

# 自律神経研究における麻酔薬選択の重要性

和泉博之\*

## はじめに

自律神経の節前線維の細胞体は、交感神経では脊髄の胸髄と腰髄に存在し、副交感神経では中脳、延髄、仙髄に存在し、共に効果器である臓器に達するまでにそれぞれの神経節で一度ニューロンを交代する（副腎髄質は例外で、そのものが交感神経節後繊維の巨大化した臓器）<sup>1)</sup>。臓器に対する自律神経系の役割は、各神経の節前線維や節後線維を末梢性に電気刺激することによって単純に調べることができるように考えられる。しかしながら、これら自律神経は脊髄神経や脳神経と混在しているために自律神経のみを選択的に電気刺激することは不可能である。又この方法の場合、反射的に自律神経系に影響を与える感覚情報や、中枢レベルの反応についての研究は全くできない。そこで古くから末梢体性神経等を求心性に刺激して自律神経を興奮させる方法、即ち体性-自律神経反射を用いた方法で自律神経の研究が行なわれてきている。体性-交感神経反応としては坐骨神経等の感覚神経を求心性に刺激し、血圧変化、瞬膜収縮、副腎髄質からカテコラミンの遊離、又体性-副交感神経反応としては舌への味覚刺激、迷走神経の求心性刺激によって起こる副交感神経反応の唾液分泌、瞳孔縮瞳、胃腸運動、排尿、排便の反射反応が古くから研究されてきている。これらの電気生理学的研究も精力的に行われており、多くの総説がすでに報告されている<sup>2-4)</sup>。電気生理学的研究により体性-自律神経反射に関する機序はかなり解明されてきているが、電気生理学的方法では解決できない面も多々ある。たとえば体幹皮膚を支配している交感神経は血管収縮線維、発

汗神経、立毛神経等があり、どの神経が興奮しているのかわからないという欠点を有している。

各種体性-自律神経反射（体性-交感、体性-副交感神経反射）の効果器での反応（血圧変化、瞬膜収縮、カテコラミン遊離、膵臓ペプチド遊離、血管拡張反応等）は用いた麻酔薬により大きく影響を受けることがこれまでに報告されている。動物実験をする際の麻酔薬の望ましい性質としては、(i) 侵害刺激により動作がないこと、(ii) 意識消失すること、(iii) 循環器系に対して影響しない（特に侵害刺激に対して心拍数や血圧の変動が少ない）こと等が挙げられる。しかしながら今日、頻繁に使われている吸入麻酔薬にしても (i) 非特異的作用、(ii) 化学構造上も一定のパターンがない、(iii) その作用部位が特定できない等の欠点を有している。現在、吸入、静脈麻酔薬の区別なく、基礎麻酔としてどの麻酔薬をどの系の自律神経反射の研究に用いるかは一定の原則が見いだされていない。即ち各自律神経反射実験にはどの麻酔薬が最もふさわしいかは、実際に実験で検討してみる以外に方法がないのが実状である。そこでこれまで先人が報告した自律神経反射でどのような麻酔薬が用いられてきたのかを参照しながら、本総説は 1) これまで体性-自律神経反射に用いられている麻酔薬はどのような麻酔薬なのか、2) その麻酔薬が体性-自律神経反射にどう影響したか、以上に基づき 3) どのような麻酔薬を用いるのが最適なのかについて述べてみたい。

## 体性-交感神経反射

体性-交感神経反射の反応の観察には坐骨神経を求心性に電気刺激し、血圧変動、瞳孔変化、瞬膜収縮、副腎髄質カテコラミン遊離の効果器などでの変化を測定する方法と、体性-交感神経反射

\*東北大学歯学部生理学教室

時の頸部交感神経や内臓神経の神経活動を電氣的に測定する電気生理学的方法の大きく分けて二つがある。本総説では体性求心性神経を刺激して起こる効果器からの変化として典型的例の血圧変化、瞬膜収縮、副腎髄質カテコラミンの遊離について麻酔薬との関連について説べる。

### 血圧反応

循環系における体性-交感神経反射作用の研究においては、動脈血圧の変化をもって交感神経活動の指標として通常用いられてきている<sup>5,6)</sup>。末梢神経を求心性に刺激すると血圧の上昇と下降の両反応がみられる。これらの血圧変化は刺激条件の強さ、周波数<sup>7,8)</sup>、体性神経の種類<sup>2-4,9)</sup>、さらに麻酔薬の種類、又その深さによって異なる<sup>10,11)</sup>。坐骨神経や脛骨神経を求心性に電気刺激するとその情報は腰髄部の後根から脊髄後角に入る。そこでニューロンを代えたのち脊髄内で交叉して、延髄(孤束核や吻側腹外側核)まで上行する。吻側腹外側核から胸髄の側角にある交感神経の節前線維核に情報を送り交感神経を興奮(血圧上昇)あるいは抑制(血圧下降)する(図1)。皮膚支配している腓腹神経、腓骨神経、坐骨神経の電気刺激は一般に血圧上昇を起し、筋支配をしている脛骨神経や大腿神経の電気刺激は血圧の下降を起す<sup>12,13)</sup>。これを神経線維で分類してみると、血圧に対してA<sub>α</sub>線維(Type I)の求心性刺激は効果はなく、A<sub>β</sub>線維(Type II)はわずかな低下か殆ど影響を示さない。A<sub>γ</sub>線維(Type III)の内、筋由来の神経は血圧低下を示す。一方C線維(Type IV)やA<sub>δ</sub>線維の内、皮膚由来の神経は血圧上昇を示す<sup>13)</sup>。しかしながら、皮膚、筋、混合神経の求心性神経刺激はすべて血圧上昇を引き起こすという報告もある<sup>14)</sup>。

体性-交感神経反射刺激による循環変動はバルビタール系薬物、麻酔系薬物、神経安定剤系薬物により影響を受ける。麻酔系薬物は脊髄から辺縁系のレベルで<sup>15,16)</sup>又神経安定剤系薬物はα-アドレナリン結合部位での拮抗作用、さらには多くの中樞経路での伝達部位の加減<sup>17,18)</sup>により血圧変動を起すことが知られている。バルビタール系薬物は間脳、延髄レベルに<sup>19,20)</sup>作用して血圧変動を起すが、無麻酔下ネコで坐骨神経を刺激して血圧が上昇したのに対して低濃度(15mg/kg, iv)で

同じ刺激を行うと血圧下降、高濃度(45mg/kg, iv)ではふたたび上昇反応を示すという<sup>21)</sup>。このように用いた麻酔薬(ここではペントバルビタール)の量により体性-交感神経反射を介して起こる血圧変化が大きく異なるということは、この反射系に用いる麻酔薬の選択にかなりの注意をはからなければならないことを示唆している。

