

Baroreceptor に及ぼす静脈麻酔薬の影響

輪嶋 善一郎*

要 旨

種々の静脈麻酔薬が動脈圧受容体反射に影響を及ぼす事が知られている。筆者は、ジアゼパム、ドロペリドールは、圧受容体反射に影響を及ぼさず、フルニトラゼパムは、大量投与した際に、降圧試験にて圧受容体反射が抑制される事を過去に報告した。ジアゼパム、ドロペリドールについては、異論もある。今回筆者は、ブトルファノールは降圧試験にて圧受容体反射に影響を及ぼさない事を見出した。他研究者の報告には、ミダゾラム、チオペンタール、ケタミン、麻薬（塩酸モルフィン、フェンタニール）、プロポフォールなどがあり、それについても概説した。動脈圧受容体反射を抑制する多くの薬物は、baroreceptor よりもむしろ中枢を抑制する事によりこの反射を抑制するようである。

はじめに

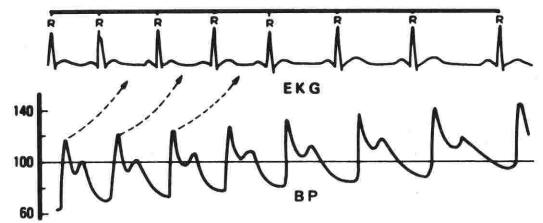
一般に、短時間に血圧が上昇すると心拍数は減少し、血圧が減少すると心拍数は増加する。これは動脈圧受容体反射（以下本稿では圧受容体反射と記す）によるものであるが、この心血管系反射の受容体 (baroreceptor) は、大動脈弓及び頸動脈洞に位置し、求心性線維はそこから、大動脈神経及び頸動脈洞神経を介して走行し、それぞれ迷走神経及び舌咽神経と合流して、延髄の心血管中枢に連結している。そして、交感及び副交感神経の遠心路を介して、心臓、末梢血管その他の効果器において、心拍数、動脈圧、血管抵抗などの変化を生じさせる¹⁾²⁾。

筆者は、本シンポジウムにおいて、“Barorecep-

tor に及ぼす静脈麻酔薬の影響” という表題を頂戴したが、今回は、特に動脈圧受容体反射に静脈麻酔薬がどのような影響を及ぼすかについて述べる。また、静脈麻酔薬についてもなるべく広義にとらえたい。

ヒトにおける圧受容体反射の感受性の測定法には、昇圧試験、降圧試験、その他、Valsalva 法、Neck Suction 法³⁾ などがあるが、筆者は一貫して、Smyth, Sleight, Pickering⁴⁾ らの提唱した昇圧試験、そして降圧試験を用いてきた。これは、比較的容易に行う事ができるのみではなく、さらに、再現性が高く、睡眠、運動、呼吸などによるわずかな変化をとらえる事ができるほど精度が高いといわれているためである⁵⁾。

その方法には若干の相違があるが、昇圧試験とは、収縮期動脈圧が 20~30 mmHg 上昇するよう静脈路より 2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のフェニレフリンを静注投与し、血圧が上がっていく間、収縮期血圧と次の R-R 間隔を 1 拍 1 拍プロットし、その直線部分について、最小二乗分析で計算された回帰直線の傾きを圧受容体反射の感受性として用いるものである (Fig. 1, 2)。一方、降圧試験は、フェニレ



REFLEX BRADYCARDIA DUE TO INCREASE IN BLOOD PRESSURE

Fig. 1 Rising systolic pressure reflexly induces cardiac slowing. Each systolic pressure is plotted against its immediately succeeding R-R interval, expressed in milliseconds, as the pressure increases.

*日本医科大学付属病院麻酔科学教室

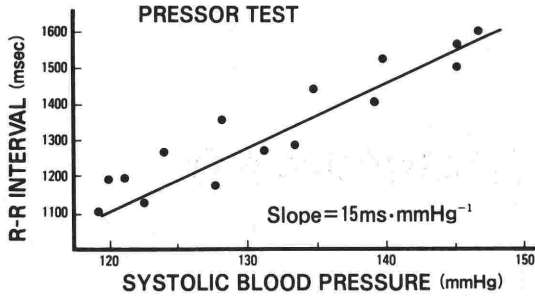


Fig. 2 Systolic blood pressure (abscissa) plotted against the succeeding R-R interval (ordinate) for one subject. The relationship between the two parameters is represented by the computed line. The slope of this line expressed in milliseconds of R-R interval change per mmHg rise in systolic pressure is a quantitation of baroreflex function.

