

氏名(本籍)	中村 志 (愛知県)
学位の種類	獣医学博士
学位記番号	乙第266号
学位授与の要件	学位規則第3条第2項該当
学位論文題名	犬の無酸素症(anoxia)における心筋の酸素分圧と心機能の変化に関する実験的研究
論文審査委員	(主査) 教授 高橋 貢 (副査) 教授 渡植 貞一郎 教授 鈴木 立雄

論 文 内 容 の 要 旨

小動物臨床においては、さまざまな原因によって気管閉鎖、人工呼吸の不備、肺換気不全、麻酔による呼吸不全あるいはショック時における呼吸停止などによって、しばしば窒息状態となり、低酸素症(hypoxia)から無酸素症(anoxia)を発現し、死に至る事故が発生する。

この場合、臨床的には肺機能が停止し無酸素症に陥ってから、脳の活動が不可逆的な障害を被るまでの過程が重視され、この過程において極めて短時間のうちに実施される救急処置法の適用が問題となる。

著者は、無酸素症における心臓機能と脳の活動障害に関しては、心臓の組織内における酸素分圧の変動が大きく関与するものと考え、低酸素症から無酸素症に至る場合の心筋組織における酸素分圧の推移を明らかにすると同時に、無酸素症における心臓機能の変化を追究して、臨床的な救急対処法の指標を得る目的をもって首題の研究を企図した。

1. PO₂センサーの基本的性能に関する実験

心筋組織内の酸素分圧を測定するには、組織内に拡散している酸素分圧を正確に検出できる検出器を選択する必要がある。著者は三菱レイヨン社製のPO₂測定用センサーM-HOSTMと解析用システムPO-2080TMを選び、その性能について従来から一般に使用されてきたInstrumentation Lab.社製の血液ガスアナライザー Model Micro 13 (ILメーター)と比較検討した。

その結果、犬の頸動脈内にPO₂センサーを刺入して測定した動脈血中の酸素分圧値と、血管カテーテルを挿入して動脈血を採取し、ILメーターで測定した動脈血中の酸素分圧値とは $Y = 1.4X - 4.9$, $r = 0.983$ で、両者の間では直線的で高い相関が得られた。また、頸静脈血中の酸素分圧をILメーターとPO₂センサーによって比較した結果では、 $Y = 0.9X - 1.7$, $r = 0.835$ で一定した比率で高い相関が得られた。PO₂センサーの測定値は、ILメーターの測定値に極めてよく追従することが確認された。PO₂センサーによる組織内の酸素分圧測定に関して、頸部皮下組織と動脈血中における酸素分圧の比較では、あまり高い相関は得られなかったが、測定部位を加温すると、比較的高い相関($Y = 6.3X - 54.9$, $r = 0.735$)が得られた。このことは皮下組織における酸素分圧の不均衡なことを意味し、加温による集血によって安定した測定値が得られるものと考えられた。さらにPO₂センサーによる頸部筋肉内と頸動脈血中の酸素分圧を比較した結果では $Y = 9.9X - 294.5$, $r = 0.886$ で筋組織では比較的安定した酸素分圧が測定できた。

これらの実験成績から、 PO_2 センサーによる酸素分圧の測定値と IL メーターによる酸素分圧測定値とは相関性が高く、 PO_2 センサーの応答性が良好であることが確認された。また、 PO_2 センサーを使用して皮下組織あるいは筋組織内の酸素分圧を測定した結果では、比較的忠実に組織内の酸素分圧に反応し正確な応答を示すことから、 PO_2 センサーによる組織内の酸素分圧測定が可能であることが確認できた。

