

原 著

ニトログリセリンの静脈コンプライアンス,
血液分布に及ぼす影響について

橋本 悟* 夏山 卓* 重見 研司*
 智原 栄一* 木下 隆* 田中 義文*
 宮崎 正夫* 森本 武利**

要 旨

ハロセン麻酔下の脾摘雑種成犬に対してニトログリセリン (以下 GTN) の静脈内投与を行いその心血管系への影響とくに静脈コンプライアンスおよび血液分布に及ぼす影響について調べた。GTN 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続投与により平均動脈圧, 心拍出量, 中心静脈圧および中心循環血流量の有意な減少を認め, 総循環血流量は若干増加した。一方, 乳酸リンゲル液負荷による総循環血流量と中心静脈圧変化から算出した静脈コンプライアンスは GTN 投与で低下傾向を示した。以上より GTN 投与により 1) 血液分布は体循環末梢にシフトすること, 2) 血液の静脈内貯留がおこるがそれは静脈コンプライアンスの増大ではなく unstressed blood volume の増加であることが示唆された。

はじめに

ニトログリセリン (glyceryl trinitrate, 以下 GTN) をはじめとする有機硝酸, 亜硝酸化合物は古くより狭心症発作時の特効薬として使用されてきた。そして近年, AC バイパス手術や経皮的冠動脈形成術が一般的に行われるようになっても, なおその臨床における重要性は失われていない。特に静注用 GTN が市販されるようになって以

来, その使用頻度は一段と高まり, 適応範囲も広がっている¹⁻⁴⁾。

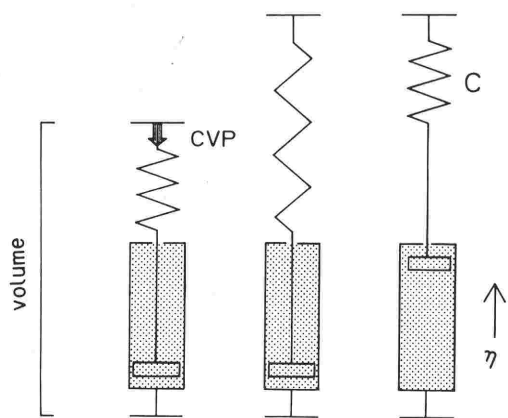
GTN の薬理作用の本態は血管平滑筋の弛緩作用であり, 特に冠動脈の拡張と静脈系の拡張が顕著であるとされている¹⁾。このうち冠動脈の拡張に関しては比較的多くの報告がある¹⁻⁵⁾。それに比し, 静脈系の拡張については一般に venous pooling (血液静脈内貯留) がおこるとの記述を散見するが^{1,2)}, その詳細についてはなお不明の点が多い。そこで我々はこれまで報告してきた手法⁶⁻⁹⁾を用い, ニトログリセリン投与下における静脈系のコンプライアンスの変化と循環血流量の変化について解析し検討を加えた。

方 法

実験の1週間前にペントバルビタール麻酔下に脾臓摘出を行なった雑種成犬12頭を対象とした。ペントバルビタール 30 mg/kg を経静脈的に投与し気管内挿管した後1.2-1.8%ハロセンと空気にて人工呼吸器下に調節呼吸を行い, 動脈血中二酸化炭素濃度を 40 mmHg 前後にまた平均動脈血圧を 120 mmHg 程度に保った。左大腿動脈より外径サイズ 8 Fr のカテーテルを腹部大動脈まで挿入して, 動脈血圧を測定し, また左大腿静脈より同様のカテーテルを横隔膜直下まで挿入し下大静脈圧の測定を行った。右大腿動脈および右大腿静脈にも同様のカニューレーションを行い体外循環回路に接続し動脈側より脱血し静脈側より送血を行った。手術操作後脱水を補うべく 10 ml/kg の乳

*京都府立医科大学麻酔学教室

**京都府立医科大学生理学教室



$$\frac{dP_v}{dt} = \frac{1}{C_v} \cdot \frac{dV_v}{dt} - \frac{1}{C_v \cdot \eta_v} (P_v - P_{v0})$$

図2 マックスウェル粘弾性モデル弾性要素は $1/C_v$ で, 粘性要素は $1/C_v \cdot \eta_v$ で表される。

ツシュポットで構成された図2のようなモデルに置き換えてみる事ができる⁶⁾。このモデルの特性を記述したマックスウェルの微分方程式に, 実験によって得られた連続測定値を最小自乗法にてフィッティングさせて解析を試みた。すなわち

$$\frac{dP_v}{dt} = \frac{1}{C_v} \cdot \frac{dV_v}{dt} - \frac{(P_v - P_{v0})}{C_v \cdot \eta_v}$$