引用している文献が多少古いのは、今日では倫理上の問題から無麻酔下で痛みを起すような体性神経の求心性刺激を与える研究は極力さけるべきで、このような報告は最近では皆無であるからである。今後も自律神経反射への麻酔薬検定に無麻酔下と麻酔下を比較検討する実験はできない。それゆえに、吸入麻酔薬の自律神経反射への影響を検討する際には臨床的に用いられている1 MAC (minimum alveolar concentration) を基準単位とする方法がとられている。それによればハロタン、セボフルランとも1 MAC以下の吸入麻酔薬の存在下で侵害刺激をラットに加えると血圧の上昇がみられるが、2 MAC程度の濃度に上げると血圧の上昇は消失し、逆に刺激により血圧の下降がみられるようになる<sup>22,23)</sup>。この血圧下降は迷走神経切断やムスカリン性コリノセプター抑制薬(アトロピン)により抑制されないことから交感神経のトーンの低下であろうと考えられている。一方、ウレタン-クロラロース麻酔ラットで坐骨神経の電気刺激では血圧上昇、脛骨神経刺激では血圧下降がみられるが、両反応とも1%ハロタンで抑制を受ける<sup>12)</sup>。このように多くの吸入麻酔薬は反射性交感神経性血圧上昇反応を抑制するようである。自律神経反射ではないが麻酔薬自体の血圧反応に対する効果を検討した報告がある<sup>24)</sup>。血圧測定を可能にしておいた無麻酔ラットに直接ペントバルビタール、クロラロース、ウレタンを静注すると血圧反応は各々、上昇、無変化、下降を示すという。このように一般に用いられている麻酔薬の血圧に対する効果も千差万別である。

### 脊髄神経と三叉神経刺激による血圧変動の相異

体幹部の体性感覚情報はすべて脊髄を経由して中枢神経に入る。実験のやり易さから坐骨神経や大腿神経を電気刺激することが多い。一方顔面、頭部の体性感覚情報は三叉神経を介して延髄に入る。同じような体性神経でありながら大腿神経と

三叉神経の求心性電気刺激に対する血圧反応は大きく異なる。ペントバルビタール麻酔ネコの大脳神経では主に血圧上昇、三叉神経では血圧下降となる<sup>25-27</sup>。血圧下降は三叉神経-迷走神経反射による迷走神経興奮によって起こる血圧下降と考えられてきたが迷走神経切断動物でも起こる<sup>26</sup>ことからこの説ではないと考えられる。ウサギ延髄三叉神経核の刺激でも同様な血圧の下降が起こる。Kumadaら<sup>26,27</sup>はこれを Trigeminal depressor response (TDR) と呼び第V脳神経や圧受容器を支配している脳神経とは異なる第IX、第X脳神経の興奮によって引き起こされると報告している。我々の迷走-頸部交感、迷走神経切断ネコを用いた実験でも舌神経等の求心性刺激で血圧下降がみられる。末梢血管において体性-副交感神経の反射性の興奮で末梢血管拡張反応が起こり、それによって二次的に血圧下降が起こるのではないかと我々は推論している。

### 瞬膜反応

末梢交感神経を介した反応に対する薬物の効果を観察する方法の一つに古くからネコ瞬膜の収縮反応がある。この反応はネコ特有の反応であるが、頸部交感神経の電気刺激により起こる瞬膜の収縮の割合から、薬物が末梢交感神経系にどの程度作用しているのかを簡便に測定できるので用いられている<sup>6,28,29</sup>。ネコ坐骨神経を求心性に電気刺激すると瞬膜の収縮が起こる。いわゆる体性-交感神経反射である。この反応は一般に用いられている麻酔薬の存在下ではなかなか起こらないことが報告されており<sup>21,30,31</sup>、低濃度ウレタン麻酔 (600 mg/kg) で実験しているのが実状である。

### 副腎髄質からのカテコラミンの遊離反応

ハロタン麻酔下ネコでは坐骨神経等の神経を刺激すると副腎髄質から、ノルエピネフリン、エピネフリン、ニューロペプチド、メチオニン-エンケファリン等が血中に遊離する<sup>32,33</sup>。一方 $\alpha$ -クロラロス麻酔下ではこれらの増加が観察されなくなる<sup>32</sup>が、この時血圧上昇、散瞳はみられることから、 $\alpha$ -クロラロスは脊髄等への求心性入力に対して抑制効果をしているのではなく、中枢からの遠心性出力、即ち副腎髄質への交感神経の作用を抑制していることがわかる。一般に $\alpha$ -ク

ロラロスは自律神経系の生理機能をよく保持することからこれまで比較的広く用いられてきた麻酔薬<sup>34</sup>の一つであるが、前述の報告でみられるように必ずしもすべての系に同様に働いているのではなく、この系の様に交感神経の作用を抑制することもある点に注意する必要がある。

### 体性-交感神経反射でも血圧反応と瞬膜反応や瞳孔散大反応で異なる例

坐骨神経を刺激すると交感神経を介して血圧の変化と瞬膜の収縮が起こることは、すでに説いた。この二つの反応はともに体性-交感神経反射の結果であることははっきりしているが、中枢機序は必ずしも同一ではないことがフィゾスグチミン (ChE 阻害剤)、アポモルフィン (dopaminergic agonist) を用いての実験から推察できる。即ち、フィゾスグチミンを投与すると瞬膜収縮反応は増長するが血圧反応は低下<sup>28</sup>、又アポモルフィンでは瞬膜収縮反応は抑制、血圧反応は増強する<sup>6</sup>。後視床下部刺激は交感神経刺激作用と類似の反応を起こすが、この時瞳孔散大はクロロプロマジンにより影響を余り受けないのに対して、血圧上昇は著しく抑制を受ける<sup>35</sup>。又後視床下部刺激による頸部交感神経と内臓神経では神経活動がクロロプロマジンによる抑制の割合も大きく異なることが報告されている<sup>35</sup>。

### 寒冷試験

本総説の体性-自律神経反射での麻酔薬の選定とは話は少しずれるが、ヒト手を用いて無麻酔にて、体性-自律神経反射の研究をしている例を説明する。手を2~5分間氷水中に入れ、その時の血圧、心拍数、瞳孔、筋交感神経 (腓骨神経から測定) を測定する寒冷試験といわれる方法である<sup>36</sup>。この方法は高血圧症の患者では血圧変動が正常人よりも大きかったり<sup>37,38</sup> (これには反論する報告もある<sup>39</sup>)、虚血性心疾患では冠状動脈血管拡張反応を促進したりすると報告されている<sup>8</sup>。一般的に寒冷試験法はすべての交感神経活動を興奮すると考えられているが個々の反応を検討してみると、血圧上昇は筋交感神経活動興奮との相関はみられるが心拍数増加とは必ずしも相関しない<sup>40</sup>。副腎除去したヒトでも寒冷試験で血圧が上昇することから、血中カテコラミンの上昇が交感

神経性の反応を起こしているのではないことがわかる<sup>41)</sup>。この方法を用い、痛みとの関連についても報告されている。痛覚情報を抑制するオピエート投与により散瞳効果の著しい抑制効果が見られることなどから、オピエートによる鎮痛効果の測定に寒冷試験法は有効な方法の一つであると報告されている<sup>42)</sup>。このようにヒトを用いた体性-自律神経反射の研究は近年、数多く報告されてきている。

### 体性-副交感神経反射について

副交感神経系を介した反射現象は古くから知られていた。Claude Bernard は酔をイヌの口に含ませると顎下腺の血管の色が鮮赤になるのを報告している<sup>43)</sup>。この反応はアトロピンで抑制されない、いわゆるアトロピン-抵抗性血管拡張反応として様々な説がとねえられ、その機序が長い間論争された<sup>44)</sup>。顔面神経や舌咽神経中に含まれる副交感神経の興奮によって起こる血管拡張反応はアトロピンにより抑制を受けない。この副交感神経血管拡張線維からの化学伝達物質は、現在のところ分泌に関連する ACh とは別に vasoactive intestinal peptide (VIP) らのペプチドと考えられ、副交感神経血管拡張反応はこれらが遊離することによって起こる反応と解釈されている。その理由は翼口蓋神経節や耳神経節のみでなく、顎下腺、毛様体、口唇らの組織に存在していることが蛍光組織学的に証明されていることと、VIP の血管内投与により血管拡張反応が起こることなどからである<sup>45-50)</sup>。

