

循環動態の特徴

今井孝祐*

はじめに

重篤な感染症の際、発熱、悪寒戦慄、過呼吸、意識低下と同時に、或は引き続いて急激な血圧の低下をきたしショックに陥ることが時に経験される。多くの症例は明かな感染巣が認められ細菌性ショックの診断に迷うことは少ないが、明かな感染巣が証明できずに血圧低下、ショック症状が突然に発症することも稀ではない。この様な細菌性ショックの循環動態を詳細に検討してみると、低血圧にも拘らず心拍出量は高く、末梢血管抵抗の減弱が顕著である hyperdynamic shock (state) と称される特異な循環動態を呈することが多く、心拍出量が減少することがショックの主たる原因である出血性ショック、心原性ショック等の他のタイプのショックと著しくその病態を異にする。本論文は、この様な特徴をもつ細菌性ショックに関して代表的症例を呈示してその病態を明示すること、hyperdynamic state では心機能は亢進しているのか抑制されているのか、hyperdynamic state は維持すべきか否か、どの様な機序で起こるのか、治療はどの様に行うか、等を概説することを目的とする。

1. 細菌性ショックの循環動態の特徴

細菌性ショックにあつては、動脈血圧はショックレベルにあつても心拍出量は高い hyperdynamic state が特徴であることを述べたが、実際の臨床例においてその実態を示す(表1)。症例は71歳男性、10年前に右肺に結核に起因する鶏卵大の空洞を形成、結核菌の排泄は消失したが細菌感染を繰り返し空洞洗浄等を行っていた。最近、

血痰、炎症症状増悪したため気管支動脈 embolization の後外科的な空洞の洗浄排膿を受け、術直後より循環動態不安定のためと ICU 入室してきた。血圧はカテコールアミンの投与下で 80 mmHg 以下、頻脈であり、左右心室充満圧は 10 mmHg 前後と正常値、心係数 10 L 前後と著大な高値を示し、末梢血管抵抗の減弱が低血圧の主たる原因であることが明かである(表1)。間欠的に Swan-Ganz カテーテルを挿入して循環呼吸の至適レベルへの維持を行いながら原因療法に努めたが *Pseudomonas aeruginosa* を主とした感染症が軽快せず、ICU 25病日にて失った。この間循環動態は一貫して不安定でありドパミン、ノエルエピネフリンの投与を必要としたが、常に高心拍出、低末梢血管抵抗を示した(表1)。

この様な高心拍出、低末梢血管抵抗は細菌性ショック症例に共通したものであり、図1に群馬大学集中治療部における敗血症12症例よりえられた290スポットの循環動態データの解析結果を示す。心係数は敗血症では基本的に高く、この心係数の増減と左心室充満圧は相関がなく、敗血症における心室コンプライアンスの変動を強く示唆するものであった(図1)。心拍出量低下は細菌性ショックの一義の原因ではなく、心拍出量が低下するために臓器機能が障害されショックが進展するのではないことを示唆している。

2. 細菌性ショックにおける心機能

心拍出量が低下し、そのために灌流圧が低下し臓器血流が悪化しアシドーシスが進行し心機能抑制が増悪し心拍出量の低下が進行する悪循環を形成するのが心原性ショックや出血性ショックの病態であるが、細菌性ショックでは高心拍出量、hyperdynamic state が特徴であり、少なくとも、

*群馬大学医学部救急部

表1 The serial hemodynamic characteristics of a patient in septic shock

ICU DAYS	1	2	3-6	7	8-20	21	22-25
HR	148	130	120-150	139	90-150	145	gradual
AP	78/38	128/62	100-140/50-80	121/56	80-150/50-80	100/60	decline
PAP	32/16	26/13		33/9		52/20	
PCWP	10	7		12		15	expired
RVEDP	7	4		4		18	at
CI	9.8	6.5		7		8.7	25th
SVI	66	50		54		60	ICU
SVRI	393	1102		820		683	Days
PVRI	91	132		43		143	
DOA	18	18	3	3	3-10	3	
DOB	4	0			0-10		
NE	0.2	0.3	0.1-0.6	0.6	0-0.5	1.5	

