

— 原 著 —

エンフルレンの呼吸パターンに 及ぼす影響について

長 峯 岳 司

新潟大学歯学部口腔外科学第一教室

(主任：中島民雄教授)

Changes of breathing pattern after the inhalation
of enflurane in rabbits.

Takeshi NAGAMINE

First department of oral surgery, school

of dentistry, Niigata University.

(Chief: Prof. Tamio NAKAJIMA)

Key words: enflurane, lung receptors, irritant receptor,
breathing pattern, tachypnea.

要 旨

体重2.5kg—3.5kgのウサギをペントバルビタール20mg/kgで浅麻酔し、自発呼吸下に、1%、3%、5%、エンフルレンを急速導入した。そして、それらが呼吸パターンにどのように影響するのかについて、横隔膜筋電図を用いて検討した。

迷走神経の intact なウサギに 5%エンフルレンを吸入させた直後には、吸気時間 (T_I)、呼気時間 (T_E) の短縮をともなう頻呼吸の出現が観察された (stretch receptor (SR) intact)。この反応は、200ppm の SO_2 を10分間吸入し、Breuer-Hering reflex が消失後 (SR blocked) にも認められた。しかし、両側迷走神経切断後 (Vagi cut) にはこの反応は全く消失し、逆に T_I の延長が認められた。5%エンフルレン吸入による頻呼吸の T_I/T_E を、SR intact, SR blocked で比較する

と、その傾向は全く同じであり、この頻呼吸は SR の影響を受けないものと考えられた。

したがって、5%エンフルレン頻呼吸は、迷走神経を介した反応であり、SR blocked 後にも存在するので、irritant 受容器を介した反応である可能性が最も高いと考えられた。

緒 言

各種揮発性麻酔剤の呼吸に及ぼす影響については、日常臨床で最も関心のあるところであり、これらに関する論文も多数見られる。エーテル、サイクロプロペイン、トリクロールエチレン、ハロセン、メトキシフルレンなどは、中枢に対して抑制的に働くにもかかわらず、頻呼吸を生じることが知られている¹⁾²⁾³⁾。

一方、エンフルレンは、1966年 Virtue ら⁴⁾によりはじめて臨床応用されて以来、広く日常の臨床

に用いられている揮発性麻酔剤で、その呼吸に対する作用は、ハロセンと異なり吸気時間および呼気時間の延長をきたすため、臨床使用時にも、動物実験においても、頻呼吸を生じたという報告はない。ところが、これを浅麻酔下のウサギに急速導入させると頻呼吸をきたすことがある。

そこで、著者は、ペントバルビタール浅麻酔のウサギに、1%、3%、5%のエンフルレンを急速導入させ、その呼吸に及ぼす影響と作用機序を横隔膜筋電図を用いて検討した。

実験方法

実験には、体重2.5~3.5kgの雌雄成熟ウサギを用い、これを図1に示すごとく耳静脈よりペントバルビタール20mg/kgを投与して浅麻酔をおこなったのち、実験台に仰臥位で固定した。ついで、

下頸部にて気管切開を施行し、気管カニューレを1cmほど気管内に挿入、固定した。気管カニューレの一方は麻酔器からのチューブに接続し、毎分4lの純酸素投与のもと、自発呼吸下で実験をおこなった。その際、呼吸数が毎分40回以上であることを麻酔深度の目安とした。また必要時には、10~20mgのペントバルビタールを耳静脈より追加投与した。ちなみに、実験開始時の平均呼吸数は毎分46回であった。全身血圧 (systemic blood pressure, SBP) の測定は、ヘパリン加生理食塩水で満たしたテフロンカテーテル (4 Fr) を大腿動脈に挿入し、これを physical pressure transducer (Gould Statham 社製) に接続し、ポリグラフに描記して行なった。同時に、カテーテル・コネクター部に接続した三方活栓よりヘパリン加採血し、Corning 社製 pH/blood gas analyzer に

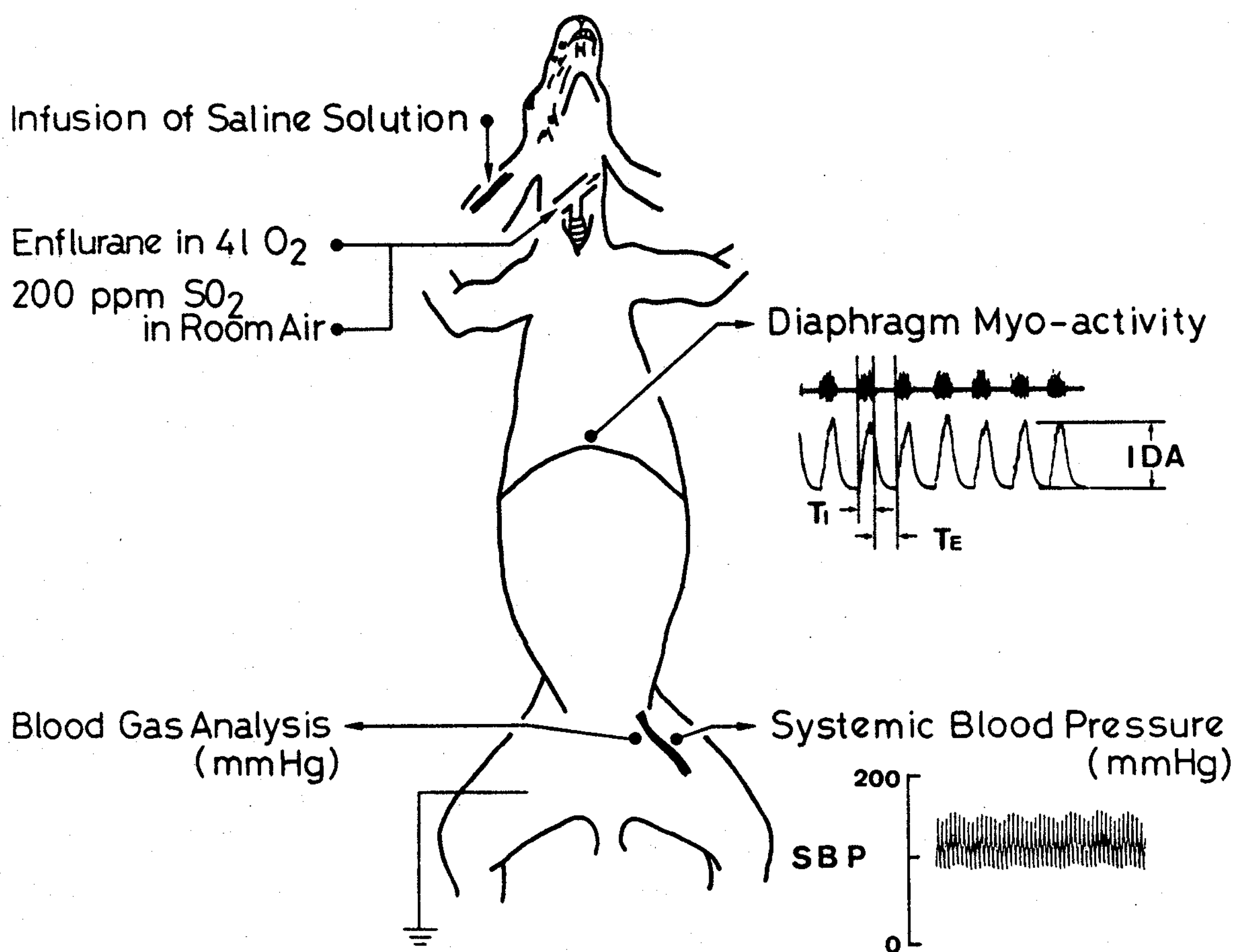


図1 エンフルレン吸入実験のシェーマ

より動脈ガス分析を行なった。今回の実験における分析結果は、 $\text{pH} : 7.39 \pm 0.02$ (Mean \pm SE), $\text{PCO}_2 : 31.6 \pm 1.9$ (Mean \pm SE) mmHg, $\text{PO}_2 : 273.9 \pm 28.6$ (Mean \pm SE) mmHg と hyperoxic condition であった。

呼吸パターンのモニターとしては、横隔膜の活動 (diaphragm myo-activity, DMA) を用いた。DMA は Citterio ら⁵⁾の方法に準じ腹壁正中部に小切開を加え、腹腔より横隔膜を露出、胸骨部に刺入し、剣状突起部に縫合固定した銀双極電極より得、これを、三栄測器社製ヘッドアンプ、バイオエレクトリックアンプにて増幅後、ポリグラフに記録した。また、その積算値 (integrated diaphragmic activity, IDA) を時定数0.1sec で記録した。エンフルレン投与前後の吸気時間 (inspiratory time, T_I), 呼気時間 (expiratory time, T_E), IDA の変化は、ポリグラフに記録された DMA, IDA より実測して得た。測定方法は図1に示すごとく、Winning and Widdicombe⁶⁾ が横隔神経活動を分析する際用いた定義をそのまま準用した。

エンフルレンの投与は、エンフルラテックを用い、純酸素流量4l/min にて行なった。投与濃度は、1%, 3%, 5%, 投与時間は5呼吸間で、投与後の観察時間は30秒とした。エンフルレンの作用は、実験動物を、迷走神経 intact 群 (stretch receptor (SR) intact), 二酸化イオウ (SO_2) 吸入群 (SR blocked), 両側迷走神経切断群 (Vagi cut) に分類して検討した。

SO_2 の吸入は、3001の保育器に、換気扇を備え付け、このなかに実験台をおき、25mlの濃硫酸に1gの亜硫酸水素ナトリウムを加え、 SO_2 を発生させて行なった。この間、気管カニューレの呼気側はゴムチューブをセット、保育器の手入れ窓から外気へと開放し、実験動物ははじめ純酸素吸入の状態に保育器内に静置した。ついで、実験箱内の SO_2 濃度が200ppm になったところで、気管カニューレに接続した吸気側、呼気側のチューブをとりはずし、実験箱内の200ppm SO_2 を含む空気を吸入させた。吸入時間は10分間をめやすとした。 SO_2 の効果の確認は、Bartlett の方法により⁷⁾, end-expiratory phase における single breath

tracheal occlusion による吸気時間の著明な短縮、あるいは呼気時に30mlの lung inflation を行なって確認した。なお、 SO_2 の濃度の測定は、北沢産業株式会社製ガステック[®] を用い、100–1800ppm測定用の検知管の先端を手入れ窓から挿入し、測定した。

