

追加発言

## 2. HPV からみた肺循環の諸問題

印南 比呂志\*

印南 最初にお断りいたしますが、私の演題が HPV からみた肺循環の諸問題となっておりますが、10分間でこの諸問題を全部しゃべれませんので、小問題というふうに解釈してください。

図1は片肺挿管の場合ですが、換気されない片肺は hypoxia になり、肺血管が収縮して、血流はこちらの換気のある側にシフトします。HPV (Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction) というものは、生体の動脈血の PO<sub>2</sub> を維持するための一種のホメオスターティックなメカニズムと解釈さ

れています<sup>1)</sup>。

次に、麻酔に関係してどういう要因が HPV をモデファイするのでありましようか。図2は、カプランの教科書にベニモフの書いた論文からとったものです。これらの HPV 抑制要因のうち、私は、主に血中の CO<sub>2</sub> 分圧と HPV に関して、ヒトでの観察をご報告したいと思います。

図3は最近の「ANESTHESIOLOGY」に載ったものですが、スウェーデンのヘーデンシェールナの一派のやった仕事です<sup>2)</sup>。CT スキャンで、awake の状態(上)から、全身麻酔(下)をかけますと、背部にもやもやしたところが見えますが、これは atelectasis であろうと思われます。麻酔をかけると横隔膜が腹側から押され、胸郭の断面積も少し減ってきますし、肺はつぶれやすくなります。

こういうふうに、全麻下では atelectasis が出

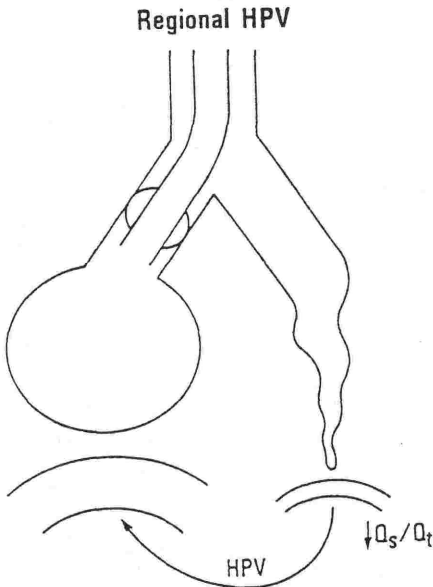


図1 片肺換気の場合の局所の Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction (HPV) を示す。非換気側では Hypoxia のため、HPV が発現し血流は換気側へシフトする。そのため、無気肺を通過する血流量、つまり肺シャント率 ( $Q_s/Q_t$ ) は減少する<sup>1)</sup>。

