

原 著

開心術後症例における Glucagon の冠循環および心筋代謝に及ぼす影響

若松正樹* 山本道雄* 田中一彦**
公文啓二** 林 研二*** 川副浩平***
鬼頭義次*** 藤田 毅***

要 旨

開心術後症例に glucagon を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で1時間投与し、循環動態(5例)および心筋代謝(4例)への影響について検討した。循環系に対しては mild な陽性変力作用が認められ、心係数の増加傾向(投与開始後1時間値:15.3%)および体血管抵抗の減少傾向(-19.2%)を示した。しかしその際、冠血管抵抗は減少傾向(-24.7%)を示したが心筋酸素摂取率はあまり変化せず、glucagon による冠状静脈洞血流量の増加(23.1%)は心筋酸素消費量の増大(20.3%)に見合うだけのもので、冠血管は二次的に拡張したにすぎないと考えられた。一方、個々の症例では心機能の変化がある程度は心筋代謝からも裏付けられたが、全体的には代謝面ではとくに一定した変化が得られず、glucagon の心筋代謝への影響についてはさらに検討が必要と考えられた。

はじめに

Glucagon はカテコラミンやジギタリスと異なった作用機序をもつ cardiotonic な薬剤であり、 β -blocker によってその作用は遮断されず、また myocardial irritability を誘発しないという大き

な利点をもっている。一方、glucagon は臨床的には mild な陽性変力作用しかなく、しかも LOS (低心拍出量症候群)には無効であるという報告¹⁾もありその臨床応用は現在反省期にある。しかし、従来の glucagon についての報告はおもに全身の血行動態に関するものであり、冠循環さらには心筋代謝からみた臨床報告例^{2,3)}は少なく、また開心術後症例についての報告⁴⁾はほとんどない。今回われわれは、開心術後症例で冠状静脈洞血流量(CSF)を測定し、glucagon 投与前後における循環動態および心筋代謝の変動について検討した。

方法および対象

対象は国立循環器病センターICUで管理した開心術後症例で、術後 LOS ($\text{CI} < 2.2 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$)を認めなかった6症例である。その概要は表1で示した通りで、5例でCSF測定、4例で心筋代謝を検討した。心筋代謝について検索した4例はすべてICU入室直後からGIK (glucose-insulin-potassium) を使用し、うち2例にDOA (dopamine) を併用した。ICU入室後2~5時間で血行動態の比較的安定した時期に、glucagon を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で中心静脈から1時間投与した。循環動態および心筋代謝の各種パラメーターはそれぞれ glucagon 投与前、投与開始後30分、1時間そして投与終了後1時間で測定した。循環系のパラメーターとして心拍数、直接法による橈骨動

* 岐阜大学医学部麻酔科

** 国立循環器病センターICU

*** 同上 心臓外科

表 1. 対 象

	年齢	性	診断名	術式	EEC 時間 (min)	Arrest 時間 (min)	カテコラミン 併用	GIK 使用	CSF 測定	心筋代 謝検査	図中の 記号
1	31	男	ASD	ASD 閉鎖	55*	34	(-)	(-)	(+)	(-)	▲
2	58	女	ASD+Mr	ASD 閉鎖	35*	18	(-)	(-)	(+)	(-)	■
3	42	男	ASD+MVP	ASD閉鎖+MAP	92*	55	(-)	(+)	(+)	(+)	○
4	53	男	MS+TR+PH	MVR+TAP	174	109	DOA 4.0 μg/kg/min	(+)	(+)	(+)	△
5	37	女	ASD	ASD 閉鎖	45*	29	(-)	(+)	(+)	(+)	×
6	58	女	MS	OMC	80*	55	DOA 5.4 μg/kg/min	(+)	(-)	(+)	□

* 無血充填体外循環

ASD:心房中隔欠損症 Mr:僧帽弁閉鎖不全症 MVP:僧帽弁逸脱症候群 MAP:僧帽弁輪形成術 MS:僧帽弁狹窄症
 TR:三尖弁閉鎖不全症 PH:肺高血圧症 TAP:三尖弁輪形成術 MVR:僧帽弁置換術 OMC:僧帽弁直視下交連切開
 術 DOA:Dopamine ECC:体外循環 Arrest:大動脈遮断 CSF:冠状静脈洞血流量 GIK:glucose-insulin-
 potassium, ○: 平均値 (以下同様)

