

総 説

無麻酔無拘束犬における Hemodynamics の基礎的知見

野中和子* 今野完治** 上野 昭*

はじめに

動物に対する麻酔薬の応用，これが複雑な手技を要する本格的な実験医学の研究を可能としこれを発展させてきた。そして，いま研究者の常識の背景にある生理・薬理学的知識は，そのかなりの部分が，麻酔動物を使用した実験結果から組み立てられ integrate されたものであることが多い。このように実験医学，とりわけ循環器の生理薬理学的研究の麻酔にたいする依存度は高い。これを裏からみると，麻酔状態の生理・薬理は判っていても，生理状態でのそれが不明であるといった，一見不思議な事態に遭遇することがすくなくないことになる。イヌの血圧を例にとると，その正常値というのが，sod. pentobarbital 麻酔時の血圧値であったり，chloralose-urethane, halothane 麻酔時のそれであったりする。

本誌の性格から読者には麻酔の影響に精通しておられる方が圧倒的に多いと思うので，釈迦に説法のそしりはまぬがれない。しかし，多くの読者が今，あるいはかつて経験されたイヌの麻酔下急性実験から，果たして，無麻酔安静状態のイヌの心拍数，血圧値を正確にご指摘いただけるだろうか，と，期待と不安が交錯する複雑な気持になるのである。

いずれにしても，自然状態を知らなければ麻酔の影響を論ずることができない不幸が生ずると考えた。

さて，無麻酔動物における循環器機能について

の多彩な研究は主として米国で行われている。これについては Rushmer, Gregg, Vatner らの研究を参照されたい。

ヨーロッパでは現在あまり活発には行われていない。しかしこの地の多く大学では無麻酔動物実験の伝統と素地を大切にしている。

そして本邦ではほとんど行われていない。そこで本稿では著者らが，かつて行った研究結果のなかから本誌と比較的にかかわりが深いと考えたいいくつかの項目を拾い上げて記述することにした。

無麻酔動物実験の目的は，単に，麻酔の影響を排除した条件下での実験を意味するものではない，真の生理状態での研究を志向するものである。したがって慢性実験はそのためのひとつの手段に過ぎない。しかし，その慢性化のために新たな用途が拡がることになる。この実験では無麻酔慢性動物の肉体的，精神的健康状態が実験条件の良否を決定するもっとも重要な因子となる。

1. システムデザインと方法

イヌを用いる完全な無麻酔無拘束動物実験を企画したので，生体情報はすべて無線伝送によることにした。循環器の研究であるので最低限，圧と流量の記録が必要であった。

血流の測定には，Doppler ultrasonic blood flow telemetering system (Ward Associates 社，San Diego, Calif.) および自家開発の同等品を用いた。あらかじめ，この装置を電磁血流計と series に血管に装着し，その記録波形がほぼ一致することは確かめた (図1)。

