

原 著

完全循環停止における代謝性
アシドーシスとその対策藤田喜久* 高折益彦*
遠藤恵美子* 木村健一*

要 旨

循環停止によりおこる代謝性アシドーシスに対する DCA (dichloroacetate) の治療効果についてイヌを対象として検討した。麻酔導入後、開胸し、右心房バルーンの膨張と大動脈遮断にて5分間循環を完全に停止させた。①DCA 群 (n=6) では5% DCA 100 mg·kg⁻¹ を、②対照群 (n=6) では生理食塩水 2 ml·kg⁻¹ を循環再開直後に静脈内に投与した。循環再開直後は両群で一過性に左室拡張期終末圧が上昇し、30分後には循環停止前値に戻った。動脈血 pH は循環停止により DCA 群で、7.40より7.30へと、対照群では7.38より7.27へと低下していたが、その回復は DCA 群で速やかになる傾向を示した。乳酸とピルビン酸は循環停止により上昇したが、循環再開後は DCA 群で対照群に比較し、いずれも有意に低下した。以上より循環停止に際して、循環再開後に DCA を投与することは乳酸の代謝を促進し、代謝性アシドーシスの改善に有効であると思われた。

はじめに

心蘇生を成功させるには随伴する代謝性アシドーシスを補正し、アシドーシスによる循環抑制を可及的速やかに除くことが望まれる。従来、NaHCO₃ がその目的のために投与されてきたが、最近 NaHCO₃ の投与による浸透圧の上昇、高 Na 血症、さらには、心拍出量の低下、乳酸値の上昇、細胞内アシドーシスの進行等の副作用¹⁾ が

明らかになり、心肺蘇生時の使用の是非について議論がなされている^{2,3)}。

一方、DCA (dichloroacetate) はピルビン酸代謝を促進し、乳酸値を低下することから乳酸性アシドーシスの治療薬として最近注目されている^{4,5,6)}。今回、われわれは、イヌの循環停止モデルを用いて DCA の循環停止後の代謝性アシドーシス改善への効果を代謝、循環動態の観点から検討を行った。

対象と方法

雑種成犬12頭を対象とし、ペントバルビタール 25 mg·kg⁻¹ の静脈内投与により麻酔を導入し気管内挿管を行った。動物を仰臥位に固定し、笑気と酸素 (F_IO₂=0.3) により人工換気を行い、麻酔を維持した。大腿静脈に静脈路を確保し、乳酸加リンゲル液を 10 ml·hr⁻¹·kg⁻¹ の速度で輸液した。大腿動脈にカテーテルを挿入し、血圧トランスデューサー (TP-400T, 日本光電) に接続して動脈圧の測定と採血に供した。

循環停止は本教室の矢野ら⁷⁾ の循環停止モデルを用いた。すなわち正中切開で開胸し、心嚢を切開し、心臓を露出させ、右心耳より 5Fr. バルーンつきカテーテルを挿入し右心房に留置した。ついで大動脈起始部を剥離し大動脈起始部にプローブ (内径 14 mm, 日本光電) を装着し心拍出量を電磁流量計 (MF-27, 日本光電) により連続測定した。左心尖部より 20 gauge テフロンカテーテルを挿入し左室拡張期終末圧 (LVEDP) を血圧トランスデューサー (TP-400T) に接続し測定した。上記の動脈圧、心拍出量、左心室内圧の各波形は

*川崎医科大学麻酔科学教室

ポリグラフ (日本光電) にて記録した。

これらの手術操作を終えた後、笑気の吸入を中止し純酸素にて15分間換気した。右心房内バルーンを 20 ml の空気で膨らませ、これが右心房壁に密着し心臓への静脈還流を阻止していることを確認した。次いで大動脈弁上約 2 cm の部位に鉗子を装着し大動脈血流を完全に遮断した。5分間の完全循環停止ののちに、右心房内バルーンを収縮させ、同時に大動脈遮断を解除し循環を再開した。循環再開に際して心血管作動薬は使用しなかった。純酸素による人工呼吸は循環再開後も持続した。

