

特集

開心術に於ける心筋保護の現況

島田宗洋*

I. はじめに

開心術の周術期に於ける心筋保護法とは、心筋微細構築を出来るだけ温存する為の戦略全体を意味するものである。従って、麻酔の導入時から人工心肺開始までの血行動態、人工心肺中の末梢循環の適正な維持、人工心肺後の循環管理なども広い意味でこれに含まれる。ここでは、従来から用いられている狭義の心筋保護、つまり大動脈遮断下に於ける心筋細胞の微細構築を如何に保護するかと言う点に限って、現在の私の見解と展望をのべる事にする。

周術期の心筋保護法について語るには、何よりも先ず心筋の正常構築とその働きについての理解が必要である。心筋細胞膜の能動輸送によって細胞内に存在する種々の電界質イオンは、Tチューブを介して心筋細胞の奥深く運び込まれ、とりわけ、Ca²⁺イオンは、Sarcoplasmic Reticulumを経て筋原繊維に至り、ミオシンとアクチンに作用して心筋の収縮をもたらす。このような機構は、ミトコンドリアに於て産生されたATPのエネルギーによって維持されるものである。開心術では、殆どの場合に大動脈の遮断が必要であり、この虚血期間中に、これらの心筋微細構築の劣化を防止する為の戦略が術後の心機能状態を大きく左右する事は言うまでもない(図1)¹⁾。

心内膜下に存在する刺激伝導系は、結合組織鞘で保護された独立した樹枝状のシステムで、開心術に於て、この系が十分に保護されていない場合は、開心術後に時として見られる種々の不整脈の発生との関連が考えられる(図2)²⁾。

II. 基礎的事項

心筋を常温で虚血状態に置くと、どのような経過を辿るかを理解する事が、基本的に大切である。酸素呼吸が持続するのは、せいぜい20秒位であって、無酸素呼吸を含めても高々20分で、心筋は非可逆性の障害を生じてしまい、所謂心臓死の状態に陥ってしまう(図3)³⁾。

1972年、心臓手術の名人と言われた Denton Cooley は、時折遭遇する非可逆性の障害心筋をみて、これを Stone Heart⁴⁾ と名づけ、Beta Blocker であるプロプラノロールが有効であるとした。このような極度の心筋障害を経験する事は、最近では殆ど無いが、開心術後に心機能が低下する場合にはしばしば遭難する事がある。その後10年を経た1982年になって、Braunwald⁵⁾ らは、

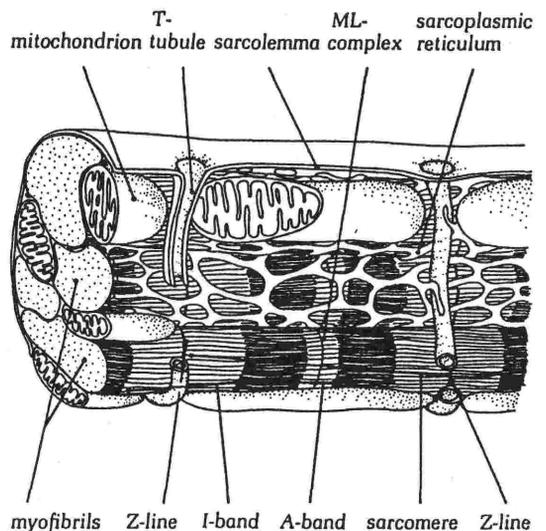


図1 心筋微細構築ダイアグラム。

Anderson, R. A. und Becker, A. E. Cardiac Anatomy Fig. 9.15. Gower·Churchill·Livingstone 1980 より引用。

