

# 総説

## Ca拮抗剤と心筋保護

山本文雄\* 田中一彦\*\* 内藤泰顕\* 藤田毅\*  
Braimbridge MV\*\*\* Hearse DJ\*\*\*

### はじめに

開心術の成績は、過去10年間に著しく改善され、以前には手術不能例として取り扱われていた症例にも適応の拡大が成されつつある。その主たる理由のひとつに、Melrose<sup>1)</sup>により導入された“elective cardiac arrest”なる概念が25年以上経た今、安全にしかも安定した補助手段として確立されたことがあげられる。しかしながら、これらの心筋保護法も完全なものではなく、術前より存在する心筋障害などに対しては、さらに改良を加える必要があることは言うまでもない。一方、Fleckensteinら<sup>2)</sup>により、虚血心筋障害のkey mechanismが細胞内Ca overloadingであると指摘されて以来Caの動きと虚血細胞障害という見地から心筋保護法が論ぜられ、Ca拮抗剤の心筋保護領域への応用<sup>3~7)</sup>が試みられ、各施設がその実験的および臨床的効果を報告している。しかしながら、Ca拮抗剤が有効か否かに関しては未だ意見の一致をみていない。

本稿においては、Ca拮抗剤を心筋保護液に付け加えるか否かについて、われわれの成績を中心に論じてみたい。

### 1. Ca<sup>++</sup>の動きからみたCa拮抗剤使用の理論的背景(図1)

弛緩期において、細胞内外でのCa濃度には著

しい差が存在し、細胞膜を介して $10^7$ 倍の濃度較差が存在することが広く知られている。心筋細胞においては、その電氣的興奮に伴ってCa<sup>++</sup>の流入が起こり、これがtriggerとなり筋小胞体からのCaの放出をきたし、myofilament系の反応が進み、心筋の収縮に至るのである。この収縮・弛緩を繰り返すために、細胞内Ca<sup>++</sup>は正確にcontrolされており、その手段としてCa-channel, Na-Ca exchange system, Ca-pump, H-Ca exchange system, Ca結合蛋白などを備えていることが知られている。一方、虚血という負荷をかけることにより、高エネルギーリン酸化合物は低下し、虚血前までに正常に作動していた各システムは、もはや連動してゆけなくなる。すなわち、エネルギー依存性の強いNa-K pumpは虚血により、その機能が抑制されるため細胞内Na濃度は上昇し、その結果、エネルギー依存性のないNa-Ca exchange systemにより細胞内Ca濃度の増大をきたし、さらには、ミトコンドリアの酸素消費増大、膨化、変性へと進んでゆく。このようなCaの細胞内overloadingは、当然のことながら膜電位の変動をきたし、膜静止電位および活動電位に影響を及ぼし虚血時の異常電気現象として現われてくる。このような病態を考えるならば、Ca拮抗剤の応用も理論的根拠に基づいたものとして理解できるのである。しかしながら、虚血時のCa<sup>++</sup>過剰な流入が、これらの経路のみからなされるわけではなく、Ca拮抗剤がどれほど有効か、またそのメ

\*国立循環器病センター 心臓外科

\*\* 同上 ICU

\*\*\*The Rayne Institute, The St. Thomas Hospital, London

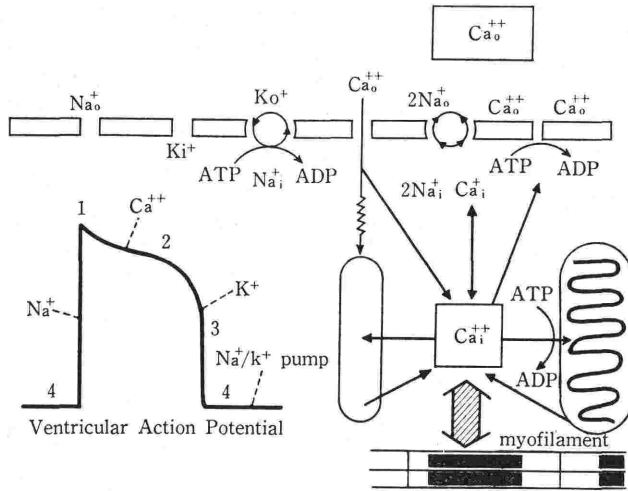


図 1. Diagrammatic Representation of Cellular Calcium Regulation  
(Reproduced from Hearse et al.)

