

# 出血性ショックにおける一酸化窒素合成酵素阻害薬の投与が臓器血流分布に及ぼす影響

藤 岡 丞\*

## 要 旨

出血性ショックにおける NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬の投与が全身の臓器血流分布に及ぼす影響を放射性マイクロスフェア法を用いて検討した。イヌ16頭を対象に、脱血により平均血圧40 mmHgを90分間維持した後 L-NAME10 mg/kg (L-NAME 群) および生理食塩水 (対照群) を投与した。投与15分後の臓器血流分布をショック前と比較した。ショックに伴う血流分布の変化に両群間で有意差を認めた臓器はなく、L-NAME 群でも脳、心臓への血流シフトは保たれた。ただし肝臓では対照群で見られた血流分布率増加が L-NAME 群では見られず、NOS 阻害薬が肝臓には不利である可能性もあると考えられた。

## はじめに

近年、血管トーン調節因子としての一酸化窒素 (NO) の重要性が明らかになり、出血性ショックの病態においても NO が重要な役割を果たしていると考えられるようになってきた<sup>1)</sup>。NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬の投与は血圧の維持に有効<sup>2,3)</sup>であり、生存率を改善<sup>4)</sup>し、腎機能の保持に有用<sup>5)</sup>である、などの動物実験の結果が報告されている一方で、循環動態の改善を認めなかった<sup>6)</sup>、投与量によっては循環動態を悪化させた<sup>7)</sup>、微小循環を悪化させ肝障害を増悪させた<sup>8)</sup>などの報告もあり、出血性ショックにおける NOS 阻害薬投与の功罪はいまだ意見の分かれる所である。この議論を進めるうえで全身の血流分布パターン

の変化も重要なポイントであると思われるが、この点について調べた報告はない。

血管トーン調節のメカニズムは複雑で、NO の関与の程度は臓器によって異なり<sup>9,10)</sup>、NOS 阻害による血管収縮反応も各臓器で不均一である<sup>11)</sup>ことが報告されている。我々は NOS 阻害薬の投与によりセボフルラン麻酔下のイヌでは心臓への<sup>12)</sup>、高二酸化炭素症のイヌでは脳と心臓への<sup>13)</sup>血流分布率が増加することを報告した。エンドトキシンショックにおける NOS 阻害薬の投与による血流分布パターンの変化<sup>14)</sup>も報告されている。出血性ショックにおいても NOS 阻害によって特定の臓器の血流分布率が変化することも予想され、その結果が前述の NOS 阻害薬投与の功罪に関する議論に役立つ可能性がある。そこで我々はイヌ出血性ショックモデルにおいて、NOS 阻害薬を投与したときの臓器血流分布パターンの変化を放射性マイクロスフェア法を用いて調べた。

## 方 法

10-15 kg の雑種イヌ20頭を対象とした。チオペンタール20 mg/kgで麻酔導入後、ベクロニウム0.1 mg/kgで筋弛緩を得たのち気管内挿管し、1.25 MACセボフルラン (3%) を用いて麻酔を維持した。Fio<sub>2</sub>は0.4としPaco<sub>2</sub>が35-45 mmHgとなるように換気を調節した。両大腿動脈よりカテーテルを挿入し観血的動脈圧の測定と採血、脱血に用いた。右大腿静脈より肺動脈カテーテルを挿入し心拍出量、肺動脈圧、中心静脈圧測定に用いた。左大腿静脈よりカテーテルを挿入し、薬剤投与ルートとした。右総頸動脈より左心室内にカテーテルを挿入し、ここから放射性マイクロスフェアを注

\*帝京大学医学部麻酔学教室

入した。循環動態，各測定値が安定した後，平均動脈圧，肺動脈圧，心拍出量を測定しベースライン値とした。平均肺動脈圧30 mmHg以上のイヌは実験から除外した。<sup>46</sup>Scで標識されたマイクロスフェア約  $4 \times 10^5$ 個 (直径15  $\mu$ m, 185 MBq/g, New England Nuclear) を30秒かけて左心室内に注入 (ショック前) した。

