

原 著

## ハロセン麻酔下におけるラット虚血心に及ぼすベラパミールの影響

野崎 藤章\* 福島 和昭\*

### 要 旨

Working heart 装置を使用し、ハロセン麻酔下にてラット虚血心を作成した。次にベラパミールの虚血前投与により虚血後心機能（冠血流量，収縮期血圧，心拍数，心拍出量，Rate-Pressure-Product）回復に及ぼす影響を検討した。

ベラパミールは灌流液濃度が  $10^{-7}$  M になるようにし、ハロセンは 2 MAC を灌流液中に吹送した。

虚血解除後30分にわたる各心機能回復については、コントロール群は虚血からの回復は極めて良好であり、ベラパミール群についても心拍出量，心拍数を除き心機能回復は良好と思われた。

ハロセン単独投与群では再灌流過程での心機能抑制は著明であった。

ベラパミールの虚血前投与を行い、ハロセンと併用したハロセン+ベラパミール群については、収縮期血圧の回復はハロセン群に比し有意によかった。又他の心機能回復は軽度であった。

以上よりベラパミールはハロセン麻酔下において、ラット虚血心の心収縮力回復に寄与したと思われた。

### 序 文

カルシウム拮抗薬のベラパミールは、心血管系疾患に広く使用されている。最近、開心術における心筋保護の目的での使用が報告される等、虚血心に対する心保護作用も注目を集めている<sup>1)2)</sup>。

そこで我々は、冠循環が障害される体外循環時同様、虚血後の心筋に対してもベラパミールが保

護的に作用するのではないかと考え、ハロセン麻酔下でラット虚血心を作成し、ベラパミールの虚血後心機能回復に及ぼす影響を調べたので報告する。

### 方 法

体重約 300 g の SD 系雄性ラットを使用し、ネンプタル (100 mg/kg) にて麻酔の後迅やか

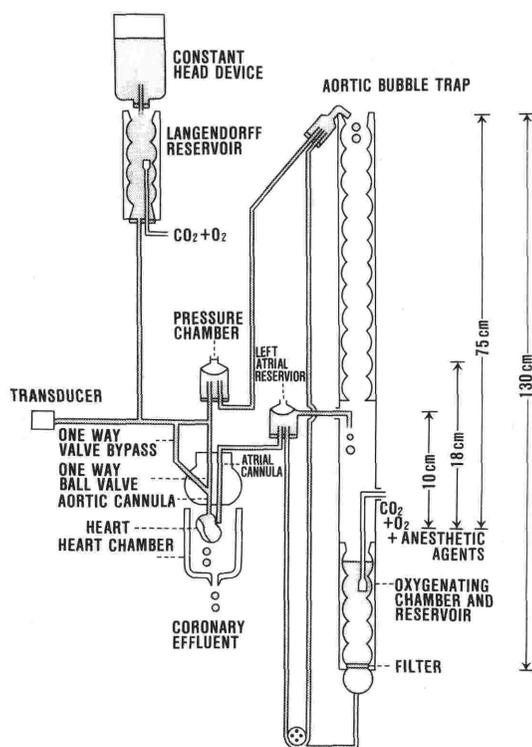


図1 灌流装置 (Working Heart Preparation 望月より引用, 1981)

\*防衛医科大学麻酔科

に心臓を摘出した。ランゲンドルフにて灌流を行って心拍再開の後、70~100 ml/分の灌流量の Working heart 装置に切り代えて心律動を調整した。ハロセンは灌流液中に吹送し、ベラパミールは左心房流入路より注入した。虚血は左心房への流入路と、大動脈よりの流出路を同時遮断することで作成し全虚血とした。なお気化器の検定は NORMAC® にて行い灌流液は modified Krebs Henseleit 溶液を使用し、37°C に維持した。

