

原 著

# ニトログリセリン (NG) 静注が血漿カテコラミン濃度におよぼす影響

—NG がイヌ体抵抗血管と体容量血管に  
およぼす拡張作用の差の検討—

伊藤 裕康\* 長田 紀淳\* 湊口 信也\*  
佐橋 照親\* 和田 久泰\* 高井 国之\*  
越路 正敏\* 平川 千里\*

## 要 旨

ペントバルビタール静注麻酔・開胸犬の無処置群と、プロピバカインをクモ膜下腔に注入して全脊髄麻酔を施した全脊髄麻酔群にニトログリセリン (NG) を静注した際、無処置群では、血圧低下に比例した用量依存性の血漿エピネフリン濃度増加を、また、血漿ノルエピネフリン濃度には用量依存性に増加する傾向を認めた。しかし、全脊髄麻酔群においては血漿エピネフリン、ノルエピネフリン濃度に有意の変化を認めなかった。

無処置犬における NG の体容量血管拡張作用の程度は体抵抗血管拡張作用の程度よりも小であったが、全脊髄麻酔下においては両者間に明らかな差を認めなかった (既報)。この理由として、無処置犬では、NG によって誘発された血圧低下→圧反射→全身交感神経緊張亢進→カテコラミン (CA) 増加 (特にエピネフリン) →CA の血管収縮作用が、NG による体容量血管拡張を収縮的に修飾した結果であることが示唆された。

## はじめに

当教室では、ペントバルビタール静注麻酔・開胸犬の①無処置群<sup>1)</sup>と②全脊髄麻酔群<sup>2)</sup>を対象として、ニトログリセリン (NG, 0.8~200 µg/kg) の5~7用量を1分間で静注し、その際に生ずる

全末梢抵抗 (total peripheral resistance, TPR) と全循環充満平均圧 (mean circulatory pressure,

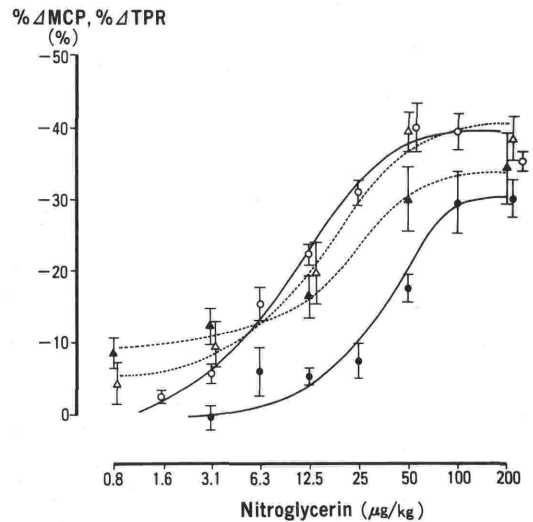


図1 無処置犬と全脊髄麻酔犬におけるニトログリセリンの体容量血管と体抵抗血管に対する拡張作用 (平均値±SE) —%ΔTPR と%ΔMCPの用量作用曲線からの比較—  
%ΔTPR=全末梢抵抗 (TPR) の%変化率,  
%ΔMCP=全循環充満平均圧 (MCP) の%変化率, ○=無処置群の%ΔTPR, ●=無処置群の%ΔMCP, △=全脊髄麻酔群の%ΔTPR, ▲=全脊髄麻酔群の%ΔMCP.  
無処置群の%ΔTPR (○) と%ΔMCP (●) 間に有意差を認めるが、全脊髄麻酔群の%ΔTPR (△) と%ΔMCP (▲) の間に有意差は認められない<sup>2)</sup>.

