

## シンポジウム

## 6. 末梢血管抵抗と毛細血管水分移動の相互関係

夏山 卓\* 橋本 悟\* 田中義文\*

## はじめに

循環系が円滑に働くためには、循環血液量が適正に維持されることが必要である。これまでに、血圧、血流を中心とする循環動態や水分摂取、排泄による長期的な血液量調節についてはよく調べられてきているが、脈管・間質間の水分移動による血液量調節についてはほとんど知られていなかった。

我々は循環血液量の連続測定法により脈管・間質間の水分移動量を定量的に観察してきたが、今回、犬の循環系に脱血、送血による容量負荷と、循環作動薬投与による昇圧、降圧の圧負荷を加えて循環血液量の変化過程を測定し、循環動態と水分移動による血液量変化との関係を調べた。

## 力 法

## ・実験対象及び測定

体重 9-13 kg の脾摘雑種成犬 9 頭を実験に使用した。チオペンタール 25 mg/kg で導入後気管内挿管を行い 1% ハロタン、66% 笑気、33% 酸素での麻酔の維持を行った。第 4 肋間両側開胸により大動脈起始部に電磁流量計を装着し、心拍出量を測定した。また、一側の大動脈から観血的動脈圧測定を行い、他側の大動脈に体外シャント回路を接続した。体外シャント回路では、血液貯留槽の液面を変化させることにより犬の脱送血を行い、また  $^{51}\text{Cr}$ -赤血球での連続的循環血液量測定を、血液電気伝導度法での連続的ヘマトクリット値測定を行った。その他に、一側の橈骨静脈より中心静脈ヘカニューレーションを行い、血管作動薬ノルアドレナリン、交感神経節遮断薬トリ

メタファンの投与を行った。体外シャント回路の血液貯留槽の液面調節及びノルアドレナリン、トリメタファンの投与は、それぞれマイクロコンピュータ制御のポンプで行った。

## ・実験手順

実験は以下の四つの手順により行った。

1) 10 ml/kg の脱血、2) 10 ml/kg の送血による容量負荷と、3) ノルアドレナリン投与による動脈圧上昇と引き続く 40 分間の維持、4) トリメタファン投与による動脈圧下降と 40 分間の維持による圧負荷であった。

## ・解析方法

脈管・間質間の界面にあたる毛細血管壁での水分移動は、スターリングにより提唱され、次式にて表される。

$$j_w(t) = K_f ((P_c(t) - P_{isf}(t)) - \sigma(\Pi_c(t) - \Pi_{isf}(t)))$$

ここで

$j_w(t)$ : 水分移動速度 (ml/kg·min) (ただし、脈管内から間質への流れの向きを正とする。)

$K_f$ : 毛細血管壁水分透過係数 (ml/kg·min·mmHg)

$P_c(t)$ : 毛細血管静水圧 (mmHg)

$P_{isf}(t)$ : 間質静水圧 (mmHg)

$\Pi_c(t)$ : 血漿膠質浸透圧 (mmHg)

$\Pi_{isf}(t)$ : 間質膠質浸透圧 (mmHg)

$\sigma$ : 膠質浸透圧反射係数

間質のコンプライアンスを  $C_{isf}$ 、水分移動により生じた循環血液量の変化を  $V(t)$  とすると、

\*京都府立医科大学麻酔学教室

Pisf(t) と jw(t) はそれぞれ

$$\text{Pisf}(t) = -\frac{V(t)}{\text{Cisf}}$$

$$\text{jw}(t) = -\frac{dV(t)}{dt}$$

で示され、水分移動量が循環血液量及び間質液量に比し十分小さければ、膠質浸透圧の項は無視できるので、水分移動の式は

$$\frac{dV(t)}{dt} = -Kf \left( P_c(t) + \frac{V(t)}{\text{Cisf}} \right) \dots\dots 1)$$