実験動物を2群に分け、①DCA群 (n=6, 10.3±0.4 kg) では循環再開直後に 5% DCA を 100 mg·kg⁻¹ 静脈内に投与し、②対照群 (n=6, 9.4±0.6 kg) では生理食塩水 2ml·kg⁻¹ を投与した。

循環遮断前、循環再開後5分、15分、30分、60分に動脈圧、心拍出量、LVEDPの循環動態の計測を行うとともに、動脈血のガス分析を行った。また動脈血の一部を採取し酵素膜法にて乳酸、ピルビン酸濃度を測定した。

測定値はすべて平均±標準誤差で表した。統計処理は循環停止前値をコントロールとしその変化を2群間で2元分散分析により比較し、p<0.05で有意差ありと判定した⁸⁾。

結 果

1. 循環動態の推移 (表1)

心拍数はDCA群、対照群でそれぞれ、循環再開前には、148±6, 156±4 min⁻¹であり循環再開直後5分で 150±7, 159±8 min⁻¹であって、それぞれ循環停止前値と異なることがなかった。また両群間にも差を認めなかった。平均動脈圧と心拍出量についてもやはり循環停止前、循環再開後5分で、DCA群、対照群のいずれでも差を認めなかった。しかし、両群の両因子ともに循環再開後徐々に低下する傾向を示した。

LVEDPは循環停止によりDCA群では循環再開前 8.3±1.5 mmHgより循環再開後5分で 12.1±2.2 mmHgへと上昇し、対照群でも同様に 7.1±1.2 mmHgから 12.9±1.7 mmHgへと上昇した。その後は、両群で徐々に低下し循環再開前に回復する傾向を示した。

2. 動脈血液ガス分析 (表2)

pHは循環停止前、循環再開後5分でそれぞれDCA群で7.40±0.01から7.30±0.02へ、対照群では7.38±0.02から7.27±0.02へと低下した。その後、両群のpHは徐々に循環停止前値に回復した。しかし、いずれの測定においても両群間に有意差を認めなかった。BEも循環停止によりDCA群、対照群で低下し、循環再開後ともに回復する傾向を示したが、循環再開後30分でDCA

表1 循環動態の変化

	循環停止前	循 環 再 開 後			
		5分	15分	30分	60分
心拍数 beats·min ⁻¹					
DCA群	148±6	150±7	154±8	155±9	161±7
対照群	156±4	159±8	156±4	157±5	161±6
平均動脈圧 mmHg					
DCA群	120±8	131±11	112±6	109±7	107±7
対照群	105±6	109±8	102±5	97±6	98±5
心拍出量 l·min ⁻¹					
DCA群	1.38±0.07	1.32±0.13	1.25±0.13	1.09±0.14	1.12±0.17
対照群	1.28±0.15	1.28±0.12	1.27±0.11	1.08±0.08	1.11±0.17
左室拡張期終末圧 mmHg					
DCA群	8.3±1.5	12.1±2.2	10.5±2.7	9.7±2.9	8.0±1.9
対照群	7.1±1.2	12.9±1.7	11.7±1.5	9.1±1.2	8.1±1.7

