



Effect of compound A on in vivo rat liver as measured by ^{31}P -NMR spectroscopy

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-11-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 森脇, 五六 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1090

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 237号	学位授与年月日	平成 9年 3月26日
氏 名	森 脇 五 六		
論文題目	Effect of compound A on <i>in vivo</i> rat liver as measured by ^{31}P -NMR spectroscopy (リン核磁気共鳴法で測定したラット <i>in vivo</i> 肝に対するコンパウンド A の影響)		

博士(医学) 森 脇 五 六

論文題目

Effect of compound A on in vivo rat liver as measured by ^{31}P -NMR spectroscopy(リン核磁気共鳴法で測定したラット *in vivo* 肝に対するコンパウンド A の影響)

論文の内容の要旨

[はじめに]

最近吸入麻酔薬を用いた全身麻酔において、環境保護や医療費節減という観点から、麻酔回路内のガス流量を減らした低流量麻酔や閉鎖式循環麻酔が注目されている。これらの麻酔の最大の問題点は、吸入麻酔薬が二酸化炭素吸収剤と反応して分解化合物を生成することである。特にセボフルランが二酸化炭素吸収剤と反応して生成する5つの分解化合物のうちの1つコンパウンド A は、ラットに投与すると腎毒性を持つことが知られている。コンパウンド A はその構造に二重結合をもち肝障害をおこす可能性も考えられるが、ラットにコンパウンド A を投与した幾つかの報告のうち肝障害を認めた報告は一報のみで、それも病理組織学的検索しか行われていない。そこで我々はラットにコンパウンド A を投与し、肝の組織学的検索に加えてリン核磁気共鳴 (^{31}P -NMR) 法を用いた肝臓での *in vivo* の高エネルギーリン化合物の変化と pH の変化、肝逸脱酵素 (GOT、GPT) の変化を調べ、コンパウンド A の肝臓に対する影響を検討した。

[材料ならびに方法]

生後8週の Sprague-Dawley ラット (n=32) を用いた。ベントバルビタール麻酔下に挿管し純酸素で人工呼吸し、大腿動静脈にカニューレションした。開腹し NMR 測定用プローベを装着したのち測定装置に固定した。4つの群 (各群8匹ずつ) に分けそれぞれコンパウンド A を 0、500、1000、1500ppm 含む酸素で1時間換気し、純酸素にもどして1時間まで高エネルギーリン化合物である ATP、無機リン (Pi)、フォスフォモノエステル (PME) の変化と肝の pH の変化を経時的にみた。また測定前後に採血し血液ガスや酸塩基平衡、肝逸脱酵素を測定し、大腿動脈カテーテルから観血的動脈圧と心拍数を測定した。すべての測定ののち肝組織を採取した。肝臓は20%ホルマリン固定後 hematoxylin-eosin 染色し、顕微鏡で比較した。各群間の比較は分散分析と Bonferroni/Dunn 法で行い、 $P < 0.05$ を有意とした。

[結 果]

PME と肝の pH は各群間に有意差は見られなかった。ATP は1500ppm のコンパウンド A を投与した群で投与しなかった群に比べ投与終了15分後から測定終了まで最高82%の有意な減少が見られたが、他の濃度を投与した群と投与しなかった群の間に有意な差は見られなかった。Pi も1500ppm のコンパウンド A を投与した群で投与しなかった群に比べ投与開始30分後から投与終了30分後まで最高89%の有意な減少が見られたが、他の濃度を投与した群と投与しなかった群の間に有意な差は見られなかった。血清 GOT は1500ppm のコンパウンド A を投与した群で他の群に比べ902I.U./L まで有意に上昇したが、血清 GPT は各群間にコンパウンド A 投与による有意な上昇は見られなかった。肝の病理組織学的検索ではどの群にも異常を認めなかった。平均血圧は各群間に有意差を認めなかったが、心拍数は1500ppm のコンパウンド A を投与した群で有意な上昇が見られた。コンパウンド A 投与後の PaCO_2 は1000ppm のコンパウンド A を投与した群で52.3mmHg まで有意に上昇し呼吸性アシドーシスとなったが、

1500ppm のコンパウンド A を投与した群では PaCO_2 は 30.2mmHg まで減少し呼吸性アルカローシスとなった。1500ppm のコンパウンド A を投与した群では HCO_3^- と Base excess は有意に低下し代謝性アシドーシスが見られた。

[考 察]

