

総説

全循環充満平均圧 (MCP) よりみた血管作動薬の作用

伊藤裕康* 長田紀淳* 広瀬 功*
佐橋照親* 平川千里*

はじめに

当教室においては、過去十数年にわたり、開胸麻酔犬を用い、Guyton により提唱された全循環充満平均圧 (mean circulatory pressure, MCP) に対する薬剤の効果を検討し、薬剤の“まるごと”のイヌ体容量血管に対する伸縮 (MCP の上昇=体容量血管の収縮, MCP の低下=体容量血管の弛緩) の推定をおこなうとともに、MCP 測定とほぼ同時に求めた右房圧と静脈還流量 (=心拍出量) を用いて静脈還流曲線を描き、薬剤の静脈還流曲線に対する変化 (静脈還流量に対する作用の推定) を検討してきている。

今回、本稿においては、Guyton により提唱された MCP の概念と静脈還流についての総説を略述するとともに、当教室において検討されてきた「血管作動薬」の薬剤について、MCP と静脈還流曲線に対する作用をまとめ記した。

1. 全循環充満平均圧 (MCP) の概念と静脈還流について

成績を述べる前に、MCP の概念と静脈還流について著者らの一人である平川の「静脈還流の分析」なる総説 (1968年)¹⁾ から一部を抜粋して、以下にその大略を記したいと思う。

図1は、モデルの血管において、図のごとく、'slope compliance', すなわち、 $C = \Delta V / \Delta P$ (Guyton は $C = \Delta V / \Delta P$ を capacitance と呼んでいるが、平川は 'slope compliance' としている)。

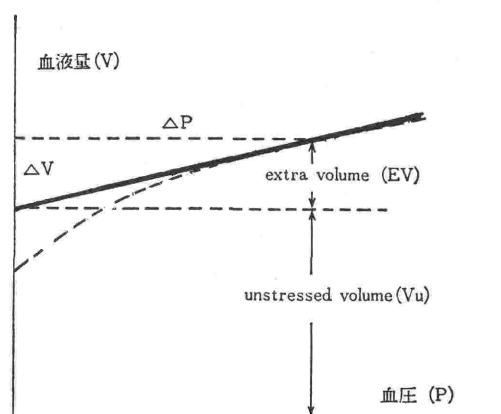


図1 モデル的血管の pressure-volume relation 'slope compliance' $C = \Delta V / \Delta P$, unstressed volume, extra volume は図のごとく定義する (外圧はゼロと仮定)。

unstressed volume, extra volume を定義して、pressure-volume relation (縦軸に血液量 V , 横軸に血圧 P) を示したものである。Pressure-volume relation は、実際には、破線で示すような左下りの曲線となるはずであるが、このモデル的血管においては実線で示すような直線関係にあるものとしている。

今、体 (systemic) 循環系を動脈系 (a_s) と静脈系 (v_s) に分かち、両系の諸量はそれぞれ表1のようにあるとする。

血圧勾配は、血流量 (ここでは静脈還流量 VR) と血流に対する抵抗の積であり、したがって容積の極めて少ない微小血管を無視するならば、次式が成立する。

*岐阜大学医学部第2内科

表1 体循環系(体動脈系と体静脈系)の諸量

	記号	血圧	血液量	unstressed volume	'slope compliance'	抵抗
(体)動脈系	a _s	Pa _s	Va _s	Vua _s	Ca _s	Ra _s
(体)静脈系	v _s	Pv _s	Vv _s	Vuv _s	Cv _s	Rv _s
右心房	ra	Pra				

$$C = \Delta V / \Delta P$$

Unstressed volume (effective unstressed volume); 内圧ゼロ(大気圧と等圧)の状態において血管内に存在する血液量を指す(血管外圧はゼロとする)。

$$Pv_s - Pra = VR(Rv_s) \quad (1)$$

$$Pa_s - Pra = VR(Rv_s + Ra_s) \quad (2)$$

上記(1), (2)式が成立する条件として, 静脈還流量(気管支循環を無視し得る範囲で)は心送血量に等しいことが必要である。すなわち式(1), (2)は定常状態 steady state において成立する式であり, Guyton²⁾によれば, 静脈還流量と心送血量は5~10秒以上の長時間にわたって異なることはないといわれている。

図1に示すごとく, unstressed volume と 'slope compliance' である $C = \Delta V / \Delta P$ が与えられる時, 血液量はある範囲内の血圧と図1の実線で示すような直線的な関係にあると近似するならば(但し, 上記のごとく, 血管外圧=大気圧≡ゼロと仮定する)体静脈系(Vv_s)と体動脈系(Va_s)の血液量は,

$$Vv_s = Vuv_s + Cv_s Pv_s \quad (3)$$

$$Va_s = Vua_s + Ca_s Pa_s \quad (4)$$

なる式で表わされる。この(3)式と(4)式の右辺第二項(3式: $Cv_s Pv_s$, 4式: $Ca_s Pa_s$)は, それぞれ体静脈系と体動脈系の extra volume (=C×P, 図1参照)に等しい。

図1に示すように血管壁の緊張(トーン)の増加は $C = \Delta V / \Delta P$ を減少せしめて, unstressed volume 不変のまま(議論がある), 図1の直線を右下方に施回せしめる。逆に, 血管壁の緊張(トーン)低下は, 図1の直線を左上方に施回せしめる。

今, 体循環充満平均圧 mean systemic pressure (Pms) を次のように定義した場合,

$$Pms = \frac{Cv_s Pv_s + Ca_s Pa_s}{Cv_s + Ca_s} \quad (5)$$

静脈還流量 VR は式(1), (2), (3), (4), (5)より, 次式で与えられる。

$$VR = \frac{Pms - Pra}{\frac{Pv_s Cv_s + (Rv_s + Ra_s) Ca_s}{Cv_s + Ca_s}} \quad (6)$$

$$= \frac{Pma - Pra}{\frac{Ca_s}{Ca_s + Cv_s} Ra_s + Rv_s} \quad (7)$$

この式(7)において, 分子は体循環充満平均圧 Pms と右房圧 Pra の差である。これは静脈還流に役立つ圧勾配 pressure gradient for venous return と, また式(7)の分母は静脈還流に対する抵抗 resistance for venous return と見做される。

Pms を式(5)のように定義した場合, Pms は体循環動・静脈系の extra volume が体循環全系に静的に充満した時の内圧を意味する。これは心臓のポンプ作用を瞬間的に止め, 体循環系の内圧が系のどの部分においても等しい状態を作ることにより測定可能である(当教室でおこなっている MCP 測定法は後記した)。同様に全循環系の血圧がどの部分においても等しいような状態を作らば, その時の内圧は全循環充満平均圧 mean circulatory pressure (MCP) である。全循環充満平均圧 (MCP) は誤差範囲内で体循環充満平均圧 (Pms) に等しいことが実験的に証明されている³⁾ことから, 実際には, 測定の容易な MCP を求めて Pms とみなすことが多く, 本研究においても MCP を求め, MCP ≃ Pms として取りあつている。