DCA群：循環再開時に5% DCAを100 mg·kg⁻¹投与した群 (n=6)。

対照群：循環再開時に生理食塩水を2 ml·kg⁻¹投与した群 (n=6)。

循環動態では両群間で有意差を認めなかった。

表2 動脈血液ガス分析

	循環停止前	循環再開後			
		5分	15分	30分	60分
pH					
DCA 群	7.40±0.01	7.30±0.02	7.32±0.02	7.36±0.02	7.36±0.02
対照群	7.38±0.02	7.27±0.02	7.31±0.03	7.31±0.03	7.33±0.02
PCO ₂ mmHg					
DCA 群	35.1±1.7	38.9±1.7	37.0±2.5	36.0±2.3	35.4±2.2
対照群	35.1±0.8	39.4±2.0	35.2±1.5	34.2±1.5	34.1±1.3
PO ₂ mmHg					
DCA 群	243±61	228±53	226±50	217±51	220±56
対照群	286±23	281±44	288±42	295±39	327±31
BE mEq·l ⁻¹					
DCA 群	-2.7±0.9	-7.0±1.1	-6.4±1.1	-4.7±0.5*	-5.0±0.9
対照群	-3.4±0.9	-8.8±1.2	-8.0±1.0	-8.1±1.2	-7.0±0.9

DCA 群：循環再開時に 5% DCA を 100 mg·kg⁻¹ 投与した群 (n=6),

対照群：循環再開時に生理食塩水を 2 ml·kg⁻¹ 投与した群 (n=6).

★：対照群と比較して有意差あり (p<0.05)

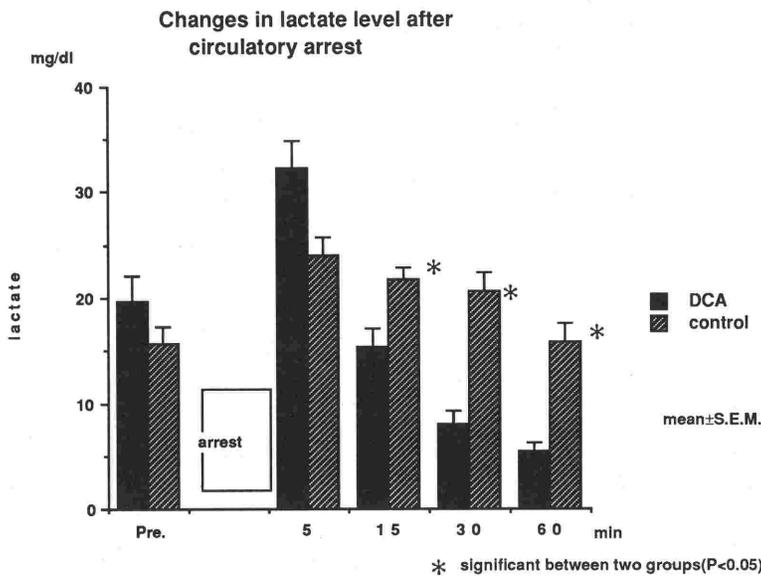


図1

群の $-4.7 \pm 0.5 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$ に対し、対照群では $-8.1 \pm 1.2 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$ と DCA 群で BE の低下は有意に少なかった。PCO₂ は循環停止前後、DCA 群で $35.1 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ と $38.9 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ 、対照群で $35.1 \pm 0.8 \text{ mmHg}$ と $39.4 \pm 2.0 \text{ mmHg}$ の範囲において変動し、PO₂ も DCA 群で $217 \pm 51 \text{ mmHg}$ と $243 \pm 61 \text{ mmHg}$ 、対照群で $281 \pm 44 \text{ mmHg}$ と $327 \pm 31 \text{ mmHg}$ の間で変動し有意な

変化は認められなかった。そしてまた両群間にも差を認めなかった。

3. 血中乳酸・ピルビン酸値の推移 (図1, 2)

両群で循環停止により乳酸値は両群で増加したが、DCA 群の循環再開後 15, 30, 60 分では $15.4 \pm 1.7, 8.0 \pm 1.2, 5.4 \pm 0.9 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ であり対照群の $21.7 \pm 1.2, 20.7 \pm 1.6, 15.9 \pm 1.7 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$ に比べ有意に上昇が抑制されていた。同様にピル

