

Hypertonic saline dextran(HSD) の各種ショックにおける循環改善機序の検討

川崎医科大学救急医学

鈴木幸一郎, 荻野隆光, 河野匡彦, 木村文彦,
堀内郁雄, 小林良三, 藤井千穂, 小濱啓次

要旨: HSD を含む高張 Na 溶液は、出血性ショックや熱傷ショックに対して少量投与で循環改善効果のあることが知られており、その効果機序として循環血漿量増加作用、末梢血管拡張作用、心収縮性増強作用などが考えられている。しかし、心収縮性増強作用については議論のあるところで、我々はこれまでに熱傷ショックと出血性ショックに対する高張 Na 溶液少量投与が心収縮性に及ぼす検討を行ってきた。心収縮性の検討は、心臓の負荷条件に影響されにくいといわれている収縮末期圧容積関係と拡張末期容積心仕事量関係を用いた。その結果、いずれのショックにおいても高張 Na 溶液による心収縮性増強作用は認められなかった。我々は、高張 Na 溶液のショック改善作用は、前負荷の増加と後負荷の減少によるものであり、心収縮性には影響していないと考えている。

はじめに

1980年、DeFelippeらは難治性で致死的な低容量性ショック患者11名-いずれも輸液療法や心血管作動薬に反応の乏しい症例に7.5% NaCl溶液100~400mlを投与して、直後から血圧上昇、尿量増加、意識レベルの改善が認められたことを報告した¹⁾。それ以前から、各種高張溶液には急激な心拍出量増加作用と末梢循環改善作用のあることが知られていたが、この報告は臨床応用の可能性を示唆する点で重要である。

ところで、高張溶液の末梢循環改善の作用機序として、1) 循環血漿量増加作用^{2), 3)}、2) 末梢血管拡張作用^{3), 4)}、3) 心収縮性増強作用⁵⁾などが考えられている。しかし、心収縮性増強作用については議論のあるところで、一定の見解が得られていない。そこで本研究では、蘇生液としてのHSDには心収縮性増強作用があるのかどうかを熱傷ショックモデル⁶⁾と出血性ショックモデル⁷⁾を用いて検討した。

方法

・計測装置の装着

実験動物を全身麻酔下に左第4肋間で開胸後心嚢を切開し、図1に示すように左室容積

図1

測定装置の装着

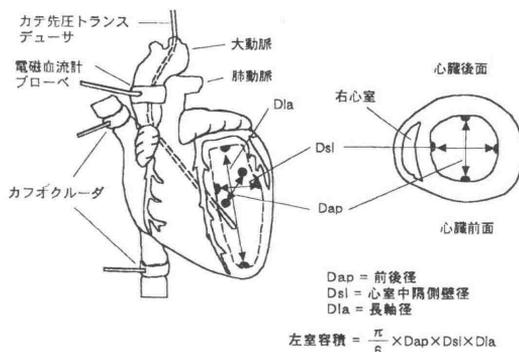


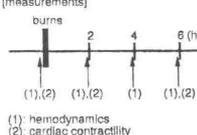
図2

experimental protocol

step 1: comparison of hemodynamics and cardiac contractility in the treatment of HSD and isolated Ringer's solution (LR)

HSD-B group (n=6)	LR group (n=6)
full-thickness 50% TBSA burns	LR
9.4 ml/kg/h of LR for 6 h after burns	19.8 ml/kg/h of LR for 6 h after burns
+ 4 ml/kg of HSD at 30 min after burns	

[measurements] (i) HSD 8% NaCl + 6% dextran 70



step 2: immediate effects of HSD on cardiac contractility and hemodynamics

HSD-B group (n=6)	HSD-C group (n=6)
full-thickness 50% TBSA burns	sham burns
9.4 ml/kg/h of LR for 6 h after burns	9.4 ml/kg/h of LR for 6 h after burns
+ 4 ml/kg of HSD at 30 min after burns	+ 4 ml/kg of HSD at 30 min after burns
	+ additional 2 ml/kg of HSD at 6 h after burns

