重症頭部外傷に続発した尿崩症の循環動態

山下 雅知・坂本 哲也・佐々木 勝・堤 晴彦・有賀 徹・豊岡 秀訓
三井 香児

Hemodynamics in Diabetes Insipidus Secondary to Severe Head Injury

Masatomo YAMASHITA, Tetsuya SAKAMOTO, Masaru SASAKI, Haruhiko TSUTSUMI,
Tohru ARUGA, Hidenori TOYOOKA and Koji MII

Department of Emergency Medicine, University of Tokyo, Tokyo

Abstract

Hemodynamics of 7 diabetes insipidus (DI) patients secondary to severe head injuries were examined. In DI, without administration of Pitressin® (vasopressin), systemic vascular resistance (SVR) and pulmonary vascular resistance (PVR) were markedly decreased while central venous pressure (CVP) and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) were rather low. In DI with administration of Pitressin®, mean arterial pressure (MAP), SVR, and PVR were significantly increased. Cardiac index (CI) was decreased, but not significantly. Changes of CVP and PCWP were not significant. It seems that the elevation of MAP is caused by the increase of SVR and that Pitressin® acts mainly on the resistance vessel, and not on the capacitance vessel.

Until recently, it was believed that physiological function of antidiuretic hormone (ADH) is diuresis and that the pressor effect of ADH plays no evident role under physiological conditions. But recent reports from several different laboratories indicate that ADH participates in the normal daily regulation of arterial pressure. The results of this study seems to support this hypothesis.

In DI patients, SVR is markedly decreased and the hemodynamics are rather hypervolemic. In this state, Pitressin® causes decrease of urine volume and increase of body fluid. In the administration of this drug, the possibility of edema of the brain, lung and other organs must be taken into consideration. Pitressin® also causes vasoconstriction of coronary vessels and increase of oxygen demand of myocardial muscle by increase of afterload due to elevated SVR and possibly myocardial ischemia.

Key words: diabetes insipidus, severe head injuries, hemodynamic profile, antidiuretic hormone, vasopressor

I はじめに

尿崩症は抗利尿ホルモン(ADH)の欠乏により低張多尿をきたしている状態で、病因から原発性と続発性に分けられる。1965~1974年の10年間の厚生省アンケート調査¹²⁾では、家族性15例(2.1%), 特発性303例(42.5%), 続発性395例(55.4%)である。続発性のうちでは脳腫瘍による症

例が192例でもっとも多く、ついで外傷42例、手術16例となっている。また、脳死前後においても出現することが指摘されてきた⁶⁾。

今回我々は、上記分類のうち外傷性尿崩症患者、すなわち重症頭部外傷後にみられた尿崩症患者を対象とし、その循環動態を調べ、興味ある結果を得たのでここに報告する。

東京大学救急部

Address reprint requests to: M. Yamashita, M.D., Department of Emergency Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113.

受稿 1984年3月7日 受理 1984年5月18日

II 研究対象および方法

1981年1月から1984年3月までの3年間に当部に入院した409例中、臨床上低張多尿をきたし尿崩症と考えられた症例は9例みられた(Table 1)。うち7例(〈症例1〜7〉)において、Swan-Ganz 肺動脈カテーテル法その他により循環動態を調べた¹⁾。心拍出量(cardiac output: CO)の測定はCardiac Output Computer 9520(Edwards Laboratories)により、心係数(cardiac index: CI)=CO/体表面積、全身血管抵抗(systemic vascular resistance: SVR)=(MAP-RAP)/CO×80、肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance: PVR)=(MPAP-PCWP)/CO×80として計算した一ただしMAP(mean arterial pressure)=平均動脈圧、RAP(right arterial pressure)=右房圧、PCWP(pulmonary capillary wedge pressure)=肺動脈楔入圧、RAPはCVP(central venous pressure)=中心静脈圧に等しい。詳細は文献10)を参照されたい。

