

麻酔薬と心筋代謝

熊沢光生* 肥川義雄* 池園悦太郎*

I. はじめに

「これは心臓が悪い患者ですから、halothane 麻酔は好ましくありませんが」などと注釈をつけて麻酔を申し込まれることがある。この“心臓が悪い=halothane は禁忌”という等式は、halothane=hepatitis に似て、一般の医師に表面的に覚えこまれている面がある。Halothane には心臓収縮力抑制作用 (negative inotropic effect) があり、心臓の予備能力の少ない患者への使用には確かに危険性を伴うことがある場合が多い。反面 halothane には、心臓のエネルギー需要量を低下させる作用があり、適応を誤らなければ心疾患患者においても好ましい使い方ができる麻酔薬でもある。

われわれ麻酔医は、日常臨床の場で心臓についての生理、病理、薬理などの基礎的な知識と、それに基づいた迅速な対応が要求されることが多い。もっとも典型的な例では、多様な心臓の病態を呈する心臓外科手術の麻酔の場合、あるいは最近心筋梗塞を起こした患者に手術の必要があると判断された場合であろう。しばしば遭遇する例では、高令で高血圧と心肥大がある患者への麻酔が要求される場合とか、術中に予期せぬ不整脈が出現したとか、心電図上の ST が虚血性的変化を示したとかの場合である。このようなときの最良の麻酔法とか、麻酔薬の選択とか、対処のしかたなどが確立されているとはいえない現状であるにしても、適切な基礎知識はより良い対応への手助けとなる

う。

与えられたテーマは、「麻酔薬と心筋代謝」である。現段階では、これに関して解明され臨床に役立つ報告は必ずしも多いたとはいえない。麻酔医の基礎知識として日常臨床に役立つこと、あるいは心臓に興味をもつ麻酔医の研究へのきっかけとして役立つことを期待して、できるだけ平易にまとめてみたい。したがって専門的に研究されている先生方には、内容的に乏しい、あるいは引用に偏りがあると感じられると思うがこれは容赦願うことにする。また、麻酔と蘇生に掲載した拙著、麻酔と心筋代謝 I～IV 報¹⁻⁴⁾と内容が重複する点があることもお断りしたい。

まず心筋代謝を概観し、次いでそれぞれの代謝段階に与える麻酔薬の影響についての報告を検討する。

II. 心筋代謝の概観

心臓は大動脈に血液を拍出し、その血液の一部は大動脈の起始部において冠動脈に流入する。冠循環は、心臓に収縮力を生じさせるのに必要な ATP 産生のために、絶えず O₂ と各種基質を供給している。心臓の収縮と弛緩の繰り返しの支えている代謝機構の概略を、以下、冠循環、基質の取り入れ、O₂ の取り入れ、ATP の産生、エネルギー利用機構の順序で述べる。

1. 冠循環

冠動脈は大動脈の起始部において、左右 2 本の冠状動脈に分枝する。左冠状動脈は前下行枝と回旋枝に分かれる。前下行枝は前空間溝を心尖に向かって下行し、左室、心室中隔、右室の前面に枝

* 東京医科歯科大学医学部麻酔学教室

を出す。回旋枝は房室間溝を左から右へと心臓の後面へ回旋し、長いものは後室間溝を下り心尖に向かい、左室の上部や後部、左房、に枝を出す。右冠状動脈は右房室間溝を後方へ回り、長いものでは後室間溝を下行し、洞房結節、房室結節、右心房、右心室等に枝を出す。この分枝の仕方は、個体差や種による違いが大きく、とくにイヌではヒトに比して、右冠状動脈の役割は小さいことが多い(冠循環の解剖についての詳細は斎藤による総説⁵⁾を参照されたし)。

冠循環のひとつの大きな特徴は、他の臓器血流と異なっておもに拡張期に血流があることである。それは、上記の冠状動脈の枝が筋層を貫いて内膜へ分枝しているために、収縮期の壁内圧の高まりが、血流を阻害するからである。したがって、拡張期の短くなる頻脈、拡張期の心腔内圧の上昇等は、冠血流の抑制因子となりうる。

冠循環のもうひとつの大きな特徴は、心機能が低下した場合、心拍出量の低下から冠灌流圧の低下をきたし、ますます心機能が低下してゆく悪循環に陥りやすいことである。この悪循環を断つために、心収縮力を亢進させる薬剤や、冠灌流圧を上げるための血管収縮剤を使う必要に迫られることも多いが、これは心仕事量の増大をきたし、心機能悪化への因子にもなりうる。

冠血流の自己制御機構については O₂ の取り入れの項で述べる。

2. 基質の取り入れ

ATP の産生のために、心筋は冠血流より glucose, free fatty acids (以下 FFA), lactate, pyruvate, triglycerides, fructose, amino acids 等、各種の基質を取り入れている。心筋内の ATP 産生に量的にもっとも寄与しているのは FFA, glucose, lactate の3つである。どのような割合で ATP の産生にそれぞれの基質が寄与しているかについては、確定的な数値は出されていない。測定法上むつかしい点が多いことにもよるが、心筋は状況により各種の基質を自由に取り入れうる調節機構をもっているからであろう。

冠血流量と基質の冠動静脈較差を測って心筋による基質の取り入れ量を計測することができる。Sonntag らの7人の成人を対象とした報告を引用すると⁶⁾、局麻下で心臓カテーテルを挿入し計測

した心筋による基質の取り入れは、FFA 19 μ Eq/min \cdot 100 g, glucose 1.7 mg/min \cdot 100 g, lactate 0.48 mg/min \cdot 100 g, pyruvate 0.02 mg/min \cdot 100 g であった。これら取り入れられた基質がすべて TCA cycle 内で完全に酸化的磷酸化されたと仮定して計算すると、この4つの基質によって生じた ATP 量の86%が FFA, 11%が glucose, 3%が lactate, 0.1%が pyruvate によって生産されたことになる。Merin らの行つ慢性犬の実験結果を同じ仮定のもとで計算すると⁷⁾、覚醒安静時で glucose 58%, FFA 38%, lactate 4%, pyruvate 0%となる。しかし取り入れられた基質が途中の代謝過程に止まることなく酸化的磷酸化を介して ATP の産生に寄与したか否かは、アイソトープによる ¹⁴CO₂ の産生を測らねばならない。¹⁴CO₂ を測定した Keul らの報告によると⁸⁾、健康成人安静時において、酸化的磷酸化によって生じた ATP は、40%が FFA, 30%が glucose, 20%が lactate を燃料源として費やしたとしている。このように、報告によってその値にはかなりの幅があるが、心筋のエネルギー源としては、FFA が重要な役目をしているのが、他の臓器と比較して特徴的である。