\*岐阜大学医学部第二内科

MCP) の変化率 ( $\% \Delta TPR$ ,  $\% \Delta MCP$ ) から、それぞれの用量-作用曲線を描き、NG の体抵抗血管と体容量血管に対する拡張作用を比較検討している。その結果、図1に示すごとく、①無処置群(実線)における  $\% \Delta TPR$  の用量-作用曲線は、 $\% \Delta MCP$  のそれよりも有意に低濃度側に位置し、NG の体容量血管に対する拡張作用は、体抵抗血管に対する拡張作用よりも弱いことが示された。しかし、②全脊髄麻酔群(破線)の  $\% \Delta TPR$  と  $\% \Delta MCP$  の用量-作用曲線はほぼ重なり、かつ、その位置は無処置群における  $\% \Delta TPR$  の用量-作用曲線にほぼ一致した。すなわち、無処置犬において認められた [NG がもたらす体容量血管拡張の程度が体抵抗血管拡張の程度より小である] という、無処置犬にて認められた関係は、全脊髄麻酔を施すことにより消失した。

本研究は、このような NG の体抵抗血管と体容量血管に対する拡張作用の程度の差が全脊髄麻酔下で消失した機序を明らかにするため、NG 静注時の内因性カテコラミン(ノルエピネフリン、エピネフリン)の変化に検討を加えたものである。

## 方 法

既報の全循環充満平均圧測定方法とほぼ同様の実験セット<sup>2)~4)</sup>を用いた。すなわち、ペントバルビタール (30 mg/kg) 静注麻酔犬にヘパリン (300 U/kg) を静注後、左側開胸を行い、人口呼吸器 (アコマ医科工業社製, tidal volume 20ml/kg, frequency 20/min) 使用下に実験を行った。一側頸動脈から大動脈に、また、頸静脈から右房に Cournand カテーテルを挿入し、それぞれを通して大動脈圧と右房圧を測定、さらに、両側股動・静脈をビニールチューブにて連結して、2本の動・静脈シャントを作製、これを閉じ、その一側股静脈から血漿カテコラミン濃度測定のための採血を行った。

全脊髄麻酔 (total spinal anesthesia, TSA) は、イヌの後頭下からクモ膜下腔に刺入せしめた静脈留置針 (ベニューラ, V-1) にて髄液を排出後、ブピバカイン (5 mg/kg) を注入して行った。この後、直ちに微量持続注入器 (テルモ社製, STC-502) を用い、平均血圧を約 100 mmHg に保持すべくエピネフリンを持続静注した。本研究では、全脊髄麻酔を施した群を TSA 群、TSA

を施さなかった群を無処置群とした。なお、本研究の実験条件下にて、圧反射がどの程度作動しているかをみるため、無処置群の一側頸動脈を30秒間結紮(他側頸動脈は大動脈圧測定のために結紮) 時についても検討した(頸動脈結紮群)。

すべての実験セット終了後、約30分の待ち時間を設け、対照値としての採血 (1回採血量 7 ml) を行い、その後、ニトログリセリン (NG) をイヌ前肢静脈から1分間にて注入し、血圧が最大に低下、ほぼプラトーに達したと思われる時点にて採血した。用いた NG の用量は、無処置群にて 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  と 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の2用量、TSA 群にては 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の1用量であり、いずれも 5 ml の生食水に溶解して用いた。

大動脈圧、右房圧、心電図は多目的ポリグラフ (東芝社製, PC-10A) を用い、ミンゴグラフ (800) にて同時に記録し、心拍数は心電図から算出した。血漿ノルエピネフリン (NE)、エピネフリン (E) 濃度の測定は高速液体クロマトグラフィと THI 法にて行った。当教室における血漿 NE、E 濃度測定 of 再現性 (% difference) は、血漿 NE 濃度にて  $+1.8 \pm 6.7\%$ 、血漿 E 濃度にて  $-1.5 \pm 6.2\%$  である<sup>5)</sup>。

値はすべて 平均値  $\pm$  SE で表示し、統計処理は、①同一群内の比較は Student's t-test, ②他群間での比較は one-way analysis of variance (ANOVA) を用い、Tukey 法にて検定、いずれの場合も、 $p < 0.05$  をもって統計的に有意の変化とした。

## 成 績

### 1) 平均血圧 (MBP) と心拍数 (HR) の変化

各群における MBP と HR の変化を図2に示した。

頸動脈結紮群 ( $n=10$ ) において、MBP (108  $\pm 6 \rightarrow 115 \pm 6$  mmHg) はわずかに上昇を示したが、HR には有意の変化を認めなかった。