フリンの代わりに 8-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のニトログリセリンを静注し、血圧を下げる事により、血圧下降時の動脈圧受容体反射の感受性を求める方法ある。したがって、昇圧試験、降圧試験は動脈圧受容体反射により生じる心拍数の変化を知るのに重きをおいた測定法と言える。

まず最初に筆者が行った研究について、述べる。

1. フルニトラゼパム, ジアゼパム, ドロペリドール

筆者は、麻酔導入薬としても用いられるフルニトラゼパム, ジアゼパム, ドロペリドールの3種のトランキライザーについて、それらの動脈圧受容体反射に及ぼす影響について研究した。

対象は、神経・肺・心循環系の疾患を合併しない ASA 分類 1 または 2 に属する成人予定手術患者 120 名で、平均年齢は、34.6 歳であった。

投与量はそれぞれ常用量とその 2 倍量、すなわち、フルニトラゼパム 0.02 もしくは 0.04 mg/kg , ジアゼパム 0.2 もしくは 0.4 mg/kg , ドロペリドール 0.2 もしくは 0.4 mg/kg とした。対照の圧受容体反射の感受性を昇圧試験もしくは降圧試験にて求め、その後、いずれかの薬剤をいずれかの量にて投与し、投与後 5 分にて、再度圧受容体反射の感受性を求めた。結果は、Fig. 3 のごとく、ジアゼパム, ドロペリドールはいずれの投与量にても、昇圧試験, 降圧試験いずれにても圧受容体反射に

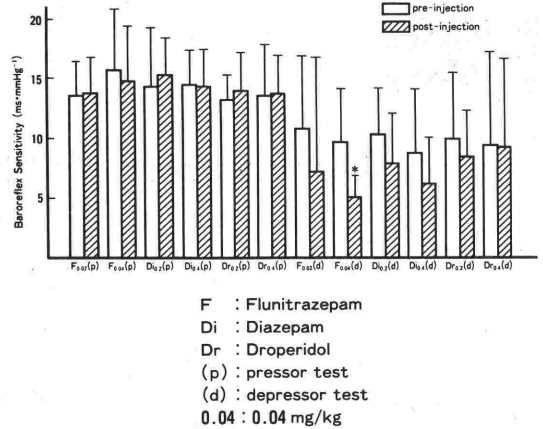


Fig. 3 Comparative changes in baroreflex sensitivity induced by tranquilizers. Only administration of flunitrazepam, 0.04 mg/kg induces a decrease of baroreflex sensitivity in depressor test (* $p < 0.05$).

は影響を及ぼさず、フルニトラゼパムもいずれの量にても昇圧試験では圧受容体反射には影響を及ぼさなかったが、降圧試験では、0.04 mg/kg という常用量の 2 倍量を投与した際、圧受容体反射の感受性の有意な低下がみられた。従って、フルニトラゼパムの大量投与、あるいは繰り返しの投与により圧受容体反射の抑制が生じる可能性があるため、注意が必要と考える⁶⁾。

ところが、Marty らは、成人にジアゼパムを 0.4 mg/kg を投与した際に、昇圧試験により、一過性に圧受容体反射の抑制がみられた、と報告し⁷⁾、また、Balagny らは、成人にドロペリドールを 0.2 mg/kg を投与した際に、昇圧試験により、比較的持続的な圧受容体反射の抑制がみられた、と報告している⁸⁾。これらの結果は我々の結果と異なる。この結果の相違の原因は研究対象および方法の相違などによるものと考えられるが、詳細は不明である。

成人におけるフルニトラゼパムによる圧受容体反射弓の抑制部位は今回の研究では不明である。Hockman らは、ネコを用い、頸動脈洞神経を電気的に刺激する事により発生する迷走神経反射による徐脈に対するジアゼパムの与える影響を調べた。そして、ジアゼパムを経静脈的に投与すると迷走神経反射による徐脈は抑制されたが、除脳したネコにおいてはジアゼパムの抑制的な影響は観察されず、ジアゼパムによって引き起こされた迷