Triglycerides として脂肪組織内に蓄えられている脂質は、血中 catecholamine の増加などにより lipolysis が亢進し、血中への FFA の遊離が増加し、心筋内への取り入れも増加する。

Glucose の心筋内取り入れは、insulin の調節を受けているが、動脈血中濃度との相関も深い。80 mg/dl 以下のときの取り入れは小さく、それより濃度が増すに比例してその量も大きくなるとされている。

Lactate の心筋内取り入れは、動脈血中の濃度と、心筋が利用できる酸素量とによって決定される。酸素の供給が十分な状態では、NAD の増加により lactate は心筋内で pyruvate に移行し TCA cycle を介しての ATP 産生に寄与する。低酸素状態では、解糖過程の促進と TCA cycle 内への移行の低下により pyruvate の増加をきたし、NADH の増加と相俟って心筋内 lactate の形成が促進し、心臓はむしろ lactate を放出する側に傾く。したがって、lactate の動静脈較差を計りこれが産生側に傾けば、心筋 hypoxia を意味す

るとされる。

3. O₂ の取り入れ

心臓は休む間もなく収縮と拡張を繰り返し、そのために必要な ATP の消費と産生も絶え間なく続けられている。ATP の産生は、より効率の高い酸化的磷酸化に頼らざるを得ず、常に多量の O₂ を消費しているのが心臓代謝の特徴のひとつである。その結果安静時においても冠静脈血中の O₂ は低く、その濃度は 6 ml/dl 前後、PO₂ は 20 mmHg 前後を示す。体全体の O₂ 消費の平均結果を反映すると考えられる混合静脈血は、濃度 15 ml/dl 前後、PO₂ 40 mmHg 前後を示すことと比べると、いかに心臓が O₂ を消費しているかがわかる。動脈血中の O₂ のどれくらいが組織に取り入れられたかを O₂ extraction rate というが、上記の数値で計算すると、心臓は $20-6/20=70\%$ 、体全体では $20-15/20=25\%$ となる。

このように心臓は正常からかなりの量の O₂ を血液から取り入れているため、運動負荷や発熱などで O₂ の需要が増加したさい、その供給量の増加はおもに血流の増加によって対処され、O₂ extraction rate の増加による寄与分は少ない。O₂ の需要と供給のバランスを調節している機序を、冠血流量の調節、心筋組織内 PO₂ の調節機序に分けて述べる。

1) 冠血流量の調節機序 冠血流量は、冠灌流圧である大動脈圧と冠血管抵抗によって決まる。冠血管抵抗は、収縮期においては心筋組織内圧の影響を受けることはすでに述べた。血流がおもにある拡張期においては、冠血管抵抗にもっとも影響を与えるのは、arteriole の壁内の平滑筋の緊張の程度である。この arteriole の収縮弛緩を調節する因子のひとつとして自律神経系や体液性の影響が考えられる。冠血管にも α receptor, β receptor は存在すると考えられているが、下に述べる自己調節機序に覆われてしまうことが多い、たとえば norepinephrine の投与は、心機能亢進による代謝の亢進から冠血管は拡張するとして捕えられることが多い。また、cholinergic な刺激は、徐脈をきたし代謝を下げ冠血管は収縮し、冠血管の拡張作用は表に出ない。

冠血管抵抗は、自己調節 autoregulation によってもっとも大きな支配を受けているとされる。心

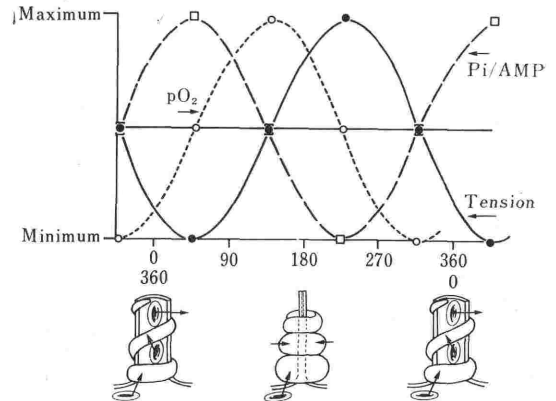


図 1. Sphincter contraction cycle

(Honig ら¹¹⁾による。本文参照)

臓への O₂ 供給が十分なときは冠血管は収縮傾向にあり、需要に対して O₂ の供給が不十分なときは、冠血管は拡張する。これがどのような機序によってなされるかは諸説があり確定的でない。有力とされる Bern による adenosine 説を引用する⁹⁾。心筋の代謝需要に対して O₂ の供給が不十分になると、ATP が AMP に分解され、この AMP が心筋細胞の周縁で脱磷酸化され、adenosine になる。Adenosine は再び細胞内に入るものと組織間液に出るものとに分かれる。細胞内に入った adenosine は、AMP か inosine になる。組織間液に達した adenosine は、小動脈の拡張をきたす。毛細管に入った adenosine は、血管壁内や赤血球内の酵素により inosine か hypoxanthine に分解される。Hypoxia におちいった心臓の静脈血から十分な adenosine が見出せないとの反論に対しては、上に述べた血中における adenosine の分解が非常に速いからだとしている¹⁰⁾。

2) 心筋組織内 PO₂ の調節機序 通常の状態では、心筋内毛細管はすべてが開いているわけではなく、一定の割合の毛細管は閉じて血流がなく、hypoxia 等に備えての reserve の状態にあると考えられる。Honig らによれば¹¹⁾、図1のように capillary の入口に、precapillary sphincter が存在し、この sphincter の平滑筋が組織の PO₂ を反映して収縮弛緩を繰り返し、毛細管を開いたり閉じたりしているのだとしている。すなわち

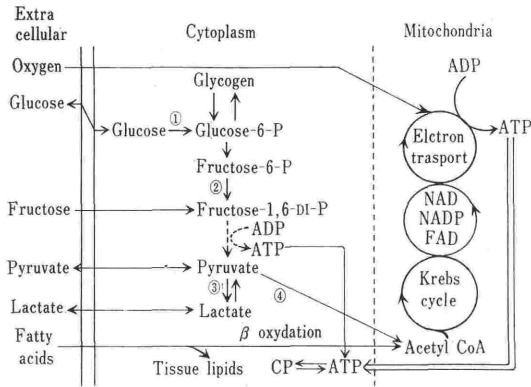


図 2. 基質および O₂ の取り入れと ATP の産生
本文参照.

