

小児における心筋エネルギー代謝の特性：酸素およびエネルギー基質摂取様式からの検討

Myocardial energy metabolism in children: Age-dependant myocardial utilization patterns of oxygen and energy substrates

浜岡 建城
尾内善四郎
糸井 利幸

Kenji HAMAOKA
Zenshiro ONOUCHI
Toshiyuki ITOI

Summary

Myocardial utilization patterns of oxygen, lactate, pyruvate, glucose and free fatty acid (FFA) were evaluated in 65 children aged 7 months to 18 years (mean: 7.9 years) without organic cardiac lesions by coronary sinus catheterization via the femoral vein. Myocardial oxygen uptake was positively correlated with age. Myocardial oxygen uptake per unit left ventricular mass and the oxygen extraction rate were negatively correlated with age. The oxygen saturation of coronary sinus blood was significantly lower in younger children. The myocardial lactate and pyruvate extraction rates increased with age, but there was no correlation between lactate or pyruvate uptake and age. The myocardial FFA extraction rate increased with age and the FFA uptake per unit left ventricular mass was positively correlated with age. There was no significant relationship between myocardial glucose utilization and age. Coronary sinus blood flow per unit left ventricular mass was negatively correlated with age. These results indicate that younger children have significantly higher demands for coronary blood flow per unit ventricular mass, significantly higher utilization of oxygen, and significantly lower utilization of FFA, with the highest energy production rates.

Key words

Myocardial energy metabolism Oxygen Energy substrates Coronary blood flow Children

はじめに

小児期心疾患の治療・管理を行ったり、その病態をよりよく理解するためには、心筋代謝の特性を知っておくことが重要である。臨床的に心筋内

での代謝現象を検討する方法としては、その簡便さや測定代謝物質を自由に選択できる点などから Bing¹⁾ によって確立された冠静脈カテーテル法が従来から広く用いられてきた。しかしながら、小児領域では主に冠静脈カテーテル法における技術

京都府立医科大学小児疾患研究施設 内科部門
京都市上京区河原町広小路ル梶井町 465 (〒602)

Division of Pediatrics, Children's Research Hospital,
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajicho
465, Kawaramachi Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602

Received for publication October 10, 1991; accepted June 3, 1992 (Ref. No. 39-PS130)

的困難のため、心筋代謝に関する臨床的な研究や報告はこれまで極めて少なく、成人領域に比し大きく立ち遅れていた。

最近われわれは新生児・乳幼児に対しても大腿静脈から容易に冠静脈洞へ挿入可能なカテーテルを作製し、小児期全般での心筋代謝の検討を日常的に可能とした²⁻⁴⁾。これまで、一部の先天性心疾患や川崎病既往児での心筋エネルギー代謝の変動について若干報告^{5,6)}してきたが、このような各病態における代謝動態を解明していくうえにおいては、まず対照としての健常小児における心筋代謝の変動様式の特徴を把握しておかねばならない。そこで今回、小児期での心筋エネルギー代謝の特徴を把握することを目的に、酸素および主要エネルギー基質の心筋摂取様式に関して、その成長に伴う変動を検討した。

対象と方法

明らかな心臓後遺症を認めない川崎病既往児および器質的心病変を認めない心電図異常・不整脈例の計 65 例(7ヵ月-18 歳, 平均 7.9 歳)を対象とした。

心臓カテーテル検査前夜から絶食とし、検査 2-3 時間前から維持輸液を開始した。通常的心臓カテーテル検査に引き続いて経大腿静脈性冠静脈カテーテル法^{2,3)}を用いて上行大動脈と冠静脈洞から同時に採血し、酸素(O₂)・乳酸(L)・ピルビン酸(P)・グルコース(G)および遊離脂肪酸(F)の各濃度を測定して、心筋摂取率(extraction rate: ER)を算出した。また、65 例中 36 例(2-18 歳, 平均 8.6 歳)については同時に flow catheter(Webster 製 flow catheter CCU-7U-90B を改良)を用いて冠静脈洞血流量(coronary sinus blood flow: CSF)を計測する^{2,4)}とともに、各基質について単位心筋重量(100 g)当たりの摂取量(U/MASS, U=uptake; MASS=left ventricular mass)を算出し、合わせて成長に伴う変動を検討した。各基質の摂取率・摂取量は以下の式から求めた。

