

# 家兎の血液量変化時の圧-交感神経反射反応 に対する PGE<sub>1</sub> の影響

木村基信

信州大学医学部麻酔・蘇生学教室

(主任: 清野 誠一教授)

## Effects of PGE<sub>1</sub> on Sympathetic Nerve Baroreflex Responses during Blood Volume Changes in Rabbits

Motonobu KIMURA

*Department of Anesthesiology and Resuscitology,*

*Shinshu University School of Medicine*

*(Director: Prof. Seiichi KIYONO)*

This study was designed to determine, using anesthetized rabbits, when the circulatory blood volume was maintained in three conditions (normovolemia, hypovolemia and hypervolemia), whether the reflex increase in renal nerve activity differs during sodium nitroprusside (SNP)-or prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)-induced hypotension and whether these two agents alter baroreceptor sensitivity before and after cervical vagotomy. Baroreceptor sensitivity was evaluated by the ratio of peak change in renal nerve activity against peak change in mean blood pressure, the ratio of peak change in aortic nerve activity against that in mean blood pressure and the ratio of peak change in renal nerve activity against that in aortic nerve activity.

The results were: 1) During PGE<sub>1</sub>-induced hypotension, reflex increase in renal nerve activity was inhibited more markedly than that of SNP. This sympathetic inhibition was mediated through the effects of PGE<sub>1</sub> on the cardiovascular regulatory center. 2) PGE<sub>1</sub> produced a change in the activity of the central sympathetic integrating system quantitatively, but did not influence on it qualitatively. 3) Sympathetic outflow mediated by activation of arterial baroreceptors during SNP-or PGE<sub>1</sub>-induced hypotension was unidirectional, whereas sympathetic outflow due to activation of cardiopulmonary receptors via vagal afferents was controlled by the unidirectional change depending on changes in the circulatory blood volume. *Shinshu Med. J.*, 39: 791-802, 1991

(Received for publication July 23, 1991)

---

**Key words:** prostaglandin E<sub>1</sub>, systemic blood pressure, renal nerve activity, aortic nerve activity, blood volume

プロスタグランジン E<sub>1</sub>, 体血圧, 腎交感神経活動, 大動脈弓神経活動, 血液量

---

### I はじめに

医療技術の進歩に伴って病変局在部位の精密な診断がなされるようになってきており, その上に病変を根

治し機能障害を残さないように, さまざまな外科手術手技の改良も行われてきている。しかしながら, 外科手術操作では出血(血液量の減少)を伴い, 時には生命を危険に陥れることもある。この出血のコントロー

ルが手術成績や根治性を高める上で必要条件である。

1953年 Aserman<sup>9)</sup>によって、手術中人為的に血圧を低いレベルでコントロールすることにより、脳外科手術における血管腫をはじめとする各種腫瘍に対して出血量を減少することができ、その上脳圧を下げて手術操作を容易にすることができることが報告された。その後、大血管手術、癌の根治的手術、整形外科、形成外科など各科領域において多量出血が予想される疾患や無血野が望まれる疾患に対して、麻酔中さまざまな薬物<sup>9-11)</sup>を用いて人為的な低血圧状態を保つことにより、手術成績の向上がもたらされている。しかしながら、ネガティブフィードバック回路理論で理解されている血圧調節系においては、低血圧を誘発する薬剤の薬理作用の差異や、低血圧麻酔を施行する前の循環調節系がどのように統御されているかによって、それぞれの薬物によって誘発される低血圧麻酔状態の生理薬理学的な反応には差異が出現することが推察される。

一般的に体血圧の低下が起こると、体血圧の低下開始前のレベルに回復させるために、圧-交感神経反射が誘発されることは、循環の神経性調節機序として良く知られている。この様な心血管系のネガティブフィードバック作用では、頸動脈洞や大動脈弓の動脈壁に分布している伸展受容器からの求心性神経活動は減少し、延髄内に存在する心血管中枢において、逆に、遠心性交感神経出力は増強される。そして、遠心性交感神経活動の上昇は、心拍数や心拍出量の増加、末梢血管の収縮さらに副腎髄質などからの昇圧物質の放出によって低血圧状態を正常レベル近くに血圧を回復する<sup>9)</sup>。しかしながら、一般的にハロセンなどの吸入麻酔薬やペントバルビタール、フェンタニールなどの静脈内麻酔薬は上述の圧-交感神経反射を抑制する<sup>9-11)</sup>と言われており、低血圧麻酔に用いる薬剤によって術中、術後の心血管系管理には困難さが出現することが予想される。

また、体液量、血液量の変化によって上述した圧-交感神経反射の反射感度には差が出現することも生理学的には良く知られている<sup>10)</sup>。循環血液量の神経性調節機序については、古くより心臓壁や肺、特に心房壁に分布している伸展受容器によって調節されていることが知られている<sup>11)</sup>。静脈帰来量が減少し心房壁の伸展の程度が低下すると、心肺受容器からの求心性神経活動が減少し、心血管中枢からの遠心性交感神経出力は逆に亢進する。これらの動脈系ならびに低圧系圧受容体の相加的な機序に関する生理学的知見は、出血な

どの血液量を減少させた実験設定でもに検討されてきており、術前、術中の体液量の増減によって手術中に人為的に誘発される低血圧麻酔状態では、薬剤の種類によって上述の圧-交感神経反射感度に差が出現することも予想される。

本研究においては、従来から低血圧麻酔で繁用されている sodium nitroprusside (SNP) の圧-反射感度を正常の血液量状態、脱血による低血液量状態、さらに輸液による高血液量状態で検討し、最近臨床的に用いられている prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) の反応が上述の SNP の末梢血管拡張薬と差異が存在するか否か、およびこれらの圧-交感神経反応における頸部迷走神経の関与について検討した。

## II 方 法

### A 一般的事項

実験には雌雄の家兎(体重2.6~3.1kg)12羽を用いた。ウレタン(1g/kg)を後耳介静脈に静脈内投与して麻酔したのち、頸部正中で気管切開して気道を確保した。動物をガラミン(初回投与量20mg/kg, 追加量10mg/kg, iv)で非動化したのち、Harvard型の動物用人工呼吸器で、呼吸数50~60/分および1回換気量8~10ml/kgで調節呼吸を行った。適時血液ガス分析装置(ABL-30, Radiometer社製, Copenhagen)によって動脈血中のPO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, pHを測定し、それぞれ90~120mmHg, 35~40mmHg, 7.35~7.45の範囲に維持した。

