

# 長時間心保存における酸素加 GIK 液の有効性

—— ラット心移植モデルによる形態的研究 ——

新潟大学医学部第二外科（主任：江口昭治教授）

大 関 一

Myocardial Protective Effect of Cold Oxygenated GIK Solution  
— Experimental Study with rat Heart Transplantation Model —

Hajime OHZEKI

*Second Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Shoji EGUCHI)*

In order to evaluate the long-term effects of cold oxygenated GIK solution, we performed heterotopic cardiac transplantation in rats of isogenic strain. Donor hearts were separated into four groups: Gr. I, transplanted immediately after 4°C saline perfusion (n=15), Gr. II, transplanted immediately after 4°C GIK solution perfusion (n=15), Gr. III, 90 minutes preservation in non-oxygenated 4°C GIK solution (n=11), Gr. IV, 90 minutes preservation in oxygenated 4°C GIK solution (n=11). In Gr. I and Gr. II, transplanted hearts were removed at varying intervals after surgery (7 days, 14 days, 30 days) and analyzed for morphological change. In Gr. III and Gr. IV, three transplanted hearts were removed at 1 hour and 24 hours and analyzed by means of electron microscopy. The remaining five hearts were removed at day 7 and analyzed for morphological change. We made a quantitative evaluation of myocardial fibrotic change (%fibrosis) by the point-counting method. Electron microscopically the Gr. III hearts showed more severe ischemic change compared with Gr. IV at 24 hours. In Gr. III and Gr. IV, the LV % fibrosis means were  $25 \pm 3.4$  % (subendocardial layer  $25 \pm 2.5$  %, midmyocardial layer  $21 \pm 3.4$  %, epicardial layer  $23.4 \pm 4.2$  %) and  $14 \pm 2.7$  % (subendocardial layer  $12 \pm 3.0$  %, midmyocardial layer  $16 \pm 4.0$  %, epicardial layer  $14 \pm 2.1$  %) respectively. The % fibrosis of the LV and the subendocardial layer was significantly lower in Gr. VI ( $P < 0.05$ ). We conclude that cold

Reprint requests to: Hajime OHZEKE,  
Second Department of Surgery,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第二外科 大関 一

## GIK solution with oxygenation improves myocardial protection.

Key words: myocardial protection, oxygenation, cold GIK solution, longterm, fibrosis, rat heart

心筋保護, 酸素加, 冷却 GIK 液, 遠隔期, 線維化, ラット心

## はじめに

近年, potassium cardioplegia 法を主体とする心筋保護法の進歩により, 開心術が安全, 確実におこなわれるようになり, 手術成績も向上した<sup>1)</sup>. potassium cardioplegia 法の虚血心筋に対する心筋保護効果については, これまで多数の動物実験や臨床的研究がなされ, その効果が報告されてきた<sup>2)-5)</sup>. しかし心筋保護効果の評価にあたって, その多くは, 虚血後30分から60分といった急性期の心機能, 心代謝, 心の微細形態より評価したもので, 遠隔期に心筋に対する影響を機能的, 形態的に論じたものは少ない<sup>6)-10)</sup>. したがって, 急性期にほぼ満足すべき血行動態や心代謝, 心形態を示す心筋保護法が, 遠隔期においても心機能や心微細形態上問題がないかどうかについては明らかではない. 今回著者は, potassium cardioplegia 法のひとつであるグルコース・インスリン・カリウム液 (以後 GIK 液と略す) を用いて 1) 冷却 GIK 液そのものが心筋に対し障害を与えるかどうか, 2) 冷却 GIK 液の酵素加が長時間心保存に有効か, の2点につき, 近交系ラット間の異所性心移植モデルを用いて, 遠隔期に形態的に検索した.

## 1. 実験動物と実験方法

近交系 Fisher 344 ラット, 体重 150 g から 250 g のものを用いた. 心臓移植は Ono-Lindsey の方法<sup>11)</sup>に従い, レシピエントの腹部大動脈と下大静脈に, ドナーの上行大動脈と肺動脈をそれぞれ端側に吻合した. ドナーには体重が小さめのものを用い, まず pentobarbital 30

mg/kg を腹腔内投与し, 十分に麻酔したのち開腹した. 下大静脈よりヘパリン 2 mg/kg を静注したのち開胸し, 直ちに上大静脈, 下大静脈, ついで肺静脈を結紮し心臓を摘出した. 摘出した心臓は 4℃生理的食塩水中に浸し, 4℃生理的食塩水, あるいは後述する 4℃ GIK 液 20 ml/kg を大動脈より 100 cmH<sub>2</sub>O の圧で落差灌流し, 心停止させた. 表 1 に心筋保護液として用いた GIK 液の組成を示す. 5%ブドウ糖液 500 ml の中に塩化カリウム (1 mM/ml) 10 ml, 10%塩化ナトリウム 20 ml, 7%炭酸水素ナトリウム 5 ml, 8.5%グルクロン酸カルシウム 1.5 ml, レギュラーインスリン10単位, ヘパリンナトリウム 250 単位を混じたもので, pH 7.8, 浸等圧は 435 mOsm, Na<sup>+</sup> 70 mEq/l, K<sup>+</sup> 19 mEq/l, Ca<sup>2+</sup> 0.6 mEq/l である. 心筋保護液としてこの GIK 液を 4℃に冷却して用いたが, 初回のみ心停止を速やかにするために 2%塩酸プロカイン 6.8 ml (1 mM/l) を添加した GIK 液を用いた. また, GIK 液の酸素加は 100%酸素を bubbling して行い, 酸素分圧を 600~700 mmHg 前後とした. このとき Lex O<sub>2</sub>con TL (Lexington 社) を用いて酸素含量を測定すると 4℃の酸素加 GIK 液で, 酸素含量は 3.0~3.4 ml/100ml であった. ドナー心は摘出後直ちにプロカイン添加 4℃ GIK 液を用い心停止し, 15℃の恒温室に空中懸垂し, その後20分毎に 20 ml/kg の 4℃ GIK 液あるいは, 酸素加 4℃ GIK 液を間欠的に 100 cmH<sub>2</sub>O の圧で落差灌流し90分間の心保存を行った. 保存中の心筋温は保存中を通してほぼ12℃に維持された.

