

特集

イヌの開心術における triiodothyronine 投与の
心筋代謝に及ぼす影響

～投与方法・量の検討～

村井則之*, 片山 康*, 山田崇之*, 今関隆雄*
 入江嘉仁*, 長澤城幸*, 佐野英基*, 木山 宏*
 垣 伸明*, 佐藤康広*, 秦 一 剋*

要 旨

triiodothyronine(T3)を投与し心筋代謝を検討した。イヌにて、60分間の心停止を行った。T1群(n=8)は大動脈遮断直後、T3:0.1 μ g/kg/minを経静脈に投与し、T2群(n=3)は遮断直後の投与に加え7日前よりT3:150 μ g/dayを経口投与し非投与群(n=7)と検討した。T1群で頻脈はなく心拍出量が高い傾向を示した。T1群では再灌流後、酸素、乳酸およびブドウ糖摂取量は増大した。脂肪酸摂取量は全群で低下した。乳酸/ピルビン酸比よりT3作用は心筋に特異的で、代謝効率はT1群で良好だった。T2群で微細構造障害がみられ、過量投与は有害だった。

緒 言

人工心肺を用いての開心術後、血中甲状腺ホルモン濃度が低下することは知られている¹⁻⁷⁾。その低下の原因としては多数の因子¹⁻⁵⁾が考えられ、証明されている。臨床的に確かめてみると、開心術後血中 triiodothyronine (T3) は確かに減少していた(図1)。

近年、Novitzky⁸⁾らによって甲状腺ホルモンの補充による血行動態の良好な改善が報告され、開心術後の血行動態の改善に甲状腺ホルモンが有効である可能性が示唆された。また、血中甲状腺ホルモン濃度の低下については心筋組織の間質浮腫

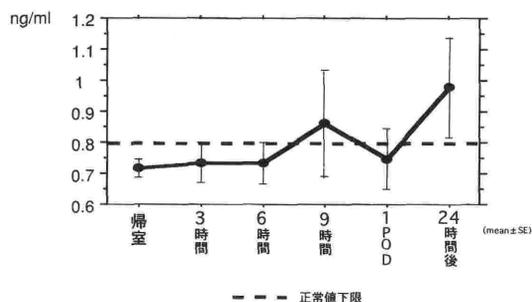


図1 T3の経過

や心筋線維萎縮を起こし⁹⁾、心内膜下層を虚血にし、血行動態を不安定にすることも報告されている。

開心術後、甲状腺ホルモンを補充すると、心筋の収縮力や拡張力を高め血行動態を改善する^{8,10)}ことは報告されているが、甲状腺ホルモンの投与が心筋の収縮力を高め血行動態を改善するかの機序は明確にされていない。そこで、今回、心筋代謝の面から甲状腺ホルモンの作用を実験的に検討した。

方 法

1. 実験モデル

体重(平均20.6 \pm 3.8 kg)の雑種イヌを用い、大動脈遮断直後より triiodothyronine (T3) 0.1 μ g/kg/minを経静脈的に投与したT1群(n=8)、実験に先立ち7日間T3を150 μ g経口投与したのち大動脈遮断直後より0.1 μ g/kg/minを経静脈的に

*獨協医科大学越谷病院心臓血管外科

投与した T2 群 (n=3) と非投与群 (n=7) の 3 群に分け比較検討した。ペントバルビタール 30 mg/kg にて静脈麻酔後、スキサメトニウム 20 mg/kg にて筋弛緩を得たのち、気管内挿管し Harvard Apparatus Dual Phase Control Respirator を用いて調節呼吸を行った。左大腿動脈並びに左心房に圧測定用カテーテルを留置した。心拍出量の測定には Transonic System 社の 2-channel Ultra Sonic Blood Flow Meter を用い、測定用 Flow Meter を上行大動脈に装着した。ヘパリン 3 mg/kg を全身投与したのち、冠状静脈洞よりバルーン付きカニューレを冠状静脈に挿入し、循環動態の測定と採血に供した。その後体外循環を開始し、高カリウム性晶質溶液の心筋保護液による 60 分間の心停止を行った。心筋保護液の投与は常温・順行性・30 分毎の間歇投与で、投与量は初回は 15 ml/kg、30 分後は 7.5 ml/kg とした。T1 群と T2 群は大動脈遮断直後より T3 を 0.1 μ g/kg/hr の速度で経静脈的に投与した。