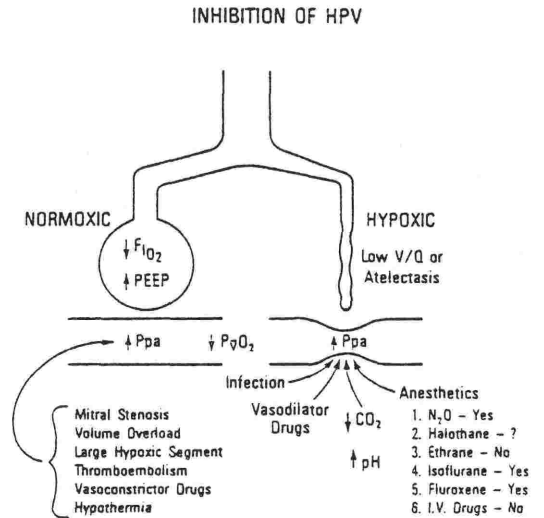


図2 HPV を抑制する諸要因<sup>1)</sup>。Hypocapnia により HPV は減弱される<sup>5)</sup>。

\*帝京大学医学部麻酔学教室助教授

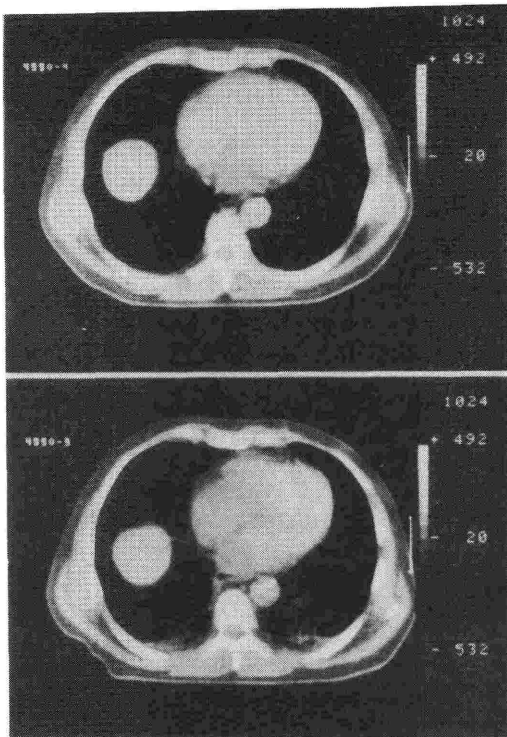


図3 上段は無麻酔時の、下段は全身麻酔時の CT スキャン (胸部) を示す。下段の背側 (dependent regions) に Atelectasis を示すサカ状の像が出現している<sup>2)</sup>。

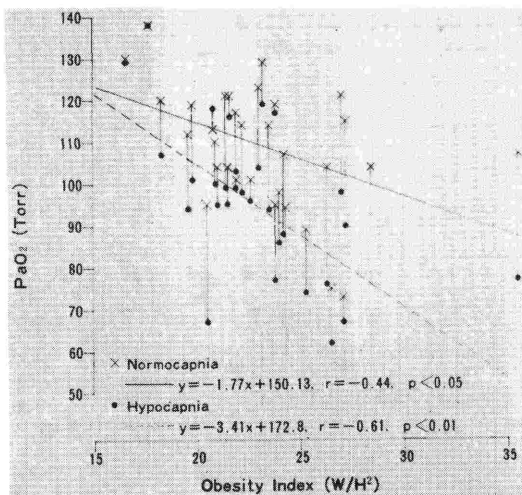


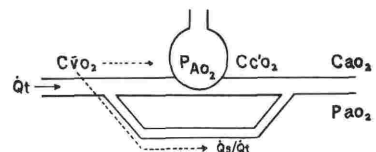
図4 全身麻酔下の手術患者 (胸・腹部以外の手術) で、換気条件は一定にして、 $PaCO_2$  のレベルを変化させたときの  $PaO_2$  の変化。尚、麻酔は G-O-F または G-O-E で、 $F_iO_2$  は 0.25 に維持した。

やすいものですから、従来、過換気にした方がいいのではないかとわれてきました。他方、ベンデキセン一派が全身麻酔のときの動脈血  $PO_2$  の低下を、全体的に miliary atelectasis を起こすからだと強調しました。そこで、atelectasis を避けるために、少なくともラドフォードのノモグラムの 1.5 倍ぐらいの換気量にしようということが提唱されるわけです。

ところが、過換気をしますと動脈血の  $PO_2$  が、逆に、下がるのが一つの問題です。図 4 の × 印は normocapnia 時の値、○印は hypocapnia 時の値です。この場合、換気条件を全然変えないで、吸気中の  $CO_2$  を変えることによって、 $PaCO_2$  を 40 から 25 mmHg へと下げました。hypocapnia のさい  $PaO_2$  は、比較的やせている人は下がりにくいが、太っている人は非常に下がりやすいことがわかります。

hypocapnia にもなう  $PaO_2$  の低下に関して従来はどういうふうの説明されていたでしょうか。図 5 は、プリス・ロバートが 1968 年に発表した論文からとったものですが、彼らは、血中  $CO_2$  の低下により cardiac output が減ることに注目したわけです。

シャントの式と、フィックの式からこの(3)の式が誘導されるわけですが、これ ( $\dot{Q}t$ ) が減りますと、実は、これ ( $Cc'O_2 - CaO_2$ ) が増加するという理論を打ち立てたわけです。  $Cc'O_2 - CaO_2$  は近似的にはこれ ( $PAO_2$ ) とこれ ( $PaO_2$ ) の差です。従って、 $A-aDO_2$  は cardiac output に逆比例するというわけです。  $PaCO_2$  が減ることによって



$$\dot{Q}s/\dot{Q}t = \frac{Cc'O_2 - CaO_2}{Cc'O_2 - CvO_2} \quad \dots\dots(1)$$

$$\dot{V}O_2 = \dot{Q}t(CaO_2 - CvO_2) \quad \dots\dots(2)$$

$$Cc'O_2 - CaO_2 = \dot{Q}s/\dot{Q}t \cdot \frac{\dot{V}O_2}{(1 - \dot{Q}s/\dot{Q}t) \cdot \dot{Q}t} \quad \dots\dots(3)$$