[measurements] HSD 4ml/kg (bolus <20sec) HSD 2ml/kg (bolus <10sec)

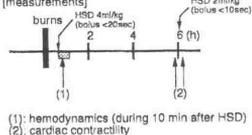


図 3

Study Group Of The Experiment

- Animal: Sheep (n=12, Body Weight 27 - 37 kg)
- Shed Blood Volume: 31.4 ± 3.0 ml / kg
- Mean Arterial Blood Pressure for Controlled Hemorrhagic Shock: 50 mmHg x 30 minutes
- Fluid Resuscitation
 1. NS group: Normal Saline 40 ml / kg
 2. HSD group: 7.5% NaCl - 6% dextran 4 ml / kg

(LVV) を計測するために3対の超音波ディメンジョンゲージを左室心内膜面に留置し、同時に左室内圧 (LVP) を測定するためのカテ先圧トランスデューサを左室内に留置した。大動脈起始部には電磁血流計プローベを、大静脈にはカフオクルダを装着した。その後、心嚢を粗に閉鎖し、閉胸した。

・熱傷ショック⁶⁾

雑種成犬の剣状突起以下の下半身を麻酔下に熱湯に浸して3度50%熱傷を作製した。グループ分け並びに実験のプロトコールは図2に示した。

・出血性ショック⁷⁾

ヒツジを用い、出血性ショックは大腿動脈から脱血し、50mmHgの血圧を30分間維持して作製した。蘇生液として生理食塩液 40ml/kg を10分で投与した群をNS群、HSD4ml/kgを30秒で投与した群をHSD群とした。実験のプロトコールは図3に示した。

結果

・熱傷ショック⁶⁾

図4は熱傷後6時間の心拍数 (HR)、左室収縮期圧 (PSP)、左室拡張末期容積 (EDV)、心拍出量 (CO) の変化を示す。黒丸が熱傷にHSDを投与した群、四角が熱傷に乳酸リンゲルを投与した群であるが、HRのみがHSD投与群で有意に上昇していた。

