

高K血症の心機能に対する影響

金沢大学医学部内科学第1講座（主任：武内重五郎教授）

紺野謙介

（昭和47年7月3日受付）

本論文の要旨は1971年4月3日第35回日本循環器学会総会で発表した。

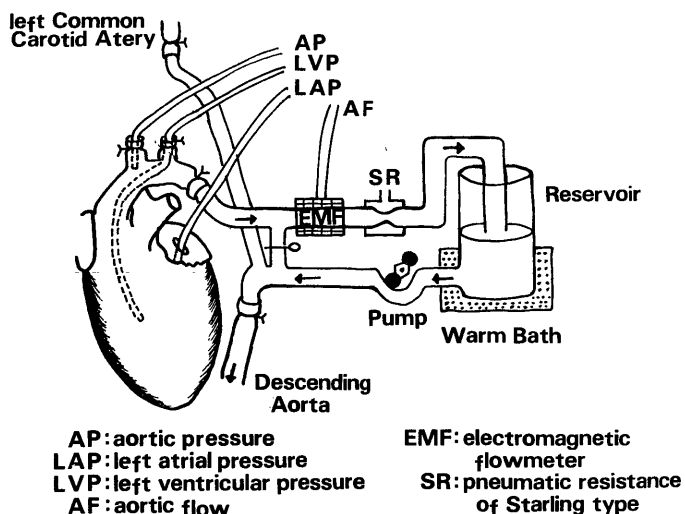
腎不全の末期にしばしば合併するうっ血性循環不全の機序については、従来より著者の教室においても検討を重ねているが^{1)~4)}、現在のところ、この機序には心機能の低下が関与しているという考えにいたっている。ところでこの問題は腎不全時に心機能を変化させる要因の存在を検索するという立場からも検討する必要がある。腎不全末期にはいわゆる尿毒性物質の貯留がみられるが、高K血症もその1つである。一般には臨床上高K血症が問題になるのは、これが心内伝導障害、心停止、心室細動などの急死の危険性をもつことである。しかし高K血症の心機能に対する影響についても注目するものがあり、これについてはすでにいくつかの報告があるがその成績は一致したもので

はない。今回著者は腎不全のさいにしばしばみられる高K血症が心機能に影響をもつ因子の1つである可能性を考えて、イヌを用いて以下の実験を行った。

実験方法

実験動物には10～14kgのイヌを用いた。麻酔は sodium pentobarbital 30mg/kg 前後の静注によった。人工呼吸器（Harvard 607型）による陽圧呼吸下に左第IV肋間で開胸し、heparin 5,000単位静注後、第1～3肋間動脈を結紮し、下行大動脈を切断して、その近位端と遠位端および左頸動脈遠位側の間に図1のごとく、電磁流量計（日本光電MF-2型）、Starling typeの抵抗器、血液貯

図1：実験模式図



AP: 大動脈圧, AF: 大動脈血流量 LAP: 左心房圧,
LVP: 左心室圧 EMR: 電磁流量計 SR: Starling 抵抗器

The Effects of Hyperpotassemia on Cardiac Performance. **Kensuke Kaseno**, The First Department of Internal Medicine, (Director : Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University

留槽、可変流量ポンプ（泉工医科）からなる循環回路を挿入した。血液貯留槽にはあらかじめ供血イスから脱血してえた血液をみだし、38°C前後に保温した。大動脈圧、左心房圧測定のために、左頸動脈から大動脈起始部に、また直接左心耳にカテーテルを挿入したのち、腕頭動脈、右鎖骨下動脈を結紮した。また左鎖骨下動脈から左心室内にカテーテルを挿入して左心室圧曲線をえ、これを電氣的に微分（時定数5 m sec）して左心室圧上昇率（dp/dt）をえた。圧の測定には電気血圧計（日本光電MP 4 T型）を用いた。右心房に双極電極を縫着し、電子管刺激装置（日本光電MSE-3型）によるパルス幅2 m sec、刺激電圧10 voltsの電気刺激を行ない、心拍数を調節した。以上のような循環回路を用いることにより、Starling抵抗器で大動脈圧を、可変流量ポンプで心拍出量を、また右心房の電気刺激により心拍数をそれぞれ一定に保った。記録は大動脈圧、左心房圧、左心室圧、左心室圧dp/dt、それに心電図（標準肢第Ⅱ誘導）を多用途監視記録装置によるインク描き記録装置で行なった。記録紙送り速度は1 mm/secとした。また別に標準肢第Ⅰ、Ⅱ誘導心電図を熱ペン書き2チャンネル心電計（福田）に50mm/secの紙送り速度で記録した。