迷走神経切断は、中頸部で迷走神経を露出したのち、同部位で両側を同時に行なった。

なお、有意差の検定は、Wilcoxon の検定を用いた。

結 果

1. エンフルレン吸入の呼吸に及ぼす影響

図2は、同じ実験動物で、ペントバルビタール30mg/kg投与後に、5%エンフルレンを吸入させた場合と、5%ハロセンを吸入させた場合の結果を比較したものである。深麻酔のため、呼吸数は毎分35回と低下している。エンフルレン吸入後は、呼吸数は減少し、IDA は著明に低下している。一方、ハロセン吸入後の反応は、IDA はそれほど変化せず、 T_I , T_E の短縮を伴う明らかな頻呼吸が出現している。このように、比較的深麻酔の状態では、エンフルレンはハロセンのように頻呼吸を生じることにはなかった。

一方、図3は、ペントバルビタール20mg/kg投与後に、1%, 3%, 5%エンフルレンを5呼吸間吸入させたときの SR intact の典型例を示したものである。

1%では、明らかな変化は認められなかった。3%では、吸入直後に、わずかではあるが、 T_E の短縮が認められ、5%になると、 T_I , T_E の著明な短縮をとともう、速くて浅い呼吸が観察された。また、IDA の基線のレベルは上昇し、すぐには吸入前のレベルまで復位しないので、直接測定はしていないが、end-expiratory lung volume が上昇していることも示唆された。なお、これらの呼吸の変化に一致して一過性の軽度の血圧下降が認められた。

2. 伸展受容器ブロックのエンフルレン頻呼吸に及ぼす影響

ついで、エンフルレン吸入による呼吸の変化に

SR がどのように関与しているか検討するため、 SO_2 を10分吸入させた。

SO_2 吸入の効果として、呼吸数の有意の増加 ($P < 0.01$)、 T_I のわずかではあるが有意の短縮 ($P < 0.01$)、 T_E の有意の短縮 ($P < 0.01$)、が観察された。

図4は、200ppm の SO_2 を10分間吸入前後の lung inflation の効果を示したもので、 SO_2 吸入後は、Breuer-Hering 反射は消失していた。図5はこのようにして SR がブロックされたのを確認後、1%、3%、5%エンフルレンを吸入させた時の呼吸の変化を示したものである。1%ではあきらかな変化は認められなかった。しかし、3%では、 T_E の短縮による呼吸数の増加がみられ、5%では、SR intact 群と同様の頻呼吸が出現し、IDAの基線の上昇や一過性の血圧の変化も観察さ

れた。

3. 迷走神経切断のエンフルレン頻呼吸に及ぼす影響

さらに、迷走神経を介した反射の関与を検討するため、両側の迷走神経を切断してエンフルレンの吸入を行なった。

両側迷走神経を切断すると、 T_I 、 T_E は、ともに有意に延長 ($P < 0.01$) し、その結果、呼吸数は有意に減少 ($P < 0.01$) した状態になった。

図6に示すごとく、Vagi cut 群では、5%エンフルレンを吸入しても、SR blocked 群で観察されたような頻呼吸は全くみられず、呼吸数は、むしろ減少する傾向にあった。また、血圧の変化も、SR intact 群、SR blocked 群とは異なり、エンフルレンの吸入後徐々に下降する傾向にあった。

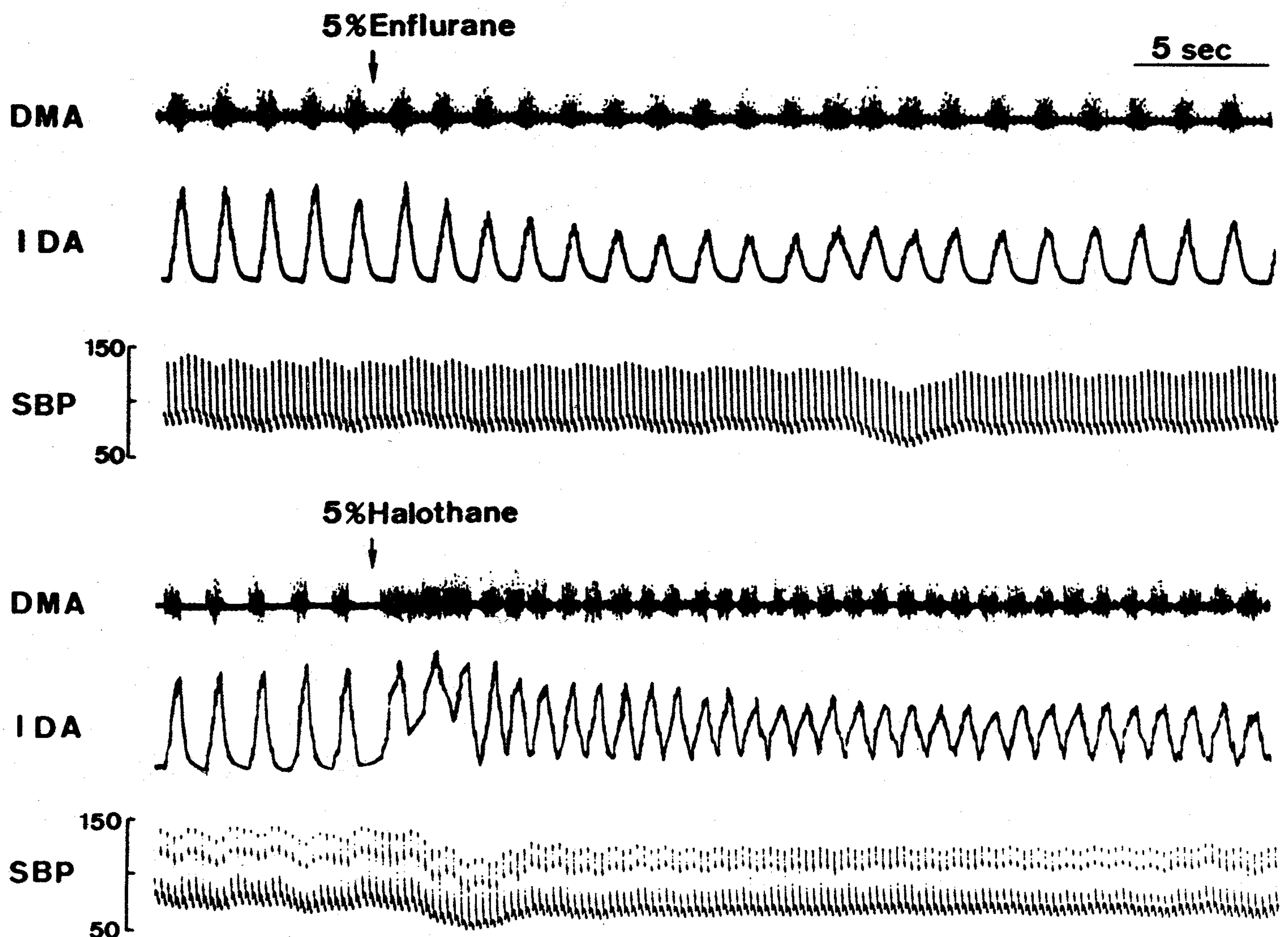


図2 比較的深麻酔下に5%エンフルレン、5%ハロセンをそれぞれ吸入させたときの反応の典型例

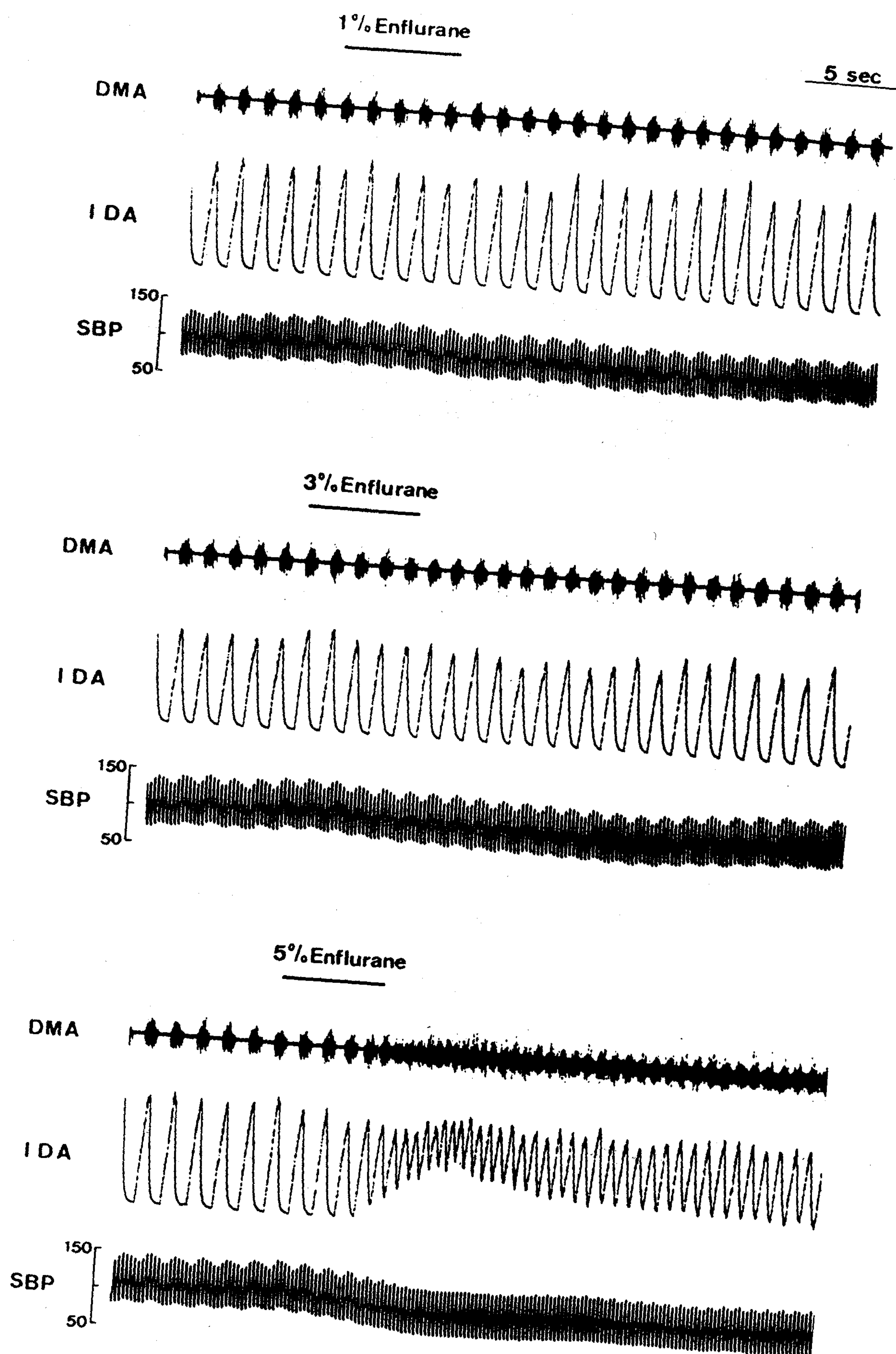


図3 SR intact における 1%, 3%, 5% エンフルレン吸入時の反応の典型例

4. エンフルレン吸入による呼吸パターンの経時的変化

SR intact, SR blocked および Vagi cut 群の反応をさらに解析するために, 1%, 3%, 5%のエンフルレンを5呼吸間吸入させ, エンフルレン吸入前の5呼吸をコントロールとして, 5秒毎の T_I , T_E の変化を, 吸入開始より30秒間観察した。

