

原

著

## パラニューロンに及ぼす麻酔薬の影響

新潟大学医学部麻酔学教室 (主任：下地恒毅教授)

佐藤 一 範

Effects of Anesthetics on the Canine Duodenal Paraneurons

Kazunori SATO

*Department of Anesthesiology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Koki SHIMOJI)*

Administration of amino acid solution (50 mM tryptophane and phenylalanine in saline) into the canine duodenum is known to cause an increase in pancreatic secretion. This response is mediated by the excitation of duodenal endocrine cells, paraneurons, which release cholecystokinin (CCK) into the systemic circulation in response to intraluminal amino acid stimuli. Pancreatic secretory cells are then evoked by the CCK in the blood to secrete the juice into the the duodenum. The authors investigated the effects of local anesthetic, lidocaine, and general anesthetics, halothane, isoflurane, ketamine and thiamylal, on this response. Twentyfour mongrel dogs were subjected to this study. Each dog underwent laparotomy under neurolept anesthesia (NLA) for studying the local anesthetic or nitrous oxide (75%)-oxygen (25%) anesthesia with pancuronium (GO-Pb) for studying general anesthetics. The duodenal loop was exposed and two polyethylene cannulae (18Fr) were introduced into the loop. Proximal cannula was for the administration of the amino acid solution into the loop, and distal one was for drainage of the solution. A polyethylene catheter was inserted into the pancreatic duct. The pancreatic juice was collected and measured for the volume and protein output by spectrophotometry. Following the surgical procedures, the effects of anesthetics on pancreatic secretory responses to intraluminal amino acid stimuli were examined under NLA (lidocaine) or GO-Pb (general anesthetics). Lidocaine (0.5% - 1.0%, n=6), 1.0% halothane (n=4), 2.0% isoflurane (n=5), ketamine (4.5mg/kg · hour, iv, n=5) or thiamylal (5.0mg/kg · hour, iv, n=4) were administered for 30 min

Reprint requests to: Kazunori SATO,  
Department of Anesthesiology, Niigata  
University School of Medicine Niigata  
City, 951 JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部麻酔学教室

佐藤 一 範

and the same response was tested.

Pancreatic secretory response to intraluminal amino acid stimulus was not affected by NLA, GO-Pb or ketamine. The response was suppressed by lidocaine, halothane, isoflurane and thiamylal. On the other hand, halothane or isoflurane did not suppress the pancreatic secretory response evoked by intravenous CCK infusion (10 Ivy Dog Units). The results indicate that these anesthetics affect the duodenal paraneurons which release CCK, but not the pancreatic cells responding to the hormone. Thus, the suppressive effects of these anesthetics on the duodenal paraneurons must be considered for the management of patients who receive enteral nutrition during the perioperative period or in the intensive care unit and also for the examination of pancreatic secretory response under general anesthesia. Further, the present experimental arrangement might provide a simple model for investigation of anesthetic effects on the activities of neurons and transmitter release.

Key word: paraneuron, anesthetics, cholecystokinin, pancreatic secretory response

## はじめに

中枢神経系に存在し、神経伝達物質、神経ホルモンとされてきた多くの活性アミン、ペプチドが、同時に消化管内分泌細胞内にも存在し、また一方、消化管ホルモンとされてきたペプチドの多くが脳にも証明され、これらを脳—腸ホルモンと総称することが一般化してきている<sup>1)2)3)</sup>。消化管内分泌細胞の分泌機構は、神経細胞と共通しており、近年これら内分泌細胞はパラニューロンと呼ばれている。麻酔薬の、パラニューロンに対する影響に関しては従来知られていない。麻酔薬により、パラニューロンが如何なる影響を受けるかを検索することは、(1)術直後の経腸栄養や、(2)ICUにおける経腸栄養等の観点から重要であるばかりでなく、(3)麻酔薬の作用機序を考察する上でも示唆が得られる可能性がある。そこで著者らは、パラニューロンのうちで、十二指腸に存在するコレチストキニン分泌細胞に対する局所麻酔薬リドカイン、吸入麻酔薬ハロセン、イソフルレン及び静脈麻酔薬サイアミラル、ケタミンの作用を検索した。コレチストキニンは、十二指腸内腔のアミノ酸刺激によって放出されるホルモンで、膵の腺房細胞に作用し消化酵素に富んだ膵液の分泌を促すホルモンである<sup>4)5)</sup>。