$$\text{基質摂取率(\%)} = (\text{動脈血中濃度} - \text{冠静脈血中濃度}) \div \text{動脈血中濃度} \times 100$$

$$\text{基質摂取量} = (\text{動脈血中濃度} - \text{冠静脈血中濃度}) \times \text{冠静脈洞血流量}$$

なお、乳酸・ピルビン酸・グルコース・遊離脂肪酸は酵素法によりおのおの測定した。また、左室心筋重量は左室造影像上で Rackley らの方法⁷⁾から求めた。

結 果

成長に伴う各指標の変動は以下の通りであった。

冠静脈洞血流量 (Fig. 1)

冠静脈洞血流量(以下、冠血流量)は成長とともに増加し、年齢との間に明らかな正の相関関係がみられた ($r=0.862, p<0.001$) (Fig. 1A)。一方、単位心筋重量(100 g)当たりの冠血流量(CSF/MASS)は年齢との間に明らかな負の相関関係が認められた ($r=-0.615, p<0.001$) (Fig. 1B)。

心筋酸素摂取様式 (Fig. 2)

心筋酸素摂取量(O₂U)、すなわち心筋酸素消費量(M \dot{V} O₂)は冠血流量と同様に成長とともに増加し (Fig. 2A)、年齢との間には明らかな正の相関関係がみられた ($r=0.887, p<0.001$)。一方、心筋酸素摂取率(O₂ER) (Fig. 2B) と単位心筋重量当たりの酸素摂取量(O₂U/MASS) (Fig. 2C) は成長とともに減少し、年齢との間には負の相関関係がみられた ($r=-0.336, p<0.01$)。また、心筋細胞での酸素濃度を反映すると考えられる冠静脈血の酸素飽和度(CS-SaO₂)は成長とともに明らかに高値となっていた ($r=0.338, p<0.01$) (Fig. 2D)。すなわち、心筋での酸素の摂取度・利用度は低年齢ほど高かった。

乳酸摂取様式 (Fig. 3)

乳酸摂取率(LER)は年齢との間には弱いながらも正の相関関係がみられたが ($r=0.256, p<0.05$) (Fig. 3A)、単位心筋重量当たりの乳酸摂取量(LU/MASS)は年齢との間に有意な関係を示さなかった (Fig. 3B)。

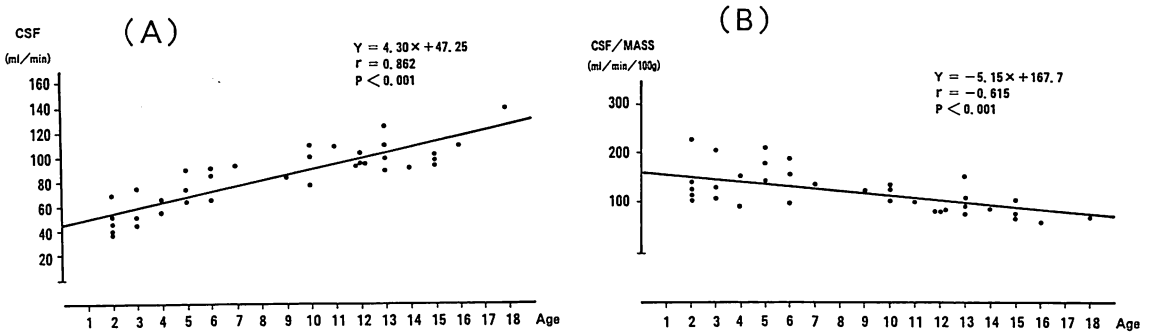


Fig. 1. (A) Correlation between coronary sinus blood flow (CSF) and age. (B) Correlation between coronary sinus blood flow per unit left ventricular mass (CSF/MASS) and age.

