

氏 名 (本 籍) いわ つき なか ふみ
 岩 月 尚 文

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 第 7 6 3 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 8 年 2 月 2 1 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 3 9 年 3 月
 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 The Effect of Thiamylal and Propanid-
 id on the Isolated Heart Muscle in
 Comparison with CT1341.
 (C T 1 3 4 1 と 比 較 し た サ イ ア ミ ラ ー ル 及
 び プ ロ パ ニ デ ィ ッ ド の 摘 出 心 筋 へ の 作 用)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 岩 月 賢 一 教 授 橋 本 虎 六

 教 授 平 則 夫

論文内容要旨

近年 Sonnenblick らにより、筋への荷重負荷と筋短縮速度との関係—Force-Velocity Relation (負荷速度関係)—が、心筋の収縮性の変化を鋭敏に、かつ定量的に示し得る最適な指標であると提唱された。最近著者らはこの負荷速度関係を用いて、5つの揮発性麻酔剤の心筋収縮性に及ぼす影響を比較検討して報告した(参考論文6)。しかし種々の静脈内麻酔剤の心収縮性に及ぼす直接的影響について、負荷速度関係を用いての詳細な比較はいまだになされていない。そこで代表的な静脈内麻酔剤である Thiamylal と Propanidid 及び新しいステロイド麻酔剤である CT 1341 の負荷速度関係への影響を検討し、これら3静脈内麻酔剤の心収縮性への直接作用を比較した。

実験方法

雑種成犬をペントバルビタール 25 mg/Kg で麻酔後心臓を切り出し、右室よりすばやく肉柱を摘出する。肉柱は、95%酸素と5%炭酸ガスの気泡を通し、恒温槽で 27°C に保たれた Krebs-Henseleit 液中に垂直に置き、その上端を等張性 lever の長側端に、下端を Force Transducer にそれぞれ特別に作られたクリップではさみ、鋼鉄線で固定した。Displacement Transducer は等張性 lever の短側に設置した。電気刺激には、筋の両側に平行に置かれた白金板電極を用い、持続時間 5 msec の短形波、閾値上 20% を越えない強さ、0.3 cps の頻度で刺激した。等張性 lever の短側に、筋に対して 0.4 g となるような重さをつるして前負荷とし、lever の長側端に設置されたマイクロメーターで筋をこの前負荷による長さに固定し、以後段階的に短側につるす重さを増して後負荷とし、その都度短縮速度を測定する事により負荷速度関係を求めた。薬剤は直接実験槽内に加え、各濃度に於ける測定は、薬剤をあたえた後収縮が安定した 15 分後に行なった。最大筋短縮速度(以下 V_{max})は、縦軸に筋短縮速度、横軸に負荷重量をとって画いた負荷速度曲線を延長し、縦軸との交点として求めた。各薬剤の臨床導入量を equipotent の麻酔量とし、循環血液量を体重 1 Kg あたり 75 ml として、注入直後の血中濃度に相当する濃度を算出し、この濃度及び2倍の濃度を用いて負荷速度関係を比較した。すべての値は平均値 $\pm \text{SE}$ で表わし、統計上の有意差は Fisher の t テストで判定した。

実験成績

Thiamylal : 臨床導入量の血中濃度にあたる 6.9 mg\% によっては、負荷速度曲線は対照の曲線から殆ど移動しなかったが、2倍の濃度では著明な左方移動が見られた。 V_{max} は、 6.9 mg\% では対照の $94.9 \pm 2.8\%$ で対照との間に有意の差はなかったが、等尺性最大張力(以下 F) は対照の $86.8 \pm 4.3\%$ と有意に低下、2倍濃度で V_{max} は対照の $84.5 \pm 2.1\%$ 、 F は

60.8 ± 3.6% と共に有意に低下した。最大張力発生速度（以下 dF/dt ）は 6.9 mg% で対照の 79.4 ± 6.5%，2倍濃度で 50.3 ± 5.8% と共に有意に低下した。電気刺激より張力発生開始までの時間（以下 T O F）と張力発生開始から張力最大値迄の時間（以下 T P F）は、いずれも Thiамylal の投与により変化がなかった。

Propanidid: Propanidid の投与により負荷速度曲線は左方に移動した。臨床導入量の血中濃度にあたる 8.3 mg% で、 V_{max} は対照の 69.1 ± 4.6%，F は 38.6 ± 6.3% と共に有意に低下し、さらに 2倍濃度では V_{max} は 47.6 ± 5.1%，F は 22.2 ± 4.0 と低下はさらに著明となった。 dF/dt は 8.3 mg% で対照の 33.5 ± 6.4%，2倍濃度で 14.6 ± 3.7% と共に有意の低下を示した。T O F と T P F はいずれも Propanidid の投与により変化しなかった。

