

高張 NaCl 溶液静脈内投与による一過性の動脈血圧低下のメカニズム解明

安部 力

岐阜大学大学院医学系研究科

概要 高張食塩水の静脈内投与はショックに対する治療として用いられている。高張食塩水静脈内投与により次の効果が期待されている。1) 等張食塩水に比べて、間質から血管内に効率よく水の移動を引き起こす、2) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の活性化により Ca の流入が増加することで心収縮性が増加する、3) Na^+/H^+ 交換機構の活性化により細胞内 H^+ が減少することで心収縮性が増加する。しかし、高張食塩水を静脈内に急速投与すると、低血圧を引き起こすことが知られている。高張食塩水投与により有効循環血漿量の増加を期待する半面、低血圧が生じることは問題であり、このメカニズムを解明することは非常に重要であると考えられる。そこで、今回我々は、ラットを用いて、高張食塩水静脈内急速投与に対する循環動態への影響を体循環と肺循環に分けて調べた。溶液投与用カテーテルを下大静脈に挿入した。大腿動脈から動脈血圧測定用カテーテル、右総頸動脈から左心室内圧測定用カテーテル、右外頸動脈から右心室内圧測定用カテーテルをそれぞれ挿入した。また、必要に応じて、上行大動脈に血流測定用プローブを装着した。9% NaCl 溶液を緩徐投与 (2 mL/kg, 0.5 mL/min) すると、動脈血圧が約 30 mmHg 程度上昇し、その効果は 10 分以上続いた。一方で、緩徐投与 (2 mL/kg, 1 mL/s) すると、動脈血圧は約 60 mmHg 程度一過性に低下した。高張食塩水静脈内急速投与に対する動脈血圧の低下は、濃度依存的であった。体循環における血管抵抗は投与直後に有意に上昇し、その後有意に低下した。血管抵抗上昇時の $\text{dP}/\text{dt max}$ は有意に低下し、心拍出量の低下が見られた。このことから、一過性の後負荷の増大による心収縮性の低下と、それに続く血管抵抗減少により動脈血圧の低下が見られることがわかった。また、大動脈に高張食塩水を投与した時よりも静脈内に投与した時の方が動脈血圧の有意な低下が見られたことから、肺循環での影響が示唆された。肺循環では、高張食塩水急速投与後に血管抵抗の有意な増加と右室 $\text{dP}/\text{dt max}$ の有意な低下が見られた。中心静脈圧の有意な上昇も見られた。さらに、エコーの所見から、心室中隔の左室への偏位も見られた。これらの結果から、高張食塩水を静脈内に急速投与すると、1) 肺循環の血管抵抗増加、2) 右心室への後負荷増大による右心不全、3) 大動脈へ流入した高張食塩水による体循環の血管抵抗増加、4) 急性肺性心による左心室への前負荷減少と後負荷増大による左心不全が起こり、その結果、動脈血圧の低下が生じることがわかった。

1. 研究目的

高張 NaCl 溶液の静脈内投与はショックに対する治療として用いられている^{1,2}。高張 NaCl 溶液静脈内投与による動脈血圧 (AP) の上昇は次のように考えられている。1) 等張 NaCl 溶液に比べて間質から血管内に効率よく水の移動を引き起こし、静脈還流量を増加させ^{3,4}。2) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構の活性化により Ca^{2+} の流入が増加することで心収縮性が増加する⁵。3) Na^+/H^+ 交換機構の活性化により細胞内 H^+ が減少し、 Ca^{2+} とトロポニン C の結合が増加す

ることで心収縮性が増加する⁶。しかし一方で、高張 NaCl 溶液を静脈内に急速投与すると、ヒトや動物で低血圧を引き起こすことが知られている。この低血圧は一時的なもので、AP の低下は約 2 分以内に元のレベルにまで戻るが、高張 NaCl 溶液投与により有効循環血漿量の増加を期待する半面、低血圧が生じることは問題であり、このメカニズムを解明することは非常に重要であると考えられる。このメカニズムを調べるために、我々は高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する血行動態への影響を、体循環と肺循環

に分けて調べた。体循環では、左心室内圧 (LVP)、AP、中心静脈圧 (CVP)、心筋血流量、大動脈血流量を測定した。肺循環では、右心室内圧 (RVP)、LVP、肺動脈血流量、肺組織血流量を測定した。

2. 研究方法

今回の実験は岐阜大学実験動物指針に則り実験を行った。今回の実験では、12 週齢のオスの Sprague-Dawley ラット (n=42) を用いた。

2. 1 手術方法

全てのラットに、ウレタン- α クロラロース麻酔 (ウレタン: 500 mg/kg, α クロラロース: 50 mg/kg) を行った。高張液投与用カテーテルを大腿静脈から下大静脈に挿入した。CVP 測定用カテーテルを外頸静脈から上大静脈に挿入した。AP 測定用カテーテルを大腿動脈から腹部大動脈に挿入した。LVP 測定用カテーテルを右総頸動脈から挿入した。また、RVP を測定する場合には、CVP 測定用カテーテルを右心室内にまで進めた。大動脈血流量測定のために、transit-time 血流計プローブを上行大動脈に装着した。心筋表面および肺組織表面の血流を測定するために、光ファイバプローブを心筋および肺組織表面に接着した。気管チューブを挿管して人工呼吸管下で実験を行った。自発呼吸を抑えるために、筋弛緩薬を随時投与した。

