

助成番号 9951

末梢血管抵抗減弱型ショックに対する高張食塩水少量投与の効果に関する研究

助成研究者： 鎌方 安行 (大阪大学大学院医学系研究科)

共同研究者： 杉本 壽 (大阪大学大学院医学系研究科)

嶋津 岳士 (大阪大学大学院医学系研究科)

我々は、ウサギ可変心拍出量モデルを用いて、interleukin-1 β (IL-1 β)投与による末梢血管抵抗減弱型ショック時には、supply-independent line の勾配が急峻化して酸素代謝異常を生じることを明らかにした。本研究は、この末梢血管抵抗減弱型ショックに対する高張食塩水 (HS; 2,400 mOsm/L NaCl 溶液) 少量投与の効果を検討するために実施した。実験1：ウサギに IL-1 β 10 μ g/kg を静注し、ショックを誘発したのち HS 4 ml/kg (n = 3) または生食 4 ml/kg (n = 3) を静注し、循環動態を測定した。HS 投与群は、一過性の心拍出量増加を示したが、平均動脈圧の経過には両群間に差は認めなかった。実験2：IL-1 β 10 μ g/kg を静注しショックを誘発したあと 4 ml/kg の HS を投与(実験群：n = 3)したのち段階的に心タンポナーデを作成し、酸素運搬量(DO₂)を減少させながら酸素消費量(VO₂)を測定し、dual-line method により VO₂/DO₂ 関係を明らかにした。対照(n = 3)では、IL-1 β ・HS を投与せず、段階的心タンポナーデのみを作成し、VO₂/DO₂ 関係を得た。実験群の supply-independent line ($y = 0.12x + 6.2$)は、対照($y = 0.06x + 8.5$)に比し、有意に急峻な勾配を示した。Supply-dependent line の勾配は両群間で差を認めなかった。以上の結果より、末梢血管抵抗減弱型ショックに対する HS 少量投与は、一過性の心拍出量増加・DO₂ 増加をもたらすものの VO₂/DO₂ 関係の異常を是正することはできないとの結論を得た。

助成番号 9951

末梢血管抵抗減弱型ショックに対する高張食塩水少量投与の効果に関する研究

助成研究者：鎌方 安行 (大阪大学大学院医学系研究科)

共同研究者：杉本 壽 (大阪大学大学院医学系研究科)

嶋津 岳士 (大阪大学大学院医学系研究科)

1 研究目的

臨床における敗血症は、末梢血管抵抗の減弱に強く依存する血圧低下すなわちショックと、さまざまな臓器不全の発症に特徴づけられる重症病態である。実験的に敗血症の循環動態を再現することにはさまざまな困難がつきまどってきたが、近年炎症性サイトカインの一つである IL-1 β を動物に投与することによって、典型的末梢血管抵抗減弱型のショックを再現できることが報告され、われわれはこの報告を、ウサギを用いた実験で追試確認した。本来生体は組織への酸素運搬量 (DO₂) が減少しても、ある臨界点 (DO₂crit) までは酸素摂取率を増加させることによって酸素消費量 (VO₂) を保ち、好気代謝を維持する能力をもっている。われわれは、ウサギにおいてこの VO₂/DO₂ 関係を検討し、正常ウサギでは DO₂crit に至るまでは DO₂ が変化しても VO₂ が一定に保たれる supply-independent line が明確であるが、IL-1 β 投与により末梢血管抵抗減弱型ショックを惹起したウサギでは、supply-independent line の領域において、すでに VO₂ が DO₂ 依存性に低下するという現象をつきとめ、酸素負債・臓器不全発症の糸口をつかんだ (図1)¹⁾。

