

甲状腺ホルモン+Coenzyme Q10投与の 心筋代謝に及ぼす影響

村井 則之*, 片山 康*, 今関 隆雄*, 山田 崇之*
権 重好*, 吉田 浩紹*, 秦 一 剋*
佐藤 康広*, 垣 伸明*, 木山 宏*
長澤 城幸*, 佐野 英基*, 入江 嘉仁*

要 旨

Triiodothyronine (T3) を開心術直後に投与することが、心筋の代謝を活性化させることは報告したが¹⁾、T3の心毒性がどの程度の高濃度で発現するかは不明である。T3は心毒性発現濃度より、低濃度で心筋代謝活性の効率を上げることが望ましい。本研究は、開心術後モデルを用い心筋代謝に対してT3+Coenzyme Q10 (CoQ 10) がどのような影響を及ぼすかについて検討した。雑種イヌを用い、60分間の心筋保護液による心停止を行い開心術後状態のモデルを作成した。TC群 (n=10) は大動脈遮断よりCoQ 10: 5mg/kgを、そして大動脈遮断直後よりT3: 0.1 μg/kg/minを経静脈的に投与し、T3のみを投与したT群 (n=8) と何も投与しなかった対照C群 (n=10) とで以下の項目について血中T3濃度との関係を比較検討した。冠状静脈血流量、心筋酸素摂取量、心筋乳酸摂取量、心筋ブドウ糖摂取量、心筋遊離脂肪酸摂取量。その結果TC群では低濃度の血中T3にて冠状静脈血流量・心筋酸素摂取量・心筋乳酸摂取量・心筋ブドウ糖摂取量がピークとなりT3濃度からみた代謝効率は向上していた。また、T群には見られなかった心筋遊離脂肪酸摂取の向上も血中T3濃度に相関して見られた。以上の結果からCoQ 10はT3の心筋代謝活性の効率を上げると考えられた。

キーワード：開心術、心筋基質摂取量、Triiodothyronine, Coenzyme Q 10, 雑種イヌ

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、その低下の原因も多数の因子²⁻⁶⁾が考えられ、証明されている。著者らは、甲状腺ホルモン特に triiodothyronine (T3) の投与が、心筋代謝を活性化することを報告した¹⁾。

しかし、高濃度のT3には心毒性があるとの報告もあり^{7,8)}、どの程度の使用により有害な作用を発現するかは不明である。T3は可能な限り、低濃度で有効な効果があることが理想的である。重症甲状腺機能亢進症ではCoenzyme Q 10 (CoQ 10) は低下しており、血中の甲状腺ホルモン濃度と血中CoQ 10濃度は逆相関しているとの報告もある⁹⁾。また、虚血心筋や開心術においてCoQ10を投与すると微細心筋構造を保持し¹⁰⁾、血行動態も改善¹¹⁾するとも報告されている。そこで、今回、心筋代謝の面からT3にCoQ 10を併用しその作用を実験的に検討してみた。

方 法

1. 実験モデル

雑種イヌを用い、TC群 (n=10) は大動脈遮断前よりCoQ10: 5mg/kgを、そして遮断直後よりT3: 0.1 μg/kg/minを経静脈的に投与した。T3: 0.1 μg/kg/minを経静脈的に投与したのみのT群

*獨協医科大学越谷病院心臓血管外科

(n=8) と何も投与しなかった対照群：C 群 (n=10) とで比較検討した。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。左大腿動脈に圧測定用カテーテルを留置し採血に際して利用した。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カニューレを冠状静脈に挿入した。循環動態の測定と採血をしたのち、体外循環を開始し、高カリウム性品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。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。

血液ガスの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ポット社製の 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・遮断解除後 10 分・30 分・60 分・120 分に血中 T3 濃度を大腿動脈より、血液ガス・血算・血糖・乳酸・遊離脂肪酸を冠静脈・大腿動脈より採血測定した。また、動脈血酸素含量・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計算した。動脈血酸素含量 = 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)。また、冠状静脈に留置したバルーン付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。

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。

心筋冠状静脈血流量 = 1 分間の冠状静脈血流量 (ml/min) / 心筋重量 (g), 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)

結 果

遮断解除後の冠血流量と動脈血中 T3 濃度 (A-T3) の関係を調べると T 群で A-T3 に相関 (r=0.669) して有意に冠血流量が増加したが, TC 群では A-T3 が 25 ng/ml 以下で相関 (r=0.410) を認め, A-T3 に対する効率は T 群より優れていた。C 群では相関関係は認められなかった (図 1)。同様に心筋の酸素酸素摂取量では T 群では相関を (r=0.603) 認め, TC 群では A-T3 が 25 ng/ml 以下で相関 (r=0.479) を認め, A-T3 に対する効率は T 群より優れていた。C 群では相関関係は認められなかった (図 2)。心筋乳酸摂取量は T 群では相関を (r=0.531) 認め, TC 群では A-T3 が 25 ng/ml 以下で相関 (r=0.411) を認められ, A-T3 に対する効率は T 群より優れていた。C 群では相関関係は認められなかった (図 3)。心筋ブドウ糖摂取量は T 群では相関を (r=0.598) 認め, TC 群では A-T3 が 15 ng/ml 以下で相関 (r=0.593) を認め, A-T3 に対する効率は T 群より優れていた。C 群では相関関係は認められなかった (図 4)。心筋脂肪摂取量においては T 群・C

