

原 著

PGF₂α 誘発中枢起源不整脈発生時および
リドカイン注入時の局所脳血流の変化

斎藤 敬三* 新津 建樹* 堀内 忠樹*
奥田 平治* 浅井 隆* 内田 盛夫*

要 旨

1989年に著者らはくも膜下出血患者と同様の心電図変化を起こす家兎の実験モデルを発表した。すなわち家兎の脳底槽内に 0.1% PGF₂α を 0.5 ml 注入すると心電図変化を誘発し、1.0% リドカイン 0.5 ml を同所に注入すると不整脈が消失する。この機序を解明するために本実験では家兎18羽について交叉熱電対電極を脳底部に刺入し PGF₂α (13羽) およびリドカイン注入時 (5羽) の局所脳血流を連続記録した。PGF₂α 注入によりまず除脈、ついで不整脈等の心電図変化を生じ、血圧が上昇し局所脳血流が増加した。リドカイン注入で不整脈は直ちに消失したが局所脳血流は一定の傾向を示さなかった。くも膜下出血の心電図変化の機序として視床下部付近の貧血があげられているが、本実験の結果から他の機序が考えられ、またリドカインの効果は脳組織への直接作用が考えられた。

はじめに

急性くも膜下出血時にみられる心電図 (ECG) 変化の機序を解明するために我々は家兎の脳底槽にプロスタグランジン F₂α (以下 PGF₂α) を注入することによって、くも膜下出血時の心電図変化によく似た状態を誘発するモデルを作製し、またこのような心電図変化が、同じ部位にリドカインを注入するとただちに消失することもわかった¹⁾²⁾³⁾。さらに PGF₂α 注入時に交感神経発射が著しく高まることも確認した⁴⁾。これらの機序を

解明する手段の1つとして PGF₂α およびリドカインの脳底槽内注入時の局所の脳血流の変化を交叉熱電対法により連続的に測定したので報告する。

対象・研究方法

動物は 2.0~2.5 kg の家兎18羽を用いた。耳静脈に27ゲージテフロンカテーテルを留置し、生理食塩水を少量ずつ点滴静注した。麻酔はエーテル麻酔を施行した。家兎を仰臥位に固定し、気管切開を行い、気管内挿管の後、アコマ AR100 型人工呼吸器に接続し、臭化パンクロニウムの静注により不動化した。大腿動脈に27ゲージテフロンカテーテルを挿入し、動脈圧の変化の記録、血液ガス分析、血清電解質測定用とした。動脈圧測定は Statham Transducer を使用した。心電図は標準四肢誘導を記録し、脈拍数は心電図より算出した。血液ガス分析は Radiometer 社製 ABL-3 で、血清 Na, K 濃度は IL 社製501型で測定した。家兎を腹臥位にして、頭蓋骨の矢状縫合の 2 mm 側方2ヶ所に穿頭術を行い、交叉熱電対電極 (Unique Medical 社製, WNP 型, ダブルニードルタイプ) を、先端が脳底部の脳組織内に位置するように刺入し固定し、心電図、動脈圧とともに連続記録した。脳底槽への注入薬としては、プロスタグランジン F₂α (プロスタルモン F®, 小野薬品) を選び、注入による不整脈などの ECG 変化を観察した。脳底槽への到達方法はすでに発表した¹⁾ 簡単に説明する。気管切開の後、頸部の皮膚切開を吻側に延長し喉頭全摘を行うと、咽頭後壁から上咽頭が露出する。咽頭後壁の粘膜を正中で吻側に剥離してゆくと左右の m. rectus capitis ventralis に達する。この筋肉の正中部に