高張ナトリウム輸液 (hypertonic saline、以下 HS) は、200~300 mEq/L のナトリウム溶液を持続点滴する方法 (主として高張乳酸加ナトリウム液が用いられる) と、はるかに高濃度の 2,400 mOsm/L (ナトリウムとしては 1,200 mEq/L、多くは 7.5% NaCl 溶液) の HS を 4 ml/kg 程度の少量、bolus に投与する方法に大別される。前者は、広範囲熱傷への臨床応用がなされており、浮腫抑制や総輸液量の削減に役立つことが示されている。後者は、一過性だが浸透圧性の強力な循環血漿量増加を持っており、主として出血性ショック症例にたいして、現場での prehospital care として欧米で実施されている。また、近年実験的 endotoxemia でも効果的な昇圧²⁾、心機能改善³⁾、臓器血流の増加⁴⁾ などが報告されており、敗血症にたいしては単なる血漿増量効果を上回る治療的効果も期待される。本研究の目的は、IL-1 β 投与によるショックモデルを利用して、末梢血管抵抗減弱型ショックに対する HS 少量投与の治療的効果を、主に組織酸素代謝の面から検証することである。

2 研究方法

2・1 Animal preparation

New Zealand White rabbit 2.2~2.6 kg を用いた。全身麻酔下 (pentobarbital sodium 25mg/kg bolus、その後 10 mg/kg/hr 持続投与) に気管切開し、筋弛緩下 (pancronium bromide 0.1 mg i.v.、適宜) に調節呼吸とした。呼吸器は Harvard non-rebreathing

ventilator を用い、呼吸回数は baseline の状態で PaCO₂ 35~40 mmHg となるよう設定した。吸入気は酸素 50%、窒素 50%の混合ガスを用いた。一側頸動脈から動脈ラインを作成し、持続動脈圧モニター、脈波による心拍数計測、動脈血採血ルートとした。経静脈から 3Fr Swan-Ganz catheter を留置した。剣状突起下の横切開で開腹し、横隔膜の剣状突起付着部を剥離した。この経路から心嚢を露出し、小穿孔をおいてのちの心タンポナーデ作成用のバルーン留置孔とした。肝門下の門脈に 23G 翼状針を加工したものを穿刺し、cyanoacrylate glue で固定、門脈血採血ルートとした。

2・2 Measurements and calculation

動脈血、混合静脈血、門脈血を採取し、血液ガス分析、Oxyhemoglobin の測定に供した。血液の酸素含量(O₂ content)は、温度補正した血液酸素分圧に血漿への酸素溶解度を乗じ、これに Oxyhemoglobin 濃度から得た hemoglobin に結合した酸素量を加えて求めた。採血と同時に、平均動脈圧 (mean arterial pressure、以下 MAP)・心拍数 (heart rate、以下 HR)・心拍出量を測定した。心拍出量は熱希釈法で求め、体重で除して心係数(cardiac index、以下 CI)とした。また各測定期間中に 3 分間呼気を回収し、呼気中の酸素濃度 (FEO₂)・二酸化炭素濃度(FECO₂)を測定した。分時換気量(VE)は回収した呼気の容積を 3 で除して求めた。酸素運搬量(DO₂)は、O₂ content x CI で求めた。酸素消費量(VO₂)は以下の式で求めた。 $VO_2 = VE/weight \times \{(1 - FEO_2 - FECO_2)/(1 - FIO_2)\} \times FIO_2 - FEO_2$ 。FIO₂ は、吸入気の酸素濃度である。酸素摂取率(O₂ER)は、VO₂ を DO₂ で除して求めた。

2・3 Protocol-1

45 分間以上の stabilization 期間をおき、baseline 値を測定したのち、IL-1β 10 μg/kg (生食により 10 μg/ml に調製)を 3 分間かけて静脈内投与した。HS 投与群 (n = 3) では、IL-1β 投与 10 分後から 5 分間かけて 2,400 mOsm/L NaCl 4 ml/kg を静脈内投与した。対照群 (n = 3) では、IL-1β 投与 10 分後から 5 分間かけて同量の生食を投与した。IL-1β 投与後 15、30、45、60、90、120、150 分に血行動態の指標を測定した。

