

未熟心筋における心筋保護の特殊性と問題点

新潟大学医学部第二外科（主任：江口昭治教授）

渡 辺 弘

Insufficient Protection of the Immature Myocardium from Ischemia

Hiroshi WATANABE

Second Department of Surgery, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. Shoji EGUCHI)

Effect of ischemia on the mechanical function and metabolism of the ventricular myocardium of newborn guinea pig was investigated in the isolated perfused heart preparation in comparison with that of adult guinea pig. After ischemia, the newborn myocardium showed a better recovery of the mechanical function and a higher ATP content than the adult. However, while cardioplegia by the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution resulted in an excellent preservation of the myocardial mechanical and metabolic condition in the adult, the protection was not so marked in the newborn. Myocardial contracture observed in the newborn upon administration of the cardioplegic solution may be a cause of the poorer protection afforded by the cardioplegic solution in the newborn as compared with that in the adult. To elucidate mechanism of the contracture the membrane potential of papillary muscle preparation was recorded by means of conventional glass microelectrodes. There was no significant difference in the control values of resting membrane potential and in the degree of depolarization during exposure to the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution between the newborn preparation and the adult. These results suggested that the greater contracture of the immature myocardium by the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution was not due to a greater depolarization produced by the cardioplegic solution.

Key words: neonate, myocardial protection, St. Thomas' solution

新生児 心筋保護 St. Thomas 液

Reprints requests to: Hiroshi WATANABE,
Second Department of Surgery, Niigata
University School of Medicine, Niigata
City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学第二外科 渡 辺 弘

心筋保護に関しては従来より多岐にわたる研究が行なわれ、臨床面での応用も進み、開心術の手術成績の飛躍的向上に寄与している。しかし、これら心筋保護の研究は成熟心筋について検討されてきたものであり、近年増加の一途をたどっている新生児および乳児の開心術においても同様の保護効果が期待できるか否かについての結論はまだ出されていない。生後早期の心臓は胎児期の未熟性を残し、形態・機能・代謝の面で成熟した心臓と異なるが¹⁾、未熟心筋の虚血時の心筋代謝および心筋保護についての研究はまだその緒についたばかりであり、新生児および乳児早期の開心術の手術成績のより一層の向上のために未熟心筋に対する心筋保護の特殊性の有無について明らかにされなければならない。本研究の目的はモルモット摘出心灌流標本を用いて未熟心筋に対する心筋保護液の効果とその特殊性について実験的に検討を加えることにある。

方 法

1. 実験 I

モルモット摘出心灌流標本(図1)を用いて心筋保護液の心機能および心筋代謝に対する作用を検討した。生後0～2日の新生モルモットおよび体重300～750gの成熟モルモットの摘出心を Langendorff 法^{2,3)}に従って75cm水柱圧で大動脈より逆行性に灌流した。灌流液には Krebs-Ringer 液(NaCl 127.2, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.9, glucose 5.5, pyruvate 2.0mM)を混合ガス(95%O₂+5%CO₂)で酸素化して用いた。冠灌流量は大動脈カニューレの直前に装置された電磁流量計を用いて連続的に測定した。プロトコール I では心機能の評価のため、生理的食塩水で満たしたウレタンポリマー製バルーンを左心耳より左心室内に挿入して左室拡張期圧が0になるように調節した後、等容性の心収縮により発生する左室内圧およびその一次微分値 dP/dt を測定した。プロトコール II では心機能のパラメーターとして Shsh ら⁴⁾の方法を参考にして右室流出路を切開し、右室乳頭筋の張力を測定した。心拍数は左室内圧または右乳頭筋張力の変動によってタコメーターを駆動して測定した。心筋温はサーミスターにより連続的にモニターした。

1) プロトコール I : 低温群

20℃3時間の虚血における新生モルモットと成熟モルモットに対する心筋保護液の間歇的反復投与の効果を比較検討した。実験は約40分間の予備灌流を行なって標本が安定した後に大動脈カニューレを遮断して20℃で3時

間の虚血とし、その後60分間の再灌流を行なって心機能の回復を検討した。新生モルモットおよび成熟モルモットとも心筋保護液の使用群と非使用群に分けた。心筋保護液としては4℃に冷却した St. Thomas 液(NaCl 110.0, KCl 16.0, MgCl₂ 16.0, CaCl₂ 1.2, NaHCO₃ 10.0mM, pH 7.8, 浸透圧 324mOsm/Kg H₂O)にリドカイン 1mM を加え、75cm水柱圧で初回は大動脈カニューレ遮断直後に2分間、以後30分ごとに1分間の注入を繰り返した。

実験終了後、心標本は液体窒素にて冷却した Wollenberger クランプにて瞬時に凍結し、高エネルギーリン酸化合物および乳酸の測定^{5,6)}を行なって、心筋のエネルギー代謝状態を評価した。

2) プロトコール II : 常温群

37℃30分間の虚血において新生モルモットおよび成熟モルモットに対する心筋保護液の持続注入の効果を比較検討した。実験は約40分間の予備灌流を行なって標本が安定した後に大動脈カニューレを遮断して37℃で30分間の虚血とし、37℃の St. Thomas 液を75cm水柱圧で30分間持続注入し、その後30分間 Krebs-Ringer 液で再灌流を行なった。実験終了後に乾湿重量比を測定して心筋の水分量を評価し、心筋のカルシウム量は Sparrow ら⁷⁾の方法により抽出し、原子吸光法により測定した。心筋の水分量およびカルシウム量の対照値は予備灌流後さらに60分間 Krebs-Ringer 液で灌流した心臓の測定値とした。

2. 実験 II

心筋保護液の心筋細胞に対する電気生理学的作用を検討した。生後0～2日の新生モルモットおよび体重300～700gの成熟モルモットの右室乳頭筋を摘出して1mlの実験槽に固定し、混合ガス(95%O₂+5%CO₂)を通気した37℃の Tyrode 液(NaCl 132, KCl 4.0, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 12, glucose 10mM)を3ml/minの速度で表面灌流し、ガラス微小電極法を用いて細胞膜電位を記録した。右室乳頭筋を閾値の1.2～1.5倍の持続1msec, 1Hz 矩形波でフィールド電気刺激を行ない、3M KClで満たした抵抗5～20 M ohm 微小ガラス電極を心筋細胞内に刺入して細胞膜電位を記録するとともに、乳頭筋張力を同時記録した。オシロコップ上に映し出される細胞膜電位と乳頭筋張力をカメラでフィルムに記録した。

実験は Tyrode 液で予備灌流を行なって標本が安定した後、37℃の St. Thomas 液で30分間灌流し、その後再び Tyrode 液で30分間灌流して各パラメーターの回復を検討した。St. Thomas 液で灌流中は電気刺激