2. 2 高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する体循環への影響 (n=30)

高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する体循環血行動態への影響を調べるために、次の実験を行った。1) 蒸留水および 0.9%、3%、6%、9% の NaCl 溶液を静脈内に急速投与し (2 mL/kg, 1 mL/s) LVP、AP、CVP、dP/dt max を測定した (n=6)。投与の順番はランダムとした。2) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与に対する総末梢血管抵抗の変化を調べた (n=6)。3) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与に対する体循環血行動態への自律神経の関与を調べるために、ヘキサメトニウム (60 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) を投与後に LVP、AP、CVP、dP/dt max を測定した (n=6)。4) 大動脈に 9% NaCl 溶液急速投与した時の AP の変化を調べた。5) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与時の心筋表面血流量を測定した (n=6)。

2. 3 高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する肺循環への影響 (n=12)

高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する肺循環血行動態への影響を調べるために、次の実験を行った。1) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与に対する肺血管抵抗の変化を調べた (n=6)。2) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与時の肺組織表面血流量を測定した (n=6)。

2. 4 測定方法

溶液投与には、プログラム式シリンジポンプ (KDS220; Holliston, MA, USA) を用いた。LVP、AP、RVP、CVP 測定用カテーテルを圧トランスデューサーに接続し (MP5200; Baxter, Deerfield, IL, USA)、各シグナルを高感度増幅機で増幅した (MEG-6108; Nihon Kohden, Tokyo, Japan)。シグナル増幅後、アナログ-デジタル変換器 (PowerLab; AD Instruments, Bella Vista, Australia) を介してパーソナルコンピュータで記録した。サンプリングレートは 1,000 Hz とした。高張 NaCl 溶液静脈内急速投与後の最大応答 (最大左心室圧 (LVDP)、左心室拡張末期圧 (LVEDP)、AP、CVP) 10 秒間の平均値を、投与前 30 秒間の平均値と比較した。LVP のデータから、positive dP/dt max と negative dP/dt max を得た。大動脈血流量は、transit-time 血流計 (TS420; Transonic Systems, Ithaca, NY, USA) を用いて測定した。肺動脈血流量は、超音波エコー装置 (VEVO-770TTM Micro-Imaging System, Visual Sonic, Toronto, ON, Canada) を用いて測定した。体循環の血管抵抗は、AP と CVP の差を大動脈血流量で除することで求めた。肺循環の血管抵抗は、RVP と LVP の差を肺動脈血流量で除することで求めた。心筋表面および肺組織表面の血流は、レーザードップラー血流計 (model FLO-C1 BV; Omegawave, Tokyo, Japan) を用いて測定した。心筋表面および肺組織表面の血流データとして、投与前 30 秒から投与後 120 秒までの各 10 秒間の平均値を求めた。

3. 研究結果

3. 1 高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する体循環への影響

0.9% NaCl 溶液静脈内急速投与では、LVP、AP、CVP の変化は見られなかった (Fig. 1A)。9% NaCl 溶液静脈内急速投与では、LVP および AP の低下と CVP の上昇が見られた (Fig. 1B)。一方、9% NaCl 溶液を静脈内緩徐投与すると、動脈血圧の上昇が見られ、その効果は 10 分以上

