

原 著

エンドトキシンショック時の各臓器血液量の経時的变化とメチルプレドニゾロン投与効果

福 井 明*

要 旨

VALMET 社製局所脳血流測定装置を応用し、エンドトキシンショック時の頭部、胸部、腹部、大腿部の血液量の変化をほぼ連続的に120分にわたり、イヌを用いて測定した。すなわち、全身麻酔後そのまま放置したC群、lipopolysaccharide 3 mg/kg を静脈内投与したE群、ならびにlipopolysaccharide 投与後直ちに、メチルプレドニゾロン 30 mg/kg 投与したS群の3群でlipopolysaccharide 投与開始後10, 20, 40, 60, 80, 100, 120分にそれぞれの血液量を測定した。

この結果、頭部、大腿部の血液量はエンドトキシン投与120分間で有意な変化を認めなかった。胸部では、血液量の低下が認められたが、メチルプレドニゾロンによって、E群よりもその程度は軽度にとどまった。腹部では、エンドトキシン投与後80分間にわたり血液滞留によると思われる血液量の増加が発生し、メチルプレドニゾロンによってその血液量増加が抑制された。しかし、エンドトキシン投与100, 120分後は反対に、E群、S群ともに軽度ではあったが減少した。

はじめに

エンドトキシン（以下 ET）ショックの病態については、現在まで数々の研究がなされているが、標的臓器が多臓器に及び、実験動物の種族差によりこの標的臓器が異なること¹⁾、多臓器不全に陥ること²⁾から、その病態は非常に複雑である。

一般に、生体に侵襲が加わった場合、自律神経・内分泌系が反応し、一部の臓器の血管の収縮を

きたし、重要臓器（脳、心臓）への血流配分の増大をきたす。しかし、一部の臓器では血液の滞留（pooling）が発生すると言われている³⁾。中條ら⁴⁾は、ET ショック時には、出血性ショックに比較して中心血液量、腹部臓器血液量の増加が著明であることを報告している。しかし、この研究では、ET ショック導入後1時間と2時間後の各臓器血液量をそれぞれの時間経過群について観察したものであり、今まで臓器血液量の変化を経時的に測定した報告は少ない。

一方、治療面から考察すると、Sambhi⁵⁾、Shubin⁶⁾、Schumer⁷⁾らによって、ET ショックの治療にも副腎皮質ホルモンの有効性が報告されて以来、副腎皮質ホルモンが大量に使用されてきた。しかし、副腎皮質ホルモンが ET ショックの臓器血液量におよぼす効果についての研究は、高折ら⁸⁾の報告があるものの少ない。さらに最近では、副腎皮質ホルモンの有効性に対して疑問があるとする報告⁹⁾もなされるようになってきている。

そこで、著者は、雑種成犬を用いて、ET ショック時の頭部、胸部、腹部、大腿部の臓器血液量の経時的变化を120分間にわたり、ほぼ連続的に測定し、さらにメチルプレドニゾロン（以下 MP、ソル・メドロール[®]、日本アップジョン^株）投与による治療効果について検討した。

対象・方法

実験には、雑種成犬（体重 11.2-13.6 kg, 12.5±2.1 kg）計23頭を使用した。

実験動物を、25 mg/kg のペントバルビタールナトリウムの静脈内投与により麻酔し、仰臥位とし、気管内挿管を行った。臭化パンクロニウム 0.4 mg/kg の静脈内投与にて筋弛緩を得て、酸素

*川崎医科大学麻酔科学教室

2 L/min, 笑気 4 L/min の混合ガスをアイカ社製ベンチレーター R60 を用いて換気し, 動物の呼吸・麻酔を維持した. その換気条件は, 1 回換気量 15 ml/kg とし, 呼吸回数は $Paco_2$ が 35~40 mmHg となるように調節した. 体温を直腸内にて測定し, 加温マットを用いて 38~39°C に維持した. 左大腿動脈, 右大腿静脈, 左外頸静脈を外科的に露出し, これらの側枝からその本幹血流を可及的に障害しないように外径 2.4 mm のビニールカテーテルをそれぞれ 5 cm 中枢側へ挿入して固定した. 次に上腹部正中切開にて開腹し, 脾静脈の 1 分枝から外径 2 mm のビニールカテーテルを肝側に進め, その先端が門脈にあることを確認した後固定した. さらに肝, 脾の位置を確認して閉腹した. また右外頸静脈の枝よりその本幹血流を可及的に障害しないように flow-directed thermodilution catheter (5F) を挿入した. VALMET 社製局所脳血流測定装置 BI 1400 の検出器を頭部 (特に大脳部), 胸部 (特に大血管部), 腹部 (特に肝, 脾部), 右大腿部 (特に内側広筋部) の計 4 カ所で, 体表に可及的に接近させて固定した. 使用した検出器の数は, 頭部 3, 胸部 3, 腹部 4, 大腿部 2 とした. 肝・脾の下面と側面は, それぞれ厚さ 3 mm の鉛の板にて取り囲み, 周囲からの乱放射線の侵入を防いだ.

それぞれの動物の右大腿静脈からヘパリン化した 5 ml の血液を採取し, その赤血球に 2 mCi の ^{99m}Tc をフランス オリス社製テクネシウム ^{99m}Tc 赤血球キット (REF:TCK-11) を用いて標識した.

これらの処置後, 動物の酸・塩基平衡障害の補正 (重炭酸ナトリウムの投与, あるいは呼吸数の変更) を行い, 30 分間循環動態の安定化を行った.

