

イソフルレンの循環動態・心筋代謝に関する実験的研究

東京医科大学麻酔学教室 (指導: 一色 淳主任教授)

中 谷 哲 也

【要旨】 筆者は臨床の有用性が期待される新しい吸入麻酔薬の一つであるイソフルレンを用い心行動態及び心筋代謝, 特に心筋ミトコンドリア呼吸活性, エネルギー産生系に対する効果について検討した。また, イソフルレン麻酔下で実験的に出血性ショック, 心停止を作り, 循環動態・心筋代謝に関し比較検討した。

循環動態は, イソフルレン吸入によって濃度依存性に抑制し, 高濃度イソフルレン吸入で, 心拍数, 平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 心拍出量の減少, 右房圧の増加より, 末梢血管拡張作用以外に心収縮機能抑制, すなわちポンプ機能の低下があると考えられる。

イソフルレンの心筋代謝におよぼす影響に関してはミトコンドリア呼吸活性・エネルギー産生系とも濃度による影響はほとんど無いことが認められた。イソフルレンは臨床麻酔濃度において, 循環抑制が少なかった。高濃度吸入においては, 心収縮機能抑制があっても, 心筋組織にまでは影響を及ぼさないことが示唆された。またイソフルレンは, 高エネルギー燐酸化化合物の消費を押えることなどで虚血心筋の心筋代謝を改善する, 心筋保護作用の可能性を示唆した。

緒 言

イソフルレン (isoflurane, 以下 ISO) は, 1965 年 Ross Terrell ら¹⁾ によって開発されたハロゲン化メチルエーテル系の新しい吸入麻酔薬であり, 現在使用されているエンフルレンの構造異性体である。ISO は 1971 年 Louise Speer により精製されたが, 1976 年 Corbett ら²⁾ によってマウスの肝における発癌性が指摘され, 一時製造が中止された。1978 年 Eger ら³⁾ によって発癌性が否定され, 1981 年から米国において臨床使用が開始された。ISO はハロセンやエンフルレンに比べ, 血液/ガス分配係数及び, 脂肪/ガス分配係数が小さく, 導入・覚醒がより迅速で調節性に富み, 循環抑制が少ないとされている³⁾。また ISO はハロセンに見られる心筋の外因性カテコラミンに対する感受性の亢進や肝障害, あるいはエンフルレンにみられる脳波異常や痙攣発作などの欠点がなく, 冠血管拡張作用を有するなどが特徴とされる⁴⁾。

わが国では 1990 年厚生省により ISO の臨床使用が許可され, 臨床経験が進むにつれ種々の状態の心

血行動態が明らかになってきた。またイソフルレン麻酔の循環動態に及ぼす影響⁵⁾ など心行動態に関する各種研究が行われてきたが, 細胞呼吸に関する研究はほとんど無いことから筆者は ISO 麻酔下での出血性ショック並びに心停止に於ける影響を心行動態及び心筋代謝, 特にミトコンドリア呼吸活性・エネルギー産生系の領域を中心に検索し, その臨床的有用性を明らかにすることをこの研究の目的とした。

実験方法

1) 実験材料及び実験条件設定

体重 8~14 kg, 平均 10.5 kg の雑種成犬 49 頭を用い, 非前投薬下にペントバルビタール 25 mg/kg を静注して導入後, 気管内挿管を行い仰臥位に固定した。パングロニウムプロマイド 0.1 mg/kg を投与し, 不動化し, 従量式ベンチレーターを用い, PaCO₂ 30~40 mmHg を指標とし, 100% O₂ にて調節呼吸を施行した。動脈圧モニター及び動脈血採血用カテーテルを右大腿動脈に, 輸液及び薬剤注入用カテーテルを右大腿静脈に留置した。またスワンガンツカ

1995 年 1 月 27 日受付, 1996 年 4 月 8 日受理

キーワード: イソフルレン, 心筋代謝, 心筋ミトコンドリア。

(刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学麻酔学教室 中谷哲也)

テーテルを右総頸静脈から肺動脈に留置し、hemodynamics 及び心拍出量を測定した。次に正中切開にて開胸、心膜切開後冠動脈を露出し左冠動脈の左回旋枝分枝部前に電磁流量計のプロープを設置、全身状態が安定した後、ISO 吸入を開始した。なお ECG (electrocardiogram) は標準第 II 誘導にて記録した。

2) 出血性ショック作成ならびに心停止作成及び蘇生法

出血性ショック作成は Wiggers⁶⁾ の方法に従い、平均血圧 50 mmHg を目安に急速脱血し 30 分間放置後還血した。

心停止作成は電気刺激法 (electric stimulator SEN-7103, NIHON KODEN) により心停止犬を作成した。心尖部に交流 10 HZ 6.0~9.0 volt square waveplus 3~6 秒間の通電を行い心室細動を誘発した。

蘇生法は心停止 5 分後、開胸式心マッサージ 100 beats/min, MAP 80 mmHg を目標とし、同時に 100% O₂, 1 回換気量 18 ml/kg, 呼吸数 20/min にて調節呼吸を行い epinephrine, dopamine, methylpredonisolone lidocaine, 等必要に応じて用いた。除細動は DC shock 50~75 Wsec にて行った。

3) 実験群

ISO 吸入により 4 群に分け、それぞれ 1 群は 1.2% ISO 吸入群 (n=7), 2 群は 5.0% ISO 吸入群

(n=7), 3 群は 1.2% ISO 吸入と急速脱血還血群 (n=14), 4 群は 1.2% ISO 吸入と心停止蘇生群 (n=14) とした。また対照群として 7 頭をもちいた。

試料採取は各実験群ともに ISO 吸入前を対照値とし、1・2 群では ISO 吸入後、15 分後 (sampling, 以下 S 15), 30 分後 (S 30), 45 分後 (S 45), 60 分後 (S 60), 90 分後 (S 90), に採取し hemodynamics 及び血液ガスの測定を行った。3 群は ISO 吸入後、15 分後 (S 15), 30 分後 (S 30) に採取した後、出血性ショック作成 15 分後 (S 45), 30 分後 (S 60), 60 分後 (S 90) に採取し hemodynamics 及び血液ガスの測定を行った。4 群では ISO 吸入後、15 分後 (S 15), 30 分後 (S 30) に採取した後、5 分間の心停止後 CPR (cardio-pulmonary resuscitation) を開始、蘇生後 15 分後 (S 45), 30 分後 (S 60), 60 分後 (S 90) 分に採取し hemodynamics 及び血液ガスの測定を行った。また心筋採取は 1・2 群は条件設定後 90 分, 3 群は条件設定後 30 分 (脱血) 及び 60 分 (還血), 4 群では条件設定後 5 分 (心停止) 及び 60 分 (蘇生) で可及的速やかに心臓を摘出し、肉眼的に左心室筋, 右心室筋に分離し対照群と比較した。