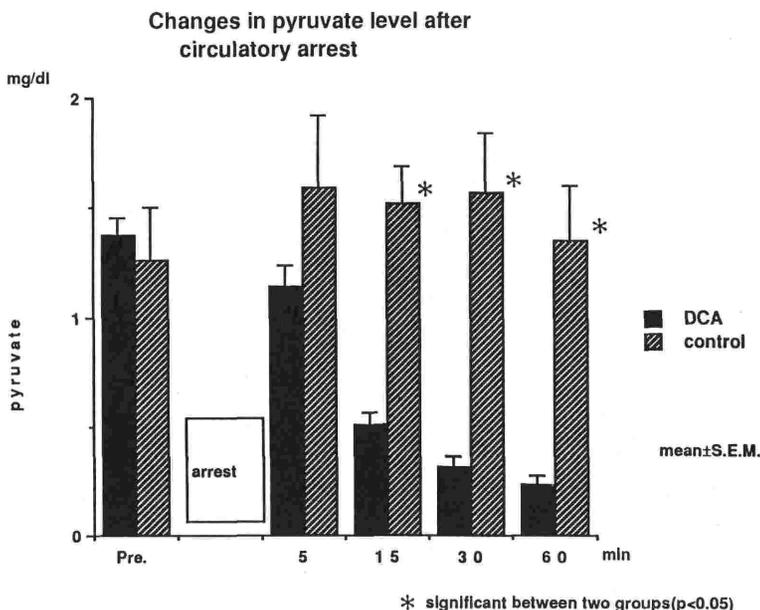


図 2

ピルビン酸濃度も循環再開後15分, 30分, 60分で DCA 群では 0.51 ± 0.05 , 0.31 ± 0.05 , 0.23 ± 0.04 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 対照群では 1.52 ± 0.17 , 1.57 ± 0.27 , 1.35 ± 0.25 $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ と DCA 群でピルビン酸値は有意に低下した。

考 察

われわれの研究により乳酸性アシドーシスに対する DCA の投与量は $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ が適当であることが, すでに確かめられている⁹⁾. すなわち乳酸性アシドーシスに対して $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 又は $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の DCA を投与したところ, 乳酸, ピルビン酸値の低下は $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 投与群で著明であった. 従って今回の研究においても DCA の投与量を上記量に統一した.

本研究の結果は循環停止により生じた乳酸, ピルビン酸値の上昇に対し, 循環再開後の DCA がそれらの正常値への回復を促進することを示した. DCA は脳を除く心臓, 筋肉, 肝臓の臓器中の乳酸値を低下させることが報告されている¹⁰⁾ ことから, 本研究においても DCA によってこれら全身の組織で乳酸代謝が亢進した結果, 血中乳酸値が低下したものと推測される.

Sheikh らは¹¹⁾, イヌに対して換気停止により

心停止を起こし, その直後に DCA または NaHCO_3 を投与し心マッサージを行い, 心肺蘇生に対する DCA の効果を検討したが, DCA の投与によっても乳酸値の上昇は抑制されず, DCA は NaHCO_3 に比較して優れた効果を認めないと報告している. 彼らの研究では, 比較的長時間の心臓マッサージが施行されたために, 組織血流が不十分な状態にあり, そして組織低酸素症が続き, DCA の投与が効を奏さなかったのではないかと思われる. DCA は pyruvate dehydrogenase kinase を抑制することにより pyruvate dehydrogenase complex の活性を上昇させてピルビン酸よりアセチル CoA への分解反応を促進することによりその効果を発現することから, 酸素供給があることが根本的に必要であり, 組織血流が不十分な状態では DCA による PDH kinase 活性化の効果も十分に発揮されない. したがって, 心肺蘇生で DCA を使用するに際しては可能な限り組織血流を増加させる努力がなされなければならない.