図2は, Guyton⁴⁾により示されている静脈還

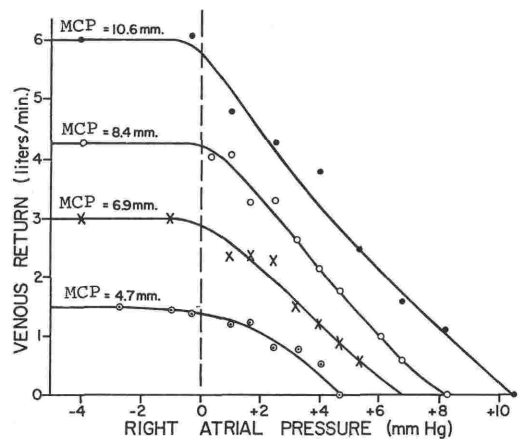


図2 血液量を変化せしめた際の静脈還流曲線の変化(文献4より抜粋)
血液量を漸次増加せしめた際, 静脈還流曲線は右上方に移行する。

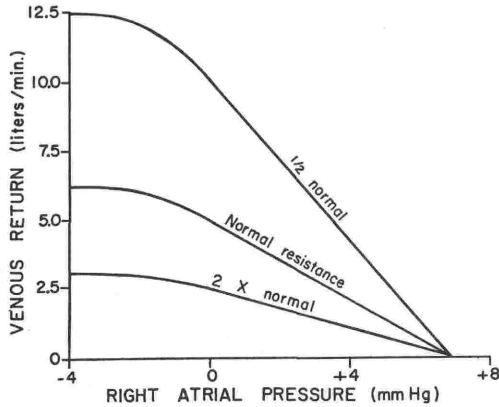


図3 静脈還流抵抗 (RVR) の静脈還流曲線におよぼす作用 (文献5より抜粋)
 体循環充満平均圧 Pms (≒MCP) 一定の条件下にて、静脈還流抵抗の減少 (1/2 normal) は静脈還流曲線を右上方に旋回せしめ、その増加 (2×normal) は左下方に旋回せしめる。

た、図2に示す実験的に求められた実測値においても、MCP に等しい (静脈還流量ゼロの時の右房圧が MCP に相当する)。このような静脈還流曲線に影響を与える2つの重要な因子について記す。その一つは、図3に示すごとく、静脈還流に対する抵抗 (静脈還流抵抗 RVR, resistance to venous return) の変化である。Pms (≒MCP) を一定とした場合、静脈還流抵抗の減少 (図中 1/2 normal) は、静脈還流曲線を横軸の Pms の値を中心として時計軸方向に旋回せしめる。また、静脈還流抵抗の増加 (図中 2×normal) は静脈還流曲線を左下方へ倒す。今、Y軸に平行な垂線により、この曲線群を切った場合、各静脈還流曲線との交点で示される静脈還流量 (venous return) は異なる (1/2 normal > normal resistance > 2×normal)。すなわち、静脈還流抵抗の増減は静脈還流曲線に影響を与え、Pms (≒MCP) 不変の条件下にては静脈還流量を変化せしめる一因子である。

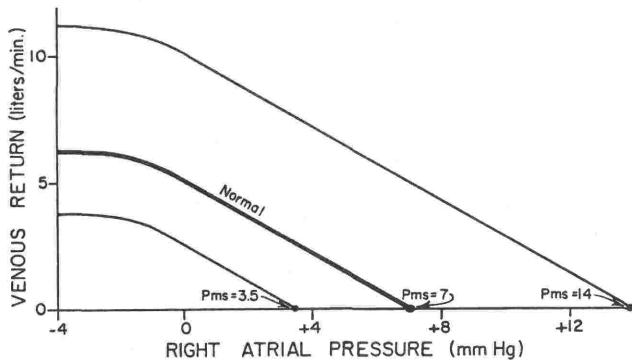


図4 体循環充満平均圧 Pms (≒MCP) の静脈還流曲線におよぼす作用 (文献6より抜粋)
 静脈還流抵抗一定の条件下に Pms を変化させた場合、Pms の低下は静脈還流曲線を左下方に、Pms の上昇は右上方に平行移動せしめる。

流曲線 (venous return curve) を示す。同一の動物において、血液量を変化せしめた際の静脈還流曲線の変化を実験的に求め示した曲線群である (縦軸に静脈還流量 VR, 横軸に右房圧 RAP をとり表示)。図に示されるごとく、血液量を増加せしめることにより、静脈還流曲線は右上方に移行し、静脈還流曲線と横軸の交わる位置 (全循環充満平均圧) は右方に移行している。すなわち、MCP の値 (図中各静脈還流曲線の左上方に記されている) は、血液量の増加とともに漸次高くなっている。このような静脈還流曲線が横軸と交わる点に相当する右房圧は、前記(7)式からも、ま

一方、図4は種々なる Pms からスタートする静脈還流曲線群を示す。この場合、静脈還流曲線の勾配 (傾斜) は同じ (静脈還流抵抗は不変後記) とする。図3と同様に、今、Y軸と平行なる垂線で静脈還流曲線群を切った時、その交点における静脈還流量は異なる (Pms = 14 mmHg > Pms = 7 mmHg > Pms = 3.5 mmHg)。すなわち、Pms (≒MCP) の上昇あるいは低下は静脈還流曲線に影響を与え、静脈還流抵抗不変の条件下にては静脈還流量を増減せしめる一因子である。

このように、静脈還流抵抗 (RVR) と MCP は

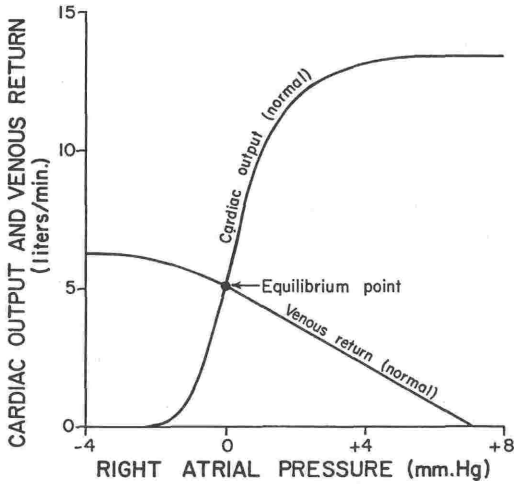


図5 右室拍出量曲線と静脈還流曲線の交点(平衡点)
(文献7より抜粋)
右室拍出量曲線と静脈還流曲線の交点
(equilibrium point)が“その時”の右室拍出量
(=静脈還流量)と右房圧を与える。

静脈還流曲線に影響を与え、静脈還流量を左右する決定因子であり、このことは式(7)からみても明らかである。

図5は、縦軸に心送血量=静脈還流量を、また、横軸に右房圧を取り、正常心における右室拍出量曲線(右上りの曲線)と静脈還流曲線(右下りの曲線)を重ね記した図である⁷⁾。両曲線の交わる点は、“その時”の心臓機能状態と末梢循環状態における心拍出量と右房圧を与え、この交点をGuyton⁷⁾は平衡点 equilibrium pointと呼んでいる。この図からも明らかのごとく、右室拍出量曲線は静脈還流量(=心拍出量)を決定する一因である。本研究では、右室拍出量曲線に対する検討はおこっていない(推定)、Smithら⁸⁾によって示されている“簡便化”された静脈還流曲線を描くことにより(後記)、薬剤の静脈還流量に対する作用を検討している。