実験群を以下の4群とした.

- I 群 (n=15): 4℃生理的食塩水灌流後直ちに心移植した群.
- II 群 (n=15): 4℃ GIK 液灌流後直ちに心移植した群.
- III 群 (n=11): 4℃ GIK 液を用い90分間保存した後心移植した群.
- IV 群 (n=11): 酸素加 4℃ GIK 液を用い90分間保存した後心移植した群.

以上のように保存したドナー心をレシピエントの腹部に移植した. 手術時間は30分から35分を要した. 手術中

表 1 GIK 液の組成

Components	
5 % Glucose	500 ml
KCl (1 mM/ml)	10 ml
10% NaCl	20 ml
8.5% Calcium gluconate	1.5 ml
7 % NaHCO <sub>3</sub>	5 ml
Regular insulin	10 U.
Heparin-Na	200 U.

pH 7.8, Osmolarity 435 mOsm

は特別の心筋保護法は講じなかった。移植後の心臓は血液再灌流後30秒から80秒で自然に除細動し拍動を開始した。移植心は腹部からの触診と心電図でその機能を経時的に観察した。また移植後5日間は感染予防のためにPenicillin-G 2000単位を連日筋肉内注射した。

移植心は、I群、II群ではそれぞれ5頭ずつ7日後、14日後、1ヶ月後に摘出した。III群、IV群では遠隔期の形態的検索のため、それぞれ5頭ずつ7日後に摘出した。摘出した心臓は2.3%グルタルアルデヒドで灌流固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色およびマッソン三重染色にて光顕的に検索した。更にIII群、IV群では急性期の形態的検索のため移植1時間後、24時間後にそれぞれ3頭ずつ移植心を摘出し2.3%グルタルアルデヒド灌流固定後、左室心内膜下心筋をオスミウムで固定しエポン包埋、ウランおよび鉛による二重染色の後に電顕的に検索した。急性期の電顕所見はSchaperらの“injury score”<sup>12)</sup>にしたがい評価した。また遠隔期の心筋の線維性変化は、福田らの方法<sup>13)</sup>に従い、マッソン三重染色による標本を、顕微鏡下に右室、左室（左室は心内膜側、中間、心外膜側に3分割）に分けて写真撮影し、その写真を直接100ポイントのグリッド上に投影して線維性変化のあるグリッドの交点を数え、その100分率を心筋線維化の程度を現すものとし、心筋線維化率(% fibrosis)とした。またI群、II群において移植14日以降に左室心筋の萎縮を認めたので、萎縮の程度を知るため心筋横径をPen Digitizer Computer System (Oscon)を用い計測した。心筋線維化率および心筋横径は平均 $\pm$ SEMで表示し、Student's T-testを用い、危険率5%以下をもって有意差ありとした。

## 2. 結 果

### 1) I群の組織所見

7日後左室心内膜下および左室心外膜下にわずかに線維性変化を見、血管周囲にわずかな単核球様細胞浸潤を認めたが、右室の心筋に線維性変化は少なく、心室内血栓は認めなかった。14日後には左室、右室に更なる心筋の壊死、線維性変化の所見はなく、血管周囲に見られた細胞浸潤も軽減した。1ヶ月後には心内膜下、心外膜下にわずかな線維性変化を見るのみで左室心筋に萎縮が明らかに認められた。血管の内膜肥厚や血管周囲の線維性変化などの所見は見られなかった。

### 2) II群の組織所見

7日後、I群と同様に心内膜下、心外膜下にわずかに線維性変化を認めた。I群と同様に血管周囲にわずかに細胞浸潤を認めたが、明らかな相違点はなかった。14日

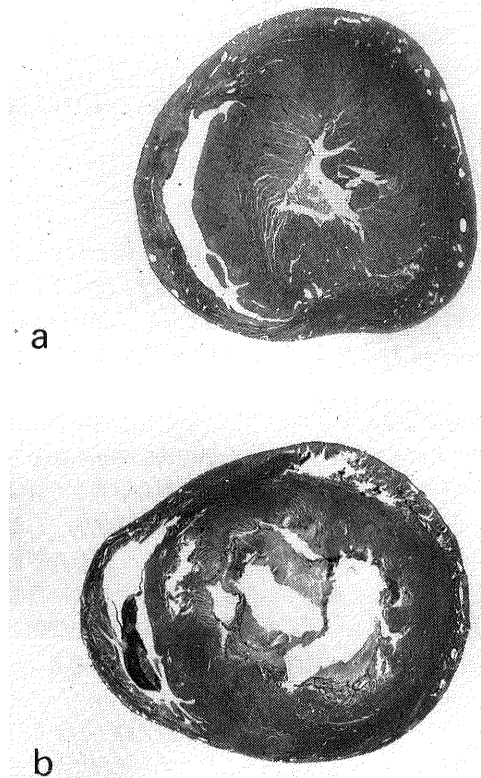


図1 II群移植心の光顕像(H.E.染色、倍率 $\times 4$ )  
a: 移植後7日 b: 移植後1ヶ月

後の組織所見は、ほぼ7日後と同様で血管周囲の細胞浸潤は軽度となった。1ヶ月後には心内膜下、心外膜下にわずかな線維性変化を認め、左室心筋の萎縮が明らかに認められたが、血管内膜肥厚や血管周囲に有意の変化は認めなかった(図1)。