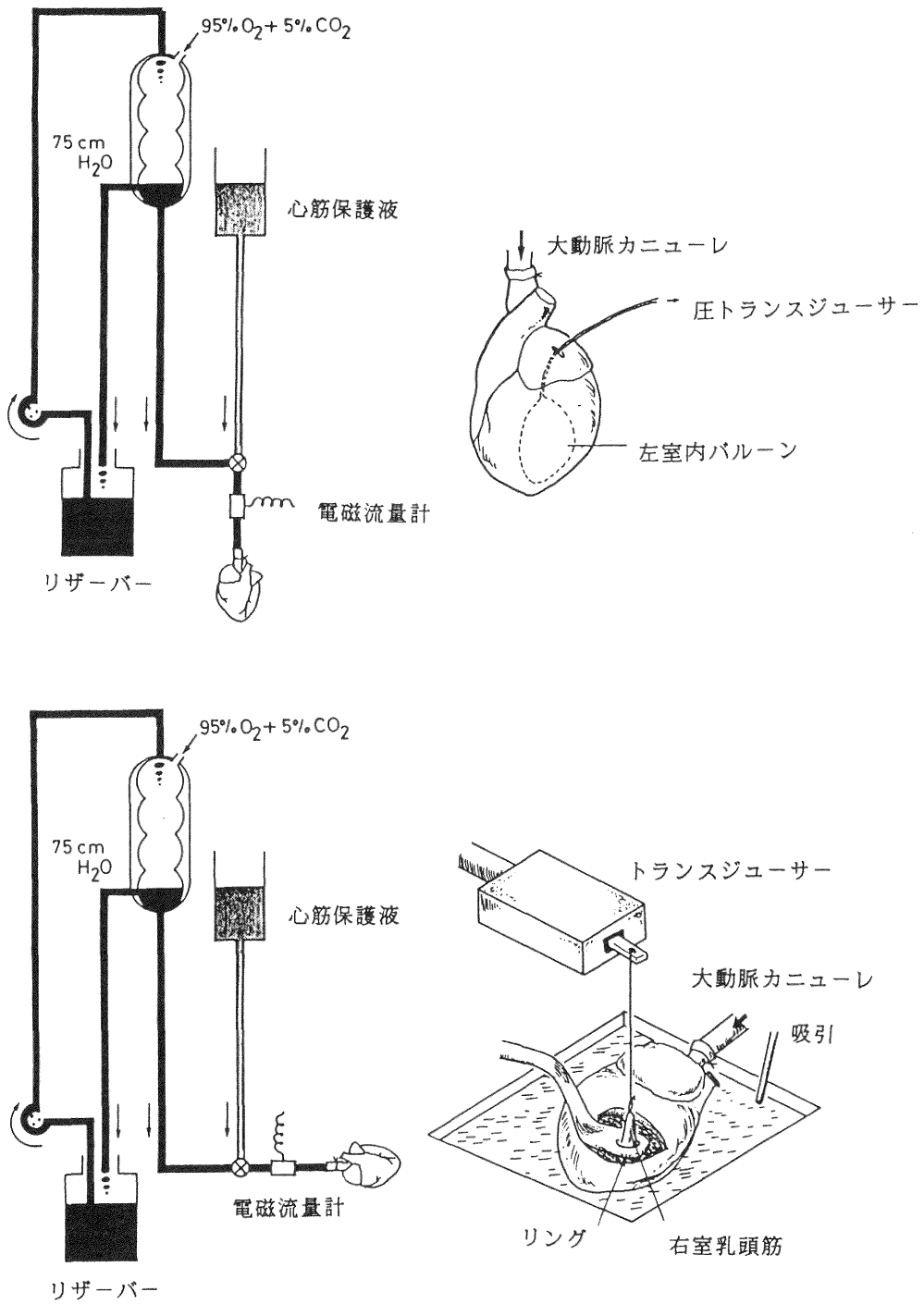


図 1 モルモット摘出心灌流標本のシェーマ (実験 I 上段：プロトコール I，下段：プロトコール II)

は中止した。

3. 統計

実験結果は平均値±標準誤差で示した。有意差の検定は Student の t test で、相関関係は最小二乗法で行ない、 $P < 0.05$ をもって有意とした。

結 果

1. Langendorff 標本における対照値 (表 I, II)

心機能のパラメーターは冠灌流量、乳頭筋発生張力、心拍数以外は新生モルモットと成熟モルモットで有意差は認められなかった。冠灌流量の差は心筋量の差によると推定された。心筋の高エネルギーリン酸化合物、乳酸、水分、カルシウムの量を表 II に示す。クレアチンリン酸 (CP) の量は成熟モルモットは新生モルモットより有意に多いが、アデノシン三リン酸 (ATP) と乳酸は両者でほぼ同じ値を示した。

2. 心筋保護液の効果：低温群 (実験 I, プロトコール I)

1) 再灌流後の心機能 (図 2)

再灌流後の冠灌流量の回復率は新生モルモット、成熟モルモットのいずれにおいても St. Thomas 液使用群において非使用群よりも有意に高かったが、新生モルモットと成熟モルモットの間に有意差はなかった。心拍数は新生モルモットの St. Thomas 液非使用群以外は良好な回復を示した。再灌流早期は新生モルモットの St. Thomas 液非使用群は他に比較して心拍数の回復率は有意 ($P < 0.05$) に低く、再灌流後60分の時点で回復率は $90.4 \pm 1.8\%$ にとどまった。

成熟モルモットでは St. Thomas 液の使用によって再灌流後の左室拡張期圧の上昇はみられなくなり (使用群 $0.0 \pm 0.0\%$ 、非使用群 $29.5 \pm 8.3\%$; $p < 0.01$)、発生内圧は虚血前値まで回復した (使用群 $105.8 \pm 0.7\%$ 、非使用群 $34.1 \pm 4.1\%$; $P < 0.01$)。一方、新生モルモットでは St. Thomas 液を使用しても再灌流後の拡張期圧の上昇が認められ (使用群 $6.8 \pm 3.2\%$ 、非使用群 $14.6 \pm 3.9\%$)、発生内圧の回復率も低く (使用群 $72.4 \pm 6.1\%$ 、非

表 1 モルモット摘出心灌流標本の心機能の対照値

プロトコール I

	冠灌流量 (ml/min)	心拍数 (beats/min)	収縮期圧 (mmHg)	拡張期圧 (mmHg)	+dp/dt _{max} (mmHg/sec)	-dp/dt _{max} (mmHg/sec)
成熟モルモット (n=12)	14.5 ± 0.8	230.3 ± 2.4	94.4 ± 3.8	0	1479 ± 68	1000 ± 59
新生モルモット (n=13)	$6.9 \pm 0.4^*$	$267.6 \pm 5.6^*$	97.3 ± 3.3	0	1627 ± 84	1069 ± 38

プロトコール II

	冠灌流量 (ml/min)	心拍数 (beats/min)	発生張力 (mg)	+dT/dt _{max} (mg/sec)	-dT/dt _{max} (mg/sec)
成熟モルモット (n=5)	16.5 ± 2.1	250.4 ± 11.8	695.0 ± 80.7	8700 ± 1124	8180 ± 1207
新生モルモット (n=5)	$7.8 \pm 1.6^*$	$302.0 \pm 12.3^*$	$296.6 \pm 64.7^{**}$	$3700 \pm 982^*$	$3900 \pm 1133^*$

d p / d t_{max} : 左室内圧の一次微分の最大値、d T / d t_{max} : 右室乳頭筋張力の一次微分の最大値

表 2 モルモット摘出心灌流標本の心筋の高エネルギーリン酸化合物、乳酸、水分、カルシウムの対照値

	ATP	ADP	AMP	TAN	クレアチンリン酸	無機リン	乳酸	心筋水分量 (wet/dry ratio)	カルシウム
成熟モルモット (n=5 or 6)	19.8 ± 0.5	4.1 ± 0.1	0.6 ± 0.0	24.2 ± 0.4	29.6 ± 1.8	17.5 ± 0.8	6.7 ± 0.7	5.69 ± 0.16	5.7 ± 0.3
新生モルモット (n=5 or 7)	20.7 ± 0.6	3.7 ± 0.1	0.5 ± 0.2	24.6 ± 0.7	$19.3 \pm 0.9^*$	17.7 ± 0.9	5.5 ± 0.6	5.30 ± 0.15	6.4 ± 0.6