CT 1341: CT 1341 についての成績は先に発表した論文より引用した（参考論文 9）。簡単に記すと、臨床導入量に相当する血中濃度 0.14 ml% で V_{max} は対照の 94.2 ± 2.4% とわずかであるが有意に低下し、F 及び dF/dt はそれぞれ 79.8 ± 2.0% 及び 71.6 ± 2.9% と有意に低下した。2倍量では V_{max} は対照の 86.5 ± 0.7%，F は 62.8 ± 3.7%， dF/dt は 52.7 ± 3.6% と共に有意に低下した。T O F は CT 1341 の投与により影響を受けなかったが、T P F はわずかであるが有意に短縮した。

考

按

負荷速度曲線の左方移動と V_{max} の低下よりみて、Thiamylal, Propanidid 及び CT 1341 は、濃度に比例して心収縮性を直接抑制する作用を有するということができる。Dresel らは 7.0 mg% のペントバルビタールで摘出心筋の F が対照の 80% に低下すると報告している。今回の成績と考え合せると、Thiamylal の心収縮性の抑制はペントバルビタールのそれとほぼ同程度であるといえる。Sonnenblick は等尺性収縮に於て、 dF/dt の変化は Active State の強さの変化を反映し、T P F の変化は Active State の持続時間を反映すると示唆した。従って今回の成績より、Thiamylal と Propanidid の心収縮性抑制は、Active State の強さの低下によるものであるといえる。CT 1341 に於てはさらに Active State の持続時間の短縮も関与しているといえる。これら 3 静脈内麻酔剤の心収縮性抑制の程度を比較すると、Propanidid が最も強く、 V_{max} の低下の程度よりみて、臨床導入量でもかなりの心収縮性抑制があるが、Thiamylal と CT 1341 とはほぼ同程度であり、かつ臨床導入量による心収縮性の抑制は軽度であるといえる。今回の成績はこれら薬剤の心収縮性への直接作用を示したものであり、生体内での心機能への影響をそのまま示すものではないが、臨床使用上の 1 つの目安となりうるであろう。

審査結果の要旨

本論文は、心収縮性の変化の定量的な指標として、心筋への荷重負荷と筋短縮速度との関係、すなわち負荷速度関係 (force-velocity relation) を用い、代表的な静脈内麻酔である thiomytal と propanidid 及び新しいステロイド麻酔剤 CT 1341 の、心収縮性への直接作用を比較検討したものである。実験には犬の摘出心筋を用い、臨床上の麻酔導入量を人に静注した直後の血中濃度に相当する濃度及びその 2 倍の濃度に於て比較した。

その成績によると、thiomytal では負荷速度曲線は対照から殆ど移動せず、筋短縮最大速度 (V_{max}) は $94.9 \pm 2.8\%$ で、対照との間に有意差はなかったが、等尺性張力 (F) は対照の $86.8 \pm 4.3\%$ 、張力発生速度 (dF/dt) は $79.4 \pm 6.5\%$ と僅かながら有意 ($0.05 > p > 0.02$) に低下し、かかる変化は濃度が高いと一層著明となった。電気刺激を加えてから張力発生までの時間 (TOF) と、張力発生開始から最大張力発生までの時間 (TPF) はいずれも変化しなかった。Propanidid では負荷速度曲線は著明に左方に移動し、 V_{max} は対照の $69.1 \pm 4.6\%$ 、 F は $38.6 \pm 6.3\%$ 、 dF/dp は $33.5 \pm 6.4\%$ といずれも有意 ($0.01 > p > 0.001$) の低下を来したが、TOF、TPF はともに変化しなかった。CT 1341 では V_{max} は対照の $94.2 \pm 2.4\%$ と僅かであるが有意 ($0.05 > p > 0.02$) に低下、 F は $79.8 \pm 2.8\%$ 、 dF/dt は $71.6 \pm 2.9\%$ とともに有意 ($0.01 > p > 0.001$) に低下し、TOF は変化しなかったが、TPF は僅かながら有意 ($0.02 > p > 0.01$) に短縮した。

以上の成績から、これら三種の静脈内麻酔剤は、濃度に比例して心収縮性を直接抑制し、negative inotropic action を有するが、臨床使用濃度ではその程度は propanidid が最も強く、thiomytal と CT 1341 は軽度で、かつほぼ同程度であるといえる。各種揮発性吸入麻酔剤の心収縮性への影響については、さきに著者らの報告があるが、静脈内麻酔剤についての比較研究の報告はこれまでにない。本研究の結果は心収縮性への直接作用を示すもので、生体内での心機能への影響をそのまま示すものではないが、臨床使用上の一つの指針を与えるものとして、学位に値するものと考えられる。