### 3) I群、II群の7日後、14日後、1ヶ月後の心筋横径の比較

表2にその結果を示す。コントロールにはレシピエントラットの右室、左室の心筋を用いたが、コントロールおよび移植7日後の左室心筋に比し、移植14日後、1ヶ月後の左室心筋横径はI群、II群とも有意に小さかった。しかし右室心筋横径はコントロールおよび移植7日後、移植14日後、移植1ヶ月後に差は見られなかった。

### 4) III群、IV群の組織所見

#### a) III群、IV群の急性期の組織所見

90分心保存したIII群とIV群で、再灌流1時間後

と24時間後に左室内膜側心筋を比較した。1時間後の電顕所見では、III 群、IV 群とも Schaper らの言う正常からわずかな虚血性変化を示すのみで、不可逆的な変化を示す所見はなかった。24時間後の電顕所見では III 群で contraction band, 細胞内浮腫, ミトコンドリアの強い障害像と核の濃縮など強度の虚血性変化から不可

逆的な虚血性変化が認められ (図 2), 光顕的にも III 群で心内膜下に散在性に小心筋壊死巣とそのまわりに好中球の浸潤が見られたが, III 群に比し IV 群では上記のような変化は軽度であった。

b) III 群、IV 群の遠隔期 (移植7日後) の組織所見  
I 群、II 群についても心筋線維化率を計測し、それ

表 2 移植心筋細胞横径の推移

右室心筋細胞横径

		7 day ( $\mu$ )	14 day ( $\mu$ )	1 month ( $\mu$ )
RV	Control	19.5 $\pm$ 2.4		
	I 群	18.5 $\pm$ 2.4	19.6 $\pm$ 2.0	19.4 $\pm$ 2.0
	II 群	18.5 $\pm$ 2.0	19.4 $\pm$ 1.4	19.2 $\pm$ 2.1

左室心筋細胞横径

		7 day ( $\mu$ )	14 day ( $\mu$ )	1 month ( $\mu$ )
LV	Control	18.2 $\pm$ 1.4		
	I 群	17.1 $\pm$ 1.4	15.0 $\pm$ 0.7 <sup>※※</sup>	13.7 $\pm$ 1.7 <sup>※※</sup>
	II 群	17.6 $\pm$ 1.1	15.2 $\pm$ 0.7 <sup>※※</sup>	14.1 $\pm$ 1.3 <sup>※※</sup>

※※ {control, I 群, II 群の 7 day vs {I 群, II 群の 14 day and 1 month,  $p < 0.01$

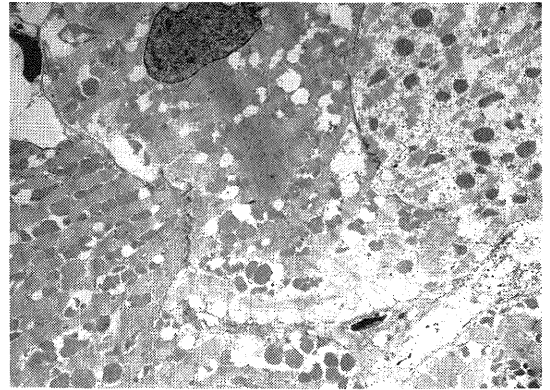


図 2 III 群移植心24時間後の電顕像 (倍率 $\times$ 3200)  
細胞内浮腫, contraction band, ミトコンドリアの障害像が認められる。

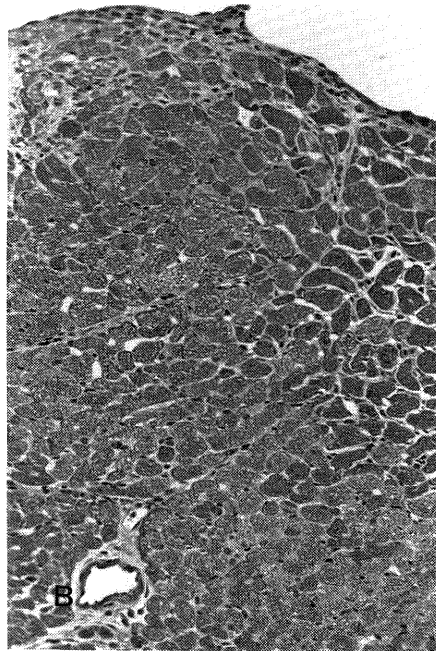
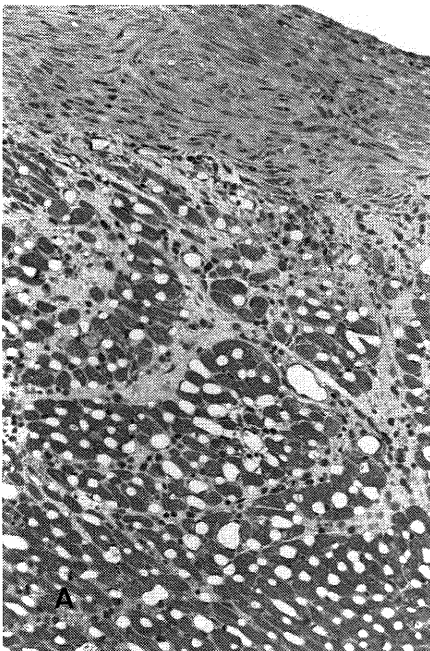


