

内因性、外因性カテコルアミンのイヌ摘出 交叉灌流心臓の収縮性および酸素消費量に 及ぼす影響に関する実験的研究

岡山大学医学部第二外科学教室（指導：寺本 滋教授）

大 越 祐 一

（平成元年3月20日受稿）

Key words：心機能，酸素消費量，カテコルアミン，副腎

緒 言

心臓の活動は生体内では自律神経および体液因子の調和のとれた調節機構によって維持されている。ところが、なんらかの理由でこの調和がくずれ自律神経性の支配を失った場合、この調節は心臓そのものの自動性と循環血中の体液因子に委ねられることになる¹⁾。内因性に分泌されるかあるいは外因性に投与されるカテコルアミン（CA）は体液因子の代表的なものであり、心臓の収縮性の調節に大きく関与していると考えられている。例えば移植心臓などでは除神経された状態で生体内に埋め込まれるため、負荷の変動に対しては循環血中の体液因子や静脈還流量などによる調節を受けることになり²⁾、循環血中CAの役割は重要となる。このように自律神経性の調節機構を持たない心臓の収縮性や酸素消費量が、体液因子としてのCAにどの程度依存しているかは興味あるところであり、この関係を定量的に把握することは臨床面においても非常に有用であると考えられる。CAと心臓の収縮性や酸素消費量の関係についての研究は、1959年 Greola ら³⁾に始まり今日までに多くの知見が発表されているが、摘出心臓での詳細な報告はいまだ少ない。今回著者はイヌ摘出交叉灌流心臓標本を用い、供血犬の副腎を刺激することにより積極的に内因性CAの分泌を促しそれが摘出心臓の力学や酸素消費量にどのような影響をおよぼすかを外因性CAとの比較において、

Suga らの可変弾性モデルの概念を用いた収縮性の指標としての収縮末期圧容積関係直線の勾配（Emax）、および収縮によって発生する総機械的エネルギーを表わす収縮期圧容積面積（systolic pressure-volume area, PVA）などの点から検討した⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

材 料 と 方 法

1. Emax および PVA

Emax とは収縮末期圧容積関係直線の勾配であり収縮性を表わす指標として用いられ⁴⁾⁵⁾、PVA とは心室の圧容積図上における収縮末期圧容積関係と拡張末期圧容積関係とを表わす曲線と、収縮期間中に圧容積点が描く軌跡の3曲線に囲まれた部分の面積を意味するものである（図1）⁶⁾。この面積は、収縮期圧容積軌跡の下の部分と、その左に位置する三角形の部分の和である⁶⁾。前者は外的機械的仕事そのものであり、後者は機械的ポテンシャルエネルギーと呼ばれるものである⁶⁾。PVAはこのように心室が1回収縮するときの外的機械的仕事と機械的ポテンシャルエネルギーの和を表わし、したがって1回の収縮によって発生する総機械的エネルギーを表わすと考えることができる⁶⁾。

2. 摘出交叉灌流心臓の作成（図2）

各実験には2頭の雑種成犬を用い、体重の大きいもの（15.6±0.8kg、平均値±標準偏差）を供血犬に、小さいもの（12.1±1.3kg）を摘出犬として11組の実験を行った。麻酔は両者とも

ketamine hydrochloride (7 mg/kg, im) で鎮静後, pentobarbital sodium (25mg/kg, iv) を投与し, heparin sodium (1000U/kg, iv) で全身血のヘパリン化を行った。さらに, 交叉灌流に起因すると考えられるアレルギー反応による低血圧を抑制する目的で diphenhydramine hydrochloride (60mg, im) を投与した。まず摘出犬に人工呼吸器を接続して開胸し, 心肺を全身血流から遮断して左鎖骨下動脈および右房経由で右心室に2本のカニューレーションを行い, それぞれを供血犬の総頸動脈および外頸静脈に接続した。ついで下行大動脈, 下大静脈, 奇静脈, 腕頭動脈, 上大静脈, さらに両側の肺門部を結紮して交叉灌流を開始し, 心臓を胸腔より摘出した。なおこの標本では, 以上の操作中に冠灌流は途絶することなく保たれていることに特徴がある。

つぎに左心房を切開して腱索を切離し, ついで左心房側からコネクタに取り付けた薄い風せんを左心室内に挿入して僧帽弁輪のやや上方に縫着し, コネクタを特殊なサーボポンプに

接続した。風せん内およびポンプ内に気泡が残らぬように水を満たし, このサーボポンプシステムで左心室容積の精密な制御と正確な計測を行った。左心室圧の測定には, 心尖部側から風

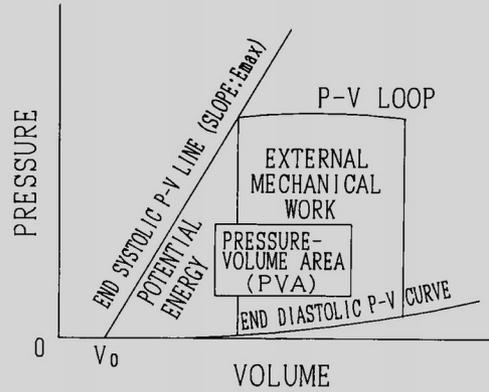


図1 左心室圧容積図と収縮性指標 (E_{max}), 圧容積面積 (PVA), 外的仕事, ポテンシャルエネルギー。
 V_0 =END SYSTOLIC P-V LINE の容積軸切片。

