

## 質疑応答

# 低酸素と心機能について教えてください?

解答：神山有史\*

手術中あるいは救急医療の現場において著明な低酸素血症に遭遇することは希ではない。低酸素血症の程度により異なるが、一般に低酸素血症の発生早期には心機能及び心臓のポンプ機能は亢進し、その後低下する。心機能の亢進は交感神経神経緊張が、心機能の低下は心筋での ATP 産生障害に基づく細胞膜及び収縮-弛緩機構障害と全身的な代謝障害による動脈血生化学変化が主な原因となる。

### 1. 自律神経系への影響

低酸素血症が生ずるとカテコラミンの分泌、 $\alpha$ ,  $\beta$  レセプターの刺激により、頻脈、高血圧、心拍出量の増加、心筋収縮力亢進が生ずる。低酸素下では血中カテコラミンの上昇と同時に  $\beta$  レセプター自体もその数が増加して、細胞内への  $\text{Ca}^{++}$  流入・排出、心筋収縮・拡張速度及び収縮張力、解糖系などを促進して心機能は亢進する。しかし、低酸素状態が持続するとレセプターは数が減少すると同時にレセプターと c-AMP との解離あるいはレセプター機能の低下が生じて、血液中カテコラミン濃度の上昇にもかかわらず心筋へのカテコラミンの作用は低下して心機能は低下する<sup>1)</sup>。

### 2. 低酸素下心機能を悪化させる因子

心筋の酸素摂取量は非常に多く、心筋酸素摂取率は50~60%とされ、全身の平均酸素摂取率25%に比べて非常に大であり、低酸素血症が生ずると早期に障害を受けやすい。しかし、動脈血酸素分圧が一定の条件下においてヘモグロビン濃度を低下させると冠動脈血酸素含量の低下に応じて冠動脈血流量が増加する<sup>2)</sup> ことから、低酸素下では動

脈血の酸素含量の低下の程度を考えれば、冠血流量の上昇の程度そして循環動態の変化も予測される。特別な心機能異常がなければ、 $\text{PaO}_2$  が 40 mmHg 以上では循環動態の変動は僅かである。30 mmHg 以上では心機能、循環動態は亢進するが全身性の代謝性の変化は短時間では生じない。 $\text{PaO}_2$  が 20 mmHg では高血圧、頻脈が生じて心筋酸素消費量は増加するが、冠動脈血流量は約5倍にも増加する。一方、同時に末梢循環不全も生じ、代謝性の変化が生じて心機能に影響する。

低酸素あるいは無酸素は虚血と異なり、低酸素初期は冠血流量が増加し、心筋での代謝産物の貯留は無く、心筋での代謝産物の心筋収縮力への影響は虚血に比べて少ない。

低酸素あるいは無酸素下の心筋障害の原因は ATP 産生の減少である。ATP 産生の低下は細胞膜機能障害— $\text{Ca}^{++}$  流入、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ポンプ、 $\text{Ca}^{++}$  排出など—、収縮・弛緩機構での  $\text{Ca}^{++}$  調節機能の低下—筋小胞体での  $\text{Ca}^{++}$  摂取・放出機能、ミトコンドリアの  $\text{Ca}^{++}$  摂取、収縮蛋白での  $\text{Ca}^{++}$  調節など—の結果、また、細胞内の  $\text{Ca}^{++}$  イオンの上昇はミトコンドリア、収縮蛋白などに障害を与え収縮・拡張能は低下する。低酸素下及び無酸素下では ATP は減少するが、ATP が枯渇する前に心機能は停止し、機能が停止しても ATP は心筋内に残存する。心筋収縮に要する ATP 量は残存する ATP 量に比し軽度であり、細胞内で均等に ATP が存在するとすれば心筋収縮は可能とされ、心筋内のフリーの ATP 量、ATP の turnover、収縮蛋白など収縮機能に要する ATP 量の低下が問題となる<sup>3)</sup>。

\*徳島大学医学部麻酔学教室

### 3. グルコース投与は低酸素下心機能を改善するか

心筋は ATP を産生するために基質として遊離脂肪酸、乳酸、グルコースなどを主として利用する。利用する基質の割合は測定時期により異なり、食後はグルコースを、饑餓時には乳酸、遊離脂肪酸を多く消費し、状況によってはケトン体も消費する。低酸素では好氣的代謝は行い得ず、嫌氣的代謝が亢進する事から、乳酸、遊離脂肪酸利用は低下してグルコースそしてグリコーゲンからの解糖が亢進する(図1)。嫌氣的代謝は亢進するが三炭糖サイクルは作動せず乳酸が産生される、し

かし、心筋での乳酸の蓄積は無い。

我々の低酸素下心機能測定では、低酸素下心筋収縮力は血糖値が低下すると早期に低下した(図2)。一方、低酸素吸入と同時にグルコース、フルクトース、生理的食塩水を投与して行った実験ではグルコース>フルクトース>生理的食塩水の順に心筋収縮力、心拍出量が保たれ、長時間生存する例が多く、グルコースが一番低酸素下心筋に保護的に作用した。また、フルクトース群では動脈血乳酸値は生理的食塩水群より高いものの心機能抑制が軽度であった事から、血糖値が保持されていれば乳酸が心機能を障害する事は少ない可能性が有る<sup>4)</sup>。