カニズムは、という点になると詳細は不明である。いずれにせよ、Ca 拮抗剤は、細胞内 Ca overloading を軽減もしくは、遅延させる効果を有すると推測されるのである。

II. われわれの用いている実験方法およびその結果

(1) 実験モデル (図 2)

心筋保護法の実験モデルとして、われわれは、isolated perfused working rat heart preparation を用いている。この実験モデルの詳細は、Hearse<sup>8)</sup> によって述べられているごとく、37°C の酸素化された Krebs-Henseleit buffer は 18cm H<sub>2</sub>O の高さから左房内に落差注入された後、左室から 100cmH<sub>2</sub>O の圧に抗して大動脈へ駆出される。その一部の冠動脈を経て冠静脈洞へ還った buffer は biochemical analysis に供されるか、大動脈流量分とともに循環し、再び左房用 reservoir に還ってくる。図 2 に示すごとく、左房 cannula を clamp することにより、100cm の高さの Langendorff reservoir から逆行性に冠灌流を行うことにより total cardiopulmonary bypass と同じ状況、すなわち、empty beating と同じ状況を作り出すことができる。Ischemic cardiac arrest は、この aortic cannula を clamp することにより得ることができ、60cm の高さから cardioplegic solution を aortic cannula の側孔から注入すれば、臨床に用いている心筋保護と全く同様の procedure を作成できるのである。

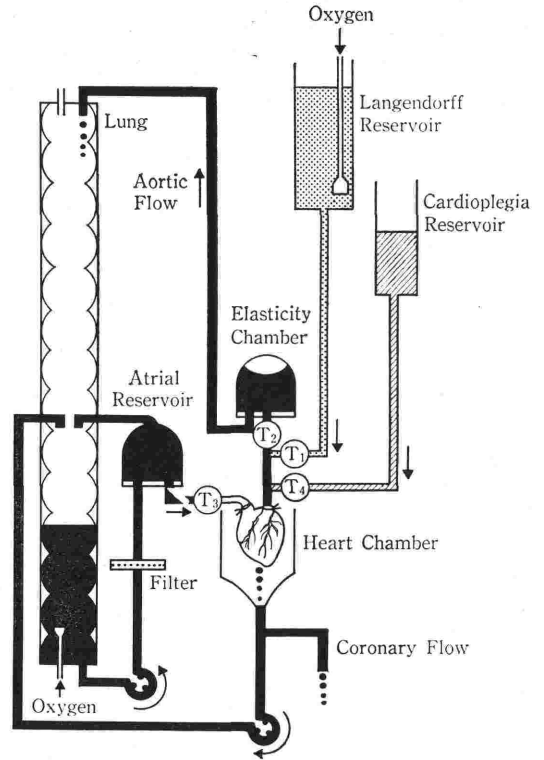


図 2. Experimental model

なお、用いた rat heart は 280~320 g の Wistar strain の雌 rat から得た。

(2) 実験経過

表 1 に示されたごとく、この実験には、3つのプロトコールが用いられた。Ca 拮抗剤を心筋保護液中に添加した際の効果の判定には I-a を、Ca 拮抗剤を虚血前に用いた場合の効果の有無を判定

表 1. Protocol

- [1-a] (cardioplegia study)
- 5 min Langendorff perfusion (37°C)
  - 20 min working control perfusion (37°C)  
(measure aortic flow, coronary flow and other functional indices)
  - 3 min cardioplegic infusion with St. Thomas' solution  
(various concentrations of verapamil added to solution)
  - Ischemia for 30 min at 37°C or 150 min at 20°C  
(multidose infusion)
  - 15 min Langendorff reperfusion (37°C)  
(measure creatine kinase leakage)
  - 20 min working reperfusion (37°C)  
(measure recovery of functional indices)
- [1-b] (pre-treatment study)
- 5 min Langendorff perfusion (37°C)
  - 20 min aerobic drug-free working perfusion (37°C)
  - 5 min Langendorff perfusion (37°C)  
(facilitate the changeover of perfusate in the working circuit to one which contained verapamil)
  - 20 min aerobic working perfusion with verapamil containing buffer (37°C)
  - 3 min cardioplegic infusion (37°C) with the St. Thomas' solution  
(no verapamil)
  - 30 min ischemic arrest at 37°C
  - 15 min Langendorff reperfusion (37°C)
  - 20 min working reperfusion (37°C)
- [1-c] (reperfusion study)
- 5 min Langendorff perfusion (37°C)
  - 20 min working perfusion (37°C)
  - 3 min cardioplegic infusion with the St. Thomas' solution  
(右段へつづく) ↗

- (no verapamil) (37°C)
- 30 min ischemic arrest at (37°C)
- 15 min Langendorff reperfusion with verapamil added perfusion fluid (37°C)
- 15 min Langendorff reperfusion with no verapamil (facilitate complete washout of the drug prior to the return to a working preparation) (37°C)
- 20 min working reperfusion (37°C)

