

氏名(本籍)	なか やま はる み 中山晴美(茨城県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2952号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Xenon and nitrous oxide do not depress cardiac function in an isolated rat heart model. (ラット孤立心モデルでの心機能に対するゼノンと亜酸化窒素との比較)
主査	筑波大学教授 医学博士 山口 巖
副査	筑波大学助教授 医学博士 山下 衛
副査	筑波大学助教授 医学博士 寺田 康

## 論文の内容の要旨

### (目的)

Xenon(ゼノン)は理想的な麻酔薬としての性質を備え、その麻酔作用が同濃度の亜酸化窒素より強いことから、近年になって亜酸化窒素にかわる麻酔薬として期待されている。しかし、心臓に対する直接作用を亜酸化窒素と比較した研究は見あたらない。そこで、本研究ではラットの摘出心モデルを用いて、ゼノンが心臓に与える影響を亜酸化窒素および窒素と比較、検討した。

### (対象と方法)

ペントバルビタール(35mg)の腹腔内投与による全身麻酔下のラット(n=27)から心臓を摘出した。即座に大動脈にカニューラを挿入し、Krebs-Henseleit(K-H)液で逆行性に灌流(10ml/min, 37°C)を開始し、ランゲンドルフ回路に装着した。次いで、左心房を切開し、僧帽弁を通して左心室内にバルーンを挿入し、その容量を左室拡張期圧が5mmHg以下になるように調節した。実験に先立ち、4種類の混合ガス(95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>, 50%N<sub>2</sub>+45%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>, 50%Xe+45%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>, 50%N<sub>2</sub>O+45%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>)：酸素、CO<sub>2</sub>二酸化酸素、N<sub>2</sub>窒素、Xeゼノン、N<sub>2</sub>O亜酸化窒素)をボンベに充填しておいた。95%O<sub>2</sub>を含む混合ガス(コントロールガス)をK-H液に吹送し、摘出心を30分間安定化させた後に、ベースラインの測定を行った。摘出心を任意に以下に示す3群に分けた。窒素群は50%N<sub>2</sub>を含むテストガス、ゼノン群は50%Xeを含むテストガス、亜酸化窒素群は50%N<sub>2</sub>Oを含むテストガスでそれぞれ30分間灌流し、心拍数、収縮期および拡張期左室圧、冠灌流圧を測定、記録した。左室発生圧(収縮期左室圧-拡張期左室圧)、ダブルプロダクト(心拍数×左室発生圧/1000)、酸素運搬量(流入液酸素分圧×酸素溶解度:0.0031ml/mmHg/100ml×心重量:g)、酸素抽出率(流入液酸素含量-流出液酸素含量)/流入液酸素含量×100)を求めた。統計は、コントロールガス(95%O<sub>2</sub>)に対する各テストガスによる変化についてはt-testによる検定を行い、窒素、ゼノン、亜酸化窒素の3群間の比較にはANOVAを用い、有意水準をp<0.05とした。

### (結果)

流入液の酸素分圧、および酸素運搬量は各テストガスの灌流によって3群ともベースラインより減少したが(p<0.05)、3群間に有意差はなかった。冠灌流圧、左室発生圧、ダブルプロダクト、酸素抽出率も各テストガス灌

流で減少したが、3群間に有意差はなかった。ベースラインに対する変化率では、冠灌流圧、左室発生圧、ダブルプロダクトが低下したが、3群間に有意差はなかった。

#### (考察)

ラットから摘出されたランゲンドルフ灌流心において、ゼノン<sup>1</sup>は亜酸化窒素と同等に心機能を抑制したが、その抑制は窒素と同等であった。この心機能の抑制の原因はゼノン<sup>1</sup>や亜酸化窒素による抑制ではなく、酸素運搬量の低下によるものと考えられる。

本研究において、ランゲンドルフ回路による摘出心モデルで、ゼノン<sup>1</sup>による心拍数の減少がみられなかったことから、心臓への直接作用はないと考えられた。

本研究では亜酸化窒素が心機能を抑制する傾向はみられたが、窒素やゼノン<sup>1</sup>と有意差はなかった。また、ゼノン<sup>1</sup>に亜酸化窒素より強い心抑制作用は認められず、ゼノン<sup>1</sup>における変化は窒素と同等であった。

ゼノン<sup>1</sup>は、速やかな麻酔導入・覚醒を可能とし、大気中から蒸留により精製するので環境にも好ましい。また、最小肺胞濃度は亜酸化窒素より低い<sup>2</sup>ため、同濃度でより強い麻酔作用が得られる。さらに近年発達してきた低流量回路による麻酔ガスリサイクルの活用により、ゼノン<sup>1</sup>の経済的な問題が解決されると考えられ、亜酸化窒素に代わる麻酔薬として期待できる。

#### (結論)

摘出心モデルにおいて、酸素運搬量が低下した状態でも、50%ゼノン<sup>1</sup>が心機能にもたらす変化は、亜酸化窒素や窒素と同等であった。ゼノン<sup>1</sup>に心機能の抑制作用はないと考えられた。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

正常ラットの摘出心の心機能に対するゼノン<sup>1</sup>の効果をランゲンドルフ装置を用いて、現在、麻酔薬として使用されている亜酸化窒素および窒素と比較した結果、3群間で心機能の各指標に有意差が認められなかったことから、ゼノン<sup>1</sup>の麻酔薬としての心機能に対する安全性が確認された。

亜酸化窒素・ゼノン<sup>1</sup>の心機能抑制効果については、用量による反応の相違、低下した心機能に対する反応の比較も必要と考えられ、酸素運搬量の低下を来たす実験法にも問題点が指摘されたが、少なくとも同じ条件下で左室の心機能に対する抑制効果が同等であることを明確にした点においてゼノン<sup>1</sup>の心機能に対する危険性が否定され、ゼノン<sup>1</sup>が亜酸化窒素にかわる理想的な麻酔薬として実用の道が開かれることを示唆する論文である。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。