脈結紮方法は野中の方法に従い¹⁴⁾、人工呼吸下に左第 4 または 5 肋骨間を開胸し、さらに左第 5 肋骨を 4~5 cm 切除したのち開胸器を用いて十分に胸腔を開いた。ついで心膜に十字切開を加え、左冠動脈前下行枝を起始部より約 1 cm の部位において損傷しないように剝離した。その支配領域である左室前壁の心外膜に心電図電極を装着し、心行動態および心電図所見の安定を待った上で、左冠動脈前下行枝を剝離部位で、5 号の絹糸を使用して結紮した。

2. 測定項目および測定法

(1) 心行動態

心拍数(HR; beats/min): 心電図の連続 3 R-R 間隔の平均値から算出した。

大動脈圧(ABP; mmHg): 大腿動脈から大動脈起始部に挿入したカテーテルを介して記録した圧曲線から平均血圧として求めた。

心拍出量(CO; ml/min・kg): 大腿静脈から挿入した Swan-Ganz カテーテルの先端孔に圧トランスジューサを接続し、圧波形を観察しながらカテーテルを血流指向性に右房と右室を経て肺動脈まで進めた。バルンを拡張して肺動脈に楔入することを確認した後に右房圧、肺動脈圧および肺動脈楔入圧を記録し、心拍出量を熱希釈法により求めた。心拍出量は体重 1 kg あたりの量に換算した。

肺動脈圧(PAP; mmHg): Swan-Ganz カテーテルの先端孔を介して記録した圧曲線から平均血圧として求めた。

右房圧(RAP; cmH₂O): Swan-Ganz カテーテルの側孔を介して記録した圧曲線から平均圧として求めた。

肺動脈楔入圧(PCWP; mmHg): Swan-Ganz カテーテルを楔入させて記録した圧曲線から平均血圧として求めた。

(2) 血中カテコラミン

血中ノルアドレナリン(NAD; pg/ml): 検体の採取は大動脈圧測定用カテーテルからの採血、および冠静脈洞の穿刺による採血によった。測定は Kissinger¹⁵⁾の方法にしたがって、高速液体クロマトグラフィー(ウォータース社製 510 型高圧ポンプ、U 6 K インジェクター、μ

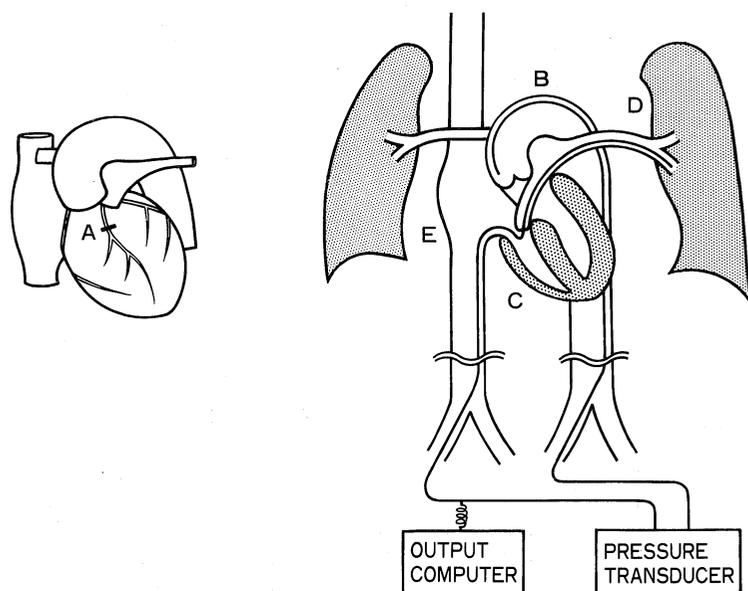


Fig. 1. Schema of the experiment.

A; ligated coronary artery, B; aorta, C; heart, D; lung and E; inferior caval vein.

-Bondapack C₁₈カラム)と電気化学検出器(ウォーターズ社製 460)を用いて測定し、データモジュール(ウォーターズ社製 M 740 データモジュール)により記録・解析した。検体の前処理はアルミナ吸着法¹⁶⁾により行なった。

血中アドレナリン(AD; pg/ml)：血中ノルアドレナリンと同様の方法で測定した。

(3) 心筋組織内カテコラミン

血行動態の測定および採血が終了した時点で飽和塩化カリウムを静脈内投与し、速やかに心臓を摘出した。摘出した心臓については Fig. 2 に示すごとく左心室, 右心室, 心室中隔の壁をそれぞれ心臓の長軸と平行および直角の線で9等分した区域からそれぞれ1 g ずつ, さらに左心房, 右心房から1 gを加えた計29検体について測定した。検体は心室, 心室中隔, 心房のそれぞれから心外膜, 心筋, 心内膜の全層にわたって採取した。試料中のカテコラミンは採取後15分以内は殆ど変化せず, 氷点下60°Cで3カ月まで保存しうることが知られている¹⁷⁾。したがってカテコラミンの変性を防ぐため, 検体は摘出後15分以内に氷点下60°Cで凍結し, 測定まで保存した。組織内カテコラミンの測定については Refshauge¹⁸⁾の方法にしたがった。