血圧送信器は適当なものがなかったので，専門

* 長崎大学医学部薬理学第一教室

**同 附属病院手術部

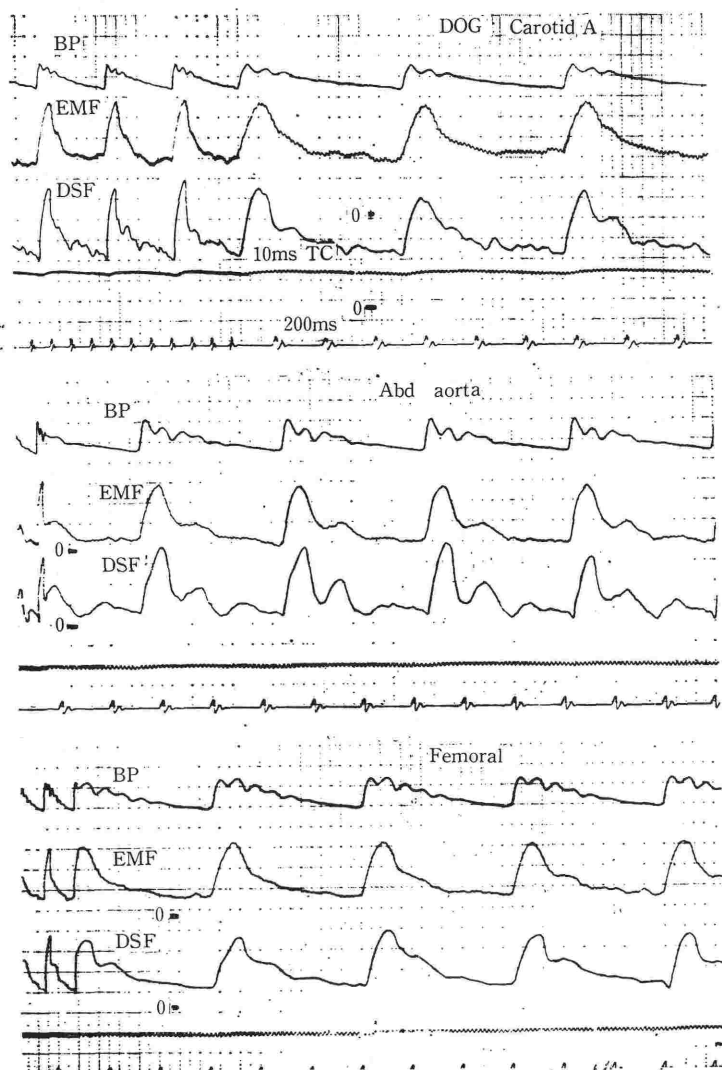


図 1. 電磁血流計と doppler 血流計の記録波形の比較

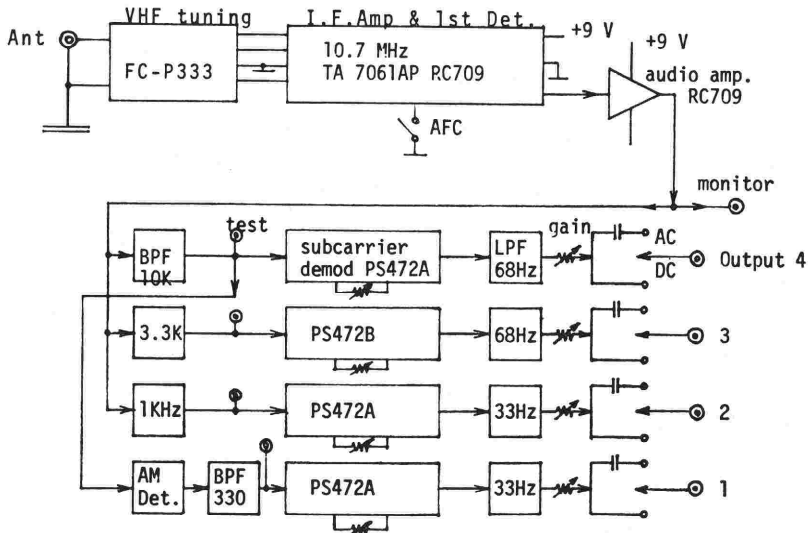
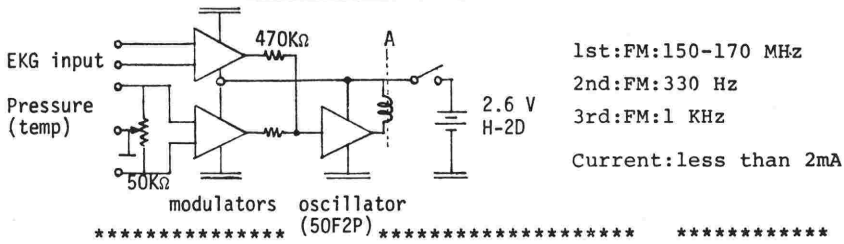
家に作製を依頼したが数年待っても完成するに至らなかった. やむなく自家開発することになった. これが「簡易 FM 血圧無線伝送装置」(1)である. 普通部品を使用しても小型軽量にできあがる. しかし安定性に限界があり長期間の記録に難があった. FM-FM 化を考えているとき, 東京大学池田研二氏から協同開発のお申出をいただき, 氏独自の創造性に富む超小型 FM-FM 多重無線伝送装置が完成した. 4チャンネル2系統, H-2D 2.4V で140時間作動する(図2). この完成で本格的な研究に取り掛れることになった.

Animal instrumentation は, これが高度になればなるほど, 生体機能を障害する確率が高く

なるので, これを避け, 最少限度, 単純の思想を貫いた.

血圧は hydrostatic error をさけるため, 理論的には大動脈内に transducer を植え込むのが最良であるが, implantable transducer はきわめて高価であり, 結果的には disposable となり, またゼロ確認のためにイヌに負担を強いることになるので, 体外に小型 trasducer を装備し, これを使用することにした, したがって chronic catheterization とその heparin-flushing を必要とする. 導圧チューブは Clay Adams #7410 ポリエチレンチューブを素材とし, 血管内はそのまま, その他の体内部分はシリコン被覆, 体外露出部分

Miniature 3 Channel FM/FM Transmitter



2 X 4 Channel Receiver Demodulator

図 2. 超小型 FM-FM 生体情報多重無線伝送装置ブロックダイアグラム

は肉厚シリコンチューブのみとしたものをイヌの体長に合わせて作製し、使用した。大動脈内への挿入は femoral, carotid あるいは omocervical artery から行ったが、いずれの血管もその血行を遮断しないよう配慮した。挿入部からは皮下を通し背頸部皮膚を貫いてチューブを露出させた。血流プローブは 3 × 3mm チタン酸バリウム素子 (5 MHz) を使用した自家製であり、血管破裂を避けるため血管径より太目のプローブを血管周囲に装着した。冠血管の場合、左回旋枝を用いた。リード線は同じく背頸部から露出させた。EKG 電極は右前頸部、左側胸部皮下に植え込んだ。術後10~14日休養回復させ、実験に使用した。

実験には送信器を装備した皮革製装具をイヌに装着し、無麻酔無拘束状態で変調信号を送信させ、これを受信復調し遠隔的に生体情報の連続記録を行った。

使用したイヌは生後二・三年以上経過していると判断され、塗抹血液標本でフィラリア仔虫が発見されない、外見上健康な雑犬で、これを数カ月飼育したのち実験に供した。

II. イヌの正常血圧について

数日間、実験室および実験装置に慣らしたのち、終日血圧の記録を行った。

記録を通覧すると、血圧は比較的安定し、ほぼ一定の値を示す、しかし実験開始直後は習熟したイヌでも 10~20mmHg 高値を呈する。飲水、摂食時には血圧レベルは 20~50mmHg 上昇し、頭挙上は 20mmHg 程度の一過性上昇、頭振り、欠伸は急峻な一過性上昇を起こした。頭下げ、立ち上がりは逆に一過性の下降を起こした。

一方、心律動は血圧にくらべて変動が大でありあらゆる体勢変化、状況変化に対応して変動しこ

れが循環調節の主役を演じているように思われた。これとは別に, steady state の心拍数は一般に安静度に応じたレベル変化を呈し, 安静度が深まるとほとんどの例で洞性不整脈の発現がみられた。しかし, イヌが実験者を信頼していない状態では容易に深い安静度はえられない。そのほか, dreaming—睡眠中に手足, 鼻, 耳, 尻尾等をちいさく動かす状態—では急激な心拍増加を呈する。このように血圧, 心拍動には不安定要素があるので, どの状態を基準とするかによって, その数

