

エンドトキシンの侵襲に対する血液希釈の有用性 - 非血液希釈状態との比較 -

昭和大学医学部麻酔学教室

福岡 哲朗

要旨: エンドトキシンによる循環不全に対して輸液療法を行うことは、末梢循環を改善させる上で効果があるが、本研究では、血液希釈状態でのエンドトキシンの侵襲が、通常の状態とどの様に異なるか、各種循環呼吸諸量と腹部内臓血流の点から比較検討した。雑種成犬14頭を用いて、うち7頭に等量血液希釈を行い血液希釈群（以下H群）とし、残り7頭を非血液希釈群（以下N群）とした。両群にエンドトキシンを静注し、それぞれの循環動態、腹部内臓血流の変化を、120分間観察した。その結果、平均動脈圧、肺動脈楔入圧がH群で維持される傾向にあり、血液希釈状態の方がエンドトキシンの侵襲に対して比較的安定していることが示唆された。臓器血流の点では、H群で腎臓、脾臓の血流が保持され、血液希釈が有利に働いていることが示唆されたが、肝臓血流は両群間に有意差が認められず、エンドトキシンの侵襲時には、むしろ積極的に輸液を負荷する必要があると思われた。

Key words: Hemodilution, Endotoxin, Splanchnic organ blood flow

はじめに

エンドトキシンによる生体への侵襲に対し、輸液療法を行うことは末梢循環を改善させショックからの回復が期待される。また、エンドトキシンによる循環不全は、腹部内臓血流を減少させ、ショックの不可逆性を促進する。一方、輸液療法による血液希釈状態では、それに伴う血中酸素含有量低下に対し、心拍出量増加や体血管抵抗減少などの全身の酸素需給バランスを調節する代償機能が働く結果、通常の状態と血行動態が異なっていることが予想される。本研究では、エンドトキシンによる循環不全に対する血液希釈の効果を検討するため、血液希釈モデルを作製し、循環諸量および腹部内臓血流の変化を非血液希釈状態と比較した。

研究方法

対象は雑種成犬14頭を用い、非血液希釈群（N群）7頭、血液希釈群（H群）7頭の2群に分けた。対象の平均体重は、N群: 13.3 ± 1.8 kg、H群 13.5 ± 2.2 kg と各群間に差は認められなかった。ペントバルビタールを $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静注後気管内挿管し、50%笑気にて呼気終末炭酸ガス濃度 (ETCO_2) が 35 ± 5 mmHg となるように換気した。また実験中はパンクロニウムを適宜投与した。両側大腿動脈より動脈圧カ

テーテルおよび左心室内圧カテーテルを挿入し、左大腿静脈より輸液路を確保した。輸液は乳酸リンゲル液を $5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ 投与した。また右頸静脈より Swan-Ganz® カテーテルを挿入し先端を肺動脈に留置し各種循環呼吸諸量の測定に用いた。

臓器血流の測定は水素ガスクリアランス法で行い、対象を開腹し、水素ガスクリアランス電極を腎臓皮質、腎臓髄質、肝臓、脾臓にそれぞれ留置し、不感電極を埋め込み閉腹した。

両群とも、手術操作が終了し、循環動態が安定したと思われる60分後に各種諸量を測定し、対照値（C）とした。さらにH群では、希釈前のヘマトクリット値の1/2を目標に、対象の脱血とデキストラン70®（6%, MW=70kDa, in saline）の輸液を繰り返す等量血液希釈を行い、血液希釈状態が安定したと思われる30分後に各種諸量を測定し希釈値（HD）とした。

その後、両群ともエンドトキシンを $1.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 静注し、各群の循環動態、臓器血流を測定し比較した。測定時期はエンドトキシン静注5分、30分、60分、120分後とした。

測定項目は、循環諸量として心拍数（HR）、平均動脈圧（mAP）、肺動脈楔入圧（PAWP）、心拍出量（CO）、左室内圧最大変化率（LV dp/dt max）を測定し、心係数（CI）、体血管抵抗

Table 1 Hemodynamic Variables

		C	HD	5min	30min	60min	120min
HR	N	160±8		150±11	158±11	166±9	162±10
	H	169±8	162±10	168±10	159±11	161±10	161±10
mAP	N	143±7		82±8*	84±8*	74±8*	78±10*
	H	150±7	144±6	117±8* ^{b,c}	92±9* ^b	71±9* ^b	80±9* ^b
PAWP	N	13±2		10±1	12±2	10±2	11±2
	H	13±1	16±1*	14±1*	12±1 ^b	10±1 ^b	10±1 ^b
CI	N	1.8±0.2		0.8±0.1*	1.0±0.1*	1.0±0.2*	1.0±0.2*
	H	1.9±0.1	2.7±0.2*	1.9±0.3 ^{b,c}	1.7±0.2 ^{b,c}	1.4±0.2 ^b	1.5±0.2 ^b
SVR	N	9940±951		11629±925*	9416±960	8894±1045	9432±798
	H	9341±891	6147±419*	7783±1060* ^{b,c}	6368±750* ^c	5904±776* ^c	6227±724* ^{a,c}
LV dp/dt max	N	2943±248		1571±199*	1857±200*	1828±195*	1800±167*
	H	3186±260	4143±425*	3357±396 ^{b,c}	2829±405 ^b	2586±471 ^b	2857±503 ^b

n=7
mean±standard error (SE)