2・4 Protocol-2

45 分以上の stabilization 期間をおき、baseline 値 (MAP、HR、CI、血液ガス分析、DO₂、VO₂) を測定したのち、IL-1β 10 μg/kg を 3 分間かけて静脈内投与した。HS 投与群 (n = 3) では、IL-1β 投与 10 分後から 5 分間かけて 2,400 mOsm/L NaCl 4 ml/kg を静脈内投与した。IL-1β 投与後 30 分に第一実験値を測定し、以後 15 分ごとに段階的に心タンポナーデを作成し、CI を減少させることによって DO₂ を減少させながら、血行動態の指標および DO₂、VO₂ を測定した。また、経時的に門脈血・混合静脈血を採取し、血液ガス分析を行った。対照群 (n = 3) では、IL-1β 投与を行わず、baseline 測定 30 分後に第一実験値を測定し、以後 15 分ごとに同様の測定を行った。

2・5 Statistics

VO₂/DO₂ 関係の解析は、散布点の分布を二本の直線による最小二乗法で近似する dual-

line method によって行った（図2）⁵⁾。第一の直線は、DO₂ 変化にかかわらず VO₂ が比較的一定に保たれる supply-independent line、第二の直線は DO₂ 依存性に VO₂ が減少する supply-dependent line である。両線の交点を DO₂crit と称し、生体・組織の酸素摂取率の限界値を示す。両群の回帰線の傾きの統計学的分析は、個々のデータを VO₂/DO₂ プロットで得られた DO₂crit を境として supply-independent data、supply-dependent data としてプールし、このプールデータをもとに回帰直線の傾きについて t 検定を行って、p < 0.05 をもって有意差ありとした。

3 結果

3・1 HS が IL-1β-induced shock におよぼす影響

図3は、両群の MAP、CI を前値を 100%として、%change で示したものである。IL-1β 群では、IL-1β投与後約 15 分で MAP、CI とも低下し、ショックをきたす。MAP は 15 分以降低値のまま推移し、徐々に回復するものの 150 分後にも前値には復しない。CI は一度低下したのち上昇し、30 分後にはほぼ前値に復し、以後 150 分後まで前値付近を維持する。すなわち IL-1β投与により典型的な normodynamic shock が誘発された。HS 投与群でも、MAP は対照群と同様の経過を示し、HS 投与による影響は認めなかった。一方 CI は、HS 投与群で、IL-1β投与後 30 分、45 分の時点で対照群より高値を示し（n = 3 のため統計処理は行わず）、以後対照群と同様の経過を示した。一過性ではあるが、HS の心拍出量増大効果が示された。

3・2 HS が末梢血管減弱型血行動態時の VO₂/DO₂ 関係におよぼす影響

図4は Protocol-2 の結果得られた IL-1β+HS 群（n = 3）、対照群（n = 3）の VO₂/DO₂ 関係をすべて overlaying plot したものである。グラフ上の実線・破線は、それぞれ IL-1β+HS 群・対照群のプールデータより得た回帰直線である。IL-1β+HS 群の supply-independent line ($y = 0.12x + 6.2$) は、対照群 ($y = 0.06x + 8.5$) に比し、有意に急峻な勾配を示した。一方、supply-dependent line に関しては両群に有意の差を認めなかった。図5は、DO₂ と門脈血中酸素分圧 (ppO₂)・門脈-動脈二酸化炭素分圧較差 (p-aDCO₂) の関係を示したものである。同等の DO₂ に対し、IL-1β+HS 群の ppO₂ は、対照群に比し高い値をとる傾向にある。一方、p-aDCO₂ にはこのような差は認められなかった。

4 考察

今回の実験結果より、HS 投与は、末梢血管抵抗減弱型ショック時に一過性の心拍出量増大効果を示したものの、IL-1β投与で惹起される supply-independent line の異常は是正できず、VO₂/DO₂ 関係からみた組織酸素代謝の側面からは、改善効果を示さなかった。元来、敗血症時の酸素代謝異常は、DO₂crit の右方移動すなわち supply-dependent 領域の拡大で説明されてきた（図6）⁶⁾。DO₂crit が右方移動しても、これを上回るほど十分に DO₂ が高い領域では適正な VO₂ が維持できると想定され、敗血症症例の治療時には、心血管作動薬・輸液・輸血を駆使して、DO₂ を正常以上にする supranormal DO₂ という