脈圧, 中心静脈圧, 左房圧, Swan-Ganz catheter による肺動脈圧そして心拍出量をモニターした。Webster coronary sinus catheter (ccs-7U-90B) を術中右房閉鎖前に直視下で冠状静脈洞に約2cm 挿入し, CSF はサーモ・フロー (Good Man) を用いて持続的熱希釈法⁵⁾により測定した。橈骨動脈および Webster catheter から採取した血液をそれぞれ冠状動・静脈血とし, 後者はできるだけ緩徐に採血し右房血の混入防止に努めた。同一血液で血液ガス分析を行うとともに, 直ちに除蛋白または血清分離後 glucose (酵素法), lactate (UV 法), pyruvate (UV 法), TG 中性脂肪 (酵素法), NEFA 遊離脂肪酸 (酵素法), insulin (RIA 法), glucagon (RIA 法) および電解質などの血中濃度を測定した。各種パラメーターは次式により算出した。

$$\text{心筋酸素消費量 (MVO}_2 \text{ ml/min); } (\text{CaO}_2 - \text{CcsO}_2) \times \text{CSF}/100$$

$$\text{冠血管抵抗 (CVR dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}\text{); } (\overline{\text{AO}} - \overline{\text{RA}}) \times 79.92/\text{CSF}$$

$$\text{各基質心筋摂取率 (Ext. R. \%); } [\text{動脈血濃度(A)} - \text{冠状静脈洞血濃度 (Cs)}]/\text{動脈血濃度 (A)}$$

$$\text{CaO}_2 \text{ or CcsO}_2 : \text{冠動静脈血酸素含量 } (1.39 \times \text{Hb} \times \% \text{Saturation} + 0.0031 \times \text{PaO}_2 \text{ or}$$

PcsO₂), $\overline{\text{AO}}$: 平均動脈圧, $\overline{\text{RA}}$: 平均右房圧,

PcsO₂: 冠状静脈洞血酸素分圧

なお, 測定中は調節呼吸で換気は一定に維持した。

結 果

Glucagon 投与による (1) 循環動態および (2) 心筋代謝の変化について以下に示す。なお, 文中のかっこ内は投与開始後30分値および1時間値の平均で投与前値からの変化率を意味している。

(1) 図 1, 2 は5例の個々について循環動態の推移を示したものである。Glucagon によって血圧は収縮期圧 (30分: 0.6%, 1時間: -2.7%), 拡張期圧 (30分: 3.2%, 1時間: -2.1%) ともにほとんど変化を示さず, また心拍数も大きな変動 (30分: 3.5%, 1時間: 1.5%) を認めなかった。CI (心係数) および CSF は glucagon によって増加傾向 (30分: 8.6%, 16.6%, 1時間: 15.3%, 23.1%) を示した。また MVO₂ も glucagon により増大傾向 (30分: 2.9%, 1時間: 20.3%) を示したが, ExO₂% (心筋酸素摂取率) は大きな変動 (30分: -6.7%, 1時間: -2.4%) を認めなかった。SVR (体血管抵抗) および CVR は glucagon により減少傾向 (30分: -10.5%, -15.9%, 1時間: -19.2%, -24.7