両側大腿動脈より体血圧測定用ならびに脱血用のカテーテルを挿入し、圧トランスデューサー(type DPT-248, Gould社製, USA)に接続して、圧変換器用増幅器(1829, 日本電気三栄社製)で増幅したのち、熱ペン式記録器(8K 23-L, 日本電気三栄社製)で連続的に描記した。また体血圧(SBP)を電氣的に平均化することによって平均体血圧(MBP)を測定した。また、右外頸静脈からポリエチレンチューブを挿入し、中心静脈圧(CVP)を体血圧と同様に測定した。心拍数(HR)の測定には、生体電氣用増幅器(4124, 日本電気三栄社製)で心電図を導出し、第II標準四肢誘導での心電図上のR波をトリガーすることによって瞬時型計数ユニット(1321, 日本電気三栄社製)で連続的に計測した。一側の大動脈にポリエチレンチューブを挿入留置し、薬剤の投与や輸液の静脈内投与を行った。

### B 腎交感神経活動(RNA)および大動脈弓神経活

### 動 (AoNA) の測定方法と評価

RNA の測定のために、左腎門部に向かう数本の腎交感神経のうち1本を周辺組織や腎動脈より剝離した。剝離した腎交感神経の末梢側を切離した後、切離した神経の中樞端を白金双極電極に装着し、遠心性腎交感神経電位を導出した。一方、AoNA を測定するために気管切開時に行った頸部正中切開創より両側の迷走神経、頸部交感神経ならびに大動脈弓神経を露出し、左側の大動脈弓神経を剝離した。剝離した大動脈弓神経を中樞側で切断した後、神経切断末梢端を白金双極電極に装着し、大動脈弓神経活動電位を導出した。導出した腎交感神経ならびに大動脈弓神経活動電位を生体電気用増幅器 (AVB-10, 日本光電社製) で増幅した。実験中この活動電位をオシロスコープ (VC-10, 日本光電社製) 上で視覚的に観察し、さらにオーディオスピーカーで聴覚的にも聴取した。活動電位を全波整流したのち積分回路 (時定数: 2 秒) を通し、その積分波形をSBP, MBP, CVP, HR とともに熱ペン式記録器で連続的に描記した。また、すべての計測波形は磁気テープ (R-210B, TEAC 社製) に記録保管し、必要に応じてその後の解析に利用した。また、実験中、露出した腎交感神経ならびに大動脈弓神経の乾燥を防止する目的で、電極および神経を流動パラフィンまたはプラスチックベースでおおった。測定した腎交感神経活動および大動脈弓神経活動の個体間の差を標準化するためには、神経活動の変化を薬物投与前値を100%とした百分率で表示した。

### C 実験群および実験プロトコール

実験は前述の実験設定が完了したのち、各測定項目が約30秒間安定した状態を示していることを確認してから開始した。実験群としては対照群としての normovolemic 群、脱血によって10ml/kg の循環血液量を減少させた hypovolemic 群、さらに低分子デキストラン加乳酸リンゲル液10ml/kg を投与して循環血液量を増加させた hypervolemic 群の3群に分けた。また、それぞれの群での反応を調圧神経温存状態 (INTACT 群) および両側頸部迷走神経を切離した状態 (VAGOTOMY 群) で比較検討した。VAGOTOMY 群では、頸部での両側の迷走神経を大動脈弓神経や頸部交感神経を損傷しないようにして切離した。

いずれの群においても、at random の順序で、PGE<sub>1</sub> (1.0 μg/kg) および SNP (20 μg/kg) を急速に静脈内投与し、すべての計測項目が薬剤投与前値に

回復した後に別の薬剤を投与した。

### D 圧受容器の反射感度の評価

それぞれの実験群において、圧受容器の反射感度としてそれぞれの計測項目の薬剤投与前値から投与後最大反応時の値の差を求め、体血圧の低下分 ( $\Delta$ MBP)、腎交感神経活動の変化分 ( $\Delta$ RNA) および大動脈弓神経活動の変化分 ( $\Delta$ AoNA) から  $\Delta$ MBP を独立変数として  $\Delta$ RNA ならびに  $\Delta$ AoNA を従属変数とした際の  $\Delta$ RNA/ $\Delta$ MBP および  $\Delta$ AoNA/ $\Delta$ MBP を求めた。この  $\Delta$ RNA/ $\Delta$ MBP および  $\Delta$ AoNA/ $\Delta$ MBP はそれぞれ圧受容器が分布する動脈壁が伸展されるための物理的入力量に対する腎交感神経反応量、および圧受容器の伸展後に発生する電気信号入力量を示すことになる。さらに  $\Delta$ AoNA を独立変数とした際の  $\Delta$ RNA/ $\Delta$ AoNA を求めた。これは圧—交感神経反射経路上で伸展受容器が存在する大動脈壁の物理的特性の変化を受けずに、中枢神経への電気信号入力量による腎交感神経反応量を示すことになる。

### E データ解析および統計処理

実験成績の解析は、記録紙上に描記されたそれぞれの測定項目の曲線をデジタイザー (KD 4300, Graph-tec 社製) でコンピュータ (PC-9801, NEC) に取り込み、計算機処理した。本研究でのすべての値は、平均値土標準誤差で表示した。百分率で表示した神経活動の成績は、逆正弦波変換したのち統計学的処理を行った。有意差の検定には一元配置法の分散分析法および paired t-test または unpaired t-test を必要に応じて使用した。危険率が5%以下で統計学的に有意な差があると判定した。

## III 結 果

### A Sodium nitroprusside (SNP)

図1には、INTACT 群および VAGOTOMY 群における各血液量での平均体血圧 (MBP)、腎交感神経活動 (RNA) ならびに大動脈弓神経活動 (AoNA) の SNP 投与5分間の経時的変化を示している。SNP の静脈内投与後、INTACT 群の normovolemic 状態では、MBP は投与前の  $106 \pm 8.6$  mmHg から30秒後に  $88 \pm 11.3$  mmHg に低下し、その後漸次投与前値に向かって回復し、投与後180秒でほぼ投与前値に回復した。この SNP による MBP の反応の時間経過は、hypovolemic および hypervolemic な血液量状態においても normovolemic 状態と同様な反応経過を示し3