治療概念が提唱された⁷⁾。しかしながら、この治療戦略は必ずしも臨床的な有効性を示さず、近年ではむしろ否定的にとらえられている⁸⁾。臨床において、DO₂crit を実測するのは困難であり、この概念はもっぱら endotoxin 投与の動物モデルで DO₂crit の右方移動を観測したという事実を根拠としたが、endotoxin 投与モデルは心抑制が強いなど、必ずしも敗血症の血行動態を再現していなかった。過去に、endotoxin 投与犬モデルを用いて VO₂/DO₂ 関係を検討し HS 投与の有効性を示唆した報告もあるが⁹⁾、この観点からは臨床をよく再現したとは言い難い。われわれは、IL-1 β 投与による純粋な末梢血管抵抗減弱型ショックが敗血症ショックの血行動態を極めてよく再現することに着目し、このモデルで VO₂/DO₂ 関係の変化を検討した結果、従来の説とは異なり supply-dependent line は変化せず、supply-independent line の勾配が急峻化することを報告した。Supply-independent line の変化が原因であれば、心拍出量増加によって DO₂ を増加させても VO₂/DO₂ 関係の異常は是正されないと推定される。今回、同モデルにおいて HS の効果を検討し、この推定が裏付けられた。また、門脈血のデータより、IL-1 β +HS 群と Ctrl 群間に p-aDCO₂ の変化がない、すなわち少なくとも門脈血流の増加がないと考えられる状況下において、IL-1 β +HS 群がより高い門脈血 pO₂ を示した。これはわれわれの報告した IL-1 β 単独投与による結果と同一であり、末梢血管抵抗減弱型ショック時の消化管領域における酸素利用障害にたいしても HS は効果がなかったという結論になる。これらの結果は、HS の感染性ショックにたいする組織血流増加作用、心機能改善効果など過去に報告された好ましい側面を否定するものではない。しかしながら、末梢血管抵抗減弱型ショックにおける酸素代謝異常に関しては、その有効性は否定的である。

5 今後の課題

末梢血管抵抗減弱型の血行動態においては、血流分配異常の病理の解明にたちもどり、これを制御することによってsupply-independent領域を正常化する方法の開発が重要であると考えられる。

6 文献

- 1) Kuwagata Y, Oda J, Matsuyama S, et al: Interleukin-1 β alters the oxygen delivery-oxygen consumption relationship in rabbits by increasing the slope of the supply-independent line. *Shock in press*.
- 2) Fantoni DT, Auler Junior JO, Futema F, et al: Intravenous administration of hypertonic sodium chloride solution with dextran or isotonic sodium chloride solution for treatment of septic shock secondary to pyometra in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215: 1283-7, 1999.
- 3) Horton JW, Walker PB: Small-volume hypertonic saline dextran resuscitation from canine endotoxin shock. *Ann Surg* 214: 64-73, 1991.
- 4) Kreimeier U, Frey L, Dentz J, et al: Hypertonic saline dextran resuscitation

during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. Crit Care Med 19: 801-9, 1991.

5) Samsel RW, Schumacker PT: determination of the critical O₂ delivery from experimental data: sensitivity to error. J Appl Physiol 64: 2074-82, 1988.

6) Chan KM, Abraham E: Septic shock. In Edwards JD, Shoemaker WC, Vincent JL (ed): Oxygen transport. London: WB Saunders Company Ltd., 1993, pp274-93.

7) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al: Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. Chest 94: 1176-86, 1988.

8) Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 330: 1717-22, 1994.

9) Maciel F, Mook M, Zhang H, et al: Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during septic shock. Shock 9: 33-9, 1998.