*関西医科大学麻酔学教室

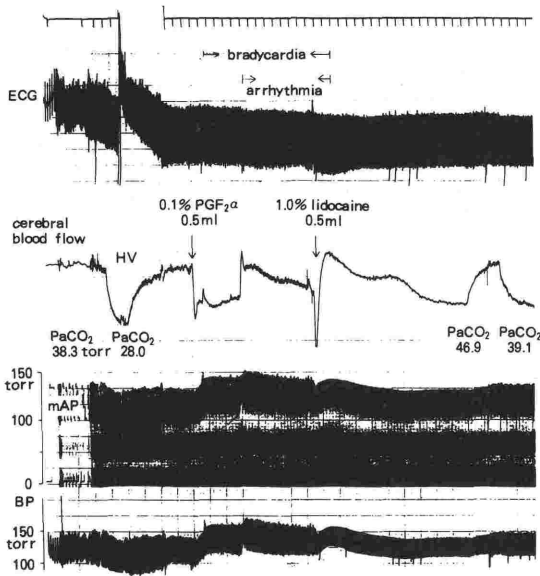


図1 脳底槽へのPGF₂α及びLidocaine注入による脳血流と血圧の変化 HV: 過換気

正中椎骨静脈が見える。この血管の中枢部を圧迫して、27ゲージ針にてビオボンド®(吉富製薬)を注入すると、以後の操作による出血を減少させることができる。血管を一側に排除し骨膜を剥離して行くと底蝶形骨に達し尾側に底後頭骨との縫合部が見える。縫合部より約6mm 吻側に頭蓋

咽頭管の開口部が見える。この管口から斜め前方へ穿刺すると、硬膜を破り脳脊髄液を吸引できる。この部分が視交叉槽である。また底蝶形骨と底後頭骨の縫合部より約90度の角度で穿刺すると、同様に脚間槽に達することができる。家兎における喉頭全摘は出血が少なく容易に行なうことができる。交叉熱電対法による局所脳血流の測定は仰臥位で頭蓋咽頭管口より脳底槽に針を刺入した状態で適正換気条件下の脳血流を基点とした。ついで換気回数を増加させ過換気とし、血流が明らかに減少するのを確認した後再び適正換気に戻し、血流が安定するのを確認した後薬液を注入した(図1)。表2の統計は Student t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

0.1% PGF₂α 0.5 ml を脳底槽内に注入した時の脈拍数、脳血流、心電図の変化と、注入から心電図変化の発現までの時間を表1に示した。PGF₂α注入後に交叉熱電対法により測定した脳血流の変化は、13例中増加したのが8例(61.5%)、減少が2例(15.4%)、変化がなかったのが3例(23.1%)と増加傾向がみられた。13例中10例で注入8秒から70秒後(24.8±18.0秒)に心拍数が有意に減少し始めた。また、11例で注入後数十秒

表1 PGF₂α注入時の心電図変化と脳血流

	注入前 脈拍数 (bpm)	注入後の 血流変化	注入後の 脈拍数 (bpm)	徐脈出現 までの時間 (秒)	その後の 心電図変化	心電図変化 までの時間 (秒)	心電図変化時 の血流変化	徐脈→不整脈間 の血流の方向
1	276	↑	228	30	APC	90	↑	→
2	283	↑	150	30	VPC	205	↑	↓
3	250	↑	210	20	VPC, ST ↑	25	↑	↓
4	250	↑	107	10	VPC	240	↓	→
5	250	↔	300	—	ST ↑	150	↔	→
6	300	↑	300	20	APC, VPC	25	↔	→
7	250	↔	300	—	ST ↑	180	↑	→
8	214	↓	176	20	—	200	↔	→
9	150	↑	103	30	VPC	240	↓	↑
10	270	↓	240	8	APC, VPC	10	↓	→
11	214	↑	100	70	APC, VPC	300	↑	↑
12	125	↔	167	—	—	—	—	—
13	280	↑	167	10	—	—	—	—
	239.4 ±51.9*	↑8 ↔3 ↓2	196 ±73.9*	24.8 ±18.0		151.4 ±100.0	↑5 ↔3 ↓3	↑2 →7 ↓2

mean±SD, * $p < 0.05$, APC:心房性期外収縮, VPC:心室性期外収縮

から数分後に (151.4±100.0秒) 心房性あるいは心室性などの期外収縮や ST, T 波の変化が生じた。不整脈出現時の血流の変化は、増加したのが 5 例 (45.5%), 減少が 3 例 (27.3%), 不変が 3 例 (27.3%) と一定の傾向を示さなかった。また、徐脈出現からその後に心電図変化が出現したのが 10 例中 9 例あり血流の変化は、9 例中増加したのが 2 例 (22.2%), 減少が 2 例 (22.2%), 不変が 5 例 (55.6%) であり同じく一定の傾向を示さなかった。

