

11. 1 ATA及び2.8ATA酸素下に於ける P_{50} , 2,3-DPG, Malonyldialdehyde の変化, 及びMethylprednisolone 投与による予防効果

小田 貢* 長谷川敏久*
岡崎直人* 佐藤 暢*

Changes of 2,3-DPG, P_{50} and malonyldialdehyde under 1 ATA and 2.8 ATA oxygen and their prophylaxis by methylprednisolone

M. Oda, T. Hasegawa, N. Okazaki and T. Sato

Tottori University School of Medicine, Department of Anesthesiology

We studied the changes of 2,3-DPG, P_{50} and malonyldialdehyde under continuous 1 ATA oxygen (experiment 1) and intermittent 2.8 ATA oxygen (experiment 2) in rats and their prophylaxis by methylprednisolone (MP) administration.

[Methods]

Measurements on the above stated three parameters of arterial blood were carried out on 10 rats as preexperimental control group. Experiment 1; In MP-group, methylprednisolone 15 mg/kg I.P. was administered at 0, 24th and 48th experimental hour. Three parameters were measured at 48th and 72nd experimental hour on both MP-group and non-MP-group. Experiment 2; Both MP-group and non-MP-group were exposed to 2.8 hyperbaric oxygen treatment. 2,3-DPG and P_{50} were measured at 3rd, 6th and 9th experimental day, on 7, 7 and 9 rats respectively, on both groups.

[Results and Conclusion]

2,3-DPG and P_{50} were decreased and MDA was increased under 1 and 2.8 ATA oxygen. These changes were counteracted by the administration of methylprednisolone. It is concluded that MP has prophylactic effect on some of the toxic effects induced by hyperoxia.

はじめに

低酸素状態下では2,3-DPGが増加し, 2次的

に赤血球酸素解離曲線が右方移動し, 生体の酸素摂取に都合の良い反応を示す事は既に明らかであるが, 酸素過剰状態に於ける2,3-DPG, 赤血球酸素解離曲線の変化についての報告は少ない¹⁾。

今回我々は酸素過剰の状態下における2,3-DPGおよび赤血球酸素解離曲線の変化を調べると同時に酸素中毒の発生機序とも言える細胞膜の破壊の状態²⁾³⁾を知るために malonyldialdehyde を測定した。またこれらのパラメーターの変化が methylprednisolone の投与によりどのように修飾されるかを調べた。

方 法

平均体重 250g の Wister 系, 雄ラット 96匹を用い, 連続72時間純酸素下にて飼育する 1 ATA 群と, 1日2時間, 間歇的に毎日2時間連続9日間, 絶対気圧2.8にて飼育する間歇的2.8 ATA 群の2群に分け, それぞれを更に methylprednisolone の投与 (MP(+)) と非投与群 (MP(-)) に分けた。MP投与量は 1 ATA 群では1.0%溶液で 15mg/kg を毎日, 2.8 ATA 群では 10mg/kg とし, 9日間毎日腹腔内に投与した。MP(-) 群では生理的食塩水を同量, 同様に投与した。

測定項目は, Hct, 2,3-DPG, P_{50} , malonyldialdehyde (MDA) とし, 測定のための血液は femoral artery を切断し採取した。測定時期は control と 1 ATA 群では48, 72時間後である。2.8 ATA 群では3, 6, 9回目のOHPが終了した時点で採取した。

① P_{50} は酸素解離曲線描記装置 Hemox-Analyzer にて赤血球の酸素解離曲線を測定し, 曲線を代表する点として選んだ。Hemox-Analyzer は

*鳥取大学医学部麻酔科

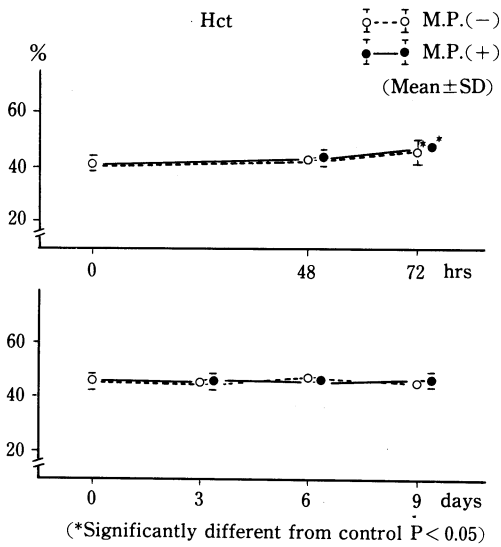


図1 Hot の変化 (上段1ATA, 下段2.8ATA)

