

## 動物実験と麻酔

今井昭一\*

近年無麻酔動物での実験が多くなってきたとはいえ、心臓血管系に関する生理学および薬理学的実験の大部分は、現在もお麻酔動物で行われている。開胸という条件下に行われている実験も多い。いうまでもないことであるが、麻酔動物と無麻酔動物とでは、生理学および薬理学的要因に対する心臓血管系の反応に大きな違いがある。それは麻酔によって心臓血管系の base-line state に変化が生じること、麻酔薬の自律神経系に対する作用によって、循環反射が変容すること、などのためである。たとえば、Vatner and Braunwald (1975)は、3つの交感神経アミン、ノルアドレナリン、ドパミンおよびドブタミンの心臓血管系に対する作用を無麻酔犬、麻酔閉胸犬、麻酔開胸犬で比較研究し麻酔開胸犬では無麻酔犬の場合に比し、これらの物質の心筋収縮力増強作用が、はるかに強力に現われることを確認しているが、これは麻酔に加え開胸という操作を加えられたイヌでは、心筋収縮力がそれだけ低下しているためと考えられる。麻酔閉胸犬での反応は両者の中間である。彼らはまたノルアドレナリン、ドブタミンは麻酔犬では心拍数増加を起こすが、無麻酔犬では反対に徐脈を起こすことを認め、この違いが起こるのは圧受容器を介する反射が、健在であるか否かによると解釈している。つまり、ここでは循環反射の麻酔による変容が問題にされている。心拍数変化の違いに関する彼らの解釈は、実は正しくなく、ここで問題とすべきことは麻酔下か無麻酔かということではなく、ペントバルビタールによる麻酔が使われているか否かということである

けれども、今はそのことについては、これ以上触れない。ただ参考までに、morphine-chloralose-urethane で麻酔したイヌでえられたわれわれの実験室での実験成績を図1に示す。この図から明らかのごとく、麻酔をかけても圧受容器を介する循環反射は、麻酔の種類によっては無麻酔の場合と同じようによく維持されるのである。

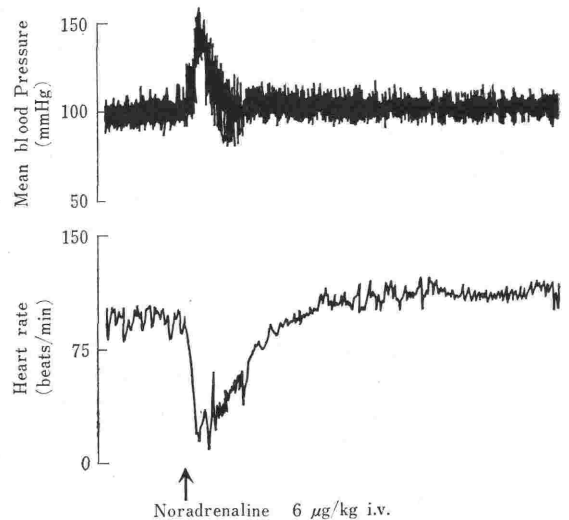


図1. Morphine-chloralose-urethane で麻酔したイヌの血圧、心拍数に対するノルアドレナリンの効果

いずれにしても、以上のような成績は、生理学および薬理学的要因の心臓血管系に対する作用について手術操作を加えた麻酔動物で研究する場合には、麻酔薬自身の作用について、あるいは加えた手術操作の作用について、十分な考慮を払う必要があることを示している。残念ながら、動物実験で繁用されている麻酔薬の心臓血管系に対する

\* 新潟大学医学部薬理学教室

作用については、現在までのところ必ずしも、十分に研究が行われているとはいえない。それは、無麻酔の動物で実験を行うことが、最近まで技術的に困難であったという事情もさることながら、多くの研究者がこの問題に無関心であったがためである。必ずしも適任とはいえない筆者が、敢えてこの問題をとり上げるのも、大方の注意を喚起して、今後の研究の進歩に資せんがためである。以下実験室で、比較的良好に用いられている麻酔薬である pentobarbital を中心に、二、三の麻酔薬につき心臓血管系に対する作用、循環反射に対する作用につき、筆者の経験による筋をかけながら多少の解説を試みてみたい。

### 1. Pentobarbital

Pentobarbital が心臓血管系の生理および薬理学的研究に、現在もっともよく使われている麻酔薬のひとつであることは疑いない。今日の生理学および薬理学は、pentobarbital の生理学および薬理学といってもよいくらいである。