Kの投与は下行大動脈遠位端と可変流量ポンプとの間に設けた注入路より、0.2mEq/mlのKCl溶液を持続注入ポンプ（Harvard 2201型）を用いて3.75 ml/min（KCl 0.75mEq/min）の速度で行ない、

左心房圧および左心室圧max dp/dtの変化を観察した。

障害心例としては、sodium pentobarbital 125mgを5分毎にくり返し血液貯留槽内に入れ、左心房圧が上昇あるいは左心室圧max dp/dtが低下し、そのまま安定することがたしかめられたものを用いた。

血漿K値は動脈血について、KCl溶液注入前およびKCl溶液20ml注入ごとに調べた。以上のようにして健常心8例と障害心8例における高K血症の心機能に対する影響を比較検討した。

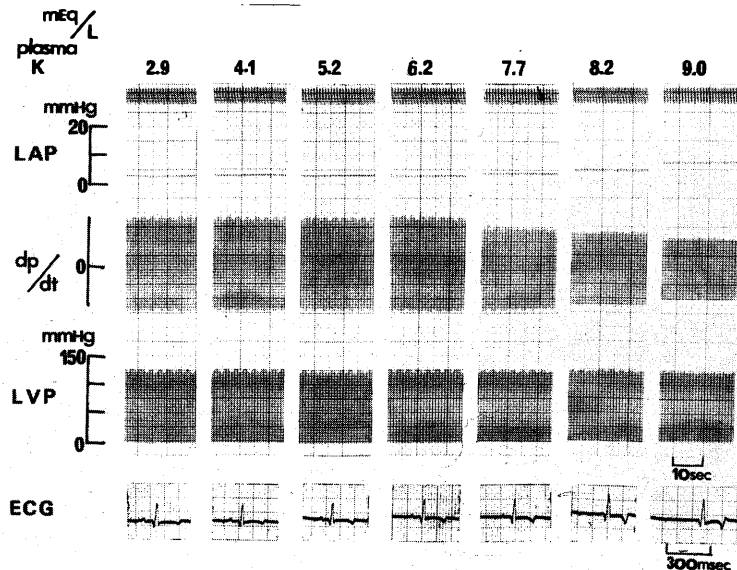
対照実験としてこれらとは別に、3頭のイスにおいて、KCl溶液のかわりに5%ブドウ糖溶液を3.75ml/minの速度で注入し、3時間の間左心房圧、左心室圧max dp/dt、それに心電図を観察し、それぞれに変化のないことを確認した。

成 績

健常心例における高K血症の影響

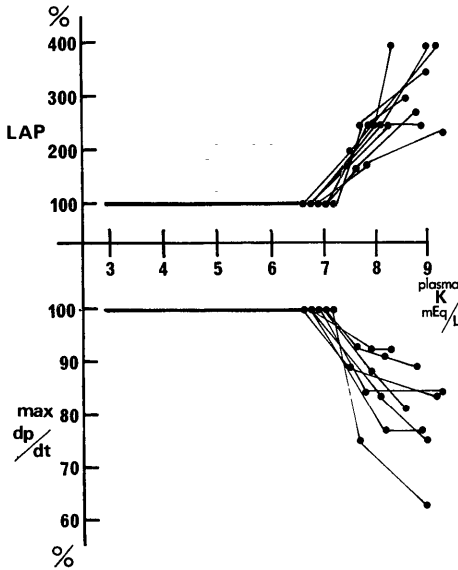
図2に実験記録の1例をしめす。この例では血漿K値が7.7mEq/Lになったときに左心房圧の上昇、左心室圧max dp/dtの低下、左心室拡張期圧の軽度上昇がみられた。心電図所見としてはPQ時間は血漿K値の上昇とともに一時短縮し、7.7mEq/Lとなったときから延長し、T波は下向きに尖鋭化し、QRS中の増大は血漿K値が9.0mEq/Lになったときにみられた。QT時間は一時短縮し、QRS中の増大にともない