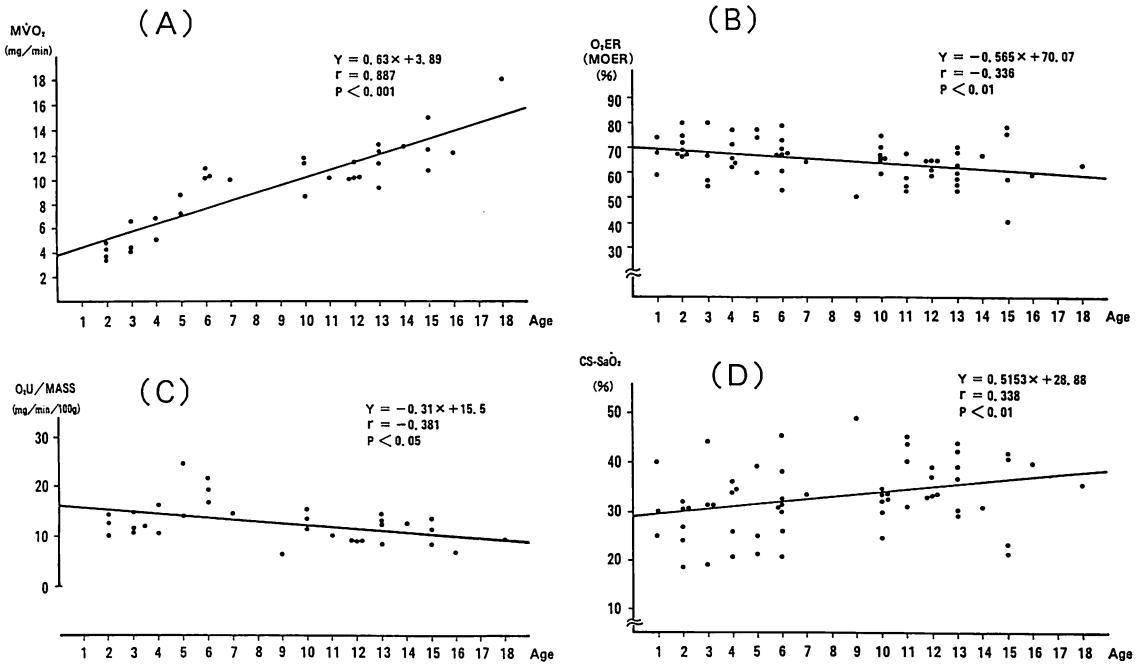


Fig. 2. (A) Correlation between myocardial oxygen uptake (myocardial oxygen consumption, $M\dot{V}O_2$) and age. (B) Correlation between myocardial oxygen extraction rate (O_2ER) and age. (C) Correlation between myocardial oxygen uptake per unit left ventricular mass ($O_2U/MASS$) and age. (D) Correlation between O_2 saturation of coronary sinus blood ($CS-SaO_2$) and age.

ピルビン酸摂取様式 (Fig. 4)

ピルビン酸摂取率 (PER) は年齢との間に正の相関関係を示したが (Fig. 4A), 単位心筋重量当

りのピルビン酸摂取量 (PU/MASS) は年齢との間に有意な関係を示さなかった (Fig. 4B).