1回目のマイクロスフェア注入から5分後ショックモデルの作成を開始した。まず15分かけて平均動脈圧が40 mmHgになるまで脱血し，以後90分間，必要に応じて脱血，返血をおこなってこの血圧を維持した。脱血開始105分後，対象を無作為にコントロール群とL-NAME群の2つに分け，前者では生理食塩水3mlを，後者ではNO合成酵素阻害薬 N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) 10 mg/kgを生理食塩水3mlに溶解したものを静脈内投与した。投与2, 5, 10, 15分後に平均動脈圧と肺動脈圧を，15分後に心拍出量を測定した。また投与15分後に<sup>85</sup>Srで標識されたマイクロスフェアを30秒かけて左心室内に注入 (ショック後) した。注入5分後に脱血により死亡させ，各臓器を摘出しユニバーサル・ガンマカウンター (JSM-R 17-3871, Aloka) で放射能測定を行った。その測定値から各臓器の血流分布率 (臓器 $\gamma$ 線量/全投与 $\gamma$ 線量 $\times 100\%$ ) を求めた。また各臓器の血管抵抗およびショック前後の血管抵抗の変化率を以下の式で計算した。

$$\begin{aligned} \text{血管抵抗 (mmHg}\cdot\text{min/ml)} &= \\ & (\text{平均動脈圧} - \text{中心静脈圧 (mmHg)}) / (\text{心拍出量 (l/min)} \times \text{血流分布率 (\%)} \times 10) \\ \text{血管抵抗変化率} &= \\ & \text{ショック後血管抵抗} / \text{ショック前血管抵抗} \end{aligned}$$

ショック前後の各測定値の変化を両群で比較，検討した。統計学的処理は分散分析と Fisher's PLSDを用い，危険率5%未満の場合を有意差ありとした。

### 結 果

脱血中に死亡した4頭を除いた16頭 (対照群8頭，L-NAME群8頭) で各測定値が得られた。平均肺動脈圧30 mmHg以上のイヌはなかった。両群で体重，正味の脱血量に差はなかった。平均動脈圧の変化を図1に示す。ベースラインに比べ両群で全ての測定ポイントで有意に低下した。L-NAME投与前 (脱血105分後) との比較では，L-NAME群でL-NAME投与2, 5, 10, 15分後有意に上昇した。生理食塩水あるいはL-NAME投与2, 5, 10, 15分後で両群間に有意差を認めた。ベースライン，脱血15分，105分後では両群間に有意差はなかった。心係数，一回拍出係数，体血管抵抗係数の変化を図2に示す。心係数は両群でショック前に比べショック後では有意に低下した。両群間で差はなかった。一回拍出係数は両

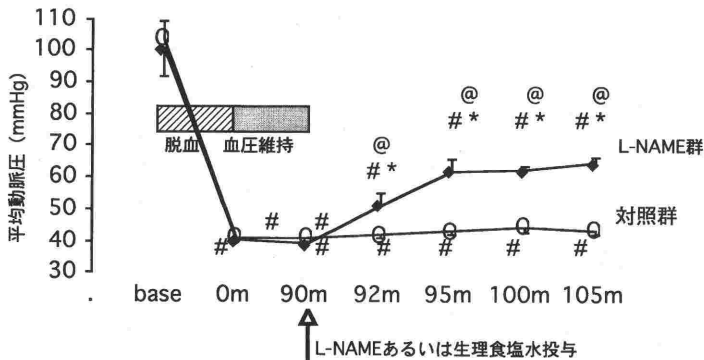


図1 平均動脈圧の変化  
 # : p<0.05 ショック前 (base) に対して  
 \* : p<0.05 対照群に対して  
 @ : p<0.05 L-NAME投与前 (90m) に対して