臓器血液量の測定¹⁰⁾ は, 上記の ^{99m}Tc 標識赤血球を左外頸静脈カテーテルを介して投与すると同時に, 上記 4 ケ所の放射能値の測定を 120 分にわたり 1 分ごとに VALMET 社製局所脳血流測定装置 BI 1400 を用いて開始した. 標識赤血球投与後, 10 分間の mixing time を置いて, 対照値の測定, および採血を行った.

次に動物を, それぞれ無作為に以下の 3 群に分けた. E 群 (12.6±2.1 kg) は, 9 頭からなり, 対照値の測定, および採血後, lipopolysaccharide (E. coli 0111 B4 Westhal 3122-25-8 Defco Laboratoires 製) 3 mg/kg を生理食塩水 5 ml に

溶解し, 5 分間で静脈内投与した. その後直ちに, 生理食塩水 5 ml を 3 分間で静脈内投与した. そして, ET 静脈内投与開始後の 10, 20, 40, 60, 80, 100, 120 分にそれぞれ以下の因子の測定を行った. S 群 (12.5±1.9 kg) は, 9 頭からなり, 対照値の測定および採血後, E 群と同量の ET を同様に 5 分間で静脈内投与後, 直ちに生理食塩水 5 ml に溶解した MP 30 mg/kg を 3 分間で静脈内投与した. そして, E 群と同様の時間に各測定を行った. C 群 (12.3±2.2 kg) は, 5 頭からなり, 対照値の測定および採血後, 生理食塩水 5 ml を 5 分間で静脈内投与し, その後直ちに, 生理食塩水 5 ml を 3 分間で静脈内投与した. そして, 以後 E 群と同時間に各測定を行った. すなわち, 測定項目は, 心拍数 (HR), 平均動脈圧 (MAP), 平均肺動脈圧 (MPAP), 中心静脈圧 (CVP), 心拍出量 (CO) の測定, 動脈血血液ガス分析であった. またこれら 8 回の測定時, 左外頸静脈, 混合静脈, 門脈, 右大腿静脈それぞれからヘパリン化血 1 ml を採取し, 対照値と比較した各臓器の血液量 Vr は以下の計算式で求めた.

$$Vr = (Hto \cdot Cr / Htr \cdot Co) \times 100(\%)$$

ここで Hto は, 対照測定時 (Ho) のある臓器のヘマトクリット値. Htr は, r 分後のその臓器のヘマトクリット値. Co は, Ho のある臓器の放射能値. Cr は, r 分後のその臓器の放射能値を ^{99m}Tc の半減期値から Ho 測定時に補正した値とした.

循環血液量の測定のためには, イヌの左大腿静脈を約 25 mm にわたり外科的に露出し, この静脈の外周をこの静脈径よりもやや太いエキステンションチューブ (JMS 社製) で長さ 25 mm にわたって覆い, この全周をアロンアルファ A 「三共」 (三共株式会社) にて両者を接着した. すなわち, 循環動態の変動によって血管容積が変化しない一定容量の血管腔を作製し, 周囲組織と厚さ 3 mm の鉛板にて隔絶させ, これに検出器 1 本を密着させて, その中に含まれる ^{99m}Tc 標識赤血球量, およびヘマトクリット値から循環血液量を算出, 対照測定時の循環血液量を 100 とした値で表示した. また, その測定時期は各臓器血液量の測定時間と同期させた.

その他, 心電図 (II 誘導) の観察と経尿道的導尿による尿量測定を各測定時に測定した. 左大腿

動脈カテーテルは、動脈血血液ガス分析とヘマトクリット値測定用採血と平均動脈圧測定用に使用した。動脈血血液ガス分析は、Radiometer 社製血液ガス分析装置 (BMS, 3MK-2) により測定した。ヘマトクリット値は、ヘマトクリット管 (Red Tip® heparinized micro hematocrit capillary tube: MONOJET) と専用遠心器 (Kubota Hematocrit KH-120A) を用い、5分間、11,000回転を行って測定した。平均動脈圧、平均肺動脈圧は日本光電社製血圧トランスジューサー (TP-200T) を介して日本光電社製記録計 (WT-645G) に記録した。中心静脈圧は、右房の高さを生理的基準位として、生理食塩水を満たした水柱で測定し、1.35で除して水銀柱として表し、他の測定値と対比させた。心拍出量は、Gould 社製 Cardiac Output Computer SP-1425 で測定し、これを $0.112 \times 3\sqrt{\text{体重 (kg)}^2}$ なる式から求めた犬の体表面積 (m²) で、心拍出量を除して心係数 (CI) とした。

これらの成績は、平均±標準偏差で表した。統計学的検討は、各測定項目に対して、対照時から各測定時までの値は paired t test により行った。各測定項目の同一測定時の群間比較、同一測定時の同一部位の血液量の群間比較、同一測定時で同一群間での頭部、胸部、腹部、大腿部の部位間比較、これらの部位での経時的変化の比較には ANOVA を用いた。

結 果

1. 動脈血血液ガスの変化 (表1)

1) Pao₂

C群では、対照時 140±15 mmHg で、以後有意な変化を示さなかった。E群では、対照時 139±14 mmHg で、ET 投与10分後には 108±14 mmHg に低下し (p<0.01)、以後120分まで 88±12 mmHg と低下したままであった (p<0.01)。S群では、対照時 142±13 mmHg で、10分後には 112±13 mmHg、40分後には 94±13 mmHg に低下し (p<0.01)、以後120分まで低下したままであった。