HR: heart rate (beats · min⁻¹); mAP: mean arterial pressure (mmHg);
PAWP: pulmonary artery wedge pressure (mmHg); CI: cardiac index (l · min⁻¹ · m⁻²);
SVR: systemic vascular resistance (dyn · sec⁻¹ · cm⁻⁵);
LV dp/dt max: left ventricular maximum rate of pressure change (mmHg · sec⁻¹).
N: no-hemodilution group; H: hemodilution group.
C: control; HD: hemodilutional condition;
5min, 30min, 60min and 120min: 5, 30, 60 and 120 minuits after endotoxin bolus injection.
*P<0.05: from control (C)
^bP<0.05: from hemodilutional condition (HD)
^cP<0.05: between group N and H

(SVR) を計算式より求めた。呼吸諸量としては動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂)、動脈血酸素分圧 (PaO₂) を測定した。臓器血流は腎臓皮質 (RCBF)、腎臓髄質 (RMBF)、肝臓 (LBF)、膀胱 (PBF) の血流をそれぞれ測定した。

統計学的処理は、各群の対照値 (C) に対する有意差、およびH群でのエンドトキシン投与後の希釈値 (HD) に対する有意差はStudent's paired t-test で、また両群間の有意差はStudent's unpaired t-test でそれぞれ行い、いずれもP<0.05 のとき有意と判定した。

結果

1) 循環諸量 (Table 1)

a) 心拍数 (HR)

両群とも有意な変化は認められなかった。

b) 平均動脈圧 (mAP)

両群ともエンドトキシン投与によって対照値に比べ有意に低下した。H群は5分値でN群に比べ有意に高い値を示した。

c) 肺動脈楔入圧 (PAWP)

N群では有意な変化は認められなかった。一方、H群では血液希釈により有意に上昇したが、エンドトキシン投与後、対照値に比べ有意な変化は認められなかった。また5分値でN群に比べ有意に高い値を示した。

d) 心係数 (CI)

N群ではエンドトキシン投与により対照値に比べ有意に減少した。一方、H群では血液希釈により有意に増加した。エンドトキシン投与により減少したが、対照値に比べ有意な変化は認められなかった。また、N群に対し5分値、30分値で有意に高値を示した。

Table 2 Respiratory Variables

		C	HD	5min	30min	60min	120min
PaCO ₂	N	38±1		35±2	37±1	41±2	41±4
	H	37±1	38±1	35±3	33±3	35±2	37±3
PaO ₂	N	248±18		240±17	233±17	228±19	222±20
	H	259±6	265±8	255±9	252±8	238±17	251±15

n=7
mean±standard error (SE)

PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide (mmHg);

PaO₂: partial pressure of arterial oxygen (mmHg).

N: no-hemodilution group; H: hemodilution group.

C: control; HD: hemodilutional condition;

5min, 30min, 60min and 120min: 5, 30, 60 and 120 minuits after endotoxin bolus injection.

e) 体血管抵抗 (SVR)

N群ではエンドトキシン投与後5分値で有意に上昇したが、その後対照値に対して有意差は認められなかった。H群では血液希釈により有意に低値を示し、エンドトキシン投与によっても対照値に比べ有意な低下を示した。

f) 左室内圧最大変化率 (LV dp/dt max)

N群ではエンドトキシン投与により有意に低下した。一方、H群では血液希釈により有意に上昇したが、エンドトキシン投与により希釈値に比べ有意に低下した。しかし、対照値に比べ有意な変化は認められなかった。

2) 呼吸諸量 (Table 2)

a) 動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂)

両群とも有意な変化は認められなかった。

b) 動脈血酸素分圧 (PaO₂)

両群とも有意な変化は認められなかった。

3) 臓器血流 (Table 3)

a) 腎臓皮質 (RCBF)

N群ではエンドトキシン投与後有意に減少した。一方、H群では血液希釈により有意に増加し、エンドトキシン投与によっても5分値、30分値で対照値に比べ有意に高値を示した。またN群に比べて、エンドトキシン投与後有意に高値を示した。

b) 腎臓髄質 (RMBF)

