

特集

吸入麻酔薬の容量血管系に及ぼす影響について

— 平均循環充満圧による検討 —

木下 隆*, 重見 研司*, 智原 栄一*
 山下 智充*, 安藤 典臣*, 林 和子*, 田中 義文*

緒 言

われわれは、全身麻酔薬が容量血管系に与える影響を調べるために、二つの実験を行った。一つは、3種類（ハロタン、イソフルラン、セボフルラン）の全身麻酔薬が容量血管系に及ぼす影響をみた実験である。もう一つは、3種類の濃度（0.5MAC, 1.0MAC, 1.5MAC）のイソフルラン麻酔が容量血管系に及ぼす影響をみた実験である。この「特集」において、まず容量血管系とくに平均循環充満圧の基本的な考え方を説明する。そして、われわれの実験結果をもとに、全身麻酔薬が容量血管系に与える影響を考えてみたい。

平均循環充満圧の意義

Guyton は平均循環充満圧 mean circulatory filling pressure (以下 MCFP) を「脈管内の圧力がすべての場所で等しくなるように循環血液量を分配したときの内圧」と定義した¹⁾。MCFP は心機能の影響を受けることなく、容量血管全体の性質を表すことができる。

MCFP と中心静脈圧 central venous pressure (以下 CVP) との差は pressure gradient for venous return (以下 PGVR) と呼ばれる。PGVR は静脈還流を起こす圧差である。この PGVR に静脈還流抵抗をかけたものが静脈還流量である。定常状態では静脈還流量は心拍出量 cardiac output (以下 CO) に等しい。従って、MCFP は CO を規定する重要な因子なのである。

MCFP の求め方

MCFP を求めるには、CO をなくすことが必要である。そのために、われわれは右心房内のバルーンをふくらませる方法²⁻⁴⁾を使っている。この方法の利点は繰り返し測定できることと、開胸術を施す必要がないので手技的に容易でより生理的なことである。

約 7 秒間、右心房内のバルーンをふくらまし CO をなくすことにより、下がりきった final arterial pressure (以下 FAP) と上がりきった venous plateau pressure (以下 VPP) が得られる。VPP と FAP が一致すればそれが MCFP となる。しかし、一致することはなく圧格差を生じたまま平衡状態に達する。動脈側より静脈側への血液の配分が不完全だからである。そのため、式

$$MCFP = VPP + \frac{1}{K} \times (FAP - VPP)$$

を使って、計算する必要がある。定数 K は静脈と動脈のコンプライアンスの比^{2,5)}である。我々は K を 60 としてとして計算している^{3,4)}。図 1 に右心房内のバルーンをふくらました際の動脈圧と静脈圧の実際の記録を示す。

MCFP に関係する他の変数

この MCFP の測定を循環血液量 circulating blood volume (以下 CBV) を変化させて求めることにより、体血管コンプライアンス total vascular compliance (以下 TVC), stressed volume (以下 SV) と unstressed volume (以下 USV) を求めることができる。典型的な MCFP と CBV との

*京都府立医科大学麻酔学教室

関係を図2に示す。TVCはCBVの変化量とそれに対するMCFPの変化量との比であらわされる。このグラフの傾きの逆数がTVCを表す。SVは圧構成に関与している血液量であり、TVCとMCFPの積である。USVは圧構成に関与していない血液量であり、このグラフをMCFPが0

mmHgまで外挿した—つまりX軸の切片で表される—血液量である⁶⁾。SVとUSVとをあわせたものはCBVに等しい⁷⁾。従って、これらの関係を式に表すと、

$$MCFP = \frac{1}{TVC} \times (CBV - USV)$$

となる。つまり、CBVとMCFPの関係は、傾き $\frac{1}{TVC}$ 、X切片USVの一次関数で表すことができるのである。

容量血管系の調節

TVCが大きいことは血液量の変化に対してMCFPの変化ひいてはCOの変化が少ないことを表している。しかし、これは瞬時にしてCBVが変化した—何の代償も働かない—場合のことである。実際のCBVの変化に対しては、静脈還流量の変化を代償するメカニズムが働く。それらはpassive recoilと呼ばれる受動的な調節と自律神経系を介する能動的な調節である⁸⁾。

passive recoilは「CBVが減少するとCOが減少する。すると、血流が減少し、血管内のdistending pressureが減少する。その減少は血管内に含まれている血液量の減少を起こす。その減少した血液は心臓に還ってきて、COを増やす。」⁹⁾というものである。従ってpassive recoilにより動員される血液は—distending pressureを構成する—SVである。passive recoilが起きると、SVがよりcompliantでない場所に移るため、TVCが減少する。