するために1-bを、虚血後の使用における効果の判定のために1-cを用いた。基本的には虚血前後の working mode において、cardiac function (Aortic flow, Coronary flow, Heart rate, Aortic pressure) を測定し、虚血後の値を虚血前の値のパーセントとして求め検討を試みた。また、虚血後の Langendorff mode の際に coronary effluent に遊出する Creatine kinase を測定し、組織障害の指標とした。

### (3) 実験結果

#### (A) 心筋保護液中の verapamil の効果

プロトコール 1-a を用いて、St. Thomas 液 (NaCl 110m moles/l, KCl 16m moles/l, MgCl<sub>2</sub> 16m moles/l, CaCl<sub>2</sub> 1.2m moles/l, NaHCO<sub>3</sub> 10.0m moles/l, PH 7.8 Osmolarity 324 Osm/kg·H<sub>2</sub>O) 中に verapamil を添加した際の保護効果について検討した。

37°C30分間の虚血条件下で、St. Thomas 液中に、0, 0.4, 1.0, 2.0, 4.0 μ moles/l の verapamil を添加し dose response curve を求めてみた。表 2 に示すごとく、Aortic flow の回復率は、1.0 μ moles/l で最高であり、65.3±2.6% から 77.5±2.7% (P<0.01) に上昇し、他の指標も同様の傾向を示した。Creatine kinase 遊出量も 1.0 μ moles/l で最少であり 34.2±1.6 IU/15 min/g·dry

表 2. Verapamil added to cardioplegic solution: Normothermic series (30 minutes, 37°C)

Verapamil concentration (m moles/l)	Percent recovery of cardiac function						Creatine kinase (IU/15min/gm dry wt.)
	Aortic flow	Aortic pressure	Heart rate	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume	
0	65.3±2.6	95.2±1.6	103.0±3.9	87.0±1.8	70.7±2.0	64.8±1.3	34.2±1.6
0.4	67.8±1.4	97.8±1.0	94.6±0.9	86.6±2.9	72.5±0.6	77.5±1.3*	27.1±1.2**
1.0	77.5±2.7**	99.5±0.6	95.5±1.8	91.2±1.8***	81.8±1.8**	85.7±1.6*	23.2±0.5*
2.0	73.0±2.2***	99.3±1.3	92.7±2.6	89.7±2.7	76.8±2.2	83.0±2.0*	25.2±0.6*
4.0	73.2±2.4***	99.5±1.0	93.2±2.1	96.7±5.2	79.2±1.7**	85.3±1.3*	29.4±1.2***

\*p&lt;0.001 \*\*p&lt;0.01 \*\*\*p&lt;0.05

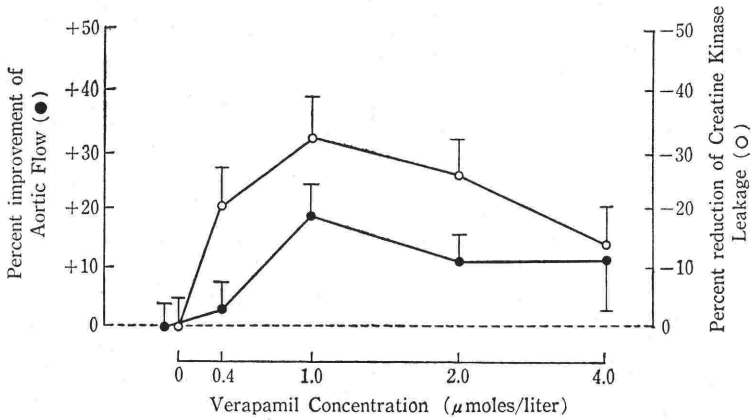


図 3. Dose response curve of verapamil

wt から  $23.2 \pm 0.5$  IU/15min/g·dry wt と有意 ( $P < 0.001$ ) の減少を示した。これらの結果から Aortic flow のパーセント増加率および Creatine kinase のパーセント減少率を求めて示したのが図 3 であるが、 $1.0 \mu\text{ moles/l}$  を至適濃度とするベル型の dose-response curve であり、濃度が増加するとともにその保護効果は失われ、至適濃度の決定は非常に重要であることが分かる。

次に、臨床的条件により近い、Hypothermia ( $20^\circ\text{C}$ ) における verapamil の効果について検討を加えてみた。150分間、 $20^\circ\text{C}$  の虚血下、30分ごとの multidose cardioplegic infusion (verapamil を含む St. Thomas 液を各 infusion ごとに使用) を行い、同様の判定を試みた。常温 ( $37^\circ\text{C}$ ) の時と同様、St. Thomas 液中に  $0, 0.4, 1.0, 4.4 \mu\text{ moles/l}$  の verapamil を添加し検討を試みると、表 3 に示したごとく、 $0.4-1.0 \mu\text{ moles/l}$  の間では、functional recovery はほとんど変化しないのに対し、Creatine kinase の遊出は有意に減少している。しかしながら、 $4.4 \mu\text{ moles/l}$  と濃度の増加により