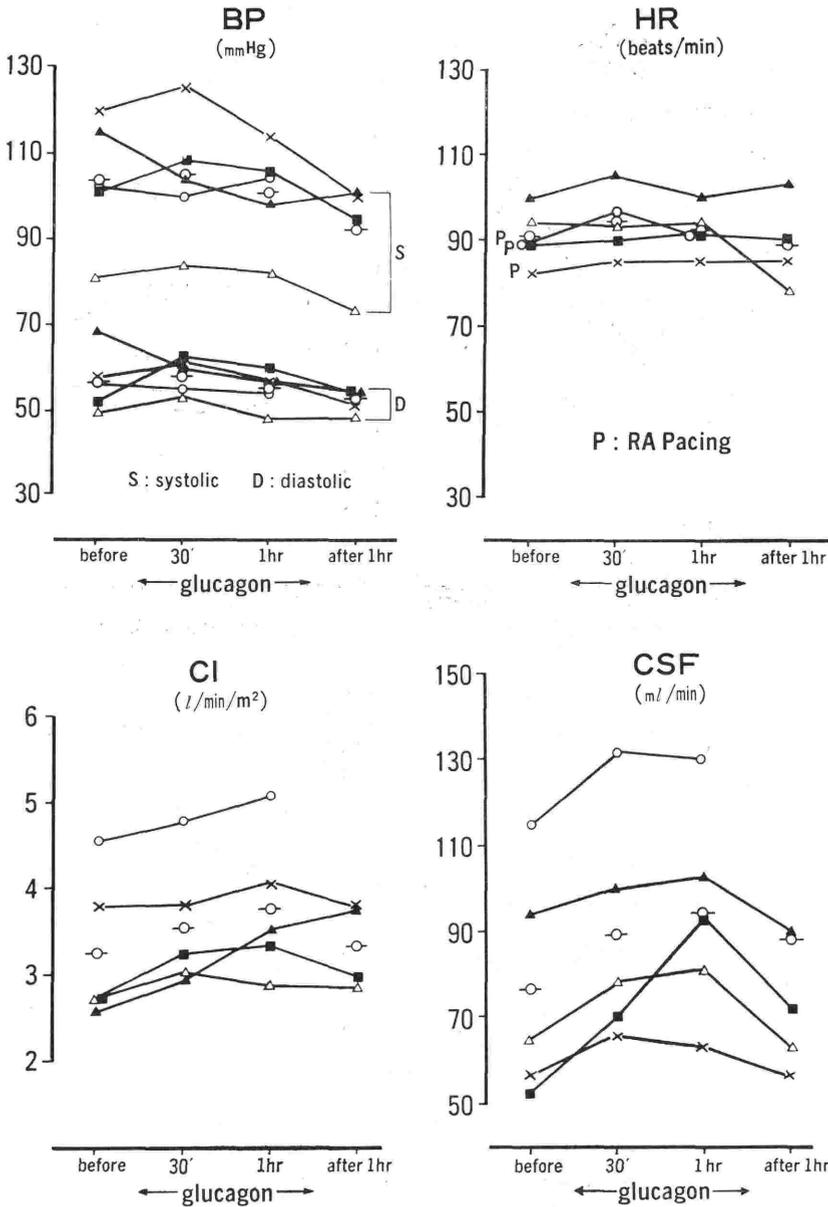


図 1. Glucagon 投与による循環動態の変化 (その1)

BP: 血圧 HR: 心拍数 CI: 心係数

%) を認めた。図 3 は CSF と $\dot{M}V\dot{O}_2$ の相関関係をみたものである。また血中 glucagon は図 4 のごとく投与開始とともに増加し、投与終了後は減少傾向を示した。

(2) 図 5, 6 は 4 例の個々について上段は各基質の動脈血中濃度、下段はその Ext. R. % あるいは冠動静脈血濃度較差 (A-Cs) を示したものである。Glucose, lactate および pyruvate の血中濃