となる。

$P_c(t)$  は、平均動脈血圧  $P_a(t)$  と中心静脈血圧  $P_v(t)$  とから導かれ

$$P_c(t) = \frac{1}{1+R_a/R_v} P_a(t) + \frac{R_a/R_v}{1+R_a/R_v} P_v(t) \dots\dots 2)$$

となる。ここで  $R_a/R_v$  は動脈側血管抵抗と静脈側血管抵抗との比である。

動静脈圧の変化に対し、系が平衡状態になったとき、水分移動は無くなる。このとき、1)式より

$$P_c(t) = -\frac{V}{\text{Cisf}} \dots\dots 3)$$

となり、 $P_c$  は  $V$  と  $\text{Cisf}$  とによって表される。したがって平衡状態になったときの  $V$ 、 $P_a$ 、 $P_v$  より、2)、3)式から  $R_a/R_v$  を求めることができ

る。

$K_f$  は、1)、2)式の連立微分方程式に  $\text{Cisf}$  として当教室での値  $4 \text{ ml/kg} \cdot \text{mmHg}$  を与え<sup>1)2)3)</sup>、 $R_a/R_v$  に上記の値を、また  $P_a$ 、 $P_v$ 、 $V$  に実測値を代入して、数値計算により方程式を解いて求めることができる<sup>4)5)</sup>。

### 結 果

Fig. 1 に脱送血実験における循環血液量の経時の変化を示す。はじめの15分間で  $10 \text{ ml/kg}$  の脱送血を行った場合、間質と脈管との間に水分移動が起きないと仮定すると、Fig. 1 点線に示すランプ曲線の形に血液量が変化するはずである。しかし、結果は実線で示す血液量の変化が得られた。仮想線と実測値との差が、脱送血に伴う循環系の変動により引き起こされた間質・脈管間の水分移動量である。

脱送血実験及び昇降圧実験の結果を Fig. 2—Fig. 5 に示す。血圧、心拍出量、水分移動量はそれぞれ実験開始前の対照値を0として表し、変化量の30秒間の平均値を経時的に示した。昇圧実験では、ノルアドレナリン投与に対し犬の循環系を安定に保つことが困難であったため、圧負荷及び維持時間が約40分間となった。

実験終了前5分間を平衡状態と見なし、各バラ

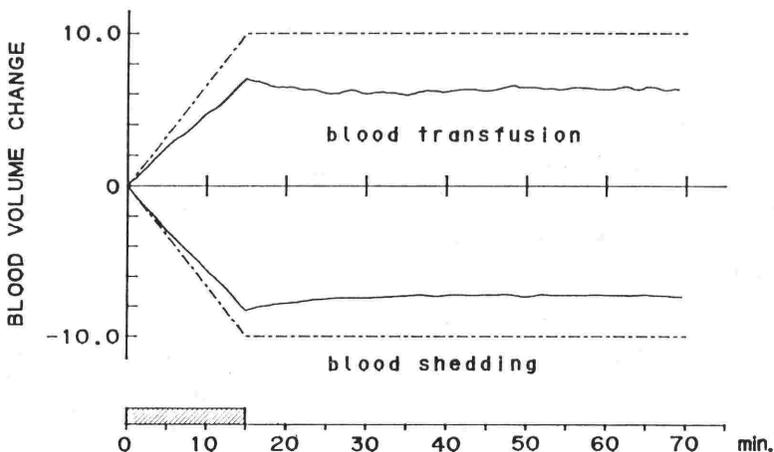


Fig. 1 送血及び脱血に伴う循環血液量の変化

破線は脈管・間質間に水分移動が起きないと仮定した場合の脱送血時循環血液量、実線は実測値を示す。負荷前対照値を0とした。時間軸の斜線部は脱送血の負荷を表す。上半部が送血実験、下半部が脱血実験の結果で仮想線と実測値との差が水分移動量である。

