

## 原 著

カルシトニン遺伝子関連ペプチドによるビーグルにおける  
低血圧麻酔時の全身のおよび局所的血行動態への影響

原 島 敏 也\*

## 要 旨

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は中枢神経や各臓器に存在するニューロペプチドで、強い血管拡張作用を有する。セボフルラン麻酔下のイヌにおいて、CGRPによる低血圧時の全身的及び局所的血行動態について検討した。全身的には心係数、一回拍出量係数が増加し、心拍数、体血管抵抗が減少した。局所的には肝、脾血流量が増加し、他の重要臓器血流は維持された。セボフルラン麻酔下のイヌで、CGRPは重要臓器の血流を損なうことなく、後負荷減少により血圧を低下させた。

## はじめに

近年、アプロチニンやトラネキサム酸が出血量を減少させ、同種輸血の必要性を少なくする目的で術中に使用されるようになってきている<sup>1-5)</sup>。しかしアプロチニンの作用機序はまだ明らかではなく、腎障害、血管内凝固の危険性も報告されている<sup>6)</sup>。将来的には広く使用される可能性もあるが、70年代から現在まで広く普及している低血圧麻酔の有用性を否定することはできない。しかし、現在低血圧麻酔に用いられている降圧薬はその薬理学的特徴に関係していろいろな副作用を有し、理想的なものとは言えない。

カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は37個のアミノ酸からなるニューロペプチドで、脊髄後根、外側視床下部などの中枢神経系や心臓、呼吸器、消化管などの臓器にも広く分布してい

る<sup>7)</sup>。CGRPは心血管系に対して著しい活性を持ち、*in vivo*と*in vitro*の研究でCGRPが強い血管拡張作用を有することが示されている<sup>8,9)</sup>。最近、ハロセン麻酔下のイヌで、CGRPが反射性頻脈を伴わずに、用量依存性に平均血圧を低下させることが報告されている<sup>10)</sup>。しかし、CGRPによる低血圧時の局所血行動態に関する報告はない。本研究ではセボフルラン麻酔下のビーグルにおいて、CGRPによる低血圧時の全身的及び局所的血行動態を検討し、CGRPの低血圧麻酔への適応について評価することを目的とした。

## 方 法

対象は体重8.0~10.0 kg (平均9.0±0.7 kg) のビーグル9頭で、チオペンタール20 mg/kg 静注にて麻酔後、気管内挿管し、酸素 (2 l/min) - 亜酸化窒素 (3 l/min) - セボフルラン (1.2%) で維持した。ベクロニウム投与下に人工呼吸器を用いた換気で、動脈血二酸化炭素分圧がほぼ40 mmHgになるように調節した。CGRP及び輸液 (乳酸リンゲル液 5 ml/kg/h) 投与のために左大腿静脈にカテーテルを、心拍出量と中心静脈圧測定のために右大腿静脈にサーモダイリユーションカテーテルをそれぞれ挿入した。また、動脈圧測定と血液ガス分析のために左右の大腿動脈にカテーテルを挿入した。放射標識マイクロスフェア注入のため右総頸動脈から左心室内にカテーテルを挿入した。研究中のビーグルの体温はほぼ37℃で維持した。

## 1. 実験方法

上記操作終了後、呼吸及び循環が安定した時点を対照値として、平均血圧 (MAP)、心拍数 (HR)、心拍出量、中心静脈圧 (CVP)、動脈血液

\*帝京大学医学部麻酔科学講座

ガスの測定を行い、心係数、一回拍出量係数、体血管抵抗を次の式から算出した。

$$\begin{aligned} \text{心係数 (l/min/m}^2\text{)} &= \text{心拍出量} / \text{体表面積} \\ \text{一回拍出量係数 (ml/beat/m}^2\text{)} &= \text{心拍出量} / \text{HR} / \text{体表面積} \\ \text{体血管抵抗 (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)} &= (\text{MAP} - \text{CVP}) / \text{心拍出量} \times 80 \end{aligned}$$