## 方 法

局所麻酔薬：雑種成犬6頭を NLA 原法（ドロペリ

ドール5mg, フェンタニル 0.1mg/hour 静注）で麻酔し自発呼吸下に開腹した。模式図に示すごとく、胃体部より十二指腸内にポリエチレンカテーテルを挿入し、幽門部にて密に結紮し、薬液の逆流を防ぎ、注入口とした。また、十二指腸—空腸移行部にもカテーテルを挿入し、これを排出口とした。これより遠位の空腸を結紮し、薬液の流出を防いだ。膵管にはポリエチレンチューブを挿入し、膵液採取用とした（図1）。手術操作の終了後約1時間の安定化期間をおき、膵液流出が一定になった時点でコントロール実験として、十二指腸ループ内を37℃に加温したアミノ酸液（トリプトファン、フェニルアラニン各 50mM, 20ml）にて灌流し内腔刺激を行ない、

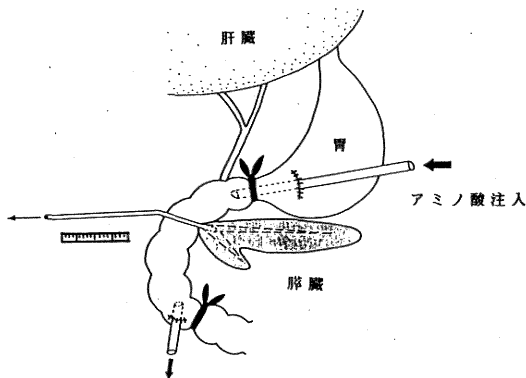


図1 実験模式図

その時の腭液量、腭液蛋白量の変化を観察した。アミノ酸刺激時間は10分間とし、その後ループ内を加温生食37℃にて洗浄した。腭液は、15分ごとに採取し、液量、蛋白量を測定した。蛋白量の測定は O.D. 280 にて定量した。コントロール実験後、腭液流出が定常に復したところで、十二指腸ループ内を 0.5%–1.0% リドカイン溶液で満たし、3分間作用させた後、コントロールと同様にリドカイン含有アミノ酸液にて十二指腸内腔刺激実験を行なった。局所麻酔薬投与後の回復を見る目的でコントロール実験と全く同じ実験を繰り返した。

また、リドカインの全身投与を行ない、同様に十二指腸内腔アミノ酸刺激による腭液及び腭液蛋白量の変動を観察した。

全身麻酔薬：雑種成犬18頭を笑気 (75%) –酸素 (25%) 麻酔、バンクロニウム (0.2mg/kg) 投与 (GO-Pb) の人工呼吸下に開腹し、上記の局所麻酔実験と同様の十二指腸ループを作製した。コントロール実験として、GO-Pb 下にて十二指腸内腔アミノ酸刺激を行ない、腭液量、腭液蛋白量の測定を行なった。コントロール実験後、腭液分泌が定常に復したところで吸入麻酔薬もしくは静脈麻酔薬を投与し、十二指腸内腔アミノ酸刺激実験を行ない、腭液分泌の変化を観察した。吸入麻酔実験はハロセン麻酔群 (4 頭) およびイソフルレン麻酔群 (5 頭) とし、吸入濃度はそれぞれ 1%, 2% とした。静脈麻酔薬としてはケタミン (5 頭) およびサイアミラル (4 頭) で行った。それぞれの投与速度は、ケタミン 4.5mg/kg・hour, サイアミラル 5.0mg/kg・hour の持続静注とした。アミノ酸刺激は全身麻酔薬投与開始後30分で行ない、麻酔薬の投与はアミノ酸刺激30分で中止した。実験終了60分後、回復を見るために再度 GO-Pb 麻酔下で十二指腸内腔アミノ酸刺激実験を行なった。