ノルアドレナリン(ng/g)：検体採取後3カ月以内に, 氷点下60°Cで凍結した検体を専用容器の周囲を氷で被い, 零度以下を保ちながら1規定硫酸ナトリウム, 0.1規

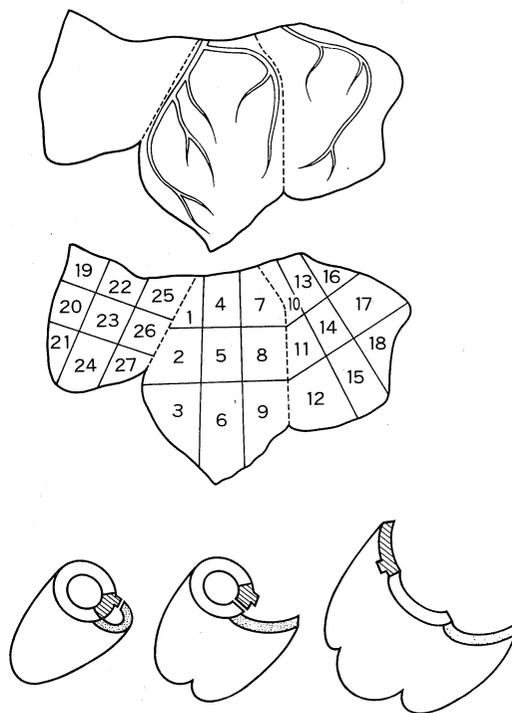


Fig. 2. Schema of the removed heart.

Ventricles were cut into 27 pieces (left ventricle 9 pieces, right ventricle 9 pieces, inter-ventricular septum 9 pieces). And 1 gram of specimen was removed from each piece.

定 EDTA および 0.05 規定過塩素酸の 1 : 1 : 27 混合溶液でホモジナイズした¹⁹⁾. その上清を孔径 0.45 μm のメンブランフィルターで濾過したものについて, 高速液体クロマトグラフィーと電気化学検出器を用いて測定した.

アドレナリン (ng/g) : 心筋組織内ノルアドレナリンと同様の方法で測定した.

3. 測定値の統計処理法

A 実験・B 実験・C 実験における心行動態の変化, 血中カテコラミン濃度および心筋組織内カテコラミン貯

留量を平均±標準誤差として扱い, 各群の測定値の差の有意性については Student's t-test を用いて検定した.

実 験 成 績

1. 心行動態

A 実験群・B 実験群・C 実験群の HR・ABP・CO・PAP・RAP・PCWP の前値については各群間で有意の差はなかった.