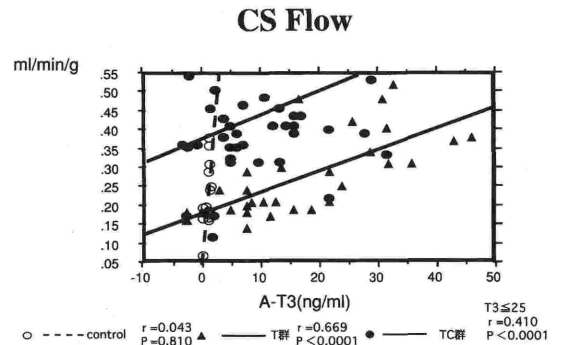


図 1 A-T3 に対する冠血流量
T 群で A-T3 に相関 (r=0.669) して有意に冠血流量が増加したが, TC 群では A-T3 が 25 ng/ml 以下で相関 (r=0.410) を認め, A-T3 に対する効率は T 群より優れていた。C 群では相関関係は認められなかった。A-T3 : 動脈血中 triiodothyronine 濃度

O2 uptake

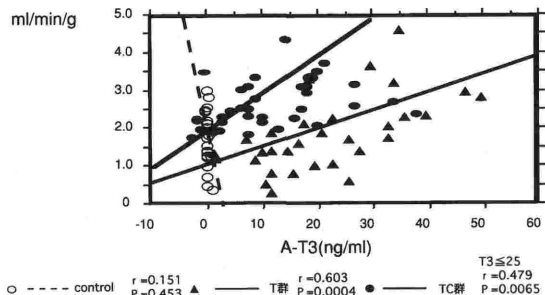


図2 A-T3に対する心筋酸素摂取量
 T群では相関($r=0.603$)を認め、TC群ではA-T3が ≤ 25 ng/ml以下で相関($r=0.479$)を認め、A-T3に対する効率はT群より優れていた。C群では相関関係は認められなかった。

Glucose uptake

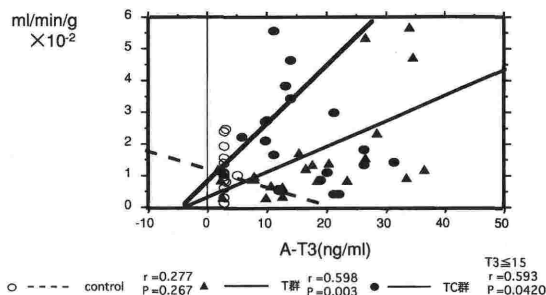


図4 A-T3に対する心筋ブドウ糖摂取量
 T群では相関($r=0.598$)を認め、TC群ではA-T3が ≤ 15 ng/ml以下で相関($r=0.593$)を認め、A-T3に対する効率はT群より優れていた。

Lactate uptake

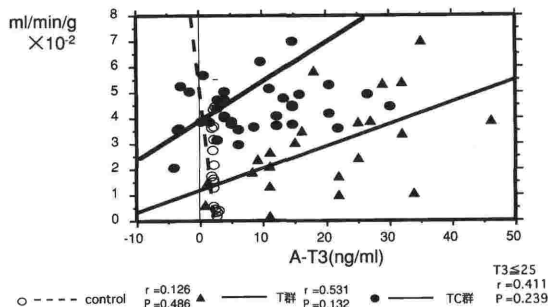


図3 A-T3に対する心筋乳酸摂取量
 T群では相関($r=0.531$)を認め、TC群ではA-T3が ≤ 25 ng/ml以下で相関($r=0.411$)を認め、A-T3に対する効率はT群より優れていた。

FFA uptake

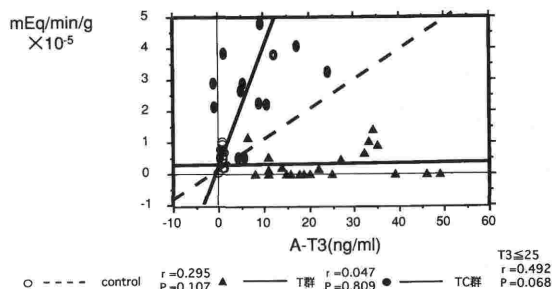


図5 A-T3に対する心筋遊離脂肪摂取量
 T群・C群ともにA-T3とは相関はみられなかったがTC群ではA-T3が ≤ 25 ng/ml以下で相関($r=0.492$)を認めた。

群ともにA-T3とは相関はみられなかったがTC群ではA-T3が ≤ 25 ng/ml以下で相関($r=0.492$)を認めた(図5)。

考 察

開心術後、A-T3は減少し^{2~5)}、T3の投与が血行動態を改善する¹²⁾とされているが、その機序として我々はT3が虚血後の心筋に対して濃度依存的に冠血流量を増加させブドウ糖・乳酸の摂取量を高め、代謝を改善していることを証明した¹⁾。しかし、T3には心筋酸素消費量が亢進するなどの心毒性があり^{7,8)}、その作用が持続投与時どの程度投与した時に発現するかは、不明である。

