

特別講演

麻酔および無麻酔動物における 神経性循環調節について

二宮 石 雄*

はじめに

従来、循環調節に関する生理学的研究の大部分は種々なる麻酔下の動物で行われ¹⁾、さらに手術というストレス状態下で行われて来た。主なる疑問は、この様な実験条件下で得た結論を、そのまま無麻酔、自由行動下の動物や人の循環調節に外挿出来るか否かであった。

循環系の自己、液性および神経性調節機構のうちで、最も麻酔薬の影響をうけるのは神経性調節である。最近、無麻酔、自由行動下の動物から一部の調節神経信号を記録、解析することが可能となり、従来の麻酔下実験では得られなかった調節機構が重要であることが報告²⁻⁶⁾され、又、麻酔下で得たデータの結論をそのまま適用出来ないことが明らかとなりつつある。

臨床的な問題と関連しては、麻酔の主要な役割である「意識」と「痛み」をとるために使用する各薬剤の血圧受容器特性等への直接作用並びに両者が無くなるためにおこる高位中枢性循環調節の変化について考慮する必要があるが、前者についての研究^{7,8)}が主であった。

そこで、以下反射性および中枢性循環調節に、麻酔下と無麻酔下でどのような類似点と差異があるかについて述べ、次いで、病態生理下として実験的冠動脈閉塞時の神経性循環調節にどのような差異があるかについて著者らのデータをもとに最近の知見を述べたい。

1. 神経性循環調節系

麻酔薬は図1に示した神経性調節系のどの部位

に影響するかを解明することが第1の主要な問題である。そこで、神経性調節系を 1) 動脈血圧や心臓伸展あるいは動脈血中の酸素濃度等を神経信号に変換し、各々の情報を伝える受容器と求心神経、 2) 循環中枢と呼ばれ、多種類の受容器から送られて来る情報と高位循環中枢からの信号を処理し、心臓および血管運動を制御する遠心性神経信号を出す部分、 3) 高位循環中枢と呼ばれ、各個体の行動などと結合した循環調節信号を循環中枢へ送っている部分、 4) 自律神経、特に交感性心臓・血管運動神経活動による心臓および血管、ならびに迷走神経活動による心臓の制御部分の4つの要素に分け、それぞれへの麻酔薬の影響について述べる。

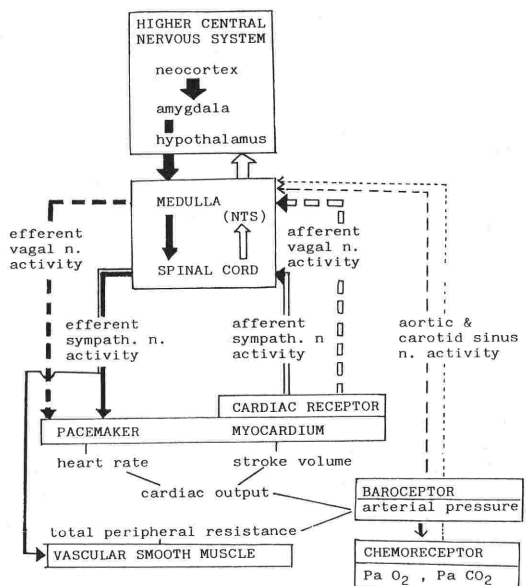


図1 循環の神経性調節

* 国立循環器病センター研究所 心臓生理部

2. 麻酔薬の反射性循環調節系への直接作用

1) 血圧受容器への影響

動脈血圧受容器は体動脈反射に主として関与するものと各臓器循環に関与するものに分けられ、前者は心臓と脳との間の動脈である大動脈弓、腕頭動脈基始部、右総頸動脈と右鎖骨下動脈分岐部、両側総頸動脈および頸動脈洞に分布しており、後者は腎動脈や腸間膜動脈等に分布している。これら各受容器の変換特性に及ぼす麻酔薬の研究は主として頸動脈洞血圧受容器が大動脈弓の血圧受容器⁷⁾で行われ、他の受容器については不明である。

頸動脈洞血圧受容器は一種の伸張受容器であり、洞血管壁内外圧差に基いた壁の伸張に応答して神経インパルス放電を行っている。しかし、壁の伸張は内圧に比例するため、間接的に動脈内圧を計測していると考えることが出来る。図2に頸動脈洞内圧と神経活動の関係を示す。対照時、血圧が約110 mmHg から神経活動は増加し始め、約160 mmHg まで正比例して増加するが、それ以上血圧が増加しても神経活動は増加しなくなる。興味ある所見は、1.5%のハロセン麻酔を行うと、この血圧神経活動の曲線は上方に移動する。即ち、閾値圧は低下し、感度は上昇する。これは、麻酔前の動脈圧が120 mmHg の時、麻酔

