

原著

ウサギ体性刺激および内臓刺激時の血圧上昇に対するプロポフォール投与下におけるクロニジンの抑制効果

一戸達也*, 金子 譲*

要 旨

ウサギのオトガイ神経（体性刺激）および胃壁電気刺激（内臓刺激）時の血圧上昇に対するプロポフォール投与下におけるクロニジンの抑制効果を検討した。電気刺激は50 Hz, 0.5 msecの矩形波で5秒間行い、刺激強度はオトガイ神経が5 V, 胃壁が30 Vとした。プロポフォール200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与下を対照とし、さらにクロニジンを0.33, 0.67, 1.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の順で投与し、その後ヨヒンビン400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を投与した。各時期の収縮期圧（SBP）の刺激前値から刺激後最大値への上昇量（ ΔSBP ）を記録した。オトガイ神経および胃壁電気刺激時の ΔSBP は両者ともクロニジン投与量依存性に抑制され、ヨヒンビン投与で対照値に回復した。プロポフォール投与下において、クロニジンはオトガイ神経および胃壁電気刺激時の血圧変動に対して同程度の抑制効果を示した。

緒 言

生体は侵襲に対して自律神経系、内分泌系、および免疫系を介して応答する。侵害刺激に対する生体応答のうち最も明瞭なもののひとつが血圧上昇反応である。この反応は体性—または内臓—交感神経反射に基づいて発現する。これらの交感神経反射は体性または内臓性上行線維を求心路とし、延髄吻側腹外側網様体核を介して脊髓中間側柱灰白質へと投射し、交感神経血管運動線維を遠心路とした反射回路を形成している^{1,2)}。オピオイド³⁾、 α_2 受容体作動薬⁴⁾、アセチルコリン⁵⁾、

NMDA受容体拮抗薬⁶⁾、アデノシン⁷⁾などは侵害刺激の際に抗侵害（鎮痛）作用を発現すると同時に、この反射回路のいずれかの部位に作用して血圧上昇反応を抑制する。ウサギにオトガイ神経電気刺激、すなわち体性侵害刺激を与えた時の血圧上昇反応は、クロニジン、ネオスチグミン、L-イソプロピルアデノシン、プロポフォールなどの投与で量依存性に抑制される⁸⁾。

一方、 μ 、 δ および κ 受容体作動性オピオイドやクロニジンをマウスの大槽内に投与して熱、機械的（いずれも体性）および化学（内臓）刺激に対する抗侵害作用を体動を指標として観察した報告^{9,10)}によると、いずれの薬物も体性刺激よりも内臓刺激により強い抗侵害作用を現すことが示されている。

しかしながら、抗侵害作用を有するオピオイドやクロニジンなどの薬物が、体性または内臓性のいずれの侵害刺激に伴う血圧上昇反応の抑制により有効であるのかについては、未だに明らかではない。

そこで本研究では、ウサギでプロポフォール投与下に体性侵害刺激としてオトガイ神経電気刺激を、内臓性侵害刺激として胃壁電気刺激を行い、それぞれの電気刺激時の血圧上昇反応に対するクロニジンの抑制効果を比較した。

研究方法

本研究は東京歯科大学動物実験委員会の承認を得て行った。体重2.3~2.8 kgの日本白色種系雄性ウサギ6羽を実験に使用した。4.0%イソフルランと酸素をマスクより吸入させて麻酔を導入し、2.0%イソフルランで麻酔を維持した。頸部

*東京歯科大学歯科麻酔学講座

正中切開で気管切開を行い、20 Frの小児用気管内チューブを挿入固定した。右大腿動脈と左耳介辺縁静脈にそれぞれ20および22ゲージの静脈カテーテルを挿入留置し、前者を動脈圧測定用、後者を輸液・薬物投与用とした。動脈圧は圧トランスデューサー (P23ID, Gould) を介して連続記録した。輸液は乳酸リンゲル液を10 ml/kg/hrで投与した。塩化アルクロニウム (ディアルフェリン[®]) 1 mg/kgを適時投与して筋弛緩し、呼吸は調節呼吸とした。