一方, 今回の研究において DCA によって乳酸, ピルビン酸値の低下が認められたにもかかわらず, 循環動態には DCA 投与群と対照群の間では有意差を認めなかった. このことは, DCA の急

性投与が NaHCO_3 と異なり循環の抑制作用を持たないことを確認する¹²⁾ とともに、DCA の投与が必ずしも、直ちに循環動態を改善するものではないことを示唆している。しかし、DCA 投与は NaHCO_3 投与と異なり、Na 負荷を生じることもなく急激な pH 上昇にともなう rebound 現象を発生させない。この面からみると DCA は乳酸性アシドーシスの治療には理想的な薬物と言える。

DCA によって循環動態の改善が認められなかった原因として、本実験モデルでの5分間の循環停止が比較的短く、そのため循環再開後5分で乳酸値が $32 \pm 3.0 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 、pH が 7.30 ± 0.02 と乳酸性アシドーシスが比較的軽度であったために代謝性アシドーシスに起因する循環抑制がそれほど大きくなかったことも一因と考えられる。実際、循環再開後に一過性に左室拡張期終末圧が上昇したものの心拍出量、平均動脈圧はよく維持されていた。すなわち乳酸性アシドーシスによる循環の抑制は比較的軽度であったと推測される。事実、Thrown¹³⁾ は血液 pH が7.25に低下すると心収縮力は正常時の75%に低下するとしたが、Opie¹⁴⁾ は7.10以下にならない限り心収縮力に変化を生じないことを観察している。しかし重症な乳酸性アシドーシスで循環抑制が強い例では DCA によって乳酸値が低下し pH が改善されることにより、循環動態の改善も平行するものと予想される。したがって循環停止によるより重症な乳酸性アシドーシスに対する DCA の効果は今後の研究により確かめられねばならない。

今回の研究の結果、やや解釈に苦しみ点は、血中乳酸、ピルビン酸値の変動と血液 pH の変動との乖離である。DCA を投与した群における乳酸値、ピルビン酸値は循環再開後15分ですでに循環遮断前値のそれぞれ102%、40%に回復あるいは低下しているが血液 pH 7.32 ± 0.02 であって循環再開後5分の pH 7.30 ± 0.02 とほとんど変化していない。このような循環遮断のために発生する代謝性アシドーシスは90%以上が解糖系の代謝物の蓄積によって生じる¹⁵⁾。しかるにその代謝物を減量させても代謝性アシドーシスが改善しないのはいかなる機構によるものであろうか。これには以下の2つの原因が考えられる。その1つは DCA を用いて強制的にアセチル CoA から次の代謝経路に転送された酸としての中間代謝物が蓄積し、

これによって代謝性アシドーシスが発生することであり、第2に急速に生産されたアセチル CoA は脂肪合成へと向いケトアシドーシスを併発する可能性が考えられる。

DCA の急性投与による副作用はほとんど存在しないと考えられるものの、慢性の大量投与によって、以前よりニューロパチー、四肢麻痺、白内障等^{16,17)} が知られている。最近、DCA の変異原性の可能性についての報告がなされ注目されている。すなわち、Waskell¹⁸⁾ によって麻醉薬の変異性についての一連の研究でメトキシフルレンの生体内分解産物である DCA が *Salmonella typhimurium* (ネズミチフス菌) 株で弱い変異性を有することが報告されている。しかし、これは DCA そのものでなく、製造過程中的不純物による可能性も考えられている。将来、DCA の臨床使用に当たっては変異原性の観点から厳密に考慮していかなければならない。