図 3 移植7日後の左室内膜側の光顕像 (H.E 染色, 倍率 $\times$ 100)

A: III 群 強い線維性変化を見る。

B: IV 群 変化は少ない。

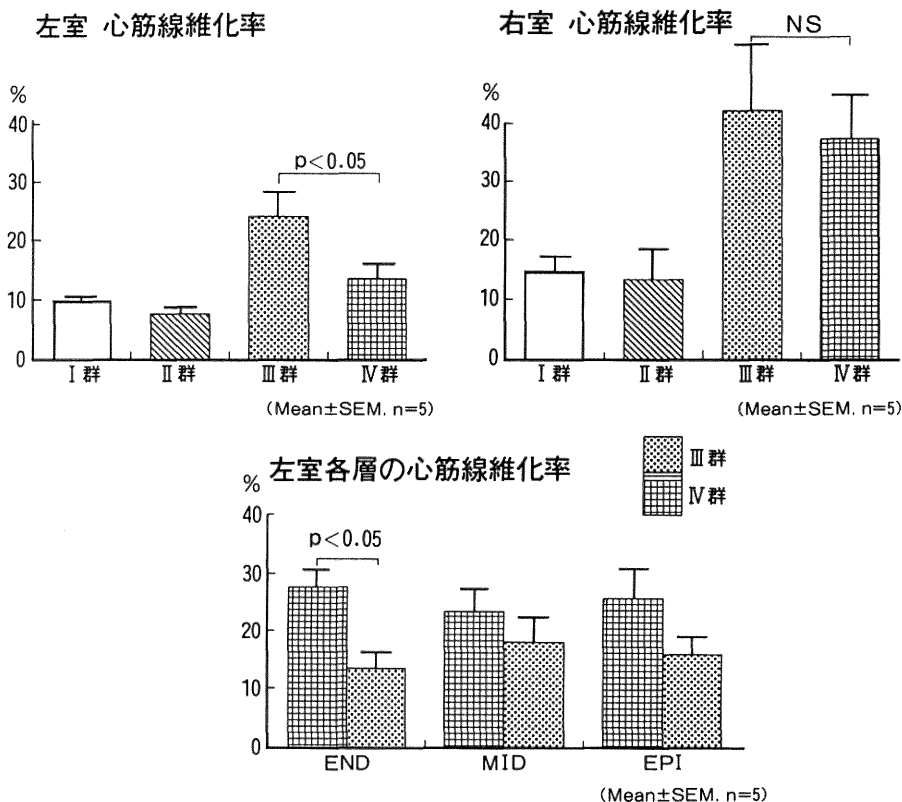


図 4

表 3 遠隔期 (移植 7 日後) 心筋線維化率

	RV %	LV %	LV %		
			END	MID	EPI
I 群	15±2.2	10±1.1	7.7±1.9	6.8±1.6	13±1.5
II 群	14±2.7	8±1.2	6.9±1.2	7.4±1.7	11±4.0
III 群	42±8.2	25±3.4*	25 ±2.5*	21 ±3.4	23±4.2
IV 群	37±4.4	14±2.7*	12 ±3.0*	16 ±4.0	14±2.1

(Mean ± SEM, n=5)

RV: right ventricle, LV: left ventricle

END: subendocardial layer, MID: mid layer,

EPI: epicardial layer

※ III vs IV.  $p < 0.05$ 

を移植手術操作中の温阻血による変化と考えた。左室心筋線維化率は I 群  $10 \pm 1.1\%$ 、II 群  $8.0 \pm 1.2\%$  であった。III 群、IV 群では I 群、II 群に比べ右室、左室とも心筋の各層に瀰漫性に線維性変化が認められた。左室の心筋線維化率は III 群  $25 \pm 2.5\%$ 、IV 群  $14 \pm 2.7\%$

となり、酸素加 GIK 群で左室の心筋線維化率が有意に少なかった ( $p < 0.05$ ) (図 3)。左室心筋の各層について検討すると、温度変化を受けやすい心外膜側はいずれの群でも心筋線維化率は同程度に認められたが、中間層に比し心内膜側で高い値を示した。III 群と IV 群の比較では IV 群で心内膜側で有意に心筋線維化率が低かった ( $p < 0.05$ )。一方、右室心筋の線維化率を見ると、90 分保存の III 群、IV 群で共に心筋線維化率の高い値を示し、III 群と IV 群での有意差は認めなかった (表 3 及び図 4)。

### 3. 考 察

potassium cardioplegia 法は 1955 年、Melrose らにより初めて臨床に導入されたが<sup>14)</sup> 高カリウムによる心筋障害のため広くは用いられなかった。しかし 1970 年代に入り Kirsh<sup>15)</sup>、Gay, Ebert ら<sup>2)</sup> による改良により再び臨床応用されるようになり、今日 potassium cardioplegia 法は、開心術中の虚血心筋保護法として広く用いられている。病的な心筋や乳児の心筋保護法に関

