

研究課題名

抗狭心症薬の心筋細胞内酸素濃度におよぼす作用に関する研究

研究課題番号

58480123

昭和58年度科学研究費補助金
(一般研究B)研究成果報告書

昭和60年3月

研究代表者 安孫子 保

(旭川医科大学医学部薬理学講座)

はしがき

虚血性心疾患による死亡率は近年とくに上昇してきた。従って、どのようにすれば虚血性心疾患による死亡率を低下させることができるかということが、近年における医学上の最も重要な課題の一つである。

すべての疾患においてあてはまることであるが、虚血性心疾患においても、予防と治療が重要であることはいうまでもない。この研究は虚血性心疾患の治療、とくに治療薬、に関する研究である。

どのようにすれば、虚血性心疾患に対する有効な治療薬をみつけることができるのであろうか。この問題を解決する前に考えておかなければならないことは、虚血による変化の指標として、何をえらんだらよいかということである。虚血による指標はたくさんある。例えば、組織学的変化、代謝学的変化、酵素の遊出などである。ここで指標として重要なことは、虚血に対して敏感に反応し、再現可能で、しかも理論的に納得のゆく現象でなければならない。

本研究では、心筋の虚血の指標として、細胞内の酸素濃度を取りあげた。第1部ではラットの灌流心臓を用いて、心筋細胞内のミオグロビンの酸素飽和度の変化から、心筋細胞内の酸素濃度の変化を推定した。第2部では、犬の心臓を用いて、心筋のpHの変化から心筋細胞内の酸素濃度の変化を推定した。

以下に述べるのは、それらの実験の結果である。本研究にさいして、昭和58,59年の2年間、文部省科学研究費の助成を受けた。このことに関して、我々は厚く感謝申し上げる。この研究はこの助成があってはじめて可能であったことを付け加えておく。

研究組織

安孫子 保 (旭川医大・医学部・教授)

酒井 兼司 (旭川医大・医学部・助手)

指田 裕子 (旭川医大・医学部・助手)

研究経費

昭和58年度 6,500 千円

昭和59年度 500 千円

計 7,000 千円

研究発表

(1) 学会誌等

Sakai, K. and Abiko, Y. Attenuation of atenolol of myocardial acidosis during ischemia in dogs: contribution of beta-1 adrenoceptors to myocardial acidosis.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics
(in press)

Watanabe, K., Kimura, Y. and Abiko, Y. Nifedipine increases oxygen saturation level of myoglobin in rat heart during anoxia.

European Journal of Pharmacology (submitted)

(2) 口頭発表等

酒井兼司、安孫子保、石橋隆治 冠動脈狭窄による心筋
pH低下とアドレナリンβ-遮断薬 第58回日本薬理
学会総会(昭和59年、京都)

Sakai, K. and Abiko, Y. Beta-1 but not beta-2 adrenoceptors contribute to myocardial acidosis after coronary occlusion in dogs.

9th International Congress of Pharmacology
(1984, London)

第 1 部 ラット灌流心臓についての の実験

1 目的

低酸素状態にある心筋の細胞内の酸素濃度が、抗狭心症作用をもつ物質によって上昇するか否かを確かめるために本実験を行なった。心筋内酸素濃度を推定するパラメーターとして、心筋内細胞ミオグロビンの酸素飽和度を用いた。心筋細胞内ミオグロビンの酸素飽和度を測定するために、瞬間マルチ測光検出器を用いた。この測光検出器を用いる方法では、血液が存在すると心筋細胞内ミオグロビンの酸素飽和度を測定することができないので、人工的な栄養液で灌流した心臓を研究の対象として用いた。人工的な栄養液で灌流できる心臓として、ラットの心臓をえらんだ。

2 方法

10-20週令のウイスター雄性ラットから心臓を摘出し、あらかじめ氷で冷却したクレーブス・ヘンセライト液に移した。心臓の拍動はクレーブス・ヘンセライト液につけてから 1-2 秒後に停止した。ステンレス・スチールのカニューレで大動脈にカニューレを入れ、ランゲルドルフ法によって心臓を灌流した。灌流液の高さは、左心室上 80cm とした (図 1)。クレーブス・レンセライト液の組成は、NaCl 118mM, KCl 4.5mM, CaCl₂ 2.5mM, MgSO₄ 2.4mM, KH₂PO₄ 1.2mM, NaHCO₃ 25mM, ブドー糖 5.5mM でこの人工栄養液は 30 C に暖め 95% O₂ と 5% CO₂ 混合ガスで飽和して用いた。左心室内にカニューレを入れ、左心室内圧を測定した。洞房結節を破壊した後、心臓を毎分 150回の速さで、電氣的に刺激することによってペーシングをした。ペーシングをして、一定した状態で心臓を一時間以上灌流することが可能であった。ペーシングに用いた電気刺激の電圧は、ペーシングするのに十分な最小電圧の 2 倍とした。クレーブス・ヘンセライト液が大動脈の中へ流れる量をもって冠灌流量と定義し、この灌流量は日本光電の

電磁流量計で測定した。

左心室壁の表面にある細胞のミオグロビンは、瞬間マルチ測光検出器（ユニオン技研）で測定した。この測光検出器は、Tamura et al. (1978)の方法に従って作製されたものである。キセノンランプからの光はライトパイプで誘導され、灌流心筋の表面に直径が約 0.5cm になるように照射された（図 1）。心筋からの反射光はフィルターによって 2つの波長にわけられた。すなわち 580nm（測定用）と 620nm（基準用）である。この 2つの波長は、ミオグロビンの酸素化の程度を測定するために選ばれた。心筋細胞の酸素化ミオグロビン（MbO₂）100%のレベルは高酸素溶液（クレーブス・ヘンセライト液を 95% O₂ と 5% CO₂ で通気した液）で灌流した時の心筋 MbO₂ の値と定義し、MbO₂ 0%のレベルは、無酸素溶液（クレーブス・ヘンセライト液を 95% N₂ と 5% CO₂ で通気した液）で灌流した時の心筋 MbO₂ の値と定義した。

高酸素心臓実験

高酸素溶液で 20 - 30分間心臓を灌流するとすべてのパラメーターは安定した。その後に薬物を 0.1 ml/min の速度で10分間、大動脈へ挿入したカニューレ中に注入した。実験終了後、心臓を無酸素溶液で灌流して、MbO₂ 0% のレベルを得た。

低酸素心臓実験

高酸素溶液灌流で安定化させた後、灌流液を低酸素灌流液（クレーブス・ヘンセライト液を 95% O₂ + 5% CO₂ の混合ガスと 95% N₂ + 5% CO₂ の混合ガスとで通気した液）に変えて心臓を灌流した。高酸素溶液の pO₂ は約 600mmHg で、低酸素溶液の pO₂ は約 250mmHg であった。溶液の pO₂ は血液ガスアナライザーで測定した。低酸素溶液で 10 分間灌流した後、薬液を 0.1 ml/min の速度で 10 分間注入した。薬液の注入後すぐに灌流液は高酸素溶液に変えられた。実験終了後、無酸素溶液で灌流して MbO₂ の 0% レベルを決めた。低酸素用役で灌流してから10

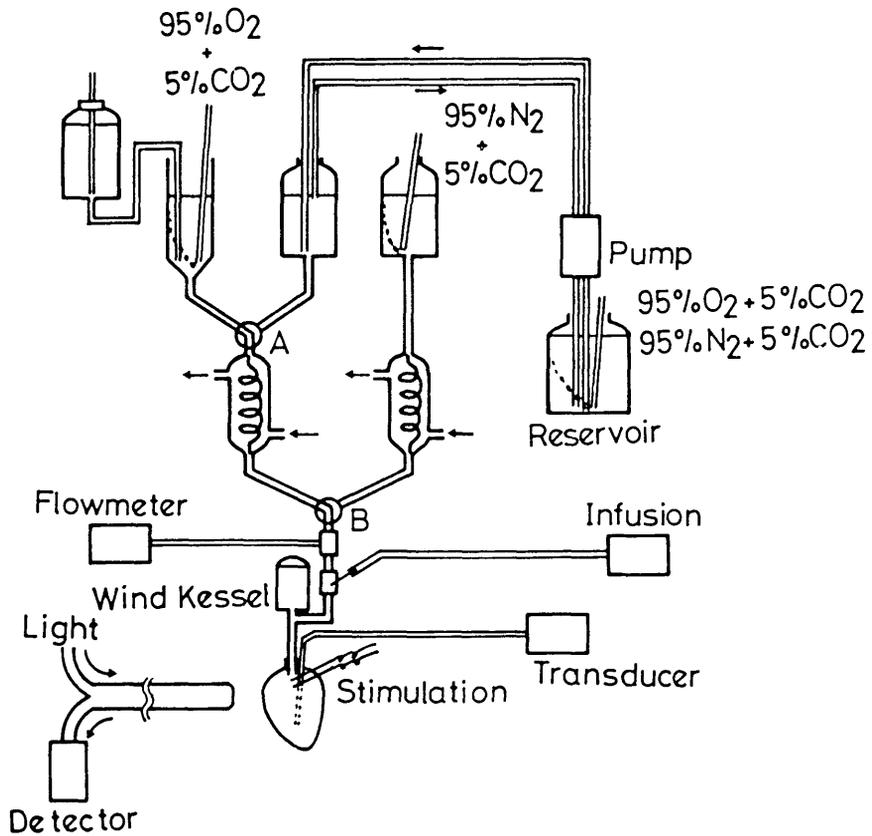


図1 心臓の灌流実験のセットアップ。A又はBの三方活栓を操作することによって、高酸素液、無酸素液、および低酸素液による灌流ができる。冠流量、左心室内圧、およびミオグロビンの酸素飽和度を測定している。

分までの間は Mb02 も心室内圧も安定しており、その後 20分間比較安定していた。Mb02 と左心室内圧は低酸素溶液灌流で低下したが、高酸素溶液に戻すともとのレベルに戻った。

薬物

次の薬物を用いて実験をした。すなわち、ニトログリセリン（日本科薬）、ジピリダモール（注射液、田辺）、ニフェジピン（バイエル）である。ニフェジピンは最初エタノールに溶解し、次にクレーブス・ヘンセライト液で稀釈し、エタノール濃度が最終的に 1% になるようにした。ニフェジピン実験では、灌流心臓を 4つの群にわけた。すなわち、エタノール（1%）群、ニフェジピン（0.1 ug/ml）群、ニフェジピン（1.0 ug/ml）群、およびニフェジピン（10 ug/ml）である。他の薬物はすべてクレーブス・ヘンセライト液に溶解した。薬物を入れない実験（対照実験）では、薬物を含まないクレーブス・ヘンセライト液を注入した。注入するために用いたクレーブス・ヘンセライト液にはいかなるガスも通気しなかった。薬液またはクレーブス・ヘンセライト液は摘出心臓の大動脈カニューレに注入した。

統計学的処理

全ての値は平均±標準誤差であらわした。統計学的分析は、対になっているデータについては、対になっているデータ分析のための tテストを用いた。薬物注入開始時（0分）における値を基準として、薬物注入後の値が有意の変化を示したか否かについて検討した。有意水準としては、P値が 0.05 又はそれ以下とした。

