

原 著

イヌの実験的出血性ショックにおける
dichloroacetate の効果

仲田 房蔵* 劔物 修*

要 旨

実験的出血性乳酸アシドーシスを作製し、ピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性を賦活して乳酸の利用を亢進させる dichloroacetate (DCA) の代謝、心循環系に及ぼす効果をイヌを用いて検討した。平均動脈圧を 50 mmHg に 1 時間保持する様に脱血すると、血中乳酸、ピルビン酸、L/P 比は有意に増加したが、DCA 投与により時間経過と共に有意に低下した。動脈血 pH, HCO_3^- も対照値近くに回復した。脱血により低下した平均動脈圧、平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧及び増加した心拍数は還血により対照値近くまで回復したが、心拍量は DCA 投与の場合には非投与群に比較してより改善された。DCA は出血に由来するタイプ A 乳酸アシドーシスの治療に有効と思われる。

はじめに

出血性ショックの本体は組織の低酸素を伴う循環不全である。細胞での低酸素状態が進行すれば、嫌氣的代謝が亢進してピルビン酸からアセチル CoA への酸化的脱炭酸の反応が低下すると共に肝での乳酸排泄の低下、肝腎での乳酸生成の増加と相俟って乳酸が蓄積し、アシドーシスが進行する^{1)~3)}。近年、低酸素や出血に伴うタイプ A の乳酸アシドーシスの治療薬にアルカリ剤を使用すると心循環系及び代謝にむしろ逆効果をもたらす報告が散見され、他に有用な薬物の開発が期待されている^{4)~6)}。Dichloroacetate (以下 DCA と略す)

はピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性を賦活し、ピルビン酸から TCA 回路への代謝を促進させて乳酸アシドーシスを改善する。そこでイヌを用いて実験的に脱血性ショック状態を作製し、DCA の血中乳酸、ピルビン酸値、動脈血ガス分析値および循環動態に与える効果を検討した。

1. 方 法

体重 9~15 kg のイヌ 10 頭を使用し、ペントバルビタール 25 mg/kg の静脈内投与で麻酔導入後、気管内挿管した。麻酔は酸素 2 l/分、笑気 2 l/分 で維持し、 Paco_2 を 35 mmHg 前後に保持するように人工呼吸器 (Harvard Model 613) による調節呼吸とした。パンクロニウムの間歇的筋肉内投与により、接続的に筋弛緩を得た。左大腿動脈にそれぞれ動脈カテーテル、Swan-Ganz カテーテルを留置し、圧測定用と採血用に供した。右大腿動脈にもカテーテルを留置して脱血用に用いた。平均動脈圧 (MAP)、平均肺動脈圧 (MPAP)、肺動脈楔入圧 (PAWP)、中心静脈圧 (CVP) は心電図とともに循環生理用ポリグラフ (三栄測器 142-8) に同時記録した。心拍血量 (CO) は熱希釈法により求めた。循環動態の安定を待って対照値を測定後、DCA 投与群 (5 頭) と DCA 非投与群 (5 頭) の 2 群に分けた。出血性ショック状態は MAP を 50 mmHg に 60 分間維持するように脱血することで作成した。その後 DCA 投与群では DCA 100 mg/kg を静脈内投与し、同時に還血を 1 時間かけて緩徐に行った。DCA 非投与群は還血のみとした。循環諸量の測定、混合静脈血の乳酸、ピルビン酸値 (UV 法)

*北海道大学医学部麻酔学講座

および動脈血ガス分析の検索は(1)対照値 (T₀), (2)脱血60分後 (T₁), (3)還血60分後 (T₂), (4)同90分後 (T₃), (5)同120分後 (T₄), (6)同150分後 (T₅) に行った (図1).

実験中の輸液には生理的食塩水 3~4 ml/kg/時間の速度で左前肢の静脈内留置カテーテルを通して投与した. 体温は Swan-Ganz カテーテルの肺動脈血液温度を連続的に測定し, 37°C 前後に保持するように動物用保温マットを使用した. 成績は平均値±SEM で表現し, 統計学的処置は従属するデータの t-検定により行い, p<0.05 のものを推計学的に有意と判断した.