*国立小児病院心臓血管外科

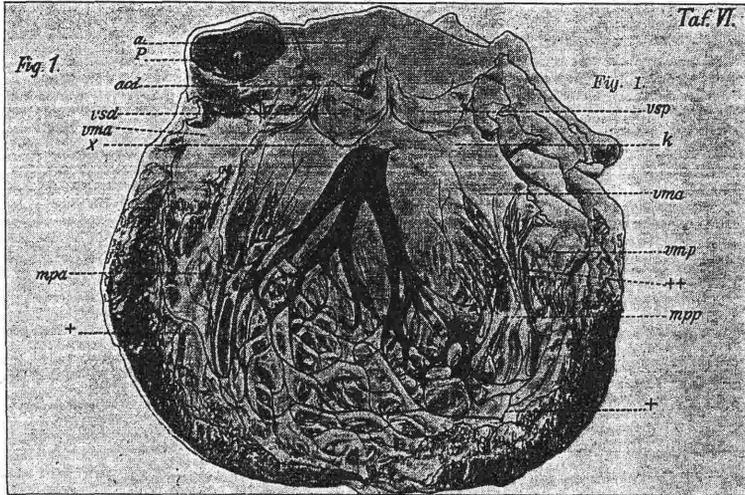


図2 ヒト心臓左心室.
Tawara, S.: Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Taf. VI. Verlag von Gustav Fischer in Jena, 1906 より引用.

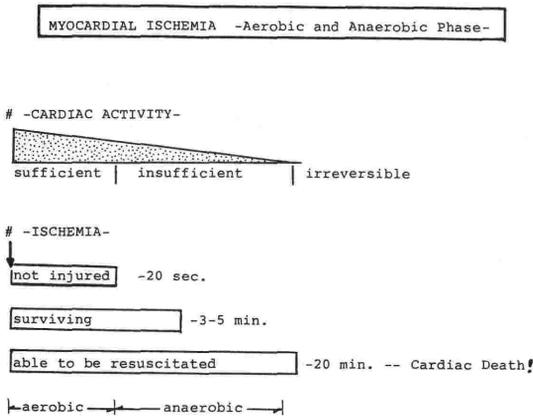


図3 無酸素状態における心筋の態度。
de Vivie, E. R.: Fortschritt aus der Sicht der Herzchirurgie p.85, Abb 3 in Fortschritt in der Medizin, 1984 より改編して引用.

Stunned Myocardium の概念を提唱し、これを Prolonged Postischemic Ventricular Dysfunction と定義した。この、謂わば茫然自失の心筋状態は、心筋保護の観点から見て大変に重要な関心事である。

その後、この Stunned Myocardium の機序がかなり解明されており、次の様な事柄の関与が考えられている。

1) No Reflow Phenomenon : 大動脈の遮断を解除した後に、心筋の末梢循環が甚だしく悪くなる現象で、恐らくは、末梢血管内皮細胞の膨化

による血流の低下が原因ではないかと考えられている。

- 2) 心筋細胞の浮腫ないし拘縮：心筋細胞内の電界質異常、特に Na^+ 及び Ca^{++} の異常が、その最も大きな原因と考えられる。
- 3) 酵素活性の低下。
- 4) ミトコンドリアに於ける ATP 合成の障害。
- 5) フリーラジカル反応等。

1978年、Belzer らは、腎保存の研究に関連して、細胞が浮腫に至るメカニズムを、次のごとく考えた。細胞の障害は、細胞膜電位の異常を招き、電解質の能動輸送能が、低下する。その結果、まず、 Na^+ が水分を伴って細胞内に移動し、引き続いて Cl も細胞内に流入するために、浮腫を生ずる (図4)⁶⁾。

1977年、Langer は、 Na^+ 、 Ca^{++} の交換機構に於けるこれらの細胞内外の相関関係を次に示す等式を用いて提示した⁷⁾。

$$\text{Ca}^{++}_{\text{out}}/\text{Ca}^{++}_{\text{in}} = (\text{Na}^+_{\text{out}})^2/(\text{Na}^+_{\text{in}})^2$$

