10. 完全置換型人工心臓牛（人工心臓牛）における交感神経系薬剤負荷試験について

対馬 信子* 鷺津 卓爾*² 守 永典彦*³
葛西 真一*⁴ Y. Nose*⁵ R. Kiraly*⁵
G. B. Jacobs*⁵ H. Harasaki*⁵ K. Ouchi*⁵
K. Hayashi*⁵

緒 言

自然心を有する運動の血行動態は、心臓の作用と末梢の作用により合成されたものである。従来実験運動の血行動態のうち末梢効果のみを心臓作用との関連なしに独立して評価することは極めて困難であった。

これに対し人工心臓牛では人工心臓を末梢と関係なく一定条件下で作動させながら実験を行うと交感神経系および心臓血管系薬物の末梢効果を知ることが出来、またその結果から心臓の作用を推定することが出来る。

しかし人工心臓牛の術後回復過程では交感神経緊張状態が見られる。クリーブランドクリニックの長期生存人工心臓牛の尿中カテコラミンの消長を観察すると、術後3週まですべての牛で高値を示し、その後順調な経過の牛では正常値迄下降し、全身状態が悪化して来る末期では再び上昇して来る。しかして交感神経緊張状態が見られる術後のある一定期間および、全身状態悪化の条件下では諸種薬物の効果は正しく評価出来ないと考えられるが、本実験の目的は、①術後期間の差により交感神経薬剤ならびに血管拡張剤の投与で反応の量的、質的差異が得られるか否か。②差があるとすれば交感神経 α , β 受容体および副交感神経系でも差異が得られる

か否か。③しかして人工心臓牛で薬物負荷による末梢効果を判定するためには術後どの程度の期間を経てから行うべきか。の3点を知ることである。

実験動物ならびに実験方法

動物は生後3カ月のオスのホルスタイン牛を使用した。対照としては自然心を有する94kgの牛（自然牛）3頭を無麻酔下で使用した。人工心臓牛は体重93kgで自然心を人工心臓と置換し術後2週目、3週目および5週目のものを使用した。人工心臓は空気駆動による楕円形のダイヤフラムを有するクリーブランド型完全人工心臓を使用した¹⁾。（図1）

本実験で観察したパラメータは、左右両心房圧（LAP, RAP）、大動脈圧（AP）、肺動脈圧（PAP）、中心静脈圧（CVP）、心拍出量（C.O.）、右心房P波（P-wave）、左右ポンプ駆動圧（LDP, RDP）、全末梢抵抗（TPR）と肺血管抵抗（PVR）である。

全末梢抵抗（TPR）と肺血管抵抗（PVR）

図 1

* 札幌斗南病院循環器科

*² 名古屋大学第1外科

*³ 久留米大学第2外科

*⁴ 旭川医科大学第2外科

*⁵ Cleveland Clinic Foundation

表1 DRUGS AND DOSAGES

No.	Agent	Effect	Dose
1	Epinephrine	sympathomimetica	1 μ g/kg
2	Norepinephrine	α -adrenergic receptor stimulant	0.1 μ g/kg
3	Levarterenol	mainly α -adrenergic receptor stimulant	0.1 μ g/kg
4	Phentolamine	α -adrenergic receptor blockade	5mg
5	Isoproterenol	β -adrenergic receptor stimulant	0.2 μ g/kg
6	Propranolol	β -adrenergic receptor blockade	5mg
7	Acetylcholine	parasympathomimetica	20mg
8	Atropine	parasympatholytica	0.05mg/kg
9	Nitroprusside	vasodilator	5mg

は下記のごとく算出された.

$$\text{TPR (dynes. sec/cm}^5\text{)} \\ = \frac{\text{meanAP} - \text{meanRA}}{\text{C.O. (l/min)}} \times 80$$

$$\text{PVR (dynes. sec/cm}^5\text{)} \\ = \frac{\text{mean PAP} - \text{Mean LA}}{\text{C.O. (l/min)}} \times 80$$

投与した薬剤の種類および量は表1の通りである.

薬用量は, 自然牛および人工心臓牛で①再現性のある明確な変化が得られること. ②再三投与しても動物の状態に悪影響を残さぬこと. ③人工心臓牛においてポンプの駆動条件を変化させなくても生命に危険なレベルに達しないことを考慮し決定した. 薬物の投与方法は静脈投与で, 生理的食塩水10ccと共に右房に注入し, 注後生理的食塩水10ccを急速に注入しフラッシュした.

成績並びに考案

薬剤投与後のすべての変化は, 薬物投与前の値を100とし百分率(%)で表現した. (図2-5)

図中, Bは投与前をあらわし, 投与後直後に見られた最大の変化と, 5分後の変化を図示した.