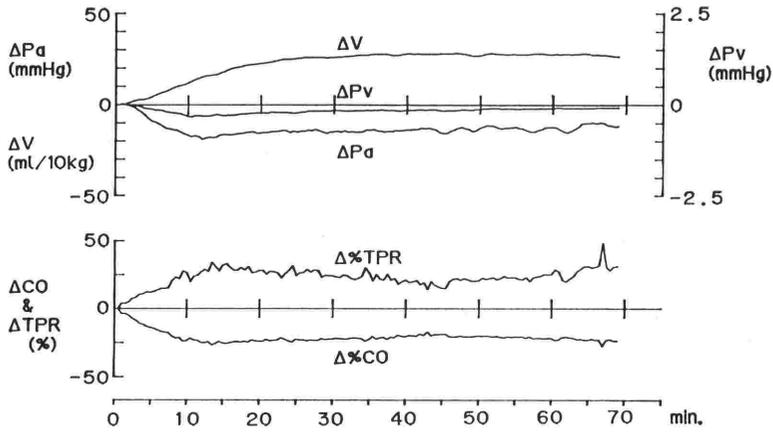


Fig. 2 脱血時の循環動態の変化と水分移動量

脱血とともに、動静脈圧と心拍出量は低下し、全末梢血管抵抗は上昇した。動静脈圧の変化に遅れて間質より脈管内に水分が流入し水分移動量が正となった。

記号は  $\Delta P_a$ : 平均動脈血圧,  $\Delta P_v$ : 中心静脈血圧,  $\Delta V$ : 水分移動量,  $\Delta \%CO$ : 心拍出量,  $\Delta \%TPR$ : 全末梢血管抵抗を意味し、それぞれ実験前対照値からの変化分を表す。

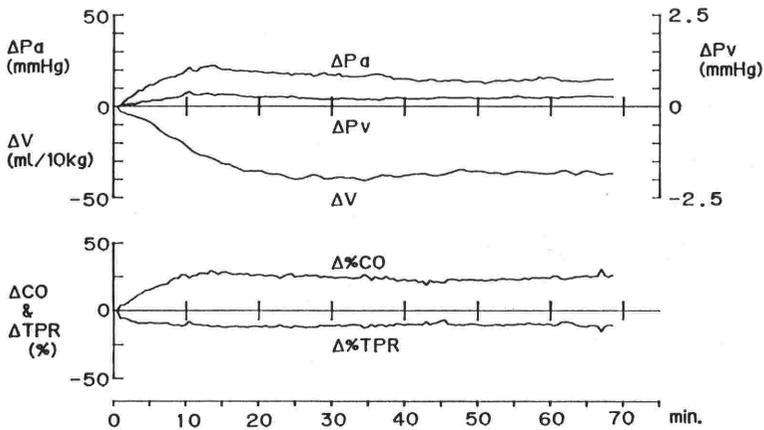


Fig. 3 送血時の循環動態の変化と水分移動量

送血とともに、動静脈圧と心拍出量は上昇し、全末梢血管抵抗は低下した。動静脈圧の変化に遅れて脈管内より間質に水分が流出し水分移動量が負となった。

記号は  $\Delta P_a$ : 平均動脈血圧,  $\Delta P_v$ : 中心静脈血圧,  $\Delta V$ : 水分移動量,  $\Delta \%CO$ : 心拍出量,  $\Delta \%TPR$ : 全末梢血管抵抗を意味し、それぞれ実験前対照値からの変化分を表す。