Aortic flow 回復率は  $76.0 \pm 3.8\%$  から  $59.3 \pm 4.8\%$  へと有意 ( $P < 0.05$ ) に低下し、Creatine kinase の遊出量も control のそれに比べほとんど変化ないものとなっている。以上の結果より、verapamil  $1.0 \mu\text{ moles/l}$  の St. Thomas 液への添加は、 $37^\circ\text{C}$  の虚血条件下では有効であるものの、 $20^\circ\text{C}$  の虚血条件下ではほとんどその効果を認めることができなかつた。一方、Hearse ら<sup>9)</sup> により示されているごとく、protection と温度との関係は、 $28-32^\circ\text{C}$  の間に inflection を有する 2 本の直線からなり、inflection point 以下では、温度を下げても、その保護作用は inflection point 以上におけるほど増強されないことが分かっている。これらの結果を考え合わせると、Hypothermic protection と Ca 拮抗剤による保護効果の間に、何らかの共通点が見られるのであるが、これらに関する基礎的研究は未だほとんど成されておらず、今後の検討が期待されるが、その詳細なるメカニズムはともかくとして、臨床状況では均一な低温を得ることは至難に近く、hot spot に対する保護を

表 3. Verapamil added to cardioplegic solution: Hypothermic series (150 minutes,  $20^\circ\text{C}$ )

Verapamil concentration (m moles/l)	Percent recovery of cardiac function						Greatine kinase (IU/15min/gm dry wt.)
	Aortic flow	Aortic pressure	Heart rate	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume	
0	$76.0 \pm 3.8$	$91.2 \pm 3.1$	$91.0 \pm 3.4$	$90.8 \pm 2.2$	$80.2 \pm 2.0$	$88.0 \pm 3.5$	$23.0 \pm 2.8$
0.4	$77.8 \pm 3.2$	$87.8 \pm 0.3$	$92.0 \pm 2.0$	$91.8 \pm 2.2$	$81.5 \pm 2.7$	$88.2 \pm 1.6$	$11.7 \pm 0.6^*$
1.0	$76.7 \pm 2.3$	$94.8 \pm 1.9$	$85.2 \pm 2.7$	$85.5 \pm 3.1$	$78.7 \pm 2.0$	$92.7 \pm 2.3$	$15.0 \pm 2.1^{**}$
4.0	$59.3 \pm 4.8^{**}$	$83.8 \pm 2.9$	$88.0 \pm 1.3$	$87.8 \pm 1.3$	$68.0 \pm 3.5$	$77.5 \pm 4.5$	$22.2 \pm 3.8$

\* $p < 0.001$  \*\* $p < 0.05$

考えるならば、Ca拮抗剤を“paradoxical”に用いることも有用であるはずである。

### (B) Ca拮抗剤の使用時期

Ca拮抗剤を心筋保護領域に使う際に問題となるのが、使用時期についてである。すなわち、前述のごとく、心筋保護液中に用いるのが best か、虚血に先がけて pre-treatment として用いるべきか、はたまた、虚血直後、いわゆる reperfusion phase に用いるべきかが重要となってくる。そこで同様の実験モデルとプロトコール I-b を用い検討を試みた。この際の verapamil の量としては、working mode に際して、Aortic flow を20~25%減少させる量、すなわち、 $0.2\mu\text{ moles/l}$  が Krebs-Henseleit buffer に添加された。また、re-

度の心筋保護効果が得られるか？そして、もしもこの効果が basic な St. Thomas 液ないしは verapamil 添加 St. Thomas 液と比較して同程度であるならば、作成に非常に複雑な心筋保護液を用いずとも、verapamil 単独液で十分なはずである。そこで  $\text{NaCl } 149.7\text{ m moles/l}$ ,  $\text{NaHCO}_3 10.0\text{ m moles/l}$ ,  $\text{KCl } 5.9\text{ m moles/l}$ ,  $\text{MgCl}_2 1.2\text{ m moles/l}$ ,  $\text{CaCl}_2 1.2\text{ m moles/l}$  (PH7.8) の組成を有する non-cardioplegic solution にさまざまな量の verapamil ( $0, 0.04, 0.2, 1.0, 2.0\mu\text{ moles/l}$ ) を添加し、同様の実験モデルおよびプロトコール I-a を用いて検討を試みた。表5は、その結果を示したものであるが、 $37^\circ\text{C}$  虚血条件で、 $1.0$  および  $2.2\mu\text{ moles/l}$  の verapamil は有意に Aortic flow の回復率を

表 4.