対照値の測定後、一回目のマイクロスフェアを左心室内に投与した。次に CGRP (0.15 μg/kg/min) を注入ポンプにより静脈内に投与し、MAP を対照値より 30% 低下させた。その血圧を 30 分間維持し、循環動態の各諸量の測定を行った後、二回目のマイクロスフェアを投与した。投与後脱血により屠殺し、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、脾臓、胃・十二指腸、小腸、大腸、骨格筋 (体重の 4%)、皮膚 (500cm<sup>2</sup>) を摘出した。各臓器・組織の重量測定後、ユニバーサル・ガンマシンチレーションカウンター (JSM-R17-3871, Aloka, Tokyo) にて放射能の測定を行った。使用したマイクロスフェアは直径 15 μm の <sup>46</sup>Sc 及び <sup>85</sup>Sr 標識の球形顆粒 (185 MBq/g, New England Nuclear, Boston, MA, USA) で、一回の注入量は約 4 × 10<sup>5</sup> 個とし、これを生理食塩水 5 ml で希釈し、十分に攪拌し、30 秒間で左心室内に投与した。

2. 血流分布率及び血流量の算出

以下の計算式より血流分布率及び臓器 100 g 当りの血流量を算出した。

$$\begin{aligned} \text{血流分布率 (\%)} &= \text{臓器} \gamma \text{線量} / \text{全投与} \gamma \text{線量} \times 100 \\ \text{臓器 100 g 当りの血流量 (ml/min/100 g)} &= \text{心拍出量} \times \text{血流分布率} \times 100 \text{ g} / \text{臓器重量 (g)} \end{aligned}$$

3. 統計処理

実験結果は平均値 ± 標準偏差 (SD) で表示し、統計学的解析は paired t-test を用い、p < 0.05 を統計学的に有意とした。

結 果

CGRP の 0.15 μg/kg/min での持続投与により、MAP は 136.0 ± 16.7 mmHg から 88.0 ± 17.4 mmHg に低下した (p < 0.01, 表 2)。CGRP 投与後、動脈血液ガス分析値、CVP に有意な変化はなかった (表 1, 2)。心拍出量、心係数、一回拍出量係数の有意な増加 (p < 0.01, 表 2) と HR (p < 0.05)、体血管抵抗 (p < 0.01) の有意な減少 (表 2) が

みられた。

血流分布率は肝臓 (肝動脈) と脾臓で有意に増加 (p < 0.01) し、脳 (p < 0.05)、膵臓 (p < 0.05)、副腎 (p < 0.05)、大腸 (p < 0.01)、胃・十二指腸 (p < 0.01)、筋肉 (p < 0.05) で有意に減少した (表 3)。100 g 当りの血流量は肝臓 (肝動脈) と脾臓で有意に増加 (p < 0.01) し、副腎 (p < 0.05)、大腸 (p < 0.01)、胃・十二指腸 (p < 0.05) で有意に減少した (表 4)。

考 察

< CGRP の循環動態への影響 >

0.15 μg/kg/min の CGRP 投与により MAP は 136.0 ± 16.7 mmHg から 88.0 ± 17.4 mmHg まで 35.4 ± 6.9% 低下した。CGRP による低血圧に対し、圧受容体を介して反射的に HR は増加する<sup>11)</sup>。今回、HR が減少したのはセボフルランによる圧受容体反射の抑制に起因したと考えられる。HR の減少にもかかわらず、心係数が増加したのは一回拍出

表 1 CGRP による低血圧時の動脈血ガス分析値

	対照	低血圧維持
PH	7.37 ± 0.03	7.34 ± 0.04
Paco <sub>2</sub> (mmHg)	38.6 ± 1.6	39.7 ± 2.3
Pao <sub>2</sub> (mmHg)	258.8 ± 6.9	261.3 ± 11.0
BE (mEq/l)	-1.6 ± 1.8	-3.1 ± 1.9
	平均値 ± SD	