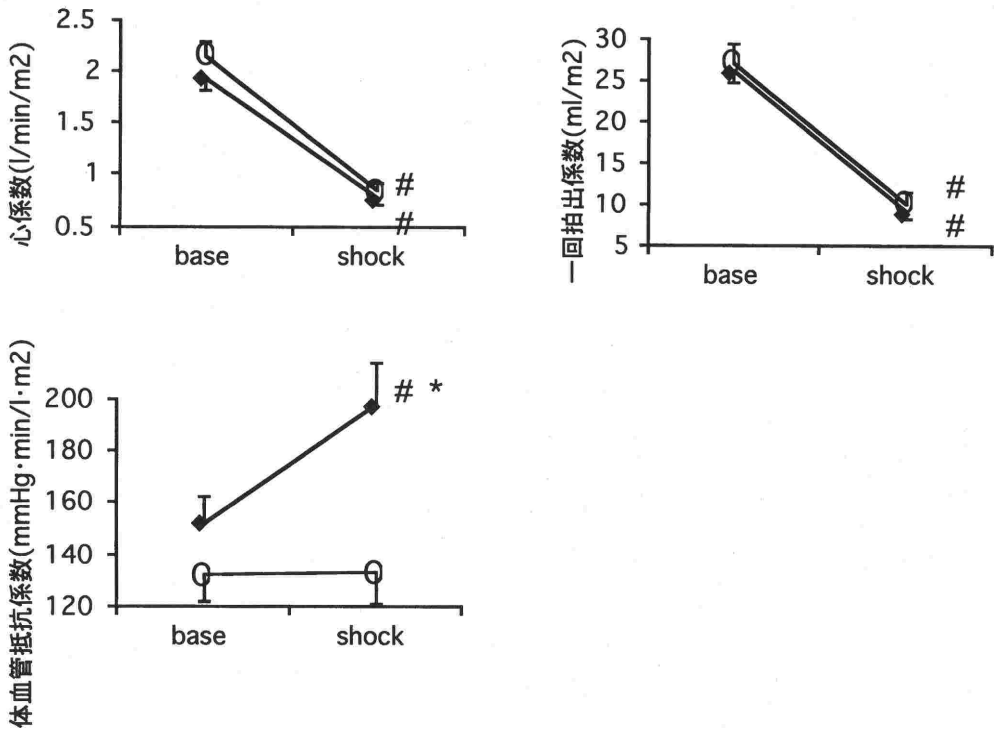


図2 心係数，一回拍出係数，体血管抵抗の変化 平均±標準誤差  
 ◆：L-NAME群 ○：対照群  
 #：p<0.05 ショック前 (base) に対して  
 \*：p<0.05 対照群に対して

群でショック前に比較してショック後では有意に低下した。両群間で差はなかった。体血管抵抗係数はL-NAME群では有意に増加した。ショック後で両群間に有意差を認めた。

各臓器の血流分布率の変化を表1に示す。対照群では脳、肝臓（マイクロスフェア法を用いているため肝動脈血流のみを反映）で有意に血流分布率が増加した。心臓でも増加する傾向が見られた。また腎臓、肺（肝と同様に気管支動脈血流およびシャント血流を反映）で有意に血流分布率が減少した。脾臓でも減少傾向が見られた。一方L-NAME群では脳、心臓で有意に血流分布率が増加した。また腎臓、肺（気管支動脈）で有意に血流分布率が減少した。脾臓でも減少傾向が見られた。両群間で有意差を認めた臓器はなかった。

各臓器の血管抵抗の変化および変化率を表2に示す。対照群では脳で有意に血管抵抗が減少した。心臓、肝臓でも血管抵抗が減少する傾向が見られ

た。また腎臓、脾臓、肺、皮膚で有意に血管抵抗が増加した。一方L-NAME群では腎臓、脾臓、肺で有意に血管抵抗が増加した。脳、心臓で血管抵抗が減少する傾向が、大腸、皮膚で血管抵抗が増加する傾向が見られた。両群間で有意差を認めた臓器はなかった。

血管抵抗変化率では肝臓、大腸、総肝臓で両群に有意差を認めた。全身の平均変化率との比較では対照群では脳で有意に低く、心臓、肝臓で低い傾向が見られた。また腎臓、脾臓、肺、皮膚で有意に高かった。一方L-NAME群では脳、心臓で有意に低く、また腎臓、脾臓、肺で有意に高かった。

