

原 著

ラットの心筋代謝に及ぼす PGE₁ 持続投与の影響

日野原 真一* 檜 本 温* 熊 沢 光 生*

要 旨

ラット心筋標本を用い、低冠灌流圧、高頻度刺激による心筋虚血におけるプロスタグランディン E₁ (PGE₁) の心筋代謝に及ぼす影響を心筋内 ATP、乳酸、グリコーゲン、灌流液中の CPK を測定し、検討した。PGE₁ 投与群は無投与群と比較して心筋内の乳酸、グリコーゲン、灌流液中の CPK 値は、有意差を示さなかったが、心筋内 ATP 値は、有意に高値を示した。以上より、PGE₁ は、心筋代謝面から虚血心筋に対して、何らかの機序により保護的に働かせることが示唆された。

はじめに

Kurzrok と Lieb¹⁾ により、約60年前に発見された物質、プロスタグランディン (PG) は、生体内に広く分布し、強い生物学的活性を有し、多数の類似体が存在している。現在、PG の中で臨床面で多く利用されている PGE₁ には強力な血管拡張作用と血小板凝集抑制作用が認められている²⁾。循環面では、PGE₁ は麻酔中の血圧管理に使用され、また、特に虚血性心疾患の低血圧麻酔にも有用であるとの報告がある^{3,4,5,6,7,8)}。しかし、その心筋代謝に及ぼす影響に関する報告は少ない。前回我々はこの実験系と同じ心肺標本を使用して同じ15,000という Rate Pressure Product でも、動脈収縮期圧 50 mmHg、心拍数 300 beats/min の方が、動脈収縮期圧 75 mmHg、心拍数 200 beats/min に比べて、ラットの心筋内 ATP 値を減少させ、乳酸値を増加させることを報告した⁹⁾。

今回我々は、この低血圧高頻度刺激による心筋虚血状態に対して、PGE₁ の前投与が心筋代謝にどのような影響を与えるかについて検討するべく、以下の実験を行なった。

方 法

実験動物として、300~330 g のウィスター系雄性ラットを使用した。ペントバルビタール 50 mg/kg の腹腔内投与麻酔下に気管切開をし、Y字型気管カニューレを挿入、小動物用人工呼吸器で1回換気量 1.5 ml、換気回数80回の設定で酸素95%、炭酸ガス5%の混合気を換気させた。次に開胸し、水冷下に大動脈、上大静脈、下大静脈にカニューレを挿入した。大動脈より駆出された血液は、空気圧を利用した末梢抵抗を受け、リザーバーに貯まり、下大静脈に戻る系とした。(図1) 灌流血液 (25 ml) は、他のラットより採血した赤血球を pH 7.4 に調節した Krebs Ringer Bicarbonate Buffer でヘマトクリット25%にし、エネルギー源としてブドウ糖を 5.5 mMol/L の割合で添加した。冷えて停止していた心臓を 37°C の生

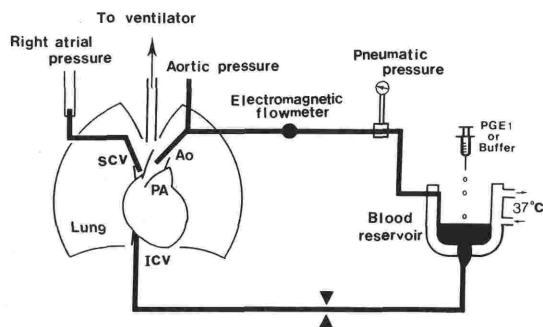


図 1

*山梨医科大学麻酔科学教室

表 1

min	5	10	15	20	25	30
DBP (拡張期血圧)						
Control	22.0±3.3	22.2±2.1	22.5±3.3	22.0±2.1	22.5±2.6	22.2±2.1
PGE ₁	22.4±2.1	21.1±2.2	21.4±2.2	21.0±1.3	21.4±1.3	21.3±1.4
CO (心拍出量)						
Control	30.4±0.5	30.3±0.5	29.8±0.9	30.0±1.0	30.1±0.7	29.8±0.7
PGE ₁	30.7±0.7	30.4±0.5	30.0±0.8	29.7±0.4	30.0±0.5	30.2±0.9
RAP (右房圧)						
Control	27.6±3.0	25.5±1.9	25.6±2.6	25.6±2.2	26.1±2.6	27.0±3.1
PGE ₁	27.5±3.0	27.0±2.6	26.5±1.7	26.5±1.7	26.6±1.3	26.8±1.1