人工心肺用装置は Pemco 社 Model 5745 を用い、人工肺は Sorin 社 Monolith を使用した。

血液ガス分析はラジオメータ社 ABL 50 で行い、血中 T3 濃度の測定はダイナボット社製の T3・リヤビーズを試薬とし RIA 固相法にて行った。

2. 測定項目および方法

体外循環開始前、遮断解除の 10 分、30 分、60 分および 120 分後に左房圧、心拍出量、心拍数および動脈圧を測定した。血中 T3 濃度を動脈血より、血液ガス、血算、血糖、乳酸、ピルビン酸および遊離脂肪酸を冠静脈と大腿動脈から採血し、測定した。一回心拍出量、動脈血酸素含量および冠状静脈血酸素含量は以下の式に従ってそれぞれの測定値をもとに算出した。一回心拍出量 = 心拍出量 / 心拍数、動脈血酸素含量 (CaO₂) = 1.34 × 血中ヘモグロビン量 (g/dl) × 動脈血酸素飽和度 (%) × 0.01 + 0.003 × 動脈血酸素分圧 (mmHg)、冠状静脈血酸素含量 (CcsO₂) = 1.34 × 血中ヘモグロビン量 (g/dl) × 冠状静脈血酸素飽和度 (%) × 0.01 + 0.003 × 冠状静脈血酸素分圧 (mmHg)。冠状静脈に留置したバルーン付きカニューレのバルーンを膨張することにより、冠状静脈血流量を測定した。

血行動態の指標として心拍数と一回心拍出量を、また心筋代謝の指標として採血した結果より以下

の各パラメーターを算出し、検討した。

動脈血中乳酸/ピルビン酸比 = 動脈血中乳酸濃度 (mg/dl) / 動脈血中ピルビン酸濃度 (mg/dl)、冠状静脈血中乳酸/ピルビン酸比 = 冠状静脈血中乳酸濃度 (mg/dl) / 冠状静脈血中ピルビン酸濃度 (mg/dl)、心筋酸素摂取量 = (動脈血酸素含量 - 冠状静脈血酸素含量) × 冠状静脈血流量 / 心筋重量 (g)、心筋乳酸摂取量 = (動脈血中乳酸濃度 (mg/dl) - 冠状静脈血中乳酸濃度 (mg/dl)) × 冠状静脈血流量 / 心筋重量 (g)、心筋ブドウ糖摂取量 = (動脈血中ブドウ糖濃度 (mg/dl) - 冠状静脈血中ブドウ糖濃度 (mg/dl)) × 冠状静脈血流量 / 心筋重量 (g)、心筋遊離脂肪酸摂取量 = (動脈血中遊離脂肪酸濃度 (mEq/l) - 冠状静脈血中遊離脂肪酸濃度 (mEq/l)) × 冠状静脈血流量 / 心筋重量 (g)

T2 群と非投与群については虚血前と再灌流 120 分後に左室心筋標本を心尖部より採取し、電顕標本を作成した。

結 果

遮断解除後 10 分・30 分・60 分・120 分と経過時間別に検討すると統計学的に有意差はないが、一回心拍出量は全ての時間で T1 群が非投与群に比較して高い傾向にあり、時間経過による改善も T1 群が良い傾向にあった。心拍数は両群間に有意な差は認めなかったが、T1 群は非投与群に比べて低い傾向にあった (図 2)。心筋酸素、乳酸とブドウ糖摂取量は全ての時間で T1 群が非投与群に比べて高値であったが、心筋遊離脂肪酸摂取量には両群間に差はみられなかった (表 1)。

代謝の指標として乳酸/ピルビン酸比については、全身の代謝の指標となる動脈血中乳酸/ピルビン酸比は非投与群では動脈血酸素含量と非常によく負の相関を示す ($Y = -1.65X + 41.77$; $r^2 = 0.674$) が、T1 群では全く相関関係がみられなかった (図 3)。

心筋の代謝の指標と考えられる冠静脈血中乳酸/ピルビン酸比は T1 群 ($Y = -1.10 + 25.74X$; $r^2 = 0.451$) および非投与群 ($Y = -1.08X + 29.38$; $r^2 = 0.439$) 共に動脈血酸素含量と良く負に相関し、酸素含量の増加に伴い好氣的代謝が活性化していた。また、動脈血酸素含量に対する好氣的代謝の効率は T1 群が非投与群に比較して良かった