2. 全循環充滿平均圧 (MCP) 測定の実験方法

A) 実験方法

当教室においておこなっている MCP 測定の実

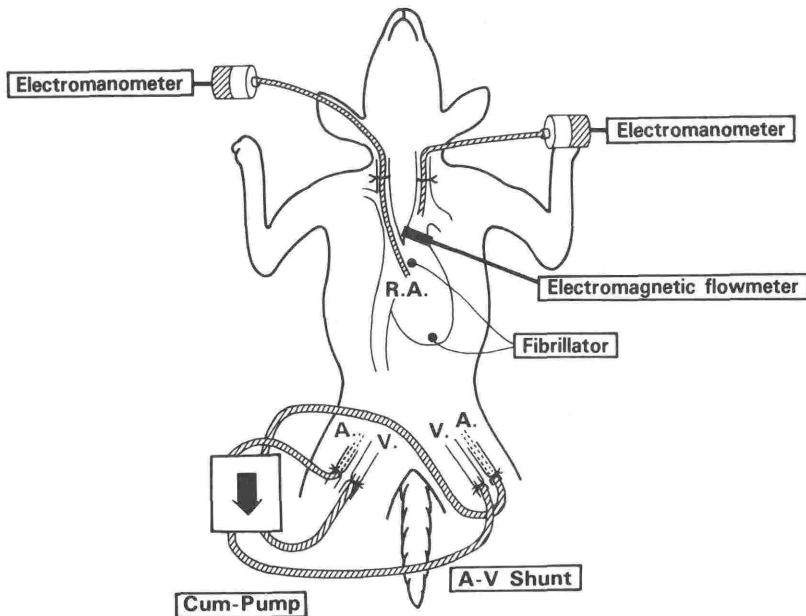


図6 実験方法
R. A. : 右房
A. : 股動脈
V. : 股静脈
A-V shunt : 股動・静脈シャント

験方法を図6に略図した。

実験はペントバルビタールの 25~30 mg/kg を静注麻酔し、人工呼吸 (回数20/分, 1回換気量 20 ml/kg) 下に左側開胸 (第4肋間) し、開胸器にて心臓を露出、この後、ヘパリンの300単位/kg を静注してヘパリン処置をおこなった。次いで、一側頸動脈と他側頸静脈より Cournand カテーテル (No. 8) を挿入し、それぞれの先端を大動脈と右房に位置せしめ、高圧電気血圧計と低圧電気血圧計に接続せしめ、平均大動脈圧と平均右房圧を測定した。なお、大動脈圧測定用カテーテルには三方活栓を介して右房圧測定用の低圧電気血圧計とは別の低圧電気血圧計にも接続した。これは心室細動下にカムポンプを駆動せしめて動脈血を静脈側へ送血する (後記) ことにより、大動脈圧が低下した時、三方活栓の切り換えにより、大動脈の低圧を正確に測定するためである。一方、心基部の心外膜の一部を切開し、同所より大動脈起始部に電磁血流量計プローブを装着して心送血量 (冠動脈血液量は除く) を測定し、また、心電図より心拍数を求めた。さらに、右房圧測定用の低圧電気血圧計と大動脈圧測定用の低圧電気血圧計の出力の差である pressure difference を記録した。これらの記録はすべて多目的グラフを用い、記録器 Mingograf (800) にて同時におこなってい

る (記録スピード 25 mm/sec)。

一方、右心耳と心尖部に細動器から導いた導線の末端 (ツリ針) を装着し、通電 (20 V, 10/sec 交流パルス波) により心室細動を誘発可能とした。また、一側の股動脈から他側の股静脈とをビニールチューブで連結した2本の動・静脈シャント (A-V shunt) を用意し (シャント回路中は生食水 + 炭酸水素ナトリウム 40 ml で満しておき、コッヘルにてこの回路は閉鎖しておいた)、この回路途中にカムポンプを設置、A-V shunt を開放し、カムポンプを駆動せしめることにより、動脈血を静脈側へと速やかに送血可能とした。なお、血圧のゼロ圧基準面は目測にて右房の中心を定め、これをもって血圧のゼロ点とした。

B) 全循環充滿平均圧 (MCP) の求め方

MCP の測定は、次なる実験手技にて求めた。まず、細動器により通電 (1~2秒) し、心室細動を誘発するとほぼ同時に2本の A-V shunt のコッヘルを開放、カムポンプを駆動せしめ、動脈血を静脈側へと送血した。その結果、平均動脈血圧は急速に下降し、平均右房圧は上昇、動・静脈圧は平衡に達する。すなわち動・静脈の等圧点が出現する。この動・静脈平衡圧が MCP に相当し、この動・静脈平衡圧 (MCP) を求めた後、直ちに細動器 (およそ 30 watt·sec) にて拍動心へと

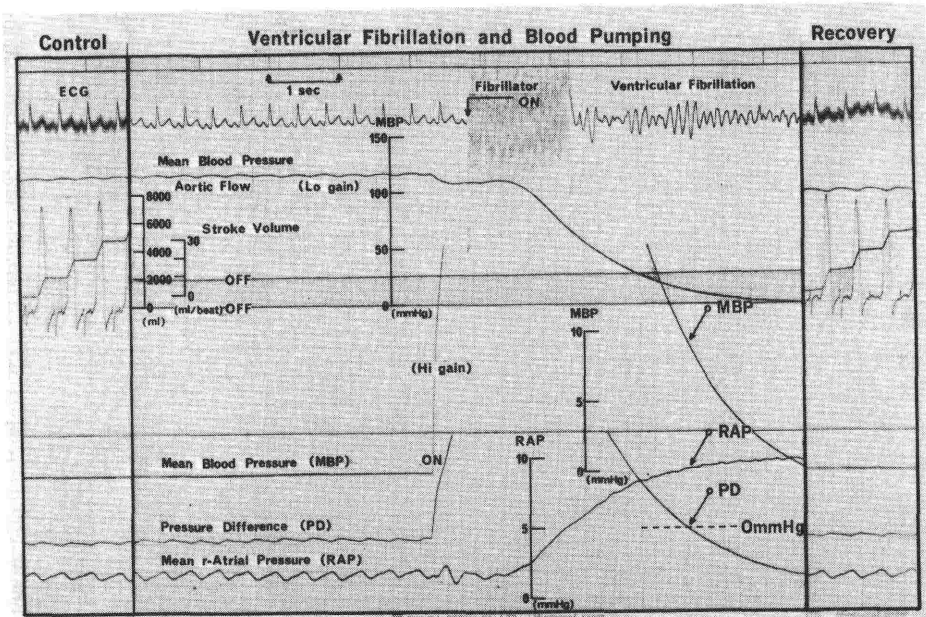


図7 全循環充滿平均圧測定時の記録

除戻した. このようにして MCP を求める (動・静脈平衡圧に至らしめる) に要する時間は最長でも5秒 (多くは3秒) 以内とした.

図7に, 実際に MCP を求めた際の記録の一部を示した. 左側は対照時の記録であり, 上段より, 心電図, 高圧用電気血圧計による平均血圧 (MBP), 大動脈血流量 (aortic flow), 1回拍出量 (stroke volume), 低圧用電気血圧計による平均血圧 (MBP), 平均大動脈血圧と平均右房圧の出力差 (PD), 平均右房圧 (RAP) を示す. 対照時において, 大動脈圧測定用の低圧電気血圧計のスイッチは OFF としてある. 中央の記録は MCP 測定時を示す. 細動器 (Fibrillator) を ON とする前に電磁血流量計のスイッチを OFF とし, さらに, 細動器のスイッチを ON するとほぼ同時に大動脈血圧測定用の低圧電気血圧計のスイッチを ON とした. 細動器のスイッチを ON とし (約1.5秒), 心室細動を誘発せしめると同時にカムポンプを駆動せしめて, 動脈血を静脈側へと送血を開始した. その結果, Hi-gain で示す平均血圧 (MBP) の記録線は急速に下降, 平均右房圧 (RAP) を示す記録線は上昇, かつ, これら両者の出力差を示す PD の記録線は下降を示し, 細動器 ON の開始後, 約3秒の時点にて, 破線で示すゼロを横切っている. すなわち, この時刻にて平均血圧と平均右房圧の出力差はゼロ圧となり, 動・静脈圧が等圧となったことを示し, この時刻の平均血圧と平均右房圧 (矢印で示す) はいずれも 9.2 mmHg である. したがって, このイヌのこの場合の MCP は 9.2 mmHg であることになる. 実際の MCP 測定にあたっては, PD の記録線がそのゼロ圧線 (破線) を横切ったことを確認してカムポンプの駆動をとめ, A-V shunt を閉じると, 同時にできうる限り速やかに除細動器にて拍動心へと戻した. 右側の記録は除細動後約10分の記録であるが, すべてのパラメータはおおむね対照値の記録に復している.

