

指定演題2

血液希釈状態でのPGE1低血圧麻酔の循環動態、臓器血流に及ぼす影響
—他の低血圧麻酔薬との比較—

小堀正雄

昭和大学藤が丘病院麻酔科

術中出血量の軽減は同種血輸血の合併症の回避だけでなく術野の確保、循環動態の安定化などの有用な点が多い。中でも麻酔科医が積極的に関われるのは人為的低血圧維持（低血圧麻酔）と術中血液希釈である。前者は動脈出血による出血量を軽減させ、後者は術野出血のうち血球成分（主に赤血球）の実質的喪失量を減少させる意義があり、両者の併用は相乗効果が期待される。この場合の血液希釈とは術中出血に輸液療法を行い結果的に血液希釈になる循環動態不安定な状態ではなく、あらかじめ意図的に作成する等量血液希釈を指し、臨床的には希釈式自己血輸血による急性血液希釈のことである。しかし、血液希釈下では代償作用の発揮が安全性の前提であるため低血圧麻酔の併用にはこれを抑制しない低血圧麻酔薬を使用し、さらに血液希釈の程度、症例の選択にも慎重でなければならない。

A) 血液希釈の考え方

1) 急性血液希釈と慢性貧血

急性血液希釈は慢性貧血と異なる循環動態を示す。慢性貧血では長期にわたる代償作用で循環血液量は一定に保たれているばかりか、血中酸素含有量減少を2, 3DPG増加による酸素運搬能増加で代償している。ところが、手術直前に作成する急性血液希釈では希釈液の選択によっては循環血液量が一定に保たれず代償作用が発揮されないまま血中酸素含有量が酸素運搬能減少を意味する。つまり生体への酸素供給を維持する酸素運搬能増加には心拍出量増加を中心とした代償作用が安全性の基本となる。

2) 希釈液の選択

自己血採血により喪失した循環血液量は希釈液により回復するが、晶質輸液では膠質浸透圧（COP）が維持できず臨床では膠質輸液、つまり人工コロイドを含む代用血漿を使用する。その場合、循環血液量の変動を最少とするには採血量と同量の希釈液で等量状態が達成できれば管理が容易になるため代用血漿のCOPは血漿と同程度がよい。しかし、この状態が持続するとは限らず代用血漿の選択が問題となる。一時的であれ膠質浸透圧を高め循環血液量を増加させるには高濃度、低分子量の人工コロイドのほうが分子数増大するためよい。ところがこの人工コロイドでは早期に血管外に排泄されることから循環血液量維持の確保には分子量が大きい方が有利となるが、逆に蓄積性も問題となる。

3) 血液希釈の程度

急性血液希釈の安全限界は血中ヘモグロビン（Hb）値4～5g/dl付近にあり¹⁾、実際の臨床では十分な安全域を考慮して7～8g/dlで同種血輸血が行なわれる。しかし、慢性貧血ではさらに低いHb値でも安全といわれている。急性血液希釈を臨床で応用するには心機能など重要臓器の合併症がなく、十分な代償作用が発揮できる場合に適応される。そればかりか急性血液希釈を代用血漿で作成するため代用血漿自体が人工コロイドとしての使用量限界がある。一般に代用血漿の使用量が20～30ml/kg以上で出血傾向、腎機能障害、組織蓄積性を考慮しなければならない。貯血式自己血の採血基準の最低許容Hb値は11g/dLであり²⁾、通常このような症例を希釈式自己血輸血の適応と考えるなら代用血漿

を20～30ml/kg使用して等量血液希釈を行なっても希釈後は8g/dl程度に止まる。つまり、代用血漿の使用限界まで用いても安全限界を超える高度な血液希釈にはならない。