ATP : アデノシン三リン酸、ADP : アデノシン二リン酸、AMP : アデノシン一リン酸、TAN : 総アデニンヌクレオチド (= ATP + ADP + AMP)

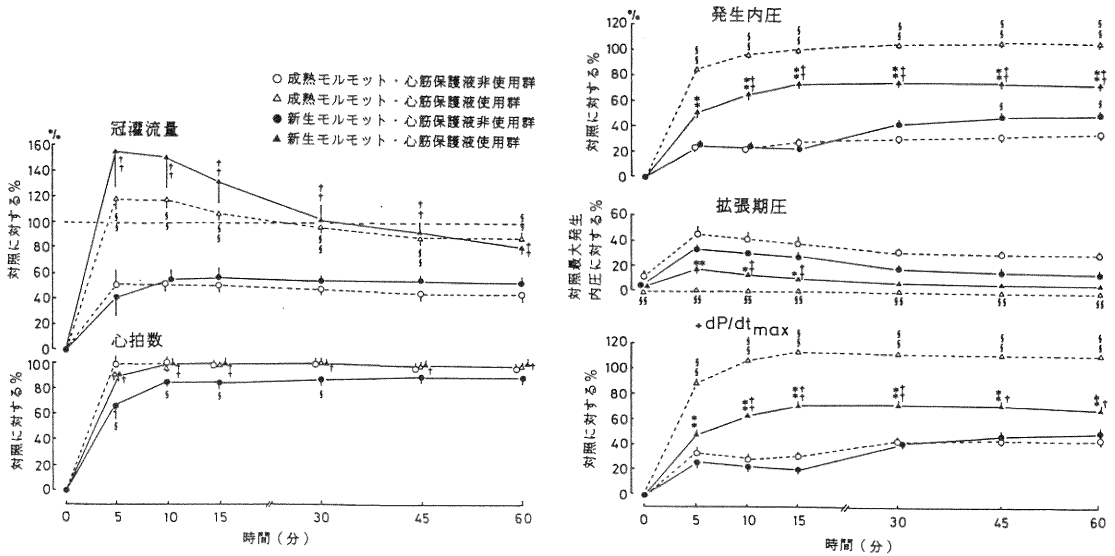


図 2 再灌流後の心機能の回復 (実験 I プロトコール I)

§, §§ < 0.05, 0.01 vs 成熟モルモット・心筋保護液非使用群, †, †† < 0.05, 0.01 vs 新生モルモット・心筋保護液非使用群, *, ** < 0.05, 0.01 vs 成熟モルモット・心筋保護液使用群.

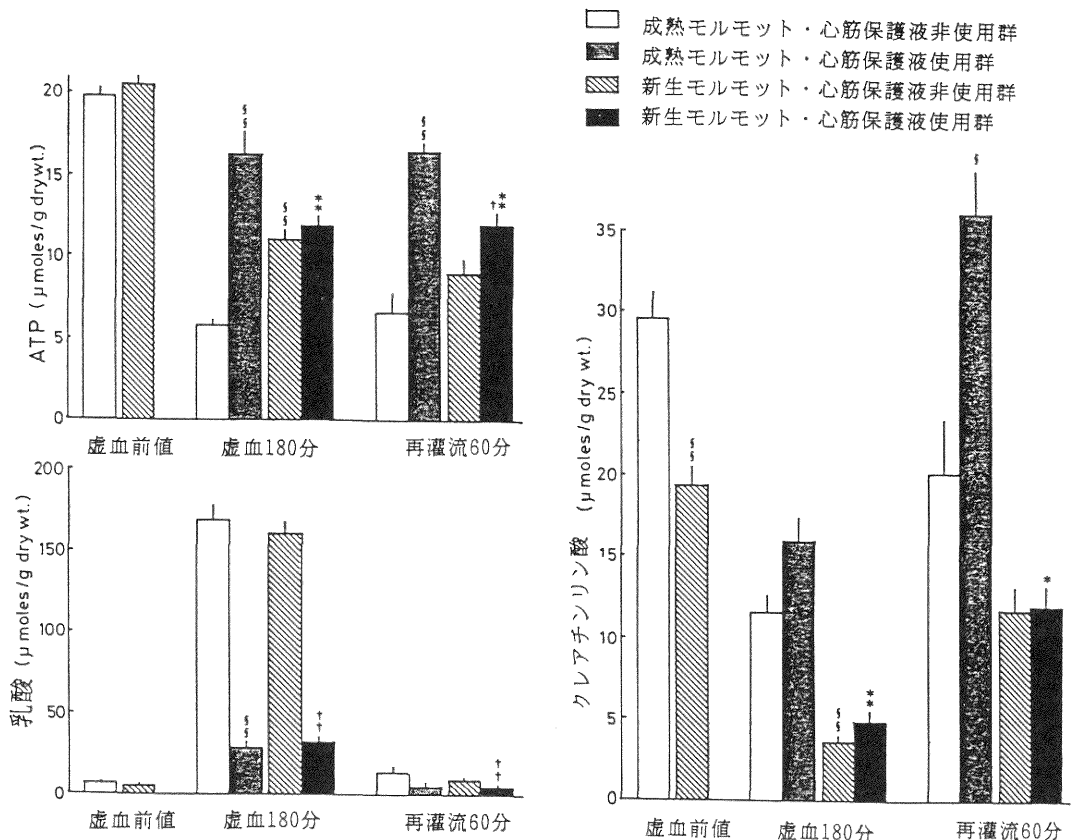


図 3 心筋のアデノシン三リン酸, クレアチンリン酸, 乳酸量 (実験 I プロトコール I)
記号は図 2 と同じ.

使用群 $48.7 \pm 3.2\%$; $p < 0.01$), 虚血前値まで及ばず, 成熟モルモットとの間に St. Thomas 液の保護効果の明らかな差が認められた. $+dP/dt_{max}$, $-dP/dt_{max}$ の再灌流後の回復は各群において発生内圧の回復と同様の傾向を示した.

2) 高エネルギーリン酸化合物と乳酸の変化 (図 3)

成熟モルモットでは St. Thomas 液使用群で虚血中および再灌流後の心筋の ATP 量は非使用群に比べて有意に高い値を示した. CP も同様の傾向を示し, 成熟モルモットの St. Thomas 液使用群では再灌流後の CP 量は虚血前値より高い値まで回復した. 一方, 新生モルモットでも ATP および CP 量の変化は成熟モルモットと同様な傾向が認められたが, 成熟モルモットに比較して St. Thomas 液による改善は軽度であった. St. Thomas 液によって虚血中の乳酸の蓄積は抑制され, この作用に関しては成熟モルモットと新生モルモットの間に差は認められなかった.