一方、神経性の調節はTVCを調節するよりもUSVを調節する¹⁰⁾といわれている。USVとSVの比率をかえることにより、CBVの変化を代償する¹⁰⁾のである。TVCを変化させるだけではCBVの代償には限りがあり、より広い範囲で変化できるUSVを利用することはより合理的である¹¹⁾と考えられている。神経性の調節の入力としてまず考えられるのは動脈圧受容体からの入力である。動脈圧受容体は血圧の調節のために抵抗血管を制御するのと同様に、容量血管をも制御しているのである¹²⁾。

方 法

Wistar ラットをエーテルにて麻酔導入し、吸入麻酔薬を用い麻酔を維持した。呼気の麻酔薬濃

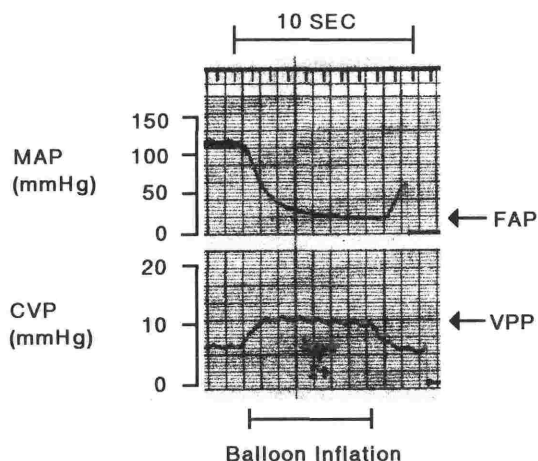


図1 典型的な平均循環充満圧測定例
右心房内に留置したバルーンを7秒間ふくらました時の動脈圧(MAP)及び中心静脈圧(CVP)の推移を示す。final arterial pressure (FAP)と venous plateau pressure (VPP)が決定される。

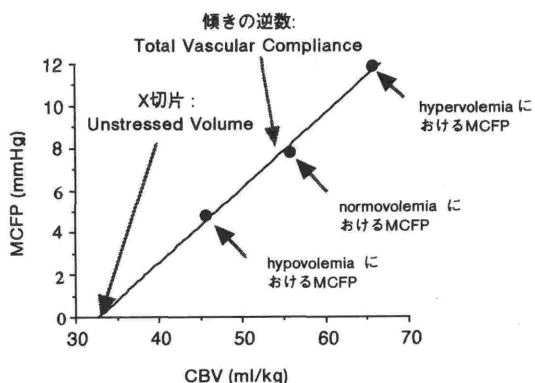


図2 典型的な圧容量関係
循環血液量(CBV)を変化させて平均循環充満圧(MCFP)を求める。求めた点を直線補間し、X軸に外挿する。この直線の傾きの逆数が体血管コンプライアンスを表し、X切片がunstressed volumeを表す。

度を Brüel & Kjaer 社製 BK 1304 麻酔ガスモニターにて測定した。CBV は、51 クロミウムでラベルした赤血球による希釈法をもちいて測定した⁴⁾。1 匹のラットで 3 回の MCFP 測定をおこなった。1 回目は血液量を変えずに、2 回目は 10 ml/kg の輸血下にて、3 回目は 10 ml/kg の脱血下にて MCFP を求めた。毎測定後に血液量を戻し、測定間隔を 10 分以上あけた。この 3 点の MCFP と CBV の関係を直線回帰することにより、TVC 及び USV を計算した。統計学的検定は分散分析を用い Schaffe の F テストにて $P > 0.05$ 及び $P > 0.01$ を有意とした。

ハロタン 1.0 MAC, イソフルラン 1.0 MAC, セボフルラン 1.0 MAC の比較

これらの方法を使い、Wistar 系雄性ラットにおいて 1.0 MAC のハロタン、イソフルラン、セボフルランが MAP, CVP, MCFP, TVC, PGVR, CBV 及び USV に与える影響を調べた。表 1 に結果をまとめた。USV はハロタン群で 34.1 ± 1.4 ml/kg (mean \pm SD 以下同様)、セボフルラン群で 31.3 ± 2.6 ml/kg となり、ハロタン群で約 9 % 大きかった ($P < 0.05$)。イソフルラン群では 33.2 ± 2.5 ml/kg であり両者の間の値をとった。TVC はハロタン群で 2.84 ± 0.13 ml/kg/mmHg, イソフルラン群は 2.84 ± 0.21 ml/kg/mmHg であり、セボフルラン群の 3.01 ± 0.14 ml/kg/mmHg と比べて両者とも約 10 % 小さかった ($P < 0.05$)。MCFP 及び PGVR には差がなかった。3 群の平均の CBV と MCFP の関係を図 3 に示す。