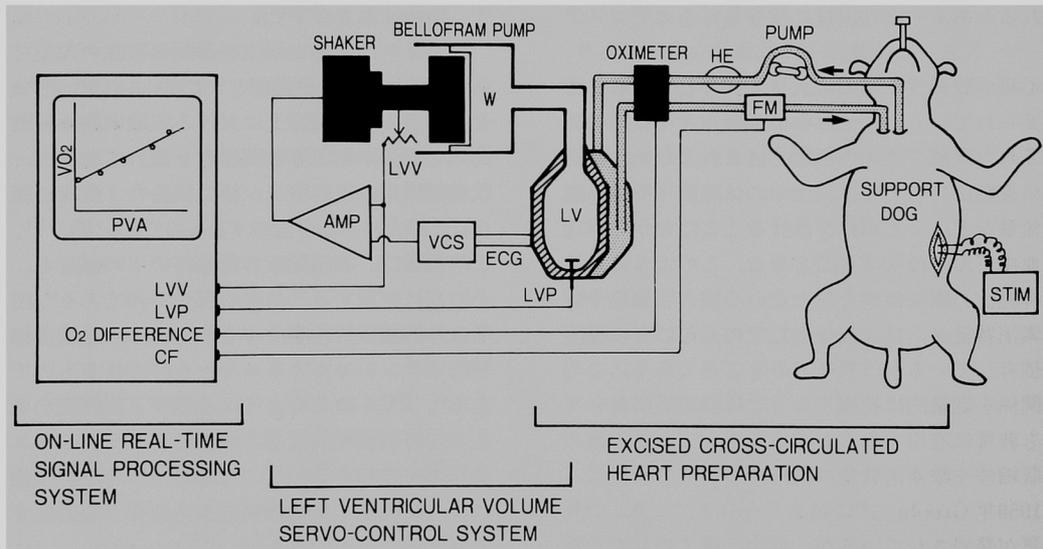


図2 実験系概略図。

LV=イヌ摘出交叉灌流心臓標本の左心室, BELLOFRAM PUMP=心室容積制御計測用ポンプ, SHAKER=加振器, OXIMETER=酸素消費量測定用オキシメーター(A-VOX システムを使用), FM=冠血流量測定用電磁流量計, PUMP=ローラーポンプ, HE=熱交換装置, STIM=電気刺激装置, W=水, LVV=左心室容積, LVP=左心室圧, CF=冠血流量, データは日本電気三栄製シグナルプロセッサ-7T18でオンライン処理。

せん内にあらかじめ挿入されていたコーニスバーク社製 P-7型マイクロ圧トランスデューサを用い、これらの信号はシグナルプロセッサー（日本電気三栄製7T18）でオンライン処理し、リアルタイムに Emax, PVA および後述する VO_2 などの情報を画面上でモニターするとともにフロッピーディスクに保存した。心拍数は左房ペーシングで固定し (174 ± 5 beats/min), 心筋温は心尖部へ挿入したサーミスター温度計（テルモ製 TF-DNP-1）でモニターを行い、冠動脈灌流用チューブをサーモスタット付きの湯せんに通して心筋温が $35 \sim 37^\circ\text{C}$ に保たれるよう調節した。

血中 CA 濃度の変化によって供血犬の血圧が変動し冠灌流圧が動揺するのを防ぐため、冠動脈灌流用チューブの途中にローラーポンプ（循環製3R-SH）を設置し、定常状態における供血犬の平均血圧を基準として、冠灌流平均圧の変動幅が ± 10 mm Hg 以内になるよう送血量の調節に努めた。供血犬の血圧が許容範囲以下に低下した場合は、摘出犬から採血した全血の輸血もしくは 10% デキストラン-40 液の輸液を $50 \sim 100$ ml 行うことによって補正した。

右心室からは冠静脈血を連続的に落差で排出させて、その流量を電磁流量計（日本光電社製 MFV-2100 および同プローブ FF-050T）で連続測定した。冠動脈酸素濃度較差は IL-282-CO オキシメーターで各実験毎に絶対値の較正が行われた A-VOX システム（米国製）⁸⁾ で連続的に測定し、これと冠血流量との積として心臓全体の酸素消費量を算出した。左心室酸素消費量 (VO_2) は上述の方法で直接測定された心臓全体の酸素消費量から、左心室無負荷等容性収縮の容積 (V_0) での右心室無負荷収縮の酸素消費量（両心室の重量比より計算）を差し引いて求めた。これは左心室の負荷条件にかかわらず右心室内の血液は常にカニューレによって排出されて虚脱状態になっていると考えられるからである。ここで V_0 とは左心室の等容性収縮にて発生される最大左心室圧が 0 (=大気圧) となる時の左心室容積を意味する。なお PVA と VO_2 の値は、実験後に左心室重量 100 g あたりに換算して用いた。

副腎刺激の準備として、供血犬を右下側臥位

とし、pancronium bromide (0.2 mg/kg, iv) を投与して人工呼吸器による調節呼吸を行い、経後腹膜的に左側の大内臓神経を直視下に露出した⁹⁾。

実験中は適宜動脈血ガス分析を施行し（測定機器は IL-System-1303 を使用）、 8.4% sodium bicarbonate の投与および換気条件等の修正により PaO_2 : $100 \sim 150$ mm Hg, $PaCO_2$: $35 \sim 45$ mm Hg, pH : $7.30 \sim 7.40$ となるように努めた。

なお各実験の最後に摘出心臓の重量測定を行い、左心室重量は 68 ± 12 g, 右心室重量は 25 ± 5 g であった。

3. 実験プロトコール

実験は以下の3段階から成り立っている。

1) 対照測定

対照となる定常状態の収縮性において、拡張末期容積 (EDV) を中程度の 15 ml 前後から徐々に V_0 にまで減らし、さらに逆に約 30 ml まで漸増し、この範囲での各々の圧容積関係、Emax, VO_2 , PVA 等の測定を行った。

2) 副腎刺激分泌 CA の影響

副腎刺激によって分泌される内因性の CA の影響を調べるため、収縮末期圧が $70 \sim 80$ mm Hg 程度になるよう EDV および一回拍出量 (SV) を調整して固定し、前述の大内臓神経を切断して末梢側に双極の白金電極をあて、電気刺激装置（日本光電社製 S-7272-B）を使用して通電刺激を行った。刺激電圧およびパルス巾をそれぞれ 10 V, 3 msec に固定し、刺激頻度を $1, 2, 5, 10$ Hz と段階的に増加させた。通電刺激時間は 3 分間とし、刺激終了直後に各パラメーターの測定とともに冠動脈灌流用チューブから動脈血を 5 ml 採血し、直ちに血漿を分離して冷凍庫 (-20°C) に数日間保存し、後日 HPLC-DPE 法¹⁰⁾ による血中エピネフリン (E) 濃度およびノルエピネフリン (NE) 濃度の定量を行った。血中 CA 濃度の増加で収縮性が高度に亢進した場合に不整脈が頻発しやすいため¹¹⁾、収縮の様式を等容性収縮で行ったものが 9 例、SV が比較的小さめの拍出収縮で行ったものが 2 例である⁷⁾¹²⁾¹³⁾。なお、収縮様式は VO_2 と PVA の関係に影響を与えないことが知られている¹²⁾¹³⁾。刺激終了から次の刺激開始までには $15 \sim 20$ 分間の休止時間を設け