### 考 察

従来<sup>1-5)</sup>と同様に、L-NAME 10 mg/kg投与により速やかに平均動脈圧が上昇した。心係数、一回拍出係数には両群で差が認められず、この血圧上昇はL-NAME群で見られた体血管抵抗の増

表1 臓器血流分布率の変化

平均±標準誤差

臓器血流分布率%		ショック前	ショック後
脳	対照群	3.18±0.53	5.63±0.59#
	L-NAME 群	3.25±0.63	6.77±1.11#
心臓	対照群	4.83±0.89	7.03±0.97
	L-NAME 群	4.80±0.94	8.20±1.09#
腎臓	対照群	19.68±1.81	12.75±0.06#
	L-NAME 群	18.58±2.96	10.60±2.54#
肝臓 (肝動脈)	対照群	3.97±0.79	9.38±1.77#
	L-NAME 群	5.28±1.67	6.84±1.00
胃	対照群	3.83±0.77	4.49±0.81
	L-NAME 群	3.44±0.40	4.37±0.34
小腸	対照群	9.13±1.11	11.64±1.30
	L-NAME 群	8.91±1.53	11.45±1.10
大腸	対照群	3.92±0.57	3.81±0.61
	L-NAME 群	3.37±0.61	2.74±0.21
脾臓	対照群	3.48±0.92	1.88±0.23
	L-NAME 群	3.26±0.92	1.22±0.23
門脈臓器計	対照群	20.34±2.72	21.81±2.92
	L-NAME 群	18.98±2.78	19.83±1.47
総肝臓 (肝動脈+門脈)	対照群	24.32±2.72	31.20±2.92
	L-NAME 群	24.27±4.15	26.67±1.63
肺 (気管支動脈)	対照群	15.58±3.08	4.42±0.97#
	L-NAME 群	17.74±3.27	7.13±1.38#
皮膚	対照群	1.85±0.38	2.24±1.54
	L-NAME 群	2.36±0.38	2.84±0.93
筋肉	対照群	16.32±5.36	14.17±5.50
	L-NAME 群	11.43±3.25	12.06±4.15

# : p&lt;0.05 ショック前に対して

加によるものと考えられた。

ショックによる血流分布率の変化に両群で有意差を認めた臓器はなく、L-NAME の投与は出血性ショックにおける臓器血流分布に大きな影響を与えなかったと考えられた。ショックにおける脳、心臓への血流シフト (centralization) は L-NAME 群でも保たれていた。ただし肝動脈では対照群で見られた血流分布の増加が L-NAME 群では消失した。対照群では肝動脈血管抵抗はショックにより低下する傾向を示し、変化率も全身の変化率より低く他の臓器と比べて相対的に血管拡張が生じたため血流分布率の増加が起こったと考えられる。一方 L-NAME 群では全身の変化率を上回る血管抵抗増加を示し、他の臓器に比べ相対的に強い血管収縮が生じたため血流分布率の減少が起こったと考えられる。両群で変化率に有意差を認めたことから、肝動脈では L-NAME の影響が強かったものと考えられた。門脈臓器の血流分布率の和

(門脈血流分布率) およびこれに肝動脈血流分布を加えた総肝血流分布率には両群で有意な変化は見られなかったものの、総肝臓血管抵抗変化率でも両群に有意差を認めており、出血性ショックにおける NOS 阻害薬の使用が肝血流に影響する可能性があることも考慮すべきと思われた。

肝血流調節については不明な点が多く一酸化炭素の重要性などが指摘<sup>19)</sup>されているが、NO もこれに関与していると考えられている<sup>20, 21)</sup>。著者らはセボフルラン麻酔下のイヌ<sup>12)</sup>、および高二酸化炭素血症のイヌ<sup>13)</sup>で、L-NAME 投与による血管収縮反応が肝動脈では他の臓器と比較して強いことを認めた。Harbrecht ら<sup>8)</sup>は出血性ショックに対する NOS 阻害薬の投与は虚血による肝障害を引き起こし有害であるとした。今回の結果からも出血性ショックにおける NOS 阻害薬の投与が肝血流維持の点で不利になる可能性もあることが示唆された。