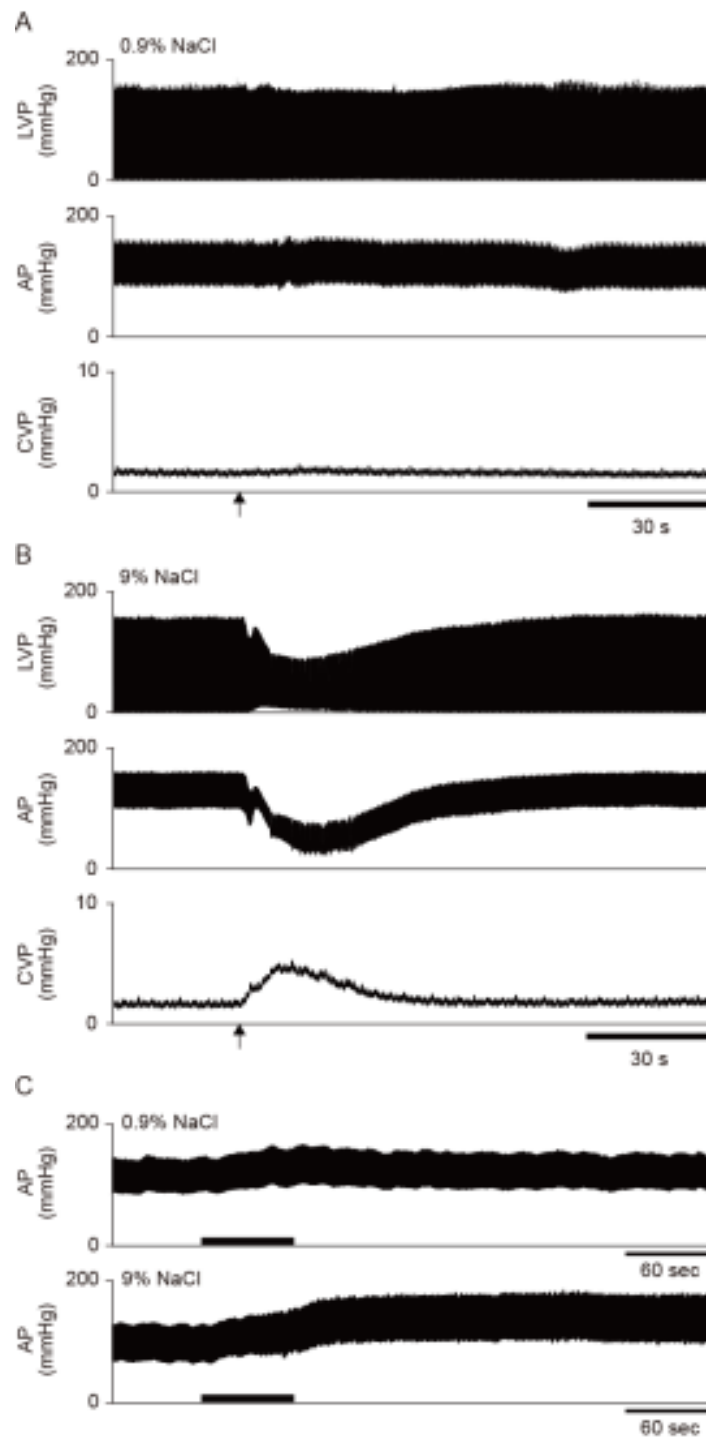


Fig. 1. A: Typical recordings of left ventricular pressure (LVP), arterial pressure (AP), and central venous pressure (CVP) in response to rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 0.9% NaCl solution. **B:** Typical recordings of LVP, AP, and CVP in response to rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 9% NaCl solution. **C:** Typical recordings of AP in response to slow infusion (2 mL/kg, 0.5 mL/min) of 0.9 or 9% NaCl solution.

続いた (**Fig. 1C**)。

濃度依存的な LVDP や AP の低下は、濃度 3%以上の NaCl 溶液投与から見られたが、3% NaCl 溶液では

LVEDP や CVP の有意な低下は見られなかった (**Fig. 2**)。positive $dp/dt \max$ と negative $dp/dt \max$ は、濃度依存的に有意な低下が見られた。