4) 測定項目・測定方法及び測定機器

測定項目・測定方法及び測定機器は表 1 に示す。ATP, ADP, および AMP は摘出した心筋組織を液体窒素で瞬間凍結させた後、酵素法による紫外線吸光度測定による end point 法で測定し、Atkinson の

表 1 測定項目および測定機器

| | |
|---|---|
| hemodynamics (MAP, HR, ECG) (CO, RAP, PAP, PCWP) | multiplepose polygraph RM-6000 (NIHON KODEN) VIP thermodylution catheter model 93A (AHS JAPAN) cardiac output computer EH-11 (FUKUDA DENSHI) |
| blood gas & acid base balance (pH, PaCO ₂ , BE, PaO ₂) | ABL2 acid-base laboratory (RADIOMETER) |
| state 3, state 4, RCR, ADP/0 | ultra-do meter (CENTRAL KAGAKU) |
| cytochromes (cyt-b, cyt-c, cyt-a) | double beam/difference/dualwavelength recording spectrophotometer UV3000 (SHIMADZU) |
| ATP, ADP, AMP | spectrophotometer MPS2000 (SHIMADZU) |
| lactate, pyruvate, L/P | Hitachi715 autoanalyzer (HITACHI) |

計算式⁷⁾に従いエネルギーチャージ (energy charge, 以下, EC) を算出した。心筋ミトコンドリアの分離は蛋白分解酵素 (アルカリプロテアーゼ) を用い単離し, Chance⁸⁾の白金電極法を利用し, 基質としてサクシネート及びグルタメートを使用, 25°Cで各々の呼吸調節率 (respiratory control ratio, 以下, RCR), ADP/0 を測定した。チトクロームは心筋ミトコンドリアを抽出した懸濁液から, サクシネートを基質とした酸化還元差スペクトルを利用し, double-beam分光光度計を用いて定量し, Chanceら⁹⁾の計算式に従って算出した。各項目における有意差検定には student T test を行い, $p < 0.01$ を有意水準とした。

実験結果

1) 循環動態の変動

平均動脈圧 (mean systemic arterial pressure, 以下, MAP), 脈拍数 (heart rate, 以下 HR), 右房圧 (right atrial pressure, 以下 RAP) の経時的变化をそれぞれ図 1 A, B, C に示す。MAP の対照値の平均は 126.3 ± 24.7 mmHg であるのに対し, 1群の MAP は ISO 吸入 15 分後値は 116.5 ± 19.8 mmHg であった。2群の MAP は 80.5 ± 14.7 mmHg で 1群よりさらに低下した。以後 90 分まで 1・2 群とも有意な変化はなかった (図 1 A)。3群において, MAP は脱血後低下, 還血後 87.3 ± 7.8 mmHg まで回復した。4群において MAP は蘇生後一時上昇したが以後回復した (図 1 A)。

HR の対照値の平均は 146.2 ± 33.8 f/min であるのに対し, 1・2 群とも ISO 吸入後経時的に有意に減少した。3群は脱血後軽度増加し還血後軽度低下した。4群は蘇生後一時上昇した後低下した (図 1 B)。

RAP の対照値の平均は 4.4 ± 1.6 mmHg であるのに対し (図 1 C), 1・2 群とも経時的に増加し, 1群は 45 分以後, 2群は 15 分以後有意に増加した。3群は脱血後 1.6 ± 1.4 mmHg に低下し還血後 6.3 ± 2.5 mmHg に増加した。4群は蘇生後一時上昇したがその後回復した。

肺動脈圧 (pulmonary artery pressure, 以下 PAP) 肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; 以下 PCWP), 心拍出量 (cardiac output; 以下 CO) の経時的变化をそれぞれ図 2 A, B, C に示す。

PAP の対照値の平均は 12.7 ± 2.0 mmHg である

のに対し, 1群の変化は少なく, 2群の ISO 吸入 15 分後値は 11.0 ± 1.9 mmHg で有意に低下したが, 経時的变化はなかった (図 2 A)。3群は脱血後 7.4 ± 2.6 mmHg に低下, 還血後 10.4 ± 3.2 mmHg に回復した (図 2 A)。4群は蘇生後経時的に低下した (図 2 A)。

PCWP の対照値の平均は 6.6 ± 1.7 mmHg, であった。これに対し, 1群は 60 分以後, 2群は 15 分以後有意に増加した (図 2 B)。3群は脱血後 2.8 ± 2.1 mmHg に低下し還血後前値に回復した (図 2 B)。4群は蘇生後一時上昇するも, 60 分後回復した (図 2 B)。

CO の対照値の平均は 1.8 ± 0.4 l/min であるのに対し, 1・2 群とも ISO 吸入後, 経時的に有意に低下した (図 2 C)。3群は脱血後低下し脱血 30 分後 0.68 ± 0.18 l/min になり還血後 1.31 ± 0.66 l/min に回復した (図 2 C)。4群は蘇生後有意な変化はなかった (図 2 C)。

2) 血液ガスおよび酸塩基平衡の変動

pH, PaO₂, BE (base excess), PaCO₂ の経時的变化をそれぞれ図 3 A, B, C, D に示す。

1群は, 各項目とも軽微な変化を示し, 2群では経時的に pH, PaO₂, BE は低下 (図 3 A, B, C), PaCO₂ は増加した (図 3 D)。3群では脱血後 pH, BE, は低下し, 還血後も改善が見られなかった (図 3 A, C)。4群は心室細動直後より経時的に急激なアシドーシス傾向が見られた (図 3 A, C)。