外傷後にみられる尿崩症では、尿崩症の状態が一過性であることも多く、その診断は難しいが、ここでは次の①〜⑤を診断基準とした。①時間尿量250 ml以上が3時間以上続くこと、②尿比重が1,010以下であること、③濃縮力以外の腎機能が正常であること、④ピトレッシン®(パーク・デービス三共)投与により尿比重が1,010以上に上昇すること、⑤マニトール、ラシックス、アルブミン製剤、造影剤、高張ブドウ糖液など利尿効果を持つ薬剤を投与していないこと、である。

ピトレッシンは静脈内持続投与または筋肉内注射により投与し、投与後30分以上経過してから循環動態を調べた。ピトレッシン投与群および非投与群の各測定結果の統計学

的な有意差は、t-検定によった。

また、上記診断基準から外れる尿崩症を示さない脳死患者14例についても同様の方法で循環動態を調べ、尿崩症患者との比較の資料とした。

III 結 果

尿崩症患者7例につき循環動態、尿量、尿比重、使用薬剤を測定した結果はTable 2のごとくである。

これらの測定値をピトレッシン投与群と非投与群に分けて統計処理すると、Table 3のごとくとなる。ピトレッシン非投与群ではPCWP、CVPともにやや低値を示し、それにもかかわらずSVR、PVRが著明に低下していた。これに対しピトレッシン投与群ではMAP、SVR、PVRが非投与群に比し有意に増加し、CIはやや減少の傾向を示した。すなわち、SVRの増加によりMAPが増加したことになる。なお、ピトレッシン投与群ではCVPやPCWPに有意の変化はみられなかった。

Fig. 1にピトレッシン投与によるSVR、PVR増加の1例(〈症例1〉)を示す。

一方、脳死で尿崩症を呈さない症例の循環動態については、SVRは $641 \sim 2,675 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ ($n=14$, mean $\pm$ SD = $1,162 \pm 543$)と一定の傾向はみられなかった(Table 4)。

IV 考 察

正常な個体では、尿量増加により体液減少が起こればSVRの増加により血圧を維持しようとする。尿崩症の患者では、PCWPとCVPがやや低値であるにもかかわらずSVRは逆に低下しており、正常な循環調節機構が失われていると考えられる。体液管理の面からも、たとえば尿量とCVPだけを指標として輸液投与を施行したところ肺水腫をきたした症例(〈症例8〉)も経験しており、尿崩症患者の循環調節機構、特に血管平滑筋の制御に異常があることが示唆される。

ADHはvasopressinという別名が示す通り元来はvasopressorとしての作用が注目された⁵⁾が、その後はその生理的作用は抗利尿であり、生理的量の数百倍を投与しないとvasopressorとしての効果を示さないと考えられてきた⁸⁾。しかし最近再び、ADHのvasopressorとしての作用を見直すという考えがある。

Cowleyら³⁾によれば、生理的濃度のADHで正常のイヌでは血圧はあまり上昇しないが、baroreceptor denervated dogまたはdecapitated dogにおいては血圧が著明に上昇するという。すなわち、baroreceptor denervated dogではthreshold sensitivityとして11倍、pressor sensitivityとしては60〜100倍に達し、decapitated dogではさらに感受

Table 1 Nine patients of diabetes insipidus

Case No.	Age, Sex	Disease	Outcome
1	15, F	CC, ASH, basal fracture, facial injury	brain death
2	65, M	ICH	death
3	48, M	SAH, ASH	brain death
4	52, M	CC, ASH	recovery
5	50, M	CC, AEH	brain death
6	48, M	CC, ASH, ICH	recovery
7	50, M	CC, shock	brain death
8	21, M	CC, AEH, ICH	recovery
9	34, F	SAH	brain death

CC indicates cerebral contusion; ASH, acute subdural hematoma; ICH, intracerebral hematoma; SAH, subarachnoid hemorrhage; AEH, acute epidural hematoma.