血圧の変化を表 2 に示した。脳底槽へ PGF₂α 注入後、収縮期、拡張期血圧はともに上昇し始め徐脈出現まで徐々に上昇した。その後引き続き上昇を続け不整脈が出現した。以上を総合すると、脳底槽内に PGF₂α を注入した場合、脳底部の局

所脳血流は増加傾向を示し、多くの例で徐脈ついで不整脈が出現する。血圧は徐々に上昇する。注入直後の血流増加の後、不整脈が出現した時の血流の変化には一定の傾向がなかった。

不整脈などの心電図異常の出現後 1.0% リドカイン 0.5 ml を脳底槽内に注入し、血圧、脳血流、心電図変化を観察し表 3 に示した。収縮期血圧は上昇が 5 例 (38.5%), 下降が 6 例 (46.2%), 不変が 2 例 (15.4%) と一定の傾向は見られなかった。しかしながら、平均値では収縮期血圧は下降したが、拡張期血圧はやや上昇傾向であった。脳血流は増加が 7 例 (53.8%), 減少が 3 例 (23.1%), 不変が 3 例 (23.1%) と増加の傾向があった。血流の変化に関係なく不整脈は 6~120 秒後 (30.1±33.2秒) に改善した。心電図変化の改善

表 2 PGF₂α 注入時の心電図変化と血圧 (mmHg)

	注 入 前	注 入 後	徐脈出現時	不整脈出現時
収縮期血圧	130.0±23.1	148.8±39.1	158.5±26.4*	174.5±17.6*
拡張期血圧	78.4±16.1	97.6±28.9	106.0±22.5*	119.5±23.1*

* p < 0.05, (mean±SD)

表 3 PGF₂α 注入による心電図変化に対するリドカインの効果 (n=13)

	リドカイン注入前			リドカイン注入後					
	血圧 (mmHg) 収縮期/拡張期	不整脈	ST, T	血圧 (mmHg) 収縮期/拡張期	血流	効果		効果発現 時間 (秒)	
						徐脈	不整脈	ST, T	
1	170/130	APC		160/120	↓	改善	消失		20
2	210/130	VPC		210/130	↑	"	"		30
3	160/120	VPC	ST ↓	160/120	↑	"	"	残る	5
4	180/100	VPC		170/130	↓	"	"		20
5	180/150		ST ↑	170/150	↓			改善	6
6	190/140	APC, VPC		210/180	↔	改善	消失		20
7	150/130		ST ↑	110/ 85	↔			改善	120
8	125/ 85			145/110	↑	改善			50
9	130/100	VPC		120/ 90	↔	"	消失		15
10	155/140	APC, VPC		155/140	↑	"	"		5
11	180/130	APC, VPC		200/150	↑	"	"		10
12	135/ 95			140/100	↑	"			60
13	145/ 95			140/ 95	↑	"			—
	収縮期 162.3±25.4 拡張期 118.8±21.1 (mean±SD)			収縮期 160.8±31.5 拡張期 123.1±27.6 (mean±SD)	↑7 ↓3 ↔3				30.1±33.2 (mean±SD)

と脳血流の関係には一定の傾向は見られなかった。

1.0%リドカイン 0.5 ml を脳底槽内に単独投与した時の脳血流の変化と心電図, 血圧の変化を観察した。脳血流は, 5例中増加が3例(60%), 減少が1例(20%), 不変が1例(20%)と増加傾向を示した。血圧は投与前の収縮期血圧 135.86±8.6 mmHg, 拡張期血圧 90.0±6.1 mmHg に対し投与後は収縮期血圧 123.0±19.5 mmHg, 拡張期血圧 81.0±20.4 mmHg と有意な変化はなかった。また, 徐脈, 不整脈などの心電図変化は見られなかった。