食で温めながら、灌流を開始した。心拍出量が 30 ml/min となるよう右房灌流量を調節し、収縮期圧と心拍数をそれぞれ末梢抵抗と pacing によって調節し、50 mmHg と 300 beats/min となるようにした。血行動態のモニターとしては、収縮期血圧と平均右房圧を日本光電製トランスデューサー TP-101T, LPU-0.1A と圧アンプ AP-621G で、心電図を生体アンプ AB-621G で、心拍出量を電磁流量計 MFV-1200 でそれぞれ測定した。灌流は30分とし、PGE₁ 群では、灌流開始5分後から 0.1 μg/kg/min の持続投与を開始し、Control 群では、同量の Buffer の持続投与を灌流終了時までに行った。循環動態は5分間隔で測定し、灌流終了時、液体窒素で心臓を瞬間凍結し、心筋内の ATP、乳酸、グリコーゲンを酵素法にて測定した。また、リザーバーより採血し、CPK をテトラゾリウム法(シノテスト)にて測定した。PGE₁ 群と Control 群との比較には、Student's t-test を使用し p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

結 果

循環動態を表1に示す。DBP, CO, RAP は両群間に有意差が、認められなかった。

心筋内の ATP、乳酸、グリコーゲン、灌流液中の CPK を表2に示す。ATP に関しては、PGE₁ 群で有意に高値を示した。乳酸、グリコーゲン、CPK に関しては、有意差は認められなかった。

考 察

PGE₁ の心血管系への生理作用として、種によ

表 2

	Control (n=6)	PGE ₁ (n=6)	
ATP (μmol/g.d.t)	15.5± 2.3	18.1± 1.6	p < 0.05
乳酸 (μmol/g.d.t)	29.5± 2.8	27.1± 8.7	NS
グリコーゲン (μmol/g.d.t)	92.8±21.6	100.4±16.6	NS
CPK (mU/ml)	29.3± 6.7	27.9± 3.0	NS

る違いがあるとされるが、心拍出量、心拍数増加、平均血圧、末梢血管抵抗、中心動脈圧、肺動脈楔入圧、肺動脈圧の低下等が報告されている^{10, 11, 12)}。

前回我々は、今回と同じ心肺標本を用いて、同じ Rate Pressure Product でも、動脈圧が低く心拍数が多い状態が最も心筋酸素需給関係を悪化させることを報告した。今回この実験において、我々は同じ心筋代謝を悪化させる条件下での影響を検討した。

灌流中の SBP, HR, CO は、両群間に差がないように一定に保ったので、冠灌流圧や心筋酸素消費量は両群間でほぼ等しかったと思われる。

PGE₁ の投与方法に関しては、動脈内持続投与が最も有効であるとされており、静脈内投与では肺を一回通過すると殆どが代謝されると信じられてきた。しかし、Golub ら¹³⁾によると代謝されるのは、2/3で残りは全身に達するとされ、また、北村ら¹⁴⁾によると、濃度が増すとともに代謝される割合が減少すると報告されている。また、静脈内持続投与による投与量であるが、臨床での使

用, 特に降圧目的では 0.01~0.58 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の報告があり, かなり感受性に幅があり, また, 動物実験では 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ という大量投与の報告もある. 我々の選んだ 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の量は, 心筋標本である事を考慮すると大量投与であり, 持続投与とあわせて, ラット心筋に対して十分に作用をあらわしていると考えられる.

次に, 生体内では, 動脈血酸素濃度や灌流圧が大きく変動しても冠血流量は, 心筋の代謝に応じて自動的に調節する作用が強いと言われ, 内因性の Chemical Mediator が関与していると考えられている. その1つに PG が考えられており, 生体の殆どあらゆる組織において, 生合成され分布している物質であるとされている^{15, 16, 17}. 我々は, 外部から PGE₁ を投与し, 心筋代謝面で PGE₁ 群の ATP の有意な高値を示す結果を得た. これは, DBP が両群間で差がなく冠灌流圧が等しかったことから, PGE₁ による冠血管拡張作用により冠灌流量が増大したことによると思われる. しかし, 冠血流増加のみにより虚血状態が改善されたとすると, PGE₁ 群で乳酸の低下が認められるはずであるが, 我々の結果では, 乳酸に有意差は認められなかった. これは, PGE₁ により, ATP の増加は認められたが, 乳酸を低下させるほどの代謝の改善は起こらなかった事を意味している. グリコーゲンに関しては有意差が認められず, 心仕事量が両群とも一定に保たれていたと考えられる.