中に同じく120 mmHg と正常値であるにもかかわらず、循環中枢へは高血圧(約160 mmHg)であるという誤った血圧情報を送ることとなる。そのため動脈血圧を低下させる様に循環中枢は反射的に働らく。そして、麻酔中に循環中枢が120 mmHg という血圧情報を受けとった時には実際の血圧値は100 mmHg 前後へ低下していることとなる。もちろん、局所麻酔により血圧受容器からの求心神経をブロックすると反射性の高血圧が発生して来る。

以上、麻酔薬の直接作用により血圧受容器の閾値圧や感度が変化し循環中枢へ誤った血圧情報を送るため反射性に低血圧あるいは高血圧が発生することとなる。

2) 化学受容器への影響⁸⁾

動脈血中、特に脳へ供給される動脈血中の酸素および炭酸ガス張力、水素イオン濃度は大動脈弓と頸動脈洞の近くにある大動脈体化学受容器と頸動脈小体化学受容器によって常時計測されている。問題はこれら化学受容器の変換特性が麻酔薬によってどの様に変化するかであった。図3にハロセン麻酔の影響を示す。頸動脈小体化学受容器は動脈血中の酸素張力が低下すると増加する。他方、動脈血中の炭酸ガス張力と正比例して化学受容器の活動は増加する。興味ある所見は血圧受容器とは異なり、化学受容器はハロセン麻酔により PaO₂ および PaCO₂ に対する感度(応答性)が低下することであった。

図3から明らかな如く、血中酸素張力-受容器活動の関係曲線および血中炭酸ガス張力-受容器活動の関係直線が下方移動し、その勾配も低下した。このことは、PaO₂ が対照時と同じ、110 mmHg である時、0.5%ハロセン麻酔下では化学受容器活動が低下しているため、対照時の PaO₂ 400 mmHg に相当する信号を発生することとなる。そのため、呼吸・循環中枢は、実際の PaO₂ が110 mmHg であるにもかかわらず、化学受容器から約400 mmHg であるという誤った信号を受けとることとなり、反射性にこの値を補正する方向に調節することとなる。その結果、化学受容器から PaO₂ 110 mmHg という信号が出力され、これを中枢が受け取る時には、実際の PaO₂ は約78 mmHg へ低下してくる。