図5 心拍出量と  $Cc'O_2 - CaO_2$  (近似的には、 $A-aDO_2$ ) との関係<sup>3)</sup>。式(3)で  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{Q}s/\dot{Q}t$  が変らなければ、 $A-aDO_2$  は  $\dot{Q}t$  に逆比例した変動を示すことになる。

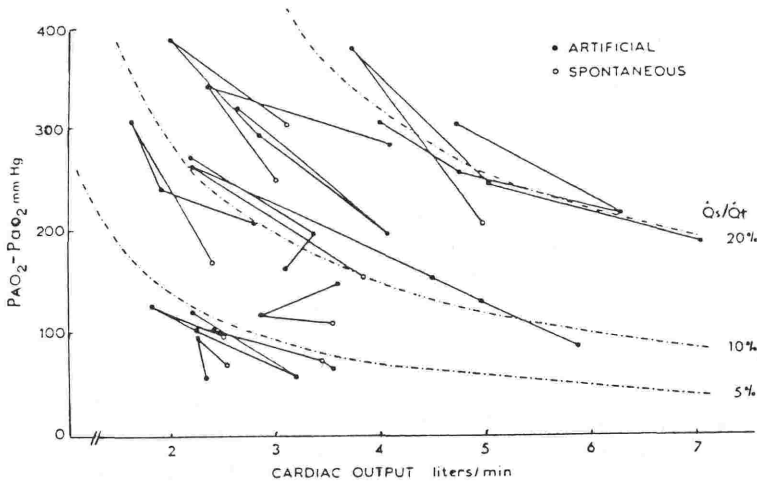


図6 PaCO<sub>2</sub> の変動の際の A-aDO<sub>2</sub> と心拍出量との関係<sup>3)</sup>

cardiac output が減りますと、A-aDO<sub>2</sub> がふえるわけです。

確かに、Qs/Qt、酸素消費量が変らないで、心拍出量が減ると、A-aDO<sub>2</sub> が開く。純酸素を吸わせた人の観察では、図6のようになったわけです。

図7は彼らの発した論文<sup>3)</sup>のデータから私が作った図ですが、純酸素の吸入下で全身麻酔をかけた場合に、吸気中の CO<sub>2</sub> 濃度を変え、normocapnia から hypocapnia にしますと、cardiac

output が減り、A-aDO<sub>2</sub> が開くということです。この場合、FiO<sub>2</sub> が1.0であるということに注目してください。

図8は、1967年に「ANAESTHESIA」という雑誌に彼らが出している論文のデータ<sup>4)</sup>から作成したのですが、この場合には、麻酔薬は笑気、酸素、クラレで、FiO<sub>2</sub> は0.3であります。この場合、A-aDO<sub>2</sub> と Qt とが相関しなくなる。ΔQt、ΔA-aDO<sub>2</sub> というのは、normocapnia から hypocap-

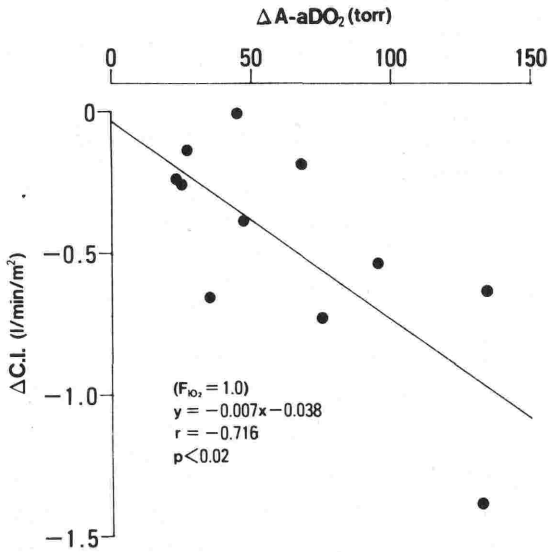


図7 ΔCI と ΔA-aDO<sub>2</sub> との関係。FiO<sub>2</sub> が1.0の場合。Prys-Roberts らのデータ<sup>3)</sup>より著者が作成した。