その他にも副交感神経を介した反射として(i)心臓、胃腸などに起こる迷走(舌咽)-迷走神経反射、(ii)仙髄での排尿、排便反射、(iii)瞳孔(対光)反射、(iv)唾液分泌反射などが古くから報告されている反射である<sup>1)</sup>。電気生理学的研究はほとんどが迷走神経や骨盤神経中の副交感神経の活動電位を記録したものである<sup>51-55)</sup>。しかし迷走神経以外に含まれる副交感神経性の電気生理学的研究は非常に少ない。その理由は、これらの副交感神経は動眼神経、顔面神経、舌咽神経の脳神経に混入して併走しているため、非常に細かい副交感神経線維から比較的純粋に活動電位を記録することが大変難しいからである。Matthews & Robinson<sup>56)</sup> は電気生理学手法を用いて三叉神経(下歯槽神経)

中に交感神経収縮線維と一緒に交感神経性と異なる、アトロピン-抵抗性の血管拡張線維の存在を示唆しているが、これを副交感神経性血管拡張線維と断定することができなかった。

本総説の目的である副交感神経を介して起こる効果器の変化と麻酔薬との関連について数例を取り上げ概説したい。

### 大動脈神経反射、頸動脈洞神経反射

大動脈神経反射と頸動脈洞神経反射は互いに共同して心拍数や血圧の調節をしており、古くから最も研究されてきた反射の一つである。しかしながらこれらの反射反応の研究は研究者泣かせの反射である。何故かという動物実験で一般に大動脈神経を中枢性に刺激すると、血圧の下降、心拍数の減少が反射的に起こる。イヌやネコでは左側大動脈神経の電気刺激は再現性が高く常に、血圧下降、心拍数の減少がみられるが、イヌ右側刺激では効果の判然としないことが多く、ネコでは却って血圧の上昇と心拍数の僅かな増加を起こすことがあるという<sup>57)</sup>。又頸動脈洞神経反射は、頸動脈洞神経を求心性に刺激すると血圧下降が起こるのが教科書的な記載であり、ペントバルビタール麻酔下は確かに下降を示す<sup>58)</sup>がクロラロース麻酔ネコでは、血圧上昇も報告されている<sup>59)</sup>。一般的に、圧反射はクロラロース麻酔で影響を受けにくく<sup>60,61)</sup>、ハロタンやペントバルビタールでは抑制される<sup>61-65)</sup>。しかしながら Cox & Bagshaw はクロラロース麻酔イヌを用いた頸動脈洞の定圧灌流実験では、ペントバルビタールは頸動脈洞神経反射を抑制し、ハロタンにはこのような抑制作用はないと報告<sup>66)</sup>している。後述の我々の実験の体性-副交感神経血管拡張反応は通常麻酔薬として用いられている量の吸入麻酔薬(ハロタン、イソフルラン、セボフルラン等)により著しい抑制を受ける。このことは対象としている副交感神経反射ごとに麻酔薬は異なった影響を与えることを示している。このように大動脈神経反射では同一動物間に左右差がみられるのみでなく、用いた動物がどのような麻酔薬を用いて実験したのかを十分に把握して論文を読まなければならないことを示している。

**内臓反射**

Taborsky ら<sup>67)</sup>は迷走神経反射刺激（求心性）及び遠心性刺激，コリン作動性薬物によるイヌ膵臓からの pancreatic polypeptide (PP) の遊離が麻酔薬によって大きな差があることを報告している。即ち意識下とハロタン麻酔下では殆ど差がないが，ペントバルビタール麻酔下では迷走神経の求心性刺激によって起こる反射性の PP の遊離が全くみられなくなり，直接的末梢刺激である迷走神経遠心性刺激ではハロタン麻酔下と比較して約50%抑制がみられる。直接的コリン作動性薬物ベサネコールではハロタン，ペントバルビタール麻酔に差がない。したがってペントバルビタールは中枢レベルの他に副交感神経節への抑制作用があることを示唆している。バルビタール系の薬物が交感神経節，副交感神経節の両神経節に抑制効果を起こすことはすでに報告されている<sup>12, 68, 69)</sup>。

**顎下腺分泌**

我々はこれまで唾液腺，特に顎下腺の分泌機序について種々の方法を用いて研究を続けてきている<sup>70-82)</sup>。この中でウレタン・クロラロース麻酔ネコで交感，副交感神経の末梢神経（交感神経は頸部交感神経，副交感神経は鼓索神経か鼓索舌神経）を直接一定時間電気刺激すると同程度の唾液分泌（100-200 mg）がみられる。しかし坐骨神経や舌神経の体性神経を求心性に刺激してみると副交感神経性唾液（頸部交感神経を切断してある）は多量に分泌するが，交感神経性唾液（鼓索神経を切断してある）は全くみられない<sup>80)</sup>。短絡的に“ネコ顎下腺には体性-交感神経反射によって起こる唾液分泌はない”と結論できるかもしれない。しかしこれまでの報告を調べてみると Vilo ら<sup>83)</sup>はエーテル麻酔，筋弛緩剤投与下のネコで，坐骨神経刺激により副交感神経性唾液分泌のみでなく，交感神経性唾液分泌が起こることを観察している。この報告は文章による記載のみで詳細なデータがなく我々のデータと比較することはできないが，なぜエーテル麻酔とウレタン・クロラロース麻酔によりこのような差（交感神経性唾液がウレタン・クロラロース麻酔により抑制される）がでるのかは，はっきりしない。

**体性-副交感神経反射性血管拡張反応**

これまで副交感神経を介した反射系は，迷走（舌咽）神経を介した大動脈神経反射，頸動脈洞反射，胃腸運動，分泌反射，骨盤神経を介した排尿，排便反射と動眼，顔面神経を介した瞳孔（対光）反射，唾液分泌反射が主たる研究であった<sup>1)</sup>。著者らは口腔，顔面領域の皮膚，口唇，口蓋らの末梢血管拡張がこれまで考えられてきた交感神経の収縮線維のトーンの低下ではなく，より積極的な副交感神経線維の興奮により起こることを報告した<sup>84-102)</sup>。図2は我々がこれまでに行ってきた体性-副交感神経反射の研究で求心性神経の刺激として刺激した部位（神経）と血流反応や分泌反応を測定した部位を示したものである。この副交感神経は舌神経や迷走神経を求心性に刺激すると反射性に興奮する。これがいわゆる体性-副交感神経反射である。これに対する吸入麻酔薬（ここではイソフルラン）の効果を検討したところ，著しい抑制作用がみられ，その作用機序は GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) が重要な役割を果たして