再灌流60分後の $+dP/dt_{max}$ の回復率とその時点の心筋の ATP 量の関係について検討すると, 再灌流後の ATP 量が多いほど心機能の回復率が高いという有意の相関関係 ($r=0.934$, $p < 0.01$) が認められた (図 4).

3. 心筋保護液の効果: 常温群 (実験 I, プロトコール

II)

1) 心機能 (図 5)

St. Thomas 液注入後速やかな心停止が得られた. St. Thomas 液注入中, 冠灌流量は新生モルモット ($129.5 \pm 15.2\%$) および成熟モルモット ($118.3 \pm 7.6\%$) のいずれにおいても増加し, 再灌流後は両者ともほぼ虚血前値まで回復した. この結果は St. Thomas 液に対する冠血管の反応には年令差がないことを示すと考えられた.

成熟モルモットでは St. Thomas 液注入後の静止張力の上昇は軽度であり ($12.9 \pm 0.8\%$), 再灌流後に回復した ($0.7 \pm 1.5\%$). 一方, 新生モルモットでは St. Thomas 液注入直後より静止張力は著明に上昇して注入中は成熟モルモットに比較して有意に高い値をとり ($39.7 \pm 3.6\%$; $p < 0.01$), 再灌流後も有意に高い静止張力の上昇が残った ($26.3 \pm 2.8\%$; $p < 0.01$). 再灌流後の発生張力の回復は成熟モルモットでは良好であったが ($93.2 \pm 3.4\%$), それに比較して新生モルモットでは有意に低い回復率で ($54.2 \pm 9.5\%$; $p < 0.01$), 両者の間に心筋保護液の効果の明らかな差が認められた.

静止張力の上昇 (拘縮) の程度と発生張力の回復率の関係について検討すると, 拘縮が大きいほど発生張力の回復が小さいという有意な相関関係 ($r=-0.863$, $p <$

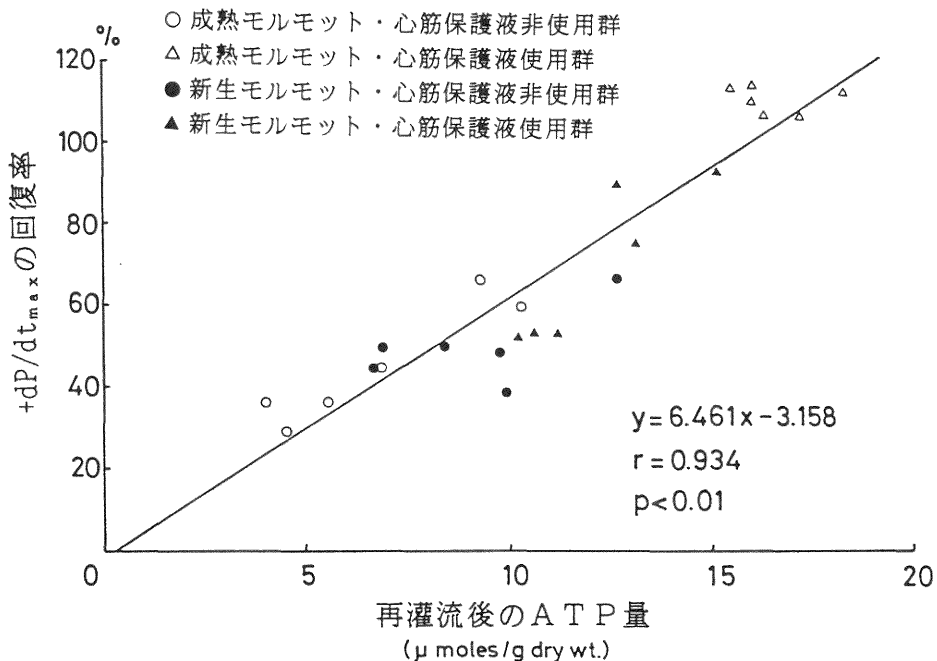


図 4 再灌流後の $+dP/dt_{max}$ の回復率と心筋の ATP 量の関係 (実験 I プロトコール I)

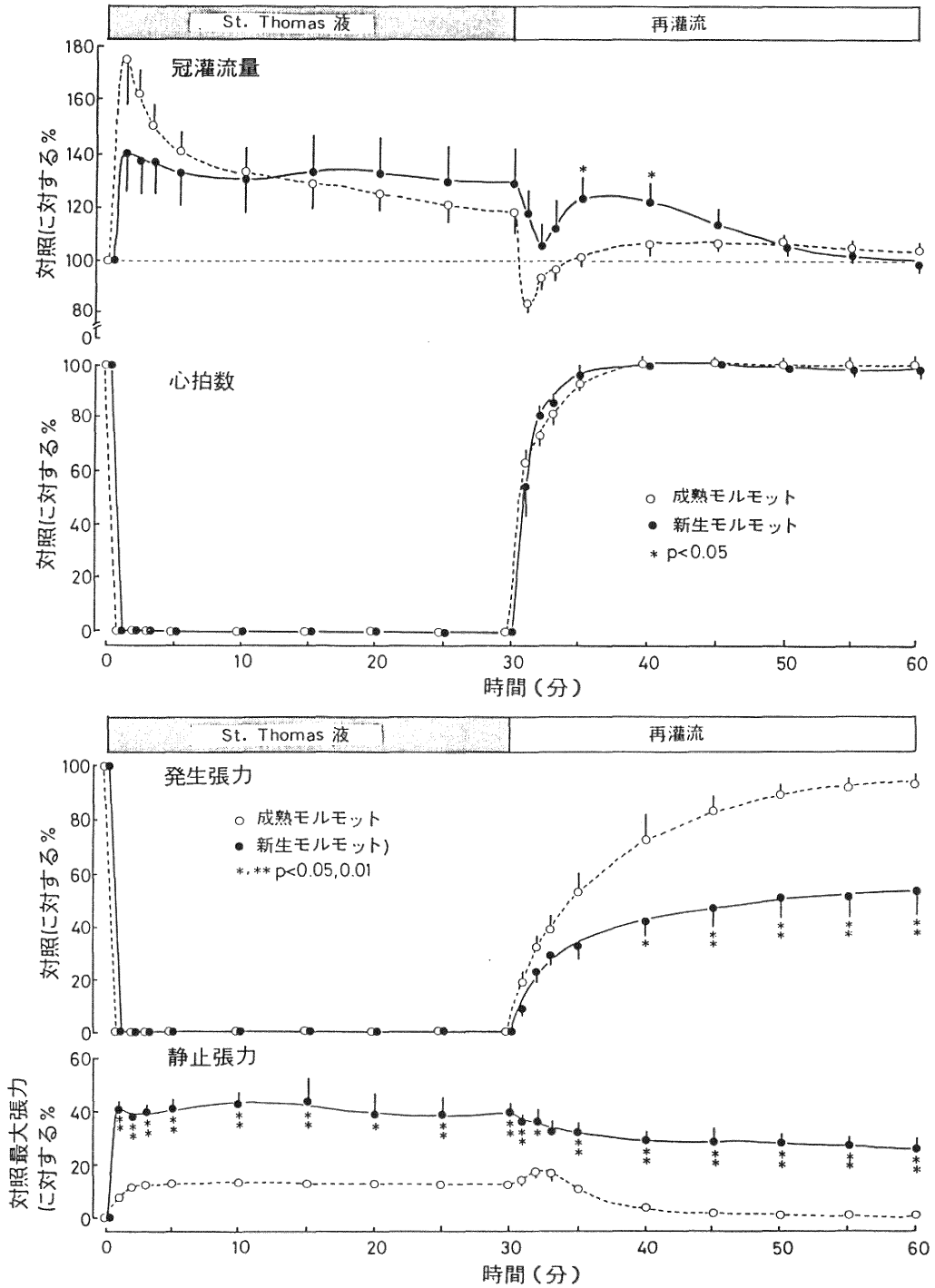


図 5 心筋保護液持続注入中および再灌流後の心機能の変化 (実験 I プロトコル II)