3 実験結果

高酸素心臓実験（薬物なし、4例）

この実験では心臓は高酸素溶液で灌流し、薬物を含まない溶液

を 10 分間注入した。注入前の MbO₂、冠流量、左心室内圧はそれぞれ 100%、 5.3 ± 0.1 ml/min、 99.5 ± 10.8 mmHg であった。溶液注入によって、これらのパラメーターの値は変化しなかった。

低酸素心臓実験（薬物なし、6例、図2）

この実験では、心臓は高酸素液による灌流から低酸素液による灌流に変えられた。灌流液が変えられてから 10 分後に、薬物を含まないで 10 分間の注入を行った。高酸素液で灌流しているときの MbO₂、冠流量、左心室内圧はそれぞれ 100%、 5.5 ± 0.5 ml/min および 94.8 ± 10.0 mmHg であった。低酸素液で灌流すると冠流量は増え、MbO₂ は減ったが、左心室圧に大きな変化はなかった。低酸素液で灌流 10 分後の冠流量と MbO₂ は、それぞれ 6.9 ± 0.5 ml/min (25.5% 増加) と $73.5 \pm 4.7\%$ (26.5% の減少) であった。薬物を含まない液を注入しても、これらのパラメーターは変化しなかった。

高酸素心臓ニフェジピン実験（図3）

ニフェジピン注入前の MbO₂、冠流量、左心室内圧はエタノール群（4例）で 100%、 5.1 ± 0.2 ml/min、 106.8 ± 12.3 mmHg であった。ニフェジピン（0.1ug/ml）群（4例）では 100%、 5.3 ± 0.4 ml/min、 85.8 ± 7.5 mmHg で、ニフェジピン（1 ug/ml）群（4例）では 100%、 5.6 ± 0.2 ml/min、 84.0 ± 6.1 mmHg で、ニフェジピン（10ug/ml）群（4例）では 100%、 5.3 ± 0 ml/min、 104.5 ± 12.7 mmHg であった。エタノールを注入しても MbO₂、冠流量、左心室内圧に変化はなかった。ニフェジピンを注入すると冠流量は上昇した。すなわち、ニフェジピン（0.1ug/ml）群で 74% の上昇、ニフェジピン（1 ug/ml）群で 82% の上昇、ニフェジピン（10ug/ml）群で 106% の上昇（いずれも注入後 5 分の値）を認めた。ニフェジピン（0.1ug/ml）は左心室内圧をやや上昇させた。MbO₂ はニフェジピン（0.1 又は 1ug/ml）では変化しないか、又はやや減少したが、ニフェジピン（10ug/ml）では著

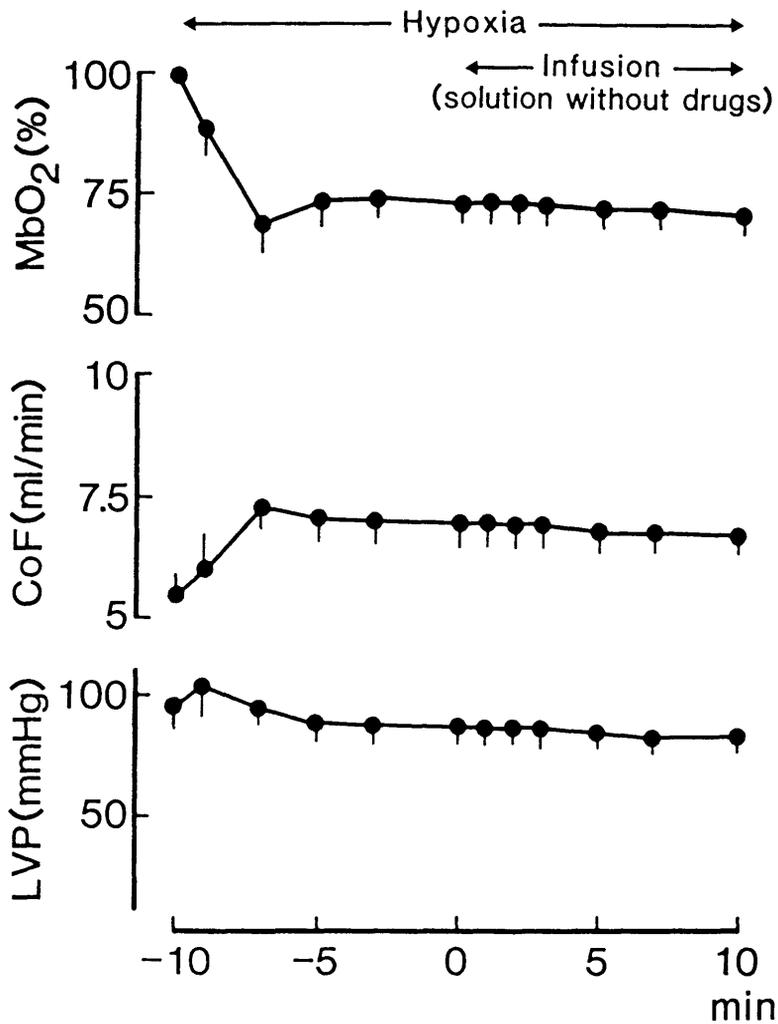


図2 低酸素液にて灌流。薬物を含まないクレーブス・ヘンセライト液を注入(0.1ml/min)。注入は低酸素になってから10分後に開始。MbO₂ (ミオグロビンの酸素飽和度)。CoF (灌流量)。LVP (左心室内圧)。値は平均値±標準誤差。

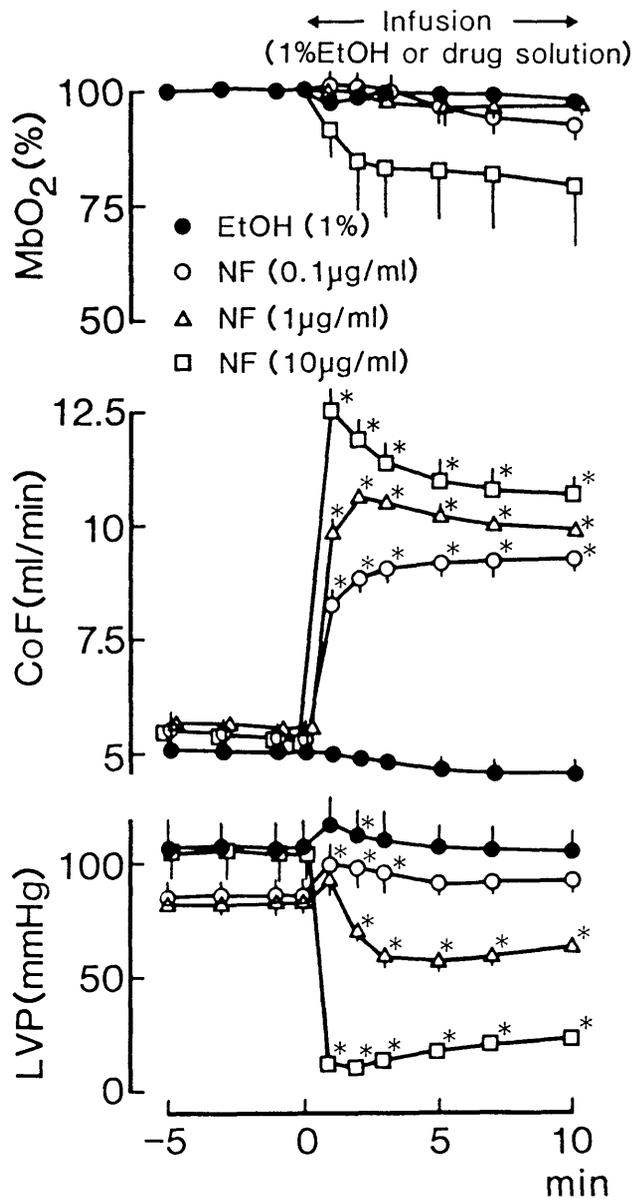


図3 高酸素液にて灌流エタノールおよびニフェジピン（0.1, 1
又は 10 μg/ml）の作用。

* P < 0.05 (0分の時の値に対して)

明に減少した。

低酸素心臓ニフェジピン実験 (図4)

低酸素溶液で灌流する前の MbO₂、灌流量、左心室内圧はエタノール (6例) で 100%, 6.5 ± 0.9ml/min, 83.2 ± 6.9mmHg, ニフェジピン (0.1ug/ml) 群 (6例) で 100%, 5.8 ± 0.5ml/min, 87.2 ± 5.6mmHg, ニフェジピン (1ug/ml) 群 (6例) で 100%, 6.2 ± 0.5ml/min, 94.5 ± 7.4mmHg, ニフェジピン (10ug/ml) 群 (6例) で 100%, 5.8 ± 0.4ml/min, 93.0 ± 5.5mmHg であった。低酸素灌流によって冠流量は増え、MbO₂ は減ったが、左心室内圧は著名には変化しなかった。低酸素灌流 10 分後における MbO₂ エタノール群で 66.7 ± 3.1%、ニフェジピン (0.1ug/ml) 群で 76.9 ± 4.8%、ニフェジピン (1ug/ml) 群で 64.3 ± 4.3%、ニフェジピン (10ug/ml) 群で 68.7 ± 3.1% であった。

エタノールは冠流量、左心室内圧、MbO₂ にはほとんど影響を与えなかった。ただし注入 10 分後の MbO₂ は注入前の値に比べて低かった。しかしニフェジピン注入により、冠流量は有意に上昇した。ニフェジピン (0.1ug/ml) 群では 24% の上昇、ニフェジピン (1ug/ml) 群では 22% 上昇、ニフェジピン (10ug/ml) 群では 29% の上昇を起した (いずれも注入後の 5 分)。ニフェジピンは左心室内圧に対してはさまざまな影響を与えた。すなわち、0.1ug/ml のニフェジピン注入で左心室内圧は一過性の上昇 (約 6% の上昇)、1ug/ml のニフェジピン注入では有意に下降、10ug/ml のニフェジピン注入では著明な下降 (約 77% の下降) を起した。ニフェジピン (0.1ug/ml) 注入 1 分後に MbO₂ は上昇 (約 3% の上昇)、ニフェジピン (1ug/ml) 注入 5 分後には有意の上昇 (16-27% の上昇)、ニフェジピン (10ug/ml) 注入後には下降、を起した。このようにして、低酸素心臓においては 0.1ug/ml で冠流量、左心室内圧、および MbO₂ の上昇をきたし、1ug/ml では冠流量と MbO₂ の上昇を起したが左心室内圧の減少をき