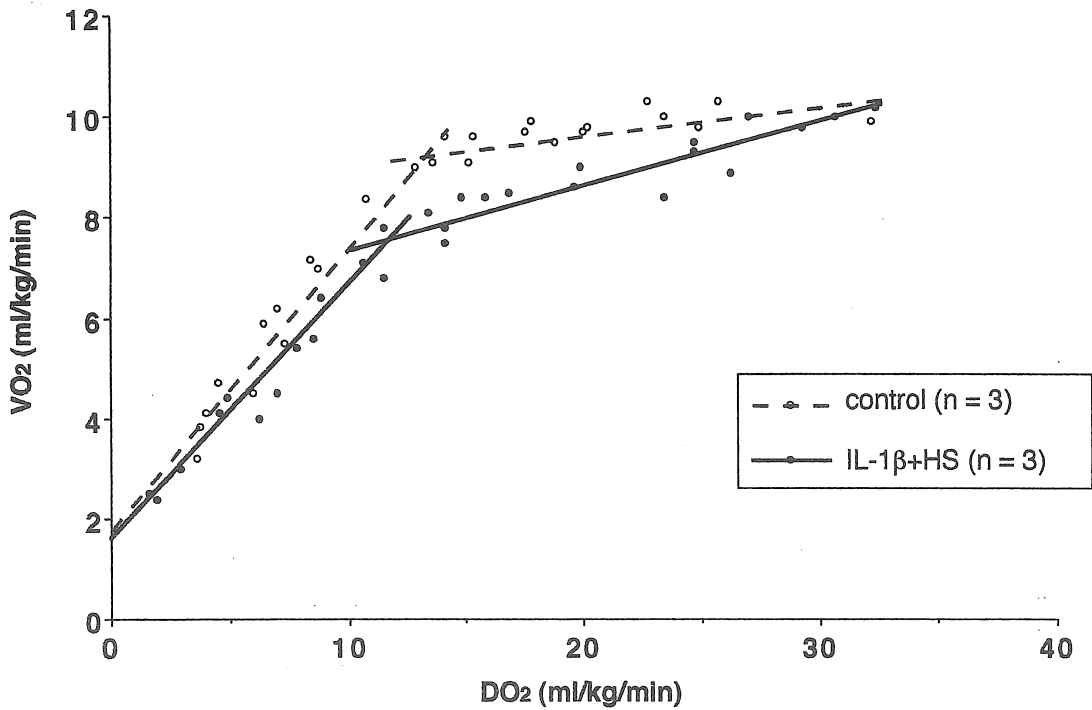


Fig. 3. Overlaying data plots of the VO_2/DO_2 relation

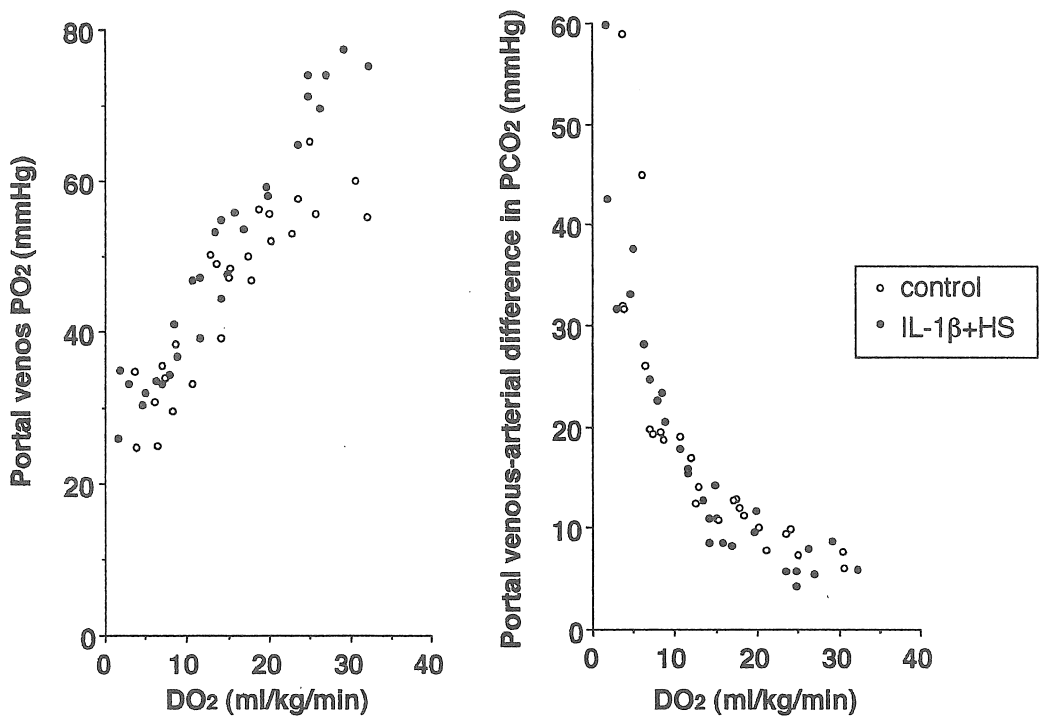


Fig. 4. The relation between oxygen delivery (DO_2) and portal venous PO_2 (left) and portal venous-arterial difference in PCO_2 (right).

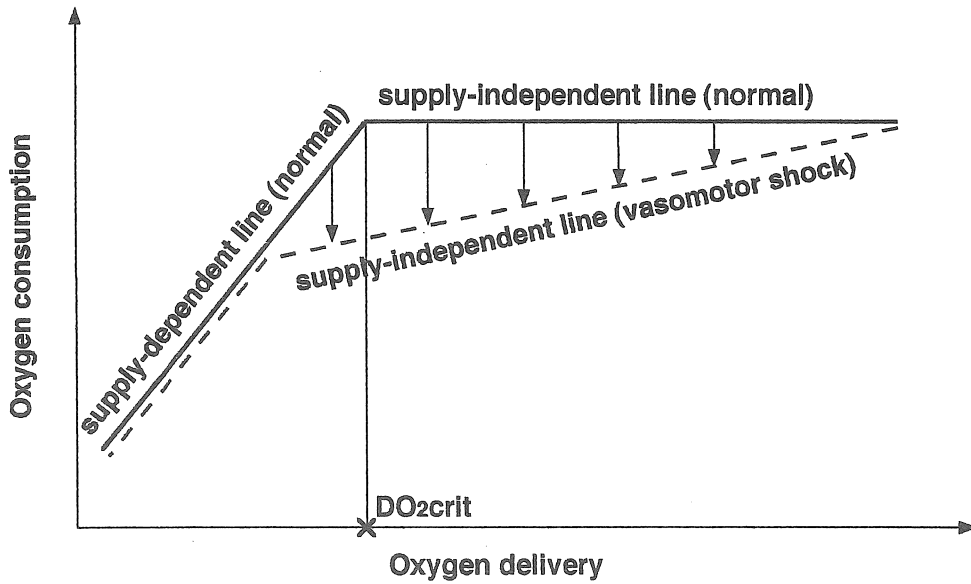


Fig. 1. Schematic presentation of the effect of vasomotor shock induced by interleukin- 1β on the VO_2/DO_2 relation.