図7は, SR intact 群の T_I , T_E の変化を示し

たものである。 T_I は, 1%, 3%では有意の変化はみられなかった。しかし, 5%になると, 吸入終了直後に T_I の有意の短縮が観察され, 15秒後には回復した。 T_E は, 1%では明らかな変化はみられないが, 3%になると有意の短縮がみられた。この短縮は10秒後に最も著しく, 徐々に回復し, 25秒後にはコントロールレベルに戻った。5%では, T_E は吸入終了直後にコントロールの37%に

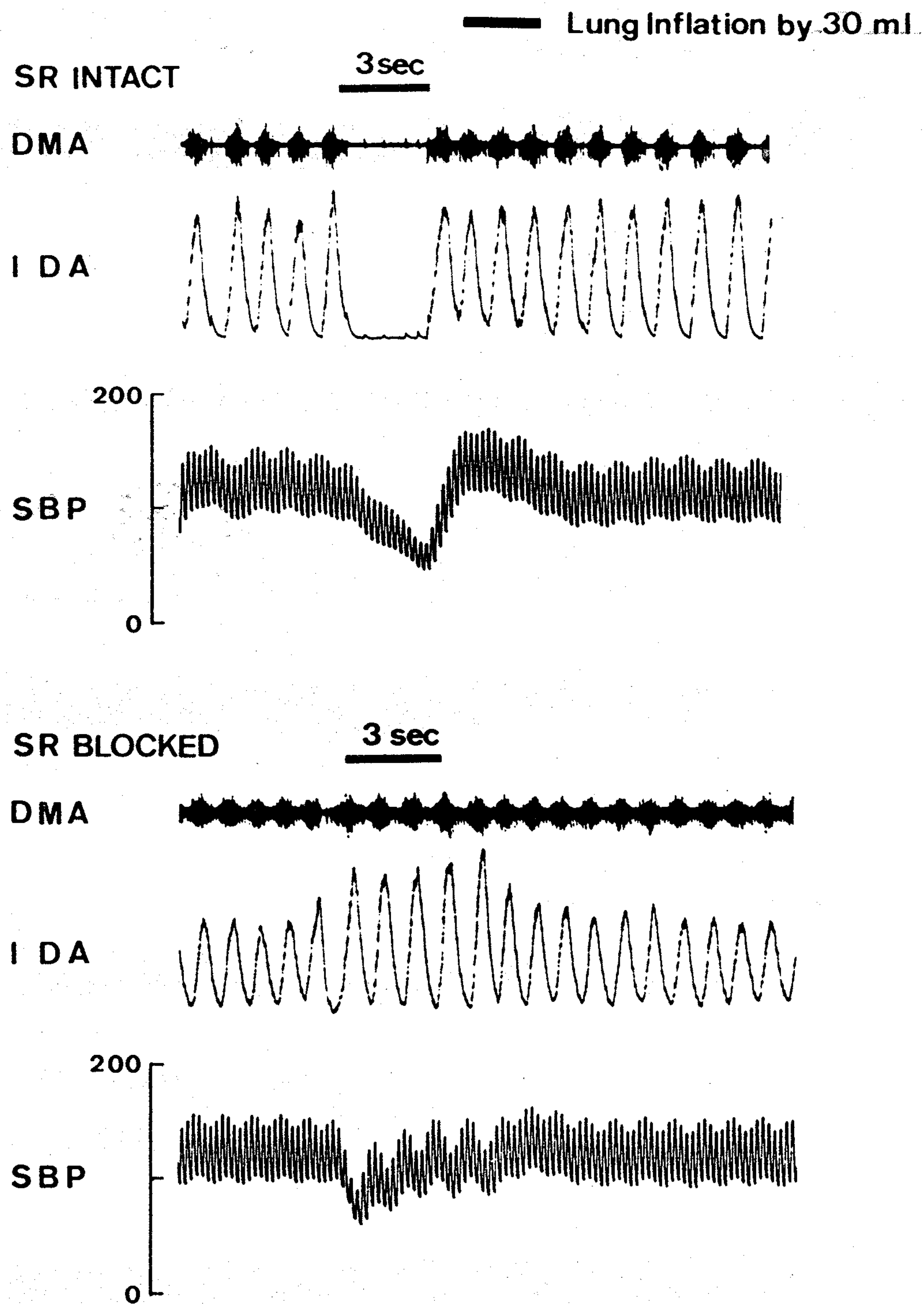


図4 SR intact (上), SR blocked (下) における30mlの lung inflation の効果の比較

に短縮し、その後徐々に回復傾向を示したが、30秒後でも投与前の約70%と、有意に短縮していた。

図8は SR blocked 群の T_I , T_E の変化を示したもので、 T_I は、1%, 3%では明らかな変化は

みられなかった。5%では、 T_I は吸入直後より有意の短縮を示した。その程度は、吸入直後が最も顕著であり、30秒後でもコントロールレベルまで回復しなかった。 T_E は、1%では明らかな変化は