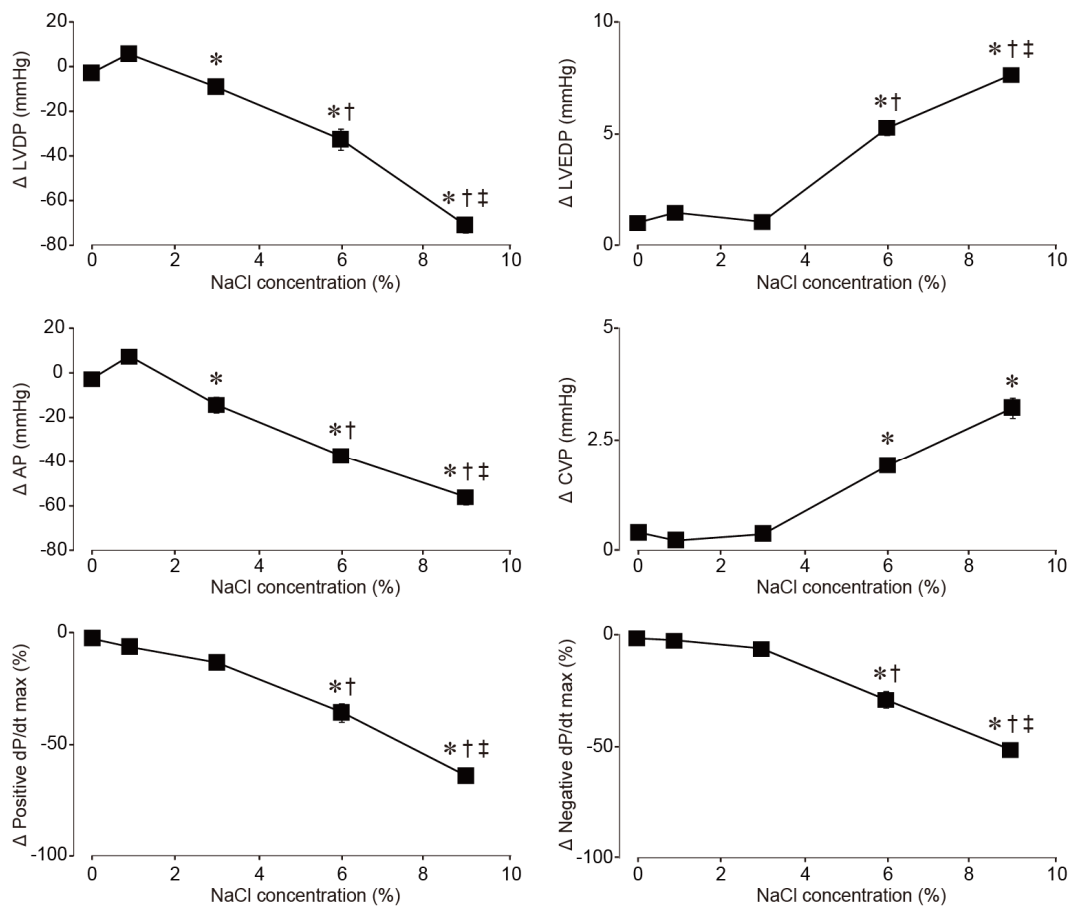


Fig. 2. Changes in left ventricular developed pressure (LVDP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), arterial pressure (AP), central venous pressure (CVP), positive dP/dt max, and negative dP/dt max in response to infusion of distilled water and 0.9, 3, 6, and 9% NaCl solution. *P<0.05 versus distilled water and 0.9% NaCl solution, † P<0.05 versus 3% NaCl solution, ‡ P<0.05 versus 6% NaCl solution.

9% NaCl 溶液静脈内急速投与により、大動脈血流量は減少した (Fig. 3A)。総末梢血管抵抗は、9% NaCl 溶液投与後 20 秒間は有意な増加を示し、その後 40 秒間は有意な減少を示した (Fig. 3B)。また、9% NaCl 溶液を大動脈に急速投与した時の動脈血圧の低下は、下大静脈に投与した時に比べて有意に小さかった (Fig. 3C)。

3. 2 高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する肺循環への影響

9% NaCl 溶液静脈内急速投与では、投与直後に RVP の急激な上昇が見られ、その後最大右心室圧の低下と右心室拡張末期圧の上昇が見られた (Fig. 4A)。また、肺動

脈の血流速度低下も見られた (Fig. 4A)。RVP と LVEDP の圧較差である灌流圧は有意に上昇した (Fig. 4B)。一方で、平均肺動脈血流量は減少した (Fig. 4C)。肺循環の血管抵抗は有意に増加した (Fig. 4D)。9% NaCl 溶液静脈内急速投与時の positive dP/dt max と negative dP/dt max は、0.9% NaCl 溶液静脈内急速投与時に比べ有意に減少した (Fig. 4E)。

9% NaCl 溶液静脈内急速投与後、心筋表面および肺組織表面の血流量は減少した (Fig. 5A と 5B)。また、超音波エコー装置により、9% NaCl 溶液静脈内急速投与直後に心室中隔の左方偏位が確認された。