た¹⁴⁾。

3) 外因性投与 CA の影響

外因性に CA を投与した場合との比較を行うため、摘出心臓の負荷条件 (EDV および SV) を副腎刺激の場合と同じ値に保ち、シリンジポンプ (テルモ製 STC-521) を用いて供血犬の大腿静脈からエピネフリン (E) (1 mg/100ml 生食) を漸増投与した。E の投与速度は収縮性が副腎刺激で得られた最大の Emax 程度になるまで、1.67~6.67 μ g/min の範囲で段階的に増やし、投与速度設定変更後3分以上経過して安定状態に達してから副腎刺激の場合と同様の測定を施行した。

4. 統計学的処理

血中 CA 濃度 (E および NE) の表示は平均値 \pm 標準誤差で示し、その他はすべて平均値 \pm 標準偏差で表わした。多群間における平均値の比較は分散分析で F 値が有意なものについて行い、回帰直線の比較には共分散分析を使用した¹⁵⁾。なお有意水準は0.05以下の場合を有意差ありとした。

結 果

1. 対照測定

対照となる収縮における Emax は全例での平均が9.9 \pm 3.9 mm Hg/(ml/100 g)であった。VO₂-PVA 関係は良好な正相関 (r=0.94~0.99) を示し全例の平均から求めた実験式は

$$VO_2 = A \cdot PVA + D \quad \dots\dots(1)$$

$$A = (1.72 \pm 0.26) \times 10^{-5} \text{ mlO}_2 / \text{mm Hg ml},$$

$$D = 0.025 \pm 0.006 \text{ mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$$

で表わされた。対照時の血中 CA 濃度は E ; 0.27 \pm 0.06 ng/ml, NE ; 0.36 \pm 0.10 ng/ml であり、E と NE の濃度に有意差はなかった。

対照測定での VO₂-PVA 関係の実験式(1)の勾配(A)および VO₂軸切片(D)の個体間でのばらつきと血中 CA 濃度 (E と NE の和) の関係を検討した結果、勾配(A)と血中 CA 濃度との間には相関関係を認めなかったが (r=-0.06), VO₂軸切片(D)と血中 CA 濃度との間には有意の正相関 (r=0.84) を認めた (図3)。

2. 副腎刺激および E 外因性投与時の血中 CA 濃度

図4-Aは、1, 2, 5, 10Hzで副腎刺激時の血中 CA 濃度で、Eが各々0.53 \pm 0.10, 0.97 \pm 0.19, 5.60 \pm 1.87, 10.39 \pm 1.37 ng/ml (対照時に対して5 Hz および10Hzでp<0.01), NEが0.60 \pm 0.17, 0.62 \pm 0.18, 1.68 \pm 0.41, 2.67 \pm 0.48 ng/ml (対照時に対して5 Hz および10Hzでp<0.01)であり、どちらも刺激頻度依存性に濃度が増加し、5 Hz および10HzにおいてはEがNEより有意(それぞれp<0.05, p<0.01)に高値を示した。図4-BはE外因性投与時の血中 CA 濃度で、投与速度1.67, 3.33, 5.00, 6.67 μ g/min に対してEが各々3.97 \pm 0.51, 10.54 \pm 1.82, 12.79 \pm 0.96, 20.99 \pm 2.36 ng/ml (対照時に対してすべてp<0.01), NEは0.82 \pm 0.25,

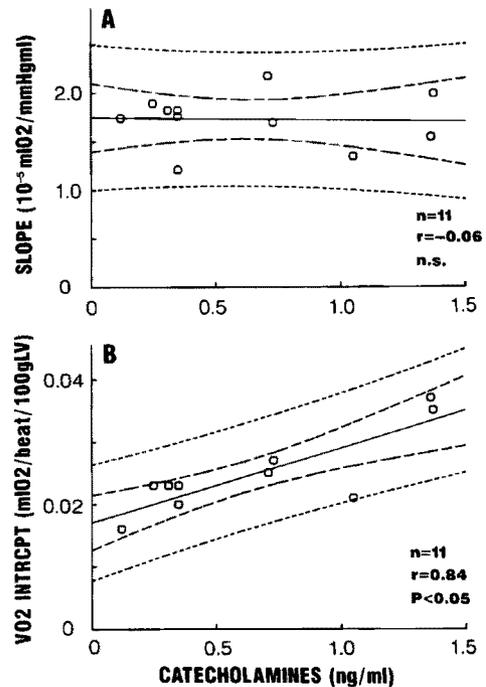


図3 対照時における VO₂-PVA 関係の傾き (Slope) および VO₂軸切片 (Intercept) と血中 CA 濃度。

実線は各々の回帰直線を示し、内側の一對の破線は回帰直線の95%信頼限界を、外側の一對の破線は測定データの95%信頼限界を示す。ns: 有意差なし (p>0.05)

1.17±0.44, 0.55±0.39, 1.11±0.30ng/mlであった。

3. 血中 CA 濃度の Emax への影響

Emax は副腎刺激, E 外因性投与時ともに血中 CA 濃度の上昇に相関した増加した。1, 2, 5, 10Hz の副腎刺激にて Emax はそれぞれ対照時より 20±15, 42±31, 143±92, 240±127%増加し, 統計学的には 5, 10Hz で有意の増加であった。図 5-A はこの時の血中 CA (E+NE) 濃度増加と Emax の増加率の関係を示している。これらは個々の例では良好な正相関(r=0.95~0.99)を示したが, 各個体間では血中 CA 濃度変化に対する Emax の sensitivity (% ΔEmax/ΔCA 濃度) に大きなばらつきがみられ, Emax が最大となった点での sensitivity は, 5.8~96.6(平均値; 25.0±25.9) であった。