最初15分間 Working heart 装置にて灌流を行ったものを対照とした。次の15分間に薬剤投与を行なわなかったものをコントロール群 (C群) 5例

とし、ベラパミール、ハロセンの投与を行ったものは各々V群5例、H群5例とした。H+V群はベラパミールとハロセンの同時投与を行い、ハロセンのみは虚血解除後も投与を続けた。

ベラパミールは灌流液濃度が 10<sup>-7</sup> M になるよう調整し、ハロセン濃度は 2 MAC とした。虚血時間は30分間とし、虚血解除後の再灌流状態を30分間観察した。

測定項目は、冠血流量、収縮期血圧、心拍数、心拍出量、Rate-Pressure-Product である。

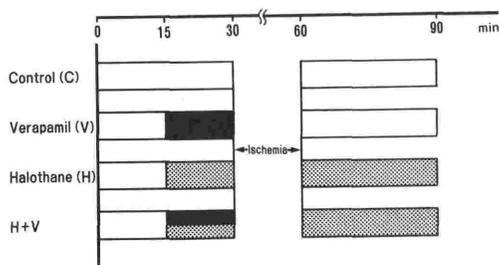
なお Working heart 灌流装置では摘出心の左房 (図1) と大動脈にカニューレーションを行い右房には行っていない。この為冠循環は冠状静脈洞→右心房→右室→肺動脈と循環し、切開した肺動脈より排出された灌流液量を冠血流量とみなすことができる。また心拍出量については、冠血流量に aortic bubble trap からの overflow を加えることにより測定した。

数値は Mean±SEM にてあらわし、対照値との比較はpaired t test にて行い、H群とH+V群との比較は student's t test により検定した。

結果

冠血流量は、C、V群ともに虚血解除直後より

図2 実験方法



Parameter	Group	min	Control	15 min	Ischemia	1-2 min	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
Coronary Flow	Control群 (C)	100	102.8±1.3		30分間	102.0±10.3	111.2±10.4	97.5±3.9	93.0±4.2	90.4±3.3	90.0±3.5	92.4±4.0
	Verapamil群 (V)	100	* 112.0±14.7			* 126.5±7.9	123.4±6.8	106.0±11.8	103.4±13.5	101.2±10.9	101.2±10.6	103.4±9.7
	Halothane群 (H)	100	* 90.0±2.4			84.6±15	83.9±18.7	70.2±12.7	* 61.3±12.0	* 57.1±12.3	55.6±16.3	* 49.0±13.8
	H+V群	100	88.7±7.4			100.8±6.0	97.7±7.1	93.2±10.3	81.8±7.0	80.0±7.2	* 75.6±6.2	* 76.9±7.7
Peak Systolic Pressure	C		99.9±1.4			80.0±6.9	90.0±1.4	93.7±1.9	98.0±0.8	97.4±1.9	98.2±2.5	98.9±2.4
	V		98.0±6.4			99.3±4.3	99.0±4.6	104.0±5.9	106.0±4.9	107.4±4.9	103.2±4.0	103.6±4.7
	H		* 85.4±3.4			* 81.3±4.4	* 77.6±6.6	△ 77.8±4.6	△ 75.9±3.2	△ 74.4±3.4	△ 72.0±4.4	△ 72.0±4.6
	H+V		91.2±4.2			99.5±7.1	94.5±4.9	93.9±4.9	* 90.8±2.6	* 89.8±3.1	* 91.3±3.0	* 90.2±2.4
Heart Rate	C		107.4±5.3			83.8±21.4	115.4±5.5	106.0±2.7	103.0±2.6	103.4±2.1	102.4±2.5	104.0±2.8
	V		68.0±9.0			97.4±7.5	97.0±7.5	81.8±6.8	83.2±7.0	81.9±6.3	90.2±6.3	89.3±3.6
	H		** 109.0±8.7			* 54.2±6.8	63.5±20.2	87.4±9.2	92.9±8.5	75.0±16.7	70.7±18.4	66.4±16.0
	H+V		* 68.8±9.2			* 50.5±4.3	* 62.0±6.0	80.4±11.9	95.8±6.0	93.1±4.1	93.7±4.8	94.0±4.9
Cardiac Output	C		98.8±0.7			63.2±16.8	79.2±13.3	94.1±1.0	95.0±1.6	94.4±1.2	94.1±1.5	96.6±1.6
	V		43.0±10			89.8±8.4	78.2±6.9	75.0±11.9	82.5±6.4	80.5±5.3	85.6±5.6	85.8±5.8
	H		△ 85.0±1.9			* 41.5±13.9	* 28.2±12.8	* 41.9±14.6	* 36.7±11.0	* 32.8±14.1	* 24.8±12.3	* 22.8±15.0
	H+V		* 30.4±3.8			* 54.4±9.8	* 44.5±11.7	* 42.5±4.8	* 46.5±3.7	* 49.5±5.1	* 53.0±9.4	* 49.3±8.2
Rate Pressure Product	C		107.0±4.1			73.1±19	103.6±4.6	99.2±3.6	99.8±2.6	99.5±1.8	99.8±2.1	97.6±2.6
	V		65.6±10.3			97.3±7.1	95.4±8.1	85.0±9.1	87.5±7.4	87.4±7.4	92.7±7.8	91.4±3.2
	H		** 92.4±6.4			* 43.9±5.4	* 46.5±12.8	* 66.5±4.3	* 70.1±6.4	* 56.1±13.3	* 44.5±16.6	* 48.7±13.6
	H+V		* 61.2±7.0			* 49.8±4.8	* 59.2±7.6	* 72.4±7.5	* 86.4±3.9	* 83.0±2.6	85.6±5.5	85.0±5.7