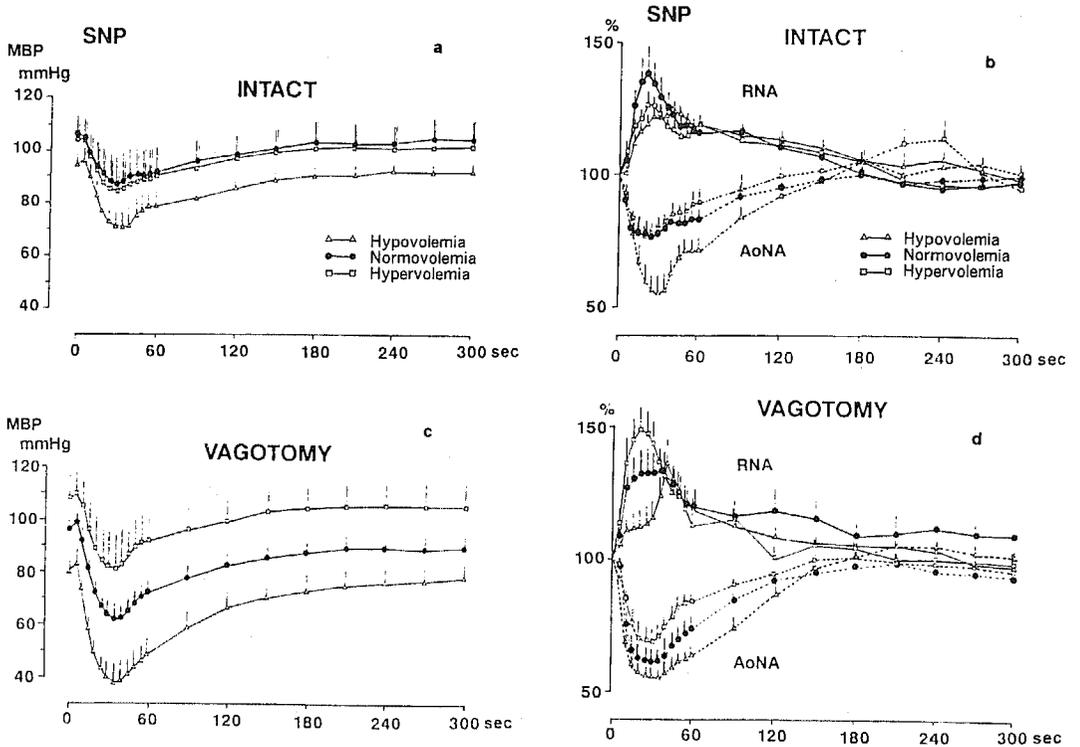


図1 SNP投与時のINTACT群およびVAGOTOMY群におけるMBP(図1a, c)ならびにRNA(実線)およびAoNA(破線)(図1b, d)の経時的变化

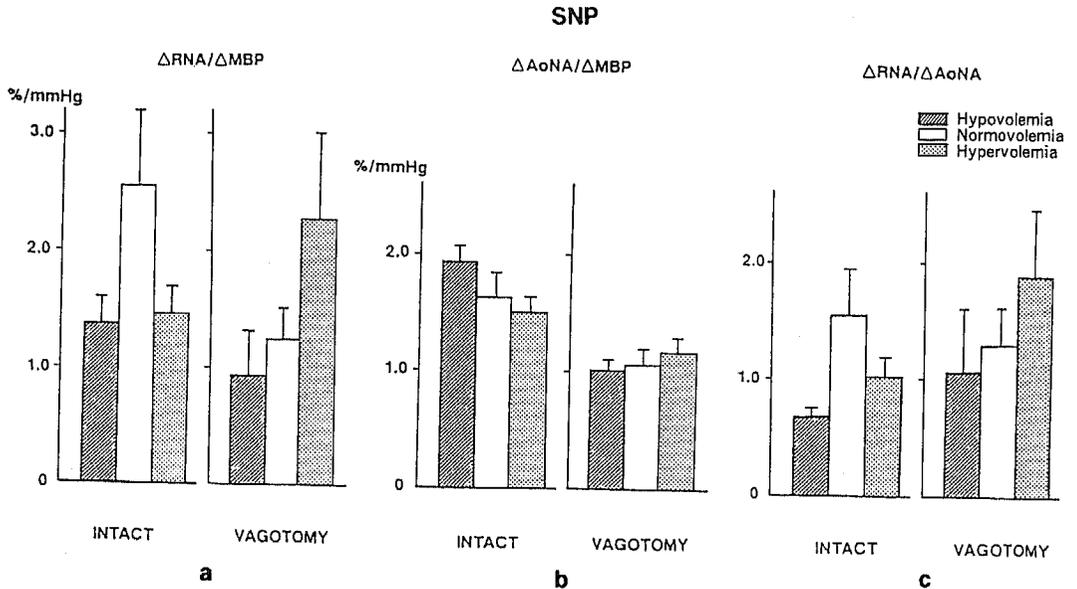


図2 SNP投与時のINTACT群およびVAGOTOMY群での各血液量状態における $\Delta RNA / \Delta MBP$ (図2a),  $\Delta AoNA / \Delta MBP$ (図2b), および $\Delta RNA / \Delta AoNA$ (図2c)の変化

群間で有意な差は認められなかった (図1a)。この際の normovolemic 状態での大動脈弓神経活動 (AoNA: 破線で示す) は SNP 投与後30秒で  $-23 \pm 6.5\%$  減少した一方、腎交感神経活動 (RNA: 実線で示す) は投与後20秒で最大  $39 \pm 12.7\%$  の増加を示したのち漸次回復した。一方 hypovolemic および hypervolemic 状態での AoNA は、SNP 投与後30秒でそれぞれ  $-44 \pm 8.0\%$  および  $-23 \pm 5.1\%$  減少し、RNA は hypovolemic 状態では投与後40秒で  $24 \pm 2.4\%$  増加し、hypervolemic 状態では投与後20秒で  $26 \pm 6.7\%$  増加したのち漸次回復した。これら AoNA および RNA の変化は対照状態の normovolemic 状態と比較して hypovolemic および hypervolemic 状態においても有意な差は認められなかった (図1b)。

一方、図1c に示すように、VAGOTOMY 群での SNP 投与による MBP の変化は、INTACT 群に比べて normovolemic ならびに hypovolemic 状態では有意な低下を示し、normovolemic 状態では投与前値  $97 \pm 3.4$  mmHg に対して投与30秒後には  $62 \pm 4.5$  mmHg で、hypovolemic 状態では投与前値  $81 \pm 5.8$  mmHg に対し

て投与35秒後に  $38 \pm 3.7$  mmHg と低下した。また図1d に示すように RNA の増加程度や AoNA の減少程度には INTACT 群に比べて有意な差が認められない一方、normovolemic 状態での RNA の最大反応の  $133 \pm 10.7\%$  は INTACT 群の場合に比べてより長時間にわたって持続し、その後漸次投与前値に回復した。VAGOTOMY 群での MBP, RNA さらに AoNA の時間経過による変化は、hypovolemic 状態では MBP の低下程度が著しいにもかかわらず RNA の最大反応  $136 \pm 18.0\%$  は SNP 投与後40秒に出現し他の normovolemic および hypervolemic 状態に比べて遅れて出現した。図2a には SNP 投与時の  $\Delta$ RNA/ $\Delta$ MBP の各血液量状態における INTACT 群ならびに VAGOTOMY 群での変化を示している。 $\Delta$ RNA/ $\Delta$ MBP 比は INTACT 群の normovolemic 状態では  $2.5 \pm 0.7\%/mmHg$  であるのに対して hypovolemic 状態では  $1.4 \pm 0.2\%/mmHg$  と減少し、一方 hypervolemic 状態でも  $1.5 \pm 0.2\%/mmHg$  と normovolemic 状態に比べて低い値を示した。しかしながら VAGOTOMY 群では、hypovolemic 状態では