N群ではエンドトキシン投与後有意に減少した。一方、H群では血液希釈により有意に増加し、エンドトキシン投与によっても5分値、30分値、120分値で対照値に比べ有意に高値を示した。またN群に比べて、エンドトキシン投与後有意に高値を示した。

c) 肝臓 (LBF)

両群ともエンドトキシン投与により、対照値に比べ有意に減少した。またエンドトキシン投与後、両群間に有意差は認められなかった。

d) 脾臓 (PBF)

N群ではエンドトキシン投与後有意に減少した。一方、H群では血液希釈により有意に増加した。エンドトキシン投与により、希釈値に比べて有意に減少したが、両群間の比較では5分値でN群に対して有意に高値を示した。

考察

出血性ショックの治療を輸液で行うには、晶質液では出血量の2.5~4.0倍、膠質液では等量を投与する、など、出血量と輸液量との関係はほぼ確立している。同様にエンドトキシンショックでも、末梢循環を維持し循環動態を回復させるために、輸液療法は重要である^{1) 2)}。

Table 3 Splanchnic Variables

		C	HD	5min	30min	60min	120min
RCBF	N	111±11		88±7 ^a	94±10 ^a	86±10 ^a	75±10 ^a
	H	133±4	142±3 ^a	148±4 ^{a,c}	148±3 ^{a,c}	137±3 ^c	130±4 ^{b,c}
RMBF	N	27±4		16±2 ^a	15±1 ^a	14±1 ^a	15±2 ^a
	H	22±2	38±5 ^a	39±5 ^{a,c}	33±4 ^{a,c}	26±5 ^{b,c}	33±7 ^{a,c}
LBF	N	66±8		33±8 ^a	34±7 ^a	22±3 ^a	16±3 ^a
	H	51±6	52±6	31±5 ^{a,b}	34±7 ^{a,b}	27±5 ^{a,b}	27±7 ^{a,b}
PBF	N	32±5		15±2 ^a	17±2 ^a	14±2 ^a	11±1 ^a
	H	25±4	46±9 ^a	29±6 ^{b,c}	22±5 ^b	16±3 ^{a,b}	16±4 ^{a,b}

n=7
mean±standard error (SE)

RCBF: renal cortex blood flow (ml·min⁻¹·100g⁻¹);

RMBF: renal medullary blood flow (ml·min⁻¹·100g⁻¹);

LBF: liver blood flow (ml·min⁻¹·100g⁻¹);

PBF: pancreatico blood flow (ml·min⁻¹·100g⁻¹).

N: no-hemodilution group; H: hemodilution group.

C: control; HD: hemodilutional condition;

5min, 30min, 60min and 120min: 5, 30, 60 and 120 minuits after endotoxin bolus injection.

^aP<0.05: from control (C)

^bP<0.05: from hemodilutional condition (HD)

^cP<0.05: between group N and H

血液希釈状態は末梢循環を改善することから、各種ショックに対し有効であると思われる。本研究では、等量血液希釈法を用いて血液希釈状態のモデルを作製し、エンドトキシンの及ぼす循環抑制に対する有用性を、非血液希釈状態と比較検討した。

血液希釈状態では血中酸素含有量の低下を来すため、末梢組織への酸素供給不足が危惧される。通常は生体の代償作用として心拍出量増加、末梢血管抵抗減少、組織酸素摂取率増加などにより安全性が確保されている³⁾。本研究においても、H群のHD値では血液希釈の効果により、PAWP、CIが上昇しSVRが低下した。本研究の血液希釈状態の作製は、血漿とほぼ同等の膠質浸透圧を有するデキストラン70^Rを用いて行った。その結果、心拍数(HR)は各群ともエンドトキシンの有意な変化は認められなかったが、平均動脈圧(mAP)と肺動脈楔入圧(PAWP)のエンドトキシン投与5分値が、

H群の方が維持される傾向にあり、血液希釈状態の方がエンドトキシンによる侵襲に対し比較的安定していることが示唆された。心係数(CI)は、H群で希釈に伴う血液粘度の低下による代償作用の一つとして、非希釈状態よりも高い値が維持されたと考えられ、エンドトキシンによる循環虚脱を未然に防止できる可能性が示唆された。左室内圧最大変化率(LV dp/dt max)は、血液希釈により有意な高値を示し、5分値でもN群に比べ高値を示したことから、血液希釈状態はエンドトキシンによる侵襲に対して、さらに有利に働く可能性が示唆された。しかし、この測定法は輸液による前負荷の増加や脈拍数による影響などを受けるため⁴⁾、今後さらに検討の余地があると思われる。

血液希釈状態における臓器血流は、一般に心拍出量増加に伴った増加が認められている。しかしその血流分布率は一様でなく、心臓、脳では、心拍出量増加以上に血流の増加が認められ、また腹部内臓にも著しい血流増加が認めら