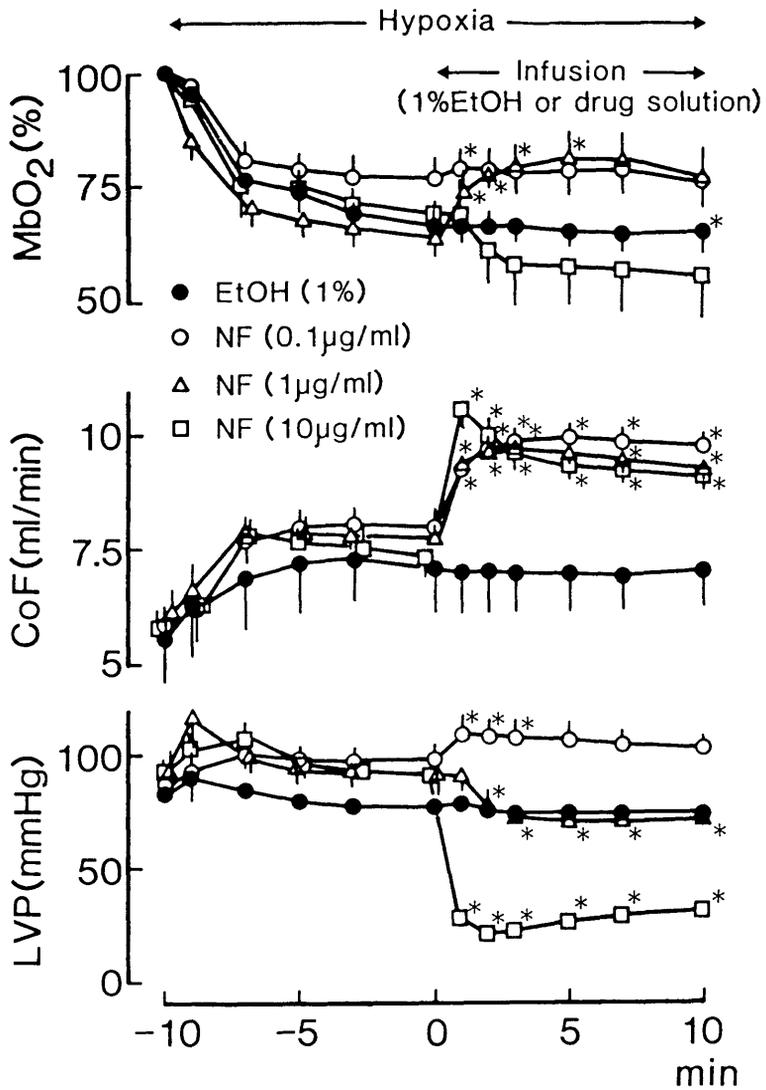


図4 低酸素液にて灌流。エタノールおよびエフェジピン（0.1, 1, 又は 10ug/ml）の作用。

たし、10ug/ml では冠流量の上昇、MbO₂ と左心室内圧の減少をきたした。

高酸素心臓ニトログリセリン実験（図5、4例）、ニトログリセリン(100ug/ml)注入前の MbO₂、冠流量、左心室内圧は 100%、 5.2 ± 0.4 ml/min, 105.0 ± 6.2 mmHg であった。ニトログリセリン注入によって冠流量と左心室内圧は上昇した。しかし MbO₂ はニトログリセリンによって無変化又は低下した。ニトログリセリン注入 10 分後の MbO₂ は有意に低かった。ニトログリセリン注入 5 分後の冠流量と左心室内圧は 7.7 ± 0.4 ml/min と 128.0 ± 4.8 mmHg であった。このようにして、高酸素液で灌流している実験では、ニトログリセリンは冠流量を約 48%上昇させ、左心室内圧を約 22%上昇させたが、MbO₂ はやや低下させた。

低酸素心臓ニトログリセリン実験（図6、6例）

この実験では、はじめ高酸素液で心臓を灌流し、次に低酸素液で灌流した。低酸素液で灌流してから 10 分後に、ニトログリセリン(100ug/ml)を注入しはじめ、注入を 10 分間続けた。低酸素灌流前の MbO₂、冠流量、左心室内圧は 100%、 5.9 ± 0.5 ml/min, 85.8 ± 7.2 mmHg であった。低酸素は冠流量を増加させ、MbO₂ を低下させたが、左心室内圧にはほとんど影響を与えなかった。すなわち、低酸素灌流 10 分後における MbO₂、冠流量、左心室内圧は $74.5 \pm 4.3\%$, 8.3 ± 0.7 ml/min, 91.3 ± 8.4 mmHg であった。ニトログリセリン注入は冠流量と左心室内圧を上昇させた。ニトログリセリン注入 5 分後の MbO₂、冠流量、左心室内圧は $77.1 \pm 3.1\%$, 9.9 ± 0.6 ml/min, 101.7 ± 10.4 mmHg であった。MbO₂ はやや上昇した。すなわち、ニトログリセリン注入後 1 分および 2 分の MbO₂ は 80.1 ± 3.3 および $78.5 \pm 3.4\%$ で、ともにニトログリセリン注入前に比べると有意に高かった。このようにして、ニトログリセリンは冠流量を増やし（約 19% の増加）、左心室内圧を上昇させ（11% の上昇）、MbO₂ を少しだけ上昇させた（5 - 8% の上昇）。

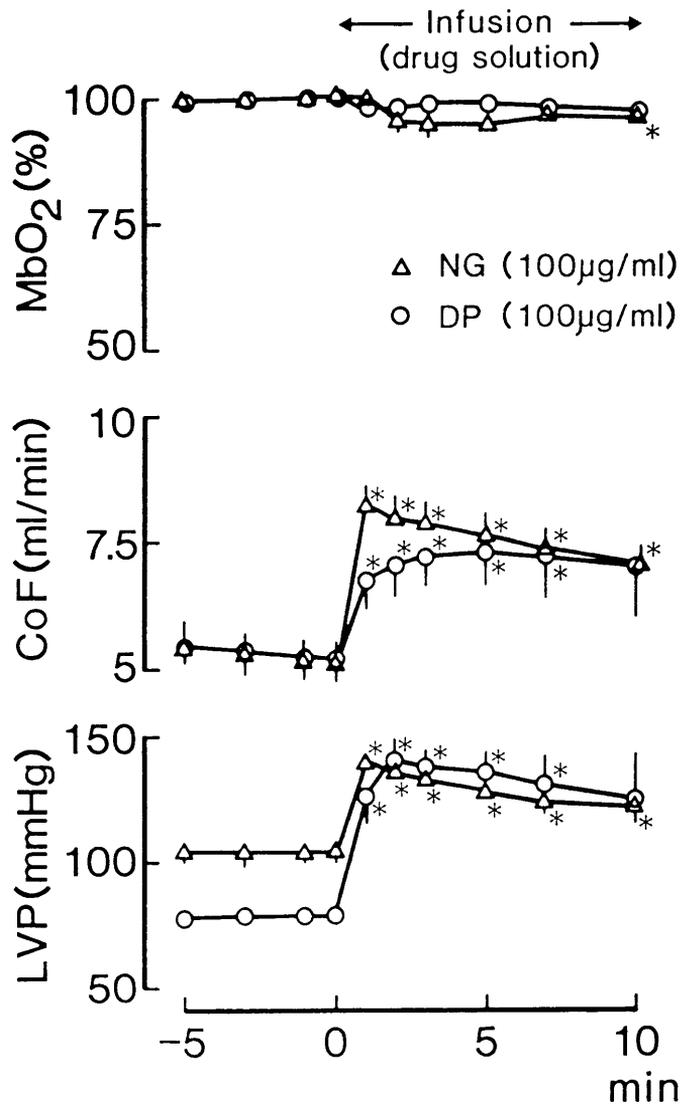


図5 高酸素液にて灌流。ニトログリセリン (100 μ g/ml) ジピリダモール (100 μ g/ml) の作用。

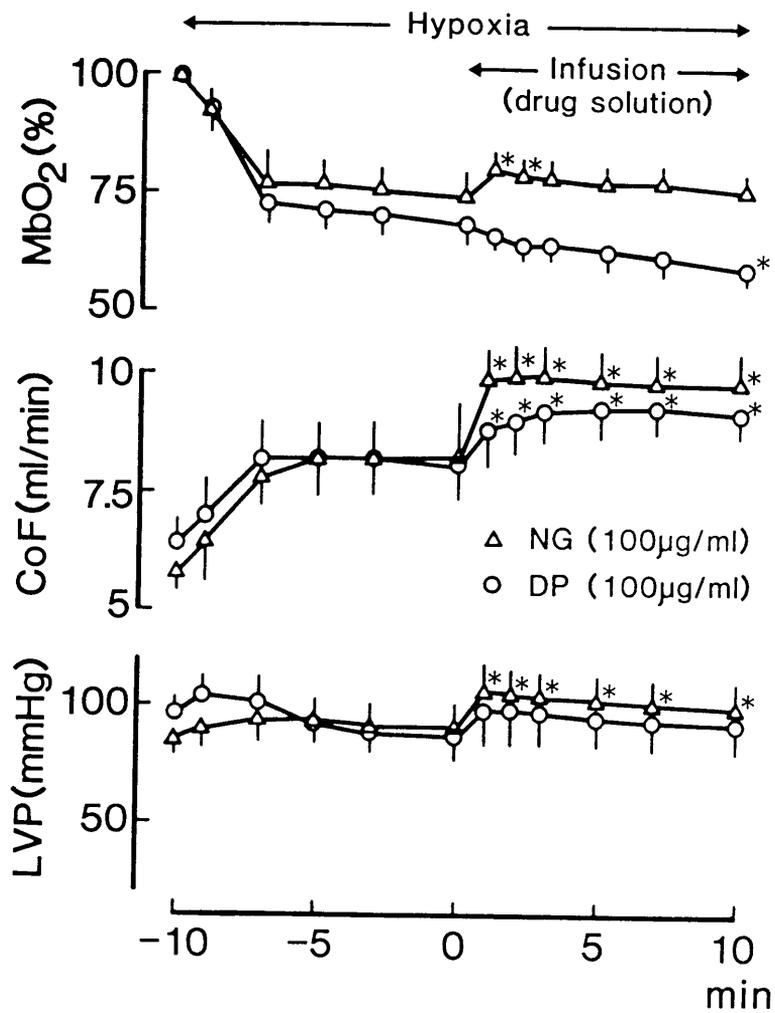


図6 低酸素液にて灌流。ニトログリセリンとジピリダモールの作用。

高酸素心臓ジピリダモール実験（図5，4例）

ジピリダモール（100ug/ml）注入前の MbO₂、冠流量、左心室内圧は 100%、 5.2 ± 0.3 ml/min、 78.8 ± 2.3 mmHg であった。ジピリダモール注入は冠流量と左心室内圧を上昇させたが、MbO₂には変化がなかった。すなわち、ジピリダモール注入5分後の冠流量と左心室内圧は 7.3 ± 0.7 ml/min と 135.0 ± 7.9 mmHg であった。MbO₂はジピリダモール注入にして低下したが、有意ではなかった。このようにして、高酸素心臓では、ジピリダモールは冠流量を上昇させ（約40%の上昇）、左心室内圧を上昇させた（約71%の上昇）。しかしジピリダモールは MbO₂には大きな影響を与えなかった。

低酸素心臓ジピリダモール実験（図6，6例）

低酸素液で灌流する前の MbO₂、冠流量、左心室内圧は 100%、 6.4 ± 0.5 ml/min、 96.3 ± 7.0 mmHg であった。低酸素液で灌流すると冠流量は増加し、MbO₂は低下したが、左心室内圧には大きな変化はなかった。低酸素10分後における MbO₂、冠流量、左心室内圧は $68.3 \pm 4.8\%$ 、 8.1 ± 0.8 ml/min、 85.7 ± 9.7 mmHg であった。ジピリダモール注入5分後の MbO₂、冠流量、左心室内圧は $62.3 \pm 4\%$ 、 9.3 ± 0.6 ml/min、 93.7 ± 12.5 mmHg であった。このようにして、ジピリダモール（100ug/ml）は冠流量を有意に増加させ、左心室内圧をやや上昇させ、MbO₂を低下させる傾向を示した。ジピリダモール注入10分後における MbO₂（ $58.5 \pm 3.7\%$ ）だけが、ジピリダモール注入前の MbO₂に対して有意に低かった。このようにして、ジピリダモールは冠流量を増加し（約15%の増加）、左心室内には大きな変化を与えず、MbO₂を低下させた（約9 - 14%の低下）。