図2：健常心における高K血症の影響をみた実験記録の1例



LAP: 左心房圧 LVP: 左心室圧 dp/dt: 左心室圧微分曲線

図3：血漿K値と左心室機能（左心房圧およびmax dp/dt）との関係



LAP: 左心房圧,
max dp/dt: 最大左心室圧上昇率

図4：血漿K値と心電図所見の変化（T/R比,PQ時間およびQRS中）との関係

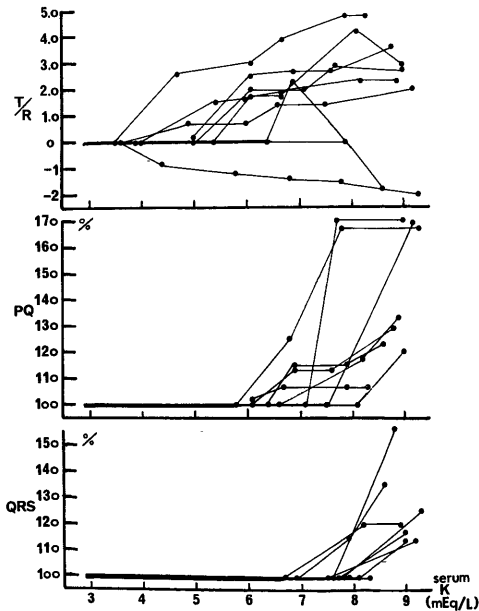
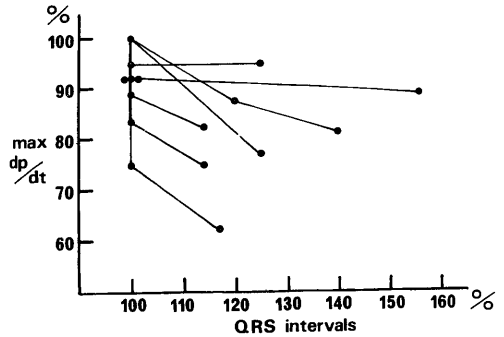


図5：左心室圧max dp/dtとQRS中の変化との関係



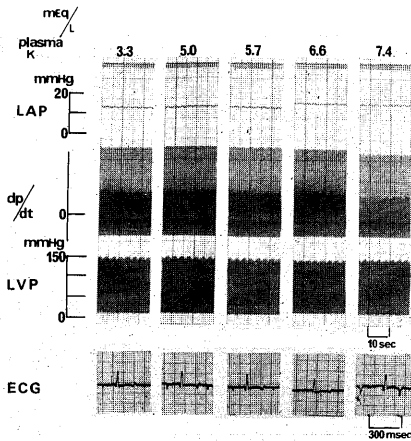
max dp/dt: 最大左心室圧上昇率

延長した。このようにしてえられた成績について、健康心8例における血漿K値と左心房圧および左心室圧max dp/dtとの関係を、コントロールに対する百分率で、図3にしめす。血漿K値が平均7.8mEq/Lになったとき左心房圧の上昇および左心室圧max dp/dtの低下がみられ、かつ両者はほぼ平行して変化しているのがみられた。同時に観察された心電図所見については、その変化と血漿K値との関係を図4にしめす。心電図所見の変化は、T/R比についてはコントロールに対する変化量で、PQ時間（pacing pulseからQRSの始めまでの時間）およびQRS中についてはコントロールに対する百分率で表わしてある。T/R比は血漿K値が平均4.5mEq/Lのときから変化しはじめ、血漿K値の上昇とともに陽性または陰性に、いずれの場合もT波が尖鋭化しながら増大した。PQ時間については、血漿K値が平均6.7mEq/Lをこえたとき延長がみられた。QRS中は、血漿K値が平均8.77mEq/Lとなったとき延長した。つぎに左心室圧max dp/dtとQRS中の変化との関係を検討した（図5）。変化量はそれぞれコントロールに対する百分率でしめした。図にみるようにQRS中の延長をみる以前に左心室圧max dp/dtの低下したものが多くまた一方2例ではQRS中のいちじるしい延長にもかかわらず、左心室圧max dp/dtの変化は僅かであった。