表 2 CGRP による低血圧時の循環系諸量

	対照	低血圧維持
平均血圧 (mmHg)	136.0 ± 17.4	88 ± 17 ※ ※
心拍数 (beats/min)	134 ± 22	128 ± 22 ※
心拍出量 (l/min)	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.2 ※ ※
心係数 (l/min/m <sup>2</sup> )	2.6 ± 0.5	3.1 ± 0.3 ※ ※
一回拍出量係数 (ml/beat/m <sup>2</sup> )	19.4 ± 2.9	24.7 ± 2.8 ※
中心静脈圧 (mmHg)	4 ± 2	5 ± 2
体血管抵抗 (dynes·sec·cm <sup>-5</sup> )	8724 ± 1589	4657 ± 1019 ※ ※
	平均値 ± SD ※ P < 0.05 vs 対照 ※ ※ P < 0.01 vs 対照	

表3 CGRPによる低血圧時の臓器血流分布率

臓器・組織	対照(%)	低血圧維持(%)
脳	2.8±0.9	2.1±0.7*
心筋	4.3±1.8	3.4±0.7
肝(肝動脈)	5.3±4.0	14.7±4.2**
腎	21.2±10.2	18.9±7.6
副腎	0.9±0.3	0.6±0.2*
全骨格筋	9.6±2.4	6.9±2.1*
全皮膚	1.6±0.8	1.0±0.1
門脈系臓器	17.4±4.9	16.3±3.6
胃	3.6±1.1	2.3±0.7**
小腸	7.6±3.8	6.2±3.0
大腸	2.2±1.0	1.3±0.4**
膵	0.4±0.2	0.2±0.6*
脾	3.6±1.7	7.0±1.8**

平均値±SD \* P<0.05 vs 対照  
\*\*P<0.01 vs 対照

表4 CGRPによる低血圧時の臓器血流量

臓器・組織	対照(ml/min/100g)	低血圧維持(ml/min/100g)
脳	45.9±11.7	44.0±5.5
心筋	72.5±37.4	66.6±15.2
肝(肝動脈)	26.8±23.9	86.5±31.4**
腎	510.3±183.5	568.1±199.6
副腎	481.0±141.3	388.2±93.9*
全骨格筋	3.4±1.2	2.9±1.0
全皮膚	2.4±1.1	1.7±0.5
門脈系臓器	42.7±16.9	48.7±17.5
胃	35.6±16.4	26.9±10.4*
小腸	44.3±26.3	44.6±25.0
大腸	54.7±27.4	39.4±14.5**
膵	18.7±11.1	10.8±11.1
脾	163.4±90.4	359.4±91.8**

平均値±SD \* P<0.05 vs 対照  
\*\*P<0.01 vs 対照

量係数の増加によると考えられる。CVPには変化がなく、体血管抵抗の減少がみられたことから、一回拍出量係数の増加は後負荷減少によるものと考えられる。また、投与されたCGRPが強力な陽性変力作用を示す<sup>12)</sup>ことから、一回拍出量係数の増加にかかわった可能性はある。

### <CGRPの局所的血行動態への影響>

#### 1. 心筋血流の変動

CGRPの組織内濃度は心臓では比較的低い、CGRP含有神経は特に冠動脈周囲に分布している<sup>13)</sup>。これはCGRPが冠血管のトーンスに対し重要な調節作用を有することを示唆している。冠

動脈拡張作用に関していくつかの報告がある。ブタの冠動脈輪でCGRPは径の太い血管に比べ細い血管により強い拡張作用を示す<sup>14)</sup>ことや、ペントバルビタール麻酔下のブタの冠動脈へのCGRP投与で冠血流量は用量依存性に増加する<sup>15)</sup>ことが示されている。Di Petteら<sup>16)</sup>は無麻酔下のラットでCGRPの静脈内投与で冠血管抵抗の減少と冠血流量の増加を報告している。彼らは冠血流量増加の原因として第一にHR増加に伴う心筋酸素需要の増加、第二に冠動脈への直接的な作用を挙げている。高濃度のCGRPが低濃度のそれよりHRと心拍出量をより増加させたが、冠血流量の増加を伴わなかったことから、彼らは冠血管への直接的な作用を重視した。今回、CGRP投与による心係数の増加とDi Petteら<sup>16)</sup>の報告から冠血流量の増加が予想されたが、冠血流量の変動は見られなかった。今回の結果からHRの減少と血圧低下により心筋酸素需要が減少したため冠血流量が増加しなかったと考えられる。