4. 考察

この実験で一つ注意すべきことは、心臓のペーシングを行った

ことである。もしペーシングをしなければ、灌流液をとりかえたり、薬物を注入したりした時に心拍数が変化するであろう。心拍数が変化すればミオグロビンの酸素飽和度は変化する。ゆえに、心筋細胞のミオグロビン酸素飽和度は、低酸素や薬物ばかりではなく、心拍数によっても変化してしまうのである。

ミオグロビンの酸素飽和度を光によって測定する方法は、Fabel and Lubbers (1965), Chance et al.(1975), Tamura et al.(1978), Araki et al.(1983) によって記載されている。本実験では、我々には心臓の表面で反射した光を瞬間マルチ測光検出器で分析した。Tamura et al.(1978) は反射光も透過光も心筋のミオグロビンを測定できることを述べているが、光の変化の平均をとることが重要であるといっている。Kanaide et al.(1982) も、反射光による MbO₂ の測定と、透過光による MbO₂ の測定はほぼ同じ結果になるといっている。これらのことを考慮して、我々は反射光を用いて左心室壁にある心筋細胞のミオグロビンの酸素飽和度を測定した。事実、心筋細胞のミオグロビン酸素飽和度は低酸素によって低下した。しかし心臓の動きによる MbO₂ 測定の干渉を完全に取除くことはできなかった。

はじめに低酸素の影響を調べた。その結果によれば、低酸素は冠流量を増加させ(25.5%の増加)、MbO₂を低下させ(26.5%の低下)たが、左心室内圧には大きな影響を与えなかった(図2)。低酸素による冠流量の変化とMbO₂の変化は10分間は続き、その後の10分間も同様の状態が続いた。このゆえに、薬物は低酸素後10分の時点で注入し、その後10薬物の注入を続けた。

高酸素心臓においては、ニフェジピンは冠流量を用量依存的に増加した(図3)。しかしニフェジピンの左心室内圧に及ぼす作用は単純ではなかった。つまり、1ug/mlと10ug/mlのニフェジピンは左心室内圧を著明に用量依存的に減少させたが、0.1ug/mlのニフェジピンはこれを上昇させた。MbO₂は0.1ug/mlと1ug/mlのニフェジピンでは変化を受なかったが、10ug/mlのニフェジピンによって有意ではなかったが低下した。このような

結果はニフェジピンの 0.1ug/ml と 1 ug/ml は心筋細胞内ミオグロビンの酸素飽和度に影響を与えないことを示している。ここで、なぜ大量のニフェジピン (10ug/min) が MbO₂ を低下させたかという疑問がある。これはたぶん、大量のニフェジピンが左心室内圧を低下させたために冠灌流圧の減少を起したためであろうと考えられる。つまり灌流圧の減少によって心筋の細胞が障害を受けたのではないかと思われる。

低酸素心臓実験で興味あることは、ニフェジピン (1 ug/ml) が MbO₂ を上昇させたことである (3 - 27% の上昇)。ニフェジピンの冠流量と左心室内圧に及ぼす作用は高酸素液灌流の時でも低酸素灌流の時でも基本的には同じであったが、低酸素時での変化は高酸素時での変化に比べれば小さかった。ニフェジピン (1 ug/ml) が MbO₂ を上昇させる作用はたぶん冠流量の増大又は左心室内圧の減少によるのであろう。つまりその結果、心筋の酸素の需要・供給のバランスがよくなるからであろう。ニフェジピンの虚血心筋障害に及ぼす保護的な効果はすでに発表されている (Henry et al., 1978; Sashida et al., 1982)。ニフェジピン (1ug/ml) の実験結果は、ニフェジピンの虚血心筋保護結果の理由を説明するものである。

高酸素心臓では、ニトログリセリン (100ug/ml) とジピリダモール (100ug/ml) は同様の作用を発揮した。(図5)。すなわち、冠流量と左心室内圧を上昇させ、MbO₂ をやや低下させた。このことは、ニトログリセリンもジピリダモールも高酸素心臓の細胞内酸素濃度にあまり大きな影響を及ぼさなかったことを意味する。低酸素心臓では、ニトログリセリンの作用はジピリダモールの作用とは異っていた(図6)。すなわち、ニトログリセリンは心筋の MbO₂ を有意に上昇させたが、ジピリダモールは上昇させなかった。しかし、これら2つの薬物の冠灌流量および左心室内圧におよぼす作用は似ていた。ここで、なぜニトログリセリンだけが、低酸素心臓の MbO₂ を上昇させたのかという疑問がでてくる。もしニトログリセリンが低酸素心臓において細胞内への

酸素の拡散を増加させるのであれば、すべての説明はつく。

しかし、残念ながらそのようなことを説明した論文はない。

ニトログリセリンは虚血性心疾患に有効であるが、ジピリダモールはそれほど有効ではないという報告がある (Aronoe, 1973; DeGraff, 1980)。また犬や兎で実験的につくった心筋の虚血はニトログリセリンによって改善するが、ジピリダモールは改善しないという報告がある (Lee and Baky, 1973; Szekeres et al., 1976)。Marshall and Parratt(1973) はジピリダモールは組織との間に液体の交換をしないような血管を拡張させるのであろうといている。このことが、本実験の結果の説明に役立つかもしれない。

以上の結果から、ニフェジピン (0.1 又は 1.0ug/ml) とニトログリセリン (100ug/ml) はラット低酸素心筋内酸素張力を上昇させるが、ジピリダモール (100ug/ml) は上昇させないことがわかった。

5. 要約

ラット心臓をランゲンドルフ法で灌流し、1 分間 150 の頻度でペーシングをした。心筋細胞の酸素かミオグロビン (MbO₂) の酸素飽和度を光学的方法で連続的に測定した。クレーブス・ヘンセライト液を 95% N₂ と 5% CO₂ で通気したものを高酸素液とし、95% N₂ と 5% CO₂ で通気したものを無酸素液とし、上記両者のガスをすべて通気したものを低酸素液とした。心臓ははじめ高酸素液で灌流し、次に低酸素液で灌流した。薬物は低酸素液で灌流液中に注入した。低酸素は冠流量を増加させ (約 25%)、MbO₂ を低下させ (23.1-35.7%) たが、左心室内圧に大きな影響を与えなかった。ニフェジピン (1.0ug/ml) は低酸素のよって低下した MbO₂ のレベルを上昇させた (16-27%)。ニフェジピン (0.1ug/ml) は MbO₂ をやや上昇、ニフェジピン (10ig/ml) は上昇させなかった。ニトログリセリン (100ug/ml) は低酸素によって低下した MbO₂ を上昇させ (6-8%) たが、ジピリダモール (100ug/ml)

は上昇させなかった。これらのことから、ニフェジピンとニトログリセリンは低酸素心筋の細胞内酸素濃度を上昇させ、これによって抗狭心症作用をあらわすものと考えられる。

6 . 文献

- Araki, R., M. Tamura and I. Yamazaki, 1983, The effect of intracellular oxygen concentration on lactate release, pyridine nucleotide reduction, and respiration rate in the rat cardiac tissue, *Circ. Res.* 53, 448.
- Aronow, W.S., 1973, Drug therapy — management of stable angina, *New Engl. J. Med.*, 289, 516.
- Chance, B., V. Legallais, J. Sorge, and M. Graham, 1975, A versatile timesharing multichannel spectrophotometer, reflectometer, and fluorometer, *Anal. Biochem.*, 66, 498.
- DeGraff, A.C., 1980, Drugs for diseases of the heart, in: *Drugs of Choice*, ed. by M. Modell (The C. V. Mosby Company, St. Louis) p.372.
- Fabel, H. and D. M. Lübbers, 1963, Measurements of reflection spectra of the beating rabbit heart in situ, *Biochem. Z.* 341, 351.
- Henry, P.D., R. Shuchleib, L. J. Borda, R. Roberts, J. R. Williamson and B. E. Sobel, 1978, Effects of nifedipine on myocardial perfusion and ischemic injury in dogs, *Circ. Res.* 43, 372.
- Kanaide, H., R. Yoshimura, N. Makino and M. Nakamura, 1982, Regional myocardial function and metabolism during acute coronary occlusion. *Am. J. Physiol.* 242, H989.
- Lee, R.J. and S.H. Baky, 1973, The influence of nitroglycerin and dipyridamole on pacing-induced S-T segment depression in unanesthetized, atherosclerotic rabbits, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 184, 205.
- Marshall, R.J. and J.R. Parratt, 1973, The effects of dipyridamole on blood flow and oxygen handling in the acutely ischemic and normal canine myocardium, *Br. J. Pharmacol.* 49, 391.
- Sashida, H., K. Miyakawa and Y. Abiko, 1982, Effects of nifedipine and niludipine on ultrastructural changes induced by coronary occlusion in dog hearts, *Exp. Molec. Path.* 37, 413.

- Szekeres, L., V. Csik and E. Udvary, 1976, Nitroglycerin and dipyridamole on cardiac metabolism and dynamics in a new experimental model of angina pectoris, J. Pharmacol. Exp. Ther. 196, 15.
- Tamura, M., N., Oshino, B. Chance and I.A. Silver, 1978, Optical measurements of intracellular oxygen concentration of rat heart in vitro, Arch. Biochem. Biophys. 191, 8.