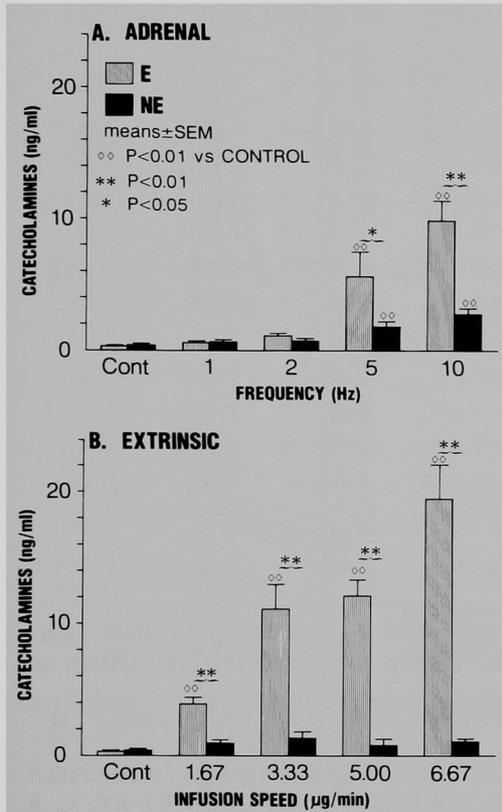


図4 副腎刺激およびエピネフリン外因性投与における血中 CA 濃度。
E; エピネフリン, NE; ノルエピネフリン。

次に E 外因性投与時の Emax は, 投与速度 1.67, 3.33, 5.00, 6.67µg/min に対してそれぞれ 95±77, 128±84, 182±21, 221±136%とすべて有意の増加を示した (p<0.05)。図 5-B はこの時の血中 CA (E+NE) 濃度増加と Emax の増加率の関係を示しており, 副腎刺激時同様に個々の例では相関を示したが, 各個体間における Emax の sensitivity (% ΔEmax/ΔCA 濃度) は大きくばらつき, Emax が最大となった点での sensitivity は, 3.1~30.0 (平均値; 13.4±8.6) であった。個々の例での sensitivity を両群間で比較した結果, 外因性投与の副腎刺激に対する比率は 0.22~0.83, 平均 0.58±0.21 であり外因性投与のほうが低い傾向にあった。しかし paired t-検定を用いた全例平均値の比較では, データのばらつきが大きく統計学的な有意差は認められなかった (p=0.11)。

4. 収縮性増加に伴う VO₂-PVA 関係動作点への影響

EDV および SV を固定した条件下で, 副腎刺

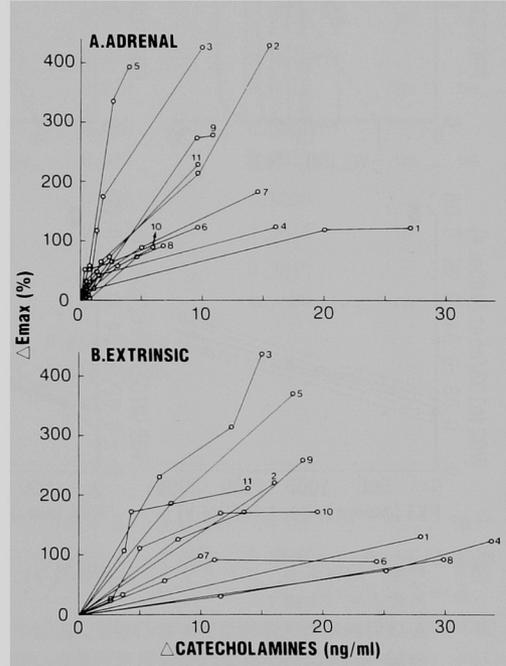


図5 副腎刺激およびエピネフリン外因性投与における %ΔEmax-ΔCA 関係。
折れ線右側の数字は実験番号を表わす。

激による収縮性増加に伴う VO_2 -PVA 関係動作点は、刺激頻度を 1, 2, 5, 10Hz と増やすにしたがって対照となる VO_2 -PVA 関係の実験式 (1) の勾配(A)より大きな勾配 (Slope*) をもって開始点から直線性を呈しながら順次右上方に移動した (図 6). その動作点の軌跡の回帰直線は、Slope* が全例平均で $(7.89 \pm 4.75) \times 10^{-5} \text{mlO}_2 / \text{mm Hg mL}$, VO_2 軸切片 (Intercept*) が $0.015 \pm 0.004 \text{mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ であった. 外因性投与と CA による収縮性増加時の VO_2 -PVA 関係の動作点も、副腎刺激の場合とほぼ同様な軌跡を描いて右上方に移動し (図 6), 回帰直線の Slope* は全例平均で $(7.47 \pm 5.43) \times 10^{-5} \text{mlO}_2 / \text{mm Hg mL}$, Intercept* は $0.017 \pm 0.005 \text{mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$ であった. 個々の例で、 VO_2 -PVA 関係の動

作点の回帰直線を副腎刺激のそれと共分散分析を用いて比較した結果、数値的にはやや開きがあるものも散見されたが、統計学的にはどの例においても Slope* および Intercept* に有意差はなく、paired t-検定を用いた全例平均値の比較でも有意差は認められなかった (表 1).

5. VO_2 軸切片- E_{max} 関係

図 7 は VO_2 軸切片の値 (VO_2 から PVA へのエネルギー変換効率が一⁷⁾として求めた無負荷収縮時の VO_2 計算値) と E_{max} の関係の回帰直線を示したものである. この回帰直線の勾配および VO_2 軸切片の全例平均値は、それぞれ副腎刺激の場合が $0.0011 \pm 0.0006 \text{mlO}_2 \cdot \text{mL} \cdot \text{mm Hg}^{-1} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-2}$, $0.016 \pm 0.005 \text{mlO}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot 100 \text{g}^{-1}$, 外因性投与の場合が $0.0009 \pm 0.0002 \text{mlO}_2 \cdot$