2. PO_2 センサーによる心筋組織内の酸素分圧測定に関する実験

PO_2 センサーによって組織内の酸素分圧を測定できることが確認されたことから、 PO_2 センサーによって心筋組織内の酸素分圧を測定した。犬を麻酔下で開胸し、直視下に心臓を露出して左心室壁左冠状動脈前下行枝支配下の心内膜直下、中間層、心外膜近層の心筋内に PO_2 センサーを刺入して 100% 酸素吸入時における当該部位の酸素分圧を測定した結果では、control の左室腔内血中酸素分圧が平均 411.5 ± 68.3 mmHg に対し、心内膜直下の心筋組織内では平均 291.4 mmHg、中間層の心筋組織内では 61.0 mmHg、心外膜近層の心筋組織では平均 35.8 mmHg で、心内膜側から心外膜側に向って心筋組織内の酸素分圧が低い値を示すことが判明した。また、測定した心筋組織の支配血管を遮断して、血流量による心筋組織内の酸素分圧値の変動を観察した結果では、中間層と心外膜近層における心筋組織内の酸素分圧が顕著に変動することから、心筋組織内の酸素分圧は支配血管の血流量に大きく影響されることがわかった。しかし、心内膜直下の心筋組織内では支配血管の影響はほとんど受けないことから、心腔内血液中より心内膜を經由して心筋組織内に酸素が供給されているものと考えられ、興味深い知見が得られた。

このことから本実験においては、 PO_2 センサーによって各層の心筋組織内における酸素拡散の状態が解明できたものとする。

3. 実験的無酸素症の心筋組織内酸素分圧と心臓機能の変化に関する実験

生体が低酸素症から無酸素症に陥った場合に、心筋組織内における酸素分圧の変動が、心臓機能に如何なる影響を及ぼすかについて実験的な無酸素症を作製して検討した。

実験的な無酸素症を作製する方法として 100% 窒素を吸入させ、急性の無酸素症を発現させた。この場合、窒素を吸入させた直後から低酸素症が進行し始め、約 5 分で呼吸停止が起こり、急性の無酸素症が発現する。呼吸停止が起こってから 3 分以上を経過すると、脳機能が停止して不可逆的な障害に至る。この場合、呼吸停止後 2 分を経過した時点で 100% 酸素を吸入させると、後遺症を残すことなく回復することがわかった。

無酸素症における酸素分圧の変化について、 PO_2 センサーを用いて心筋組織内ならびに左室腔内血中の酸素分圧を測定した。また、腹大動脈血中の酸素分圧値を IL メーターで計測した結果では、心筋組織内の酸素分圧が平均 49.1 ± 11.1 mmHg (中間層) に対し、無酸素症に陥った時点では平均 9.3 ± 8.8 mmHg で有意 ($P \leq 0.01$) に下降を示した。これに 100% 酸素を吸入させると、約 4 分以内に 50.7 ± 29.1 mmHg で control 値に回復した。これに対し、左室腔内血中または腹大動脈血中の酸素分圧は、それぞれ平均 110.4 ± 50.2 mmHg、平均 115.7 ± 11.7 mmHg であったが、無酸素症に陥った時点では 21.3 ± 31.4 mmHg、 11.3 ± 4.5 mmHg で、ともに有意 ($P \leq 0.01$) な低下を示した。これに 100% 酸素を吸入させると、 391.0 ± 87.1 mmHg、 438.7 ± 103.0 mmHg で control を上まわって有意 ($P \leq 0.01$) に増加した。

このことから無酸素症においては、心筋組織内ならびに血中の酸素分圧は著しく低下して、心臓機能に影響を与えるものと考えられた。また、不可逆的な変化が起こる直前すなわち呼吸停止後 2 分以内に 100% 酸素を吸入させることによって、無酸素症の回復を図ることができた。したがってこの実験においては無酸素

症における心筋組織内ならびに血中における酸素分圧の変動を解明できたと同時に、無酸素症に対する酸素吸入の時間的な時期を確認し得たことは、救急処置の重要な指針となるものと考える。

ついで無酸素症に陥り心筋組織内の酸素分圧が低下することによって、心臓機能に如何なる変化が発現するかについて検討した結果では、無酸素症発現時に平均太動脈圧は有意 ($P \leq 0.01$) に低下し、左室最大収縮期圧はわずかに低下した。また、全末梢血管抵抗は有意 ($P \leq 0.01$) に上昇を示したことから、後負荷に大きな影響を及ぼすことが判った。左室拡張末期圧ならびに平均左房圧はともに有意 ($P \leq 0.01$) に上昇し、明らかな前負荷の増加がみられ、左心機能が著しく障害されることが判った。さらに左室内圧変化率の最大値は有意 ($P \leq 0.01$) に低下して心筋の収縮性が低下すると同時に、心拍出量ならびに心拍数はいずれも有意 ($P \leq 0.01$) に減少し、心電図所見では刺激生成異常ならびに伝導異常がみられ、同時に血液還流量の低下がみられた。また、これらの諸現象は呼吸停止がみられてから2分以内に100%酸素吸入を行うことによって前負荷、心筋収縮性あるいは還流量は完全に回復しないが、かなり有効な改善がみられた。