第 2 部 犬の心筋についての実験

1 目的

虚血状態にある心筋の障害が、抗狭心症作用をもつ物質によって軽減するの否かを確かめるために本実験を行なった。虚血になると心筋の細胞内酸素濃度は低下し、同時に心筋の pH も低下する。(つまり心筋はアシドーシスとなる)。このような現象はすでに、Gebert et al.(1971), Benzing et al.(1971/1972), Tait et al.(1982), Lange et al.(1983), Watson et al.(1984) などによって認められている。したがって、心筋細胞内酸素濃度の低下の指標として、心筋の pH の低下を利用したのが本実験の特徴である。

ところで虚血による心筋のアシドーシスは β 遮断薬で抑制されることがわかってきた (Ichihara et al., 1979; Abiko and Sakai, 1980; Pieper et al., 1980; Izumi et al., 1982)。そこで本実験では、 β 受容体のうち、 $\beta - 1$ 受容体遮断薬が虚血による心筋アシドーシスを抑制するのか、 $\beta - 2$ 受容体遮断薬が抑制するのかを決定することにした。このことにより、虚血による心筋細胞内の酸素濃度低下、ならびにそれと連動した代謝変動の実態をつかむことができるはずである。

2 方法

体重約 12kg の犬をペントバルビタールの静脈内注射により麻酔した。人工呼吸下に左胸部を開き、心臓を露出した。動脈圧は、左頸動脈にカテーテルを入れて測定し、第 II 肢誘導 ECG と共にポリグラフ上に記録した。いくつかの実験では血液の PCO₂ と pH を冠動脈閉塞の前後で測定したが、冠動脈閉塞の前後でそれらの値に有意の差はみられなかった。ゆえにこの実験では PCO₂ と pH をとくにコントロールしなかった。体温もコントロールしなかった。

第一群の実験では、3つの β 遮断薬の虚血心筋 pH におよぼす

影響を検討した。犬は4つの群にわけた。すなわち、生食群、アデノロール群、IPS 339 群、および ICI 118,551 群である。

(アテノロールは β 1 遮断薬で、IPS 339 と ICI 118,551 は β 2 遮断薬である)。心臓は通常はペーシングをしていなかったが、アテノロール群の一部の犬ではペーシングをした。ペーシングをした場合には、電気刺激で1分間 200回の割合で心臓を刺激した。持続時間 1 msecの短形の刺激を、反応するのに要した最低の電圧の 1.5倍の電圧で右心房に与えた。左冠動脈前下降枝(LAD)をきれいに露出し、オクルーダーを LADと回旋枝の接合部よりも 3 - 5 mm 末梢部においた(Abiko and Sakai, 1980)。オクルーダーのすぐ末梢部に流量計プローベをおいた。心筋 pH は微小ガラス pH 電極(マイクロエレクトロード社、MI-410、ロンドンデリー、ニューハンプシャー、米国)で測定した。pH 電極は、オクルーダーで LADを閉塞すれば虚血になるであろうと思われる場所(LAD の支配領域の一部)に挿入した(Ichihara et al., 1979)。挿入場所については実験終了後確認をした。pH 電極の挿入の深さは約 8 mmであった。また、挿入の場所は虚血の中心部であるということは虚血による心筋の色の変化や解剖学的考慮によって判断した。非虚血部(回旋枝領域)の心筋 pH は測定しなかった。pH 電極はゴムバンドによってつるさされていて、心拍動とともに動くようになっているので、実験中 pH 電極の位置がおおきくずれるということはない。pH 電極は毎実験前に pH 標準液(pH 6.84 と 7.38)で校正した。心筋 pH は他のレコーダー(ナショナル, VP-653B, とうきょう)で記録した。左心室の壁にワイヤー電極を装置し、表面心電図をえた。冠血流量と血圧、第II誘導ならびに表面心電図はポリグラフで記録した。

60分間の安定時間をえてから、実験を開始した。オクルーダーによって LADの血流量をもとのレベルの約 $\frac{1}{3}$ にして(不完全閉塞)、この状態を保った。不完全閉塞 30 分後に β 遮断薬を左大腿静脈に投与した。心筋 pH、その他のパラメーターは薬物投与 80 分まで続けた。心筋 pH の平均値はつぎのようにして求めた。す

なわち、pHの値ははじめ(H⁺)になおし、(H⁺)から平均値を計算し、次に平均値をpHになおすというやりかたである(Ichihara and Abiko, 1982)。アテノロールの量(1mg/kg)、IPS 339の量(360ug/kg)とICI 118,551の量(300ug/ml)は、Harry et al.(1974)の論文、Olson et al.(1982)の論文、Smith et al.(1983)の論文から選んだ。

アテノロール、IPS 339、又はICI 118,551が、 $\beta-1$ 又は $\beta-2$ 遮断作用を本当にもっているか否かを確認するために、第2群の実験を行なった。すなわち、これらの β 遮断薬のイソプロテレノールの作用に対する抑制の程度をみた。犬は β 遮断薬の種類によって3群にわけた。すべての群でイソプロテレノール1ug/kgを β 遮断薬投与の30分前、および10分後に注射した。イソプロテレノールの量(1ug/kg)はLevy and Wilkenfeld(1969)とSmith et al.(1983)の論文から選んだ。心収縮力、心拍数、および血圧を測定した。心収縮力は左心室壁につけたスレーンゲージで測定し、イソプロテレノール注射直前の値を100%と定義した。心拍数は第II肢誘導心電図から教え、拡張期血圧は左頸動脈の圧から測定した。

薬物

アテノロール、IPS 339、ICI 118,551を用いた。これらは生理的食塩水に溶解し、アテノロール(2mg/ml)、IPS 339(720ug/ml)、ICI 118,551(600ug/ml)になるようにした。注射量は0.5ml/kgとした。

統計学的処理

すべての値は平均値±標準誤差であらわした。対応のある値はStudentの検定で行ない、対応のない値はAWOVAで分析した(Snedecor and Cochran, 1967)。

3 結果

第一群についての実験

この実験は β 遮断薬が LAD完全閉塞による心筋 pH 低下を減弱させることができるか否かを確かめるために行った。図 1 (生食群、6例)は LAD不完全閉塞による心筋 pH の低下とその pH 低下におよぼす生理的食塩水投与の影響をみたものである。LAD血流量を 18.0 ± 3.6 から 7.2 ± 1.4 ml/min に低下させると、心筋 pH は急速に低下し、やがて一定になった。不完全閉塞前の心筋 pH は 7.55 で、不完全閉塞 30 分後の心筋 pH は 6.73 であった。不完全閉塞 30 分後に生理的食塩水を投与したが、投与後 30 分までは心筋 pH はほとんど変化しなかった。そのあとでは心筋 pH はすこしづつ上昇する傾向を示した。これは多分側副循環が発達してくるためであろう。不完全閉塞によって ST も上昇したが、心拍数、血圧に変化はなかった。閉塞を解除するとすぐに心筋 pH と ST はもとのレベルにもどった。

図 2 (アテノロール群、5例)は虚血心筋 pH におよぼすアテノロールの効果を示している。LAD血流量が 19.0 ± 5.3 から 8.0 ± 2.4 ml/min に減少すると、心筋 pH は 7.48 から 6.88 に低下した(不完全閉塞 30 分後)。ST は不完全閉塞後上昇した。アテノロール (1 mg/kg)は不完全閉塞 30 分後に静脈内に投与した。アテノロール投与によって低下していた心筋 pH は上昇し、心拍数は著明に減少した。拡張期血圧はアテノロール投与によってあまり変化しなかったが、収縮期血圧はやや低下した。

ST はアテノロール投与によってすこし低下したが、この低下は統計学的に有意ではなかった。アテノロールは心筋 pH の低下をもとにもどしたが、ST の上昇はもとにもどさなかったという事実は、心筋 pH の方が ST よりも虚血にたいして敏感に反応することを示唆する。不完全閉塞を解除するとすぐに、LAD血流量、心筋 pH、ST は閉塞前の値にもどった。しかしアテノロールによって低下した心拍数はもとにはもどらなかった。

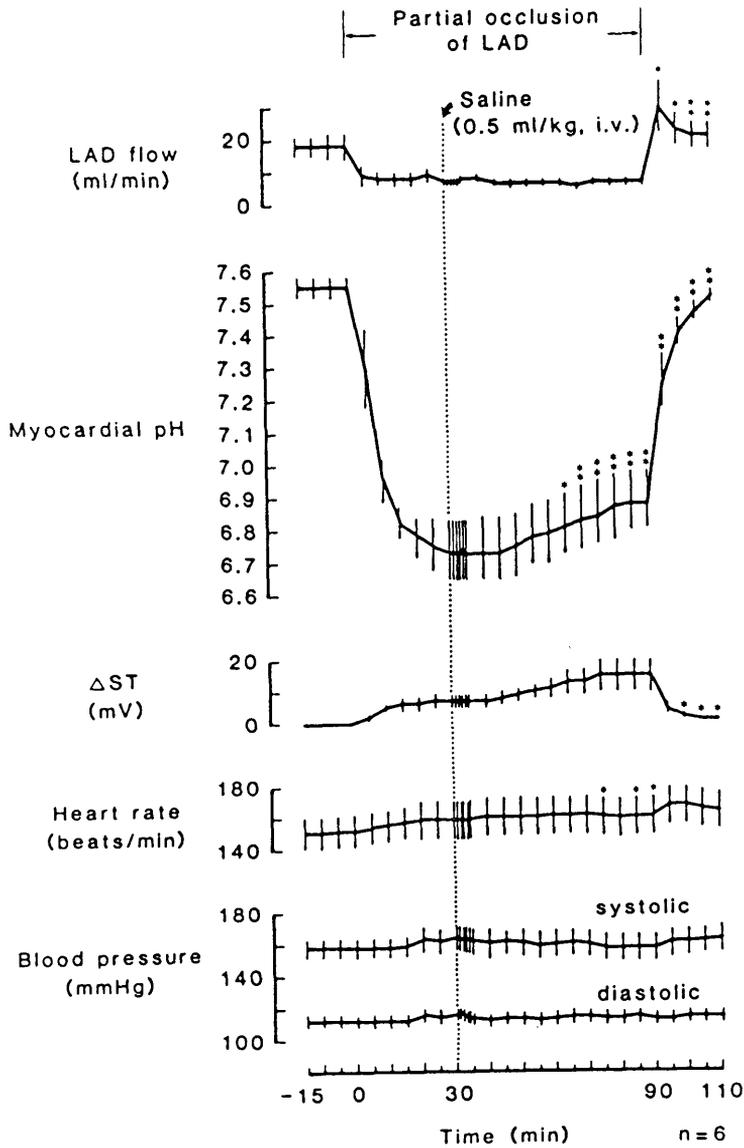


図1 左冠動脈前下行枝 (LAD)の不完全閉塞による心筋 pH の低下と ST の上昇。心拍数と血圧も同時に示してある。生理的食塩水投与。

* $P < 0.01$ ("30分" における値に対して)