1500ppm のコンパウンド A を投与した群で生じた有意な ATP の低下は測定終了まで残っており、コンパウンド A が高エネルギーリン代謝を抑制したことを示している。今回肝の病理組織学的検索ではどの群にも異常を認めず、我々が肝組織を採取した時点まで肝の pH も変化していなかった。また肝逸脱酵素において、1500ppm のコンパウンド A を投与した群で GOT が有意に上昇したのに対し GPT に有意な上昇が見られなかった結果は、GOT は肝臓以外にも筋肉は赤血球に存在するがそれに比べ GPT は肝臓に特異的であり他の臓器に比べ肝細胞は障害されてなかったためと考えられる。これも病理組織学的検索の結果と一致している。つまり 1500ppm のコンパウンド A の投与は肝の高エネルギーリン代謝を抑制したが、肝組織の変化は引き起こしていないと言える。他の報告ではコンパウンド A の総投与量が今回の実験より少ないにもかかわらず、肝機能の障害が見られた。これには以下の原因が考えられる。ラットの種類が Wister で今回の実験と異なり肝のコンパウンド A に対する感受性に差があったこと、今回の実験が人工換気なのに対し自発呼吸であったためコンパウンド A の呼吸抑制が影響したこと、他の実験では肝組織採取がコンパウンド A 負荷後死亡時、またはある程度時間をおいて行われておりコンパウンド A 以外の要素が関与した可能性があること、などである。また心拍数の上昇や、有意差は見られないが平均血圧も上昇していることから考えて、コンパウンド A は交感神経刺激作用があることが予想される。1000ppm までのコンパウンド A 投与は PaCO_2 を上昇させているが、これはコンパウンド A の呼吸抑制の影響だと考えられる。1500ppm のコンパウンド A の投与で逆に PaCO_2 が低下したのは、代謝性アシドーシスにより呼吸が刺激されたためと思われる。

[結 論]

コンパウンド A の投与による高エネルギーリン代謝の抑制は 1500ppm で生じた。しかし肝の病理組織学的検索ではどの群にも異常を認めなかった。

論文審査の結果の要旨

最近吸入麻酔薬を用いた全身麻酔において、環境保護や医療費節減という観点から低流量麻酔や閉鎖式循環麻酔が注目されている。これらの麻酔の最大の問題点は、吸入麻酔薬が二酸化炭素吸収剤と反応して分解化合物を生成することである。セボフルランが二酸化炭素吸収剤と反応して生成する気体物質コンパウンド A は、ラットにおいて腎毒性を持つことが知られている。コンパウンド A は化学構造に二重結合と C-F 結合をもち肝障害をおこす可能性も考えられるが、肝臓への直接的影響については明らかにされていない。

申請者は、ラットに人工呼吸下にコンパウンド A を投与し、肝の組織学的検索、リン核磁気共鳴 (^{31}P -NMR) 法による *in vivo* での肝臓の高エネルギーリン化合物の変化、肝臓 pH の変化及び肝逸脱酵素 (GOT、GPT) の変化を調べ、コンパウンド A の肝臓に対する影響を検討した。

申請者はまず、測定用のコイルを自作し測定感度をあげてラット肝臓の高エネルギーリン化合物の変化を検出する事を可能にした。本研究により、コンパウンド A が *in vivo* の肝臓において、高エネルギー

リン代謝に直接影響し、ATPを減少させることが始めて証明された。

また、今回のコンパウンド A の投与量は臨床での麻酔時に発生する量より高い事より、実際の麻酔では、コンパウンド A の肝臓に対する影響は腎臓より小さい事が示唆された。

さらに申請者は、臨床でより安全に低流量麻酔や閉鎖式循環麻酔を行うために、コンパウンド A の麻酔回路内濃度の上昇をおさえる種々の条件を検討した。その結果、水を加えたソーダライムはコンパウンド A の麻酔回路内濃度の上昇が小さく、吸入麻酔薬との反応性が低い新しい二酸化炭素吸収剤になり得ることが示唆された。

以上、本研究はセボフルランの低流量麻酔の安全性に関する有用な情報を多く提供しており、審査委員会ではこの点が評価された。

本論文の審査の過程で次のような質疑が行われた。

- 1) コンパウンド A の投与量の調節はどの様に行ったか
- 2) 人とラットにおけるコンパウンド A の代謝の相違について
- 3) コンパウンド A の投与量の設定の根拠は何か
- 4) NMR 測定用の小動物用プローブはどの様に作成したのか
- 5) 本研究でラットを使用した理由は何か
- 6) コンパウンド A の腎臓への影響はどうか
- 7) コンパウンド A 投与終了後に肝臓の ATP が減少するのは何故か
- 8) 肝臓の pH の算出法について
- 9) コンパウンド A が肝臓 pH を変化させるのは、肝臓以外の臓器への影響ではないか
- 10) コンパウンド A が交感神経活性を高める機序
- 11) 腎臓、肝臓に対するセボフルランの副作用の症例報告はあるか
- 12) コンパウンド A の投与時間を長くすると、どのような影響が出るか

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 橋 本 久 邦

副査 教授 森 田 之 大 副査 助教授 中 村 達