3. 全循環充滿平均圧 (MCP) の変化からみた 体容量血管壁トーンスの推定

上記のごとく求めた MCP の変化 (薬剤による) から, 体容量血管の伸縮を推定しうる理由を示す. Guyton⁹⁾ によれば, MCP は体動脈系の extra

表2 イヌにおける体動脈系 (Ca) と体静脈系 (Cv) の compliance の報告

Authors	Compliance Value (ml·kg ⁻¹ ·mmHg ⁻¹)	
	Ca	Cv
Shoukas, A. A. ¹⁰⁾	0.067	2.0
Caldini, P. A. ¹¹⁾		1.8
Green, J. F. ¹²⁾		3.3
Drees, J. A. ¹³⁾		2.6
島津ら ¹⁴⁾		1.8

volum (EVa) と体静脈系の extra volume (EVv) の和を体動脈系の compliance (Ca) と体静脈系の compliance (Cv) の和で割ったものに等しいという. すなわち,

$$MCP = (EVa + EVv) / (Ca + Cv) \dots\dots ①$$

なる式で表わされる (前記5式).

一方, 報告されているイヌの体静脈系における compliance は表2のごとく多少異なるが, Ca/Cv はおおむね1/27~49 であり, Ca は Cv に比して著しく小である. したがって, Ca を無視するならば, ①式は②式のごとく表わされる.

$$MCP \approx \text{Sum of Extra Volume} / Cv \dots\dots ②$$

今, 体動脈系と体静脈系の extra volume (EVa + EVv = sum of extra volume) がほとんど不変であるとするならば, ②式より, MCP はおおむね体静脈系の compliance (Cv) に逆比例することを示す. すなわち, extra volume 一定の条件下において (この場合, unstressed volume も不変と仮定) MCP の上昇は Cv の小となったこと, すなわち, 体容量血管壁トーンスの上昇を, また, MCP の低下は Cv の大となったこと, すなわち, 体容量血管トーンスの低下したことを大略示す. したがって, このような MCP の変化から, 体容量血管の収縮と弛緩を推定することが可能である.

4. 静脈還流曲線 (venous return curve) の求め方

前記したごとく, 本研究においては, 薬剤による右室拍出量曲線の変化は求めていないため, 図5に示すような静脈還流量に対する薬剤の解析はおこなっていない. Smith ら⁸⁾ により示されている "簡便法" を用いて静脈還流曲線を描き, 静脈還流抵抗 RVR と MCP の変化が静脈還流量にお

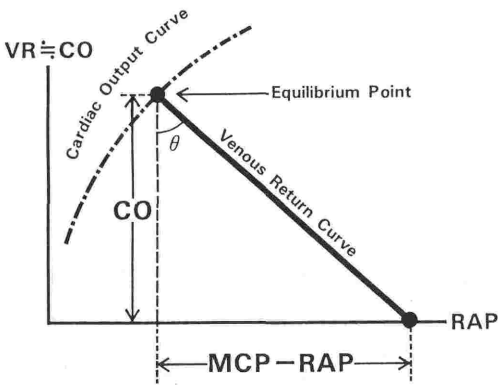


図8 静脈還流曲線の作図
 実験的に求めた平均右房圧 (RAP), 心拍出量 (CO) と MCP より描いた近似的な静脈還流曲線 (太い右下りの直線) を示す (右室拍出量曲線は測定していない)。

よぼす影響を検討したものである。

図8は, Guyton (図5) により示されている右室拍出量曲線と静脈還流曲線を略図にて示したものである。縦軸に静脈還流量 (VR) を, 横軸に平均右房圧 (RAP) を取り, この平面 (VR-RAP プロット) 上に右室拍出量曲線と静脈還流曲線を同時に記入した際, 両曲線の交点, すなわち平衡点 (equilibrium point) がその時の VR を表わすことは前記した。本研究では, この図のごとく, 縦軸に VR=CO を, また, 横軸に RAP をとり, RAP 軸上に MCP 値をプロットし, 一方, その時の CO と RAP の値からえられる CO-RAP プロットとを直線で結ぶことにより, 近似的な静脈還流曲線を描いた。

図8に示すごとく, 平衡点よりおろした垂線と静脈還流曲線のなす角度 θ から与えられる $\tan \theta$ は,

$$\tan \theta = \frac{MCP - RAP}{VR} \quad \dots\dots ①$$

なる式で表わされ (VR=CO), この $\tan \theta$ は VR に対する静脈還流抵抗 (RVR) を示す。この①式と, Guyton により単純化されたモデルから求められた前記(7)式

$$\left(VR = \frac{MCP - RAP}{\frac{Ca}{Ca + Cv} Ra + Rv} \right)$$

とから,

$$\tan \theta = RVR = \frac{Ca}{Ca + Cv} Ra + Rv \quad \dots\dots ②$$

が求められ, この②式は, 静脈還流曲線とその垂線の成す角度 ($\tan \theta$), すなわち静脈還流曲線の勾配が RVR を表わすことを示す。したがって, 静脈還流曲線の勾配の急峻化 (時計軸旋回) は RVR の減少を, 逆に, その平抵化 (反時計軸旋回) は RVR の増加を意味する。前記した (7) 式ごとく, VR は分子に示す圧較差 (MCP-RAP) と分母に示される 静脈還流に対する抵抗 $RVR = \frac{Ca}{Ca + Cv} Ra + Rv$ との兼ね合いによって決定される。今, 仮りに, RVR 不変とした場合, MCP が上昇するならば, VR は増加, MCP が低下するならば, VR は減少し, 一方, MCP が不変の場合には, RVR の減少は VR の増加を, RVR の増加は VR の減少をもたらす。また, MCP と RVR の減少が同時に生じた時には, 両者の減少における程度の兼ね合いにより, VR は減少あるいは増加を示す (ただし, このような一連の事項は, いずれも右室拍出量曲線が不変という条件において成立するものであり, 右室拍出量曲線が変化した場合にはその影響を受ける)。したがって, 本研究では, 静脈還流曲線の変化, すなわち, 勾配の変化 (静脈還流抵抗) と MCP の変化 (体容量血管の収縮あるいは弛緩) をみることにより, この2因子が静脈還流量にどのような影響を与えているかについての検討を試みたものである。

5. 血管作動薬の全循環充満平均圧 (MCP) に対する作用

薬剤をイヌ前肢静脈より1分間で静注し, 平均血圧 (MBP) が低下, ほぼプラトーに達したと思われる時点 (多くの場合, 静注終了1分後, molsidomine では静注30分後) にて, MCP を求めた。用いた各薬剤の用量はいずれも明確に全末梢抵抗 $TPR = (MBP \times 8 \times 10^4) / CO$ dyne·sec·cm⁻⁵ [MBP (mmHg); 平均血圧, CO (ml/min); 心拍出量] を変化 (上昇あるいは低下) せしめる用量とした。