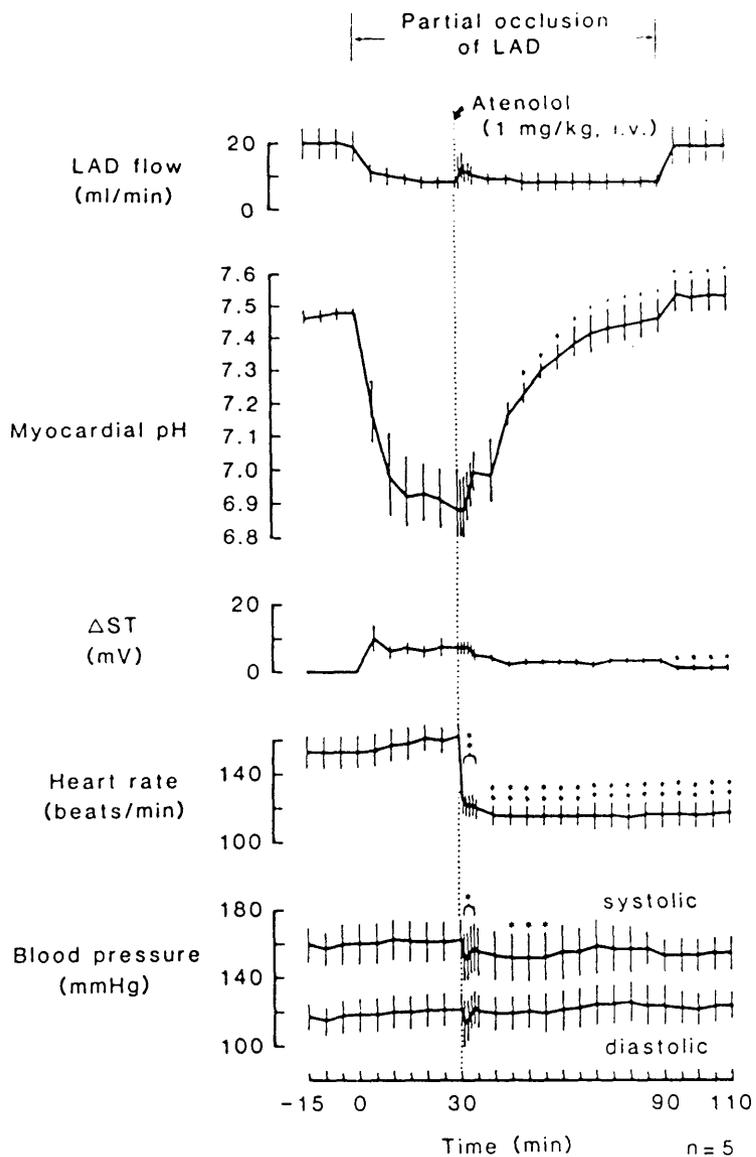


図2 LAD 不完全閉塞による心筋 pH の低下と ST の上昇におよぼすアテノロールの効果。

図 3 (アテノロール群、ペーシング、5 例) はペーシングをしている心臓についての実験である。ペーシングする前の LAD 血流量、心筋 pH、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧は 15.6 ± 2.0 ml/min, 7.44, 173 ± 9 回/分, 144 ± 7 mmHg, 112 ± 4 mmHg であった。ペーシングをしても LAD 血流量、心筋 pH、収縮期血圧、拡張期血圧にほとんど変化がなかった。次に不完全閉塞をした。LAD 血流量を 16.6 ± 2.5 ml/min から 7.4 ± 0.9 ml/min に低下させると、心筋 pH は 7.46 から 6.88 になった(不完全閉塞 30 分後)。しかし血圧は変化しなかった。アテノロール (1 mg/kg) は不完全閉塞 30 分後に注射した。アテノロール注射直後に心筋 pH は上昇したが、血圧は下降する傾向を示した。ST はアテノロール投与後減少したが、この減少は有意ではなかった。

LAD 血流量と心拍数はアテノロール投与では変化しなかった。不完全閉塞を解除するとすぐに、LAD 血流量と心筋 pH は閉塞前の値にもどった。ペーシングをやめると、心拍数は 144 ± 17 回/分となった。

図 4 (IPS 339 群、7 例) は虚血心筋 pH におよぼす IPS 339 の影響をあらわす。LAD 血流量を 14.9 ± 3.0 から 5.6 ± 0.9 ml/min に減少させると、心筋 pH は 7.55 から 6.89 になった(不完全閉塞 30 分後)。ST は不完全閉塞後上昇した。不完全閉塞 30 分後に IPS 339 (360 ug/kg) を投与したが、投与後 30 分以内においては心筋 pH に変化はなかった。その後心筋 pH はやや上昇したが、完全にはもとのレベルにはもどらなかった。IPS 339 投与後心拍数は有意に減少し、その減少は実験の終りまでつづいた。ST、血圧は IPS 339 を投与しても変化しなかった。不完全閉塞を解除すると、LAD 血流量、心筋 pH、ST はもとのレベルにもどった。

図 5 (ICI 118,551 群、7 例) は ICI 118,551 の虚血心筋 pH におよぼす効果を示している。LAD 血流量を 15.6 ± 3.3 から 6.1 ± 1.6 ml/min に減少させると、心筋 pH は 7.52 から 6.88 になった。(不完全閉塞 30 分後)。ST は閉塞後上昇した。