しては、保護液組成や投与方法などについて今なお様々な検討がなされているが<sup>17)~19)</sup>、一般的にはこの高カリウム液を主体とする potassium cardioplegia 法を用いることで、2時間前後の大動脈遮断が安全に行えるようになった<sup>4)</sup>。事実、開心術後急性期の血行動態が良好に保たれ、死亡率が低下し、術後の心室性不整脈発生頻度の減少などが得られた<sup>20)</sup>。大動脈遮断中、心筋温を下げ、心筋保護液を用いて心筋保護を行うとはいえ、長時間虚血にさらされた心筋が、遠隔期にどのような形態的、機能的変化を呈するのか、さらに、高カリウム、高浸等圧などの特長を有する potassium cardioplegia 液そのものによる遠隔期での冠血管や心筋への影響の有無については尚、明らかでない。

potassium cardioplegia 法のひとつである GIK 液の心筋保護効果について、Lolley らがその心筋保護効果を報告しているが<sup>21)</sup>、今回用いた GIK 液は低ナトリウムによる心筋障害や<sup>22)23)</sup>、Calcium-paradox<sup>24)</sup>の報告に注目し、ナトリウム、カルシウムを添加し  $\text{Na}^+$  70 mEq/l,  $\text{K}^+$  19 mEq/l,  $\text{Ca}^{2+}$  0.6 mEq/l としたものである。

まず心筋保護液そのものによる細胞障害の有無について検討した。心筋保護液そのものによる細胞障害の可能性を論じた報告は少なく、Carpentier ら<sup>25)</sup>は血管内皮細胞と線維芽細胞の培養細胞を用いた実験で心筋保護液に細胞毒性があったとし、また Hoover らは potassium cardioplegia 液を用いて保存した大伏在静脈が遠隔期に静脈内膜肥厚と外膜の結合組織増生を認めたとし<sup>26)</sup>、心筋保護液の特に高カリウム液による障害の可能性を示唆している。今回の実験結果では GIK 液1回だけの灌流で、心筋虚血時間が30分から35分という限られた条件下であるが、移植後30日までの光顕的検索では、生理的食塩水灌流群と比べ、心筋障害の程度、部位に明らかな差異は認めず、血管内膜肥厚や血管周囲の線維細胞の増生等の所見は認めなかった。これより 20 mEq/l 程度の心筋保護液カリウム濃度では問題がないものと考えられるが、更に長時間心保存時の細胞障害の有無については今後の検討が必要と考えられた。

つぎに心筋保護液を用いて保存した心臓を遠隔期に形態的に検討した。常温で心筋保護液を用いない心停止の実験ではあるが、Buja ら<sup>27)</sup>や Herman ら<sup>28)</sup>は常温で40分から45分の虚血とし遠隔期に心臓の機能および形態を検索した。その結果心筋は不可逆性変化を起こし、遠隔期に心筋の線維化が明らかとなり、心筋の線維性変化は乳頭筋、左室内心膜下に強く認められ、また心機能

も低下したと報告した。一方 Brody ら<sup>6)</sup>はイヌを用いた実験で、低温で心筋保護液を用い60分間の心停止とし遠隔期に心形態、心機能を検索した。その結果左室拡張末期圧の上昇と Max dp/dt の低下、左室内心膜下の線維性変化をみたと報告した。Schraut ら<sup>10)</sup>も potassium cardioplegia 法による60分間、90分間の心停止実験を行い、60分心停止群との比較で、90分心停止群では、安静時の心機能では有意差はないが、心負荷時に心機能の低下が見られ、また90分心停止群に左室内心膜下と左室中間部に有意の心筋線維性変化が認められたとした。遠隔での心機能上差異はないとする報告もあるが、Rose ら<sup>7)</sup>も急性期に明らかでない心機能の低下が遠隔期に認められたと述べている。これらの実験結果は、たとえ低温とし心筋保護液を用いても一定の虚血時間を経過すると不可逆性の心筋障害を生じ、遠隔期には形態的には心筋の線維化、機能的には心機能の低下として明らかとなることを示している。ここで注目すべきことは 1) 心筋障害や心機能障害を惹起するとした心筋保護液を用いた心臓の虚血時間が90分前後と決して長時間でないこと。2) つぎに心機能障害も安静時の血行動態では明らかでなく、負荷をかけ初めて明らかになるものもあること。3) さらに、心機能障害が明らかでないときにも心筋に有意の心筋組織障害が存在する可能性があることなどである。したがって、Lurie らの言うように<sup>29)</sup>心筋保護液の真の評価のためには急性期の心機能の評価だけでなく遠隔期の形態をも検索すべき理由が存在すると考えられる。

低温、心筋保護液心停止下の心筋といえども代謝は進行しており、もし十分な酸素が供給されなければやがてミトコンドリアにおける ATP の産生が停止し、 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ポンプによる膜の維持が不可能となり、 $\text{Na}^+$ の流入による細胞内浮腫、細胞内への  $\text{Ca}^{2+}$  流入による心筋線維の拘縮という不可逆的な心筋細胞障害を惹起する<sup>30)</sup>。安全な心保存時間の延長を図るには心筋温を今回の12℃より更に低下させたり<sup>31)</sup>、嫌気性代謝では ATP の産生に限りがあるので、心保存中も何らかの方法で好気性代謝をできるかぎり維持することが必要となる。心停止中に酸素を供給する方法としては、晶質液の代りに血液を用いる Blood cardioplegia 法<sup>32)33)</sup>や人工血液を用いた Fluosol cardioplegia 法<sup>34)</sup>、さらに晶質液を酸素加した Oxygenated crystalloid cardioplegia 法<sup>35-38)</sup>などが考えられている。Blood cardioplegia 法は低温での赤血球の sludging<sup>39)</sup>や酸素供給に問題があるとの論議があり<sup>40)</sup>、Fluosol cardioplegia 法もまた生体内での代謝や生体への影響が明らかではない。そこで今回