C群に対してE群とS群ではそれぞれ、ET 投与20, 40, 60, 80, 100, 120分後に、低下を認めた (p<0.01)。しかし、E群とS群間では差を認めなかった。

2) Paco₂

C群、E群、S群では、対照時それぞれ、38.4±2.5, 38.5±2.8, 37.9±3.1 mmHg で、以後変化を示さなかった。

3) pH

C群では、対照時7.41±0.15で、以後有意な変化を示さなかった。E群では、対照時7.38±0.10で、ET 投与10分後には7.15±0.13に低下し (p<0.01)、以後120分まで低下したままであった。S群では、対照時7.36±0.13で、10, 20, 40分後にはそれぞれ7.16±0.12, 7.18±0.09, 7.22±0.15

表1 エンドトキシン投与にともなう動脈血血液ガスの変化

	測定時	対 照	10分後	20分後	40分後	60分後	80分後	100分後	120分後
Pao ₂ (mmHg)	C	140±15	137±16	140±15	138±13	139±16	143±14	139±15	142±13
	E	139±14	108±14 ^a	95±15 ^b	93±17 ^b	93±13 ^b	91±14 ^b	89±11 ^b	88±12 ^b
	S	142±13	112±13 ^a	96±14 ^b	94±13 ^b	95±12 ^b	96±13 ^b	98±14 ^b	96±13 ^b
Paco ₂ (mmHg)	C	38.4±2.5	37.8±3.1	36.5±3.2	37.2±4.1	36.5±3.7	36.3±3.5	36.7±3.0	36.4±2.8
	E	38.5±2.8	39.4±3.2	39.5±3.8	38.4±4.5	37.4±4.5	37.4±3.6	36.5±3.1	39.4±4.1
	S	37.9±3.1	37.8±3.6	39.4±3.5	39.4±3.8	38.5±3.1	37.4±3.3	37.5±3.4	38.5±3.8
pH	C	7.41±0.15	7.40±0.11	7.40±0.21	7.39±0.17	7.38±0.22	7.41±0.13	7.38±0.19	7.39±0.18
	E	7.38±0.10	7.15±0.13 ^b	7.15±0.14 ^b	7.21±0.09 ^b	7.19±0.15 ^b	7.18±0.16 ^b	7.15±0.16 ^b	7.18±0.16 ^b
	S	7.36±0.13	7.16±0.12 ^b	7.18±0.09 ^b	7.22±0.11 ^b	7.32±0.14	7.34±0.11	7.31±0.18	7.33±0.15
B. E. (mEq/ℓ)	C	-0.8±1.5	-0.9±1.3	-0.8±0.9	-1.1±0.8	-0.9±0.7	-1.1±0.7	-1.0±0.8	-0.8±1.0
	E	-0.7±1.1	-3.4±1.5 ^b	-3.5±1.7 ^b	-3.9±1.2 ^b	-4.3±1.1 ^b	-5.6±1.3 ^b	-6.2±1.4 ^b	-6.8±1.2 ^b
	S	-0.8±1.3	-3.6±0.8 ^b	-3.4±1.1 ^b	-3.7±1.5 ^b	-3.5±1.0 ^b	-3.4±1.0 ^b	-4.5±1.1 ^b	-5.0±1.1 ^b
動脈血 ヘマトリット値 (%)	C	42.5±4.5	42.3±3.2	42.5±3.5	42.6±3.7	42.5±3.4	42.7±3.8	43.5±3.2	42.6±3.5
	E	41.7±3.8	41.8±5.4	43.5±3.8	52.4±3.3 ^b	53.4±3.1 ^b	54.2±3.2 ^b	51.3±3.1 ^b	52.3±3.4 ^b
	S	43.5±4.2	42.5±3.8	44.2±3.8	46.2±4.8 ^b	45.4±4.5 ^b	45.3±3.4 ^b	44.3±3.3 ^b	44.2±3.5 ^b

mean ± S. D.

C群：生理食塩水投与群、E群：エンドトキシン投与群、S群：エンドトキシン+メチルプレドニゾン投与群
n=5 n=9 n=9

a: 対照に対してp<0.01, b: C群に対してP<0.01, c: E群に対してp<0.01

0.11に低下した ($p < 0.01$). しかし, 60分以後には有意差を認めなくなった.

C群に対して, E群ではET投与10, 20, 40, 60, 80, 100, 120分後に低下, S群では10, 20, 40分後に低下を認めた. しかし, E群とS群には有意差を認めなかった.

4) Base Excess

C群では, 対照時 -0.8 ± 1.5 mEq/l で, 以後有意な変化を示さなかった. E群とS群では, 対照時それぞれ -0.7 ± 1.1 , -0.8 ± 1.3 mEq/l で, ET投与後それぞれ低下し, 120分後には -6.8 ± 1.2 , -5.0 ± 1.1 mEq/l となった ($p < 0.01$).

C群に対して, E群とS群ではET投与後に有意な低下を認めた. E群とS群間の比較では, 80, 100, 120分後にE群で有意な低下を認めた.

5) 動脈血ヘマトクリット値

C群では, 対照時 $42.5 \pm 4.5\%$ で, 以後有意な変化を示さなかった. E群では, 対照時 $41.7 \pm 3.8\%$ で, ET投与40分後には $52.4 \pm 3.3\%$ に上昇し ($p < 0.01$), 以後120分まで不変であった. S群では, 対照時 $43.5 \pm 4.2\%$ で, 以後有意な変化を示さなかった.

E群では, ET投与40, 60, 80, 100, 120分後, C群とS群に対してそれぞれ上昇を認めた ($p < 0.01$).