度は glucagon により増加傾向 (30分: 38.2%, 10.9%, 16.3%, 1時間: 72.0%, 14.3%, 20.2%) を示した。また Ext. R. % は glucose および lactate では大きな変動を認めなかったが, pyruvate では軽度の減少傾向 (30分: -6.3%, 1時間 -11.9%) がみられた。Insulin は glucagon によって血中濃度は増加傾向 (30分: 104.4%, 1時間: 222.8%) を示したが、A-Cs は症例間でバラ

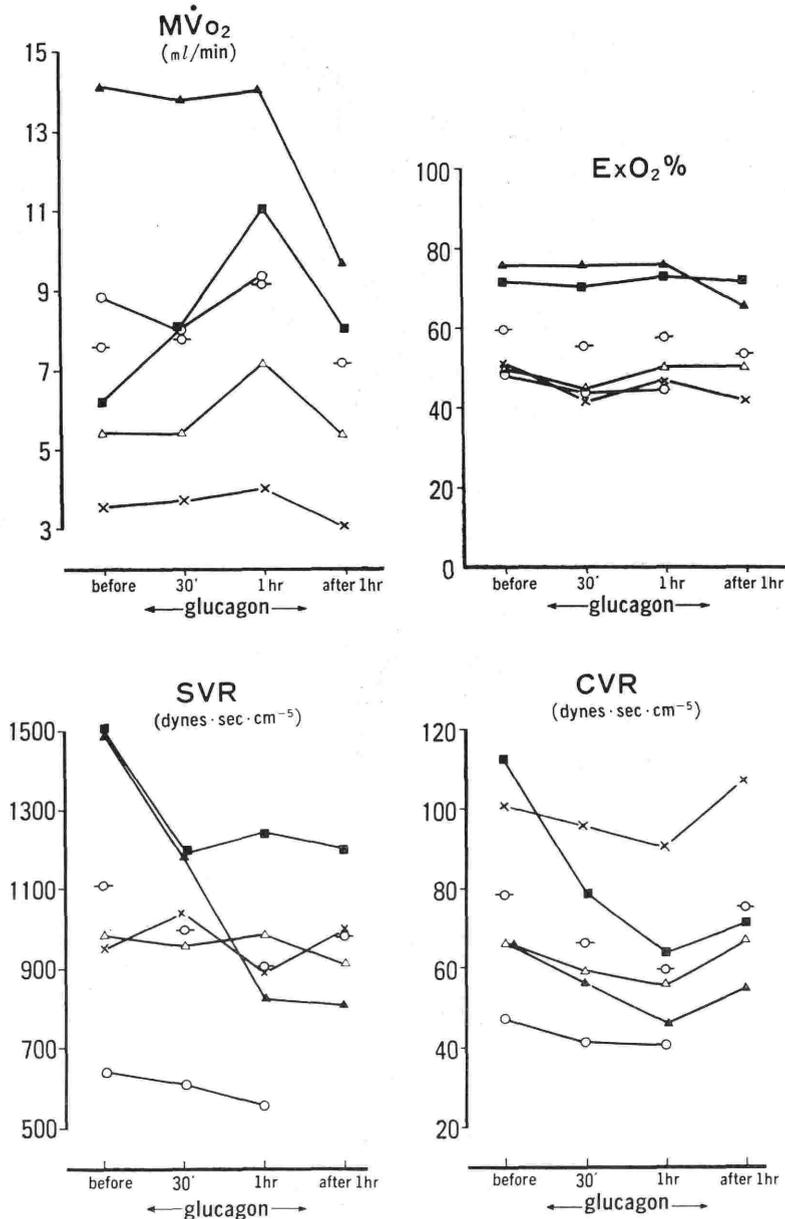


図 2. Glucagon 投与による循環動態の変化 (その 2)
 $\dot{M}V_{O_2}$: 心筋酸素消費量 ExO₂%: 心筋酸素摂取率 SVR: 体血管抵抗 CVR: 冠血管抵抗