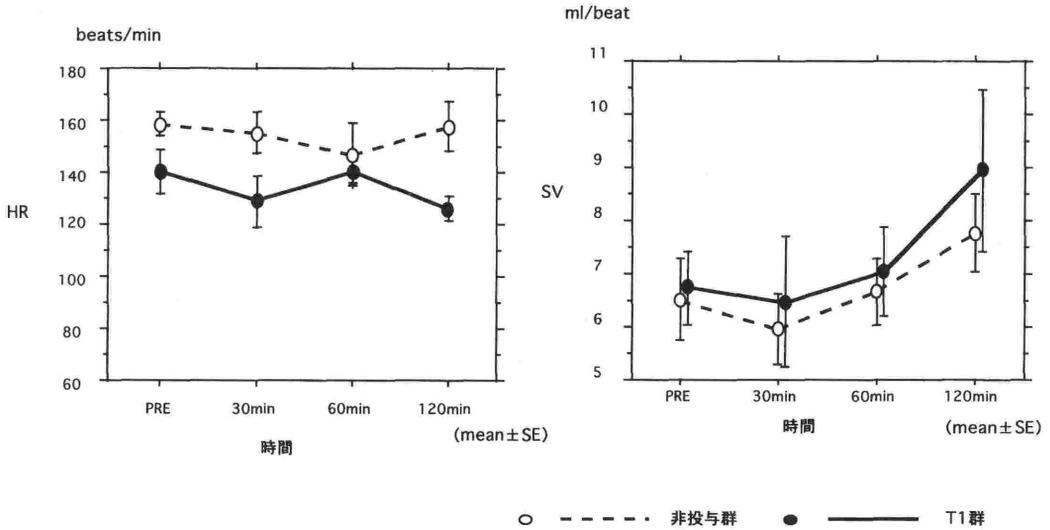


図2 心拍数と一回心拍出量

表1 myocardial substrate uptake

	PRE	10 min	30 min	60 min	120 min
O2 consumption (C)	2.46±0.28 ml/min/g	1.31±0.28	1.05±0.24	0.96±0.19	1.10±0.17
(T1)	2.67±0.63	3.69±0.62*	4.29±0.87*	4.30±0.99*	3.80±1.05
(T2)	2.67±0.49	1.09±0.36	2.29±0.95	2.79±0.53	2.06±0.53
lactate uptake (C)	1.88±0.38 ml/min/g×10 ⁻²	0.27±0.18	1.59±0.62	1.00±0.58	2.57±0.76
(T1)	2.02±0.64	3.78±0.86*	4.78±1.19*	6.53±1.10*	5.91±1.25*
(T2)	1.31±1.41	1.30±1.29	2.03±2.15	1.52±1.18	0.28±1.33
glucose uptake (C)	0.98±0.41 ml/min/g×10 ⁻²	0.03±0.03	0.88±0.42	0.63±0.22	1.11±0.44
(T1)	1.11±0.44	3.04±1.15*	2.82±0.65*	3.95±1.12*	4.05±0.98*
(T2)	-0.76±0.57	0.73±0.59	-1.17±0.83	-1.27±0.45	-1.18±1.07
FFA uptake (C)	1.89±0.56 ml/min/g×10 ⁻⁵	0.45±0.23	0.39±0.14	0.14±0.08	0.29±0.16
(T1)	1.11±0.91	1.29±0.67	1.47±1.20	1.59±1.17	1.17±0.86
(T2)	5.33±2.40	0.33±0.33	0.00±0	0.33±0.33	0.00±0

(mean±S.E.)

FFA=free fatty acids C=control, T1=T1 group, T2=T2 group

*T1 v.s. control p<0.05

(図4).

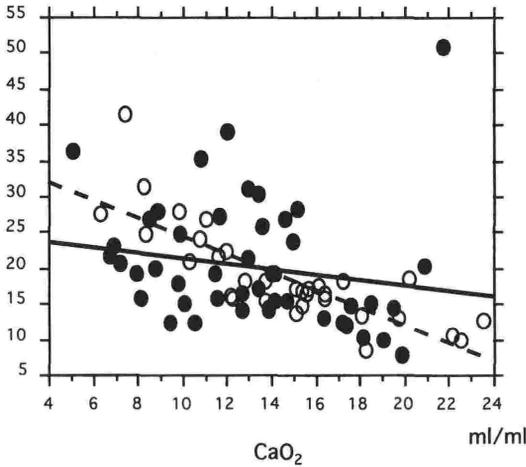
T2群と非投与群の電顕標本を比較検討すると、T2群では虚血前より心筋繊維の錯綜やミトコンドリアの大きさの不整がみられ、また、再灌流120分後ではT2群でより障害が進行し、心筋は断裂し、ミトコンドリアには変成もみられた(図5, 6).