2. 結果

両群における総脱血量は, 630±35 ml であった. 血中乳酸値は図2のように MAP を 50

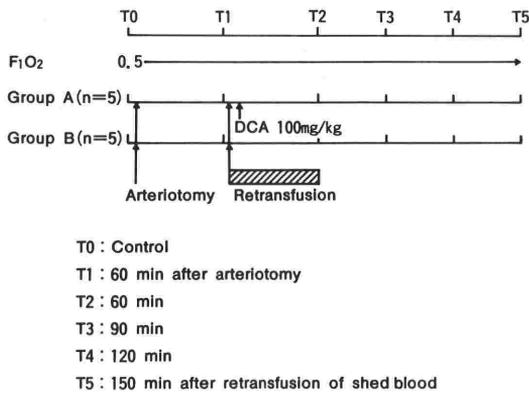


図1 Protocol of the experiments.

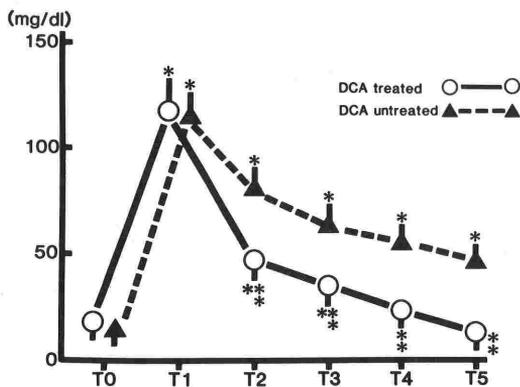


図2 Changes in plasma lactate values in two groups. Vertical bars show±SEM. *, significant difference compared with T₀, **, significant difference between two groups.

mmHg に60分間維持すると著明に上昇し, 還血により時間経過とともに低下した. DCA 投与群では非投与群に比較して有意な低下を示し, 150分後には対照値に回復した.

ピルビン酸値も脱血によって有意に上昇したが還血により時間経過とともに低下した. DCA 投与群では DCA 非投与群に比較して有意な低下で, 還血150分後には対照値よりも低値を示した (図3).

L/P 比の変化 (図4) は乳酸, ピルビン酸値と同様な変化で, 脱血により有意に増加した L/P 比は DCA 投与群では有意に低下した.

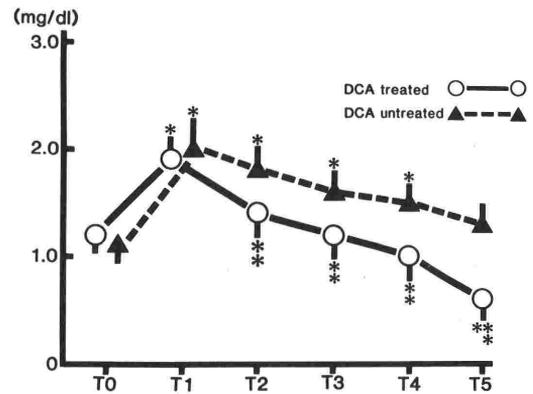


図3 Changes in plasma pyruvate values in two groups. Vertical bars show±SEM. *, significant difference compared with T₀, **, significant difference between two groups.

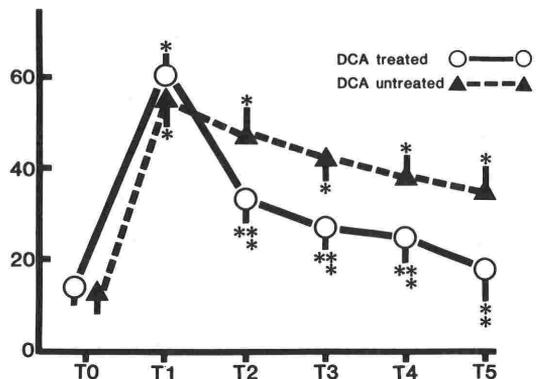


図4 Changes in L/P ratio in two groups. Vertical bars show±SEM. *, significant difference compared with T₀, **, significant difference between two groups.

動脈血 pH および HCO_3^- は、脱血に伴い低下したが、還血により時間経過とともに対照値近くに改善した。両群間に有意差は認められなかった(図5)。

循環諸量の結果は表1にまとめた。脱血により MAP を60分間にわたり 50 mmHg に維持すると、有意の MPAP, PAWP の低下および CO の減少を認め、HR は有意に増加した。還血により MAP は経時的に増加し、150分後には対照値近くに改善した。MPAP, PAWP および HR は対照値近くに改善した。MAP, MPAP, PAWP, HR は両群間で有意差は認められなかった。CO は還血60分後に一旦対照値近くに回復したが、その後は時間経過とともに減少し、DCA 非投与群

では還血120分以降対照値に比較して有意の低値を示した。DCA 投与群では非投与群に比較して CO は保持され、還血120分以降では両群間に有意差が認められ、DCA 投与群の方が高値を維持した。