また、外因性 CCK の 10 Ivy Dog 単位静注による腭外分泌反応に及ぼすハロセン、イソフルレン麻酔の影響をそれぞれ 2 頭において検索した。

以上の実験経過中、適宜動脈血ガス分析を行ない、normocapnia (PaCO<sub>2</sub> 35–45mmHg) を維持するよう人工呼吸器の換気量を調節し、代謝性アシドーシス (BE < –5 mEq/L) に対しては、重曹にて補正した。

統計処理は、コントロール実験、麻酔薬投与後30分及び回復時のアミノ酸刺激前後の腭液量、腭液蛋白量を比較、Student の paired t 検定を行ない、p<0.05 をもって有意とした。

## 結 果

1. 局所麻酔薬：NLA 麻酔下においては、十二指腸内腔アミノ酸刺激に対するパラニューロンの興奮性はよく維持され、刺激による腭液分泌亢進反応が著明で液量分泌、蛋白分泌とも非刺激時の約4倍と有意に増加した (p<0.05)。この反応は、あらかじめ十二指腸内腔を 0.5% もしくは 1.0% キシロカインにて表面麻酔を行なうことで著明に抑制され、アミノ酸刺激による腭外分泌反応の低下が認められた。また、その抑制の程度には dose dependent な傾向が認められた。この抑制反応は可逆的で内腔を温生食にて洗浄後60分でコントロールと同様の反応が認められた (図 2)。

