



Vasopressin with delayed combination of nitroglycerin increases survival rate in asphyxia rat model

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河野, 伸一 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1248

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 395号	学位授与年月日	平成15年 3月26日
氏 名	河 野 伸 一		
論文題目	<p>Vasopressin with delayed combination of nitroglycerin increases survival rate in asphyxia rat model (バゾプレシンと時間差を伴ったニトログリセリンの併用はラット窒息モデルにおいて蘇生率を上昇させる)</p>		

博士(医学) 河野伸一

論文題目

Vasopressin with delayed combination of nitroglycerin increases survival rate in asphyxia rat model

(バゾプレシンと時間差を伴ったニトログリセリンの併用はラット窒息モデルにおいて蘇生率を上昇させる)

論文の内容の要旨

〔目的〕

近年心肺蘇生(以下 CPR)においてバゾプレシンが使用されるようになってきた。しかし、バゾプレシンは強い血管収縮作用を有し冠灌流圧を保つものの心筋血流を減少させる可能性がある。冠血管拡張作用をもつニトログリセリン(以下 NTG)などの併用が望ましいが同時投与では効果がないと報告されている。そこで今回我々は時間差を伴って CPR 時に NTG を併用しその効果を検討した。

〔方法〕

対象は雄性 SD ラット 9-11週令14匹でベントバルビタール 50mg/kg 投与後気管切開、 $\text{FiO}_2=1.0$ で人工呼吸を開始した。大腿動静脈にカニュレーション後、動脈採血(A0)を行いパンクロニウム 0.1mg/kg を投与した。6分間の気管内チューブ閉塞後、無作為にバゾプレシン 0.8U/kg 単独投与(V 群)、バゾプレシン 0.8U/kg を投与し、更に45秒後に NTG0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与(VN 群)に分け、人工呼吸再開およびラット専用心臓マッサージ装置を用いた CPR を5分間行った。CPR 終了時および CPR 終了後1時間で判定を行い、平均血圧 80mmHg 以上、脈拍 180bpm 以上を蘇生成功例または生存例と判定した。また CPR 終了直後(A1)、CPR 終了5分後(A2)、10分後(A3)、30分後(A4)に動脈血採血を行い pH、 pCO_2 、 pO_2 、BE、 HCO_3 を測定した。蘇生率及び生存率は χ^2 検定を、動脈血分析値は Mann-Whitney の U 検定を行い $p<0.05$ を有意とした。

〔結果〕

蘇生成功例は V 群で 3/7、VN 群で 7/7 であった($p=0.02$)。また1時間生存例は V 群で 3/7、VN 群で 6/7 であった(有意差なし)。動脈血分析では A3 の HCO_3 ($p=0.03$)および A4 の pH($p=0.017$)、 HCO_3 ($p=0.02$)、BE($p=0.016$)において VN 群の方が V 群に比べて有意に低下していた。

〔考察〕

バゾプレシンは強い血管収縮作用を有するホルモンで、その作用機序はカテコラミン受容体を介さないため、頻脈や催不整脈作用を惹起せず心筋の酸素需要を増加させないとされている。しかしバゾプレシンの強い血管収縮作用は臓器血流を低下させることが知られている。一方 NTG は冠血管拡張作用を有し、冠灌流圧及び心筋血流を保ち心拍出量を増加させるとされている。そこで今回、CPR 時にバゾプレシン投与後に遅れて NTG の併用を行った。蘇生率が有意に改善したことから、NTG はバゾプレシンによる血管収縮作用に拮抗し臓器血流や心拍出量の維持に有利に働き蘇生率を上昇させたと考えられる。

予備実験では NTG とバゾプレシンの同時投与を行ったが蘇生率は改善しなかった。これはバゾプレシンと NTG の薬理効果の立ち上がりの違いによるものと考え、バゾプレシン投与から NTG 投与の間隔を