るはずである。従来基準値が知られていなかったことが問題を複雑にしていたように思われる。

III. 麻酔薬の循環器機能に及ぼす影響

従来, 無麻酔時のイヌの血圧を正確に測定することが困難であったため, 麻酔薬の影響についても混乱が少なくなかった。著者らは安静覚醒状態のイヌを安静状態に保ちながら, これに麻酔薬を静注し, 麻酔覚醒までの全経過の変化を記録観察した⁶⁾。しかし吸入麻酔についての経験はない。

表 1. 無麻酔犬の血圧, 心拍数

報告者	平均血圧	心拍
Nash, Davis & Woodbury	1956 ²⁾ 137mmHg	93.6/分
Gilmore	1965 ³⁾ 128	113
Priano, Traber & Wilson	1969 ⁴⁾ 108	96
Cox	1972 ⁵⁾ 101	81
Ueno, Nonaka	1974 ⁶⁾ 92	83
Manders, Stephan & Vatner	1976 ⁷⁾ 91	80
N. K. U.	80	65

値は変わりうる。著者らは安静覚醒時～浅眠状態を生理状態とした。

1973年9月から翌年3月のあいだ, 50頭のイヌを使って安静時血圧の測定を行った。その結果, ヒトの高血圧に相当するような高値を示すイヌは見あたらず, 集計の結果は収縮期血圧 120 ± 2 , 拡張期血圧 74 ± 2 , 平均血圧 92 ± 2 mmHg, 心拍数 83 ± 3 /min となり, 健康人のそれに比較的近いものであることが明らかになった。

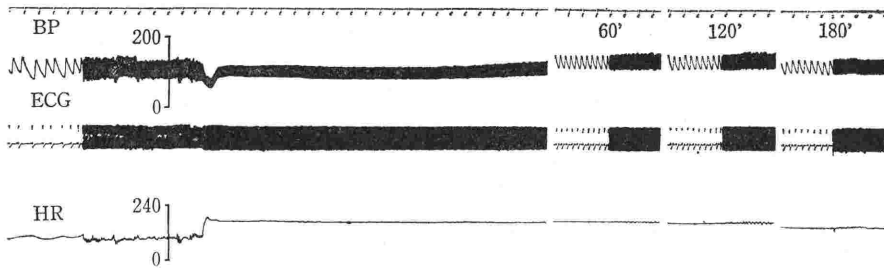
表 1 に, 諸家によって従来報告されている数値との比較を示した。年代を追って低値に更新されている。著者らの数値は無麻酔実験を開始して間もない時点のものであるが, 現在これを平均血圧 80 mmHg, 心拍数 65/min に変更しなければならなくなっている。理由ははっきりしないが, 当時, イヌの取り扱いに十分慣れていなかったためと想像している。

以上, イヌの正常血圧値および心拍数を明らかにした。この数値はすでに述べた成犬のものであるが, 成犬であれば 30kg 程度の大型犬と 10kg 以下の小型犬とのあいだで明らかな差異はない。したがってこの数値を基準にすると実験条件が生理学的状態からどの程度偏倚したものか明確にでき

Sod. pentobarbital 30mg/kg では, 注射中から血圧は下降し, 心拍数は急増し 2 倍に達する。血圧下降の程度は注入速度に依存する。その後, 血圧は回復に向かい 20~40 分後麻酔前レベルを越え, 更に上昇し新レベルに到達する (図 3)。心拍数は倍増したまま, 麻酔覚醒時まで, これを保持する。途中経過の集計値は表 2 に示した。これから明らかなように, sod. pentobarbital 麻酔は循環器機能に甚大な影響を与え, 生理学的状態からの逸脱度が大きいものであることがわかる。この状態では atropine を投与しても, 心拍増加, 血圧上昇を起こさない。すなわち, parasympathetic system の緊張が喪失した特殊な状態であり, さらに高血圧状態に移行している。なお, この状態では冠血行は増加している。

Sod. amobarbital は見掛け上, sod. pentobarbital と同様の反応を呈する。

Urethan-chloralose は sod. pentobarbital に比較すると心拍増加はやや軽度であるが, 血圧, 冠血行は同様に上昇し, morphine-urethan もこれとほぼ同様であった。Urethan 単独, ketamin は血圧, 心拍, 冠血行の著しい上昇, 増加を呈する。Chloral hydrate, dial-urethan では血圧,



Sod. pentobarbital, 30mg i-v

図 3. 無麻酔犬に sod. pentobarbital を静注

表 2. Pentobarbital 麻酔の途中経過集計

	Aortic blood pressure, Heart rate, Respiration				N
	min	max	per min	per min	
Control	74±2	120±2	85±3	14±1	50
1 hour after pentobarbital	110±3	146±4	161±7	13±2	26
2 hours after	112±3	149±4	170±7	28±4	25

心拍の変化はすくなくほぼ麻酔前のレベルを保持するが、心臓抑制が著しい。

Morphine 5mg/kg 皮下注射30分後, sod. pentobarbital 10mg/kg 静注による麻酔は、血圧、心拍を生理学的レンジに保ち、おもな昇圧剤、降圧剤に対する心血管系の反応も、無麻酔安静状態のそれと差異がみられない。他の薬物の反応についての保証はないが、循環反射を比較的正常に保つものとして注目される。自律神経系に与えるそれぞれの影響が正反対のためと想像される。図4に無麻酔、麻酔時の epinephrine, ACh の血圧記録を示した。