図 4

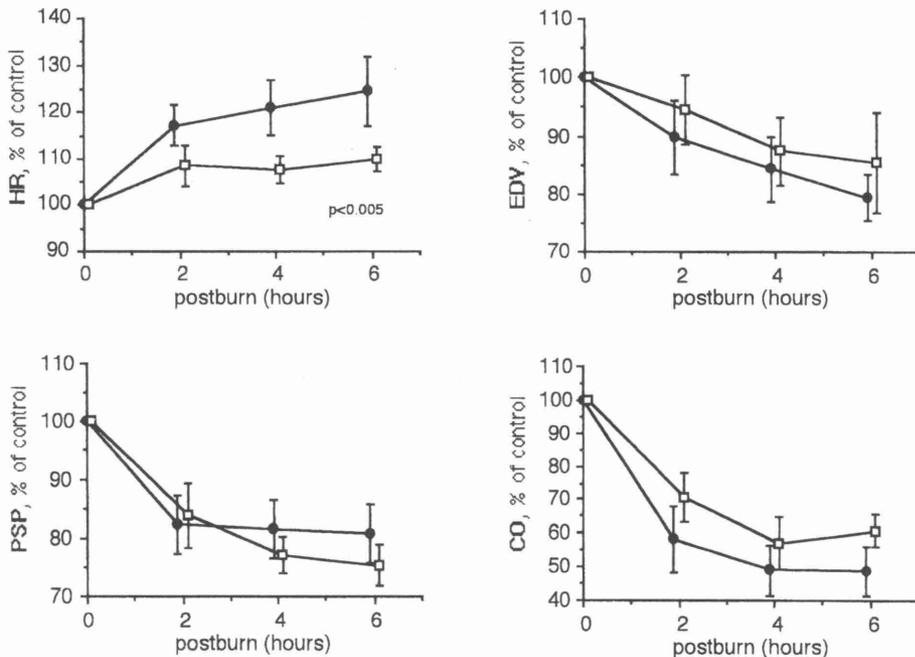


Fig 4. Postburn changes in HR, PSP, EDV and CO in the HSD-B group (●) and the LR group (□). HR increased significantly in the HSD-B group compared with that in the LR group (P<0.005), but changes in PSP, EDV and CO were insignificant. Each group consisted of six animals; PSP, left ventricular peak systolic pressure; EDV, end-diastolic volume; HR, heart rate; CO, cardiac output.

図5

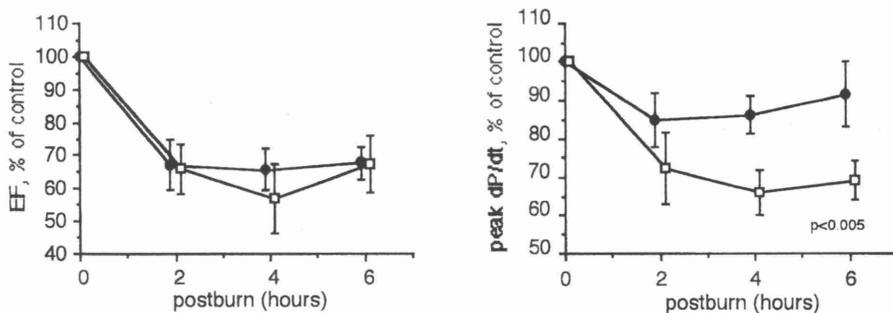


Fig5. Postburn changes in EF and peak dP/dt in the HSD-B group (●) and the LR group (□). Changes in EF were not significant between two groups, but changes in the peak dP/dt in the HSD-B group were much greater than those in the LR group ($P < 0.005$). Each group consisted of six animals; EF, ejection fraction; peak dP/dt, maximal rate of left ventricular pressure rise.