#### 2. 肝血流の変動

肝臓は門脈と肝動脈から血液を供給されている。門脈血流量は心拍出量と前門脈領域の灌流量によって左右される。また肝動脈血流量は肝動脈緩衝作用によって門脈血流量の変動に対応して増減する<sup>17)</sup>。

今回、門脈血流量と分布率に変化はみられなかったが、肝血流量(肝動脈)と分布率に増加がみられた。心係数の増加にもかかわらず門脈血流量は変化を示さなかったのは胃・十二指腸と大腸の血流量が減少したためと考えられる。Di Petteら<sup>16)</sup>は無麻酔のラットでCGRPの静脈内投与で肝血流量の増加を報告し、Sasakiら<sup>18)</sup>はCGRPに免疫活性のある神経線維が肝臓に広く分布していることを報告した。これらの報告からCGRPの血管拡張作用に反応した血管系とCGRPに対する免疫活性の高い血管の分布が一致することが示された。その後、Fletcherら<sup>19)</sup>は肝臓のCGRP含有神経が肝血流を維持するために重要な役割を果たす可能性を報告している。対象とした動物の種の違い、麻酔の有無など条件は異なるが、今回の研究でも肝血流量は増加しており、これらの報告と一致した。

#### 3. 腎血流の変動

腎血流は自己調節機能によって一定範囲の血圧

の変動に影響されないが、血管平滑筋の張力に作用する薬物、たとえばカルシウム拮抗薬は血圧低下が軽度な場合、自己調節機能を抑制して腎血流量を増加させる<sup>20)</sup>。

CGRPの腎血管に対する影響に関して、ラットを用いた報告<sup>16, 21, 22)</sup>を分析すると、CGRPの投与量が少なく、血圧の低下がわずかな場合には腎血流量は維持されるか、増加するのに対し、投与量を増してMAPを低下させると腎血流量の減少が認められている。またMAPが100 mmHgまでの範囲ではCGRPの漸増により用量依存性の腎血流量の増加と腎血管抵抗の減少が示されている<sup>21)</sup>。これらの報告はCGRPが腎の自己調節機能に抑制的に作用した結果、血圧依存性に血流が変動したことを示唆している。

今回、MAPの低下にもかかわらず腎血流の変動はみられなかった。ラットを用いた報告と同様に、イヌを用いた今回の研究でも当然自己調節機能は抑制されたと想像される。その結果、血圧相応に血流が保たれたため、腎血流の変動がみられなかったと推測される。

#### 4. 脳血流の変動

CGRPは血管を支配している知覚神経に存在し、血管壁に対する侵害刺激後、軸索反射又は逆伝導により局所脳血流を調節するとされている<sup>23, 24)</sup>。in vivo及びin vitroでのCGRPの脳血管に対する影響に関して、Baskayaら<sup>25)</sup>はイヌの椎骨動脈へのCGRP直接投与により椎骨動脈血流は用量依存性が増すこと、イヌの脳底動脈と中大脳動脈から切り出した動脈輪においてCGRPが強い血管拡張作用を有することを報告している。

ところで、静脈内に投与された薬物は血液・脳関門により脂溶性の薬物は自由に通過するが、水溶性のものは分子量が大きいと通過できない。これに関してアデノシンの静脈内投与でアデノシンは血液・脳関門を通過できないため、脳血管平滑筋に作用を及ぼすのに足りる量が通過できず、アデノシンの脳血流への影響はわずかであったという報告<sup>26, 27)</sup>がある。CGRPは水溶性で、分子量は3789.3あり、血液・脳関門を通過できないと考えられる。今回のようなCGRPの静脈内投与では脳血管に対する影響は軽微であると思われる。正常の脳では自己調節機能により一定範囲の脳灌流圧の変化に対し、脳血流は一定に保たれる。今回、

