

## 追加発言

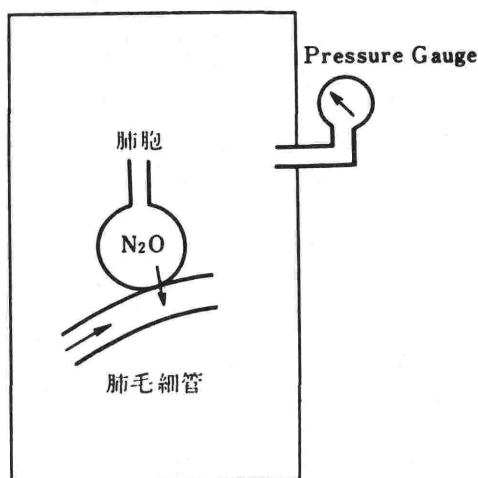
## 3. 肺動脈圧上昇を伴う肺循環障害に及ぼす各種血管作動薬の影響

増田 純一\*

増田 肺微細循環動態を追求する一方法として、体プレチスモグラフ法による肺毛細管血流の測定があります。肺毛細管血流は末梢の毛細管血流と異なり、拍動性を有することが本法により証明されています。

我々は、動物実験用体プレチスモグラフを試作し、肺毛細管血流の拍動性に及ぼす肺循環障害、およびそれに対する血管拡張薬の影響について検討しておりますので、ご紹介いたします。

肺毛細管血流量の測定原理を示した図です（図1）。体プレチスモグラフ内において笑気を一呼吸入させ、笑気が肺胞より肺毛細管血に取り込まれるとボックス内が陰圧になります。



ボディプレチスモグラフ

肺毛細管血流量測定原理

図1

$$\dot{Q}_c (l/min) = \frac{\dot{V}_{N_2O}}{S_{N_2O} \times F_{AN_2O}}$$

$\dot{V}_{N_2O}$  : 笑気吸収量

$S_{N_2O}$  : 笑気の血液/ガス分配係数  
37°C 0.47 l/l

$F_{AN_2O}$  : 肺胞笑気濃度

図2

この陰圧の程度は、笑気の吸収量を意味しますので、笑気の吸収量および笑気の血液ガス分配係数、肺胞笑気濃度より、肺毛細管血流量 ( $\dot{Q}_c$ ) が得られます（図2）。

対象は成犬で、pentobarbital, pancuronium で麻酔挿管した後ボックス内に入れ、ボックス外の ventilator により換気いたします（図3）。 $\dot{Q}_c$  の測定時には、80%笑気及び酸素の混合ガスを吸入させ、安静呼吸位まで呼出させた後、solenoid valve により挿管チューブをボックス内に開放いたします。この状態でボックス内圧とその微分を測定します。同時に呼吸終末笑気濃度を測定いたします。

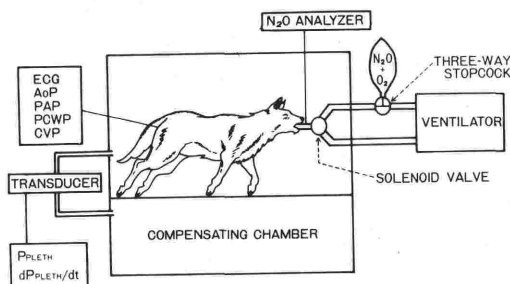


図3

\*慶応義塾大学医学部麻酔学教室講師

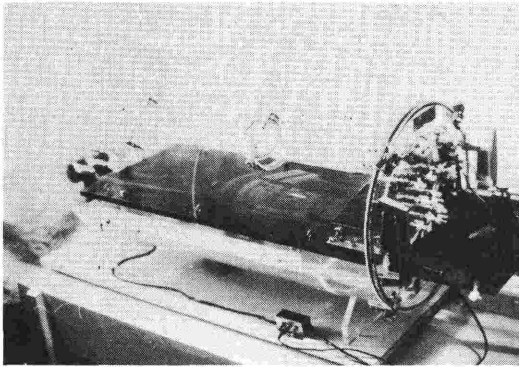


図4

我々の試作しました体プレチスモグラフです(図4)。最初は箱型でしたが、改良を重ねまして、現在は、アクリル樹脂性の円筒型のものを使用しています。

これは、本法で得られた波形の一例です(図5)。右側が笑気吸入時です。ボックス内圧が笑気吸入により変化していることがわかります。ボックス内の陰圧を上向きにとりましたので、ボックス内圧変化は、右上がりの波形になっています。この陰圧は、笑気の uptake の総量を意味するため、flow の変化は内圧変化を微分し、calibration を行って得ました。

