

氏 名 (本籍) 橋 本 惠 二

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 2 3 6 6 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 3 年 9 月 11 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 54 年 3 月 31 日
岩手医科大学医学部卒業

学 位 論 文 題 目 SEVOFLURANE の低酸素性肺血管収縮機構に
及ぼす影響
(HALOTHANE, ENFLURANE, ISOFLURANE との比較)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 橋 本 保 彦 教 授 森 昌 造

教 授 瀧 島 任

論文内容要旨

肺血管には、その灌流している肺胞が低酸素に陥るか虚脱した時に収縮し、ガスの交換能を有効に保とうとする性質があり、低酸素性肺血管収縮 (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction : 以下HPV) と呼ばれている。SEVOFLURANEのHPVへ及ぼす影響についての報告はみられていないので、本研究ではSEVOFLURANEのHPVに及ぼす影響をイヌの左下葉肺分離標本を用いて、1つには直接肺血流量の変化を、さらにポンプにより肺血流量の一定にした時の圧の変化を測定することにより、ENFLURANE, ISOFLURANE, HALOTHANEと比較検討した。

対象及び方法

オスの雑種成犬17頭を対象とし、チオペンタールの静脈内投与で麻酔を導入し、気管内挿管の上人工呼吸を行ない、麻酔の維持はペントバルビタールでおこなった。スワングアンツカテーター、動脈内カテーターを挿入し、肺動脈圧、中心静脈圧、動脈圧測定と動脈血、混合静脈血採取に用いた。ついで右側臥位とし左第4または第5肋骨間で開胸し、心膜を切開し大動脈基始部に電磁流量計プローブを装着し心拍出量を、左心耳より左心房カテーターを留置し、左心房圧を測定した。左下葉肺の気管支を離断し、気管内チューブを挿管し、人工呼吸器にて、一回換気量 4 ml/kg, PEEP 3cmH₂Oにて独立した分離換気を行った。実験1：9頭を対象とし、左下葉肺の肺動脈を露出し、電磁流量計プローブを装着し、左下葉肺血流量を測定した。実験2：左下葉肺への肺動脈を十分に剥離した後切離し、その間にローラーポンプ、圧測定ラインを組込んだバイパスを挿入し、ポンプにより10ml/kg/minの定常流で灌流し、送血圧 (PAPLLL) を測定した。HPVの測定は、まずコントロールとしてペントバルビタール麻酔下で5%O₂, 95%N₂を10-15分吸入させ低酸素負荷とし、HPVによる反応の測定を行ない、次いで実験1ではそれぞれ1MACのSEVOFLURANE (2.34%), ENFLURANE (2.23%) を、実験2ではさらにISOFLURANE (1.26%), HALOTHANE (0.86%) を加え順不同で各々30分間吸入させ、そこで低酸素負荷を行ない測定した。

HPVの判定比較は、酸素投与時と低酸素刺激時の左下葉肺の肺血管抵抗増加の比を下葉肺血管抵抗増加率として求め行った。また実験1ではもう一つの指標として、左下葉肺血流量 (\dot{Q}_{LLL}) の心拍出量 (CO) に対する割合 ($\dot{Q}_{LLL}/CO : \% \dot{Q}_{LLL}$) を求め、 $\% \dot{Q}_{LLL}$ の低酸素負荷前と中の差の負荷前に対する%比をFDR (flow diversion rate) とし、これを用いた。統計解析は一元配置分散分析を用い、 $P < 0.05$ をもって有意と判定した。

結 果

低酸素負荷前と負荷中とでは低酸素により下葉肺動脈圧が上昇，下葉肺動脈血流量， PaO_2 が低下した以外には測定パラメーターに変化は見られなかった。また低酸素負荷時，コントロールと比較して体血圧，肺動脈圧が吸入麻酔薬吸入時低下したが，他は群間有意差がなかった。実験1：低酸素の負荷によるPVRLLLの増加率は，コントロール134%，バックコントロール137%に対しSEVOFLURANE140%，ENFLURANE161%で有意の変化が認められなかった。FDRはコントロール49%バックコントロール49%に対して，SEVOFLURANE52%，ENFLURANE49%であり有意差がなかった。実験2：PVPLLLの増加率は，コントロール72%，バックコントロール66%に対しSEVOFLURANE72%，ENFLURANE83%，HALOTHANE74%，ISOFLURANE79%であり有意の差はなかった。以上，HPVの強さを示す指標に，コントロールとの間，また各麻酔薬間にも有意の差は見られなかった。