考 察

人工心肺を用いた開心術後に血中甲状腺ホルモ

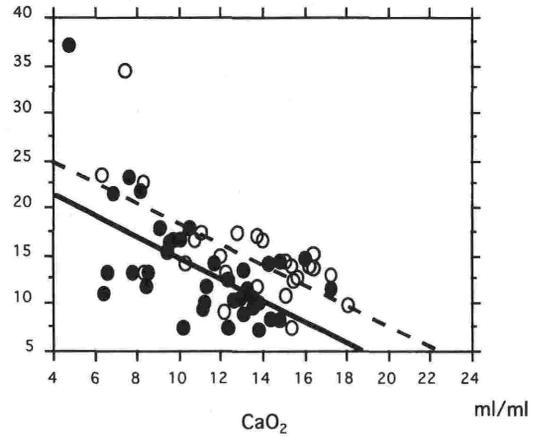
ン濃度は低下¹⁻⁷⁾する、特に、低心拍出量症候群の症例では低下する⁹⁾と報告されている。甲状腺ホルモン濃度の低下はiodothyronine5'-deiodinaseの活性の低下²⁾, thyrotropin releasing hormone (TRH) に対しての thyroid stimulatig hormone (TSH) の反応の低下^{2,4,5)}, グルココルチコイドや低栄養²⁾, 低体温⁵⁾, ドパミンが関与しての下垂体からの TSH の分泌の低下¹¹⁾, など、多数の因子が複合的に関与していると思われる。

甲状腺ホルモン濃度の低下は、蛋白代謝を低下



○ - - - 非投与群 $r=0.810$
 $P<0.0001$
 ● ——— T1群 $r=0.180$
 $P=0.2362$

図3 動脈血の乳酸/ピルビン酸比



○ - - - 非投与群 $r=0.663$
 $P=0.0002$
 ● ——— T1群 $r=0.591$
 $P=0.0001$

図4 冠静脈の乳酸/ピルビン酸比



遮断前 ×10000



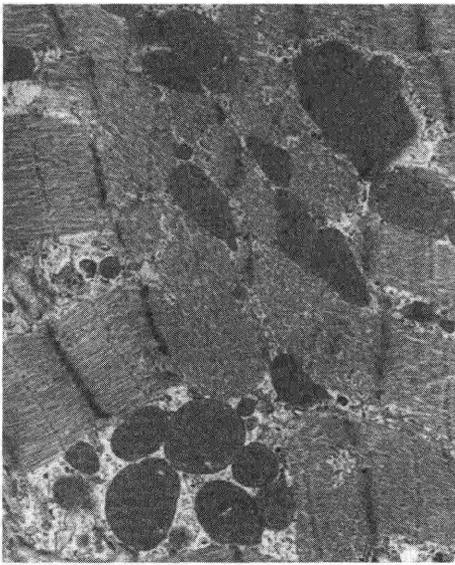
遮断解除120分後 ×5000

図5 非投与群の電顕標本

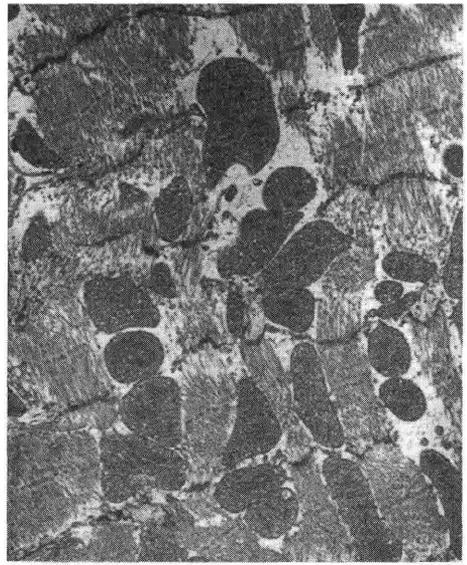
遮断前のミトコンドリアには大きさの不整は見られず、心筋線維に変化も見られない。遮断後も変化は軽度である。