この物質の心臓血管系に対する作用のうち、もっとも顕著なのは心拍数増加であろう。上野、野中 (1979) によれば、無麻酔のイヌで  $83 \pm 3$  である心拍数は、pentobarbital 麻酔下 ( $30\text{mg/kg}$  i. v.) に  $161 \pm 7 / \text{min}$  にも達する。古く Koppányi ら (1935) の研究以来、この薬物には迷走神経遮断作用があるといわれているので、心拍数増加は迷走神経遮断作用によるものと考えられているが、表 1 に示す Lokhandwala ら (1973) の最近の実

表 1. Methylatropine および propranolol による無麻酔犬および pentobarbital 麻酔犬の心拍数変化

	無麻酔		Pentobarbital 麻酔	
	投与前	投与後	投与前	投与後
Methylatropine	$116 \pm 10.0$	$229 \pm 3.0$	$135 \pm 3.0$	$132 \pm 3.0$
Propranolol	$103 \pm 4.5$	$97 \pm 2.0$	$137 \pm 4.0$	$120 \pm 4.0$
Methylatropine + propranolol	$104 \pm 8.0$	$155 \pm 6.0$	$137 \pm 4.0$	$120 \pm 4.0$

験成績も、その考えを支持するものといえよう。無麻酔のイヌの心拍数が迷走神経による強力な制御のもとにあることはよく知られているとおりであり、無麻酔のイヌにアトロピンを投与すれば著明な頻脈が起こるが、 $\beta$  遮断薬を投与しても心拍

数はほとんど変化しない。ところが、pentobarbital で麻酔したイヌでは、すでに迷走神経は遮断されているのでアトロピンは無効であり、反対に  $\beta$  遮断薬で、心拍数の低下が起こるとというのが彼らの実験成績の骨子である。

血圧については、不変ないし低下の報告もあるが、Corcoran and Page (1943) 以来、上昇するという報告が多い。Page ら (1954) は、血圧上昇が末梢血管抵抗の増加によることから (心拍出量には有意の変化なし)、交感神経緊張の亢進によると考えている。上野、野中も、 $120 \pm 2 / 74 \pm 2$  mmHg から最初の一過性の下降のあと、 $146 \pm 4 / 110 \pm 3$  mmHg へと上昇すると報告している。しかし、十分訓練され馴化されたイヌを使えば、pentobarbital を静注しても、平均血圧はほとんど変であり (収縮期血圧はむしろ著明に低下する)、血圧上昇は、手術侵襲とか、麻酔導入前に動物が興奮させられたとかいった出来事の結果ではないかと考える研究者もある (Manders and Vatner, 1976)。図 2 に彼らの実験成績を示す。心拍出量は一過性に増加した後、減少している。彼らの成績でも、心拍数はこれまでの多くの報告と同様増加している。

図 2 の点線は、pentobarbital のこのような作用が圧受容器を除神経することによって、どのように変化するかを示す。図から明らかごとく、もっとも顕著な変化は頻脈の消失である。そこで Manders and Vatner は、頻脈は収縮期血圧低下に対する圧受容器反射によるものと考えている。彼らによれば迷走神経遮断作用は、やや大量の pentobarbital で、はじめて現われる作用である。なお、この量の pentobarbital によって心筋収縮力は著明に抑制されることが、左心室内圧 (p),  $dP/dt/P$  心筋の短縮速度、心室拡張終期圧等に対する作用から、明らかにされている。

十分訓練されたイヌで行われた Cox (1972) の実験成績も、Manders and Vatner のそれによく似ている。迷走神経遮断作用の問題ともども、今後の研究が必要であろう。

つぎに、心機能の反射性調節の pentobarbital 麻酔による変化につき述べる。圧受容器を介する徐脈反射が pentobarbital 麻酔によって抑制されることについては、すでにカテコールアミン投与