以上の成績は、心筋組織内の酸素分圧を明らかにすると同時に、無酸素症に陥った場合、心筋組織内の酸素分圧の低下が、左心機能、心筋収縮性ならびに血液還流量の低下を招き、著しく心臓機能を障害するものであることを明らかにしたものであり、無酸素症の病態解明に新しい知見を加えたものと考える。それによって臨床的には急性無酸素症に対する対処法として、一定時間内に的確な酸素吸入を行うことが極めて重要であり、救急処置法の改善に主要な指針を提示したものと考える。

論文審査の結果要旨

低酸素症または無酸素症が発現する原因として、酸素不足または短絡路などによって動脈血中の酸素飽和が正常でない場合、血中Hbの変化により酸素の運搬ができない場合、うっ血または慮血による場合あるいは酸素の需要が供給を上まわるとき、または組織障害によって酸素が利用できない場合などが考えられる。

しかしながら、実際の小動物臨床においては、さまざまな原因による気管閉鎖、不完全な人工呼吸、肺換気不全、麻酔時の事故あるいは各種のショックなどによる呼吸不全または呼吸停止によって、しばしば窒息状態となり低酸素症から無酸素症に陥り死に至るケースがみられる。

生体が低酸素症または無酸素症に陥り組織の酸素が欠乏すると、二酸化炭素の蓄積によって仮死状態となり、時間経過にともなって各組織は不可逆的な障害を被って死に至る。この場合、生体組織は低酸素症または無酸素症に対して、それぞれ異った感受性を示すが、最も重要な感受性を示すのが中枢神経系である。

小動物臨床において無酸素症が発現した場合、最も重視されるのは、呼吸停止が発現してから心臓機能が停止し、不可逆的な脳死が発現して死に至る過程である。そこで著者は、さまざまな原因で呼吸停止が起こり、低酸素症から無酸素症に至る場合、心筋の無酸素症が心臓機能に重大な障害を与えるものと考えたことから、心筋における酸素分圧の推移を明らかにすると同時に、低酸素症または無酸素症によって発現する心臓機能の障害を実験的に解明し、それに対する臨床的な対処法を考案する目的をもって首題の研究を企図した。

本論文の研究内容は、 PO_2 センサーによる組織の酸素分圧測定の評価、各層の心筋組織内酸素分圧の計測、実験的無酸素症における心臓の機能障害の3項目から構成されている。

1. PO₂センサーの性能に関する実験

低酸素症または無酸素症における心臓機能障害を解明するには、心筋組織内の酸素分圧を的確に測定できなければならない。著者は、三菱レイヨン社製の PO₂センサー M-HOS と解析用システム PO-2080 を使用して、心筋組織内の酸素分圧を計測することとし、その性能について血液ガスアナライザー Model Micro 13 (ILメーター) と比較検討した。

麻酔下の犬を用いて頸動脈内の酸素分圧をポラログラフ、すなわち PO₂センサーによる測定値と血液ガスアナライザーすなわち ILメーターによる測定値とを比較検討してみると、両者の相関は直線的で高い相関が得られたことから PO₂センサーの性能は ILメーターの性能によく追従し、かなり正確な応答性を有していることが確認された。頸静脈血中における ILメーターの測定値と PO₂センサーによる測定値は直線的であり高い相関がみられた。また、加温した頸部の皮下組織ならびに筋肉内組織内では ILメーターによる動脈血中の酸素分圧に比較して比較的高い相関がみられた。しかしながら加温しない皮下組織中の酸素分圧と頸動脈血中の酸素分圧ではかなりばらつきがあり、皮下組織への酸素拡散はかなり不均衡であることが想定された。

2. PO₂センサーによる心筋組織内酸素分圧測定に関する実験

正常な心臓の心筋組織内の酸素拡散を知るために、各層の心筋組織内の酸素分圧を測定した。麻酔下の犬を開胸して直視下に心臓を露出し、左室壁の左冠状動脈前下行枝の支配領域で3カ所に同時に PO₂センサーを刺入して100%酸素吸入時における酸素分圧を測定した。

