綜　　説

高炭酸ガスと血管内皮細胞機能

― 加齢の影響 ―

新潟大学医学部麻酔学教室　福田　悟

High CO_2 Tension and Endothelial Functions

― Influence of Aging ―

Satoru FUKUDA

Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine

During anesthesia, CO_2 easily accumulates due to ventilatory failure, circulatory disturbances and increased metabolism. It has been reported that the acid-base changes induced by the accumulation of CO_2 modify the vascular responses and that the responses to several agonists are different in different age. However, endothelial functions at high CO_2 tension has not been known. In this article, the effects of endothelial functions and aging on vascular responses at high CO_2 tension are summarized.

Key words: Endothelium, Aging, Carbon dioxide.
血管内皮細胞，加齢，炭酸ガス．

はじめに

血管のトーヌスに影響する大きな因子には，交感神経及び血管内皮細胞がある．従来，血管交感神経末端からはノルエピネフリンが放出され血管を収縮し，血管内皮細胞からはプロスタサイクリンが放出され血管を弛緩することはよく知られていた．近年，血管内皮細胞からはプロスタサイクリンをはじめとして，内皮由来弛緩物質(endothelium derived relaxing factors：EDRF (S))[1)2)]，や endothelin[3)] などの種々の物質が放出されることが報告されている．麻酔中の患者の血管のトーヌスに影響する因子は麻酔薬をはじめとして種々あげることができる[4)]が，麻酔中の患者の循環管理をする上で重要なことの1つは，酸塩基平衡がうまく保たれているかどうかである．本稿では，高炭酸ガス分圧の血管内皮細胞への影響について加齢の影響も加味して，従来の報告と我々の研究結果に基づいて概説した．

1. 血管内皮細胞の働き

血管内皮細胞には種々の働きがあることが報告されている．古くは，血管拡張作用のある，プロスタサイクリ

Reprint request to: Satoru FUKUDA, Department of Anesthesiology, Niigata University School of Medicine, 1-757 Asahimachi, Niigata 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学医学部麻酔学教室
福田　悟

ンをはじめとして，最近の研究では EDRFs[1)2)] 及び endothelin[3)] など種々の血管作動物質が報告されている．その中で特に EDRFs の本態については一酸化窒素（NO）であるとの意見が多いが[5)6)]，NO でないとの報告[7)8)] もあり意見が必ずしも一致しているわけではない．

表はラット大動脈血管で血管内皮細胞を温存した群と剥奪した群で，無処置，ノルエピネフリン 10^{-7}M 存在下，ノルエピネフリン 10^{-7}M＋アセチルコリン 10^{-6}M 存在下での細胞内 cGMP 及び cAMP の量を比べたものである．表からわかることは，アセチルコリンは血管内皮細胞があると細胞内 cGMP を増加させることである．これは，Furchgott ら[1)] および Rapoport ら[9)] が最初に報告したように，アセチルコリンは血管内皮細胞にあるムスカリン受容体に agonist として働き，細胞内 cAMP に影響することなく cGMP を増加して血管を拡張すると考えられる．Miller ら[10)] はイヌ肺血管でノルエピネフリンが血管内皮細胞の α_2 受容体に働きアセチルコリンと同様に EDRF を放出することを報告した．我々の結果ではラット大動脈では，ノルエピネフリンは細胞内の cGMP 量に影響しない（表）．これは，種族差，血管部位差とも考えられ，ラット大動脈内皮細胞には α_2 受容体に対する感受性がないと考えられる．

一方，無処置の場合，血管内皮細胞があると血管平滑筋細胞内の cGMP 量は多い．これは，Martin ら[11)] が報告しているように，血管内皮細胞からはたえず血管拡張物質が，自然に流出していることを意味している（spontaneously released EDRF）．表に見られるように，血管内皮細胞のある群とない群の血管平滑筋細胞内の cGMP 量を比較すると明らかに内皮細胞のある群の方が cGMP 量が多いことがわかる．

表　血管内皮細胞の有無によるラット大動脈 cGMP 及び cAMP の変化（文献13）

		無処置	NE(10^{-7}M)	NE(10^{-7}M＋Ach(10^{-6}M)
cGMP	E(＋)	0.8±0.1	0.7±0.1	3.8±0.4*
	E(－)	＜0.1	＜0.1	＜0.1
cAMP	E(＋)	1.5±0.1	1.4±0.0	1.4±0.1
	E(－)	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1

