

原 著

プロスタグランジン E₁による低血圧麻酔時の体内血流分布への影響

菊田好則*, 湯川博美*, 原島敏也*, 小野 紫*
堀部原生*, 手塚新吉*, 岡田和夫*

要 旨

エンフルラン麻酔下の雑種成犬を用いて、プロスタグランジン E₁(PGE₁)により平均動脈圧を対照値より10%及び30%降圧させた時の体内血流分布の変動をマイクロスフェア法により検討した。主要臓器のうち肝(肝動脈),及び腎血流量は維持されたが,脳血流量と門脈系臓器血流量は30%降圧時に,心筋血流量は両降圧時に有意に減少した。以上より,PGE₁による低血圧麻酔は肝血流量維持及び尿量確保に優れている。

緒 言

現在,プロスタグランジン E₁(PGE₁)は末梢循環改善や低血圧麻酔などを目的として臨床応用されている。低血圧麻酔の問題点として,主要臓器の血流減少による組織の低酸素が懸念され,その使用薬物の体内血流分布への影響を知ることが重要となる。これまでPGE₁の個々の臓器血流に対する影響についての報告はあるが,体内血流分布を検討した報告はない。本研究ではマイクロスフェア法を用いて,PGE₁による低血圧麻酔の体内血流分布に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

方 法

対象は平均体重11.8±0.1kgの雑種イヌ16頭で,チオペンタール20mg/kg静注にて麻酔後気管内挿管し,酸素-亜酸化窒素-エンフルラン(1.5%)

で維持した。換気はバンクロニウム投与下に人工呼吸器でノルモカプニアになるように調節した。輸液は乳酸加リンゲル液5ml/kg/hrで投与し,体温はほぼ37℃で維持した。動脈圧測定と血液ガス分析のために左右の大腿動脈にカテーテルを,心拍出量(CO)及び中心静脈圧(CVP)測定のために右大腿静脈からサーモダイリユーションカテーテルをそれぞれ挿入した。薬物投与と輸液は左大腿静脈から行った。また,放射標識マイクロスフェア(MS)注入のため右総頸動脈より左心室にカテーテルを挿入した。

(1)実験方法

上記操作終了後,呼吸及び循環動態が安定した時点に対照値として,平均動脈圧(MAP),心拍数(HR),CVP,CO,血液ガスの測定を行い,さらに心係数(CI),一回拍出量係数(SI),体血管抵抗(SVR)を算出した。対照値の測定後,一回目のMSを左心室内に投与した。次にPGE₁を注入ポンプにより静脈内に投与し,MAPを対照値より10%降圧(n=8)又は30%降圧(n=8)させた。その低血圧を30分間維持し,循環動態の各諸量の測定を行った後,二回目のMSの投与を行った。使用したMSは直径15µmの⁴⁶Sc及び⁸⁵Sr標識の球形顆粒(185MBq/g,New England Nuclear)で,一回の注入量は約4×10⁵個とし,これを生理食塩水5mlで希釈し,十分に攪拌後,30秒間で左心室内に投与した。二回目のMS投与後,脱血により屠殺し,脳,心臓,肝臓,腎臓,副腎,脾臓,脾臓,胃・十二指腸,小腸,大腸,骨格筋(体重の4%),皮膚(500cm²)を摘出した。重量測定後,ユニバーサルガンマシンチレーションカウン

*帝京大学医学部麻酔学教室

ター (JSM-R, 17-3871, Aloka) にて放射能の測定を行った。

(2) 血流分布率及び血流量の算出

投与したMSの総 γ 線量に対する各臓器の臓器 γ 線量の比率を求め、以下の計算式より血流分布率及び臓器100g当たりの血流量を算出した。

血流分布率 (%)

$$= \text{臓器}\gamma\text{線量} / \text{全投与}\gamma\text{線量} \times 100$$

臓器100g当たりの血流量 (ml/min/100g)

$$= \text{CO} \times \text{血流分布率} \times 100 \text{ g} / \text{臓器重量}(\text{g})$$

(3) 統計処理

実験結果は平均値±標準誤差 (SEM) で表示し、統計学的解析はpaired t-testを用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