	Percent recovery of cardiac function						Creatine kinase (IU/15min/gm dry wt.)
	Aortic flow	Aortic pressure	Heart rate	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume	
a. Effect of verapamil during preischemic perfusion							
Control	$68.3 \pm 1.8$	$98.0 \pm 1.3$	$100.3 \pm 4.2$	$90.7 \pm 2.9$	$71.3 \pm 2.0$	$72.5 \pm 3.3$	$27.0 \pm 2.4$
Preischemic dl-verapamil ( $0.2\text{ m moles/l}$ )	$74.1 \pm 1.6^*$	$100.2 \pm 1.4$	$94.2 \pm 1.5$	$85.8 \pm 2.1$	$77.0 \pm 1.3$	$81.7 \pm 1.5$	$26.7 \pm 3.6$
b. Effect of verapamil during postischemic perfusion							
Control	$67.5 \pm 3.7$	$94.3 \pm 1.6$	$91.3 \pm 3.9$	$71.5 \pm 6.0$	$68.3 \pm 4.0$	$74.5 \pm 2.4$	$25.7 \pm 0.9$
Postischemic dl-verapamil ( $0.2\text{ m moles/l}$ )	$67.7 \pm 2.0$	$103.5 \pm 1.9$	$83.0 \pm 2.9$	$74.8 \pm 4.1$	$70.0 \pm 2.2$	$85.0 \pm 4.4$	$23.8 \pm 1.5$

\* $p < 0.05$

perfusion study に際しては、同じ実験モデルとプロトコール I-C を用いて検討を試みた。用いた verapamil の量は、心筋保護液中の至適濃度である  $1.0\mu\text{ moles/l}$  を用いた。表4は、これらの結果を示したものであるが、pre-ischemic treatment に関して、Aortic flow の回復率は  $68.3 \pm 1.8\%$  から、 $74.1 \pm 1.6\%$  ( $P < 0.05$ ) と軽度増加したが Creatine kinase については、ほとんど差がなかった。

Post-ischemic treatment については、Aortic flow の回復率も Creatine kinase の遊出量もほとんど変化なく、verapamil  $1.0\mu\text{ moles/l}$  を心筋保護液に含めるのがもっとも効果的であることが判明した。

### (C) Ca拮抗剤単独による心筋保護

Verapamil のみを用いることにより、どの程

改善し、 $0\mu\text{ moles/l}$  の際の  $5.3 \pm 4.9\%$  から、 $1.0\mu\text{ moles/l}$  では  $58.5 \pm 6.0\%$  ( $P < 0.001$ ),  $2.2\mu\text{ moles/l}$  では  $55.7 \pm 4.8\%$  ( $P < 0.001$ ) と大幅な改善が認められた。Creatine kinase の遊出も  $42.7 \pm 4.9\text{ IU/15min/g}\cdot\text{dry wt}$  ( $0\mu\text{ moles/l}$ ) から、 $27.7 \pm 1.5\text{ IU/15min/g}\cdot\text{dry wt}$  ( $P < 0.02$ ),  $26.7 \pm 3.0\text{ IU/15min/g}\cdot\text{dry wt}$  ( $P < 0.02$ ) と有意の減少を認めた。これを  $20^\circ\text{C}$  の Hypothermic condition にて検討を試みると、表6に示されているごとく Aortic flow の回復率は  $14.8 \pm 8.7\%$  ( $0\mu\text{ moles/l}$  verapamil) から  $26.5 \pm 3.1\%$  ( $1.0\mu\text{ moles/l}$ ) と有意の回復率の上昇を示さず、 $37^\circ\text{C}$  のそれと比べて、ほとんど効果のないものとなった。Creatine kinase の遊出率も同様の傾向を認めた。以上の結果より、常温 ( $37^\circ\text{C}$ ) 下では、verapamil は単独で投与されても、かなりの心筋保護効果を

表 5. Verapamil as an alternative to the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution: Normothermic series (30 minutes, 37°C)

Verapamil concentration (m moles/l)	Percent recovery of cardiac function						Creatine kinase (IU/15min/gr dry wt.)
	Aortic flow	Aortic pressure	Heart rate	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume	
0	5.3±4.9	14.0±12.8	14.2±12.9	11.2±10.2	6.5±5.9	7.7±7.0	42.7±4.9
0.04	34.0±7.2**	72.7±13.4**	71.7±13.2**	61.0±11.3**	39.7±7.7**	46.7±9.0**	40.5±2.9
0.2	46.3±8.9*	75.7±13.8**	73.5±13.8**	64.3±12.1**	50.5±9.6**	58.3±11.8**	32.4±3.7
1.0	58.5±6.0*	94.8±2.5*	80.0±4.4*	73.2±5.3*	62.3±5.9*	77.8±5.8*	27.7±1.5***
2.0	55.7±3.8*	90.5±2.5*	80.7±2.4*	72.3±4.6*	58.0±4.3*	74.8±6.3	26.7±3.0***