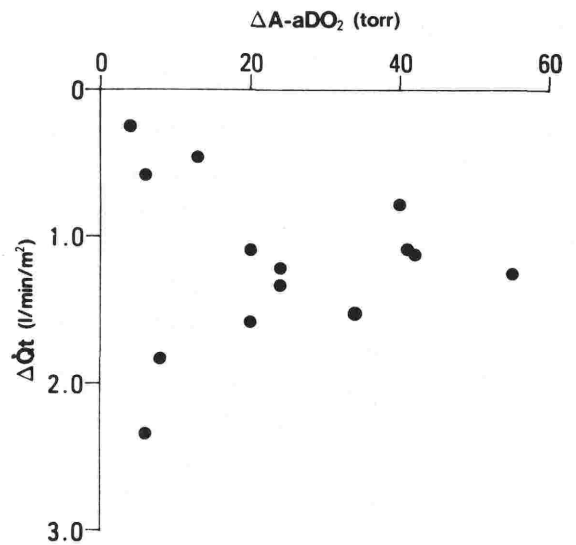


図8 心拍出量と A-aDO<sub>2</sub> との関係。FiO<sub>2</sub> が0.3の場合。Prys-Roberts らのデータ<sup>4)</sup>から著者が作成した。

### METHOD (1)

- I. Subjects.....Neurosurgical patients (N=27)
- II. Anaesthesia
  - Induction : Thiopental, SCC
  - Maintenance : N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-Halothane (1%)
  - N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub>-Enflurane (2%)
  - (F<sub>i</sub>O<sub>2</sub>=0.25)
- III. Catheterization
  - Arterial.....Radial artery
  - Venous.....Pulmonary artery (Swan-Ganz Cath.)
- IV. Ventilation
  - V<sub>T</sub>=10ml/kg, f=12/min.

図9 方法(1)

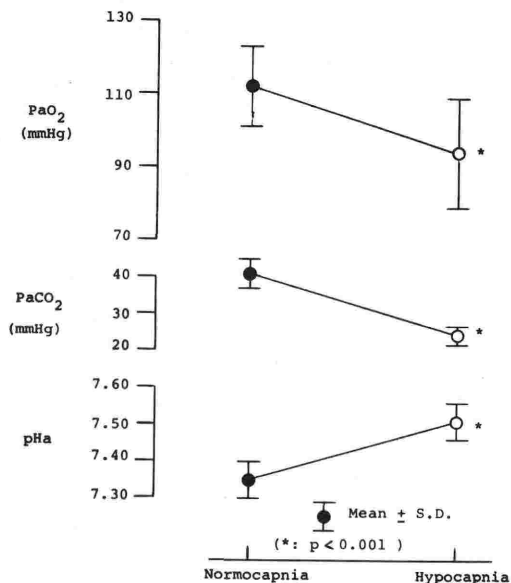
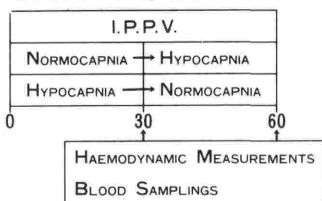


図11 全身麻酔下での Hypocapnia にもなる PaO<sub>2</sub> の低下

### METHOD (2)

#### V CHANGE IN PaCO<sub>2</sub> LEVELS



#### VI. PARAMETERS

1. PRESSURES.....ARTERIAL, CENTRAL VENOUS, PULMONARY ARTERIAL
2. BLOOD.....PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pH, Hb, Ht
3. CARDIAC OUTPUT(THERMODILUTION METHOD)

図10 方法(2)

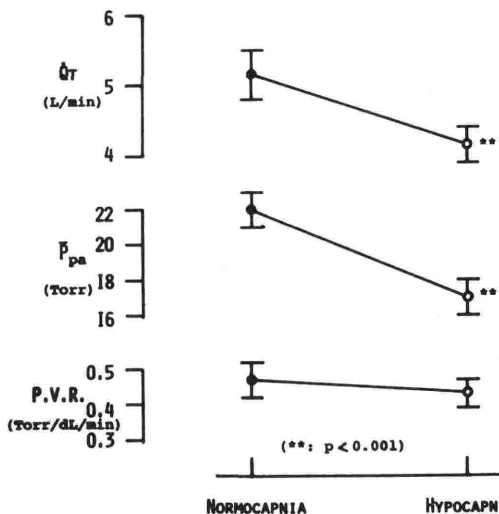


図12 Hypocapnia にもなる循環系パラメーターの変化

nia にしたときの差ですが、これらが相関しません。それで、これはちょっとおかしいということで、私なりの観察をしてみました。

対象は全部ヒトですけれども、スワンガンツカテーターが入ったものが全部で27例、主に脳外科の患者です。麻酔は、thiopental と SCC で導入しまして、維持は笑気と halothane, あるいは enflurane です。術中は普通の麻酔をやったわけですが、手術が終わりましてから、観察期間のときに FiO<sub>2</sub> を 0.25 にしました。それから、