させ、心筋組織の間質浮腫や心筋線維萎縮をもたらし⁹⁾、オキシヘモグロビンの解離曲線を左に移

動し、組織への酸素供給を減少し、心内膜下虚血を来す¹²⁾など不都合な結果をもたらす可能性があ



遮断前



遮断解除120分後 ×10000

図6 T2群の電顕標本

遮断前よりミトコンドリアの大きさに不整が見られ、心筋線維に錯綜も見られる。遮断後にはミトコンドリアの変成と心筋線維の断裂も見られる。

る。事実、甲状腺機能低下症での心筋梗塞は、甲状腺機能が正常な対照群に比較して、心筋局所の血流が減り、膨張したミトコンドリアが出現し、その数も減るなどして梗塞範囲増加、血行動態悪化および不整脈増加等など、重篤であると¹³⁾が報告されている。

一方、甲状腺剤の投与は冠動脈の攣縮を誘発し狭心症を起こしやすくし^{14,15)}、心筋酸素消費量が亢進^{15,16)}するといわれている。

近年、開心術後血中甲状腺ホルモン濃度が低下した時に、甲状腺ホルモンを補充することによって血行動態が改善することが報告され^{8,9,17,18)}、開心術後管理において甲状腺ホルモンが有用である可能性が大きくなった。

血行動態改善に対する甲状腺ホルモンの作用は、心筋の微細構造を保持し、拡張能を改善し、 dp/dt を向上させて心筋の収縮性を改善させ^{10,19~21)}、 β 刺激薬への反応性を良好にする²²⁾と報告されている。今回の検討においても甲状腺ホルモンの副作用と考えられる頻脈は認められず、一回心拍量もT1群が非投与群と比較した場合良い傾向を示していた。甲状腺ホルモンそのものの心筋収縮力増大作用は拡張型心筋症²²⁾や心筋梗

塞後にも有効²⁰⁾との報告もあり強力であることが予想される。しかし、甲状腺ホルモンの補充により心筋代謝がどのように変化するかについての十分な検討はなされていない。

実験結果より、甲状腺ホルモンが虚血後の心臓に対してブドウ糖と乳酸の摂取量を高め、代謝効率を高めている可能性が示唆され、心筋収縮力増大作用の向上に関係があると思われた。

脂肪の代謝については、開心術直後などの状況では脂肪は利用されにくいとされており²³⁾、今回の研究においても開心術後急性期は遊離脂肪酸の利用は低下しており、T3の投与は遊離脂肪酸利用を向上させる作用は無いと考えられた。

甲状腺ホルモンの投与量および投与方法はNovitzky⁸⁾らが臨床で使用した投与量ならびに投与方法を参考にし、上行大動脈遮断時より $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ を経静脈的に投与した。甲状腺機能亢進症症例に対しての心機能を検討した内藤によると甲状腺機能亢進が軽度な群では心機能は亢進しているが重症な群では逆に低下しており、血中T4・T3濃度と心機能はベル型の曲線関係を示している²⁴⁾と報告している。甲状腺ホルモンの補充量については今後も検討の必要性があると考えら

れた。また、左心機能障害がある心筋に対して、心筋保護液による心停止前に triiodo-L-thyronine を投与すると β 刺激剤に対する反応性が高まるとの報告もある²⁵⁾が、今回の研究における術前の T3 過量投与は心筋代謝においても改善は認められず、必要以上の T3 投与は心筋障害を起こすことが確かめられ投与時期についてもさらに検討する必要がある。

ブタを用いた30分間の常温での心筋保護液での心停止の実験では、大動脈遮断直後と遮断解除60分後に T3 を0.1 mg/kg 静注すると、ミトコンドリアなどの超微細構造の保持に有用との報告があり¹⁰⁾、超微細構造の保持が心臓の代謝向上に関与しているとも考えられた。しかし、一方、ラットを用いサイロキシンを 2 mg/kg・4 日間あるいは 25 mg/kg・9 日間腹腔内注射する大量投与の実験では超微細構造の保持に有害^{26,27)}との報告もあり、超微細構造保持の面からも術前の過量投与は有害であり、あくまで低下時の補充投与が有効であると思われる。血中甲状腺ホルモン濃度を一定に保つことは難しく、随時、甲状腺ホルモン濃度の定量が可能で、必要に応じて低下量を補い常に正常値に出来れば理想的と思われた。