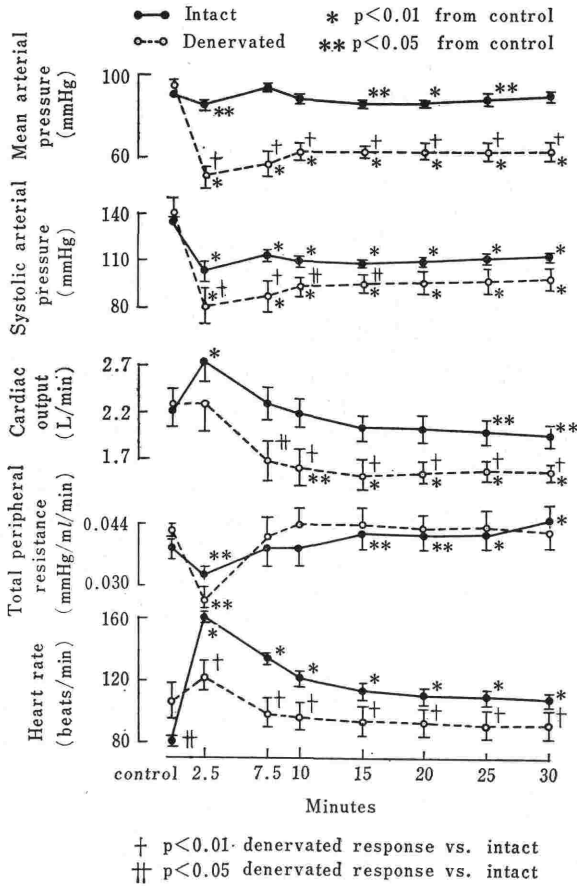


図 2. Pentobarbital (30mg/kg 静注) の循環系に対する作用 平均値±S. E.  
 ●—● : 無麻酔イヌの(n=9) ○---○  
 : 無麻酔であるが圧受容器を除神経したイヌ(n=7) \* : 対照とくらべて有意に変化 † : 除神経により有意に変化

時の徐脈について述べたとおりである。カテコールアミン作用時の徐脈反射のこのような抑制は、一般に pentobarbital の迷走神経遮断作用に帰せられているけれども、イヌを用いて頸動脈洞神経刺激によって起こる、大動脈圧および心拍数の変化に対する pentobarbital の効果について研究した Vatner, Franklin and Braunwald (1971) の実験成績によれば、頸動脈洞神経刺激による大動脈圧の低下、心拍数の減少は、麻酔の有無にほとんど関係なく起こるといふ(ただしいずれのパラメーターについても麻酔犬では回復が遅い)。Atropine を投与すると、無麻酔犬の心拍数は増加し、頸動脈洞神経刺激による心拍数減少は、著明に抑制されるが pentobarbital 麻酔犬では、atropine

による心拍数増加は小さいが(迷走神経遮断作用!)、頸動脈洞神経を刺激すれば、atropine 投与前とほぼ同じ大きさの心拍数減少がえられる。一方 propranolol 投与では、無麻酔犬の心拍数はほとんど変化せず、頸動脈洞神経刺激により心拍数減少が起こるが麻酔犬では心拍数の変化が大きく、頸動脈洞神経刺激による心拍数減少は起こらなくなる。つまり頸動脈洞神経刺激による徐脈の機序は、無麻酔犬と麻酔犬とは異なっており、麻酔犬でみられる徐脈は、主として交感神経緊張の減弱によるものと考えられるのに対し、無麻酔犬の場合の徐脈は、ほとんどすべて副交感神経の緊張亢進によるものであるということになる。一方 Douglas ら (1950) によれば、ネコではやや大量の pentobarbital 投与により洞神経刺激による血圧下降は消失し、昇圧反応に変わる。動物種によるこのような反応の違いは、chloralose の場合にもみとめられており(後出)、今後の研究が必要であろう。いずれにしても、ここに最初に述べた循環反射の麻酔による変容がみられるわけであるが、pentobarbital 麻酔による循環反射の変容は、stress に対する循環系の反応からもうかがい知ることができる。図 3 は無麻酔犬、圧受容器を除神経した無麻酔犬、麻酔犬、の血圧が段階的な出血により、

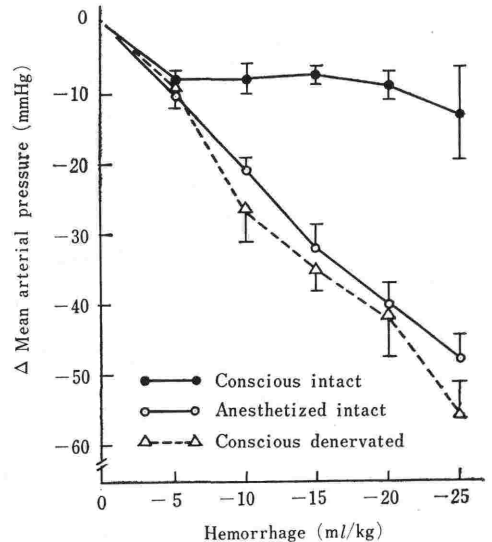


図 3. 出血に対する反応の麻酔、無麻酔による違い 出血は10~25ml/kg. 無麻酔犬12頭、麻酔犬10頭および大動脈および頸動脈圧受容器除神経後の無麻酔犬12頭での実験。