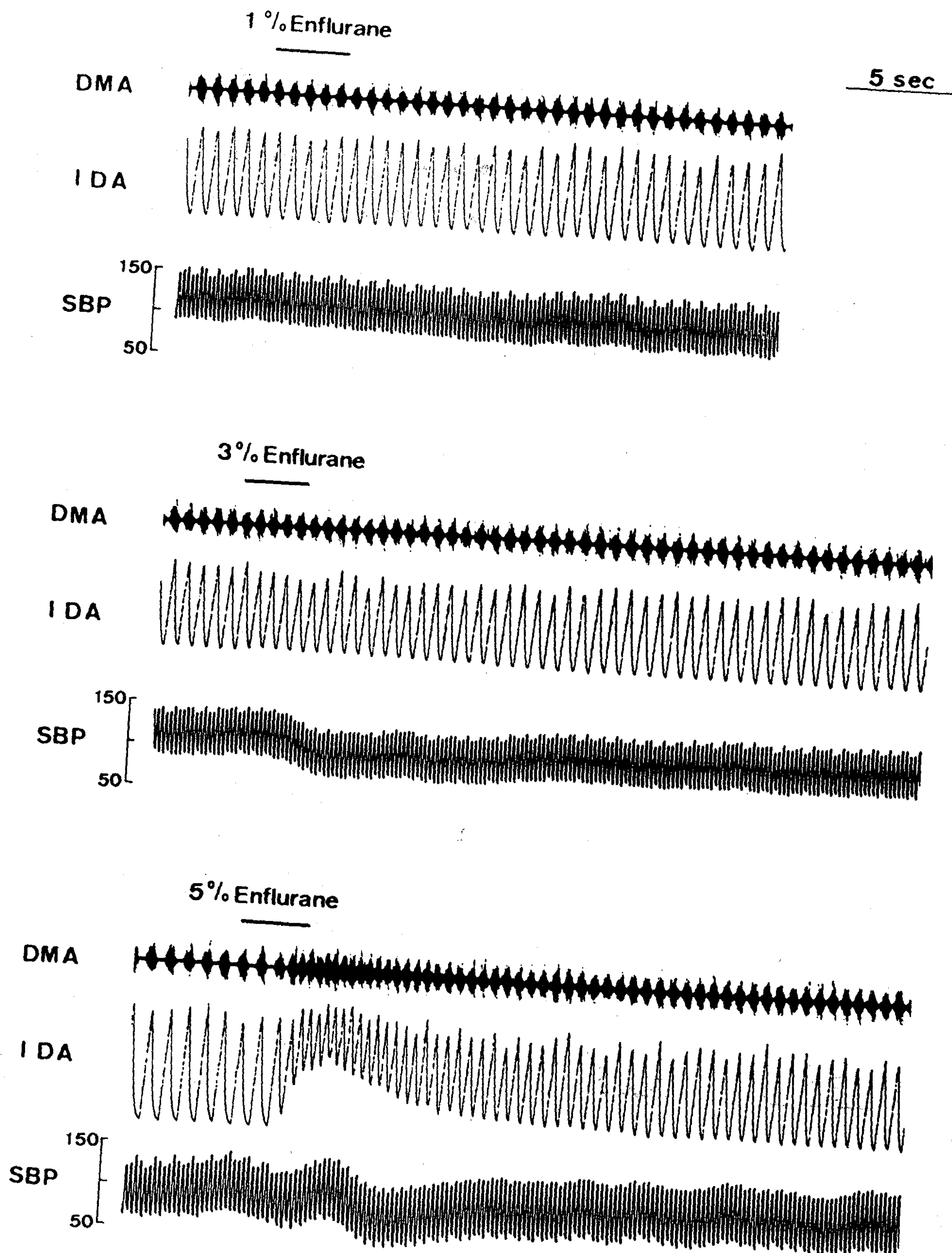


図5 SR blocked における 1%, 3%, 5% エンフルレン吸入時の反応の典型例

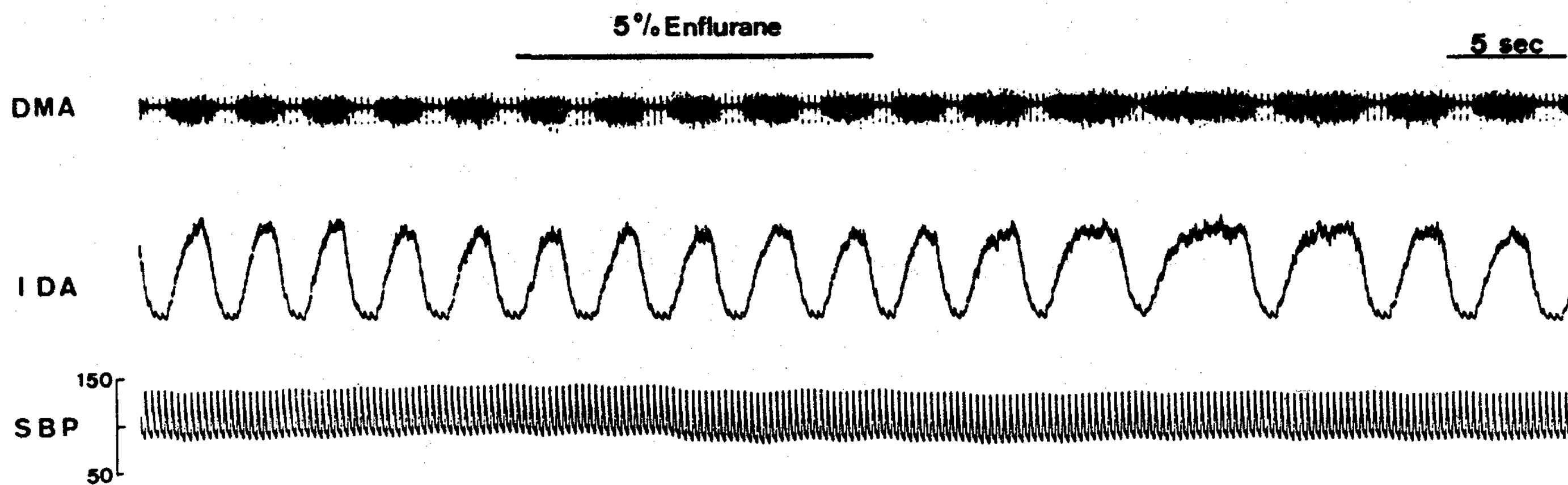


図6 Vagi cut における 5 % エンフルレン吸入時の反応の典型例

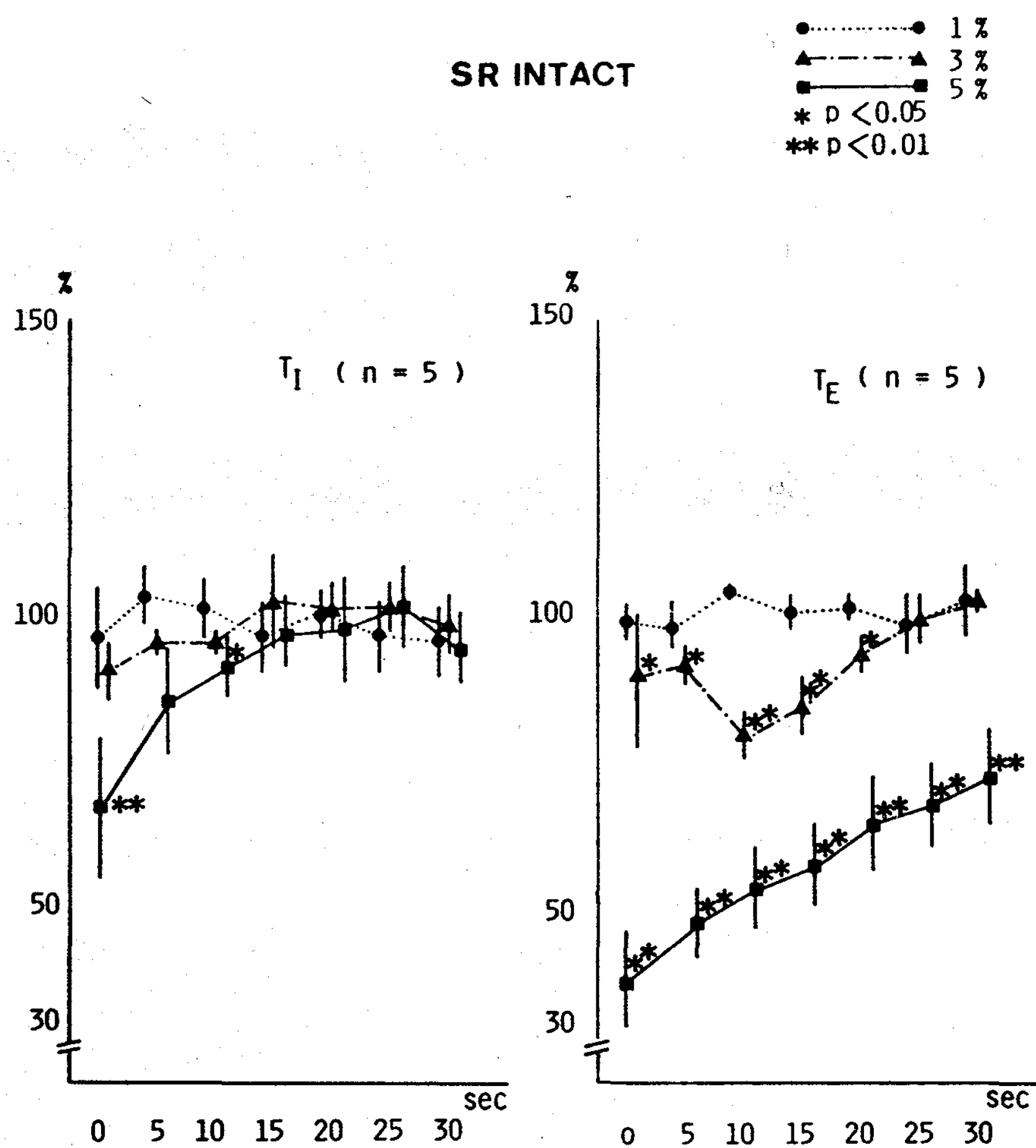


図7 SR intact における各濃度のエンフルレン吸入後の T_I , T_E の経時的変化
vertical bar : mean \pm SD

みられなかった。3%では、吸入直後、5秒、10秒後に有意の短縮が観察され、15秒後にも短縮はみられるものの、有意差はなく、20秒後にはほぼコントロールレベルにまで回復した。5%では吸入直後、コントロールの約47%に短縮し、徐々に回復を示したが、30秒後でも有意に短縮していた。

このようにエンフルレン吸入による T_I , T_E の変化は、SR intact 群, SR blocked 群いずれもほぼ同様の傾向を示し、その変化は濃度依存性であり、程度は吸入直後ほど顕著であった。

図9は、Vagi cut 群の T_I , T_E の変化である。 T_I は、1%では明らかな変化は見られなかった。3%では10秒後より有意に延長し、30秒後にはほぼ回復した。5%では、吸入終了直後にはコントロールの約200%に延長し、30秒後にもコントロールレベルに回復しなかった。 T_E には、有意な変

化は見られなかった。

以上、Vagi cut 群では T_I は延長し、 T_E は変化せず、SR intact 群, SR blocked 群に見られたような、エンフルレン特有の T_I , T_E の変化は全く消失していた。

5. SR intact 群, SR blocked 群, Vagi cut 群におけるエンフルレン吸入後の呼吸パターンの比較

表1は、エンフルレン吸入後の反応が最も強くあらわれる吸入終了直後の5呼吸の呼吸数(f), T_I , T_E , IDA の平均値を、エンフルレン吸入前の5呼吸をコントロールとして、算出したものである。

SR intact 群では、呼吸数は3%より有意に増加し、5%ではコントロールの倍近くまで増加した。これは、3%では主として T_E の短縮によるものであり、5%では、 T_I , T_E 両者の有意の短縮

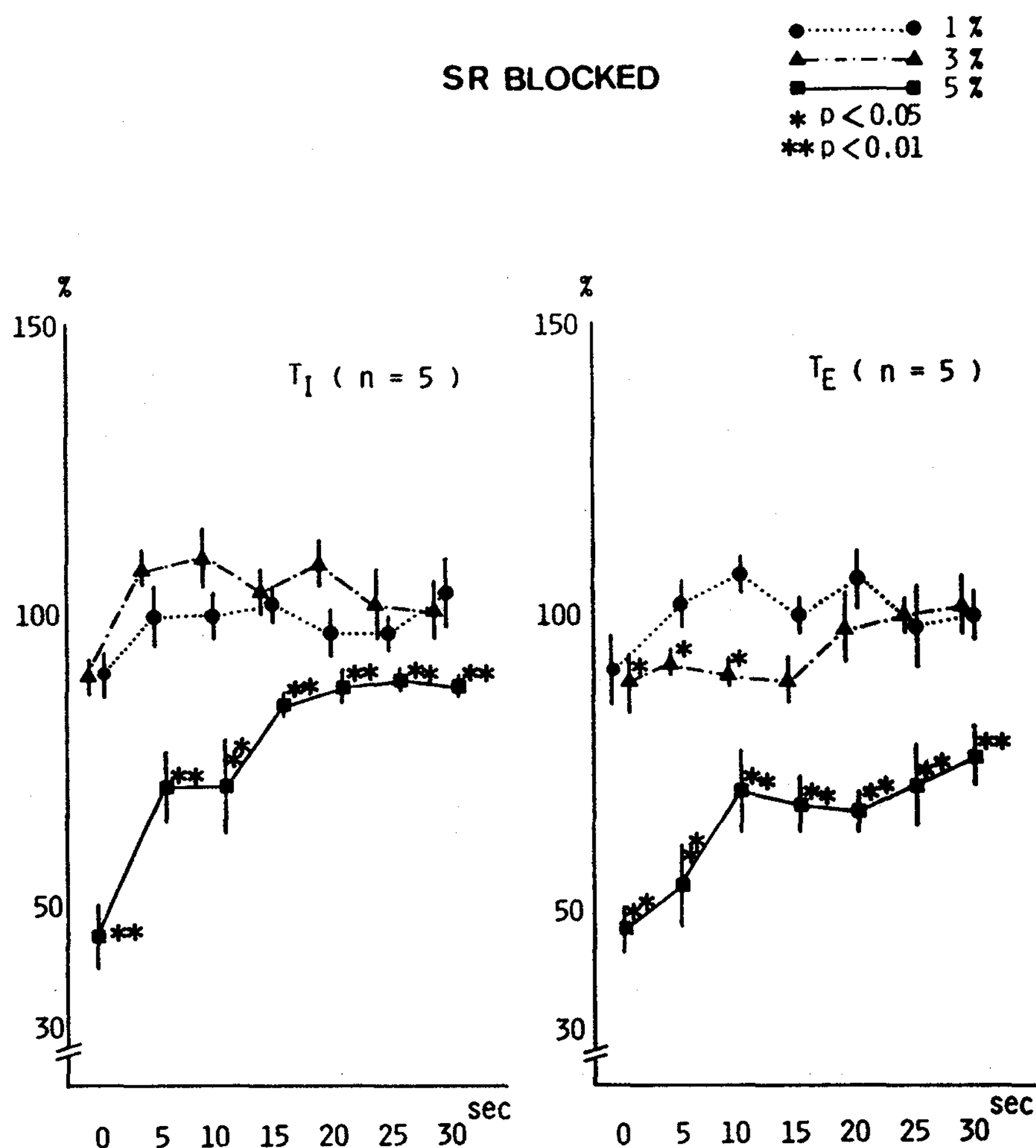


図8 SR blocked における各濃度のエンフルレン吸入後の T_I , T_E の経時的変化
vertical bar : mean \pm SD

によるものであるが、より T_E の短縮の影響が大きかった。IDA は各濃度で有意な変化は示さなかった。

SR blocked 群ではコントロールの T_I , T_E が SR intact 群より短縮してしまっているが、5% エンフルレン頻呼吸は、やはり SR intact 群と同様、 T_I , T_E 両者の短縮によっていた。IDA は、5% で1.5 倍近く上昇したが、有意の変化ではなかった。