また、リドカイン静注実験では、静注後10分の血中濃度が 6.36µg/ml と上昇したにもかかわらず、十二指腸内腔アミノ酸刺激に対する腭外分泌亢進反応には影響が

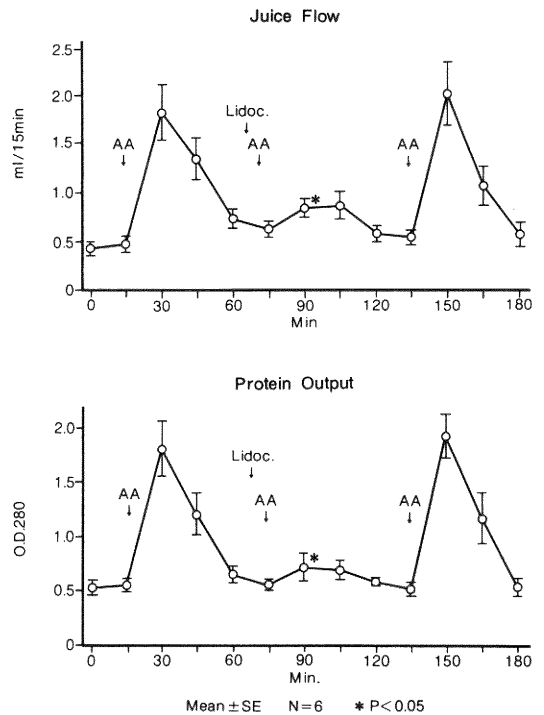


図 2 十二指腸内腔アミノ酸刺激による腭液分泌反応に及ぼす局所麻酔リドカインの影響。

十二指腸内腔アミノ酸刺激による腭液分泌亢進反応は、内腔を 0.5%–1.0% のリドカインにて表面麻酔することで消失する。

AA: アミノ酸刺激 (トリプトファン, フェニルアラニン 各 50mM) Lidoc.: 0.5%–1.0% リドカイン注腸。

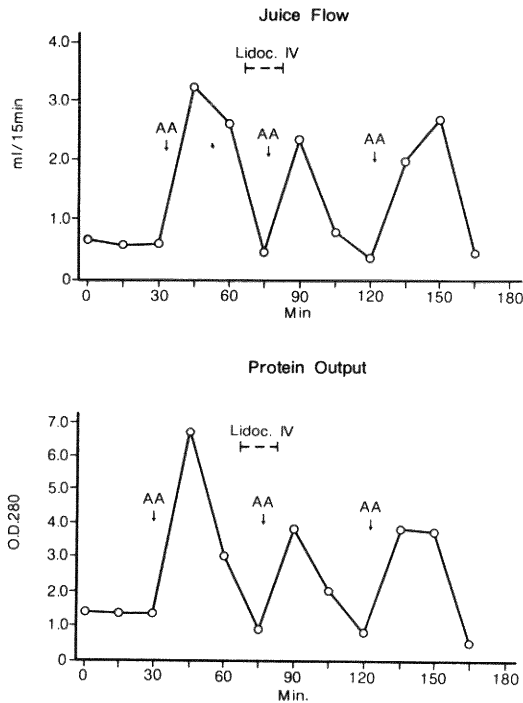


図3 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵液分泌反応に及ぼすリドカイン静注の影響。

リドカイン静注によって血中濃度が6.36  $\mu\text{g/ml}$ と痙攣域値に近くても十二指腸内腔アミノ酸による膵外分泌反応に影響はなかった。AA; アミノ酸刺激(トリプトファン, フェニルアラニン各 50mM)。

見られなかった(図3)。

2. 吸入麻酔薬: 吸入麻酔薬実験, 静注麻酔薬実験ともに GO-Pb 下では, 十二指腸内腔アミノ酸刺激に対する, パラニューロンの興奮性はよく維持され, 刺激による膵液分泌亢進反応が著明で液量分泌, 蛋白分泌とも非刺激時に比べ有意に増加した ( $p < 0.05$ )。吸入麻酔薬では1%ハロセン及び2%イソフルエンの負荷により, この反応は抑制され, アミノ酸刺激による膵液分泌亢進反応は著明に抑制された。非刺激時の背景膵液分泌, 蛋白分泌もハロセン, イソフルエンによって抑制された。ハロセン, イソフルエン吸入中止60分にて, 反応の部分的回復が認められ, これら吸入麻酔薬の抑制作用は可逆的であった(図4, 5)。

3. 静脈麻酔薬: ケタミン 4.5mg/kg・hour の持続静注は, 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵外分泌反応に影響を与えず, GO-Pb 下と同様な膵液分泌亢進反応

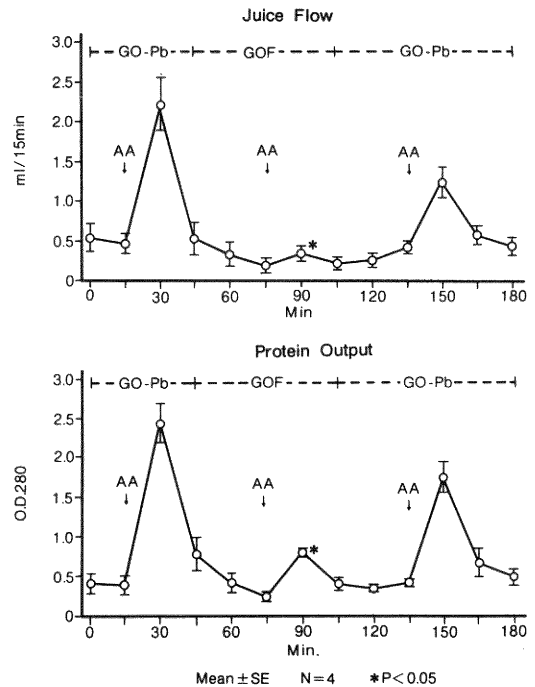


図4 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵液分泌反応に及ぼすハロセン麻酔の影響。

GO-Pb 麻酔では抑制されなかった膵外分泌反応は1%ハロセン麻酔(GOF)で有意に抑制された。また, この抑制効果は可逆的で吸入中止によって回復した。AA: アミノ酸刺激(トリプトファン, フェニルアラニン各 50mM)。