その結果、心内膜直下における心筋組織内の酸素分圧は、約 300 mmHg で左室腔内血中の酸素分圧に比較して約70%であった。また、中間層の心筋組織内では約17%、心外膜近層の心筋組織内では約8%で、心内膜側から心外膜側に向かって著明な勾配をもって酸素分圧値が低いことが判明した。さらに心筋組織内の酸素拡散は、心筋組織内の血流量と関係するものと考えられることから、支配血管を結して血行を遮断すると、心内膜直下の心筋組織における酸素分圧はほとんど変化を示さず、中間層ならびに心外膜近層の心筋組織では、血行遮断前に比較して約1/3に低下することが確認された。また、結を解除して血行を再開すると、心内膜直下では変化せず、中間層および心外膜近層では約2分以内に回復することも確認された。

このことから、心内膜直下の心筋組織では、心腔内血液から心内膜を經由して酸素が拡散し、刺激伝導系が保護されているものと想定された。これに対して中間層ならびに心外膜近層の心筋組織における酸素拡散は、明らかに冠動脈の血流支配によるものであることがわかった。

3. 実験的無酸素症における心筋組織内酸素分圧と心臓機能の変化に関する実験

無酸素症における心筋組織内の酸素分圧の変動が、心臓機能に如何なる影響を及ぼすかについて検討し、その対処法について考案した。

実験的な無酸素症は OF 麻酔を中断し、100%窒素を吸入させることによって急性の低酸素症から無酸素症を発現させた。窒素の吸入開始直後から低酸素症が起り始め、約5分を経過して呼吸が停止すると同時に無酸素状態に陥り、3分以上を経過すると、不可逆的な障害を受けて死に至ることが確認された。また、呼吸が停止し完全に無酸素症に陥った時点で100%酸素の吸入を行うと、後遺症を伴うことなく回復することが判った。そこで、窒素吸入を開始し、呼吸停止が起こってから2分を経過した時点で酸素吸入を行い、その後10分間にわたり心筋組織の酸素分圧と心臓機能の変動を観察した。

その結果、中間層の心筋組織内、左室内血中ならびに腹大動脈血中における酸素分圧は有意($P \leq 0.01$)に低下し、酸素吸入によって心筋組織内酸素分圧が回復すると同時に、血中の酸素分圧は有意($P \leq 0.01$)に上昇を示すことがわかった。この場合における心臓機能の変化は、平均大動脈圧ならびに全末梢血管抵抗は有意($P \leq 0.01$)に低下し、後負荷に大きな影響を及ぼす。また、左室拡張末期圧ならびに平均左房圧が有意($P \leq 0.01$)に上昇して前負荷の増加がみられ、著しく左心機能が障害されることがわかった。さらに左室内圧変化率の最大値が有意($P \leq 0.01$)な低下を示して心筋の収縮性が低下し、心拍出量ならびに心拍数も有意($P \leq 0.01$)に低下し、刺激生成異常ならびに刺激伝導異常も観察されて血液還流量の低下がみられたことから、無酸素症における心筋組織内の低酸素症は心臓機能を顕著に低下させることが確認された。

心筋組織内の低酸素によって発現した心臓の機能障害を改善するには、無酸素症に陥ってから不可逆的な障害の起こらない時点(呼吸停止後2分)で100%酸素の吸入を行うことであり、この場合、後負荷は2~7分以内にはほぼ回復するが、前負荷、心筋収縮性ならびに血液還流量は10分以内には必ずしも完全に回復しないが、かなり良好な改善がみられることがわかった。

以上の実験成績から、本論文では血液ガスアナライザーに匹敵する性能を有する PO_2 センサーをもって、生体組織内の酸素分圧を測定することが可能であることを確認し、 PO_2 センサーを用いて各層の心筋組織内の酸素分圧を明らかにしたことは新しい知見であると考え。また、無酸素症における心筋組織内の酸素分圧の低下と、著明な心臓機能障害を発現する時間的な関係を明らかにしたことも新しい知見であると考え。さらに無酸素症の回復には不可逆的障害の発現しない呼吸停止後2~3分以内に酸素吸入を行う応急処置が必要であることを明確にしたことは、今後における小動物臨床の救急処置法の改善に著しく貢献するものと考え。依って本論文は獣医学博士を授与するにふさわしい業績と認める。