どのように変化するかを示す Vatner and Braunwald (1975) の実験成績であるが、この図から麻酔犬では、出血による血圧の低下が著しく、圧受容器を介する反射を全く欠く無麻酔犬の状態に等しいことがわかる。失血に対する血管の反応も麻酔犬と無麻酔犬とでは、大いに異なっており、麻酔犬では末梢血管の激しい収縮が、出血に対する特徴的な反応であるのに対し（腎、筋肉、腸管膜などの血管がすべて収縮する）、無麻酔犬では腸管膜や四肢の血管は収縮するが、腎血管は著明に拡張するという。なお、この拡張はインドメサンで抑制されるので、プロスタグランジンの関与が考えられるという。

Vatner and Braunwald によれば、急性の容積負荷 (volume load) に対する反応も、麻酔犬と無麻酔犬とは異なっている。Volume load による心拍数の変化は麻酔犬では不定であり、変化も小さいが、無麻酔のイヌでは生理食塩水の注入により、著明な心拍数増加が起こる。この心拍数増加は、propranolol と atropine との組み合わせで抑えられるので、反射によるものと考えられている。

## 2. Urethane

カルバミン酸のエチルエステルであって、1833年 Dumas によって作られた。麻酔薬としての使用は、50年後の Schmiedeberg にはじまる。彼はこの物質をカエル、ウサギ、ハトおよびイヌに用い睡眠作用のあることを認めた。鎮痛作用はないといわれており (Mairet and Combemale, 1886)、深い眠りにある動物も、わずかの刺激に対して強い反応を示す (Schmiedeberg, 1885)。単独で麻酔薬として使用されることは少なく、chloralose などと併用する (ウサギを使用する急性実験には単独でもよく使われている)。モルヒネと併用すると、作用持続が長くなるといわれる。

心拍数に対する作用については意見が一致しない。ウサギ、モルモット、ヒトでは徐脈が報じられているが (ヒトでは不変という人もある)、イヌでは心拍数増加が報告されている (Adolph and Gerbasi, 1933)。ネコできわめて大量の urethane が、細動を起こしたという報告がある (Rodeck, 1949)。

血圧は、ウサギ、モルモットでは上昇するが、

イヌでは一過性の上昇を示すという人と、変化なしとする人とがある (ラットでは一過性の下降の後上昇)。イヌに大量を与えれば血圧は下降する。中毒量では常に血圧下降がみられる。以上心拍数、血圧いづれについても、研究は未だしの感が強い。

頸動脈洞神経刺激による減圧反射は、pentobarbital の場合と異なり大量投与後でも、よく維持されることがネコでの実験で確かめられている (Douglasら, 1950)、のみならず Florey and Marvin (1928) によれば、ウサギではさまざまな刺激に対して起こる減圧反射が、著明に増強される。たとえば、左総頸動脈の末梢端をひっぱるとか、頸動脈洞を inflate させるとか、腕神経叢の中樞端をひっぱるとか、いった刺激に対し、著明な血圧下降と徐脈とが起こることが知られている。同じ刺激を加えても、エーテル麻酔下では、血圧下降は全く起こらぬか、起こってもわずかである。刺激を続けているあいだに自然に回復が起こる。

特異な作用として、血糖上昇作用がラット、ウサギ、ネコで報告されている。Pentobarbital や chloralose には、みられぬ作用であるという。イヌでも血糖は上昇するが、反応は小さくかつ一過性である。これはイヌでは、urethane が速やかに代謝されるためであるという。

ウサギでの実験によると血糖上昇作用は、ジベナミンやヘキサメトニウムによって消失するし、ネコでの実験で副腎を摘出したたり、内臓神経を切断したりすると、消失することが知られている。Reinert (1964) は、頸部交感神経節前線維の自発放電が、urethane で増強されることから血糖上昇の原因として、中枢性の交感神経緊張亢進による副腎からのアドレナリン放出を考えている。