\*P<0.001 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.02

表 6. Verapamil as an alternative to the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution: Hypothermic series (150 minutes, 20°C)

Verapamil concentration (mmoles/l)	Percent recovery of cardiac function						Creatine kinase (IU/15min/gm dry wt.)
	Aortic flow	Aortic pressure	Heart rate	Coronary flow	Cardiac output	Stroke volume	
0	14.8±8.7	24.7±14.3	32.5±18.9	25.0±15.0	17.3±10.0	14.3±8.7	59.7±4.3
1.0	26.5±3.1	77.7±1.3*	81.2±2.8**	70.0±6.7**	37.3±3.0	45.2±2.1*	58.5±7.0

\*P<0.01 \*\*P<0.05

認めることが判明したものの、低温(20°C)下では、ほとんど効果を認めることができなかった。すなわち、この study においても、verapamil の心筋保護効果と Hypothermia による保護効果との共通性が示唆される結果が得られた。

(D) Ca 拮抗剤の作用と温度

実験結果より verapamil を心筋保護領域に用いる際には、心筋保護液中に添加するのがもっとも効果的であり、その至適濃度は St. Thomas 液中で 1.0μ moles/l であることが判明したが、その効果も低温虚血に際して無効となることが判明した。しかしながら上記の結果は心停止中の Ca 拮抗剤の効果に関するものであり、心拍動下の効果ではない。そこで拍動下の Ca 拮抗剤の作用、すなわち negative inotropic effect と温度との関係を検討した。実験モデルは図 4 に示したごとく、rat heart を用いた Langendorff perfusion 下、左室内に balloon を挿入し、心筋温を 37°C から 20°C に下げることにより左室内圧の変化を求め、これに verapamil を添加しその推移を比較検討した。この際、低温による negative chronotropic effect の影響を除くため、sinus node を除去し pacing 下に実験を施行した。Ca の動きは heart

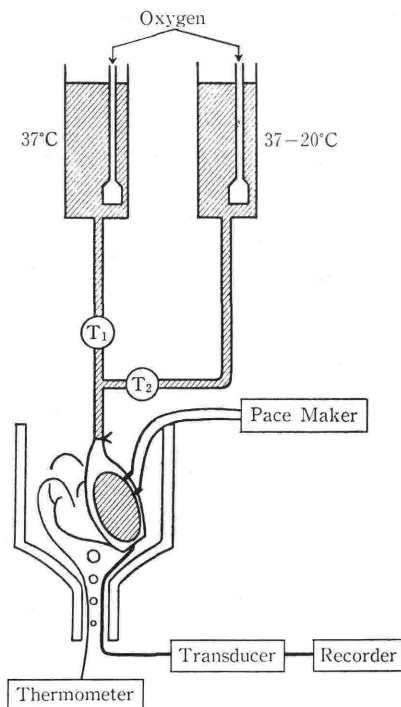


図 4. Experimental model for balloon study rate dependency を有するとも言われており、その影響を考え270beats/min もしくは 150beats/min の rate で施行した。図5にこれらの実験結