が維持された(図6)。一方サイアミラール 5mg/kg・hour 持続静注実験では膵外分泌活動に対する強い抑制作用が認められ, 吸入麻酔薬実験と同様に十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵外分泌反応は低下した。また, サイアミラールにおいては投与中止後60分においても抑制効果の持続を認めた(図7)。

外因性 CCK 静注では, ハロセン, イソフルエン麻酔下とも静注後の膵液分泌亢進反応は抑制されなかった(図8)。

## 考 察

本実験より, 十二指腸内分泌細胞が神経細胞と同様に, 局所麻酔薬リドカインの表面麻酔によってその興奮性が抑制され, 内腔刺激に応答しなくなることが示された。また, 静脈内に投与された局所麻酔薬は, 血中濃度が痙攣域値を超える時でも, 抑制作用を示さなかった。これ

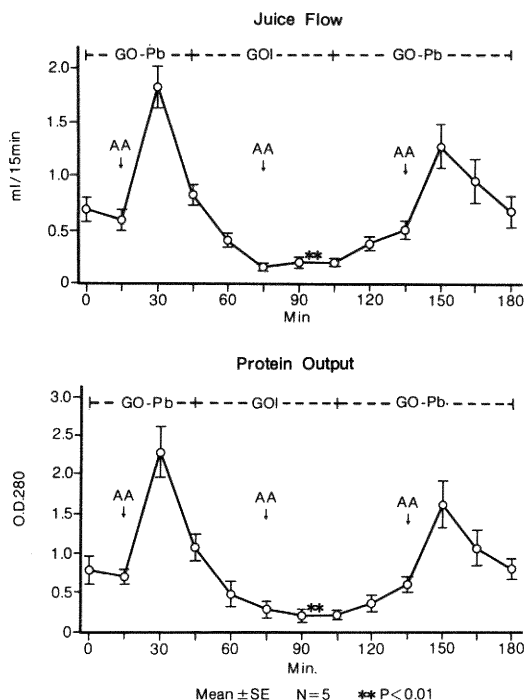


図5 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵液分泌反応に及ぼすイソフルレン麻酔の影響。

GO-Pb 麻酔では抑制されなかった膵外分泌反応は2%イソフルレン (GOI)で有意に抑制された。また、この抑制効果は可逆的に吸入中止によって回復が見られた。

AA: アミノ酸刺激(トリプトファン, フェニルアラニン各50mM)。

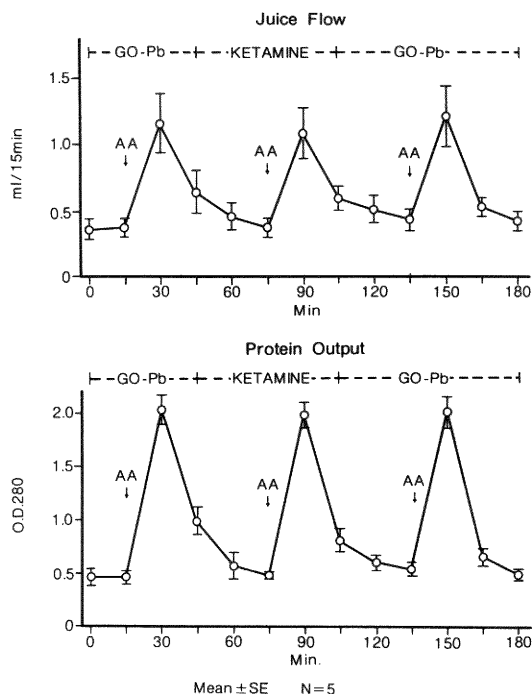


図6 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵液分泌反応に及ぼすケタミン麻酔の影響。

GO-Pb 麻酔と同様にケタミン麻酔は膵外分泌に影響を及ぼさない。AA: アミノ酸刺激(トリプトファン, フェニルアラニン各50mM)。