無処置群に NG の 12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $n=10$ ) あるいは 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $n=10$ ) を静注した場合、MBP は、いずれの用量 (12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ : 119  $\pm 7 \rightarrow 103 \pm 7$  mmHg, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ : 111  $\pm 6 \rightarrow 64 \pm 6$  mmHg) にても有意の低下を示し、その変化量 ( $\Delta$ MBP) は用量依存性であった (12.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ :  $-16 \pm 5$  mmHg, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ :  $-48 \pm 5$  mmHg)。しかし、HR は、そ

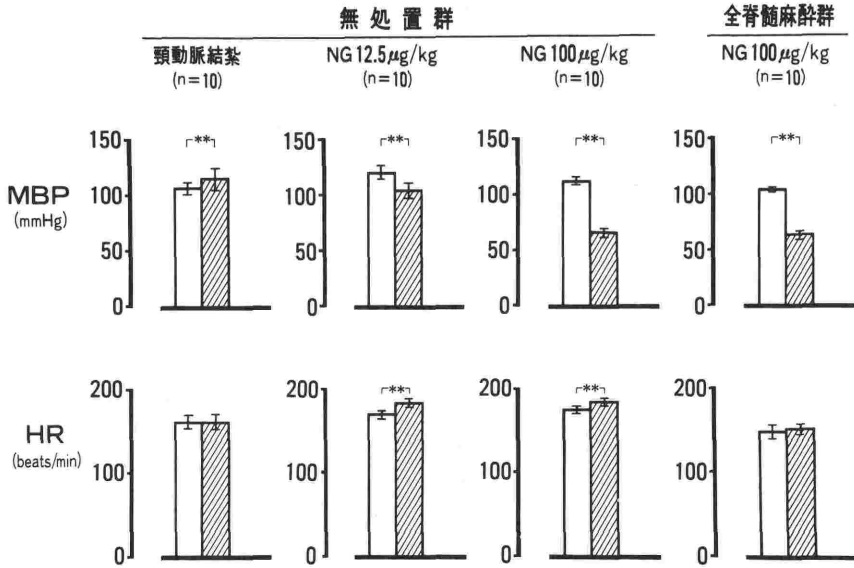


図2 無処置犬と全脊髄麻酔犬における頸動脈結紮とニトログリセリン (NG) 静注時の血行動態変化 (平均値±SE)

MBP=平均血圧, HR=心拍数, □=対照値, ▨=処置後, \*\*=p<0.01.

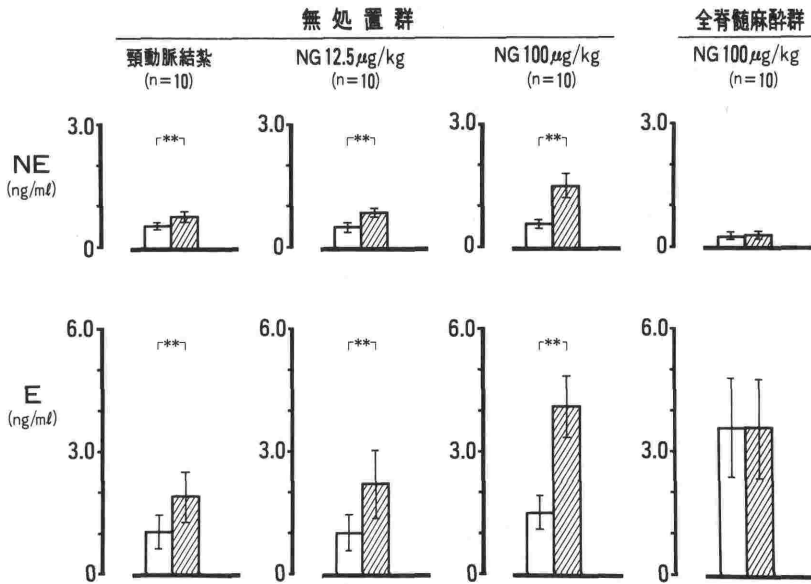


図3 無処置犬と全脊髄麻酔犬における頸動脈結紮とニトログリセリン (NG) 静注時の血漿カテコラミン濃度変化 (平均値±SE)

NE=ノルエピネフリン, E=エピネフリン, □=対照値, ▨=処置後, \*\*=p<0.01.