値：平均±標準誤差，　単位：pmol/mg protein
E(＋)：内皮細胞有り，E(－)：内皮細胞無し
*：P＜0.01で無処置群と有意差あり．各群：N＝5

2.　加齢の血管内皮細胞機能に及ぼす影響

Hynes ら[12)] はムスカリン作働薬によって引き起こされる内皮依存性血管拡張作用に及ぼす加齢の影響をラット大動脈を用いて検討した．彼らの結果によると，4週齢の若いラットではメタコリンに対する拡張作用は弱い．しかし，次第にその反応性は増加し6カ月から12カ月で頂点に達し，それ以上歳をとっても反応性は増加しないと報告している．

一方，血管作働薬に対する反応が内皮細胞のある群とない群で，加齢によりどの様に影響を受けるかを検討し

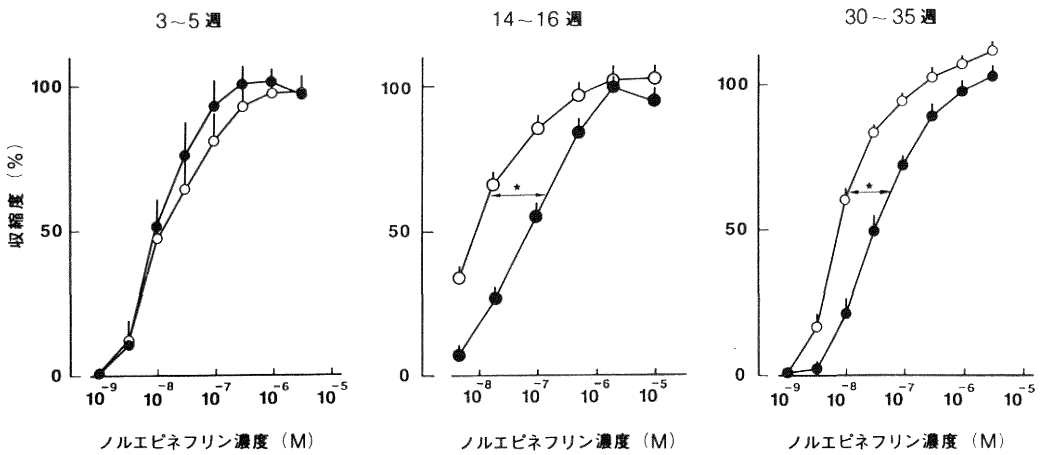

図1　血管内皮細胞のノルエピネフリン収縮に及ぼす影響（未発表データ）
●；内皮細胞（＋）群，○；内皮細胞（－）群，★；p<0.01 で両者間に有意差があることを示す．幼若ラットでは内皮細胞の有無にかかわらずノルエピネフリン収縮反応は変わらない．

たのが図 1 である．3～5週齢のラットでは，ノルエピネフリンの収縮反応性は内皮細胞があってもなくても変わらない（図 1；左図）が，14～16週齢のラットではノルエピネフリン用量作用曲線は内皮細胞の存在で大きく右に移動する（図 1；中図）．30～35週齢でもノルエピネフリン用量作用曲線は内皮細胞の存在で右に移動する（図 1；右図）．同様の反応は，血管作働薬としてセロトニン及びフェニレフリンを使用したときも見られる[13]．14～16週齢以降に見られるノルエピネフリン収縮抑制作用は内皮細胞から自然に流出してくる血管拡張物質によるものと考えられ，3～5週齢の若いラットではその作用が弱いのか，または流出がないのかのどちらかと考えられる．