ただしここで

dP_v : 静脈圧変化

C_v : 脈管コンプライアンスもしくは体血管コンプライアンス, 弾性係数の逆数^{6, 8, 9, 11)}。

V_v : 総循環血液量

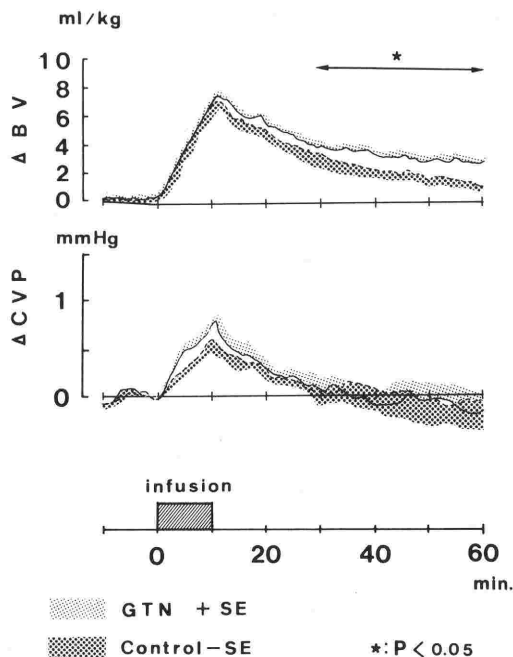


図3 輸液負荷時の循環血液量と中心静脈圧変化

η_v : Guyton らののべる stress relaxation, delayed compliance を定量的に表しうる指標^{8, 12)}。

P_{v0} : 輸液前の静脈圧初期値。

ここで P_v, V_v は輸液実験でえられた測定値であり, C_v, η_v を求めた。静脈系のコンプライアンスは動脈系の20-60倍といわれており¹³⁾, 動脈系のコンプライアンスはほぼ無視しうる。

各測定値の検定は Student T-test および paired T test を用いて行い, $p < 0.05$ にて有意と判定した。

表 1

	before GTN infusion	during GTN infusion
BV (ml/kg)	76.8±0.2	77.5±0.2*
CBV (ml/kg)	26.1±0.5	22.5±0.3*
MAP (mmHg)	125.1±2.4	115.7±2.3**
CVP (mmHg)	3.9±0.1	3.4±0.1*
HR (l/min)	156.7±3.5	167.5±3.2*
CO (ml/min/kg)	111.8±3.1	96.7±1.5*
TPR (mmHg. min. kg/ml)	1.1±0.1	1.1±0.1
COP (mmHg)	17.2±1.0	17.4±0.9
Cvas (ml/mmHg/kg)	6.5±1.5	5.4±1.4
η_v (mmHg. min. kg/ml)	7.8±3.5	5.9±4.2
	means±SE	** : p<0.01 * : p<0.05

結 果

表1にGTN投与前後の各パラメータの変化を示す。GTNの経静脈的投与により総循環血液量は若干の上昇傾向を示した。一方、心拍出量、平均動脈血圧及び中心静脈圧は程度の差はあれ全例で低下し、また中心循環血液量も有意に減少した。また心拍数は有意に増加、末梢血管抵抗、血液膠質浸透圧は不変であった。乳酸リンゲル液負荷によって得た総循環血液量と中心静脈圧変化を図3に示す。輸液終了直後ではコントロール群、GTN群間に差を認めないが、輸液終了から40-60分にかけてGTN群で血管内に有意に水分が貯留していることがわかる。輸液中の中心静脈圧の増加傾向は両者間に有意の差を認めなかったがGTN群でやや大きく変化した。また体コンプライアンス C_v 、遅延コンプライアンス η_v の値は有意差を認めなかったが、 C_v は全例で減少傾向を示し、増加するものはなかった。

考 察

GTNの投与による血管拡張は一般に認められているが、その本態はなお明確でない¹⁾。GTNの作用はcGMP等を介した血管平滑筋弛緩であるとされ、また循環生理の面からみれば静脈系の拡張が動脈系の拡張よりも大きいとされている¹⁾。ところが容量血管の拡張とかvenous poolingと呼ばれる現象そのものをみた報告は少なく、わずかにMason¹⁴⁾らの報告をみるのみである。彼らはGTN舌下投与でヒト前腕のvenous toneが下がると報告しており、以後出された諸報告はこの論文を引用して静脈拡張を説明したものがほとんどである。一方興味あることにMasonらは同じ報告の中でamyl nitriteの吸入ではむしろvenous toneはあがるとのべている。今回の我々の実験では中心循環血液量が減少するなどGTN投与により体循環、特に静脈系に血液のシフトが起こったことはまちがいないといえる。しかし静脈系の拡張の結果、脈管コンプライアンスは大きくなるであろうとの予想に反し、コンプライアンスは有意な変化を示さずむしろ低下傾向を示した。また輸液に対する中心静脈圧の変化もGTN投与群でやや大きく、脈管コンプライアンスの低下を反映した。