2. 循環動態の変化 (表2)

1) HR

C群, E群, S群では, 対照時それぞれ 160 ± 20 , 158 ± 21 , 161 ± 18 beats/min で, 以後変化を認めなかった.

2) MAP

C群では, 対照時 129 ± 11 mmHg で, 以後有意な変化を示さなかった. E群では, 対照時 128 ± 10 mmHg で, ET投与10分後には 60 ± 11 mmHg に, 20分後には 54 ± 11 mmHg まで低下し ($p < 0.01$), 以後120分まで著しい変動を示さなかった. S群では, 対照時 125 ± 10 mmHg で, 10分後には 64 ± 8 mmHg に低下し ($p < 0.01$), 以後やや回復傾向を示し, 120分後には 81 ± 10 mmHg となったが, なお対照値よりも低値であった ($p < 0.01$).

C群に対して, E群, S群ともET投与後は持続的に低値を示した ($p < 0.01$). S群のそれはE群に比して軽度で, 20, 40分後において有意差を認めた ($p < 0.01$).

3) MPAP

C群, E群, S群では, 対照時それぞれ 18.6 ± 2.4 , 17.9 ± 3.4 , 18.5 ± 2.8 mmHg で, 以後変化を認めなかった.

4) CVP

C群では, 対照時 7.56 ± 1.89 mmHg で, 以後有意な変化を示さなかった. E群では, 対照時 7.83 ± 1.49 mmHg で, ET投与10分後には

表2 エンドトキシン投与にともなう循環動態の変化

測定項目	群	測定時間								
		対照	10分後	20分後	40分後	60分後	80分後	100分後	120分後	
心拍数 (beats/min)	C	160 ± 20	154 ± 18	156 ± 21	152 ± 15	153 ± 18	157 ± 14	158 ± 21	161 ± 18	
	E	158 ± 21	164 ± 22	159 ± 18	157 ± 14	158 ± 15	161 ± 17	154 ± 18	158 ± 17	
	S	161 ± 18	158 ± 24	152 ± 14	156 ± 13	160 ± 13	162 ± 15	164 ± 17	162 ± 17	
平均動脈圧 (mmHg)	C	129 ± 11	123 ± 10	119 ± 12	123 ± 9	121 ± 11	122 ± 12	125 ± 11	123 ± 10	
	E	128 ± 10	60 ± 11 ^a	54 ± 11 ^a	58 ± 10 ^a	73 ± 7 ^a	70 ± 11 ^a	78 ± 10 ^a	72 ± 8 ^a	
	S	125 ± 10	64 ± 8 ^a	73 ± 8 ^a	76 ± 7 ^a	88 ± 11 ^a	90 ± 11 ^a	84 ± 8 ^a	81 ± 10 ^a	
平均肺動脈圧 (mmHg)	C	18.6 ± 2.4	18.3 ± 2.1	18.5 ± 2.3	17.8 ± 2.4	18.9 ± 3.4	18.4 ± 3.2	18.0 ± 3.4	17.9 ± 3.2	
	E	17.9 ± 3.4	16.1 ± 2.8	16.3 ± 3.1	16.5 ± 2.4	17.3 ± 3.4	17.2 ± 3.3	17.5 ± 3.1	17.3 ± 2.8	
	S	18.5 ± 2.8	17.5 ± 2.3	17.2 ± 2.4	18.1 ± 2.2	17.4 ± 2.2	17.5 ± 2.3	17.6 ± 2.1	17.8 ± 2.4	
中心静脈圧 (mmHg)	C	7.56 ± 1.89	7.70 ± 1.62	7.83 ± 1.49	7.16 ± 1.35	7.16 ± 1.78	7.29 ± 1.49	7.56 ± 1.49	7.70 ± 1.62	
	E	7.83 ± 1.49	4.59 ± 1.49 ^a	4.73 ± 1.49	4.32 ± 1.08 ^a	4.46 ± 1.78 ^a	4.73 ± 1.49 ^a	5.00 ± 1.78 ^a	5.13 ± 1.49 ^a	
	S	8.37 ± 1.89	4.19 ± 1.22 ^a	4.73 ± 1.49 ^a	4.73 ± 1.08 ^a	4.59 ± 1.62 ^a	4.46 ± 1.89 ^a	5.27 ± 1.49 ^a	5.27 ± 1.78 ^a	
心係数 (l/min · m ²)	C	3.49 ± 0.91	3.51 ± 0.78	3.55 ± 0.84	3.45 ± 0.95	3.48 ± 0.68	3.41 ± 0.54	3.60 ± 0.83	3.55 ± 0.48	
	E	3.56 ± 0.89	2.15 ± 0.95 ^a	2.18 ± 0.84 ^a	2.43 ± 0.92 ^a	2.56 ± 0.81 ^a	2.51 ± 0.75 ^a	2.43 ± 0.59 ^a	2.14 ± 0.74 ^a	
	S	3.52 ± 0.72	2.35 ± 0.83 ^a	2.21 ± 0.69 ^a	2.84 ± 0.71	3.24 ± 0.58	3.40 ± 0.51 ^a	3.43 ± 0.56 ^a	3.62 ± 0.47 ^a	

mean ± S. D.