障害心例における高K血症の影響

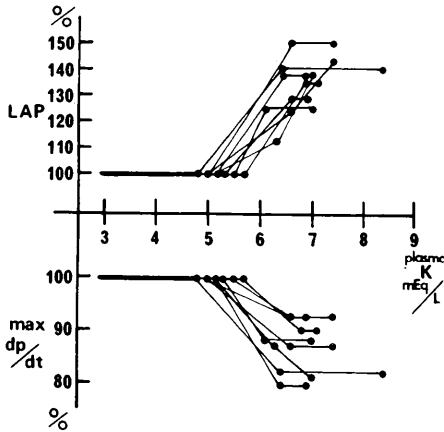
図6は sodium pentobarbital による障害心に高K血症をつくったときの実験記録の1例をしめしたものである。この例では血漿K値が6.6mEq/Lになったとき左心房圧の上昇、左心室圧max dp/dtの低下、左心室拡張期圧の軽度上昇がみられた。心電図については、PQ時間は血漿K値が6.6mEq/Lをこ

図6: 障害心における高K血症の影響をみた実験記録の1例



LAP: 左心房圧, LVP: 左心室圧, dp/dt: 左心室圧微分曲線

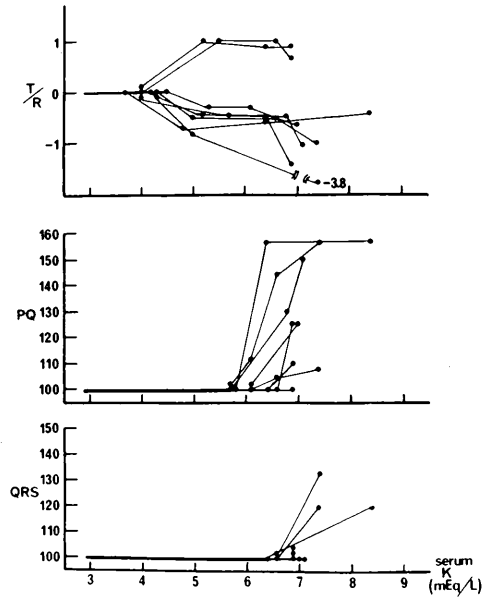
図7: 障害心における血漿K値と左心室機能(左心房圧およびmax dp/dt)との関係



LAP: 左心房圧
max dp/dt: 最大左心室圧上昇率

えたとき延長しはじめ, QRSの延長は血漿K値が7.4 mEq/Lになったときにみられた. 図7にはこのようにしてえた障害心8例における血漿K値と左心房圧および左心室圧maxdp/dtとの関係をしめす. 血漿K値が平均6.6mEq/L以上となったとき左心房圧の上昇および左心室圧maxdp/dtの低下がみられ, 両者は健常心例の場合と同様にほぼ平行して変化することがみられた. 心電図所見の変化と血漿K値との関係については, 図8にみるように, T/R比は血漿K値が平均

図8: 障害心における血漿K値と心電図所見の変化(T/R比, PQ時間およびQRS中)との関係



4.69mEq/Lのときから変化し, PQ時間は7例においては平均6.67mEq/L以上となったとき延長しはじめた. QRS中については, 3例では血漿K値が7.7mEq/L前後になったときに延長がみられた.

考 察

著者のえた実験成績は, 健常心例においては血漿K値が平均7.8mEq/L以上となったとき, sodium pentobarbitalによる障害心例においては血漿K値が6.6mEq/L以上となったとき, 左心房圧の上昇および左心室圧max dp/dtの低下をみることをしめた. このことは, 1) 血漿K値のいちじるしい上昇は心機能を抑制すること, 2) sodium pentobarbitalで心機能が障害された状態では, 高K血症の心機能におよぼす影響は一層大きいことをしめしている. さらに3) 心機能低下は心電図上のQRS中の延長とは関係なくみられたこと4) 高K血症の心電図所見におよぼす影響の程度は健常心, 障害心いずれにおいても大きな差はなかったこと, 5) 左心房圧で表現される心ポンプ能と, 左心室圧max dp/dtで表現される心収縮能はほぼ平行して変化したことなどが注目される.