Urethane はすぐれた溶媒であって、たとえば、diallyl barbituric acid (Dial) の溶解度を増すために用いられている (Dial-urethane)。Chloralose の溶解度を高めるため、組み合わせて使用することも多い。

## 3. Chloralose

Chloral と glucose との化合物であり、1893年 chloralose という名前を与えられた物質で、睡眠作用と脊髄反射亢進作用とを併せもつ。投与すると動物はすぐに眠り、数時間の持続の後覚醒する。

回復は早く、あとに作用を残すことはない。心臓、血圧、呼吸に関係した反射も含め、反射の抑制がないので好んで用いられる。ネコにくらべてイヌは感受性が低いという。

心拍数に対して、はじめは作用がないといわれたが、実際は心拍数増加がみられるという。無麻酔の、イヌに特徴的に認められる呼吸性不整脈は、chloralose 麻酔イヌではあまり顕著でない。心筋収縮力に対しては、ウサギやイヌの摘出心で増強が認められている。血圧はヒトでは不変とされているが、イヌやネコでは上昇する。ウサギでは低下する（イヌでも大量では低下）。

頸動脈洞神経刺激による減圧反射は、ネコでは chloralose 麻酔下に昇圧に変わる (Neil and Redwood, 1949)。これは洞神経中に含まれる化学受容器からの求心性線維の刺激によるもので、chloralose により洞神経からの抑制性衝撃に対する血管運動中枢の反応性が、低下することおよび圧受容器の圧変化に対する反応性が、低下することにより化学受容器からの線維の効果が、表面に出るためであろうという。これはイヌやウサギではみられぬ現象である（洞神経中に化学受容器からの線維を欠く？）。

交感神経系を広汎に刺激するという証拠はなく、むしろ副交感神経抑制作用をもった物質と考えられているが、アドレナリンに対しては共力的に作用するので、アドレナリンによる昇圧は chloralose 麻酔により増強される。内臓神経刺激による血圧上昇も、他の麻酔薬を用いた場合よりもより顕著である。また、副腎からアドレナリンを遊離させる作用をもつようである (Vincent and Thompson, 1928)。呼吸抑制作用はない。

体温では溶解度が低いので、単独で用いると大量の液体を注射しなければならない。Urethane と組み合わせて使用されるのはそのためである。

#### 4. Morphine

麻酔薬として、単独で用いることはないが、前投薬によく用いられる。心拍数は、ヒトでもイヌでも通常減少する。心拍数減少は、延髄に対する作用によると考える人が多い (Robbins ら, 1939 参照)。血圧は、イヌやネコでは低下するが、ウサギ、モルモット、(ラット)では低下しない。イ

ヌでの実験によると、血圧低下には速やかに耐性が生ずる。またモルヒネ中毒のイヌでは、血圧低下はみられないという (Schmidt and Livingstone, 1933)。血圧下降は、pithed or decerebrated animals でもみられる（作用持続は短くなる）。末梢血管は、拡張するといわれており、血圧低下は、筋肉や皮膚の血管の拡張によるもの、と考えられている。肝および腎の血管は収縮する。ネコの筋肉や皮膚では、ヒスタミンの遊離が認められている。Evans ら (1952) によれば、spinal or decerebrated cat での血圧下降は、mepyramine によって減弱ないし消失するが、麻酔ネコでの血圧下降は不変であるという。(Mepyramine + hexamethonium では消失)。

Pentobarbital と組み合わせると、無麻酔に近い base-line の状態がえられるとして、推奨する人もある。Morphine と pentobarbital との組み合わせによる麻酔時のイヌ血圧、心拍数を表 2 に示す。参考までにモルヒネのみ投与時の値も、Hamilton らのデータで示す。

表 2. Morphine と pentobarbital との組み合わせによる麻酔時のイヌ血圧、心拍数の変化

	Deaves ら (1960)	Hamilton ら (1939)	Hamilton ら (1939)
収縮期血圧 (Ps)	139.0 ± 2.53	153.2 ± 16.6	180 (100~275)
拡張期血圧 (Pd)	65.6 ± 1.46 (90.1)	75.7 ± 12.6 (101.5)	89 (30~140)
平均血圧 = $\left( Pd + \frac{Ps - Pd}{3} \right)$			
心拍数	85.9 ± 2.86	89.3 ± 27.27	—
n	100	10	215