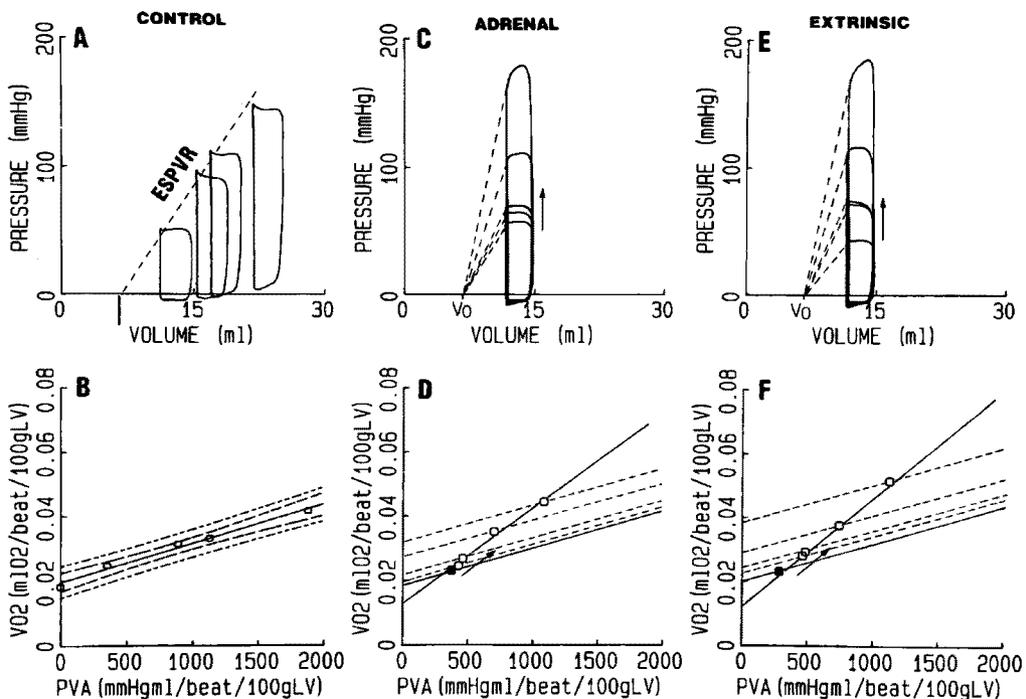


図 6 対照、副腎刺激、エピネフリン外因性投与における圧容積関係 (上段) および VO_2 -PVA 関係 (下段) の代表例 (実験 7).

A は対照時の圧容積軌跡の重ね書き, B はそのときの VO_2 -PVA 関係の回帰直線を示し (実線), 内側の一對の破線は回帰直線の 95% 信頼限界を, 外側の一對の破線は測定データの 95% 信頼限界を示す. C, E はそれぞれ収縮性の増加にしたがって、圧容積軌跡がいちばん下側の対照となるものから順次高い収縮末期圧を描いていく様子を重ね書きして示している. D, F はそのときの VO_2 -PVA 関係の回帰直線を示す (黒丸は対照となる開始点). 各測定点を通る 5 本の直線 (4 本の破線と下側の 1 本の実線) は、対照で求めた VO_2 -PVA 関係の回帰直線に平行に作図したものである.

表1 副腎刺激, エピネフリン外因性投与における Emax および VO₂-PVA 関係.
 Exp no.=実験番号, (A)=副腎刺激, (E)=エピネフリン外因性投与, n=測定データ数, r=VO₂-PVA
 関係動作点軌跡の回帰直線の相関係数, Slope*±SD=同回帰直線の傾きとその標準偏差, Intercept*=
 同回帰直線の VO₂軸切片, SD from reg.=測定データの回帰直線からの標準偏差, ANCOVA=共分散
 分布, sl=Slope, el=Intercept, ns=有意差なし (p>0.05).

Exp no.	Emax (mm Hg/ml per 100g)	n	r	Slope*±SD ×10 ⁻⁵ (mlO ₂ /mm Hg·ml)	Intercept* (mlO ₂ /beat per 100g)	SD from reg. (mlO ₂ /beat per 100g)	ANCOVA	
							sl	el
1 (A)	9.3-20.4	5	0.962	9.19±1.51	0.007	0.0030		
(E)	7.5-23.3	5	0.985	5.94±0.60	0.015	0.0015	ns	ns
2 (A)	7.1-26.4	4	0.997	6.18±0.36	0.022	0.0021		
(E)	11.0-26.4	5	0.930	5.58±1.27	0.029	0.0055	ns	ns
3 (A)	8.4-44.5	4	0.999	11.34±0.39	0.016	0.0008		
(E)	9.0-60.5	5	0.999	10.86±0.18	0.018	0.0004	ns	ns
4 (A)	4.2- 9.4	4	0.989	2.54±0.27	0.014	0.0010		
(E)	5.8-11.9	5	0.997	2.61±0.12	0.014	0.0006	ns	ns
5 (A)	6.8-33.3	5	0.997	4.73±0.22	0.020	0.0013		
(E)	7.6-31.7	5	0.950	5.19±0.96	0.017	0.0045	ns	ns
6 (A)	4.9-11.0	5	0.983	4.52±0.49	0.017	0.0016		
(E)	6.9- 9.3	4	0.971	3.33±0.58	0.022	0.0009	ns	ns
7 (A)	9.7-27.4	5	0.994	3.05±0.20	0.012	0.0012		
(E)	7.4-28.2	5	0.999	3.41±0.09	0.013	0.0006	ns	ns
8 (A)	12.8-25.5	5	0.991	12.91±1.03	0.012	0.0012		
(E)	13.4-26.3	4	0.981	10.08±1.40	0.019	0.0015	ns	ns
9 (A)	11.5-42.9	5	0.989	11.51±0.98	0.015	0.0027		
(E)	11.7-41.7	5	0.995	10.41±0.46	0.015	0.0012	ns	ns
10(A)	20.4-38.4	4	0.993	17.72±1.40	0.020	0.0008		
(E)	18.1-48.5	5	0.994	21.89±1.35	0.017	0.0014	ns	ns
11(A)	7.2-24.1	5	0.993	3.04±0.14	0.011	0.0013		
(E)	7.4-23.0	5	0.979	2.85±0.24	0.011	0.0020	ns	ns
means±SD (A)				7.88±4.75	0.015±0.004			
(E)				7.47±5.43	0.017±0.005			
paired t-test (A) vs (E)				ns	ns			

ml·mm Hg⁻¹·beat⁻¹·100g⁻², 0.018±0.005 mlO₂·beat⁻¹·100g⁻¹であり, どちらも paired t-検定にて有意差を認めなかった.