一方、Vagi cut 群では、前二群とは反対に T_I , T_E とも濃度に比例して延長し、その結果呼吸数は減少した。

以上の結果から、エンフルレンによる頻呼吸では、SR intact 群、SR blocked 群いずれも、 T_I , T_E ともに短縮し、その発生には irritant 受容器の刺激が重要な役割を果していることが示唆された。しかし、SR intact 群と、SR blocked 群で5% エンフルレン頻呼吸の T_I , T_E の短縮率がやや異なるため、この反応に SR が関与している可能性も考えられた。この点をさらに検討するため、5% エンフルレン頻呼吸について、動物毎に T_I に対応する T_E 値をプロットすると同時に、SR 活動の指標とされる T_I/T_E 値を両群で比較した。

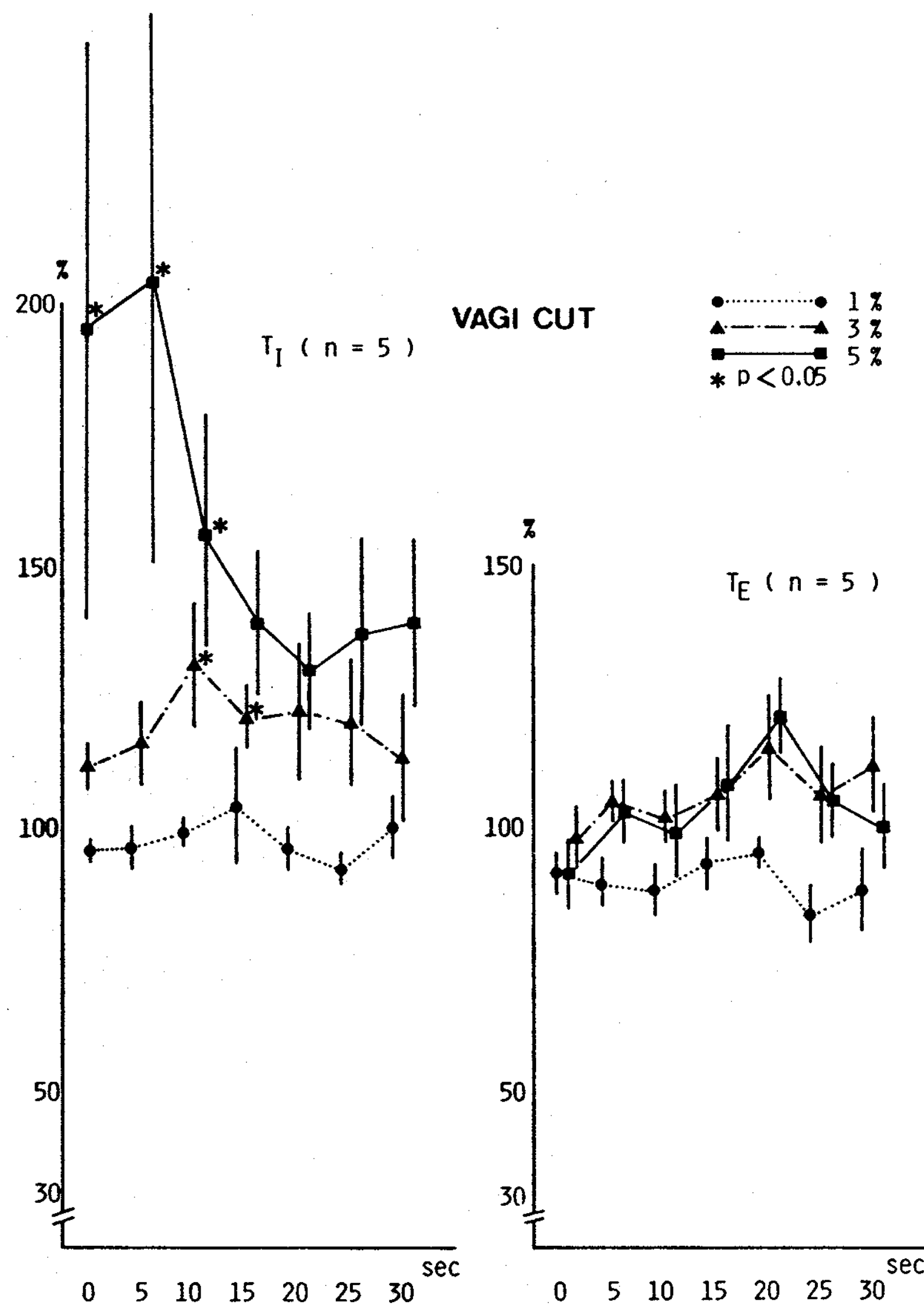


図9 Vagi cut における各濃度のエンフルレン吸入後の T_I , T_E の経時的変化
vertical bar : mean \pm SD

表 1 エンフルレン吸入終了直後の各群の呼吸数 (f),
T_I, T_E, IDA 及びその変化率 (%)
** : P<0.01 * : P<0.05

SR intact (n=13)

	エンフルレン濃度			
	0 %	1 %	3 %	5 %
f (/min) (変化率%)	44± 7	44± 7 (100.4± 4.3)	51±12** (124.5±44.7)	85±23** (207.9±81.4)
T _I (sec) (変化率%)	0.53±0.07	0.54±0.08 (103.2± 9.2)	0.51±0.12 (94.0±13.0)	0.40±0.09** (73.2±15.6)
T _E (sec) (変化率%)	0.82±0.19	0.81±0.20 (97.9± 5.8)	0.66±0.19** (81.3±20.2)	0.33±0.11** (43.3±19.4)
IDA (%)	100±36.7	97.3± 8.8	88.2± 9.9*	104.3±43.3

SR blocked (n= 5)

	エンフルレン濃度			
	0 %	1 %	3 %	5 %
f (/min) (変化率%)	67±22	67±25 (100.2± 3.0)	73±30 (103.2± 4.6)	127±34* (201.1±28.0)
T _I (sec) (変化率%)	0.48±0.22	0.49±0.29 (97.8± 5.3)	0.44±0.23 (94.5± 8.8)	0.25±0.06* (50.8±10.6)
T _E (sec) (変化率%)	0.41±0.08	0.41±0.08 (101.6± 4.7)	0.38±0.07 (98.9± 2.4)	0.22±0.06* (51.7± 5.6)
IDA (%)	100±52.6	97.6± 6.0	97.4± 5.1	148.4±85.2

Vagi cut (n= 6)

	エンフルレン濃度			
	0 %	1 %	3 %	5 %
f (/min) (変化率%)	20±2	21±3 (100.7± 3.4)	18±4* (88.4± 8.8)	15±4* (73.9±16.7)
T _I (sec) (変化率%)	1.65± 0.2	1.65±0.18 (101.9± 5.6)	2.03±0.48* (121.6±17.6)	2.59±0.90* (153.6±45.5)
T _E (sec) (変化率%)	1.22±0.39	1.21±0.23 (96.2± 8.6)	1.28±0.24 (105.1±10.2)	1.52±0.29 (106.8±15.2)
IDA (%)	100±14.3	98.5± 6.8	96.5± 4.2	98.0± 7.0

図10は、SR intact 群、SR blocked 群の、1%、3%、5%のコントロールの T_I に対する T_E をプロットしたものである。SR intact 群では、 T_I 、 T_E 間に有意の相関 ($R=0.71$) がみられた。同様に、SR blocked 群にも有意の相関 ($R=0.75$) がみとめられた。また、 T_I に対する T_E は、SR intact 群のほうが SR blocked 群よりも有意に延長していた。

図11は、5%エンフルレン頻呼吸時の T_I に対する T_E をプロットしたものである。SR intact 群、SR blocked 群ともに T_I 、 T_E 間に同程度の高い相関がみられ、 T_I に対する T_E は、stretch receptor の活動の有無には関係がなかった。

図12は、SR intact 群と SR blocked 群のコン

トロールおよび5%エンフルレン頻呼吸の T_I/T_E 値をしめしたものである。SR intact 群では、コントロール (0.69 ± 0.20) にひし、エンフルレン頻呼吸の T_I/T_E (1.26 ± 0.29) は有意に上昇していた ($P < 0.01$)。一方、SR blocked 群では、コントロール (1.16 ± 0.22) およびエンフルレン頻呼吸の T_I/T_E (1.17 ± 0.09) の間には有意差はみられなかった。また、両群のコントロールの T_I/T_E を比較すると、SR blocked 群では有意の上昇が認められたが ($P < 0.01$)、エンフルレン頻呼吸の T_I/T_E には両群間に有意差はみられなかった。