れる、との報告⁵⁾がある。つまり血液希釈状態では、生体での酸素供給の効率的運用の結果として、vital organ を中心に血流が増加することとなる。一方、Hct20%程度の血液希釈で、すでに肝臓、腎臓皮質での血流分布率が低下し始め、希釈が高度になるにしたがってさらに低下傾向が著しくなる、との報告⁶⁾もある。以上から、本研究での血液希釈モデルの作製は、臨床的に生体が酸素不足に陥ることのない許容範囲内の血液希釈 (Hct24±2%) で行った。その結果、腎臓皮質、腎臓髓質、膵臓では、非血液希釈状態に比べ血液希釈状態の方がエンドトキシン投与に対して血流が保持され、血流分布率においても血液希釈が有利に働いていることが示唆された。しかし、肝臓血流では、全経過を通して両群間に有意な差は認められなかった。特にエンドトキシンショックでは肝臓、腎臓、消化管への血流分布率が増加する⁷⁾との報告もあるが、心拍出量減少が生じるため全体的に、心臓、脳に比べ腹部内臓血流は虚血に陥りやすく、このことが非可逆的ショックへの移行を危惧させる点となる。さらに、エンドトキシンショックの循環動態悪化の原因として、循環血液量の急激な減少を指摘している報告^{8) 9)}もある。これが、末梢循環不全をさらに増悪させることも考えられ、輸液療法の重要性が示唆される結果となった。

エンドトキシンによる循環抑制に対し、血液希釈状態の方が有利に働くことが示唆されたが、内臓血流の点では、腎臓、膵臓は血液希釈状態の方が血流は維持されたものの、肝臓血流で両群間に有意差が認められなかった。以上から、エンドトキシンショックの治療方針としては、まずは積極的に輸液を負荷して血管内容量不足を補い、循環不全の改善に努めることが適切であると考えられた。

文献

- 1) 後藤幸生: 微小循環動態からみたエンドトキシンショック—Septic shock 実験モデルとしてのシュワルツマン反応の応用. 麻酔 28: 912-920, 1979
- 2) Jorg M: Heparin in experimental hyperdynamic sepsis. Crit Care Med 21: 81-86, 1993

- 3) Messmer K: Hemodilution—possibilities and safety aspects. Acta Anaesth Scand 32: 46-54, 1988
- 4) 野口 宏: 心室機能の諸指標、麻酔・集中治療とモニタリング (奥秋 晟、他編)、第 1 版 pp.296-301、克誠堂出版、東京、1989.
- 5) 吉川秀康、山村秀夫、山口佳晴、他: 臓器血流分布におよぼす血漿代用剤による血液希釈の影響—HESとDextranの比較. 臨床生理 5:442-447, 1975
- 6) 小堀正雄、根岸 秀、細山田明義: 血液希釈が臓器血流に及ぼす影響. 麻酔 41: 1712-1717, 1992
- 7) Rutherford RB, Balis JV, Trow RS, et al.: Comparison of hemodynamic and regional blood flow changes at equivalent stages of endotoxin and hemorrhagic shock. J Trauma 16: 886-897, 1976
- 8) Schneider AJ, Tenle GJ, Kester ADM, et al.: Effects of vasodilators prostaglandin E1 and methylprednisolone on pulmonary hypertension and right ventricular performance during volume loading in porcine septic shock: A combined invasive and radionuclide study. Circ Shock 22: 141-154, 1987
- 9) Modig J, Samuelsson T, Sandin R, et al.: Volume substitution and treatment with prostaglandin E1 in a porcine model of endotoxaemia - induced pulmonary and cardiovascular failure. Acta Chir Scand 153: 165-170, 1987

The effect of hemodilution against endotoxic invasion -Comparison between no-hemodilution and hemodilution group-

Tetsuro Fukuoka

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Showa University

Abstract

In this article, the effect of the condition of hemodilution : normovolemic hemodilution, for the influence of endotoxic invasion, was evaluated about circulation, respiration and splanchnic organ blood flow. Fourteen adult male dogs under anesthesia, were devined 2 groups, namely hemodilution (H)group and no-hemodilution(N)group. After bolus injection of endotoxin, the hemodynamic and respiratory variables and splanchnic organ blood flow (renal cortex, renal medulla, liver and pancreas) were investigated for 120 minutes. As a result of this study, it was proved that the hemodilution condition acted more effectively than the no-hemodilution condition in the suppression of circulatory system that caused by the endotoxic invasion. On the other hand, the hemodilution condition acted more effectively in the decrease of renal and pancreatico blood flow. But liver blood flow did not differ significantry between H and N group. In conclusion, when the sign of the endotoxic invasion was appeared, the positive fluid therapy is recommended to promote recover from the peripheral circulatory failure because of the insufficiency of the volume in blood vessels.

Key words: Hemodilution, Endotoxin, Splanchnic organ blood flow