結 果

(1) 10%降圧群

0.02~0.16 $\mu\text{g/kg/min}$ の PGE_1 持続投与によりMAP $123.6 \pm 3.6 \text{ mmHg}$ は $106.9 \pm 3.2 \text{ mmHg}$ に低下した(表2)。HRは対照値より有意に7%減少した(表2)。CO, CI, SI, CVP, 動脈血ガス分析値に有意な変化はなかった(表1, 2)。SVRは有意に15%低下した(表2)。心筋の血流分布率と血流量は有意に30%減少した。門脈系臓器の分布率と血流量はともに10%減少した。脳, 肝臓(肝動脈), 腎臓は分布率, 血流量ともに維持された。副腎の分布率と血流量はともに有意に増加した。骨格筋の分布率と血流量は減少傾向を, 皮膚のそれらは増加傾向をそれぞれ示した(表3, 4, 図1)。

表1 低血圧麻酔時の動脈血ガス分析値

	10%降圧群		30%降圧群	
	対照	低血圧	対照	低血圧
pH	7.35 ± 0.01	7.33 ± 0.01	7.39 ± 0.01	7.36 ± 0.01
Paco ₂ (mmHg)	38.6 ± 0.5	38.7 ± 0.7	38.1 ± 0.4	38.2 ± 0.5
Pao ₂ (mmHg)	274.5 ± 5.0	275.6 ± 5.2	272.5 ± 4.4	273.5 ± 5.3
BE	-3.3 ± 0.9	-4.2 ± 0.7	-1.0 ± 0.3	-1.5 ± 0.3

平均値 ± SEM

表2 低血圧麻酔時の循環系諸量

	10%降圧群		30%降圧群	
	対照	低血圧	対照	低血圧
MAP (mmHg)	123.6 ± 3.6	106.9 ± 3.2 ***	120.1 ± 6.4	86.5 ± 4.1 ***
HR (beats/min)	124.1 ± 5.7	115.9 ± 5.3 *	135.6 ± 8.1	124.6 ± 8.3 ***
CO (ℓ/min)	1.63 ± 0.19	1.62 ± 0.15	1.29 ± 0.06	1.10 ± 0.05 ***
CI ($\ell/\text{min}/\text{m}^2$)	2.64 ± 0.24	2.61 ± 0.17	2.43 ± 0.12	2.05 ± 0.10 ***
SI ($\text{ml}/\text{beat}/\text{m}^2$)	21.35 ± 1.68	22.70 ± 1.25	18.09 ± 1.10	17.00 ± 1.35
CVP (mmHg)	6.1 ± 0.8	5.1 ± 0.5	4.4 ± 0.5	4.3 ± 0.6
SVR ($\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$)	6125.8 ± 489.3	5236.1 ± 339.1 *	7298.9 ± 558.7	6059.4 ± 393.6 ***

平均値 ± SEM * $p < 0.05$ vs 対照
 *** $p < 0.01$ vs 対照

(2) 30%降圧群

0.3~1.3 μg/kg/minのPGE₁持続投与により対照のMAP120.1±6.4 mmHgは86.5±4.1 mmHgに低下した(表2)。HRは対照値より有意に8%減少した(表2)。CO, CIは有意に減少したが, SIは変化しなかった(表2)。CVPは変化しなかったが, SVRは有意に17%減少した(表2)。血液ガスデータには変化がなかった(表1)。血流分

布では心筋の分布率は24%, 血流量は36%それぞれ有意に減少した。門脈系臓器の分布率は15%, 血流量は41%それぞれ減少した。肝臓(肝動脈), 腎臓の分布率と血流量はともに維持された。脳の分布率は変わらなかったが, 血流量は有意に減少した。皮膚の分布率, 血流量は維持されたが, 骨格筋のそれらは減少傾向を示した(表3, 4, 図1)。

表3 低血圧麻酔時の臓器血流分布率

	10%降圧群		30%降圧群	
	対照(%)	低血圧(%)	対照(%)	低血圧(%)
脳	3.3±1.1	3.1±1.1	3.1±0.6	3.3±0.9
心筋	4.6±0.7	3.2±0.5 ^{**}	5.4±1.6	4.1±1.3 ^{**}
肝(肝動脈)	6.2±3.0	7.1±3.8	6.7±2.9	8.6±3.4
腎	14.1±1.9	15.3±2.5	14.3±3.6	15.6±3.4
副腎	0.4±0.14	0.6±0.20 ^{**}	0.3±0.1	0.6±0.2 ^{**}
全骨格筋	20.8±9.6	16.1±8.6	16.1±5.7	13.3±2.1
全皮膚	1.2±0.3	1.8±0.8	1.6±0.8	1.7±0.5
門脈系臓器	23.3±8.5	20.8±6.7 [*]	26.6±7.7	22.6±6.8 [*]
胃	6.5±4.2	5.3±2.3	5.2±2.4	4.2±1.8
小腸	10.5±4.5	10.5±4.3	13.3±5.4	12.3±5.1
大腸	3.1±1.4	2.7±1.2 [*]	4.4±1.4	3.7±1.4
膵	0.3±0.2	0.3±0.1	0.6±0.3	0.4±0.1
脾	2.9±0.9	2.6±0.7	3.0±1.2	2.1±0.7 ^{**}