それぞれの用量にて有意の増加 (12.5 μg/kg: 169±8→183±8 beats/min, 100 μg/kg: 176±10→184±9 beats/min) を示したものの, 用量依存性は認められなかった. 一方, TSA 群 (n=10) に NG の 100 μg/kg を投与した時, MBP (101±

1→61±3 mmHg) は有意に低下し, ΔMBP (-40±3 mmHg) は, 無処置群に NG の 100 μg/kg を投与した時のそれとほぼ同等であった. しかし, HR に有意の変化は認められなかった.

2) 血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度と血漿エ

### ピネフリン (E) 濃度の変化

図3は、各群における血漿 NE 濃度と血漿 E 濃度の変化をまとめ示したものである。

頸動脈結紮群 (n=10) において、血漿 NE 濃度 ( $0.501 \pm 0.081 \rightarrow 0.661 \pm 0.102$  ng/ml) と血漿 E 濃度 ( $0.994 \pm 0.386 \rightarrow 1.885 \pm 0.584$  ng/ml) はいずれも有意の増加を示した。また、無処置群に NG の  $12.5 \mu\text{g/kg}$  (n=10) あるいは  $100 \mu\text{g/kg}$  (n=10) を静注した時、血漿 NE 濃度 ( $12.5 \mu\text{g/kg}: 0.434 \pm 0.043 \rightarrow 0.842 \pm 0.065$  ng/ml,  $100 \mu\text{g/kg}: 0.582 \pm 0.080 \rightarrow 1.492 \pm 0.324$  ng/ml), 血漿 E 濃度 ( $12.5 \mu\text{g/kg}: 0.986 \pm 0.438 \rightarrow 2.197 \pm 0.750$  ng/ml,  $100 \mu\text{g/kg}: 1.479 \pm 0.424 \rightarrow 4.105 \pm 0.780$  ng/ml) はいずれの群にても有意に高値であった。NG による血漿 NE 濃度増加量 ( $\Delta\text{NE}$ ) は、 $12.5 \mu\text{g/kg}$  投与時 ( $0.407 \pm 0.073$  ng/ml) と比較し、 $100 \mu\text{g/kg}$  投与時 ( $0.910 \pm 0.284$  ng/ml) では高い傾向 ( $p < 0.06$ ) を認め、また、血漿 E 濃度増加量 ( $\Delta\text{E}$ ) は  $12.5 \mu\text{g/kg}$  投与時 ( $1.210 \pm 0.375$  ng/ml) に比べ、 $100 \mu\text{g/kg}$  投与時 ( $2.626 \pm 0.588$  ng/ml) において、有意の高値を示し、NG による血漿カテコラミン濃度の増加は用量依存性であった。一方、頸動脈結紮群と無処置群の NG  $100 \mu\text{g/kg}$  投与群における  $\Delta\text{E}$  は、それぞれの  $\Delta\text{NE}$  に比して有意に高値であり、また、NG  $12.5 \mu\text{g/kg}$  投与群では高い傾向 ( $p < 0.06$ ) を示し、いずれの群にても、血漿 NE 濃度の増加に比べ、血漿 E 濃度の増加が大であった。しかし、TSA 群に NG の  $100 \mu\text{g/kg}$  を静注した際、血漿 NE 濃度 ( $0.232 \pm 0.089 \rightarrow 0.260 \pm 0.110$  ng/ml) と血漿 E 濃度 ( $3.526 \pm 1.236 \rightarrow 3.522 \pm 1.244$  ng/ml) には有意の変化は認められなかった。

### 考 案

本研究の実験条件下にて、頸動脈結紮により生じた血行動態の変化は小であったが (図2)、血漿カテコラミン (CA) 濃度の変化は無処置群にニトログリセリン (NG) の  $12.5 \mu\text{g/kg}$  を静注した時とほぼ同程度であった (図3)。

本研究の無処置群において用いた NG の使用量 ( $12.5, 100 \mu\text{g/kg}$ ) は、NG の数用量について検討した既報の成績<sup>1)</sup> を参考として設定した。その成績にて、平均血圧 (MBP) は、NG の  $100 \mu\text{g/kg}$  ( $99 \pm 11 \rightarrow 53 \pm 6$  mmHg,  $-46.5\%$ , n=6)