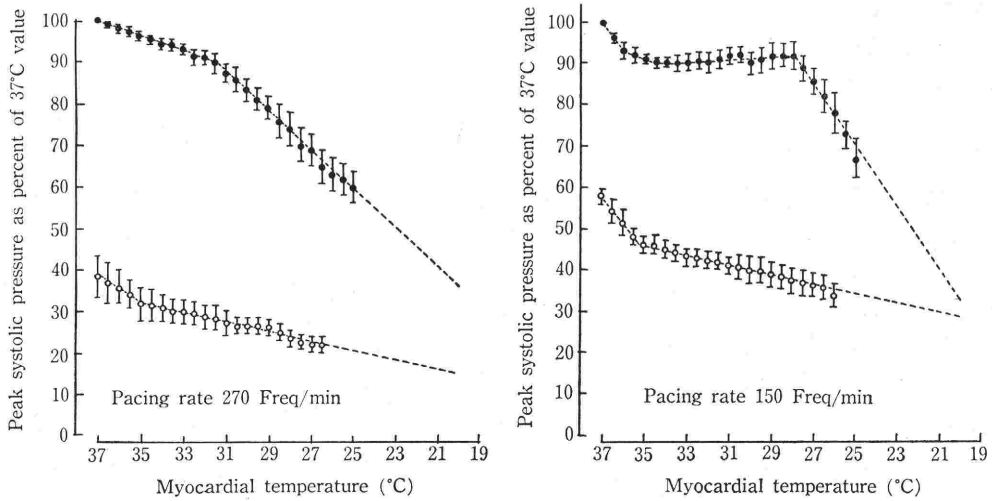


図 5. Temperature and peak systolic pressure of left ventricle

果を示した。Verapamil を含む群と含まない群とに分けて、各温度の値を 37°C の値に対するパーセントで標示したものである。Verapamil を含まない Krebs-Henseleit buffer で灌流した場合、37°C から 27°C までは、ほとんど左室圧の減少はなく、これ以下になると急激な左室圧の減少を示す 2本の直線からなる図が得られた。Pacing rate 150 beats/min では、この傾向は増幅され、27~29°Cにおいて inflection point を有する 2種類の直線が確認された。一方、verapamil 0.2  $\mu$  moles/l が添加された Krebs-Henseleit buffer で灌流した場合、対照的に 37°C から 29°C までは急激な左室圧の減少を認め、さらに 29°C 以下

ではこの減少もほとんどなくなり温度低下による左室圧の影響はほとんど認められなくなることが判明した。これらのことより、control study によって得られた 27°C 以下の急激な左室圧の低下は Hypothermia による効果であり、この効果が Ca 拮抗剤を添加した後にはほとんど認められないということから Hypothermia と Ca 拮抗剤との間に共通のメカニズムが働いているものと推察される。

#### (E) Verapamil の心筋保護効果とその温度依存性

以上の結果を基に、虚血心での verapamil の効果がはたして同様に温度によって変化するのか

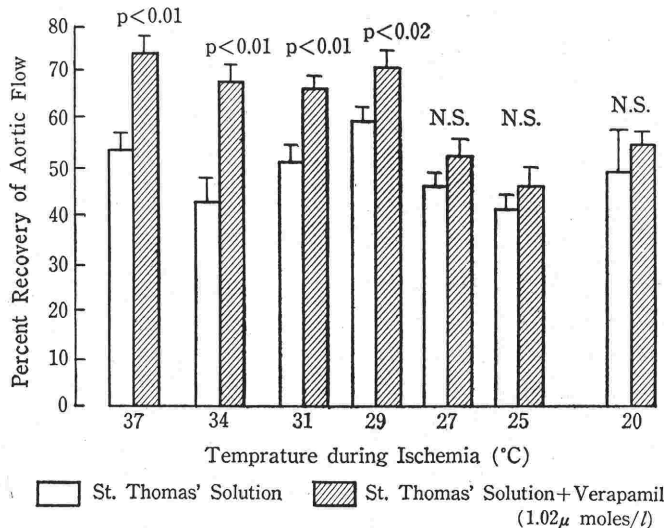


図 6. The effect of temperature on verapamil in St. Thomas' cardioplegic solution



どうかについて検討を加えた。Isolated rat heart preparation を用い、プロトコール1-a を用い検討した。Single dose の cardioplegia 下 St. Thomas 液単独での Aortic flow の回復率を50%に維持すべく、温度を下げるに従い虚血時間を延長し、各温度において verapamil 添加 St. Thomas 液の効果を検討した。この時の温度と虚血時間との関係は、37°C35分、34°C50分、31°C55分、26°C60分、27°C80分、25°C100分、20°C130分であった。この結果を Aortic flow の回復率を指標として図6に示すと、明らかに27°C以下では verapamil は St. Thomas 液の保護効果を増強しないことが判明した。すなわち、この結果と(D)項で得られた結果とは非常に類似しており、2つの実験モデルで verapamil の効果の温度依存性が示されたわけである。詳細なるメカニズムに関しては更なる実験的検討を要することは言うまでもないが、hypothermic protection の profile<sup>9)</sup>を考慮に入れるならば lipoprotein phase transition との関連が示唆されてくる。

### Ⅲ. Ca 拮抗剤の臨床応用の展望

以上の実験結果より、Ca 拮抗剤の臨床応用は現行の心筋保護法が低温を併用することから一見無効のように思われる。しかしながら、臨床上、均一な低い心筋温を得ることは不可能であり、“paradoxical”に Ca 拮抗剤を使用するのも良いと考える。しかしながら、これらの薬剤は residual drug effect が強く、各保護液中での至適濃度をまず求めて臨床応用するなどの慎重な配慮を欠くと、有効な薬剤であるにもかかわらず一転して患者の生命を奪いかねない薬剤と化してしまう可能性を有することを指摘したい。