Table 2 Hemodynamic profile, urine volume, urine gravity, and administered drugs in 7 diabetes insipidus cases

Case No.	MAP (mmHg)	SVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	CI (litter/min/M ²)	Urine		Drugs		
				Volume (ml/hr)	Gravity	P (U./kg/hr)	PB (ml/kg/hr)	Others
1	84	824	5.1	740	1.004	—	2	
	94	986	4.7	120	1.027	0.03	4	
	91	1,140	4.2	200	?	0.19	4	
	118	1,763	3.2	180	1.028	0.19	4	
	91	1,352	3.2	354	1.003	0.10	4	
	105	1,525	3.2	150	1.003	0.10	2	
	93	1,263	3.2	76	?	0.10	2	
	69	853	3.6	400	1.002	—	2	
	74	1,377	2.4	21	?	0.05	2	
	53	634	3.6	300	1.002	—	2	
	57	858	3.0	390	1.005	0.02	2	
	92	982	4.7	435	1.004	0.02	2	
	61	834	3.8	282	?	0.002	2	
	96	1,587	3.1	32	1.044	0.006	—	
	134	1,628	6.4	52	?	0.002	—	
2	63	582	4.4	1,309	1.010	—	—	Ad (0.014)
	116	1,106	4.2	1,180	1.025	10 U. im 1 hr before	—	Ad (0.014)
	86	1,571	2.2	700	1.012	10 U. im 1 hr before	—	Ad (0.014)
	43	446	3.8	580	1.010	—	—	Ad (0.005)
3	70	976	2.9	1,000	1.010	—	1	DOA (5)
	71	1,154	2.5	135	1.035	10 U. im 2 hrs before	1	DOA (20)
	89	1,096	3.3	164	1.010	20 U. im 30 min before	1	DOA (20)
4	85	1,004	3.8	250	1.008	—	—	
5	128	1,490	4.2	2,250	1.010	20 U. im 90 min before	—	
6	102	718	6.0	900	?	—	—	DOA (15)
7	86	830	4.5	152	1.028	0.015	2	
	95	1,439	2.8	58	1.023	0.074	2	

MAP indicates mean arterial pressure; SVR, systemic vascular resistance; CI, cardiac index; P, Pitressin®; PB, sodium pentobarbital; im, intramuscular injection; Ad, adrenaline (mg/kg/hr); DOA, dopamine (μg/kg/min).

性が上昇するという。彼らは、これらのイヌで著明な pressor 作用がみられる理由として background の ADH 濃度が著明に低下しているためと考えている。これに比しそれまでのイヌを使用した実験では、手術および麻酔のストレスが内因性の ADH 濃度をすでに上昇させており、しかも ADH-pressor dose-response function は exponential ゆえ、すでに ADH の pressor としての機能は plateau に達していたと考えている。

この報告以外でも、baroreceptor system を除去した麻酔

犬で mild hemorrhage の際に分泌される ADH 濃度は pressor 作用を引き起こすのに十分であるという報告⁷⁾, hypophysectomy 後生理的量の ADH 投与で血圧が上昇するという報告⁴⁾, 尿崩症のイヌでは出血に伴う血圧低下が起りやすいという報告²⁾, 自律神経異常患者は生理的量の ADH に対して著明な pressor response を示すという報告¹¹⁾, カテコールアミンの pressor effect は生理的量の ADH 投与により増強するという報告^{2,3)} もあり、いずれも ADH の正常個体における pressor 機能を示唆している。

Table 3 Averaged hemodynamic profile of diabetes insipidus and Pitressin® administration