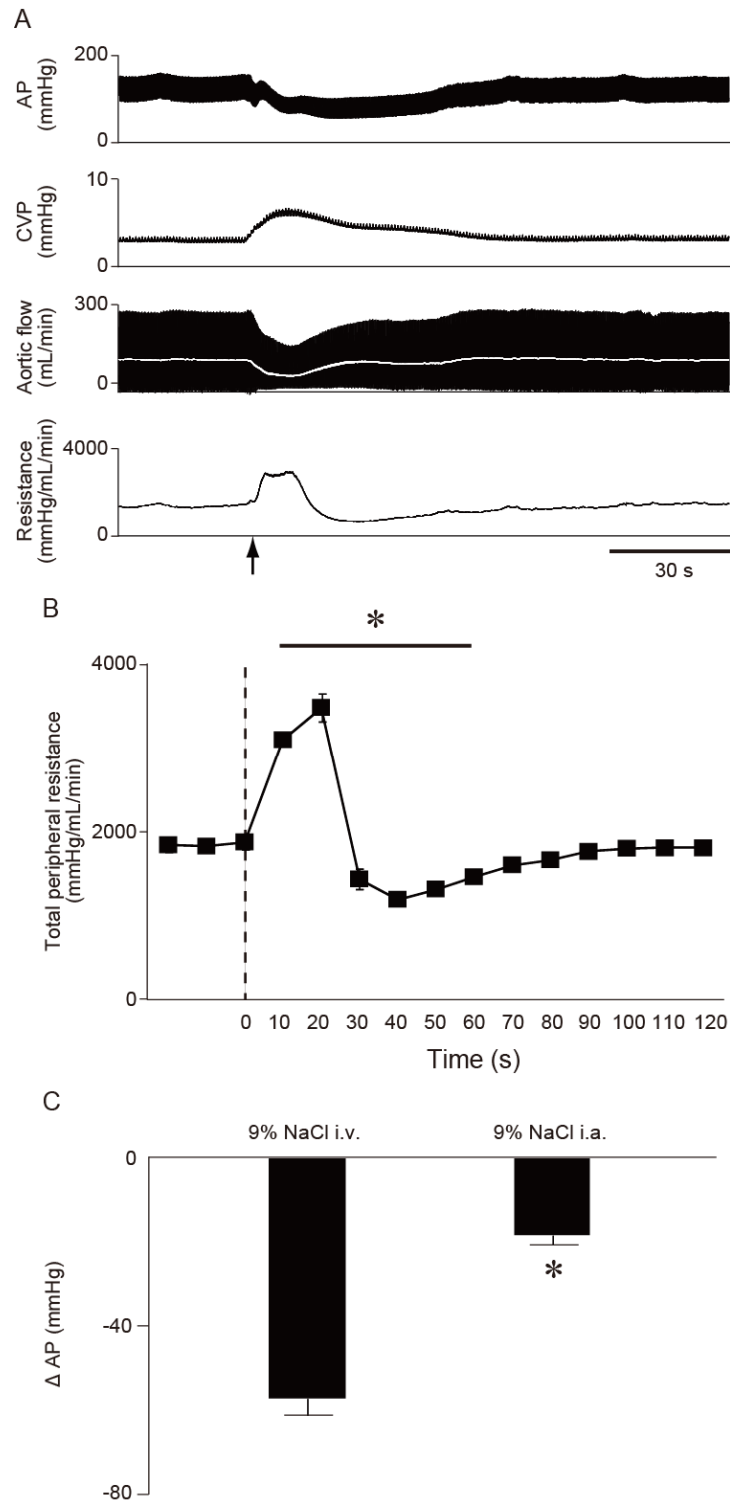


Fig. 3. A: Typical recordings of arterial pressure (AP), central venous pressure (CVP), aortic flow, and total systemic peripheral resistance in response to rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 9% NaCl solution. The arrow indicates the time of infusion. White line in aortic flow indicates mean value. **B:** Changes in total systemic peripheral resistance in response to rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 9% NaCl solution. The dashed line indicates the time of infusion. * $P < 0.05$ versus pre-infusion. **C:** Change in AP induced by the intravenous infusion (i.v.) or intra-aortic infusion (i.a.) of 9% NaCl solution. * $P < 0.05$ versus 9% NaCl i.v.