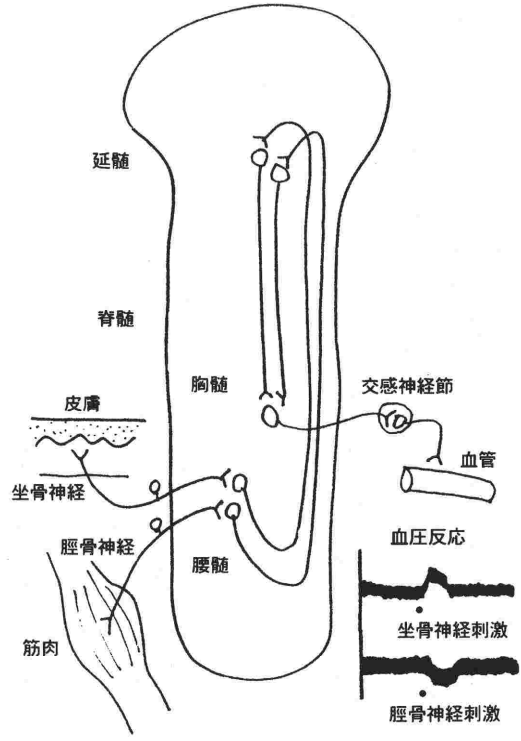


図1 坐骨神経，脛骨神経の求心性刺激によって起こる血圧反応の神経経路

いた<sup>95)</sup>。その典型的反応を図3に示した。この実験では舌神経を求心性に電気刺激し、下顎口唇、口蓋の血管反応を効果器の反応として測定している。図4は、イソフルラン、ハロタン、セボフルランを0.25, 0.5, 1 MAC 吸入した時の抑制の割合を示したものである。吸入濃度に比例して抑制効果が大きくなっていくことがわかる。約0.5 MACの吸入で副交感神経反射血管拡張反応を50%抑制している。一方重酸化窒素やモルヒネは殆ど抑制効果はない。体性-交感神経反射はモルヒネ、笑気により抑制される<sup>103-105)</sup>。従って体性-交感神経反射とは異なり、体性-副交感神経反射性血管拡張反応はオピオイド系を介していないことが示唆される。これらの実験はネコを用い基礎麻酔としてウレタンとクロラロースを用いている。

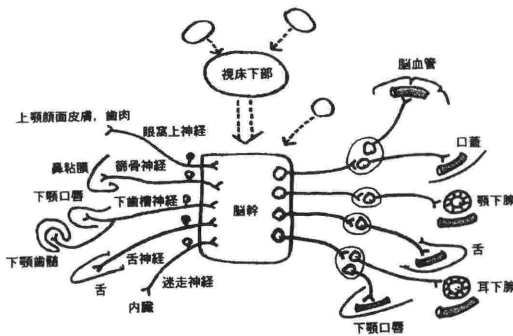


図2 著者らがこれまで行ってきた体性-副交感神経反射の研究で刺激した部位と血流、唾液分泌反応を測定した部位。

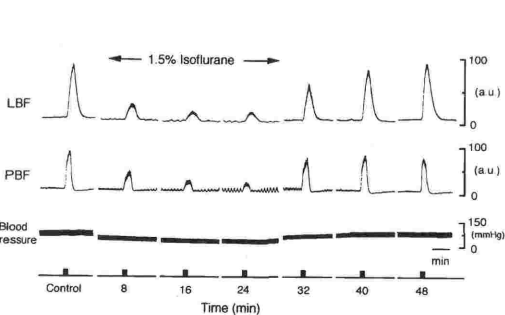


図3 舌神経を求心性に電気刺激(2ms 10Hz, 30V, 20sec)した時の下顎口唇(LBF), 口蓋(PBF), 血圧に対する1.5% Isofluraneの効果を示している。IsofluraneによりLBF, PBFの抑制効果がみられる。基礎麻酔剤としては urethane- $\alpha$ -chloralose (それぞれ100mg/kg, 50mg/kg) を使用している。

静脈麻酔薬プロポフォルを基礎麻酔として、ウレタン-クロラロースの影響とウレタン-クロラロースを基礎麻酔としてプロポフォル, ペントバルビタールの効果を, 30, 60, 90, 120分で示したのが図5である。ウレタン-クロラロースでは約15%程度, プロポフォルは約10%程度のわずかな抑制効果はみられる。一方ペントバルビタールは20mg/kgと通常ネコ麻酔として用いている量(30mg/kg)よりも少ないが著しい抑制効果がみられ, 時間と共に抑制効果が減弱していくのがわかる。チオペンタールなどの他のバルビタール系の麻酔薬も大体似たような傾向である。基礎麻酔としてウレタン-クロラロースやプロポフォルを用いているために, ウレタン-クロラロース, ペントバルビタールの単独により副交感神経反射に対してどの程度の抑制効果を示すのかは測定できない。以上の実験結果からみても体性-副交感神経反射血管拡張反応は, 用いたすべての吸入麻酔薬やバルビタール系の静脈麻酔薬により著しく抑制される。一方ウレタン-クロラロースやプロポフォルは殆ど抑制効果はみられない(表1)。一般に吸入, 静脈麻酔薬ともGABAとの関連が数多く報告されており, 脳幹部でのGABA量の増加が麻酔効果を示すとされている<sup>17,106,107)</sup>。我々の実験でイソフルランらの副交感神経反射血管拡張抑制がGABA拮抗剤(ピクロトキシン)により回復することから, 抑制反応にGABAが重要な要因であることをうかがわせる<sup>95)</sup>。しかし

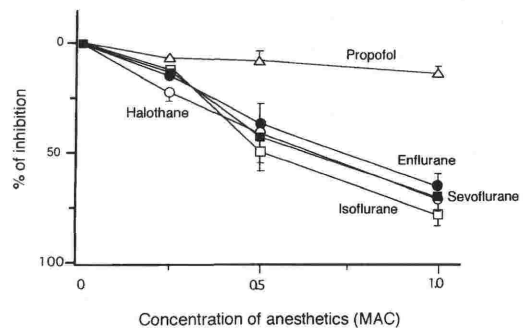


図4 舌神経の電気刺激による下顎口唇血管拡張反応に対するHalothane, Enflurane, Sevoflurane, Isoflurane, Propofolの種々濃度(0.25, 0.5, 1.0 MAC)の効果。Propofol以外はすべて著しい抑制効果を示す。実験条件は図3と同様。

表1 種々麻酔薬の体性-副交感神経反射に対する適合性.

|       | 1MAC or equivalent dose | 舌神経刺激による口唇血管拡張反応の抑制度 | 適, 不適 |
|-------|-------------------------|----------------------|-------|
| 吸入麻酔薬 | Isoflurane              | +++                  | 不適    |
|       | Halothane               | +++                  | 不適    |
|       | Sevoflurane             | +++                  | 不適    |
|       | Enflurane               | +++                  | 不適    |
| 静脈麻酔薬 | Propofol                | -                    | 適     |
|       | Pentobarbital           | ++                   | やや適   |
|       | Urethane-chloralose     | -                    | 適     |
| 他     | N <sub>2</sub> O        | -                    | 適     |
|       | Morphine                | -                    | 適     |
|       | Ketamine                | -                    | 適     |

1 MAC 相当の吸入, 静脈麻酔薬の副交感神経反射に対する抑制効果からみた麻酔薬の適, 不適を示した. 適は基礎麻酔存在下で20%以下の抑制, 不適は75%以上の抑制がみられたものを示した.

ながら殆ど副交感神経反射血管拡張反応に対して抑制効果のないプロポフォールも GABA と関連しているという報告<sup>17)</sup>もあり, 単純に副交感神経反射と GABA との関連を結びつけるわけにはいかないことから, この点に関してはより詳細な検討が必要と思われる.