4) 急性血液希釈の代償作用

血液希釈下での組織酸素運搬維持には代償作用が前提となる。血液希釈による血液粘度低下を主な機序とする心拍出量増加³⁾、それに伴う全臓器での血流量増加⁴⁾と重要臓器への優先的血流配分^{5, 6)}、組織酸素摂取率上昇¹⁾が生じる。しかし、血中酸素含有量が減少しているため血流増加が必ずしも酸素運搬が確保されることを意味しないが、心臓、脳などの重要臓器では血流分布率は上昇し^{5, 6)}、これが安全性を高める。これらの代償作用は循環血液量が血液希釈前後で変化がない場合であり、低容量状態では失血性ショックに他ならず、いくら重要臓器への血流優先配分や組織レベルでの酸素摂取率上昇が生じても心拍出量減少のため酸素運搬能の絶対量の減少が避けられず組織低酸素となる。希釈液としての代用血漿の選択は重要である。

5) 急性血液希釈の臓器血流変化

血液希釈により最も血流増加するのは心臓である。心拍出量増加が代償作用の中心であることから有利である。重要臓器血流確保の点で脳血流増加も意味があるが、脳血管拡張による脳圧上昇には注意する⁷⁾。対照的に血液希釈下で血流分布率低下を示すものに腹部内臓血流（肝臓、腎臓など）がある⁵⁾。肝臓では酸素供給不足を意味する酸素消費量低下が報告されているが⁸⁾、腎臓では特別な問題は指摘されていない。いずれにしても、心臓、脳に比べ腹部内臓血流は血液希釈で酸素需給バランスが不安定になりやすいことから低血圧を併用する場合には腹部内臓血流も維持できる薬剤が有利となる。

B) 低血圧麻酔の考え方

1) 低血圧の圧設定

低血圧麻酔を行う場合の圧設定の目安は平常血圧が関係するが、一般に収縮期血圧

80mmHgで管理することが多い。これは平均血圧60～150mmHgで脳血流が一定に保たれることに由来する。しかし、血液希釈下での併用では代償作用の中心である心筋血流維持が重要となる。血液希釈下では収縮期血圧は保たれるが拡張期血圧低下の傾向があり⁹⁾、これは冠血流減少の危険性があり、収縮期血圧だけを目安とするには問題がある。また低血圧を血液希釈と併用するとしだいに心拍出量が減少することが報告されている¹⁰⁾。さらに、低血圧の原因に循環血液量不足や心機能低下が関わらない事が安全性維持には重要因子となる。

2) 低血圧麻酔薬の作用機序

血圧低下は臓器灌流圧低下による血流量減少を示す。その原因が心拍出量減少を伴えば血流量減少がますます顕著になる。血液希釈下での低血圧は代償作用を抑制する危険がある。組織灌流圧が低下したにもかかわらず血流量が維持され、さらに心仕事量減少が期待できる低血圧麻酔薬なら血液希釈下では理想的でありそのような作用の基本的機序とは血管拡張が中心となる。ところが低血圧麻酔薬の血管拡張作用が全身で一様ならば、かえって重要臓器への血流優先的配分が抑制される危険性がある。脳血管は血液希釈で拡張し、脳圧上昇の危険性があり低血圧麻酔薬での血管拡張がさらに脳圧上昇を助長することも考えられる。さらに、臨床使用量で血小板機能など止血機能に影響を及ぼす低血圧麻酔薬は代用血漿による出血傾向を拡大させる可能性がある。

C) 安全性の設定

血液希釈下での代償作用の破綻は酸素供給不全を意味し、放置すると非可逆的となる。この点に着目すれば低血圧麻酔併用の安全性設定は混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂)、混合静脈血酸素分圧 (PvO₂) または心拍出量などでの連続モニターが有用である¹¹⁾。ところが、個々の臓器に対する安全性の見極めは困難であるため、血液希釈下での併用には十分

な安全域を必要とし、術前より何らかの臓器不全症例には行ってはならない。また、血液希釈や低血圧の設定を極端に高めてはならない。この場合の安全性はまだ確認されていないからである。

D) 低血圧麻酔薬の選択

1) 低血圧薬

吸入麻酔薬による血圧調節は容易で深麻酔にすれば低血圧麻酔も可能である。しかし、深麻酔は濃度依存的に循環抑制を生じ、中でもハロタンは心筋収縮力抑制、心拍出量減少のため臓器血流が減少する¹²⁾。イソフルランは血管拡張作用が主体で心拍数増加も加わり心拍出量が保たれやすい¹²⁾。低血圧麻酔薬ではプロスタグランジンE1 (PGE1)、ニトロプルシド (SNP) は血管拡張作用が中心のため心拍出量・重要臓器血流維持には有利である¹³⁻¹⁵⁾。ニトログリセリン (TNG) は前負荷が減少するため心拍出量増加はないが、心仕事量減少が血液希釈下では有利に働く¹⁶⁾。血液希釈下での低血圧麻酔併用は代償作用の抑制が大きいと危険である。