C群: 生理食塩水投与群, E群: エンドトキシン投与群, S群: エンドトキシン+メチルプレドニゾン投与群

n=5 n=9 n=9

a: 対照に対して $p < 0.01$, b: C群に対して $P < 0.01$, c: E群に対して $p < 0.01$

4.59±1.49 mmHg に低下し、120分後まで低下したままであった (p<0.01)。S群では、対照時 8.37±1.89 mmHg で、10分後には 4.19±1.22 mmHg に低下し、120分後まで低下したままであった (p<0.01)。

C群に対して、ET 投与10, 20, 40分後のE群とS群で低下を認めた (p<0.01)。しかし、この両者間に差を認めなかった。

5) CI

C群では、対照時 3.49±0.91 l/min・m² で、以後有意な変化を認めなかった。E群では、対照時 3.56±0.89 l/min・m² で、ET 投与10分後には 2.15±0.95 l/min・m² に低下し、以後も低下したままであった (p<0.01)。S群では、対照時 3.52±0.72 l/min・m² で、10, 20分後にはそれぞれ 2.35±0.83, 2.21±0.69 l/min・m² に低下した (p<0.01)。しかし、以後は対照時値に回復した。

C群に対して、E群では ET 投与10, 20, 40, 60, 80, 100, 120分に、S群では10, 20分にそれぞれ有意に低下を認めた (p<0.01)。またS群は、80, 100, 120分後においてE群よりも高値を示した (p<0.01)。

3. 各臓器血液量の変化 (表3)

1) 頭部血液量

いずれの時期、いずれの群においても有意な変化を認めなかった。

2) 胸部血液量 (図1)

C群では、有意な変化を認めなかった。E群では、ET 投与10分後には67±8%に、40分後には55±8%まで低下した (p<0.01)。以後回復傾向を示すものの、対照値に比して低下したままであった (p<0.01)。S群では、10分後には72±8%に低下し、以後回復傾向を示すものの120分後も85±7%と対照値に比して低値であった (p<0.01)。C群に対して、E群、S群とも ET 投与後すべての時期において低下を認めた (p<0.01)。S群では、E群に対して20, 40, 60, 80, 100分後に高値を示した (p<0.01)。

3) 腹部血液量 (図1)

C群では、有意な変化を認めなかった。E群では、20分後には135±7%に上昇し (p<0.01)、80分後の110±7%まで上昇したままであった (p<0.01)。しかし、100, 120分後にはそれぞれ84±6, 85±7%と低下を認めた (p<0.01)。S群では、20, 40, 60, 80分後にはそれぞれ、121±6, 114±5, 115±6, 108±7%と上昇を認めた (p<0.01)。しかし、100, 120分後にはそれぞれ88±7, 86±8%と低下を認めた (p<0.01)。

C群に対して、E群とS群で ET 投与20, 40, 60, 80分後に高値を示した (p<0.01)。そして、S群での高値は20, 40分後のみであった。以後両群間に差を認めなかった。

表3 エンドトキシン投与ともなう臓器血液量と循環血液量の変化 (対照測定時を100とした%変化)

	測定時 群	対 照	10分後	20分後	40分後	60分後	80分後	100分後	120分後
			頭 部	C	100	99±5	101±6	100±4	97±5
	E	100	95±5	95±6	95±5	94±6	97±5	96±5	97±6
	S	100	95±6	96±7	98±4	98±7	96±5	94±6	98±5
胸 部	C	100	97±6	99±5	100±5	96±5	97±6	96±4	98±5
	E	100	67±8 ^a	58±7 ^a	55±8 ^a	68±7 ^a	70±5 ^a	73±6 ^a	78±7 ^a
	S	100	72±8 ^a	75±9 ^a	76±7 ^a	80±6 ^a	81±7 ^a	84±8 ^a	85±7 ^a
腹 部	C	100	98±4	97±4	102±5	100±4	98±5	96±4	97±5
	E	100	103±7	135±7 ^b	132±6 ^b	121±5 ^b	110±7 ^b	84±6 ^b	85±7 ^b
	S	100	101±6	121±6 ^b	114±5 ^b	115±6 ^b	108±7 ^b	88±7 ^b	86±8 ^b
大 腿 部	C	100	98±5	99±6	101±5	100±4	98±7	96±5	99±4
	E	100	95±4	94±7	95±5	96±6	97±5	96±6	97±5
	S	100	96±6	95±5	97±6	97±5	97±5	97±5	94±6
循環血液量	C	100	99±6	101±4	98±5	97±6	98±5	98±4	99±5
	E	100	84±10 ^a	75±7 ^a	81±10 ^a	82±10 ^a	80±9 ^a	81±10 ^a	82±11 ^a
	S	100	87±7 ^a	88±8 ^a	89±11 ^a	89±10 ^a	87±11 ^a	87±11 ^a	87±11 ^a

mean ± S. D.

