

心筋の基質代謝と全身麻酔

I. 全身麻酔と基質代謝

富野 武人*

はじめに

生体はその生命現象をいとなむため外界の化学的エネルギーを獲得し、自らの化学反応により、さらに他の力学的エネルギーや熱エネルギーなどに転換し、運動、分泌、身体構成成分の合成、体温の保持などに利用する。いわゆるエネルギー代謝と総称されるものである。その基本的な生活単位の最小のものが細胞であり、細胞はさらに組織を形成し、組織は臓器（器管）を形成して生理機能をいとなむ。臓器や組織の代謝は酵素を媒体とする一連の代謝経路により、さらにそれらの相互間の代謝は神経系ならびに内分泌系によって微妙に調整されている。

麻酔薬と代謝偏倚の研究は中枢神経系の代謝を契機に麻酔の生体における作用機序との関連に始まっている。初期におけるその生化学的説明づけとして酸素消費抑制説、エネルギー生成過程および利用過程での阻害等々、種々の理論が提唱されている。以後現在までその対象は細胞、酵素、さらに分子レベルと広範囲にわたりいろいろな追求が試みられている。しかしながらその結果において必ずしも明確に結論づけられていない。とりわけ *in vivo* での研究においてその傾向が強い。確かに全身麻酔下での生体の基質代謝は麻酔薬の直接作用のほか、中枢神経・内分泌系、また呼吸・循環器系、その他の間接的な影響をも含めきわめて複雑な様相を示すものと思われる。さらに生体自身のストレスならびに手術操作等による侵

襲なども無視し得ない問題となっている。これらを踏まえて全身麻酔下における生体の基質代謝の変動を中心に著者の実験成績もまじえながら述べてみたい。

I. 生体の代謝

1. 基質と臓器相関

通常、生体の代謝において、そのエネルギーの源となるのは炭水化物、脂質、蛋白質の三大栄養素である。炭水化物は主としてグリコゲンの形で肝臓、骨格筋に貯えられるが、生体が、これを潜在エネルギー源として貯える量は小さく、一定量を越えることはない。したがってエネルギー貯蔵物質としての炭水、化物の役割は小さい。その点、脂質は中性で不溶性のトリグリセリドとして大量に貯えられ、細胞がエネルギーを必要とするとき速やかに動員分解されエネルギーを供給する。前二者にくらべ、蛋白質は生物学的な意味では異なっており、緊急時を除いてはエネルギー源としてよりむしろ生体構成成分として重要であるのみならず、その機能も生体を維持していく上に中心的な役割を演じている。

生体での消費熱量と臓器との相関では、安静時において骨格筋による消費が全消費量の $\frac{1}{3}$ を占めてもつとも大きく、次いで肝臓、胃腸等の消化器管の消費が大きく、心臓および脳などによる消費は小さい。しかし各臓器1g単位でみる場合には腎臓による消費がもつとも大であり筋肉の10倍にも達し、以下、心臓、脾臓、肝臓となりこれら諸器管の活動性の高いことが示されている。また一方、組織によってその利用するエネルギー源は

* 徳島大学医学部麻酔学教室

表 1. 組織によるエネルギー源の相違 (Krebs)

1) 主としてブドウ糖に依存する組織	
赤血球	骨格筋(激しい運動時)
白血球	網膜
リンパ球	ある種の悪性腫瘍
腎髄質	ある種の幼若組織
大脳	腸粘膜
2) 主として脂肪酸の酸化によりエネルギーを獲得する組織	
肝	心筋
腎皮質	骨格筋(激しい運動時以外)
3) ケトン体の酸化からエネルギーを獲得できる組織	
心筋	骨格筋
腎皮質	大脳

特異的である(表1)¹⁾。

2. エネルギー産生と代謝系の相互作用

この三大栄養素の代謝系ならびにその相互関係を図1に要約した。エネルギー産生の第一段階は

基質の加水分解過程で、多糖類は単糖類(普通はヘキソース)に、蛋白質は構成アミノ酸に、脂肪のトリグリセリドはグリセリンと脂肪酸に加水分解される。二段階ではグルコース、グリセリン、脂肪酸、アミノ酸が分解されて3種の化合物を生ずる。まずグルコースは解糖系によりピルビン酸となり、アセチル CoA に、高級脂肪酸はβ酸化によりアセチル CoA に酸化される。一方脂肪の加水分解で生じたグリセリンは解糖系に入り、ピルビン酸を経てアセチル CoA となる。アミノ酸の場合は少し異なる。アラニン、セリン、システインは分解してピルビン酸になるから、エネルギー源として利用される時はアセチル CoA が生成する。またプロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、アルギニン分解してグルタミン酸になり、さらにアミノ転移を受けてα-ケトグルタル酸となる。これは TCA cycle の中間体であ