(1) HR

対照群の HR は 109.8±4.7 beats/min であった. B

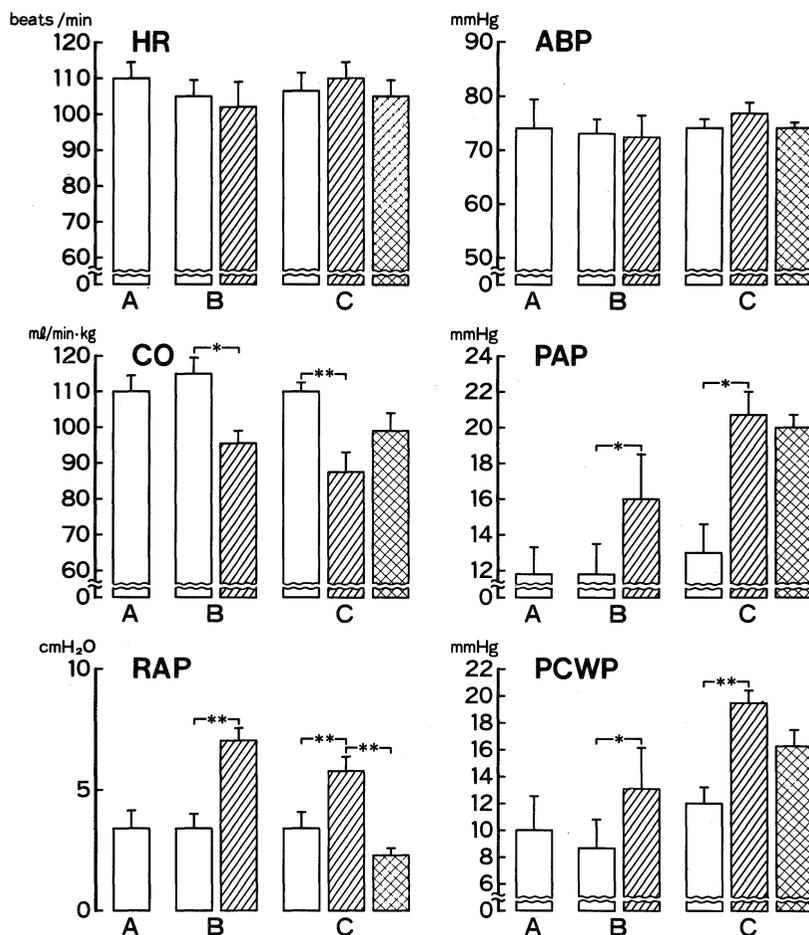


Fig. 3. Hemodynamic changes.

HR; heart rate, ABP; aortic blood pressure, CO; cardiac output, PAP; pulmonary artery pressure, RAP; right atrial pressure and PCWP; pulmonary capillary wedge pressure. A; group of intact coronary artery, B; group of coronary artery ligation and C; group of coronary artery ligation and reperfusion.

□; before ligation, ▨; after ligation and

▩; after reperfusion.

* : p<0.05, ** : p<0.01

実験群では前値が 106.4 ± 5.5 beats/min, 結紮後が 102.3 ± 6.7 beats/min, C実験では前値が 107 ± 4.5 beats/min, 結紮後が 110.7 ± 4.5 beats/min, 再開通後は 106.0 ± 5.2 beats/minであり, 有意の変化はみられなかった(Fig. 3).

(2) ABP

対照群のABPは 74.3 ± 5.6 mmHgであった。B実験群では前値が 73.6 ± 2.4 mmHg, 結紮後が 72.5 ± 4.3 mmHg, C実験群では前値が 74.4 ± 3.0 mmHg, 結紮後が 77.2 ± 1.4 mmHg, 再開通後は 73.7 ± 1.7 mmHgであり, 有意の変化はみられなかった。

(3) CO

対照群のCOは 110.6 ± 4.3 ml/min・kgであった。B実験群では前値 114.5 ± 5.9 ml/min・kgから結紮により 96.4 ± 3.9 ml/min・kgに減少した($p < 0.05$)。またC実験群においても前値 110.7 ± 2.5 ml/min・kgから結紮により 87.5 ± 4.6 ml/min・kgに減少し($p < 0.01$)、再開通後は 99.5 ± 4.1 ml/min・kgとなり, 前値に復する傾向を示した。

(4) PAP

対照群のPAPは 11.8 ± 1.6 mmHgであった。B実験群では前値 12.0 ± 1.7 mmHgから結紮により 16.0 ± 2.6 mmHgに上昇した($p < 0.05$)。C実験群においても前値 13.5 ± 1.1 mmHgから結紮により 20.8 ± 1.4 mmHgに上昇し($p < 0.05$)、再開通後も 20.1 ± 0.7 mmHgと前値に比して有意($p < 0.05$)の高値を持続した。

(5) RAP

対照群のRAPは 3.5 ± 0.7 cmH₂Oであった。B実験群では前値 3.5 ± 0.6 cmH₂Oから結紮により 6.9 ± 0.5 cmH₂Oに上昇した($p < 0.01$)。C実験群においても前値 3.5 ± 0.6 cmH₂Oから結紮により 5.8 ± 0.7 cmH₂Oに上昇($p < 0.01$)し, 再開通後は 2.2 ± 0.3 cmH₂Oまで有意($p < 0.01$)に下降した。

(6) PCWP

対照群のPCWPは 10.0 ± 2.2 mmHgであった。B実験群では前値 9.3 ± 1.7 mmHgから, 結紮により 13.5 ± 2.6 mmHgに上昇した($p < 0.05$)。C実験群においても前値 12.0 ± 0.8 mmHgから結紮により 19.8 ± 1.5 mmHgに上昇し($p < 0.01$)、再開通後は 16.3 ± 0.9 mmHgとなり前値へ回復する傾向を示した。

2. 血中カテコラミン

(1) 大動脈血中ノルアドレナリン(NAD-AO)

対照群のNAD-AOは 708.3 ± 55.1 pg/mlであった。B実験群では前値 658.3 ± 82.6 pg/mlから結紮により

1004.9 ± 154.8 pg/mlに上昇した($p < 0.01$)。C実験群においても前値 631.0 ± 86.6 pg/mlから結紮により 1135.6 ± 130.1 pg/mlに上昇し($p < 0.05$)、再開通後は 952.7 ± 200.0 pg/mlと前値に復する傾向を示したが前値に比してなお高値であった(Fig. 4)。