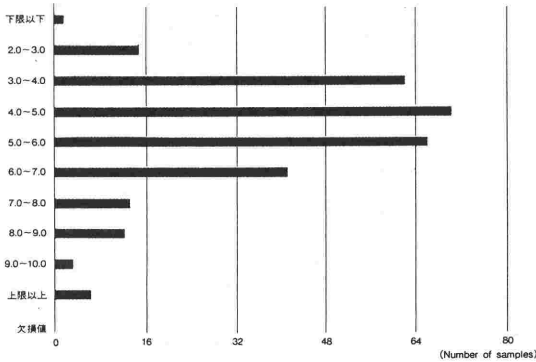
Abbreviation; HR: Heart Rate (beat/min), AP: Arterial Pressure (mmHg systolic/diastolic), PAP: Pulmonary Arterial Pressure (mmHg, systolic/diastolic), PCWP: Pulmonary Capillary Wedge Pressure (mmHg), RVEDP: Right Ventricular End-Diastolic Pressure (mmHg), CI: Cardiac Index (L/min/body surface area), SVI: Stroke Volume Index (ml/BSA), SVRI: Systemic Vascular Resistance Index (dyne*sec*cm⁻⁵*BSA), PVRI: (dyne*sec*cm⁻⁵*BSA), DOA (administered Dopamine, microgram/kg/min), DOB (administered Dobutamine microgram/kg/min), NE (administered Norepinephrine microgram/kg/min)

心機能抑制の為に心拍出量が減少して臓器不全が進展することは細菌性ショックの原因ではない。しかし高心拍出量であることは必ずしも心機能が良好であることを意味せず、またその状態での生体の必要とする心拍出量を充分賄っているか否かは不明である。

Parker ら²⁾ は、細菌性ショック患者の心拍出量を熱希釈法、左心駆出率をアイソトープを用いた gated blood pool scanning で検討、高心拍出を示す患者が大部分であり、注目すべき事には生存群で左心駆出率が死亡群より低いこと、生存群で心拡張が著名であり心拡張により低い駆出率でも高心拍出量を保っていること、これに反して死亡群では心拡張は顕著でなく駆出率も高く高心拍出量を示していることを明らかにした(図2)。生存群では細菌性ショックからの回復過程で増加してきた末梢血管抵抗により心駆出率が低下し、心拡大による Starling 効果で高心拍出量が維持され、これに対して死亡群では末梢血管抵抗は低いまま推移しそのため駆出率は高く心拡大も顕著でないと考えられた。細菌性ショックの重症度により末梢血管床の障害度に差が生じ、より重篤な状態では末梢血管床の虚脱により高心駆出率、高心拍出量が招来さるが、血管抵抗が上昇すると駆

出率の低下、心拡大、高心拍出量の維持が起こる、いずれにしろ早期よりの左心機能の低下が明かである。心ポンプ機能面からの検討では、細菌性ショック患者と重症患者に容量負荷を行い反応を比較すると、敗血症性ショックでは左心一回仕事量係数の増加が同一の左心拡張終期容量に対して有意に少なく、左心ポンプ機能の低下が明かである³⁾。高心拍出ではあるが一過性の心拡大、心駆出率の低下に代表される心機能の抑制が細菌性ショックの循環動態の特徴と考えられる⁴⁾。

この様な心機能の低下に関する臨床面からの知見にたいして、その原因に関して実験的に多くの検討が加えられてきた。ショック時の心機能抑制に関しては出血性ショック動物の血中に心筋抑制因子が存在するとの Lefer ら⁵⁾ の報告以来多くのタイプのショックに関して多数の追試がなされてきたが今だに意見の一致を見ていない。Parrillo ら^{6,7)} はラット新生児の心筋細胞を単離培養し、心筋細胞の運動能を位相差顕微鏡で観察記録し定量化するシステムを開発、細菌性ショック患者で心駆出率が低下している場合には血中に心筋細胞の収縮を抑制する物質の存在することを証明した。この様な単離心筋細胞における検討以外に遊離心灌流標本においても、hyperdynamic state



A few Parameters significantly correlated with Cardiac Index
Coefficient Correlation

Stroke Volume Index	0.855
O ₂ Availability Index	0.808
Left Cardiac Work Index	0.789
Right Cardiac Work Index	0.742
Pulmonary Vascular Resistance Index	-0.491
Systemic Vascular Resistance Index	-0.465
PvO ₂	0.404
Heart Rate	0.297
Qs/Qt	0.285
Central Venous Pressure	-0.254

A few Parameters not-significantly correlated with Cardiac Index

Pulmonary Capillary Wedge Pressure	-0.142
Mean Pulmonary Arterial Pressure	-0.040
Alveo-arterial O ₂ Difference	0.047
Respiratory Index	0.003

図1 群馬大学医学部付属病院集中治療部における敗血症12症例よりえられた循環動態290スポットのデータより心係数の分布(図上段), 心係数と一次相関を示す主要なパラメーター(図中段), 心係数と相関のない主要なパラメーター(図下段)を各示す。図上段縦軸数字は心係数(L/分/MIN)。

今井孝祐: hyperdynamic とは? 文献1) より引用。

のラットからの心は機能不全を示すことが明らかにされている⁸⁾。

3. hyperdynamic state は維持すべきか?