動脈血中の炭酸ガス張力に関する誤った信号を

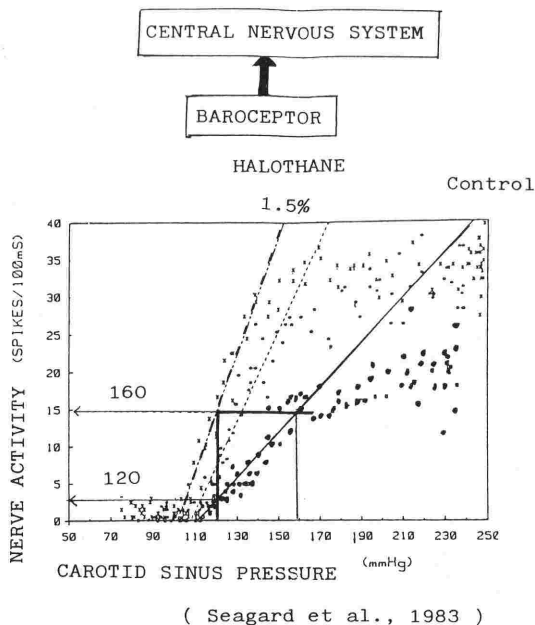


図2 血圧受容器への影響

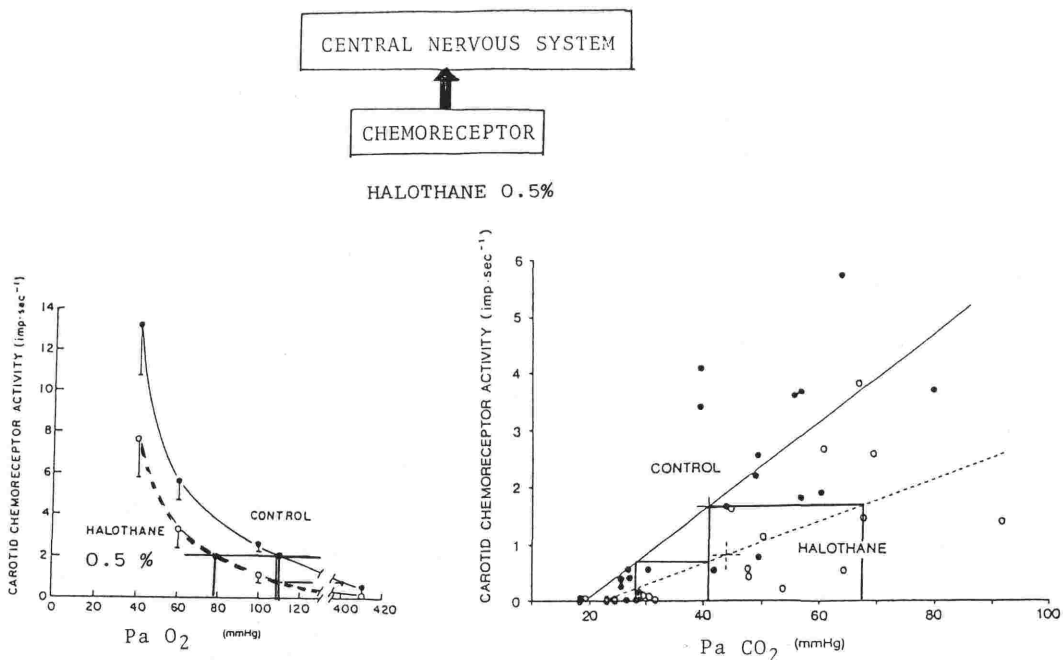


図3 化学受容器への影響

化学受容器は麻酔下で出すこととなる。麻酔下で PaCO₂ が 40 mmHg と正常値であるにもかかわらず、化学受容器からは約 28 mmHg に相当する信号を中枢へ送ることとなる。したがって、神経性調節系は PaCO₂ を 40 mmHg へもどす様に反射的に働くこととなる。しかし、化学受容器から PaCO₂ が 40 mmHg であるという信号を受けとった時には、実際の PaCO₂ は約 70 mmHg へ増加している。

以上の如く、化学受容器の変換特性の麻酔薬による変化は、呼吸と循環調節へ影響する。ハロセン麻酔下にみられる呼吸抑制は下記の機序によって説明される。化学受容器の感度が低下すると PaO₂ は低下する方向へ、PaCO₂ は上昇する方向へと反射性調節が働くこととなる。

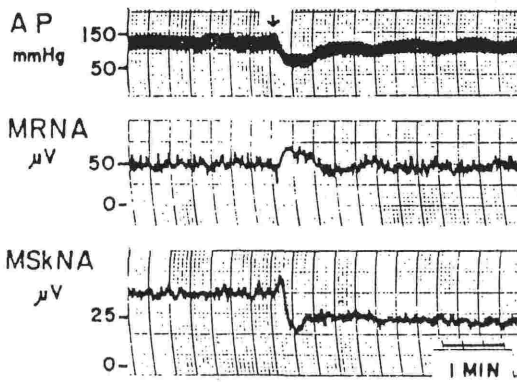
3) 循環中枢への影響

循環中枢を構成している心臓興奮中枢、血管運動中枢、心臓抑制中枢および各種受容器からの入力部のニューロンは、それぞれ個有の活動をしており、又麻酔薬の影響も各ニューロンによって異なっていると考えられる。しかし、直接各ニューロン活動を記録し、麻酔薬の影響を調べた研究はない。そこで、それらの出力信号としての心臓や血管に分布している交感神経活動や心臓迷走神経

活動を指標として循環中枢への影響が研究された。

ネコのネブタール麻酔時、まず心臓迷走神経活動が低濃度で抑制される。投与量を増加すると心臓交感神経活動も抑制をうけて来る。これらの所見は、軽度ネブタール麻酔時の頻脈が主として心臓抑制中枢の抑制、心臓迷走神経活動の減少ないしは消失によってもたらされることを示している。又、ネブタールの抑制効果は心臓抑制中枢の方が心臓興奮中枢よりも大きいことを示唆している。同様の不均等な麻酔効果⁹⁾は、機能の異なる臓器の分布する血管収縮神経活動の間でもみられた。図4にその一例を示す。体温調節に密接な関係をもつ皮膚血管に分布する血管収縮神経活動と腎臓に分布する交感神経活動の間に著明な差を認めた。2 mg/kg のネブタールの投与で、前者は抑制されたが、後者はむしろ増加した。もちろん、投与量を増加すると両神経活動は著明に抑制される。

従来、ケタミンを投与すると交感神経活動は増加し、この増加は、ケタミンの中枢刺激作用にもとずくと説明¹⁰⁾されて来た。実際、図5に示す如く、腎臓に分布する交感神経活動は初期の一過性抑制のあと著明に増加して来る。興味ある所見



Effects of sodium pentobarbital (2 mg/kg, iv) on aortic pressure (AP) and mean renal and skin nerve activities are shown. Immediately after injection of sodium pentobarbital (at arrow), mean skin nerve activity (MSkNA) increased temporarily, but then rapidly decreased below initial level with an overshoot response. Mean renal nerve activity (MRNA) decreased at onset of injection, but thereafter it increased associated with decrease in aortic pressure.