sphincter が開くと赤血球が毛細管内に入り始めて、組織の PO₂ が急上昇する。それに続いて拡散と化学反応によって Pi と AMP の濃度が低下してゆく。Pi と AMP は、sphincter の actomyosin の ATPase を抑える働きをなしていたが、これが除かれるので、sphincter が O₂ を使って収縮を始め、sphincter が閉じる。すると capillary の血流が止まり、組織の PO₂ が低下し、Pi と AMP の濃度が上昇し、sphincter は収縮を続けられなくなる。このようにして、多くの毛細管が閉じたり開いたりして組織の PO₂ を必要量に保っているのだとしている。

4. ATP の産生

心筋内に取り入れられた glucose や心筋内に

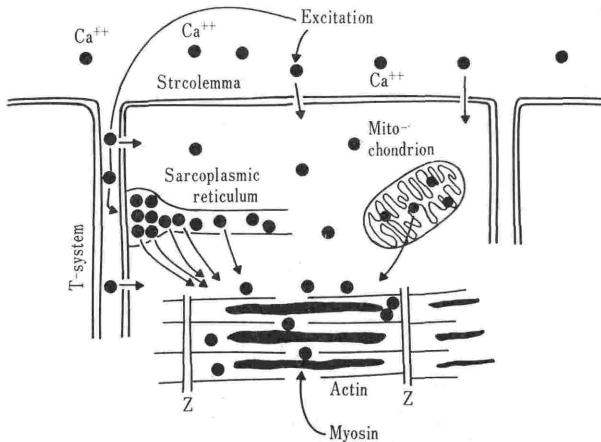


図 4. 興奮に伴う Ca²⁺ の動き

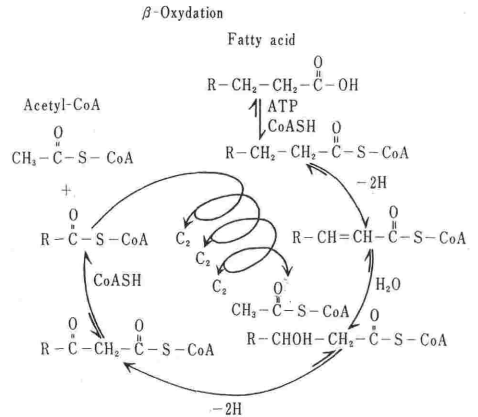


図 3. β 酸化経路

蓄えられていた glycogen は、嫌氣的代謝過程を経て pyruvate になる。この間に産生される ATP は、さらに pyruvate が好氣的条件下で mitochondria 内に取り込まれて TCA cycle を介して産生される ATP に比して、量的には少ない。嫌氣的代謝過程の速度は、ATP の過不足を feedback して調節されている。図 2 の①、②、③におけるそれぞれの酵素 hexokinase, phosphofruktokinase (PFK), lactate dehydrogenase の活性が、その速度を調節しているとされ、そのうちとくに PFK の活性は、ATP 産生の過不足を敏感に反映して増減する。酸素が十分にあり、TCA cycle による酸化的磷酸化が活発に行われ、ATP, citrate の濃度が高いときには、PFK の活性は低下する。反対に低酸素の状態では、ATP, citrate の減少と ADP, AMP, inorganic phosphate (Pi) の増加により、PFK の活性は高められ、解糖は亢進する。

心筋内に取り入れられた FFA は、図 3 にみられるようにいわゆる β 酸化により分解する。すなわち、Co A を 1 分子結合するごとに acetyl Co A を 1 分子生成する。炭素数を 2 個ずつ減じながら、うずまき状の図式を、1 まわりするごとに、1 個ずつ acetyl Co A を生じてゆく。哺乳動物の血漿中におもにみられる FFA は、炭素数 16 の palmitic acid と 18 の oleic acid であるが、それぞれの 1 分子から、この β 酸化経路を介して acetyl Co A が 8 分子、9 分子と得られることにな

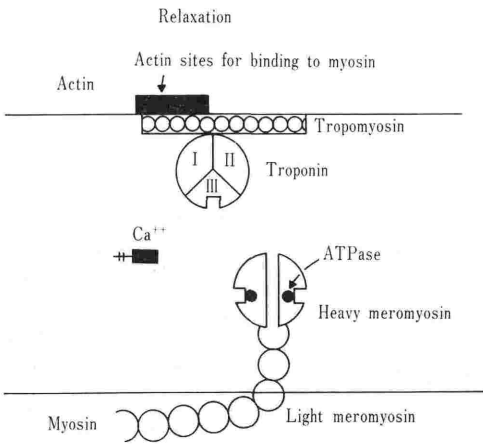


図 5. 収縮性蛋白の動き, 弛緩時

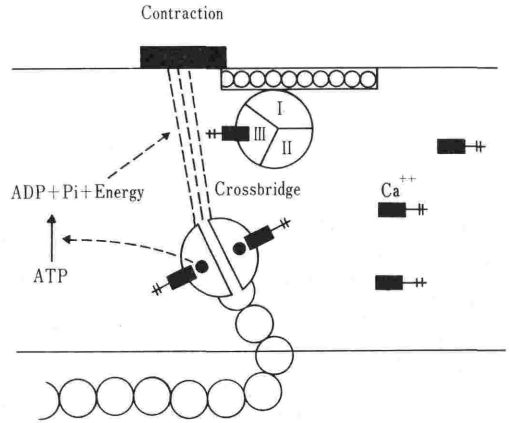


図 6. 収縮性蛋白の動き, 収縮時

り, エネルギー源としてすぐれた効率を有する.