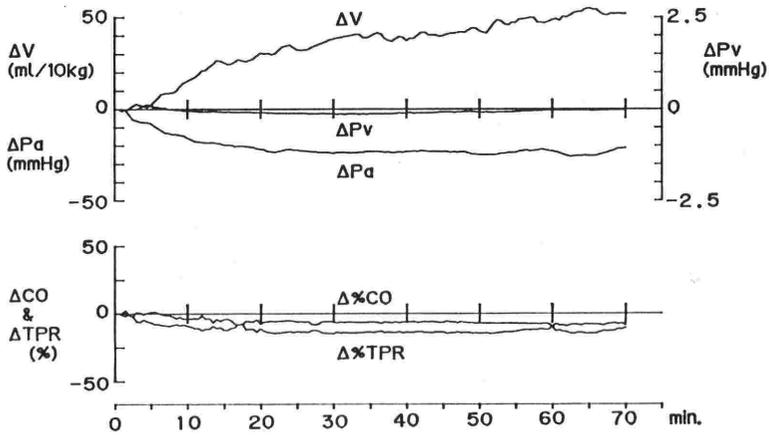


Fig. 4 降圧時の循環動態の変化と水分移動量

動脈圧が低下すると共に心拍出量，全末梢血管抵抗も低下した。静脈圧の変化は僅かであった。動静脈圧の変化に遅れて間質より脈管内に水分が流入し水分移動量が正となった。記号は  $\Delta Pa$ : 平均動脈血圧,  $\Delta Pv$ : 中心静脈血圧,  $\Delta V$ : 水分移動量,  $\Delta\%CO$ : 心拍出量,  $\Delta\%TPR$ : 全末梢血管抵抗を意味し、それぞれ実験前対照値からの変化分を表す。

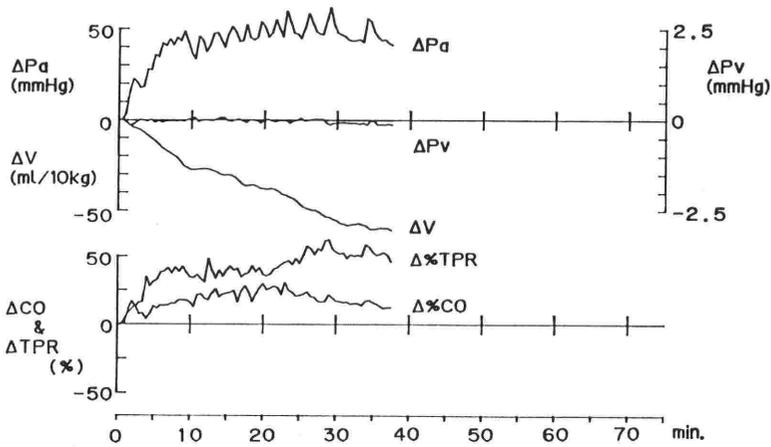


Fig. 5 昇圧時の循環動態の変化と水分移動量

動脈圧が上昇すると共に、心拍出量，全末梢血管抵抗は上昇した。しかし、静脈圧は殆ど変化しなかった。動脈圧の変化に遅れて脈管内より間質に水分が流出し水分移動量が負となった。記号は  $\Delta Pa$ : 平均動脈血圧,  $\Delta Pv$ : 中心静脈血圧,  $\Delta V$ : 水分移動量,  $\Delta\%CO$ : 心拍出量,  $\Delta\%TPR$ : 全末梢血管抵抗を意味し、それぞれ実験前対照値からの変化分を表す。

Table 1 各実験における平衡状態での循環動態と水分移動モデルのパラメーター

	Pa (mmHg)	Pv (mmHg)	fluid shift (ml/kg)	Pc (mmHg)	Ra/Rv	Kf (ml/mmHg·min·kg)	%TPR
Blood shedding	-23.5	-0.16	4.38	-1.10	24.7	0.39	-26.1
Blood transfusion	47.1	-0.20	-5.38	1.45	27.9	0.27	106.8
induced hypotension	14.4	0.51	-3.63	-0.91	34.6	0.43	-21.2
induced hypertension	-12.5	-0.20	2.73	0.68	24.7	0.27	58.0

表中, Pa, Pv, TPR は実験前の対照値からの変化値である. 実験終了前5分間を平衡状態とみなした. Kf の算出にあたり, Cisfは 4 ml/kg·mmHg とした.