C群：生理食塩水投与群、E群：エンドトキシン投与群、S群：エンドトキシン+メチルプレドニゾン投与群

n=5 n=9 n=9

a: 対照に対して p<0.01, b: C群に対して P<0.01, c: E群に対して p<0.01

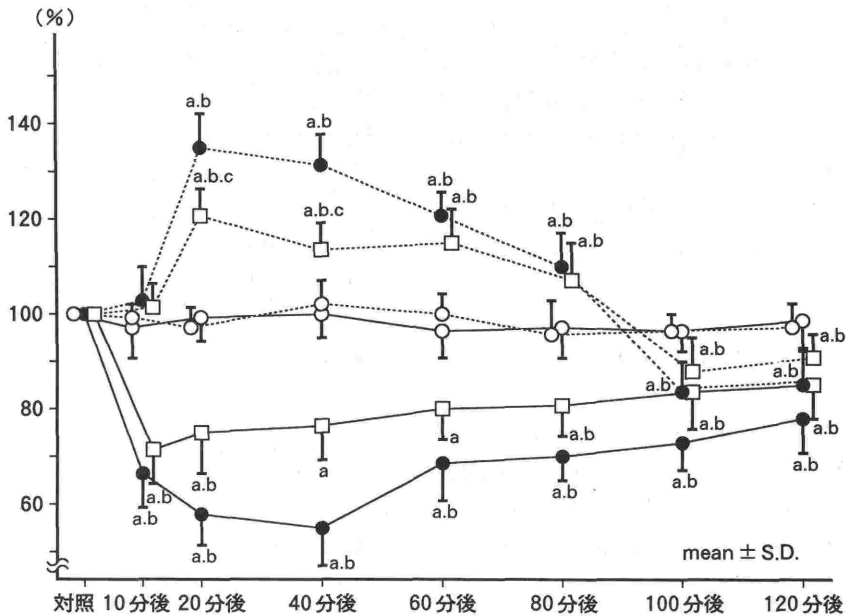


図1 胸部と腹部の血液量の変化

対照測定時を100とした%変化

C群：生理食塩水投与群 n = 5

E群：エンドトキシン投与群 n = 9

S群：エンドトキシン+メチルプレドニゾン投与群 n = 9

○—○ 胸部C群, ●—● 胸部E群, □—□ 胸部S群,

○- - - ○ 腹部C群, ●- - - ● 腹部E群, □- - - □ 腹部S群

a : 対照に対して $p < 0.01$

b : C群に対して $p < 0.01$

c : E群に対して $p < 0.01$

4) 大腿部血液量

いずれの時期, いずれの群においても有意な変化を認めなかった.

4. 循環血液量 (表3)

C群では, 有意な変化を認めなかった. しかし, E群では, 10分後に $84 \pm 10\%$, 20分後に $75 \pm 7\%$ に低下し ($p < 0.01$). 以後120分まで低下したままであった ($p < 0.01$). またS群でも, 10分後に $87 \pm 7\%$ に低下し ($p < 0.01$), 以後120分まで変化を認めなかった. そしていずれの時期においてもE群, S群間に有意差を認めなかった.

考 察

著者¹¹⁾は, 以前イヌに 20 ml/kg の出血を発生させ, 後に同量の血液の輸血を行い, その際の頭部, 胸部, 腹部, 大腿部の血液量の変化をほぼ連続的に測定した. その結果, 出血時における臓器

血液量の低下は腹部において最大で, 輸血により心係数, 血圧, その他の循環諸因子が出血前値に回復しても, 腹部臓器の血液量は回復しないことを認めた. すなわち, 出血性ショックでは, 循環血液量の低下が発生し, その低下に対して各臓器血液量が動員され, 重要臓器の循環維持が計られることを認めた. 中條ら⁴⁾は, ウサギに $\text{ET } 1 \text{ mg/kg}$ を静脈内投与し, ET 導入1, 2時間後, それぞれの群の動物の臓器血液量を測定した. それによると, 1時間後には肺, 肝の血液量が増加, 2時間後には肺の血液量がさらに増加し, さらに脳血液量も増加することを認めた. しかし一方, 脾, 心筋では血液量の減少が発生することを認めた.

このように, ショックの種類, さらにショック発生後の経過時間の相違によっても臓器血液量は大きく変化している. したがって, これらショッ

ク時の臓器血液量の経時的变化を解明することは、これらショックの病態、治療法を知るうえで、非常に有用である。

Lillehei¹²⁾によれば、ET 投与によって化学伝達物質が遊離されると言う。この化学伝達物質は、末梢血管の precapillary artery と postcapillary vessel 両者の収縮を発生させ、末梢血管抵抗の増加をおこす。特に、毛細管静脈側に強く作用するため、静脈還流が減少して、心拍出量の減少と低血圧を発生させる。その後、血管の強い収縮による乏血性無酸素状態が続き、ついには血管系の緊張が低下して血管拡張状態が precapillary artery のみに発生して、毛細管床に流れ込む血液が滞留を起し、標的臓器には血液の滞留が著明に発生してくると述べている。イヌでは、このような滞留が、門脈系に著明に発生する¹³⁾。今井ら¹⁴⁾は、イヌに E-coli endotoxin 3 mg/kg を静脈内投与し、ショック発生30、120分後の臓器血流量は心、腎、脾、消化管、肺で減少、脳では変化無く、副腎では変化を生じないか軽度の低下、肝では変化を生じないか軽度の増加を来たと報告している。

今回の研究において、頭部と大腿部の血液量は各群とも ET 投与後も対照時に比して、また各測定時の群間比較においても有意差を認めなかった。これは、以前行った出血性ショック時における脳血流量反応¹¹⁾とほとんど異なるところがなかった。しかし大腿部では、出血性ショック時ではその血液量が低下したのに対して、ET ショックでは変化を認めなかった。すなわち、脳においては、両ショックとも脳血管の自動調節作用により、今井ら¹⁴⁾の報告のごとく脳血流量が保たれ、それにより頭部血液量も維持されたと思われた。しかし、大腿部での血液量に変化を認めなかった点については、今後の検討を必要としよう。

胸部の血液量は、E、S 群とも ET 投与10分後から低下したままであって、今井ら¹⁴⁾が報告した、心、肺の血流量減少と同様の変化を示した。

一方腹部臓器では、Lillehei¹²⁾の報告と同様に ET 投与20分から80分までは、血液が滞留することが認められた。しかし、S 群の上昇はE 群に比して軽度であった。今回著者の測定した腹部臓器は、主として肝と脾であり、後方と側方の臓器の放射能の影響を鉛の板にて遮蔽したが、下大静脈