mean±SEM : % of Control, \* Control値との比較, \*\*HとH+V群との比較

表1 心機能の経時的変化

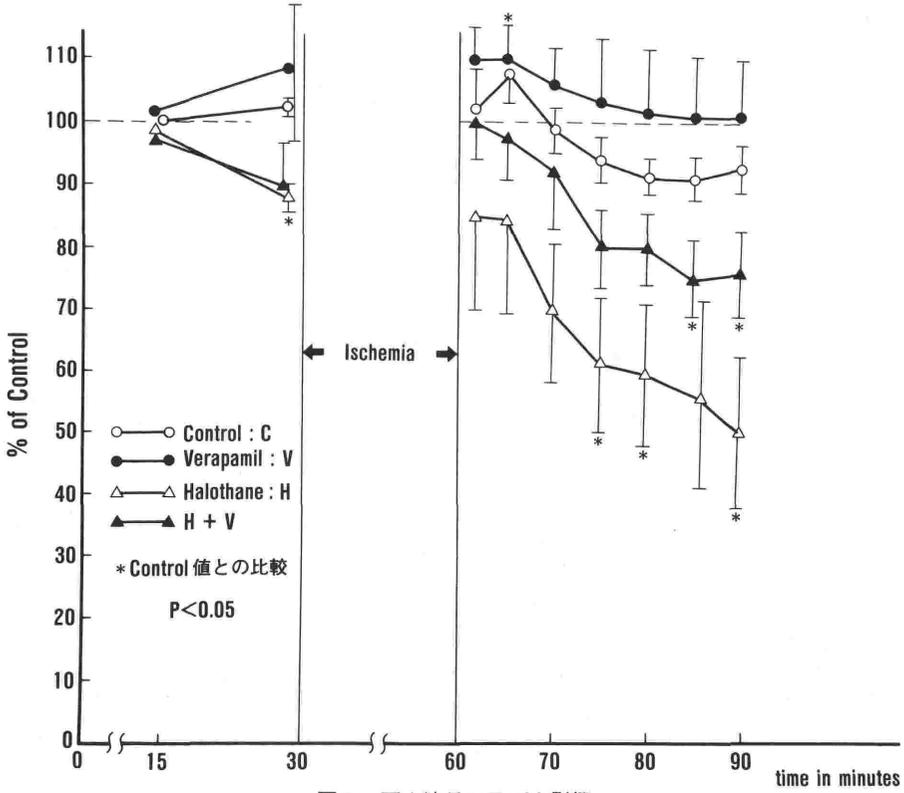


図3 冠血流量に及ぼす影響

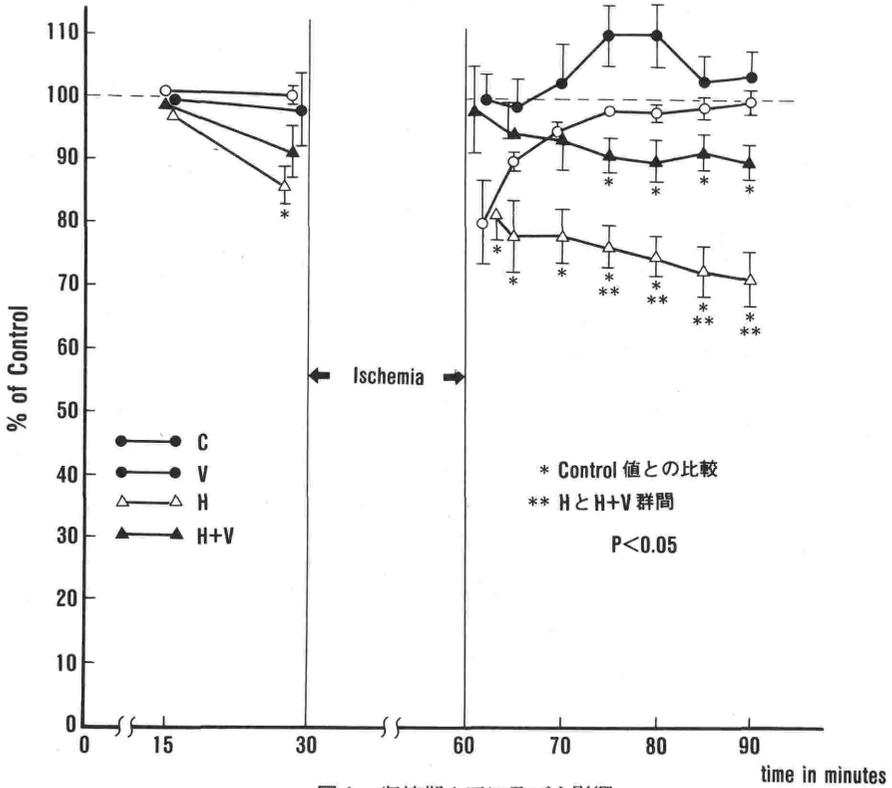


図4 収縮期血圧に及ぼす影響

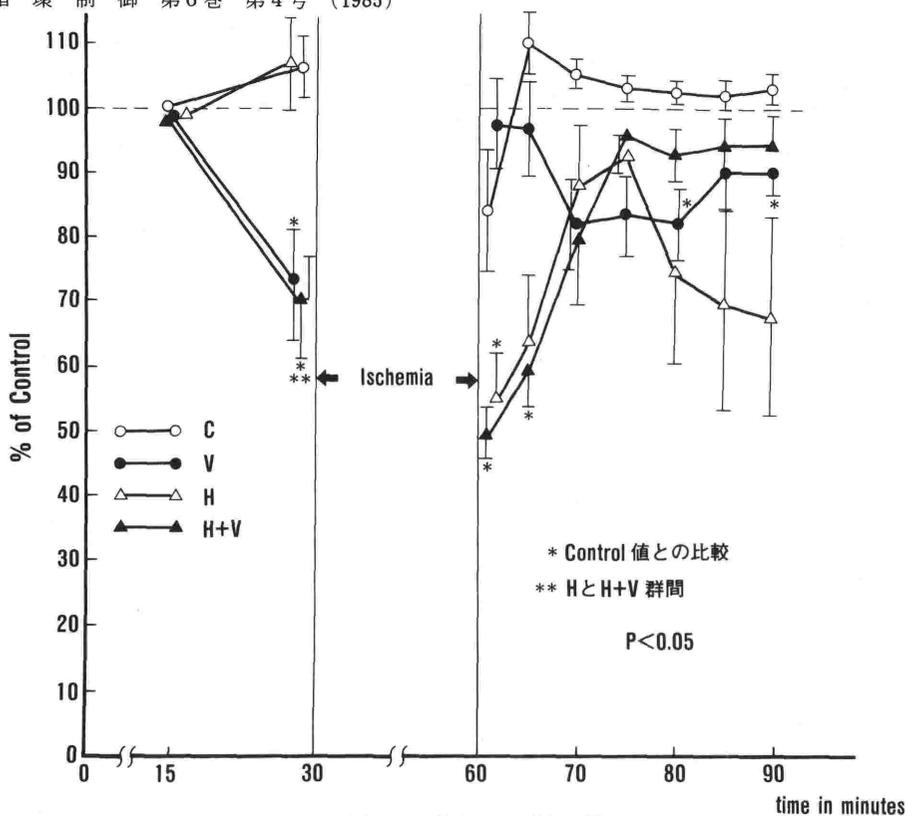


図5 心拍数に及ぼす影響

