

イヌ出血性ショックモデルにおける Hypertonic Saline Dextran 投与後の循環動態の変化と nitric oxide の関与

木村 文彦

Hypertonic Saline Dextran (HSD) は、出血性ショックや熱傷ショックに対して少量 bolus 投与 (4 ml/kg) で心拍出量 (CO) を増加させることが知られている。その作用機序としては、循環血漿量増加作用、末梢血管拡張作用、心収縮性増強作用が報告されているが、その一方で投与直後に起こる著明な末梢血管抵抗 (SVR) の減少と一過性の平均血圧 (mBP) の低下の原因は未だ説明されていない。我々は、この HSD 投与直後の SVR の減少に血管内皮由来弛緩因子である一酸化窒素 (NO) が関与しているという仮説を立て、イヌ出血性ショックモデルに nitric oxide synthase 阻害剤である L-NMMA を投与することで、これら SVR と mBP の反応がどのように変化するかを検討した。

雑種成犬を L-NMMA 投与群 (n = 6) とコントロール群 (n = 6) の2群に分け、両群とも大腿動脈から脱血して約30分間 mBP を 50 mmHg に維持した。その後、L-NMMA 投与群には 5 mg/kg の L-NMMA を静脈内投与した。コントロール群には同量の生理食塩液を投与した。次いで両群に 4 ml/kg の HSD を 30秒間で投与し、直後の循環動態を反復測定分散分析法で比較検討した。

脱血前、脱血後、HSD 投与の前後における心機能には2群間で有意な差は見られなかった。HSD 投与直後の循環動態では、両群とも mBP は急激に低下し、それに引き続いて CO の増加が認められた。SVR の変化については両群間で有意差を認めた (p = 0.017)。すなわち、コントロール群では投与直後より投与前値の20%近くまで急激に減少した後、90秒頃から増加した。一方 L-NMMA 投与群では SVR は40～120秒の間でコントロール群に比べて緩徐に減少し、120秒以降ゆっくりと投与前値の60%まで増加した。

L-NMMA による SVR 減少の抑制効果は部分的であったことから HSD 投与直後の SVR 減少の一部に NO が関与していることが示唆された。 (平成14年10月29日受理)

Effects of Nitric Oxide on Hemodynamic Change by Administration of Hypertonic Saline Dextran in Canine Hemorrhagic Shock

Fumihiko KIMURA

It has been widely known that a small bolus injection (4ml/kg) of hypertonic saline dextran (HSD) increases cardiac output (CO). Some mechanisms such as an increase in intravascular volume expansion, dilatation of blood vessels, and an increase in cardiac contractility have been reported. However, the mechanisms of the remarkable decrease in systemic vascular

- 16) Sagawa K : The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle : definition, modifications and clinical use. *Circulation* 63 : 1223 - 1227, 1979
- 17) Suga H, Sagawa K : Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 35 : 117 - 126, 1979
- 18) Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K : Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 79 : 167 - 178, 1989
- 19) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373 - 376, 1980
- 20) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 84 : 9265 - 9269, 1987
- 21) Rees DD, Palmer RMJ, Hodson HF, Moncada S : A specific inhibitor of nitric oxide formation from L-arginine attenuates endothelium-dependent relaxation. *Br J Pharmacol* 96 : 418 - 424, 1989
- 22) Moncada S, Higgs A : The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 329 : 2002 - 2012, 1993
- 23) Busse R, Mülsch A, Fleming I, Hecker M : Mechanisms of nitric oxide release from the vascular endothelium. *Circulation* 87 : V 18 - V 25, 1993
- 24) Busse R, Fleming I : Pulsatile stretch and shear stress : physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factor. *J Vasc Res* 35 : 73 - 84, 1998
- 25) Korenaga R, Ando J, Tsuboi H, Yang W, Sakuma I, Toyooka T, Kamiya A : Laminar flow stimulates ATP- and shear stress-dependent nitric oxide production in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 198 : 213 - 219, 1994
- 26) Vacca G, Papillo B, Battaglia A, Grossini E, Mary DASG : The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anesthetized pigs. *J Physiol* 491 : 843 - 851, 1996
- 27) Krausz MM, Amstislavsky T, Bitterman H : The effect of nitric oxide synthase inhibition on hypertonic saline treatment of controlled hemorrhagic shock. *Shock* 8 : 422 - 426, 1997
- 28) 栗山 熙 : 血管平滑筋における内皮依存性過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor : EDHF_s) の産生と作用についての最近の話題. *脈管学* 42 : 219 - 239, 2002
- 29) 須賀弘泰, 中川隆雄, 曾我幸弘, 阿部 勝, 鈴木 忠 : 出血性侵襲およびエンドトキシン投与ラットにおける組織 NO 産生と循環動態 - NOS 阻害剤の治療的効果 -. *日救医* 12 : 261 - 263, 2001
- 30) Olken NM, Rushe KM, Richards MK, Marletta MA : Inactivation of macrophage nitric oxide synthase activity by NG-methyl-L-arginine. *Biochem Biophys Res Commun* 177 : 828 - 833, 1991
- 31) Rees DD, Palmer RMJ, Shulz R, Hodson HF, Moncada S : Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br J Pharmacol* 101 : 746 - 752, 1990
- 32) Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K : Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 80 : 1099 - 1107, 1995
- 33) Little WC : The left ventricular dp/dt_{max} -end-diastolic volume relation in closed-chest dogs. *Circ Res* 56 : 808 - 815, 1985