高K血症における心機能の変化についてはこれまでいくつかの観察がある^{5)~15)}. カエルの摘出心臓については, Salterら⁵⁾はK濃度が4.8mEq/Lという至

適濃度をこえるとき心収縮力は低下するとした。しかしその後同様な実験でK濃度を相当に変化させても心収縮力は変化せず¹¹⁷⁾、いちじるしく高濃度にしてはじめて低下する¹⁾ことが観察された。ネコの右心室から抽出した乳頭筋の収縮力もK濃度の変化による影響は少ないが、K濃度が11.3mEq/L⁸⁾あるいは10.15mEq/L⁹⁾以上になると急速に収縮力が低下することがみられている。In situ のイヌの心臓については、心室表面に縫着した strain gauge arch の変位の程度、心室圧の max dp/dt、心室拡張期圧、心室機能曲線の動きなどを心機能の指標とするととき、Leight ら¹⁰⁾、Goodyer ら¹¹⁾はそれぞれK濃度が平均6.88mEq/L、8.4~11.5mEq/Lとなっても心機能は不変であったとしているが、Wallace ら¹²⁾はK濃度が7~8mEq/Lにいたったとき心機能の低下をみたとしている。これについて Surawicz ら¹³⁾は血中K濃度の値そのものよりもその上昇の速さが問題であることを、K投与の速さをかえることによってしめし、K投与の緩徐注入(1.7 μ Eq/kg/min)ではK濃度が11.5mEq/L~15.0mEq/Lにいたっても心機能はとくに低下せず、急速注入(6~30 μ Eq/kg/min)で心機能は低下することをしめした。急速なK濃度の上昇が心筋機能を抑制することは Sarnoff ら¹⁴⁾、Logic ら¹⁵⁾がKを選択的に冠状動脈内に注入することにより一過性に心収縮力が低下することをみていることから知る事ができる。ところで Surawicz ら¹³⁾はKの緩徐注入の場合、K濃度が7.1mEq/L~9.0mEq/Lのときはむしろ左心室収縮力が増強することをみた。これはK注入に関係する adrenergic mechanism¹⁶⁾による可能性もあるが、Goodyer ら¹¹⁾あるいは Surawicz ら¹³⁾自身がみているような血圧上昇にもとづく見かけ上の心収縮力の増強であったかもしれない。著者の実験はこのようなKの投与にともなう血圧、心拍数あるいは心外性要因による心拍量の変化による2次的な影響を除外する目的で体外循環回路を用いたという条件下のイヌにおいて、K濃度が平均7.8mEq/L以上となったとき心機能が低下したことをしめしたものである。著者の行なったK注入速度0.75mEq/minは Surawicz ら¹³⁾の急速注入に相当する。

すなわちこれらの知見を総合してみるならば、Kには心機能抑制作用があり、この効果はK濃度の上昇速度が速い程大きいとしても、いちじるしい高K血症はそれ自体が心機能を低下させうるものであるということが出来る。

つぎに著者の実験でしめされた興味ある事実はKの

心機能抑制作用効果が、障害心では一層大きかったことである。かつて慢性うっ血性心不全において交換性Kの減少がみられることからKの投与が試みられたが、例えばこれについての Flear ら¹⁷⁾の心不全125例にKCl溶液30mEq/dayを経口投与した成績では、むしろK投与群で心不全改善率は低く、死亡率は高い。これはK投与群では重症例が多かったためというが、これを考慮してもK投与群で有意に効果があったとはいにくいようである。そして Kroetz ら¹⁸⁾は心疾患例にKCl 60mEqを静注した場合、心拍量が心不全のあったもので減少したことをみており、最近 Schwarzbach¹⁹⁾も心不全例にKCl 80mEqを経口投与を試み、K値が5.6mEq/L以上になったものでは心拍量、心室圧 max dp/dt は低下することをみた。Sodium pentobarbitalによる実験的な障害心と、臨床例にみる心不全とを同一視することはできないとしても、著者の試みはこれらの臨床例での観察を実験的にもたしかめたものといえよう。