の血液量も測定した可能性も否定出来なかった。また、肝と脾を区別して測定していないため、肝と脾の臓器血液量が相殺された影響も無視できない。

いずれにしても、ET 投与80分後までの胸部血液量の低下は、その血液が主として腹部臓器に分布し、滞留したためと思われた。しかし、100、120分後には腹部、胸部とも血液量低下が発生した原因とその血液がいずれの部位に移動したかは不明である。

実験的に ET を生体内投与した時の血管系の反応は、少なくとも二峰性¹⁵⁾を示すことが一般的に認められている。また、ET それ自身の血管、特に毛細血管内皮細胞への直接作用はほとんどないと言われている。すなわち、ET の刺激によって生体内で産生される腫瘍壊死因子 (TNF)¹⁶⁾、血小板活性因子¹⁷⁾、リウマチ因子¹⁸⁾、トロンボキサン¹⁹⁾、フリーラジカル²⁰⁾、アラキドン酸代謝物¹⁵⁾が主役を演じると言われている。これらの物質が各臓器の血管系に対してどのような作用を起すかは今だ全く知られていない。しかし、このような生化学的反応を反映した複雑な変化の結果とも考えられる。

今回の研究において、副腎皮質ホルモンとして、MP を大量に治療に用いた。副腎皮質ホルモンのショックに対する効果にはライゾゾーム膜安定化²¹⁾、糖代謝改善²²⁾、直接心筋収縮力増強と心拍出量増加²³⁾、カテコールアミンの α および β の両受容体に対する作用増強²⁴⁾、 α -ブロック¹²⁾、心筋抑制因子 (MDF) の産生抑制²⁵⁾、網内系機能賦活²⁶⁾、作用などが想像されている。また、副腎皮質ホルモンがインターロイキン (IL-1) と TNF の産生を抑制する効果を提唱しているものもある²⁷⁾。

Schumer ら⁷⁾が副腎皮質ホルモンの大量投与の有効性を報告して以来、ショックに対して大量の副腎皮質ホルモンが使用されてきた。Altura²⁸⁾は、ショック後の副腎皮質ホルモンの効果は量依存性が強く、内因性血管作動物質の微小循環への作用は大量投与でないと抑制されないと報告している。また、北垣ら²⁹⁾もショック時における心機能の維持効果および網内系機能の維持賦活のためには副腎皮質ホルモンは大量投与が必要としている。したがって今回は、大量の副腎皮質ホルモ

ンを使用した。ミネラルコルチコイドでは作用は強いが、ナトリウム貯溜効果があるので、これらの作用のない³⁰⁾MPの方がより臨床的価値が高いと判断し、これを用いた。今回の研究では、大量のMP使用によって、平均動脈圧、心係数、循環血液量、ならびに胸部と腹部の臓器血液量の改善が認められた。すなわち、上記の治療効果の総合と解釈されよう。

近年、血中ET濃度を定量的に正確に測定するEndospey test³¹⁾が開発され、臨床的ETショック例における血中ET量は、100 pg/ml以下であることが判明している。今までイヌを用いた実験で一搬に使用されてきた、1~3 mg/kgのET投与量では、その血中ET量は臨床例の100~1,000倍の高濃度である³²⁾。したがって、今回の結果をそのまま、臨床例に適用しうるものか、種族差についていかに考慮するか検討する必要がある。

稿を終えるにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師、川崎医科大学麻酔科学教室・高折益彦教授に心から感謝の意を表します。

文 献

- 1) Gilbert, R. P.: Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin. *Physiol. Rev.* 40:245-279, 1960.
- 2) 平澤博之, 菅井桂雄, 大竹喜雄ほか: 敗血症性多臓器不全 (septic MOF). *循環制御* 11: 197-202, 1990.
- 3) Winslow, E. J., Loeb, H. S., Rahimtoola, S. H., et al.: Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am. J. Med.* 54:421-432, 1973.
- 4) 中條信義, 高折益彦, 石井 考: ショックにおける臓器血液量変化—出血性ショックとエンドトキシンショックとの比較—. *麻酔* 27: 502-508, 1978.
- 5) Sambhi, M. P., Weil, M. H., Udhoji, V. N.: Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids. *Circulation.* 31:523-530, 1965.
- 6) Shubin, H., Weil, M. H.: Failure to confirm pressor effect of corticosteroid hormones in treatment of circulatory shock. *Circulation.* 31, 32 **supplement II**:II-196, 1965.
- 7) Schumer, W.: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann. surg.* 184:333-341, 1976.
- 8) 高折益彦, 坂本敏久, 中條信義ほか: エンドトキシンショック時の臓器血液量変化とこれに及ぼす Dexamethasone の効果. *日獨医報* 23: 386-392, 1978.
- 9) Bone, R. C., Fisher, C. J., Clemmer, T. P., et al.:

- A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 317: 653-658, 1987.
- 10) 福井 明, 濱田 宏, 木村健一ほか: 臓器血液量の経時的測定法. *循環制御* 12: 135-140, 1991.
- 11) 福井 明: 出血ならびに輸血時の臓器血液量の経時的变化. *循環制御* 11: 91-99, 1990.
- 12) Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K., Bloch, J. H., et al.: The nature of irreversible shock: Experimental and clinical observations. *Ann. Surg.* 160:682-710, 1964.
- 13) Mac Lean, L. D., Weil, M. H.: Hypotension (shock) in dogs produced by *Escherichia coli* endotoxin. *Circ. Res.* 4:546-556, 1956.
- 14) 今井考祐, 小川 龍, 藤田達士: ショックと臓器血流分布. *脈管学* 14: 3-7, 1974.
- 15) Ogletree, M. L., Begley, C. J., King, G. A., et al.: Influence of steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents on the accumulation of arachidonic acid metabolites in plasma and lung lymph after endotoxemia in awake sheep. Measurements of prostacyclin and thromboxane metabolites and 12-HETE. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133:55-61, 1986.
- 16) Okusawa, S., Yancey, K. B., Meer, J. W. M., et al.: C5a stimulates secretion of tumor necrosis factor from human mononuclear cells in vitro. Comparison with secretion of interleukin 1 β and interleukin 1 α . *J. Exp. Med.* 168:443-448, 1988.
- 17) Olson, N. C., Joyce, P. B., Fleisher, L. N.: Role of platelet-activating factor and eicosanoids during endotoxin-induced lung injury pigs. *Am. J. Physiol.* 258:H1674-H1686, 1990.
- 18) Cook, J. A., Wise, W. C., Halushka, P. V.: Protective effect of a selective leukotriene antagonist in endotoxemia in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 235:470-474, 1985.
- 19) Winn, R., Harlan, J., Nadir, B., et al.: Thromboxane A₂ mediates lung vasoconstriction but not permeability after endotoxin. *J. Clin. Invest.* 72: 911-918, 1983.
- 20) Klebanoff, S. J.: Antimicrobial mechanisms in neutrophilic polymorphonuclear leucocytes. *Semin. Hematol.* 12:117-142, 1975.
- 21) Lefer, A. M., Verrier, R. L.: Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11:630-655, 1970.
- 22) Schumer, W., Nyhus, L. M.: Corticosteroid effect on biochemical parameters of human oligemic shock. *Arch. Surg.* 100:405-408, 1970.
- 23) Wilson, R. F., Fisher, R. R.: The hemodynamic effects of massive steroids in clinical shock. *Surg. Gynecol. Obstet.* 127:769-776, 1968.
- 24) Bruns, D. L., Connolly, J. E.: A comparative study of the effectiveness of adrenal cortical compounds in hemorrhagic shock. *Surgical Forum.* 10:382-385, 1960.
- 25) Lefer, A. M., Martin, J.: Mechanism of the protective effect of corticosteroids in hemorrhagic

- shock. *Am. J. Physiol.* 216:314-320, 1969.
- 26) 小杉 功, 北垣照夫, 宮田 怜ほか: ショック時の網内系抑制物質 (RDS) に及ぼす副腎皮質ホルモン剤の効果. *麻酔* 26: 260-266, 1977.
- 27) Luedke, C. E., Cerami, A.: Interferon- γ overcomes glucocorticoid suppression of cachectin/tumor necrosis factor biosynthesis by murine macrophages. *J. Clin. Invest.* 86:1234-1240, 1990.
- 28) Altura, B. M., Altura, B. T.: Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 190:300-315, 1974.
- 29) 北垣照夫, 小杉 功, 岡田和夫ほか: ショック時の網内系機能と副腎皮質ホルモン剤の効果. *麻酔* 26: 137-142, 1977.
- 30) 上久保啓太, 安田圭吾, 五島英一ほか: 副腎皮質ステロイド薬の種類, 薬物動態と作用機序. *内科* 55: 404-410, 1985.
- 31) Obayashi, T. Tamura, H., Tanaka, S., et al.: A new chromogenic endotoxin-specific assay using recombinated limulus coagulation enzymes and its clinical applications. *Clin. Chim. Acta.* 149: 55-65, 1985.
- 32) 窪田達也, 吉沢 睦, 大竹一栄: 低濃度 Endotoxin 投与による Endotoxin shock model (イス) 作製の試みと Chemical mediator の検討. *臨床麻酔* 15: 149-164, 1991.

Changes in the blood volumes of the cephalic, thoracic, abdominal and femoral regions following endotoxin shock and effects of methylprednisolone

Akira Fukui

Department of Anesthesiology, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki City, Okayama, 701-01

Using VALMET's cerebroflowmeter, the blood volumes of the cephalic, thoracic, abdominal and femoral regions in dogs were measured at one minute intervals over a period of two hours after intravenous injection of 3 mg/kg of endotoxin (*E. coli* 0111 B4).

The dogs, anesthetized with pentobarbital sodium, were divided into three groups. In the C group, five animals were left in place without treatment throughout the experiment. In the E group, nine animals were given 3 mg/kg of lipopolysaccharide. In the S group, nine animals were given 30 mg/kg of methylprednisolone immediately after the above i. v. injection of lipopolysaccharide.

The respective blood volumes were measured at 10, 20, 40, 60, 80, 100 and 120 minutes after

the i. v. administration of lipopolysaccharide.

Cephalic and femoral blood volumes showed no significant change during 120 minutes after the i. v. administration of lipopolysaccharide. Thoracic blood volume was decreased after the i. v. administration of lipopolysaccharide alone, but was minimized by the administration of methylprednisolone. Abdominal blood volume increased markedly, which was probably due to blood pooling, and remained over a period of 80 minutes after the i. v. administration of endotoxin. However, this increase was minimized again by methylprednisolone. On the other hand, at 100 and 120 minutes following the i. v. administration of endotoxin, the abdominal blood volume decreased slightly but significantly in both the E and S groups.

Key words: organ blood volume, endotoxic shock, methylprednisolone