こういう動・静脈カテーターも入れてあります。換気条件は過換気になっています(図9)。

normocapnia は吸気中に CO<sub>2</sub> を加え、hypocapnia は CO<sub>2</sub> 吸入を中断して作成しました。順序は患者によっていろいろ違います。大体 30分位置いて PaCO<sub>2</sub> が安定してから、血圧、血液ガス、cardiac output をはかりました(図10)。

動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧は 40 から大体 25 mmHg に低下しています。なぜ 25 mmHg にしたかという

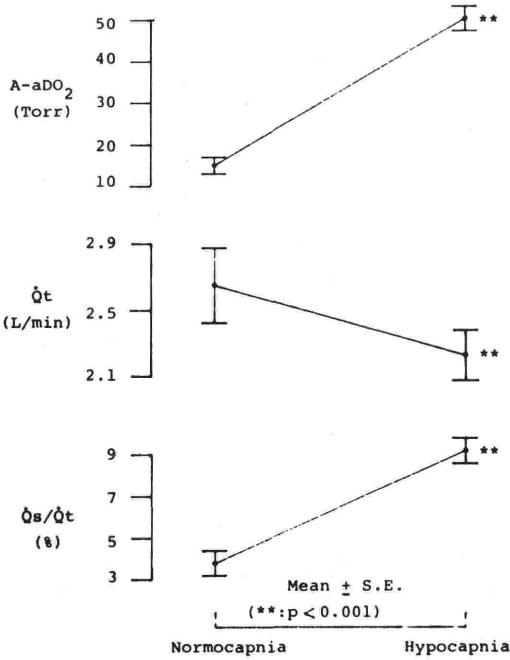


図13 Hypocapnia による A-aDO<sub>2</sub>, Q<sub>t</sub> および Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> の変化

mocapnia から hypocapnia にしますと, cardiac output は下がり, 肺動脈圧も下がります.

ところが, hypocapnia のさい, 図13のように Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> はふえています. プリス・ロバートたちは, この Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> が全然変わらないと言ったのですが, ここでは, hypocapnia にしますとそれがふえたわけです. そこで, 各パラメーター間の相互関係はどうなっているかということを中心に検索しました.

cardiac output と A-aDO<sub>2</sub> とをプロットしたのですが, 我々の場合も, 先程のプリス・ロバートたちの FiO<sub>2</sub> が0.3の場合と同じように, これらが相関しなくなってしまう(図14).

血中の CO<sub>2</sub> 分圧を下げることによる動脈血 PO<sub>2</sub> の低下 (ΔPaO<sub>2</sub>) と Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> の増加 (ΔQ<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>) とは非常によく相関しています(図15).

次に, 私たちの観察でなぜ Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> がふえたかということですが, 換気条件は一定ですから, 起

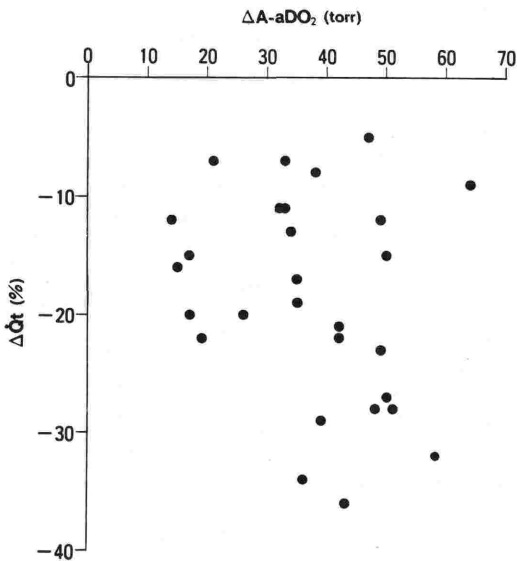


図14 Hypocapnia のさいの A-aDO<sub>2</sub> の変動に対する Q<sub>t</sub> の変動との関係

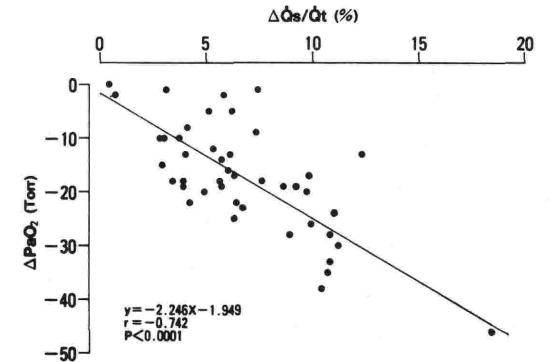


図15 Hypocapnia による PaO<sub>2</sub> の変動 (ΔPaO<sub>2</sub>) に対する Q<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub> の変動 (ΔQ<sub>s</sub>/Q<sub>t</sub>) との関係