3) エネルギー産生系の変動

表 2 に右左心筋で測定したエネルギー産生系の全体の平均値を示す。

ATP, ADP, AMP ($\mu\text{mol/g wet weight}$) の対照群の平均はそれぞれ 3.86, 0.50, 0.08, であり, 1・2 群の変化は少なかった。3群では脱血により ATP は低下し, AMP は有意に増加した。4群の心停止後の ATP は 1.73 と低下, AMP は 0.38 と増加した。EC の変動は, 1・2 群では少なく, 3群では対照群に比して, 脱血後 0.783 ± 0.15 , に還血後 0.869 ± 0.23 に低下し, 4群では対照群に比して, 心停止 5 分後 0.767 ± 0.41 , 蘇生後は 0.875 ± 0.37 に低下した。Lactate, pyruvate, L/P (mg/l) それぞれの対照群の平均は 0.313, 0.012, 26.1 である。1・2 群はほとんど変化なく, 3群の脱血後と 4群心停止後は有意に増加, 還血後と蘇生後は改善傾向を示した。左室及び右室心筋における ATP と EC の変化

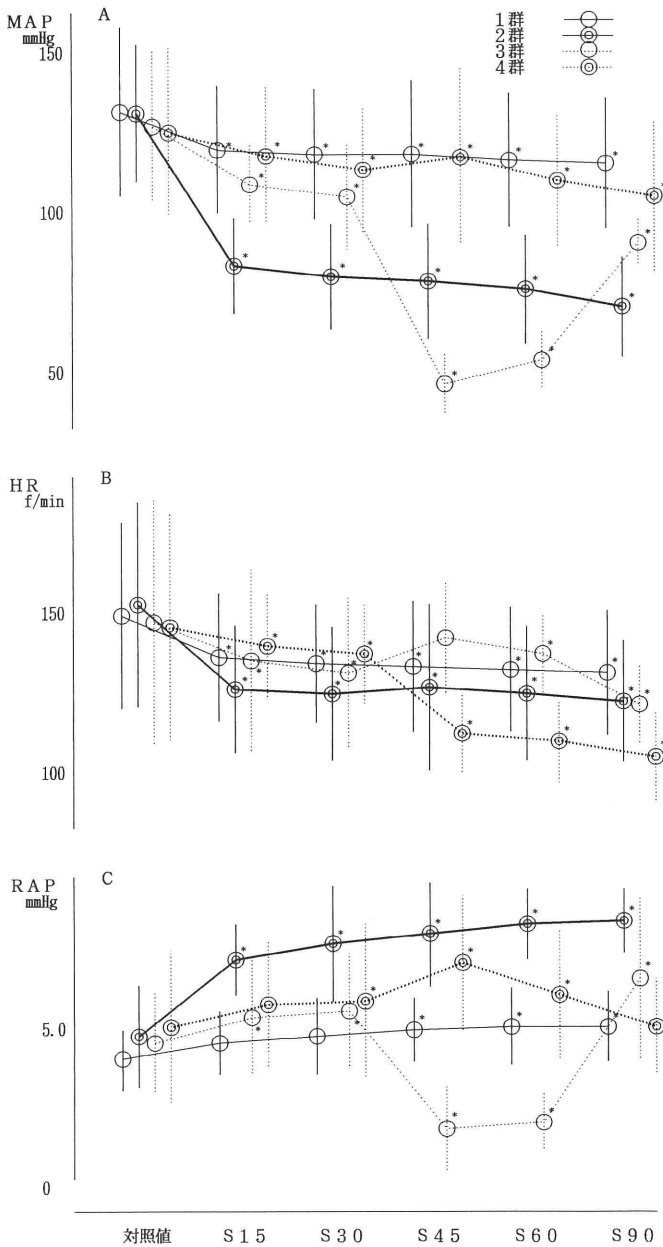


図 1 1群(1.2% ISO), 2群(5.0% ISO), 3群(1.2% ISOと急速脱血還血), 4群(1.2% ISOと心停止蘇生), に分け, 循環動態の経時的変動を示す。AはMAP, BはHR, CはRAPである。* p<0.01; 対照値に対し有意を示す。—○—; 平均±S.D.を示す。

をそれぞれ図 4 A, B に示した。両者の差は少なかった。

4) 左・右室心筋ミトコンドリア呼吸活性及びピトクロームの変動

RCR, ADP/O の変化をそれぞれ図 5 A, B に示す。

RCR の対照群平均は, グルタミン酸を基質とした場合, 左室心筋で 8.6 ± 1.9 , 右室心筋 7.9 ± 2.1 であ

り, サクシネートを基質とした場合, 左室心筋で 6.4 ± 1.4 , 右室心筋 6.3 ± 2.6 であった。RCR は, 1・2 群で有意な変化なく, 3 群脱血と 4 群心停止で有意に低下し, 還血後と蘇生後はほぼ前値に回復した(図 5 A)。

ADP/O の対照群平均は, グルタミン酸を基質とした場合, 左室心筋で 2.89 ± 0.39 , 右室心筋 2.92 ± 0.56 , であり, サクシネートを基質とした場合, 左