は、局所麻酔薬が十二指腸の内腔側から作用しパラニューロンに抑制作用を及ぼしたことを示唆している。十二指腸内腔アミノ酸刺激によって膵液量と膵液蛋白分泌の増加をみることは、近年、犬やラットにおいて広く認められている。これらの動物に、外因性の CCK を静注することにより、同様の膵外分泌を見ることから、この反応は、CCK 分泌細胞がアミノ酸刺激に反応して CCK を血中に放出したために起こるものと考えられている<sup>4)</sup> 5)。こうした CCK 分泌細胞を含む消化管内分泌細胞は、それ自体、刺激の受容と興奮、細胞内顆粒の分泌という機能を営み、神経機能類似的性質をもっている。そのため、これらの細胞をパラニューロンとして考えることが一般化して来ている<sup>3)6)7)</sup>。局所麻酔薬の作用機序としては、神経細胞の膜に作用し Na チャネルをブロックし興奮伝達を阻害するとされている<sup>11)12)13)</sup>。本実験で示された局所麻酔薬によるパラニューロンに対する抑

制効果の作用部位を以上の結果から考察すると、十二指腸内腔に突出したパラニューロンの microvilli に存在するアミノ酸レセプターが内腔側から麻酔され、内腔刺激に反応しなくなったと考えられる。これはまた CCK 分泌パラニューロンが、神経細胞と同様な興奮膜を有していることの証しと考えられる。また、先に著者らは、アトロピン大量投与によって薬理的に副交感神経遮断を行なった後も、CCK 分泌細胞は、内腔のアミノ酸刺激に対して反応し CCK を血中に放出することを報告した<sup>6)7)</sup>。これは、CCK 分泌細胞が副交感神経支配からある程度独立した細胞であることを示している。このように、その機能が神経細胞と類似しており、しかも複雑な神経支配から独立した細胞であることから、これを対象として麻酔薬の作用を検索することは、手法上有用と考えられる。

また、本実験において、全身麻酔薬のうち笑気、ケタ

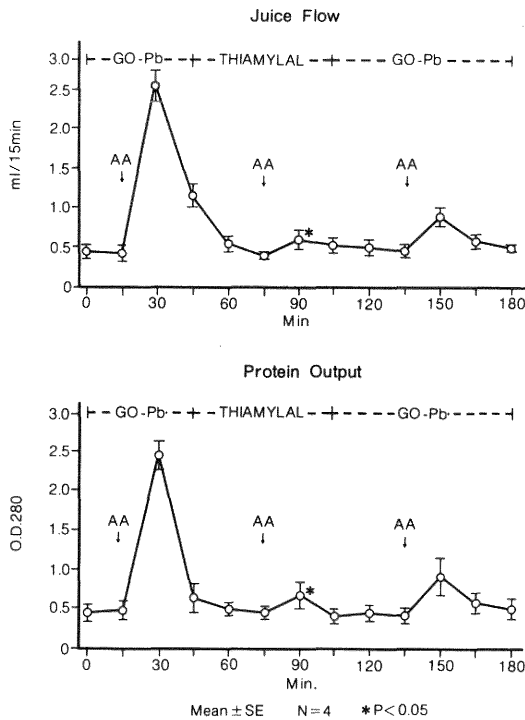


図7 十二指腸内腔アミノ酸刺激による膵液分泌反応に及ぼすサイアミラル麻酔の影響。  
サイアミラルは有意に膵外分泌を抑制し、また、投与中止による回復も遅延する傾向が認められた。AA: アミノ酸刺激(トリプトファン、フェニルアラニン各50mM)。