表2 臓器血管抵抗の変化および変化率

血管抵抗 (mmHg·min/ml)		ショック前	ショック後	変化率
脳	対照群	2.88±0.43	1.53±0.15#	0.63±0.11*
	L-NAME 群	3.34±0.67	2.39±0.34	0.92±0.18*
心臓	対照群	1.76±0.20	1.28±0.14	0.78±0.09
	L-NAME 群	2.51±0.62	1.19±0.29	0.95±0.14*
腎臓	対照群	0.41±0.04	1.68±0.10#	4.24±0.15*
	L-NAME 群	0.60±0.14	2.02±0.61#	4.39±1.75*
肝臓 (肝動脈)	対照群	4.55±2.57	1.37±0.43	0.53±0.14
	L-NAME 群	4.63±2.02	5.41±0.41	1.63±0.68@
胃	対照群	0.95±0.16	0.73±0.05	0.83±0.06
	L-NAME 群	1.48±0.53	1.35±0.24	1.47±0.44
小腸	対照群	2.51±0.45	2.05±0.24	0.88±0.06
	L-NAME 群	3.14±0.81	3.39±0.47	1.44±0.36
大腸	対照群	2.19±0.26	2.46±0.36	1.14±0.15
	L-NAME 群	3.95±1.41	5.44±0.78	2.26±0.69@
脾臓	対照群	3.25±0.62	11.45±4.38#	3.12±0.86*
	L-NAME 群	4.50±1.48	14.96±3.40#	4.47±0.97*
門脈臓器計	対照群	0.44±0.06	0.44±0.04	1.04±0.09
	L-NAME 群	0.68±0.23	0.79±0.11	1.74±0.47
総肝臓 (肝動脈+門脈)	対照群	0.36±0.04	0.30±0.03	0.85±0.05
	L-NAME 群	0.55±0.19	0.57±0.07	1.60±0.40@
肺 (気管支動脈)	対照群	0.73±0.21	2.72±0.66#	4.47±1.13*
	L-NAME 群	0.62±0.10	2.66±0.60#	4.35±0.459*
皮膚	対照群	5.68±1.28	13.25±3.76#	2.49±0.55*
	L-NAME 群	4.12±0.39	8.70±2.09	2.11±0.45
筋肉	対照群	0.72±0.14	0.41±0.06	0.68±0.15
	L-NAME 群	1.05±0.21	0.83±0.19	1.25±0.62
全身平均	対照群	0.13±0.11	0.13±0.13	1.02±0.07
	L-NAME 群	0.15±0.11	0.20±0.16#	1.32±0.11@

# : p&lt;0.05 ショック前に対して \* : p&lt;0.05 全身平均に対して @ : p&lt;0.05 対照群に対して

脳および心臓への血流分布率はL-NAME群でも増加しており、出血性ショックにおけるNOS阻害薬の投与は脳および心臓への血流分布の点からは安全と考えられた。これを血管抵抗の変化から見ると、L-NAME群で全身平均血管抵抗が増加する一方で脳および心臓の血管抵抗は減少し、変化率で全身平均との間に有意差を認めた。つまり全身の血管がL-NAMEにより収縮する中、脳および心臓ではむしろ血管拡張が生じたため血流分布率が増加したと考えられた。我々はセボフルラン麻酔下のイヌ<sup>12)</sup>、および高二酸化炭素血症のイヌ<sup>13)</sup>で、L-NAME投与による血管収縮反応が脳および心臓では他の臓器と比較して弱いことを認めた。出血性ショックにおいてもこれらの臓器では他の臓器と比較してL-NAME投与による血管収縮反応が弱かったものと考えられ、出血性ショックにおけるNOS阻害薬の投与は脳および