表3は, 血管作動薬名と用いた用量, また, MCP と TPR に対する作用を矢印 (数値は平均値) にてまとめ示したものである。

この表において, 例えば, A) adrenergic agents, a) agonists, 1) isoproterenol について

表3 血管作動薬の全循環充満平均圧 (MCP) と全末梢抵抗 (TPR) に対する作用

Drugs	(Dose)	(N)	MCP (mmHg)	TPR (dyne·sec·cm ⁻⁵)
A) Adrenergic Agents				
a) Agonists				
1) Isoproterenol	(1 μg/kg)	(5)	→(8.8— 8.8)	↓(6238—3110) ¹⁵⁾
2) Angiotensin-II	(C. I.)	(5)	↑(7.9—10.2)	↑(6628— 7652) ¹⁵⁾
+		(4)		
Isoproterenol	(1 μg/kg)	(5)	↓(10.2— 8.5)	↓(7652— 4971)
3) Phenylephrine	(20 μg/kg)	(5)	↑(8.2—13.2)	↑(7337—14536) ¹⁵⁾
※4) Phenylephrine	(10 μg/kg)	(6)	↑(10.0—10.9)	↑(6202— 8491)
※5) BHT 920	(5 μg/kg)	(6)	↑(8.9—10.0)	↑(5615— 6926)
6) Noradrenaline	(C. I.)	(15)	↑(8.8—10.9)	↑(6939— 8658)
b) Antagonists				
1) Phenoxybenzamine	(1 mg/kg)	(5)	→(9.1— 9.1)	↙(7259— 5981) ¹⁵⁾
※2) Phenoxybenzamine	(1 mg/kg)	(5)	↓(11.3— 8.1)	↓(4879— 2792) ¹⁵⁾
3) Phentolamine	(12.5 μg/kg)	(7)	↓(9.3— 8.7)	↓(5716— 5107) ¹⁶⁾
	(25 μg/kg)	(6)	↓(9.3— 8.0)	↓(5779— 4951)
	(50 μg/kg)	(6)	↓(9.1— 7.2)	↓(6878— 5149)
	(100 μg/kg)	(6)	↓(9.4— 8.5)	↓(6054— 4117)
	(200 μg/kg)	(7)	↓(9.1— 7.6)	↓(6210— 4039)
	(400 μg/kg)	(6)	↓(8.9— 7.3)	↓(6149— 3487)
	(800 μg/kg)	(6)	↓(9.5— 7.7)	↓(6328— 2864)
4) Prazosin	(150 μg/kg)	(6)	→(9.0— 9.2)	↓(7886— 4666) ¹⁷⁾
5) Noradrenaline	(C. I.)	(6)	↑(9.1—11.5)	↑(6335— 7586) ¹⁷⁾
+		(6)		
Prazosin	(150 μg/kg)	(6)	↓(11.5— 9.4)	↓(7586— 3379)
6) Angiotensin-II	(C. I.)	(6)	↑(8.7—11.9)	↑(7596— 8693) ¹⁷⁾
+		(6)		
Prazosin	(150 μg/kg)	(6)	↓(11.9— 9.8)	↓(8693— 5923)
※7) Prazosin	(150 μg/kg)	(5)	↓(10.0— 8.5)	↓(5535— 4461)
※8) Yohimbine	(30 μg/kg)	(5)	↓(9.8— 7.7)	↓(5637— 3327)
※9) Propranolol	(200 μg/kg)	(5)	↗(9.0— 9.5)	↑(5545— 8357) ¹⁵⁾
B) Ca-Antagonists				
1) Diltiazem	(300 μg/kg)	(5)	↓(9.6— 8.0)	↓(6247— 3942) ¹⁸⁾
2) Nifedipine	(5 μg/kg)	(5)	→(8.4— 8.6)	↓(5903— 3494) ¹⁸⁾
3) Noradrenaline	(C. I.)	(5)	↑(8.7—11.1)	↑(5063— 6852) ¹⁸⁾
+		(5)		
Nifedipine	(5 μg/kg)	(5)	↓(11.1— 9.3)	↓(6852— 3143)
4) Nicardipine	(30 μg/kg)	(5)	→(9.4— 9.5)	↓(7752— 3713) ¹⁸⁾
5) Noradrenaline	(C. I.)	(5)	↑(9.0—11.2)	↑(8978—11486) ¹⁸⁾
+		(5)		
Nicardipine	(30 μg/kg)	(5)	↓(11.2— 9.0)	↓(11486— 3988)
6) Verapamil	(200 μg/kg)	(5)	→(8.8— 8.7)	↓(5553— 3384) ¹⁸⁾
7) Noradrenaline	(C. I.)	(5)	↑(8.9—10.8)	↗(6777— 7634) ¹⁸⁾
+		(5)		
Verapamil	(200 μg/kg)	(5)	↙(10.8— 9.6)	↓(7634— 3552)
C) Nitrates				
1) Nitroglycerin	(3.1 μg/kg)	(6)	→(9.1— 9.2)	↙(5038— 4751) ¹⁹⁾
	(6.3 μg/kg)	(6)	↙(8.7— 8.2)	↓(5303— 4458)
	(12.5 μg/kg)	(6)	↓(9.3— 8.8)	↓(5644— 4419)
	(25 μg/kg)	(6)	↓(9.3— 8.6)	↓(6977— 4840)

	(50 µg/kg)	(9)	↓ (8.9 - 7.3)	↓ (7090 - 4365)
	(100 µg/kg)	(6)	↓ (8.7 - 6.2)	↓ (5888 - 3535)
	(200 µg/kg)	(6)	↓ (9.1 - 6.4)	↓ (5098 - 3283)
※2) Nitroglycerin	(50 µg/kg)	(5)	↓ (12.3 - 8.4)	↓ (4948 - 3019) ¹⁹⁾
3) Noradrenaline	(C. I.)		↑ (9.3 - 10.8)	↑ (7075 - 8363)
+		(6)		
Nitroglycerin	(25 µg/kg)		↓ (10.8 - 8.7)	↓ (8363 - 5064)
4) Isosorbide dinitrate	(500 µg/kg)	(7)	↓ (9.0 - 7.9)	↓ (6358 - 4790)
5) Noradrenaline	(C. I.)		↑ (9.2 - 11.2)	↑ (6781 - 8501)
+		(6)		
Isosorbide dinitrate	(500 µg/kg)		↓ (11.2 - 9.4)	↓ (8501 - 5784)
D) Others				
1) Nitroprusside	(5 µg/kg)	(6)	↙ (8.8 - 8.3)	↓ (7418 - 5787) ¹⁷⁾
2) Noradrenaline	(C. I.)		↑ (9.1 - 11.7)	↑ (7488 - 8877) ¹⁷⁾
+		(6)		
Nitroprusside	(5 µg/kg)		↓ (11.7 - 9.4)	↓ (8877 - 6762)
3) Trapidil	(2 mg/kg)	(7)	↓ (9.3 - 7.7)	↓ (5518 - 2906)
4) Nicorandil	(250 µg/kg)	(8)	↙ (8.6 - 8.2)	↓ (7173 - 4339)
	(500 µg/kg)	(7)	↓ (9.2 - 7.4)	↓ (6733 - 3356)
5) Noradrenaline	(C. I.)		↑ (8.1 - 10.3)	↑ (8014 - 9138)
+		(5)		
Nicorandil	(250 µg/kg)		↓ (10.3 - 9.5)	↓ (9138 - 4632)
6) Molsidomine	(100 µg/kg)	(13)	↓ (9.0 - 7.9)	↓ (6483 - 5331)
	(250 µg/kg)	(10)	↓ (9.6 - 8.2)	↓ (6999 - 5486)
7) Angiotensin-II	(C. I.)	(10)	↑ (8.4 - 11.2)	↑ (7148 - 8276)

MCP と TPR の値はすべて平均値で示す (同一犬で2剤を用いた時, 例えば angiotensin-II+isoproterenol の場合, isoproterenol の TPR における対照値の値は angiotensin-II の MCP 測定時の値をもって示した。

C. I. : 微量持続注入 (平均血圧を対照値より上昇せしめ, 血圧をほぼ一定に保持せしめた用量)

* : 全脊髄麻酔下に adrenaline を微量持続注入し, 平均血圧をほぼ一定に保持した状態下でおこなった実験
 ↑, ↓ : 統計的に有意の増加, 減少, ↗, ↘ ; 傾向, → : 不変
 TPR 値後に記した数字は文献番号を示す。

