

質疑応答

(質問) 開心術に伴う心筋保護法の現状についてご教示下さい。
(岩手県：A・Y)

(回答) 山本文雄*

はじめに

心筋保護液の現状の理解に資するために、心筋保護法の基本的概念を紹介し、これに解説を加え、代表的な心筋保護液の組成を紹介することとする。

心筋保護法の基本的概念¹⁾

心筋保護法は以下の三つの概念で構成される。

1) Rapid arrest : 心臓は酸素と基質を利用してATPを産生、これを心筋細胞の基本的構造、収縮弛緩の維持に消費している。こういった生理的状态から突然冠循環を途絶させると、保存されていたATPおよび嫌気性代謝により供給されるATPを消費した時点で心停止に至るが、この心停止までに消費されるATPを可及的に温存し心筋保護を得ようとするものである。心停止法には主として高Kが用いられるが、それ以外にNaやCaを低下させる方法、高Mgや薬物による方法もある。

2) Hypothermia : Rapid arrestもエネルギー保存を目的とした方法であるが、これに加え、心停止下における心筋代謝を可及的に抑制し、可及的にATPの保存を図るものである。又、単にエネルギー保存のみではなく、膜の流動性も変化することから、各種イオンチャンネル等にも影響する事が考えられ、まだ解明されていない保護機序を有する可能性もある。

3) Additional protection : elective cardiac arrest後に心臓を蘇生させるためには再灌流が必要である。ここに、虚血再灌流障害が生じるわけであり、この軽減ないしは防止が重要である。Fleckens-

teinら²⁾が虚血再灌流障害のkey mechanismにintracellular Ca-overloadを指摘しその防止が虚血再灌流障害の防止に重要な意味を持つとされ、これまでCa-overloadの軽減に種々の薬物、特に細胞外液のCa濃度³⁾やCa-movementに影響するとされる薬物が使用されそれなりの効果を認めるに至っているが、こういった障害の完全な防止は成されておらず、現在でも種々の観点からその防止策が検討されている。

以上の1) - 3)のcomponentがElective cardiac arrestなる概念から派生したCardioplegiaの重要な構成要素であるが、近年、programming cell deathなる概念も導入され、necrosisによる細胞死の防止のみならず、apoptosisによる細胞死の防止が検討されている。

代表的な心筋保護液の組成並びに特徴⁴⁾

1) 細胞外液型心筋保護液 : 表1に主な細胞外液型心筋保護液の組成を示したが、基本的には高カリウムを用い、心停止に導入する。細胞外液と類似の組成を有するため、イオン電解質の細胞内外の平衡が生理的状态に維持できる。そのため追加投与や再灌流時のwash outに際して細胞内外のイオンの再平衡が容易である。St. Thomas (II)液は、最近、ミオテクターという商品名で日本で発売されたが、USAではアボット液と呼ばれ市販され、臨床的にも多くの実績を示してきた。元来このSt. Thomas (II)液は、The Rayne Institute of the St. Thomas' HospitalのCardiovascular Research部門で開発された液で、David J. Hearseの指導の下に以下のpolicyをもって開発された液である。即ち、心筋保護液を構成する

*秋田大学医学部心臓血管外科

表1 細胞外液型心筋保護液

Craver 液		Birmingham 液		Tyers 液	
KCl	25 mM	Na ⁺	100 mM	Na ⁺	138 mM
NaHCO ₃	11 mM	K ⁺	30 mM	K ⁺	98 mM
NaCl	154 mM	Cl ⁻	84 mM	Cl ⁻	25 mM
glucose	11.1 mM	HCO ₃ ⁻	28 mM	HCO ₃ ⁻	20 mM
		Ca ²⁺	0.7 mM	Mg ²⁺	1.5 mM
	391 mOsm/kg H ₂ O	glucose	27.7 mM	Ca ²⁺	0.5 mM
		albumin	50 g/dl	acetate	27 mM
		mannitol	27.472 mM	gluconate	23 mM
			300~385 mOsm/kg H ₂ O		275 mOsm/kg H ₂ O
			pH 7.5		pH 7.8
St.Thomas 第1液		St.Thomas 第2液		Celsior 液	
NaCl	144.0 mM	NaCl	110.0 mM	K ⁺	15 mM
KCl	20.0 mM	KCl	16.0 mM	Na ⁺	100 mM
MgCl ₂	16.0 mM	MgCl ₂	16.0 mM	Mg ²⁺	13 mM
CaCl ₂	2.2 mM	CaCl ₂	1.2 mM	Cl ⁻	41.5 mM
塩酸プロカイン	1.0 mM	NaHCO ₃	10.0 mM	Ca ²⁺	0.26 mM
		リドカイン	1.0 mM	Histidine	30 mM
	300~320mOsm/kg H ₂ O	(必要に応じ)		Lactobionate	80 mM
	pH 5.5~7.0		324mOsm/kg H ₂ O	mannitol	60 mM
			pH 7.8	Glutathione	3 mM
				Glutamate	20 mM
				Osmolality	360 mOsm/l