走神経反射の抑制は中枢起源のものであると結論した⁹⁾。フルニトラゼパムはジアゼパムと同様ベンゾジアゼピン系のマイナー・トランキライザーに属するため、ジアゼパムと同一部位であるところの中枢を抑制するために圧受容体反射を抑制する事が推測される。

2. ブトルファノール

また、筆者は、拮抗性の鎮痛薬であるブトルファノールの圧受容体反射に及ぼす影響を、降圧試験を用いて調べた。対象は先ほどのトランキライザーと同様であり、対象数は8名、平均年齢は26.8歳であった。ブトルファノールの投与量は0.04 mg/kg とし、投与後5分並びに15分における圧受容体反射の感受性と対照のそれとを比較した。結果は、Fig. 4のごとく、ブトルファノール投与後5分及び15分いずれにても、圧受容体反射の感受性は対照とは有意差がない事が判った。

藤田らも、ブトルファノールの圧受容体反射に

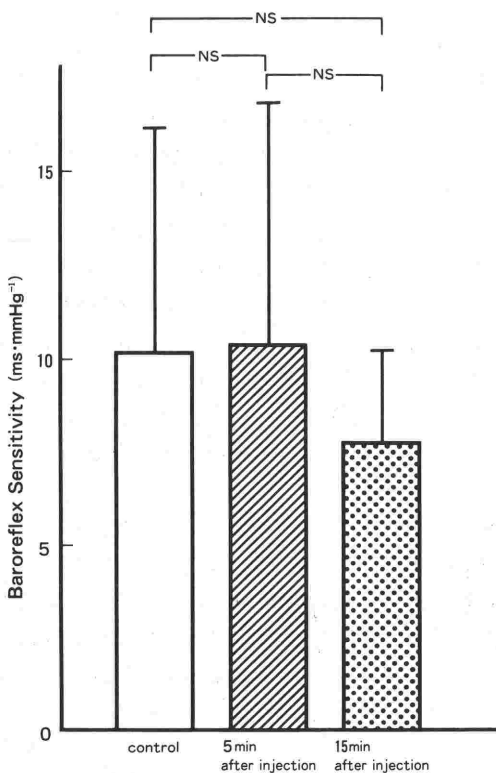


Fig. 4 Butorphanol, 0.04 mg/kg did not alter baroreflex sensitivity in depressor test.

及ぼす影響を昇圧試験により研究しており、その結果は、量依存性に圧受容体反射を亢進する、というものであった¹⁰⁾。が、この研究は、硫酸アトロピン、ヒドロキシジン、チアミラール、笑気、ジアゼパム、パンクロニウムなどを同時に用いている。今後、我々は、ブトルファノール単独投与の際の圧受容体反射に及ぼす影響を今回の降圧試験のみならず、昇圧試験をも用いて調べようと考えている。なお、藤田らの研究における圧受容体反射の亢進の機序については、明らかにされていない。

ブトルファノール以外の拮抗性鎮痛薬の圧受容体反射に及ぼす影響についての研究はヒトのみならず動物を対象としたものでも見あたらず、それらは今後の課題である。

さて、以下はその他の研究者による、各種静脈麻酔薬の圧受容体反射に及ぼす影響についての知見を述べる。

3. ミダゾラム

近年、我国でも使用が可能になったミダゾラムだが、Marty らは、ミダゾラムを 0.3 mg/kg 投与した 5, 10, 15分後に昇圧試験にて、圧受容体反射の抑制を認めた⁷⁾。

4. チオペンタール

チオペンタールは、最もよく使用される静脈麻酔薬の一つであるが、Bristow らはヒトを対象とした研究にて、400-600 mg のチオペンタールを投与後2分に、昇圧試験にて、圧受容体反射は抑制されたと報告している¹¹⁾。

Ebert らも、最近、チオペンタール 4 mg/kg にて麻酔導入、続いて 0.25 mg/kg/min で持続投与を開始した5分後に、昇圧および降圧試験にて、圧受容体反射の抑制を認めている¹²⁾。