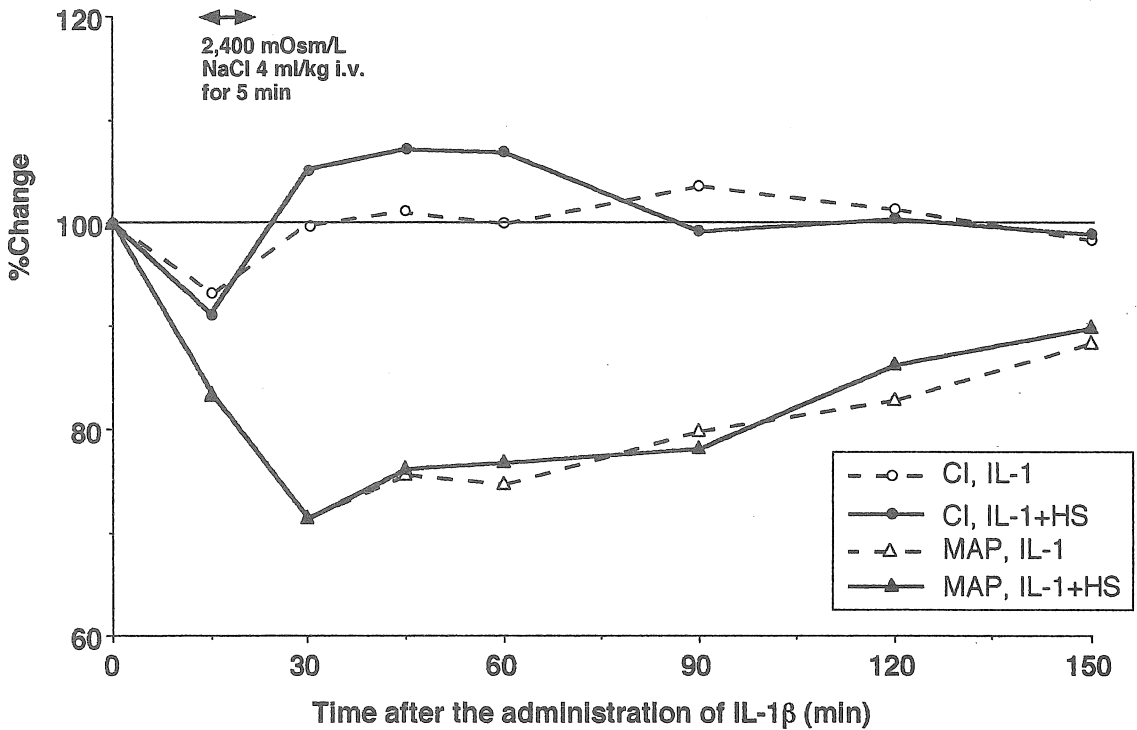


Fig. 2. %changes in cardiac index (CI) and mean arterial pressure (MAP) after the administration of interleukin- 1β (IL-1) and the effect of the i.v. administration of hypertonic saline (HS).

Hypertonic saline does not restore VO_2/DO_2 abnormality during vasomotor shock induced by IL-1 β .

Yasuyuki Kuwagata, Hisashi Sugimoto, Takeshi Shimazu.

Department of Acute Critical Medicine (D-8), Osaka University Medical School

Summary

We have shown that interleukin-1 β (IL-1 β) induced a vasomotor shock and impaired oxygen consumption (VO_2)/oxygen delivery (DO_2) relation by increasing the slope of the supply-independent line in rabbits. In the present study, we investigated the effect of hypertonic saline (HS) on the vasomotor shock induced by IL-1 β . Experiment 1: six rabbits were randomly divided into two groups ($n = 3$, each) and given intravenously either 4 ml/kg of HS (2,400 mOsm/L NaCl) or 4 ml/kg of normal saline following i.v. administration of 10 μ g/kg of IL-1 β . All rabbits developed circulatory shock in response to IL-1 β . The HS administration temporarily increased cardiac output, but had no effect on the decreased mean arterial pressure. Experiment 2: six rabbits were randomly divided into two groups ($n = 3$, each) and given 10 μ g/kg of IL-1 β followed by 4 ml/kg of HS (IL-1+HS) or vehicle alone followed by 4 ml/kg of normal saline (Ctrl) intravenously. After baseline measurements, all rabbits were subjected to stepwise cardiac tamponade to reduce DO_2 down to 5 ml/kg/min by inflating a balloon placed into the pericardial sac. The VO_2/DO_2 relation was analyzed by the dual-line method. The IL-1+HS group showed significantly greater slope of the supply-independent line than Ctrl (IL-1+HS: $y = 0.12x + 6.2$, Ctrl: $y = 0.06x + 8.5$) during the stepwise decrease in DO_2 . These results indicate that the intravenous HS administration may increase DO_2 to the tissue, but does not restore the VO_2/DO_2 abnormality during the vasomotor shock.