

< Editorial Comment >

未熟心の虚血再灌流とカルシウムイオン

東京女子医科大学循環器小児外科 青木 満

カルシウムイオン (Ca^{++}) は、心収縮に重要な役割を果たしていることは周知のことであるが、虚血再灌流後の心機能と Ca^{++} の関係は未だ不明な点が多い。

細胞内の虚血による細胞障害は、細胞内への Ca^{++} の流入によっておこると言われている¹⁾。細胞内(細胞質) Ca^{++} 濃度 ($[Ca^{++}]_i$) は、細胞膜の能動輸送により細胞外に比べ非常に低い値に綿密にコントロールされており、細胞内では Ca^{++} は心収縮のみでなく種々の酵素活性を制御する messenger として重要な役割を果たしている。虚血による細胞内 ATP の減少、再灌流による細胞膜傷害は $[Ca^{++}]_i$ homeostasis を崩し、細胞機能を障害する。これが、開心術において心筋保護が不十分であった時代の 'Stone heart'^{2,3)} の原因であり、組織学的には mitochondria のカルシウム沈着を伴った破壊の原因であると信じられている。心筋は脱分極によって、細胞質内の Ca^{++} 流入を trigger とした筋小胞体からの Ca^{++} 放出とそれに伴う収縮により ATP 消費が起こる。従って、心収縮を拡張期で停止させ、細胞質内の Ca^{++} 流入と ATP 消費を抑制しようというのが心筋保護法の始まりである。現在もこの考えは、開心術における心筋保護の中核をなしており、さらに ATP 保存のための hypothermia、虚血・再灌流時の細胞内への Ca^{++} 流入の抑制、再灌流時の細胞膜傷害を抑える種々の工夫がなされ、成人開心術における心筋保護はほぼ満足すべき結果が得られている。

しかし、新生児開心術における心筋保護は、成人と同様の方法では十分な効果がえられないとされて、その原因に関して様々な検討がされてきた。

未熟心筋は筋小胞体の未発達であり、心収縮力が細胞外 Ca^{++} への依存性が強いとともに $[Ca^{++}]_i$ の調節能力が低く Ca^{++} overload に弱いとされている⁴⁾⁻⁶⁾。従って、虚血後の心機能に関して Ca は double-edged sword といえ、未熟心筋の特色を理解した Ca^{++} のコントロールが重要である。例を挙げれば、成人では心筋保護効果が認められている Ca^{++} channel blocker が、新生児では無効であるのは、未熟心筋では細胞外 Ca^{++} への依存性から再灌流後の心筋能抑制作用が強いためと考えられる。また、温度の Ca^{++} 代謝に対する影響も無視できない。通常、開心術で用いられる hypothermia は $[Ca^{++}]_i$ 上昇をきたし、その後の虚血とあわせて Ca^{++} overload をひきおこすと考えられている^{7,8)}。したがって、人工心肺冷却中の Ca^{++} 濃度 ($[Ca^{++}]$) は低値の方が虚血後の心機能回復がよいとされている¹⁷⁾。また低体温時の pH 管理方法も Ca^{++} 代謝に影響を及ぼす⁹⁾。虚血中に心筋を灌流する心筋保護液中の $[Ca^{++}]$ は、他の電解質組成などに影響を受けるが、その至適濃度は未熟心筋では成人より低く、また低温虚血では常温虚血より低いとされている¹⁰⁾⁻¹⁴⁾。虚血再灌流後の血清 Ca^{++} の至適濃度に関しては、これまで再灌流直後・加温過程低体温中は低値であっても補正を行わないのが一般的である^{15,16)}。その点、今回の寺町らの報告¹⁸⁾ は興味深い。新生児開心術では CPD 血による人工心肺回路の充填を行うため補正しなければ、灌流液は低 $[Ca^{++}]$ 状態となるので、いつ補正すべきかは重要な問題となる。高 $[Ca^{++}]$ 再灌流群の良好な心機能回復が Ca^{++} の一過性の陽変力作用のみでないことを確認するにはさらに検討が必要であり、灌流液中の血液成分の存在、温度、心筋保護液の使用など、臨床に即した条件での検討が望まれる。