Effects of sodium pentobarbital on skin (SkNA) and renal nerve activity

Cat No.	SkNA, % Change	RNA, % Change	Doses, mg/kg
1	-75	20	3
2	-28	-5	4
3	-40	0	3
4	-64	37	3
5	-83	20	2
Mcan ± SE	-58 9	14 7	3 1

図4 麻酔薬の腎および皮膚血管運動中枢への不均等効果 (Ninomiya et al. 文献 No. 9)

は、動脈血圧受容器からの入力を完全に遮断した状態下では破線で示す如く、著明な抑制がケタミン投与によっておこってくる。これは、ケタミンが直接血管運動中枢の活動を抑制していることを示しており、従来の説明と相反する。図5から明らか如く、もし血圧受容器入力をうける延髄の孤束核 (NTS) のニューロン活動が麻酔によって抑制をうけると、血管運動中枢の活動を抑制する効果が減少するため、腎交感神経活動は増加したと説明出来る。

以上示した如く、種々な麻酔薬を投与したさいにみられる交感神経活動の増加が、血管運動中枢の刺激によるものか、それともこの中枢の活動を抑制する入力に抑制されたためにおこったかを区

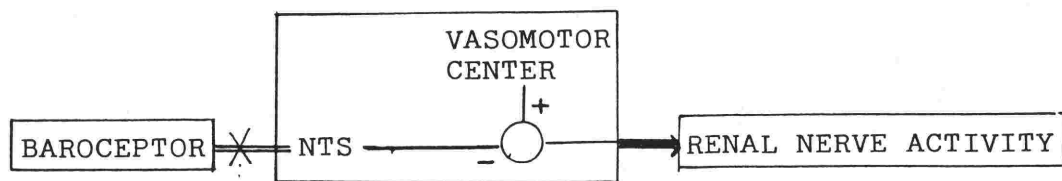
別することは極めて重要である。いづれにしても、投与量を増加すると心臓・血管運動中枢の活動は抑制され、交感神経活動の減少がおこり、低血圧と徐脈が発生して来る。

従来の麻酔は、神経性調節系の中で高位中枢神経系の活動を最もよく抑制する。図1から明らか如く、心臓抑制中枢、心臓興奮中枢および血管運動中枢は常時一定の入力を高位循環中枢から受けていると考えられ、麻酔中の循環調節は主として血圧受容器や化学受容器を介した反射性調節が主である。そのため、医師や研究者が外乱を加えない限り、極めて安定した調節系を構成しており、著者らのネブタール麻酔下のネコの実験によれば、初回量 30 mg/kg 投与で、その後随時 5 mg/kg を追加することによって連続 20 時間以上にわたり極めて安定した緊張性交感神経活動、動脈血圧および心拍数 (頻脈) を得ることが出来た。しかし、麻酔から覚せいして行く過程では交感神経活動が突然増減し、極めて不安定な調節が行われており、この著変が、循環中枢自体の活動の不安定性にもとづくものなのか、視床下部などより高位の循環中枢の活動の不安定性に起因するかについては未解決である。将来の問題として、高位循環中枢における抑制性ニューロンと興奮性ニューロン活動におよぼす麻酔効果の差異についての研究がまたれる。

3. 無麻酔、自由行動下での心・血行動態の変動と神経調節

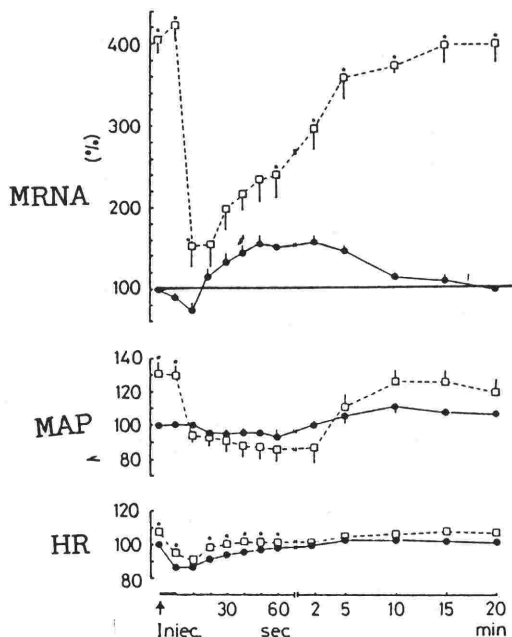
最近、計測技術の開発により、24 時間以上にわたる心拍数や動脈血圧の連続測定が可能となった。その経時変化の分析から、心拍数は著明に変動しており、人間では1日の相対変動係数が約 20% であることが報告³⁾された。図6に、少年、壮年、老年の各1時間毎の心拍数のヒストグラムを24時間求めたデータの1例を示す。心拍数は1時間内で著明な変動を示し、特に昼間の変動が夜間の変動よりも著明であった。この様な1時間内の変動はラットや家兎など夜行性動物では夜間が著明であった。硫酸アトロピンを投与すると、頻脈となるが、心拍数の変動は減少して来る。他方、β ブロッカーや交感神経節遮断剤を投与すると徐脈がみられ心拍数の変動は減少して来る。これらの所見から、日常生活時の心拍数の変動は主