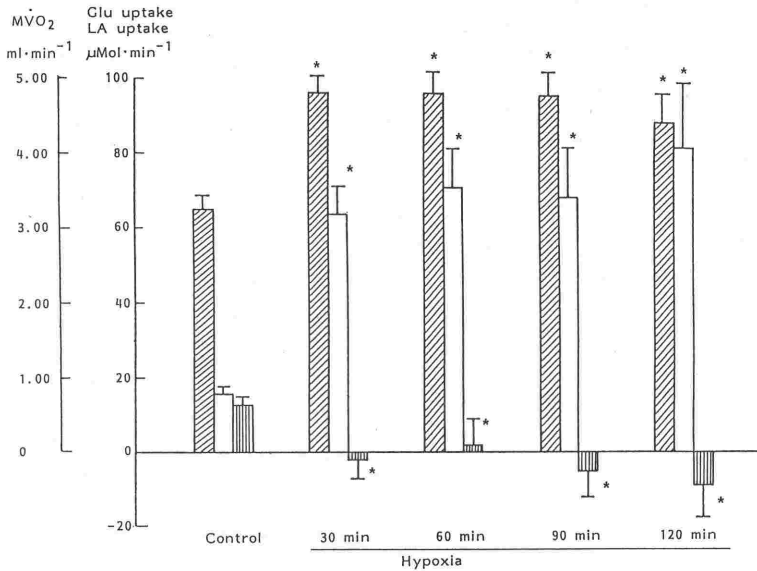


図1 低酸素吸入後の心筋酸素摂取量 (MVO<sub>2</sub>)、グルコース摂取量 (Glu uptake)、乳酸摂取量 (LA uptake) の変化 (文献3より作図)

▨ : MVO<sub>2</sub>, □ : Glu uptake  
 ▨ : LA uptake  
 \* p < 0.05 : 対照値との比較  
 mean ± SEM

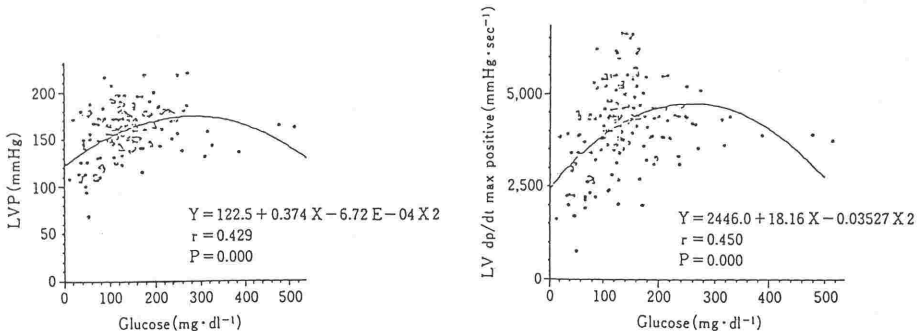


図2 低酸素吸入後血糖値と左室内圧および最大左室内圧一時微分係数との関係 (文献3より引用)

機能, 特に収縮力は低下し, 心筋収縮・弛緩に必要な ATP の有効な産生が必要と考えられる。

#### 4. $\text{NaHCO}_3$ は心機能を改善するか

低酸素下での代謝性アシドーシスの進展が心機能に影響する。生体での実験では, 低酸素により肝臓, 腎臓などが障害され, これら臓器での乳酸摂取が低下して動脈血乳酸値は上昇し, 代謝性アシドーシスが生ずる。乳酸値の上昇は細胞内アシドーシスを生じて主として解糖系の抑制及び  $\text{Ca}^{++}$  チャンネルの抑制により心機能を障害する。一方, 心筋での嫌氣的代謝亢進では無機リン, 水素イオンも増加して心機能を低下させる。低酸素下動脈血 pH そして心筋内 pH の低下と心筋収縮力の低下は相関し (図3), アシドーシスの進展は心機能, 収縮力と同時に左室拡張終期圧の上昇, 等容拡張期時定数の延長など拡張能を低下させる<sup>5)</sup>。アシドーシスは細胞内への  $\text{Ca}^{++}$  流入を阻害, 筋小胞体での  $\text{Ca}^{++}$  再摂取-放出を阻害, そして細胞膜機能障害の結果細胞内  $\text{Na}^+$  の貯留は  $\text{Ca}^{++}$  を貯留して細胞内イオン化  $\text{Ca}^{++}$  上昇による細胞内機能障害を生ずる。アシドーシスの補正は心機能を回復させる可能性がある。好氣的状況では  $\text{NaHCO}_3$  投与により心機能は亢進する。低酸素下では緩徐投与 (100 ml/min) では明確な心機能の亢進は認められない。 $\text{NaHCO}_3$  の急速投与は高浸透圧, 高 Na 血症,  $\text{CO}_2$  産生による細胞内アシドーシス, 酸素解離曲線の移動による酸素運搬障害などの問題が多いが, 緩徐投与と同量を低酸素下に数十秒で急速投与を行うと, 一過性に心機能は低下した後亢進する。一過性に心機能が亢進する原因は浸透圧の上昇による循環血液量の増加ではなく, 心筋グルコース摂取量が上昇した例では心筋収縮力が保持されたことなどから, アシドーシスの改善により解糖系が促進されて心筋収縮力が亢進した可能性が示唆される<sup>6)</sup>。