著者は晶質液である GIK 液の酸素加の効果をも、遠隔期に形態的に検索することにした。

今回の rat 異所性心移植モデルを用いた90分心保存群で、再灌流1時間後の左室内膜側心筋の電顕所見の比較では、III 群、IV 群とも心筋の微細構造は比較的によく保たれ、24時間後に III 群で強い微細構造の障害像を呈した。光顕的にも III 群で左室内膜下の心筋壊死が明らかとなった。これはただ単に壊死が時間経過と共に明らかになっただけではなく、再灌流1時間以後も心筋障害が進展する可能性を示している。再灌流により心筋細胞障害が増強することは、Reperfusion injury としてよく知られており<sup>41)</sup>、心虚血後に再灌流すると著明な心筋浮腫と心筋拘縮が惹起される。心筋細胞と血管内皮細胞の浮腫、腫大は末梢循環の障害をひきおこし、さらに心筋細胞障害を増強する。再灌流による活性酸素の産生とそれによる血管内皮細胞や心筋細胞の障害<sup>42)</sup>、心筋細胞内 lysosome より遊出する lysosomal enzyme の関与もまた心筋細胞障害の進展に影響を及ぼすであろうと考えられている<sup>43)44)</sup>。これらにより再灌流時には障害を受けていないようにみえた心筋細胞が再灌流後に一部は壊死に陥っていくものと考えられる。Casale ら<sup>45)</sup>はラット心移植を用いた実験で、組織障害が再灌流24時間から48時間後に最大になったと報じているが、今回の結果ともよく一致する。

Digerness ら<sup>40)</sup>は低温では酸素加晶質液は Blood cardioplegia 液より多くの酸素を供給しようとした。酸素加晶質液の心筋保護効果は Bodenhamer らの報告や<sup>38)</sup>、特に心筋保護液の溶存酸素の重要性を明らかにした Oguma らの報告により明らかなようである<sup>46)</sup>。横澤は pyruvate の心筋保護効果に関する実験で、心筋保護液の酸素加は lactate の産生量を減少させ心機能の回復率を改善したとし、酸素加により嫌気性代謝は抑制され高エネルギーリン酸化合物が好氣的に産生されたためと述べている<sup>47)</sup>。1g 程度のラット心が15℃で心停止しているとき酸素消費量は1分間あたり 0.003 ml 程度と仮定すると、20分間の酸素消費量は 0.06 ml と計算される<sup>48)</sup>。一方 room air での溶存酸素量は5℃で 100 ml 当り 0.5 ml 程度なので、4 ml の心筋保護液に含まれる酸素量は 0.02 ml となり必要酸素量の1/3ではないが、酸素加した GIK に含まれる酸素すべてが利用されるとすると 4 ml 心筋保護液では 0.12 ml となり必要量をまかなえることとなる。酸素加90分保存の VI 群で心筋線維性変化の少なかったのは、間欠的に投与される溶存酸素により、保存中心筋がより好氣的条件下で、

良好に保存されたために再灌流後の心筋障害の進展が軽減されたためと推察された。

今回の実験では遠隔期の評価に移植後7日目の心筋を用いた。I 群、II 群の実験で、移植7日以後明らかな心筋障害の進展のないこと、また移植心が Nonworking beating heart となるため、移植14日以後左室心筋の萎縮が進むこと、また III 群、IV 群などで心内膜壊死を伴う症例に左室内壁に血栓を有する症例もみられ、このような症例では冠状動脈の血栓症の危険も増すためである。

移植7日後の線維性変化の程度を較べると、I 群、II 群に比し、III 群、IV 群で心筋線維化率が増加し心筋保護が十分でないことがしめされたが、III 群に比べ IV 群ではその程度が少なかった。III 群では特に左室内膜側に強い障害がみられたが、心外膜下、中間層にも広汎な線維性変化が認められた。左室内膜側心筋は虚血に対し、最も障害を受けやすい部分として知られているが<sup>49)</sup>、IV 群ではその変化が軽度で、心停止中の間欠的ではあれ酸素加 GIK 液による酸素投与が有効であったものと考えられた。

一方右室心筋は I 群、II 群でも移植操作に伴う温阻血時間の影響で軽度の線維性変化を呈するが、保存時間が延長するに従い線維性変化が増強した。日常臨床でも右室の保護に関しては特別の配慮を払う施設は少ないと思われるが、左室に比べ壁厚の薄い右室は温度による影響を受けやすいものと考えられるので、長時間の大動脈遮断時には局所冷却を十分に行うなどの右室心筋保護対策を講じる必要があると考えられた。

#### 4. 結 論

1) 生理的食塩水灌流群と GIK 液灌流群を1ヶ月後に組織像で光顕的に検索し、GIK 液に特有の組織変化は認めず、GIK 液の組織毒性を示す所見は得られなかった。

2) GIK 液の心筋保護効果を形態的に検索し急性期に明らかでない変化の遠隔期出現を認め、遠隔期における心筋変性の重要性が示唆された。

3) 遠隔期における形態的検索により、長時間心保存において GIK 液の酸素加の有効性を認めた。

#### 参 考 文 献

- 1) Braimbridge, M.V., Cankovic-Darracott, S. and Hearse, D.J.: Crystalloid Cardioplegia-Experience with the St. Thomas' solution. A textbook of clinical cardioplegia. New York, Futura, 177~198, 1982.