図6

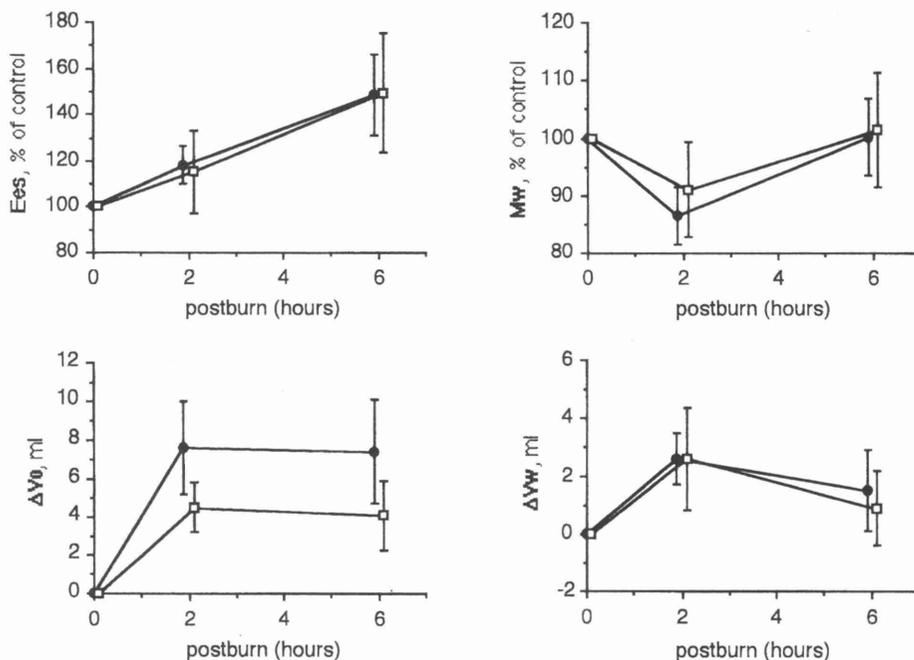


Fig 6. Postburn changes in parameters of cardiac contractility obtained from ESPVR and PRSW in the HSD-B group (●) and LR group (□). Neither the slope nor volume axis intercept of the ESPVR and the PRSW showed significant differences between the two groups. Each group consisted of six animals; ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship; PRSW, stroke work-end-diastolic volume relationship; Ees, slope of ESPVR; V₀, volume axis intercept of ESPVR; Mw, slope of PRSW; V_w, volume axis intercept of PRSW.

図5は従来の心収縮性指標である駆出率 (EF) と peak dP/dt の変化を示す。EF には差がないが、peak dP/dt は HSD 投与群で有意に上昇した。

図6は熱傷後6時間の心収縮性の変化を左室収縮末期圧容積関係(ESPVR)とpreload recruitable stroke work (PRSW)を用いて検討したものである。いずれも両群で差を認めなかった。

図 7

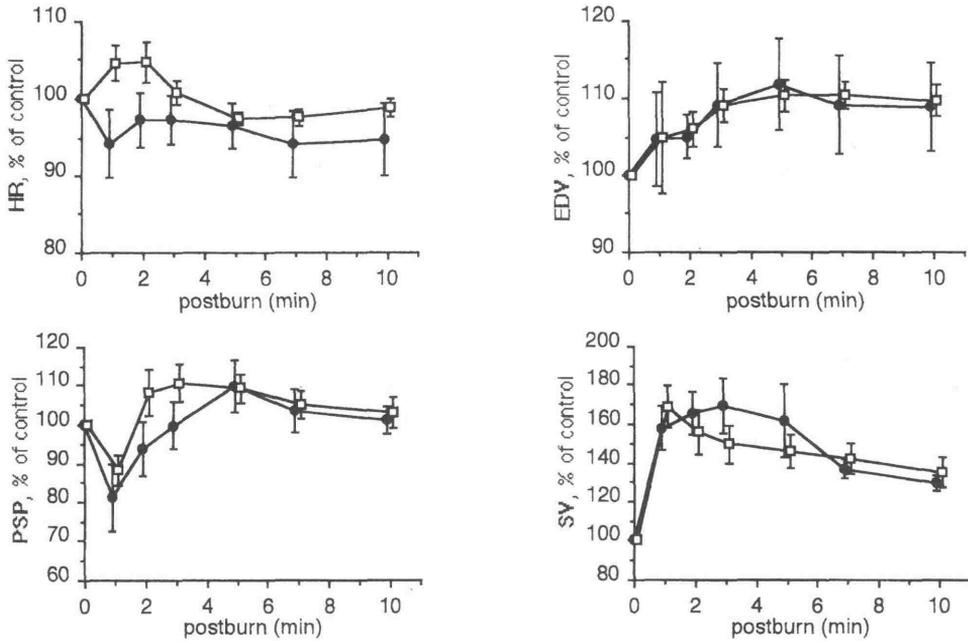


Fig 7. Immediate changes in HR, PSP, EDV and SV obtained during 10 min following a bolus of HSD (4ml/kg) at 6 h after burns in the HSD-B group (●) and HSD-C group (□). Immediate changes in HR, PSP, EDV and SV obtained during 10 min following a bolus of HSD (4 ml/kg) at 6 h after burns in the HSD-B group and HSD-C group. Data are given as the percent of preHSD values (at 0 min). The number of animals was four in the HSD-B group and six in the HSD-C group; HR, heart rate; PSP, left ventricular peak systolic pressure; EDV, end-diastolic volume; SV, stroke volume.

