

ラット窒息モデルの心肺蘇生におけるエンドセリン1 至適投与量の検討

河野 伸一 尾藤 博道 小幡 由佳子
五十嵐 寛 鈴木 明 佐藤 重仁

浜松医科大学麻酔・蘇生学教室

要旨

エンドセリン1は強い血管収縮作用を有するため心肺蘇生における有用性が期待されている。今回我々はラット窒息モデルを使用しエンドセリン1の至適投与量を検討した。

雄性SDラット28匹を4群(1 μ g/kg:E1群, 2 μ g/kg:E2群, 4 μ g/kg:E4群, 8 μ g/kg:E8群)に分けた(各群n=7)。気管内チューブを5分間閉塞後, エンドセリン1の投与, ラット専用心臓マッサージ機による心臓マッサージ(180回/分), 100%酸素投与下の人工呼吸を行った。

蘇生率はE1群2/7, E2群5/7, E4群5/7, E8群2/7, 生存率はそれぞれ2/7, 5/7, 2/7, 1/7であった。

ラット窒息モデルの心肺蘇生においてエンドセリン1の至適投与量は4 μ g/kg以下と考えられた。

キーワード: エンドセリン1, CPR, ラット窒息モデル

1. はじめに

エンドセリン1は極めて強い血管収縮作用を有するため心肺蘇生(以下CPR)での効果が期待されている。エンドセリン1はカテコラミン受容体を介さないため心筋の酸素需要や乳酸産生を増加させない¹⁻³⁾。またエピネフリンと比較して催不整脈作用がないことも利点である。CPRにおいてエンドセリン1をエピネフリンの補助薬として併用した際の有用性の報告はある⁴⁻⁶⁾。しかしエンドセリン1単剤によるCPRの至適投与量を検討した報告はブタを用いた報告のみでラット窒息モデルにおいては検討されていない⁷⁾。今回我々はラット窒息モデルにおいてエンドセリン1の至適投与量を検討した。

2. 対象・方法

浜松医科大学動物実験倫理委員会の許可を得て実験を行った。雄性SDラット28匹(9~11週令, 体重: 318 \pm 20g; mean \pm SD)を対象とした。エーテル吸入およびペントバルビタール50mg/kgを腹腔内投与後, 心電図(II誘導)をモニターした(Hewlett Packard, 78354A, Germany)。気管切開および気管挿管を行い直ちにFiO₂=1.0, 一回換気量4ml, 50回/分で人工呼吸を開始した(Shinano SN480-7, Japan)。大腿動静脈にカニューレションを行い平均血圧(MAP)および心拍数(HR)のモニタリング, 動脈血の採取(A0)及びパンクロニウム0.1mg/kgの投与を行った(Fig.1)。動脈血はpH, pCO₂, pO₂, HCO₃, BEを分析した(ABL50 and OSM3; Radiometer, Copenhagen)。

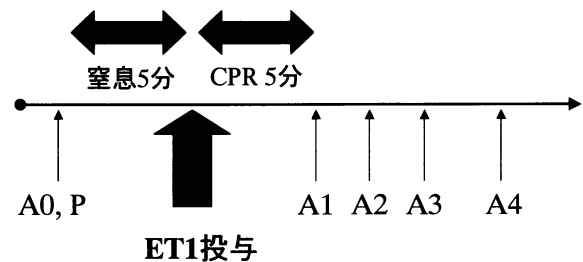


Fig. 1 実験のプロトコール
P; パンクロニウム 0.1mg/kg
A0; 対照の動脈血採血
A1; CPR終了直後
A2; CPR終了から5分
A3; CPR終了から10分
A4; CPR終了から30分

気管内チューブを5分間閉塞しその後無作為に4群(E1群; 1 μ g/kg, E2群; 2 μ g/kg, E4群; 4 μ g/kg, E8群; 8 μ g/kg)に分けエンドセリン1を大腿静脈から投与し同時に人工呼吸の再開および閉胸心臓マッサージを開始した。

心臓マッサージは自作したオリジナルのラット専用の心臓マッサージ装置を用い180回/分で行った。5分間の心臓マッサージの後、平均血圧80mmHg以上、脈拍180bpm以上に達した場合、蘇生成功と判定した。心臓マッサージ終了から1時間観察を行い、前述血圧と脈拍の基準を満たしたものを生存と判定した。

蘇生率、生存率および動脈血ガス分析値をBon-ferroniの多群間比較により検定しP<0.05を有意水準とした。

3. 結果

各群間の体重には有意差を認めなかった。5分間の窒息後、全例で低血圧(30mmHg以下)ならびに除脈(60/分以下)を認めた。蘇生率と生存率はそれぞれ(Table 1)に示した。蘇生率は各群間に有意差を認めなかった。また生存率はE2群とE8群間に有意差を認めた(p<0.05)がその他の群間には有意差を認めなかった。

血液ガス分析の値はいずれの群間においても有意差を認めなかった。

Table 1 蘇生率および生存率

	蘇生率	生存率
E1群(n=7)	2/7	2/7(100%)
E2群(n=7)	5/7	5/7(100%)*
E4群(n=7)	5/7	2/7(40%)
E8群(n=7)	2/7	1/7(50%)