各実験終了後に肺を摘出し、肉眼的、組織学的に検索したが、特記すべき異常所見はみとめられなかった。

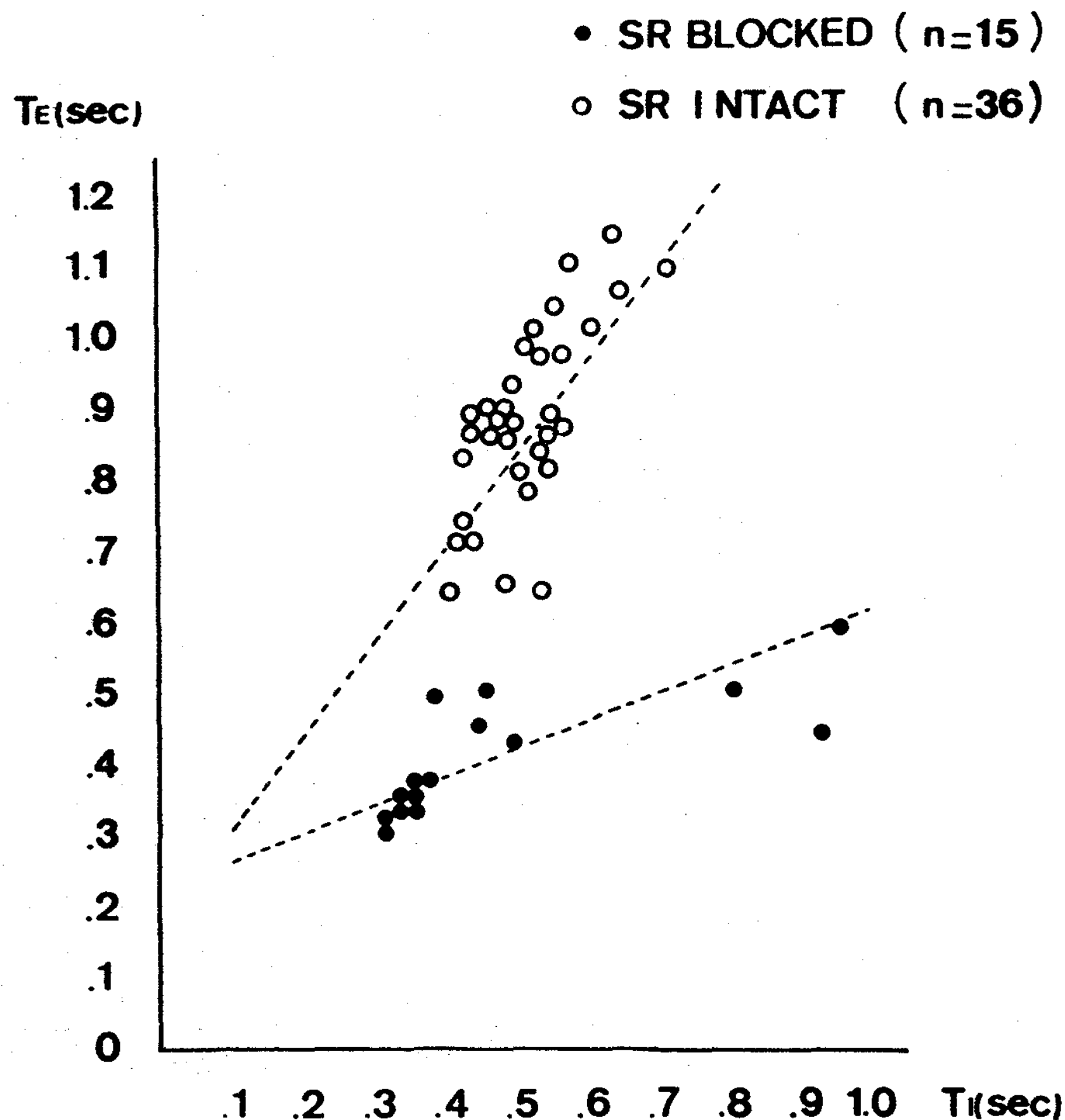


図10 SR intact, SR blocked 各群のコントロールの T_I , T_E 値
 SR intact: $r=0.71$ ($P < 0.01$)
 SR blocked: $r=0.75$ ($P < 0.01$)

考 察

各種の揮発性麻酔剤が、呼吸数を増加させることは古くから知られており^{1), 2), 8), 9)}、その機序としては、肺の各種受容器を介した反射であるとする説^{1), 2), 9), 10)}が多い。たとえば、ハロセンは1.5%以下の低濃度では肺伸展受容器を刺激し、10%以上の高濃度になると「高閾値の迷走神経終末」を刺激するといわれており¹¹⁾、またハロセン、エーテル、クロロホルム、トリクロロエチレンは、肺のJ受容器を¹²⁾、エーテルは、rapidly adapting stretch receptor を直接刺激する作用があるともされている¹³⁾。ハロセンでは、迷走神経活動がなくても頻呼吸が生じるので、中枢の関与も考えられている。

一方、エンフルレンの呼吸に及ぼす作用をハロセンと比較すると、その主たる違いは、呼吸数に対する影響であり、ハロセン麻酔では頻呼吸を生じるが、エンフルレン麻酔での呼吸数は正常範囲か、それよりも少ない、という報告が多い^{14), 15), 16), 17)}。よって、成書でも、エンフルレンは呼吸促進作用は低いとされており¹⁸⁾、これが、臨床使用や動物実験で、頻呼吸を生じたとか、あるいはその可能性を論じた報告は認められない。ところがペントバルビタール浅麻酔下のウサギにエンフルレンを吸入させると、著明な頻呼吸が発生することがわかったので、その発現機序について検索した。

実験は、ペントバルビタールを用いて、出来るだけ浅麻酔下に行なった。これは、バルビタール

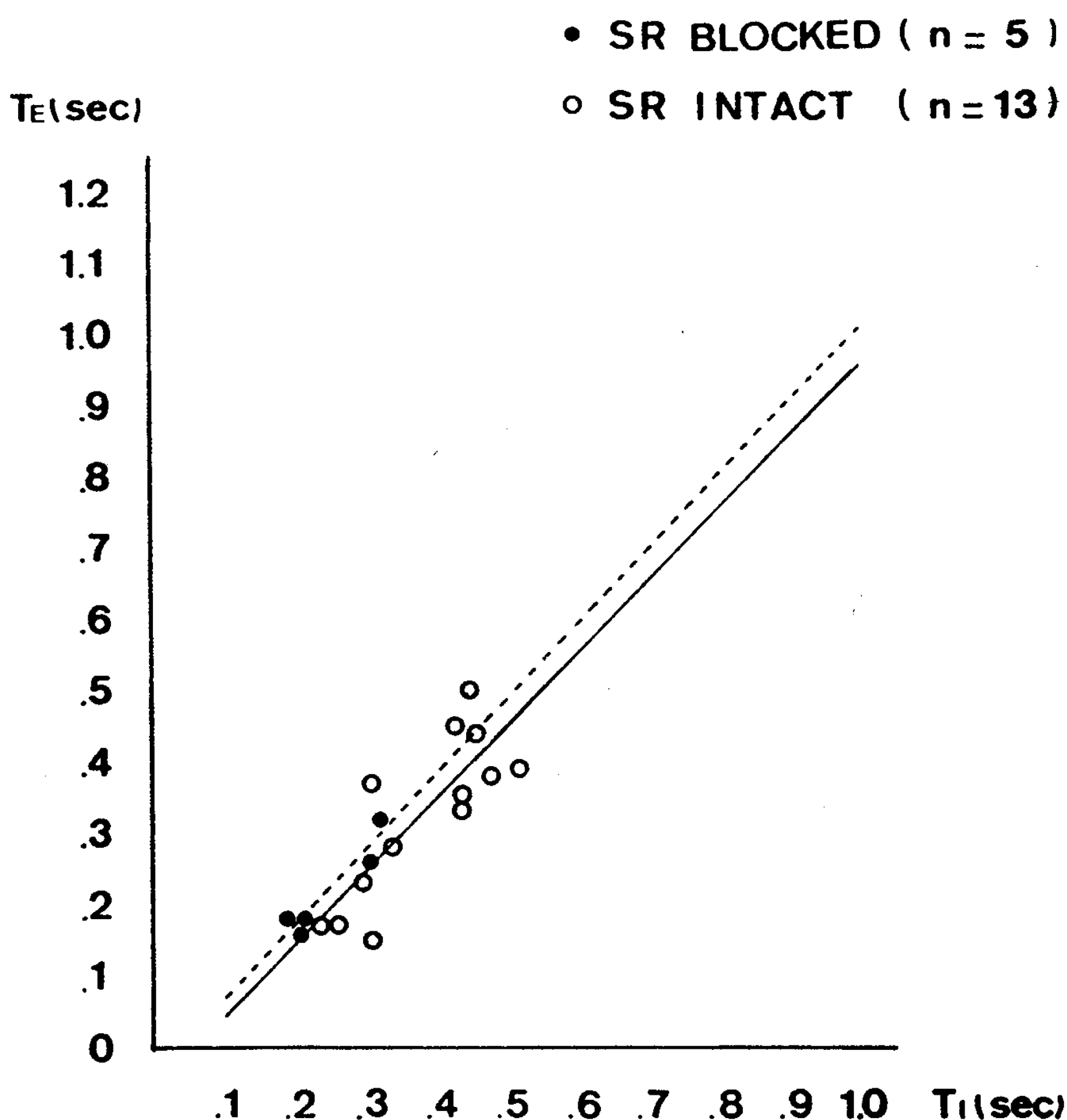


図11 SR intact, SR blocked 各群の5%頻呼吸の T_I , T_E 値
 SR intact (実線): $r=0.81$ ($P<0.01$)
 SR blocked (破線): $r=0.97$ ($P<0.01$)

剤が、迷走神経由来の呼吸反射の中でも、 T_E に関する部分に影響を与える¹⁹⁾、とされているからである。

エンフルレンの吸入実験は、純酸素毎分4l投与のもとに、hyperoxic conditionで行なった。これは、ほとんどすべての全身麻酔薬が換気を抑制するため、小動物をもちいて、自発呼吸下に全身麻酔薬の実験を行なう場合、hyperoxic conditionが適している²⁰⁾、と考えられたからである。

呼吸のモニターとしては、横隔膜の胸骨部付近の筋電図 (DMA) を用いた。Lourenço²¹⁾は、呼吸中枢からの nervous output を測定するのに、より信頼できる方法は、横隔神経あるいは横隔膜

の活動電位を測定することで、気道に負荷をかけない時の測定では、横隔神経活動電位、 V_T , DMA 積算値 (IDA) 間には緊密な相関があるとしている。屋形²²⁾も、横隔神経活動の変化と DMA の変化はよく一致する、と報告している。とくに、 SO_2 吸入時には、横隔神経活動よりも DMA のほうがより安定していた。

SO_2 の調整法についてみると、Davies ら²³⁾は、100% SO_2 と空気を、ポリエチレン製の Douglas bag の中で混合して200ppmとし、サクションポンプで気管内に投与する方法を用いている。ほかにはシリンダー内で SO_2 と窒素を混合し、rotameter によって流量を調整し、最終的に吸入する