### ヒトを用いた副交感神経反射の研究

体性-交感神経反射の寒冷試験と同様に本総説の主題と少しかけ離れるがヒトを用いた副交感神経反射の実例を示す. 求心性刺激としては Tabasco sause を舌へ, soap water (石鹼水) を目に塗布する方法が用いられている<sup>108, 109)</sup>. ヒトであるため神経走行を検討するのに神経の切断などはできないのは当然であるが, 逆に顔面神経麻痺の患者や星状神経節ブロックの患者を用いることにより, 副交感神経や交感神経の関与を調べる方法が用いられている. それによれば soap water の目<sup>108)</sup>, tabasco sause の舌<sup>109)</sup>への塗布により前頭部の血管拡張反応が起こり, 両反応とも顔面神経麻痺患者では反応が減弱する. このことから, これらの反応は Trigeminal-Parasympathetic reflex を介したものであると推定される. また, 星状神経節をブロックした患者 (交感神経血管収縮性のトーンが少ない) は前頭部での血管拡張反応が大きいことから, 交感神経収縮線維の持続的トーンの大小が血管拡張の大きさに影響を与えている.

### 視床下部刺激

自律神経の最高中枢は視床下部と教科書では記載されているが, 実際に視床下部のどの核が交感神経と, 又副交感神経と連結しているのかという重要な問題は明解に答えられないのが現状である. 古くから視床下部のいろいろの部位を電気刺激して交感神経や副交感神経に影響を与える核を探索した研究が数多くあり, 一般的に後部視床下部の電気刺激は交感神経性反応を, 前部視床下部は副交感神経性反応を示すと報告されている<sup>110, 111)</sup>. また古い報告ではあるが, 視床下部や延髄を周波数を変化させ電気刺激すると同一部位の刺激により, 低周波数では血圧は下降, 高周波数では血圧は上昇する<sup>112, 113)</sup>. これにより長い間血圧反応は刺激条件, 周波数によって異なると考えられてきた. しかしながら脳への電気刺激は電流のスプレットにより, 刺激部位のみでなくかなり広がった部位の神経も興奮するためこの方法による脳の部位の確定には細心の注意が必要である. 古い実験では視床下部を 1 mA 以上の高電流で刺激をしている報告が多く, このような高電流刺激を用いた結果では, 種々の自律神経反応を起こす視床下部の部位が特定できないほど広がっている. 最近では低電流 (100  $\mu$  A 以下) の電気刺激や興奮性アミノ酸 (グルタミン酸, ホモシスティン酸, グリシン等) の微量注入, 直接的に熱刺激する方法で実験がなされている. 視床下部刺激による血圧変化, グルコース代謝, 皮膚や筋の血管拡張を観察した報告では麻酔薬はウレタン, クロラロース, ペントバルビタール等と必ずしも麻酔薬を吟味しておらず, この点について議論できるほど文献を持ち合わせていない. 大脳辺縁系の主な結合環の一つであり, 海馬を視床下部と結ぶ中心的位置にある中隔部 (septum) を電気刺激し, ウレタンまたはクロラロースで血圧反応を観察した報告がある<sup>114)</sup>. これによると lateral septum をクロラロース麻酔下で電気刺激すると血圧の下降, ウレタン麻酔下では血圧の上昇と全く逆の反応を示す. このように動物実験を麻酔下で施行しようと考えた時, 第一に数種類の麻酔薬で検討してみることが不可欠なことであるといえる.

## 結 語

一般麻酔薬の作用機序, 部位について, 数多くの説が提唱されているにもかかわらず, 一般化することはなかなか難しい問題がある. 麻酔薬そのものの詳細な機序, 部位については多くの報告があり, それらを参照されたい<sup>106, 115, 116</sup>. 近年 GABA 代謝と麻酔薬との関連が注目をあびている. 即ち, 脳幹部で GABA 性抑制ニューロンの興奮 (これは脳幹部で GABA 量の増加を意味する) により麻酔効果が現れるのではないかとする考えである<sup>106, 107</sup>. しかしながら我々の行った吸入麻酔薬の副交感神経反射抑制は GABA 拮抗薬 (ピクトロキシン) により回復するが, プロポフォール (この麻酔薬も GABA 性ニューロンを介して麻酔効果を示すという報告がある<sup>17</sup>) は殆ど抑制効果を示さなかった (図 3) ことから単純に GABA 量増加 (取り込み抑制, 代謝抑制等による) のみで麻酔効果を推察することは難しくそうである.

以上これまでの体性-自律神経反射に対する麻酔薬の効果から考えてみると, 一般的には交感神経反射に関してはハロタン等の吸入麻酔薬が用い

られるケースが多く,  $\alpha$ -クロラロース等は不適當のようである. しかしながら, 体性-交感神経反射で種々の麻酔薬を比較検討した報告がないことや, 吸入麻酔薬セボフルランでは 1 MAC で A-reflex, C-reflex を約 50% 抑制するという報告<sup>117</sup>があり, どの麻酔薬が体性-交感神経反射の研究に適しているかは断言できない. 一方副交感神経反射に関しては吸入麻酔薬やバルビタール系麻酔薬はあまり好ましくなく,  $\alpha$ -クロラロース, ウレタン, プロポフォールが適切な麻酔薬のようである.

種々の麻酔薬が様々な動物実験に用いられ, その麻酔薬自体の単独の効果を無麻酔動物と比較する実験が出来ない現状からは, 種々の基礎麻酔下での比較検討をしなければならない. この際基礎麻酔薬に何を選択するかという問題が重要な点となるが, 各麻酔薬の作用部位や作用機序がより明解になればこのような問題はなくなるものと考えられる. 各麻酔薬のより詳細な作用機序の解明がなされることを期待している.

## 謝 辞

東北大学歯学部附属病院岩月尚文教授の校閲に深謝いたします.

## 文 献

- 1) Loewy AD: Anatomy of the autonomic nervous system: an overview. in Central Regulation of Autonomic Functions. eds. Loewy AD & Spyer KM pp3-16, Oxford University Press, New York, Oxford, 1990
- 2) Koizumi K, Brooks CM: The integration of autonomic system reactions: a discussion of autonomic reflexes, their control and their association with somatic reactions. *Ergeb Physiol* 67: 1-68, 1972
- 3) Sato A, Schmidt RF: Somatosympathetic reflexes: afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* 53: 916-947, 1973
- 4) Sato A, Sato Y, Schmidt RF: The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 130: 1-328, 1997
- 5) Baum T, Shropshire AT: Evidence for an inhibitory action of methyl dopa on spinal sympathetic reflexes. *Europ J Pharmacol* 46: 259-263, 1977
- 6) Doda M, Gyorgy L: Effects of dopaminergic agonists on somato-autonomic reflexes. *J Auton Nerv Sys* 5: 381-390, 1982
- 7) Johansson B: Circulatory responses to stimulation of somatic afferents. *Acta Physiol Scand* 57: 1-91, 1962
- 8) Raimondi G, Legramante JM, Cassarino S, et al: Cardiorespiratory effects evoked by electrical stimulation of

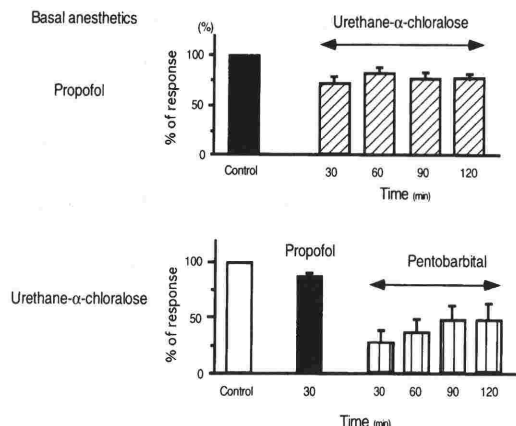


図 5 上段; 基礎麻酔剤 propofol (9 mg/kg/h) 下での urethane- $\alpha$ -chloralose の副交感神経反射に対する効果を 30 分間隔で測定. 下段; 基礎麻酔剤 urethane- $\alpha$ -chloralose (それぞれ 100 mg/kg, 50 mg/kg) 下での propofol (9 mg/kg/h) と pentobarbital (20 mg/kg) の効果を示した. Pentobarbital では強い抑制がみられる.