また Skovsted らはネコにて¹³⁾、また、Priano らはイヌにて¹⁴⁾、チオペンタールは圧受容体反射を抑制する、としている。

Skovsted らは、ネコにおいて、バルビツレットの交感神経活動に対する抑制的な作用の主な作用部位は、おそらく延髄の血管作動中枢である、との実験結果を得ている¹³⁾。

5. ケタミン

ケタミンについては、残念ながら、ヒトについての詳しい研究は未だなされていないようである。

動物実験に関しては、種による違いがあるようである。すなわち、Priano ら¹⁴⁾、また、Dowdy ら¹⁵⁾ は、イヌでは、ケタミンにより圧受容体反射は抑制されるとし、Blake らは、ウサギでも、ケタミンで圧受容体反射は抑制されるとしている¹⁶⁾。一方、外らが、ラットを対象として研究しており、結果としてケタミンはラットにおいて圧受容体反射を介する反射性の血管拡張、反射性の血管収縮を抑制せず、圧受容体反射は正常に保たれた、としている¹⁷⁾。

Blake らは、ウサギでは、ケタミンで圧受容体反射が抑制される、と報告した上に、除脳をした場合とそうでない場合の圧受容体反射の感受性について検討し、両者間の抑制制度に差異がなかったために、圧受容体反射の抑制は、橋あるいは橋以下のレベルで生じるとしている¹⁸⁾。

6. 麻薬 (塩酸モルフィン、フェンタニール)

塩酸モルフィンやフェンタニール等の麻薬についても、いくつかの報告がある。

Kotrly らは、モルフィン0.5もしくは0.75 mg/kg を投与し、さらにジアゼパム 0.25 mg/kg、70%笑気及び酸素投与を加えたときの圧受容体反射に及ぼす影響についてヒトにて研究しており、モルフィンなどの投与後20分において、昇圧試験および降圧試験いずれにても圧受容体反射は抑制された、としている。彼らは、投与した薬剤のうちでモルフィンが最も圧受容体反射を抑制した原因と考え、また、その機序として、洞房結節もしくは中枢神経系に変化が生じたためではなかろうか、としている¹⁹⁾。

また、彼らのグループは、フェンタニール7.5あるいは10あるいは12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及びジアゼパム 0.25 mg/kg、70%笑気、酸素投与を加えたときの圧受容体反射に及ぼす影響についてもヒトにて研究している。フェンタニールなど投与後20分に昇圧試験さらに降圧試験を行っている。結果は、降圧試験では、フェンタニールがいずれの投与量であっても、圧受容体反射は抑制されたが、昇圧試験では、フェンタニールの投与量が7.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の

時は抑制されたが、10及び12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の時は興味深い事に有意な差は認められなかった。彼らは、その機序として、遠心性の迷走神経の活動が増強するためであろうとしている²⁰⁾。

新生児においては、フェンタニール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与により、昇圧試験、降圧試験いずれにても、圧受容体反射が抑制された、と報告されている²¹⁾。

また、Kimura らは、大量フェンタニール麻酔時には、圧受容体反射はやや抑制されたものの完全には抑制されなかった、という症例を報告をしている²²⁾。

最近、Wang らは、ウサギの弧束核 (これは、動脈圧受容体から発する求心性線維の終点とされている) に、モルフィンを微量投与したところ、大動脈神経を電氣的に刺激する事により生じる圧受容体反射の抑制が認められ、最終結論として、弧束核にある GABAergic receptor の活性化のために反射の抑制が生じた、としている²³⁾。

7. プロポフォール

最近登場した、プロポフォールに関しては、Cullen らが、ヒトについて研究している。プロポフォール 2 mg/kg にて麻酔を導入し、66%の笑気及び酸素にて、自発呼吸下に麻酔を維持した。直ちに、プロポフォールを54あるいは108 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて投与し、麻酔導入30分後に、昇圧試験、降圧試験を行った。その結果、昇圧試験では、いずれの投与量にても、圧受容体反射は保持されたが、一方、降圧試験では、54 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量では、圧受容体反射は保持されたものの、その倍量の投与量では、対照値の2倍になるといふ、圧受容体反射の感受性の有意な増加が見られた²⁴⁾。