2) 臓器血流

〈心筋血流〉

血液希釈下では心筋への血流分布率増加が安全性を高めている。低血圧麻酔薬併用で心筋血流が増加または灌流圧低下によっても減少しないことが望ましい。ハロタン深麻酔による低血圧麻酔では血液希釈の有無に関わらず冠血流は減少した¹⁷⁾。TNGはHt38%の非血液希釈下では低血圧で冠灌流圧が低下しても冠血流は低下しなかった。ところが、Ht21%の血液希釈下では冠血流は減少した¹⁸⁾。これは血液希釈下では代償作用による冠血管拡張が生じているところにはTNGの冠血流増加作用が有効に働かない事が示された。つまり、低血圧麻酔が共通して有する組織灌流圧低下という現象だけが一律に示された。これは血液希釈下での低血圧麻酔併用の危険性を示唆する。

〈脳血流〉

イソフルラン、セボフルランの性質は類似しており脳圧、脳代謝への影響はハロタンやエンフルランに比べ小さい¹⁹⁻²³⁾。イソフルランは脳酸素消費量を減らし、酸素需給バランスを良好に保つ²⁴⁾。一方、血管拡張作用が強いTNG、SNPは脳圧亢進が認められており、特に脳コンプライアンス低下症例での危険性が指摘されている^{25, 26)}。血液希釈下による脳血管拡張では脳圧亢進の危険性がある²⁷⁻²⁹⁾。そして低血圧を併用した場合には希釈下で上昇した脳圧を低血圧麻酔薬で低下できればよい。血液希釈下でTNG、セボフルランによる低血圧麻酔では積極的に脳圧は下げることは出来ず、低血圧中の脳組織酸素分圧は希釈前値より低下したことからこれらの低血圧麻酔薬は問題がある^{27, 28)}。ところがPGE1、イソフルランでは脳圧を希釈前よりもさらに低下させ、脳組織酸素分圧低下もなかった^{27, 29)}。

〈腹部内臓血流〉

イソフルラン、セボフルランは心拍出量が維持されるためハロタンより腹部内臓血流には有利である^{30, 31)}。そして平均動脈圧70mmHg設定の深麻酔でも血流は維持された³²⁾。しかし、血液希釈下では腹部内臓血流は血流分布率が低下するためさらなる低血圧では血流悪化が予想される。この場合、低血圧により心拍出量が減少すれば腹部内臓血流減少は避けられない。できれば低血圧麻酔薬に腹部内臓血流増加作用があれば有利である。SNPやPGE1を血液希釈下で使用したところ内臓血流の点からは有利であった^{33, 34)}。

3) 止血機能

人工コロイド液 (代用血漿) は単純な希釈効果の他、20~30ml/kg以上で α /vWFの抑制により血小板機能、凝固機能に、さらに使用量が増加すれば線溶系にも影響が出始める³⁵⁾。つまり代用血漿剤による血液希釈は少なからず止血機能に影響を及ぼす。低血圧麻酔薬が止血機能に影響を及ぼすなら併用は注意すべきである。PGE1には血小板凝集抑制作用があるが³⁶⁾、臨床的には無視できるほどであるが、代用血漿剤を過剰輸液した時に