Kによる心筋収縮力低下は、1)心筋細胞膜活動電位が変化するための2次的な機序にもとづく場合と、2)心筋収縮系に対するKの直接作用による場合とが考えられる。これについて、著者は心機能の低下は心電図所見の変化、ことにQRSの変化よりも先行すること、また障害心では心機能の低下は生じやすくなったが、心電図変化が出現しやすくなったとはいえないことをみた。このように心電図変化と心機能変化とが平行しないことは、Goodyer ら¹¹⁾、Surawicz ら¹³⁾もみており、Kが間接にではなく直接に心筋収縮系に何らかの影響をもつことを示唆する。しかしこれについては Szent-Györgyi²⁰⁾によれば、抽出した actomyocin はKの僅かの増加により完全な dissociation の状態になるといい、またK濃度の減少のさいには一価陽イオンの減少にともない収縮力が増強すること²¹⁾、K減少により ATPase の活性がたかまることなどのことから²²⁾、K濃度の上昇が心筋収縮力を低下させる機序が推測されているという程度に止まっている。さらに障害心に対してK濃度上昇が一層抑制的であることの説明はまだなく、今後に残された問題である。

著者は前に胸部レ線写真上いわゆる尿毒症性肺症像をしめした腎不全例について、胸部レ線写真所見の推移と臨床像を検討し、腎不全末期におけるうっ血性循環不全には心機能の低下が関与している可能性を指摘した³⁾。ところで尿毒症例においては多様な尿毒症性物質といわれるものの貯留に加えて、高K血症、アシドーシス、高血圧、高度の貧血、水分の貯留傾向など

をみる。このいずれが心機能を低下させる決定的な要因であるかは別としても、その多くはいずれも多少とも心機能に影響をもちうるものである。そしてわれわれは本実験において高K血症もまたそのような1つの因子となりうることを、しかも障害心ではその影響はとくに大きくなることをしめしたのである。こうした因子の1つであるアシドーシスにしても、Wildenthalら²³⁾、Rocamoraら²⁴⁾はイヌ、あるいはネコにおいて、propranololを用いた後にはアシドーシスによる心収縮力の低下が一層いちじるしいことをみている。上記の諸因子は1つ1つの作用はそれ程大きくなくても、それらが互いに重なり合いながら、または本実験でしめしたように一旦心障害を生じたのちはその効果は一層大きなものとなって心機能低下を促進することが考えられよう。高K血症は腎不全時のうっ血性循環不全にさいして常にみられるとは限らず、したがってこれを主要な要因とみなすものではないが、症例によってはK値の高いことが、ことに心筋の障害がすでにあるときにK値が急に上昇することがあれば、心不全を誘発しうるものであると考える。なお心電図上、K濃度の上昇にともなってT波は陽性あるいは陰性のまま増高し、尖鋭化した。これはすでにBelletら²⁵⁾が観察しているところであることをつけ加えておく。また実験成績からえられた問題点の1つ、すなわち心臓のポンプ能としての左心房圧と、心収縮能としての左心室圧 max dp/dt の変化が平行してみられたことについては別の機会に論じたいと考えている

結 論

腎不全末期のうっ血性循環不全における高K血症の意義を知る目的で、心拍出量、血圧それに心拍数を一定とした条件下のイヌについて血漿K値の上昇にともなう心機能の変化を検討し、以下の実験成績をえた。

1. 本実験条件下では血漿K値が7.8 mEq/L以上となったとき心機能の低下がみられた。

2. Sodium pentobarbital による障害心ではこのような高K血症の心機能に対する影響は一層大きかった。

3. 高K血症による心機能の変化は心電図上の変化とは関係がなかった。

以上の所見にもとづき高K血症が腎不全時の心不全の1つの因子となりうることを推論した。

稿を終るにあたりご指導とご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に対し衷心より深謝の意を表します。