脳血流量の変動は認められなかった。これは自己調節が機能し得る範囲の血圧であったため、脳血流に変動がなかったと考えられる。

血管拡張薬の各種臓器血流に及ぼす影響は一樣ではない。例えば、エンフルラン麻酔下のイヌにおいて、アデノシン3リン酸は心筋及び門脈血流を増し、肝血流量を減らす<sup>28)</sup>のに対し、プロスタグランジンE1は肝及び腎血流量を維持し、心筋血流量を減らす<sup>29)</sup>。このように血管拡張薬によって臓器血流分布に違いが認められる。今回、CGRPによるMAPの35%低下により肝及び脾血流量が増加し、他の重要臓器血流は維持された。これはCGRPの低血圧麻酔に対する基礎成績として意味を持ち、臨床への応用が期待される。

#### 結 論

セボフルラン麻酔下のビーグルにおいて、CGRPの静脈内投与によるMAPの約30%低下により、全身的には心係数、一回拍出量係数の増加と、HR、体血管抵抗の減少がみられ、局所的には肝、脾血流量の増加と副腎、大腸、胃・十二指腸血流の減少がみられた。セボフルラン麻酔中、CGRPは重要臓器への血流を損なうことなく、後負荷減少により血圧を低下させた。

本稿を終えるにあたり懇切なるご指導、ご校閲を賜りました帝京大学医学部麻酔科学講座・岡田和夫教授に深甚なる謝意を表します。直接ご指導を戴いた帝京大学医学部麻酔科学講座・菊田好則講師に、また動物実験にご協力を戴いた手塚新吉先生に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Mallet SV, Cos D, Burroughs AD, et al : Aprotinin and reduction of blood loss and transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Lancet* 336 : 886-887, 1990
- 2) Janssens M, Joris J, David JI, et al : High dose aprotinin reduces blood loss in patients undergoing total hip replacement. *Anesthesiology* 80 : 23-29, 1994
- 3) Murkin JM, Shannon NA, Bourne RB, et al : Aprotinin decreases blood loss in patients undergoing revision or bilateral total hip arthroplasty. *Anesth Analg* 80 : 343-348, 1995
- 4) Capdevila X, Calvet Y, Biboulet P, et al : Aprotinin decreases blood loss and homologous transfusions in patients undergoing major orthopedic surgery 88 : 50-57, 1998