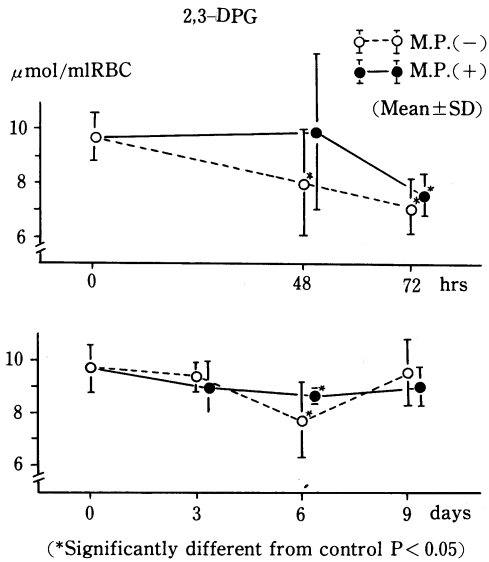


図2 2,3-DPG の変化 (上段1ATA, 下段2.8ATA)

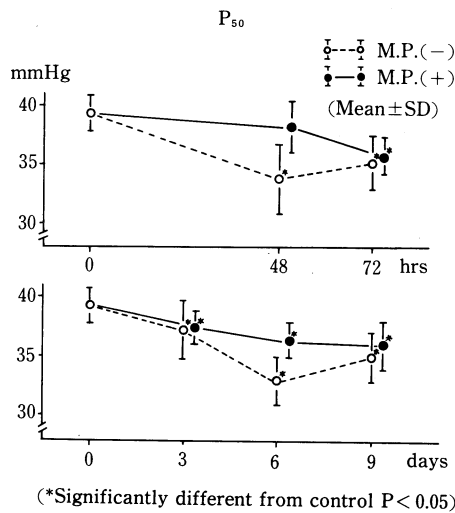


図3 P₅₀値の変化 (上段1ATA, 下段2.8ATA)

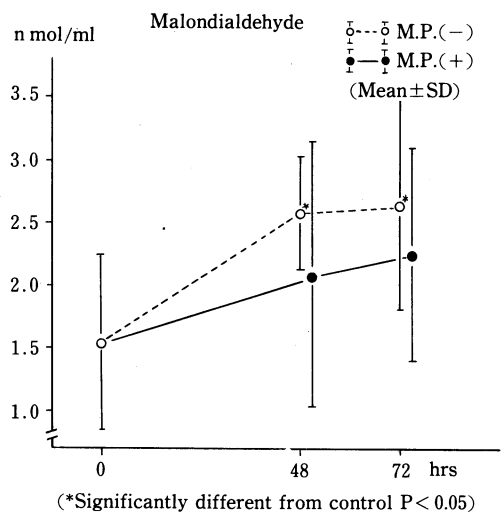


図4 1ATA群に於けるMDAの変化

PH7.40の buffer に赤血球を浮遊せしめPCO₂= OmmHg の一定条件下で測定しているもので生体中の環境とは異なるが、安定した P₅₀ がえられる⁴⁾。②2,3-DPGの測定には酸素法を用いた。③MDAは脂質過酸化の一つのパラメーターとして八木法⁵⁾にて 定した。

結 果

Hct は1ATA群では徐々に上昇し、control 値の41.2%が72時間後にはMP非投与群で45.3%、MP投与群で47.4%と、共に有意な上昇を示

した。2.8ATA群ではMP投与、非投与群とも全経過を通じてコントロールに比し有意な変化は認められなかった(図1)。

2,3-DPG量については1ATA・MP(-)群で著明に減少し、control値の9.7μmol/ml RBCから48時間後の8.0、そして72時間後の7.1μmol/ml RBCといずれもcontrol値に対して有意にしかも次第に減少した。MP(+)群では48時間目に9.9μmol/ml RBCと僅かに上昇したもののその後、72時間目には7.5μmol/ml RBCと急激に減少した。一方、2.8ATA群ではMP(+), (-)