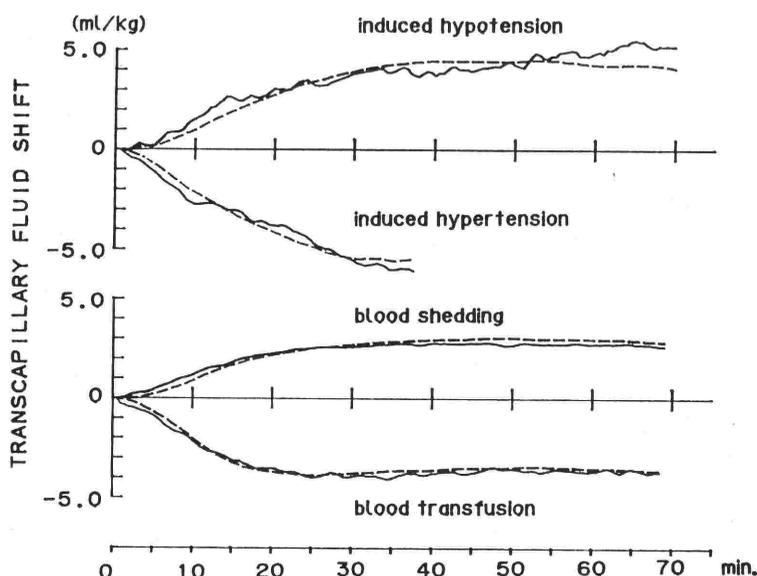


Fig. 6 シミュレーションによる水分移動量と実測値との比較

上から降圧, 昇圧, 脱血, 送血実験でのそれぞれの水分移動量の実測値とシミュレーションの結果を示す. 破線がシミュレーション値, 実線が実測値を表す. シミュレーション値は本文 1), 2) 式を用い, 実験時の動静脈圧の値から算出した.

メーターを Table 1 に示す. このときの Ra/Rv の平均値は  $27.7 \pm 4.7$  となり, Ra/Rv と動静脈圧及び末梢血管抵抗 TPR の変化との間には相関が見られなかった. そこで, Ra/Rv は一定であると仮定し, それぞれの値を Kf の算出に使用した.

Table 1 の Kf, Ra/Rv に基づき 1), 2) 式に実測した Pa, Pv 値を代入して逐次的に連立微分方程式を解き, シミュレートした結果を Fig. 6 に示す.

## 考 察

循環血液量の調節については, 水分の摂取行

動, 体液・腎臓系の水分排泄制御, 或いは血漿蛋白の肝臓での合成やリンパ系からの駆動等について述べられる<sup>9)</sup>. しかし, 上述のいずれの調節機転についてもその反応には数時間から数日の時間を要し, 急性の血液量の変動に対する生体の反応は明らかにはされていない. 今回の実験では, 脱血及びトリメタファン投与時に間質より脈管内への水分流入が見られ, 送血及びノルアドレナリン投与時には逆方向への水分流出が観察された. つまり, 心拍出量や TPR の減少により動脈血圧が低下した場合, 間質より脈管内へ水分が流入して循環血液量を増加させ心臓にたいする前負荷を増

し、逆に動脈血圧が上昇した場合には前負荷を軽減させている。

こうした循環動態の変化に伴う水分移動は、前述のごとくスターリングの平衡の概念より説明できる。つまり、動静脈圧の変化が毛細血管に伝えられ、 $Ra/Rv$  に従って分配された形で毛細血管圧の変化となる。この毛細血管圧の変化が駆動力となり、新たな平衡状態を生み出すべく、間質・脈管間の水分移動が起こる。

この系での時間遅れを規定する因子は  $Kf$  と  $Cisf$  とであり、今回の実験では循環動態の変化に対し20分から30分で平衡に達している。しかも、Table 1 の値から  $Ra/Rv$  を27とすると、平均動脈圧が27 mmHg の変化すれば1 mmHg の毛細血管圧の変化が生じ、その結果、循環血液量の約5%にあたる水分が脈管内に出入することになる。一方、間質内細胞外液量と脈管内循環血液量との比は約2:1であり、仮に循環血液量の10%の変化を引き起こすだけの水分移動が生じたとしても、間質での水分量の変化は間質全体の約5%に過ぎない。