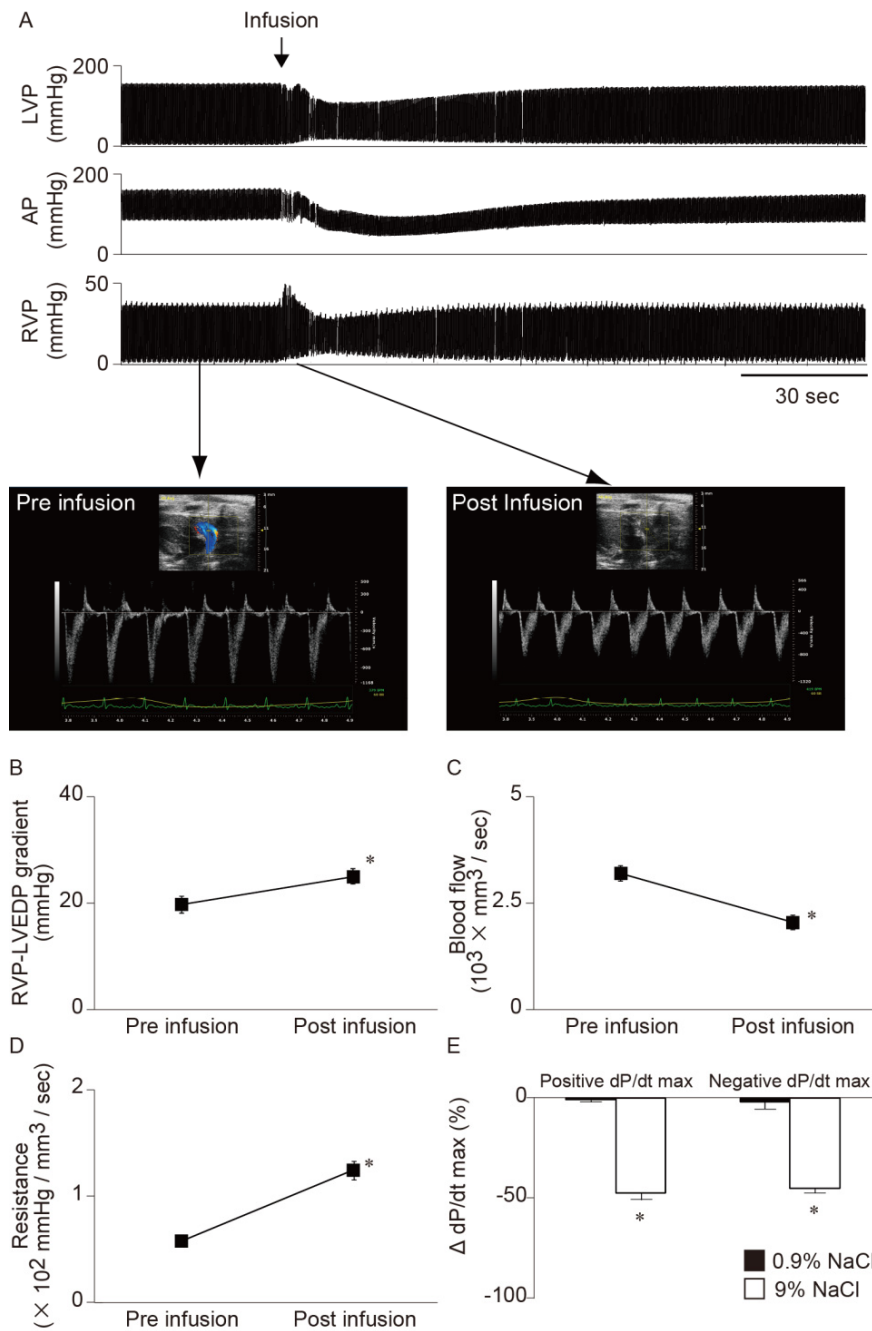


Fig. 4. A: Typical recordings of left ventricular pressure (LVP), arterial pressure (AP), and right ventricular pressure (RVP) in response to rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 9% NaCl solution. Doppler echocardiography images show blood velocity in the pulmonary artery before (Pre-infusion) and after (Post-infusion) rapid infusion of 9% NaCl solution. Changes in the mean pressure difference between right ventricular pressure and the left atrium (**B**), mean pulmonary blood flow (**C**), and mean resistance in the pulmonary circulation (**D**) before (Pre-infusion) and after (Post-infusion) rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 9% NaCl solution. * $P < 0.05$ versus Pre-infusion. **E:** Changes in positive and negative dP/dt max before (Pre-infusion) and after (Post-infusion) rapid infusion (2 mL/kg, 1 mL/s) of 0.9% (solid bar) or 9% NaCl (open bar) solution. * $P < 0.05$ versus 0.9% NaCl.

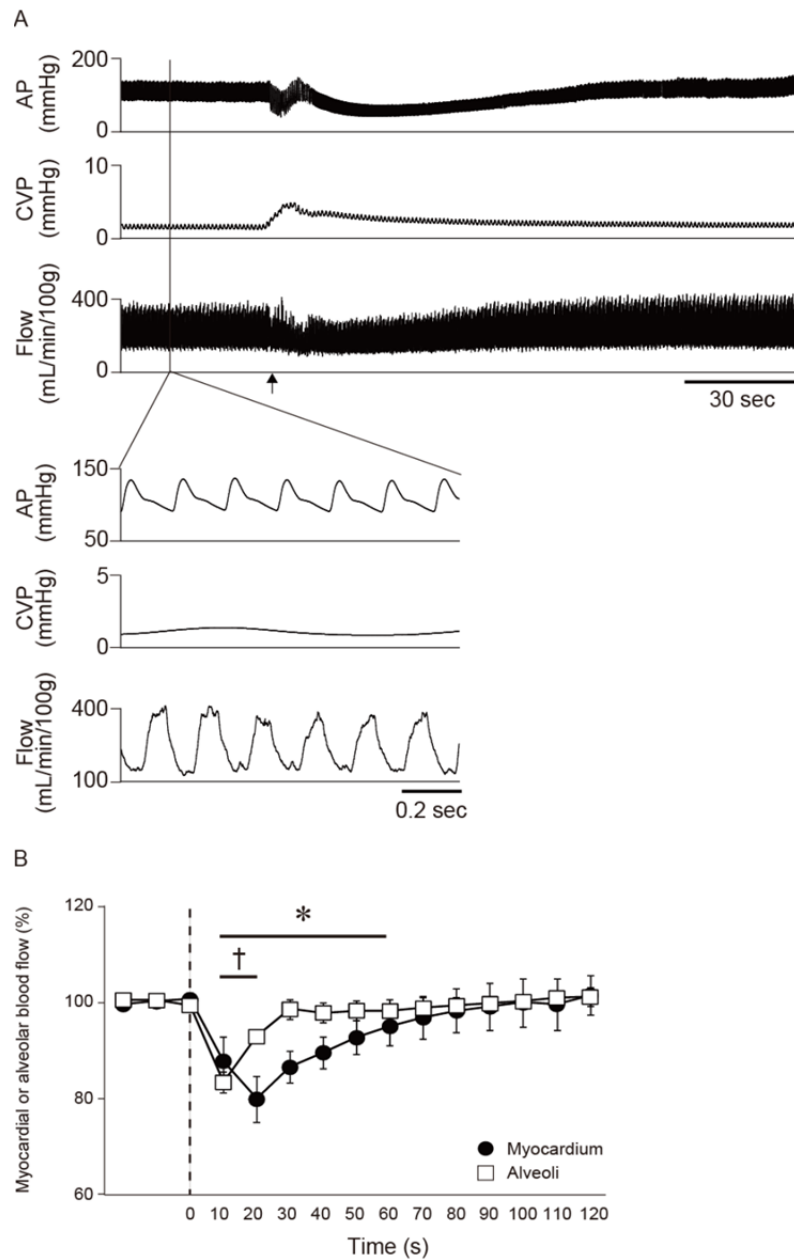


Fig. 5. A: Typical recordings of AP, CVP, and myocardial blood flow to infusion (1 mL/s) of 9% NaCl solution. **B:** Averaged changes in mean blood flows in the myocardium and the alveoli in response to infusion 9% NaCl solution. * $\dagger P < 0.05$ versus pre-infusion