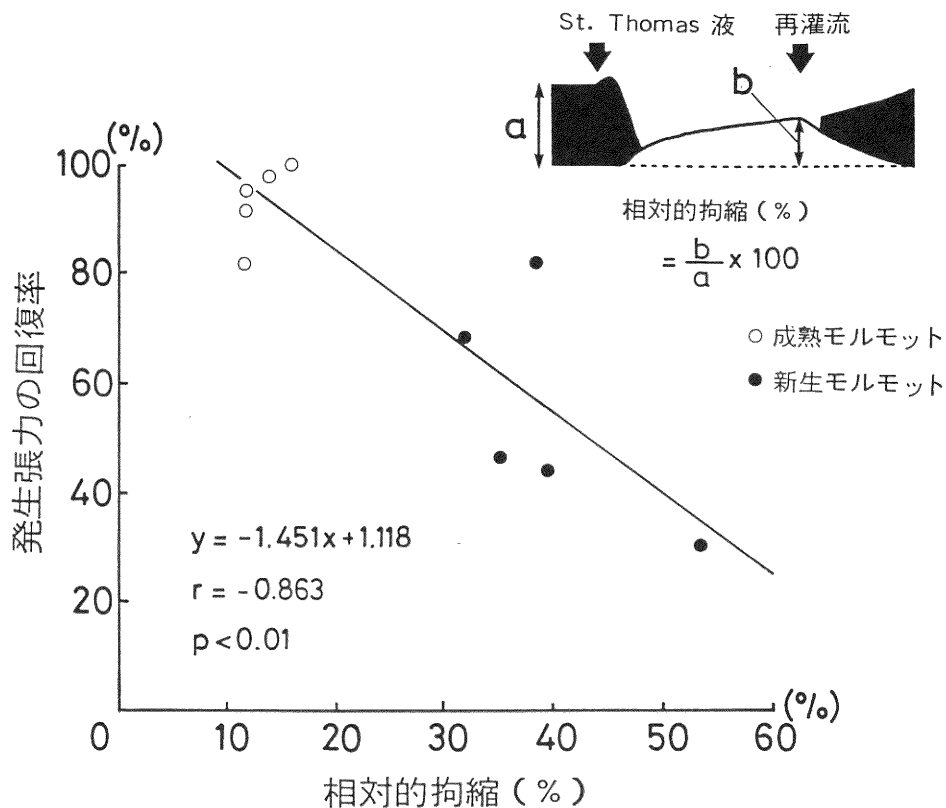


図6 心筋保護液注入による拘縮と再灌流後の発生張力の回復の関係(実験Ⅰ プロトコールⅡ)

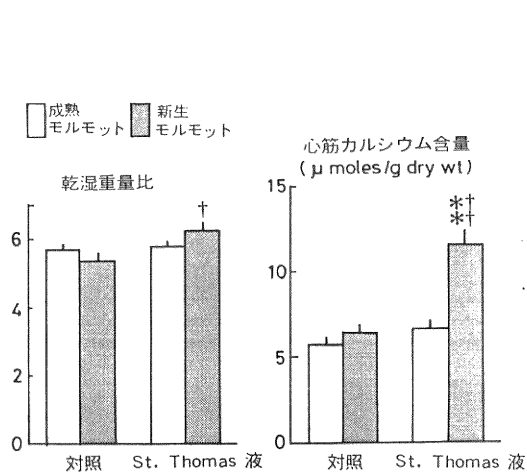


図7 心筋の水分およびカルシウム量(実験Ⅰ プロトコールⅡ)

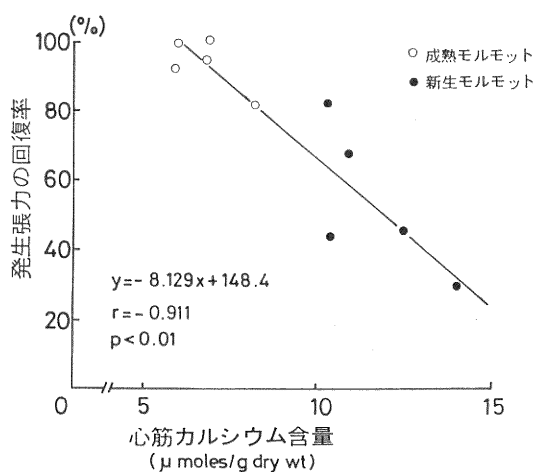


図8 再灌流後の発生張力の回復率と心筋のカルシウム量の関係(実験Ⅰ プロトコールⅡ)

0.01) が認められた (図 6)。

2) 心筋の水分量・カルシウム量 (図 7)

St. Thomas 液を30分間持続注入し, Krebs-Ringer 液で30分間再灌流を行なった時点で成熟モルモットでは心筋水分量の有意の増加は認められなかったが, 新生モルモットでは有意 ($P < 0.05$) の増加を示した。新生モルモットでは St. Thomas 液注入・再灌流によって心筋カルシウム量の有意 ($p < 0.01$) の増加が認められた。心筋カルシウム量と発生張力の回復率の関係を検討すると, 心筋カルシウム量の多いほど発生張力の回復率が小さいという有意の相関関係 ($r = -0.911$, $p < 0.01$) が認められた。

4. 心筋保護液の細胞膜電位に対する影響 (実験 II)

新生モルモットと成熟モルモットでは電気生理学的パラメーターの対照値に有意な差は認められなかった。Pucelik⁸⁾ は新生モルモットと成熟モルモットの心筋の電気生理学的検討を行なって, 静止膜電位・活動電位の振幅は両者で差が認められないが, 活動電位の持続時間

は成熟モルモットで新生モルモットに比べて長いと報告した。今回の実験結果では成熟モルモットの活動電位の持続時間は新生モルモットに比べて長い傾向は認められたが, その差は有意ではなかった。

図 9 に実験結果の実例を示す。St. Thomas 液の灌流によって静止膜電位は脱分極するが, 脱分極の程度は両者で差は認められなかった。Tyrode 液で再灌流後, 新生モルモットと成熟モルモットの両者で活動電位の延長が認められたが, 電気生理学的各パラメーターの回復は新生モルモットと成熟モルモットで差はなかった。一方, 発生張力の回復率は新生モルモット ($54.3 \pm 3.2\%$) は成熟モルモット ($77.4 \pm 4.8\%$) に比べて有意 ($p < 0.01$) に小さく, 電気生理学的パラメーターと心筋収縮力の回復の間に不一致が認められた (表 III)。