また、左の図は空気吸入時のものですが、空気吸入時にも心拍動に一致したボックス内圧変化が得られると同時に、dP pleth/dt も変化しております。

この心原性の変化を消去するために、笑気吸入

時の圧微分と空気吸入時の圧微分を引き算いたします。これによって肺毛細管血流波形( $\dot{Q}_c$ 波)を得ることができます(図6)。

$\dot{Q}_c$  波の拍動性を評価する目的で、肺毛細管血流の最高血流量と平均血流量の比、肺毛細管血流の収縮期における拍出量と1回拍出量との比、および最高血流量と1回拍出量との比の3つを指標といたしました(図7)。

$\dot{Q}_c$  波の拍動性が生ずる機序としては、右室及び肺動脈の血流変化が肺毛細管のレベルまで伝播

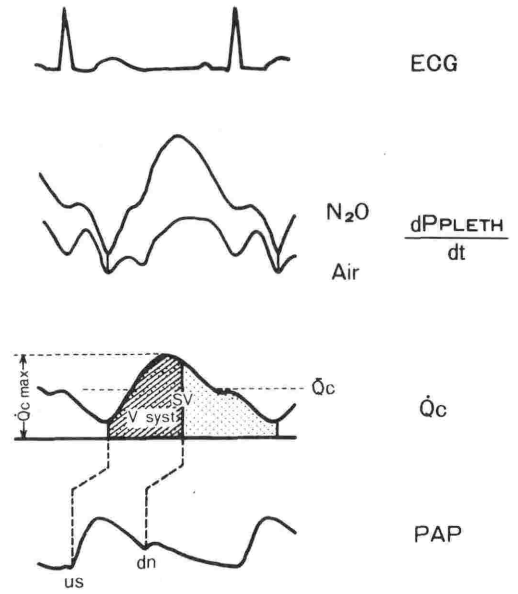


図6

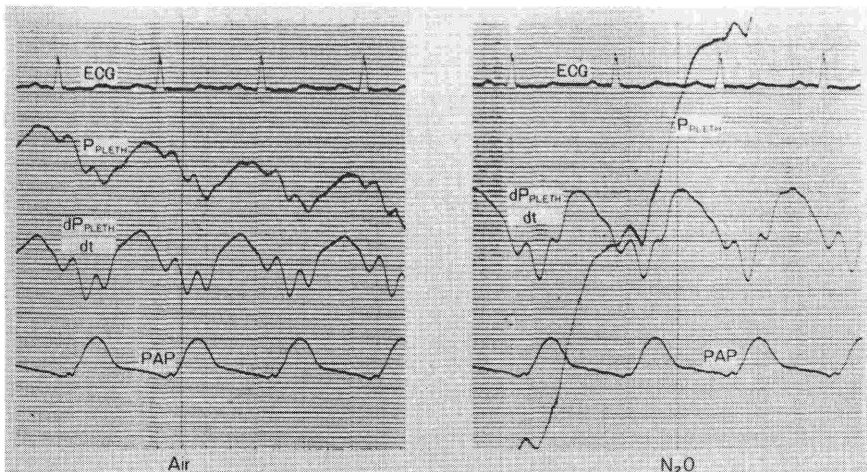
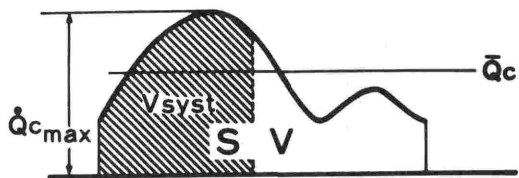