以上の結果より，3～5週齢の幼若ラットでは血管内皮細胞機能は未熟で，血管のトーヌスに影響せず，このため昇圧薬に対する反応も鋭敏であると考えられる．

3．高炭酸ガスの影響

高炭酸ガス分圧は，中枢神経に働いて交感神経の興奮を促し血管を収縮する一方，末梢血管を直接拡張する作用がある．図 2 は，高炭酸ガス分圧（Pco_2：約 90mmHg）によるノルエピネフリン収縮抑制作用に血管内皮細胞がどの様に影響を及ぼすかをラット大動脈を用いて検討したものである．3～5週齢のラットでは高炭酸ガス分圧によりノルエピネフリン用量作用曲線は最大収縮を抑制することなく右方移動する（図 2；左図）が，14週齢以降のラットでは右方移動するだけでなく最大収縮も抑制し（図 2；中・右図），幼若ラットと成熟ラットでは高炭酸ガスによるノルエピネフリン収縮抑制作用が異なることがわかった．そこで，高炭酸ガスによるノルエピネフリン収縮抑制にどの様な因子が関与しているかを14～16週齢のラットで検討したのが図 3 である．まず，血管内皮細胞を剝ぎ取った血管を用いて高炭酸ガスの影響を検討した（図 3；左図）．血管内皮細胞がないと高炭酸ガス分圧によりノルエピネフリンの用量作用曲線は右方移動するが最大収縮は抑制しない．この現象は，血管内皮細胞がある場合の高炭酸ガス分圧によるノルエピネフリン収縮抑制と異なる（図 2 中図及び図 3 左図）．したがって，血管内皮細胞は高炭酸ガスによるノルエピネフリン収縮抑制に何らかの影響を及ぼしていることが推測される．また，高炭酸ガス分圧は血管内皮細胞だけでなく，血管平滑筋に直接作用してノルエピネフリンの反応を抑制する作用があることもわかる．Stokke ら[14]は，ウサギ大動脈を用いて高炭酸ガス分圧がノルエピネフリン収縮反応を最大収縮を抑制することなく右方移動することから，高炭酸ガス分圧はα受容体に競合的に作用すると報告したが，高炭酸ガス分圧の内皮細胞への影響は考慮していない．

次に，プロスタグランディンの産生阻害薬，すなわち cyclooxygenase 抑制物質であるインドメタシンの影響を検討した．インドメタシンを作用させても高炭酸ガス分圧はノルエピネフリン作用曲線を右に移動し，かつ最大収縮も抑制した．したがって，高炭酸ガス分圧による

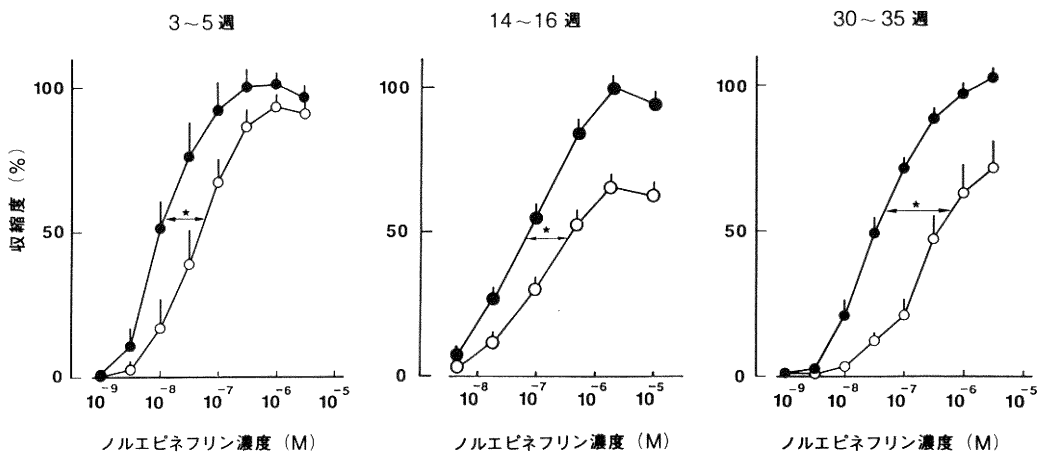

図 2　高炭酸ガス分圧がノルエピネフリン収縮に及ぼす影響（未発表データ）

●；正常炭酸ガス分圧群，○；高炭酸ガス分圧群．★；$p<0.01$ で両者間に有意差があることを示す．血管内皮細胞存在下，幼若ラットでは高炭酸ガス分圧はノルエピネフリン収縮反応を最大収縮を抑制することなく右に移動するが，加齢とともに最大収縮も抑制する．