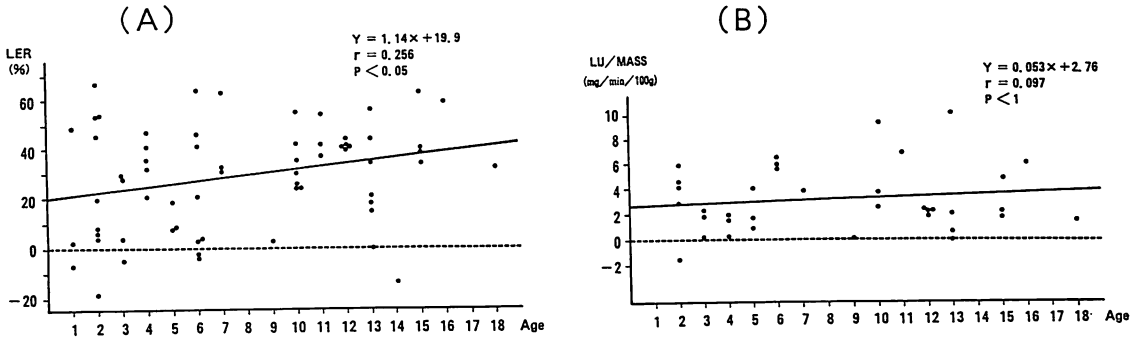


Fig. 3. (A) Correlation between myocardial lactate extraction rate (LER) and age. (B) Correlation between myocardial lactate uptake per unit left ventricular mass (LU/MASS) and age.

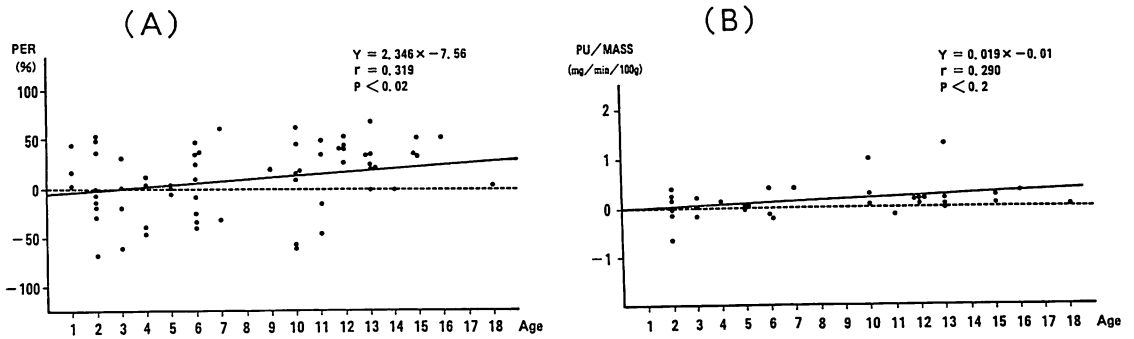


Fig. 4. (A) Correlation between myocardial pyruvate extraction rate (PER) and age. (B) Correlation between myocardial pyruvate uptake per left ventricular mass (PU/MASS) and age.

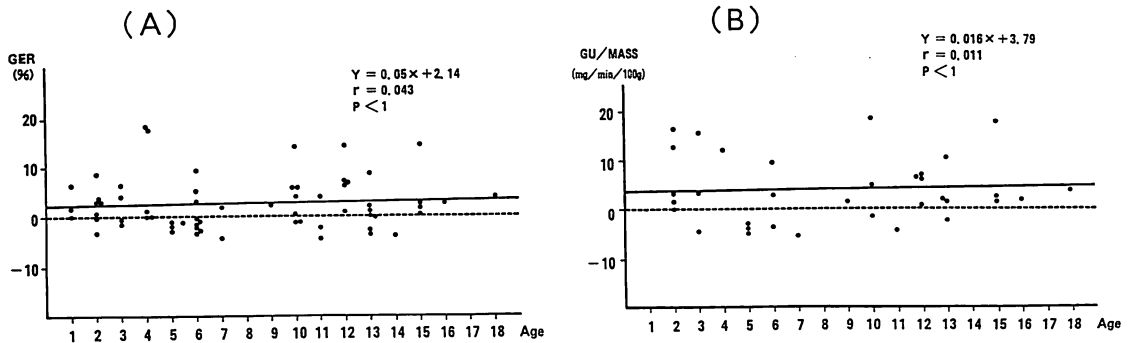


Fig. 5. (A) Correlation between myocardial glucose extraction rate (GER) and age. (B) Correlation between myocardial glucose uptake per unit left ventricular mass (GU/MASS) and age.