平均値± SEM * p<0.05vs 対照
 ** p<0.01vs 対照

表4 低血圧麻酔時の臓器血流量

	10%降圧群		30%降圧群	
	対照(ml/min/100g)	低血圧(ml/min/100g)	対照(ml/min/100g)	低血圧(ml/min/100g)
脳	79.1± 32.8	76.7± 31.6	63.8± 14.1	55.7± 11.3 [*]
心筋	71.3± 19.3	48.9± 11.1 ^{**}	89.0± 21.1	57.4± 15.6 ^{**}
肝(肝動脈)	27.0± 12.7	29.8± 12.3	34.7± 15.4	37.7± 7.3
腎	362.5± 68.5	384.4± 79.7	389.9±105.1	365.2±100.0
副腎	413.8±197.6	630.8±274.7 ^{**}	306.6±126.6	451.2±145.0 [*]
全骨格筋	6.3± 4.0	4.8± 3.0	5.0± 2.1	3.5± 1.0 [*]
全皮膚	1.9± 0.5	3.1± 1.5 [*]	2.5± 0.7	2.1± 0.7
門脈系臓器	70.7± 18.4	65.0± 18.6	74.5± 26.2	44.1± 19.9 [*]
胃	62.5± 33.3	53.6± 19.0	55.7± 31.1	33.6± 13.3 [*]
小腸	68.1± 21.1	70.4± 25.9	76.4± 33.1	58.1± 20.0 [*]
大腸	85.7± 30.8	76.2± 28.5	109.7± 34.4	77.5± 24.9 ^{**}
膵	18.2± 12.0	16.6± 5.0	31.3± 14.4	17.2± 5.6 [*]
脾	132.2± 55.0	114.5± 37.6	129.5± 64.1	75.6± 35.9 ^{**}

平均値± SEM * p<0.05vs 対照
 ** p<0.01vs 対照

考 察

PGE₁投与により MAP を123.6 mmHgから106.9 mmHgまで10%降圧させた時, HR は有意に減少したが, PGE₁の後負荷減少作用による SI の増加により CI は対照値レベルを維持した. しかし, 30%降圧(86.5 mmHg)させた時, HR は有意に減少し, SI も減少傾向がみられたため, CI は有意に減少したと考えられる. HR は PGE₁投与により増加するという報告¹⁻³⁾と減少するという報告⁴⁾があ

る. HR が増加するとしての報告はすべてベントバルビタール麻酔下実験を行っており, 麻酔深度が浅く, 血圧低下に対して反射性に交感神経が刺激されたためと考えられる. HR が減少するとしての報告及び本実験では吸入麻酔下に行っていることから, 反射性の交感神経刺激が抑制されたためと考えられる.