イソフルラン 0.5 MAC, 1.0 MAC, 1.5 MAC の比較

Wistar-Kyoto 雄性ラットにおいて、イソフルラン 0.5 MAC, 1.0 MAC, 1.5 MAC の影響を比較した。表 2 に結果をまとめた。CVP は 1.5 MAC 群では 0.5 MAC 群より減少していた ($P < 0.05$)。1.0 MAC 群は両者の中間であった。

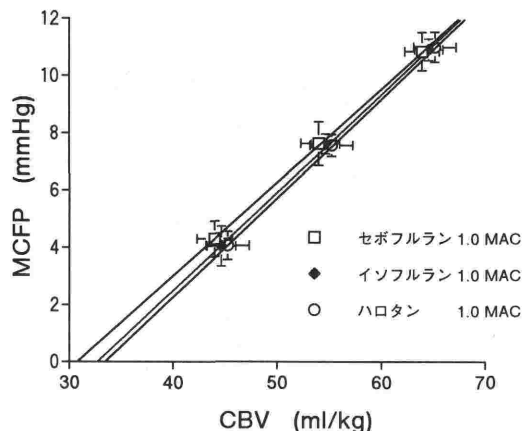


図 3 循環血液量と平均循環充満圧の関係
— 吸入麻酔薬の種類による差 —
□: セボフルラン 1.0 MAC, ◆: イソフルラン 1.0 MAC, ○: ハロタン 1.0 MAC. 各群における循環血液量 (CBV) の平均値と平均循環充満圧 (MCFP) の平均値とより、圧容量関係を得た。誤差線は標準偏差を表す。

表 1 ハロタン, イソフルラン, セボフルランが容量血管系に与える影響

	Halothane (1.0 MAC)	Isoflurane (1.0 MAC)	Sevoflurane (1.0 MAC)
MAP, mmHg	111.4 \pm 9.8	110.1 \pm 18.3	115.7 \pm 15.4
CVP, mmHg	1.79 \pm 0.94	2.22 \pm 1.06	2.38 \pm 0.71
MCFP, mmHg	7.57 \pm 0.38	7.62 \pm 0.35	7.63 \pm 0.77
PGVR, mmHg	5.78 \pm 1.11	5.40 \pm 1.19	5.25 \pm 0.81
TVC, ml/kg/mmHg	2.84 \pm 0.13	2.84 \pm 0.21	3.01 \pm 0.14ab*†
CBV, ml/kg	55.2 \pm 2.1	54.6 \pm 1.4	54.0 \pm 1.7
USV, ml/kg	34.1 \pm 1.4	33.2 \pm 2.5	31.3 \pm 2.6a*

mean \pm S.D. n = 9 略語は本文参照 * $P < 0.05$. a; Halothane vs. Sevoflurane. b; Isoflurane vs. Sevoflurane.

MCFP は1.5 MAC 群では 6.58 ± 0.96 mmHg, 0.5 MAC 群では 7.39 ± 1.12 mmHg, 1.0 MAC 群では 7.46 ± 0.99 mmHgとなり, 1.5 MAC 群では他の2群と比べて約11%減少していた ($P < 0.05$). PGVR は1.5 MAC 群では 4.07 ± 0.70 mmHgであり, 1.0 MAC 群の 4.64 ± 0.64 mmHg より12%少なかった ($P < 0.05$). USV は1.5 MAC 群では 36.9 ± 3.4 ml/kg, 1.0 MAC 群では 35.1 ± 2.7 ml/kg, 0.5 MAC 群では 31.9 ± 4.8 ml/kg となった. 1.5 MAC 群では0.5 MAC 群と比べて16%大きかった ($P < 0.01$). 1.0 MAC 群では0.5 MAC 群と比べて10%大きかった ($P < 0.05$). TVC は0.5 MAC 群では 3.01 ± 0.63 ml/kg/mmHg, 1.0 MAC 群では 2.56 ± 0.34 ml/kg/mmHg であり, 0.5 MAC 群では1.0 MAC 群より18%大きかった ($P < 0.01$). 1.5 MAC 群では 2.84 ± 0.55 ml/kg/mmHg となり, 両者の間であった. 3群の平均のCBVとMCFPの関係を図4に示す.

考 察

まず吸入麻酔薬3種の比較を考察する.