動脈血中乳酸/ピルビン酸比と冠状静脈血中乳酸/ピルビン酸比からみた甲状腺ホルモンの代謝効率の改善作用は全身に比較して心臓に有意に高く、開心術後の甲状腺ホルモンの有用性は心臓に対して特異性がある可能性が示唆された。また、甲状腺ホルモンは酸素消費量を亢進するといわれているが、図4からも明かなように開心術後においては、動脈血酸素含量からみた心筋の好氣的代謝の効率は非投与群より、T1 群の方が良好であり、好氣的代謝の改善に有効に酸素が使われていた。

結 論

体外循環を使用し、60分間の心筋保護液による心停止を行うことにより、開心術後状態のモデルを作成し、術中 T3 投与群 (T1 群)、術前 T3 過量投与+術中 T3 投与群 (T2) と非投与群における心筋代謝を中心に検討した。

- 1) 開心術後、非投与群と比べ T1 群において SV の改善傾向がみられた。
- 2) 開心術後、T1 群においては心筋酸素摂取

量、心筋ブドウ糖摂取量および心筋乳酸摂取量に有意な増加がみられたが、心筋遊離脂肪酸摂取量は全群で低下していた。

3) 開心術後、L/P 比からみた甲状腺ホルモンの好氣的代謝に対する有効性は全身に比べ心臓で高く、CaO₂ に対する好氣的代謝効率率は T1 群が非投与群より良好であった。

4) 術前よりの T3 過量投与により心筋微細構造上障害をもたらされ、心筋代謝の改善も認められなかった。

文 献

- 1) 武井 裕, 日置正文, 家所良夫ら: 開心術における甲状腺ホルモンと循環動態. 日心外会誌 20: 1241-1242, 1991
- 2) 小林 薫, 松田成人, 石黒真吾ら: 開心術における血中甲状腺ホルモンと TSH 濃度変動. 日本臨生理学会雑誌 19: 469-476, 1989
- 3) 青柳成明, 島田昇二郎, 小須賀喜六ら: 体外循環に対する甲状腺. 臨床胸部外科 8: 39-43, 1988
- 4) 小玉 仁: 開心術後における視床下部-下垂体-甲状腺機能-特に TRH 試験による検討. 日胸外会誌 39: 1139-1146, 1991
- 5) Bremner WF, Taylor KM, Baird S, et al: Hypothalamopituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 75: 392-399, 1978
- 6) Pachen U, Muller MJ, Darup J, et al: Alteration in thyroid hormone concentration during and after coronary bypass operation. Ann Endocrinol 44: 239-242, 1983
- 7) Robuschi G, Medici D, Fesani F: Cardiopulmonary bypass: "a low T4 and T3 syndrome" with blunted thyrotropin (TSH) response to thyrotropin-release hormone (TRH). Horm Res 23: 151-158, 1986
- 8) Novitzky D, Cooper DKC, Barton CI: Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 98: 972-978, 1989
- 9) 中尾守次, 岩橋和彦, 樋上哲哉ら: 三尖弁閉鎖不全症を合併した僧帽弁膜症の検討-甲状腺ホルモンと肝機能の観点から-. 日心外会誌 15: 377-378, 1986
- 10) Dyke CM, Ding M, Abd-Elfattah AS, et al: Effect of triiodothyronine supplementation after myocardial ischemia. Ann Thorac Surg 56: 215-222, 1993
- 11) Massara F, Camanni F, Vergano V, et al: Inhibition of thyropin and prolactin secretion by dopamine in man. J Endocrinol Invest 1: 25-30, 1978
- 12) 大柳光正, 岩崎忠昭: 冠硬化・冠不全. 現代医療 18: 2114-2119, 1980
- 13) Karlsberg RP, Friscia DA, Aronow WS, et al: Deleterious influence of hypothyroidism on evolving myocardial infarction in conscious dogs. J Clin Invest 67: 1024-34, 1981
- 14) 日浅芳一, 石田敏敏, 原田道則ら: 甲状腺剤投与により冠動脈攣縮が原因の心筋梗塞を併発した僧帽弁置換症例. 心臓 18: 1211-1217, 1986
- 15) Kotler MN, Michaelides KM, Bouchard RJ, et al: Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis. Arch