文 献

- 1) Nayler WG : The role of calcium in the ischemic myocardium. American Journal of Pathology 1981 ; 102 : 262-70
- 2) Cooley DA, RG, Wukasch DC : Ischemic contracture of the heart : "stone heart". Am J Cardiol 1972 ; 29 : 575-577
- 3) Hearse DJ, Garlick PB, Humphrey SM : Ischemic contracture of the myocardium : mechanisms and prevention. American Journal of Cardiology 1977 ; 39 : 986-93
- 4) Michalak M : Sarcoplasmic reticulum membrane and heart development. Canadian Journal of Cardiology 1987 ; 3 ; 251-60
- 5) Pridjian AK, Levitsky S, Krukenkamp I, Silverman NA, Feinberg H : Developmental changes in reperfusion injury. A comparison of intracellular cation accumulation in the newborn, neonatal, and adult heart. Journal of Thoracic &

- Cardiovascular Surgery 1987 ; 93 : 428 33
- 6) Pridjian AK, Levitsky S, Krukenkamp I, Silverman NA, Feinberg H : Developmental changes in reperfusion injury. Comparison of intracellular ion accumulation in ischemic and cardioplegic arrest. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1988 ; 96 : 577 81
 - 7) Rebeyka IM, Hanan SA, Borges MR, Lee KF, Yeh T, Jr., Tuchy GE, Abd-Elfattah AS, Williams WG, Wechsler AS : Rapid cooling contracture of the myocardium. The adverse effect of prearrest cardiac hypothermia[see comments]. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1990 ; 100 : 240 9
 - 8) Rebeyka IM, Diaz RJ, Augustine JM, Herman SL, Wilson GJ, Coles JG, Trusler GA, Williams WG : Effect of rapid cooling contracture on ischemic tolerance in immature myocardium. Circulation 1991 ; 84 : III 389 93
 - 9) Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE, Jr. : Effects of hypercarbic acidotic reperfusion on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. Circulation 1994 ; 90 : II 321 7
 - 10) Yamamoto F, Braimbridge MV, Hearse DJ : Calcium and cardioplegia. The optimal calcium content for the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1984 ; 87 : 908 12
 - 11) Robinson LA, Harwood DL : Lowering the calcium concentration in St. Thomas' Hospital cardioplegic solution improves protection during hypothermic ischemia. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1991 ; 101 : 314 25
 - 12) Baker EJt, Olinger GN, Baker JE : Calcium content of St. Thomas' II cardioplegic solution damages ischemic immature myocardium. Annals of Thoracic Surgery 1991 ; 52 : 993 9
 - 13) Hamasaki T, Kuroda H, Mori T : Temperature dependency of calcium-induced reperfusion injury in the isolated rat heart. Annals of Thoracic Surgery 1988 ; 45 : 306 10
 - 14) Aoki M, Nomura F, Mayer JE, Jr. : Interactions between preischemic hypothermia and cardioplegic solutions in the neonatal lamb heart. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1994 ; 107 : 822 8
 - 15) Caspi J, Coles JG, Benson LN, Herman SL, Augustine J, Tsao P, Brezina A, Kolin A, Wilson GJ : Effects of high plasma epinephrine and Ca^{2+} concentrations on neonatal myocardial function after ischemia. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1993 ; 105 : 59 67
 - 16) Caspi J, Herman SL, Coles JG, Benson LN, Radde I, Augustine J, Hamilton F, Castellarin S, Kumar R, Wilson GJ : Effects of low perfusate Ca^{2+} concentration on newborn myocardial function after ischemia. Circulation 1990 ; 82 : IV 371 9
 - 17) Aoki M, Nomura F, Kawata H, Mayer JE, Jr. : Effect of calcium and preischemic hypothermia on recovery of myocardial function after cardioplegic ischemia in neonatal lambs. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 1993 ; 105 : 207 12 ; discussion 212 3
 - 18) 寺町紳二, 糸井利幸, 尾内善四郎 : 1 週齡家兔の再灌流心の機能回復に対するカルシウムの有用性について . 日小循誌 1999 ; 15 : 10 20
-