- somatic afferent fibers. *Funct Neurol* 6 : 243-247, 1991
- 9) Koizumi K, Collin R, Kaufman A, et al: Contribution of unmyelinated afferent excitation to sympathetic reflexes. *Brain Res* 20 : 99-106, 1970
  - 10) Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, et al: Effect on arterial pressure of rhythmically contracting the hindlimb muscles of cats. *J Appl Physiol: Res Env Exer Physiol* 56 : 1265-1271, 1984
  - 11) Khayutin VM, Lukoshkova EV, Gailans JB: Somatic depressor reflexes: results of specific 'depressor' afferents' excitation or an epiphenomenon of general anesthesia and certain decerebrations? *J Auton Nerv Sys* 16 : 35-60, 1986
  - 12) Samsø E, Farber NE, Kampine JP, et al: The effects of halothane on pressor and depressor responses elicited via the somatosympathetic reflex: a potential antinociceptive action. *Anesth Analg* 79 : 971-979, 1994
  - 13) Stornetta RL, Morrison SF, Ruggiero DA, et al: Neurons of rostral ventrolateral medulla mediate somatic pressor reflex. *Am J Physiol* 256 : R448-R462, 1989
  - 14) Pitetti KH, Iwamoto GA, Mitchell JH, et al: Stimulating somatic afferent fibers alters coronary arterial resistance. *Am J Physiol* 256 : R1331-R1339, 1989
  - 15) Williams CA, Blevins LS, Paul DJ: Possible catecholaminergic-opioidergic control of blood pressure during muscular contraction. *Cardio Res* 21 : 471-480, 1987
  - 16) Sato A, Sato Y, Suzuki A, et al: The effects of morphine administered intrathecally on the somatosympathetic reflex discharges in anesthetized cats. *Neurosci Lett* 71 : 345-350, 1986
  - 17) Mantz J, Lecharny JB, Laudenbach V, et al: Anesthetics affect the uptake but not the depolarization-evoked release of GABA in rat striatal synaptosomes. *Anesthesiology* 82 : 502-511, 1995
  - 18) Biber B, Martner J: Hemodynamic consequences of defence area stimulation and afferent somatic nerve stimulation during fentanyl-nitrous oxide anesthesia. Modifying effects of droperidol. *Acta Anaesth Scand* 25 : 336-343, 1981
  - 19) Martner J, Biber B: Anaesthesia and cardiovascular regulation. *Acta Anaesth Scand Suppl* 76 : 20-31, 1982
  - 20) Rosner BS, Clark DL: Neurophysiologic effects of general anesthetics: II. sequential regional actions in the brain. *Anesthesiology* 39 : 59-81, 1973
  - 21) Gutman J, Bergmann F, Chaimovitz M: Blood pressure responses to electrical stimulation of peripheral nerves and their modification by nembital. *Arch Internat Physiol Biochi* 69 : 509-520, 1961
  - 22) Kurosawa M, Meguro K, Nagayama T, et al: Effects of sevoflurane on autonomic nerve activities controlling cardiovascular functions in rat. *J Anesth* 3 : 109-117, 1989
  - 23) Gibbs NM, Larach DR, Skeehan TM, et al: Halothane induces depressor responses to noxious stimuli in the rat. *Anesthesiology* 70 : 503-510, 1989
  - 24) 下川 歩, 金 精華, 野瀬清孝ら: 末梢並びに中枢内ノルアドレナリン系に及ぼす静脈麻酔薬の影響. 第74回日本生理学会大会予稿集, pp.117, 1997
  - 25) Dellow PG, Morgan MJ: Trigeminal nerve inputs and central blood pressure change in the cat. *Arch Oral Biol* 14 : 295-300, 1969
  - 26) Kumada M, Dampney RA, Reis DJ: The trigeminal depressor response: a cardiovascular reflex originating from the trigeminal system. *Brain Res* 92 : 485-489, 1975
  - 27) Kumada M, Dampney RA, Reis DJ: The trigeminal depressor response: a novel vasodepressor response originating from the trigeminal system. *Brain Res* 119 : 305-326, 1977
  - 28) Doda M, Gyorgy L, Koltai MZ: Central cholinergic interactions in somato-vegetative reflexes. *Neuropharmacology* 16 : 125-128, 1977
  - 29) Molnar J, Gyorgy L, Unyi G: Demonstration of central sympathetic excitation and inhibition on the nictitating membrane of the cat. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 36 : 137-155, 1969
  - 30) Khayutin VM: Alterations of vasomotor reflexes produced by tibial nerve stimulation in decerebrated or anaesthetized cats. *Acta Physiol Acad Sci Hung Tomus* 29 : 145-156, 1966
  - 31) Erdelyi A, Mitsanyi A, Morava I, et al: Characteristics of blood pressure and nictitating membrane reflexes elicited by electric stimulation of sciatic nerve in conscious and in anaesthetized cats. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 49 : 75-87, 1977
  - 32) Gaumann DM, Yaksh TL: Alpha-chloralose anesthesia inhibits the somato-sympathetic reflex response in cats more effectively than halothane. *Zent Veterin-Reihe A* 37 : 669-675, 1990
  - 33) Sato A, Sato Y, Schmidt RF: Catecholamine secretion and adrenal nerve activity in response to movements of normal and inflamed knee joints in cats. *J Physiol (Lond)* 375 : 611-624, 1986
  - 34) Holzgrefe HH, Everitt JM, Wright EM: Alpha-chloralose as a canine anesthetic. *Lab Animal Sci* 37 : 587-595, 1987
  - 35) Sigg EB, Sigg TD: Hypothalamic stimulation of preganglionic autonomic activity and its modification by chlorpromazine, diazepam and pentobarbital. *Int J Neuropharm* 8 : 567-572, 1969
  - 36) Lovallo W: The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology* 12 : 268-282, 1975
  - 37) Murakami E, Hiwada K, Kokubu T: Pathophysiological characteristics of labile hypertensive patients determined by the cold pressor test. *Jpn Cir J* 44 : 438-442, 1980
  - 38) Wood DL, Sheps SG, Elveback LR et al: Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* 6 : 301-306, 1984
  - 39) Menkes MS, Matthews KA, Krantz DS, et al: Cardiovascular reactivity to the cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension* 14 : 524-530, 1989
  - 40) Victor RG, Leimbach W Jr., Seals DR, et al: Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 9 : 429-436, 1987
  - 41) Cummings MF, Steele PM, Mahar LJ, et al: The role of adrenal medullary catecholamine release in the response to a cold pressor test. *Card Res* 17 : 189-191, 1983
  - 42) Posner J, Telekes A, Crowley D, et al: Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers. *Pain* 23 : 73-82, 1985
  - 43) Bernard C: De l'influence de deux ordres de nerfs qui determinent les variations de couleur du sang veineux les organes glandulaires. *C R Acad Sci* 47 : 245-253, 1858
  - 44) Burgen ASV, Emmelin NG: Physiology of the salivary glands, Edward Arnold, London, 1961