は一考の価値はある。

E) 血液希釈と低血圧麻酔両者併用の展望

血液希釈下に低血圧麻酔の両者併用は同種血輸血回避に有効であろう。ところが選択した低血圧麻酔薬が希釈下でもその特徴を十分発揮できるかは限らない³⁷⁾。つまり、血液希釈による物理的変化に対し低血圧麻酔薬の薬理効果は軽微であることも考えられる。今回の結論では低血圧麻酔薬の中ではPGE1が有利であった。血液希釈下での低血圧麻酔の併用には多くの問題点がある。たとえば低血圧の設定圧をどうするかである。一般に平常動脈圧の70%または平均血圧70mmHgが検討されている。もちろん症例により圧設定は異なるが日常臨床では収縮期血圧を目安とし70~80mmHgで維持されている。これは平均血圧50~60mmHgに相当することから低血圧の安全性を設定圧から検討するなら平均血圧50mmHg付近での検討がさらに必要であろう。血液希釈下では循環動態、臓器血流分布率が異なるため平常状態での安全域とは別である可能性があり、この設定圧が希釈下でそのまま通用するとは限らない。また、血液希釈の程度も問題となる。しかし、この点では血液希釈の対象として極端な貧血症例を避けるならば人工コロイドの使用量制限からも高度な血液希釈には至らないことが想定される。それ以上に重要な事はわが国で使用されている低分子型代用血漿剤が代償作用発揮の前提である循環血液量を組織間質からの水分移動が完了するまで維持し続けていくのかということである³⁸⁾。

参考文献

1) Takaori M, Safar P : Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki Med J* 2 : 211-222, 1976
 2) 日本輸血学会会告1 : 術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン *日輸血会誌* 38, 1992
 3) Murray JF, Escobar E, Rapaport E : Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia.

Am J Physiol 216 : 638-642, 1969

4) 吉川秀康、山村秀夫、山口佳晴ほか : 臓器血流分布に及ぼす代用血漿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
 5) 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 : 大脳皮質、肝臓、腎皮質. *麻酔* 41 : 1714-1718, 1992
 6) 小堀正雄、根岸 秀、細山田明義 : 血液希釈が心筋組織血流に及ぼす影響. *麻酔* 42 : 7-11, 1993
 7) Michenfelder JD, Theye RA : The effects of profound hypocapnia and dilutional anemia on canine cerebral metabolism and blood flow. *Anesthesiology* 31 : 449-457, 1969
 8) Noeldge GFE, Priebe H-J, Bohle W, et al : Effects of acute normovolemic hemodilution on splanchnic oxygenation and on hepatic histology and metabolism in anesthetized pigs. *Anesthesiology* 74 : 908-918, 1991
 9) 高折益彦 : 希釈式自己血輸血. 自己血輸血, 高折益彦編, 克誠堂出版, 東京, 1991, p73
 10) Plewes JL, Farhi LE : Cardiovascular responses to hemodilution and controlled hypotension in the dog. *Anesthesiology* 62 : 149-154, 1985
 11) Trouwborst A, van Bommel J, Ince C, et al : Monitoring normovolemic hemodilution. *Br J Anaesth* 81 suppl. : 73-78, 1998
 12) van Aken H, Fitch W, Graham DI, et al : Cardiovascular and cerebrovascular effects of isoflurane-induced hypotension in the balloon. *Anesth Analg* 65 : 565-575, 1986
 13) Goto F, Otani E, Kato S, et al : Prostaglandin E1 as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anaesthesia* 37 : 530-535, 1982
 14) Roux S, Latour JG, Theroux P, et al : Prostaglandin E1 increases myocardial

