

原著

呼気終末時陽圧呼吸 (PEEP) 時の腎交感神経活動に及ぼす神経循環調節系の役割

相引眞幸* 小山省三*
白川洋一** 小栗顕二**

要 旨

雑種成犬10頭をペントバルビタール 25 mg/kg の静脈麻酔をし、PEEP 施行時の遠心性腎交感神経 (RNA) を測定した。平均血圧 (MBP) は、著明に低下し RNA も初期 (PEEP 負荷後約10秒) には減少を示し、その後上昇したのち約60秒後ほぼ PEEP 前値に回復した。この初期の RNA 減少は頸動脈洞神経切離群においてさらに著明となり、この実験群においては PEEP 負荷中、低血圧が存在するにもかかわらず、RNA は有意な上昇を示さなかった。また迷走神経切離を追加することにより PEEP に対する RNA の反応は消失した。一方、先に迷走神経を切離した群において PEEP 負荷をかけると RNA は上昇し、頸動脈洞神経切離を追加施行すると RNA の反応は消失した。以上の成績により、PEEP 負荷に伴う低血圧に際しての高圧系圧受容器を介した中枢性交感神経出力は、心肺に分布する迷走神経求心性線維を介する抑制作用によって修飾されている可能性が示唆された。

はじめに

呼気終末時陽圧呼吸 (PEEP) は1967年 Ashbaugh¹⁾ らによって、急性呼吸不全治療の補助手段として提唱されて以来急速に広く応用されてきている。急性呼吸不全における PEEP による酸素化能の改善機序として機能的残気量増大に

併う換気血流比の是正が重要と考えられる。PEEP により酸素化能が改善され吸入酸素濃度を低く保つことができ、呼吸管理における一つの悪循環を断つことが可能とされている。しかし、PEEP による心拍出量低下が多くの研究者により指摘され、PEEP 負荷による酸素化能改善のみでは全身の酸素化を必ずしも改善しえないことが指摘されている²⁾。また、PEEP 時の尿量減少や水分貯留などが日常臨床において問題になるところである。PEEP による腎機能低下の機序に対する原因として前負荷の減少に伴う心拍出量低下、腎血流量及び糸球体濾過率の低下³⁾、また、前負荷減少による低圧系受容器を介した抗利尿ホルモン (ADH) の分泌増加⁴⁾、さらに圧受容器を介した腎交感神経活動 (RNA) の増大⁵⁾ などが指摘されてきているが、一致した結果が得られていないのが現状である。PEEP 負荷に伴う低血圧時には高圧系受容器や胸腔内圧上昇に伴う低圧系圧受容器の刺激・抑制の相反的な作動により調節されている可能性がある。本稿では PEEP 負荷時において RNA を経時的に測定しながら神経循環調節系の役割を検討した。

方 法

体重 7-12 kg の雑種成犬をペントバルビタール 25 mg/kg の静脈内投与で麻酔したのち、気管内挿管し、ハーバードレスピレーターで調節呼吸とした。動脈血圧ならびに補液用のカテーテルをそれぞれ大腿脈・静脈に挿入した。実験中の脱水を防ぐため輸液量は 1 ml/2 ml/kg/hr で維持した。また人工呼吸器を調節し、一回換気量 15-

*信州大学医学部第2生理学教室
**香川医科大学麻酔・救急医学講座

20 ml/kg, 呼吸回数 20-25回/min とし, 動脈血炭酸ガス分圧を 35~40 mmHg に維持した. 動物を非動化するためパンクロニウム・ブロマイド (0.2~0.3 mg/kg) を静脈内投与した. さらに外頸静脈よりポリエチレンチューブを挿入し中心静脈圧を測定するとともに気道内圧の測定には圧測定用延長チューブを用い先端がほぼ気管分岐部直上に位置するように挿入留置した. 気管チューブの圧測定用チューブの挿入口はポルテックス社製アングルピースの気管内吸引用孔をゴム膜で貼ることにより気密をはかった. PEEP 圧は, ハーバードレスピレーター呼吸器の呼吸側にチューブを連結させ, このチューブを水で満したシリンダーに沈めることによって段階的な PEEP 圧調節を行った. それぞれの圧測定には圧トランスデューサー (日本光電社製, MPU-0.5 A) に接続し測定した. 頸部を正中切開し, 両側の頸部迷走神経と両側頸動脈洞神経を注意深く露出し, のちほどの切離に供した.