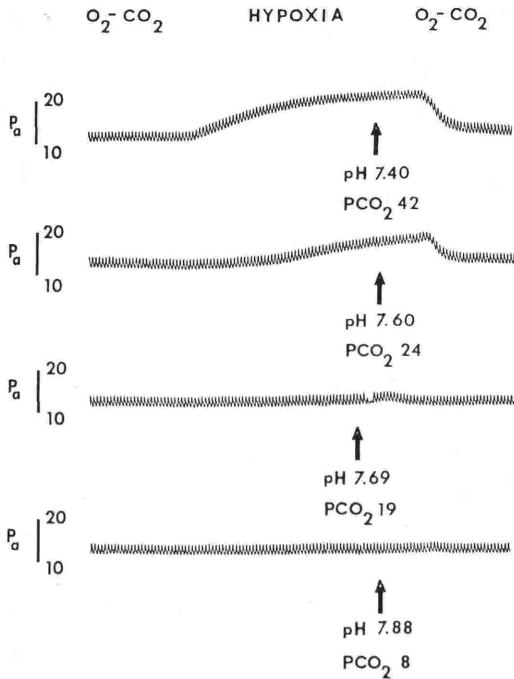
と, 普通, 麻酔がかかっている患者で1回換気量が 10 cc/kg, frequency が12位にすると, PaCO<sub>2</sub> はほぼ25ぐらいになるからです. hypocapnia により PaO<sub>2</sub> は低下しています(図11).

図12は循環系の変化を見たものですが, nor-

## PULMONARY SHUNT

1. ANATOMICAL SHUNT
2. ATELECTASIS
3. DIFFUSION DEFECT
4.  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  MISMATCHING

図16 肺シャント率の増加をもたらす要因



Responses of arterial pressure, Pa, in a single preparation during four periods of hypoxic ventilation using N<sub>2</sub> with four different percentages of CO<sub>2</sub>. Before and after each hypoxic interval 93.5% O<sub>2</sub>-6.5% CO<sub>2</sub> was used for ventilation. The pH and Pco<sub>2</sub> values are those of venous blood sampled at the times indicated by the arrows.

図17 Hypocapnia による HPV の抑制<sup>5)</sup>

こり得る変化は図16の4の  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatching の増強です。

図17は1966年に Lloyd が発表した研究です。hypoxia にしますと, hypoxic vasoconstriction が起こって肺動脈圧が上がるわけです。この場合, CO<sub>2</sub> が 40 mmHg, それから pH が7.4です。ところが, CO<sub>2</sub> を24にしますと, Pa の上がりが非常に少なくなります。つまり, HPV が CO<sub>2</sub> を下げることによって抑制されるということです。

図18は1984年にキャロル・マーシャルが「J. Appl. Physiology」に出した論文ですが, CO<sub>2</sub> の問題と HPV の関係を見ているものです。こちらは FiO<sub>2</sub> が 4%, こちらは 2%の酸素を吸わせたときの摘出肺による実験ですが, ちょうど normocapnia, あるいは [H<sup>+</sup>] が 40 nm のときが一番 HPV が強い事を示しています。

私たちの観察で, どうして hypocapnia にすると PO<sub>2</sub> が下がるのかということですが, 麻酔中に過換気をして血中の CO<sub>2</sub> を下げますと, 恐らくこういう HPV の抑制が起こって, 肺内で血流が  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  比の小さなところにシフトしてしまう。つまり, HPV が抑制され  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatching の増強による Qs/Qt の増加が起こる。そのために