低血圧麻酔時の臓器血流分布に関して, ハロタン麻酔下のイヌにおけるニトログリセリンによる低血圧麻酔で心筋血流と腎血流は軽度減少し, 脳

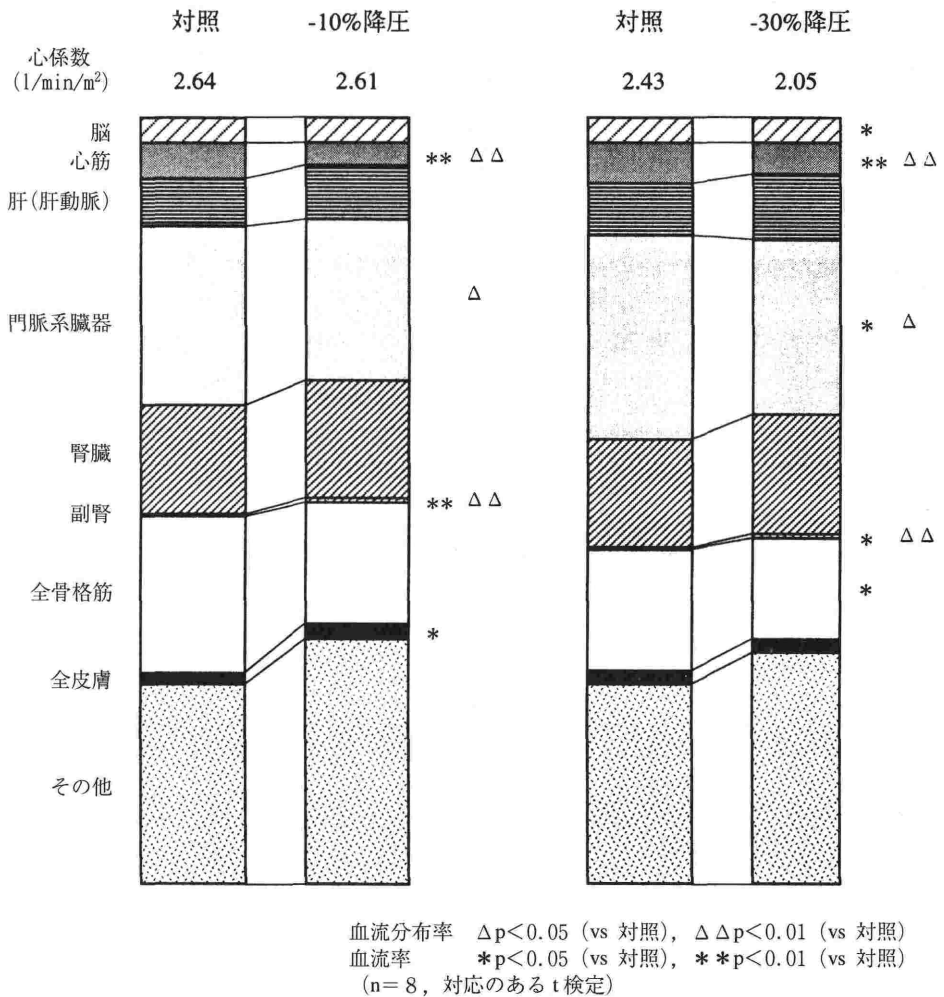


図1 低血圧麻酔時の血流分布率・血流量の変化
 長方形全体の面積は心係数を表し, 上下方向の幅は血流分布率を, 区域の面積は各臓器の血流量を示す.

血流と肝血流はよく保持されたという報告⁵⁾やエンフルラン麻酔下のイヌにおけるアデノシン3リン酸による低血圧麻酔で心筋血流と門脈系臓器血流は増加し、肝動脈血流量は減少したという報告⁶⁾がされている。

以下に主要臓器の血流の変動について考察する。

(1) 心筋血流の変動

10%及び30%降圧による体内血流分布に対する影響で有意な変化を示した臓器のひとつは心臓であった。10%降圧時、CIは対照レベルにあるにもかかわらず、分布率、血流量はともに有意に減少した。古谷ら⁷⁾はペントバルビタール・亜酸化窒素麻酔下に、PGE₁ 0.5 μg/kg/min投与でMAPを80 mmHg前後にした時に、イヌの正常心及び虚血心モデルの心筋組織血流量を水素クリアランス法で測定した結果、正常心では心筋組織血流量の有意な低下がみられたが、虚血心では変動がみられなかったと報告している。また福崎ら⁴⁾はGOF麻酔下のイヌでPGE₁投与によりMAPを50%低下(57.2 mmHg)させた時の左冠動脈血流量を測定した結果、冠血流量の減少を認めている。一方、Adachiら⁸⁾は覚醒時のヒトにおいて、PGE₁投与による体内血流分布への影響をタリウムシンチグラフィで調べた結果、PGE₁非投与群に比べ0.2 μg/kg/minで投与した群では心筋血流量及び分布率ともに有意な増加が認められたと報告している。PGE₁投与下の正常心筋血流減少の原因に関して各報告とも詳述していないが、福崎ら⁴⁾は冠灌流圧の低下を指摘している。しかし、我々の10%降圧群での心筋血流量の有意な減少はそれだけでは説明がつかない。Adachiらの報告を加味すると、対象の種の違い、麻酔の有無が関係している可能性がある。