- 45) Gibbins IL, Brayden JE, Bevan JA: Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat: distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 13 : 1327-1346, 1984
- 46) Gibbins IL: Target-related patterns of co-existence of neuropeptide Y, vasoactive intestinal peptide, enkephalin and substance P in cranial parasympathetic neurons innervating the facial skin and exocrine glands of guinea-pigs. *Neuroscience* 38 : 541-560, 1990
- 47) Kaji A, Shigematsu H, Fujita K, et al: Parasympathetic innervation of cutaneous blood vessels by vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive and acetylcholinesterase-positive nerves: histochemical and experimental study on rat lower lip. *Neuroscience* 25 : 353-362, 1988
- 48) Lundberg JM, Anggard A, Fahrenkrug J: Complementary role of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine for cat submandibular gland blood flow and secretion. *Acta Physiol Scand* 114 : 329-337, 1982
- 49) Lundberg JM, Anggard A, Fahrenkrug J: VIP as a mediator of hexamethonium-sensitive, atropine-resistant vasodilation in the cat tongue. *Acta Physiol Scand* 116 : 387-392, 1982
- 50) Lundberg JM, Fahrenkrug J, Larsson O, et al: Corelease of vasoactive intestinal polypeptide and peptide histidine isoleucine in relation to atropine-resistant vasodilation in cat submandibular salivary gland. *Neurosci Lett* 52 : 37-42, 1984
- 51) De Groat WC, Ryall RW: The identification and characteristics of sacral parasympathetic preganglionic neurones. *J Physiol (Lond)* 196 : 563-577, 1968
- 52) De Groat WC, Ryall RW: Reflexes to sacral parasympathetic neurones concerned with micturition in the cat. *J Physiol (Lond)* 200 : 87-108, 1969
- 53) Sato A, Sato Y, Schmidt RF, et al: Somato-vesical reflexes in chronic spinal cats. *J Auton Nerv Sys* 7 : 351-362, 1983
- 54) Morrison JF, Sato A, Sato Y, et al: Excitatory and inhibitory A- and C-reflexes in pelvic parasympathetic efferent nerves elicited by single shock to A and C afferent fibers of perineal and limb somatic nerves in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 212 : 25-28, 1996
- 55) Kimura A, Sato A, Sato Y, et al: Single electrical shock of a somatic afferent nerve elicits A- and C-reflex discharges in gastric vagal efferent nerves in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 210 : 53-56, 1996
- 56) Matthews B, Robinson PP: The course of post-ganglionic sympathetic fibres distributed with the trigeminal nerve in the cat. *J Physiol (Lond)* 303 : 391-401, 1980
- 57) 本川弘一, 和田正男; 藤田佐武, 生理学講義上巻. 南山堂, 東京, 1965
- 58) Mifflin SW, Spyer KM, Withington-Wray DJ: Baroreceptor inputs to the nucleus tractus solitarius in the cat: modulation by the hypothalamus. *J Physiol (Lond)* 399 : 369-387, 1988
- 59) Neil E, Redwood CRM: Pressor responses to electrical stimulation of the carotid sinus nerve in cats. *J Physiol (Lond)* 109 : 259-271, 1949
- 60) Balis GU, Monroe RR: The pharmacology of chloralose. A review. [Review] [178 refs]. *Psychopharmacologia* 6 : 1-30, 1964
- 61) Strobel GE, Wollman H: Pharmacology of anesthetic agents. *Fed Proc* 28 : 1386-1403, 1969
- 62) Bristow JD, Prys-Roberts C, Fisher A, et al: Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 31 : 422-428, 1969
- 63) Duke PC, Fownes D, Wade JG: Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 46 : 184-187, 1977
- 64) Ngai SH, Bolme P: Effects of anesthetics on circulatory regulatory mechanisms in the dog. *J Pharm Exp Thera* 153 : 495-504, 1966
- 65) Skovsted P, Price ML, Price HL: Effects of basal anesthesia on the response of sympathetic nervous activity and barostatic reflexes to a subsequent administration of halothane. *J Pharm Exp Thera* 175 : 183-188, 1970
- 66) Cox RH, Bagshaw RJ: Effects of anesthesia on carotid sinus reflex control of arterial hemodynamics in the dog. *Am J Physiol* 239 : H681-H691, 1980
- 67) Taborsky GJ Jr., Paquette TL, Pfeifer MA, et al: Pentobarbital suppresses basal and reflexive pancreatic polypeptide release in dogs. *Am J Physiol* 249 : E577-E583, 1985
- 68) Exley KA: Depression of autonomic ganglia by barbiturates. *Brit J Pharmacol Chem* 9 : 170-181, 1954
- 69) Skoogh BE, Holtzman MJ, Sheller JR, et al: Barbiturates depress vagal motor pathway to ferret trachea at ganglia. *J Appl Physiol: Res Envir Exer Physiol* 53 : 253-257, 1982
- 70) Akiu M, Izumi H: kininogenase secretion from dispersed cells of mouse submandibular gland. *Gen Pharmacol* 27 : 187-191, 1996
- 71) Izumi H, Aoki T: Release of benzoyl-arginine-ethylester esterase from dispersed cells of mouse submandibular gland. *Arch Oral Biol* 26 : 845-851, 1981
- 72) Izumi H, Ho S-C, Michelakis AM, et al: Renin release from mouse submandibular gland in vitro. *Endocrinology* 111 : 758-766, 1982
- 73) Izumi H, Ho S-C, Aoki T, et al: Intraspecies variation in methacholine-stimulated esterase release from mouse submandibular gland. *Arch Oral Biol* 28 : 365-368, 1983
- 74) Izumi H, Ho S-C, Michelakis AM: A comparative study of the effects of cyclopyridine and norepinephrine on renin and esterase release from mouse submandibular gland. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 323 : 37-44, 1983
- 75) Izumi H: Release of kallikrein-like esterase and tonin from dispersed cells of the rat submandibular gland. *Br J Pharmacol* 82 : 175-182, 1984
- 76) Izumi H, Aoki T: Methacholine-stimulated release of benzoylarginine-ethylester esterase from mouse submandibular gland cells. *Arch Oral Biol* 29 : 101-105, 1984
- 77) Izumi H, Karita K: The vasodilator and secretory effects elicited by sympathetic nerve stimulation in cat submandibular gland. *J Auton Nerv Sys* 48 : 143-151, 1994
- 78) Izumi H, Karita K: Parasympathetic-mediated reflex salivation and vasodilatation in the cat submandibular gland. *Am J Physiol* 267(Reg Integ Comp Physiol 36): R747-R753, 1994
- 79) Izumi H, Karita K: The involvement of the parasympathetic vasodilator fibres in the trigeminal portion of the distal lingual nerve in reflex vasodilatation in the cat tongue. *Am J Physiol* 266 (Reg Integ Comp Physiol 35): R1517-