いうならば, 用量の項 (1 µg/kg) は, 1 µg/kg を1分間で静注したことを示し, 実験犬数は (N) の項 (5) は, すなわち, 5匹での実験結果であり, MCP, TPR の値は5匹の平均値を示し, MCP の対照値 (左側) は 8.8 mmHg から isoproterenol 静注後 8.8 mmHg (右側) と不変 (→) であり, 体容量血管は収縮あるいは弛緩のいずれも示さなかったことを示す。一方, TPR は対照値 6238 dyne·sec·cm⁻⁵ (左側) から isoproterenol 静注により 3110 dyne·sec·cm⁻⁵ (右側) に明確に低下 [↓] し, 体抵抗血管は拡張したことを示す。次いで, 2) angiotensin-II+isoproterenol は, angiotensin-II の微量持続注入 (C. I. と表示) により, 平均血圧を対照値より 30~40 mmHg に上昇せしめ, そのような状態下に isoproterenol の 1 µg/kg を1分間で静注した際の MCP と TPR の変化を示す。すなわち, angiotensin-II により, MCP は 7.9→10.2

mmHg に上昇し, このように MCP を高めておいた (体容量血管を収縮せしめておいた) 状態下にて isoproterenol は MCP を 10.2→8.5 mmHg へと統計的に有意に低下 (体容量血管を弛緩) せしめたことを示す。また, 薬剤名の前に示す※印は全脊髄麻酔 (bupivacaine 5~7.5 mg/kg の脊髄クモ膜下腔内投与) 下に adrenaline を微量持続注入し, 平均血圧を 80~100 mmHg に保持した状態下にそれぞれの薬剤を静注した場合の MCP, TPR の変化を示す。

MCP の変化から推定した血管作動薬による“まると”の体容量血管における伸縮ではあるが, この表の成績から, 次のようなことをみることができる。すなわち, 血管拡張剤のある用量は, 体抵抗血管を拡張 (TPR の低下) せしめても, 体容量血管を必ずしも弛緩 (MCP の低下) せしめないことがある。しかし, noradrenaline あるいは angiotensin-II により, あらかじめ体容量血管

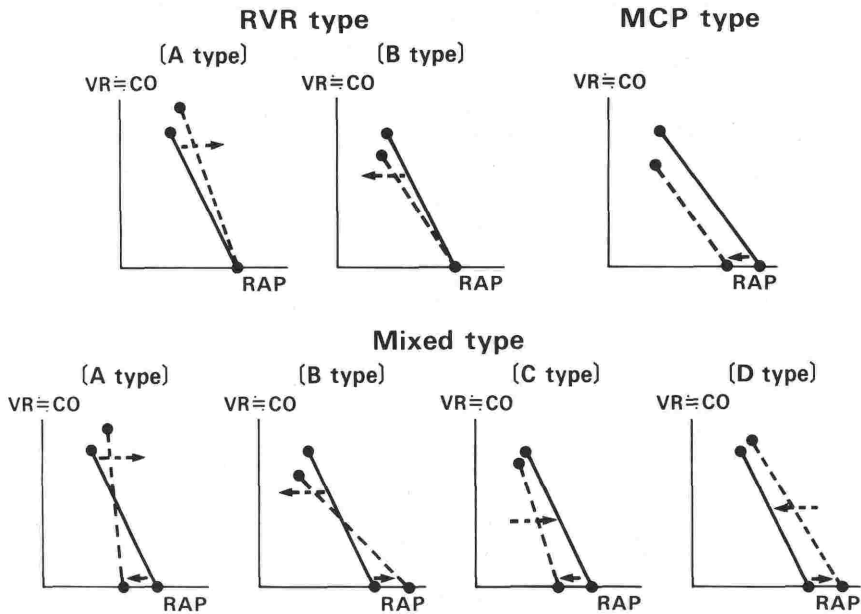


図9 静脈還流曲線の変化パターン(タイプ分類)

RVR タイプのAタイプでの静脈還流量 (VR) は増加, Bタイプでは減少を示す. MCP タイプの VR は減少を示す. Mixed タイプのAタイプにおける VR は増加, Bタイプの VR は減少, Cタイプでの VR は不変~減少, Dタイプでは不変~増加を示す(右室拍出量曲線は不変と仮定)

---→: RVR 減少, ←---: RVR 増加
 →---: MCP 上昇, ←---: MCP 低下

実線: 対照時の静脈還流曲線
 波線: 薬剤投与時の静脈還流曲線

を収縮 (MCP の上昇) せしめた状態下では, 体容量血管を弛緩せしめる. このことは, “正常” 状態と内因性カテコラミンが増加しているような病態 (例えば, うっ血性心不全時) 下において, 血管拡張剤の体容量血管に対する作用は異なる可能性を示唆するものである. 一方, 体容量血管における adrenoceptor mechanism は, ④体低抗血管に比して, 体容量血管における β -受容体の体容量血管弛緩に果たす役割は少ないこと (表3 A-a, 1, 2, A-b 9), ⑥体容量血管には, α_1 受容体 (A-a 4, A-b 7), α_2 受容体 (A-a 5, A-b 8) のいずれも存在し, 体容量血管収縮に作動していることなどが示唆されている.

6. 血管作動薬の静脈還流曲線におよぼす作用

実験的に求めた MCP, 平均右房圧 (RAP), 心拍出量 (CO=静脈還流量 VR とみなす) を用い, 図8に示したごとく, VR-RAP 平面上にプロットした VR-RAP プロットと MCP プロットとを直線で結び, “簡便化” した静脈還流曲線を描き,

各血管作動薬の静脈還流曲線に与える作用を検討した. その結果, 静脈還流曲線の変化パターンから, 図9に示す略図(右室拍出量曲線は不変の条

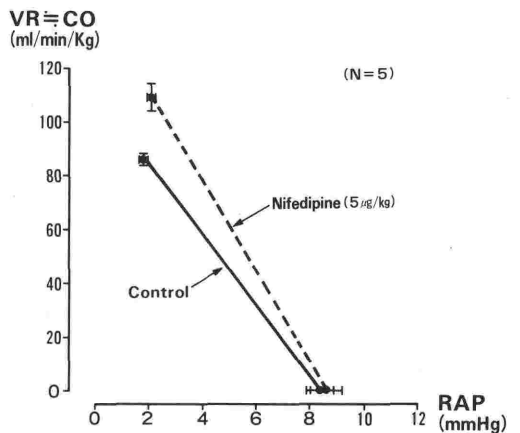


図10 Nifedipine (5 µg/kg, N=5) の静脈還流曲線におよぼす作用(RVR タイプのAタイプ)¹⁸⁾ 値は平均値 ±SE で表示 (以下図11~16まで同様).

表4 血管作動薬の静脈還流曲線におよぼす作用 (パターン分類)

RVR type		MCP type			Mixed type		
A type	B type	MCP type	A type	B type	C type	D type	
Isoproterenol [⊙] (1 μg/kg)	*Propranolol [△] (200 μg/kg)	*Prazosin (150 μg/kg)	Phentolamine [⊙] (25, 50, 100, 200, 400, 800 μg/kg)	Phenylephrine [△] (20 μg/kg)	Phenoxybenzamine (1 mg/kg)	*BHT 920 (5 μg/kg)	
Prazosin (150 μg/kg)		Nitroglycerin (12.5, 25 μg/kg)	*Yohimbine (30 μg/kg)	*Phenylephrine (10 μg/kg)	Phentolamine (12.5 μg/kg)	Noradrenaline [⊙] (C. I.)	
Nifedipine (5 μg/kg)		Isosorbide dinitrate (500 μg/kg)	Diltiazem (300 μg/kg)		Nitroglycerin (12.5, 50, 100, 200 μg/kg)	Angiotensin-II (C. I.)	
Nicardipine (30 μg/kg)		Molsidomine (100, 250 μg/kg)	Trapidil [⊙] (2 mg/kg)		*Nitroglycerin (50 μg/kg)		
Verapamil (200 μg/kg)		NA + Nitroglycerin (25 μg/kg)	Nicorandil (500 μg/kg)		NA + Nitropruside (5 μg/kg)		
Nicorandil (250 μg/kg)		NA + Isosorbide dinitrate (500 μg/kg)	NA + Nicardipine (30 μg/kg)				
NA + Verapamil (200 μg/kg)			NA + Nifedipine (5 μg/kg)				
			NA + Nicorandil (250 μg/kg)				
			NA + Prazosin (150 μg/kg)				
			AG + Prazosin (150 μg/kg)				
			AG + Isoproterenol [⊙] (1 μg/kg)				