CoQ 10は心臓や肝臓の細胞のミトコンドリアに多く含まれ、酸化リン酸化に共役する電子伝達系の重要な構成要素としてATPを産生する代謝系には不可欠な物質と考えられるが、重症甲状腺機能亢進症ではCoQ 10は低下しており、血中の甲状腺ホルモン濃度と血中CoQ 10濃度は逆相関しているとされている⁹⁾。また、CoQ 10には虚血心筋の障害を減らし¹³⁾、微細構造を保ち¹⁰⁾、心機能を向上させる性質もある¹¹⁾と報告されている。実験結果より、CoQ 10併用によりT3の代謝改善作用がより低濃度にて効果を表していた。

開心術直後には脂肪は利用されにくいとされている¹⁴⁾。本実験においてT3の単独投与では効果なかったが、CoQ 10を併用することによりT3

濃度に依存し、脂肪酸摂取が増大することを示した。臨床においても CoQ 10併用により脂肪酸摂取を向上させる作用が期待できると考える。

CoQ 10の併用により生じた副作用はなく、開心術後後心筋の構造を保持し、その代謝を活性化し、血行動態を改善する T3 と CoQ 10の併用投与は開心術において有効な方法であると考えられた。

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 T3 のみを投与した T 群と T3 に加え CoQ 10を投与した TC 群と何も投与しなかった C 群における心筋代謝を検討した。

- 1) T3 投与は濃度依存的に酸素・ブドウ糖・乳酸摂取量増加させたが脂肪酸摂取には影響しなかった。
- 2) CoQ 10併用で T3 の酸素・ブドウ糖・乳酸摂取の効率が改善し、脂肪酸摂取も改善した。
- 3) T3・CoQ 10併用投与による副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 村井則之, 片山康, 山田崇之ら: 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

- 与法・量の検討~。循環制御 19:13-19, 1998
- 2) 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
- 3) 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。日本臨生学会雑誌 19:469-476, 1989
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Bremner WF, Taylor K M, Baird S, et al: Hypothalamo-pituitary-thyroid axis function during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 75:392-399, 1978
- 7) Kotler MN, Michaelides KM, Bouchard RJ, et al: Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis. Arch Intern Med 132:723-728, 1973
- 8) 野中秀郎: 心筋梗塞。現代治療 18:2120-2125, 1986
- 9) Ogura F, Mori H, Ohno M, et al: Serum coenzyme Q10 level in thyroid disorders. Horm Metab Res 12:537-540, 1980
- 10) 狩野一臣, 岡本史之, 上田 睦ら: 微細構造よりみた CoQ 10の心筋保護効果についての検討。日胸外会誌 28:1202, 1980
- 11) 佐々木孝, 岡本史之, 山田 修ら: Coenzyme Q 10の静脈内投与による開心術中の心筋保護効果, 手術侵襲と Coenzyme Q 10, 医歯薬出版, 東京, pp212-222, 1983
- 12) Novitzky D, Cooper DKC, Barton CI: Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 98:972-978, 1989
- 13) 矢崎義雄, 永井良三: 虚血心筋による心筋障害-心筋細胞構築崩壊過程からの検討。医学の歩み 122:716-724, 1982
- 14) Opie LH: 心筋代謝, HBJ 出版局, 東京, 1993, pp.112-129

Effect of Thyroid Hormone and Coenzyme Q10 on the Myocardial Metabolism following Open-Heart Surgery in Mongrel Dogs

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

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

The effect of triiodothyronine (T3) and coenzyme Q10 (CoQ10) 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 = 10), group T (n = 8) which received T3 (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) intravenously after aortic cross-clamping, and group TC (n = 10) which received intravenous CoQ10 (5mg/kg) before aortic cross-clamping and intravenous T3 (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) after aortic cross-clamping. Myocardial oxygen, lactate, glucose and free fatty acid uptake were measured before, immediately after and, 30, 60, and 120 min following the release of aortic cross-clamping. Group T and group TC increased myocardial oxygen, lactate and glucose uptake. Control showed no change in

myocardial uptake of oxygen, lactate and glucose. T3 administration produced the increases in coronary sinus flow and myocardial oxygen, lactate and glucose uptake depending on the T3 concentration. Reviewing the changes in the myocardial oxygen, lactate and glucose uptake to T3 concentration, it is clearly shown that the metabolic improvement by CoQ10 is specific to the myocardium and more efficient in the group TC. Myocardial uptake of free fatty acid in group TC is depending on the T3 concentration. Control and group T showed no change in myocardial uptake of free fatty acid. These studies showed that CoQ10 administration makes T3 effect more hyperactive, and increases substrate uptake in low T3 concentration.

Key words : Open heart surgery, Myocardial substrate uptake, Coenzyme Q10, Triiodothyronine, Mongrel dogs

(Circ Cont 19 : 524~528, 1998)