ツキがみられた. Kは glucagon により血中濃度は増加傾向 (30分: 23.7%, 1時間26.3%) を示したが, A-Cs はあまり変動しなかった. NEFA および TG は glucagon によって血中濃度は減少傾向 (30分: -19.2%, -16.1%, 1時間: -38.6%, -22.3%) を示したが, Ext.R. % の変化は一定しなかった.

なお, 全症例で glucagon 投与によると思われる不整脈の発生は認めなかった.

考 察

心臓血管作動薬による冠血管の拡張, つまり冠血流量の増加がその薬物の primary effect か secondary effect かについて, CaO₂-CcsO₂ によ

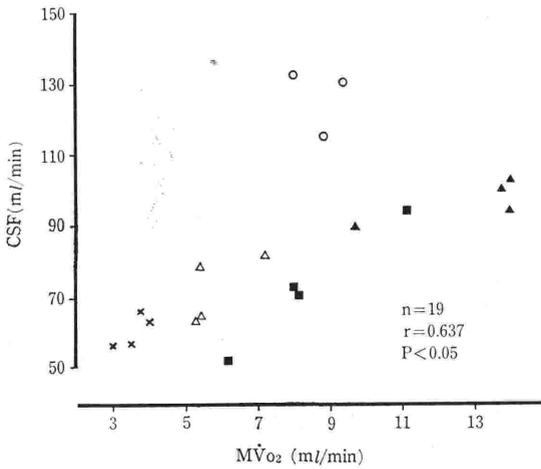


図 3. Glucagon 投与前後の冠静脈洞血流量と心筋酸素消費量との関係

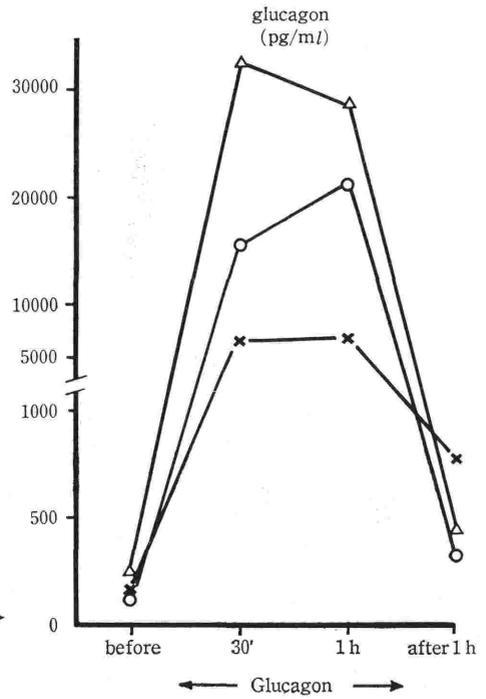


図 4. Glucagon 投与前後の動脈血 Glucagon 値の推移

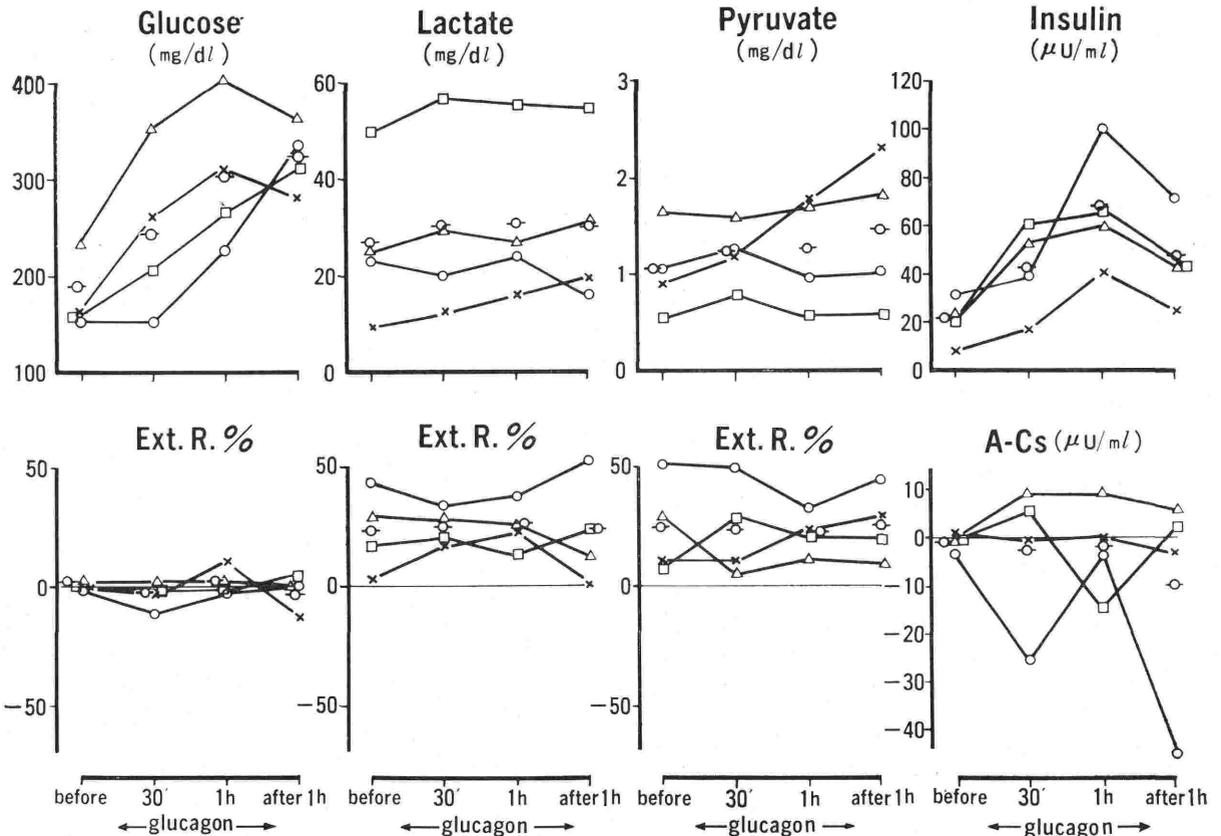


図 5. Glucagon 投与による心筋代謝の変化 (その 1)