- 5) Brown RS, Thwaites BK, Mongan PD, et al : Tranexamic acid is effective in decreasing postoperative bleeding and transfusions in primary coronary artery bypass operation : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 85 : 963-970, 1997
- 6) Sundt III TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE, et al : Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 55 : 1418-1424, 1993
- 7) Hökfelt T, Arvidsson U, Ceccatelli S, et al : Calcitonin gene-related peptide in the brain, spinal cord, and some peripheral systems. *Annals New York Acad Sci* 657 : 119-134, 1992
- 8) Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, et al : Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature* 313 : 54-56, 1985
- 9) Fisher LA, Kikkawa DO, Rivier JE, et al : Stimulation of noradrenergic sympathetic outflow by calcitonin gene-related peptide. *Nature* 305 : 534-536, 1983
- 10) Takeda S, Inada Y, Matsui K, et al : Comparative hemodynamic effects of hypotension induced CGRP and PGE<sub>1</sub> in dogs. *J Anesth* 10 : 204-210, 1996
- 11) Wang BC, Bie P, Leadley Jr RJ, et al : Cardiovascular effects of calcitonin gene-related peptide in conscious dogs. *Am J Physiol* 257 : R726-R731, 1989
- 12) Franco-Cereceda A, Lundberg JM : Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and capsaicin-induced stimulation of heart contractile rate and force. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 331 : 146-151, 1985
- 13) Wharton J, Golbenkian S, Mulderry PK, et al : Capsaicin induces a depletion of calcitonin gene-related peptide (CGRP)-immunoreactive nerves in the cardiovascular system of the guinea pig and rat. *J Auton Nerve Syst* 16 : 289-309, 1986
- 14) Foulkes R, Shaw N, Bose C, et al : Differential vasodilator profile of calcitonin gene-related peptide in porcine large and small diameter coronary artery ring. *Eur J Pharmacol* 201 : 143-149, 1991
- 15) Ezra D, Laurindo FRM, Goldstein DS, et al : Calcitonin gene-related peptide : a potent modulator of coronary flow. *Eur J Pharmacol* 137 : 101-105, 1987
- 16) DiPette DJ, Schwarzenberger K, Kerr N, et al : Systemic and regional hemodynamic effects of calcitonin gene-related peptide. *Hypertension* 9 (Suppl III) III142-III146, 1987
- 17) Lauth WW : Intrinsic regulation of hepatic blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 74 : 223-233, 1996
- 18) Sasaki Y, Hayashi N, Kasahara A, et al : Calcitonin gene-related peptide in the hepatic and splanchnic vascular systems of the rat. *Hepatology* 6 : 676-681, 1986
- 19) Fletcher DR, Braslis KG, Shulkes A, et al : Calcitonin gene-related peptide : vasodilator in ovine hepatic and renal vasculature. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 17 : 467-476, 1990
- 20) 後藤丈夫 : 腎循環と麻酔. *臨床麻酔* 17 : 1042-1046, 1993
- 21) Villarreal D, Freeman RH, Verburg KM, et al : Effects of calcitonin gene-related peptide on renal blood flow in the rat (42740). *Proc Soc Exp Biol Med* 188 : 316-322, 1988
- 22) Sirén A-L, Feuerstein G : Cardiovascular effects of rat calcitonin gene-related peptide in the conscious rat. *J Pharmacol Exp Ther* 247 : 69-78, 1988
- 23) McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, et al : Calcitonin gene-related peptide : functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 5731-5735, 1986
- 24) Saito A, Masaki T, Uchiyama Y, et al : Calcitonin gene-related peptide and vasodilator nerves in large cerebral arteries in cats. *J Pharmacol Exp Ther* 248 : 455-462, 1989
- 25) Baskaya MK, Suzuki Y, Anzai M, et al : Effects of adrenomedullin, calcitonin gene-related peptide, and amylin on cerebral circulation in dogs. *J Cereb Blood Flow Metab* 15 : 827-834, 1995
- 26) Kassell NF, Boarini DJ, Olin JJ, et al : Cerebral and systemic circulatory effects of arterial hypotension induced by adenosine. *J Neurosurg* 58 : 69-76, 1983
- 27) Heistad DD, Marcus ML, Gourley JK, et al : Effect of adenosine and dipyridamole on cerebral blood flow. *Am J Physiol* 240 : H775-H780, 1981
- 28) 大岩悦郎 : Diadenosine tetraphosphate および adenosine triphosphate による低血圧麻酔時の体内血流分布への影響. *循環制御* 15 : 119-126, 1994
- 29) 菊田好則, 湯川博美, 原島敏也ら : プロスタグランジン E<sub>1</sub> による低血圧麻酔時の体内血流分布への影響. *循環制御* 18 : 383-389, 1997

## Effects of Calcitonin Gene-related Peptide Induced Hypotension on Systemic and Regional Hemodynamics during Sevoflurane Anesthesia in Beagles

Toshiya, Harashima\*

\*Department of Anesthesiology, Teikyo University School of Medicine  
Tokyo, Japan

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) is a neuropeptide which is widely present in central nervous system and various organs and known to have a potent vasodilating action. Changes in systemic hemodynamics and microsphere-determined regional blood flow were examined during 30 % reduction in mean arterial pressure using CGRP in beagles under sevoflurane anesthesia. Following administration of CGRP, cardiac index and stroke volume index in-

creased but heart rate and systemic vascular resistance decreased. With regards to regional hemodynamics, blood flow to the liver via the hepatic artery and spleen increased, whereas those to other vital organs were unchanged. These results suggested that CGRP depressed the blood pressure through decreases of after-load without affecting the blood flow to the vital organs.

**Key words** : Calcitonin gene-related peptide, Induced hypotension, Organ blood flow

(Circ Cont 19 : 406~411, 1998)