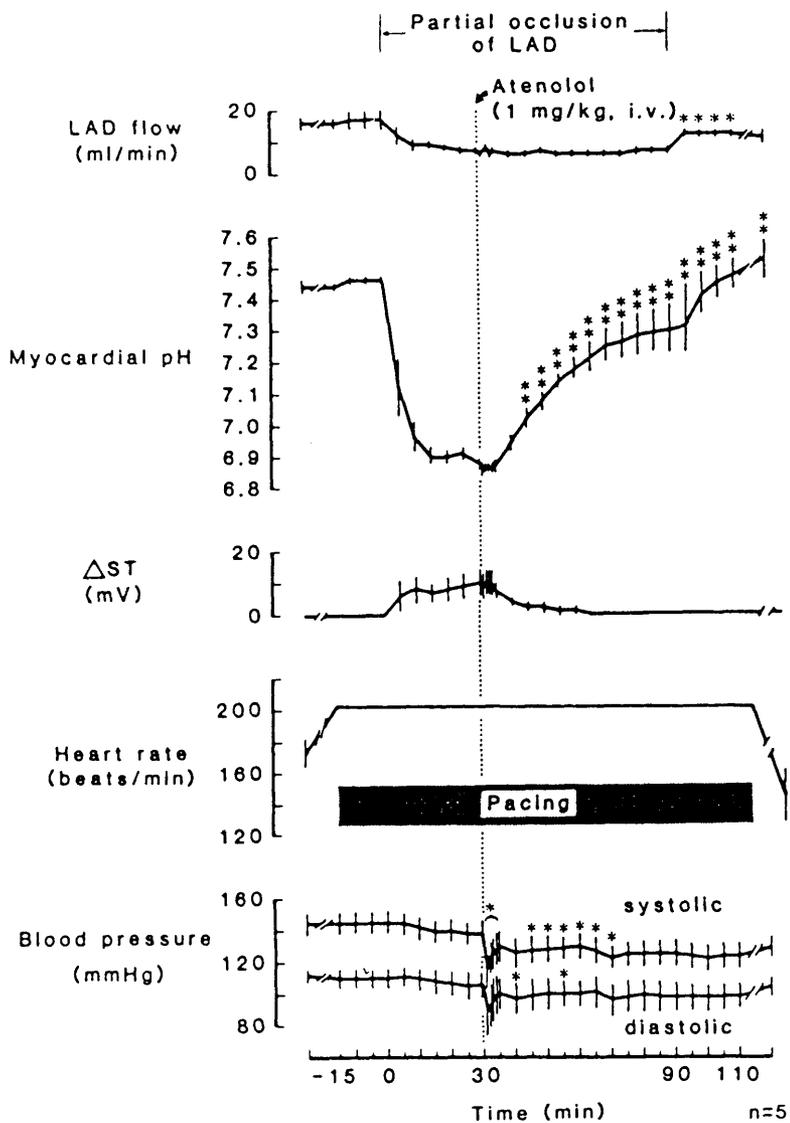


図3 図2と同様の実験。ただし心臓は 200 回/分の頻度でペーシングをしている。

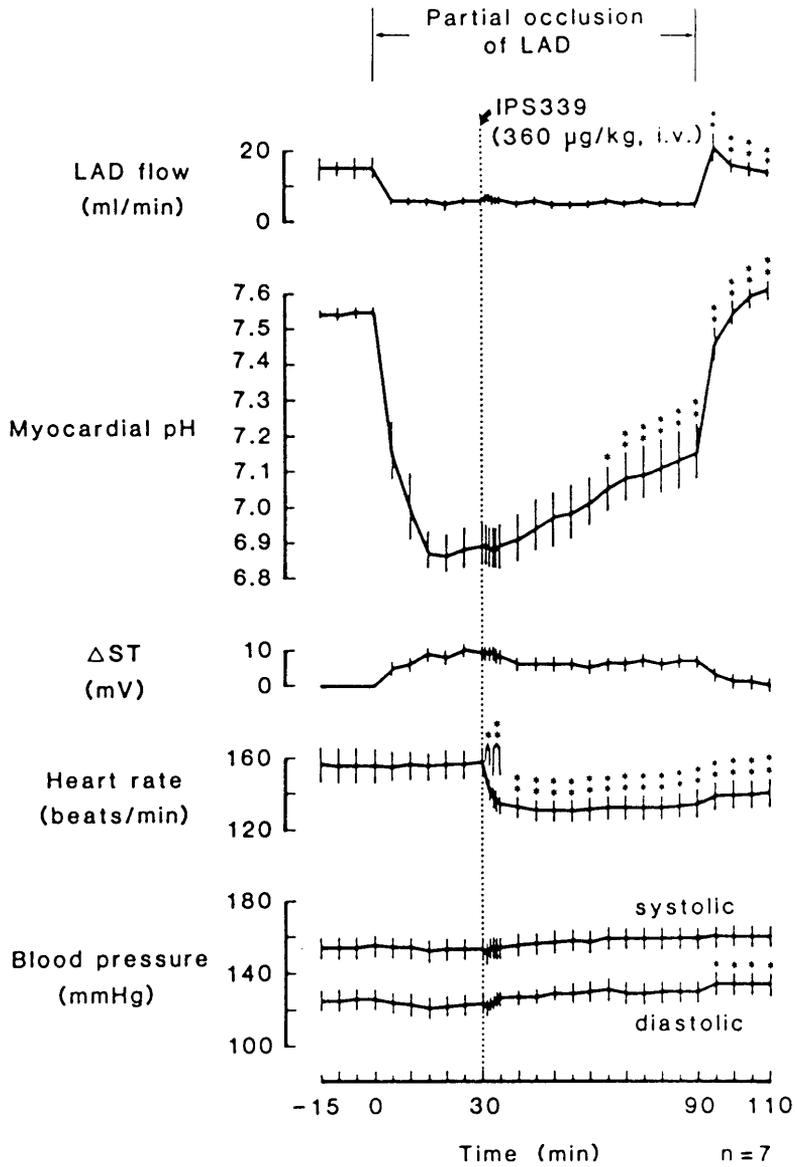


図4 LAD 不完全閉塞による心筋 pH の低下と ST の上昇におよぼす IPS 339 の効果。

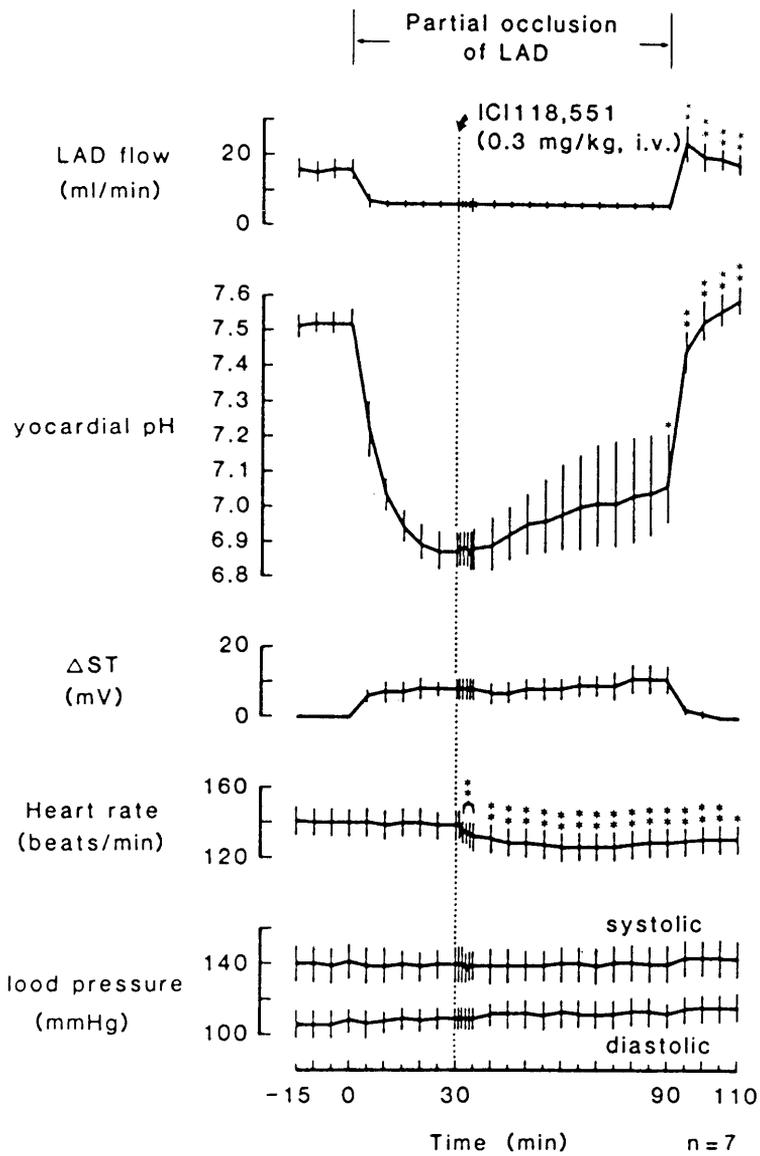


図5 LADの不完全閉塞による心筋pHの低下とST上昇におよぼすICI 118,551の効果。

不完全閉塞 30 分後に ICI 118,551 (300ug/kg) を投与したが、心筋 pH に変化はおこらなかった。心拍数は ICI 118,551 によって有意に低下した。ST、血圧は ICI 118,551 投与によって変化しなかった。閉塞を解除するとすぐに、pH と ST は閉塞前の値にもどった(表 1)。

不完全閉塞の直前ならびに 30 分後の心筋 [H⁺] を 100% および 0% とすると、図 1 - 5 の薬物による [H⁺] の回復率を計算することができる。図 6 は心筋 pH の回復率を%であらわしたものである(薬物投与は不完全閉塞の 30 分後ぐらいだったので、薬物投与直前の値を 0% とした)。アテノロール群では、ペーシングをした群でもペーシングをしない群でも、投与後 15 分および 60 分の回復率は、他の群(生食群を含む)の回復率よりも有意に高かった。しかし、生食群、IPS 339 群、ICI 118,551 群との間には、どの群にも有意の差がみられなかった。

第二群についての実験

この実験は、アテノロール、IPS 339、ならびに ICI 118,551 の β_1 又は β_2 遮断作用を確かめるために行なった。表 2 はイソプロテレノールの心筋収縮力、心拍数、拡張期血圧に及ぼす効果を、 β 遮断薬を投与する前後で比較している。イソプロテレノール 1 ug/kg を静脈内に投与すると、心収縮力と心拍数が著明に増大し、拡張期血圧が低下した。心収縮力の増大と心拍数の増加は β_1 受容体の刺激の結果であると判断し、拡張期血圧の低下は β_2 受容体の刺激の結果であると判断した。イソプロテレノール投与によって変化した心筋収縮力、心拍数、拡張期血圧は投与後 10 分で正常の値に戻った。この後、アテノロール、IPS 339、又は ICI 118,551 を投与した。アテノロール、IPS 339 又は ICI 118,551 は心拍数をそれぞれ 62 ± 4 , 33 ± 3 , 18 ± 3 回/分低下させた。他の 2 つのパラメーターである心収縮力と拡張期血圧は、これらの β 遮断薬であまり変化を受なかった。アテノロール (1 mg/kg) はイソプロテレノールにより惹起される心収縮

Table 1.

Hemodynamic data of the experiments shown in Figures 1-5.

	HR (beats/min)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	CF (ml/min)	ST (mV)
Saline					
Preocclusion	152 + 11	158 + 7	113 + 4	18.0 + 3.6	0
30 min after occlusion	159 + 12	164 + 8	116 + 5	7.2 + 1.4	7 + 2
60 min after injection	161 + 12	158 + 8	114 + 5	7.0 + 1.3	15 + 5
Atenolol (1 mg/kg)					
Preocclusion	153 + 10	160 + 12	118 + 10	19.0 + 5.3	0
30 min after occlusion	162 + 9	162 + 13	121 + 10	8.0 + 2.4	7 + 2
60 min after injection	115 + 8**	153 + 9	123 + 10	8.6 + 2.4	3 + 1
Atenolol (paced heart, 1 mg/kg)					
Preocclusion	200	145 + 7	110 + 6	16.6 + 2.5	0
30 min after occlusion	200	138 + 8	106 + 9	7.4 + 0.9	10 + 4
60 min after injection	200	125 + 9	98 + 9	6.8 + 1.0	0 + 1
IPS 339 (360 µg/kg)					
Preocclusion	156 + 9	155 + 7	126 + 6	14.9 + 3.0	0
30 min after occlusion	157 + 7	153 + 6	124 + 5	5.6 + 0.9	9 + 2
60 min after injection	134 + 8**	159 + 5	130 + 4	5.4 + 1.0	7 + 2
ICI 118,551 (300 µg/kg)					
Preocclusion	140 + 8	141 + 10	108 + 7	15.6 + 3.3	0
30 min after occlusion	139 + 8	140 + 9	109 + 7	6.1 + 1.6	8 + 3
60 min after injection	129 + 7**	140 + 9	112 + 8	6.0 + 1.4	11 + 4

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, CF: coronary flow, ST: ST segment elevation. Drugs were injected 30 min after partial occlusion of LAD. ** P<0.01 compared with the value 30 min after occlusion (immediately before drug injection).

Table 2.

Effect of isoproterenol (1 µg/kg) on hemodynamics before and after injections of beta adrenoceptor antagonists in dogs. MCF=myocardial contractile force; HR=heart rate; DBP=diastolic blood pressure; ISP=isoproterenol

Group		before <u>beta</u> -antagonist			after <u>beta</u> -antagonist		
		base line	after ISP	difference	base line	after ISP	difference
Atenolol (1 mg/kg) n=3	MCF ^a (%)	100	247.8±45.1	147.8±45.1	100	105.3±10.2	5.3±10.2*
	HR (beats/min)	154 +14	193 +16	38.7± 2.2	96 + 9	99 +10	3.0± 1.5**
	DBP (mmHg)	101.7± 9.3	53.3± 9.3	-48.3± 9.3	100.0± 7.6	63.3± 8.8	-36.7± 7.0
IPS 339 (360 µg/kg) n=3	MCF ^a (%)	100	145.1±10.1	45.1±10.1	100	178.9±31.6	78.9±31.6
	HR (beats/min)	176 +13	219 +16	42.3± 6.2	179 +14	141 +12	37.3±10.9
	DBP (mmHg)	103.3± 7.3	16.7±14.2	-88.3±10.1	101.7± 4.4	75.0±11.5	-26.7± 9.3*
ICI 118,551 (300 µg/kg) n=3	MCF ^a (%)	100	249.9±66.7	149.2±66.0	100	277.6±56.3	144.3±55.7
	HR (beats/min)	162 + 6	208 +19	46.7±13.1	147 + 6	179 +15	32.3±10.4
	DBP (mmHg)	100.0± 5.0	41.7±10.1	-58.3± 6.0	115.0± 2.9	91.7± 7.3	-23.3± 4.4**

^aThe values immediately before injection of isoproterenol were taken as 100%.

*P<0.05, **0.05<P<0.01, compared with the "difference" value of the "before beta-antagonist" (analysis of variance).

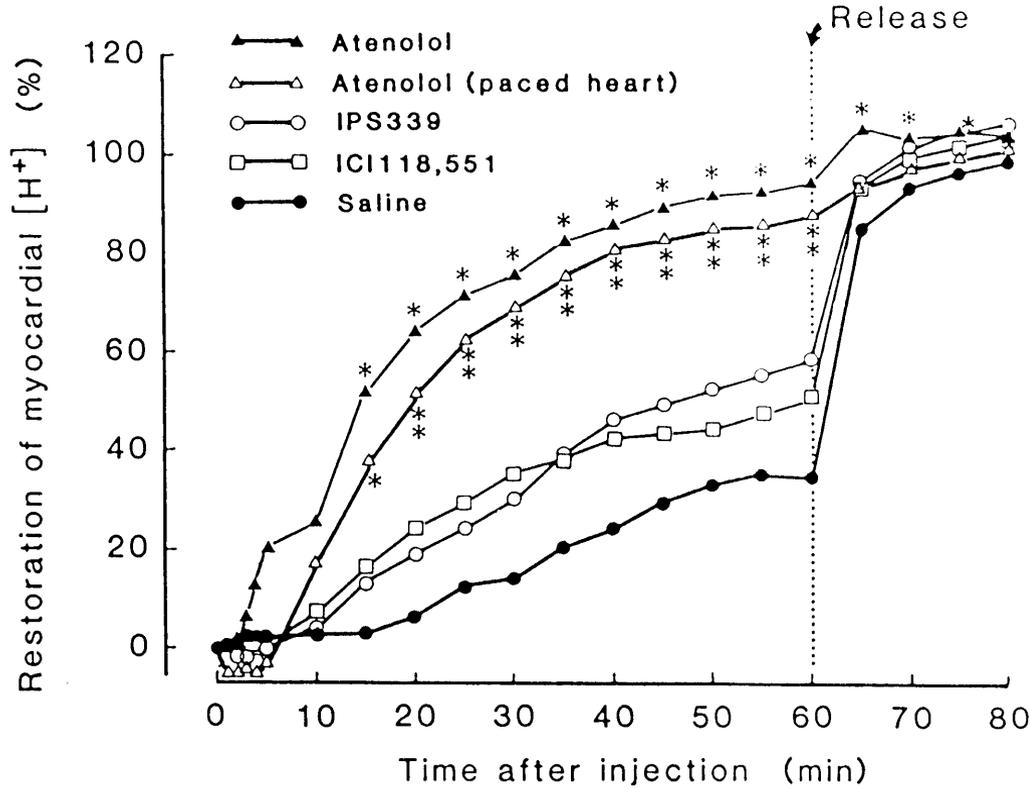


図6 心筋内水素イオン濃度の回復率

図1-5の結果を集めたもの。LAD 不完全閉塞前の水素イオン濃度を100%とし、LAD 不完全閉塞30分後(薬物注射直前)の水素イオン濃度を0%としてある。

力の増加と心拍数の増加を抑制したが、拡張期血圧の減少は抑制しなかった。IPS 339(360ug/kg)とICI 118,551(300ug/kg)はイソプロテレノールにより惹起される拡張期血圧の低下を抑制したが、心収縮力の増加と心拍数の増加は抑制しなかった。