いずれにしても、静注麻酔は循環器機能を著しく変化させるので、これに対する配慮が必要である。

IV. 筋弛緩薬の影響

Curare 製剤が容積血管の拡張、histamine 遊離等を介して血圧下降を、gallamine が cardio-vagal paralysis による心拍増加と血圧上昇を呈するというのは薬理学書の教えるところであるが、gallamine triethiodide 2 mg/kg を無麻酔犬に静注すると、まず著しい頻脈を呈し、ついで血圧は急激に上昇する。昇圧にともない徐脈、期外収縮

を呈するが、時折 tachycardic episode が混入する。Peak 効果時の血圧値は $290 \pm 9 / 213 \pm 8$ mmHg ($n=15$) となった。放置すると30秒～1分で呼吸停止を起し、数分後から比較的急激な脈圧減少、血圧下降を起し、5～8分で心臓の拍出機能は停止する。一方、この血圧下降以前に、気管内チューブを挿管し、リスピレーターに接続した場合、血圧は同一の高レベルを数分間保持したのち、徐々に下降をはじめ20～30分後、麻酔前よりやや高いレベルに落ち着く、このあいだ、音その他の外部刺激により、また突発的にも、250mmHg を越える一過性の大きな昇圧反応を呈する(図5)。

麻酔状態での gallamine 投与は軽度の昇圧を起すに過ぎないので、上記の極端な昇圧反応は生体機能が正常なときの反応にはかならない。

Alcuronium, pancuronium も gallamine 同様、顕著な昇圧効果を発現する。しかし tubocurarine にはこのような作用は全くみられず、その性質を異にする。抗ヒスタミン薬処置後も、tubocurarine は軽度の昇圧を呈するに過ぎない。

Gallamine, pancuronium および alcuronium の無麻酔状態に限定される高度の昇圧作用は、 α -遮断薬の phentolamine, phenoxybenzamine,

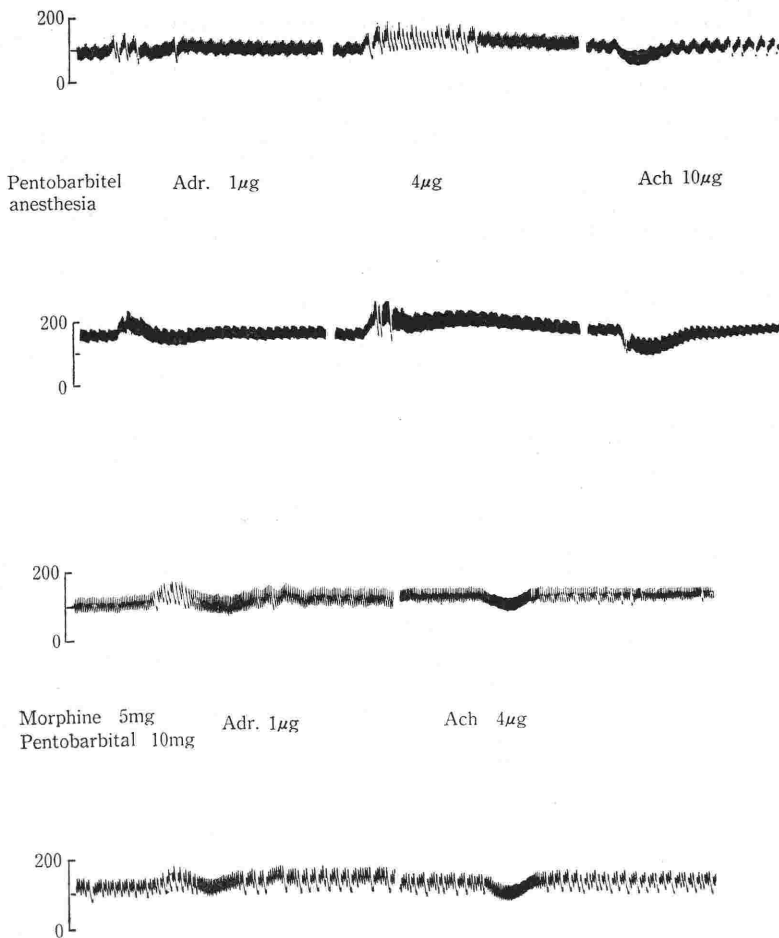


図 4. 無麻酔, 麻酔状態における epinephrine, ACh の効果
いずれも上段が無麻酔安静状態

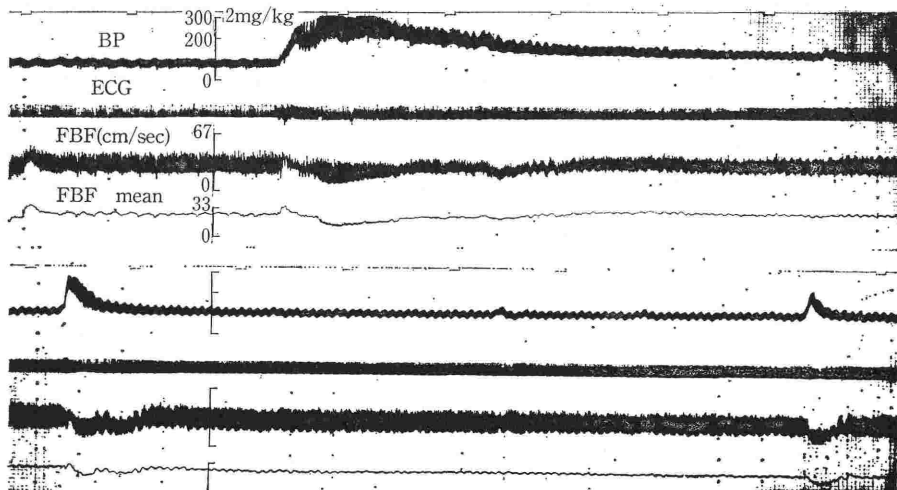


図 5. Gallamine triethiodide 2 mg/kg 静注, 40秒後より人工呼吸, 下二段は股動脈血流

β -遮断薬の propranolol, 節遮断薬の TEA, pentolinium の前処置によって消失することはない。また, morphine, chlorpromazine 投与によって影響を受けない。しかし, sod. pentobarbital 麻酔, あるいは前述の morphine-pentobarbital 麻酔下では昇圧は阻止され, 心拍増加のみが出現する。さらに, あらかじめ tubocurarine を投与した状態で gallamine を追加投与しても, 最早昇圧を呈することはない。