(2) 大動脈血中アドレナリン(AD-AO)

対照群のAD-AOは 501.7 ± 72.9 pg/mlであった。B実験群では前値 566.9 ± 110.6 pg/mlから結紮により 1810.8 ± 251.9 pg/mlに上昇した($p < 0.01$)。C実験群においても前値 529.4 ± 74.5 pg/mlから結紮により 1742.3 ± 211.6 pg/mlに上昇し($p < 0.01$)、再開通後は 831.9 ± 154.9 pg/mlに低下($p < 0.01$)したが, 前値に比してなお高値であった。

(3) 冠静脈洞血中ノルアドレナリン(NAD-CS)

対照群のNAD-CSは 689.1 ± 80.6 pg/mlであった。B実験群では前値 648.0 ± 80.7 pg/mlから結紮により 1604.0 ± 105.0 pg/mlに上昇した($p < 0.01$)。C実験群においても前値 697.2 ± 59.4 pg/mlから結紮により 1605.5 ± 110.8 pg/mlに上昇し($p < 0.01$)、再開通後は 1133.8 ± 109.3 pg/mlに低下($p < 0.05$)したが, 前値に比してなお高値であった。

結紮による血中ノルアドレナリンの上昇の程度はいずれの群においても大動脈血中より冠静脈洞血中で高度であった。

(4) 冠静脈洞血中アドレナリン(AD-CS)

対照群のAD-CSは 527.7 ± 60.1 pg/mlであった。B実験群では前値 639.9 ± 102.2 pg/mlから結紮により 1808.4 ± 105.3 pg/mlに上昇した($p < 0.01$)。C実験群においても前値 519.4 ± 41.8 pg/mlから結紮によって 2011.1 ± 208.2 pg/mlに上昇し($p < 0.01$)、再開通後は 1269.4 ± 158.9 pg/mlに低下($p < 0.01$)したが, 前値に比してなお高値であった。結紮による血中アドレナリンの上昇の程度はノルアドレナリンとは異なり, どの群においても大動脈血中と冠静脈洞血中とで同程度であった。

3. 心筋組織内カテコラミン

(1) A実験群

対照群の心筋組織内ノルアドレナリン・アドレナリン含有量をFig. 5に示す。いずれの群においても心室に比して心房が有意に高値を示しており, さらに心室内では心房に近い部位ほどカテコラミン含有量の多い傾向がみられた。

(2) B実験群

B実験群の心筋組織内ノルアドレナリン・アドレナリン含有量は, いずれの群においても結紮によって虚血が生じたと考えられる部位で著しい減少を示した(Fig. 5)。

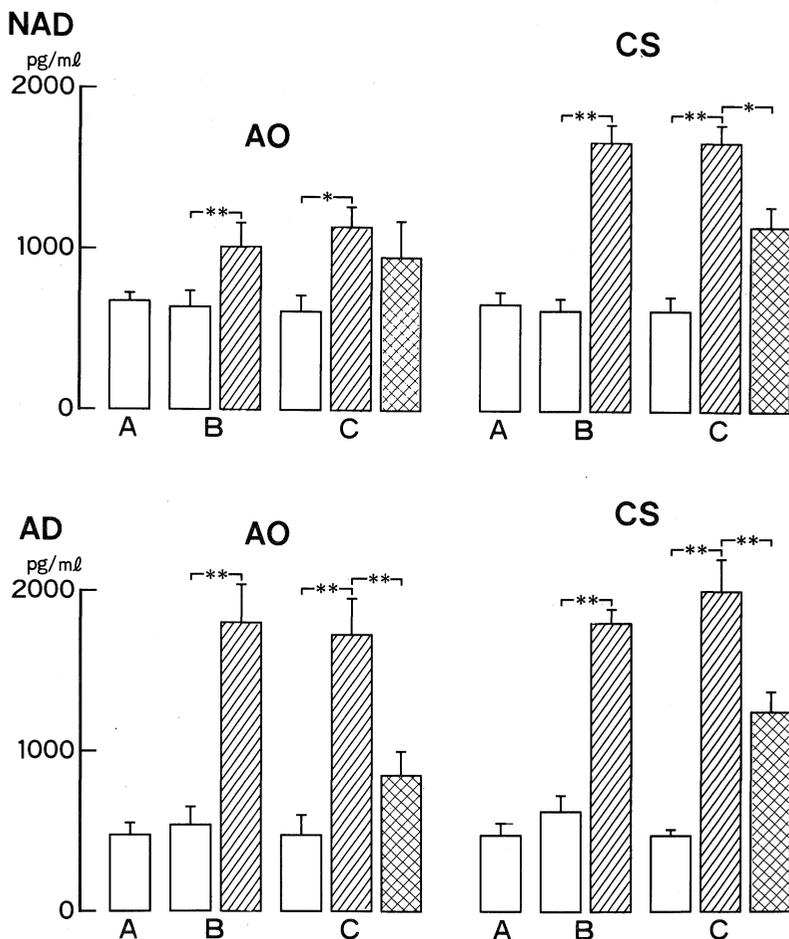


Fig. 4. Changes in catecholamine concentration in aortic and coronary sinus blood.