考 察

PGF₂α を我々の方法で視交叉槽に 0.5 ml 注入すると吻側は前交通動脈付近, 尾側は脚間槽付近にまで拡散する¹⁾。脳底槽に 0.1% PGF₂α を 0.5 ml 注入すると脳血流は増加し(表1), 血圧も有意に上昇した。脳血流が不変または減少するものが少数あったのは局所の血管, ことに小血管の異常⁵⁾, 薬液を注入する注射器の先端の角度, 注入速度などが関係したと思われる。PGF₂α を注入すると多くの例でまず徐脈が生じた。このとき血圧は注入前値に比して有意に上昇した。脳室内に PGF₂α を注入すると血圧が上昇するという報告は多い⁶⁾⁷⁾。徐脈発生後引き続き血圧が上昇したのは上記の報告⁶⁾⁷⁾⁸⁾と同様である。徐脈の後の不整脈など著明な心電図異常も報告されている¹⁾²⁾³⁾。すなわち, 上室性不整脈, 心室性不整脈, 時には ST 上昇, 下降, 心室性頻脈, 心室細動から時には心停止となる。この時の脳血流について考察すると, PGF₂α が注入された部分は後交通動脈(前視床動脈も含む), 後大脳動脈, 前脈絡叢動脈の分枝で灌流されている¹⁰⁾。PGF₂α は脳血管を収縮させる作用があるので¹¹⁾、脳室内投与によって交感神経中枢付近の貧血を起し, これが中枢を刺激し massive sympathetic discharge を起こすという説を支持する人が多い¹⁰⁾¹¹⁾。我々の共同研究者の横山らは血中カテコールアミンの著しい上昇を見ている⁴⁾。これらの結果は脳血流が増加するという今回の結果とは矛盾するように思われるが, PGF₂α 注入部付近の大血管の収縮で電極付近の血流が増加することも考えられる。また, 電極刺入による脳損傷との関連で steal 現象が起り, 電極付近の血流は増

加しても自律神経中枢付近に貧血が起こったとも考えられる。

一方 Rao ら⁷⁾は PGF₂α を脳室内に注入した場合の血圧上昇や頻脈は椎骨動脈内へのアセチルコリン, ブラディキニン投与の結果などから, 自律神経中枢貧血説とは異なり, 心血管系への直接刺激の可能性があるとしている。さらに動物の種類や投与濃度によっても成績が異なるなど複雑な機序も考えられる。

我々の実験では PGF₂α 注入によりまず徐脈が生じた。我々が脳底槽へ注入した量は Ono⁸⁾ がラットの脳室内に投与した量とほぼ同じであるが, Gillis ら¹³⁾が猫の脳室内に投与した量に比して大量であり, 何らかの機序で迷走神経を刺激した可能性がある。その後出現した不整脈に対して, PGF₂α 注入部位と同じところに1.0%リドカインを直接注入すると, 徐脈は直ちに正常洞調律に戻り, 不整脈も速やかに消失した³⁾。このとき脳血流は半数が増加したが残りは不変か低下した。すなわち, 脳血流の変化には一定の傾向はなく, リドカインの血管拡張作用と心電図変化の改善と脳血流との関係は明らかにできなかった。したがって PGF₂α によって興奮していた神経細胞にリドカインが直接作用して安定化の働きをしたとも考えられる¹²⁾。以上より, 家兎の頭蓋咽頭管口を利用して視交叉槽を中心に 0.1% PGF₂α を 0.5 ml 注入すると脳底部の脳血流は増加し, くも膜下出血患者によく似た心電図変化をもたらす。その機序は自律神経中枢への血流減少による刺激のみでなく, 神経細胞への直接作用も考えられ, さらに研究を要する。