生体の酸素供給量と酸素消費量との間には、ある限度以下に供給量が減少すると酸素消費量が減少し始める critical level が存在しているが、逆にそれ以上に供給量が増加しても消費量は一定であり供給量依存性には変化しないことがよく知られている⁹⁾。Hyperdynamic state では当然の事ながら組織への酸素供給量が増加するが、この際に酸素消費量が酸素供給量に依存性に増加するとの報告が相次いだ^{10, 11)}。酸素供給量は増加しているにも拘らず組織での酸素利用動態が変化したために酸素供給量依存性に酸素消費量が増減する機序が考えられ、組織は敗血症では酸素負債の状態に

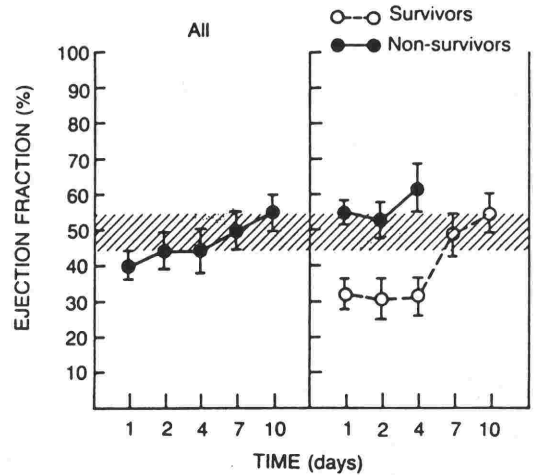


図2 全部の患者, 生存群, 死亡群の心駆出率の平均値(±標準誤差)の時間経過に伴う変化を示す。斜線領域は正常範囲を示す。

Parker-M. M., et al.: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 100:483-490, 1984. 文献2) より引用。

あることが推定される。この原因は高心拍出の状態であっても実際の組織栄養灌流量は増加せずにシャント流量となっている、或は組織の栄養灌流量は充分あるが細胞内の代謝動態が変化して酸素利用が低下しそのために乳酸性アシドーシスが進行するとも考えられている¹¹⁾。こうした酸素供給量-酸素消費量関係は、従来 Fick の方法にもとずいて検討され、Fick の方法は酸素消費量の golden standard と考えられてきた。しかし、Fick の原理による酸素消費量は、心拍出量の関数である動脈-混合静脈血酸素含量較差に心拍出量を乗じたものであり、同じ心拍出量に動脈血酸素含量を乗じた酸素供給量との間に、数学的な coupling をおこす可能性も指摘されてきた^{12, 13)}。このような問題を検討するため我々は酸素消費量を indirect calorimetry で測定、酸素供給量との対比を行い、敗血症以外の種々病態で Fick 法では酸素消費量が酸素供給量依存性に増加すること、indirect calorimetry 法ではこの依存性が消失すること、敗血症であっても Fick 法と indirect calorimetry 法では両者の依存度の割合が大きく異なる事を見いだした¹³⁾。Hyperdynamic state における酸素供給量-酸素消費量関係は検討の余

地を残しているが、敗血症を始めとして重症病態では酸素供給量、心拍出量を正常値以上に高く維持した方が予後の良いことが報告されており¹⁴⁾、灌流圧を維持すると同時に高心拍出状態を可能な限り維持することが現時点での妥当な見解である。

4. Hyperdynamic state の機序

細菌性ショック、敗血症で高心拍出、低末梢血管抵抗をきたしてくる機序は多面より検討されてきた。細菌性ショックは細菌感染による細菌の全身への撒種に起因するものではなく、細菌に対する生体の反応として惹起される可能性が高い。無麻酔下の羊にグラム陰性桿菌の菌体成分である LPS を微量に投与することにより hyperdynamic state を誘導できたとの報告はこれを裏づけるものである¹⁵⁾。この際グラム陰性桿菌の LPS は必ずしも特異的に必要ではなく、エンドトキシンを持たない細菌や死菌でも同様な反応を引き起こすことから、生体の炎症反応自体がこの様な特異な症状を引き起こすと考えられる¹⁶⁾。また hyperdynamic state を引き起こすには必ずしも細菌も必要とせず、悪性腫瘍の治療に Interleukin-2 と LAK 細胞を投与して治療中の患者は敗血症時の hyperdynamic state と同一の循環動態を示すことが報告されており¹⁷⁾、生体のストレスに対する反応の一形態として種々メディエーターを介して循環動態の変動が起こり、代謝動態の変動がこれに更に修飾を加える可能性が高いと推測している。