	Mean±SD		t-test
	Pitressin (-) (n=10)	Pitressin (+) (n=19)	
HR (beats/min)	90±25	82±22	P>0.20
MAP (mmHg)	75.0±20.3	93.5±20.4	P<0.05
MPAP (mmHg)	12.8±5.6	14.4±6.1	P>0.20
PCWP (mmHg)	7.4±4.9	8.2±5.1	P>0.20
CVP (mmHg)	4.0±3.4	5.4±4.9	P>0.20
SVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	777±186	1,261±292	P<0.01
PVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	63.4±29.0	96.2±36.1	P<0.05
a-vDO ₂ (vol%)	2.67±1.14	2.64±1.00	P>0.20
VO ₂ /M ² (ml/min/M ²)	114±48	96±30	P>0.20
LVSWI (gm·M/M ²)	46.6±24.1	52.3±21.3	P>0.20
PVSWI (gm·M/M ²)	6.2±3.5	6.1±2.9	P>0.20
CI (litter/min/M ²)	4.2±0.9	3.6±1.0	P>0.10

HR indicates heart rate; MAP, mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary arterial pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CVP, central venous pressure; SVR, systemic vascular resistance; PVR, pulmonary vascular resistance; a-vDO₂, arteriovenous difference of oxygen; VO₂/M², oxygen consumption per m² body surface area; LVSWI, left ventricular stroke work index; RVSWI, right ventricular stroke work index; CI, cardiac index.

Table 4 Hemodynamic profile of brain death cases not showing diabetes insipidus

Case No.	MAP (mmHg)	SVR (dyne·sec·cm ⁻⁵)	CI (litter/min/M ²)	Drugs		
				PB (ml/kg/hr)	DOA (μg/kg/min)	Others
1	59	871	2.6	4	2	
2	80	1,328	3.1	2	3	
3	57	648	4.2	—	10	
4	56	659	3.7	—	1	
5	94	1,169	3.6	—	1	
6	94	1,588	2.7	—	16	Ph(0.03)
7	52	693	3.4	—	1	Ad(0.0005)
8	44	641	2.8	—	15	Nor(0.01)
9	78	911	3.4	1	—	
10	61	1,289	2.2	—	5	Nor(0.005)
11	86	1,151	3.2	—	8	
12	89	1,095	3.8	1	—	
13	84	1,555	2.9	—	12	
14	74	2,675	1.4	—	8	

MAP indicates mean arterial pressure; SVR, systemic vascular resistance; CI, cardiac index; PB, sodium pentobarbital; DOA, dopamin; Ph, phenylephrine (mg/kg/hr); Ad, adrenaline (mg/kg/hr); Nor, noradrenaline (mg/kg/hr).

[No. 1]: 9/9 22:00 Hrs —————
 [No. 2]: 9/10 8:00 Hrs
 [No. 3]: 9/10 12:00 Hrs - - - - -

Fig. 1 Hemodynamic profile in Case 1 showing elevation of SVR and PVR by Pitressin. Pitressin® was administered in No. 2 and was not administered in No. 1 and No. 3. Abbreviations are same as in Table 3. RAP is right arterial pressure and is equal to CVP. Numbers in the parentheses indicate observed value / normal value.

今回の測定では、ピトレスシン以外にもバルビタール、ドパミン、アドレナリンなど循環系に影響を与える薬剤が併用されている症例も多く、かつピトレスシンの投与濃度、投与方法も種々であり、ピトレスシンの pressor 機能を単独に解析するのは難しいが、ピトレスシン投与により SVR, PVR, MAP は有意に上昇し、一方 CVP や PCWP には有意の変化はみられなかった。すなわち、CVP を指標とする capacitance vessel への影響は少なく、SVR を指標とする resistance vessel への影響が著明であった。これらの結果は、ADH がカテコールアミンや自律神経系とともに正常個体における循環系制御の一端を担っているという考えを支持するものと思われる。

臨床的には、尿崩症患者では SVR が著明に低下しており、たとえば一過性と考えられる尿崩症患者に対してピトレスシンを投与せずに尿量や CVP, PCWP の値を指標として輸液投与を行うと、脳や肺の浮腫をきたす恐れがある。また、この状態でピトレスシンを投与すると尿量が急激に減少して体液貯留が増長され、さらに浮腫が悪化する可能性もあるのでピトレスシン投与には注意が必要とな