文 献

- 1) 斎藤敬三, 新津建樹, 内田盛夫, ほか: 薬液注入を目的とした家兎脳底槽への新到達法: 中枢性不整脈の実験方法. 循環制御 6: 129~134頁, 1985年.
- 2) 新津建樹: 家兎脳底槽への薬剤注入による心電図の変化. 関西医科大学雑誌 37: 195~213頁, 1985年.
- 3) Uchida, M., Saito, K., Niitsu, T., et al.: Introduction of drugs into the basal cistern of the rabbit: A model of the electrocardiographical changes seen with subarachnoid hemorrhage. Stroke. 20: 112~118, 1989.
- 4) 横山弥栄, 松本早苗, 内田盛夫, ほか: 家兎脳底槽への PGF₂α 注入によるカテコールアミン値の変動. 麻酔 39: S 605頁, 1990年.
- 5) Würzburg, J. L.: Microanatomy of and around the brain stem and the third ventricle, Samii, M.:

- Surgery in and around the brain stem and the third ventricle. Springer-Verlag, Berlin, 9~45, 1986.
- 6) Lavery, H. A., Lowe, R. D., Scroop, G. C.: Central autonomic effects of prostaglandin F₂α on the cardiovascular system of the dog. *Br. J. Pharmacol.* 41:454~461, 1971.
 - 7) Rao, T. S., Seth, S. D., Nayar, U., et al.: The involvement of the sympathetic nervous system in the centrogenic pressor and tachycardiac effects of prostaglandins E₂ and F₂α in anaesthetised cats. *Brain Research.* 435:7~14, 1987.
 - 8) Ono, N., Hukukawa, T.: Central effect of prostaglandin PGF₂α on the cardio vascular system in the rat. *Pharmacology.* 27:23~28, 1983.
 - 9) 山村武夫, 河内隆男, 村上恵一: 脳の血管系について. *医学のあゆみ* 57: 320~331頁, 1966年.
 - 10) Peterson, E. W., Leblance, R., Lebel, F.; Cyclic adenosine monophosphate antagonism of prostaglandin induced Vasospasm. *Surg. Neurol.* 4: 490~496, 1975.
 - 11) 元持正男: くも膜下出血猫の不整脈. *日本外科宝函* 54: 172~188頁, 1985年.
 - 12) Gianotta, S. L., Kindt, G. W., Haar, F. L., Topical lidocaine in treatment of cerebral vasospasm. *Surg. Neurol.* 4:13~16, 1975.

Effects of Intra-basal-cisternal Injection of PGF₂α and Lidocaine on Regional Cerebral Blood Flow in Rabbits: The Mechanism of Centrally Induced Arrhythmia

Keizo Saito, Tateki Niitsu, Tadaki Horiuchi
Heiji Okuda, Takashi Asai and Morio Uchida

Department of Anesthesiology, Kansai Medical University,
Moriguchi, 570 Osaka, Japan

In 1989 we developed a new model of electrocardiographic (ECG) changes seen in patient with acute subarachnoid hemorrhage in rabbits. In this model, injection of 0.5 ml of 0.1% PGF₂α into the basal cistern produced ECG changes, which were normalized with intracisternal administration of 0.5 ml of 1.0% lidocaine. In this study, to elucidate the cause of these ECG changes, regional cerebral blood flow (rCBF) near the basal cistern was measured continuously using crossed thermocouple type texture blood flow measuring system in 18 rabbits. Intracisternal injection of PGF₂α produced

bradycardia followed by ECG changes. blood pressure rose, and the rCBF increased. Intracisternal injection of lidocaine immediately abolished the ECG changes, however it did not show any tendency for the rCBF. Recently, some authors stress that ischemia of the hypothalamus may produce arrhythmias. From this study we concluded that the ischemic changes of the area near the basal cistern is not the only cause of the ECG changes. The ECG changes were considered to be normalized by lidocaine with effect on the brain cells.

Key words: Subarachnoid hemorrhage; ECG; Basal cistern;
PGF₂α; Lidocaine