CENTRAL NERVOUS SYSTEM



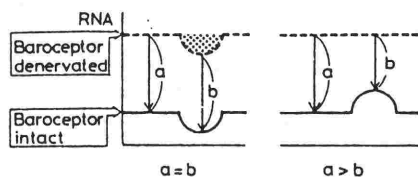
Denervation

Ketamine 5 mg/kg

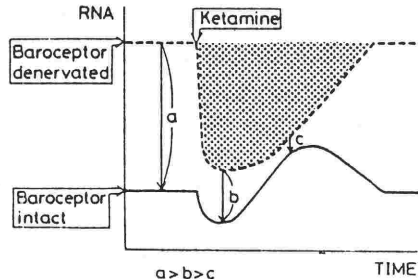


(A) Depression of Vasomotor Center

(B) Depression of Baroreflex



(C) Ketamine's Effect on RNA



(Shirahata et al., 1983)

図5 循環中枢への影響 平均腎交感神経活動 (MRNA), 平均動脈圧 (MAP) および心拍数 (HR) への血圧受容器入力遮断前後のケタミン投与の効果の差異

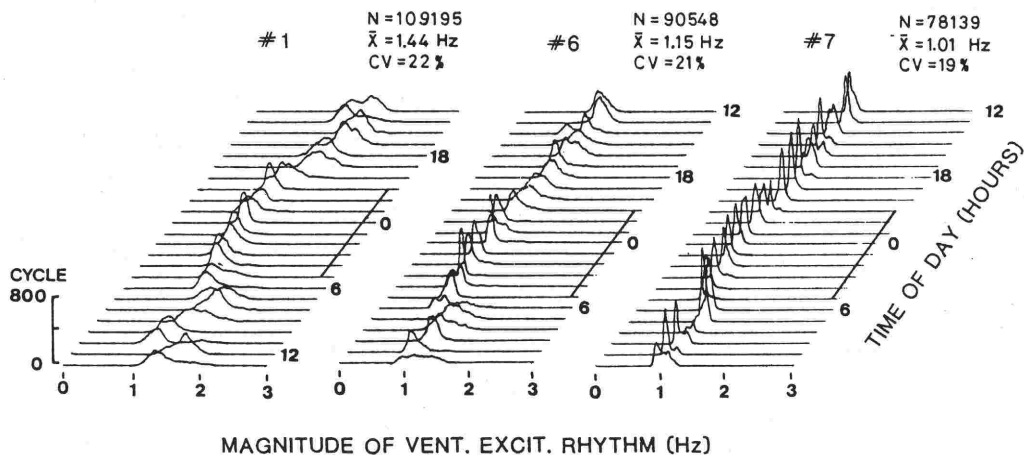


図6 少年 (#1) 壮年 (#6) および老年 (#7) 健康者の1時間毎の心拍数変動のヒストグラム

として迷走および交感両神経の活動によることが示唆された。又、図6にみられる如く、心拍数は日内変動をしている。昼間頻脈で夜間は徐脈となっているが、この様な日周リズムは、意識喪失の患者では消失して来る。又、動物で迷走、交感神経をブロックしたさいにも消失して来る。

従来、比較的一定と考えられていた動脈血圧も日内変動を示していることが報告された。昼間の血圧は高く、夜間は低い。この様な日周リズムは意識喪失患者では消失して来る。

以上のデータから、意識下では、人や動物の各種の行動と結合して、高位循環中枢の活動が変化し、心拍数や動脈血圧が変動したと考えることが出来る。いいかえると心臓や血管機能は意識下では常時高位循環中枢の活動と密接に関係して変動している。他方、麻酔下では、高位循環中枢の活動は抑制され、大体一定と考えられている、したがって医師あるいは研究者が外乱を加えない限り、心拍数や動脈血圧は大体一定の値を示し、変動は小さい。

4. 高位中枢神経性調節

無麻酔動物の心臓や血管に分布する交感神経活動が心拍数や動脈血圧と同時に計測され、その結果麻酔下とは異なった放電様式がみられることが報告された。

1) 緊張性心臓・血管運動神経活動への影響

心臓および腎臓の交感神経活動は、心拍に同期した群放電および呼吸に同期した群放電を示す例が多い。この様な群放電や周期的変動は麻酔下で

もみられ、脈圧の影響が血圧受容器反射を介して循環中枢を抑制したために群放電が出現したと考えられる。意識下ではこの群放電は、興奮などに伴って交感神経活動が増加したさいに減少する傾向がみられた。一般に、興奮時や運動時には血圧受容器反射が抑制されることが知られている。