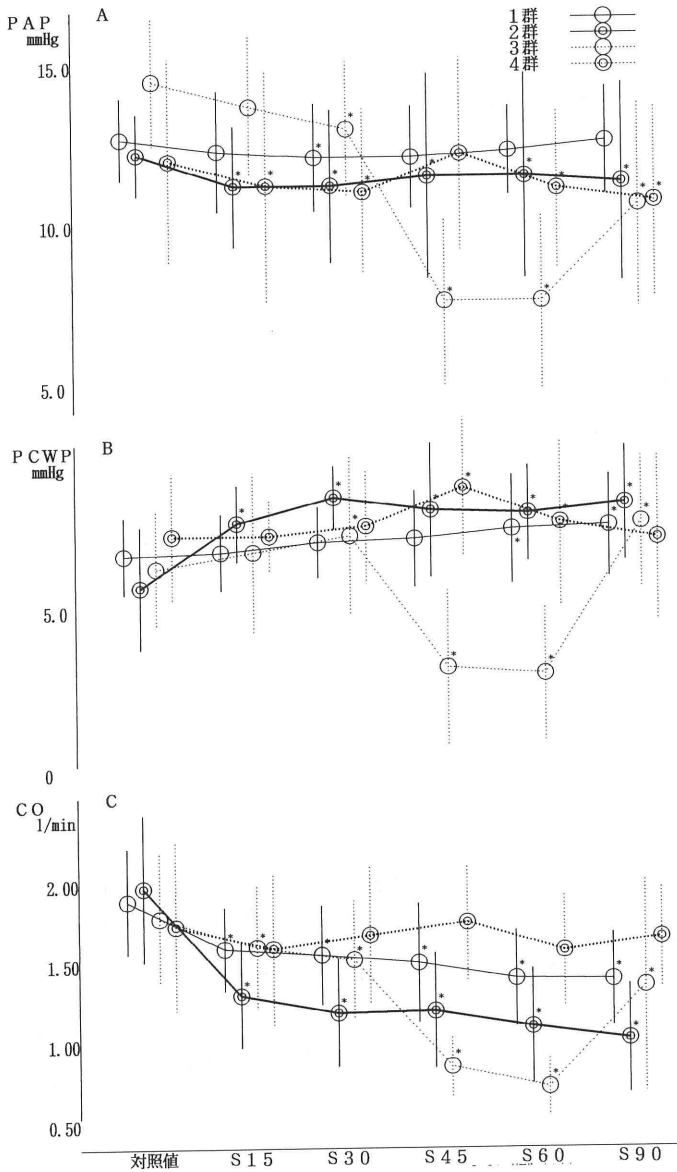


図2 1群(1.2% ISO), 2群(5.0% ISO), 3群(1.2% ISOと急速脱血還血), 4群(1.2% ISOと心停止蘇生)に分け, 循環動態の経時的変動を示す。AはPAP, BはPCWP, CはCOである。* p<0.01; 対照値に対し有意を示す。○—; 平均±S.D.を示す。

室心筋で 1.89 ± 0.18 , 右室心筋 1.75 ± 0.21 であった。ADP/Oは、1・2群で有意な変化なく、3群脱血と4群心停止で有意に低下し、還血後と蘇生後はほぼ前値に回復した(図5B)。

RCR, ADP/Oとも、基質グルタメートがサクシネートに比して、低下が大きかった。また、心筋の左右別では右室心筋の変化が大きかった。

図6に左右別チトクロームの変化を示す。

チトクロームの対照群の平均は左室心筋で cyt b は 0.18 ± 0.05 , cyt c は 0.40 ± 0.13 , cyt a は $0.36 \pm$

0.12 であり、右室心筋で cyt b は 0.18 ± 0.02 , cyt c は 0.40 ± 0.13 , cyt a は 0.32 ± 0.06 であった。チトクロームは、1・2群で有意な変化なく、3群脱血と4群心停止で有意な低下を示し、還血後と蘇生後は改善傾向を示した。また、心筋の左右別チトクロームは右室心筋の変化が大きかった(図6)。

考 察

ISOは、ハロゲン化メチルエーテル系の新しい吸入麻酔薬であり、本研究は、臨床の場で発生の可能

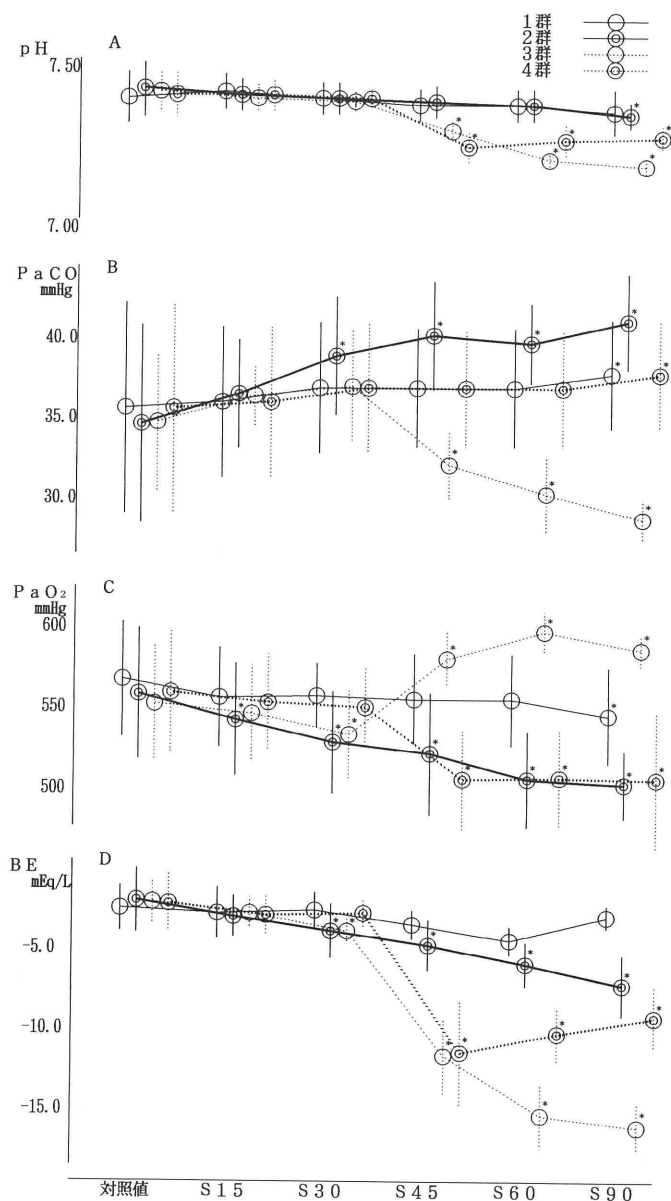


図 3 1 群 (1.2% ISO), 2 群 (5.0% ISO), 3 群 (1.2% ISO と急速脱血還血), 4 群 (1.2% ISO と心停止蘇生), に分け, 血液ガス及び酸塩基平衡の経時的変動を示す。A は pH, B は PaCO₂, C は PaO₂, D は BE である。* p < 0.01; 対照値に対し有意を示す。○—; 平均 ± S.D. を示す。

性のある出血性ショックや心停止など, 種々の外的条件下において ISO が循環動態・心筋代謝にどのような影響を及ぼすかを検索し安全な麻酔管理を確立することを目的とした。

出血性ショックモデル作成に関する脱血条件ならびに方法は, 筆者は 1946 年に報告された Wiggers⁶⁾の方法により, 脱血用動脈カニューレを血液貯留槽に直結し, この血液貯留槽を任意の高さに調節することにより, 体血圧を 50 mmHg にする低血圧モデ