腎交感神経活動の測定方法及び評価

左側肋骨弓下端から経後腹膜的に腎臓を露出さ

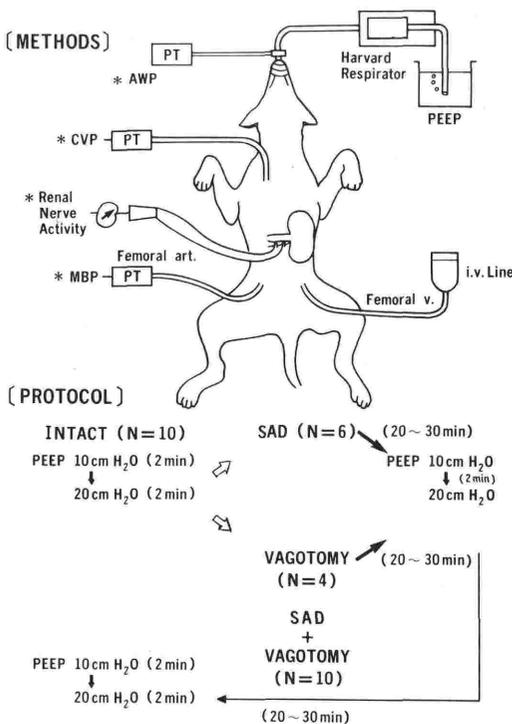


図1 実験方法及びプロトコール

せ、腎交感神経を手術用顕微鏡を用いて慎重に剥離・露出した. カーボンファイバーによる双極電極を神経に装着したのち, 流動パラフィンで神経線維の乾燥を防いだ. 導出した活動電位を生体用アンプで増幅し記録器に描記するとともに, R-C積分回路 (時定数0.3秒) を通して積分処理をした. 個体間の神経活動を標準化するため RNA の変化は PEEP 負荷前値を100%とした百分率で表示した. データーの統計処理は paired ならびに unpaired Student's t-test で有意差の検定を行い, $p < 0.05$ で有意差があると判定した.

実験プロトコール

図1に示すように対照群 (Intact 群 N=10) において2分間の PEEP 負荷 (10 cmH₂O, 20 cmH₂O) を行い, 次いで頸動脈洞神経切離 (SAD 群, N=6)