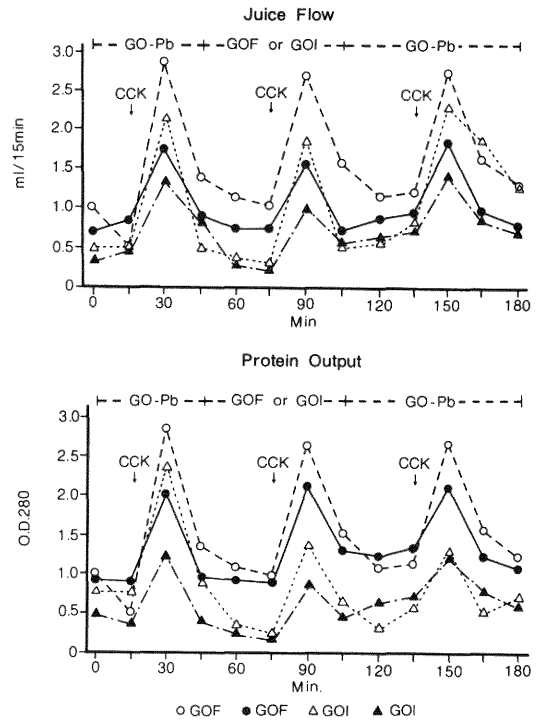


図8 外因性 CCK 静注による膵外分泌活動に及ぼすハロセン麻酔、イソフルレン麻酔の影響。

ハロセン、イソフルレンとも外因性 CCK による膵外分泌活動には影響を及ぼさなかった。CCK: CCK 10 Ivy Dog 単位静注。

ミン、フェンタニル、ドロペリドールは CCK 分泌細胞に影響を与えず、ハロセン、イソフルレン及びサイアミラルはそれぞれ著明に CCK 分泌細胞を抑制することが示された。また、これらの抑制は外因性の CCK によって生じる膵外分泌反応には認められなかった。このことは、ハロセン、イソフルレンが膵臓の外分泌腺細胞には作用せず、十二指腸のパラニューロンに対して抑制作用を及ぼしたことを示している。これらの抑制効果が麻酔薬による循環動態の変化によってもたらされた可能性は、実験経過中に著明な低血圧がなかったことから考えにくい(平均動脈圧はハロセン吸入前  $120 \pm 8$  mmHg, 吸入後20分  $90 \pm 7$  mmHg, イソフルレン吸入前  $135 \pm 10$  mmHg, 吸入後20分  $95 \pm 8$  mmHg, サイアミラル投与前  $118 \pm 6$  mmHg, 投与後30分  $110 \pm 7$  mmHg)。しかしながら、ハロセン、イソフルレンによる、肝血流の低下、腸間膜血流の低下の報告もあり<sup>8)9)10)</sup>、血流低

下による二次的効果については今後さらに検討する必要がある。全身麻酔薬によるパラニューロンの CCK 分泌抑制作用部位については本実験結果からは明らかではない。静脈麻酔薬のサイアミラルとケタミンの作用を比較する時、中枢神経系において両者とも興奮性伝達物質とされるアセチルコリンのシナプス伝達を抑制するとされている。しかし、GABA による抑制性のシナプス伝達については、サイアミラルは抑制を増強し、ケタミンにはこうした作用はないとされている<sup>14)</sup>。サイアミラルにパラニューロン機能抑制作用が強く、ケタミンに抑制作用が認められないことは、パラニューロンの分泌機構に GABA 類似の抑制性の伝達物質が介在していることを示唆している。組織学的にも CCK 分泌パラニューロンに接した神経終末が証明されており、その一部が、こうした抑制性の伝達に関与していることが推察される。

吸入麻酔薬のハロセン及びイソフルレンについては、同様な機作が働くか否かについては不明である。吸入麻酔薬の作用機序については、古くから議論されており、大別して、unitary theory と specific theory に分けられる。前者は、吸入麻酔薬の作用部位は生体膜一般であり、吸入麻酔薬によって膜の性状変化が起こり、興奮性が低下するとしたもので、後者は麻酔薬と特異に結合する蛋白レセプターを想定したものである。現在のところ、膜に作用部位を求める unitary theory が優勢なようである。本実験結果であるハロセン及びイソフルレンによるパラニューロンの興奮性の低下も膜の性状変化で説明されるものと考え、両吸入麻酔薬のこのパラニューロンに対する抑制作用は吸入中止によって比較的速やかに回復しているので、臨床的にみて麻酔後腓分泌抑制が長期に持続することは考えにくい。しかし、本実験結果から考えるとハロセンまたはイソフルレン麻酔下にパラニューロン—腓分泌系の検査や術直後の経腸栄養は避けるべきであろう。また長時間の吸入麻酔後は、その効果が比較的持続する可能性も考慮しておかなければならないであろう。最近 ICU 等における経腸栄養の機会が多くなってきているが、その際に鎮痛等の目的で使用される麻酔薬の選択についても十分な配慮が必要であることを本実験は示唆している。