5. エネルギー利用機構

心筋の興奮が sinoatrial node に始まり伝導し, 当該の細胞が脱分極すると, 細胞膜である sarcolemma の Ca^{++} に対する透過性が高まり, 細胞外 Ca^{++} が細胞内に流入する. Sarcolemma は, ひとつの細胞の何個所においても陥入し, transverse tubules (T system) を形成しているが, この T system は, より迅速な Ca^{++} の流入に役立っている (図 4). この細胞外からの Ca^{++} が引き金となって sarcoplasmic reticulum, mitochondria あるいは sarcolemma 内に貯えられていた Ca^{++} が sarcoplasm 内に遊離する. このうち sarcoplasmic reticulum がもっとも量的に Ca^{++} の貯蔵と遊離に主要な役をなしている. 高まった Ca^{++} が contractile および regulatory protein に働き, 収縮をもたらすが, 現在のところ主要な contractile protein として myosin と actin, regulatory protein として tropomyosin と troponin が知られている. 筋弛緩時には, sarcoplasm 中の Ca^{++} の濃度は低く, tropomyosin および troponin によって actin と myosin の反応が妨げられている. 脱分極によって前に述べたように, Ca^{++} の濃度が高まると, troponin と Ca^{++} が結合しこの妨げが除かれ, actin と myosin が cross bridge を形成する (図 5, 6). 一方, myosin にある酵素 adenosin triphosphatase (ATPase) は, crossbridge の形成と高濃度の

Ca^{++} によって, その活性が高められ, ATP を ADP と inorganic phosphate (Pi) に加水分解する. このとき生じるエネルギーを使って, 多くの crossbridge が競艇用のボートのオールのような動きを繰り返し, actin を myosin のあいだにすべり込ませて (Huxley の sliding theory) 収縮を完成する.

Sarcoplasmic reticulum, mitochondria, sarcolemma にも ATPase が存在し, エネルギーを使ったポンプ作用で sarcoplasm 中の Ca^{++} を汲み入れる. Ca^{++} 濃度が低下すると troponin から Ca^{++} が離れ, tropomyosin と troponin の働きが戻り, cross bridge は解消し, 筋は弛緩する.

III. 麻酔薬と心筋代謝

以上述べた心筋代謝機構に麻酔薬はどのような影響を与えるのだろうか. これに関する実験報告の数は多いが, 臨床的に果してどのような意義をもっているのかむつかしいと思われるものも多い. たとえば, ミトコンドリアの呼吸機能に与える麻酔薬の影響をみた実験ではミトコンドリアの抽出過程で吸入麻酔薬は消失しないのか, あるいは抽出後麻酔薬を与えた実験では, *in vivo* における麻酔薬の濃度との近似性はあるのかという疑問が生じる. これは心筋代謝に関する実験に限らないが, *in vitro* のより細密な実験ほど, *in vivo* との関連性を結びつけるのがよりむつかしくなることが多い. 報告されている数多くの実験のなかか

ら、麻酔薬のなかでも吸入麻酔薬とくに halothane を中心に、また著者の関与したあるいは著者のとくに関心を引いた実験を選び出し、それらの意義や問題点を検討する。

すべての吸入麻酔薬には心筋収縮力を抑制する作用がある。臨床使用中、血圧下降をきたすことが少ない cyclopropane や diethyl ether においても、それは交感神経系の緊張や catecholamine 分泌による修正を受けているのであって、他の吸入麻酔薬と同じくその心筋への直接作用は抑制的である。Paradise ら¹²⁾は、rat の摘出心筋の収縮力を 50% 抑制する濃度を、イヌ、患者および金魚における有効麻酔濃度と比較してその抑制作用は、chloroform>halothane>methoxyflurane≒diethyl ether の順で強いとしている。Brown ら¹³⁾は、同じように、ネコの摘出乳頭筋の収縮力を 50% 抑制する濃度とネコにおける MAC と比較して、その順を、enflurane>halothane>methoxyflurane>cyclopropane>diethyl ether としている。

この吸入麻酔薬に共通にみられる心筋収縮力抑制作用は、第 II 章で述べた代謝機構のどの過程にどのように働いてもらたられるのであろうか。以下、ATP の産生までとエネルギー利用段階の 2 つに分けて、それぞれの代謝過程に与える麻酔薬の影響を検討する。

1. ATP の産生に与える麻酔薬の影響

吸入麻酔薬を投与したとき、心筋収縮力が低下するのは、収縮性蛋白に ATP が十分な量供給されないからではないか、という疑問が当然のこととして生じる。これを第 II 章の心筋代謝機構を述べた順序で検討する。

1) 冠循環に与える影響 Halothane は心収縮力を抑制し、心拍出量、動脈圧とともに冠血流量も減少させる。イヌに各種カテーテル類を植え込み、術後 3 週以上経過して行った Merin らの慢性犬の実験によれば⁷⁾、覚醒安静時に比し高濃度 1.74% の halothane は、心拍出量を 35%、平均大動脈圧を 34%、心筋血流量を 34% 前後それぞれ抑制している。これらの計測量より計算された冠血管抵抗は systemic vascular resistance とともに、halothane によって有意な変化を示していない。

冠血管抵抗は冠灌流圧を冠血流量で割ったもの

であるが、冠灌流圧は平均大動脈圧から右房圧を引いたもの、または冠血流がおもに拡張期に流れることから大動脈拡張期圧から右房圧を引いたものがとられる。Merin らの実験と同様に、慢性犬の実験を行った Vatner ら¹⁴⁾も、この冠血管抵抗は halothane によって変わらない、すなわち冠灌流圧の減少と同程度の冠血流の減少が認められるとしている。

ところが、halothane の冠血管抵抗に与える影響に関しては、有意に増加させるとする報告も有意に減少させるとする報告もある。Microsphere を使ってサルに実験を行った Amory ら¹⁵⁾は、1.2% の halothane は冠血管抵抗を約 60% 上昇させるとしている。イヌの急性実験で pentobarbital を基礎麻酔とした Wolff らの報告¹⁶⁾と Smith らの報告¹⁷⁾のいずれも halothane は冠血管抵抗を上昇させるとしている。一方、Weaver ら¹⁸⁾は、イヌを用いて thiopental, N₂O 66% 麻酔下で、3% の halothane は冠血管抵抗を 30% 低下させたと報告している。Domenech ら¹⁹⁾は、イヌの thiopental 麻酔下で、純酸素内の 2~3% の halothane は、冠血管抵抗を有意に減少したと報告している。