4 考察

第一群についての実験の結果はアテノロール(1 mg/kg)は冠動脈閉塞による心筋 pH の低下を抑制するが、IPS 339(360ug/kg)とICI 118,551(300ug/kg)は抑制しないことを示している(図6)。図4では、IPS 339は心筋 pH の低下を抑制しているようにみえる。しかし生理的食塩水でのデータと比較してみると、IPS 339による抑制の程度は有意ではなかった(図6)。この事実に基づいて、次のような仮説をたてることができる。つまり虚血による心筋 pH の低下には $\beta 1$ 受容体の刺激が関係しているということである。しかしこの実験で用いた量のアテノロールは $\beta 1$ 受容体遮断作用があるのか、この実験で用いた量のIPS 339とICI 118,551は $\beta 2$ 受容体を遮断する作用があるのかという疑問がある。 β 遮断薬の $\beta 1$, $\beta 2$ 受容体遮断作用を調べるために第二群についての実験を行なった。その結果によれば、アテノロール(1 mg/kg)はイソプロテレノールによる心収縮力の増強と心拍数の増加を抑制したが、拡張期血圧の下降を抑制しなかった。この事実は他の研究者の結果(Barrett et al.,1973; Harry et al.,1973; Hainsworth et al.,1974; Singh et al.,1975)と一致する。つまりアテノロールは $\beta 1$ 受容体を遮断するということである。さらにIPS 339(360ug/kg)とICI 118,551(300ug/kg)はイソプロテレノールによる心収縮力の増強と心拍数の増大を抑制しなかったが、拡張期血圧の下降を抑制した。この事実は、IPS 339とICI 118,551が $\beta 2$ 受容体を遮断することを唆示する。このことは他の研究者にとっても明らかにされている(Imbs et al.,1977; Bilski et al.,1980,1983)。 $\beta 2$ 遮断薬を投与しただけでなぜ心拍数が低下するのかという問題もある(図4-5)。Carlsson

et al.(1977)によれば、 $\beta 1$ 受容体も $\beta 2$ 受容体も心臓の中に存在 (Carlsson et al.,1972; Robberecht et al.,1983) し、洞結節において心拍数のコントロールを行なっているという。この考えかたは、 $\beta 2$ 受容体遮断薬のみでなぜ心拍数が減少したのかを説明するのに都合がよい。ともかくも、冠動脈閉塞による心筋 pH の低下は、 $\beta 1$ 受容体を刺激したためであるという考えかたは支持されたのである。

ではなぜ、アテノロールは冠動脈閉塞による心筋 PH の低下を抑制したのであろうか？心拍数が低下すれば心筋の酸素消費量は減少し、虚血部心筋の細胞内酸素濃度の上昇を起すであろう。しかし、心臓をペーシングしていてもアテノロールは虚血による心筋 pH の減少を抑制するのであるから (図 3)、心拍数の減少はあまり大きな問題ではない。Izumi et al.(1982)によれば、虚血による心筋 pH の減少の大きな要因となっているわけではないことを物語っている。

冠動脈を閉塞するとなぜ心筋の水素イオン濃度が上昇するのかについてはよくわかっていないが、心筋の代謝機構がこれに関連していることは事実であろう。Gevers(1977)によれば、虚血によって増える乳酸が pH 低下の主たる原因ではなく、ATP の加水分解や、脂肪の分解や合成が pH 低下に関与しているという。しかし、我々の知る限りにおいては、アテノロールが ATPの加水分解を抑制したという報告はない。しかしアテノロールはカテコールアミンによる $\beta 1$ 受容体の刺激 (Loakpradit and Lockwood,1977) を抑制することによって脂肪分解を抑制する可能性がある。虚血になれば心筋からカテコールが遊離するので (Wollenberger et al.,1969)、アテノロールは $\beta 1$ 受容体を遮断することによってカテールアミンの作用を抑制するからであろうと思われる。冠動脈を閉塞すると心筋のグリコーゲン・ホスホリラーゼの活性が増大し、この活性増大は両側の星状神経節を摘出することによって抑制される (Sakai and Abiko,1982) という事実があるのは興味ぶかい。この事実は冠動脈閉塞は心臓の交感神経線維を刺激

してカテコールアミンが心筋の $\beta 1$ 受容体を刺激して心筋 pH を低下させることを唆示する。アテノロールは $\beta 1$ 受容体を遮断するために、虚血による心筋 pH の低下を抑制するのであろう。

以上要するに、アテノロールは虚血による心筋 pH の低下（アシドーシス）を抑制したが、IPS 339 と ICI 118,551 は抑制しなかった。ゆえに虚血になるとカテコールアミンが心筋内に遊離し $\beta 1$ 受容体を刺激して水素イオンの発生を増加させるものと思われる。従って心筋の pH が常に心筋細胞内の P02を反映するわけではないと考えられる。しかし、 β 遮断薬が心筋の P02を上昇させるという可能性もあるので、この結論が正しいか否かを確かめるためには、さらに新たな実験をすることが必要である。

5 要約

この研究は虚血によって心筋内酸素濃度が低下したときに、心筋の pH も低下することを利用して、 β 遮断薬の心筋細胞内酸素濃度におよぼす影響を検討した。 $\beta 1$ 遮断薬であるアテノロールは虚血による心筋 pH 低下を抑制したが、 $\beta 2$ 遮断薬である IPS 339と ICI 118,551は抑制しなかった。この事実は虚血による心筋 pH の減少に心筋の $\beta 1$ 受容体の刺激が関与している可能性を唆示する。しかし $\beta 1$ 遮断薬が虚血心筋の pH 減少を戻すのは、虚血心筋細胞の酸素濃度を上昇させるためであるのか否かについては、なお検討する必要がある。

6 文献

- Abiko, Y. and K. Sakai, 1980, Increase of myocardial pH by l- and d-propranolol during ischemia of the heart in dogs, Eur. J. Pharmacol. 64, 239.
- Barrett, A. M., J. Carter, J. D. Fitzgerald, R. Hull, and D. LeCount, 1973, A new type of cardioselective adrenoceptive blocking drug, Br. J. Pharmacol. 48, 340P.
- Benzing, H., G. Gebert, and M. Strohm, 1971/72, Extracellular acid-base changes in the dog myocardium during hypoxia and local ischemia, measured by means of glass microelectrodes, Cardiology 56, 85.

- Bilsky, A., S. Dorries, J. D. Fitzgerald, R. Jessup, H. Tuncker, and J. Wale, 1980, ICI 118,551, a potent B₂-adrenoceptor antagonist, *Br. J. Pharmacol.* 69, 292P.
- Bilsky, A. J., S. E. Halliday, J. D. Fitzgerald, and J. L. Wale, 1983, The pharmacology of a B₂-selective adrenoceptor antagonist (ICI 118,551), *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 5, 430.
- Carlsson, E., B. Ablad, A. Brandstrohm, and B. Carlsson, 1972, Differentiated blockade of the chronotropic effects of various adrenergic stimuli in the cat heart, *Life Sci.* 11, part 1, 953.
- Carlsson, E., C.-G., Dahlof, A., Hedberg, H. Persson, and B. Tangstrand, 1977, Differentiation of cardiac chronotropic and inotropic effects of B-adrenoceptor agonist, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 300, 101.
- Gebert, G., H. Benzing, and M. Strohm, 1971, Changes in interstitial pH of dog myocardium in response to local ischemia, hyper- and hypocapnia, measured continuously by means of glass microelectrode, *Pflüger's Arch.* 329, 72.
- Gevers, W., 1977, Generation of protons by metabolic processes in heart cells, *J. Mol. Cell. Cardiol.* 9, 867.
- Hainsworth, R., F. Karim, and J. B. Stoker, 1974, Blockade of peripheral vascular responses to isoprenaline by three B-adrenoceptor antagonists in the anesthetized dog, *Br. J. Pharmacol.* 51, 161.
- Harry, J. D., M. F. Knapp, and R. J. Linden, 1973, The action of ICI 66,082 on the heart, *Br. J. Pharmacol.* 48, 340P.
- Harry, J. D., M. F. Knapp, and R. J. Linden, 1974, The actions of new B-adrenoceptor blocking drug, ICI 66,082, on the rabbit papillary muscle and on the dog heart, *Br. J. Pharmacol.* 51, 169.
- Ichihara, K., and Y. Abiko, 1982, Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial pH in ischemic canine heart, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222, 720.
- Ichihara, K., M. Ichihara, and Y. Abiko, 1979, Involvement of beta adrenergic receptors in decrease of myocardial pH during ischemia, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 209, 275.
- Imbs, J. L., F. Miesch, J. Schearts, and J. Velly, 1977, A potent new B₂-adrenoceptor blocking agent, *Br. J. Pharmacol.* 60, 357.
- Izumi, T., K. Sakai, and Y. Abiko, 1982, Effect of sotalol on ischemic myocardial pH in the dog heart, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 318, 340.
- Lange, R., R. A. Kloner, M. Zierler, N. Carlson, M. Seiler, and S. F. Khuri, 1983, Time course of ischemic alterations

- during normothermic and hypothermic arrest and its reflection by on-line monitoring of tissue pH, *J. Thorac. Surg.* 86, 418.
- Levy, B., and B. E. Wilkenfeld, 1969, An analysis of selective beta receptor blockade, *Eur. J. Pharmacol.* 5, 227.
- Loakpradit, T., and R. Lockwood, 1977, Differentiation of metabolic adrenoceptor, *Br. J. Pharmacol.* 59, 135.
- Olson, R. D., A. S. Nies, and J. G. Gerber, 1982, Beta adrenergically mediated release of renin in the dog is not confined to either beta-1 or beta-2 adrenoceptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 222, 606.
- Pieper, G. M., G. L. Todd, S. T. Wu, J. M. Salhany, F. C. Clayton, and R. S. Eliot, 1980, Attenuation of myocardial acidosis by propranolol during ischemic arrest and reperfusion: evidence with ³¹P nuclear magnetic resonance, *Cardiovasc. Res.* 14, 646.
- Robberecht, P., M. Delhaye, G. Taton, P. D. Neef, and J. Christophe, 1983, The human heart beta-adrenergic receptors: I. Heterogeneity of the binding sites: presence of 50 % beta₁- and 50 % beta₂-receptors, *Mol. Pharmacol.* 24, 169.
- Sakai, K., and Y. Abiko, 1982, A neural factor involved in increase of the glycogen phosphorylase activity after coronary ligation in both ischemic and nonischemic areas of the dog heart, *Circulation Res.* 51, 733.
- Singh, B. N., H. D. Nisbet, E. A. Harris, and R. M. L. Whitlock, 1975, A comparison of the actions of ICI 66,082 and propranolol on cardiac and peripheral B-adrenoceptors, *Eur. J. Pharmacol.* 34, 75.
- Smith, H. J., S. E. Halliday, and W. Rouse, 1983, The effects of a beta-2 selective adrenergic receptor antagonist (ICI 118,551) on twitch tension in cat solus muscle, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 224, 228.
- Snedecor, G. W., and M. G. Cochran, 1967, *Statistical Methods*, 6th ed., The Iowa State University Press, Ames, Iowa.
- Tait, G. A., R. B. Young, G. J. Wilson, D. J. Steward, and D. C. MacGregor, 1982, Myocardial pH during regional ischemia: evaluation of a fiberoptic probe, *Am. J. Physiol.* 243, H1027.
- Watson, R. M., D. R. Markle, Y. M. Ro, S. R. Goldstein, D. A. McGuire, J. I. Peterson, and R. E. Petterson, 1984, Transmural pH gradient in canine myocardial ischemia, *Am. J. Physiol.* 246, H232.
- Wollenberger, A., E.-G., Krause, and G. Heier, 1969, Stimulation of 3',5'-cyclic AMP formation in dog myocardium following arrest of blood flow, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 36, 664.