虚血状態の心筋に於て、既に細胞膜に障害を生じている場合を念頭に、この関係を当て嵌めて考えると、例えば、細胞外の Na^+ と Ca^{++} が一定であって細胞内組成より高い場合には、細胞内 Na^+ は次第に増加してくる。これにつれて、細胞内 Ca^{++} 平方根の比の関係で、次第に増加して来ると考えられる。最終的には、全体としては、浮腫に拘縮が加わった最悪の状況となる事は、想

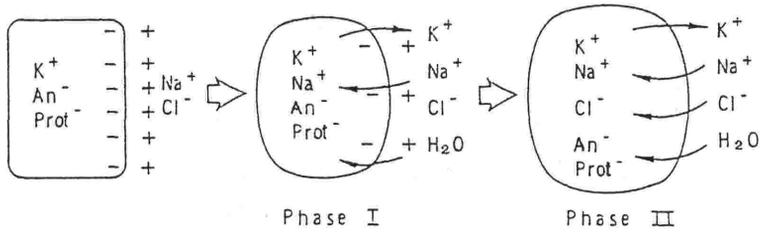


図4 細胞浮腫に於けるイオン移動. 細胞膜電位消失に伴ない Cl⁻, Na⁺ が細胞内に移行する. 文献(6)より引用.

像に難しくない. よく知られている “Ca⁺⁺ Paradox” もこの様なプロセスの中での特殊な現象と捉える事が出来る.

この様に考えてみると, 開心術に際してとりわけ重要な事は, 心筋細胞の浮腫と拘縮を起こさないように配慮する事であり, 言い換えれば, 細胞内の電界質異常を惹起しないようにする事が極めて重要な側面であると考えられる.

III. 心筋保護法の原理

現在考えられている心筋保護法の原理は, 十分に心筋を冷却する事と, 心筋保護液の使用を巧みに組み合わせて, より長時間安全に大動脈を遮断出来るようにする事である. 一方の柱である心筋局所冷却法は, 1959年に, Shumway⁸⁾ によって始められた. 他方の柱である心筋保護液の導入は, 1957年に Bentall および Melrose⁹⁾ により高 K⁺ の導入で始めて試みられたが, 当初は巧くゆかず, しばらく後になって形を変えて再評価された. 心筋保護液に求められている事は, 完全な心停止と有効な緩衝液の活用である.

1) 心筋局所冷却

1976年の Hearse らの実験によれば, ラット心に St. Thomas' Hospital 心筋保護液を使用して 60分間の心停止後に15分間再還流した場合の大動脈血流量と温度との関係を見ると低温の心筋保護効果は明瞭であり, 25度以下にする事によって, 大動脈血流量の回復率は80%以上になっている(図5)¹⁰⁾.

2) 心筋保護液

一方, 心筋保護液を用いて化学的に心停止を得る目的で, 現在のところ K⁺ の濃度を増加させる方法が最も多く用いられているが, このほかにも Ca⁺⁺ を減少させる方法, Na⁺ を減少させる方

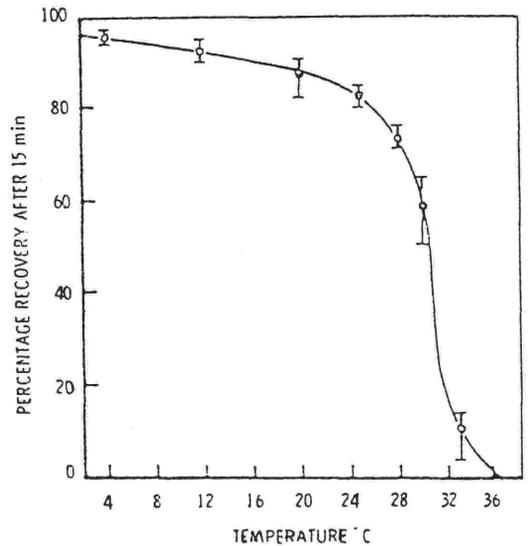


図5 低温による心筋保護効果. 文献10)より引用.