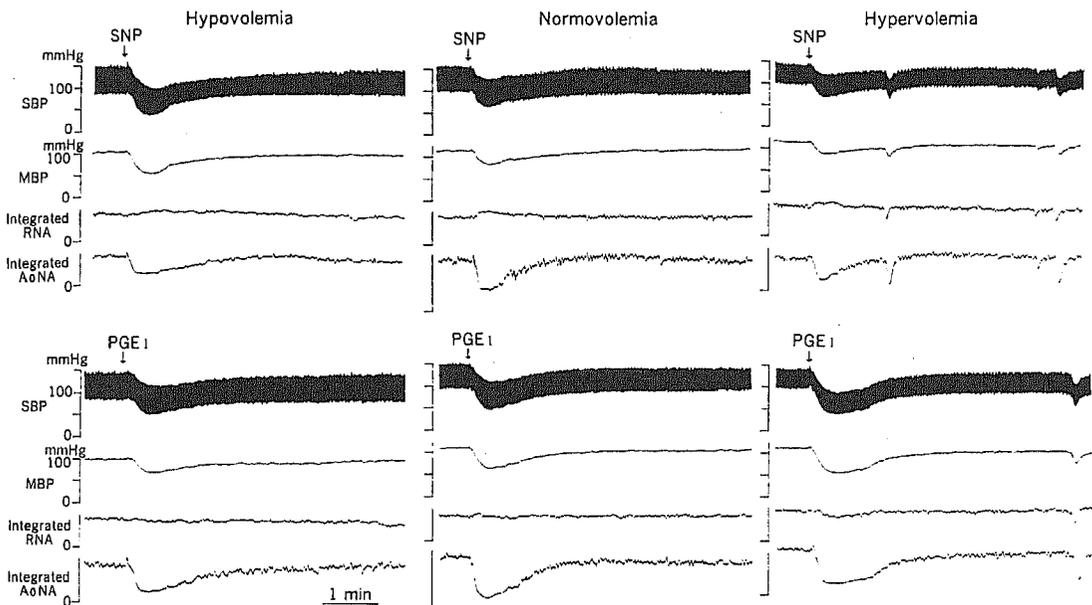


図3 INTACT 群での各血液量における SNP (上段) および PGE<sub>1</sub> (下段) 投与時の実際の記録の1例

上より SBP=体血圧, MBP=平均体血圧, RNA=腎交感神経活動の積分波形, AoNA=大動脈弓神経活動の積分波形

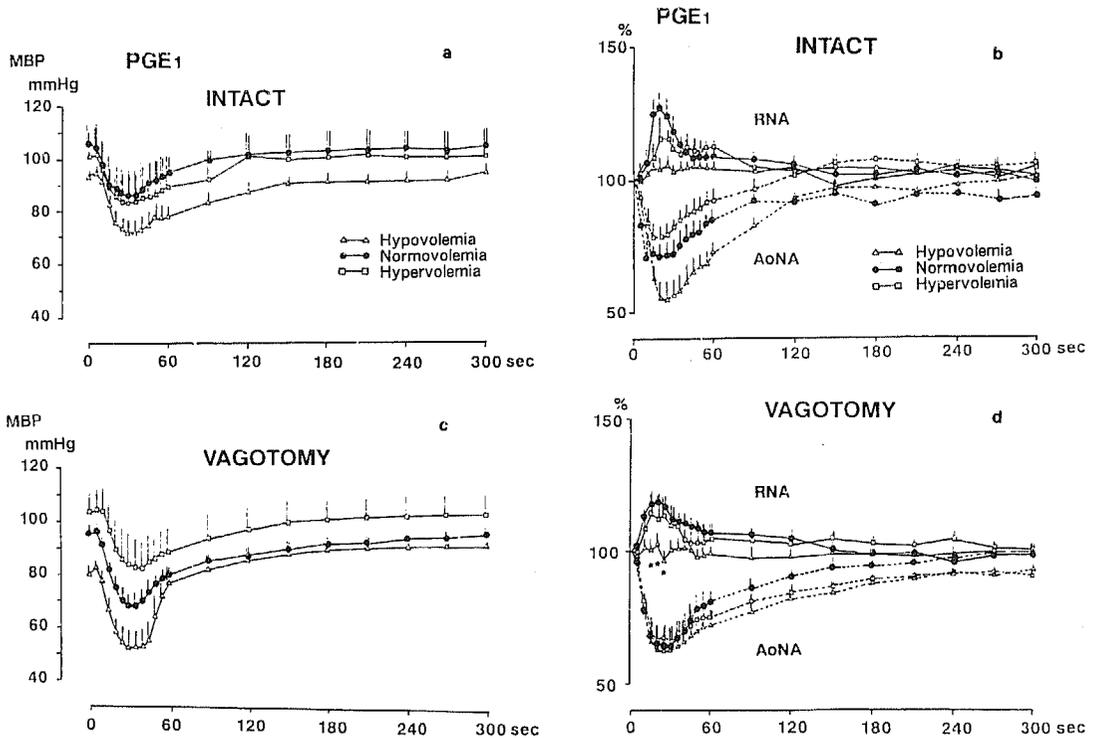


図4 PGE<sub>1</sub>投与時のINTACT群およびVAGOTOMY群におけるMBP(図4a, c)ならびにRNA(実線)およびAoNA(破線)(図4b, d)の経時的変化  
\*: p<0.05 vs. Normovolemia

0.9±0.4%/mmHg, normovolemic状態では1.2±0.3%/mmHg, hypervolemic状態では2.3±0.7%/mmHgと $\Delta$ RNA/ $\Delta$ MBP比は循環血液量の増加につれて上昇した。また図2bでは $\Delta$ AoNA/ $\Delta$ MBP比の変化を示している。INTACT群でのhypovolemic状態の $\Delta$ AoNA/ $\Delta$ MBP比は1.9±0.1%/mmHgであり, normovolemic状態では1.6±0.2%/mmHg, hypervolemic状態では1.5±0.1%/mmHgと循環血液量の増加に伴って低下する一方, VAGOTOMY群においてはそれぞれの血液量状態において1.0%/mmHg前後であり, 各血液量状態で有意な変化を認めなかった。さらに図2cでは $\Delta$ RNA/ $\Delta$ AoNA比を示している。 $\Delta$ RNA/ $\Delta$ AoNA比はINTACT群のnormovolemic状態では1.6±0.4であるのに対して, hypovolemic状態さらに, hypervolemic状態それぞれ0.7±0.1, 1.0±0.2と低い値を示した。しかしながら, VAGOTOMY群においては, hypovolemic状態で