- Intern Med 132 : 723-728, 1973
- 16) 野中秀郎 : 心筋梗塞. 現代治療 18 : 2120-2125, 1986
 - 17) Novitzky D, Human PA, Cooper DKC : Inotropic effect of triiodothyronine (T3) following myocardial ischemia and cardiopulmonary bypass :-an experimental study in pigs-. Ann Thorac Surg 45 : 50-55, 1988
 - 18) Novitzky D, Human PA, Cooper DKC : Effect of triiodothyronine (T3) on myocardial high energy phosphates and lactate following ischemia during cardiopulmonary bypass -an experimental study in baboons. J Thorac Cardiovasc Surg 96 : 600-607, 1988
 - 19) Holland II FW, Brown PS Jr, Clark RE : Acute severe postischemic myocardial depression reversed by triiodothyronine. Ann Thorac Surg 54 : 301-305, 1992
 - 20) Gay RG, Graham S, Aguirre M, et al : Effects of 10-to12-day treatment with L-thyroxine in rats with myocardial infarction. Am J Physiol 255 : 801-806, 1988
 - 21) Morkin E, Pennock GD, Raya TE, et al : Studies on the use of thyroid hormone and a thyroid hormone analogue in the treatment of congestive heart Failure. Ann Thorac Surg 56 : 54-60, 1993
 - 22) Walker JD, Crawford FA, Kato S : The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and β -adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 108 : 672-679, 1994
 - 23) Opie LH : 心筋代謝, HBJ 出版局, 東京, pp.112-129, 1993
 - 24) 内藤毅嗣 : 甲状腺機能異常者の心機能及びその CoenzymeQ10の効果. 日内分泌会誌 62 : 619-630, 1986
 - 25) Walker JD, Crawford FAFG : 3,5,3' Triiodo-L-thyronine pretreatment with cardioplegic arrest and chronic left ventricular dysfunction. Ann Thorac Surg 60 : 292-299, 1995
 - 26) 瀧島輝雄, 後藤 忠 : サイロキシン投与によるラット心筋の微細構造的変化 : 定量的研究. 埼玉医科大学雑誌 9 : 227-233, 1982
 - 27) 甲谷憲治 : L-thyroxine 投与によるラット心筋の超微形態像の年齢差. 日本老人医学会雑誌 28 : 24-28, 1991

Effect of Thyroid Hormone on the Myocardial Metabolism Following Open-heart Surgery in Mongrel Dogs

Noriyuki Murai*, Yasushi Katayama*, Takashi Yamada*, Takao Imazeki*, Yoshihito Irie*,
Shiroyuki Nagasawa*, Eiki Sano*, Hiroshi Kiyama*, Nobuaki Kaki*, Yasuhiro Satou*, Ikkoku Hata*

*Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Dokkyo University Koshigaya Hospital,
Saitama, Japan

The effect of triiodothyronine (T3) on the myocardial metabolism was studied in mongrel dogs with 60 min of normothermic crystalloid cardioplegic arrest. Animals were divided into three groups : control (n=7), group T1 (n=8) which received T3 (0.1 μ g/kg/min) intravenously after aortic cross-clamping, and group T2 (n=3) which received oral T3 (150 μ g/day) preoperatively for 7 days and intravenous T3 (0.1 μ g/kg/min) after aortic cross-clamping. Myocardial oxygen, lactate, glucose and free fatty acid uptake, arterial lactate/pyruvate ratio and coronary sicut lactate/pyruvate ratio were measured before, immediately after and, 30, 60, and 120 min following the release of aortic cross-clamping. T1 increased myocardial oxygen, lactate and glucose uptake. Con-

rol group and T2 group showed no change in myocardial uptake of oxygen, lactate and glucose. No difference was observed in the myocardial uptake of free fatty acid in three groups. Reviewing the changes in the arterial lactate/pyruvate ratio and coronary sicut lactate/pyruvate ratio to oxygen consumption, it is clearly shown that the metabolic improvement by T3 is specific to the myocardium and more efficient in the T1 group. Microarchitecture of T2 group was injured. Our results showed that T3 administration makes myocardial metabolism more hyperactive, and increases substrate uptake. Excessive doses of T3 might be harmful for microarchitecture and myocardial metabolism.

Key words : Open heart surgery, Myocardial oxygen consumption, Lactate/pyruvate ratio, Triiodothyronine, Mongrel dogs

(Circ Cont 19 : 13~19, 1998)