考 察

本研究で用いた左下葉肺分離換気モデルは，低酸素を負荷する肺野を少なくすることにより全身への低酸素の影響を無視し得る程度に抑え，なおかつモデル作製に伴う侵襲の程度を極力抑え，より生理的な状態でHPVを観察している。実験1での灌流量でみる方法は，心拍出量，肺動脈圧の変化がHPVを修飾する可能性があるが，一方，実験2での灌流圧でみる方法は，体循環からの影響から独立し条件設定はより整うがバイパス装置に伴う侵襲が大きく，定常流灌流という非生理的な因子が負荷される。しかしこれら二通の方法で行なうことにより，正確にSEVOFLURANEのHPVに対する影響を調べることが可能である。実験1，2ともSEVOFLURANEを含めて全ての吸入麻酔薬は1MACの吸入濃度ではHPVを抑制しないことが示された。

結 語

1) 左下葉肺分離換気モデルを用いて，SEVOFLURANEのHPVに及ぼす影響をみた。
2) HPVの反応は低酸素刺激による左下葉肺血流量，および左下葉肺定流量灌流時の下葉肺動脈圧の変化からみた。3) 1MACのSEVOFLURANEは他の吸入麻酔薬同様HPVを抑制しないと推察された。

審査結果の要旨

低酸素性肺血管収縮 (HPV) は生体に有用な機構であるが、各種吸入麻酔薬がHPVを抑制する可能性が示唆されている。本研究では、これまで報告の見られていないSEVOFLURANEのHPVへ及ぼす影響についてイヌの左下葉肺分離標本を用いて、ENFLURANE, ISOFLURANE, HALOTHANEと比較検討したものである。

オスの雑種成犬17頭を対象とし、チオペンタールの静脈内投与で麻酔を導入し、気管内挿管の上人工呼吸を行い、麻酔の維持はペントバルビタールで行った。開胸し、左下葉肺の気管支を離断し、気管内チューブを挿管し、独立した分離換気を行った。実験1では9頭を対象とし、左下葉肺の肺動脈へ電磁流量計プローブを装着し、左下葉肺血流量を測定した。実験2では左下葉肺への肺動脈を切離し、その間にローラーポンプ、圧測定ラインを組み込んだバイパスを挿入し、ポンプにより定常流で灌流し、送血圧を測定した。HPVの測定は、まずコントロールとしてペントバルビタール麻酔下で5%O₂, 95%N₂を10-15分吸入させ低酸素負荷とし、HPVによる反応の測定を行い、次いで実験1ではそれぞれ1MACのSEVOFLURANE (2.34%), ENFLURANE (2.23%) を、実験2ではさらにISOFLURANE (1.26%), HALOTHANE (0.86%) を加え順不同で各々30分間吸入させ、そこで低酸素負荷を行い測定した。HPVの判定比較は、酸素投与時に対する低酸素刺激時の左下葉肺の肺血管抵抗増加の比を下葉肺血管抵抗増加率 (Δ PVR LLL) として求め行った。

結果として実験1で Δ PVR LLLは、コントロール134%, バックコントロール137%に対しSEVOFLURANE140%, ENFLURANE161%で有意の変化が認められなかった。実験2では Δ PVR LLLは、コントロール72%, バックコントロール66%に対し、SEVOFLURANE72%, ENFLURANE83%, HALOTHANE74%, ISOFLURANE79%であり有意の差はなかった。以上、HPVの強さを示す指標に、コントロールとの間、また各麻酔薬間にも有意の差は見られなかった。

吸入麻酔薬がHPVを抑制するか否かは報告者により異なるが、これは研究方法の違い、対象動物の違いによると思われる。本研究で用いた左下葉肺分離換気モデルは、低酸素を負荷する肺野を少なくすることにより全身への低酸素の影響を無視し得る程度に抑え、なおかつモデル作製に伴う侵襲の程度を極力抑え、より生理的な状態でHPVを観察している。さらに実験2での灌流圧でみる方法により体循環からの影響から独立し、より整った条件設定を得ている。

吸入麻酔薬のHPVに及ぼす影響は種差が大きいためイヌにおける結果をそのままヒトには適応できないが、本研究はSEVOFLURANEのHPVに及ぼす影響を明らかにしたはじめての論文であり、実験方法も二通り行い厳密に行ったもので学位授与に値する。