これらの違いは、どこから生じたのであろうか。測定のための侵襲の程度およびそれに対する基礎麻酔、測定方法等、実験条件の違いのほか、第 II 章で述べた冠循環の autoregulation が関与しているからではなからうか。Halothane が心収縮力を抑制し心筋代謝需要の低下が arteriole の tonus を高めて冠血管抵抗を上昇させる機構が基礎的に働き、著者はおそらく高濃度ではあると考えている halothane の冠血管拡張直接作用と、上記の実験条件の違いとが絡みあって実験結果を多様にしているものと思える。現段階では、halothane の冠血管抵抗に与える影響は、収縮とも拡張ともいえないが、その作用を検討するにあたっては、*in vivo* における総合結果としての作用と、直接作用を分けて考慮する必要があることを示唆している。

2) 基質の取り入れに与える影響 II 章で述べたように、心臓は各種の基質を取り入れてエネルギー源として利用し、なかでも glucose, lactate, free fatty acid (FFA) の 3 つは量的な寄与も大

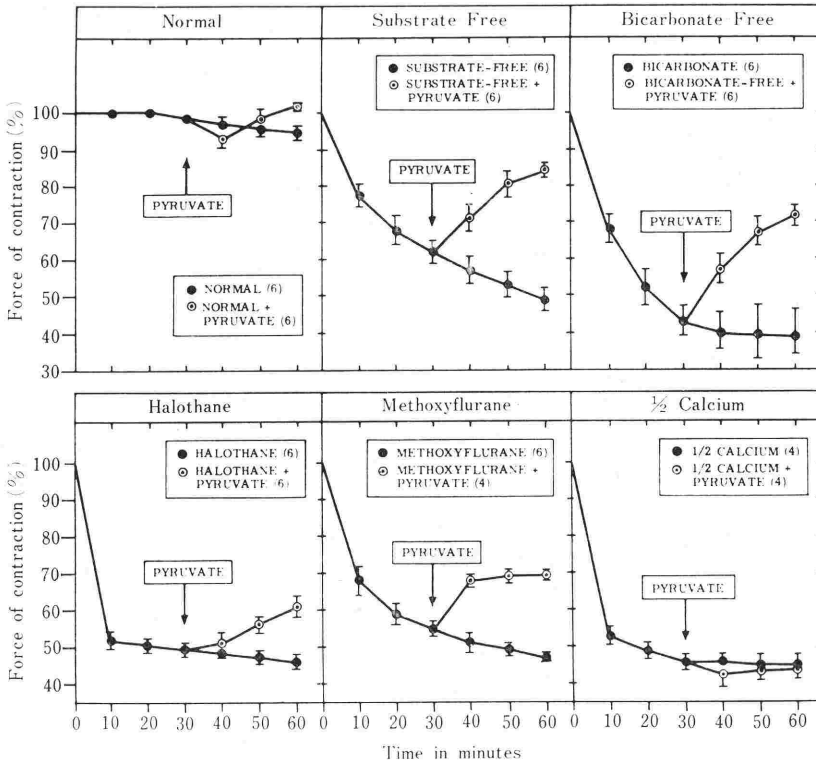


図 7. Rat の心房摘出筋の収縮力に与える 5 mM の pyruvate の影響 (Ko ら²²⁾による)

きい。Merin らの慢性犬の結果では⁷⁾、1.74%の halothane における glucose の動脈血中濃度、extraction rate のいずれの値も安静覚醒時の値と有意な差を示していない。Lactate に関しては、いずれの値も halothane によって有意な増加を示している。この血中 lactate の増加が起こった機序については、lactate の肝による取り入れが halothane によって抑制された可能性が示唆されるが不明である。斎藤らのイヌの実験では²⁰⁾、1%、1.5%、2%の halothane により lactate の extraction rate は control と有意な変化を示していない。Merin らのブタの実験では²¹⁾、1.04%の halothane により lactate の血中濃度、extraction rate とともに有意に増加している。FFA に関しては halothane による一定の影響を見出した報告はないようである。

Ko ら²²⁾は、摘出 rat の心房筋を使っての実験で図7のような結果を得ている。灌流液の中に glucose 5.5 mM が正常に入っている状態では、

pyruvate 5 mM を加えても収縮力は大きな変化をしないが、glucose を抜いた灌流液中に pyruvate を加えると低落傾向の収縮力は回復する。50%収縮力が減退するだけの halothane を加えた状態に pyruvate を加えると収縮力は回復傾向を示す

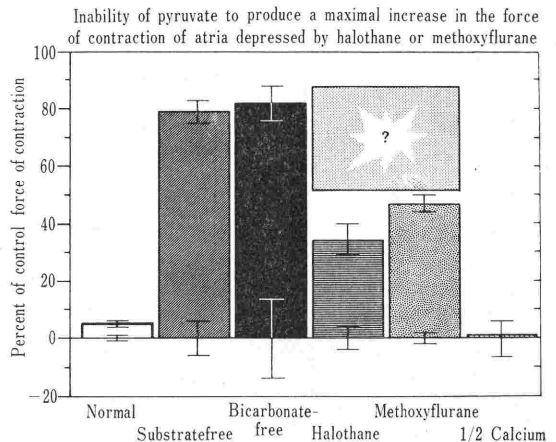


図 8. Rat の心房摘出筋の収縮力の pyruvate による増加度 (Ko ら²²⁾による)

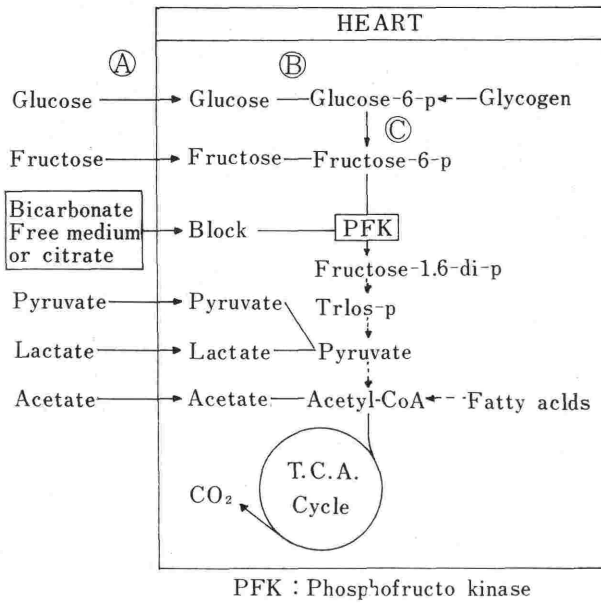


図9. 基質の取り入れと代謝経路
(本文参照. Ko ら²²⁾による)