- 2) **Gay, W.A. and Ebert, P.A.:** Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery*, **74**: 284~290, 1973.
- 3) **Conti, V.R., Bertranou, E.G., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W. and Digerness, S.B.:** Cold cardioplegia versus hypothermia for myocardial protection: Randomized clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **76**: 590~603, 1978.
- 4) **Floyd, R.D., Sabiston, D.C., Lee, K.L. and Jones, R.H.:** The effect of hypothermic cardioplegia on ventricular function. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **85**: 606~611, 1983.
- 5) **Engelman, R.M., Auvil, J., O'Donoghue, M.J. and Levitsky, S.:** The significance of multidose cardioplegia in myocardial preservation during ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **75**: 555~563, 1978.
- 6) **Brody, W.R., Reitz, B.A., Andrews, M.J., Roberts, W.C. and Michaelis, L.L.:** Long-term morphologic and hemodynamic evaluation of the left ventricle after cardiopulmonary bypass: A comparison of normothermic anoxic arrest, coronary artery perfusion, and profound topical cardiac hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **70**: 1073~1087, 1975.
- 7) **Rose, D.M., Koch, J.P., Barnhart, G.R. and Jones, M.:** Early and late hemodynamic evaluation of crystalloid and blood cardioplegic solutions. *Surg Forum*, **31**: 293~295, 1980.
- 8) **Arom, K.V., Grover, F.L. and Trinkle, J.K.:** Does cardioplegic arrest compromise long-term left ventricular function?. *Ann Thorac Surg*, **29**: 539~545, 1980.
- 9) **Engelman, R.M., Gianelly, R.E., Rousou, J.H. and Zubi, S.M.:** The effects of prolonged cardioplegic arrest on long-term ventricular function. *Thorac Cardiovasc Surgeon*, **29**: 223~226, 1981.
- 10) **Schraut, W.H., Kampman, K., Lamberti, J.L., Freeburger, M., Anagnostopoulos, C. and Glogov, S.:** Myocardial protection from permanent injury during aortic cross-clamping: Effectiveness of pharmacological cardiac arrest combined with topical cardiac hypothermia. *Ann Thorac Surg*, **31**: 224~232, 1981.
- 11) **Ono, K. and Lindsey, E.S.:** Improved technique of heart transplantation in rats. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **57**: 225~229, 1969.
- 12) **Schaper, J., Mulch, J., Winkler, B. and Schaper, W.:** Ultrastructural, functional, and biochemical criteria for estimation of reversibility of ischemic injury: A study on the effects of global ischemia on the isolated dog heart. *J Moll Cell Cardiol*, **11**: 521~541, 1979.
- 13) **Fukuda, J., Hayashi, J., Yoshimura, T., Ohtani, S., Yamazaki, Y. and Eguchi, S.:** Myocardial structure in volume-overloaded hearts before and after valve replacement. *Jap Circ J*, **50**: 1033~1039, 1986.
- 14) **Melrose, D.G., Dreyer, B., Bentall, H.H. and Baker, J.B.E.:** Elective cardiac arrest. *Lancet*, **2**: 21, 1955.
- 15) **Kirsh, U., Rodewald, B. and Kaimer, P.:** Induced ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **63**: 121~130, 1972.
- 16) **藤田 毅, 山本文男:** 日本の主要施設における心筋保護法の現状—厚生省循環器病研究依託費：心臓手術における心筋保護に関する基礎的並びに臨床的研究アンケート調査結果から—*日胸外会誌*, **34**: 1591~1601, 1986.
- 17) **Laks, H., Milliken, J. and Hass, G.:** Myocardial protection in the neonatal heart. *Pediatric Cardiol*, **1**: 13~27, 1986.
- 18) **Bove, E.L., Stammers, A.H. and Gallagher, K.P.:** Protection of the neonatal myocardium during hypothermic ischemia. Effect of cardioplegia on left ventricular function in the rabbit. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **94**: 115~123, 1987.
- 19) **Watanabe, H., Yokosawa, T., Eguchi, S. and Imai, S.:** Difference in the mechanical response to a cardioplegic solution observed between the neonatal and the adult guinea pig myocardium. *J Thorac Cardiovasc Sug*, **97**: 59~66, 1989.
- 20) **橋本良一, 松沢秀郎, 松川哲之助, 横沢忠夫, 大関一, 小熊文昭, 中込正昭, 江口昭治:** 大動脈弁疾患における局所冷却とカルジオプレジア心筋保護法の臨床成績の比較検討. *胸部外科*, **36**: 953~957, 1983.