A; group of intact coronary artery, B; group of coronary artery ligation and C; group of coronary artery ligation and reperfusion.

□; before ligation, ▨; after ligation and ▩; after reperfusion.

*: p < 0.05, **: p < 0.01

(3) C 実験群の心筋組織内ノルアドレナリン・アドレナリン含有量は、いずれの群においても結紮によって一旦虚血に陥ったと考えられる部位で著明な減少を示した (Fig. 5).

考 察

1. 急性心筋虚血が心行動態におよぼす影響

本実験における心筋虚血：本実験は心筋表面を走行する太い冠動脈を30分間結紮したものであるが、心筋細胞は血流遮断後約6時間で壊死が始まるとされており²⁰⁾、30分の血流遮断では壊死は完成されない。臨床的には労

作性狭心症発作の場合より長時間の心筋虚血であり、異型狭心症ないしは血栓性冠動脈閉塞後に再開通の得られた急性心筋梗塞に近い病態に相当するといえる。

本実験における心行動態の変化：血流遮断時間からみて、心行動態に生じる変化は、急性心筋梗塞、つまり心筋壊死によるものではなく、主として心筋虚血の影響と推測される。本実験では左冠動脈前下行枝の結紮後30分で心拍出量の減少、右房圧の上昇、肺動脈圧および肺動脈楔入圧の上昇が観察された。これらの変化は、C実験において再開通後30分で有意の回復傾向を示したことから、可逆的病態といえることができる。

神経・体液性因子の関与：心筋虚血では心筋組織からノルアドレナリンが遊出するため、心筋組織内に分布する交感神経終末におけるノルアドレナリンが減少し、交感神経を介する陽性変力作用が減弱して心拍出量の減少を招く。そのため右房圧と肺動脈楔入圧すなわち左室拡張終期圧が上昇する。一方、血中に遊出したカテコラミンは冠静脈洞に流出し、肺循環中で血管収縮作用を發揮し、肺動脈圧の上昇を助長すると考えられる。つまり、冠動脈結紮による心行動態の変化は一過性であり、血流再開後に前値へ回復する傾向を示したことから、心行動態の変化は心筋壊死によるものではなく、神経・体液性要因によるものといえる。

2. 急性心筋虚血が血中カテコラミンにおよぼす影響

血中カテコラミンの生理的意義：カテコラミンとりわけアドレナリンとノルアドレナリンは生体内で合成され、心行動態に大きな影響をおよぼす。両者は構造的には類似の物質であるが生理的作用には大きな差異があり、アドレナリンが副腎髄質で合成されて血中に放出されるホルモ的な要素が強いのに対し²¹⁾、ノルアドレナリンは主として神経末端における刺激伝達物質としての作用を担っている。すなわち交感神経組織において生合成されたノルアドレナリンは交感神経終末に貯留され、交感神経刺激に応じて放出されて効果器受容体に作用する²²⁾。その際、神経終末に再吸収されずに神経終末と受容体との間隙から血中に流出するノルアドレナリンは、神経終末から放出されるノルアドレナリンの数パーセントにすぎない。したがってノルアドレナリンの血中濃度はヒトではごく微量であり、その意義は交感神経活性の指標にすぎないとされている²³⁾。

心筋虚血と血中ノルアドレナリン：本研究におけるイヌの安静時血中ノルアドレナリン濃度は600~700 pg/mlであるのに対し、心筋虚血時には冠動脈血中で1000 pg/ml以上になり、冠静脈洞血中では1500 pg/ml以上にも達し、急激な血中濃度の上昇がみられている。さらにこの血中ノルアドレナリン濃度上昇の程度が大動脈血中すなわち冠動脈中より冠静脈洞血中で高度であることから、その増加したノルアドレナリンの大部分は心筋組織に由来するものと考えることができた。一般に、心筋組織で細胞が壊死に陥るには約6時間の血流遮断を要するとされており²⁰⁾、さらに組織内カテコラミンの大部分は神経終末に由来するものであるとされている^{24)~25)}。

本研究では心筋組織のノルアドレナリンが虚血部位で高度に減少しているが、これらの変化は血流遮断時間30分で認められたものであり、心筋細胞の壊死が生じる以前の変化と考えられることから、血流遮断による心筋細