*: 全脊髄麻酔下に adrenaline の持続微量注入により, 平均血圧をほぼ一定に保持した条件下での実験。

⊙, △: 知られている薬理作用と実験成績から見て, ⊙: 右室拍出量曲線の改善 (左上方への移行), △: 劣化 (右下方への移行) が推定された薬剤。
Nitroglycerin (3.1, 6.3 μg/kg), *Phenoxybenzamine (1 μg/kg), Nitropruside (5 μg/kg, MCP type の傾向) は, 静脈還流曲線に明らかな影響を与えなかった。

NA: Noradrenaline 持続注入下 (MCP の上昇) に薬剤を重ね投与した場合。

AG: Angiotensin-II 持続注入下 (MCP の上昇) に薬剤を重ね投与した場合。

件下)のごとく、静脈還流曲線の変化を3タイプ (RVR タイプ, MCP タイプ, mixed タイプ) に大別し、各薬剤がいずれの静脈還流曲線の変化をもたらしめるかをタイプ別にして表4に示した。

a) RVR タイプ

このタイプの静脈還流曲線の変化はAタイプとBタイプに細分された(図9上段の左側2図)。Aタイプは横軸上のMCPの値を支点(MCPの値は不変)として、時計軸方向に旋回した静脈還流曲線の変化パターンをいう。すなわち、静脈還流曲線の勾配は急峻化(静脈還流抵抗 RVR の減

少)するタイプを示す。この場合、静脈還流量VR (=心拍出量 CO)は増加を示すが、このVRの増加をMCPとRVRの関係で論ずるならば(右室拍出量曲線が不変であるとした場合)、このVRの増加は静脈還流抵抗(RVR)の減少によるものである。その実例を図10に示した。

一方、BタイプはAタイプと逆方向(反時計軸方向)に旋回を示した静脈還流曲線の変化パターンであり、静脈還流曲線の勾配は低下(RVRの増加)するタイプであり、VRは減少を示す。このタイプを示した薬剤は、全脊髄麻酔下にadrenalineを持続注入した状態のpropranololに認められ、それを図11に示した。

b) MCP タイプ

このタイプは図9右側に示すごとく、静脈還流曲線の勾配は不変(RVR一定)のもとに、MCPの値が低下し、静脈還流曲線が左下方に平行移動する静脈還流曲線の変化パターンをいう。この場合、VRは減少する。今、右室拍出量曲線が不変であるとするならば、このタイプにおけるVRの減少は、MCPの低下(体容量血管の弛緩→体容量血管内への血液 pooling)にもとづく結果である。MCPタイプの代表例を図12に示す。

c) Mixed タイプ

このタイプは、上記RVRタイプとMCPタイプの混在した静脈還流曲線の変化パターンを示した場合をいい、A、B、C、Dの4タイプに細分(図9、下段)した。すなわち、AとCタイプの静脈還流曲線は横軸上を左方へと移行(MCPの低下)しつつ、同時に時計軸方向に旋回し、その勾配は急峻化(RVRの減少)した。この時、対照時の静脈還流曲線とクロスした場合(Aタイプ)、VRは増加を示し、クロスしない場合(Bタイプ)、VRは不変~減少を示した。右室拍出量曲線が不変とするならば、Aタイプの静脈還流曲線の変化パターンにみられるVRの増加は、MCP低下によるVRの減少を上廻るRVR減少によるVRの増加(MCP低下→VR減少<RVR減少→VR増加)がもたらした結果である。一方、CタイプにおけるVRの不変の場合は、MCP低下によるVRの減少とRVR減少によるVRの増加が相殺(MCP低下→VR減少=RVR減少→増加)した結果であり、またこのタイプのVR減少の場合は、MCP低下によるVR減少が

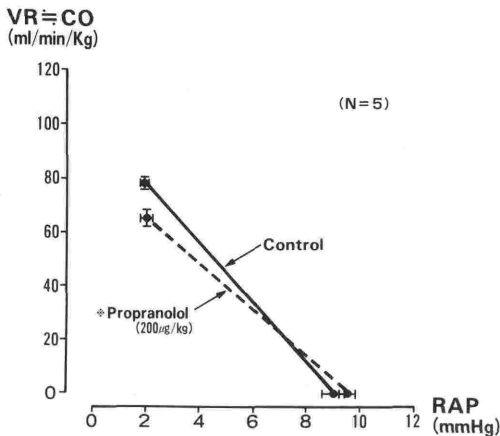


図11 Propranolol (200 µg/kg, N=5) の静脈還流曲線におよぼす作用(RVRタイプのBタイプ)
※: 全脊髄麻酔下に adrenaline を持続注入した条件下での実験成績

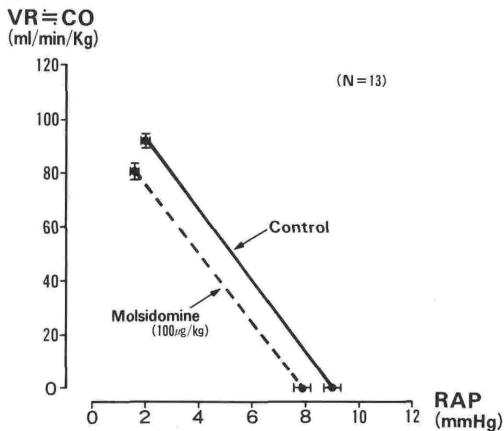


図12 Molsidomine (100 µg/kg, N=13) の静脈還流曲線におよぼす作用(MCPタイプ)

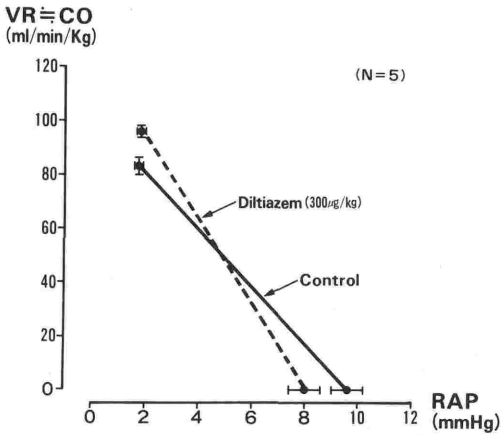


図13 Diltiazem (300 µg/kg, N=5) の静脈還流曲線におよぼす作用(Mixed タイプのAタイプ)¹⁸⁾

RVR 減少による VR の増加を上廻った(MCP 低下→VR 減少>RVR 減少→VR 増加)結果である。

一方, BタイプとDタイプは, それぞれAタイプとCタイプの逆方向の変化を示し, 静脈還流曲線は横軸上を右方へ移行(MCPの上昇)しつつ, 反時計軸方向に旋回し, その勾配は平低下(RVRの増加)するタイプをいう。Bタイプの多くはVRの減少を招き, DタイプのVRは不変~増加を示した。Bタイプでは, MCP上昇→VRの増加<RVR増加→VR減少による結果であり, Dタイプでは, MCP上昇→VRの増加≥RVRの増加→VRの減少による結果である(右室拍出量曲線は不変の条件下)。MixedタイプのA, B, C, Dの各タイプをそれぞれ図13, 14, 15, 16に