4. 考 察

今回の実験では、主に次の4つのことがわかった。1) 下大静脈への 9% NaCl 溶液急速投与した時の方が、大動脈の時よりも有意な動脈血圧の低下が見られた。2) LVDP、AP、dP/dt max の有意な減少と、LVEDP と CVP の有意な増加が濃度依存的に見られた。3) 総末梢血管抵抗は、9% NaCl 溶液静脈内急速投与直後 20 秒間は有意に増

加し、その後有意に減少した。4) 9% NaCl 溶液静脈内急速投与により、肺血管抵抗は有意に増加した。

Kien らは、イヌを用いて高張 NaCl 溶液静脈内急速投与に対する循環動態の変化を調べ、一過性の動脈血圧の低下は総末梢血管抵抗の減少が原因だと結論付けた⁷。一方で、LVEDP の上昇と dP/dt max の減少も見られたことから、高張 NaCl 溶液は心臓の収縮性にも影響を与えるこ

とを示唆した。今回の実験では、静脈内急速投与した時の方が大動脈に投与した時よりも動脈血圧の低下が有意に大きかったことから、総末梢血管抵抗の減少よりも心収縮性低下の方が、9% NaCl 溶液静脈内急速投与に対する動脈血圧の低下に影響を与えているのではないかと考えられた。

今回の実験では、9% NaCl 溶液静脈内急速投与により、投与直後 20 秒間は有意な総末梢血管抵抗の増加が見られ、その後 40 秒間は有意な減少が見られた。これまでの報告では、高張 NaCl 溶液静脈内急速投与による総末梢血管抵抗の増加は見られず、減少のみが見られていた⁷⁻⁹。これは、今回実験で使用した投与速度や高張 NaCl 溶液濃度が、これまでの実験で使用されてきた速度や濃度よりも大きいことが原因として考えられる。dp/dt max の減少から、投与直後の総末梢血管抵抗の増加は左心室への後負荷の増大となり、心収縮性の低下を引き起こしていることが考えられた。また、ヘキサメトニウム投与では循環動態に影響を与えなかったことから、9% NaCl 溶液静脈内急速投与による動脈血圧の低下に自律神経は関与していないことがわかった。

Read らは、イヌの後肢に高張 NaCl 溶液を急速環流すると、赤血球の凝集が生じ、血管抵抗が増加し、血流量が減少することを報告した^{10,11}。減少した血流は、投与後 30-60 秒で血管拡張が生じ、血流は元の状態に戻った。また、赤血球を含まない溶液で環流実験を行ったところ、高張 NaCl 溶液を急速環流しても血流の減少は見られなかった。これらの結果から、9% NaCl 溶液静脈内急速投与直後の体循環や肺循環の血管抵抗増加は、赤血球の凝集によるものだということが考えられた。また、総末梢血管抵抗の増加に続く減少は、血管拡張によるものと考えられた。

今回の実験では、9% NaCl 溶液静脈内急速投与により肺血管抵抗の増加と心室中隔の左側偏位が見られ、急性肺性心が生じていることがわかった。急性肺性心では、左心室への血流量減少と心室中隔の左側偏位により左心室の前負荷が減少することで、 فرانクースターリングの法則から心収縮性が低下することが知られている¹²⁻¹⁶。また、今回の実験では、前負荷の減少にもかかわらず LVEDP が増加していることから、左心室のコンプライアンスが低下していることも考えられた。これらの結果から、9%

NaCl 溶液静脈内急速投与すると、1) 肺循環の血管抵抗増加、2) 右心室への後負荷増大による右心不全、3) 大動脈へ流入した高張 NaCl 溶液による体循環の血管抵抗増加、4) 急性肺性心による左心室への前負荷減少と後負荷増大による左心不全、が起こり、動脈血圧の低下が生じていることがわかった。

5. 今後の課題

今回の実験では、0.9% NaCl 溶液よりも 9% NaCl 溶液を静脈内緩徐投与すると効率よく動脈血圧を上昇させることがわかった。一方、9% NaCl 溶液の静脈内急速投与では、一過性の急性肺性心により動脈血圧の低下が生じていることがわかった。今回の実験では、動脈血圧の正常なラットを用いて実験を行ったが、今後の課題として、ショックモデルの動物を用いて、高張 NaCl 溶液の静脈内急速投与に対する循環動態への影響を調べる必要があると考えられる。