表 3. Morphine-chloralose-urethane 麻酔下のイヌの血圧、心拍数

	平均血圧	心拍数
坐位(体重 7~10kg) (n=5)	118.8 ± 5.3	64.8 ± 2.4
背位		
比較的大きいイヌ (n=5) (体重 15~40kg)	114.8 ± 4.0	68.9 ± 2.6
比較的小さいイヌ (n=9) (体重 7~12kg)	111.6 ± 3.4	98.0 ± 6.3

われわれの教室では、morphine—chloralose—urethane の組み合わせを使用している。この麻酔の basal state を表 3 に示すが、morphine—

pentobarbital のそれに優るとも劣らないようである。

さまざまな動物で、血糖の上昇を起こすことが知られている。Urethane の場合に述べたように、中枢性に交感神経緊張が上昇して、副腎からアドレナリンが遊離することが、その機序であろうと考えられている。ネコで副腎静脈血中の昇圧物質の増加が認められている (Evans ら, 1952)。

#### 文 献

- 1) Adolph, E.F. and Gerbasi, M.J. : Blood concentration under the influences of amytal and urethane. *Am. J. Physiol.* **106** : 35~45, 1933.
- 2) Cox, P.H. : Influence of pentobarbital anesthesia on cardiovascular function in trained dogs. *Am. J. Physiol.* **223** : 651~659, 1972.
- 3) Douglas, W.W., Innes, I.R. and Kosterlitz, H.W. : The vasomotor responses due to electrical stimulation of the sinus and vagus nerves of the cat and their modification by large doses of sodium pentobarbital (nembutal). *J. Physiol.* **111** : 215~230, 1950.
- 4) Evans, A.G. J., Nasmyth, P.A. and Stewart, H.C. : The fall of blood pressure caused by intravenous morphine in the rat and the cat. *Brit. J. Pharmacol.* **7** : 542~552, 1952.
- 5) Feldberg, W. and Paton, W.D.M. : Release of histamine from skin and muscle in the cat by opium alkaloids and other histamine liberators. *J. Physiol.* **114** : 490~509, 1951.
- 6) Florey, H. and Marvin, H. M. : The blood-pressure reflexes of the rabbit under urethane anaesthesia. *J. Physiol.* **64** : 318~323, 1928.
- 7) Koppanyi, T., Linegar, C.R. and Dille, J.M. : The peripheral actions of barbiturates. *Science* **82** : 232, 1934.
- 8) Lokhandwala, M.F., Cavero, I., Buckley, J.P. and Jandhyala, B. S. : Influence of pentobarbital anesthesia on the effects of certain autonomic blocking agents on heart rate. *European J. Pharmac.* **24** : 274~277, 1973.
- 9) Manders, W.T. and Vatner, S. F. : Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia. *Circulation Res.* **39** : 512~517, 1976.
- 10) Neil, E. and Redwood, C.R.M. : Pressor responses to electrical stimulation of the carotid sinus nerve in cats. *J. Physiol.* **109** : 259~271, 1949.
- 11) Page, I.H., Del Greco, F. and Corcoran, A. C. : Effects of pentobarbital anesthesia, high spinal cord section and large doses of ganglioplegic agents on hemodynamic functions measured by dye dilution. *Am. J. Physiol.* **179** : 601~606, 1954.
- 12) Reinert, H. : Urethane hyperglycaemia and hypothalamic activation. *Nature* **204** : 889~891, 1964.
- 13) Robbins, B.H., Fitzhugh, O. G. and Baxter, J. H. : The action of morphine in slowing the pulse, *J.P.E.T.* **66** : 216~223, 1939.
- 14) Schmidt, C. F. and Livingston, A. E. : The action of morphine on the mammalian circulation. *J.P.E.T.* **47** : 411~441, 1933.
- 15) Ueno, A. and Nonaka, K. : Sodium pentobarbital anesthesia in the experimental cardiovascular study: An application of an instrumented conscious dog. *Jap. J. Pharmac.* **29** suppl:28p., 1979.
- 16) Vatner, S.F., Franklin, D. and Braunwald, E. : Effects of anesthesia and sleep on circulatory response to carotid sinus nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* **220** : 1249~1255, 1971.
- 17) Vatner, S.F. and Braunwald, E. : Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *New England J. Med.* **293** : 970~976, 1975.
- 18) Vincent, S. and Thompson, J.H. : The pharmacodynamical action of chloralose. *J. Physiol.* **65** : 449~455, 1928.