図5



$\dot{Q}_{c\max}$  : 最高血流量  
 $\bar{Q}_c$  : 平均肺血流量  
 $V_{syst}$  : 収縮期における拍出量  
 $SV$  : 一回拍出量

Index

$$\frac{\dot{Q}_{c\max}}{\bar{Q}_c} = \frac{\text{最高血流量}}{\text{平均血流量}}$$

$$\frac{V_{syst}}{SV} = \frac{\text{収縮期における拍出量}}{\text{一回拍出量}}$$

$$\frac{\dot{Q}_{c\max}}{SV} = \frac{\text{最高血流量}}{\text{一回拍出量}}$$

図7

されることが挙げられます。したがって、 $\dot{Q}_c$  波の拍動性は、主として前毛細管の収縮状態を反映し、precapillary が収縮すると拍動性は減少すると考えられます。

これは実験的な血栓性肺塞栓症の一例ですが、肺動脈圧の上昇とともに、 $\dot{Q}_c$  の波形が平低化していることがわかります。これによって、肺循環障害が生じていることが理解されます(図8)。

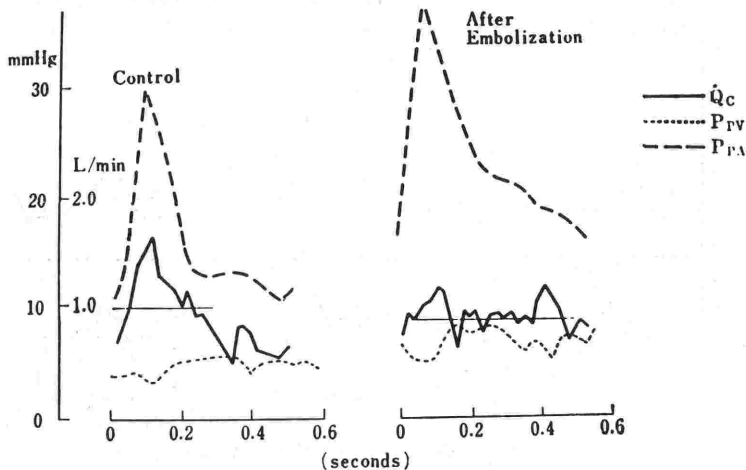


図8

同様な変化が endotoxin 投与によっても生じました。血小板の凝集等により、serotonin を初めとする内因性血管作動性物質が放出され、前毛細管レベルの収縮が起こることにより、このような変化が生じたものと考えられます。

そこで、serotonin を用いて実験的肺高血圧症を作成し、各種血管拡張薬の $\dot{Q}_c$  波に及ぼす影響について検討を加えました。

Serotonin の持続点滴開始15分後に、平均肺動脈圧は上昇し、それとともにシャント率 ( $\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$ ) も増加しています(図9)。また、先ほど申し上げました  $\dot{Q}_c$  波の拍動性の指標はいずれも低下しており、肺循環障害が生じていることがわかりま

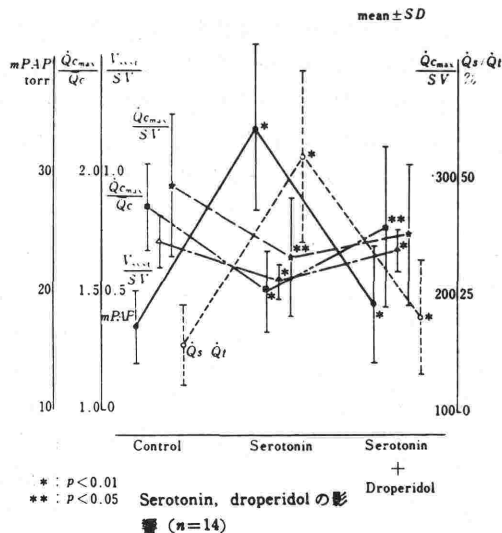


図9

す. serotonin は、肺動脈と肺静脈の両者を収縮させることが知られていますけれども、その作用は肺動脈側に強く、serotonin の precapillary vasoconstriction により、肺動脈圧の上昇を伴った肺循環障害を起し、 $\dot{Q}_c$  波の拍動性の低下と  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  の増加を生じたと考えられます。