### お わ り に

十二指腸内腔に存在するパラニューロンに対する種々の麻酔薬の影響をイヌ十二指腸—膵臓標本 (in vivo) を用いて検索した。その結果リドカインによる十二指腸内腔表面麻酔、静脈麻酔薬サイアミラール及び吸入麻酔薬ハロセン、イソフルレンに著明な抑制作用を認めた。この実験結果から、術直後、ICU 等における経腸栄養及び麻酔下における膵外分泌機能検査時には、これらのパラニューロンに対するこの抑制作用に留意する必要があると考えられる。また、この実験モデルは麻酔薬の神経細胞とその伝達物質放出機能に及ぼす影響を検索する上で有用と考えられる。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導と御校閲を賜りました新潟大学医学部麻酔学教室下地恒毅教授に深謝いたします。

### 参 考 文 献

- 1) 勝浦五郎: コレチストキニンとソマトスタチンの中枢作用, 代謝, **18**: 1215, 1981.
- 2) 松尾 裕: 消化管における endocrine, paracrine, neurocrine. 医学のあゆみ, **120**: 110, 1982.
- 3) Fujita, T.: Paraneuronic cells, Chromaffin, enterochromaffin and related cells. Edited by Coupland, R.E. and Fujita, T. New York, Elsevier Scientific Publishing Company, 192, 1976.
- 4) 菅野富夫: コレシストキニン. medicina, **16**: 2214, 1979.
- 5) Go, V.L.W.: The physiology of cholecystokinin, Gut Hormones. Edited by Bloom, S.R. Edinburgh, Ghurchill Livingstone, 203, 1978.
- 6) 佐藤一範, 村木 進, 藤田恒夫, 下地恒毅: CCK-PZ およびセクレチンを産生するイヌ十二指腸パラニューロンの内腔刺激応答におよぼすリドカインの影響. 脳と神経, **34**: 375, 1982.
- 7) Fujita, T., Muraki, S., Sato, K., Noguchi, R. and Shimoji, K.: Effect of atropine and tetrodotoxin upon pancreatic release from canine duodenum in response to luminal stimuli. Biomed. Res., **1**: 59, 1980.
- 8) Thulin, L., Andreen, M. and Irestedt, L.: Effect of controlled halothane anesthesia on splanchnic blood flow and cardiac output in the dog. Acta. Anaesthesiol. Scand., **19**: 146, 1975.
- 9) Tverskoy, M., Gelman, S. and Bradley, E.L.: Intestinal circulation during inhalation anesthesia. Anesthesiology, **62**: 462, 1985.
- 10) Gelman, S., Fowler, K. and Smith, L.R.: Liver circulation and function during isoflurane and halothane anesthesia. Anesthesiology, **61**: 84~88, 1984.
- 11) Hille, B.: Local anesthetics hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug receptor interaction. J. Gen. Physiol., **69**: 497, 1977.
- 12) Lee, A.G.: Model for action of local anesthetics. Nature, **262**: 545, 1976.
- 13) Ritchie, J.M.: Mechanism of action of local anaesthetic agents and biotoxins. Br. J. Anesth., **47**: 191, 1975.
- 14) Anis, N.A., Berry, S.C. and Burton, N.R.: The dissociative anesthetics ketamine and phencyclidine selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methylaspartate. Br. J. Pharmacol., **79**: 565, 1983.

(平成元年 2 月 21 日 受付)