ルを作製した。また心停止モデルの作製は, 今回筆者は操作が容易で再現性が高い方法として心室細動法で行った。心停止時間は蘇生が確実な 5 分間とした。

1) ISO の心行動態

ISO はその末梢血管拡張作用により動脈圧を低下させ, 心収縮力を抑制して一回拍出量を減少させるが, 血圧低下に伴う反射性の心拍数増加により, 心拍出量はよく保たれるとされている¹⁰⁾。しかし ISO

表2 エネルギー産生系の変動 (左右の平均値)

| | 対照群 | I群 | II群 | III群脱血 | III群還血 | IV群心停止 | IV群蘇生 |
|-----------------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| ATP ($\mu\text{mol/g}$ 組織) | 3.86 (0.83) | 3.55 (0.65) | 3.41 (0.71) | 1.88* (0.83) | 3.28* (1.24) | 1.73* (1.42) | 3.34* (0.93) |
| ADP ($\mu\text{mol/g}$ 組織) | 0.50 (0.26) | 0.54 (0.18) | 0.52 (0.38) | 0.50 (0.38) | 0.62* (0.36) | 0.42 (0.17) | 0.62* (0.51) |
| AMP ($\mu\text{mol/g}$ 組織) | 0.08 (0.02) | 0.09 (0.03) | 0.11 (0.06) | 0.34* (0.04) | 0.23* (0.08) | 0.38* (0.05) | 0.21* (0.06) |
| EC | 0.926(0.15) | 0.914(0.14) | 0.908(0.11) | 0.783*(0.15) | 0.869*(0.23) | 0.767*(0.41) | 0.875*(0.37) |
| lactate (mg/g組織) | 0.313(0.05) | 0.353(0.05) | 0.376(0.05) | 1.503*(0.07) | 0.692*(0.07) | 1.382*(0.07) | 0.592*(0.09) |
| pyruvate (mg/g組織) | 0.012(0.001) | 0.013(0.001) | 0.013 (0.001) | 0.033*(0.004) | 0.018 (0.002) | 0.028*(0.002) | 0.016 (0.005) |
| L/P | 26.1 (1.6) | 27.2 (5.2) | 28.7 (5.7) | 45.5* (3.6) | 38.4* (3.9) | 49.4* (6.4) | 37.0* (8.2) |

エネルギー産生系として、ATP, ADP, AMP, EC, lactate, pyruvate, L/Pの左右心筋の平均値を示す。 平均(SD) * : $p < 0.01$; 対照値に対し有意

(7)

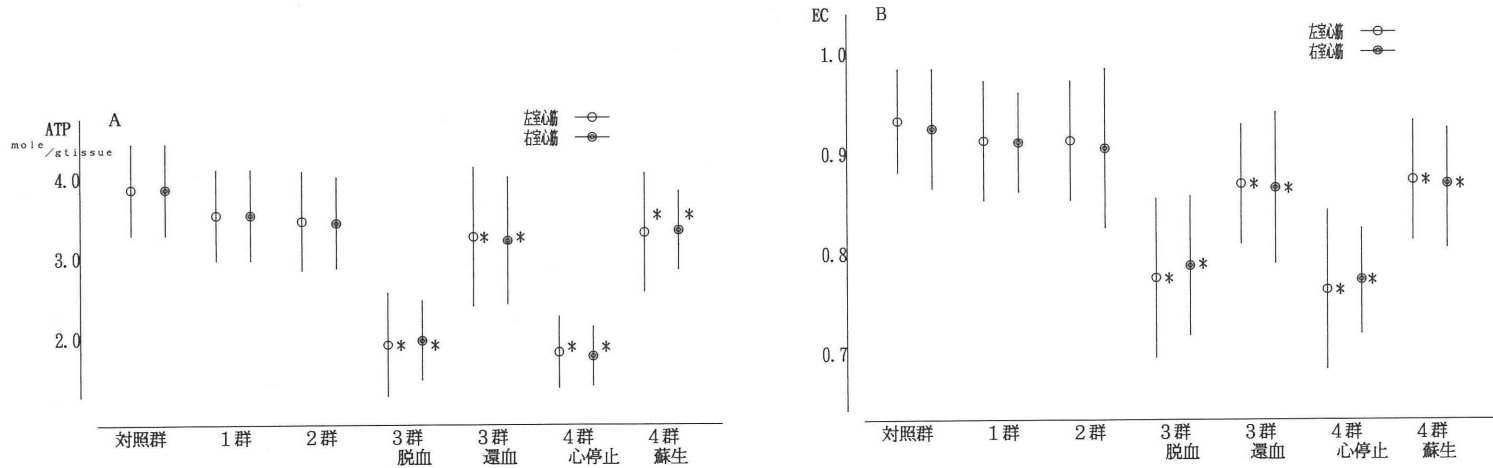


図4 左室心筋, 右室心筋に分け, 1群(1.2% ISO), 2群(5.0% ISO), 3群(1.2% ISOと急速脱血還血), 4群(1.2% ISOと心停止蘇生), のエネルギー産生系の変動を示す。