オトガイ神経電気刺激のために、左側オトガイ孔付近で露出したオトガイ神経に陰極を中枢側とした一対のフック型ステンレス製針電極 (電極間距離3 mm) を装着した。電極装着後、オトガイ神経を液体パラフィンを浸した綿花で被覆した。胃壁電気刺激のために、腹部正中切開によって胃を露出し、胃体前面の筋層内に一対のステンレス製針電極 (電極間距離2 cm) を挿入固定した。電極装着後、腹部切開創をセロハンラップで被覆した。オトガイ神経および胃壁電気刺激には電気刺激装置 (SEN-7203, 日本光電) とアイソレータ (SS-104 J, 日本光電) を使用し、持続時間0.5 msecの直流矩形波、刺激頻度50 Hzで5秒間とし、刺激強度はオトガイ神経が5 V、胃壁が30Vで行った。

実験準備終了後、イソフルランの吸入を中止して100%酸素とし、プロポフォールを200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注して実験期間中の麻酔を維持した。プロポフォール投与開始後は1時間以上放置し、呼吸、循環を安定させた後に実験を開始した。終末呼気炭酸ガス分圧は実験期間中35~40 mmHgを維持した。呼気ガス濃度は麻酔ガスモニタ (Capnomac, Datex) により、血液ガスは血液ガス分析装置 (Stat Profile 5, Nova Biomedical) によりそれぞれ測定した。すべてのウサギは実験中の PaO_2 が300 mmHg以上であり、 PaCO_2 が35~40 mmHgの範囲にあった。実験中、ウサギの直腸温を39.0~39.5 $^{\circ}\text{C}$ に維持した。

実験中の大腿動脈圧はポリグラフ (Series 360, NEC 三栄) に連続記録した。刺激前値をオトガイ神経および胃壁の電気刺激直前とし、電気刺激中に収縮期圧 (SBP) が最も上昇した時を最大上昇値として、最大上昇値-刺激前値 (ΔSBP) を求めた。

プロポフォール投与下で両刺激を行い、対照値 (Cont) を得た後、クロニジンを0.33, 0.67, 1.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度でそれぞれ60分間持続静注し、その後ヨヒンビン400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を静注した。クロニジン持続静注開始60分後とヨヒンビン投与30分後にオトガイ神経電気刺激と胃壁電気刺激を行い、血圧の変化を観察した。両刺激は5分の間隔をあけてそれぞれ2回ずつ行い、平均値を求めて測定値とした。

データは平均値 \pm 標準誤差 (mean \pm SEM) として表した。統計処理は、それぞれの刺激時のSBPの変化と ΔSBP に対するクロニジンの抑制効果を検討するために重複測定ANOVAとStudent-Newman-Keuls testによる多重比較を行い、両刺激間の ΔSBP の比較のために対応のあるStudent t-検定を行った。結果は $p<0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

クロニジン投与速度の増加に伴い、SBPの刺激前値がやや低下し、ヨヒンビン投与で回復した。SBPの刺激前値の低下は統計学的には有意ではなかった。オトガイ神経および胃壁の電気刺激によって、SBPが上昇した。このSBPの上昇は、オトガイ神経電気刺激時にはクロニジン投与速度0.67 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで、胃壁電気刺激時には0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで有意な変化であった (図1)。オトガイ神経および胃壁の電気刺激時のContにおける ΔSBP はそれぞれ 44.8 ± 5.8 mmHgと $24.3\pm$

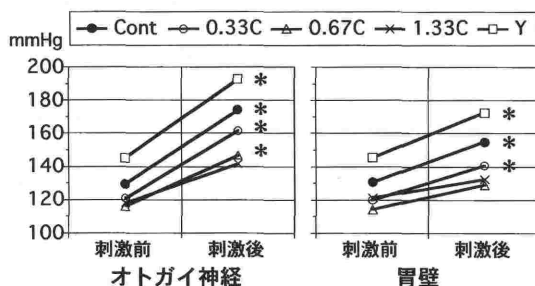


図1 オトガイ神経および胃壁電気刺激前後の収縮期圧の変化 (平均値のみを表示)

Cont=対照値; C=クロニジン ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$); Y=ヨヒンビン