$\Delta$ RNA/ $\Delta$ AoNA比は1.1±0.5, normovolemic状態では1.3±0.3, hypervolemic状態では1.9±0.6と血液量の増加に伴って上昇した。図3の上段にはSNP投与時のINTACT群での各血液量における実際の記録の1例を示している。

### B Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>)

図4には, INTACT群およびVAGOTOMY群における各血液量でのMBP, RNA, AoNAのPGE<sub>1</sub>投与5分間の経時的変化を示している。PGE<sub>1</sub>を静脈内投与すると, INTACT群のnormovolemic状態でのMBPは, 投与前106±8.3mmHgから投与後25秒で87±10.2mmHgに低下し, その後漸次回復した(図4a)。このMBPの低下に伴って, RNAは投与後20秒で+27±10.3%の増加を示し, 一方AoNAは投与20秒後に-29±9.6%低下したのち漸次投与前のレベルに回復した(図4b)。Hypervolemic状態でのPGE<sub>1</sub>の投与で出現するMBPやAoNAの低下なら

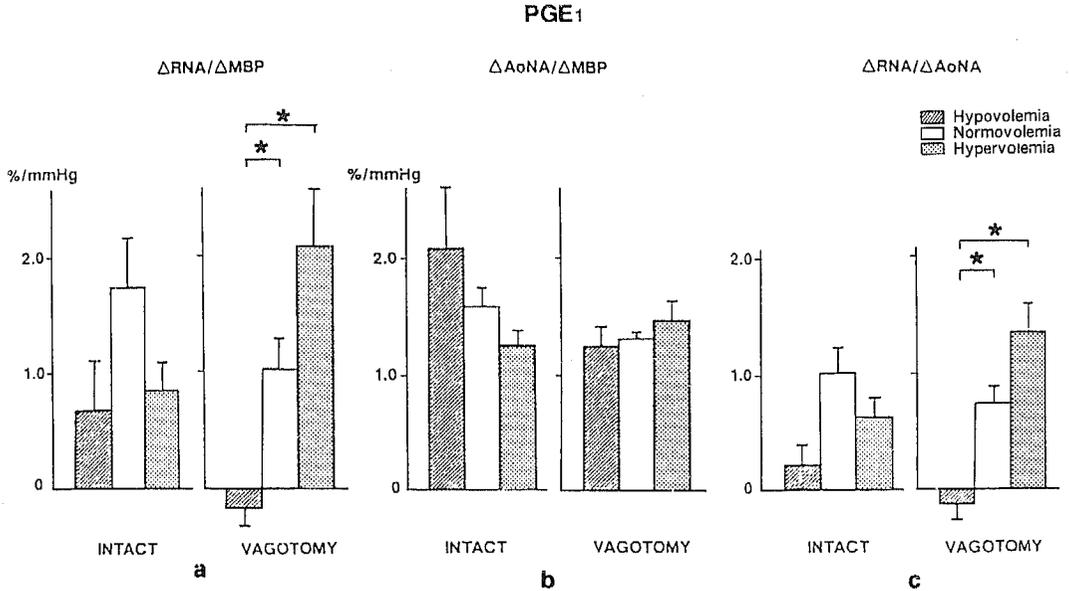


図5 PGE<sub>1</sub> 投与時の INTACT 群および VAGOTOMY 群での各血液量状態における  $\Delta$  RNA/ $\Delta$  MBP (図 5a),  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP (図 5b), および  $\Delta$  RNA/ $\Delta$  AoNA (図 5c) の変化  
 \* :  $p < 0.05$  (Hypovolemia vs. Normovolemia and Hypovolemia vs. Hypervolemia)

びに RNA の増加の程度は、normovolemic 状態と有意な差を認めなかった。しかしながら、hypovolemic 状態では normovolemic や hypervolemic 状態に比べて PGE<sub>1</sub> 投与後の MBP および AoNA の低下の程度が著しいにもかかわらず RNA の変化は投与後の時間が経過しても有意な変化が出現しなかった。また VAGOTOMY 群では、MBP の低下の程度は hypovolemic, normovolemic, 次いで hypervolemic 状態の順で著しい一方、AoNA の減少程度はそれぞれの血液量状態で有意な差が認められなかった (図 4c, 4d)。また、VAGOTOMY 群での PGE<sub>1</sub> 投与後の RNA の経時的変化では、INTACT 群と同様に hypervolemic 状態や normovolemic 状態で RNA は増加したのち漸次回復するのに対して、hypovolemic 状態での RNA の変化は認められず、投与後 15 秒、20 秒、25 秒の時点で normovolemic 状態に対して有意な差があった (図 4d)。図 5a には PGE<sub>1</sub> 投与による  $\Delta$  RNA/ $\Delta$  MBP 比の変化を示している。INTACT 群においては、 $\Delta$  RNA/ $\Delta$  MBP 比は normovolemic 状態で  $1.7 \pm 0.4\%/mmHg$  であるのに比べて、hypervolemic 状態や hypovolemic 状態ではそれぞれ  $0.9 \pm 0.3\%/mmHg$ ,  $0.7 \pm 0.4\%/mmHg$  と低い値を示した。

しかしながら、それぞれの状態での  $\Delta$  RNA/ $\Delta$  MBP 比は SNP のそれと比べて有意な差はなかった。一方 VAGOTOMY 群においては、 $\Delta$  RNA/ $\Delta$  MBP 比は hypovolemic 状態で  $-0.2 \pm 0.1\%/mmHg$ , normovolemic 状態で  $1.0 \pm 0.3\%/mmHg$ , hypervolemic 状態で  $2.1 \pm 0.5\%/mmHg$  と SNP 投与時と同様に血液量の増加に伴って上昇したが、hypovolemic 状態では SNP 投与時と比較して有意に減少した。また図 5b では、PGE<sub>1</sub> 投与時の  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP 比の各群での変化を示している。INTACT 群での  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP 比は hypovolemic 状態で最も高く  $2.1 \pm 0.5\%/mmHg$  であり、次いで normovolemic 状態の  $1.6 \pm 0.2\%/mmHg$ , そして hypervolemic 状態の  $1.3 \pm 0.1\%/mmHg$  と血液量の増加するにつれて低値を示した。しかしながら、このような  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP 比の変化は VAGOTOMY 群においては SNP 投与時同様に認められず、normovolemic 状態での  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP 比の  $1.3 \pm 0.1\%/mmHg$  に比べて hypovolemic さらに hypervolemic 状態における  $\Delta$  AoNA/ $\Delta$  MBP 比には有意な差は出現しなかった。さらに図 5c には、PGE<sub>1</sub> 投与時の  $\Delta$  RNA/ $\Delta$  AoNA 比の変化を示している。