文献等

1. de Felipe J, Jr., Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M, Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet*. 1980; 2: 1002-1004
2. Kreimeier U, Messmer K. Small-volume resuscitation: From experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002; 46: 625-638
3. Bitterman H, Triolo J, Lefler AM. Use of hypertonic saline in the treatment of hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1987; 21: 271-283
4. Nakayama S, Kramer GC, Carlsen RC, Holcroft JW. Infusion of very hypertonic saline to bled rats: Membrane potentials and fluid shifts. *J Surg Res*. 1985; 38: 180-186
5. Wright AR, Rees SA, Vandenberg JI, Twist VW, Powell T. Extracellular osmotic pressure modulates sodium-calcium exchange in isolated guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol*. 1995; 488 (Pt 2): 293-301
6. Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol*.

- 1990; 258: C967-981
7. Kien ND, Kramer GC, White DA. Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg*. 1991; 73: 597-602
 8. Andrade MV, Velasco IT, Moraes-Santos T, Melo JR, de Araujo GK, Cunha-Meio JR. Cardiovascular and respiratory interactions of hyperosmolar saline, scorpion toxin, and veratridine in rats. *Shock*. 2002; 18: 407-414
 9. Raizner AE, Costin JC, Croke RP, Bishop JB, Inglesby TV, Skinner NS, Jr. Reflex, systemic, and local hemodynamic alterations with experimental hyperosmolality. *Am J Physiol*. 1973; 224: 1327-1333
 10. Read RC, Johnson JA, Vick JA, Meyer MW. Vascular effects of hypertonic solutions. *Circ Res*. 1960; 8: 538-548
 11. Read RC, Meyer M. The role of red cell agglutination in arteriographic complications. *Surg Forum*. 1960; 10: 472-475
 12. Ama R, Leather HA, Segers P, Vandermeersch E, Wouters PF. Acute pulmonary hypertension causes depression of left ventricular contractility and relaxation. *Eur J Anaesthesiol*. 2006; 23: 824-831
 13. Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, Thomson HL, Galbraith AJ, Belenkie I, Tyberg JV, Frenneaux MP. Diastolic ventricular interaction in chronic heart failure. *Lancet*. 1997; 349: 1720-1724
 14. Belenkie I, Dani R, Smith ER, Tyberg JV. Effects of volume loading during experimental acute pulmonary embolism. *Circulation*. 1989; 80: 178-188
 15. Janicki JS, Weber KT. The pericardium and ventricular interaction, distensibility, and function. *Am J Physiol*. 1980; 238: H494-503
 16. Olsen CO, Tyson GS, Maier GW, Spratt JA, Davis JW, Rankin JS. Dynamic ventricular interaction in the conscious dog. *Circ Res*. 1983; 52: 85-104

Intravenous Infusion of Hyperosmotic NaCl Solution Induces Acute Cor Pulmonale in Anesthetized Rats

Chikara Abe

Gifu University Graduate School of Medicine

Summary

Rapid intravenous infusion of hyperosmotic NaCl solution is used for resuscitation of circulatory shock. Infusion of hyperosmotic NaCl solution at 2–5 mL/kg/min has been used for therapeutic purposes. However, this infusion rate occasionally induces hypotension in animals and humans. Although the hypotension is transient and recovers within 2 min without detrimental consequences, it is important to understand the associated hemodynamics and mechanisms. In the present study, we induced severe hypotension by very rapid intravenous infusion of hyperosmotic NaCl solution (9% NaCl) to investigate this response, as the hypotension occurs in a rate- or concentration-dependent manner. In order to evaluate the specific effects of infusion on the systemic and pulmonary circulations, 9% NaCl solution was infused into the inferior vena cava or the ascending aorta. To evaluate the systemic circulation, we measured left ventricular pressure, arterial pressure, central venous pressure, myocardial blood flow, and aortic blood flow. To evaluate the pulmonary circulation, we measured right ventricular pressure, left ventricular pressure, pulmonary arterial blood flow, and alveolar blood flow. Slow infusion of 9% NaCl solution was effective for increasing arterial pressure compared with slow infusion of 0.9% NaCl solution. However, rapid intravenous infusion of 9% NaCl solution resulted in a decrease in left ventricular developed pressure and arterial pressure and an increase in left ventricular end-diastolic pressure and central venous pressure. The hypotensive effect was larger with rapid intravenous 9% NaCl infusion than with intra-aortic infusion, indicating that change in cardiac performance played a more significant role than change in peripheral resistance. 9% NaCl infusion induced an increase in pulmonary vascular resistance and central venous pressure and a decrease in right ventricular dP/dt max, suggesting acute cor pulmonale. Diastolic ventricular crosstalk-induced left ventricular failure was also observed. In conclusion, a higher infusion rate or osmolality carries a risk of inducing acute cor pulmonale and subsequent left ventricular failure, even if the infusion volume is unchanged.