3. 考 察

DCA は糖尿病、高脂血症、肝硬変症患者や実験的にはフェンホルミン、肝摘出、エピネフリンなどで誘発したタイプB乳酸アシドーシスに使用し、心循環系および代謝の改善を認めたとする多くの報告がみられる^{9)~11)}。しかしながら、低酸素や出血などに由来するタイプA乳酸アシドーシスについての報告は少なく、出血性乳酸アシドーシスの治療に対して DCA を使用したのは著者らが本邦では始めてであろう。DCA と還血の同時処置は、脱血によって上昇した乳酸、ピルビン酸、L/P 比を有意に低下させ、低下した動脈血 pH, HCO_3^- を対照値近くに改善させた。還血だけでもこれら組織の低酸素状態を反映する指標は改善したが、両群間で有意差が認められた。先に報告した¹⁰⁾ 低酸素状態の場合と同様に、出血性乳酸アシドーシスに対して DCA は、脳、骨格筋、心、肝、腎など種々の組織に存在するピルビン酸デヒドロゲナーゼを賦活して、ピルビン酸からアセチル CoA への酸化的脱リン酸反応及びミトコンドリアでの酸素運搬能を正常化し、乳酸の利用能を亢進させるものと思われる¹²⁾。

一般に出血性ショック時には心機能が低下するが、その機序としては冠血流量の低下、過剰な内

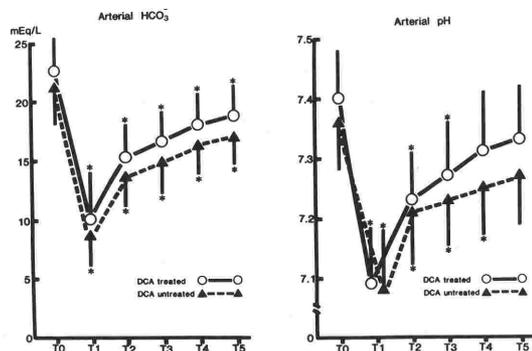


図5 Changes in arterial pH and bicarbonate levels in two groups. Vertical bars show \pm SEM.

*; significant difference compared with T_0 ,
 *; significant difference between two groups.

表1 Effects of dichloroacetate on hemodynamics.

		T_0	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5
MAP (mmHg)	A	141.0 \pm 22.5	49.4 \pm 1.3*	109.0 \pm 21.3*	125.0 \pm 28.7	128.0 \pm 29.3	130.3 \pm 25.5
	B	135.4 \pm 24.3	50.1 \pm 2.3*	100.0 \pm 21.4*	120.1 \pm 21.3	126.0 \pm 24.9	126.3 \pm 24.8
HR (beats/min)	A	171.2 \pm 28.9	214.8 \pm 23.7*	162.0 \pm 31.9	166.8 \pm 28.6	166.7 \pm 30.0	173.0 \pm 25.9
	B	180.1 \pm 26.5	218.9 \pm 24.5*	169.3 \pm 30.1	168.4 \pm 28.9	169.4 \pm 28.5	171.3 \pm 28.4
MPAP (mmHg)	A	16.8 \pm 4.6	7.4 \pm 2.4*	16.6 \pm 3.6	15.4 \pm 3.7	15.4 \pm 4.7	14.6 \pm 4.4
	B	15.0 \pm 5.0	6.4 \pm 2.6*	15.6 \pm 3.8	14.2 \pm 4.1	14.2 \pm 4.4	14.4 \pm 4.3
PAWP (mmHg)	A	8.0 \pm 3.7	2.4 \pm 1.7*	8.2 \pm 3.6	6.2 \pm 2.5	6.6 \pm 3.1	6.6 \pm 3.2
	B	8.0 \pm 3.1	2.4 \pm 1.5*	8.2 \pm 2.6	7.2 \pm 2.8	7.2 \pm 3.1	7.1 \pm 2.6
CO (L/min)	A	2.4 \pm 0.3	0.5 \pm 0.1*	2.1 \pm 0.3	2.0 \pm 0.3	1.9 \pm 0.2	1.9 \pm 0.2
	B	2.2 \pm 0.3	0.5 \pm 0.2*	1.8 \pm 0.4	1.7 \pm 0.4	1.5 \pm 0.4**	1.4 \pm 0.3**

*; significant difference compared with T_0 .
 *; significant difference between two groups.