INTACT GROUP

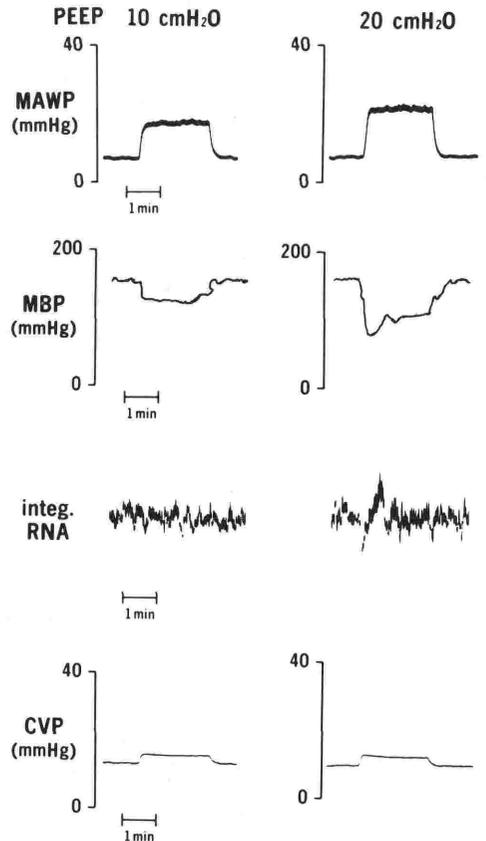


図2 対照群における記録例

または迷走神経切離 (Vagotomy 群 N=4) をしたのち10-20分後に同様の PEEP 負荷を行った。最後に SAD 群, Vagotomy 群それぞれに迷走神経切離または頸動脈動神経切離を追加施行したのち (SAD+Vagotomy 群 N=10) 同様の PEEP 負荷による各パラメーターの変化を検討した。調圧神経切離の完全性の確認にはニトログリセリン 0.1 mg (IV) 投与もしくはフェニレフリン 0.3-0.4 mg (IV) 投与によって腎交感神経及び心拍数が反射性に变化しないことによって判定した。

結 果

図2には Intact 群での PEEP 負荷にともなう実際の記録例を示している。PEEP 10 cmH₂O の負荷で平均動脈圧 (MBP) は低下する一方, RNA には有意な変化は出現していない。PEEP 20 cmH₂O と負荷を増加すると血圧の低下はさらに著明になり中心静脈圧は上昇を示している。RNA は約10秒後著明な減少を示したのち著明に上昇し, その後ほとんど PEEP 負荷前値まで回復している。以上のような成績を集計すると, Intact 群の血圧反応では, 図3に示すように PEEP

10 cmH₂O 負荷では有意の血圧低下は認められないが, PEEP 20 cmH₂O においては有意に低下した (負荷前値 162±10 mmHg から負荷後10秒後には 116±6 mmHg)。Vagotomy 群においては, PEEP 10 cmH₂O, 20 cmH₂O 負荷で, 対照群に比べてさらに有意に低下した。SAD 群では PEEP 10 cmH₂O, 20 cmH₂O いずれの負荷においてもそれぞれ 155±10 mmHg から 110±12 mmHg, 160±5 mmHg から 95±7 mmHg へと有意な血圧低下を示した。SAD+Vagotomy 群は, PEEP 10 cmH₂O, 20 cmH₂O 負荷で, さらに血圧の低下は顕著であった。図4は PEEP 負荷前の値を100%とした RNA の変化を各群において集積した成績を示している。まず Intact 群では PEEP 10 cmH₂O 負荷で, 10秒後から60秒後まで軽度の上昇が見られる一方, PEEP 20 cmH₂O においては PEEP 負荷後10秒で減少傾向を示したが RNA の上昇は認められない。Vagotomy 群においては PEEP 10 cmH₂O 負荷にて RNA の軽度上昇傾向を示すが有意な変化ではない。しかし