が完全には戻らない. 灌流液中の Ca^{++} 濃度が $1/2$ の状態では pyruvate の効果はない. 彼らはこの結果を考察するために図8を作製している. Halothan または methoxyflurane が glucose の uptake から嫌氣的代謝経路を経て pyruvate に達するまでの代謝過程のいずれかを抑制することが, 収縮力の抑制機序のすべてなら, pyruvate の投与により十分な収縮力の回復があるはずである. 図の中の?の部分, pyruvate から TCA cycle を経て contractile proteins の収縮するまでの段階のいずれかが, これらの麻酔薬によって抑制されているからであろうと論じている. また彼らは, ?の下部分の pyruvate 投与によって回復した部分は, glucose の細胞内取り入れから PFK までのいずれかの段階が (図9参照), これらの麻酔薬によって抑制されている部分だと論じている. しかしこの後者の discussion に関しては, *in vivo* においては心筋は lactate, FFA を取り入れて ATP を産生することができるので, 麻酔薬の心筋収縮力抑制作用の発現にこの段階の抑制が関与しているかどうかは, この実験だけではいえない.

3) O₂ の取り入れと ATP 産生に与える影響

冠血流はすでに述べたように halothane 投与によって減少するが, その減少の程度が O₂ の需要の減少を上まわり, 相対的な O₂ 不足に心筋が陥っているという実験報告はいずれにも見当たらない. O₂ 不足の状態とすれば, 心臓は lactate を産生する側に傾くはずであるが, いずれの報告においても halothane 麻酔下の心臓は有意に lactate を取り入れている. また O₂ が不足し ATP の産生が不十分になれば, エネルギー貯蔵型の glycogen や creatinine phosphate が組織中より減少するはずであるが, halothane 麻酔下では変化していない²⁰⁾. O₂ extraction rate は正常では70%前後であると述べたが, 麻酔薬によりこれが80%以上を示したとの報告もない²³⁾.

Berman ら²⁴⁾は, ウシの心臓のミトコンドリアの NADH-dehydrogenase activity を測り, これが臨床麻酔中に得られる骨格筋内 halothane 濃度と同じ濃度で約50%抑制されると報告し, ミトコンドリア内の electron transport の抑制が ATP 合成の減少をもたらし, halothane の心筋収縮力抑制作用をきたすのではないかとしている. 骨格筋と心筋の違いはともかく, tissue/blood partition coefficient だけで *in vivo* のミトコンドリア周囲の halothane 濃度を推測していることに問題点があると思われる.

2. エネルギー利用機構に与える影響

細胞の脱分極に続いて, T system を含んだ細胞膜である sarcolemma の Ca^{++} への透過性が高まり, 細胞外 Ca^{++} が細胞内へ流入する. この透過性に与える麻酔薬の影響はどうだろうか. Price ら²⁵⁾は, ネコの摘出乳頭筋を使用して, 灌流液中の Na^+ を K^+ に置換して, 持続的に化学的脱分極を起こし, その拘縮力に与える halothane の効果を, 通常電気的脱分極によるものと比較した. 灌流液中 0.5% の halothane は後者による収縮力を control の40~50%に減少させたが, K^+ による拘縮力に影響を与えなかった. 同じように, Rusy ら²⁶⁾は, ウサギの摘出心筋を使用して, 通常電気的脱分極による収縮力を control の20~40%に減少させる濃度においても, halothane は caffeine による拘縮力に変化を与えなかったと報告している. 彼らは, これらの結果か

ら次のように推論した。K⁺ または caffeine による拘縮のさいには、sarcoplasm 内の Ca⁺⁺ が最高の濃度を持続していると考えられていて、この状態で halothane の効果がみられなかったことは、halothane の収縮力抑制作用は contractile protein への Ca⁺⁺ 供給不足、すなわち sarcolemma の Ca⁺⁺ への透過性が減少することによってもたらされるのだとしている。Porsius ら²⁷⁾は、モルモットの心筋から T system を含んだ sarcolemma を抽出し、その ⁴⁵Ca⁺⁺ の取り込みに与える halothane の影響をみた。0.3 mM 以上の halothane は、有意に sarcolemma の ⁴⁵Ca⁺⁺ の取り込みを増加した。彼は、これが sarcoplasm 内 Ca⁺⁺ の減少を招き収縮力の抑制をもたらすのだとしている。

Contractile proteins に達する Ca⁺⁺ は、大部分が細胞内の sarcoplasmic reticulum と mitochondria に貯えられていたものとされているが、これらの Ca⁺⁺ 貯留および遊離に与える麻酔薬の影響を検討する。Lain ら²⁸⁾は、イヌの心筋から sarcoplasmic reticulum を抽出し、その ⁴⁵Ca⁺⁺ の取り込みに与える麻酔薬の影響をみた。Halothane は、収縮力抑制作用の生じる 10 倍の濃度で sarcoplasmic reticulum の ⁴⁵Ca⁺⁺ の取り込みを阻害することを認めている。Miller ら²⁹⁾は、Ca⁺⁺ 結合性の色素 murexide を使って、各種動物の心臓からの mitochondria の Ca⁺⁺ 取り込みに与える影響をみた。Halothane は 0.5% 以上の濃度で、chloroform は 0.6% 以上で mitochondria の Ca⁺⁺ 取り込みを阻害したが、3.4~15% の fluorene は全く影響を示さなかった。Rusy ら³⁰⁾は、ウサギの摘出心臓の熱の産生に与える halothane の影響をみた。その結果より、彼らは、halothane は actin と myosin の反応、すなわち筋の収縮に要するエネルギーの効率には影響を与えないが、resting および activation energy を減少させるのだとし、sarcoplasmic reticulum, mitochondria 等の Ca⁺⁺ の取り込みに要するエネルギーの減少を示唆した。以上のように、sarcoplasmic reticulum をはじめとする細胞内の膜の Ca⁺⁺ 取り込み能力の減少が、麻酔薬の収縮力抑制作用をもたらすとする説があるが、これについては、次のような疑問が出される。① Sarcoplasmic