IV 考 察

INTACT 群での normovolemic 状態における  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{AoNA}$  比は  $1.0 \pm 0.2$ , hypovolemic 状態では  $0.6 \pm 0.2$  さらに hypovolemic 状態では  $0.2 \pm 0.2$  であった。一方 VAGOTOMY 群では, hypovolemic 状態における  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{AoNA}$  比は  $-0.1 \pm 0.1$  であり, normovolemic 状態で  $0.8 \pm 0.2$ , さらに hypervolemic 状態で  $1.4 \pm 0.3$  と血液量の増加につれて順次  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{AoNA}$  比は有意に上昇した。また,  $\text{PGE}_1$  投与による  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{AoNA}$  比は INTACT 群, VAGOTOMY 群のいずれにおいても SNP 投与時に比べて抑制され, 特に hypovolemic 状態で有意に抑制を認めた。図 3 の下段には  $\text{PGE}_1$  投与時の INTACT 群での各血液量における実際の記録の 1 例を示している。

本研究は, sodium nitroprusside (SNP) と prostaglandin  $\text{E}_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) の静脈内投与によって出現する低血圧の際に誘発される反射性圧-交感神経反応が, 循環血液量を 3 条件 (正常血液量, 低血液量ならびに高血液量) に維持した際に差異が生じるかどうか, およびこれらの反射性圧-交感神経反応における頸部迷走神経の関与について, 体血圧, 腎交感神経活動, 大動脈弓神経活動を測定することによって圧受容器の感度を指標として検討した。その結果,  $\text{PGE}_1$  による低血圧では, SNP による低血圧時に比べて腎交感神経活動の賦活の程度は少なく, 特に血液量が減少した状態で顕著である一方, 末梢圧受容器の分布部位での伸展受容器そのものの感受性には SNP,  $\text{PGE}_1$  ともに差

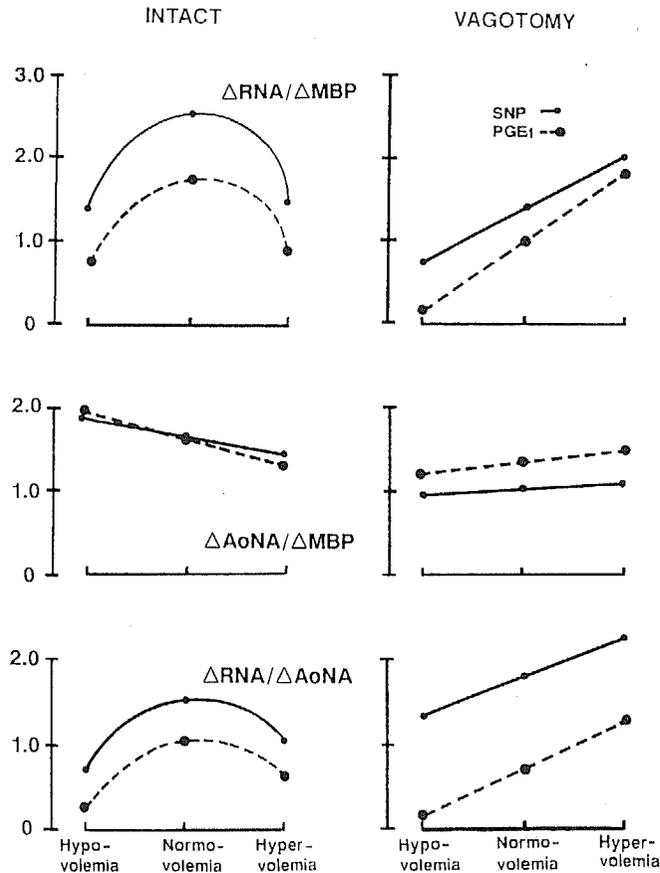


図 6 SNP (実線),  $\text{PGE}_1$  (破線) 投与時の INTACT 群および VAGOTOMY 群での各血液量状態における  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{MBP}$ ,  $\Delta\text{AoNA}/\Delta\text{MBP}$ ,  $\Delta\text{RNA}/\Delta\text{AoNA}$  の変化の模式図

を認めず、中枢神経から遠心性交感神経までの反射経路上において PGE<sub>1</sub> の反射性圧—交感神経反応の抑制が起こっていることを本成績で示した。このような実験的成績は低血圧麻酔を臨床的に施行するとしても、低血圧を誘発し維持する薬剤の種類や適応に注意すべきであることを示していると思われる。

プロスタグランジン類が圧受容体反射を抑制することについては最近報告されている。Taneyama ら<sup>12)</sup> はイソフルレン麻酔した雑種成犬を用いて、SNP 低血圧状態と PGE<sub>1</sub> による低血圧状態において急速脱血による反射性心拍数の変化を検討した。彼らは、PGE<sub>1</sub> の低血圧状態では反射性効果が抑制されることを報告し、本研究で検討した腎交感神経活動の反射性抑制と一致する成績である。しかしながら、彼らの成績からは PGE<sub>1</sub> の圧反射の抑制作用を起こす生理学的な機序や責任局在については不明である。Zucker ら<sup>13)</sup> は、本研究で用いた PGE<sub>1</sub> ではないとしても、同じプロスタグランジン類で末梢血管拡張作用をもっている PGI<sub>2</sub> を雑種成犬の冠動脈内に投与した際の腎交感神経活動の変化を検討した。その結果、SNP の静脈内投与によって誘発された反射性交感神経活動の上昇が PGI<sub>2</sub> の投与によって抑制され、動脈血圧の変化に対する腎交感神経活動の変化 ( $\Delta RNA/\Delta MBP$ ) で検討した圧受容体の感受性も抑制されることを示した。この PGI<sub>2</sub> による反射性交感神経活動の抑制機序について、Zucker ら<sup>13)</sup> は心臓壁特に冠動脈周辺に分布する神経終末が PGI<sub>2</sub> によって刺激され、心臓壁由来の求心性迷走神経を介して遠心性腎交感神経活動が抑制されることを報告した。また同じ研究グループの Panzenbeck ら<sup>14)</sup> は、覚醒状態の雑種成犬を用いて、下大静脈閉塞によって誘発される低血圧に対する心拍数の反射性反応は、PGI<sub>2</sub> の冠動脈内投与によって抑制されることを報告している。一方、McDowell ら<sup>15)</sup> は、家兎の腰部交感神経活動を測定するとともに、頸動脈洞を体循環より分離灌流し、頸動脈洞内圧を変化させることによって圧受容体の反射性反応を検討した。その結果彼らは、PGI<sub>2</sub> またはアラキドン酸を頸動脈洞の灌流液中に加えると圧—腰部交感神経反応が増強し、インドメサシンやアスピリンを頸動脈洞の灌流液中に加えると、圧—腰部交感神経反応は特に頸動脈洞内圧が高い場合に抑制効果が著しいことを示した。このような成績より、彼らは血管壁が高血圧状態によって伸展された際には、血管壁の伸展によって遊離される内因性プロスタグランジンによ