中心静脈圧の低下とコンプライアンスの低下傾向については、中心循環血液量の低下にも示されるように、末梢への血液の再分布を反映するためと考えられた。また血液量の増加と同時に認められたコンプライアンスの低下は、いわゆるunstressed blood volumeの増加を示唆するものと考えられた。今回の我々の実験では、中心静脈圧の絶対値でなく循環血液量の変化に伴う中心静脈圧の変化値からコンプライアンスを算出しているが、その結果は中心循環充満圧(MCFP)からえられたコンプライアンス値とよく相関している^{8,9)}。しかしながらMCFPの絶対値がわからないため今回の実験データからはMCFPとコンプライアンスから導かれるいわゆるstressed blood volume、およびunstressed blood volumeは求められない。イヌを用いた今回の系で循環遮断を行うことは他の外乱要素が大きく、MCFPを求めてニトログリセリンの薬理作用を判定するには難がある。この点については今後の研究が待たれる。

ま と め

ハロセン麻酔下の雑種成犬に対して静注用ニトログリセリン投与を行い、その結果血液の静脈内貯留と脈管系のコンプライアンスの低下傾向が認められた。その理由として循環血液の再分布が示唆された。

参 考 文 献

- 1) Sorkin, E. M., Brogden, R. N., Romankiewicz, J. A.: Intravenous glyceryl trinitrate (Nitroglycerin)—A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 27: 45-80, 1984.
- 2) Flaherty, J. T., Reid, P. R., Kelly, D. T.: Intravenous nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 51:132-139, 1975.
- 3) Packer, M., Halperin, J. L., Brooks, K. M.: Nitroglycerin therapy in the management of pulmonary hypertensive disorders. *Am. J. Med.* 70:67-75, 1984.
- 4) Williams, D. O., Amsterdam, E. A., Mason, D. T.: Hemodynamic effects of nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation* 51:421-427, 1975.
- 5) 今井昭一: 冠循環、心機能に対するニトログリセリンの作用。循環制御 2: 267-273, 1981.
- 6) Isogai, Y., Nose, H., Miki, K., Morimoto, T.: Dynamics of fluid movement between in-

- travascular and interstitial spaces. *J. Theor. Biol.* 100:305-317, 1983.
- 7) Tanaka, Y., Morimoto, T., Miki, K., Nose, H., Miyazaki, M.: On-line control of circulating blood volume. *Jap. J. Pysiol.* 31:427-431, 1981.
 - 8) 森本武利, 田中義文: 静脈コンプライアンス. 循環制御 8: 193-200, 1981.
 - 9) 森本武利: 体循環のコンプライアンスと血液量. 脈管学 26: 305-309, 1986.
 - 10) Landis, E. M., Pappenheimer, J. R.: Exchange of substances through the capillary walls. *Handbook of Physiology. Vol. II, American Pysiological society:* 961-1034, 1969.
 - 11) Nose, H., Yamada, S., Morimoto, T.: Transvascular fluid shift and thoracic duct lymph: analysis of lymph formation in the rat. *Jap. J. Physiol.* 34:713-729, 1984.
 - 12) Prather, C. I., Taylor, A. E., Guyton, A. C.: Effect of blood volume, mean circulatory pressure, and stress relaxation on cardiac output. *Am. J. Physiol.* 216:467-472, 1969.
 - 13) Yamamoto, J., Torippodo, N. C., Ishise, S., Frohlich, E. D.: Total vascular pressure-volume relationship in the conscious rat. *Am. J. Physiol.* 238:H823-H828, 1980.
 - 14) Mason, D. T. and Braunwald, E.: The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 32:755-767, 1965.

THE EFFECTS OF NITROGLYCERIN ON VENOUS COMPLIANCE AND BLOOD VOLUME DISTRIBUTION IN DOGS

S. Hashimoto MD, T. Natsuyama MD, K. Shigemi MD,
E. Chihara MD, T. Kinoshita MD, Y. Tanaka MD,
M. Miyazaki MD and T. Morimoto MD

Department of Anesthesiology and Physiology, Kyoto Prefectural

University of Medicine, Kamikyo-ku Kyoto 602, Japan

12 Splenectomized dogs were used for the study. Arterial and central venous pressure were monitored continuously. Cardiac output and central circulating blood volume were measured by dye dilution method. Total blood volume was continuously measured with ^{51}Cr -labeled red blood cells injection using extracorporeal shunt. Each variable was monitored during and after the infusion of 10 ml/kg of lactated Ringer's solution, with and without GTN. Venous compliance was obtained from the change of blood volume and central venous pressure during the infusion.

Result: The administration of GTN does not alter the total blood volume and cardiac output. While central venous pressure and central

circulating blood volume decreased significantly. The change of blood volume during the infusion showed that more amount of fluid remained in vascular system in GTN group. And the venous compliance decreased slightly.

Discussion: It is likely to say that the venous pooling after GTN administration is caused by the increase of venous compliance. However, in our present study, venous compliance which obtained from the infusion experiment did not increase, but slightly decreased. These data suggested that the administration of GTN increased the peripheral unstressed blood volume space which does not contribute to transvascular fluid shift nor venous compliance.

Key words: nitroglycerin, venous compliance, blood volume