によりほぼ最大に低下し、“頭打ち”を示したことから、高用量として  $100 \mu\text{g/kg}$  を、また、高用量使用時のおよそ半分程度に MBP を低下せしめる用量として、NG の  $12.5 \mu\text{g/kg}$  ( $84 \pm 2 \rightarrow 62 \pm 2$  mmHg,  $-26.2\%$ , n=6) を採用した。一方、TSA 群においては、無処置群で採用した高用量の  $100 \mu\text{g/kg}$  を用いた。

本研究の無処置群にて用いた NG の  $12.5$  と  $100 \mu\text{g/kg}$  は、MBP を用量依存性に低下せしめ (図2)、その時、血漿ノルエピネフリン (NE) 濃度と血漿エピネフリン (E) 濃度は用量依存性に増加、その時の各用量における血漿 NE, E 濃度の増加量 ( $\Delta\text{NE}$ ,  $\Delta\text{E}$ ) は、 $\Delta\text{NE}$  ( $12.5 \mu\text{g/kg}: 0.407$  ng/ml,  $100 \mu\text{g/kg}: 0.956$  ng/ml) に比し、 $\Delta\text{E}$  ( $12.5 \mu\text{g/kg}: 1.210$  ng/ml,  $100 \mu\text{g/kg}: 2.916$  ng/ml) において大であるという、血漿 E 濃度において強い増加を認めた。

TSA 群に NG の  $100 \mu\text{g/kg}$  を静注した際、MBP は低下し、その低下量 ( $\Delta\text{MBP}: -40$  mmHg) は無処置群のそれ ( $-48$  mmHg) とほぼ同程度であった (図2) にもかかわらず、血漿 CA 濃度に有意の変化は認められなかった (図3)。このように全脊髄麻酔を施すことにより、NG による内因性 CA の変化はほぼ完全に抑制された。

当教室における既報の成績<sup>1)2)</sup>、すなわち、無処置群において、NG は体抵抗血管よりも体容量血管を弱く拡張せしめ、全脊髄麻酔下にて、この相違は消失したという成績は、本研究にて得られた無処置群と TSA 群間において、NG がもたらした血漿 CA 濃度変化の相違から、一つの可能性として、次記するように説明することができる。①体抵抗血管には  $\alpha$ -受容体と  $\beta$ -受容体が分布し、前者は収縮に、後者は拡張に作動している。しかし、②体容量血管にては、 $\alpha$ -受容体刺激による収縮は顕著であるものの、 $\beta$ -受容体刺激による拡張は弱く、体容量血管が収縮状態にある時、はじめて  $\beta$ -受容体刺激による拡張が認められる<sup>4)</sup>。一方、③NE と E は  $\alpha$ -受容体と  $\beta$ -受容体を刺激するが、NE の受容体に対する刺激効果は  $\alpha$ -受容体  $>$   $\beta$ -受容体であり、E のそれは  $\alpha$ -受容体  $<$   $\beta$ -受容体であるといわれる<sup>6)</sup>。今、NG により、血圧低下  $\rightarrow$  圧反射の発現  $\rightarrow$  内因性 CA の増加が生ずれば、体抵抗血管と体容量血管はいずれも収縮し、NG による血管拡張は収縮的な修飾を受けるものと思

われる。この時、体容量血管では、体抵抗血管におけるような $\alpha$ -受容体を介する収縮に拮抗する $\beta$ -受容体を介する拡張がないため、無処置群において NG の体容量血管拡張作用が体抵抗血管拡張作用に比して小であったものと推定される。しかしながら、このように推論する場合、無処置群と TSA 群の NG による体抵抗血管拡張作用 ( $\% \Delta TPR$  の用量作用曲線) 間にも、“解離”の生ずることが予測される。しかし、実験結果において、明らかな差は認められなかった。この理由として、おそらく、本研究の実験条件下では、NE よりも E が高値を示し、NE よりも、E が血圧保持に強く働いている可能性のあること、E の受容体刺激効果は $\alpha$ -受容体 $<$  $\beta$ -受容体であること (③)、体抵抗血管の $\beta$ -受容体を介する拡張作用は体容量血管に比して強いこと (②) から、無処置群の体抵抗血管においては、 $\beta$ -受容体を介する血管拡張作用が $\alpha$ -受容体を介する血管収縮作用に対して強く拮抗的に働き、CA による血管収縮と拡張が相殺されているためと想定された。