- contractility in the conscious dog. *Can J Physiol Pharmacol* 62 : 1505-1510, 1984
- 15) Colley PS, Sivaraman M : Regional blood flow in dogs during halothane anesthesia and controlled hypotension produced by nitroprusside or nitroglycerin. *Anesth Analg* 63 : 503-510, 1984
- 16) Fahmy NR : Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology* 49 : 17-20, 1978
- 17) 小堀正雄, 根岸 秀, 福岡哲朗ほか : ハロセン低血圧麻酔が心筋血流に及ぼす影響 : 血液希釈状態, 非希釈状態との比較. *自己血輸血* 7 : 58-63, 1994
- 18) 小堀正雄, 根岸秀, 細山田明義 : 血液希釈におけるハロセンおよびニトログリセリンによる低血圧麻酔が冠血流に及ぼす影響. *麻酔* 44 : 963-970, 1995
- 19) Compkin TV : Isoflurane and cranial extradural pressure : A study in neurosurgical patients. *Br J Anaesth* 56 : 1083-1087, 1984
- 20) Schiller MS, Takeishi A, Drummond JC, et al : The effects of sevoflurane on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate for oxygen, intracranial pressure, and the electroencephalogram are similar to those of isoflurane in the rabbit. *Anesthesiology* 68 : 548-551, 1988
- 21) Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, et al : Cerebral effects of sevoflurane in the dogs : Comparison with isoflurane and enflurane. *Br J Anaesth* 65 : 388-392, 1990
- 22) Takahashi H, Murata K, Ikeda K : Sevoflurane does not increase intracranial pressure on hyperventilated dogs. *Br J Anaesth* 71 : 551-555, 1993
- 23) Artru AA, Lam AM, Johnson JO, et al : Intracranial pressure, middle cerebral artery flow velocity, and plasma inorganic fluoride concentrations in neurosurgical patients receiving sevoflurane or isoflurane. *Anesth Analg* 85 : 587-592, 1997
- 24) Newman B, Gelb AW, Lam AM : The effect of isoflurane-induced hypotension on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen in humans. *Anesthesiology* 64 : 307-310, 1986
- 25) Cottrell JE, Gupta B, Rappaport H, et al : Intracranial pressure during nitroglycerine induced hypotension. *J Neurosurg* 53 : 309-311, 1980
- 26) Turner JM, Powell D, Gibson RM, et al : Intracranial pressure changes in neurosurgical patients during hypotension induced with sodium nitroprusside or trimethaphan. *Br J Anaesth* 49 : 419-425, 1977
- 27) Kobori M, Negishi H, Nagai H, et al : Responses of systemic hemodynamic and cerebral variables following controlled hypotension under acute hemodilution : Comparison of trinitroglycerin and prostaglandin E1. *自己血輸血* 12 : 239-246, 1999
- 28) Kobori M, Negishi H, Iyama K, et al : Cerebral responses to sevoflurane-induced hypotension and isovolemic hemodilution. *体液・代謝管理* 15 : 38-43, 1999
- 29) Kobori M, Negishi H, Nagai H, et al : Cerebral responses to isoflurane induced hypotension and isovolemic hemodilution in isoflurane anesthetized dogs. *体液・代謝管理* 15 : 32-37, 1999
- 30) Gelman S, Dillard E, Bradley EL Jr : Hepatic circulation during surgical stress and anesthesia with halothane, isoflurane, or fentanyl. *Anesth Analg* 66 : 936-943, 1987
- 31) Noeldge GFE, Priebe H-J, Kopp K-H, et al : Differences in effects of isoflurane and enflurane on splanchnic oxygenation and hepatic metabolism in the pig.

Anaesth Analg 71 : 258-267, 1990

32) Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al : Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats.

Anaesth Analg 74 : 79-88, 1992

33) Kobori M, Negishi H, Nagai H, et al : Regional and systemic hemodynamics during hemodilution with isovolemic hydroxyethyl starch solution alone and in combination with sodium nitroprussid- or isofluran-induced controlled hypotension in isoflurane-anesthetized dogs. *Curr Ther Res Clin Exp* 61 : 469-476, 2000

34) Kobori M, Negishi H, Honda N, et al : Comparison of prostaglandin E1 and trimethaphan as hypotensive drug under

acute isovolemic hemodilution in isoflurane anesthetized dogs. *自己血輸血* 11 : 313-319, 1998

35) 湯浅晴之、古賀義久：ヒドロキシエチルスターチの止血機構への影響。 *臨床麻酔* 22 : 204-208, 1998

36) 小堀正雄、信太賢治、細山田明義ほか：ニトログリセリン、プロスタグランジンE1による低血圧麻酔の血小板機能への影響。 *臨床麻酔* 14 : 1404-8, 1990

37) 小堀正雄、永井宏枝：希釈式自己血輸血と低血圧麻酔との併用で安全性に問題は生じないだろうか。 *自己血輸血* 14 : 166-170, 2001

38) 小堀正雄：希釈式自己血輸血推進への提言：代用血漿の不備を論ず。 *日輸血会誌* 49 : 741-748, 2003