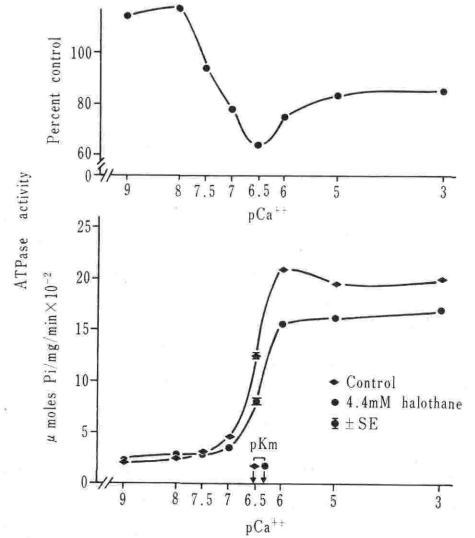


図 10. 4.4 mM halothane の ATPase activity に与える影響

上図は、halothane の入らない control の activity を 100% とした場合の halothane の影響。

reticulum による Ca⁺⁺ の取り込みの減少は、筋弛緩期の延長をきたすのではないか。また、一次的には、sarcoplasm 内の Ca⁺⁺ の増加をきたし、resting tension の増加をきたすのではないか。しかし、いずれの現象についても実験的に認められていない。② 細胞外への Ca⁺⁺ の流出をきたし、二次的に contractile protein への Ca⁺⁺ の供給不足をきたすには、時間がかかるのではないか。実験的にも臨床的にも、吸入麻酔薬の収縮力抑制作用の発現は、投与後かなり迅速である。

Myosin ATPase の activity は、筋弛緩時には低いですが、Ca⁺⁺ によって起こされる actin と myosin の cross bridge の形成および Ca⁺⁺ によって高められ、actomyosin ATPase activity として、筋収縮に必要なエネルギーを生じる。Myosin ATPase activity が、エネルギー産生速度の決定要因となり、したがって筋の収縮速度 (maximum speed of shortening: V_{max}) と密接な相関関係を示すことは、Barany が示した³¹⁾。Merin らは、イヌの actomyosin ATPase activity に与える halothane の影響を検索した^{32,33)} 図 10 は、4.4 mM halothane の効果を異なった Ca⁺⁺

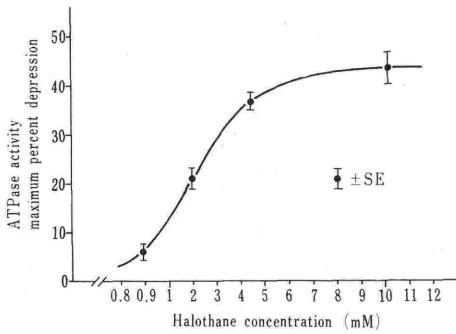


図 11. 各種 halothane 濃度の pCa⁺⁺ 6.5 または 7 における ATPase activity の抑制度

濃度でみたもので、pCa⁺⁺ 6.5 (10^{-6.5} M) で actomyosin ATPase activity はもっとも control に比して抑制されている。図11は、各種の濃度の halothane と pCa⁺⁺ 6.5 または 7 における最大抑制度の関係を示した dose response curve である。0.9 mM の halothane は ATPase activity を control 値の 6% 抑制し、2 mM, 4.4 mM, 11.5 mM と halothane の濃度が増加するにつれて、その抑制度は 21%, 37%, 43% と増加した。このグラフに載せた 0.9 mM より低い濃度の halothane 0.4 mM は ATPase activity を有意には変化させず、ATPase activity に影響を与える halothane 濃度の閾値は、0.4~0.9 mM のあいだにあると思われた。

以上、エネルギー利用機構に与える麻酔薬の影響を検討した。初めに述べたように、より詳細な情報を得るための実験ほど、臨床において認められる麻酔薬の作用とのあいだに考慮すべき点が多くなる嫌いがある。より多くの観点からの情報を総合して、適正な判断をする必要があると思われる。

IV. 考案およびまとめ

第III章において、吸入麻酔薬、なかでも halothane を中心に、その心筋代謝に与える影響を、ATP の産生機構とエネルギー利用機構のそれぞれに与える影響に分けて検討した。Halothane が ATP を産生するために必要な基質または O₂ の不足を心筋に生じさせていることを示す報告は見当たらない。しかし心筋代謝の各段階に与える影

響として halothane の作用を分析的に研究された各実験は、それぞれ実験方法や濃度などの問題からそのまま臨床的な作用と結びつけられないにしても、halothane は各代謝機構を抑制する作用があることを示している。Halothane の代謝機構を抑えるどの作用が、結果的に心筋収縮力の減退を生じさせているのかについて、現段階では明確に指摘できない。それは、II章で述べたように、心筋代謝機構には、冠血流が不十分なとき、組織 PO₂ が低下したとき、ATP の供給が不足したときなどの状況で、それぞれを代償する機転が働くようになっていて、それぞれの機構が相互に影響を及ぼしあうようになっているからである。しかし、halothane の作用としては、現段階では捕えられないにしても、臨床使用中に背後に実際に働いているメカニズムは、次の2つのうちの1つであるといえよう。① Halothane は代謝機構のある1点を抑制することがおこなう作用で、それが他の機構に影響を及ぼして、心筋収縮力を抑制している。② Halothane の作用点は複数であって、その総合結果として収縮力が減少する。この2つの違いは臨床的に大きな意味をもち得る。もし、① の場合で、そのおもな作用点が ATP を産生する側にあるとするならば、halothane は虚血心筋にはより障害を悪化させるように働くであろう。もしおもな作用点が ATP を利用する側にあるならば、虚血心筋にはエネルギー需要の抑制を通して、障害を軽減する方向に働きうることになる。

正常心筋に与える麻酔薬の影響に関しては、以上のように未解決な点が多く残されている。虚血を代表とする病的心筋の代謝に与える麻酔薬の影響に関しても、より一層の解明が進むことを希望して本稿を終わりとす。

文 献

- 1) 熊沢光生, 池園悦太郎: 麻酔と心筋代謝——halothane の心筋収縮力抑制作用——. 第I報 細胞の興奮から収縮を来すまでの段階に与える吸入麻酔剤の影響, 文献的考察. 麻酔と蘇生 10: 207~212, 1974.
- 2) 同上. 第II報 心筋の actomyosin ATPase activity に与える halothane の影響. 麻酔と蘇生 11: 3~12, 1975.
- 3) 同上. 第III報 生理的 ATP 産生機構——基質に