因性カテコラミンによる心筋虚血, 冠灌流圧の低下, 代謝性アシドーシス, 心筋収縮抑制因子の遊離, フリーラジカルの産生など多くの意見が提唱されている. 今回の実験では, MAP を 50 mmHg 60分間維持する様に出血性ショック状態を作製すると, MPAP, PAWP の低下と CO の減少がみられ, HR は増加を示した. 一方, 還血して循環血液量の不足を補い, 体還流圧を回復させても CO は一旦対照値近くに回復するが, 時間経過とともに再び減少を示した. 今回のモデルでの長時間の重篤な出血性ショックは, 冠灌流圧の低下, 心内膜下虚血および頻脈や内因性カテコラミンによる心筋酸素消費量の増加, 末梢血管収縮などをもたらす, 不可逆性に近い心機能低下を招来したものと推測される. しかしながら, DCA 投与と還血の同時処置は, 還血のみに比較し時間経過とともに悪化する CO の減少を抑えることができた. これは DCA は直接的には冠還流圧を改善し, 冠動脈血流を増加させる作用はないものの, 心筋でのピルビン酸デヒドロゲナーゼを賦活させることで乳酸の利用能を亢進し, TCA 回路を円滑に作動させて ATP 産生を促進して高エネルギーリン酸を獲得することで左室仕事量を増加させるためと思われる¹³⁾. 左室仕事量および心筋収縮効率の改善作用はエンドトキシンショックにおいても認められているが¹⁴⁾, 心筋酸素消費量には影響を及ぼさない. Msos ら¹⁵⁾ はイヌの冠動脈を結紮して実験的心筋虚血を作製後に DCA を投与すると, 心外膜の ST 上昇, 乳酸の遊離が抑制されることを報告している. また, 直接的に末梢血管抵抗を下げる作用があり, 後負荷の軽減と静脈還流の増加による CO の増加も示唆されている¹³⁾. したがって, DCA は出血性ショックに伴う虚血状態においても, 心筋代謝を改善し, 後負荷を軽減させて心ポンプ状態の悪化を阻止するものと推測される.

出血性ショックに対する治療の第一選択は失われた循環血液量を補正することにある. その際, 輸液及び輸血の質と量がショックよりの離脱に重要な要素となり, その結果酸素運搬能および CO の増加, 組織の低酸素血症の改善をもたらす, 蘇生に成功する¹⁶⁾. 今回の実験条件は, より臨床に近い状態を想定してのプロトコルであり, 脱血分を1時間かけて還血して不足している循環血液

量を補うことを前提とした. しかしながら, 重篤な出血性ショックに伴う低酸素状態および組織の低還流が持続する場合の DCA の乳酸代謝に及ぼす効果が問題となろう. Syverud ら¹⁷⁾ によればブタの出血性ショック状態に DCA を投与しても生存時間, 血中乳酸, および循環動態に改善はみられないとしている. 低酸素¹¹⁾, 無酸素性心停止¹⁸⁾, 脳虚血¹⁹⁾ などのタイプ A 乳酸アシドーシスに対しても酸化化されなければ, ピルビン酸デヒドロゲナーゼは賦活されない. したがって, 出血性乳酸アシドーシスに対して, 循環血液量の補正により組織の低酸素状態や低還流が改善されている状態で DCA を併用すれば, ピルビン酸デヒドロゲナーゼを賦活し, 薬理的効力を発揮すると思われる.

結 語

イヌに実験的出血性乳酸アシドーシスを作製し, ピルビン酸デヒドロゲナーゼの活性を賦活して乳酸の利用を亢進させる dichloroacetate (DCA) の代謝, 血液ガス, 循環動態に及ぼす効果を検討した.

1. DCA は出血により有意に上昇した乳酸, ピルビン酸, L/P 比を有意に低下させた.
2. DCA の動脈血 pH, HCO_3^- の改善の程度は有意差が認められなかった.
3. DCA は心拍出量の減少を改善した.
4. DCA は出血性乳酸アシドーシスの治療に有効と思われる.

本論文の要旨は第34回日本麻酔学会総会にて発表した.