って、圧受容体自体の感受性が上昇し反射性遠心性交感神経活動を抑制する生理学的機序の存在を推察している<sup>15)16)</sup>。しかしながら、圧受容体—交感神経反応は、生体の循環血液量の状態によっても変化することは低圧系の心肺受容器からの求心性迷走神経を介する遠心性交感神経反応としてよく知られている。Thames ら<sup>17)</sup> は雑種成犬の腎交感神経活動を測定しながら、5%デキストランを輸液した際に、心肺受容器からの求心性迷走神経活動の賦活によって腎交感神経活動が抑制されることを示し、この際輸液によって体血圧は上昇しているにもかかわらず、高圧系圧受容器（頸動脈洞や大動脈弓に分布している圧受容器）による腎交感神経活動の抑制効果は少ないことを報告している。上述したプロスタグランジン類による反射性の圧—交感神経活動の抑制作用について、*in vivo* 状態で大動脈弓神経活動ならびに腎交感神経活動を測定するとともに、血液量が増減した際の求心性迷走神経の役割と PGE<sub>1</sub> の効果について検討した成績は本研究が初めてと思われる。

本研究においては、PGE<sub>1</sub> の反射性の圧—交感神経反応の抑制が反射経路上の伸展受容器部位での物理的な変化（血管壁のコンプライアンスの上昇）によるものなのか、あるいはそれ以後の中枢神経系内で起こる可能性について  $\Delta RNA/\Delta MBP$  比、 $\Delta AoNA/\Delta MBP$  比さらに  $\Delta RNA/\Delta AoNA$  比で検討し、PGE<sub>1</sub> と SNP によって誘発される低血圧に際して 3~4 の興味ある相違点があることが判明した。実験成績を模式化した図 6 によって順次説明を加える。まず第 1 番目の興味ある点としては、調圧神経が温存されている INTACT 群においてもまた迷走神経が切離されている VAGOTOMY 群においても、また normovolemic 状態や血液量の減少した hypovolemic 状態さらに血液量が増加した hypervolemic 状態などのいずれの状態においても、 $\Delta RNA/\Delta MBP$  比、 $\Delta AoNA/\Delta MBP$  比さらに  $\Delta RNA/\Delta AoNA$  比の反応様式が SNP と PGE<sub>1</sub> との間には有意な差を認めない一方、PGE<sub>1</sub> の  $\Delta RNA/\Delta AoNA$  比の曲線が SNP の曲線に比べて下方に移動している点である。この成績は、いずれの血液量の状態においても中枢性遠心性交感神経出力の統御に関係した中枢神経内の神経細胞に影響を及ぼし、興奮性神経細胞の場合ではその活動電位の発生またはシナプスでの伝達物質の遊離を抑制しているか、あるいは介在している抑制性神経細胞の活動を賦活化することによって遠心性交感神経活動

を量的に PGE<sub>1</sub> は抑制していることを示しているとともに、PGE<sub>1</sub> そのものは圧-交感神経反射反応を質的に障害するものではないことを示していると考えられる。この PGE<sub>1</sub> の中枢性交感神経抑制作用は SNP と異なるおもな点であるが、本研究で示したように、特に血液量の減少した hypovolemic 状態で顕著であり、hypovolemic 状態では中枢神経内での交感神経出力の抑制に関するオピオイド様物質が遊離されることが最近報告されている<sup>19)</sup>。Koyama ら<sup>19)</sup> は endotoxin によって誘発される低血圧状態で中枢神経内においてナロキソンで遮断されるオピオイド様物質が交感神経出力に関係していることを報告している。今回検討した PGE<sub>1</sub> により hypovolemic 状態で低血圧が起こった際オピオイド様神経伝達物質が分泌されるか否か、またどのように両者が関係しているのかについては本研究成績からは不明である。

第 2 番目に興味ある本研究の実験成績としては、SNP や PGE<sub>1</sub> のいずれの低血圧においても血液量の増加した状態 (hypervolemic 状態) では、normovolemic 状態に比べて INTACT 群で圧-交感神経反応は抑制される一方、VAGOTOMY 群では hypovolemic 状態から hypervolemic 状態に向かって直線的に増加したことである。この成績は、hypovolemic 状態から normovolemic 状態では、動脈系圧受容器と求心性迷走神経を介する低圧系圧受容器からの求心性入力信号は相加的に作用していることを示していると思われる。言い換えれば、hypovolemic 状態では低圧系圧受容器を介する交感神経活動が tonic に上昇しており、薬剤投与によって起こる phasic な刺激としての低血圧時の動脈系圧受容器ならびに低圧系圧受容器を介する反射性交感神経活動の上昇によって反射性交感神経活動は相加的にさらに上昇することを示している。一方、normovolemic 状態から hypervolemic 状態においては、低圧系圧受容器からの求心性迷走神経を介する心血管中枢への遠心性交感神経出力の tonic な抑制は、薬剤によって誘発される低血圧時に出現する動脈系圧受容体を介する遠心性交感神経出力の亢進に phasic な抑制作用を及ぼしていることを示していると考えられる。このような動脈系圧受容器を介する中枢性交感神経出力の一方方向性の反応が、求心性迷走神経入力によって非線型的に調節されている点については、出血などによって出現する低血圧の際にも起こることが Koyama ら<sup>20)</sup> によって最近示されている。このような求心性迷走神経入力に

よる非線型調節機序は、本研究で示した血液量の増減状態のみならず低血圧の持続時間経過によっても出現し<sup>20)</sup>、さらにこのような非線形調節機序は心臓、肝臓、腎臓、副腎などを支配しているそれぞれの交感神経活動にも量的な差を起こすことが報告されている (Koyama ら<sup>21)</sup>)。このような求心性迷走神経入力による交感神経出力調節が非線型的である可能性は、本研究で示した  $\Delta A_oNA/\Delta MBP$  比の変化によっても推察される。すなわち、もし求心性迷走神経入力による中枢性交感神経出力調節機序が線形的に調節されているとするならば、VAGOTOMY 群においても INTACT 群と同様に  $\Delta A_oNA/\Delta MBP$  比は hypovolemic 状態で高値であり hypervolemic 状態になるにしたがい低い値を示す直線関係が出現すると予想される。しかし、本研究で示した VAGOTOMY 群ではその様な傾きの直線関係を得ることができなかった。しかしながら、求心性迷走神経入力の非線型生理学的調節機序の詳細な生理学的検証については今後の課題である。