無麻酔下では、心拍や呼吸に同期した変動以外に第3の変動⁹⁾がみられた。図7に一例を示す。手術直後、麻酔の影響が残っている時には平均心臓交感神経活動は極めて一定しており、心拍数も安定である。しかし、術後麻酔から完全に回復した時点では、動物の睡眠時には心臓交感神経活動は低下し、変動も少なく心拍数も減少し、その変動もすくない。しかし、覚せい直後、心臓交感神経活動は急激に増加し、周期的に変動する。この変動につれて、心拍数も増減して来る。この様な心臓神経活動の変動は直接高位循環中枢からの信号によっておきたことが示唆^{2,5)}された。図8に周期と頻度の関係を示す。ネコで10秒前後の周期の変動と50秒前後の周期の変動が著明である。日常生活時、覚せい時には、各種の行動に伴って長い周期の高位循環中枢の影響による心臓交感神経のリズム放電が発生していることとなる。麻酔下で、低血圧(急性出血時あるいはショック)時にみられる20~40秒の周期の動脈血圧の変動(第3級変動)は、循環中枢の血流減少に伴う自発的放電のリズムと血圧受容器からの反射性入力の相互干渉作用にもとづく、一種の振動現象であり、無麻酔下の周期的変動とは基本的に異なる。

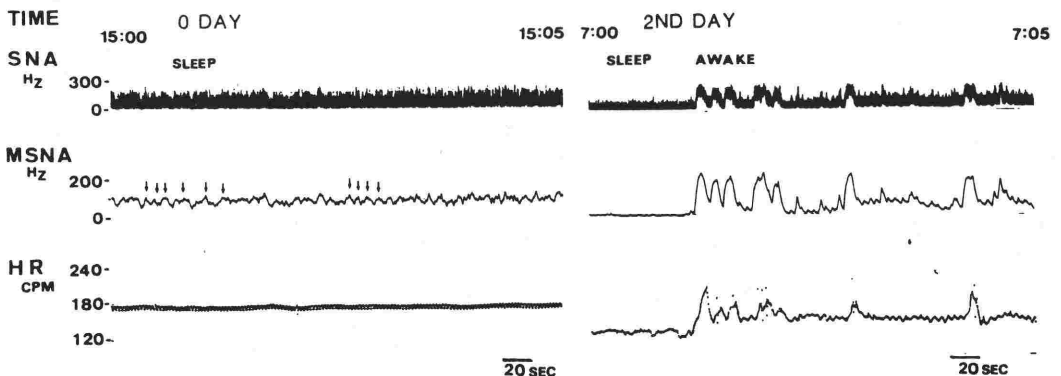


図7 麻酔下(0 DAY)と無麻酔下(2ND DAY)の心臓交感神経活動(SNA), その平均活動(MSNA)および心拍数(HR)の変動

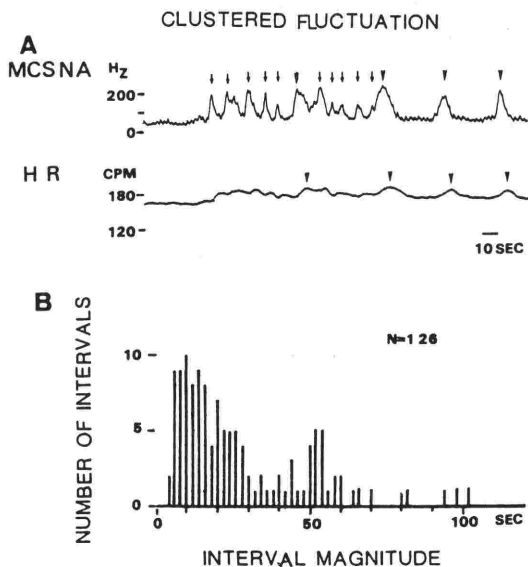


図8 無麻酔、意識下での心臓交感神経活動(MCSNA)と心拍数(HR)の周期的変動ゆっくりした変動は太い矢印で、速い変動は小さな矢印で示す。交感神経活動の変動は心拍数の変動に先行している。10秒と52-54秒に2つのピークが出現した。

2) 行動や情動と関係した調節^{2,5,6)}

日常生活では、姿勢変換、運動、摂食、飲水等各種の行動や興奮、怒り、闘争的の情動と関連して心拍数や動脈血圧が変動している。問題はこれら循環動態の変動が行動などに随伴した高位中枢神経による直接制御の結果なのか、それとも外乱によって発生したかである。以下、最も単純な制御と考えられる姿勢変換時の神経性循環調節を例にとって麻酔下と無麻酔下の差異について検討したい。