以上から, この昇圧は自律神経遮断薬の影響を受けず, 体動が阻止された条件でのみ, その発現が制止されるものであることが想定されるのである。Subparalytic dose である 1mg/kg の静注は, まず軽度の頻脈を呈し, 努力呼吸になるに従い血圧の上昇をきたし, 全身を使うような高度の努力呼吸になって始めて本格的な昇圧を起こした。これからみると呼吸困難が一定限度以上に達したとき, 昇圧が招来されるようにも思われる。しかし, gallamine 昇圧の後に観察される一過性昇圧反応は, 骨格筋が完全に麻痺弛緩した状態で起こるが, これは phenoxybenzamine によって完全に阻止される。すなわち, この反応は中枢性の sympathetic system の亢奮によることを示している。

以上に多少の洞察を加え合理的に説明しようとするれば, gallamine 昇圧は努力呼吸に随伴する全身的な骨格筋の強い収縮が主因で, 副因として交感神経の関与を挙げることができよう。しかしこれを積極的に証明したわけではない。

いずれにしても, gallamine 等が無麻酔状態で柵外れの血圧上昇を起こすことを明らかにした。

Alucuronium, pancuronium 等は臨床的にも無麻酔状態で使用される薬物であり, ヒトにも同様な反応を惹起する公算が少なくない, 事故を惹き起こすに十分な大きさの反応であるので注意が肝要とおもわれる。

V. 冠血管の神経支配

冠血管に存在する自律神経受容体の類別, その機能的役割(惹起する反応)はほぼ明らかにされているので多言を要しない。しかしその中枢制御は, 一般に, 弱いということ以外あまり知られていない。そして従来知見も, *in vitro* あるいは

麻酔動物の実験を基礎にしたものが多いので, 再検討する必要がある。

安静状態の無麻酔無拘束犬に epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, ACh を静注した場合の各パラメーターの動きを図6に示した。Epinephrine, norepinephrine は血圧上昇, 冠血行増加, 心拍は増加後減少, EKG ではt波の上昇が認められる。しかし血圧, 流量の変化には両者に微妙な相違があり, これが冠循環抵抗における差異として表現されている。Norepinephrineの方が血管収縮傾向が強いわけである。Isoproterenol, ACh は血圧下降と流量, 心拍数の増加を呈する。EKG では isoproterenol が他の catecholamine より高度の虚血性変化を呈し, これが after load の増加よりも心拍あるいは metabolic effect により多く依存していることを物語っている。ACh にはそのような変化は全くみられない。

Phenoxybenzamine 処置後, catecholamine の冠血行増加は増強され, epinephrine の場合, その β -effect のみ出現するため [adrenalin reversal] を呈し, 血圧下降となる。

逆に propranolol 後は epinephrine の vasodilator 部分が消失するために, 血圧上昇が強化され, また, catecholamine の冠血行増加作用は消失する。すなわち, norepinephrine が冠血管に明らかな β -effect を発揮していたことが判る。Isoproterenol の作用は理論通り消失するが ACh の血圧下降に起因する反射的頻脈の抑制は不完全であり, 心律動が sympathetic β のみで促進的制御を受けているとする理論の説明が困難になる(図7)。

無麻酔安静状態は, 自然な自律神経支配態勢であるから, ここで自律神経遮断薬を応用すると, その脱落症状から各神経系の中核制御, つまり神経支配の緊張性の有無, 程度を明らかにすることができる。

まず, sympathetic- α 系の遮断には, phenoxybenzamine 5 mg/kg, i-v を用いた。本薬は完全奏効まで 1・2 時間を要するが, 投与10分後くらいから明らかではないが血圧下降傾向を示す, そして時折大きな hypotensive episode がみられる。その大きなものは起立時に一致し, 小さいものは一寸した体動に一致する。つまり起立性低血

圧 orthostatic hypotension の実態が記録されている。冠血行はこのころからゆっくり増えはじめ50%以上の増加に達する。効果は72時間程度持続する(図8)。

以上から、1) 冠血管は正常状態で sympathetic- α の tonic innervation を受けて収縮している。2) いわゆる起立性低血圧は hydrostatic な効果、すなわち重力の影響だけで起こるのではなく、姿勢変更時に自律神経系にある種の imbalance が起こり、血管拡張を起こすとも原因になっている。3) Phenoxybenzamine 投与後にみられる bradycardia は α -system の心律動への関与を示唆する結果である。

一方、sympathetic β 系には、propranolol 2 mg/kg を使用した。この処置では心拍、血圧、冠血行に変化がみられなかった。すなわち正常状態では sympathetic β 系に tonicity はない。したがって β 系に緊張がある場合のみ効果を現わすことになる。

Parasympathetic system の遮断には、central

cholinergic mechanism への影響をさけるため atropine にかえて methylatropine 0.5mg/kg を応用した。これによって心拍は倍加、血圧上昇、冠血行増加を呈する。Propranolol 後の methylatropine も心拍増加を起し、冠血行増加を呈すので、methylatropine の拍数増加は緊張性拮抗性二重支配の原理に基づく交感神経系の亢奮だけに起因するものではなく、迷走神経の緊張喪失自体が関与している。しかし、冠血管緊張に及ぼす影響は、これが直接か metabolic effects を介するものか、さだかでない。