また, Ogleteree²⁰) によると PGE₁ は, 心筋虚血時に細胞膜安定化作用があるとしているが, E type PG の作用の多用性の為, そのメカニズムに関しては, 諸説考えられると報告している. しかし, 我々の結果では, 心筋細胞より灌流液中に流出した CPK 値に有意差がなく, この面からの細胞膜安定化作用は認められなかった.

まとめ

一定条件下の心筋虚血状態において, 前もって投与した PGE₁ は, 心筋内 ATP を保存し, 心筋

代謝面において保護的に作用する事を認めた.

この実験を手伝ってくれた, 雨宮, 中沢両女士に感謝の意を表します.

文 献

- 1) Kurzrok, R., Lieb, C. C.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 28:268, 1930.
- 2) プロスタグランディンとその周辺, 現代医療社 東京.
- 3) 一色 淳, 入野田佳史, 近江明文: PGE₁ による人為的低血圧麻酔, 臨床麻酔 6: 263-269, 1982.
- 4) 大谷英祥, 後藤文夫: PGE₁ による人為的低血圧麻酔法の研究, 臨床麻酔 5: 1291-1297, 1981.
- 5) 後藤文夫, 藤田達士: プロスタグランディンと循環, 循環制御 1: 139-146.
- 6) 富永昌宗, 広方詳一郎, 吉武潤一: PGE₁ の人為的低血圧麻酔法および異常高血圧のコントロールへの応用.
- 7) 古谷幸雄, 野村ゆう子, 野村 実: PGE₁ の正常心および虚血心に及ぼす影響, 麻酔 35: 1035-1041, 1986.
- 8) 大塚庸一, 斉藤鉄男, 清野正英: PGE₁ の降圧作用について, 現代医療 6: 591-597, 1974.
- 9) 榎本 温, 日野原真一, 立沢恵美子: Rate Pressure Product と心筋代謝, 心筋の構造と代謝 7: 81-88, 1984.
- 10) Lars, A. Carlson, Lars-Goran Ekelund, Lars Oro: Circulatory and Respiratory effects of different doses of PGE₁ in Man, Acta. physiol. scand. 75:161-169, 1969.
- 11) Jerzy Szczelik, Jacek S. Dubiel, Mieczyslaw Mysik: British Heart J. 40:1397-1401, 1978.
- 12) Jiro Nakano, J. Richard McCurdy: Cardiovascular effects of PGE₁, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 156:538-547, 1967.
- 13) Golub, M.: J. Clin. Invest. 56:1604, 1975.
- 14) 北村 論: 現代医療 9: 27, 1977.
- 15) Harvey J. Berger, Barry L. Zarot, Leon Speroff: Am. J. Cardiology 39:481-486, 1977.
- 16) Martin L. Ogleteree, John T. Flynn, Mario Feola: Surg. Gynecol. Obstet. 144:734-740, 1977.
- 17) Keiichi Hashimoto, Hiroshi Mitamura, Yuichiro Honda: Advances in Experimental Medicine and Biology, 120B:403-411, 1979.
- 18) Makoto Katori, Keisuke Takeda: Tohoku J. Exp. Med. 101:67-75, 1970.
- 19) Emile A. M. de deckere: European Journal of Pharmacology 58:211-213, 1979.
- 20) Martin L. Ogleteree, Allan M. Lefer: Circulation Research 42:218-224, 1978.

Protective effect of Prostaglandin E₁ on cardiac metabolisms in isolated rat heart lung preparation

Shinichi Hinohara, Satoshi Kashimoto and Teruo Kumazawa

Department of Anesthesia, Yamanashi Medical College

We studied the effects of prostaglandin E₁ (PGE₁) on cardiac metabolisms and CPK release from the heart.

Isolated rat heart lung preparations were used with constant Rate Pressure Product (SBP: 50 mmHg, HR: 300 beats/min).

After a 5 min period of hemodynamic stabilization, PGE₁ was infused at a rate of 0.1 μg/kg/min for

25 min. There were no significant differences in CPK release and lactate, glycogen levels of the heart between PGE₁ group and control group.

However, PGE₁ infusion prevented significant decrease in myocardial ATP level. PGE₁ may protect the heart due to improving coronary circulation and, in part, to direct effect.

* * * * *

* * * * *