こうしたことから、1) 心臓にとっての後負荷の変動は、末梢循環系での水分移動による前負荷の増減を引き起こし、循環系全体としての変化を小さくする様に働く。

2) 間質系は中枢循環系の変動に対し短時間内調節のための緩衝機構として働く。

と、結論できる。

今回使用したトリメタファンは交感神経節遮断薬であり、他の血管拡張薬と異なりそれ自身が強制的に抵抗血管系に働きかけ拡張するものではない。むしろ、生体のノルアドレナリン欠乏状態を作り出し薬理的な交感神経遮断をおこなうものと

考えられる。毛細血管の前後に存在する細動静脈の壁には $\alpha$ レセプターが存在し、末梢循環系での水分移動の調節に重要な働きを有している<sup>7)</sup>。昇降圧実験での  $Ra/Rv$  はノルアドレナリンの $\alpha$ レセプターを介する毛細血管前括約筋と後括約筋への作用を反映しているとすれば、TPRの増減にかかわらず  $Ra/Rv$  がほぼ一定であったことから、ノルアドレナリンは末梢循環系と中枢循環系との界面を著しく変えることなく抵抗血管の調節を行っていると言える。脱送血実験においても同様に毛細血管前括約筋と後括約筋との関係が保たれていたため、昇降圧実験と脱送血実験とはほぼ同じ  $Ra/Rv$  であったと思われる。

#### 参考文献

- 1) Tanaka, Y. Whole body transvascular filtration coefficient and interstitial space capacitance. *Jpn. J. physiol.*, 33, 269-278, 1983.
- 2) Nose, H. Transvascular fluid shift and redistribution of blood in hypothermia. *Jpn. J. physiol.*, 32, 831-842, 1982.
- 3) Guyton, A. C. Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ. Res.*, 16, 452-460, 1965.
- 4) Kowalik, J. and Osborne, M. R. Methods for unconstrained optimization problems. American Elsevier Publishing Co., New York, 1968.
- 5) Southworth, R. W. and Deleeuw, S. L. (岩田倫典訳) 電子計算機のための数学 II. 共立出版. 東京, 1968.
- 6) Guyton, A. C., Jones, C. E., and Coleman, T. G. *Circulatory physiology: Cardiac output and its regulation.* W. B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 353-371, 1973.
- 7) Richardson, P. D. I., Granger, D. N., and Taylor, A. E. Capillary filtration coefficient: the technique and its application to the small intestine. *Cardiovasc. Res.*, 13, 547-561, 1979.

## Canine Peripheral Circulation under Various Circulatory Stress

Takashi Natsuyama, Satoru Hashimoto, Yoshifumi Tanaka

Department of Anesthesiology, Kyoto Prefectural  
University of Medicine, Kamigyoku, Kyoto, 602

The relationship between circulatory dynamics and transcapillary fluid shift following by volume- and pressure-modification on canine circulatory system was studied. Volume-modification was performed by 10 ml/kg of blood transfusion and of blood shedding, and pressure-modification was achieved by administration of vasoconstrictor (norepinephrine) and of sympathetic ganglion blocker (trimetaphane). The effective intracapillary pressure was calculated from the amount of transcapillary fluid shift under equilibrium state after experimental run, and the pre- to postcapillary resistance ratio ( $R_a/R_v$ ) was estimated. The value of  $R_a/R_v$  was 27.7 regardless to the magnitude of total peripheral resistance (ranging from

-26.1% to 106.8% of the control value), when the whole body interstitial compliance of 4 ml/mmHg was presumed. The simulation study using this  $R_a/R_v$  value showed that about 30 mmHg of mean arterial pressure change causes 5% alteration of circulatory blood volume which stabilizes the circulatory condition, and that the steady state after arterial pressure change reaches within 20-30 minutes. These results suggest that transcapillary fluid shift plays an important role for the short term regulation of systemic circulatory system and that the interstitium is an effective reservoir for the maintenance of circulatory blood volume.