図7は、熱傷作製群と熱傷を作製していない群において、熱傷6時間目にHSDを再投与した後10分間の変化を比較検討したものである。HR、PSP、EDV、SVとも、両群でほぼ同様の動きを示した。

図8は、両群のESPVRの傾きEesとx軸切片V0の投与前後の値を示している。二元配置分散分析を行ったが、群間の差も時間の差も認めなかった。

図 8

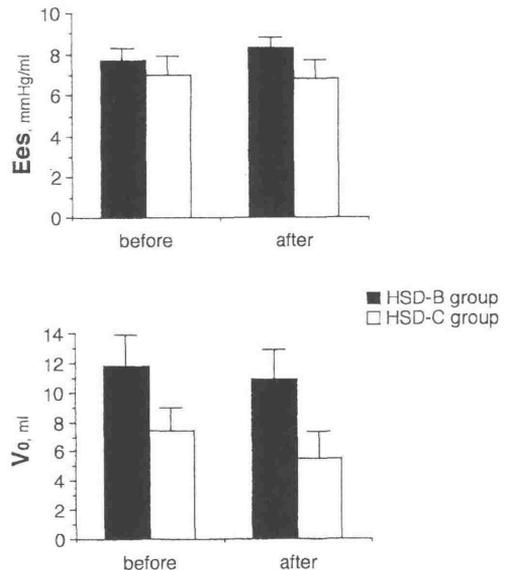


Fig 8. Changes in the Ees and V0 of the ESPVR just before and after additional HSD (2ml/kg) at 6 h postburn. There were no significant changes in Ees and V0 across time (just before and after additional HSD), but the values of V0 differed between groups ($P < 0.02$).

図 9

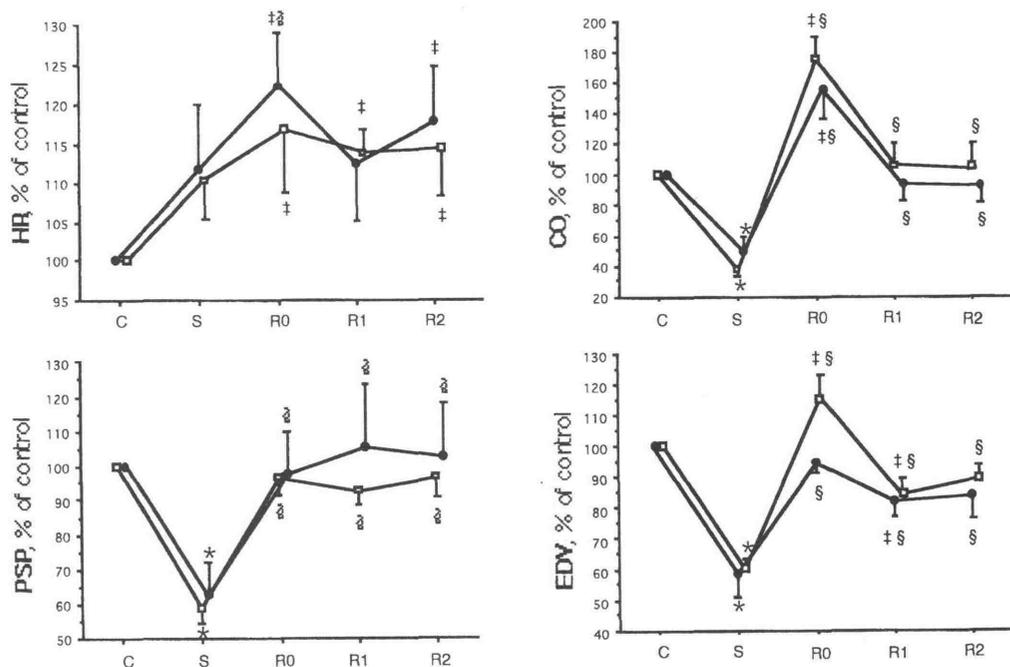


Fig 9. Hemodynamic changes in HR, CO, PSP, and EDV in the HSD group (●) and the NS group (□) after hemorrhagic shock. (*) $p < 0.05$, C vs. S; (‡) $p < 0.05$, C vs. R0, R1 or R2; (§) $p < 0.05$, S vs. R0, R1 or R2.