以上を纏めると、sympathetic α , parasympathetic system には生理学的状態で中枢からの緊張性制御が存在しており、前者は冠血管緊張、心調律を高めており、後者は一般血管拡張、心調律の抑制に働いている。心冠系の sympathetic β は正常状態で休止している神経系である。

あ と が き

もともと、無麻酔動物実験は本誌の主読者の専

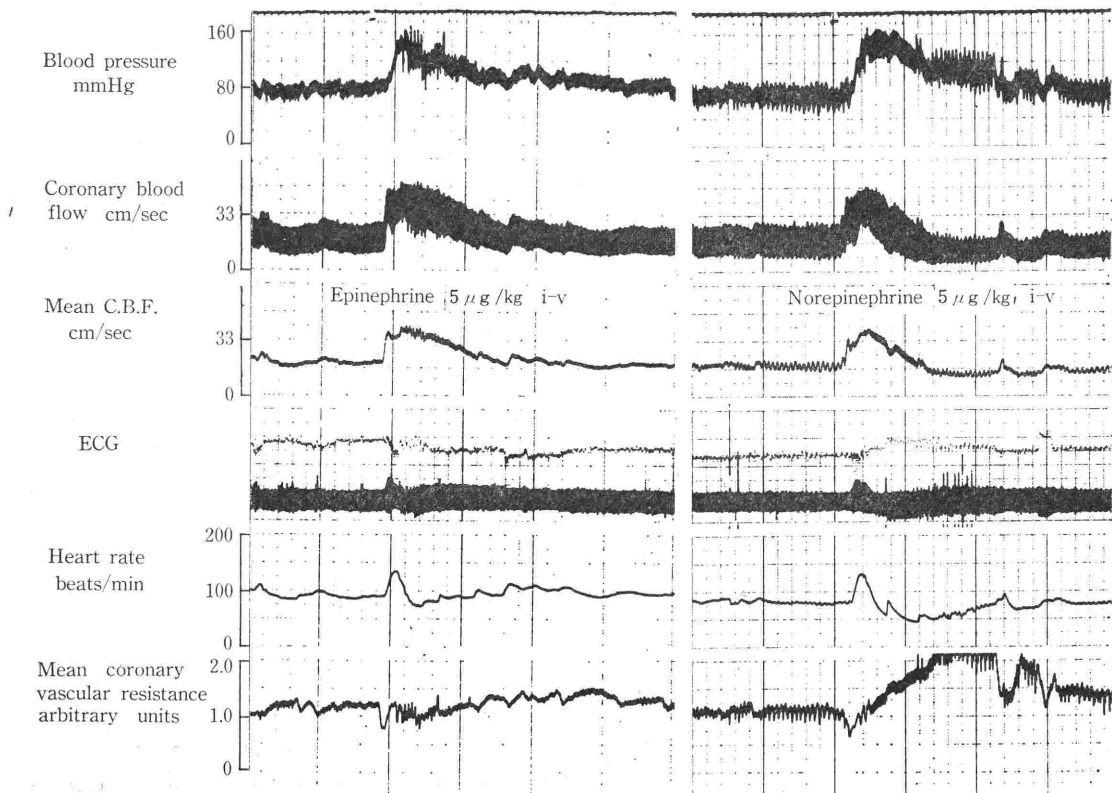


図 6. 無麻酔無拘束犬における自律神経薬の効果, 上から血圧,

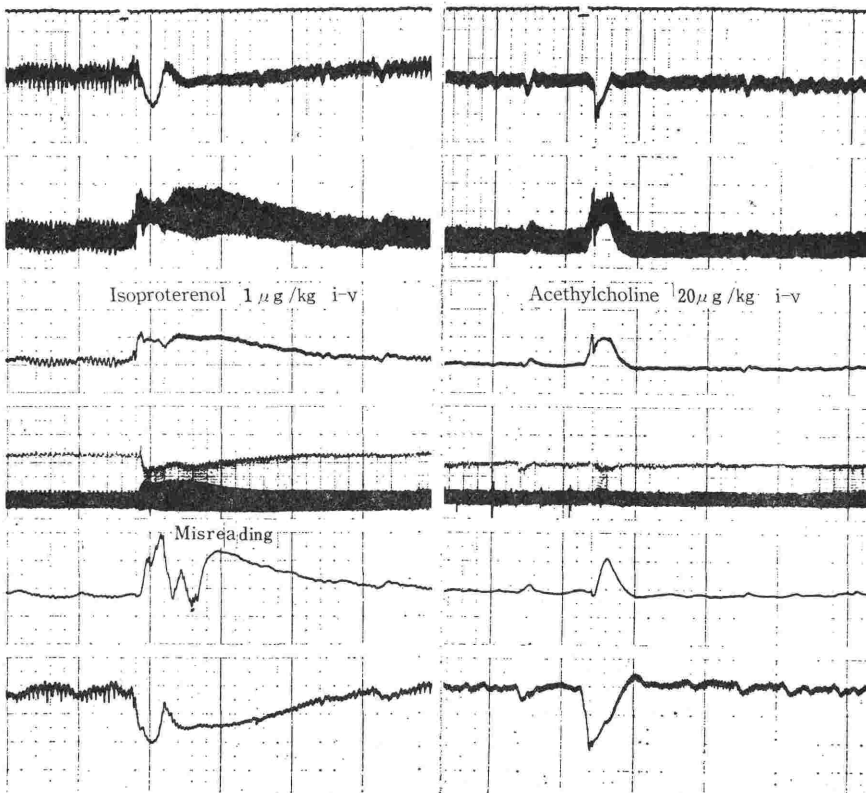
攻である麻酔とは正反対の実験姿勢であるので、この実験の存在価値を主張しているうちに予定の紙面が尽きてしまった。著者らは、この5・6年、冠拡張薬の経口投与が果たして冠血行増加を呈するか否かの検討に追われていたので、この論文の材料が古いことをお詫びしたい。また総説の依頼にもかかわらず自家実験の結果のみを記述した。手前勝手のそしりを受けそうであるが、これにはわけがある、それは、はじめに述べたように、ただ、一口に無麻酔実験といっても、実験中、恐怖におののいているイヌもおれば、40°C以上の発熱に震えているイヌもあり、彼らの心拍はかるく100を越えているだろうし、血圧も高いはずである。また、血圧に影響を与える薬物の投与では大きなreboundを呈することが予測される。また瀕死のイヌでは体温は38°Cを割り込み一見正常に近い循環パラメーターを呈するとおもわれる。そのほか高度な animal instrumentation は薬物反応に質的变化をもたらすことも予想される。比較の困難な場合が少なくない。このようなわけで今回は