変えて実験を行い45秒後投与が最も良好な結果が得られた。

今回の実験ではV群と比較してVN群の方がA3の HCO_3^- 、A4のpH、 HCO_3^- 、BEの回復が有意に悪かった。これはVN群の方がNTGの血管拡張作用により末梢組織で産生された乳酸などの嫌気性代謝物の灌流が促されたためと考えられる。動脈血分析上では重篤なアシドーシスを呈したVN群の方が生存率が低下する可能性を推測したが、今回の結果からむしろ適正な末梢循環を保つことがCPR後の予後の改善に必要と考えられた。

NTGの副作用として低酸素性肺血管収縮を抑制し肺における血液の酸素化を阻害することがある。しかし今回の結果ではCPRの前後を通して PO_2 に両群間で有意差を認めず蘇生時にNTGを併用しても動脈血の酸素化に対しては悪影響を及ぼさないと考えられた。

〔結論〕

ラットの6分間窒息モデルのCPRにおいてバゾプレシンとニトログリセリンの併用投与はバゾプレシン単独投与よりも有用であった。

論文審査の結果の要旨

心肺蘇生(CPR)におけるバゾプレシンの使用は、2000年に発表された American Heart Association のガイドラインで認められている。申請者は既に、ラット窒息モデルを用いてバゾプレシンがエピネフリンと同等な蘇生率を有することを報告している。しかし、バゾプレシンは強い血管収縮作用を有しており、心筋血流を減少する可能性があるため、バゾプレシンに冠血管拡張作用を持つニトログリセリン(NTG)を併用した時の蘇生率に対する効果を検討した。

申請者は、ラットを用いて人工呼吸を開始後に6分間の気管内チューブ閉塞による窒息後、バゾプレシン0.8U/kg単独投与(V群)、バゾプレシン投与45秒後にNTG0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与(VN群)に分けて、人工呼吸再開およびラット専用心臓マッサージ装置を用いたCPRを5分間行った。平均血圧80mmHg以上、脈拍180bpm以上を蘇生成功例と判定すると、VN群はV群より蘇生成功例が多かったが、1時間生存例には有意差を認めなかった。CPR終了10分後の HCO_3^- および30分後のpH、 HCO_3^- 、BEはVN群の方が有意に低下した。バゾプレシンは強い血管収縮作用を有するため臓器血流を低下させる。NTGは冠灌流圧および心筋血流を保ち、バゾプレシンによる血管収縮作用に拮抗することにより、蘇生率を上昇させたと考えられた。

本論文により、CPRの成功率を上げるためには、血管収縮作用に加えて冠血流と組織灌流を増加させることが重要であることが示された。

本論文の審査過程において、次のような質疑が行われた。

- 1) 心肺蘇生において、バゾプレシンが第一選択とされるのはどのような時か
- 2) バゾプレシンの血管による作用の差は受容体の分布によるのか
- 3) バゾプレシンによる冠動脈の収縮作用と、側副血管の血流を減少させる機序は
- 4) アルギニンバゾプレシンとリジンバゾプレシン発現の種差
- 5) 窒息モデルにおける心行動態および不整脈の経過と、心室細動モデルとの差

- 6) 窒息の前に100%酸素を用いた理由と動脈血酸素分圧、そして生理的条件との差
- 7) 使用したバゾプレシンとニトログリセリン量の根拠
- 8) 蘇生率の基準の根拠
- 9) 実験における採血量と、血行動態に及ぼす影響
- 10) 蘇生率と生存率の結果の差と、実験の数に関して
- 11) バゾプレシン+ニトログリセリン群の方がアシドーシスになり、BEも悪化しているのに蘇生率が高い理由
- 12) 組織灌流の改善とアシドーシスの関係
- 13) ニトログリセリン投与をバゾプレシン投与45秒後に遅らせた根拠、また更に遅らせた時の予想
- 14) バゾプレシン+ニトログリセリンによる心毒性とは何か

これらの質問に対する申請者の解答は概ね適切であり、問題点も十分に理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で判定した。

論文審査担当者 主査 林 秀 晴

副査 数 井 暉 久 副査 仁 科 雅 良