* $p<0.05$ vs. 刺激前値

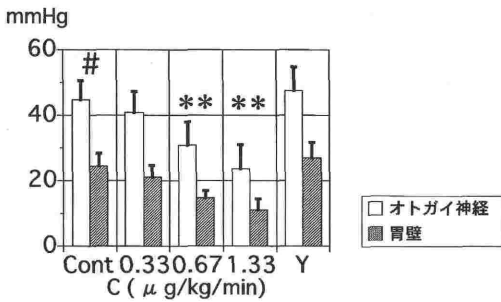


図2 収縮期圧の上昇量 (Δ SBP) の変化

Cont=対照値; C=クロニジン; Y=ヨヒンビン
mean \pm SEM

* $p < 0.05$ vs. 同刺激の対照値

$p < 0.05$: 両刺激の比較

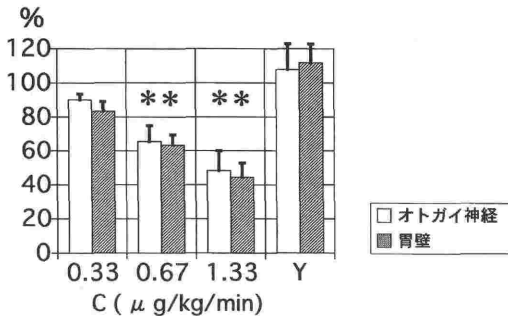


図3 収縮期圧の上昇量 (Δ SBP) の変化率

Cont=対照値; C=クロニジン; Y=ヨヒンビン
mean \pm SEM

* $p < 0.05$ vs. 同刺激の対照値

3.9 mmHgであり、両群間に有意差を認めた。クロニジン投与速度が $0.67 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上で両群とも有意に Δ SBPが小さくなり、ヨヒンビン投与で回復した(図2)。Contの Δ SBPを100%とした時の Δ SBPの変化率を比較すると、両群の変化率の間に有意差はなかった(図3)。

考 察

本研究では、体性侵害刺激としてのオトガイ神経電気刺激時と内臓性侵害刺激としての胃壁電気刺激時の血圧上昇に対するプロポフォル投与下におけるクロニジンの抑制効果を比較した。その結果、プロポフォル投与下において、クロニジンは体性、内臓性のいずれの侵害刺激時の血圧上昇も同程度に抑制することが示された。すなわち、クロニジンはプロポフォルとの併用下におい

て、体性および内臓性侵害刺激時の血圧上昇の抑制のために同程度に有効であることが示唆される。そしてクロニジンによって抑制された侵害刺激時の血圧上昇がクロニジンの拮抗薬であるヨヒンビンの投与によって回復したことから、血圧上昇の抑制はクロニジンの α_2 受容体刺激作用に基づくものと考えられる。

クロニジンは α_2 受容体刺激作用によってノルエピネフリン性下行性疼痛抑制系を賦活し、脊髓レベルで鎮痛作用を発現する³⁾と同時に、延髄吻側腹外側網様体核に対する興奮抑制作用によって動脈圧を低下させる¹²⁾。これに加えて、下行性疼痛抑制系賦活による2次ニューロンの活動性の低下は体性—または内臓—交感神経反射回路への入力も減少させ、侵害刺激時の血圧上昇を抑制する¹³⁾。

三叉神経領域においても、三叉神経脊髓路核におけるノルエピネフリン作動性ニューロンの存在が知られており¹⁴⁾、このようなニューロンが三叉神経系に対して下行性疼痛抑制系の機能を有する可能性が考えられている。したがってクロニジンは、三叉神経領域の電気刺激による血圧上昇反応の反射回路^{15,16)}においても、脊髓における作用と同様の機序で侵害刺激時の血圧上昇を抑制するものと考えられる。

本研究の以前に行った予備研究では、クロニジン投与による血圧低下を想定したニトロプルシドを用いた血圧低下時には、オトガイ神経電気刺激時の血圧上昇が抑制されなかった⁸⁾。したがって、本研究においてオトガイ神経および胃壁電気刺激時の血圧上昇をクロニジンが抑制したのは、クロニジンの下行性疼痛抑制系賦活によって2次ニューロンの活動性が低下し、体性—または内臓—交感神経反射回路への入力が増加したことに起因しているものと考えられる。

マウスの大槽内にクロニジンを投与し、体性刺激としてhot-plate法による熱刺激とtail-pinch法による機械的刺激、内臓性刺激として酢酸wringing法による化学刺激を与えた時のクロニジンの抗侵害作用を体動を指標として比較した研究¹⁰⁾によると、クロニジンの抗侵害作用は熱および機械的体性刺激に対して弱く、化学的内臓性刺激に対して強力な作用であったと報告されている。またクロニジンを妊娠ラットに投与して、colorectal

distension による内臓性刺激と tail-flick 法による体性刺激に対する妊娠性内因性鎮痛への影響を観察した研究¹¹⁾では、クロニジンは内臓性刺激に対してのみ内因性鎮痛の増強作用を示したと報告されている。以上のように、従来の報告では、意識下の動物に投与されたクロニジンは体性侵害刺激よりも内臓性侵害刺激に対してより強い抗侵害作用を示すとされている。