吸入麻酔薬3種の比較では, TVCとUSVは差があるもののMCFPとPGVRには差が得られなかった. それゆえ, 1.0 MAC下のCBVの安定した状態においてはどの麻酔薬でも静脈還流に関しては差がないと考える. しかし, MCFPの維持の仕方には違いがあった. セボフルランはTVCをより大きく保つことによりMCFPを維持していた. イソフルラン及びハロタンは増加したUSVに対してTVCを減少させることにより, MCFPあるいはPGVRを保っていたと言える. そして, USV, MCFP, TVCの値をイソフルランとハロタンの間

で差がないことより, 両者の容量血管系に及ぼす影響は差がないようにみえる.

Seagardらはイソフルランはハロタンと比較して, 頸動脈圧反射をより良く保つ^{13,14}ことを示した. 一方, Stadnickaらはエンフルラン, ハロタン, イソフルランの中で, イソフルランが最も静脈の血管平滑筋に対する直接作用が大きいことを示した¹⁵. 我々の結果と彼らの結果を併せて考えると, ハロタン麻酔とイソフルラン麻酔とではUSVの調節の仕方は異なるにもかかわらず, USVの値には差はあまりでなかったと推測できる.

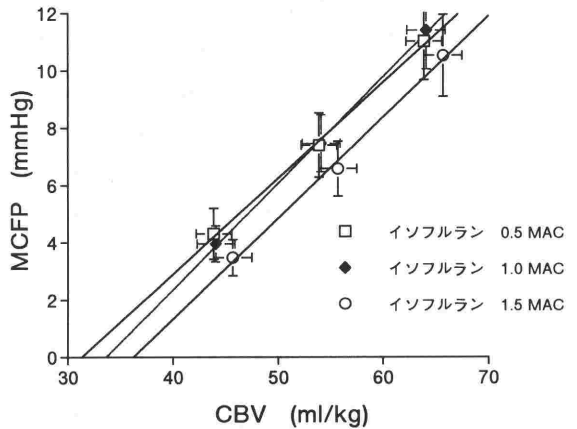


図4 循環血液量と平均循環充満圧の関係—吸入麻酔薬の濃度による差—
□: イソフルラン0.5 MAC, ◆: イソフルラン1.0 MAC, ○: イソフルラン1.5 MAC. 各群における循環血液量(CBV)の平均値と平均循環充満圧(MCFP)の平均値とより, 圧容量関係を得た. 誤差線は標準偏差を表す.

表2 異なった濃度のイソフルランが容量血管系に与える影響

	Isoflurane (0.5 MAC)	Isoflurane (1.0 MAC)	Isoflurane (1.5 MAC)
MAP, mmHg	84.6 ± 22.8	81.3 ± 18.6	$58.9 \pm 12.4ab^{**}$
CVP, mmHg	2.97 ± 0.64	2.67 ± 0.79	$2.52 \pm 0.78a^*$
MCFP, mmHg	7.39 ± 1.12	7.46 ± 0.99	$6.58 \pm 0.96ab^*$
PGVR, mmHg	4.42 ± 1.04	4.64 ± 0.64	$4.07 \pm 0.70a^*$
TVC, ml/kg/mmHg	3.01 ± 0.63	$2.56 \pm 0.34c^{**}$	2.84 ± 0.55
CBV, ml/kg	53.9 ± 1.7	54.1 ± 1.8	55.7 ± 1.8
USV, ml/kg	31.9 ± 4.8	35.1 ± 2.7	$36.9 \pm 3.4b^{**}$

mean ± S.D. n=10略語は本文参照 * $P < 0.05$. a; 1.0 MAC vs. 1.5 MAC. b; 0.5 MAC vs. 1.5 MAC vs. 1.0 MAC.

つまり、イソフルラン麻酔は血管平滑筋に対する直接作用が大きいにもかかわらず、神経性調節をよく保っている。逆にハロタン麻酔は血管平滑筋に対する直接作用は小さいが、神経性調節は保たれていないといえる。

セボフルランの容量血管系に対する直接作用及び神経性調節に及ぼす作用はよくわかっていない。しかし、TVCがおおきくUSVが小さいという点より、直接作用がより小さい可能性及び神経性調節がより保たれている可能性が示唆される。

加えて、麻酔の種類により血液分布が変わっている可能性がある。セボフルランはハロタンと比べて内臓の血流をよく保つ¹⁶⁾。前に述べたように、内臓の血流が多いことはより compliant な部分に血液が多く存在することを意味する。そのためTVCが大きくなっているのかもしれない。

次に、イソフルラン濃度の比較について考察する。

0.5 MAC 群を基準に1.0 MAC 群の結果を考えると、増加したUSVに対して、自律神経系を介する代償が働きTVCを減らすことでMCFPを保つことができたと考えられる。1.5 MAC 群ではさらに直接作用が大きくなり自律神経系を介する反射がより減弱する。そのため、USVが増加し、TVCの調節もできなくなり、MCFPを代償することができなかつたと考えられる。

