

氏名・(本籍)	高橋 完 (京都府)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士第281号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成10年3月24日
学位論文題目	The effects of halothane and isoflurane on the phosphoenergetic state of the liver during hemorrhagic shock in rats: an in vivo ³¹ P nuclear magnetic resonance spectroscopic study (出血性ショック時にハロタンおよびイソフルランがラット肝エネルギー代謝に与える影響: ³¹ P核磁気共鳴法を用いた研究)
	審査委員 主査 教授 安藤 喬 志 副査 教授 犬伏 敏 郎 副査 教授 野坂 修 一

論文内容の要旨

【目的】

吸入麻酔薬は血圧および心拍出量を変化させるが、個々の臓器循環に与える影響は麻酔薬の種類によって異なる。なかでもその肝臓への影響については従来より広く研究されてきた。ハロタンは肝血流を低下させ肝代謝を抑制するが、イソフルランは肝血流を維持あるいは増加させると報告されている。ハロタンが肝代謝を抑制する要因としては、肝細胞内における酸化的リン化を障害しATP合成を阻害するためと考えられているが、その詳細はいまだ明らかではない。しかし定常状態においては、これら2種類の麻酔薬の肝への影響についてはそれほど差は認められない。そこでわれわれは生体³¹P核磁気共鳴法 (³¹P NMR) を用いて、出血性ショック時にハロタンおよびイソフルランがラットの肝エネルギー代謝に及ぼす影響について検討した。さらに³¹P NMRによって得られた結果を、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) を用いて生化学的に検討した。

【方法】

対象は雄性Wistar ラットで、ハロタン (Hal) 群9匹およびイソフルラン (Iso) 群8匹の2群に分けた。それぞれの吸入麻酔下に調節呼吸として開腹後にNMRのサーフェスコイルを肝臓の葉間に固定し、NMRの装置内へと誘導した。NMRの測定装置は2 tesla CSI Omega systemを使用した。実験開始よりNMRのスペクトルを持続的に観察し、リンエネルギー代謝はβ-ATPおよび無機リン (Pi) の信号の変化により評価した。また細胞内pH (pHi) をPiとα-ATPのケミカルシフトの差より算出した。出血性ショックは総頸動脈に挿入したカテーテルより脱血することによって作成した。正常血圧におけるスペクトルを観察した後、約5分間で平均血圧40 mmHgとなるまで脱血し、その後45分間低血圧状態を維持した。その後約15分間で返血し、60分間観察した。その間合計30回のスペクトルを観察した。また脱血前、返血後に動脈血液ガスおよび肝逸脱酵素を測定した。対照として両群5匹ずつのラットを用いて、脱血せずにスペクトルの観察を行った。また他のラット両群15匹ずつを上記と同様の処置をした後、脱血前、脱血後、返血後に両群それぞれ5匹ずつの肝臓をフリーズクランプして抽出したサンプルをHPLCによって分析し、ATP、ADP、AMPの含量を測定しエネルギーチャージ (EC) を求めた。

統計学的処理は、両群における個々の時点のNMRのピーク面積、HPLCのデータ、脱血量についてはStudent's *t*-testを、動脈血ガス分析、肝逸脱酵素のデータについてはANOVAを用いて行い、*P* < 0.05を有意とした。

【結果】

脱血によって両群ともβ-ATPのピーク面積は低下し、Piのピーク面積は増加した。Hal群では前値に対してβ-ATPのピーク面積は最低35%まで低下し、Piのピーク面積は最高300%まで

増加したのに対し、Iso群では β -ATPのピーク面積は最低45%まで低下し、Piのピーク面積は最高230%まで増加した。ショック中はこれらのピーク面積については両群間で有意差がみられた。返血によって両群とも β -ATP、Piのピークは部分的に回復したが、Iso群のほうがHal群よりも前値近くまで回復した。エネルギー状態の指標として β -ATP/Pi比を求めるとショック中はIso群のほうが有意に高値を示した。pHiも同様にショック中はIso群のほうが有意に高値を示した。脱血を行わない対照実験では両群ともこれらのパラメータはほぼ一定の値を維持し、群間に有意差はなかった。HPLCを用いた実験では、ATP量とECはNMRによる結果と同じくショック中はIso群のほうが高値を示したが、群間に有意差は認められなかった。動脈血ガス分析では群間および脱血前後で有意差はなかったが、肝逸脱酵素の測定では返血後にHal群のGOTはIso群より有意に高値を示していた。

【考 察】

肝ではATPは主として酸化的リン酸化をへて合成される。よって肝への酸素供給が低下するとATPは低下しPiは増加すると考えられる。今回の結果から出血性ショック時にも吸入麻酔薬は肝の酸素供給に影響をおよぼし、ハロタンのほうがイソフルランよりも強く肝エネルギー代謝を抑制することが明らかとなった。従来より生体内でのエネルギー状態を観察する方法としてはフリーズクランプを用いた分析が主流であったが、生体 ^{31}P NMRは非侵襲的かつ持続的にエネルギー状態の変化を観察することができるため、麻酔薬が全身の臓器に与える影響を評価する上で非常に有用な方法であると考えられる。さらにNMRを用いるとpHiを求めることが可能であり、今回の研究でも出血性ショック時にはHal群のほうがIso群より著明なアシドーシスを示した。以上のNMRの結果は、HPLCを用いて生化学的にも確認することができた。肝逸脱酵素の測定でも返血後にHal群におけるGOT値が高かったことから、ハロタンがより強い障害を肝細胞に与えたことが示唆された。

【結 論】

出血性ショック時にはハロタンはイソフルランよりも肝エネルギー代謝を強く抑制することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究はハロゲン化吸入麻酔薬が出血性ショック時の肝エネルギー代謝に与える影響について検討したものである。

ラットをハロタンおよびイソフルランによって麻酔後、出血性ショック状態を作成し、ショック前、中、後の肝エネルギー代謝を生体リン核磁気共鳴(NMR)法を用いて評価し、またその結果を化学分析によっても検討して、下記の結果を得た。

1) NMR法により、ショック時にはハロタンはイソフルランよりも肝エネルギー代謝を強く抑制することが示され、その結果はリン酸化合物の高速液体クロマトグラフィーによっても確認された。2) 肝逸脱酵素の測定により、ショック後にハロタンがイソフルランよりも強い障害を肝細胞に与えたことが示された。

以上の成果は、NMR法により標的臓器のエネルギー代謝を連続的かつ非侵襲的に観察した結果得たものであり、麻酔薬が臓器のエネルギー代謝に及ぼす効果を解明するとともに、その副作用の評価を可能としたものであって、博士(医学)の学位を授与するに値するものである。

なお、本学位授与申請者は、平成10年2月13日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。