Samain らも、ヒトにて、2.5 mg/kg のプロポフォールにて導入し、さらにプロポフォールを100もしくは200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて持続投与した際の圧受容体反射の感受性を昇圧及び降圧試験にて測定しており、いずれの試験、量、時間にも圧受容体反射は保持されたとしている²⁵⁾。

しかし、ウサギでは、プロポフォールにて量依存性に圧受容体反射は抑制され²⁶⁾、また、ラットでは、昇圧及び降圧試験により、圧受容体反射は抑制されたという報告²⁷⁾ もあり、種による違い

があるようである。また、いずれの研究にても圧受容体反射の抑制の機序についても、あまり明らかにはされてはいない。

ま と め

以上、各種静脈麻酔薬の圧受容体反射に及ぼす影響について述べてきたが、麻酔中の循環系の管理の際、圧受容体反射を抑制するのが良いか、あるいは保持するのが良いか、という点は非常に難しい問題である事がある。降圧反応が保持されている際有利な状態は、急性出血などによる循環血液量不足状態、また、大血管のデクランプなどによる血圧の異常低下などを来す状態などであろう。このような場合は、圧受容体反射を強く抑制する薬剤の使用は注意が必要である。一方、降圧反応が抑制されていれば、心筋虚血状態などの際に、血圧が下がった場合、反射的に頻脈が生じ難く、心筋酸素需要が増加せず、こういう状態では有利であろう。また、昇圧反応が抑制されている場合、大血管のクランプによる血圧上昇時は、心臓に負担がかかり不利と思われる。静脈麻酔薬の性質上、一旦投与すると、拮抗薬がなければその薬剤の効果が持続してしまう可能性がある。そのため、静脈麻酔薬の投与については、慎重になる必要がある。完全静脈麻酔についての研究、臨床応用も進みつつある現在、以上のような場合に遭遇する可能性のある場合はもちろん、各種静脈麻酔薬の性質をふまえた上で使用する事が望ましいと思われる。

稿を終えるにあたり、本シンポジウムにおける発表の機会をお与え下さり、また、本稿をご校閲下さりました第12回日本循環制御医学会小川龍会長、ならびに本表題をお与え下さり、本シンポジウムの司会もお勤め下されました横浜市立大学麻酔科奥村福一郎教授、ならびに本稿をご校閲下さりました日本医科大学麻酔科助教授井上哲夫先生に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) 村松 準・監訳：循環の生理。医学書院，東京，179～183頁，1989年。
- 2) 土肥修司：麻酔と呼吸・循環反射。臨床麻酔 14：1533-1544，1990。
- 3) Goldstein, D. S., Horwitz, D., Keiser, H. R.: Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* 66:432-439, 1982.
- 4) Smyth, H. S., Sleight, P., Pickering, G. W.: Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man: A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ. Res.* 24:109-121, 1969.
- 5) 土田英昭，宮本政春，表 哲夫ほか：終末呼気陽圧の圧受容体反射に及ぼす影響。臨床麻酔 10：1183-1187，1986。
- 6) Wajima, Z.: Large dose of flunitrazepam attenuates baroreflex control of heart rate in man. *J Anesth.* 5:10-16, 1991.
- 7) Marty, J., Gauzit, R., Lefevre, P., et al.: Effect of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. *Anesth. Analg.* 65:113-119, 1986.
- 8) Balagny, P., Gauzit, R., Marty, J., et al.: Effects of droperidol on sympathetic activity and baroreflex control of heart rate in humans. *Anesthesiology* 67:473-476, 1987.
- 9) Hockman, C. H., Livingston, K. E.: Inhibition of reflex vagal bradycardia by diazepam. *Neuropharmacology* 10:307-314, 1971.
- 10) 藤田 智，松宮直樹，真弓亨久：拮抗性鎮痛薬ブトルファノールの baroreflex に及ぼす影響。麻酔 33：S369, 1984。
- 11) Bristow, J. D., Prys-Roberts, C., Fisher, A., et al.: Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 31:422-428, 1969.
- 12) Ebert, T. J., Kanitz, D. D., Kampine, J. P.: Inhibition of sympathetic neural outflow during thiopental anesthesia in humans. *Anesth. Analg.* 71:319-326, 1990.
- 13) Skovsted, P., Price, M. L., Price, H. L.: The effects of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes. *Anesthesiology* 33:10-18, 1970.
- 14) Priano, L. L., Bernards, C., Marrone, B.: Effects of anesthetic induction agents on cardiovascular neuroregulation in dogs. *Anesth. Analg.* 68:344-349, 1989.
- 15) Dowdy, E. G., Kaya, K.: Studies of the mechanism of cardiovascular responses to CI-581. *Anesthesiology* 29:931-943, 1968.
- 16) Blake, D. W., Korner, P. I.: Role of baroreceptor reflexes in the hemodynamic and heart rate response to althesin, ketamine and thiopentone anesthesia. *J. Auton. Nerv. Syst.* 3:55-70, 1981.
- 17) 外須美夫，吉武潤一，竹下 彰：ケタミンの圧受容体反射に及ぼす影響。麻酔 31：S85, 1982。
- 18) Blake, D. W., Korner, P. I.: Effects of ketamine and althesin anesthesia on baroreceptor-heart rate reflex and hemodynamics of intact and pontine rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 5:145-154, 1982.
- 19) Kortly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E. J., et al.: Baroreceptor reflex control of heart rate during morphine sulfate, diazepam, N₂O/O₂ anesthesia in