## V 結 語

- 1 PGE<sub>1</sub> 誘発低血圧時の腎交感神経活動の反射性増加は、SNP 誘発低血圧時のそれよりも抑制された。
- 2 この PGE<sub>1</sub> による反射性交感神経活動の抑制は、PGE<sub>1</sub> が中枢神経内の交感神経出力調節機構に量的な抑制を起こす一方、この出力調節機構に対しては質的な影響を与えないことによると思われる。
- 3 SNP や PGE<sub>1</sub> による低血圧時に動脈系圧受容器からの交感神経出力は一方方向性の統御様式を示す一方、求心性迷走神経入力は血液量の増減によって動脈系圧受容器からの一方方向性の交感神経出力調節機序に対して非線型的に遠心性交感神経出力を調節している可能性を本研究で示し、この調節機序には SNP や PGE<sub>1</sub> の薬剤の種類によって差のないことを示した。
- 4 上述の成績から、臨床的に低血圧麻酔を施行する場合、術前、術中の血液量、体液量の変化によって心血管系調節は異なることが推察され、病態生理学的に適切な血管拡張剤が選択される必要があることを示唆している。

本論文の要旨は、第44回日本自律神経学会総会 (1991年11月、東京) において発表した。

## VI 謝 辞

本研究を遂行するにあたって終始御指導を賜りました信州大学医学部第2生理学教室佐伯由香博士に深く感謝するとともに、本研究に御助言、御協力を下さいました芝本利重講師、澤野文俊先生、松田佳和先生、林 哲也 Jr. 先生、胡 紅先生、河本美智子嬢に紙上

をもって厚くお礼申し上げます。また、研究遂行のため第2生理学教室に御紹介下さり、麻酔医として育成していただきました麻酔・蘇生学教室清野誠一教授をはじめ教室員の皆様には感謝致します。最後に、終始公私にわたる御指導ならびに御鞭撻を賜りました第2生理学教室小山省三教授に改めて深く感謝致します。

## 文 献

- 1) Aserman, D.: Controlled hypotension in neurosurgery with hexamethonium and procaine amide. *Br Med J*, 1: 961-964, 1953
- 2) Jordan, W. S., Graves, C. L., Boyd, W. A., Ueda, I. and Roberts, T. S.: Cardiovascular effects of three technics for inducing hypotension during anesthesia. *Anesth Analg*, 50: 1059-1068, 1971
- 3) Scott, D. B., Stephen, G. W., Marshall, R. L., Jenkinson, J. L. and MacRae, W. R.: Circulatory effects of controlled arterial hypotension with trimetaphan during nitrous oxide/halothane anaesthesia. *Br J Anaesth*, 44: 523-527, 1972
- 4) Wang, H. H., Liu, L. M. P. and Katz, R. L.: A comparison of the cardiovascular effects of sodium nitroprusside and trimetaphan. *Anesthesiology*, 46: 40-48, 1977
- 5) Fahmy, N. R.: Nitroglycerin as a hypotensive drug during general anesthesia. *Anesthesiology*, 49: 17-20, 1978
- 6) Berne, R. M. and Levy, M. N.: *Physiology*. 2nd ed., pp. 561-572, Mosby Co., St. Louis, 1988
- 7) Duke, P. C., Fownes, D. and Wade, J. G.: Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology*, 46: 184-187, 1977
- 8) Kotrly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E., Iglar, F. O., Barney, J. A. and Kampine, J. P.: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 60: 173-179, 1984
- 9) Morita, H., Nishida, Y., Uemura, N. and Hosomi, H.: Effect of pentobarbital anesthesia on renal sympathetic nerve activity in the rabbit. *J Auton Nerv Syst*, 20: 57-64, 1987
- 10) Abboud, F. M. and Thames, M. D.: Interactions of cardiovascular reflexes in circulatory control. In: Shepherd, J. F. and Abboud, F. M. (eds.), *Handbook of Physiology, Section 2: The Cardiovascular System*. vol. III, part 2, pp. 675-688, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1983
- 11) Paintal, A. S.: Cardiovascular receptors. In: Neil, E. (ed.), *Handbook of sensory physiology, Enteroreceptors*, vol. III, pp. 1-45, Springer-Verlag, Berlin, 1971
- 12) Taneyama, C., Goto, H., Goto, K., Benson, K.T., Unruh, G. K. and Arakawa, K.: Attenuation of arterial baroreceptor reflex response to acute hypovolemia during induced hypotension. *Anesthesiology*, 73: 433-440, 1990
- 13) Zucker, I. H., Panzenbeck, M. J., Barker, S., Tan, W. and Hajdu, M. A.: PGI<sub>2</sub> attenuates baroreflex control of renal nerve activity by a vagal mechanism. *Am J Physiol*, 254: R424-R430, 1988
- 14) Panzenbeck, M. J., Tan, W., Hajdu, M. A. and Zucker, I. H.: Intracoronary infusion of prostaglandin I<sub>2</sub> attenuates arterial baroreflex control of heart rate in conscious dogs. *Circ Res*, 63: 860-868, 1988
- 15) McDowell, T. S., Axtelle, T. S., Chapleau, M. W. and Abboud, F. M.: Prostaglandins in carotid sinus enhance baroreflex in rabbits. *Am J Physiol*, 257: R445-R450, 1989
- 16) Chen, H. I., Chapleau, M. W., McDowell, T. S. and Abboud, F. M.: Prostaglandins contribute to activation of baroreceptors in rabbits. *Circ Res*, 67: 1394-1404, 1990
- 17) Thames, M. D., Miller, B. D. and Abboud, F. M.: Baroreflex regulation of renal nerve activity during volume expansion. *Am J Physiol*, 243: H810-H814, 1982
- 18) Holady, J. W.: Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 23:

541-594, 1983

- 19) Koyama, S., Santiesteban, H. L., Ammons, W. S. and Manning, J. W.: The effects of naloxane on the peripheral sympathetics in cat endotoxin shock. *Circ Shock* 10: 7-13, 1983
- 20) Koyama, S., Aibiki, M., Kanai, K., Fujita, T. and Miyakawa, T.: Role of central nervous system in renal nerve activity during prolonged hemorrhagic shock in dogs, *Am J Physiol*, 254: R761-R769, 1988
- 21) Koyama, S., Sawano, H., Matsuda, Y., Saeki, Y., Shibamoto, T., Hayashi, T., Matsubayashi, Y., Hu, H. and Kawamoto, M.: Spacial and temporal differing control of sympathetic activities during hemorrhage. *Am J Physiol*, (in press)

(3. 7. 23 受稿)

---