Greenwayらは容量血管系に対する神経性の調節はTVCよりもUSVを調節する¹⁰⁾と述べているが、我々の結果より、イソフルラン麻酔は濃度依存性にUSVを増加させて、USVに対する調節を減弱させている。そのため、TVCの調節がより重要であると考えられる。しかし、1.5 MAC 下においてはそのTVCの調節もすでに減弱しMCFPを保つことができなかったと考えられる。

Seagardらがイヌを用いて、1.5%のイソフルラン麻酔下では血圧低下に対して交感神経活動を上昇させ血圧低下を代償することができるが、2.5%では交感神経活動は上昇できないことを示した¹⁷⁾。かれらの交感神経活動の結果は我々の容量血管系の結果とよくあてはまる。

さらに、Seagardらはハロタン麻酔では0.75%の濃度ですでに交感神経活動は減弱していることを示した¹³⁾。頸動脈圧反射を比較的保つことができるイソフルラン麻酔でも1.5MACでMCFP

が低下したのであるから、頸動脈圧反射を減弱させるハロタン麻酔¹³⁾では1.5 MACになると、MCFPはさらに低下することが予想される。

結 語

麻酔薬の直接作用により unstressed volume は増加し stressed volume は減少する。その際平均循環充満圧を保てるかどうかは、自律神経系の機能をどれほど維持して体血管コンプライアンスを調節できるか否かにより決まる。麻酔が深くなり自律神経系の機能が維持できなくなると、体血管コンプライアンスを減少させることができなくなり、平均循環充満圧を維持できなくなる。

文 献

- 1) Guyton AC, Jones CE, Coleman TG : *Circulatory Physiology. Cardiac output and Its Regulation* (2nd ed.), 1973, Philadelphia, PA. : Saunders.
- 2) Yamamoto J, Trippodo NC, Ishie S, et al : Total vascular pressure- volume relationship in the conscious rat. *Am J Physiol* 238 (Heart Circ Physiol 7) : H823-H828, 1980
- 3) Chihara E, Hashimoto S, Kinoshita T, et al : Elevated mean systemic filling pressure due to intermittent positive-pressure ventilation. *Am J Physiol* 262 (Heart Circ Physiol 31) : H1116-H1121, 1992
- 4) Kinoshita T : The effect of vagal afferent on total vascular compliance in rats. *J Anesth* 7 : 198-205, 1993
- 5) Samar RE, Coleman TG : Mean circulatory pressure and vascular compliances in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 237 (Heart Circ Physiol 6) : H584-H589, 1979
- 6) Shoukas AA, Sagawa K : Control of total systemic vascular capacity by the carotid sinus baroreceptor reflex. *Circ Res* 33 : 22-33, 1973
- 7) Trippodo NC : Total circulatory capacity in the rat. Effects of epinephrine and vasopressin on compliance and unstressed volume. *Circ Res* 49 : 923-931, 1981
- 8) Rothe CF, Gaddis ML : Autoregulation of cardiac output by passive elastic characteristics of the vascular capacitance system. *Circulation* 81 : 360-368, 1990
- 9) Oberg B : The relationship between active constriction and passive recoil of the veins at various distending pressures. *Acta Physiol Scand* 71 : 233-247, 1967
- 10) Greenway CV, Seaman KL, Innes IR : Norepinephrine on venous compliance and unstressed volume in cat liver. *Am J Physiol* 248 (Heart Circ physiol 17) : H468-H476, 1985
- 11) Rothe CF : Mean circulatory filling pressure : its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74 : 499-509, 1993
- 12) Shoukas AA, Brunner MC : Epinephrine and the carotid sinus baroreceptor reflex. *Circ Res* 47 : 249-257, 1980

- 13) Seagard JL, Hopp FA, Donegan JH, et al : Halothane and the carotid sinus reflex: Evidence for multiple sites of action. *Anesthesiology* 57:191-201, 1982
- 14) Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, et al : Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology* 59:511-20, 1983
- 15) Stadnicka A, Flynn NM, Bosnjak ZJ, et al : Enflurane, halothane, and isoflurane attenuate contractile responses to exogenous and endogenous norepinephrine in isolated small mesenteric veins of the rabbit. *Anesthesiology* 78:326-34, 1993
- 16) Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al : The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76:85, 1992
- 17) Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ, et al : Sympathetic efferent nerve activity in conscious and Isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 61:266-270, 1984