図9に麻酔下と無麻酔下でのネコの直位(約90°)での腎交感神経活動の変動を示す。麻酔下で横位から立位に姿勢を変えると、腎交感神経活動は直ちに増加して来る。同時に心拍数も増加する。これは、立位に伴う動脈血圧の低下は、血圧受容器の放電を減少させ、そのため心臓・血管運動中枢の活動を抑制する効果が減少し、反射性に心臓や血管運動神経活動が増加し、心拍数の増加および血管抵抗の増大をもたらすことにより、低下した動脈血圧をもとの水準へ回復さす様に働くと説明された。他方、意識下では、姿勢変換をする直前にすでに腎交感神経活動が増加し始める

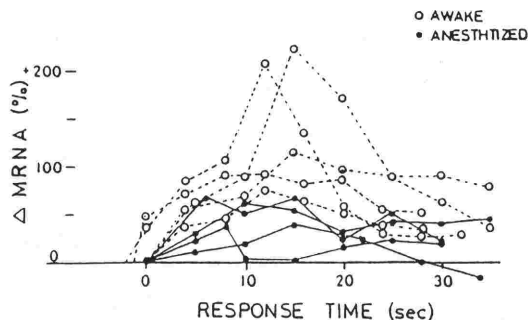


図9 平均腎交感神経活動(MRNA)への立位の影響。応答速度及び増加の度合いが麻酔下と無麻酔下で異なっていた。(二宮他ノ原図)(○無麻酔、覚醒時、●麻酔下)

例がみられ、又過剰反応を伴って増加した。このさい動脈血圧の低下は酔酔下のそれと比較してむしろ小さく、ある例では横位よりも高い値となった。いずれにしても、先行した増加や過剰な反応、あるいは動脈血圧の低下を伴わない神経活動の増加は血圧受容器による反射性調節機構とは異なり、直接高位中枢神経が関与した制御であることを示唆している。

起立位にみられる一種の高位中枢神経による「見込み制御」は、起立位におこる低血圧を予防する上で極めて重要な調節と考えることが出来る。ネコにみられた高位中枢神経による制御は人間でも報告¹¹⁾された。

麻酔下の人で10°のhead upおよびhead down Tilling testを行った時、前者では動脈血圧の低下と心拍数の反射性増加、後者では動脈血圧の上昇と心拍数の反射性抑制がみられ、血圧受容器反射性調節機構が主として働いていることが理解出来た。しかし同一被検者で麻酔前意識下で行うと麻酔下とは異なる応答(血圧変動を減少させる)を示しており、これは高位中枢神経系による直接制御であることを示唆している。

5. 冠動脈閉塞時の神経性調節^{12,13,14)}

循環系の病態として、特に実験的冠動脈閉塞時の神経性循環調節が麻酔下と無麻酔下で差異があるか否かは極めて重要な問題であった。その主なる理由は人間の虚血性疾患のモデル実験は主として麻酔下動物^{13,14)}で行われて来た。図10に示す如く、虚血部の心臓受容器による反射性調節と心拍出量低下と低血圧にもとづく血圧受容器反射性

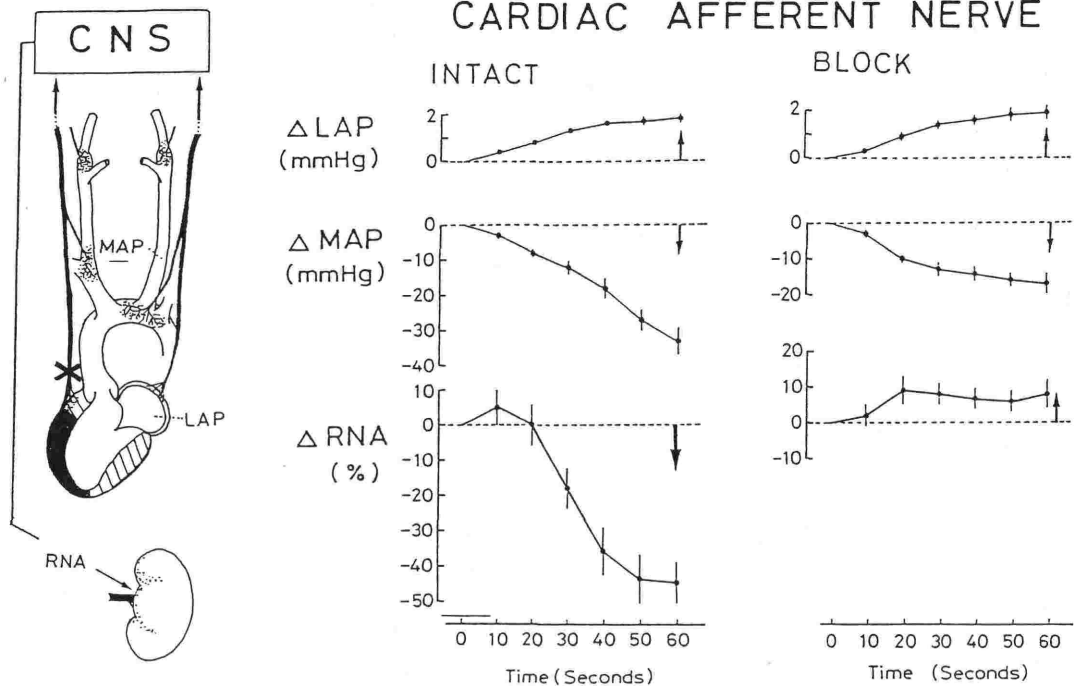


図10 心室虚血部(黒)からの心臓受容による腎交感神経活動の反射性抑制(二宮他 原図, 未発表)