る。一方、冠動脈疾患の患者にピトレスシンを投与して狭心症発作をきたしたという報告^{3,4)}があるが、今回の結果も示すように、ピトレスシン投与による冠動脈収縮に加えてSVR上昇のため後負荷が増加し、心筋の酸素需要量も増加して心筋虚血を引き起こす可能性があるため、この点でもピトレスシン投与には注意が必要である。

今後はさらに症例を増やし、ADH濃度とpressor機能のdoes-response relationshipを解析していきたいと考えている。

V ま と め

1. 重症頭部外傷後にみられた尿崩症患者7例の循環動態をSwan-Ganz肺動脈カテーテル法その他により調べた。

2. 尿崩症患者のピトレスシン非投与群ではCVP, PCWPがやや低値を示し、それにもかかわらずSVR, PVRが著明に低下していた。一方、尿崩症患者のピトレスシン投与群では非投与群に比しMAP, SVR, PVRが有意に増加しており、CVPやPCWPには有意の変化はみられなかった。すなわち、ピトレスシンの影響はcapacitance vesselへは少なくresistance vesselへは著明であった。

3. 臨床的には、尿崩症患者の体液管理をピトレスシンを投与せずに尿量やCVPにより施行すると脳や肺の浮腫をきたす恐れがある。この状態でピトレスシンを投与すると急激な尿量減少により体液貯留をきたし浮腫を増悪する可能性があるため、ピトレスシン投与には十分な注意が必要である。一方、ピトレスシン投与により冠動脈収縮が起こる上にSVR上昇により後負荷が増加して心筋酸素需要増加が起こり、心筋虚血をきたす恐れもあるので、この点にも留意すべきである。

文 献

- 1) 有賀 徹, 小野一之, 川原信隆, 佐々木勝, 堤 晴彦, 豊岡秀訓, 三井香児, 高倉公朋: 重症脳不全の管理における循環動態図の重要性. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 860-866, 1983
- 2) Bartelstone HJ, Nasmyth PA: Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat, and rat aortic strips. *Amer J Physiol* 208: 754-762, 1965
- 3) Cowley AW Jr, Monos E, Guyton AC: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circ Res* 34: 505-514, 1974
- 4) Monos E, Koltay E, Kovach AGB: Adrenal blood flow and corticosteroid secretion: III. Effect of vasopressin on blood circulation and corticosteroid secretion in the dog before and after acute hypophysectomy. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 31: 149-157, 1967
- 5) Oliver G, Schäfer EA: On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J Physiol (London)* 18: 277-279, 1895
- 6) Ouaknine GE: Bedside procedures in the diagnosis of brain death. *Resuscitation* 4: 159-177, 1975
- 7) Rocha E, Silva M Jr, Rosenberg M: Release of vasopressin response to hemorrhage and its role in the mechanism of blood pressure regulation. *J Physiol (London)* 202: 535-557, 1969
- 8) Sawyer WH: Neurophysical hormones. *Pharmacol Rev* 13: 225-277, 1961
- 9) Slotnik IL, Teigland JD: Cardiac accidents following vasopressin injection (Pitressin). *JAMA* 146: 1126, 1951
- 10) 豊岡秀訓: ショック患者の手術と麻酔. 山村秀夫(監修). ショック・熱傷. 東京, 日本メディカルセンター, 1983, pp 84-91
- 11) Wagner HN, Braunwald E: Pressor effect of the antidiuretic principle of the posterior pituitary on orthostatic hypertension. *J Clin Invest* 35: 1412-1418, 1956
- 12) 吉田 尚: 尿崩症をめぐって. 本邦臨床統計とその対策. 日臨 38: 2924-2928, 1980

[別刷請求先: 〒113 東京都文京区本郷7-3-1, 東京大学救急部, 山下雅知]