- R1522, 1994
- 80) Izumi H, Karita K: Low frequency subthreshold sympathetic stimulation augments parasympathetic salivary secretion. *Am J Physiol* 268 (Reg Integ Comp Physiol 37) : R1188-R1195, 1995
  - 81) Izumi H, Karita K: Salivary secretion in cat submandibular gland mediated by chorda tympani afferents. *Am J Physiol* 268 (Reg Integ Comp Physiol 37) : R438-R443, 1995
  - 82) Izumi H, Nakamura I, Karita K: Effects of clonidine and yohimbine on parasympathetic reflex salivation and vasodilatation in cat SMG. *Am J Physiol* 268 (Regul Integ Comp Physiol 37) : R1196-R1202, 1995
  - 83) Vilo AG, Hoff EC: Salivary responses to cortical and sciatic stimulation. *Am J Physiol* 200 : 46-50, 1961
  - 84) Izumi H, Kuriwada S, Karita K, et al: The nervous control of gingival blood flow. *Microvasc Res* 39 : 94-104, 1990
  - 85) Izumi H, Karita K: The effects of capsaicin applied topically to inferior alveolar nerve on antidromic vasodilatation. *Neurosci Lett* 112 : 65-69, 1990
  - 86) Izumi H, Karita K: Vasodilator responses following intracranial stimulation of the trigeminal, facial and glossopharyngeal nerves in cat gingiva. *Brain Res* 560 : 71-75, 1991
  - 87) Izumi H, Karita K: Somatosensory stimulation causes autonomic vasodilatation in cat lip. *J Physiol (Lond)* 450 : 191-202, 1992
  - 88) Izumi H, Karita K: Selective excitation of parasympathetic nerve fibers to elicit the vasodilatation in cat lip. *J Auton Nerv Sys* 37 : 99-108, 1992
  - 89) Izumi H, Karita K: Innervation of the cat lip by two groups of parasympathetic vasodilator fibres. *J Physiol (Lond)* 465 : 501-512, 1993
  - 90) Izumi H, Karita K: Reflex vasodilatation in the cat lip elicited by stimulation of nasal mucosa by chemical irritants. *Am J Physiol* 265 (Regul Integ Comp Physiol 34): R733-R738, 1993
  - 91) Izumi H, Karita K: Reflex vasodilatation in the cat lip evoked by stimulation of vagal afferents. *J Auton Nerv Sys* 42 : 215-224, 1993
  - 92) Izumi H, Takahashi H, Karita K: Pentylentetrazole-induced blood flow increase in the lower lip of the cats. *Europ J Pharmacol* 273 : 299-302, 1995
  - 93) Izumi H: Reflex parasympathetic vasodilatation in facial skin. *Gen Pharmacol* 26 : 237-244, 1995
  - 94) Izumi H, Sato M, Karita M, et al: Blood flow increases in common carotid artery, lower lip and palate elicited by lingual nerve stimulation in anesthetized cats. *J Auton Nerv Syst* 62 : 167-173, 1996
  - 95) Izumi H, Ito Y, Sato M, et al: The effects of inhalation anesthetics on the parasympathetic reflex vasodilatation in the lower lip and palate of the cat. *Am J Physiol* 273 (Regul Integ Comp Physiol 42) : in press : 1997
  - 96) Karita K, Izumi H: Innervation areas of afferents and efferents in somato-autonomic vasodilator reflex in the oro-facial areas in the cat. *Pain Res* 7 : 105-114, 1992
  - 97) Karita K, Izumi H: Somatosensory afferents in the parasympathetic vasodilator reflex in cat lip. *J Auton Nerv Sys* 39 : 229-234, 1992
  - 98) Karita H, Izumi H: Dual afferent pathways of vasodilator reflex induced by lingual stimulation in the cat. *J Auton Nerv Sys* 45 : 235-240, 1993
  - 99) Karita K, Takahashi H, Yasui T, et al: Effects of the autonomic ganglionic blocking agent hexamethonium on vasodilator responses mediated by the parasympathetic ganglion on the chorda tympani pathway of the cat. *J Auton Nerv Sys* 52 : 65-70, 1995
  - 100) Karita K, Izumi H: Reflex vasodilatation in cat lower lip elicited by noxious stimulation of the nasal mucosa. *Pain Res* 9 : 95-98, 1994
  - 101) Karita K, Izumi H: Effect of baseline vascular tone on vasomotor response in cat lip. *J Physiol (Lond)* 482 : 679-685, 1995
  - 102) 和泉博之: 顔面領域での反射性副交感神経を介した血管拡張反応について. *循環制御* 16 : 322-330, 1995
  - 103) Ogawa S, Saito H, Saeki S, et al: Reflex sympathetic activities during inhalation of anaesthetics in cats: nitrous oxide. *Neurosci Lett* 168 : 16-18, 1994
  - 104) Niv D, Whitwam JG: Selective effect of fentanyl on group III and IV somatosympathetic reflexes. *Neuropharmacology* 22 : 703-709, 1983
  - 105) Wang C, Chakrabarti MK, Galletly DC, et al: Relative effects of intrathecal administration of fentanyl and midazolam on A delta and C fibre reflexes. *Neuropharmacology* 31 : 439-444, 1992
  - 106) Griffiths R, Norman RI: Effects of anaesthetics on uptake, synthesis and release of transmitters. *Br J Anaesth* 71 : 96-107, 1993
  - 107) Jones MV, Brooks PA, Harrison NL: Enhancement of gamma-aminobutyric acid-activated Cl<sup>-</sup> currents in cultured rat hippocampal neurones by three volatile anaesthetics. *J Physiol (Lond)* 449 : 279-293, 1992
  - 108) Drummond PD: The mechanism of facial sweating and cutaneous vascular responses to painful stimulation of the eye. *Brain* 115 : 1417-1428, 1992
  - 109) Drummond PD: Mechanisms of physiological gustatory sweating and flushing in the face. *J Auton Nerv Sys* 52 : 117-124, 1995
  - 110) Luiten PG, ter-Horst GJ, Steffens AB: The hypothalamus, intrinsic connections and outflow pathways to the endocrine system in relation to the control of feeding and metabolism. *Prog Neurobiol* 28 : 1-54, 1987
  - 111) Swanson LW: Chapter 1, The hypothalamus in *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, eds. A Bjorklund, T Hokfelt, LW Swanson, 1-124 Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1987
  - 112) Berry C, McKinley W, Holdes R: Reversals of blood pressure responses caused by changes in frequency of brain stem stimulation. *Am J Physiol* 42 : 338-346, 1942
  - 113) Faiers AA, Calaresu FR, Mongenson GJ: Factors affecting cardiovascular responses to stimulation of hypothalamus in the rat. *Exp Neurol* 51 : 188-206, 1976
  - 114) Calaresu FR, Mogenson GJ: Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat. *Am J Physiol* 223 : 777-782, 1972
  - 115) Franks NP, Lieb WR: Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia. *Nature* 367 : 607-614, 1994
  - 116) Langmoen IA, Larsen M, Berg-Johnsen J: Volatile anaesthetics: cellular mechanisms of action. *Europ J Anaesth* 12 : 51-58, 1995
  - 117) Yanase Y, Meguro K, Sato A, et al: The effect of sevoflurane on somatically induced sympathetic reflexes. *J Anesth* 2 : 272-275, 1988