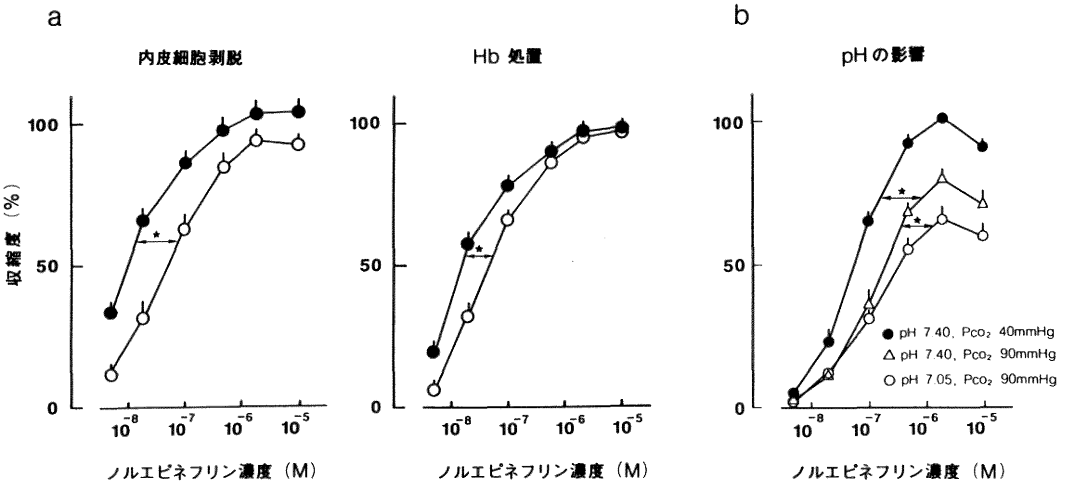

図 3　高炭酸ガス分圧のノルエピネフリン収縮に及ぼす影響に対する種々の因子の影響（文献13）

a: 内皮細胞剥奪及びヘモグロビン処置
　●; 正常炭酸ガス分圧群，○; 高炭酸ガス分圧群.
b: pH の影響
　★; $p<0.01$ で両者間に有意差があることを示す.

ノルエピネフリン抑制にプロスタグランディンは関与していないことが推察される.

前述した様に血管内皮細胞から自然に流出する血管拡張物質は細胞内の cGMP を増加させ，血管平滑細胞内の cGMP を増やし血管を弛緩させる．ヘモグロビンは血管細胞外で EDRF と結合しその効果を阻害すると考えられている[15]．**図 3**（中図）は，ヘモグロビン存在下で高炭酸ガス分圧にした時のノルエピネフリンの反応を示す．高炭酸ガス分圧は，ヘモグロビン存在下でノルエピネフリンの反応を血管剝奪標本の時と同様に最大収縮を抑制することなく右方移動させる．以上の結果から，高炭酸ガス分圧時のノルエピネフリン収縮抑制に，EDRF が関与していることが示唆される[13]．

それでは，高炭酸ガス分圧時に EDRF の放出がどの様に影響を受けるのであろうか，まず考えられるのは，高炭酸ガス分圧が EDRF の放出を促進する可能性である．そこで，高炭酸ガス分圧時の cGMP を測定すると，高炭酸ガス分圧時にアセチルコリン及び自然流出 EDRF による平滑筋細胞内の cGMP 量に変化はなかった[13]．したがって，高炭酸ガス分圧は，血管内皮細胞からの EDRF の遊離を促進するとは考えられない．高炭酸ガス分圧時に EDRF の作用が平滑筋細胞内で増強されることが推測されるが，その実態はわからない．

4.　pH ないし炭酸ガス分子の影響の検討

pH と Pco_2 の関係を示す Henderson-Hasselbalch の式は以下の通りである．

$$pH = pKa + \log(HCO_3^-) / \alpha Pco_2$$

この式に基づいて，高炭酸ガス分圧時のノルエピネフリン収縮抑制作用が pH によるものか炭酸ガスそのものによるものか，または両者の影響によるものかを検討したのが**図 3**（右図）である．グループを3つに分け，正常炭酸ガス分圧で正常 pH 群（pH 7.40, Pco_2 40 mmHg），高炭酸ガス分圧であるが，上記の式に基づいて炭酸イオンを増やし pH を正常に保った群（pH 7.40, Pco_2 90mmHg），および高炭酸ガス分圧にして，結果的に pH が下がった群（pH 7.01, Pco_2 90mmHg）である．図にみられるように，高炭酸ガス分圧にして pH を下げた群が，最もノルエピネフリンの収縮を抑制した．また，高炭酸ガス分圧で pH を正常に保った群でもノルエピネフリンの収縮抑制は見られた．このことから，高炭酸ガス分圧のノルエピネフリンの収縮抑制は，ラットの胸部大動脈に関して言えば，pH だけでなく炭酸ガス分子そのものも影響すると考えられ，Tobian ら[16]の報告と一致する．