AはATP, BはEC, である。* $p < 0.01$; 対照値に対し有意を示す。○; 平均±S.D.を示す。●; 均±S.D.を示す。

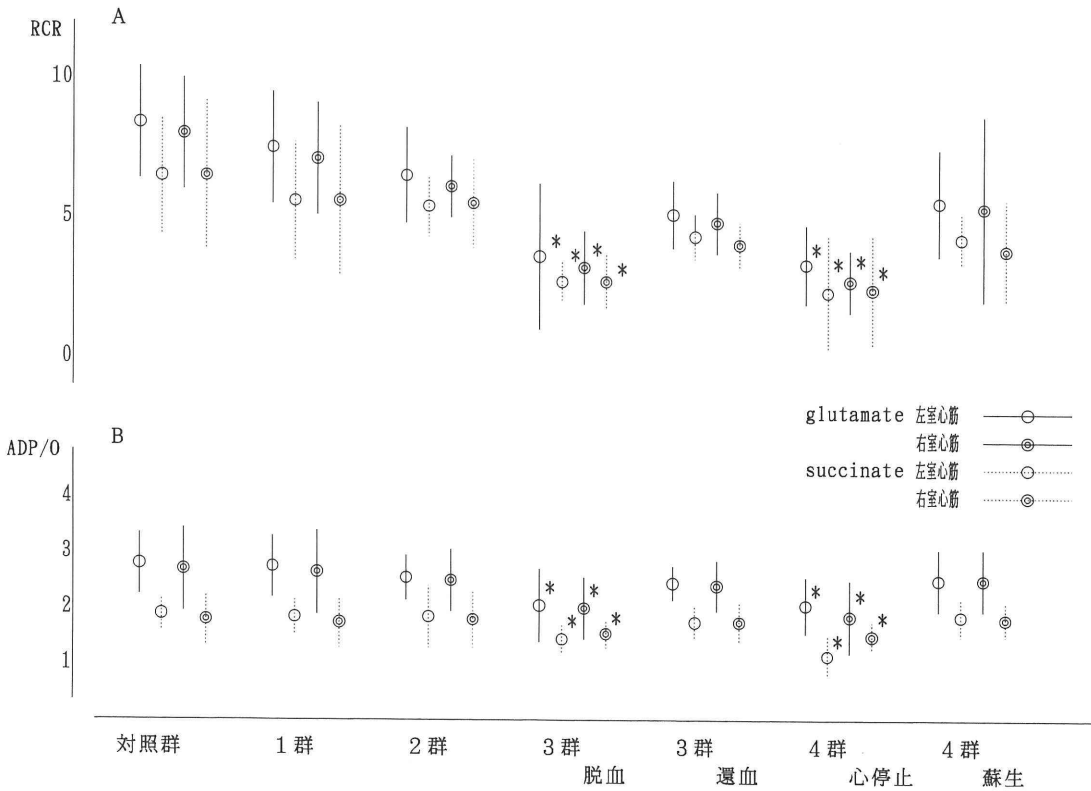


図 5 左右別心筋を使用基質により分け、1群(1.2% ISO)、2群(5.0% ISO)、3群(1.2% ISOと急速脱血還血)、4群(1.2% ISOと心停止蘇生)、のミトコンドリア呼吸活性の変動を示す。AはRCR、BはADP/O、である。* p<0.01;対照値に対し有意を示す。○;平均±S.D.を示す。

の心拍数に及ぼす影響に関する報告には、血圧低下に伴って代償性に心拍数が増加する¹¹⁾、あるいは不変とする¹²⁾ものが見られる。ISOはモルモットの洞結節細胞の自動能を用量依存性に抑制し¹³⁾、ハロセンやエンフルレンよりも軽度であるがイヌの圧受容体反射をその反射経路のすべての部位において抑制することが知られている¹⁴⁾。筆者の実験において心拍数が用量依存性に減少したのは(図1B)、ペントバルビタールによる迷走神経遮断作用および圧受容体反射を介する心拍数の増加¹⁵⁾、開胸などの手術操作や計測機器の装置などの侵襲に伴う交感神経の興奮による心拍数の増加作用よりも、ISOの中樞抑制作用、洞結節自動能抑制作用および圧受容体反射抑制作用が有意に働いたためと考えられる。しかし出血性ショック後心拍数は血圧低下に伴って代償性に増加した(図1B)。このことはISOの圧受容体反射抑制作用が軽度であることを示している。また、筆

者の実験では、ISOは後負荷をもっともよく反映する動脈圧を用量依存性に低下させ(図1A)、前負荷の指標であるPCWPが上昇傾向を示した(図2B)にもかかわらずCOも用量依存性に低下した(図2C)。このことは一回拍出量の減少とHRの減少による心拍出量の減少、すなわちポンプ機能の低下によってもたらされると考えられる。

2) ISOと細胞呼吸

麻酔薬の細胞呼吸に及ぼす影響について、バルビツレートはNADH₂の酸化を抑制すること、燐酸化uncouplingにより高エネルギー化合物の合成を抑制することが知られている¹⁶⁾。ハロセンは肝ミトコンドリアにおいて基質グルタメートではstate 3呼吸を抑制し、NAD⁺からFADに至る電子伝達系を阻害することが示唆されている¹⁷⁾。筆者の成績からISOは用量依存性に、ミトコンドリアのRCRがADP/Oより強く抑制され(図5)、チトクロームも

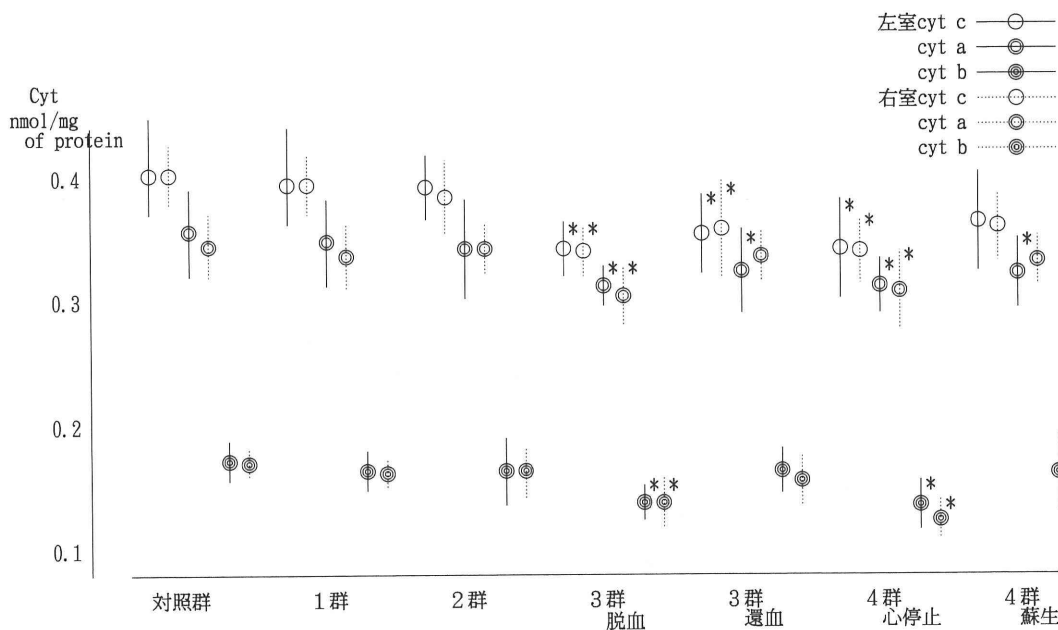


図6 左室心筋, 右室心筋に分け, 1群 (1.2% ISO), 2群 (5.0% ISO), 3群 (1.2% ISO と急速脱血還血), 4群 (1.2% ISO と心停止蘇生), のチトクロームの変動を示す。