低酸素下心機能に影響する因子として特に糖質及び代謝性アシドーシスについて述べた。低酸素下心機能は ATP 産生低下が大きな因子であることから, グルコース投与そして解糖系促進により ATP の産生が心機能を保護する上で重要であり, GIK 療法はより有効な方法と考えられる。しかし, 嫌氣的解糖での ATP 産生には限度があり, 乳酸値, 無機リンの上昇が心機能を障害する可能

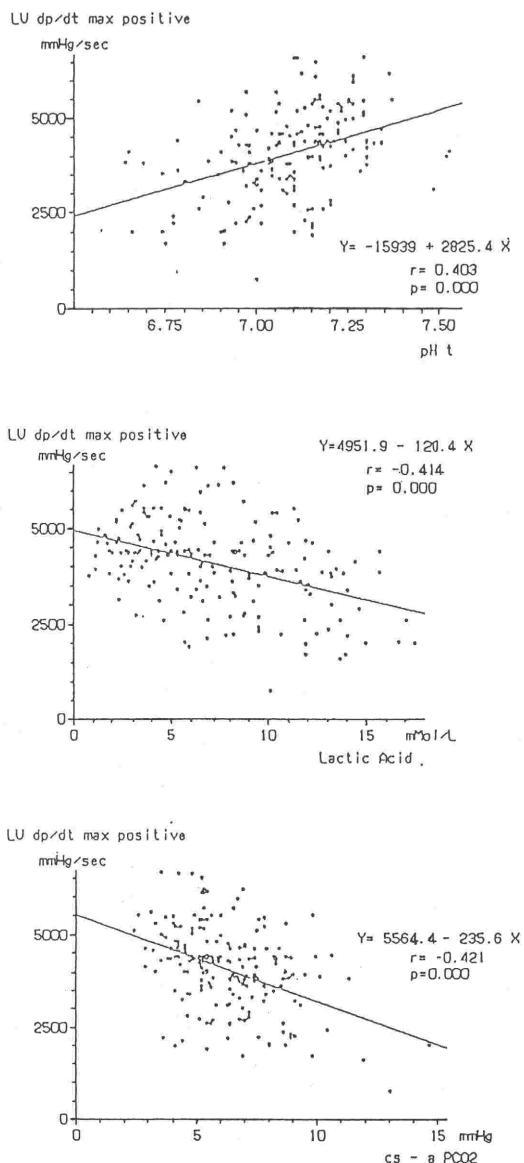


図3 最大左室内圧一時微分係数との関係。(文献5より引用)

pHt: 心筋内 pH, Lactic Acid: 動脈血乳酸血,  
cs-a  $\text{PCO}_2$ : 冠静脈血-動脈血  $\text{PCO}_2$  較差

無酸素状態の摘出心筋にグルコースを負荷すると活動電位が維持される。グルコースから産生される ATP は細胞膜機能の保持, あるいは細胞内機能保持に有効とされ, グリコーゲンから産生される ATP はミトコンドリアなどに利用されるなど, ATP の存在する部位により利用形態が異なるとする意見も有り, ATP が存在していても心

性も否定出来ないことから, GIK 療法がどの程度有効かについては今後検討すべきである.

## 文 献

- 1) Lefkowitz, R. J., Hoffman, B. B., Taylor, P.: Neurohumoral transmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. Goodman Gilman, A., Rall, T. W., Nies, A. S., et al. ed: The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. pergamon press, London, p. 101-113, 1990.
- 2) Guz, A., Kurland, G. S., Freedberg, A. S.: Relation of coronary flow to oxygen supply. Am J Physiol 199:179-182, 1960.
- 3) 神山有史, 井上万哉也, 土井敏彦・他: 低酸素吸入時の心機能—1. 血糖値の影響—麻醉 42: 713-720, 1993.
- 4) 森 啓一, 神山有史, 斎藤隆雄: 低酸素血症時糖質投与の心機能及び心筋代謝に及ぼす影響. 麻醉 40: S515, 1991.
- 5) 神山有史, 井上万哉也, 土井敏彦・他: 低酸素吸入時の心機能—2. 心筋内 pH の影響—麻醉 42: 1025-1033, 1993.
- 6) 井上万哉也, 神山有史: 低酸素性代謝性アシドーシスへの  $\text{NaHCO}_3$  急速投与の心機能への影響. 麻醉掲載予定.