法, Mg⁺⁺ を増加させる方法, 局所麻酔剤の使用, さらに Ca⁺⁺ 拮抗剤の注入など, 理論的には多くの可能性があり, 研究の余地は広い. 緩衝液は多くの場合, NaHCO₃ であるが, 一部では, アミノ酸も導入されている.

IV. 心筋保護液の組成

現在臨床的に用いられている種々の心筋保護液を敢て分ければ, 細胞外液型, 細胞内液型, 中間型, 生理型及びその他の5種類に分類する事が出来る. 数多くの心筋保護液の中から, それぞれの代表例として恣意的に, 細胞外液型としては, St. Thomas' Hospital 液, 細胞内液型としては, Bretschneider 液, 中間型としての, 九州大学生理型として血液, その他として, GIK 液と University of Wisconsin 液を取り上げてみたい.

表1 各種心筋保護液の組成

1) 細胞外液型	
St. Thomas Hospital Solution (I)	
NaCl	144 mM
KCl	20 mM
MgCl ₂	16 mM
CaCl ₂	2.4 mM
Procaine HCl	1.0 mM
St. Thomas Hospital Solution (II)	
NaCl	110 mM
NaHCO ₃	10 mM
KCl	16 mM
MgCl ₂	16 mM
CaCl ₂	1.2 mM
2) 細胞内液型	
Bretschneider Solution	
NaCl	15 mM
KCl	9 mM
MgCl ₂	4 mM
K-Ketoglutarate	1 mM
Histidine	180 mM
Histidine-HCl	18 mM
Tryptophan	2 mM
Mannitol	30 mM
3) 中間型	
NaCl	75 mM
NaHCO ₃	10 mM
KCl	20 mM
Calcium Gluconate	0.6 mM
Lidocaine	100 mg
Albumin	10 g
4) 生理型	
Blood Cardioplegia	
Blood	1 L.
K ⁺	30 mM
Ca ⁺⁺	0.3 mM
Ht.	20 %
5) その他	
GIK Solution	
Glucose	280 mM
KCl	20 mM
NaHCO ₃	4 mM
Mannitol	70 mM
Insulin	20 U/L
Modified UW Solution	
MgSO ₄	5 mM
KH ₂ PO ₄	25 mM
Na-Lactobionase	100 mM
Raffinose	30 mM
Allopurinol	1 mM
Glutathione	3 mM
Insulin	100 U/L

St. Thomas' Hospital Solution¹¹⁾ は、ライン河の西側で広く用いられている細胞外液型液である。I液では、CaCl₂ を 2.4 mM 含有するのに対してII液では、これを 1.2 mM に減らしている点の特徴的である。Isolated rat heart model を使用している彼らの実験から、Ca⁺⁺ Paradox の発生を防止する為には Ca イオンの存在が不可欠な要因であると考えられている。NaCl 及び KCl も幾分減らしている。ちなみに、最近アメリカから、低体温時には、St. Thomas' II に於ける Ca⁺⁺ の濃度は、0.6 mM が最も良いという実験結果も報告されている¹²⁾。

2) 細胞内液型

Bretschneider Lösung は、ライン河の東側で多く用いられている細胞内液型の心筋保護液である。NaCl は、15 mM 含まれているに過ぎない。また、Ca イオンは全く含まれていない。特徴的な点は、アミノ酸のヒスチジンを緩衝剤として多く使用している事である。臓器移植のための保存液としても用いられる。

3) 中間型

中間型とも呼ぶべき組成の心筋保護液は、基本的に、高 K⁺ による心停止を目的とするが、Na イオン濃度と Ca イオン濃度を細胞外液組成の約 1/2 に抑えて、心筋細胞内の電解質異常の進行を阻止しようとするもので、九州大学で研究され、成人のみならず、新生児、乳児の開心術にも用いられて良好な成績が得られている¹³⁾。