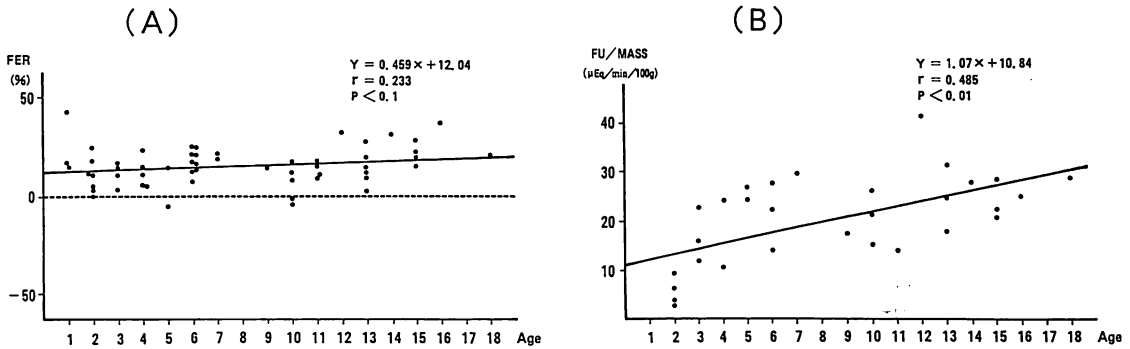


Fig. 6. (A) Correlation between myocardial free fatty acid extraction rate (FER) and age. (B) Correlation between myocardial free fatty acid uptake per left ventricular mass (FU/MASS) and age.

グルコース摂取様式 (Fig. 5)

グルコースに関しては、摂取率 (GER) (Fig. 5A)・単位心筋重量当たりの摂取量 (GU/MASS) (Fig. 5B) とともに、年齢との間には有意な関係はみられなかった。

遊離脂肪酸摂取様式 (Fig. 6)

遊離脂肪酸摂取率 (FER) は統計学的には年齢との間には有意な関係は認められなかったが、低年齢ほど低値をとる傾向があった (Fig. 6A)。一方、単位心筋重量当たりの摂取量 (FU/MASS) でみると、年齢との間に有意な正の相関関係がみられた ($r=0.485$, $p<0.01$) (Fig. 6B)。すなわち、遊離脂肪酸摂取度は低年齢ほど低かった。

考 按

成人の心筋エネルギー代謝は健全心での糖質・脂質代謝を中心として、心不全心や虚血心における数多くの臨床的研究によりその全貌が徐々に明らかにされつつある。本来、心筋エネルギー代謝は酸素およびエネルギー基質の供給や不要な代謝産物の搬出に關与する冠循環系と、心筋細胞側の代謝レベルとの相互関係が重要な位置を占める。一方、小児では冠循環系の発達度、成長に伴う生理的肥大に伴う収縮たんぱく、その他の合成反応の存在⁸⁾、ミトコンドリアなどの細胞内細小器官の未熟性^{8,9)}など、冠循環系および心筋細胞の両面

において形態的・機能的に成人とは明らかに異なる。また、実際の日常臨床面においても、成人に比べ小児期、とくに新生児・乳児では、低酸素状態に抵抗性があるとか、人工心肺からの離脱が容易であるとか、あるいは虚血時での症状や所見が出現しにくいなど、心筋代謝面での違いを示唆する現象もよく経験されるところである。その意味からも、小児期での心筋エネルギー代謝の特性を知ることは、心不全・心筋保護・心筋虚血などの各病態をよりよく理解するため極めて重要であるほか、心筋代謝に関する臨床的研究を今後進めていくうえで重要な示唆を与えるものと考えられる。

今回明らかとなった心筋酸素摂取様式をみると、ほとんどの主要エネルギー基質が成長とともに増加する傾向を示したのに対して、酸素摂取度のみが成長とともに減少する傾向を示した。また、心筋内の酸素濃度を反映する冠静脈血の酸素濃度が成長とともに増加する傾向を示した結果から、幼小児では酸素摂取が盛んであるばかりでなく、実際の酸素利用度も高いものと判断された。