- 21) **Lolley, D.M., Hewitt, R.L. and Drapanas, T.:** Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin, and potassium during anoxic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **67**: 364~370, 1974.
- 22) **Grinwald, D.M.:** Calcium uptake during post-ischemic reperfusion in the isolated heart: Influence of extracellular sodium. *J Moll Cell Cardiol*, **14**: 359~365, 1982.
- 23) **Gharagozloo, F., Bulkley, B.H., Hutchins, G.M., Bixler, T.J., II. Shaff, H.V., Flerherthy, J.T. and Gardner, T.J.:** Potassium-induced cardioplegia during normothermic cardiac arrest: Morphologic study of the effect of varying concentrations of potassium on myocardial anoxic injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **77**: 602~607, 1979.
- 24) **Zimmerman, N.E., Daems, W., Hulsmann, W.C., Snijder, J., Wisse, E., Durrer, D.:** Morphological changes of heart muscle caused by successive perfusion with calcium-free and calcium-containing solutions (calcium paradox). *Cardiovasc Res*, **1**: 201~209, 1967.
- 25) **Carpentier, S., Murawsky, M. and Carpentier, A.:** Cytotoxicity of cardioplegic solutions: Evaluation by tissue culture. *Circulation* **64** (suppl II): II-90-II-95, 1981.
- 26) **Hoover, E.C., Pett, S.B., Eldor, A., Alonso, D., Subramanian, V.A., Weksler, B. and Gay, W.A.:** The effects of crystalloid potassium cardioplegic solution on arterialized canine vein grafts: Assessment of chronic prostacyclin production and histopathologic alterations. *Circulation* **64** (suppl II): II-96-II-100, 1981.
- 27) **Buja, L.M., Levitsky, S., Ferrans, V.J., Souther, S.G., Roberts, W.C. and Morrow, A.G.:** Acute and chronic effects of normothermic anoxia on canine hearts: Light and electron microscopic evaluation. *Circulation*, **43** (suppl I): I-44-I-50, 1970.
- 28) **Herman, S.D., Alonso, D.R., Gay, W.A. and Ebert, P.A.:** Physiologic observations of the heart six months after ischemic normothermic cardioplegia. *Surgery*, **81**: 462~468, 1977.
- 29) **Lurie, K.G., Billingham, M.E., Masek, M.A., Ginsburg, R., Bristow, M.R., Harrison, D.C. and Reitz, B.A.:** Ultrastructural and functional studies on prolonged myocardial preservation in an experimental heart transplant mode. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **84**: 122~129, 1982.
- 30) **Kloner, R.A. and Braunwald, E.:** Observations on experimental myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res*, **14**: 371~395, 1980.
- 31) **Swanson, D.K., Dufek, J.H. and Kahn, D.R.:** Improved myocardial preservation at 4°C. *Ann Thorac Surg*, **30**: 519~526, 1980.
- 32) **Follet, D.M., Mulder, D.G., Maloney, J.V. and Buckberg, G.D.:** Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia: Experimental and clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **76**: 604~619, 1978.
- 33) **Engelman, R.M., Rousou, J.H., Dobbs, W., Pels, M.A. and Longo, F.:** The superiority of blood cardioplegia in myocardial preservation. *Circulation*, **62** (suppl I): I-62-I-66, 1980.
- 34) **Kanter, K.R., Jaffin, J.H., Ehrelichman, R.J., Flaherty, J.T., Gott, V.L. and Gardner, T.J.:** Superiority of perfluorocarbon cardioplegia over blood or crystalloid cardioplegia. *Circulation*, **64** (suppl I): I-75-I-80, 1981.
- 35) **Bleese, N., Doring, V., Kalmar, P., Pokar, H., Polonius, M.J., Steiner, D. and Rodewald, G.:** Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia: *J Thorac Cardiovasc Surg*, **75**: 405~413, 1978.
- 36) **高橋順一郎, 川上敏晃, Ganote, C.E., Sanders, J.H. and Michaelis, L.L.:** 心臓冷却灌流法—酸素化および非酸素化冷却灌流摘出心移植による急性および慢性時の生化学, 形態学的検討. 日外会誌, 臨時増刊: 142~142, 1981.
- 37) **Bodenhamer, R.M., Deboer, L.V.W., Geffin, G.A., O'Keef, D.D., Fallom, J.T., Aretz, T.H., Haas, G.S. and Daggett, W.M.:** Enhanced myocardial protection during ischemic arrest: Oxygenation of a crystalloid cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg*, **85**: 769~780, 1983.

- 38) Coetz, A., Kotze, J., Honns, B.Sc., Louw, J. and Lochner, A.: Effect of oxygenated crystalloid cardioplegia on the functional and metabolic recovery of the isolated perfused rat heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91: 259~269, 1986.
- 39) Sakai, M., Miya, J., Sohara, Y., Maeta, H., Ohosima, N. and Hori, M.: Role of red cells in the coronary microcirculation during cold blood cardioplegia. *Cardiovasc Res*, 22: 62~66, 1988.
- 40) Digerness, S.B., Vanini, V. and Wideman, F.E.: In vitro comparison of oxygen availability from asanguinous and sanguinous cardioplegic media. *Circulation*, 64 (suppl II): II-80-II-83, 1981.
- 41) Ganote, L.E., Seabragomes, R., Nayler, W.G. and Jennings, R.B.: Irreversible myocardial injury in anoxic perfused rat hearts. *Am J Pathol*, 80: 419~450, 1975.
- 42) Guarnieri, C., Flamingi, F. and Caldarella, C.M.: Role of oxygen in the cellular damage induced by reoxygenation of the hypoxic heart. *J Moll Cell Cardiol*, 12: 797~808, 1980.
- 43) Wildenthal, K.: Lysozomal alterations in ischemic myocardium: Results or cause of myocellular damage?. *J Moll Cell Cardiol*, 10: 595~603, 1978.
- 44) Tolnai, S. and Korecky, B.: Lysozomal Hydrolases in the heterotopically isografted heart undergoing atrophy. *J Moll Cell Cardiol*, 12: 869~890, 1980.
- 45) Casale, A.S., Bolling, S.F., Rui, J.A., Flaherty, J.T., Bulkley, B.H., Jacobus, W.E. and Gardner, T.J.: Progression and resolution of myocardial reflow injury. *J Surg Res*, 37: 94~99, 1984.
- 46) Oguma, F., Imai, S. and Eguchi, S.: Role played by oxygen in myocardial protection with crystalloid cardioplegic solution. *Ann Thorac Surg*, 42: 172~179, 1986.
- 47) 横沢忠夫: Pyruvate の心筋保護効果に関する実験的研究. *日胸外会誌*, 34: 2038~2046, 1986.
- 48) Hearse, J.D., Braimbridge, M.V. and Jynge, P.: Protection of the ischemic myocardium: Cardioplegia. New York, Raven Press, 272, 1981.
- 49) 安孫子保: 心筋の内層と外層における血流と代謝. *心臓*, 6: 1384~1395, 1974.

(平成4年3月16日受付)