- humans. *Anesthesiology* 61:558-563, 1984.
- 20) Kortly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E. J., et al.: Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. *Br. J. Anaesth.* 58:406-414, 1986.
 - 21) Murat, I., Levron, J., Berg, A. et al.: Effects of fentanyl on baroreceptor reflex control of heart rate in newborn infants. *Anesthesiology* 68: 717-722, 1988.
 - 22) Kimura, T., Tandatnick, C. A., Kumar, V., et al.: Baroreflex depression during high-dose fentanyl anesthesia in a patient with atrial fibrillation:—A case report—. *麻酔と蘇生* 23: 201-206, 1987.
 - 23) Wang, Q., Li, P.: Inhibition of baroreflex following microinjection of GABA or morphine into the nucleus tractus solitarii in rabbits. *J. Auton. Nerv. Syst.* 25:165-172, 1988.
 - 24) Cullen, P. M., Turtle, M., Prys-Roberts, C., et al.: Effect of propofol anesthesia on baroreflex activity in humans. *Anesth. Analg.* 66:1115-1120, 1987.
 - 25) Samain, E., Marty, J., Gauzit, R., et al.: Effects of propofol on baroreflex control of heart rate and on plasma noradrenaline levels. *European Journal of Anaesthesiology* 6:321-326, 1989.
 - 26) Blake, D. W., Jover, B., McGrath, B. P.: Haemodynamic and heart rate reflex responses to propofol in the rabbit. *Br. J. Anaesth.* 61: 194-199, 1988.
 - 27) Rocchiccioli, C., Saad, M. A. A., Elghozi, J.: Attenuation of the baroreceptor reflex by propofol anesthesia in the rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 14:631-635, 1989.

The Influence of Various Intravenous Anesthetic Agents upon Arterial Baroreceptor

Zen'ichiro Wajima

Departemnt of Anesthesiology, Nippon Medical School,
1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

It has been shown that various intravenous anesthetic agents affect arterial baroreflex. We reported that diazepam and droperidol did not change arterial baroreflex sensitivity, whereas a high dose of flunitrazepam depressed it, confirmed by a depressor test. As to diazepam and droperidol, there have been converse results. We found that butorphanol did not affect arterial baroreflex when using the depressor test this time, moreover we have outlined of the influence

of various intravenous anesthetic agents such as midazolam, thiopental, ketamine, narcotics (morphine and fentanyl) and propofol on arterial baroreflex. The above-mentioned agents were reported on previously by other investigators. Most of these agents which suppress arterial baroreflex appear to depress this reflex because they inhibit central nervous system rather than the arterial baroreceptor.

Key words: arterial baroreceptor, arterial baroreflex, intravenous anesthetic agent