5. 治療

心拍出量のレベルに関係なく灌流圧を一定以上に保つことが臓器機能の維持のために必須の条件であり、収縮期動脈圧で 90 mmHg、もしくは平均動脈圧で 60 mmHg 以下はショックと考え、Swan-Ganz カテーテルのモニター下に肺動脈楔入圧が 15 mmHg 以下の場合、細胞外液置換液にて容量負荷を行う。容量負荷のみで心拍出量、灌流圧共に改善を示す場合は、急性の末梢血管床の拡張による要素が大きいが、容量負荷にて改善しない場合は血管床収縮作用の強いカテコールアミンを使用する。

我々はドパミンを第一選択として、収縮期動脈圧を参照しながら漸増、20 microgram/kg/min

(mcg/kg/min) を上限として投与し、これにても改善が見られない場合はノルエピネフリンを 0.1 mcg/kg/min から併用して漸増、ノルエピネフリンを主体としてドパミンは 5 mcg/kg/min 以内の量で併用して収縮期動脈圧を一定以上に保つように容量を調節する。動脈灌流圧を維持するための収縮薬としてノルエピネフリンを使用し、酸素供給量の増加を図る必要がある場合はドブタミンの併用を適宜行って循環動態の維持を図り、原因となった感染症の治療に努める。

文 献

- 1) 今井孝祐: hyperdynamic とは? 山村秀夫監修, 玉熊正悦, 小川 龍, 相川直樹編集; 臨床医のためのハンドブック. ショック Q&A, メジカルビュー社, 1986, pp. 56-57.
- 2) Parker-M. M., Shelkamer-J. H., Bacharach-S. L., Green-M. V., Natanson-C., Frederick-T. M., Damske-B. A., Parrillo-J. E.: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 100:483-490, 1984.
- 3) Ognibene-F. J. P., Parker-M. M., Natanson-C., Shelhamer-J. H., Parrillo-J. E.: Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 93:903-910, 1988.
- 4) Parrillo-J. E.: Septic shock in humans: Recent insights regarding pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. *Critical Care State of the Art* 7:383-435, 1986.
- 5) Lefler-A. M., Cowgill-R., Marshall-F. F., Hall-L. M., Brand-E. D.: Characterization of a myocardial depressant factor present in hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 213:492-498, 1967.
- 6) Parrillo-J. E., Burch-C., Shelhamer-J. H., Parker-M. M., Natanson-C., Schuette-W.: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 76:1539-1553, 1985.
- 7) Reilly-J. M., Cunnion-R. E., Burch-W. C., Parker-M. M., Shelhamer-J. H., Parrillo-J. E.: A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest* 95:1072-1080, 1989.
- 8) McDonough-K. H., Lang-CH, Spitzer-J. J.: Depressed function of isolated hearts from hyperdynamic septic rats. *Circul Shock* 12:241-251, 1984.
- 9) Schumacker-P. T., Cain-S. M.: The concept of a critical oxygen. *Intens Care Med* 13:223-229, 1987.

- 10) Wolf-Y. G., Cotev-S., Perel-A., Manny-J.: Dependence of oxygen consumption on cardiac output in sepsis. *Crit Care Med* 15:198-203, 1987.
- 11) Astiz-M. E., Rackow-E. C., Falk-J. L., Kaufman-B. S., Weil-M. H.: Oxygen delivery and consumption in patients with hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 15:26-28, 1987.
- 12) Moreno-L. F., Stratton-H. H., Newell-J. C.: Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations. *J. Appl Physiol* 60:335-343, 1986.
- 13) 宮野博史, 今井孝祐, 国元文生: 重症患者における酸素消費量測定の問題点—Fick 法と間接熱量測定法の比較—. *救急医学* (in press, 1990)
- 14) Shoemaker-W. C.: Circulatory mechanisms of shock and their mediators. *Crit Care Med* 15: 787-796, 1987.
- 15) Traber-D. L., Redl-H., Schlag-G., Herndon-DN, Kimura-R., Prien-T., Traber-L. D.: Cardiopulmonary responses to continuous administration of endotoxin. *Am J Physiol* 254:H833-H839, 1988.
- 16) Natanson-C, Danner-R. L., Elin-R. J., Hosseini-J. M., Peart-K. W., Banks-S. M., MacVittie-T. J., Walker-R. I., Parrillo-J. E.: Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *J Clin Invest* 83:243-251, 1989.
- 17) Ognibene-F. P., Rosenberg-S. A., Lotze-M., Skibber-J., Parker-M. M., Shelhamer-J. H., Parrillo-J. E.: Interleukin-2 administration causes reversible hemodynamic changes and left ventricular dysfunction similar to those seen in septic shock. *Chest* 94:750-754, 1988.