PGE₁による低血圧中、心筋酸素消費量と平行するrate pressure productやtriple index (TI)が減少するという報告^{4,9,10)}がある。今回の各降圧群のPGE₁投与前と後における心筋の酸素需給バランスを検討するために、TIを求め、これと心筋血流量との比を比較した。対照を100%として、10%降圧時では94%、30%降圧時に107%となり、両降圧時に心筋の酸素需給バランスは保たれていることが明らかとなった。

(2) 肝血流量の変動

肝臓は肝動脈と門脈から二重の血液供給をうけ

ている。門脈血流量は主にCOと門脈前領域の灌流量によって決定され、肝動脈血流量は自己調節機構 (hepatic arterial buffer response : HABR) により門脈血流量の変動に対応して増減する¹¹⁾。今回、門脈血流は10%降圧時の分布率と30%降圧時の分布率と血流量に有意な減少がみられたが、肝動脈血流は両降圧時に有意な変動はなく、僅かな増加傾向が認められた。10%降圧時COは維持されていたが、門脈血流量が減少傾向を示したのは門脈系臓器の血流分布が減少したためと思われる。30%降圧時ではCOは有意に減少していることから、門脈血流量の減少はCOの減少に由来していると考えられる。PGE₁による低血圧中の門脈血流量に関する報告でCOが保たれている場合には門脈血流量は維持される^{12,13)}が、同じ麻酔法で同程度の低血圧にしても、COが減少する場合には門脈血流量は減少する¹⁴⁾ことが示されている。0.5 MAC程度のハロタンはHABRを抑制しないが、濃度を上げるに従いHABRを抑制するという報告¹⁵⁾があり、今回使用した低濃度エンフルラン(0.68 MAC)もHABRに対する影響は少なかったと考える。よって肝動脈血流が両降圧群ともに維持されたのはHABRが機能したためと考えられる。

(3) 腎血流の変動

腎血流は自己調節により一定範囲の血圧の変動に影響を受けない。ただし、自己調節は血管平滑筋の張力に影響する薬物により腎血流量は増減する¹⁶⁾。イヌを用いたPGE₁による低血圧麻酔時にMAP 100 mmHgを60 mmHgまで低下させた時に腎動脈血流量が14%増加したという報告¹⁷⁾や乳房切断術に対する低血圧麻酔で腎機能を保ち、尿量維持に有効であるという報告¹⁸⁾がある。今回10%及び30%降圧時に腎血流量及び分布率に有意な減少が認められなかったことはこれらの報告を支持するものと考えられる。

(4) 脳血流量の変動

10%及び30%降圧時の脳の血流分布率と10%降圧時の血流量に変動はなかったが、30%降圧時には有意な血流量の減少が認められた。正常脳では自己調節により一定範囲の脳灌流圧の変化に対して脳血流量は一定に保たれる。イヌではMAPが90 mmHg以下になると脳血流量は減少すると言われている¹⁹⁾。今回30%の降圧時はMAPが86.5

mmHgまで低下していることから、自己調節の下限以下になったために血流減少が認められたものと考えられる。PGE₁の静脈内投与では血圧低下による脳灌流圧の低下と脳血管に対する直接的作用が修飾し合うためにPGE₁の脳血流に対する報告は一定していない。しかし、今回の10%及び30%降圧の結果をみると、血圧低下による脳灌流圧の低下が脳血流維持に大きく拘ることを示唆している。

結 語

エンフルラン麻酔下でイヌを用いて、PGE₁によりMAPを対照値から10%及び30%降圧させた時の全身血流分布をマイクロスフェア法で検討し、次の結果を得た。

- (1) HRとSVRは両降圧時に、COとCIは30%降圧時に有意に減少した。
- (2) 心筋血流量は両降圧時に、脳及び門脈系臓器血流量は30%降圧時に有意に減少した。
- (3) 肝(肝動脈)及び腎血流量は両降圧時とも維持された。
- (4) PGE₁による低血圧麻酔は重要臓器のうち肝臓、腎臓への血流保持に優れている。