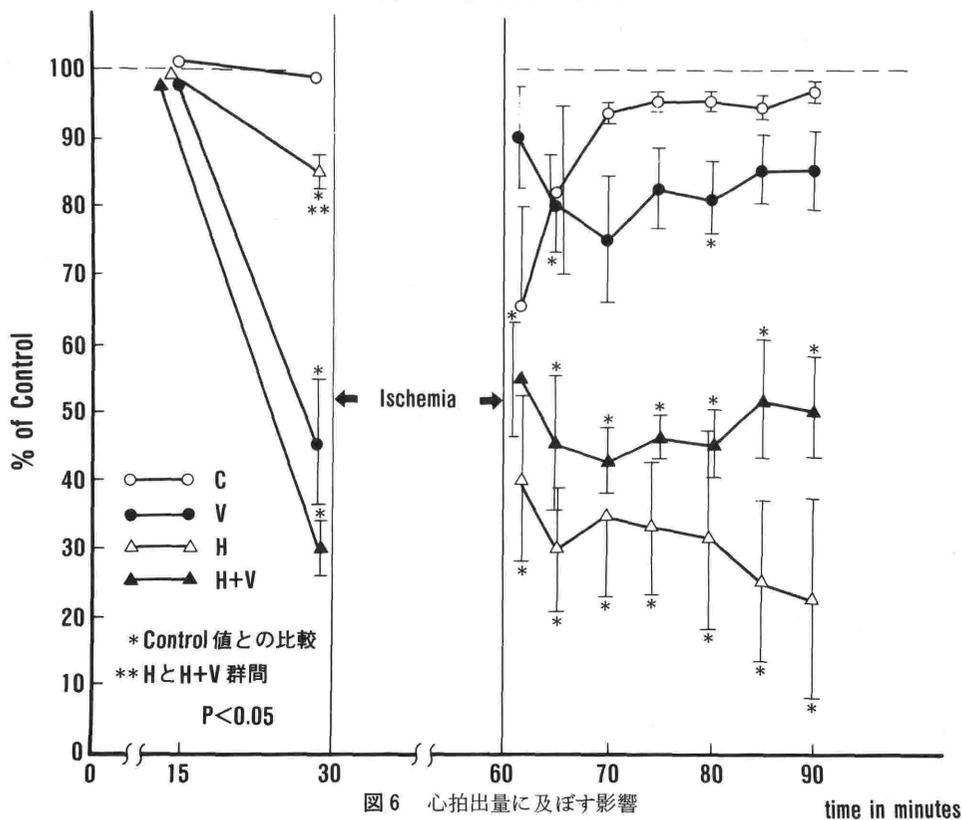


図6 心拍出量に及ぼす影響

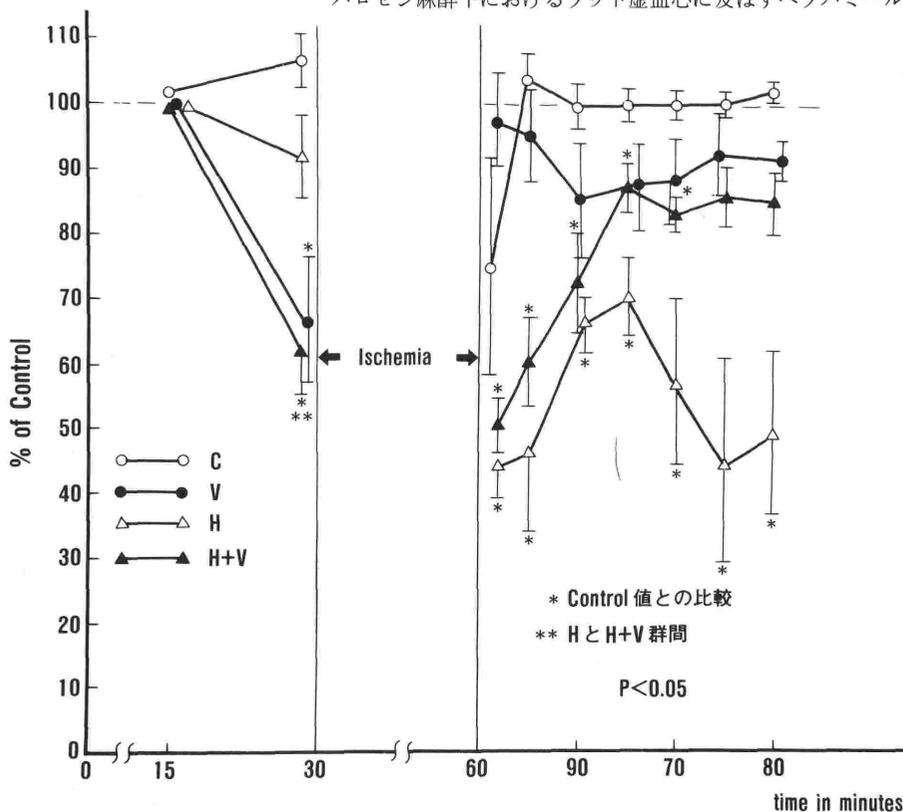


図7 Rate Pressure Product に及ぼす影響

ほぼ100%回復を示し、冠循環は良好と思われた。H群、H+V群はともに漸減傾向であったが2群間に有意差はなかった。

収縮期血圧は、C、V群ともに再灌流の全経過にわたって100%回復を示した。一方H+V群は90%回復であり、H群は更に低値で約70%しか回復しなかった。これはH+V群に比べ有意に悪かった。

心拍数は、V群で虚血解除後一過性に認められた。H、H+V群では、再灌流後50%の有意の低下を示したが、以後漸増した。

心拍出力については、C群は虚血解除5分以後から100%回復を示し、V群ではC群に比べるとやや低値で80%前後の回復であった。又H、H+V群は再灌流過程を通じ、対照値に比し有意に低下し30~50%前後の回復にとどまった。

Rate-Pressure-Product はH群が全経過にわたって40~70%回復で対照値に比べ有意の低下を示した。H+V群では、虚血解除直後50%回復であ

ったが以後回復を増し80%以上となった。C、V群はともに再灌流早期よりほぼ対照値に復した。

### 考 察

ベラパミールは虚血心に対する心保護作用が認められている<sup>3)4)</sup>。その機序としては現在までのところ、

- 1) 心収縮力低下や後負荷減少に伴う心仕事量の減少
- 2) 冠血流量増加
- 3) 細胞レベルでの Ca<sup>2+</sup> 代謝維持, ATP 保存などに依ると考えられている。