胞の変性が開始する以前に心筋組織中に分布する交感神経線維に変性が生じ、神経終末に貯留されているノルアドレナリンが冠循環中に流出するものと考えられる。

心筋虚血と血中アドレナリン濃度：血中アドレナリン濃度は血中ノルアドレナリン濃度と同様に冠循環中で上昇しているものの、大動脈血中すなわち冠動脈血中と冠静脈洞血中で同程度の増加であった。またアドレナリンは本来心筋組織内に多く存在しない²⁶⁾ことから、血中アドレナリンの増加は必ずしも心筋組織に由来するものとは考え難い。むしろ生体内でのアドレナリンの役割を考えた場合、心拍出量の減少、右房圧の上昇、肺動脈圧および肺動脈楔入圧の上昇といった心行動態の変化に対する副腎の反応による増加、つまり副腎由来のアドレナリンと考えるのが妥当であろう。

冠動脈血流の再開と血中カテコラミンの動向：本実験における30分の血流遮断による心行動態の変化が一過性で、冠動脈血流の再開によって前値に回復する傾向を示したのと同様に、血中カテコラミン濃度とりわけ血中ノルアドレナリン濃度も血流再開後に低下し、前値に回復する傾向を示した。このことは心筋から放出されたノルアドレナリンの増加が心筋虚血のみによるもの、すなわち増加した血中ノルアドレナリンが虚血心筋からの遊離に由来するものであることを示唆するとともに、血中へノルアドレナリンを放出した交感神経の変性が心ポンプ機能に不可逆的障害を与えるほど広範ではなかったことを示唆している。

3. 急性心筋虚血が組織内カテコラミンにおよぼす影響

心臓は交感神経線維の豊富な組織であり²⁵⁾、とりわけアドレナリン作動性交感神経は平常時のみならず心筋が虚血に陥った際にも心行動態に重要な影響をおよぼすとされている⁴⁾⁵⁾。本研究では心筋内カテコラミンとりわけノルアドレナリンは30分間という短時間の阻血によって著明に減少した。これは前述のごとく心筋線維よりも虚血に弱い神経線維が変性を起こしたためと考えられ¹¹⁾¹²⁾、血中ノルアドレナリン濃度の上昇はこれによるものと考えられる。一方、アドレナリンについては、交感神経終末にはノルアドレナリンに比しアドレナリンは極めて微量存在するにすぎないため、虚血による組織内アドレナリンの減少と血中アドレナリン濃度の上昇の程度はノルアドレナリンの変化に比し軽度にとどまると考えられる。正常心筋組織内に豊富に存在するノルアドレナリンが、少量しか存在しないアドレナリンに比して、心筋虚血時に血中で大幅に増加したことは、血中で増加したノルアドレナリンは心筋組織に由来するものである

ことを裏付けている。また血流再開後の心筋においても虚血心筋と同様に組織内カテコラミンとりわけノルアドレナリンが大幅に減少しており、前値への回復が認められなかったことは、一部で既に不可逆的な神経線維の変性も生じていることを示す成績と推測される。

4. 心行動態と血中カテコラミンおよび組織内カテコラミンとの関係

前述のように本実験の結果では、30分の心筋血流遮断は心筋細胞の壊死を引き起こすには至らないが、血中および心筋組織内カテコラミンの変化から心筋組織内に分布する虚血に弱い交感神経線維の一部には既に変性の始まっていることが示唆された。虚血により心筋からカテコラミンとりわけノルアドレナリンが遊出して冠静脈洞血中のノルアドレナリン濃度を大幅に上昇させると、それが肺循環中に流入して血管収縮を起し肺動脈圧の上昇を招くことになる。ノルアドレナリンは1回の肺循環で約20パーセントが代謝されるとされている³⁷⁾。そのため肺循環を経て体循環中に流入するノルアドレナリン濃度が肺循環に比して軽度の上昇にとどまり、大動脈圧・心拍数などの体循環におよぼす影響は小さかったと推測される。

以上、心筋における30分の血流遮断は、心筋細胞の壊死を生じるには至らないが、心筋組織内に分布する交感神経線維の一部に変性を生じる。心行動態にみられる変化は、虚血心筋からのカテコラミンの遊出が主要因と考察した。

結 語

心筋梗塞発症早期における心行動態への血中・心筋組織内カテコラミンの関与について解明するため、雑種成熟イヌ(20頭)を用い、早期に閉塞冠動脈の再開通が得られた急性心筋梗塞や異型狭心症の実験モデルとしてその左冠動脈前下行枝を結紮し30分で解除した。その際の心行動態と血中・心筋組織内カテコラミンの変化を検討し、以下の知見を得た。