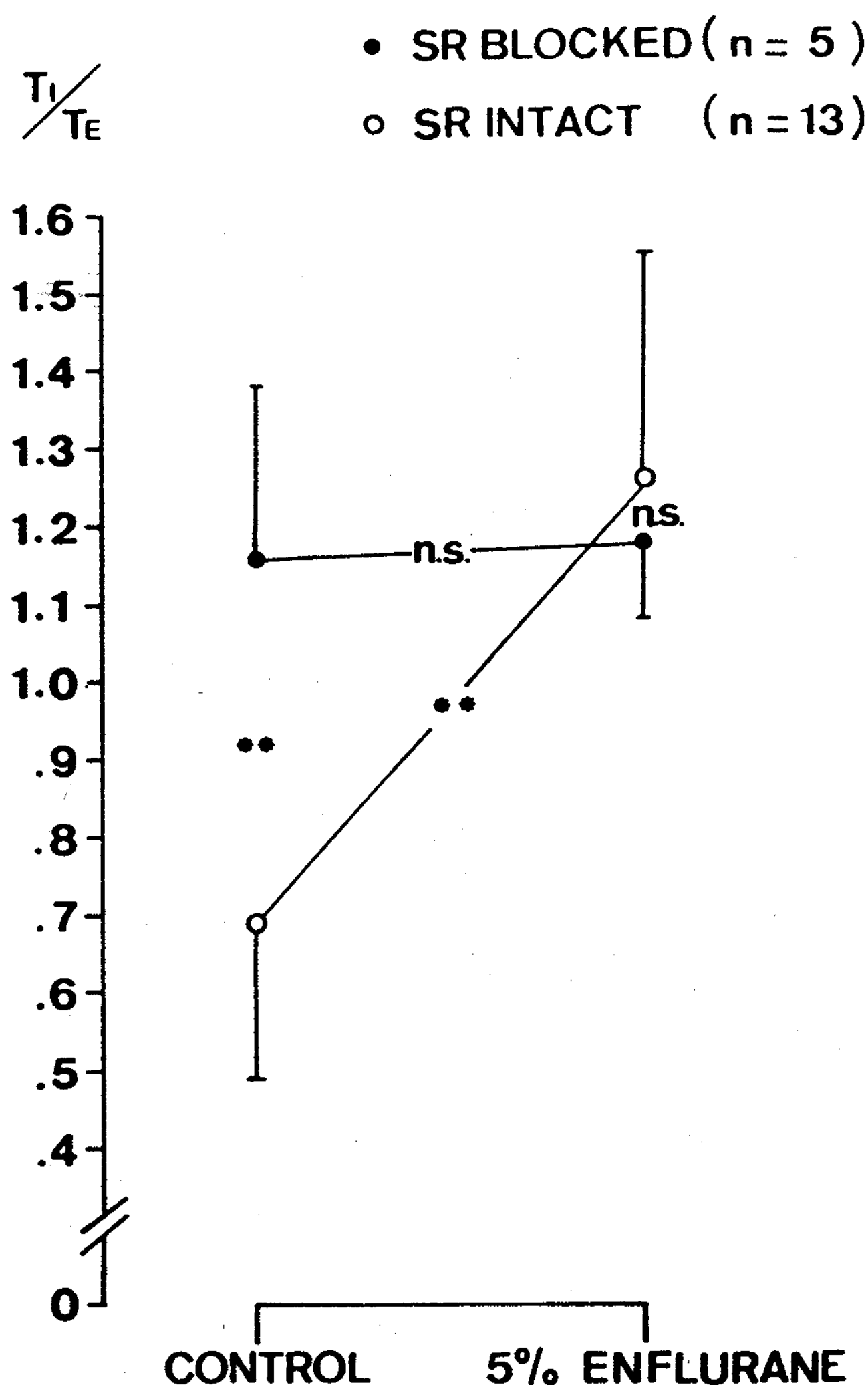


図12 SR intact 群, SR blocked 群のコントロールおよび5%エンフルレン頻呼吸の T_i/T_E 値

SO₂ 濃度を200ppm とするものがある^{5),7)}。著者は、3001の保育器内で、化学反応により SO₂ を発生せ、保育器に備え付けた換気扇で濃度を調整した。200ppm に調整後は、30分以上は保育器内の SO₂ 濃度に変化はなかった。この方法で行なうと、SO₂ 吸入中、あるいはそのあとも、保育器周囲より SO₂ は検出されず、きわめて安全であった。

今回の実験では、従来から言われているように、深麻酔下にエンフルレンを吸入させると、ハロセン吸入後にみられたような頻呼吸は、全く現われず、呼吸数はむしろ減少した。ところが、浅麻酔下にエンフルレンを吸入させると、3%ですでにわずかな呼吸数の増加が認められ、5%では著明な頻呼吸が出現した。この頻呼吸はエンフルレン吸入終了直後が最もつよく、その後しだいに回復するが、5%エンフルレン吸入の場合には30秒でも、まだコントロールのレベルにもどらなかった。この間の T_I, T_E の変化をみると、T_I も短縮するが、T_E のほうが常に大きく、しかもより低濃度から現われ、反応が最も強い吸入終了直後の5呼吸では、3%エンフルレンの場合コントロールの81.3%、5%エンフルレンではその43.3%にまで短縮した。

Daviesら²³⁾によれば、ウサギにヒスタミン 100 μ g を静注すると著明な T_E の短縮がみられる。また、Kohl and Koller¹⁹⁾ はウサギにアンモニアガスを吸入させると、浅い頻呼吸が生じ、これは T_I, T_E の有意の短縮によるが、T_E の短縮の影響の方がはるかに大きいと述べている。このような頻呼吸は主に irritant receptor を刺激するためとされており、同様の反応はエーテル、アルコール、タバコの煙など¹³⁾や、deflation²⁴⁾などでもおきる。エンフルレンについてはこのような作用があるとの報告はないが、上記の結果は、エンフルレンが irritant 受容器の刺激剤であることを強く示唆するものであった。

そこで、さらにこの点を解析するため、SR をブロックした動物と両側の迷走神経を切断した動物で、この反応がどのように変化するかを検討した。SR のブロックは 200ppm の SO₂ を10分間吸入させておこなった。通常、SR の活動が亢進す

ると T_I は短縮し、T_E は延長するが、T_I の変化の方が大きいと呼吸数は増加する。これに対し、SO₂ の吸入により SR をブロックすると、T_I は延長し、T_E は短縮するとするもの^{7),19)}と、T_I は延長するが、T_E には有意の変化の認められないとするもの⁵⁾、があるが、いずれも呼吸数の減少を観察している。しかし、今回の実験では、T_I は、わずかではあるが有意差をもって短縮し (P<0.01)、T_E は著明に短縮した (P<0.01)。従って、呼吸数は著明に増加した (P<0.01)。

Koller ら^{19),25)}は、たとえ呼吸数や一回換気量が同じであっても、T_I, T_E, T_I-T_E relationship を分析すると、それらの値はかなりことになっており、その原因は迷走神経の求心性活動と、その central processing に依存していると説明している。そのため、T_I/T_E は SR の活動を評価するのに最も鋭敏な index であり、SR 活動の効果は T_I/T_E の著しい減少としてあらわれる、としている。また、SR の respiratory phase effect は、呼吸数の変化とは独立して存在するので、T_I/T_E は、呼吸数が異なる場合の実験の比較としてもちいるの有効であるとしている。

今回の結果では、SR intact 群と SR blocked 群の動物毎の T_I/T_E の平均はそれぞれ 0.69 \pm 0.20、1.16 \pm 0.22で、SR intact 群では、T_I/T_E が著しく低下していた。Kohl and Koller¹⁹⁾も SR intact の場合の T_I/T_E は約0.75、SR blocked では約1.15であり、著者の値とほぼ一致していた。ただ、T_I はわずかではあるが短縮していた。その原因としては、当然麻酔深度の違いを考慮しなければならないが、他に、SO₂ 吸入後の T_E の短縮率の大きかったことが考えられる。即ち、Davies and Roumy²⁶⁾は、いろいろの呼吸相で inflation 或は、deflation により、irritant 受容器を刺激すると、T_E の短縮につれて、それにひきつづく T_I も短縮し、この現象は、伸展受容器がブロックされようがされまいが生じる、としている。また、呼吸のサイクルは先行するサイクルとは全く独立して存在するものではない²⁷⁾、とも述べている。この観点にたつて、Davies ら²³⁾のデータと著者のデータとを比較すると、Davies らの T_E の変化

は、0.79秒から、SO₂ 吸入後は、0.60秒へと、約20%短縮しているのに対し、著者の、T_Eが0.82秒から、0.41秒へと、約50%の短縮がみられる。従って、それに続く T_I にも、延長傾向が認められず、むしろ軽度短縮したことも妥当と考えられる。このように、T_I, T_E が、ともに短縮したのは非常に浅麻酔下であったため SO₂ の irritant gas としての作用がつよくあらわれたのであらうと思われる。他の報告と異なり、今回の実験では SO₂ 吸入後に呼吸数は増加していたが、SR の活動は著明に低下していたと考えられ、lung inflation による Breuer-Hering reflex は完全に消失していた。

SR intact 群および SR blocked 群における5%エンフルレン頻呼吸を比較してみると、呼吸数、T_I, T_E のコントロールに対する変化率は、両群間でほぼ同じで、T_I/T_E も両群には全く有意差がなかった。また、T_I に対する T_E も、両群の T_I-T_E relationship は全く同様であった。従って、5%エンフルレンの頻呼吸発生機序には SR activity の関与が無いと考えられた。

Kohl and Koller¹⁹⁾によると、アンモニア誘発頻呼吸の際には、T_I/T_E は SR intact 群の方が SR blocked 群よりも低下しており、その原因は、SR intact の状態では、irritant 受容器の刺激による T_E の短縮が、SR blocked の状態より抑制されているためで、アンモニアの吸入により irritant 受容器に加えて SR も刺激されていると考えられている、としている。ただ、SR の活動が亢進するのはアンモニア頻呼吸に伴う bronchoconstriction, air trapping, lung volume の上昇などの結果で、アンモニアの SR に対する直接作用ではないであらうと述べている。また、Davies ら²³⁾の報告をみても、ヒスタミン静注後の T_I/T_E は、SR ブロック後より、正常群の方が低値となっており、irritant 受容器に対する作用がヒスタミン頻呼吸の主因とかがえられるが、ヒスタミンにより sensitize される SR の関与も否定は出来ないとしている。このように、irritant 受容器の刺激剤による頻呼吸に SR が影響していることを示唆する報告はいくつかあり、Kohl and Koller

は²⁸⁾、ヒスタミンやアンモニアの吸入に際し SR からの discharge が上昇する事を観察している。今回の実験では、SR からの single fiber の活動を検索していないので、確定的な事は言えないが、エンフルレンの頻呼吸ではヒスタミンやアンモニアによる頻呼吸のように、SR の影響を示唆する結果は得られなかった。

今回の実験では、SR intact 群、SR blocked 群ともに、T_E の短縮のほうが、T_I の短縮よりも、より低濃度(3%)で観察された。5%エンフルレンによる頻呼吸では、T_I, T_E ともに有意に短縮した。これに対し、Vagi cut 群では、頻呼吸の出現はまったく認められず、3%以上では呼吸数の減少がみられた。

Nisino and Honda²⁹⁾は、ハロセンが呼吸パターンに及ぼす変化について、ネコをもちいて検討している。その結果、1%程度のハロセン浅麻酔中には、迷走神経切断後も、主として T_E の短縮により一過性に呼吸数が増加するのを観察している。そして、その原因は、呼吸中枢にたいして抑制的に働いている皮質の活動を、ハロセンが選択的に抑制してしまうためであらうと推測している。