両群とも6日目に有意に減少したものの9日目には control 値近くまで戻っていた(図2)。

P_{50} 値については1ATA・MP(-)群で48時間目に33.7Torrと有意に減少したが72時間後には35.1Torrまで復帰した。MP(+)群では48時間目までは control に近い値を維持していたが、72時間目で急に低下した。2.8ATA・MP(-)群では6日目に33.0Torrまで減少したが、9日目にはやはり35.1Torrまで復帰した。MP(+)群ではOHPの回数につれ徐々に減少していた(図3)。MDA量は、1ATA群についてのみ測定を行ったが、その変動はMP(-)群では48時間まで急激に上昇し、その後は徐々に上昇する傾向が認められたが、いずれも control に比し有意であった。MP(+)群ではMP(-)群に対して上昇率は少ないものの、徐々に上昇する傾向にあった(図4)。

考 察

2,3-DPGは1ATA酸素下で持続的低下及び2.8ATA酸素下では一時的低下とそれに引き続いて回復期が存在する事が明らかになり、またこれらの変化はMPの投与により軽減することが出来た。

一方 P_{50} は1ATA酸素下、2.8ATA酸素下の両群で一時的な低下とそれに引き続く代償期とも言うべき時期がある事があきらかとなり、また、これらの変化もMPの投与により P_{50} の低下を抑制する事が出来た。ただし、1ATA酸素下、MP(-)群における P_{50} の回復は、2,3-DPGの動きとむしろ逆方向に向かっており、この時期の P_{50} の代償は2,3-DPGによるものでなく、他の因子例えばpHの変化などによる代償である事を示すものであり注目される。

酸素中毒の発生機序としてはSH基をもった酵素の酸化あるいは細胞膜の一部を構成している不飽和脂肪酸の過酸化が起って細胞膜が破壊されることにより細胞の機能が低下するためと言われている。この過酸化脂質の代謝産物の一つがMDAであり、この物質を測定することにより細胞膜の破壊の進行状態(程度)を推測することが出来る。

今回の実験では1ATA酸素群のみにおいてM

DAを測定したがMP(-)群では48時間目に急激に上昇しており、一方MP(+)群では、48,72時間と持続的ではあるがMP(-)群よりは徐々に上昇しており、methylprednisoloneが酸素過剰な状態における細胞膜の破壊、即ち酸素中毒の進行に対して防衛的に働く事を示すものである。

但し、赤血球2,3-DPG、赤血球酸素解離曲線の変化とMDAの変化が必ずしも一致しないのは、2,3-DPGや酸素解離曲線はあくまでも赤血球の変化であり、一方の血清中のMDAは生体すべての細胞膜の変化を総合的に表しているからである。

結 論

- (1) 酸素過剰の状態下では、2,3-DPG及び P_{50} は一時的にせよ低下する。
- (2) 持続的純酸素の投与時のみならず、我々が臨床で行っている2.8ATA2時間の治療でも毎日持続的に行えば、酸素中毒の状態が起こる事を示しており、2,3-DPG、 P_{50} 、MDAの測定は酸素中毒の程度、時期を推測する目安となり、酸素療法がより安全に出来るのではなかろうかと思われる。
- (3) また非感染症患者の酸素療法に対し、MPを投与することにより、過剰酸素による副作用を抑制し、同時に組織における有効な酸素化を促す可能性を示している。

【参 考 文 献】

- 1) Dov Gorshein et al: Effect of hyperoxia and androgen on red cell 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity. Acta Haemat. 55:306-312, 1976.
- 2) 虚血と細胞障害—活性酸素, フリーラジカル—早石修, 八木国夫, 五島雄一郎. 医歯薬出版. 1980, 東京
- 3) Osamu Hayaishi and Kozi Asada: Biochemical and medical aspects of active oxygen. Japan Scientific Societies Press. 1977, Japan.
- 4) Kunio Yagi: A simple fluorometric assay for lipoperoxide in blood plasma. Biochem. Med. 15:212-216, 1976.
- 5) 佐藤暢他: 血液酸素解離曲線自動描記装置の特徴 (Hemox-Analyzer と Hem-O-Scan の比較). 医学のあゆみ. 112(8):475-480, 1980