Ext. R. % : 心筋摂取率 A-Cs : 冠動静脈血濃度較差

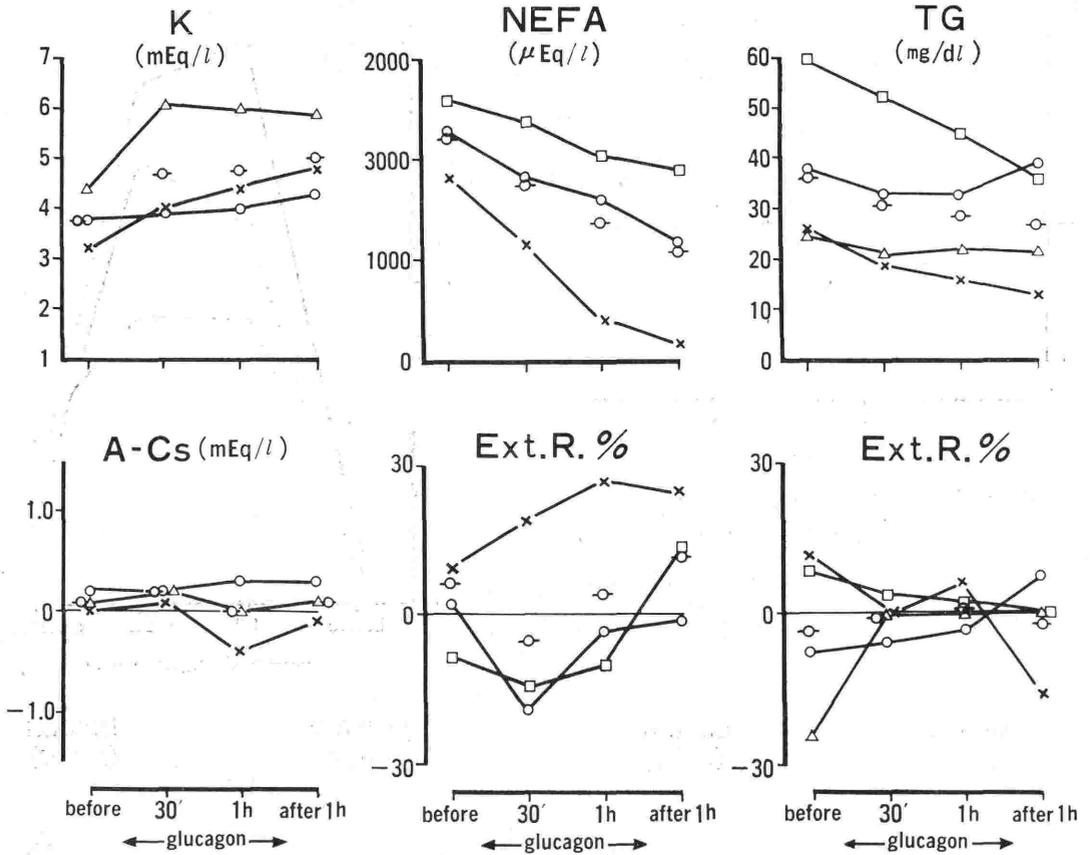


図 6. Glucagon 投与による心筋代謝の変化 (その2)
NEFA: 遊離脂肪酸 TG: 中性脂肪

り鑑別できると仮定すると、今回の結果から glucagon は second vasodilator として作用したと考えられる。すなわち、 $ExO_2\%$ にあまり変動が認められないことから、glucagon を投与するとその陽性変力作用により増大した $M\dot{V}O_2$ に見合うだけ CSF は増加したと推測される。これは Goldschlager²⁾ や Manchester³⁾ の臨床報告例とも一致し、glucagon の冠循環に対する薬理作用の特徴と考えられる。しかるに虚血性心疾患に対する glucagon の使用については、たとえ臨床的には mild な陽性変力変時作用しかないとはいえ $M\dot{V}O_2$ を増大させるため、少なくとも glucagon の単独投与は慎重であるべきだと思われる。この問題に関して、Goldschlager²⁾ は冠動脈病変のある症例では glucagon による心筋血流量の増加率が少ないとし、また Moir⁶⁾ も冠血管に対して glucagon は malignant vasodilator であり心筋代謝を亢進

させる他の薬剤と同じく虚血心には危険性が高いと述べている。一方、Bourassa⁷⁾ は $M\dot{V}O_2$ の増大以上に LV work を増加させ、さらに lactate production も改善するとし、また Diamond⁸⁾ は急性心筋梗塞の臨床例で glucagon と norepinephrine (NE) を比較した場合、NE と同じ CI の増加を得るのに glucagon ではより少ない $M\dot{V}O_2$ の増大ですむとしてその有効性を示唆している。いずれにせよ、虚血心に有効な薬剤には $M\dot{V}O_2$ を上回る冠血流量増加作用も重要であり、glucagon のもつ利点とその mild な作用を考えると、現在使用されている亜硝酸剤、Ca 拮抗剤または β -blocker と glucagon との併用は今後の研究課題と思われる。

図 5 において、glucagon によって insulin の心筋摂取が認められた case 4 (Δ) と認められなかった case 5 (\times) を比較した場合、必ずしも前

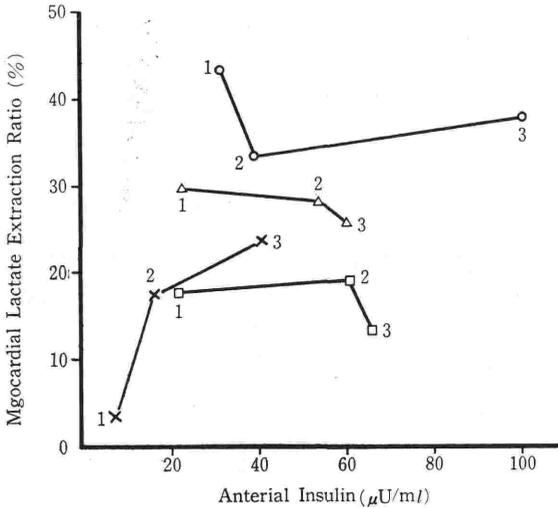


図 7. Glucagon 投与前後の動脈血 Insulin 値に対する心筋乳酸摂取率の推移

1 : glucagon 投与前 2 : glucagon 投与開始後30分
3 : glucagon 投与開始後 1 時間

者で ExL% (心筋乳酸摂取率) の増加が認められたわけではない。また動脈血 insulin 値と ExL% の関係を示した図 7 からは、glucagon 投与による血中 insulin 増加の結果 ExL% が増加し、心筋代謝の改善傾向がみられたのは case 5 (×) のみである。この結果は glucagon が adenylyl cyclase-cyclic AMP 系の賦活化のみならず、二次的に分泌された insulin によって心筋代謝を嫌気性から好気性代謝へと改善させることで陽性変力作用を発揮するという山田の報告⁴⁾ と一致しなかった。しかし、今回は症例数も少ないうえ GIK 併用などの影響も無視できず、今後さらに検討を要する問題と思われる。

ところで、4 例とも lactate production が認められず、glucagon 投与開始後 ExL% は測定上すべて正常で心筋の好気性代謝がうかがわせる。しかし、冠状静脈洞での lactate production は確かに虚血心筋の存在を意味するが、逆は真ではない。つまり、Weiss¹⁰⁾ は心筋内層と外層とで代謝の相異があっても冠状静脈洞血の sampling では左室全体の代謝としてしか判断できず、さらに細胞内での変化が直接細胞外液の変化として反映されるかどうかの問題もあるとし、または Apstein¹¹⁾ は虚血状態を定常に保っても冠状静脈洞血の lactate level は経時的変化を示し、さらに severe ische-