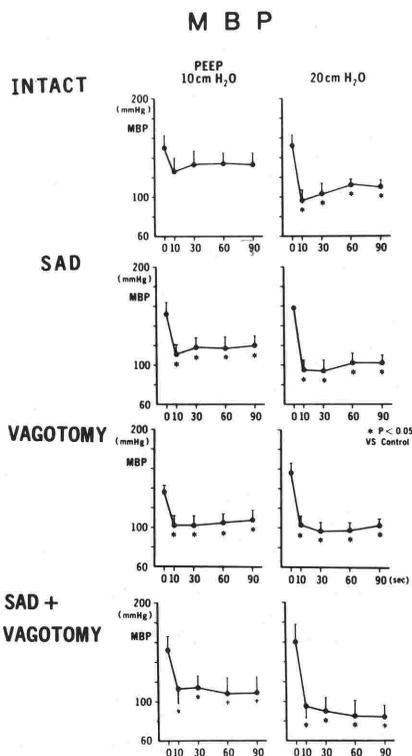


図3 各群における平均動脈圧 (MBP) の変化

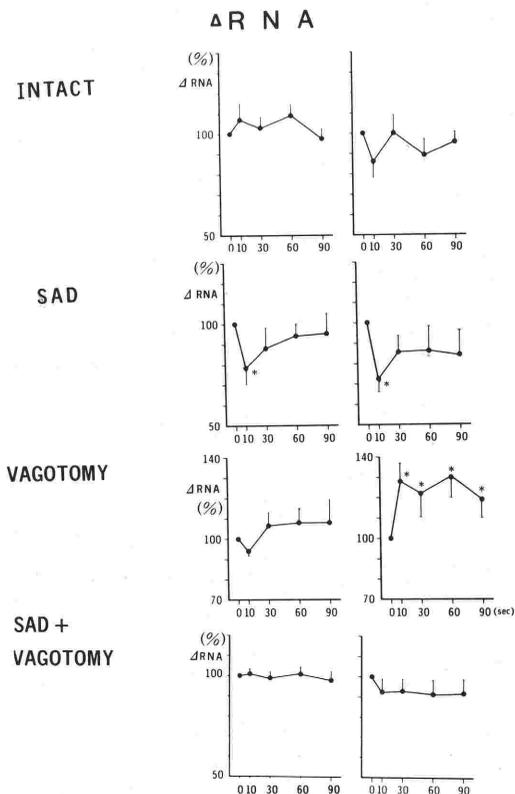


図4 各群における腎交感神経活動 (RNA)

PEEP を 20 cmH₂O に高めると RNA の著明な上昇が出現した. この反応に対して, 対照的に SAD 群においては PEEP 10 cmH₂O, 20 cmH₂O いずれの負荷においても RNA の有意の低下が出現した. また SAD+Vagotomy 群においては RNA はいずれの PEEP 負荷においても有意な変化は認められなかった. 図5それぞれの群での平均気道内圧 (MAWP) 及び中心静脈圧 (CVP) の変化を示した. 各群において PEEP 圧の上昇とともに MAWP, CVP は有意に上昇した. 図6に Intact 群における典型的な記録を示した. チャートを早送りすることにより 高圧及び低圧系圧受容器への負荷開始の時間的な差を示す.

考 察

低血圧時の圧受容器を介した調圧機構に関しては, 数多く報告されている⁶⁾⁷⁾. 低血圧に陥いると頸動脈洞や大動脈弓に存在する高圧受容器からの求心性放電が減少し延髄の血管運動中枢を介して遠心性交感神経放電が増し, 血管収縮, 血管抵抗の上昇が発来し, 動脈血圧をもとのレベルに回復させようとする神経性代償機構が作動する. このこ