参 考 文 献

- 1) Carlson LA, Orö L : Effect of prostaglandin E₁ on blood pressure and heart rate in the dog. *Acta Physiol Scand* 67 : 89-99, 1966
- 2) Nakano J, McCurdy JR : Cardiovascular effects of prostaglandin E₁. *J Pharmacol Exp Ther* 156 : 538-547, 1967
- 3) 角田紘二, 渡部正敏, 有坂 実ら : 麻酔犬における Prostaglandin E₁の冠および全身血行動態への影響. *北関東医学* 24 : 145-152, 1974
- 4) 福崎 誠, 今野完治, 長谷場純敬ら : プロスタグランジン E₁およびトリメタファンによる人為低血圧麻酔の冠・体循環動態と心収縮能に及ぼす影響. *麻酔* 31 : 364-372, 1982
- 5) 和田裕治, 飯島一彦, 米沢利英 : ハロセン麻酔下におけるニトログリセリン低血圧麻酔の各種臓器血流に及ぼす影響. *麻酔* 34 : 1208-1215, 1985
- 6) 大岩悦郎 : Diadenosine tetraphosphate および Adenosine triphosphate による低血圧麻酔時の体内血流分布への影響. *循環制御* 15 : 119-126, 1994
- 7) 古谷幸雄, 野村ゆう子, 野村 実ら : プロスタグランジン E₁の正常心および虚血心に及ぼす影響. *麻酔* 35 : 1035-1041, 1986
- 8) Adachi H, Sugihara H, Nakagawa H, et al : Effect of prostaglandin E₁ on fractional distribution of cardiac output and organ blood flow in man: a simultaneous and non-invasive determination using double dose thallium-201 scintigraphy. *Cardiovasc Res* 18 : 657-662, 1984
- 9) 吉嶺孝和, 小田利通, 吉村 望 : Prostaglandin E₁の低血圧麻酔への応用. *麻酔* 30 : 664-671, 1981
- 10) 寺嶋正佳 : 各種血管拡張薬の循環動態に及ぼす影響—プロスタグランジン E₁, ニカルジピン, ニトログリセリンの比較—. *麻酔* 42 : 173-184, 1993
- 11) Lauth WW : Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 249 : G549-556, 1985
- 12) 浅井瑞枝, 野見山延 : セボフルレン麻酔下, PGE₁, TNGによる人為的低血圧麻酔が循環動態, 内分泌系に及ぼす影響について. *北里医学* 20 : 40-48, 1990
- 13) 後藤敏子, 松本延幸, 宮崎 孝ら : プロスタグランジン E₁による低血圧麻酔の肝循環, 肝機能に及ぼす影響について. *麻酔* 31 : 452-457, 1982
- 14) 岡本孝則, 米田郁雄, 内田和秀ら : 人為的低血圧麻酔の腹部臓器血流に及ぼす影響—とくに PGE₁と他剤との比較—. *循環制御* 11 : 245-249, 1990
- 15) 松本延幸, 源田 正, 長坂 浩ら : 麻酔と肝虚血. *循環制御* 13 : 231-237, 1992
- 16) 後藤文夫 : 腎循環と麻酔. *臨床麻酔* 17 : 1042-1046, 1993
- 17) 渡辺 仁, 野見山延 : プロスタグランジン E₁による人為的低血圧法. *麻酔* 31 : 820-824, 1982
- 18) 大谷英祥, 後藤文夫 : PGE₁による人為的低血圧麻酔法の研究. *臨床麻酔* 5 : 1291-1298, 1981
- 19) Harper AM : Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 37 : 225-235, 1965

Effects of Prostaglandin E₁ Induced Hypotension on Fractional Distribution of Cardiac Output during Enflurane Anesthesia in Dogs

Yoshinori Kikuta*, Hiromi Yukawa*, Toshiya Harasima*, Yukari Ono*
Motoo Horibe*, Shinkichi Tezuka*, Kazuo Okada*

*Department of Anesthesiology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Changes in fractional distribution of cardiac output were examined by the microsphere method after the mean blood pressure was reduced by 10% and 30% of the control value using prostaglandin E₁ in mongrel dogs under enflurane anesthesia.

Blood flow in the kidney and liver (hepatic artery) were relatively maintained under PGE₁ induced

hypotension. However in the brain and portal organ blood flow decreased following a 30% reduction in the blood pressure and also in the heart following both 10% and 30% reduction.

These results indicate that hypotensive anesthesia with prostaglandin E₁ is suitable for maintaining hepatic blood flow and urinary volume.

Key words : Prostaglandin E₁, Induced hypotension, Fractional distribution of cardiac output

(Circ Cont 18 : 383~389, 1997)