## ま と め

ニトログリセリン (NG) 静注により、無処置犬の血漿カテコラミン (CA) 濃度は著しく増加したが、全脊髄麻酔犬にては増加を認めなかった。

無処置犬における NG の体容量血管拡張作用は体抵抗血管に対するそれよりも小であり、全脊髄麻酔犬にて、このような差は認められなかった (既報)。この理由として、無処置犬においては、

NG により誘発された圧反射 $\rightarrow$ 血漿 CA 濃度の増加 (特にエピネフリン)  $\rightarrow$ NG による体容量血管拡張が CA により収縮的修飾を受けたためであると推定された。

## 文 献

- 1) 小林 博, 伊藤 裕康, 平川 千里, ほか: Nitroglycerin のイヌ体容量血管と体抵抗血管に対する弛緩作用—全循環充満平均圧と全末梢抵抗におよぼす本剤の用量—作用関係からの検討—。岐阜大医紀 32: 357-373, 1984.
- 2) Nagata, K., Ito, H., Hirakawa, S., et al.: Differential vasodilator effect of nitroglycerin on systemic capacitance and resistance vessels in anesthetized dogs, and the mechanism of its action. Jpn. Circ. J. 53: 1371-1381, 1989.
- 3) Ito, H., Hirakawa, S.: Effects of vasodilators on the systemic capacitance vessels, a study with the measurement of the mean circulatory pressure in dogs. Jpn. Circ. J. 48: 388-404, 1984.
- 4) Hirakawa, S., Ito, H., Kotoo, Y., et al.: The role of alpha and beta adrenergic receptors in constriction and dilation of the systemic capacitance vessels: A study with measurements of the mean circulatory pressure in dogs. Jpn. Circ. J. 48: 620-632, 1984.
- 5) Ishimura, K., Ito, H., Hirakawa, S., et al.: Response of peripheral venous pressure and plasma catecholamine concentrations to supine leg exercise: A study in patients with mild congestive heart failure. Jpn. Circ. J. 52: 119-130, 1988.
- 6) Gilman, A. G., Goodman, L. S., Gilman, A.: Catecholamines: The pharmacological basis of therapeutics. seventh ed., Macmillan publishing, New York, 152p, 1985.

**Effects of the intravenous injection of nitroglycerin  
(NG) on plasma catecholamine concentration  
—A study of the differential dilator effect of NG on the  
systemic resistance and capacitance vessels in dogs—**

Hiroyasu Ito, Kijun Nagata, Shinya Minatoguchi  
Teruchika Sahashi, Hisayasu Wada, Kuniyuki Takai  
Masatoshi Koshiji and Senri Hirakawa

The 2nd Department of Internal Medicine, Gifu, Japan

We studied two groups of open-chest dogs anesthetized with pentobarbital, i. e., untreated group and TSA group in which bupivacaine was injected into the subarachnoid space to produce total spinal anesthesia (TSA). In untreated group, plasma epinephrine concentration increased significantly in response to intravenous injection of nitroglycerin (NG) in proportion to the magnitude of decrease in blood pressure and in a dose-dependent manner, and plasma norepinephrine concentration tended to increase in the same manner. On the other hand, plasma norepinephrine and epinephrine concentrations did not change at all in TSA group.

The degree of the vasodilator effect of NG on systemic resistance vessels was more marked than that on systemic capacitance vessels in untreated group. By contrast, there was no significant difference in the effect of NG between systemic resistance and capacitance vessels in TSA group (previously reported). As an explanation for this dichotomy, we suggest that catecholamine (mainly epinephrine) was released by the baroreceptor reflex in response to a fall in blood pressure due to NG and the catecholamine-induced venoconstriction partially abolished the venodilator action of NG.

**Key words:** nitroglycerin, plasma catecholamine concentration, total spinal anesthesia, baroreceptor reflex