MAWP & CVP

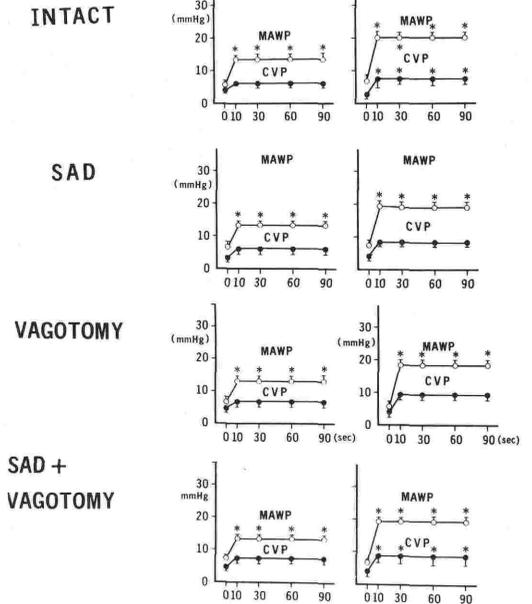


図5 各群における平均気道内圧 (MAWP) 及び中心静脈圧 (CVP) の変化

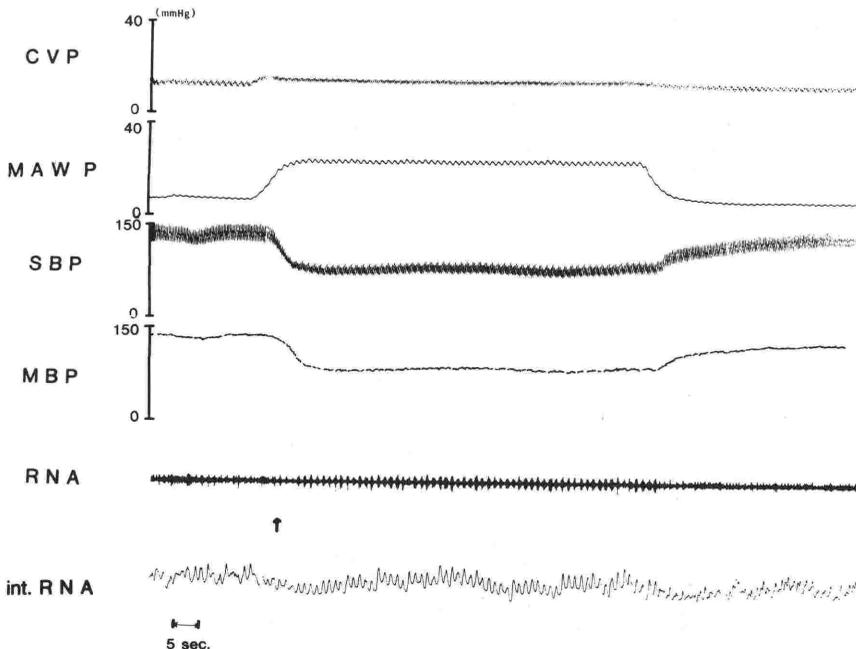


図6 対照群における PEEP 20 cmH₂O 負荷時の早送り記録 RNA を積分表示したものが int. RNA である. PEEP 負荷に伴い CVP の上昇が MBP の低下に先立って見られ, 図中矢印で示す RNA の抑制が認められる.

とからも、PEEP 負荷に併う低血圧時には同様の交感神経活動が増大していることが推察される。一方 PEEP 負荷時には胸腔内圧上昇の刺激が付加されており遠心性交感神経出力は迷走神経求心性線維の血管運動中枢への入力によって、加算的抑制を受けていることも考えられる。これまで報告されている陽圧呼吸と圧受容器を介した調圧系反射に関する研究では、先ず Schart ら⁸⁾ や Tyler ら⁹⁾ が示した様に PEEP 負荷時には交感神経亢進による血管収縮が生じているとする成績や、一方 Glick ら¹⁰⁾ や Stinnet ら¹¹⁾ が示したように迷走神経求心性線維の亢進が交感神経出力を抑制しているとする成績などがある。このような成績の不一致はこれまでに PEEP 負荷時の交感神経出力を実測し検討されなかった点がその一因として考えられる¹²⁾。本研究では、PEEP 負荷時 Intact 群では、有意な血圧低下が出現するにもかかわらず、RNA の上昇が認められず、PEEP 圧上昇にともない負荷10秒で RNA の減少傾向を示した。この初期の RNA の減少傾向は頸動脈洞神経切離によってさらに顕著になり、迷走神経切離を追加することにより、この RNA 減少反応は消失した。以上の成績は PEEP 負荷に併う低血圧時の血管運動中枢からの交感神経出力は胸腔内圧上昇に併う心肺受容器からの抑制ならびに動脈系圧受容器からの促進効果との加算的な修飾によって調節されている可能性を示した成績と考えられる。

一方、Ammons ら¹³⁾ により頸動脈洞内圧を増減させると、腎血管抵抗やレニン分泌が増減することが報告され、さらに Koyama ら¹⁴⁾ により腎血流量や糸球体濾過率に変化をきたさない程度の僅かな腎交感神経の刺激によってもレニン分泌が上昇することが示されている。このような成績は、腎交感神経の腎機能に及ぼす影響の大きさ、すなわち ADH、レニンなどの液性因子を腎交感神経が調節していることを示したものと言える。さらに、ADH 分泌は浸透圧受容器を介した調節と、低圧系圧受容器及び高圧系圧受容器を介する調圧神経系によってもその分泌は調節されており、低圧系圧受容器入力よりも高圧系圧受容器の方が優位であることも示されている¹⁵⁾。本研究で PEEP 負荷時の腎交感神経活動は、高圧系圧受容器を介した促進効果及び低圧系圧受容器を介した抑制効