一方、各エネルギー基質の心筋摂取様式についてみると、摂取率では乳酸とピルビン酸が、また単位心筋重量当たりの摂取量でみると、遊離脂肪酸が、それぞれ成長とともに明らかな増加を示した。また、グルコースの摂取度はほとんど変動し

なかった。

このような各基質摂取度の変動は先に述べたようにこれらの基質をエネルギー源として代謝する場であるミトコンドリアを中心とした細胞内小器官の形態的・機能的未熟性⁸⁻¹⁰⁾や β 酸化に関係するカルニチン代謝の未熟性^{11,12)}などと深く関係しているものと推測される。

グルコースに関しては、乳幼児期よりグリコーゲンという形で細胞内に十分量蓄積され、微細構造上でも成長に伴う量的変動があまりないといわれており^{8,13)}、今回の摂取様式の変動の結果も、この形態的変動の所見を支持しているかもしれない。

また、乳幼児期で遊離脂肪酸の摂取度が明らかに低いという結果と合わせて考えれば、幼若期ではエネルギー産生面において脂質系の占める割合が成人に比して低く、糖質系への依存度が比較的高いということになり、これまでの実験的研究結果¹⁴⁾を裏付けている。

また、幼若期での糖質系への依存度が比較的高いという結果から、幼若期での低酸素状態に対する抵抗性が高いことは嫌気性解糖によるエネルギー産生の維持による¹⁵⁾可能性があるものと理解することもできる。

一方、成人での報告によると、心筋でのエネルギー産生に用いられる基質は、遊離脂肪酸・グルコース・乳酸の3者でそのほとんどを占め、生理的安静状態ではエネルギーの60-70%が遊離脂肪酸から産生されるといわれている¹⁶⁾。この遊離脂肪酸は、好气的条件下では他の基質に比して最もエネルギー産生効率が高く、1 mol/l 当たりの ATP 産生量でみると、グルコースの約3.4倍、乳酸の約7.2倍といわれる¹⁷⁾。一方、酸素効率からみると、心筋が摂取した酸素 1 mol/l 当たりの ATP 産生量は、逆に遊離脂肪酸よりグルコースが1.13倍、乳酸が1.07倍高い¹⁷⁾。

このような比較のうえで今回のエネルギー基質の摂取様式の変動を考えると、乳幼児期では脂質系の利用が低い分を、酸素利用効率の高い糖質系

の利用でエネルギー産生を補填している。そして、成長とともに、すなわちミトコンドリアやカルニチン代謝系^{10,12)}の発達とともに酸素利用効率の悪い脂質系利用に移っていくという流れが考えられるのである。この詳細な代謝動態については今後の各基質の細胞内動態を含めた検討に待たねばならない。

いずれにしても、小児期における心筋エネルギー代謝の特性を酸素および主要エネルギー基質の心筋摂取様式から検討したところ、成長過程において酸素および各基質の摂取様式に明らかな変動がみられ、心筋細胞でのエネルギー産生機構の変動がみられた。今後、小児期心疾患での心筋代謝動態を検討する場合、成長に伴うエネルギー基質摂取様式やエネルギー産生機構の変動を考慮に入れた評価が必要である。

要 約

小児期での心筋エネルギー代謝の特性を把握することを目的に、明らかな器質的心病変を有しない小児65例(7ヵ月-18歳、平均7.9歳)を対象にして経大腿静脈性冠静脈カテーテル法を用いて、酸素および主要エネルギー基質(乳酸・ピルビン酸・グルコース・遊離脂肪酸)の心筋摂取様式(心筋摂取率・単位心筋重量当たりの摂取量)を検索し、成長に伴うその変動を検討した。

1. 酸素および各エネルギー基質心筋摂取率の変動については、酸素摂取率のみが成長とともに減少する傾向を示し、他の基質は逆に増加する傾向を示した。統計学的に有意な変動がみられたのは、酸素・乳酸・ピルビン酸摂取率の変動であった。

2. 単位心筋重量当たりの摂取量の変動でみると、酸素摂取量が成長とともに減少したのに対して、遊離脂肪酸摂取量は逆に増加した。他の基質については明らかな変動はみられなかった。