考 察

未熟心筋における虚血の影響や心筋保護液の効果についての研究は少なく, 必ずしも統一した結論は得られて

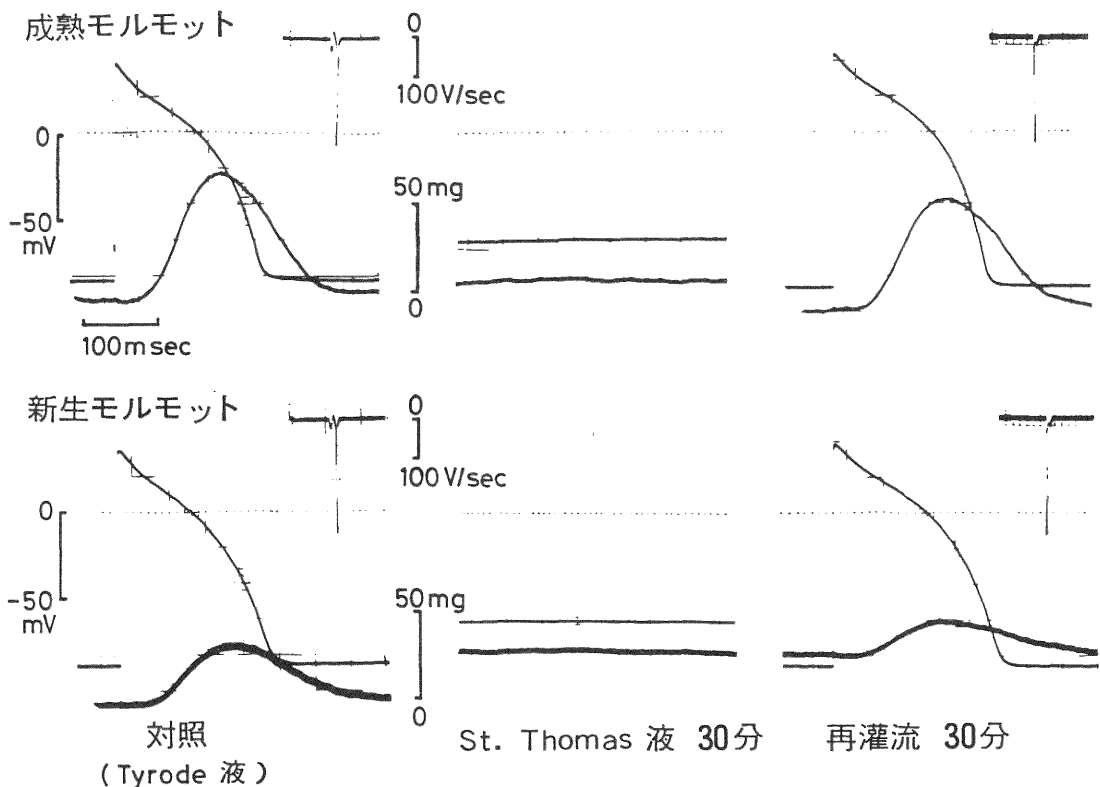


図 9 モルモット右室乳頭筋の細胞膜電位に対する St. Thomas 液の影響の実例 (実験 II)

表3 モルモット右室乳頭筋の細胞膜電位に対する心筋保護液の効果

	RMP (mV)	APA (mV)	dV/dt _{max} (V/sec)	APD ₂₀ (m sec)	APD ₅₀ (m sec)	APD ₉₀ (m sec)	発生張力の 回復率
(a) 対照							
成熟モルモット (n = 7)	-83.7±0.6	121.3±1.5	212.1±7.8	75.9±3.8	149.0±5.9	191.0±7.5	100%
新生モルモット (n = 6)	-84.0±0.6	123.0±1.0	216.7±7.9	71.3±4.3	142.5±5.6	187.0±7.0	100%
(b) St. Thomas液 30分							
成熟モルモット (n = 7)	-55.4±0.4 ⁺⁺	—	—	—	—	—	—
新生モルモット (n = 6)	-55.2±0.6 ⁺⁺	—	—	—	—	—	—
(c) 再灌流 30分							
成熟モルモット (n = 7)	-84.6±0.4	125.6±1.3	211.4±7.0	90.7±7.0 ⁺	168.7±11.6 ⁺	205.0±12.7 ⁺	77.4±4.8%
新生モルモット (n = 6)	-84.5±1.0	124.5±1.8	219.2±12.7	86.7±4.8 ⁺	161.3±6.9 ⁺	202.2±7.9 ⁺	54.3±3.2% ^{**}

RMP：静止膜電位、APA：活動電位の振幅、dV/dt_{max}：活動電位の最大立ち上がり速度、APD_{20,50,90}：20、50、90%再分極における活動電位の持続時間 **<0.01 vs 新生モルモット、+、++<0.05、0.01 vs 対照

いないが、未熟心筋は成熟心筋に比較して虚血に対する耐性が高いという報告が多い^{9)~12)}。これらの結果は未熟心筋は成熟心筋に比べて hypoxia に対する耐性が高いという数多くの研究結果^{13)~17)}と一致するが、虚血と hypoxia では多くの点で異なるため¹⁸⁾、単純な比較はできない。Nishioka ら¹¹⁾はウサギを用いた実験で未熟心筋が虚血に対して成熟心筋より耐性が高いのは虚血による ATP の減少が成熟心筋より少ないためであると結論づけている。未熟心筋において虚血による ATP の減少が少ない理由として、(1)未熟心筋は心筋のグリコーゲン量が多く、解糖系の酵素活性が高い¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁹⁾、(2)未熟心筋ではエネルギー必要量が少ない²⁰⁾という二つの可能性がある。今回の実験結果では虚血中の乳酸産量が新生モルモットと成熟モルモットで差がみられず、後者の可能性が示唆された。しかし、未熟心筋の虚血中の嫌気性代謝の詳細については本研究では必ずしも明かでないため、この点については今後の検討が必要と思われる。

新生児および乳児早期の先天性心疾患に対する開心術症例数は年々増加の一途をたどっている。新生児の開心術の手術成績は良好であり、年令自体は手術成績を左右しないという報告があるが²¹⁾²²⁾、新生児の開心術の死亡率は年長児に比べて高いと一般に考えられている。新生児期開心術の手術成績を左右する要因は多岐にわたり、(1)術前の状態が不良である症例が多いこと^{21)~23)}、(2)先

天性心疾患の根治手術が心臓自体に大きな侵襲を加えることになることが多いこと、(3)人工心肺や心筋保護に対して新生児の心臓が成人と異なる特殊な反応を示すこと²³⁾²⁴⁾が挙げられる。