考 察

今回の研究結果は, 内因性(主として副腎性)に血中に分泌される CA の変動が外因性投与 CA と同様に摘出心臓の収縮性や酸素消費量を大き

く左右することを示している. ところで, 種々の要因によって血中 CA 濃度がいろいろと変動することはこれまでも多く報告されている. 例えば, Walker ら¹⁶⁾は barbital 麻酔によって副腎からの CA 分泌が低下することを観察している. Zileli ら¹⁷⁾, Engeland ら¹⁸⁾は脱血によって低血圧状態をつくり, そのときに副腎から分泌される CA を測定した結果, 副腎静脈に分泌さ

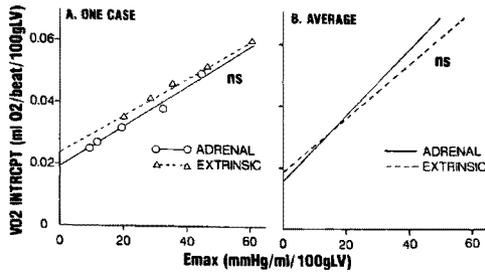


図7 副腎刺激およびエピネフリン外因性投与における VO_2 軸切片と E_{max} の関係。
 A. ns: 共分散分析で有意差なし ($p > 0.05$)
 B. ns: paired t-検定で有意差なし ($p > 0.05$)

れる単位時間あたりの CA 量は脱血の程度に相応して増加し、E の分泌が NE の分泌より優位であったと述べている。副腎髄質に含有される CA はその 80~85% が E であるといわれており¹⁹⁾、今回の結果でも E の分泌が優位であったことと一致する。また Peronnet らは運動負荷による血中 CA 濃度の上昇を報告しているなかで、その供給源として副腎の役割にも注目している²⁰⁾。

循環血中の CA は、副腎その他各器官から分泌されるものと交感神経系の活動によってその終末から分泌されるものの両方が考えられる。Young らの研究によれば、血中 CA 濃度が 1 ng/ml 程度以下では心臓に対する陽性変力作用は主として心臓神経を介して行われており、循環血中の CA が心筋に直接的な作用をしているのではないとしている²¹⁾。今回の副腎刺激の結果、 E_{max} の増加は 1 Hz および 2 Hz でも数値的には上昇しているものの、統計学的に有意な上昇として認められたのは 5 Hz 以上であった。つまり循環血中の CA が、体液因子としての作用によって心収縮力を大きく増加させるためには、1.5 ng/ml 以下の血中 CA 濃度では不十分であり、ある程度高い濃度まで検討する必要がある。この意味においては今回の血中 CA 濃度は 10 Hz で 10 ng/ml を越えて上昇しており、生理的に変動しうる範囲を十分含んでいるものと推察される。しかしこれらは急性実験における場合での推論であり、心移植を受けた患者などで手術からある程度の期間を過ぎた心臓では、supersensitivity²²⁾²³⁾によって CA に対する閾値

が低下している可能性が考えられる。除神経心臓において慢性期にこの supersensitivity が生じる原因について、Lurie ら²⁴⁾、Yusuf ら²⁵⁾は β -受容体数の増加などとの関連を報告している。したがって、このような状況で CA と心臓の収縮性や酸素消費量との関係を議論する場合は、血中 CA 濃度が低い領域での検討も重要になると考えられる。

さて、副腎への電気刺激頻度と CA 分泌の関係は一般の生理学的性質に一致して刺激頻度依存性がみられた。同様の現象について Yamaguchi ら²⁶⁾が心臓神経を、Bradley ら²⁷⁾が腎臓神経を電気刺激してそれぞれ冠状静脈洞および腎静脈への CA 分泌が刺激頻度依存性に増加することを報告している。

次に血中 CA 濃度上昇に対する E_{max} 増加の割合は個々の心臓においては正相関を呈したが、これは CA の陽性変力作用の機序が、 β -受容体を介して cyclic-AMP を増し細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させるためとされており²⁸⁾、 β -受容体数が一定であれば心筋の収縮性は血中 CA 濃度に依存性であると考えられる。反面、個体間で見られた CA 濃度に対する E_{max} の sensitivity のばらつきは、 β -受容体の数や親和性などの相違に起因している可能性が大きい。

一方、同じ心臓でも外因性に CA を投与した場合のほうが副腎刺激分泌 CA の場合より sensitivity が低いという傾向が得られたわけであるが ($p = 0.11$)、これにはいくつかの問題点が含まれている。第一に副腎刺激のほうを常に先に行ったという時間的要素を考慮する必要がある。すなわち高濃度の CA によって β -受容体に down regulation を誘発している可能性や¹²⁾、時間経過とともに心筋の収縮力が徐々に低下していることも考えられる。第 2 に、副腎刺激では E 以外にも少量ながら NE も分泌されたのに対して外因性に投与したのが E のみである点などから、今回の結果のみから両者間で E_{max} の血中 CA 濃度変化に対する sensitivity の相違を結論することは適当でない。

次に副腎刺激分泌もしくは外因性投与 CA によって収縮性を变化された場合の VO_2 -PVA 関係の動作点の軌跡についての解釈である。 VO_2 が

ら PVA へのエネルギー変換効率率はほぼ一定と考えられるので²⁾もし PVA 増加のみにエネルギーが費やされるのであればその動作点は対照となる収縮の VO_2 -PVA 関係式と同じ勾配を描いて移動するはずであるが、実際にはそれよりも大きな Slope* をもった軌跡を呈した。これは、CA 投与で収縮性が増加したことによってみられる酸素浪費効果²⁹⁾³⁰⁾と呼ばれるものであり、 VO_2 の増加が PVA つまり機械的収縮のためのエネルギー以外に、収縮性変化に伴う基礎代謝および興奮収縮連関など非機械的活動のためのエネルギー増加分にも使われるためである。この非機械的活動のために要する VO_2 増加は、図 6 D, F 内でそれぞれの破線で示した直線の VO_2 軸切片の増加分に相当する。さらに、この酸素浪費効果による酸素消費量増加の内訳について、Klocke ら³¹⁾、Suga ら⁷⁾、Nozawa ら³²⁾は KCl による停止心に CA を投与してそのときの酸素消費量を測定した結果、CA 投与がもたらす基礎代謝のための酸素消費量増加が若干であることを報告している。このことは、CA の酸素浪費効果の大部分は興奮収縮連関のための酸素消費量増加であることを意味しており、収縮性が増すことによって増加する細胞内 Ca^{2+} を小胞体内に取り込む際に多量の ATP が消費されるためと考えられる²⁸⁾。