敢えて自家実験の結果に限定したのである。

著者らの無麻酔実験では、同一イヌを3~8カ月は使用しており、場合によっては、もう一度手術して、再出馬願うこともある。そのようなわけで、各人（ヒトではないが、そう呼んでいる）の個性は熟知しており、健康状態もよく把握されているし、薬物の消化管吸収の遅速もわかっている。もちろん体温は1日2回測定されており、安静時体温が38.5°Cを越える場合は休業させ、適当な処置を講ずることになる。そのような生活からイヌは実験を熟知しており、ヒトを信頼しているので無理な実験も可能となり、実験の効率向上にも寄与している。

イヌの生理学的パラメーターの改定値はこのような状態でえられたものであり、諸家の報告²⁻⁷⁾のなかで最低値となっている。

Sod. pentobarbital の影響については先達の研究がある。初期の血圧下降、心拍の促進については諸家の報告はほぼ一致するが、steady state の血圧に及ぼす影響には著しい不一致がある。多く



冠血行, 同平均値, 心電図, 心拍数, 冠血管抵抗

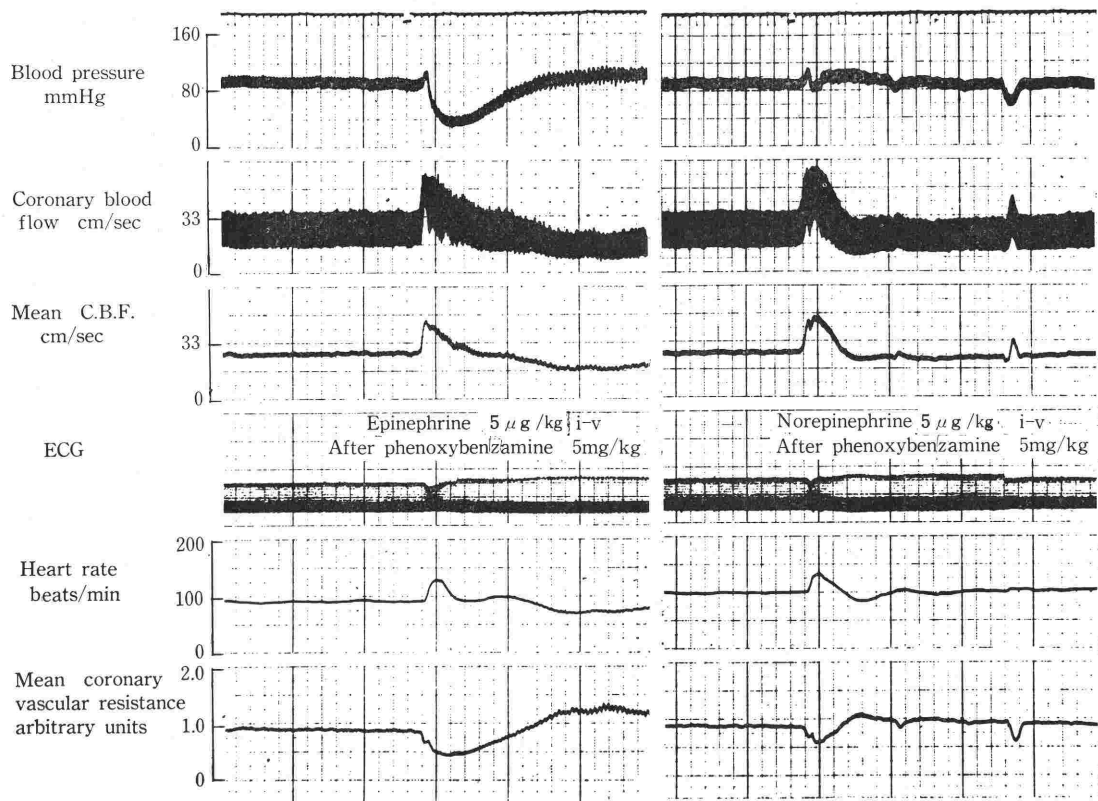


図 7. Phenoxybenzamine, propranolol 後の

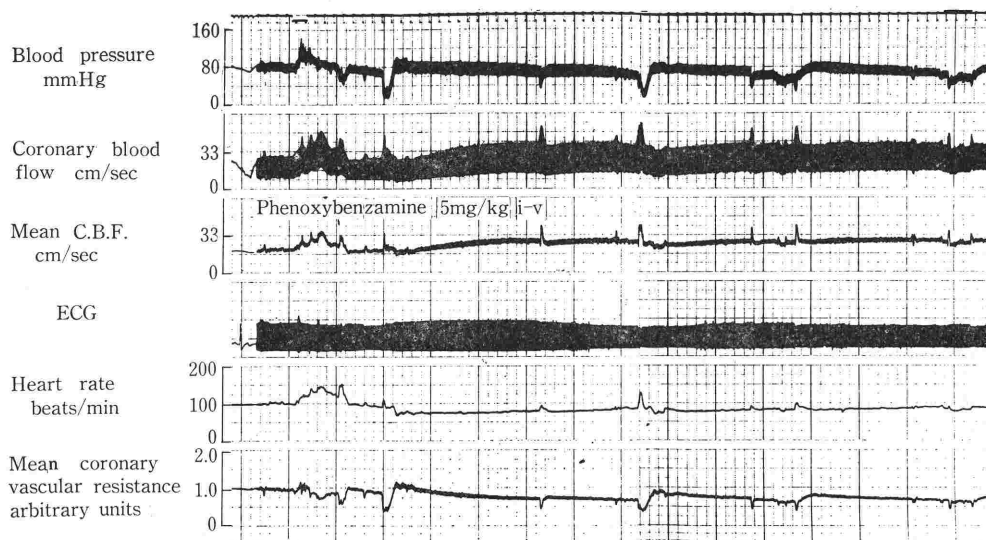
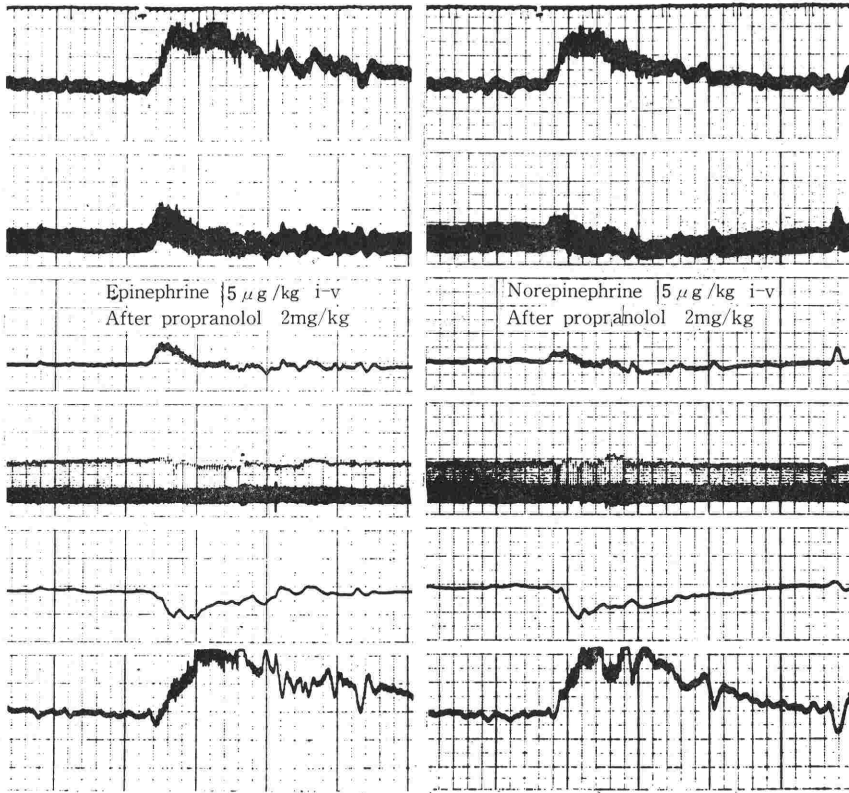


図 8. 無麻酔犬における phenoxybenzamine の影響
冠血行増大, 起立性低血圧に注意.



epinephrine および norepinephrine の効果

の研究では無麻酔時の血圧が高く計測されており、これが麻酔の影響についての不一致の原因のひとつにもなっている。

このこと自体、無麻酔実験における条件整備の重要性を示している。

無麻酔動物実験の有用性、ならびにその条件整備の重要性についてご理解いただければ幸いである。

追記) 無麻酔動物実験用に開発した生体圧無線伝送装置⁸⁾はニシム電子工業から供給可能な態勢にしている、ご利用いただきたい。

文 献