5.　血管内皮細胞の交感神経機能に及ぼす影響

血管内皮細胞より放出される物質が，交感神経機能にどの様に影響するかについての報告は少ない．Cohen

ら[17]はウサギの内頸動脈を用いて交感神経末端に取り込まれた [^{3}H]-norepinephrine の経壁電気刺激による放出が内皮細胞から放出される物質により抑制されることを見いだした．内皮細胞と交感神経の相互作用に対する炭酸ガスの影響については今後の研究に待つところが大きい．

おわりに

炭酸ガスの内皮細胞機能に対する影響について，我々の研究結果を含めて概説した．血管内腔の一層の細胞である内皮細胞が生体内で様々の機能を営んでいるのは驚きである．麻酔中の，呼吸・循環・代謝の状態の変化により血液中の炭酸ガスは即座に変化し，最初に炭酸ガスの影響を受けるのは血管内皮細胞である．血管内皮細胞の機能も部位により異なることが報告されており，我々の結果をすべての血管に当てはめることは問題である．今後，血管部位別の機能を明らかにし炭酸ガスの影響を検討することは麻酔中の循環管理にきわめて重要であると考える．

本論文の要旨は，昭和63年7月16日に行なわれた，第440回新潟医学会の特別講演をまとめたものである．

参考文献

1) **Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V.**: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, Nature, **288**: 373～376, 1983.

2) **福田　悟**: 血管内皮細胞の生理・薬理学的意義, 臨床麻酔, **11**, 1261～1268, 1987.

3) **Yanagisawa, W., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K. and Masaki, T.**: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells, Nature, 332, 411～415, 1988.

4) **福田　悟, 武下　浩**: 麻酔と血管平滑筋, 臨床麻酔, 8: 5～15, 1984.

5) **Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G. and Moncada, S.**: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, Nature, **327**: 524～526, 1987.

6) **Ignarro, L.J., Byrns, R.E., Buga, G.M., Wood, K.S. and Chaudhuri, G.**: Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide-elicited vascular smooth muscle relaxation, J. Pharmacol. Exp. Ther., **244**: 181～189, 1988.

7) **Shikano, K., Ohlstein, E.H. and Berkowitz, B.A.**: Differential selectivity of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide in smooth muscle, Br. J. Pharmacol., **92**: 483～485, 1987.

8) **Long, G.J., Shikano, K. and Berkowitz, B.A.**: Anion exchange resins discriminate between nitric oxide and EDRF, Eur. J. Pharmacol., **142**: 317～318, 1987.

9) **Rapoport, R.M. and Murad, F.**: Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP, Circ. Res., **52**: 352～357, 1983.

10) **Miller, V.M. and Vanhoutte, P.M.**: Endothelial α_2-adrenoceptors in canine pulmonary and systemic blood vessels. Eur. J. Pharmacol., **118**: 123～129, 1985.

11) **Martin, W., Furchgott, R.F., Villani, G.M. and Jothianandan, D.**: Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelium-derived relaxing factor, J. Pharmacol. Exp. Ther., **237**: 529～538, 1986.

12) **Hynes, M.R. and Duckles, S.P.**: Effect of increasing age on the endothelium-mediated relaxation of rat blood vessels in vitro, J. Pharmacol. Exp. Ther., **241**: 387～392, 1987.

13) **Fukuda, S., Matsumoto, M., Nishimura, N., Fujiwara, N. and Shimoji, K.**: Endothelial modulation of norepinephrine-induced constriction of the rat aorta at normal and high CO_2 tension, Am. J. Physiol., 1990. in press.

14) **Stokke, O.B., Andersen, M.M., Brinklov, M.M., Nedergaard, O.A., Hole, P. and Rasmussen, N.J.**: Acid-base interactions with noradrenaline induced contractile response of the rabbit isolated aorta. Anesthesiology, **60**: 400～404, 1984.

15) **Martin, W., Villani, G.M., Jothia-nandan, D. and Furchgott, R.F.**: Selective blockade of

endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta, J. Pharmacol. Exp. Ther., **232**: 708～716, 1985.

16) **Tobian, L., Martin, S. and Eilers, W.**: Effect of pH on norepinephrine-induced contractions of isolated arterial smooth muscle, Am. J. Physiol., **196**: 998～1002, 1975.

17) **Cohen, R.A. and Weisbrod, R.M.**: Endothelium inhibits norepinephrine release from adrenergic nerves of rabbit carotid artery, Am. J. Physiol., **254**: H871～H878, 1988.