文 献

- 1) Wiener, R., Spitzer, J. S.: Lactate metabolism following severe hemorrhage in the conscious dog. *Am. J. Physiol.* 227:58-62, 1974.
- 2) Eldridge, F. L.: Relationship between lactate turnover rate and blood concentration in hemorrhagic shock. *J. Appl. Physiol.* 37:321-323, 1974.
- 3) Nelimarkka, O., Halkola, L., Ninikoski, J.: Renal hypoxia and lactate metabolism in hemorrhagic shock in dogs. *Crit. Care Med.* 12:656-660, 1984.
- 4) Fraley, D. S., Adler, S., Bruns, F. J.: Stimulation of lactic production by administration of bicar-

- bonate in a patient with a solid neoplasm and lactic acidosis. *N. Engl. J. Med.* **303**:1100-1102, 1980.
- 5) Graf, H., Leach, W., Arieff, A. I.: Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am. J. Physiol.* **249**: F630-F635, 1985.
 - 6) Standards and guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiac care (ECC). *JAMA.* **255**:2933-2954, 1986.
 - 7) Stacpool, P. W., Moore, G. W., Kornhauser, D. M.: Metabolic effects of dichloroacetate in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia. *N. Engl. J. Med.* **298**:526-530, 1978.
 - 8) Park, R., Arieff, A. I., Leach, W., et al.: Treatment of lactic acidosis with dichloroacetate in dogs. *J. Clin. Invest.* **70**:853-862, 1982.
 - 9) Graf, H., Leach, W., Arieff, A. I.: Effects of dichloroacetate in the treatment of hypoxic lactic acidosis in dogs. *J. Clin. Invest.* **76**:919-923, 1985.
 - 10) 仲田房蔵, 剣物 修, 田中 亮: 実験的低酸素性乳酸アシドーシスに対する dichloroacetate の効果—第1報—. *麻酔* **35**: 1859-1865, 1986.
 - 11) 仲田房蔵, 剣物 修, 田中 亮: 実験的低酸素性乳酸アシドーシスに対する dichloroacetate の効果—第2報: NaHCO_3 との比較検討—*麻酔* **36**: 1100-1107, 1987.
 - 12) Granot, H., Steiner, I.: Successful treatment of irreversible hemorrhagic shock in dogs with fructose-1, 6 diphosphate and dichloroacetate. *Circ Shock* **15**:163-173, 1985.
 - 13) Wargovich, T. J., Macdonald, R. G., Hill, J. A., et al.: Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **61**:65-70, 1988.
 - 14) Burns, A. H., Summer, W. R., Racey Burns, L. A., et al.: Inotropic interactions of dichloroacetate with amrinone and ouabain in isolated hearts from endotoxin-shocked rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **11**:379-386, 1988.
 - 15) Msos, O. D., Miller, N. E., Riemersa, R. A., et al.: Effects of dichloroacetate on myocardial substrate extraction, epicardial ST segment elevation and ventricular blood flow following coronary occlusion in dogs. *Cardiovasc. Res.* **10**:427-436, 1976.
 - 16) 永井一成, 剣物 修: 救急医療における輸液の質と量. *北里医学* **13**: 318-327, 1983.
 - 17) Syverud, S. A., Barsan, W. G., Van Ligten, P. F., et al.: Effects of dichloroacetate administration during fatal hemorrhagic shock in immature swine. *Ann. Emerg. Med.* **16**:1228-1230, 1987.
 - 18) Shiekh, A., Fleisher, G., Paredes, C. D., et al.: Effects of dichloroacetate in the treatment of anoxic lactic acidosis in dogs. *Crit. Care Med.* **14**: 970-973, 1986.
 - 19) Biros, M. H., Dimlich, R. V. W., Barsan, W. G.: Postinsult treatment of ischemia induced cerebral lactic acidosis in the rat. *Ann. Emerg. Med.* **15**: 397-404, 1986.

Effect of dichloroacetate on plasma lactic acid levels in experimentally produced hemorrhagic shock in dogs

Fusazo Nakata and Osamu Kemmotsu

Department of Anesthesiology, Hokkaido University School
of Medicine, Sapporo, 060

Hemorrhagic shock has been known to decrease tissue perfusion and oxygenation and leads to severe lactic acidosis. We evaluated the effect of dichloroacetate (DCA), which enhance the pyruvate dehydrogenase enzyme activity, on lactic acidemia in experimentally produced hemorrhagic shock. The blood was shed from the femoral artery in order to obtain mean arterial blood pressure of 50 mmHg for 1 hr. In five dogs, DCA was administered i. v. together with retransfusion of shed blood, while

in five dogs no DCA was given. Lactate and pyruvate levels were significantly decreased by DCA administration. Significantly decreased mean arterial and, mean pulmonary arterial pressures were restored by retransfusion of the shed blood and cardiac output was maintained during treatment with DCA. These data suggest that DCA administration improve hemodynamics and metabolism in lactic acidemia induced by hemorrhagic shock.