本研究とこれまでの研究の結果の差は、研究モデルの差、すなわち与えられる侵害刺激の種類と観察する刺激応答の種類、および研究中の被験動物の状態の違いに起因していると考えられる。

まず、被験動物に与えられる侵害刺激について考察する。薬物の抗侵害作用を検討する場合、体性刺激としては本研究で用いた電気刺激の他に熱刺激や機械刺激が使用され、内臓性刺激としては化学刺激や colorectal distension^{17,18)}が一般的に使用されている。本研究で体性のみならず内臓性侵害刺激としても電気刺激を行った理由は、1) 侵害刺激の性質を統一したかったこと、2) 体性熱刺激や内臓性化学刺激、colorectal distension のような純粋な痛み刺激ではなく、全身麻酔下の手術の際に発現するような様々な種類の神経線維の興奮を、電気刺激を用いて被験動物に与えたかったこと、の2点による。したがって、内臓神経として腹腔神経節電気刺激などを行うことがより適切であると考えられたが、技術的な困難さから胃壁の直接的な電気刺激を行った。本研究で行った電極間距離 2 cm の電気刺激は胃の強い痙攣様収縮を引き起こし、これと同時に血圧が上昇した。

次に、観察する刺激応答の種類について考察する。本研究では、侵害刺激に対する生体応答として、オトガイ神経および胃壁電気刺激時の SBP 上昇を観察した。薬物の麻酔あるいは抗侵害作用に関する研究では、吸入麻酔薬の最小肺胞濃度 (MAC¹⁹⁾) に代表されるように体動を指標として薬物の効果が判定されることが多く、クロニジンに関する従来の研究^{10,11)}でも同様であった。しかし、臨床の麻酔においては体動は十分な麻酔状態の指標とはならず、MACBAR²⁰⁾に代表される侵害刺激時の循環変動を指標として麻酔が行われることが一般的である。そこで、このような背景のもとに本研究を行った。

その結果、プロポフォールによる全身麻酔下で

体性および内臓性侵害刺激時の血圧上昇の抑制を指標とした場合には、意識下でそれぞれの侵害刺激時の体動の抑制を指標とした場合と異なり、クロニジンは両者に同程度に有効であった。逆にいえば、血圧上昇の抑制を指標とした場合、内臓性侵害刺激であっても体性侵害刺激と同程度のクロニジンが必要になることが示唆された。

本研究では、侵害刺激に対する SBP 上昇を観察の対象とした。本来ならば、侵害刺激に対する自律神経系の応答として、同時に心拍数の変化を観察すべきであると考えられる。しかし心拍数は、SBP の上昇に伴って増加するものと圧受容体反射に基づくと思われる減少を示すものがあり、一定の傾向を示さなかった。このため、心拍数を本研究の検討対象としなかった。

結 論

プロポフォール投与下において、クロニジンは体性および内臓性侵害刺激による血圧上昇の抑制のために同程度の有効性を示した。

文 献

- 1) Sato A, Schmidt RF: Somatosympathetic reflexes: Afferent fibers, central pathways, discharge characteristics. *Physiol Rev* 53: 916-947, 1973
- 2) Sato A, Sato Y, Schmidt RF: Somato-sensory modulation of the cardiovascular system (The Impact of Somatosensory Input on Autonomic Functions). Springer, Berlin, 1st ed., 115-166, 1997
- 3) Yaksh TL (Yaksh TL, Lynch C III, Zapol WM, et al eds): Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity (Anesthesia Biologic Foundations). Lippincott-Raven, Philadelphia, 1st ed., 921-934, 1998
- 4) Maze M, Tranquilli W: Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605, 1991
- 5) Durieux ME: Muscarinic signaling in the central nervous system Recent developments and anesthetic implications. *Anesthesiology* 84: 173-189, 1996
- 6) Hudspeth MJ: Glutamate: A role in normal brain function, anaesthesia, analgesia and CNS injury. *Brit J Anaesth* 78: 731-747, 1997
- 7) Fukunaga AF, Miyamoto TA, Kikuta Y, et al (Belardinelli L, Pelleg A eds): Role of adenosine and adenosine triphosphate as anesthetic adjuvants (Adenosine and adenosine nucleotides: From molecular biology to integrative physiology). Kluwer Academic Publisher, Boston, 1st ed.,