* $p < 0.01$; 対照値に対し有意を示す。—○—; 平均±S.D. を示す。

濃度依存性に抑制される傾向があることより (図6), ISOは濃度が著しく高くなると典型的な uncoupler として作用することが伺われた。しかしながら本実験では, ISOは用量依存性に心収縮機能を抑制したが, 臨床使用濃度のISOはミトコンドリア呼吸活性・エネルギー産生系にはほとんど影響をおよぼさないと考えられる。

3) 虚血と心筋代謝

心筋は十分な酸素供給下で, 他臓器に比し基質の動脈血濃度に依りずれの基質をも十分に吸収, 利用する広範な基質利用性を有する¹⁸⁾。即ち, ブドウ糖や脂質は, まず細胞内の Embden Meyerhof 径路でピルビン酸となりミトコンドリア内に入ってアセチル CoA に酸化され, TCA 回路にはいる。また脂質はさらに β -酸化によってアセチル CoA になり, TCA 回路にはいる¹⁹⁾。ブドウ糖や脂質は, TCA 回路で炭素部位を取られ, 水素部位は NADH, FADH の形でミトコンドリア内膜の電子伝達系に渡される。電子伝達系はミトコンドリア内膜に存在するチトクロームで構成されている。チトクローム系は, H^+ を cyt. b, c, a の順に伝達し酸素に渡し, H_2O を産生すると同時に ATP を合成し, 活動に応じてミ

トコンドリアの電子の流れが変化し, それによって NADH₂ やチトクロームの酸化型と還元型の比が変わる。心筋の虚血部位では O_2 が不足するので, NAD はほとんど内在基質によって還元され NADH₂ となり, チトクロームも長波長側に強い吸収帯を持つ還元型となる⁸⁾⁹⁾¹⁹⁾。今回筆者の実験は分光法を用い酸化還元差スペクトルでチトクロームを定量, 虚血状態でチトクロームが還元型となる結果を得た (図6)。またこの電子伝達系を通過する間に遊離された自由エネルギーは最終的には高エネルギーとして磷酸結合, クレアチン磷酸として保存される。この効率は酸素電極法では ADP/O で表され, ミトコンドリアの酸化的磷酸化の共役状態を示す指標となる。さらに, Chance⁸⁾ が言う state 3 と state 4 の比, 即ち RCR は, ミトコンドリアのエネルギー状態を示す重要な指標となる。筆者の実験では, ISO 麻酔下でミトコンドリア呼吸活性は有意な変化を認めなかったが, 細胞が虚血状態に置かれると短時間でミトコンドリア呼吸活性は抑制傾向が認められた。また, 乳酸とピルビン酸は細胞内における解糖の結果生成される代謝産物で, 細胞内乳酸の増加, L/P 比の上昇は細胞のエネルギーレベルの低下を

示す指標となる。筆者の実験でも乳酸、ピルビン酸、L/P 比はミトコンドリア呼吸活性、エネルギー産生系と同様の变化を示した (表 2)。

4) ISO と虚血心筋の保護作用

ミトコンドリアでの ATP 産生は虚血で O_2 欠乏が起こると障害され、細胞膜の機能異常から、膜崩壊を生じ不可逆性障害へと進み始める²⁰⁾。この場合の ATP の臨界値は $2 \mu\text{moles/g}$ とされ、Jenning ら²¹⁾ は、虚血 15 分という可逆性障害時の心筋では、虚血前のもに比して ATP は 37%、総アデニンヌクレオチド量は 56% (ADP はやや減少、AMP は 2 倍に増大) に減少したと報告している。

筆者の実験結果において、ATP と総アデニンヌクレオチド量は、脱血 30 分でそれぞれ約 48%、約 61%、心停止 5 分でそれぞれ約 45%、約 57%、に減少する結果を得た (表 2, 図 4 A・B)。再灌流後は、ATP と総アデニンヌクレオチド量とも、それぞれ対照値の約 85%、約 94% に改善した (表 2, 図 4 A・B)。この結果は、実験条件の違いより同一には論じられないが、Jenning ら²¹⁾ のものと比して良好で回復も早い傾向が認められた。また榎本ら²²⁾ はラット虚血心で、ISO が全虚血後の再灌流心のエネルギー代謝を改善すると報告している。これらの理由として、ISO による血圧低下が臓器血流を減少させるとともに、心仕事量をも減少し、心筋酸素消費量を低下させ、高エネルギー燐酸の利用を少なくしたこと、ISO の冠血管拡張作用が虚血前の心筋の灌流を十分にし、再灌流時への予備力を増加させたこと、ISO がカルシウムの細胞内流入を抑制し虚血による細胞内カルシウムの蓄積からくるミトコンドリアの障害を軽減した可能性などが示唆される。筆者の研究においても、ISO はこの心筋代謝の回復を早める作用を有することが推測されたことから、心筋保護作用の可能性が示唆された。

結 語

1) 雑種成犬 49 頭を用い、ISO 麻酔 (1 群低濃度 1.2%、2 群高濃度 5.0%)、3 群出血性ショック (Wiggers 法)、4 群心停止 (電気的心室細動誘導法) を作製し、循環動態、心筋ミトコンドリア呼吸活性・チトクローム活性、エネルギー産生系などを中心に検索を行った。

2) 1 群では ISO により HR, MAP, PAP, CO, は漸減し、PCWP はほとんど変化なく RAP は漸増

した。酸塩基平衡は、軽微な変化であった。エネルギー産生系、RCR, ADP/O, チトクロームに有意な変化は無かった。

3) 2 群では ISO により HR, MAP, PAP, CO は、有意に低下し、RAP は有意に増加した。PCWP は漸増したが、有意差は見られなかった。酸塩基平衡は経時的に pH, PaO_2 , BE は低下し、 $PaCO_2$ は増加した。エネルギー産生系、RCR, ADP/O, チトクロームに有意な変化は無かった。

4) 3 群では脱血後 HR は微増し、MAP, PAP, RAP, PCWP, CO は激減した。還血後ほぼ前値に回復した。酸塩基平衡は pH, BE, は低下しアシドーシス傾向を示した。エネルギー産生系、RCR, ADP/O, チトクロームは抑制され、還血後も軽度抑制が続いた。