さて、Suga らは酸素消費量とその規定因子との関係について総括的な関係式として、

$$VO_2 = A \cdot PVA + B \cdot E_{max} + C \quad \dots\dots(2)$$

の形で説明している³³⁾。今回のごとく EDV および SV が固定された条件では、圧容積図上における拡張末期圧容積関係を表わす曲線と容積軸が同じものと仮定して PVA を計算した場合、PVA は E_{max} に比例して変動することになるので

$$PVA = k \cdot E_{max} \quad (k \text{ は定数}) \quad \dots\dots(3)$$

と置換すれば、(3)を(2)に代入することにより VO_2 は PVA のみの一次関数として、

$$VO_2 = (A + B/k) PVA + C \quad \dots\dots(4)$$

と表現することが出来る。(4)は今回得られた VO_2 -PVA 関係動作点の軌跡の回帰直線に相当し、 $(A + B/k)$ が Slope* を、C が Intercept* を表わしている。

つぎに(1)および(2)の式を用いて、 VO_2 軸切片(D)

を収縮性 (E_{max}) の関数として

$$D = B \cdot E_{max} + C \quad \dots\dots(5)$$

で表わせば、結果の項で前述した図 7 の回帰直線の勾配および VO_2 軸切片の値がそれぞれ(5)における B と C に相当する。B は酸素浪費効果の程度を決定する係数であり、C は基礎代謝に要する酸素量と考えられる。

以上、本研究では摘出心臓の収縮性や酸素消費量に影響する体液因子として灌流血中の CA に着目して検討した。摘出心臓の収縮性 (E_{max}) の血中 CA 濃度に対する sensitivity は個体間で大きなばらつきがあるにもかかわらず、 E_{max} が規定されれば酸素消費量は $VO_2 = A \cdot PVA + B \cdot E_{max} + C$ の式で一元的に説明でき、さらにこれらは CA が副腎刺激分泌もしくは外因性投与にかかわらず同様であることが判明した。

結 論

イヌ摘出交又灌流心臓標本において、供血大の副腎刺激によって内因性 CA の分泌を促し、それが摘出心臓の収縮性や酸素消費量にあたえる影響を E_{max} (収縮性) および PVA (総機械的エネルギー) などの点から外因性投与 CA の場合と比較検討し、以下の結論を得た。

1. 対照となる定常状態での収縮性における VO_2 -PVA 関係は良好な正の相関関係を示し、その実験式は $VO_2 = A \cdot PVA + D \dots\dots(1)$ 、 $A = (1.72 \pm 0.26) \times 10^{-5} \text{ ml } O_2 / \text{ mm Hg ml}$ 、 $D = 0.025 \pm 0.006 \text{ ml } O_2 \cdot \text{ beat}^{-1} \cdot 100 \text{ g}^{-1}$ で表わされた。
2. 定常状態における血中 CA レベルは、 VO_2 -PVA 関係の実験式(1)における VO_2 軸切片(D)のばらつきに関与していることが示唆された。
3. 副腎刺激によって血中 CA 濃度は刺激頻度依存性に上昇し、E が NE より高値を示した。
4. 血中 CA 濃度上昇に対する E_{max} の増加割合は個々の例では直線相関したが、各個体間ではその sensitivity に大きなばらつきを呈した。
5. EDV および SV を固定して収縮性を増加させたときの VO_2 -PVA 関係動作点の軌跡は、対照となる VO_2 -PVA 関係の実験式(1)の勾配(A)より大きな勾配 (Slope*) をもって開始点から直線性に順次右上方に移動し、副腎刺激および外因性投与とも同様な軌跡を呈し有意差は認めら

れなかった。

以上で、本研究で得られた知見は、移植心臓のように除神経された状態で生体内に埋め込まれた心臓の収縮性や酸素消費量とCAの関係を評価する場合においても有用であると思われるが、臨床に応用するためには今回の結果に加えて心拍数におよぼす影響の把握も重要であり、さらに副腎から分泌されるCA以外に交感神経終末から分泌されるNEの影響もあわせて基礎的検討を進めていく必要がある。

稿を終えるに当たり、本研究の御指導と御校閲を賜った恩師寺本滋教授に深甚なる謝意を表するとともに、直接御指導、御協力をいただきました妹尾嘉昌助教授、並びに第2外科教室の諸学兄に深謝いたします。さらに本研究に関して格別の御指導と御援助を賜った国立循環器病センター研究所循環動態機能部部长、菅弘之博士に心より厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Donald DE and Shepherd JT : Response to exercise in dog with cardiac denervation. *Am J Physiol* (1963) **205**, 394—400.
- 2) Savin WM : Response of cardiac transplant recipients to static and dynamic exercise : A Review. *Heart Transplantation* (1982) **1**, 72—79.
- 3) Gerola A, Feinberg H and Katz LN : Role of catecholamines on energetics of the heart and its blood supply. *Am J Physiol* (1959) **196**, 394—400.
- 4) Suga H and Sagawa K : Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* (1974) **35**, 117—126.
- 5) Suga H, Sagawa K and Shoukas AA : Load independence pressure-volume ratio of canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* (1973) **32**, 314—322.
- 6) Suga H : Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption. *Am J Physiol* (1979) **236**, H498—H505.
- 7) Suga H, Hisano R, Goto Y, Yamada O and Igarashi Y : Effect of positive inotropic agents on the relation between oxygen consumption and systolic pressure volume area in canine left ventricle. *Circ Res* (1983) **53**, 306—318.
- 8) Shepherd AP and Burger CG : A solid-state arteriovenous oxygen difference analyzer for flowing whole blood. *Am J Physiol* (1977) **232**, H437—H440.
- 9) 福原 武 : 生理学実験法, 南山堂, 東京 (1956) pp. 185—186.
- 10) 辻 潮, 中西豊文, 中井一吉, 塩見寿太郎, 船橋修之 : 全自動カテコールアミン分析計 (HLC-8030) による血中, 尿水カテコールアミン分画測定. *機器・試薬* (1988) **11**, 635—641.
- 11) Moore EN, Morse HT and Price HL : Cardiac arrhythmias produced by catecholamines in anesthetized dogs. *Circ Res* (1964) **15**, 77—82.
- 12) Suga H, Hayashi T and Shirahata M : Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of oxygen consumption. *Am J Physiol* (1981) **240**, H320—H325.
- 13) Suga H, Hayashi T, Suehiro S, Hisano R, Shirahata M and Ninomiya I : Equal oxygen consumption rates of isovolumic and ejecting contractions with equal systolic pressure-volume areas in canine left ventricle. *Circ Res* (1981) **49**, 1082—1091.
- 14) Limas CJ and Limas C : Rapid recovery of cardiac β -adrenergic receptors after isoproterenol-induced "down" regulation. *Circ Res* (1984) **55**, 524—531.
- 15) Snedecor GW and Cochran WG : *Statistical Method* (6th ed). Iowa State Univ Press, Iowa (1971).