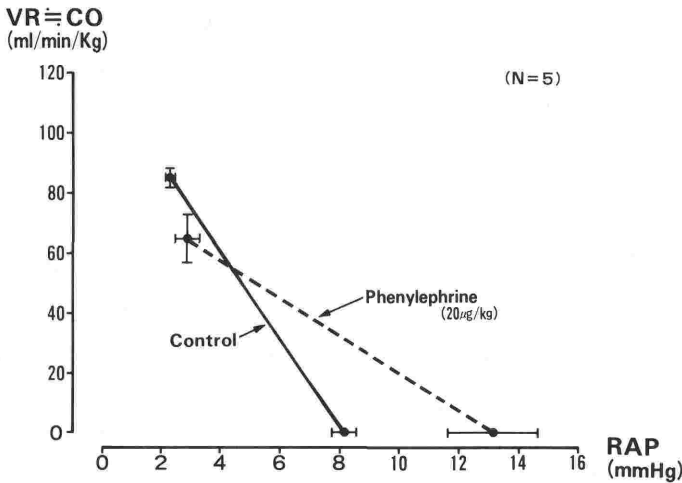


図14 Phenylephrine (20 µg/kg, N=5) の静脈還流曲線におよぼす作用 (Mixed タイプのBタイプ)

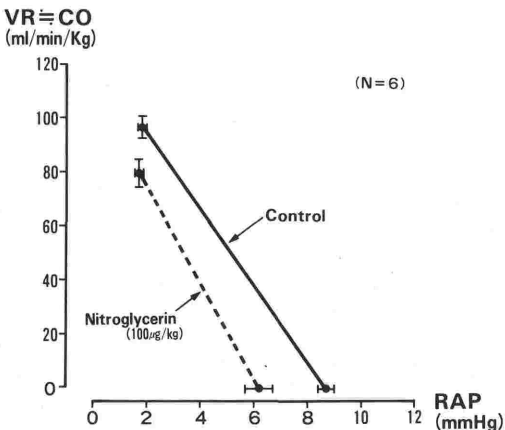


図15 Nitroglycerin (100 µg/kg, N=6) の静脈還流曲線におよぼす作用 (Mixed タイプのCタイプ)¹⁹⁾

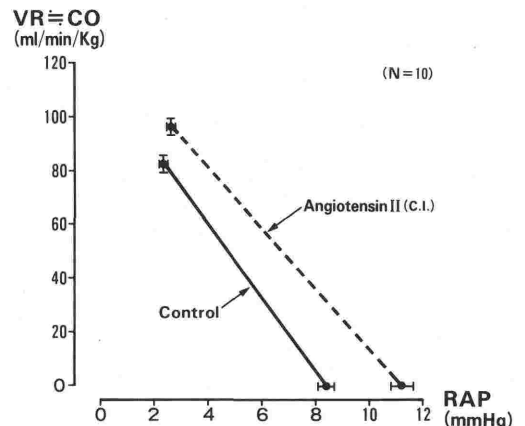


図16 Angiotensin-II の持続点滴静注 (C. I) 時の静脈還流曲線におよぼす作用 (Mixed タイプのDタイプ)

示す。

このような方法を用いての静脈還流量 VR 解析にみられるごとく、体容量血管の弛緩は VR の減少を、またその収縮は VR の増加を必ずしももたらすものでない。本研究では、右室拍出量曲線に対する検討はおこなっていないものの、MCP と RVR の変化からみて、例えば、mixed タイプの A タイプのごとく、体容量血管は弛緩 (MCP の低下) しているにもかかわらず、RVR の減少がそれを上廻り、VR の増加が生ずる場合のあること、あるいは RVR タイプの A タイプに属する薬剤のごとく、体容量血管に明らかな作用を認めないにもかかわらず (MCP 不変)、RVR 減少による VR の増加の生ずる場合のあることが示され、さらに、単独静注の場合には、RVR タイプの A タイプに属した prazosin のごとく、noradrenaline あるいは angiotensine-II により MCP を高めておいた場合 (体容量血管収縮) には、これが、mixed タイプの A タイプに変わるなど、VR の検討には薬剤の MCP と RVR に対する作用の検討は重要であると思われる。

文 献

- 1) 平川千里：静脈還流の分析。最新医学, 23 : 53-61, 1968.
- 2) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, cardiac output and its regulation, second edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 205, 1973.
- 3) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, Cardiac output and its regulation, second edition, W.S. Saunders, Philadelphia, p. 210, 1973.
- 4) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, cardiac output and its regulation, second edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 212, 1973.
- 5) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, cardiac output and its regulation, second edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 223, 1973.
- 6) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, Cardiac output and its regulation, second edition, W. B. Saunders, Philadelphia, p. 243, 1973.
- 7) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, Cardiac output and its regulation, second edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 238, 1973.
- 8) Smith, E. E., Crowell, J. W.: Influence of hypoxia on mean circulatory pressure and cardiac output. Am. J. Physiol., 212:1067-1069, 1967.
- 9) Guyton, A. C., Jones, C. E., Coleman, T. G.: Circulatory physiology, Cardiac output and its regulation, second edition, W.B. Saunders, Philadelphia, p. 257, 1973.
- 10) Shoukas, A. A., Sagawa, K.: Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex. Circ. Res. 33:22-33, 1973.
- 11) Caldini, P., Permutt, S., Waddell, J. A., Rilley, R. L.: Effect of epinephrine on pressure, flow, and volume relationships in the systemic circulation of the dog. Circ. Res. 34:606-623, 1974.
- 12) Green, J. F., Attix, E. S.: Volume-pressure hysteresis in the peripheral venous system of the dogs. Fed. Proc. 33:333, 1974.
- 13) Drees, J. A., Rothe, C. F.: Reflex venoconstriction and capacity vessel pressure-volume relationships in dogs. Circ. Res., 34:360-373, 1974.
- 14) 島津秀昭, 山越憲一, 神谷 瞭, 戸川達男: 循環平衡過程の動的解析とそれに基づいた静脈系コンプライアンスの測定. 医用電子と生体工学, 19 : 216-223, 1981.
- 15) Hirakawa S., Ito H., Kotoo Y., Abe C., Endo T., Takada N., Fuseno H.: The role of alpha and beta adrenergic receptors in constriction and dilation of the systemic capacitance vessels: A study with measurements of the mean circulatory pressure in dogs. Jpn. Circul. J. 48:620-632, 1984.
- 16) 高田信幸, 伊藤裕康, 琴尾泰典, 阿部親司, 遠渡豊寛, 長田紀淳, 平川千里: Phentolamine の容量血管と抵抗血管に対する作用ならびにその機序の検討—全循環充満平均圧と全末梢抵抗からの検討—. 血管, 7 : 182-191, 1984.
- 17) 遠渡豊寛, 伊藤裕康, 琴尾泰典, 阿部親司, 高田信幸, 平川千里: Nitroprusside と prazosin の体容量血管に対する作用—イヌ全循環充満平均圧測定による実験的研究—. 岐阜大医紀, 31 : 504-521, 1983.
- 18) 伊藤裕康, 中原康治, 佐藤盛人, 高田信幸, 平川千里: Ca⁺⁺拮抗剤の体容量血管に対する作用. 日本臨床, 41 : 2709-2720, 1983.
- 19) 小林 博, 伊藤裕康, 琴尾泰典, 阿部親司, 遠渡豊寛, 高田信幸, 平川千里: Nitroglycerin のイヌ体容量血管と体抵抗血管に対する弛緩作用—全循環充満平均圧と全末梢抵抗におよぼす本剤の用量—作用関係からの検討—. 岐阜大医紀, 32 : 357-373, 1984.