図2および図3は薬剤投与の体循環における変化を見たものである.

エピネフリンに対する反応は2, 3週人工心臓牛では極めて高く, 5週人工心臓牛ではやや自然牛に近づく. ノルエピネフリン, レブアーテレンールに対する反応は2週で最大で3週目からやや低下し5週で最小である.

フェントラシンに対する反応は5週で最大である. アイソプロテレノールに対する反応は人工心臓牛中では5週目で最大である.

アセチルコリンに対する反応は人工心臓牛では5週目で最大である.

ナイトロプルサイドに対する反応は5週目が最小である.

図4および図5は薬剤の肺循環に対する影響を見たものである.

エピネフリンに対する反応はPAPでは5週目で最大であり, PVRでは2, 3週で低下,

図2

図 3

図 4

5週目では逆に上昇している。レブアーテレンールに対する反応は PAP では 2, 3 週目で極めて高く, PVR ではあまり変化しない。

フェントラミンに対しては, PAP では 2 週目で下降が明らかであり, 他では明確ではない。この傾向は PVR にも認められる。

アイソプロテレンール, プロプラノロール, アセチルコリン, アトロピンおよびナイトロプルサイドでは大きな変化は認められなかった。要するに肺循環での効果で注目すべきことは, エピネフリン, ノルエピネフリンおよびフェントラミンにより, 術後経過の差異により, 量的のみならず質的にも反応の方向性の相異として表現される差異が存在することである。

体循環におけるエピネフリンの作用は, 人工心臓牛において自然牛におけるよりも大きい。これは, ノルエピネフリンおよびレブアーテレンールの作用が 3 週および 5 週の人工心臓牛で自然牛のそれよりも大きくないことを考えると, アイソプロテレンールの作用が人工心臓牛におけるよりも小さいことをも考え合わせ, α 受容体の興奮性あるいは感受性亢進と共に β 受容体の興奮性あるいは感受性低下が人工心臓牛の交感神経系反応の特徴であるといえる。副交感神経系はアセチルコリンの作用効果によると人工心臓牛では自然牛に比し, 興奮性あるいは感受性は総じて低下しているといえる。

肺循環におけるエピネフリンの作用は, 肺動脈圧 (PAP) は上昇させるが, PVR は 5 週目を除き低下である。これらの反応はノルエピネフリンの作用すなわち, 交感神経の α 作用におうところが多い。すなわち β 作用は肺循環においては体循環における程大きくはないといえる。またアセチルコリンの作用もこの量では肺循環に対し明確なものではない。

つぎに術後経過による反応の差異を見ると, 人工心臓牛ではすべての時期でエピネフリンに対し自然牛よりも大きな反応を示すが, 特に 3 週迄の人工心臓牛では著しい。これ

図5

を受容体的に見ると、2、3週目では特に α —受容体の反応が亢進しているに対し、 β —受容体の反応は低下している。これに対し5週人工心臓牛では、 α および β 受容体の反応は最も自然牛のそれに近づく。アセチルコリンに対しては、すべての人工心臓牛で自然牛に比し反応は小さいが、5週目人工心臓牛が最も自然牛に近づく。ナイトロプルサイドについては体循環では、人工心臓牛はやや反応低下しており、肺循環では、ほぼ同様ないしは大きな反応を呈し、体循環と肺循環の間で量的な差異が存在した。

結 語

1. 人工心臓牛の術後期間の差により交感神経系薬剤および血管拡張剤の投与で反応の量的差異が認められた。特に肺循環においては量的差異のみならず、質的差異すなわち反応の方向性の逆転も認められた。

2. これらの差異は人工心臓牛全体としては、 α 受容体の興奮性あるいは感受性の亢進と β 受容体のその低下、副交感神経系のその低下といえる。

3. 体循環と肺循環では薬剤に対する反応性に差異がみとめられ、肺循環では α 受容体の反応性は大きい、 β 受容体のそれはきわめて小さく、明らかではない。

4. 術後期間による各受容体の変化が認められ、3週目迄は α 受容体の反応が亢進しているに対し、 β 受容体の低下がみられるが、5週目では α 、 β 受容体の反応は共に自然牛のそれに最も近づく。

5. 本実験の結果より、人工心臓牛における血行動態分析には、術後3週を越えたもので全身状態の良好なものを使用する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Tsushima, N., Kasai, S., Koshino, I., Jacobs, G., Morinaga, N., Washizu, T., and Nose, Y. 145 days survival of calf with total artificial heart (TAH), Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 13: 526, 1977