果の加算的变化によって調節されていることを示したが、PEEP 負荷時の腎機能は ADH やレニン-アンギオテンシン系などの液性因子が作動開始する前から、すでに調圧神経系の反射による神経性の影響を受けていることが考えられる。

最近、本研究と部分的に一致すると思われるが、Fewell ら¹⁶⁾ は PEEP 施行時の尿量減少は、頸動脈洞神経及び大動脈弓神経切離によって改善したが、迷走神経切離によって改善しないことより PEEP による乏尿の発生機序は低圧系受容器を介した ADH 分泌増加によるものではなく、高圧系圧受容器を介した交感神経活動の上昇が主因であると結論している。また彼らは頸動脈洞及び大動脈弓神経切離群では、PEEP 施行時 ADH レベルは上昇していないか、もしくは減少している可能性を述べている。一方、1986年 Sellden ら¹⁷⁾ は、ラットにおいて PEEP 負荷時、心拍出量の低下及び交感神経活動の著明な増加を認め、PEEP 圧を 5 cmH₂O から 10 cmH₂O に上げても交感神経活動の減少は全く見られなかったことを報告している。彼等の成績と我々の成績とを直接的に比較することは問題があるにしても、彼等の実験設定において PEEP 圧が 10 cmH₂O 以下と低い点が本研究成績との差異となったものと思われる。また、Kaufman ら¹⁸⁾ が示した胸腔内圧上昇に併って刺激される肺に存在する迷走神経求心性線維の興奮を介して交感神経活動を変化させるか否かは、今後本研究で示した PEEP 負荷時の調圧神経系の役割と同時に肺迷走神経 c-線維を含めた検討も必要と思われる。

本研究では、PEEP 負荷に際して発生する低血圧時の交感神経活動は、高圧系圧受容器を介する促進効果と、心肺に存在する迷走神経求心性線維を介した抑制効果の加算的修飾を受けていることを示した。PEEP 負荷時の腎機能低下の原因として、これまで報告されて来ている ADH、レニン-アンギオテンシン系の液性因子のみでなく、それら液性因子の誘発因子としての腎交感神経の神経性因子が関与していることが考えられる。今後、陽圧呼吸時の腎機能について本研究で示したような交感神経の作動様式の差異をふまえて陽圧呼吸の患者管理を考慮、検討される必要があると思われる。