心筋保護液の使用によって開心術の安全性は飛躍的に向上し、心筋保護液の効果についての研究が数多く報告されている^{25)~27)}。しかし、心筋保護液が保護効果だけでなく、逆に心筋に傷害を与える可能性についても看過できない。Foglia ら²⁸⁾は雑種成犬を用いた実験で心筋保護液によって人為的な心筋浮腫が生じたと報告した。また、Pernot ら²⁹⁾は心筋保護液の僅かな組成の違いによって、心筋に傷害を与えることがあるという実験結果を報告した。心筋保護の研究は成熟心筋について積み重ねられてきており、心筋保護液の組成は成熟心筋において決定されてきたが³⁰⁾、未熟心筋と成熟心筋で心筋保護液の最適組成が同一であるか否かの問題については明らかにされていない。未熟心筋が成熟心筋よりも虚血に対して耐性でありながら、今回の実験結果で示されるように心筋保護液の効果が不十分であるのは、その組成が未熟心筋に対して適当でないため悪影響を及ぼすためと考えられる。今回の実験では心筋保護液を持続注入し再灌流後、未熟心筋では心筋の水分とカルシウム量が増加し、心機能の回復は成熟心筋に比べて明らかに小さかったが、心筋の浮腫やカルシウムの蓄積は心筋傷害の特徴

的所見である^{31)~33)}。虚血中の乳酸の蓄積は未熟心筋でも成熟心筋と同様に抑えられていたが、未熟心筋では虚血中の高エネルギーリン酸化合物の減少が、成熟心筋に比べて大きかった。Corno ら³⁴⁾はブタを用いた実験で St. Thomas 液による心筋保護では未熟心筋の心機能の回復が不完全であることを示し、Laks ら³⁵⁾はヒツジを用いた実験で未熟心筋では心筋保護液を用いた方が超低温循環停止に比べて優れた心筋保護効果があるとはいえないと述べている。未熟心筋は虚血や hypoxia に対して成熟心筋よりも耐性が高いが、心筋保護液による保護効果が成熟心筋の場合よりも劣っていることから、心筋保護液によって未熟心筋が傷害を受け、心筋保護液の保護効果が減弱されていることが示唆された。

虚血性の心筋拘縮は長時間の虚血後のエネルギー枯渇状態で起こるが^{36)~38)}、心筋保護液によって未熟心筋に起こる拘縮は心筋保護液の注入直後から認められ、虚血性拘縮とは異なる機序で発生すると推測される。今回の実験結果で心筋保護液による拘縮の程度と心機能の回復率の間に負の相関関係が認められており、拘縮はエネルギー需要を増加するといわれており³¹⁾、未熟心筋において心筋保護液の効果が不十分な理由として未熟心筋では心筋保護液によって拘縮が起こり、心停止中のエネルギー需要が増加するためと考えられた。

心筋保護液は細胞膜電位に対して影響を与える。すなわち、心筋保護液が高カリウム濃度であるため細胞膜は脱分極し、イオン透過性が変化する。心筋保護液によって未熟心筋で引き起こされる拘縮の原因が心筋保護液の細胞膜電位に対する作用が未熟心筋では成熟心筋とは異なるためであるか否かの検討を行なった。未熟心筋の細胞膜電位に対する心筋保護液の作用についてはまだ研究されていない。今回の実験では新生モルモットの静止膜電位は成熟モルモットと差がなく、心筋保護液による脱分極の大きさも両者で差はみられなかった。すなわち、新生モルモットでは心筋保護液による細胞膜電位の脱分極の大きさが成熟モルモットと異なっているために拘縮が惹起されるのではないと考えられる。Kinoshita ら³⁹⁾はモルモットの心室筋を用いて心筋保護の電気生理学的作用を検討し、静止膜電位が同じであっても、ある条件下では拘縮が起こり、拘縮は細胞内のカルシウム代謝の破綻によって起こると述べた。未熟心筋では細胞内小器官が未発達であり、細胞内カルシウム代謝が成熟心筋と異なることが^{40)~43)}未熟心筋の心筋保護液に対する作用が成熟心筋と異なる理由と考えられる。このため新生児および乳児早期の開心術をより安全に行なうためには未

熟心筋の特殊性を考慮して、より一層効果的な心筋保護法を検討していくことが必要である。

結 論

モルモット摘出心を用いて、未熟心筋に対する心筋保護液の影響を実験的に検討した。

- 1) 未熟心筋は成熟心筋に比べて虚血に対する耐性は高いが、心筋保護液の効果は心機能・心筋エネルギー代謝のいずれの面でも成熟心筋よりも小さかった。
- 2) 未熟心筋では心筋保護液を持続注入し再灌流後、心筋の水分およびカルシウム量が増加し心機能の回復率は成熟心筋よりも小さかった。
- 3) 未熟心筋において成熟心筋よりも心筋保護液の効果が少ない理由として、未熟心筋では心筋保護液によって拘縮が起こるためと考えられた。
- 4) 心筋保護液によって未熟心筋で惹起される拘縮は細胞膜電位依存性ではなかった。
- 5) 以上より、未熟心筋は心筋保護液に対して成熟心筋とは異なる反応を示し、心筋保護液の効果は成熟心筋と比べて十分でないため、未熟心筋の心筋保護においては心筋のもつ未熟性ゆえの特殊性をふまえた研究が今後必要であると思われる。

稿を終えるに当たり、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師江口昭治教授、直接御指導を頂きました薬理学教室今井昭一教授に深謝致します。また、御協力頂きました薬理教室の諸学兄、桜井浩・三富明夫両技官に御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Penefsky, Z.J.: Perinatal development of cardiac contractile mechanisms. In: Gootman, N., Gootman, P.M., ed. Perinatal cardiovascular function. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 109~199, 1983.
- 2) Langendorff, O.: Untersuchungen am überlebenden Säugethierherzen. Pflügers Arch., 61: 291~332, 1895.
- 3) Bünger, R., Haddy, F.J., Querengässer, A. and Gerlach, E.: An isolated guinea pig heart preparation with in vivo like features. Pflügers Arch., 353: 317~326, 1975.
- 4) Shah, A., Kechejian, S.J., Kavalier, F. and Fisher, V.J.: Effects of adenine nucleotides