- 511-523, 1995
- 8) 一戸達也：口腔領域侵害刺激時の循環応答と各種薬剤の応答抑制効果. 日歯麻誌 27 : 286-292, 1999
 - 9) 村川和重, 野間研一, 松田真也ら：各種オピオイド作動薬の各種侵害刺激に対する効果. 麻酔 45 : 937-942, 1996
 - 10) 村川和重, 野間研一, 松田真也ら：各種各種侵害刺激に対するクロニジンの大槽内投与の効果. 麻酔 46 : 1329-1335, 1997
 - 11) Iwasaki H, Collins JG, Saito Y, et al : Low-dose clonidine enhances pregnancy-induced analgesia to visceral but not somatic stimuli in rats. *Anesth Analg* 72 : 325-329, 1991
 - 12) Dampney RAL : Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 74 : 323-364, 1994
 - 13) Wang C, Knowles MG, Chakrabarti MK, et al : Clonidine has comparable effects on spontaneous sympathetic activity and afferent A δ - and C-fiber-mediated somatosympathetic reflexes in dogs. *Anesthesiology* 81 : 710-717, 1994
 - 14) Cahusac PMB, Morris R, Hill RG : A pharmacological study of the modulation of neuronal and behavioral nociceptive responses in the rat trigeminal region. *Brain Res* 700 : 70-82, 1995
 - 15) Allen GV, Barbrick B, Esser MJ : Trigeminal-parabrachial connections: Possible pathway for nociception-induced cardiovascular reflex responses. *Brain Res* 715 : 125-135, 1996
 - 16) Allen GV, Pronych SP : Trigeminal autonomic pathways involved in nociception-induced reflex cardiovascular responses. *Brain Res* 754 : 269-278, 1997
 - 17) Ness TJ, Gebhart GF : Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudoaffective reflexes in the rat. *Brain Res* 450 : 153-169, 1988
 - 18) Ness TJ, Gebhart GF : Visceral pain: a review of experimental studies. *Pain* 41 : 167-234, 1990
 - 19) Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B : Minimum alveolar concentration: A standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26 : 756-763, 1965
 - 20) Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM : Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision - MAC BAR. *Anesthesiology* 54 : 390-398, 1981

Clonidine Inhibits Blood Pressure Elevation Mediated by Electrical Stimulation of the Mental Nerve and the Gastric Wall in the Rabbit under Propofol Anesthesia

Tatsuya Ichinohe*, Yuzuru Kaneko*

*Department of Dental Anesthesiology, Tokyo Dental College, Chiba, Japan

Inhibitory effects of clonidine on blood pressure elevation mediated by electrical stimulation of the mental nerve and the gastric wall were investigated in male Japan White rabbits anesthetized with propofol. The control measurements were performed under a continuous infusion of propofol (200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). Clonidine was infused at either rate of 0.33, 0.67 or 1.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for 60 minutes. Then, yohimbine 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ was injected. The increases in systolic blood pressure (SBP) by the stimulation ($\Delta\text{SBP} = \text{maximum SBP during electrical stimulation} - \text{SBP at pre-stimulation}$) were inhibited by clonidine in a dose-dependent manner.

ΔSBPs at the control period were 44.8 ± 5.8 mmHg

(mean \pm SEM) for the mental nerve stimulation and 24.3 ± 3.9 mmHg for the gastric wall stimulation, respectively. The percentages of ΔSBP during the mental nerve and the gastric wall stimulations were similarly inhibited by clonidine. The percentage inhibitions of ΔSBP at the rate of 1.33 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ clonidine were $48.5 \pm 11.5\%$ for the mental nerve stimulation and $44.5 \pm 8.2\%$ for the gastric wall stimulation, respectively. Yohimbine antagonized the ΔSBP changes. These results suggest that total intravenous anesthesia with propofol and clonidine shows similar inhibitory effects on blood pressure elevation mediated by somatic (mental nerve) and visceral (gastric nerve) noxious stimulations.

Key words: Propofol, Clonidine, Somatic and visceral noxious stimulation, Blood pressure response

(Circ Cont 20 : 404~409, 1999)