The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	心臓感作麻酔剤使用下におけるアドレナリン不整脈の発生原因について
Author(s)	奥村, 福一郎
Citation	大阪大学, 1969, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29698
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【11】

氏名・(本籍)	奥村福一郎（おくむらふくいちろう）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 1630 号
学位授与の日付	昭和44年3月28日
学位授与の要件	医学研究科外科系 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**心臓感作麻酔剤使用下におけるアドレナリン不整脈の発生原因について**
論文審査委員	(主査) 教授 芝 茂 (副査) 教授 恩地 裕 教授 山村 雄一

論文内容の要旨

〔目　　的〕

Hydrocarbon 及び，halogenated Hydrocarbon 麻酔剤使用時に，交感神経刺激剤を投与すると，心室性不整脈が発生することは，我々のよく経験するところである。この現象はクロロフォルム麻酔下において Levy により発見されて以来，その原因について数多くの報告があるが，その生化学的方向からの研究は，ほとんどみあたらない。

交感神経刺激剤のうち β receptor の刺激剤と言われるものは，inotropic action の他に，調律作用をもあわせ持っていて，この二つの作用を完全に区別することは困難である。カテコールアミンが 3′, 5′ AMP をメッセンジャーとして，心臓に inotropic action を及ぼすことについては Sutherland, Williamson 以来，多くの研究があるが，我々は inotropic action が 3′, 5′ AMP を介して行なわれているとすれば，調律作用も，3′, 5′ AMP を介して行なわれている可能性があると推察している。

上田らは，カフェイン及びテオフィリンを犬に投与し，更にアドレナリンを与えると，心室性不整脈及び，心室細動がおこりやすくなることを発表した。この現象は，hydrocarbon 及び halogenated Hydrocarbon 麻酔時に，アドレナリンを投与したときの心室性不整脈発生に類似する。

そこで私は，いわゆる心筋感作麻酔剤使用時のアドレナリン不整脈発生の機序を解明するため，カフェイン及びテオフィリンが cyclic 3′, 5′ nucleotide phosphodiesterase（以下 Phosphodiesterase と略す）の阻害剤であることから，心筋感作麻酔剤の Phosphodiesterase への影響を調べ，又 Phosphodiesterase の activator である。イミダゾールをクロロフォルム麻酔下の犬に投与し，アドレナリン不整脈に対する影響を調べた。

〔方法及び結果〕

Ⓐ 〔in vitro における心筋感作麻酔剤の Phosphodiesterase に対する影響〕

Phosphodiesterase は Nair により，犬の大脳から部分精製した。Phosphodiesterase 活性は，次の如き incubation medium で，37°C 20分で遊離する Pi をもって測定した。即ち，Tris-HCl buffer 50μ mole (pH 8.6), $MgCl_2$ 5μ mole, Snake venom (Crotalus Adamanteus) 0.5mg/ml, 3′, 5′ AMP 0.5～5μ mole, enzyme 0.1ml, final volume 1.1ml である。麻酔剤は，Forregar 麻酔器のカッパーケッテルにより気化し，Dubnoff incushaker に接続し，incubatioh medium に平衡溶解させた。麻酔剤としては，アドレナリン不整脈を発生しやすいものとしてクロロフォルムを，発生しにくいものとしてヂエチルエーテルを選んだ。又 Phosphodiesterase の inhibiton としてテオフィリンを，activator としてはイミダゾールを用いた。

〔結　　果〕

① Phosphodiesterase の Km は Lineweaver Burk のプロットより 1.5×10^{-3}M であった。

② クロロフォルムは，3′, 5′ AMP 1.5mM の存在下では，9.5mb で33%，19mb で40%，28.5mb で50%の阻害を示し，その阻害は non competitive inhibition を示し，Dixon のプロットより Ki は 28.5mb であった。

③ ヂエチルエーテルは 3′, 5′ AMP 1.5mM の存在下において 47mb で 10.5%，95mb で 16%，142mb で 22.5%の阻害を示し，Line weaver Burk のプロットでは non competitive inhibition を示し，Dixon のプロットでは Ki は 400mb であった。

④ テオフィリンでは 3′, 5′ AMP 1.5mM の存在下で 1mM で 5.7%，3mM で34%，5mM で45.5%の阻害を示し，Line weaver Burk のプロットでは competitive inhibitionを示し，Ki は 5×10^{-3}M であった。

⑤ イミダゾールは 3′, 5′ AMP 2.5mM の存在下では，1mM で 29.1%，3mM で 54.1%，5mM で 58.7%の活性の上昇を認めた。

Ⓑ 〔イミダゾールのクロロフォルム麻酔時におけるアドレナリン不整脈への影響〕

雑犬に，30mg/Kg のペントバルビタールソーダを腹腔内注射し，気管内挿管の上従量式レスピレーターにて，$PaCO_2$ が 35～40mHg を保つよう，調節呼吸を行なった。股動静脈にカニュレーションを行ない，薬剤の注入，血圧測定，血液ガス測定に用い，ECG もモニターし同時に記録した。1%クロロフォルムを30分間吸入させたのち，5mg/Kg 及び 50mg/Kg のイミダゾールを静注し，さらに10分後 2μg/Kg のアドレナリンを静注した。コントロールにはイミダゾール溶解液量と同量の生理食塩水を投与した。

〔結　　果〕

コントロール群は5例全例にアドレナリン投与により心室性不整脈の発現をみたが，イミダゾール 50mg/Kg 投与群では，10例中2例に，二段脈と心室細動の発生をみたのみで，他に洞性頻脈であった ($P<0.025$)。イミダゾール 5mg/Kg では，5例中3例に多源性期外収縮が発生し，2例は洞性頻脈が生じた ($P>0.05$)。コントロール群で心室性不整脈発生中に，イミダゾール 50mg/Kg を投与したが，不整脈の改善はみられなかった。

〔総　　括〕

① クロロフォルム及びヂエチルエーテルは Phosphodiesterase を阻害し，アドレナリン感受性を高

めるクロロフォルムは，アドレナリン感受性を高めないヂエチルエーテルに比し，阻害効果は大である。

② Phosphodiesterase の阻害剤であるテオフィリンと activator であるイミダゾールとの kinetics を検討した。

③ Phosphodiesterase の activator であるイミダゾールは，クロロフォルム麻酔下の犬において，抗アドレナリン不整脈作用がある。

④ 3′, 5′ AMP は，inotropic action のみならず，調律作用にも関係する可能性を示唆した。

論文の審査結果の要旨

本研究は cyclic 3′, 5′ nucleotide phosphodiesterase の kinetics を調べ，クロロフォルム及びエーテルがホスホヂエステラーゼを阻害することを発見し，心筋感作麻酔剤使用下のアドレナリン不整脈の発生に Adenosine 3′, 5′ cyclic monophosphate が関係する可能性を示唆した。これは心筋感作麻酔剤とアドレナリン不整脈の関係を究明するための新しい手がかりとなり医学博士の学位を授与する価値があると認定した。