図 10

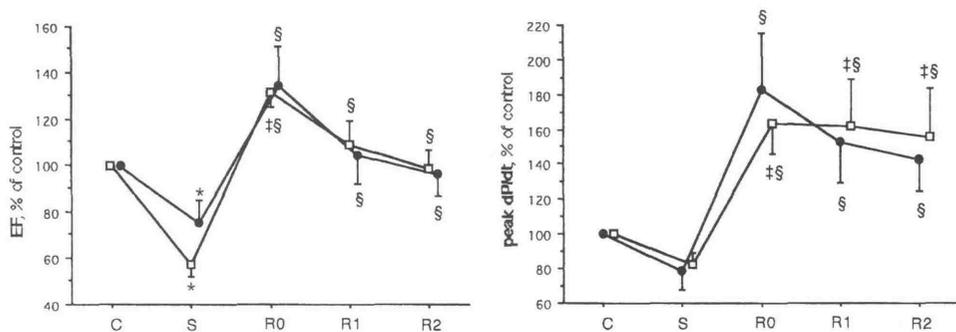


Fig 10. Changes in EF and peak dP/dt in the HSD group (●) and the NS group (□) at C, S, R0, R1, and R2. (*) $p < 0.05$, C vs. S; (‡) $p < 0.05$, C vs. R0, R1 or R2, (§) $p < 0.05$, S vs. R0, R1 or R2.

・出血性ショック⁷⁾

出血性ショック作製前をコントロールC、ショック作製後をS、fluid resuscitation直前をR0、1時間後をR1、2時間後をR2として計測を行った(図3)。