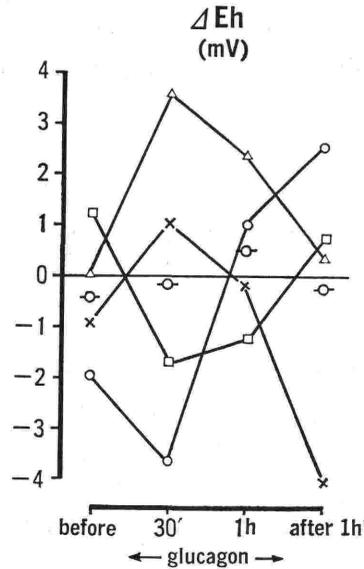


図 8. Glucagon 投与前後の心筋酸化還元電位 ΔEh の推移

mia の方が mild ischemia よりかえって lactate production が少なかったとして、ischemia の量と程度の信頼できる指標に lactate production は有用でないとしている。図 8 は個々の症例について glucagon による心筋の酸化還元電位 (ΔEh)⁹⁾ の変化を示したもので、ΔEh の陽性化は心筋代謝の改善を意味するといわれている。ここで図 5、6 を見直すと、術式が簡単で ECC 時間の短い case 5 (×) では初め ExL% が 3.4% と低値であったが、glucagon によって糖質および脂質の心筋摂取は増加し、また ΔEh も増加傾向がみられ心筋代謝が改善傾向にあると推定される。一方、術後 DOA 使用によりどうにか血行動態が維持された case 6 (□) では glucagon を投与しても血中 lactate は高値のまま、また血中 NEFA は高値にもかかわらずまったく摂取されず、ΔEh の減少傾向もみられた。さらに CI も減少傾向を示したことから lactate production は認められないものの心筋虚血の存在が疑われる。すなわち、虚血による利用低下のため NEFA は蓄積し hexokinase および phosphofructokinase が抑制される結果 glycolysis は減少し、嫌気的エネルギー代謝によって生産された lactate はむしろ適度に利用されている可能性が示唆される。このように glucagon を投与しても心筋代謝は必ずしも改善されるわけ

ではないようである。以上4例について循環動態と心筋代謝を総合すると、glucagonによってCIの増加傾向を認めた3例では心筋代謝の面からもある程度裏付けられた。逆に心筋代謝の改善が認められず、嫌気性代謝が疑われた症例ではむしろCIの減少傾向がみられた。

一般に、glucagonはlipolysis亢進により血中NEFAを増加させるが、GIK¹²⁾はNEFAの血中濃度およびその心筋摂取を減少させるといわれている。しかし今回の結果はNEFAのglucagonによる減少傾向を示した。一方、glucagonの単独投与でも血中NEFAが減少傾向を示したという報告¹³⁾があり、また薬理量(50 ng/kg/min)のglucagonでも持続静注すると正常人では逆にlipolysisは低下する¹⁴⁾ともいわれ、glucagonのlipolyticな作用は多くの因子に影響を受けるようである。したがって、今回の血中NEFAの減少はglucagonのinsulin分泌作用とGIK併用によるinsulin増加の結果、血中insulinとglucagonのモル比が変化したことも一因と考えられる。この血中NEFAの減少傾向はglucagonの抗不整脈効果との関係で興味深い問題である。ところでglucagonのもつlipolysisやgluconeogenesis亢進作用が心筋代謝にどのように影響したかについては、個々の症例において糖質と遊離脂肪酸の心筋摂取量およびそれらの酸素消費率を求めたが共通した変化が認められず、今後の検討に待たねばならない。

開心術後症例におけるglucagonの全身血行動態に及ぼす影響については、従来の報告^{1,15,16)}とほぼ一致した傾向が得られた。心拍数の変動が少ないのは、今回のglucagon投与量では変力作用が主で変時作用はごく弱いことと、3例でRA pacingを施行していたためと考えられる。したがってglucagonによるCI増加傾向は、心拍数がほぼ一定であることからSVの増加とSVRの減少によると推定される。ともあれglucagonは少量の持続投与でも開心術後症例のCI増加に有効であったわけだが、これは今回の対象がLOSを認めなかった症例であったためとも考えられる。

最後に、冠状静脈洞カテーテル法による心筋代謝の研究は入口と出口をおさえるだけで、その中間代謝の詳細については知る由もなく限界がある。

しかし、臨牀的にはそれから得られる情報量は多く、術中および術後の循環管理において心筋代謝の面からも検討できる利点があり今後の活用が期待される。

ま と め

開心術後症例にglucagonを持続静注(0.5 μg/kg/min)したところ、循環系に対してはmildな陽性変力作用が認められた。しかしその際冠血管は二次的に拡張したにすぎないと考えられた。Glucagon投与によって代謝面ではとくに一定した変化が得られず、glucagonの心筋代謝への影響についてはさらに検討が必要と考えられた。