次に, droperidol を追加投与すると、平均肺動脈圧の低下とともに  $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  は減少し、拍動性の指標は回復しています. serotonin で生じた肺循環障害が, droperidol で拮抗されているわけですが, droperidol は肺血管に対して  $\alpha$  遮断作用があるという報告もあり, serotonin による precapillary vasoconstriction に拮抗したものと考えられます。

これは、肺動脈圧と肺毛細管血流波の変化の一例です (図10). serotonin 投与により control と比べて著明な肺動脈圧の上昇を見ており、それとともに  $\dot{Q}_c$  の波形が平低化しています. serotonin を infusion したまま droperidol を加えますと、肺動脈圧が低下し、 $\dot{Q}_c$  波の拍動性も回復しています。

そこで、 $\alpha$  遮断薬である phenoxybenzamine を使用してみました (図11). serotonin 持続点滴15分後には、droperidol のときと同様に肺循環障害が見られます. serotonin infusion 中 phenoxybenzamine を追加投与いたしますと、肺動脈圧の低下、 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  の減少、及び  $\dot{Q}_c$  波の拍動性の増加が見られております。  $\alpha$  遮断薬である pheno-

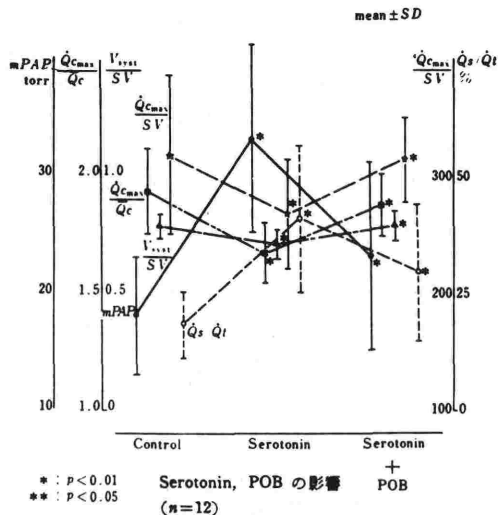
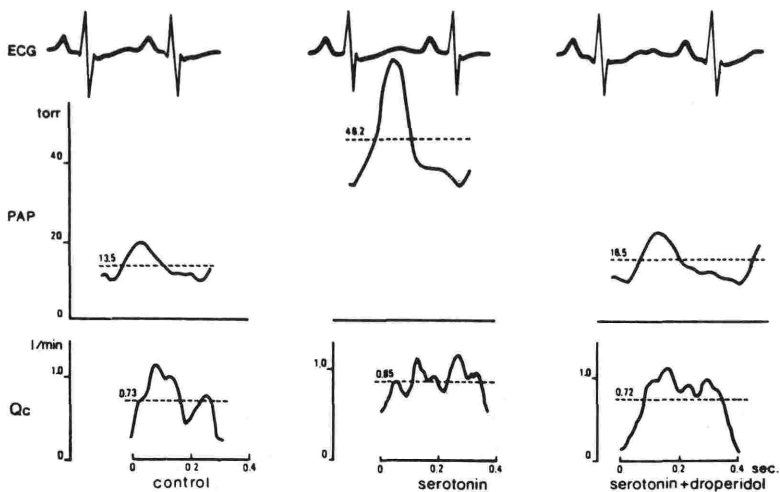


図11

ibenzamine は、droperidol と同様に serotonin による肺循環障害を改善するということが示されたわけです。

次に、血管拡張薬である SNP (ニトロプルシド) を使用してみました (図12). ニトロプルシドを使用することにより、肺動脈圧の低下と拍動性の指標の回復が見られておりますが、 $\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$  に関してはむしろ上昇傾向が見られ、phenoxybenzamine, あるいは droperidol と違った結果が得られております。