表2 細胞内液型心筋保護液

Bretschneider 液		Kirsch 液		GIK 液	
NaCl	12.0 mM	アスパラギン酸	160.9 mM	glucose	277.7 mM
KCl	10.0 mM	マグネシウム		KCl	20 mM
MgCl ₂	2.0 mM	プロカイン	11 mM	NaHCO ₃	4.4 mM
塩酸プロカイン	7.4 mM	ソルビトール	247 mM	mannitol	69 mM
mannitol	239.0 mM			insulin	20.4 単位
	320 mOsm/kg H ₂ O		463 mOsm/kg H ₂ O		350 mOsm/kg H ₂ O
	pH 5.5~7.0		pH 5.8~7.0		pH 7.78
Rodewald 液		UW 液			
ヒドロキシエチル澱粉	6 %	K ⁺	125 mM		
アスパラギン酸	2 mM	Na ⁺	30 mM		
マグネシウム		Mg ²⁺	5 mM		
塩酸プロカイン	4 mM	Phosphate	25 mM		
CaCl ₂	0.6 mM	Sulfate	5 mM		
KCl	5 mM	Lactobionate	100 mM		
NaHCO ₃	25 mM	Raffinose	30 mM		
glucose	10 mM	Hydroxyethyl starch	5 mM		
mannitol	200 mM	Glutathione	3 mM		
メチルプレドニゾロン	250 mg	Allopurinol	1 mM		
ゲンタマイシン	20 mg	Adenosine	5 mM		
		Insulin	40 U/l		
	320 mOsm/kg H ₂ O	Dexamethasone	8 mg/l		
	pH 7.4	Osmolality	320 mOsm/l		

すべての成分は dose response curve を求め、さらに他の成分との interaction の存在を考慮した上で至適濃度を決定すべきである事、又その組成は作成、貯蔵、使用に際して可及的簡単である事、又、作成後注入まで溶液それ自体が安定している事などが念頭に置かれ開発された液である。そのためこの液の組成の決定までには膨大な量の実験が行われ、さらに大動物で心筋保護効果の確認がなされ、さらに Mark V. Braimbridge により臨床応用、臨床研究がなされ、安全と確認された後に欧米で市販された液である。こういった背景からも St. Thomas (II) と同一の組成をもつミオテクターの心筋保護効果は疑う余地もなく、この液を用いた心筋保護法は心筋保護液の優劣を論ずる際の国際的スタンダードとみなされていることでも証明されている。

2) 細胞内液型心筋保護液：表2に主な細胞内液型心筋保護液の組成を示したが、基本的に低ナトリウム、無カルシウム液であり、ナトリウムの細胞内取り込みを抑制し、Na-K pump の働きを抑制できるという利点がある。さらに、低ナトリウムによる浸透圧の低下により、他の心筋保護作用を有する物質を細胞外液型心筋保護液より多く添加できる。一方、無カルシウム液であることから、細胞膜の流動性に大きく影響し、注入量に依存し

て Ca-paradox なる現象を引き起こし致命的となることがある。

ま と め

心筋保護液の現状を開心術の歴史、心筋保護法は基本原理、心筋保護液の概要に関してのべたが、心筋保護液の組成は各施設様々であり、基本組成の他に様々な薬物が含まれている。こういった基本組成の特徴、添加薬物の作用機序等の特徴を十分理解したうえで心筋保護液を使用しなければ、時としてその特異的偶発症のために術後の経過が思わしくなくなる可能性を有していることを指摘して稿をおえる次第である。

文 献

- 1) Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P : Protection of the ischemic myocardium; Cardioplegia. 1st ed. ED. by Hearse D. J. Raven Press, New York, 1981, pp151-166
- 2) Fleckenstein A, Janke J : Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism. 6th ed. ED by Harris P and Opie L. University Park Press, Baltimore, 1975, pp 135-157
- 3) Yamamoto F, Braimbridge MV, Hearse DJ, et al : Calcium and Cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 87 : 908-912, 1984
- 4) Hearse DJ, Braimbridge MV, Jynge P : Protection of the ischemic myocardium; Cardioplegia. 1st ed. ED. by Hearse D. J. Raven Press, New York, 1981, pp341-352