3. 小児、とくに乳幼児期では単位心筋重量当たりの冠血流供給および心筋酸素摂取度・利用率が高い一方で、主要エネルギー基質のうちエネルギー

ギー産生効率が最も高い遊離脂肪酸の心筋摂取度が逆に低いという特性がみられた。

文 献

- 1) Bing RJ: Cardiac metabolism. *Physiol Rev* **45**: 171-213, 1965
- 2) 浜岡建城, 坂田耕一, 松村淳子, 福持 裕, 白石公, 早野尚志, 糸井利幸, 中川雅生: 小児における冠循環動態および心筋代謝動態検討のための経大腿静脈性冠静脈カテーテル法. *呼吸と循環* **37**: 1309-1314, 1989
- 3) Hamaoka K, Itoi T, Nakagawa M, Kamiya Y, Sawada T: Coronary sinus cannulation via the femoral vein. *Pediatr Cardiol* **10**: 91-92, 1989
- 4) Hamaoka K, Onouchi Z, Kamiya Y: Coronary sinus blood flow and coronary haemodynamic function in children: Measurement by the continuous thermodilution method with coronary sinus cannulation via the femoral vein. *Br Heart J* **65**: 171-173, 1991
- 5) 糸井利幸, 浜岡建城, 尾内善四郎: 経大腿静脈性冠静脈洞カテーテル法を用いた先天性心疾患における心筋エネルギー基質摂取率の検討. *心筋の構造と代謝*: 1989. 六法出版, 東京, 1990, p 649
- 6) 浜岡建城, 神谷康隆, 坂田耕一: 川崎病既往児における dipyridamole 負荷での冠循環動態. *Prog Med* **10**: 1377-1384, 1990
- 7) Rackley CE, Dodge HT, Coble YD Jr, Hay RE: A method for determining left ventricular mass in man. *Circulation* **29**: 666-671, 1964
- 8) 浜岡建城: Monosodium glutamate 投与肥満マウスにおける体内臓器の発育パターンについて: II. 低形成心における心筋細胞の成長と分化に関する計量形態学的解析. *京都府医大誌* **93**: 45-61, 1984
- 9) David H, Meyer R, Marx I, Guski H, Wenzelides K: Morphometric characterization of left ventricular myocardial cells male rats during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol* **11**: 631-638, 1979
- 10) 糸井利幸, 浜岡建城, 衣笠昭彦, 澤田 淳: 幼若マウス心筋の脂肪酸酸化を中心とした代謝特性. *心筋の構造と代謝*: 1987. 六法出版, 東京, 1988, p 123
- 11) 糸井利幸, 浜岡建城, 衣笠昭彦, 澤田 淳: マウスの成長に伴う心筋内パルミチン酸酸化能とカルニチン動態. *医学のあゆみ* **142**: 905-906, 1987
- 12) 糸井利幸, 浜岡建城, 衣笠昭彦, 澤田 淳: マウス心筋の成長に伴う脂質代謝変化: 心筋内カルニチン動態とパルミチン酸酸化能. *心筋の構造と代謝*: 1986. 六法出版, 東京, 1987, p 905
- 13) Nakata K: Quantitative analysis of ultrastructural changes in developing rat cardiac muscle during normal growth and during acute volume load. *Jpn Circ J* **41**: 1237-1250, 1977
- 14) Wittles B, Bressler R: Lipid metabolism in the newborn heart. *J Clin Invest* **44**: 1639-1646, 1965
- 15) Scheuer J, Stezoski SW: Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. *Circ Res* **27**: 835-849, 1970
- 16) Opie LH: Role of metabolism in ischemia. *in Regulation of Cardiac Function* (ed by Abe H, et al), *Jpn Sci Soc Press, Tokyo*, 1984, p 129
- 17) 関 一郎, 藤原正隆: 心筋代謝, 負荷試験シリーズ: 循環系. *臨床成人病* **18**: 1937-1944, 1988