1) 上野 昭: 簡易 FM 血圧無線伝送装置. 日本薬理

学雑誌 67:559~563, 1971.

- 2) Nash, C. B., Davis, F. and Woodbury: Cardiovascular effects of anesthetic dose of pentobarbital sodium *Am. J. Physiol.* 185:107~112, 1956.
- 3) Gilmore, J. P.: Pentobarbital anesthesia in the dog. *Am. J. Physiol.* 209:404~408, 1965.
- 4) Priano, L. L., Traber, D. L. and Wilson, R. D.: Barbiturate anesthesia: An abnormal pathologic situation. *J. Pharmacol. Exper. Therap.* 165:126~135, 1969.
- 5) Cox, R. H.: Influence of sodium pentobarbital anesthesia on cardiovascular function in trained dogs. *Am. J. Physiol.* 223:651~659, 1972.
- 6) Ueno, A. and Nonaka, K.: The cardiovascular effects of sodium pentobarbital anesthesia. *Jap. J. Pharmacol.* 24:72, 1974.
- 7) Manders, W. T., Stephen, F. and Vatner, S. F.: Effect of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs. *Circulation Res.* 39:512~517, 1976.
- 8) 野中和子, 上野 昭: 生体圧を中心とした多用途無線伝送装置. 日本薬理学雑誌 76, 549~552, 1980.