* p < 0.05 vs E8

4. 考察

エンドセリン1は血管内皮細胞から分泌されるペプチドの一種で細胞表面G蛋白に結合し血管収縮作用や心臓に対して陽性変力作用を発揮する^{1~3, 7~10}。エンドセリン1はカテコラミン受容体を介さないため心筋酸素需要を増加させない。このため嫌気性代謝を助長せず乳酸産生を抑制することが特徴として挙げられる。受容体としてET_AとET_Bの2種類の存在が確認されており血管収縮作用は主にET_A受容体によるものと考えられている^{11, 12}。今回の研究では蘇生率は有意差なく蘇生率に関してエン

ドセリン1の至適投与量は決定できなかった。

一方、生存率においてはE2群がE8群より有意に高かった。これはエピネフリンとの併用ではあるがブタを用いた諸家の報告におけるエンドセリン1の有効投与量とほぼ一致している^{4~6}。またDeBehnkeはブタにおいて3分間のVFモデルでエンドセリン1は量依存的に冠灌流圧を上昇させるものの心筋血流は変わらなかったと報告している¹³。今回の結果からE8群ではE2群と比較して冠灌流圧は上昇したものの十分な心筋血流が得られず生存率が低下した可能性がある。しかし今回我々は冠灌流圧、心筋血流を測定していないのでこの点に関しては推測の域を出ない。したがって蘇生後1時間の生存率の検討を加えると、エンドセリン1のCPR時の投与量は4 μ g/kg以下が適切と考えられた。

5. 結語

ラット窒息モデルのCPRにおいてエンドセリン1の至適投与量は4 μ g/kg以下と考えられた。

文献

- 1) Masaki T. Endothelins: Homeostatic and compensatory actions in the circulatory and endocrine systems. *Endocr Rev* 1993; 14: 256-68
- 2) Luscher TF. Endothelin: Systemic arterial and pulmonary effects of a new peptide with potent biologic properties. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: S56-S60
- 3) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5
- 4) DeBehnke DJ, Benson L. Effect of endothelin-1 on resuscitation rate during cardiac arrest. *Resuscitation* 2000; 47: 185-9
- 5) Hilwig RW, Berg RA, Kern KB et al. Endothelin-1 vasoconstriction during swine cardiopulmonary resuscitation improves coronary perfusion pressure but worsens postresuscitation outcome. *Circulation* 2000; 101: 2097-2101
- 6) DeBehnke DJ, Spreng D, Wickman LL et al. The effect of Endothelin-1 on coronary perfusion pressure during cardiopulmonary resuscitation in a canine model. *Acad Emerg Med* 1996; 3:137-41

- 7) Holzer M, Behringer W, Sterz F et al. Dose dependent increase of cerebral blood flow with endothelin-1 during advanced cardiac life support in pigs. *Resuscitation* 1998; 37: S12
- 8) Holzer M, Behringer W, Sterz F et al. Higher cerebral blood flow with endothelin-1 as compared to epinephrine during advanced cardiac life support in pigs. *Resuscitation* 1998; 37: S13
- 9) Ishikawa T, Yanagisawa M, Kimura A et al. Positive inotropic action of novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am J Physiol* 1988; 255: H970-3
- 10) Moravec CS, Reynolds EE, Stewart RW et al. Endothelin is a positive inotropic agent in human and rat heart in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 14-8
- 11) Seo B, Oemar BS, Siebenmann R et al. Both ET_A and ET_B receptors mediate contraction to endothelin-1 in human blood vessels. *Circulation* 1994; 89: 1203-8
- 12) Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelin ET_A and ET_B receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 1995; 92: 357-63
- 13) DeBehnke D. The effects of graded doses of endothelin-1 on coronary perfusion pressure and vital organ blood flow during cardiac arrest. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 211-21

ABSTRACT

Dose-response study of Endothelin-1 in CPR for rat asphyxia model

Shinichi Kono, Hiromichi Bito, Yukako Obata, Hiroshi Igarashi, Akira Suzuki, Shigehito Sato

Department of Anesthesiology and Intensive Care Handayama 1-20-1, Hamamatsu, Shizuoka, Japan 431-3192

Recently, endothelin-1 has been reported as a useful agent for CPR. However, in most of the former reports, endothelin-1 has been used as a supplement drug for epinephrine in CPR. We evaluated the optimal dose of endothelin-1, when used alone, for CPR. Twenty-eight SD male rats were divided into 4 groups (n=7) according to the dose of endothelin 1; E1: 1 μ g/kg, E2:2 μ g/kg, E4:4 μ g/kg, E8:8 μ g/kg. All animals were anesthetized with pentobarbital 50mg/kg i.p. Following tracheotomy and catheterization of the femoral artery and vein, pancuronium was administered. Following 5 minutes of asphyxia by tracheal tube occlusion, CPR was performed for 5 minutes with an instrument that was specially made for rat cardiac massage, the stroke of which gives a 2cm depression of the chest with 180 cycles/minute. We judged CPR to be successful if the animal showed mean arterial blood pressure >80mmHg, and heart rate >180bpm with 5 min of CPR. We judged the animals to have survived when they satisfied the above criteria for one hour. Survival rate was higher in E2 (5/7) compared to E8 (1/7) (p<0.05). Endothelin-1 was effective for CPR in rat asphyxia model and the optimal dose was under 4 μ g/kg.

Key words : Endothelin-1, rat, asphyxia, CPR