心臓への血流維持の点では有利である可能性があると考えられた。

今回はNOS阻害薬としてL-NAMEを用いたため、ショックによって恐らくTNF $\alpha$ 、IL-1などのサイトカイン系を経て<sup>22)</sup>誘導されたinducible NOS (iNOS)と、生理的に血管内皮細胞に存在し血流を調節しているconstitutive NOS (cNOS)の両方が阻害されたと考えられる。ショックの病態に関与するのはiNOSであり、cNOSの阻害は組織灌流を悪化させるから、iNOSを選択的に阻害する薬物を用いるべきであるとの報告<sup>23)</sup>がある。一方、Szaboら<sup>24)</sup>は出血性ショックでは初期から血管内皮の機能は抑制されており組織灌流の維持に果すcNOSの役割は小さく、これを阻害しても組織灌流は悪化しないとして、L-NAMEのような非選択的なNOS阻害薬使用の有効性を述べている。今後、出血性ショックにおいて選択的

iNOS 阻害薬を投与したときの血流分布の変化についても検討したい。

吸入麻酔薬セボフルランの影響についても考慮する必要がある。セボフルランはNOを不活化し、その血管トーン調節作用を阻害するとの報告<sup>25)</sup>がある。我々はL-NAMEによる冠血管収縮反応がセボフルランにより、濃度依存性に抑制されることを報告<sup>12)</sup>した。今回L-NAME群の心臓でショックに伴う血流分布率の増加が見られたが、セボフルランのこのような作用が関係している可能性もある。今回は循環動態の安定やプレパレーションを容易にするため1.25 MACのセボフルランを用いたが、濃度を変化させた場合や静脈麻酔など他の麻酔法の場合、さらに無麻酔の場合の変化についても今後検討する必要があると思われる。

## 結 論

出血性ショックのイヌにNO合成酵素阻害薬L-NAMEを投与したときの全身の血流分布の変化について検討した。血流分布には大きな変化はなく、ショックに伴う脳、心臓への血流シフトはよく保たれた。