稿を終えるにあたり本研究の実験遂行に多大なる協力をいただいた森下俊男先生に謝意を表します。

参考文献

- 1) Graf, H., Leach, W., Arieff, A. I.: Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in lactic acidosis. *Science* 227:754-756, 1985.
- 2) Iberti, T. J., Kelly, K. M., Gentili, D. R., Rosen, M., Katz, D. P., Premus, G., Benjamin, E.: Effects of sodium bicarbonate in canine hemorrhagic shock. *Crit. Care. Med.* 16:779-782, 1988.
- 3) Bishop, R. L., Weusfekt M. L.: Sodium bicarbonate administration during cardiac arrest. Effect on arterial pH, PCO_2 and osmolality. *JAMA* 235:506-509, 1976.
- 4) 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.
- 5) 仲田房蔵, 剣物 修, 田中 亮: 実験的低酸素性乳酸性アシドーシスに対する dichloroacetate の効果—第1報—. *麻醉* 35:1859-1865, 1986.
- 6) 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—. *麻醉* 36:1100-1107, 1987.
- 7) 矢野博文, 高折益彦: 心蘇生後の諸臓器微小循環系に及ぼす血液希釈の影響. *麻醉掲載予定*.
- 8) 杉田輝道: 分散分析, 統計統計学入門. 東京, 医学書院, p. 80, 1980年.
- 9) 藤田喜久, 福井 明, 吉田 仁, 大隅昭幸, 酒井資之, 高折益彦: Dichloroacetate の投与量と乳酸性

- アシドーシスの治療効果. 麻酔掲載予定.
- 10) Colohan, A. R. T., Welsh, F. A., Miller, E. D., Kassell, N. F.: The effect of dichloroacetate on brain lactate levels following incomplete ischemia in the hyperglycemic rat. *Stroke* 17:525-528, 1986.
 - 11) Sheikih, A., Fleisher, G., Paredes, D. C., Caputo, G., Schaible, D., Egler, J., Swedlow, D.: Effect of dichloroacetate in the treatment of anoxic lactic acidosis in dogs. *Crit. Care. Med.* 14:970-973, 1986.
 - 12) Wargovich, T. J., Macdonald, R. G., Hill, J. A., Feldman, R. L., Stacpoole, P. W., Pepine, C. J.: Myocardial metabolic and hemodynamic effects of dichloroacetate in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 61:65-70, 1988.
 - 13) Thrower, W. B., Darby, T. D., Aldinger, E. E.: Acid-base derangements and myocardial contractility. Effects as a complication of shock. *Arch. Surg.* 82:56-65, 1961.
 - 14) Opie, L. H.: Effect of extracellular pH on function and metabolism of isolated perfused rat heart. *Am. J. Physiol.* 209:1075-1080, 1965.
 - 15) 高折益彦: ショック時の代謝と酸塩基平衡, 外科病態生理学 (上巻). 石山俊次編. 南光堂, 東京, 87-98頁, 1980年.
 - 16) Stacpoole, P. W., Moore, G. W., Kornhauser, D. M.: Toxicity of chronic dichloro-acetate. *N. Engl. J. Med.* 300:372, 1979.
 - 17) Crabb, D. W., Yount, E. A., Harris, P. A.: The metabolic effects of dichloroacetate. *Metabolism* 30:1024-1039, 1981.
 - 18) Waskell, L.: A study of the mutagenicity of anesthetics and their metabolites. *Mutat. Res.* 57:141-153, 1978.

Effects of Dichloroacetate on metabolic acidosis after five minute circulatory arrest

Yoshihisa Fujita, Masuhiko Takaori, Emiko Endoh
and Ken-ichi Kimura

Department of Anesthesiology, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki, Okayama 701-01 Japan

We studied the effects of dichloroacetate (DCA) on metabolic acidosis after circulatory arrest. Twelve mongrel dogs were anesthetized and ventilated using nitrous oxide and oxygen. Five minute circulatory arrest was induced by inflation of right atrial balloon and cross clamping of the ascending aorta. After restoration of circulation, animals were assigned to receive 100 mg/kg of 5% DCA (DCA group, n=6) or 2 ml/kg of physiologic saline (control group N=6). There was no significant difference in hemodynamic parameters including heart rate, cardiac output and arterial pressure

between the two groups. Left ventricular end-diastolic pressure rose temporally after restoration of circulation in both groups, indicating slight reduction of cardiac performance. Arterial pH and base excess showed a tendency to return to baseline values sooner in DCA group than in control group. Serum pyruvate and lactate levels were significantly lower in DCA group than in control group at 15, 30 and 60 min after the restoration of circulation. We concluded that DCA is effective to treat metabolic acidosis induced by circulatory arrest.