4) 生理型

Blood Cardioplegia 法は、より生理的な心筋保護液と考えられる。Buckburg らによって積極的に研究された。Williams らは、Warm blood cardioplegia technique を開発して、新生児、乳児の開心術に応用して優れた成績を発表している¹⁴⁾。

5) その他

その他に属する心筋保護液には、GIK 液及び University of Wisconsin Solution 液などがある。前者は、本邦の多くの施設で使用されて、良い評価を得ており、後者は、種々の臓器保存液として、現在、高く評価されている。

V. 心筋保護法の実際

小児開心術に於ける心筋保護法には、様々の方法が用いられている。この事は、その背景に種々

次に、それぞれの液の組成(表1)と特徴について述べる。

1) 細胞外液型

の異なった考え方がある事を意味していると考えられる。ここで、筆者の考え方とその実際について簡単に触れておきたい。

開心術に際しては、まず、術前の心筋の状態を評価しておく事が重要である。先天性心疾患の場合には、少なくとも5つの術前状態を認識しておく必要があると考えられる。つまり、正常心筋、肥大心筋、チアノーゼ心筋、不全心筋、そして未熟心筋である。更に、これらの混合型もまた多く見られる事があり、例えば、新生児の心不全を伴うチアノーゼ性心疾患を念頭に置いて考えてみれば自ら明らかである。

Stunned Myocardium の危険因子として、特に、不全心筋と未熟心筋に対しては、入念な対策を持つておく事が大切である。

また、特にチアノーゼ性心疾患の場合には、Non coronary coronary flow や Bronchial collateral flow が相当に増加している症例がある。そのために、大動脈遮断中に心筋温が上昇する事の無いように、バイパス流量を減らすか、体温に適度に下げるとかの注意が重要である。

従来、我々は、細胞外液型とも呼ぶべき、St. Thomas' Hospital Solution を使用してきたが、最近ある契機があって、細胞内液型とも呼ぶべきヒスチジン緩衝液を含む Bretschneider Lösung も使用している。この液は、前者に比べて勝るとも劣らない結果を示している。両者は、全く異なった Philosophy に基づいており、使用する側がそれらを十分に理解しているか否かによって、使用方法も結果も異なってくると思われる。

1980年、Bretschneider は、犬を用いた実験で、ATP の減少を指標に、この液の虚血耐容時間を見ているが、例えば、15度Cでの単純虚血90分に相当する変化は、保護液を使用すると、520分であって、5.8倍に延びている(表2)¹⁵⁾。実際の臨床例では、種々の要因があってこの様には行かないが、最初に、例えば、体重当たり約 40 ml とかなり大量に使用すれば、多くの場合で追加注入する事なく120分は大丈夫である。

VI. ま と め

心筋保護とは、心筋の虚血障害と再還流障害をより正確に理解し、これを最小限に食い止めるための戦略である。開心術の場合、周術期の心筋障

表2 Bretschneider, H. J.: Gehörtdie Zu kunft den technischen Herz-Ersatzsystemen oder der rekonstruktiven Herzchirurgie? p. 39 in Herzchirurgie-E. R deVivie et al-1982.

Herzstillstand Temperature	Reine Ischämie [min]	Optimale Myokard- Protektion [min]
35°C	18	90
25°C	45	250
15°C	90	520
5°C	150	900

害を防止する目的で、現在では、低温と保護液による心筋保護法が広く用いられている。

心筋局所冷却法は、極めて重要であり、この為に、臨床現場では、場合によっては、人工心肺還流液の温度を下げたり、還流量を低下させる必要もある。これは、Bronchial collateral flow や Non coronary flow による加温を防ぐためである。

心筋保護液を使用する目的は、完全な電気的心停止下に心筋細胞の浮腫及び拘縮の進展を予防する事であり、このために、種々の電解質組成と緩衝液を含む保護液が開発されており、有用な知見が次々と得られている。臓器保存としての心臓保存液の開発研究も盛んである。