そして心保護作用を期待するための投与時期については、虚血前や虚血中の投与がより好ましいとされており<sup>5)</sup>、虚血後の投与では細胞内ミトコンドリアの機能保持は認められなかったとの報告も見受けられている<sup>6)</sup>。

我々もこれに従い左心房流入路より虚血前投与を行った。この投与ルートは直接冠動脈内投与に

匹敵するものであり、経口や経静脈内投与に比し心筋に与える影響は著明に現われると考えられる。

以上よりベラパミールの投与濃度は、有効血清濃度である 50~250 ng/ml の下限と決定し灌流液濃度が  $10^{-7}$  M になるよう投与した。

その結果ベラパミール群 (V群) は、投与開始後15分で、心拍数、心拍出量、Rate-Pressure-Product は対照値に比し減少したが、冠血流量は不変であった。これについては心仕事量は減少しているにもかかわらず心筋への酸素供給は一定で、心筋の酸素需給バランスを考慮すると虚血前心筋の状態としては好ましいと考えられた。

虚血解除後心機能回復については、心拍出量低下は相かわらず持続するが、冠血流量は再灌流時にも良好に維持されていた。他の心機能についても虚血という悪条件にもかかわらず、虚血後心機能回復は良好であった。これについては、ベラパミールの冠血管拡張作用に依る冠循環維持のためと推察された。

吸入麻酔薬のハロセンと虚血心との関係については、Bland<sup>7)</sup> らが犬の虚血心の実験で、0.75% ハロセンによる虚血性変化の軽減を心外膜 ECG をモニターすることで報告している。又 Smith<sup>8)</sup> らも Xenon を利用して犬の心筋局所血流を測定し、1% ハロセンに依って虚血領域の酸素需給バランスはより一層改善したと述べている。このようにハロセンについては、虚血心筋の虚血領域における酸素需給バランスの好転が報告されており、その心保護的効果が認められつつある。

ところが前・後負荷を一定に保った全虚血心の研究では、ハロセンの直接的な心抑制が冠循環にも反映されることとなるので、その心保護の評価は難かしくなってくる。我々の全虚血モデルでの一連の実験では、2 MAC 以下のハロセン濃度では、虚血後心機能回復はコントロール群と有意差はほとんど認められなかった。その為今回の研究ではハロセン濃度は臨床使用量より高濃度の 2 MAC とした。結果は 2 MAC ハロセンにより虚血後各心機能は著明に低下を認めた。この心機能抑制の機序としては、ハロセン自身の心筋抑制作用を始めとして虚血に伴う心筋細胞内 ATP 不足、カルシウムイオンの細胞内過剰流入、細胞内 pH の低下等が考えられようが今後の検索が必要である。

次にハロセンとベラパミールの同時投与についてであるが、この両者の併用については、Caplan<sup>9)</sup> らがウサギの乳頭筋標本にて、ハロセン麻酔下でベラパミールを投与すると収縮張力の回復がより遅れると報告している。また Kapur<sup>10)</sup> や Kates<sup>11)</sup> は、犬や豚の実験でベラパミールとハロセンの併用は心刺激伝導系、心収縮力、平均血圧などに著明な抑制が出現すると述べている。これらの報告はいずれも正常心筋についての報告であり、虚血心における両薬剤の影響については報告はみあたらない。

全虚血モデルでの我々の結果については、ベラパミールを虚血開始前に投与することにより、ハロセンの心抑制をうち消すかの如く働き、ハロセン単独投与時に比べ、ハロセン+ベラパミール群の虚血後心機能回復は有意に良かった。虚血前心機能の評価については、両群間に有意差は認められない。従って心機能に関する生理学的立場からでは、虚血解除後の結果の相違を説明することは困難と思われる。