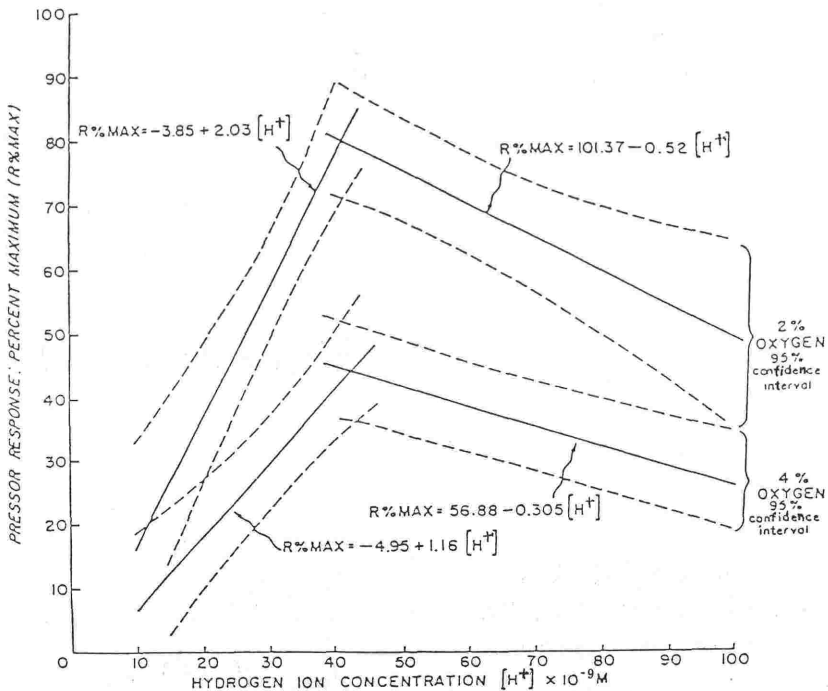


図18 HPV と Hydrogen ion [H<sup>+</sup>] 濃度との関係<sup>6)</sup>

PO<sub>2</sub> が下がることが多いのではないかと考えています。

一番初めの、プリス・ロバートたちが提唱した、cardiac output が下がるから動脈血の PO<sub>2</sub> が下がるということは、確かにそういう要因があるかもしれませんがけれども、あれは純酸素を吸わせていて、しかも HPV が作動しないような場合にしか当てはまらないのではないかと、最近、思っています。あの理論が Nunn の教科書にも載っています。かなり信じられているようですが、ああいう事実はあるかもしれませんが、全部ではないと思っています。

座長 どうもありがとうございました。

HPV に関連いたしまして、先ほどの佐藤先生と印南先生に質問か、コメントはございませんか。

大村(帝京大学) 佐藤先生の実験に対してこんなことを言っでは申しわけないんですが、HPV に対する交感神経の役割というのは、昔、Kazemi という人の、交感神経の関与がかなりあるのではないかと古い論文がありましたけれども、その後何度か否定されているというか、ほとんど大きな役割を果たしてないだろうと言われてます。もし、交感神経が興奮して肺動脈圧がどこかで上がるとしたら、恐らく HPV が起こっている場所と全く関係ない、太い血管で多少収縮が起こっているのではないだろうかということです。

私自身も、実は、交感神経の役割についてきちんと見たいと思ひまして、今から7~8年前、イヌに10%の低酸素を負荷しまして、そのときに交感神経をブロックするために局麻剤で total spinal block をやって比較してみたわけです。そうしますと、total spinal block をやった方は、激しい HPV が起こり、やってない方は抑制されてしまう。交感神経が intact である方が抑制されてしまうわけです。ただ、この2つは比べても全く意味がない部分がありまして、交感神経を抑制しないと、心拍出量が猛烈にふえるわけです。

これでは比べようがないということで、下大静脈にスネアをつけまして、交感神経ブロックをしていない方のイヌに、心拍出量がふえるのを全く防いでしまいました。つまり、total spinal block で hypoxia を負荷した群は心拍出量がほとんど変化しないんですが、スネアを使って、交感神経

intact の群でも心拍出量が全く変化しない形にして比べましたら、HPV の強さは、全く PA も PVR も全く変わらない。

ということで、交感神経が興奮した場合に、一つは心拍出量を上げることによって心拍出量を変えてしまうということ。もう一つは、直接に HPV をどうするかということに関しては、私のデータで見る限りでは、全く交感神経は関与していないという結果が出ています。

ですから、先生の結論と同じなんですが、先生の epidural でやったものは、心拍出量がどっか変化しているんじゃないですか。

佐藤 減ります。先生が intrathecal におやりになった場合も、心拍出量はものすごく減ると思います。結局、心拍出量の増減が、シャント量も全部影響しますので、恐らく実験にはならないだろうというふうに思います。