さらに終始ご指導ご便達を賜った杉本恒明講師、ならびに終始ご協力とご援助を戴いた武内内科循環器班の諸先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) 杉本恒明: 日臨, 28, 337 (1970).
- 2) 坂井修一郎・杉本恒明・篠田 晤・大谷信夫・稲坂 暢・黒崎正夫・野原哲夫・平沢邦彦・紺野謙介・関敬信: 日循第2回北陸地方会発表, 昭43.11. 9.
- 3) 紺野謙介・杉本恒明・篠田 晤・稲坂 暢・野原哲夫・平沢邦彦・武内重五郎: 心臓, 3, 764 (1971).
- 4) 浦岡忠夫・杉本恒明・稲坂 暢・平沢邦彦・紺野謙介・北川駿介: 第35回日循総会発表予定, 昭47. 4. 11.
- 5) Salter, W. T. & Runels, E. A.: Am. J. Physiol., 165, 520 (1951).
- 6) Spealman, C. R.: Am. J. Physiol., 130, 729 (1940).
- 7) Leonard, E. & Hajdu, S.: Clinical Res., 7, 19 (1959).
- 8) Garb, S.: J. Pharmacol. Exp. Therap., 101, 317 (1951).
- 9) Green, J. P., Giarman, N. J. & Salter, W. T.: Am. J. Physiol., 171, 174 (1952).
- 10) Leight, L., Roush, G., Rafi, E. & McGaff, C. J.: Am. J. Cardiol., 12, 686 (1963).
- 11) Goodyer, A. V. N., Goodkind, M. J. & Stanley, E. J.: Am. Heart J., 67, 779 (1964).
- 12) Wallace, A. G. & Mignon, R. J.: Cited from 14).
- 13) Surawicz, B., Chlebus, H. & Mazzoleni, A.: Am. Heart J. 73, 647 (1967).
- 14) Sarnoff, S. J. Gilmore, J. P., McDonald, R. H., Jr., Daggett, W. M., Weisfeldt, M. L. & Mansfield, P. B.: Am. J. Physiol., 211, 361 (1966).
- 15) Logic, J. R., Krotkiewski, A., Koppius, A. & Surawicz, B.: Am. J. Physiol., 215, 14 (1968).
- 16) Liu, C. T., Huggins, R. A. & Hoff, H. E.: Am. J. Physiol., 217, 969 (1969).
- 17) Flear, C. T. G. & Cawley, R. H.: Brit. Heart J., 24, 337 (1962).
- 18) Kroetz, F. W. & Ryan, J. M.: Circulation, 26, 746 (1962).
- 19) Schwarzbach, W.: Arch. Kreislanfforschg., 63, 123 (1970).
- 20) Szent-Györgyi, A.: Chemistry of Muscular Contraction, p. 30, New York, Academic Press., 1947. cited from Handbook

- of Physiology. Circulation. sect. 2, vol. 1, Chapt. 9, p. 162, Washington, D. C., Am. Physiol. Soc., 1962.
- 21) Hajdu, S. : Am. J. Physiol., 174, 371 (1953).
- 22) Katz, A. M., Repke, D. I. & Cohen, B. R. : Circulation Res., 19, 1062 (1966).
- 23) Wildenthal, K., Mierzwiak, D. S., Myers, R. W. & Mitchell, J. H. : Am. J. Physiol., 214, 1352 (1968).
- 24) Rocamora, J. M. & Downing, S. E. : Circulation Res., 24, 373 (1969).
- 25) Bellet, S., Gazes, P. C. & Steiger, W. A. : Am. J. Med. Sci., 219, 237 (1950).

Abstract

In order to investigate the influence of hyperpotassemia on the congestive circulatory failure at the late stage of the renal failure, the effects of hyperpotassemia on cardiac function were studied in dogs. With the aid of an extracorporeal blood circuit, aortic pressure, cardiac output and heart rate were controlled at constant levels. KCL solution was administered at a rate of 7.5mEq/min while the changes in left atrial pressure, maximal rate of left ventricular pressure rise and electrocardiogram were observed. The cardiac depression which was indicated by an elevation of left atrial pressure or a decrease of maximal rate of left ventricular pressure rise occurred when the concentration of plasma K was elevated up to 7.8mEq/L in 8 dogs with intact hearts. In another group of 8 dogs with failing hearts, produced by an administration of a large amount of sodium pentobarbital, the average increase of plasma K level up to 6.6mEq/L was enough to deteriorate the heart. The development of hyperpotassemia also resulted in various electrocardiographic changes such as an increase of T/R ratio, a prolongation of PR interval and a widening of QRS duration. However, no definite relationship was observed between these electrocardiographic changes and cardiac performance. It was noticed that the depression of the myocardial contractile force was found even before the widening of QRS duration. We concluded that the increase of plasma K was detrimental to cardiac function, particularly if the heart in a diseased state, and that the cardiac depression was probably due to a direct effect of K on the myocardial contractile system.

The present study suggests that hyperpotassemia at the late stage of the renal failure can be one of various factors to cause myocardial failure which may be responsible for congestive circulatory failure.