図9は両群におけるHR、PSP、CO、EDVの変化を示すが、両群間に差を認めなかった。

図10は、EFとpeak dP/dtの変化を示した。これらも差を認めなかった。

図 11

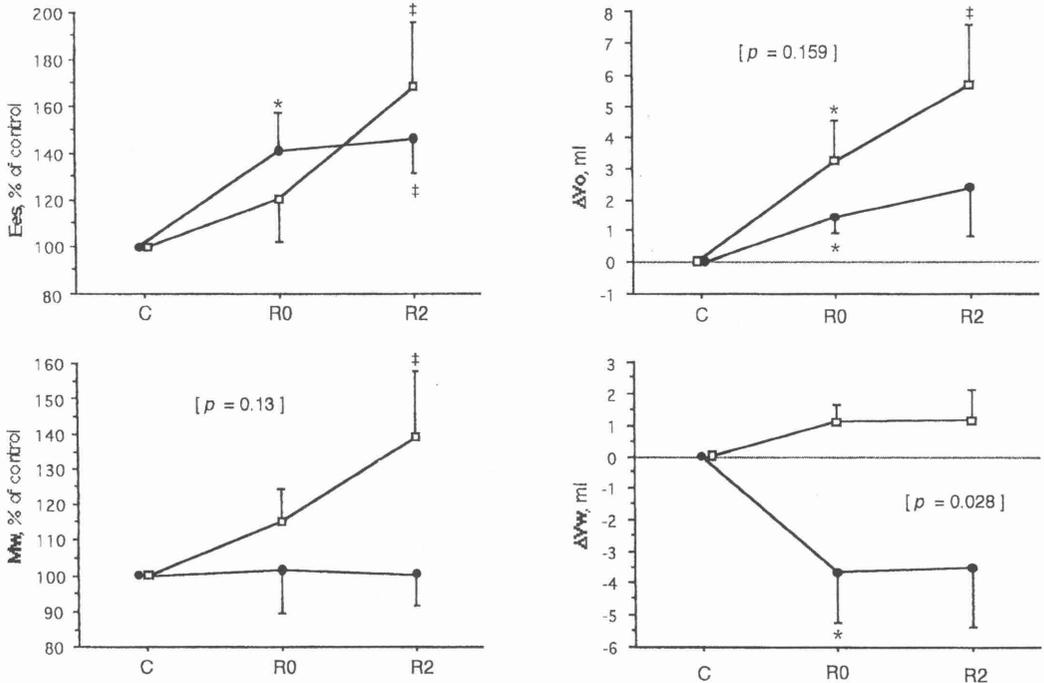


Fig 11. Changes in parameters of cardiac contractility obtained from ESPVR and PRSW in the HSD group (●) and the NS group (□) at C, R0, and R2. ΔV_0 , changes from control value; ΔV_w , changes from control values. (*) $p < 0.05$, C vs. R0; (†) $p < 0.05$, C vs. R2.

図 11 は、ESPVR の傾き Ees と x 軸切片 V_0 並びに PRSW の傾き Mw と x 軸切片 V_w の変化である。Ees と V_0 はいずれも差を認めなかった。 V_w は HSD 群で有意に減少したが、一回仕事量 $1200 \times 1000 \text{erg}$ における EDV を両群で比較したところ、両群で差を認めなかった。

考察

今回の検討では、心臓の負荷条件に影響されにくいといわれている ESPVR⁹⁾ と PRSW⁹⁾ を用いて、熱傷および出血性ショックモデルにおける HSD の心収縮性に及ぼす効果を調べたところ、心収縮性を増強するという結果は認められなかった。従来、心収縮性指標である peak dP/dt は、熱傷ショックにおける HSD 投与群において LR 群と比べて有意に上昇したが、これは peak dP/dt が HR や EDV による影響を受けやすいことと関係があると思われる¹⁰⁾。実際、HSD 投与群では HR が有意に高いので、この影響があったものと考えられる。

一般に、高張 Na 溶液には心収縮性増強作用

を有する可能性があると思われているが、これは Wildenthal ら⁵⁾ の高張のしょ糖ならびに尿素の溶液は心収縮性を高めるという報告に基づいているように見える。しかし彼らの結果は非イオン性溶液のものであって、高張 Na 溶液のものではない。ところで、心収縮性は細胞外液の $[\text{Ca}^{2+} \text{濃度}]/[\text{Na}^+ \text{濃度}]^3$ の濃度比に比例することが知られており¹⁰⁾、この点だけから考えると高張 Na 溶液は心収縮性を低下させる可能性がある。

今回の検討では、HSD には心収縮性増強作用は認められなかった。その理由として、HSD の持つ高浸透圧の効果と高 Na の効果が相殺された可能性が考えられる。

結語

HSD には心収縮性増強作用は認められないが、少量の投与で各種ショックの循環動態を改善・維持する作用が認められた。

文献

- 1) De Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, et al: Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5% sodium chloride injection. *Lancet* 2: 1002-1004, 1980.
- 2) Baue AE, Tragus ET, Parkins WM: A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma* 7: 743-756, 1967.
- 3) Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, et al: Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255: H629-H637, 1988.
- 4) Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA et al: Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J Trauma* 31: 589-600, 1991.
- 5) Wildenthal K, Mierzwiak DS, Mitchell JH: Acute effects of increased serum osmolarity on left ventricular performance. *Am J Physiol* 216: 898-904, 1969.
- 6) Suzuki K, Ogino R, Nishina M, et al: Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac functions after burns. *Am J Physiol* 268: H856-H864, 1995.
- 7) Ogino R, Suzuki K, Kohon M, et al: Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma* 44: 59-67, 1998.
- 8) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationship and their ratio in the excised, supported canine ventricle. *Circ Res* 35: 117-126, 1974.
- 9) Glower DD, Spratt JA, Snow ND et al: Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept preload recruitable stroke work. *Circulation* 71: 994-1009, 1985.
- 10) Katz AM: *Physiology of the heart* 2nd ed., Raven Press, New York, 1992.