この機序については、先にも述べたように、心筋細胞レベルの  $Ca^{2+}$ 、pH、ATP などの生化学的見地からの追究を必要とされよう。

いづれにしても Working heart 装置における全虚血心については、2 MAC ハロセンは心直接抑制が著明で、急性虚血後心機能回復は悪かった。しかしベラパミールを虚血前に投与し、ハロセンと共に使用したところ、虚血後心機能回復についてはハロセン単独群に比べ優れていたと思われる。

以上よりベラパミールはハロセン麻酔下で、ラット全虚血心の虚血後心機能維持に寄与したと考えられる。

## 結 論

1. C群は、各心機能は100%回復を示し、虚血からの回復は良好であった。
2. V群は、心拍出量と心拍数を除き、心機能抑制は認められなかった。
3. H群は再灌流過程で心機能抑制は著明であった。
4. H+V群は再灌流中、収縮期血圧の回復は良好であったが、その他の心機能回復は軽度にとどまった。

以上より Verapamil はラット虚血心の心収縮力回復に寄与した。

### 参考文献

- 1) Katsumoto, K.: Fundamental study and clinical trial of calcium antagonist, verapamil for the enhancement of myocardial protection. Japanese Annals of thoracic surgery 2:34-45, 1982-1.
- 2) Rob-Nicholson, C., Currie, W. E., Wechsler, A. S.: Effects of verapamil on myocardial tolerance to ischemic arrest. Circulation 58; Suppl. 1:119-124, 1978.
- 3) Watts, J. A., Koch, C. D.: Effects of Ca antagonistism on energy metabolism; Ca and heart function after ischemia. Am. J. Physiol. 238:H909-H 916, 1980.
- 4) Nayler, W. G., Ferrari, R.: Protective effect of pretreatment with verapamil, nifedipine and propranolol on mitochondrial functions in the ischemic and reperfused myocardium. Am. J. Cardiol. 46:242-248, 1980.
- 5) Reimer, K. A., Jennings, R. B.: Effect of the Calcium antagonist verapamil on necrosis following temporary coronary artery occlusion in dogs. Circulation 55:581-587, 1977.
- 6) Weishaar, R., Bing, R. J.: Effect of diltiazem, a calcium antagonist, on myocardial ischemia. Am. J. Cardiol. 43:1137-1143, 1979.
- 7) Bland, J. H. L., Lowenstein, E.: Halothane-induced decrease in experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. Anesthesiology 45:287-293, 1976.
- 8) Smith, G., Rogers, K.: Halothane improves the acute experimental myocardial ischemia. Br. J. Anaesth. 52:577-583, 1980.
- 9) Caplan, R. A., Su, J. Y.: Verapamil delays recovery of halothane-induced depression in isolated papillary muscle. Anesthesiology 61:3A, 1984.
- 10) Kapur, P. A., Flacke, W. E.: Epinephrine-induced arrhythmias and cardiovascular function after verapamil during halothane anesthesia in the dog. Anesthesiology 55:218-225, 1981.
- 11) Kates, R. A., Zaggy, A. P.: Comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine and diltiazem during halothane anesthesia in swine. Anesthesiology 61:10-18, 1984.

## Effects of verapamil on recovery of postischemic cardiac functions under 2 MAC halothane anesthesia in isolated rat heart

Fujinori Nozaki and Kazuaki Fukushima

Department of Anesthesiology, National Defense Medical College, Tokorozawa 359

With working heart apparatus, we made myocardial global ischemia of isolated rat heart under 2 MAC halothane anesthesia. We investigated the effects of verapamil on recovery of postischemic cardiac functions during halothane anesthesia. As the parameters of cardiac functions, we measured coronary flow, peak systolic pressure, heart rate, cardiac output and rate-pressure-product.

Verapamil made good support of coronary circulation under halothane anesthesia, so recovery of postischemic cardiac functions in this group seemed superior to only halothane administration group.

We concluded that verapamil made a significant role for maintaining a good coronary circulation and recovery from postischemic cardiac functions under halothane anesthesia.