一方、verapamil の温度依存性に関しては学問的に興味深い、常温(37°C)下で心筋保護液中に添加されて使用された場合もっとも効果を現わし、低温(20°C)下で用いられた場合その効果が消失することが示された。さらに27°C前後で inflection point を有し、それより上で有効、下で無効という結果が得られ、verapamil の保護効果と温度との共通な作用が示唆されたわけであるが、はたして他の Ca 拮抗剤はどうであろうか。われわれの実験結果では nifedipine,<sup>10)</sup> diltiazem<sup>11)</sup>

も verapamil 同様、37°Cでは有効であるが20°Cでは無効であるという結論が得られており、化学構造式の異なる Ca 拮抗剤でありながら、同様の結果を示したということより前述のごとく Hypothermia と Ca 拮抗剤の作用の共通性を確信している次第である。そのメカニズムについては、更なる検討を要するものと思われる。この領域の研究はわずかに Nayler<sup>12)</sup>, McGee,<sup>5)</sup> Johnson<sup>4)</sup>らによって成されているにすぎず、今後解明されるべき興味ある領域であることは間違いないようである。さらに外科領域での心筋保護法の主役は、やはり“Hypothermia”であることには変わりがないものの、この保護効果のメカニズムについては完全には解明されていないのが現状であり、この方面の研究が発展してゆくことを大いに期待したい。

### おわりに

Ca 拮抗剤のひとつである verapamil をとりあげその心筋保護法への応用という面からわれわれのデータを紹介したが、これらの結果が、更なる研究の進歩の一助となり、やがて Hypothermia の保護効果のメカニズムが解明されることを願って稿を終える次第である。

### 文 献

- 1) Melrose, DG, Dreyer, B, Bental, HH, Baker, JBE: Elective cardiac arrest, *Lancet* 2: 21~22, 1955.
- 2) Fleckenstein, A, Janke, J, Döring, HJ and Leder, O: Key role of Ca<sup>++</sup> in the production of noncoronogenic myocardial necrosis. In: Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism vol.6, p.21~32, University Park Press, Baltimore, 1975.
- 3) Clark, ER, Christlieb, IY, Ferguson, TB, Weldon, CS, Marburger, JP, Biello, DR, Roberts, R, Ludbrook, PA, Sobel, BE: The first American clinical trial of nifedipine in cardioplegia, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82: 848~859, 1981.
- 4) Johnson, RG, Jacocks, MA, Aretz, TH, Geffin, GA, O'Keefe, DD, DeBoer, LWV, Guyton, RA, Fallon, JT, Daggett, WM: Comparison of myocardial preservation with hypothermic potassium and nifedipine arrest. *Circulation* 66 (Suppl. I): 1~73, 1982.



- 5) Magee, PG, Flaherty, JT, Bixler TJ, Glower, D, Gardner, TJ, Pulkley, BH, Gott, VL: Comparison of myocardial protection with nifedipine and potassium. *Circulation* 60 (Suppl. 1) : 1~151, 1979.
- 6) Christlieb, IY, Clark, RE, Sobel, BE: Three-hour preservation of the hypothermic globally ischemic heart with nifedipine. *Surgery* 90 : 947, 1981.
- 7) Wattz, JA, Koch, DC, LaNoue, KF: Effects of Ca<sup>2+</sup> antagonism on energy metabolism, Ca<sup>2+</sup> and heart function after ischemia. *Am. J. Physiol.* 238 : H909~H916, 1980.
- 8) Hearse, DJ, Braimbridge, MV, Jynge, P: Protection of the Ischemic Myocardium: Cardioplegia ed. 1, DJ, Hearse ed., New York, 1981, Raven press, p. 57~63.
- 9) Hearse, DJ, Braimbridge, MV, Jynge, P: Protection of the Ischemic Myocardium: Cardioplegia ed. 1, DJ, Hearse ed., New York, 1981, Raven Press, p. 154~156.
- 10) Yamamoto, F, Manning, AS, Braimbridge, MV, Hearse, DJ: Nifedipine and Cardioplegia: Rat heart studies with the St. Thomas' cardioplegic solution, *Cardiovasc. Research* Vol. 17(12) : 719~727, 1983.
- 11) Yamamoto, F, Manning, AS, Braimbridge, MV and Hearse, DJ: Calcium Antagonists and Myocardial Protection: Diltiazem during cardioplegic arrest. *Thorac. Cardio-vasc. Surgeon* 31 : 369~373, 1983.
- 12) Nayler, WG: Protection of the myocardium against postischemic reperfusion damage, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 84 : 897~905, 1982.

\* \* \* \* \*

\* \* \* \* \*