しかし今回、Vagi cut 群の1%エンフルレンで、わずかに T_E の短縮を認めるものの、有意な変化ではなく、ハロセンのような中枢作用による頻呼吸の可能性はないものと考えられた。

高濃度エンフルレンを浅麻酔のウサギに吸入させて発生する頻呼吸は、迷走神経を介した反応であり、かつ、SR の関与はないものと考えられた。肺には、SR, irritant 受容器、J 受容器が存在することが知られている。そこで、エンフルレン頻呼吸は、irritant 受容器を介したのか、あるいは J 受容器を介した反応であるのかが、問題となるところである。ウサギの J 受容器の特異的刺激剤として知られているフェニールジグアニッドは、吸息位における一過性の apnea の後に、頻呼吸を生じる³⁰⁾、といわれている。一方、ウサギの irritant 受容器の特異的刺激剤であるアンモニアやヒスタミンによる頻呼吸パターンは apnea をともなわず、従ってエンフルレン頻呼吸は irritant 受容器を介した反応とも、考えられる。

しかし、ヒスタミンやフェニールジグアニッドにしても、その効果をあらわす受容器の主体はそれぞれ irritant 受容器と J 受容器であることは分かっているが、その他の受容器に対する作用については、未だ不明な点が多い^{31), 32)}。エンフルレン頻呼吸についても、SO₂ ブロック後も存在し、迷走神経切断によって消失し、またその反応パターンより、その反応の主体は irritant 受容器を介したものであろうが、J 受容器の関与も全く否定はできない。いずれにしても、irritant 受容器、J 受容器が肺内における sensory としての性格を有していることを考慮すると、エンフルレン吸入によって生じる頻呼吸は、エンフルレンの irritant gas としての性格によるものであろう、と考えられる。また、今回の実験系は、hyperoxic condition のもとに行なっており、かつエンフルレンはCO₂に対する呼吸反射を強く抑制するという報告³³⁾からも化学受容器の関与はないものと考えられる。

結 語

体重2.5 kg-3.5 kgの成熟ウサギを用い、ペントバルビタール浅麻酔のもと、純酸素吸入下に各濃度のエンフルレンを投与し、そのときの呼吸パターンの変化を横隔膜の活動をもとに検討し、以下の結果を得た。

1. 迷走神経 intact 群 (stretch receptor (SR) intact) に 5 %エンフルレンを 5 呼吸間吸入させると、T_I, T_E の短縮を伴う頻呼吸が観察された。
2. 200ppm SO₂ を10分間吸入させ、Breuer-Hering reflex が消失したのを確認後 (SR blocked) に 5 %エンフルレンを 5 呼吸間吸入させた場合にも同様の頻呼吸が観察された。
3. 両側迷走神経を切断後 (Vagi cut) に 5 %エンフルレンを吸入させると、頻呼吸の出現は全く認められなかった。逆に、T_I の延長による呼吸数の減少が観察された。
4. SR intact および SR blocked における 5 %エンフルレン頻呼吸を比較すると、それぞれのコントロールに対する呼吸数、T_I, T_E の

変化率は、両群でほぼ同じであった。

T_I/T_E は、SR activity の最も鋭敏なインデックスあるといわれ、その活動の効果は、T_I/T_E 値の低下として表われる。この T_I/T_E 値で比較しても、両群で有意差はなかった。

5. 以上の結果から、5 %エンフルレン吸入による頻呼吸は、迷走神経を介した反応であり、伸展受容器の影響を受けないことより irritant 受容器を介した反応である可能性が高いと考えられた。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なご指導ならびに、ご校閲を賜った恩師中島民雄教授に深甚なる感謝の意を表します。また、本研究に際し、直接ご指導を賜った福島県立医科大学第一生理学教室、松本茂二先生に深謝いたします。さらに、種々の御協力をいただいた口腔外科学第一教室の教室員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Dundee, J. W. and Drippes, R. D. : Effects of diethyl ether, trichloroethylene and trifluoroethylvinyl ether on respiration. *Anesthesiology*, 18 : 282-289, 1957.
- 2) Puskin, S., Skovsted, P., and Smith, T. C. : Failure of the Hering-Breuer Reflex to Account for Tachypnea in Anethetized Man, A Survey of Halothane, Fluroxene, Methoxyflurene, and Cyclopropane. *Anesthesiology*, 29 : 550-558, 1968.
- 3) Ngai, S. H., Katz, R. L., and Farhie, S. E. : Respiratory effects of trichlorethylene, halothane and methoxyflurane in the cat. *J Pharmacol Exp Ther.* 148 : 123-130, 1965.
- 4) Black, G. W., Johnston, H. M. L., and Scott, M. G. : Clinical impression of enflurane. *Br. J. Anaeth.*, 49 : 875-880, 1977.
- 5) Citterio, G., Picoli, S., and Agostoni, E. : Breathing pattern and diaphragm EMG

- after SO₂ in rabbit intra-or extrathoracic airways. *Respir Physiol* **59** : 169-183, 1985.
- 6) Winning, A. J. and Widdicombe, J. G. : The effect of lung reflexes on the pattern of breathing in cats. *Respir Physiol*, **27** : 253-266, 1976.
 - 7) Bartlett, D. Jr., Knuth, S. L., and Knuth, K. V. : Effects of pulmonary stretch receptor blockade on laryngeal responses to hypercapnia and hypoxia. *Respir Physiol*, **45** : 67-77, 1981.
 - 8) Devine, J. C., Hamilton, W. K., and Pittinger, C. B. : Respiratory studies in Man during Fluothane Anesthesia. *Anesthesiology*, **19** : 11-18, 1958.
 - 9) Burnap, T. K., Galla, S. J., and Vandam, L. D. : Anesthetic, Circulatory and Respiratory Effects of Fluothane. *Anesthesiology*, **19** : 307-320, 1958.
 - 10) Younes, M. and Youssef, M. : Effects of five human anesthetics on respiratory control in cats. *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. Exercise Physiol.*, **44** : 596-606, 1978.
 - 11) Coleridge, H. M., Coleridge, J. C. G., Luck, J. C., and Norman, J. : The Effect of Four Volatile Anesthetic Agents on the Impulse Activity of Two Types of Pulmonary Receptor. *Brit. J. Anaeth.*, **40** : 484-492, 1968.
 - 12) Paintal, A. S. : Mechanisms of Stimulation of Type J Pulmonary Receptors. *J. Physiol.*, **203** : 511-532, 1969.
 - 13) Bergren, D. R. and Sampson, S. R. : Characterization of Intrapulmonary, Rapidly Adapting Receptors of Guinea Pigs. *Respir Physiol*, **47** : 83-95, 1982.
 - 14) Drummomd, G. B. : Effect of Airway Occlusion on Respiratory Timing during Anesthesia with Enflurane or Halothane. *Br. J. Anaeth.*, **56** : 215-220, 1984.
 - 15) Royston, D. and Snowdon, S. L. : Comparison of Respiratory characteristics during Enflurane and Halothane Anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, **53** : 357-367, 1981.
 - 16) Murat, I., Chaussain, M., Hamza, J., and Saint-Maurice, C. L. : The respiratory effects of isoflurane, enflurane and halothane in spontaneously breathing children. *Anaesthesia*, **42** : 711-718, 1987.
 - 17) Rich, C. R., Rehder, K., Knopp, T. J., and Hyatt, R. E. : Halothane and enflurane anesthesia and respiratory mechanics in prone dogs. *J. Appl. Physiol.*, **46** : 646-653, 1979.
 - 18) 菅井直介 : 1. 麻酔器・気化器・麻酔器具. 「麻酔ハンドブック」山村秀夫(監修), 30-30頁. 克誠堂出版, 東京, 1978.
 - 19) Kohl, J. and Koller, E. A. : The effect of Pulmonary Stretch Receptor Activity on the Respiratory Response to Ammonia-Inhalation. *Pflügers Arch*, **392** : 279-283, 1982.
 - 20) Fukuda, Y., See, W. R., and Honda, Y. : Effect of Halothane Anesthesia on End-tidal Pco₂ and Pattern of Respiration in the Rat. *Pflügers Arch*, **392** : 244-250, 1982.
 - 21) Lourenço, R. V. and others. : Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J. Appl. Physiol.*, **21** : 527-533, 1966.
 - 22) 屋形秀樹 : Dopamine および Apomorphin のウサギ頸動脈小体化学受容器反射を介した呼吸に及ぼす影響. *日歯麻誌*, **14** : 392-414, 1986.
 - 23) Davies, A. and others. : Lung reflexes in rabbits during pulmonary stretch receptor block by sulphur dioxide. *Respir Physiol*, **34** : 83-101, 1978.
 - 24) Knox, C. K. : Characteristics of inflation and Deflation Reflexes During Expiration in the Cat. *J. Neurophysiol*, **36** : 284-295, 1973.

- 25) Koller, E. A., and others. : Approach to a quantitative differentiation between the respiratory effects evoked from the lung stretch and the lung deflation receptors during thoracic compression. *Experimentia*, **27** : 163-164, 1971.
- 26) Davies, A. and Roumy, M. : The effect of transient stimulation of lung irritant receptors on the pattern of breathing in rabbits. *J. Physiol.*, **324** : 389-401, 1982.
- 27) Davies, A. and Roumy, M. : A Role of pulmonary rapidly adapting receptors in control of breathing. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, **64** : 67-78, 1986.
- 28) Kohl, J. and Koller, E. A. : Stretch Receptor Activity during Irritant-Induced Tachypnoea in the rabbit. *Pflügers Arch*, **386** : 231-237, 1980.
- 29) Nisino, T. and Honda, Y. : Changes in the Respiratory Pattern Induced by Halothane in the Cat. *Br. J. Anaesth.*, **52** : 1191-1197, 1980.
- 30) Dawes, G. S. and Comroe, J. H. Jr. : Chemoreflexes from the heart and lungs. *Physiol. Rev.*, **34** : 167-201, 1954.
- 31) Milles, J. E., Sellick, H., and Widdicombe, J. G. : Activity of Lung Irritant Receptors in Pulmonary Microembolism, Anaphylaxis and Drug-Induced Bronchoconstrictions. *J. Physiol.*, **203** : 337-357, 1969.
- 32) Miserocchi, G. and others. : The mechanism of rapid shallow breathing due to histamine and phenyldiguanide in cats and rabbits. *Respir Physiol*, **32** : 141-153, 1978.
- 33) Hirshman, C. A. and others. : Depression of hypoxic ventilatory response by halothane, enflurane and isoflurane in dogs. *Br. J. Anaesth.*, **49** : 957-963, 1977.