参考文献

- 1) Ashbaugh, D. G. Petty, T. L.: Positive end-expiratory pressure (PEEP); Physiology, indications, and contraindications. *J. Thoracic Cardiovasc Surg* 65:165-171, 1973.
- 2) Lutch, J. S., Murray, J. F.: Continuous positive-pressure ventilation: Effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. *Ann Intern Med* 76:193.
- 3) Murdaugh, H. V.: Effect of altered intrathoracic pressure on renal hemodynamic, electrolyte excretion and water clearance. *J. Clin Invest* 38:834, 1959.
- 4) Gauer, O. H., Henry, J. P., Sieker, H. O.: Cardiac receptors and fluid volume control. *Prog Cardiovasc Dis* 4:1-26, 1961.
- 5) Fewell, J. E., Bond, G. C.: Renal denervation eliminates the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Proc Soc Exp Biol Med* 161:574-578, 1979.
- 6) Koyama, S.: Neural control of sympathetic nerve response to cardiogenic hypotension in anesthetized cat. *Jap J. Physiol* 35:513-523, 1985.
- 7) Kendi, P., Geller, E.: Baroreceptor control of postganglionic sympathetic nerve discharge. *Am J. Physiol* 214 (3):427-435, 1968.
- 8) Sharf, S. M., Ingram, R. H. Jr.: Influence of abdominal pressure and sympathetic vasoconstriction on the cardiovascular response to positive end-expiratory pressure. *Am Rev Res Dis* 116:661-670, 1977.
- 9) Tyler, D. C., Nessly, M., Cheney, F. W. Jr.: Reflex responses to positive end-expiratory pressure. *Respirat Physiol* 56:261-267, 1984.
- 10) Glick, G., Weshler, A. S.: Reflex cardiovascular depression produced by stimulation of pulmonary stretch receptors in the dog. *J. Clin Invest* 48:467-475, 1969.
- 11) Sepe, F. J., Magnusson, M. R., Stinnet, H. O.: Modulation of rabbit carotid baroreflex during positive end-expiratory pressure. *Am J. Physiol* 242 (**Heart Circ Physiol** 11):H470-H476, 1982.
- 12) Stinnett, H. O.: Altered cardiovascular reflex responses during positive pressure breathing. *Federation Proc* 40:2182-2187, 1981.
- 13) Ammons, W. S., Santiesteban, H. L., Koyama, S., Manning, J. W.: Carotid baroreflex regulation of plasma renin levels. *Am J. Physiol* 239 (**Heart Circ Physiol** 8):H342-348, 1980.
- 14) Koyama, S., Hosomi, H.: Renal opiate receptor mediation of renin secretion to renal nerve stimulation in the dog. *Am J. Physiol* 250 (**Regulatory Integrative Comp. Physiol.** 19):R973-R979, 1986.
- 15) Bishop, V. S., Hasser, E. M.: Arterial and cardiopulmonary reflexes in the regulation of the neurohumoral drive to the circulation. *Federation Proc.* 44:2377-2381, 1985.
- 16) Fewell, J. E., Bond, G. C.: Role of sinoaortic baroreceptors in initiating the renal response to continuous positive-pressure ventilation. *Anesthesiology* 52:408-413, 1980.
- 17) Sellden, H. S., Sjoval, H., Ricksten, S. E.: Sympathetic nerve activity and central hemodynamics during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure in rats. *Acta Physiol Scand* 127:51-60, 1986.
- 18) Kaufman, M. P., Iwamoto, G. A., Ashton, J. H., Cassidy, S. S.: Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung of dogs. *Circ Res* 51:525-531, 1982.

Modulation of Renal Sympathetic Nerve Activity During Positive End-Expiratory Pressure Loading in Anesthetized Dogs

This study was designed to determine an interaction between carotid sinus baroreceptors and cardiopulmonary receptors on renal nerve activity (RNA) during positive end-expiratory pressure (PEEP) in anesthetized dogs. PEEP loading at various levels (10 and 20 cmH₂O) was applied to following groups; animals with neuraxis intact (intact group, N=10), vagotomized animals with carotid sinus nerves intact (vagotomy group, N=4), carotid sinus denervated animals with vagal afferents intact (SAD group, N=6) and carotid sinus denervated animals with cervical vagotomy together (SAD+vagotomy group, N=10). Mean blood pressure (MBP), central venous pressure (CVP) and airway pressure as well as RNA were simultaneously measured. In the intact group, no significant alterations of RNA occurred even when MBP fell significantly during PEEP at

both levels of 10 cmH₂O and 20 cmH₂O. Although a fall in MBP in the SAD group was similar to that occurred in the intact group, RNA decreased significantly 10 seconds after the intervention at each level of PEEP loading. There followed by a recovery of RNA to the control level. In the vagotomy group, in contrast, significant increases in RNA occurred immediately after the intervention and continued until the end of the PEEP loadings. Complete deafferentation of carotid sinus nerves and vagal nerves caused no significant alterations of RNA response to various levels of PEEP loading. These results provide an evidence that renal nerve activity during PEEP is modified by an interaction between carotid sinus baroreceptors and cardiopulmonary baroreceptors; excitatory effects via carotid sinus nerves and inhibitory effects via vagal afferents.

Key words: Positive end-expiratory pressure, Renal nerve activity, Arterial baroreceptors, Cardiopulmonary baroreceptors