



Title	Morphine blocks the bradycardia associated with severe hemorrhage in the anesthetised rat
Author(s)	大西, 光雄
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40733">https://hdl.handle.net/11094/40733</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	おおにしみつお雄
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 3 3 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 9 年 6 月 30 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科 外科系専攻
学 位 論 文 名	Morphine blocks the bradycardia associated with severe hemorrhage in the anesthetised rat (失血によって生ずる徐脈に対するモルヒネの影響)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 杉本 壽 (副査) 教 授 吉矢 生人 教 授 福田 淳

## 論 文 内 容 の 要 旨

### (目的)

外傷を伴わない失血によって生体は二相性の循環反応を示す。循環血液量の20パーセント程度までの失血量では、圧受容体の反射により頻脈は生ずるが血圧は維持される(第一相)。失血がさらに増すと次には迷走神経の作用により徐脈と、血管運動神経の緊張の低下による血管拡張が生じ血圧が低下する(第二相)事は知られている。これらの反応の中でも第2相目の反応はオピオイドレセプターを介した中枢神経系の作用である可能性が示唆されているが、未だ明らかではない。本研究ではミューオピオイドレセプターアゴニストであるモルヒネを脳室内及び経静脈的に用い第2相の反応で生じる徐脈のメカニズムを明らかにすることである。

### (方法)

Wistar 系雄性ラット (82匹) を用いた。

(実験1・脳室内投与) 36匹のラットに対して、実験の3～8日前に、sodium pentobarbitone 麻酔下に側脳室へ guide cannula を挿入した。実験1では isoflurane の麻酔下でカニュラを tail artery に挿入し動脈圧を、針電極を腹側皮膚に固定し ECG を、直腸温測定プローブで直腸温を持続的に測定した。麻酔を alphadolone/alphaxalone に変更して、1時間経過してから、血圧、heart period (R-R 間隔) を測定した。その後、0.5 ml ずつの血液を等間隔に20分間で循環血液量の40%の失血になるように tail artery より脱血した。血圧及び heart period は脱血の度に測定した。ラットを I～IV の4群に分け、I 群には、出血量が5%の時に側脳室へ guide cannula より20  $\mu$ l の生理食塩水(0.9% NaCl)を注入した。II 群に対しては I 群と同様に出血量が5%の時に20  $\mu$ l の生理食塩水に溶解した10  $\mu$ g のモルヒネを注入した。III 群に対してはモルヒネ投与の5分前にミューオピオイドレセプターアンタゴニストであるナロキソン(20  $\mu$ g)を前投与し脱血開始後は II 群と同様に行った。IV 群に対しては脱血は行わず、II 群と同じ時期に同量のモルヒネを投与した。

(実験2・経静脈的投与) 残る46匹のラットを V～VIII の4群に分け、tail vein より経静脈的に薬剤の投与を行った。脱血は実験1と同様の方法で行った。V 群には生理食塩水を脱血開始の5分前に投与した(1 ml/kg)。VI 群に対して

はV群と同じ時期に脳室投与量と同量の10  $\mu$ gの少量のモルヒネを投与し、VII群には0.5 mg/kgの大量のモルヒネを投与した。VIII群には脱血は行わず、VII群と同様の時期に同量のモルヒネを投与した。

(成績)

(実験1) I群では出血の進行に伴って、従来みられる二相性の変化を認めた。脱血量が循環血液量の $8.3 \pm 1.5\%$ ではheart periodが脱血開始前値の $147.3 \pm 2.2$  msから $5.4 \pm 0.8$  ms減少し頻脈となった( $P < 0.05$ )。また脱血量 $34.5 \pm 1.6\%$ の時に脱血開始前値から $43.0 \pm 5.5$  ms増加し徐脈となった。血圧は脱血量が $16.8 \pm 0.2\%$ の時に有為に低下を示し始めた。これに対して、II群ではheart periodの延長を認めず、血圧も脱血量が $33.5 \pm 0.3\%$ までは低下せず、I群に比べて有意に長く維持された。ナロキソンを前投与したIII群では血圧及びheart periodの推移はI群と差異を認めなかった。なお、脱血を伴わないIV群では血圧、heart periodに測定期間中有意な変化を認めなかった。

(実験2) 経静脈的に投与したV～VIII群において、生理食塩水投与のV群及びモルヒネ少量(10  $\mu$ g)投与のVI群ではheart periodにI群と同様の二相性の変化を認めた。モルヒネ大量(0.5 mg/kg)投与のVII群では徐脈を認めなかった。血圧の変化においてはV群及びVI群に有意な差を認めず、VII群ではV群と比べ有意に長く血圧が維持された。失血を伴わないVIII群では、経過中に血圧、heart periodに変化を認めなかった。

(総括)

本実験モデルでも、外傷を伴わない出血時の二相性の循環反応が確認された。モルヒネを脳室内に投与、あるいは経静脈的に大量投与(0.5 mg/kg)した場合、第二相の徐脈は生じず血圧が長く維持された。さらにナロキソンを前投与した群ではこのモルヒネの効果は生じず、少量のモルヒネ(10  $\mu$ g)を経静脈的に投与した場合にもこの徐脈を消失させることはできなかった。以上の結果によりモルヒネが脳室内でオピオイドレセプターを介し、この第二相の徐脈を消失させ血圧の低下を遅らせることが明らかとなった。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は失血に伴う循環反応のメカニズムを検討したものである。第二次世界大戦中に健常者に対して行われた脱血実験では、脱血開始当初は被験者の血圧は維持され、頻脈が進み(第一相)、脱血がおおよそ20%以上に達すると、突然血圧が低下し、徐脈となった(第二相)。すなわち二相性の循環反応が認められた。そのメカニズム、特に頻脈の後に生じる突然の徐脈と血圧低下(第二相)、については1980年代後半より本格的に検討が行われてきたが、未だ十分には明らかにされていない。従来の研究では、これは、一種の反射(depressor reflex)であること、その神経経路には豊富にオピオイドレセプターが存在することが確認されている。このたび、研究者は、ラットの脱血モデルに対しオピオイドレセプターアゴニストであるモルヒネを用いてその効果を検討した。その結果、

実験1 モルヒネの脳室内投与によって、失血に伴う循環反応の第二相である、徐脈と急激な血圧低下が共に消失すること、及び、ナロキシンの脳室内前投与によってこのモルヒネの作用がなくなることを示した。

実験2 脳室内に投与した量のモルヒネを経静脈的に投与しても、第二相は消失せず、このモルヒネの作用は中枢神経を介したものであることを明らかにした。

以上、本論文は失血に対する生理的な循環反応である第二相が消失するのに、オピオイドレセプターが関与していることを示した。外傷を伴う失血では第二相が消失することが一般に知られており、外傷を伴う失血に対する循環反応のメカニズムを解明する上でも、本研究は極めて重要な知見を提示している。よって本論文は学位に値するものと認める。