1. 急性心筋虚血では心拍数・大動脈圧に有意の変化を生じないが、心拍出量が減少し、肺動脈圧・肺動脈楔入圧・右房圧が上昇した。

2. 急性心筋虚血時には、ノルアドレナリン・アドレナリンの血中濃度が上昇し、心筋組織内含有量は減少した。ノルアドレナリン血中濃度の上昇は大動脈血に比して冠静脈洞血で高度であり、一方アドレナリン血中濃度の上昇は両部位で同程度であった。

3. 急性心筋虚血(30分)による心行動態と血中カテコラミンの変化は一過性であり、血流再開によって前値

に回復する傾向を示したが、心筋組織内カテコラミンの減少は持続した。

以上の成績は、30分の冠動脈枝結紮による灌流域の心筋虚血は一過性で回復するが、一部の交感神経終末に変性を生じることを示唆している。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言をいただきました病理学第1講座青笹克之教授、第3外科学講座北村惣一郎教授に深謝致します。さらに直接、御指導、御教示いただきました野中秀郎助教授に深謝致します。また、終始、研究にご協力していただきました第1内科学教室心行動態グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第10回アジア・太平洋心臓病学会および第5回世界臨床薬理治療学会において発表した。

文 献

- 1) Yamaguchi, N., Champlain, J. and Nadeau, R. : Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ. Res.* **36** : 662, 1975.
- 2) Bradley, T. and Hjendahl, P. : Further studies on renal nerve stimulation induced release of noradrenaline and dopamine from the canine kidney in situ. *Acta Physiol. Scand.* **122** : 369, 1984.
- 3) Unger, T., Buu, N. T. and Kuchel, O. : Renal handling of free and conjugated catecholamines following surgical stress in the dog. *Am. J. Physiol.* **235** : F 542, 1978.
- 4) Inoue, H. and Zipes, D. P. : Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of coronary artery in the canine heart. *Circ. Res.* **62** : 1111, 1988.
- 5) Masuda, Y. and Levy, M. N. : Heart rate modulates the disposition of neurally released norepinephrine in cardiac tissues. *Circ. Res.* **57** : 19, 1985.
- 6) Holmgren, S., Abrahamsson, T., Almgren, O. and Eriksson, B. M. : Effect of ischaemia on the adrenergic neurons of the rat heart : a fluorescence histochemical and biochemical study.

- Cardiovasc. Res. 15 : 680, 1981.
- 7) **Kawashima, S., Combes, J., Liang, C., Mesner, C. and Hood, W. B. Jr.** : Contrasting effects of dopamine and dobutamine on myocardial release of norepinephrine during acute myocardial infarction. *Jpn. Heart J.* 26 : 975, 1985.
 - 8) **Minardo, J.D., Tuli, M. M., Mock, B. H., Weiner, R. E., Pride, H. P., Wellman, H. N. and Zipes, D. P.** : Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 78 : 1008, 1988.
 - 9) **Kanayara, H., Ban, M., Ogawa, K. and Satake, T.** : Myocardial concentration of norepinephrine and cyclic-AMP in ventricular fibrillation during acute myocardial ischemia. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4 : 1019, 1982.
 - 10) **Kabell, G., Scherlag, B. E., Brachmann, J., Harrison, L. and Lazzara, R.** : Ventricular arrhythmias following one-stage and two-stage coronary reperfusion : evidence for both reentry and enhanced automaticity. *J. Electrocardiol.* 18 : 87, 1985.
 - 11) **Spurgeon, H. A., Priola, D. A., Montoya, P., Weiss, G. K. and Alter, W. A. III** : Catecholamines associated with conductile and contractile myocardium of normal and denervated dog hearts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190 : 466, 1974.
 - 12) **Mathes, P. and Gudbjarnason, S.** : Changes in norepinephrine stores in the canine heart following experimental myocardial infarction. *Am. Heart J.* 81 : 211, 1971.
 - 13) **Vatner, D. E., Lavellee, M., Amano, J., Finizola, A., Homey, C. J. and Vatner, S. F.** : Mechanisms of supersensitivity to sympathomimetic amines in the chronically denervated heart of the conscious dog. *Circ. Res.* 57 : 55, 1985.
 - 14) **野中秀郎** : 虚血性心疾患にかんする研究 実験的冠動脈閉塞時の心筋変化に対する Carbamate の影響. *奈医誌.* 24 : 325, 1973.
 - 15) **Kissinger, P. T.** : Amperometric and coulometric detectors for high-performance liquid chromatography. *Anal. Chem.* 49 : 447, 1977.
 - 16) **Kissinger, P. T., Bruntlett, C. S. and Shoup, R. E.** : Neurochemical applications of liquid chromatography with electrochemical detection. *Life Sci.* 28 : 455, 1981.
 - 17) **Pierpont, G. L., Reynolds, S., DeMaster, E. G. and Cohn, J. N.** : Quantitative analysis of post-mortem changes in myocardial norepinephrine using HPLC with electrochemical detection. *J. Lab. Clin. Med.* 104 : 678, 1984.
 - 18) **Refshauge, C., Kissinger, P. T., Dreiling, R., Blank, L., Freeman, R. and Adams, R. N.** : New high performance liquid chromatographic analysis of brain catecholamines. *Life Sci.* 14 : 311, 1974.
 - 19) **羽丹正美, 前村俊一, 尾崎正若** : LC-EC システムとその臨床応用(高速液クロと電気化学的検出器の組合せ). とくに生理活性アミンを中心として. *日本臨牀* 42 : 197, 1984.
 - 20) **柴田宣彦, 赤神宏尚** : 心筋壊死と心筋保護. *綜合臨牀* 36 : 767, 1987.
 - 21) **Pope, S. E., Stinson, E. B., Daughters, G. T., Schroeder, J. S., Ingels, N. B. Jr and Alderman, E. L.** : Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipient. *Am. J. cardiol.* 46 : 213, 1980.
 - 22) **Brown, M. J., Jenner, D. A. and Allison, D. J.** : Variation individual organ release of norepinephrine measured by an improved radioenzymatic technique, limitation of peripheral venous measurement in assessment of sympathetic nerve activity. *Clin. Sci.* 61 : 585, 1981.
 - 23) **Silverberg, A. B., Snah, S. D., Haymond, W. M. and Cryer, P. E.** : Norepinephrine : hormone and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.* 234 : E 252, 1978.
 - 24) **Kaye, M. P. and Tyce, G. M.** : Norepinephrine uptake as an indicator of cardiac reinnervation in dogs. *Am. J. Physiol.* 26 : H 289, 1978.
 - 25) **Angelakos, E. T.** : Regional distribution of catecholamines in the dog heart. *Cardiovasc. Res.* 16 : 39, 1965.
 - 26) **Barber, M. J., Mueller, T. M., Henry, D. P., Felten, S. Y. and Zipes, D. P.** : Transmural myocardial infarction in the dog produces sympathectomy in noninfarcted myocardium.