臨床的には、術前の心筋病態よっては、同一の方法であっても心筋保護効果が異なる点に留意する必要がある。とりわけ、不全心筋と未熟心筋は、所謂 Stunned myocardium に陥りやすく、術後の遷延性心機能不全を招来する。

心筋保護法のさらなる進歩は、高度心不全症例や新生児の開心術の安全性を更に向上させ得るものと考えられる。

VII. おわりに

周術期の心筋保護法について、先天性心疾患を念頭において、臨床的立場からの一つの考え方を纏めてみた。繰り返しになるが、基本的には、心筋虚血障害と再還流障害についての認識と理解がより深まるにつれて、より優れた考え方、方法が案出され、高度の心不全心筋や未熟心筋をより長

くより安全に遮断する事が出来るようになると考えている。

文 献

- 1) Anderson, R. H. and Becker, A. E.: Histology and Ultrastructure in cardiac Anatomy, p. 9, 10. Gower·Churchill Livingstone. 1980.
- 2) Tawara, S.: Das Reizleitungssystem des Saeugetierherzens. Eine Anatomisch-histologische Studie über das Atrioventrikularbündel und die Purkinjeschen Faden. Tafel VI. Fig. 1. Verlag von Gustav Fischer in Jena. 1906.
- 3) E. R. de Vivie.: Fortschritt aus der Sicht der Herzchirurgie in Fortschritt in der Medizin-Versuchung oder Herausforderung? p. 85. TM-Verlag. 1984.
- 4) Cooley, D. A., Reul, G. J. and Wukasch, D. C.: Ischemic constructure of the heart: "Stone heart". Am. J. Cardiol., 29:575-577, 1972.
- 5) Braunwald, E. and Kloner, R. A.: Stunned myocardium-prolonged postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 66:1146-1149, 1982.
- 6) Belzer, F. O.: Kidney preservation. Surg. Clin. North Am., 58:261-272. 1978.
- 7) Langer, G. A.: Ionic basis of myocardial contractility. Ann. Rev. Med. 28:13-20. 1977.
- 8) Shumway, N. E., and Lower, R. R.: Topical cardiac hypothermia for extended periods of anoxic arrest. Surg. Forum. 10:563-566. 1960.
- 9) Bentall, H. H. and Melrose, D. G.: Elective cardiac arrest: Lactic acid production in the arrested heart. J. Physiol. 135:38-39. 1957.
- 10) Hearse, D. J., Stewart, D. A. and Braimbridge, M. V.: Cellular protection during myocardial ischemia. The development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation, 54:193-202. 1976.
- 11) Ledingham, S. J. M., Braimbridge, M. V. and Hearse, D. J.: The St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. A comparison of the efficacy of two formulations J. Thorac. Cardiovasc. Cardiovasc. Surg. 93:240-246. 1987.
- 12) Lobinson, L. A. and Harwood, D. L.: Lowering the calcium concentration in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution improves protection during hypothermic ischemia. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 101:314-325. 1991.
- 13) Kinoshita, K., Oe, M. and Tokunaga, K.: Superior protective effect of low calcium, magnesium-free potasium cardioplegic solution on ischemic myocardium. Clinical study in comparison with St. Thomas' Hospital solution. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 101:695-702. 1991.
- 14) Williams, W. G., Rebeyka, I. M., Tibshirani, R. J. et al.: Warm induction blood cardioplegia in the infant. A technique to avoid rapid cooling myocardial constructure. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 100:896-901. 1990.
- 15) Bretschneider, H. J.: Gehört die Zukunft den technischen Herz-Ersatzsystemen oder der rekonstruktiven Herzchirurgie? in Herzchirurgie, 1982. de Vivie, E. R. TM-Verlag. p. 39. 1982.