次に NTG (ニトログリセリン) を使用してみ



Serotonin, droperidol の肺毛細管血流波に及ぼす影響

図10

肺循環に及ぼす各種薬剤の影響

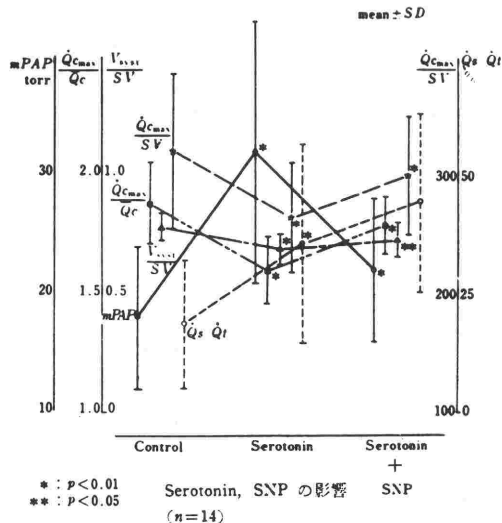


図12

	平均肺動脈圧	$\dot{Q}_c$ 拍動性	$\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$
Serotonin	↑	↓	↑
+ Droperidol	↓	↑	↓
+ POB	↓	↑	↓
+ SNP	↓	↑	著変なし
+ NTG	↓	著変なし	著変なし

図14

脈圧の上昇とシャント率の増加および  $\dot{Q}_c$  波の拍動性の減少がみられ、肺循環障害が起きていることが示されています。

次いで、droperidol, phenoxybenzamine, SNP, NTG を追加投与すると、ともに肺動脈圧は減少するわけですが、droperidol と phenoxybenzamine は serotonin の作用すべてに拮抗したのに対し、ほかの2つの薬では違った結果が得られています。

当初は、 $\dot{Q}_c$  の拍動性の増加が肺胞内の gas mixing をよくするために、 $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  の減少が見られるのではないかと期待したのですが、SNP に関しては、拍動性が回復しているにもかかわらず、 $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  は著変なく、むしろ増加傾向が見られました。これは、先ほどから話に出ています HPV が SNP により抑制され、 $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  が回復しない、あるいは増悪したということが言えるのだろうと考えられます。NTG は、serotonin による肺循環障害を何ら改善いたしませんでした。

また、 $\dot{Q}_c$  波の拍動性に対する効果の違いより、SNP と NTG は、体血管と同様に肺血管でもその作用部位が違うのではないかと、つまり、 $\dot{Q}_c$  の拍動性が、precapillary の血管の収縮状態に規定されるとすれば、SNP は precapillary の constriction を解除するけれども、NTG に関してはその作用が弱いということも類推できるのではないかと考えられます。

以上、肺循環障害時の薬物動態を知る方法の一つとして、体プレチスモグラフ法による肺毛細管血流量の測定の有用性を紹介いたしました。

座長 どうもありがとうございました。

続いて、慶応大学外科、小林紘一先生に、急性呼吸不全における肺血行動態と肺微小血管の形態学的観察についてお願いいたします。

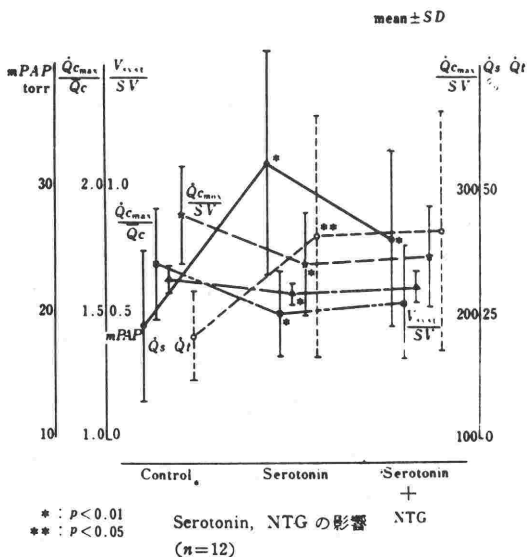


図13

ました (図13)。ニトログリセリンの追加点滴では、平均肺動脈圧は同じように低下しておりますけれども、拍動性の指標は3つとも回復せず、 $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  にも変化が見られませんでした。ニトログリセリンは、serotonin による precapillary vasoconstriction に対し拮抗しないか、あるいはその程度は弱く、肺毛細管血流波の拍動性の回復は見られないものと考えられます。

これは、今まで述べた結果をまとめてみたものです (図14)。serotonin の投与により、平均肺動