- 16) Walker WF, Zileli MS, Reutter FW, Shoemaker WC and Moore FD : Factors influencing the "resting" secretion of the adrenal medulla. *Am J Physiol* (1959) **194**, 765—772.
- 17) Zileli MS, Gedik O, Adalar N and Caglar S : Adrenal medullary response to removal of various amount of blood. *Endocrinology* (1974) **95**, 1477—1481.
- 18) Engeland C, Dempsher DP, Byrnes J, Presnell K and Gann S : The adrenal medullary response to graded hemorrhage in awake dogs. *Endocrinology* (1981) **109**, 1539—1544.
- 19) Manger WM : Catecholamines in Normal and Abnormal Cardiac Function. Karger, Basel (1982) p. 15.
- 20) Peronnet F, Nadeau RA, Champlain J, Magrassi P and Chatrand C : Exercise plasma catecholamines in dogs : role of adrenals and cardiac nerve endings. *Am J Physiol* (1981) **241**, H243—H247.
- 21) Young MA, Hintze TH and Vatner SF : Correlation between cardiac performance and plasma catecholamine levels in conscious dogs. *Am J Physiol* (1985) **248**, H82—H88.
- 22) Dempsey PJ : Supersensitivity of the chronic denervated feline heart. *Am J Physiol* (1968) **215**, 1245—1249.
- 23) Priola DV : Individual chamber sensitivity to norepinephrine after unilateral cardiac denervation. *Am J Physiol* (1969) **216**, 604—614.
- 24) Lurie KGI, Bristow MR and Reitz BA : Increased β -adrenergic receptor density in an experimental model of cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1983) **86**, 195—201.
- 25) Yusuf S, Theodoropoulos S, Mathias CJ, Dhalla N, Wittes J, Mitchell A and Yacoub M : Increased sensitivity of the denervated transplanted human heart to isoprenaline both before and after β -adrenergic blockade. *Circulation* (1987) **75**, 696—704.
- 26) Yamaguchi N, Champlain J and Nadeau R : Correlation between the response of the heart to sympathetic stimulation and the release of endogenous catecholamines into the coronary sinus of the dog. *Circ Res* (1975) **36**, 662—668.
- 27) Bradley T and Hjemdahl P : Further studies on renal nerve stimulation induced release of noradrenaline and dopamine from the canine kidney in situ. *Acta Physiol Scand* (1984) **122**, 369—379.
- 28) Tada M, Yamamoto T and Tonomura Y : Molecular mechanism of active calcium transport by sarcoplasmic reticulum. *Physiol Rev* (1978) **58**, 1—79.
- 29) Chandler CM, Sonnenblick EH and Pool PE : Effects of norepinephrine on the utilization of high-energy phosphates. *Circ Res* (1968) **22**, 729—735.
- 30) Rooke GA and Feigl OE : Work as a correlate of canine left ventricular oxygen consumption, and the problem of catecholamine oxygen wasting. *Circ Res* (1982) **50**, 273—286.
- 31) Klocke FJ, Kaiser GA, Ross J Jr and Braunwarld E : Mechanism of increase of myocardial oxygen uptake produced by catecholamines. *Am J Physiol* (1965) **209**, 913—918.
- 32) Nozawa T, Yasumura Y, Futaki S, Tanaka N and Suga H : No significant increase in O₂ consumption of KCl-arrested dog heart with filling and dobutamine. *Am J Physiol* (1988) **255**, H807—H812.
- 33) Suga H, Igarashi Y, Yamada O and Goto Y : Mechanical efficiency of the left ventricle as a function of preload, afterload, and contractility. *Heart Vessels* (1985) **1**, 3—8.

**Experimental study of circulating catecholamines on
contractility and oxygen consumption in excised
cross-circulated dog heart**

Yuichi OHGOSHI

**Second Department of Surgery,
Okayama University Medical School,
Okayama 700, Japan**

(Director : Prof. S. Teramoto)

The author studied the effects of circulating catecholamines (CA) on both the left ventricular (LV) contractility index (E_{max}) and the relationship between LV O_2 consumption (VO_2) and systolic pressure-volume area (PVA) in 11 excised cross-circulated dog heart preparations. Adrenal medullary stimulation (AMS) of the support dog caused frequency-dependent increases in circulating CA. The correlation between the increases in E_{max} and CA was statistically significant in each heart preparation, but the sensitivity of E_{max} to CA varied widely. The VO_2 -PVA data point under fixed LV end-diastolic and stroke volumes moved linearly right-upward with increases in E_{max} . The slope of the VO_2 -PVA locus was steeper than the slope of the reference VO_2 -PVA relationship in control contractility. An infusion of exogenous epinephrine produced similar results to that obtained in the AMS run. The present results indicated a similarity between the effects of endogenous and exogenous catecholamines on both E_{max} and the elevation of the VO_2 -PVA relation in each heart preparation with a variability in the sensitivity of the elevation of the VO_2 -PVA relationship varied widely among the individual hearts.