大村 我々の実験では、心拍出量は変わらなかったんです。

佐藤 低いところで安定するはずですが。私は偶然 intrathecal に2回ほどカテーテルが入りまして、そこへ Lidkine を入れてしまって血圧が下がって、3時間ぐらゐ低血圧が続いたことがありますけれども、infusion しても全然上がりません。

大村 私が今質問したのは、比べるときに、血流を全く同じにしておくことが非常に大事なことだと思うんです。血流を変えてしまうと、HPV が強いとか弱いという比較はできないように思いますので、その辺が疑問を感じた点です。

佐藤 部分還流をすると、そういう論文も出ていますし、きちんとわかると思うんですが、トータルとしてやった場合、どう対処するかというのは非常に大切な問題だと思うんです。トータルボディとしてどういうふうに観察していったらいいかということが、薬を使う上に大切ではないかという気がしたものですから、例えば、神経支配があるとかないということは、ほかの方法でアキラスをとれるはずであります。実際問題として、トータルボディでやった場合、FiO<sub>2</sub> を変えたり、心拍出量が変わった場合にどう対応していったらいいかということも含めてやってみただけの話です。

渡辺(水戸済生会病院) 印南先生のお話の最初で、CT をお示しになって、麻酔中に atelectasis が起こるから過換気すればいいだろうという発想

だと、過換気の影響、つまり  $PCO_2$  が下がった影響なのか、過換気をするための肺の hyperinflation の影響なのか。例えば、hyperinflation をして血中の  $CO_2$  分圧を正常に保っておけば、先生の見解が逆になるのかということをお教えいただきたいんですが。

印南 実は、換気条件、つまり  $V_T$  と  $f$  は全部一定で、ベンチレーターのセッティングとして過換気にしてあります。つまり、血中の  $CO_2$  分圧だけを変えています。そして、mormocapnia のさいは吸気中に炭酸ガスを入れます。といいますのは、normoventilation にして血中の  $CO_2$  分圧を正常に保った場合と、過換気にして血中の  $CO_2$  分圧を正常に保った場合とでは、両者間に胸腔内圧に与える影響などに差が出るものですから、換気条件はすべて一定です。換気条件を一定において血中の  $CO_2$  分圧を低下させてやると、動脈血の  $PO_2$  は下降してきます。しかも、 $PaO_2$  は太っている人ほど、つまりおなかの大きい人ほど hypocapnia で著名に下がります。ところが  $PaCO_2$  を正常化してやると、 $PaO_2$  はかなり上がってきます。

渡辺 先生の最初のお話の、導入の方法がそういう感じがしたものですから、確認させていただきました。

吉川(国立中野病院) 印南先生の実験は非常に興味深く、おもしろいと思いましたが、あれは  $CO_2$  なんのでしょうか、あるいは pH の変化ということは考えられないでしょうか。

印南 私はやはり hydrogen ion だと思います。

これ(図18)は、横に hydrogen ion, 縦に圧の変化を示しています。 $CO_2$  を変えることによって、hydrogen ion を変えているわけです。ちょうど hydrogen ion が 40 nM のとき、pH が 7.4 ですが、そのとき HPV が maximum になるということを示しています。

座長 それでは、次に移らせていただきます。

慶応の増田先生に、肺動脈圧上昇を伴う肺循環障害に及ぼす各種血管作動薬の影響ということでお願いたします。

### 参考文献

- 1) Benumof, J. L.: The pulmonary circulation, pp. 249-285. In Kaplan, J. A. ed.: Thoracic anesthesia. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, and Melbourne, 1983.
- 2) Brismar, B., Hedenstierna, G. et al.: Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation—A proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 62:422, 1985.
- 3) Prys-Roberts, C. et al.: Haemodynamics and alveolar-arterial  $PO_2$  differences at varyin  $PaCO_2$  in anaesthetized man. *J. Appl. Physiol.* 25:80, 1968.
- 4) Prys-Roberts, C. et al.: The influence of circulatory factors on arterial oxygenation during anaesthesia in man. *Anaesthesia* 22:257, 1967.
- 5) Lloyd, T. C.: Influence of blood pH on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 21:358, 1966.
- 6) Marshall, C. et al.: Metabolic and respiratory hydrogen ion effects on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J. Appl. Physiol.* 57:545, 1984.