5) 4 群では心室細動直後より MAP, RAP, PAP, PCWP, CO, は低下し蘇生後急激に上昇、前値を一時上回り、30 分以後前値に回復した。酸塩基平衡は心停止直後より急激にアシドーシスを示した。エネルギー産生系、RCR, ADP/O, チトクロームの抑制は出血性ショックに比して強かった。しかし蘇生後は速やかに回復した。

6) 以上のことから、ISO は濃度依存性に一回拍出量の減少と HR の減少による心拍出量の減少、すなわちポンプ機能の低下によってもたらせるという循環動態抑制作用を有するが、心筋ミトコンドリア呼吸活性・チトクローム活性、エネルギー産生系への影響は無く、心筋組織呼吸の観点からは臨床の場に安全に使用できるものと思われた。また、高エネルギー燐酸化合物の消費を押えることなどにより虚血心の心筋代謝を改善することから、心筋保護作用の可能性が示唆された。

7) 本研究は新しい吸入麻酔薬、ISO の心筋代謝に及ぼす影響について検索し重症心疾患患者においても有用な麻酔薬であると考え。

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲をいただいた東京医科大学麻酔学教室、故三宅有教授、一色淳教授並びに教室関係者各位に厚く感謝します。

本論文の要旨は、第 8 回日本蘇生学会 (1989 年前橋) 第 5 回日本ショック学会 (1990 大阪) 第 37 日本麻酔学会 (1990 長野) 第 12 回麻酔薬理学会 (1990 大宮) において発表した。

参考文献

- 1) Vitcha JF: A history of Forane. *Anesthesiology* **35**: 4, 1971
- 2) Corbett TH: Cancer and congenital anomalies associated with anesthetics. *Ann NY Acad Sci* **271**: 58, 1976
- 3) Eger EI II, White AE, Brown CL, et al: A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth Analg (Cleve)* **57**: 678, 1978
- 4) Tarnow J, Eberlein HJ, Oser G, et al: Hamodynamik, myokardkontraktilitat, ventrikelvoluminaund sauerstoffversorgung des herzens unter verschiedenen inhalationsanaesthetika. *Anaesthesist* **26**: 220, 1977
- 5) 古谷幸雄, 藤田昌雄: イソフルレン麻酔の循環動態に及ぼす影響, *臨床麻酔*: 1987-11
- 6) Wiggers, H. and Ingraham, R: Hemorrhagic shock Definition and criteria for its diagnosis. *J. Clin. Invest.* **25**: 30~36, 1946
- 7) Atkinson, DE: The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry* **7**: 4030~4034, 1968
- 8) 小澤高将, 田中雅嗣: ミトコンドリアの分離・純度検定法. *心臓代謝実験法*, 医歯薬出版: 86~91, 1988
- 9) 萩原文二: シトクロムの分光学的測定. エネルギー代謝と生体酸化(上), 日本化学会編 *化学実験講座*, 第2巻, 東京化学同人, 1976
- 10) Steevens WC, Cromwell TH, Halsey MJ, et al: The cardiovascular effect of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* **35**: 8, 1971
- 11) Kotrly KJ, et al: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* **60**: 173, 1984
- 12) Tarnow J, et al: Haemodynamics and myocardial oxygen consumption during isoflurane anaesthesia in geriatric patients. *Br J Anaesth* **48**: 669, 1976
- 13) Bosnjak ZJ, Kampine JP: Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* **58**: 314, 1983
- 14) Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, et al: Effect of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology* **59**: 511, 1983
- 15) Cox RH: Influence of pentobarbital anesthesia on cardiovascular function in trained dogs. *Amj Physiol* **223**: 651, 1972
- 16) Brody TM, Bain JA: Barbiturates and oxidative phosphorylation. *J Pharmac exp Ther* **110**: 14, 1965
- 17) 土屋正彦, 高橋正彦: 新しい型の脱共役作用をもつハロセンによるラット肝ミトコンドリアの Ca^{2+} 取り込み阻害作用 *医学のあゆみ* **153**: 271, 1990
- 18) 新中須誠: ショク及び心停止と心筋ミトコンドリア呼吸活性に関する実験的研究, *東京医大雑誌* **36**(2): 243~253, 1978
- 19) Bookelman, H. Trijibels, J.M.F. Janssen, A.J.M.: Measurement of cytochromes inhuman skeletal muscle mitochondia, isolated from fresh and frozen stored muscle specimens. *Biochem. Med.* **19**: 366~373, 1978
- 20) 柴田宣彦: 虚血心筋の再灌流傷害, *Annual Review 循環器* **12**, 1988
- 21) Jennings RB, Schapper J, Reimer KA: Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circulation Res* **56**: 262, 1985
- 22) 樫本温, 日野原真一, 熊沢光生: イソフルレンのラット虚血心における心筋代謝に及ぼす影響 *麻酔* **33**: 1918, 1987

An Experimental Study of Isoflurane on Hemodynamics and Myocardial Metabolism

Tetsuya NAKATANI

Department of Anesthesiology Tokyo Medical College

(Director : Prof. Atsushi ISSHIKI)

The effects of isoflurane, a new inhalative anesthetic with probable clinical usefulness, have been evaluated in terms of cardiohemodynamics and myocardial metabolism, particularly myocardial mitochondrial respiratory activity and energy biosynthesis. A comparative study was made by inducing hemorrhagic shock and cardiac arrest experimentally under isoflurane anesthetized dogs. (Forty nine mongrel dogs)

The hemodynamics were inhibited significantly and concentration-dependently by inhalation of isoflurane, from which it was presumed that the drug has the activity of inhibiting cardiac contractile function, namely, decreasing pumping function, apart from telangiectatic activity.

Based on our results of measurement of mitochondrial respiratory activity and energy biosynthesis, dose-dependent effects of isoflurane on myocardial metabolism were minimal. It is suggested that isoflurane has less effect to inhibit circulation at concentrations suitable for clinical anesthesia and does not exert extensive influence on myocardial tissue on inhalation in high concentrations, even if there is remarkable inhibition of circulation. In addition isoflurane improved the metabolism of the ischemic myocardium by suppressing consumption of high-energy phosphate compounds, suggesting a protective effect on the myocardium.

<Key words> Isoflurane, Myocardial metabolism, Myocardial mitochondrial.