- on contractility of normal and postischemic myocardium. *Am. Heart J.*, **87**: 740~749, 1974.
- 5) Imai, S., Katano, Y., Shimamoto, N. and Sakai, K.: Energy metabolism in ischemic myocardium as studied in the isolated perfused guinea pig heart. In: Winbury, M.M., Abiko, Y., ed. *Ischemic myocardium and antianginal drugs*. 1st ed. New York: Raven Press, 85~199, 1979.
 - 6) Gutmann, I. and Wahlefeld, A.W.: L-(+)-lactate determination with lactate dehydrogenase and NAD. In: Bergmeyer, H.U., ed. *Methods of enzymatic analysis*. 2nd ed. New York: Academic Press, Vol. 3, 1464~1468, 1974.
 - 7) Sparrow, M.P. and Johnstone, B.M.: A rapid micro-method for extraction of Ca and Mg from tissue. *Biochim Biophys Acta*, **90**: 425~426, 1964.
 - 8) Pućelik, P.: Do differences develop in the electrogenesis of action potentials of the right and left ventricle of the guinea-pig heart during postnatal development? *Physiol. Bohemoslov.*, **32**: 193~202, 1983.
 - 9) Starnes, V.A. and Hammon, J.W.Jr.: The influence of acute global ischemia on left ventricular compliance in the adult and immature dog. *J. Surg. Res.*, **30**: 281~286, 1981.
 - 10) Yee, E.S. and Ebert, P.A.: Effect of ischemia on ventricular function, compliance, and edema in immature and adult canine hearts. *Surg. Forum*, **30**: 250~252, 1979.
 - 11) Nishioka, K. and Jarmakani, J.M.: Effect of ischemia on mechanical function and high-energy phosphates in rabbit myocardium. *Am. J. Physiol.*, **242**: H1077~H1083, 1982.
 - 12) Bove, E.L. and Stammers, A.H.: Recovery of left ventricular function after hypothermic global ischemia: age-related differences in the isolated working rabbit heart. *J. Throac. Cardiovasc. Surg.*, **91**: 115~122, 1986.
 - 13) Fazekas, J.F., Alexander, F.A.D. and Himwich, H.E.: Tolerance of the newborn to anoxia. *Am. J. Physiol.*, **134**: 281~287, 1941.
 - 14) Glass, H.G., Snyder, F.F. and Webster, E.: The rate of decline in resistance to anoxia of rabbits, dogs and guinea pigs from the onset of viability to adult life. *Am. J. Physiol.*, **140**: 609~615, 1944.
 - 15) Gennser, G.: Influence of hypoxia and glucose on contractility of papillary muscles from adult and neonatal rabbits. *Biol. Neonate*, **21**: 90~106, 1972.
 - 16) Jarmakani, J.M., Nagatomo, T., Nakazawa, M. and Langer, G.A.: Effect of hypoxia on myocardial high-energy phosphates in the neonatal mammalian heart. *Am. J. Physiol.*, **235**: H475~H481, 1978.
 - 17) Jarmakani, J.M., Nakazawa, M., Nagatomo, T. and Langer, G.A.: Effect of hypoxia on mechanical function in the neonatal mammalian heart. *Am. J. Physiol.*, **235**: H469~H474, 1978.
 - 18) Revetto, M.J., Whitmer, J.T. and Neely, J.R.: Comparison of the effects of anoxia and whole heart ischemia on carbohydrate utilization in isolated working rat heart. *Circ. Res.*, **32**: 699~711, 1973.
 - 19) Hoerter, J.A. and Opie, L.H.: Perinatal changes in glycolytic function in response to hypoxia in the incubated or perfused rat heart. *Biol. Neonate*, **33**: 144~161, 1978.
 - 20) Young, H.H., Shimizu, T., Nishioka, K., Nakanishi, T. and Jarmakani, J.M.: Effect of hypoxia and reoxygenation on mitochondrial function in neonatal myocardium. *Am. J. Physiol.*, **245**: H998~H1006, 1983.
 - 21) Bove, E.L. and Behrendt, D.M.: Open-heart surgery in the first week of life. *Ann. Thorac. Surg.*, **29**: 130~134, 1979.
 - 22) Turley, K., Mavroudis, C. and Ebert, P.A.: Repair of congenital cardiac lesions during the first week of life. *Circulation*, **66** (suppl. I): 214~219, 1982.
 - 23) Kirklin, J.K., Blackstone, E.H., Kirklin, J.W., McKay, R., Pacifico, A.D. and Bar-

- geron, L.M. Jr.: Intracardiac surgery in infants under age 3 months: incremental risk factors for hospital mortality. *Am. J. Cardiol.*, **48**: 500~506, 1981.
- 24) Bull, C., Cooper, J. and Stark, J.: Cardioplegic protection of the child's heart. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **88**: 287~293, 1984.
- 25) Gay, W.A. Jr. and Ebert, P.A.: Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*, **74**: 284~290, 1973.
- 26) Hearse, D.J., Stewart, D.A. and Braimbridge, M.V.: Hypothermic arrest and potassium arrest: metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Circ. Res.*, **36**: 481~489, 1975.
- 27) 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**: 577~586, 1978.
- 28) Foglia, R.P., Steed, D.L., Follette, D.M., DeLand, E. and Buckberg, G.D.: Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **78**: 217~222, 1979.
- 29) Pernot, A.C., Ingwall, J.S., Menasche, P., Grousset, C., Bercot, M., Mollet, M., Piwnica, A. and Fossel, E.T.: Limitations of potassium cardioplegia during cardiac ischemic arrest: a phosphorus 31 nuclear magnetic resonance study. *Ann. Thorac. Surg.*, **32**: 536~545, 1981.
- 30) Hearse, D.J., Braimbridge, M.V. and Jynge, P.: Components of cardioplegic solutions. In: Hearse, D.J., Braimbridge, M.V., Jynge, P., ed. *Protection of the ischemic heart: cardioplegia*. 1st ed. New York: Raven Press, 209~299, 1981.
- 31) Buckberg, G.D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **77**: 803~815, 1979.
- 32) Leaf, A.: Cell swelling, a factor in ischemic tissue injury. *Circulation*, **48**: 455~458, 1973.
- 33) Watts, J.A., Koch, C.D. and LaNoue, K.F.: Effect of Ca^{2+} antagonism on energy metabolism: Ca^{2+} and heart function after ischemia. *Am. J. Physiol.*, **238**: H909~H916, 1980.
- 34) Corno, A.F., Bethencourt, D.M., Laks, H., Haas, G.S., Bhuta, S., Davtyan, H.G., Flynn, W.M., Drinkwater, D.C., Laidig, C. and Chang, P.: Myocardial protection in the neonatal heart: a comparison of topical hypothermia and crystalloid and blood cardioplegic solutions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **93**: 163~172, 1987.
- 35) Laks, H., Milliken, J. and Haas, G.: Myocardial protection in the neonatal heart. In: Marcelletti, C., Anderson, R.H., Becker, A.E., Corno, A., diCarlo, D., Mazzera, E., ed. *Pediatric cardiology*. 1st ed. New York: Churchill Livingstone, 13~26, 1986.
- 36) Cooley, D.A., Reul, G.J. and Wukasch, D.C.: Ischemic contracture of the heart: "stone heart". *Am. J. Cardiol.*, **29**: 575~577, 1972.
- 37) Katz, A.M. and Tada, M.: The "stone heart": a challenge to the biochemist. *Am. J. Cardiol.*, **29**: 578~580, 1972.
- 38) Hearse, D.J., Garlick, P.B. and Humphrey, S.M.: Ischemic contracture of the myocardium: mechanisms and prevention. *Am. J. Cardiol.*, **39**: 986~993, 1977.
- 39) Kinoshita, K. and Ehara, T.: Importance of sodium ions in the protective effects high-potassium, high-glucose solution on electromechanical activities in the guinea-pig myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **16**: 405~419, 1984.
- 40) Nakanishi, T. and Jarmakani, J.M.: Developmental changes in myocardial mechanical function and subcellular organelles. *Am. J. Physiol.*, **246**: H615~H625, 1984.
- 41) Naylor, W.G. and Fassold, E.: Calcium accumulating and ATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum before and after birth.

Cardiovasc. Res., 11: 231~237, 1977.

- 42) Seguchi, M., Harding, J.A. and Jarmakani, J.M.: Developmental changes in the function of sarcoplasmic reticulum. J. Mol. Cell. Cardiol., 18: 189~195, 1986.
- 43) Bers, D.M., Philipson, K.D. and Langer,

G.A.: Cardiac contractility and sarcolemmal calcium binding in several cardiac muscle preparations. Am. J. Physiol., 240: H576~H583, 1981.

(63年2月19日受付)