- Circulation 67 : 787, 1983.
- 27) **Pierpont, G. L., DeMaster, E. G. and Cohn, J. Y.** : Regional differences in adrenergic function within the left ventricle. *Am. J. Physiol.* 241 : H 824, 1984.
- 28) **Unger, T., Buu, N. T. and Kuchel, O.** : Conjugated dopamine : peripheral origin, distribution, and response to acute stress in the dog. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 58 : 22, 1980.
- 29) **Raab, W. and Giggie, W.** : Norepinephrine and epinephrine content of normal and diseased human hearts. *Circulation* 11 : 593, 1955.
- 30) **Petrovic, T., Anderson, W. P. and Bell, C.** : Neuronal and nonneuronal contributions to renal catecholamine content in the dog. *J. Neurochem.* 47 : 423, 1986.
- 31) **Elbadawi, A., Hayashi, K. D. and Schenk, E. A.** : Histochemical demonstration of norepinephrine in postmortem tissues. *J. Histochem. Cytochem.* 21 : 21, 1970.
- 32) **Sachs, C., Champlain, J., Malmfors, T. and Olsen, L.** : The postnatal development of norepinephrine uptake in the adrenergic nerves of different tissues from the rat. *European J. Pharmacol.* 9 : 67, 1970.
- 33) **Muller, B. D. and Bell, C.** : Vesicular storage of 3, 4-dihydroxyphenylethyl-amine and Norepinephrine in terminal sympathetic nerves of dog spleen and kidney. *J. Neurochem.* 47 : 1370, 1986.
- 34) **Ignarro, L. J. and Shideman, F. E.** : The requirement of sympathetic innervation for the active transport of norepinephrine by the heart. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 159 : 59, 1967.
- 35) 野中秀郎, 神元章雄, 上田明美, 中谷 晃, 齊藤学, 吉村克敏, 林 勝文, 森田康裕, 塩見直幸, 伴圭一郎, 法田浩一, 森岡泰子, 岡田耕一, 辻本伸宏, 藤本政彦, 南 繁敏, 野村久美子, 石川兵衛 : 組織内カテコラミンに関する研究 プラズミン投与による腎組織内・血中カテコラミン濃度と腎血行動態の変化. *臨床薬理* 22 : 145, 1991.
- 36) **Kawano, T., Niwa, M., Fujita., Y., Ozaki, M. and Mori, K.** : An improved method for analysis of catecholamine gas-liquid chromatography (GLC) equipped with electron-capture detector. *Japan. J. Pharmacol.* 28 : 168, 1978.
- 37) **Goldstein, D. S., McCarty, R., Polinsky, R. J. and Kopin, I. J.** : Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic nerve activity. *Hypertension* 5 : 552, 1983.