調節の相互作用に関するものが主であった。冠動脈の閉塞により反射的に腎臓や心臓に分布する交感神経活動は減少し(図10), その結果, 著明な徐脈と末梢血管抵抗の低下をもたらす。この反射経路は心臓受容器から求心性迷走神経を介しておこる。他方, 心臓受容器から求心性交感神経を介した反射は痛み等との関連で心臓交感神経活動を増加させ, 頻脈と動脈血圧の上昇を来す。しかし後者の反射は麻酔の深度によって影響をうける。最近, 無麻酔下で実験的冠動脈閉塞実験を行うと, 多くの例で心臓交感神経活動の増加がみられ, この増加が高位中枢神経の活動と密接に関連していることが明らかにされた。すなわち, 意識下では痛みとか不快感, 不安感等がトリガーとなって, 急激な交感神経活動の亢進と迷走神経活動の亢進が同時におこり, 不整脈を伴った徐脈あるいは頻脈が発生して来る例が報告¹²⁾された。このように, 高位中枢神経系の関与によって, 心臓受容器反射が大幅に修飾されることが示唆された。

むすび

麻酔薬は, 神経性循環調節系の全ての部位に直

接に作用し, その変換特性あるいは自発活動を變動させる。特に, 高位中枢神経に作用し, 意識をとることによって, 麻酔下の循環調節は主として各種の受容器による反射性制御によって行われた。

自由行動, 意識下動物では, 行動や情動と結合した高位循環中枢による一種の「見込み制御」などが重要であった。もちろん, 各種の反射性調節もみられるが, これらは高位循環中枢からの入力により変調をうけた。

実験的冠動脈閉塞時の神経性調節機構が麻酔下と無麻酔下で著明な差異を認めた。前者は反射的に, 後者は高位循環中枢が介在した調節が主であった。

文 献

1. 二宮石雄, 他: 循環の神経制御, 最新医学, 35: 1111, 1979.
2. 二宮石雄: 生体にあるがままの心調節. 日本生理学会誌, 44: 626, 1982.
3. Ninomiya, I. et al: Twenty-four-hour pattern of ventricular excitation rhythm in resting human subjects. *Japan. J. Physiol.*, 33: 875, 1983.
4. 二宮石雄: 心臓の迷走・交感神経活動, 脳の統御機能 I, 生体リズム, 医歯薬出版, p. 269, 1978.

5. 二宮石雄, 他: 循環と自律神経一特に意識下動物の交感性制御機構. 自律神経, 20: 277, 1983.
6. Ninomiya, I. et al: Discharge pattern of sympathetic nerve to the heart in the conscious cat. In: Mechanisms of Blood Pressure Waves. Japan. Scient. Soc. Press, p. 57, 1984.
7. Seagard, J. L., et al: Extent and Mechanism of Halothane Sensitization of the Carotid Sinus Baroreceptors. Anesthesiology 58: 432, 1983.
8. Davies, R. O., et al.: Halothane depresses the Response of carotid body chemoreceptors to hypoxia and hypercapnia in the cat. Anesthesiology, 57: 153, 1982.
9. Ninomiya, I. et al: Nonuniformity of sympathetic nerve activity to the skin and kidney. Am. J. Physiol., 224: 256, 1973.
10. Shirahata, M. et al.: Effect of Ketamine on renal nerve activity, arterial pressure and heart rate in rats. Japan. J. Physiol., 33: 391, 1983.
11. 大住寿俊他: 意識下と全身麻酔下のヒトにおける体位変換時の動脈圧調節の差異. 日本生理誌, 47, 237, 1985.
12. Ninomiya, I. et al.: Central and reflex control of Cardiac sympathetic nerve activity and heart rate during experimental coronary occlusion in awake animal. 第50回ハンガリー生理学会大会記念国際生理学会シンポジウム, 1985.
13. Suehiro, O. et al: Different reflex responses in cardiac and renal sympathetic nerve activities during coronary occlusion in the dog. Japan. J. Physiol., 32: 363, 1982.
14. Corr, P. B., Gillis RA: Autonomic neural umbarances on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. Circ. Res. 43: 1, 1978.

* *

* *

* *

* *

* *

* *