なお本論分の主旨は第44回(1997年、新潟市)日本麻酔学会総会にて発表した。研究の一部は文部省科学研究費(課題番号09671586)によった。

御指導を戴いた岡田和夫教授、稲田英一教授に心から御礼申し上げます。

さらに動物実験に協力を戴いた手塚新吉先生、水本靖先生、船山忠久先生に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Thiemermann C, Szabo C, Mitchell JA, et al : Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in hemorrhagic shock is mediated by nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 : 267-271, 1993
- 2) Klabunde RE, Slyton KJ, Ritger RC : N<sup>G</sup>-methyl-L-arginine restores arterial pressure in hemorrhagic rats. *circulation shock* 40 : 47-52, 1993
- 3) 緒方博丸, 羅 小 星 : 出血性ショック時に N<sup>G</sup>-nitro-L-arginine(L-NNA)又はL-arginineを投与した時の心、循環動態の変化. *J Anesthesia* 10 : A418, 1996
- 4) Zingarelli B, Squadrito F, Altavilla D, et al : Evidence for a role of nitric oxide in hypovolemic hemorrhagic shock. *J cardiovasc pharmacol* 19 : 982-986, 1992
- 5) Lieberthal W, McGarry AM, Sheils J, et al : Nitric oxide inhibition in rats improves blood pressure and renal function during hypovolemic shock. *Shock* 4 : 332-337, 1995
- 6) Brown IP, William RL, Mckirnan MD, et al : Nitric oxide synthase inhibition does not improve the hemodynamic response to hemorrhagic shock in dehydrated conscious swine. *Shock* 3 : 292-298, 1995
- 7) Yao YM, Bahrami S, Leichtfried G, et al : Significance of NO in hemorrhage-induced hemodynamic alterations, organ injury, and mortality in rats. *Am J Physiol* 39 : 1616-1623, 1996
- 8) Harbrecht BG, Wu B, Watkins SC, et al : Inhibition of nitric oxide synthase during hemorrhagic shock increases hepatic injury. *Shock* 4 : 332-337, 1995
- 9) Greenblatt EP, Loeb AL, Longnecker DE : Marked regional heterogeneity in magnitude of EDRF/NO-mediated vascular tone in awake rats. *J cardiovasc pharmacol* 21 : 235-240, 1993
- 10) 月山 淑, 水本一弘, 畑埜義雄 : Kチャンネルブロッカー存在下のラットの動脈と腸間膜動脈における血管弛緩反応に対するハロタンの影響の比較. *J Anesthesia* 10 Supplement : 343(A-412), 1996
- 11) Sigmon DH, Florentino-Pineda I, Van Dyke RA, et al : Halothane impairs the hemodynamic influence of endothelium-derived nitric oxide. *Anesthesiology* 82 : 135-143, 1995
- 12) 水本 靖 : 一酸化窒素の末梢循環調節に対するセボフルランの影響—マイクロスフェアを用いた in vivo study—. *循環制御* 18 : 352-358, 1997
- 13) 藤岡 丞, 水本 靖, 船山忠久ら : 高二酸化炭素血症による血管拡張に一酸化窒素(NO)は関与しているか. *Shock/Japan Shock Society* 11 : 26, 1996
- 14) Martin CM, Sibbald WJ : Modulation of hemodynamics and organ blood flow by nitric oxide synthase inhibition is not altered in normotensive, septic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 150 : 1539-1544, 1994
- 15) Suematsu M, Goda N, Sano T, et al : Carbon monoxide: An endogenous modulator of sinusoidal tone in the perfused rat liver. *J Clin Invest* 96 : 2431-2437, 1995
- 16) 谷川久一 : エンドセリン受容体の肝内分布—伊東細胞の収縮と類洞内血流調節. *医学のあゆみ* 168 : 675-678, 1994
- 17) 竹村茂一, 南山幸子, 井上正康 : NOラジカルの医学(大柳善彦編)羊土社, 東京, 1996, pp. 143-157
- 18) Zingarelli B, Squadrito F, Caputi AP : Tumor necrosis factor induces NO synthase in acute hypovolemic shock in the rat. *Abstr. Endothelium* 1 : S83, 1993
- 19) Fatehi-Hassanabad Z, Burns H, Aughey EA, et al : Effects of L-canavanine, an inhibitor of inducible nitric oxide synthase, on endotoxin mediated shock in rats. *Shock* 6 : 194-200, 1996
- 20) Szabo C, Thiemermann C : Invited opinion: role of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic, and anaphylactic shock and thermal injury. *Shock* 2 : 145-155, 1994
- 21) Nakamura K, Terasako K, Toda H, et al : Mechanisms of inhibition of endothelium-dependent relaxation by halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth* 41 : 340-346, 1994

## Effects of Nitric Oxide Synthase Inhibitor on Organ Blood Flow Distribution during Hemorrhagic Shock

Susumu Fujioka\*

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

The present paper investigated the effects of nitric oxide synthase (NOS) inhibitor on organ blood flow distribution during hemorrhagic shock. In sevoflurane anesthetized dogs, hypotension (mean arterial pressure = 40mmHg) was achieved by draining blood from their circulation into a reservoir. Hypotension was maintained within this range for 90 min by further removing or transfusing blood. Following the 90 min shock period, 10mg/kg N-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME group:n=8) or saline (control group:n=8) was administered. Organ blood flow distribution was measured before hypotension and 15min after

L-NAME or saline administration in both groups by the radioactive microsphere method. There was no significant difference in organ blood flow distribution between the two groups. A physiological shift in blood flow distribution during hemorrhagic shock to the brain and heart (centralization) was observed in both groups. Fractional blood flow to the liver increased significantly more in the control group than in the L-NAME group. These results suggest that the NOS inhibitor does not strongly affect on blood flow distribution, but can negatively affect the liver during hemorrhagic shock.

**Key words** : Nitric oxide synthase inhibitor, Hemorrhagic shock, Blood organ flow distribution

(Circ Cont 18 : 541~547, 1997)