文 献

- 1) 菊池利夫, 田中一彦, 公文啓二, 高原善治, 小柳仁, 藤田毅: 開心術後早期の血行動態におけるグルカゴンの効果について. *ICUとCCU* 4: 525, 1980.
- 2) Goldschlager, N., Robin, E., Cowan, CM., Leb, G., Bing, RJ.: The effect of glucagon on the coronary circulation in man. *Circulation* 40: 829, 1969.
- 3) Manchester, JH., Parmley, WW., Matoff, JM., Leidtke, AJ., Laraia, PJ., Herman, MV., Sonnenblick, EH., Gorlin, R.: Effect of glucagon on myocardial oxygen consumption and coronary blood flow in man and in dog. *Circulation* 41: 579, 1970.
- 4) 山田崇之, 金子博, 今関隆雄, 松永祐司, 坂本徹, 浅野猷一: Glucagonの心筋代謝並びに血行動態におよぼす影響. *日胸外会誌* 28: 105, 1980.
- 5) Ganz, W., Tamura, K., Marcus, HS., Donoso, R., Yoshida, S., Swan, HJC.: Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 44: 181, 1971.
- 6) Moir, TW., Nayler, WG.: Coronary vascular effect of glucagon in the isolated dog heart. *Cir. Res.* 26: 29, 1970.
- 7) Bourassa, MG., Eibar, J., Campeau, L.: Effect of glucagon on myocardial metabolism in patients with and without coronary artery disease. *Circulation* 42: 53, 1970.
- 8) Diamond, G., Forrester, J., Danzig, R., Parmley, WW., Swan, HJC.: Acute myocardial infarction in man. *Am. J. Cardiol.* 27: 612, 1971.
- 9) Gudbjarnason, S., Hayden, RC., Wendt, VE., Stock, TB., Ribeilima, JR., Bing, RJ.: Oxidation reduction in heart muscle. Theoretical considerations. *Circulation* 24: 937, 1962.
- 10) Weiss, HR., Neubauer, JA., Lipp, JA., Sinha, AK.: Quantitative determination of regional oxygen consumption in the dog heart. *Cir. Res.* 42: 394,

- 1978.
- 11) Apstein, CS., Gravino, F., Hood, WB. : Limitation of lactate production as an index of myocardial ischemia. *Circulation* **60** : 877, 1979.
 - 12) Stanley, AW., Moraski, RE., Russell, RO., Rogers, WJ., Mantle, JA., Kreisberg, RA., McDaniel, HG., Rackley, CE. : Effects of glucose-insulin-potassium on myocardial substrate availability and utilization in stable coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **36** : 929, 1975.
 - 13) 豊嶋英明, 山川隆司, 住川正明, 石川雄一, 小沢俊, 松久茂久雄, 大江透, 中山龍 : グルカゴンの陽性変時作用ならびに陽性変導作用に関する治験報告. *循環制御* **2** : 381, 1981.
 - 14) Liljenquist, JE., Bomboy, JD., Lewis, SB., Smith, BCS., Felts, PW., Lacy, WW., Crofford, OB., Liddle, GW. : Effects of glucagon on lipolysis and ketogenesis in normal and diabetic man. *J. Clin. Invest.* **53** : 190, 1974.
 - 15) Vaughn, CC., Warner, HR., Nelson, RM. : Cardiovascular effects of glucagon following cardiac surgery. *Surgery* **67** : 204, 1970.
 - 16) 轟木元友, 窪山泉, 米永国宏, 田中二郎, 瀬々頭, 松井完治, 古森正隆, 安井久喬, 徳永皓一, 児玉謙次, 外須美夫, 吉武潤一, 秦恒彦, 財津昭憲 : グルカゴンの開心術後患者血行動態に及ぼす影響について. *心臓* **13** : 309, 1981.

Effects of glucagon on coronary circulation and myocardial metabolism after open heart surgery

Masaki WAKAMATSU*, Michio YAMAMOTO*, Kazuhiko TANAKA**,
Keiji KUMON**, Kenji HAYASHI***, Yoshitugu KITO***
Kohei KAWAZOE***, Tsuyoshi FUJITA***

*Department of Anesthesiology, Gifu University School of Medicine, Gifu

Department of Intensive Care Unit and *Department of Cardiac Surgery, National Cardiovascular Center, Osaka

Key words: glucagon, coronary sinus blood flow, coronary circulation, myocardial metabolism

Glucagon were administered 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ intravenously for 60 minutes period to patients immediately after open heart surgery. In 5 patients, glucagon produced a 23% increase in coronary sinus blood flow, a 20% increase in myocardial oxygen consumption and a 25% decrease in coronary vascular resistance at the end of infusion. Only slight change of myocardial oxygen extraction suggests that the increase in blood flow is sufficient to meet the increased myocardial oxygen demands induced by glucagon. In 4 patients, examinations were made on the myocardial extraction and usage of lactate, pyruvate,

glucose and free fatty acid after glucagon administration. Glucagon produced a 222% increase in arterial insulin concentration at the end of infusion, but this was not always followed by a clinical improvement in myocardial function and metabolism.

In addition, glucagon showed a mild inotropic action and produced a 15% increase in cardiac index at the end of infusion.

In conclusion, our results indicate that glucagon is a moderately effective agent to augment cardiac function after open heart surgery but its effect on myocardial metabolism needs further careful clinical observation.