- ついて。麻酔と蘇生 **11**: 175~181, 1975.
- 4) 同上。第IV報 生理的 ATP 産生機構——心筋による O₂ の取入れについて。麻酔と蘇生 **14**: 5~10, 1978.
 - 5) 斎藤隆雄: 冠循環の機能的解剖学。臨床麻酔 **3**: 1337~1250, 1979.
 - 6) Sonntag, H., Schenk, H. D., Regensburger, D., Kettler, D., Hellberg, K., Knoll, D., Donath, U., Becker, H.: Effects of Althesin (Glaxo CT 1341) on coronary blood flow and myocardial metabolism in man. *Acta Anaesth. Scand.* **17**: 218~226, 1973.
 - 7) Merin, R. G., Kumazawa, T., Luka, N. L.: Myocardial function and metabolism in the conscious dog and during halothane anesthesia. *Anesthesiology* **44**: 402~415, 1976.
 - 8) Keul, J.: Myocardial metabolism in athletes. *Advances in experimental medicine and biology*. Vol. 11, Muscle metabolism during exercise, edited by Pernow, B. and Saltin, B. Plenum Press, p. 447~454, 1971.
 - 9) Berne, R. M., Rubio, R.: Regulation of coronary blood flow. *Advances in Cardiology*. The Myocardium, edited by Reader, R. and Karger, S., Basel, p. 303~317, 1974.
 - 10) Berne, R. M.: The coronary circulation, edited by G. A. Langer, A. J. Brady, The Mammalian Myocardium. J. Wiley, N. Y., p. 251~282, 1974.
 - 11) Honig, C. R., Bourdeau-Martini, J.: Role of O₂ in control of the coronary capillary reserve. *Advan. Exptl. Med. Biol.* **49**: 55~71, 1973.
 - 12) Paradise, R. R., Bibbins, F.: Comparison of the effects of equieffective concentrations of anesthetics on the force of contraction of isolated perfused rat hearts. *Anesthesiology* **31**: 349~355, 1969.
 - 13) Brown, B. R., Crout, R.: A comparative study of the effects of five general anesthetics on myocardial contractility. *Anesthesiology* **34**: 236~245, 1971.
 - 14) Vatner, S. F., Smith, N. T.: Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circ. Res.* **34**: 155~167, 1974.
 - 15) Amory, D. W., Steffenson J. L., Forsyth, R. P.: Systemic and regional blood flow changes during halothane anesthesia in the rhesus monkey. *Anesthesiology* **35**: 81~90, 1971.
 - 16) Wolff, G., Claudi, B., Rist, M., Wardak, M. R., Niederer, W., Graedel, E.: Regulation of coronary blood flow during ether and halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* **44**: 1139~1149, 1972.
 - 17) Smith, G., Vance, J. P., Brown, D. M., McMillan, J. C.: Changes in canine myocardial blood flow and oxygen consumption in response to halothane. *Brit. J. Anaesth.* **46**: 821~826, 1974.
 - 18) Weaver, P. C., Bailey, J. S., Preston, T. D.: Coronary artery blood flow in the halothane-depressed canine heart. *Brit. J. Anaesth.* **42**: 678~684, 1970.
 - 19) Domenech, R. J., Macho, P., Valdes, J., Penna, M.: Coronary vascular resistance during halothane anaesthesia. *Anesthesiology* **46**: 236~240, 1977.
 - 20) 斎藤隆雄, 岡崎亀義, 坂田正策, 殿谷隆一, 富野武人, 田中幸穂, 浅井幹夫, 山田泰史, 赤枝雄一, 富野泰子: ハロセン麻酔と心筋代謝——(1)血液ガス, 酸塩基平衡, 乳酸, ピルビン酸——。麻酔 **26**: 621~628, 1977.
 - 21) Merin, R. G., Verdouw, P. D., Jong, J. W.: Dose-dependent depression of cardiac function and metabolism by halothane in swine (*Sus scrofa*). *Anesthesiology* **46**: 417~423, 1977.
 - 22) Ko, K. C., Paradise, R. R.: Multiple mechanisms of action of halothane and methoxyflurane on force of contraction of isolated rat atria. *Anesthesiology* **39**: 278~284, 1973.
 - 23) 遊佐津根雄: 麻酔薬と心筋への酸素供給, 斎藤隆雄・編, 心筋虚血と麻酔, 22~45頁, 克誠堂, 東京, 1979.
 - 24) Berman, M. C., Kewley, C. F., Kench, J. E.: Contribution of inhibition of NADH-dehydrogenase to the cardiotoxic effects of halothane. *J. Molecul. Cellul. Cardiol.* **6**: 39~47, 1974.
 - 25) Price, H. L., Davidson, L., Puenpatom, M.: Site of action of halothane on myocardial contractility. ASA. Annual Meeting. Abstracts of Scientific Papers, p. 23, 1973.
 - 26) Rusy, B. F.: Caffeine facilitated myocardial tetanus: A method for studying the mode of action of cardiotoxic drugs: Halothane. *Fed. Proc.* **33**: 503, 1974.
 - 27) Porsius, A. J., van Zwieten, P. A.: The influence of halothane on calcium uptake by isolated cell membranes. *J. Pharm. Pharmac.* **25**: 760~760, 1973.
 - 28) Lain, R. F., Hess, M. L., Gertz, E. W., Briggs, F. N.: Calcium uptake activity of canine myocardial sarcoplasmic reticulum in the presence of anesthetic agents. *Circ. Res.* **23**: 597~604, 1968.
 - 29) Miller, R. N., Hunter, F. E.: Anesthetic induced alteration of calcium uptake by mitochondria—A possible mechanism of decreased myocardial contractility. ASA, Annual Meeting, Abstracts of Scientific Papers, p. 117, 1971.
 - 30) Rusy, B. F., Coulson, R. L.: Energy consumption in the isolated rabbit heart. *Anesthesiology* **39**: 428~434, 1973.
 - 31) Barany, M.: ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *J. Gen. Physiol.* **50**: 197~216, 1967.
 - 32) Merin, R. G., Kumazawa, T., Honig, C. R.: Reversible interaction between halothane and Ca⁺⁺ on cardiac actomyosin adenosine triphosphatase: Mechanism and significance. *J. Pharm. Exp. Therap.* **190**: 1~14, 1974.
 - 33) Merin, R. G., Kumazawa, T., Honig, C. R.:

Halothane decreases actomyosin ATPase activity :
A possible mechanism of the negative inotropic
effect. Myocardiology : Recent advances in studies

on cardiac functions and metabolism. Vol. 5,
edited by Fleckenstein. Univ. Park Press, Balti-
more, Maryland, p. 405~412, 1975.