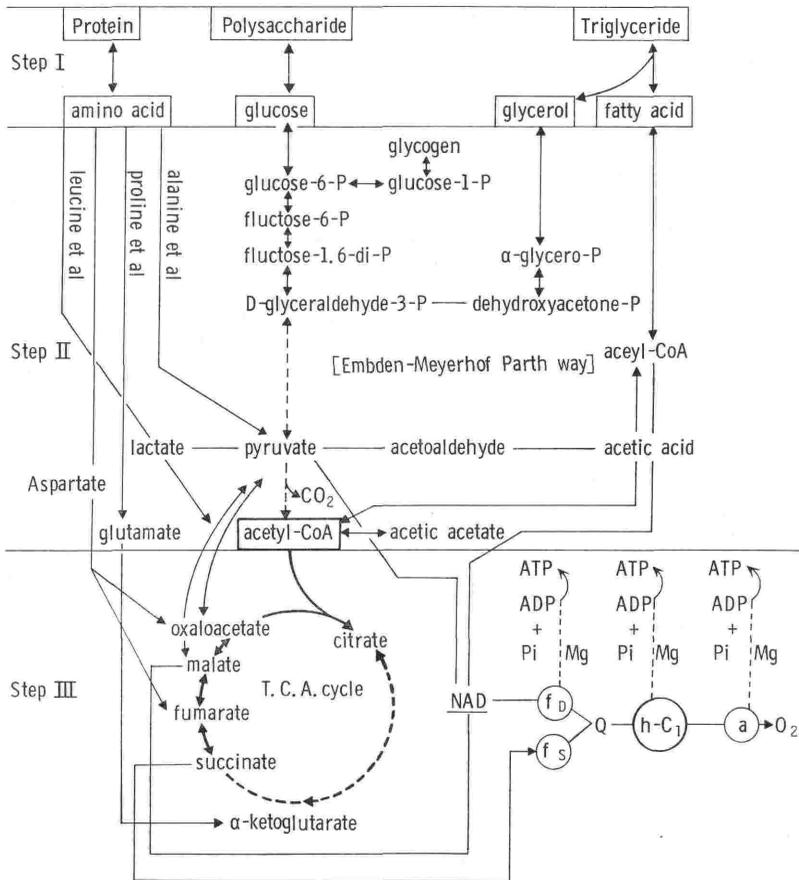


図 1. 基質の代謝系と相互関係模式図

る。ロイシン、イソロイシンは分解してアセチル CoA を生じ、フェニールアラニン、チロシンは酸化分解を受けてアセチル CoA とフマル酸、さらにオキサリ酢酸となる。ほとんどすべてのアミノ酸の炭素骨格は、TCA cycle の中間体またはアセチル CoA となり、このサイクルによって酸化される。これが第三段階である。ここでは電子伝達系に共役した酸化的リン酸化反応により、高エネルギーの ATP が生成される。これ以外で高エネルギーリン酸化合物を生成するのは解糖系にみられる基質レベルのリン酸化だけである。この高エネルギーリン酸化合物は通常 ATP として生体に貯えられ必要に応じて利用される。

3. 飢餓と代謝

実験動物にかぎらず日常の臨床の場合においても生体が一昼夜程度の短時間の絶食状態を余儀なくされる場合が少なくない。したがって、とくに代謝実験などの場合には、飢餓時での代謝の変動のしくみを知っていることは重要なこととなる。生体が飢餓状態にさらされるとき、そのエネルギーは体内のカロリー源に 100% 依存しなければならない。前にも触れたが体内貯蔵物質としてのグリコゲンの量は少なく、これのみに依存すれば 1 日を経ずして消費される。これに対して脂肪は重量あたりのエネルギー含量が高く、平均的にみて総量も 1 日 1,600 cal として約 90 日分に相当する。このため、飢餓時の主要なエネルギーは貯蔵脂肪であり、脂肪組織から動員される遊離脂肪酸が全

身組織で直接、または間接にエネルギー源として利用される。また表 1 に示されるように中枢神経系をはじめとして、赤血球、白血球等は血糖を唯一のエネルギー源としている。このため血糖の補給は肝、腎における糖新生に依存するが、糖新生のおもな素材として、体蛋白より分解されたアミノ酸、および脂肪の分解に伴って遊離するグリセロールが加わる。なお、赤血球などの嫌氣的解糖により生じた乳酸、ピルビン酸は肝臓で脂肪酸酸化によるエネルギーを利用してグルコースに再合成され、いわゆる cori cycle として循環している。飢餓の状態がさらに長期に及ぶような場合はケトン体の産生、体蛋白の消費抑制などの代謝系の適応変化がみられる。Cahill らによる短期間の飢餓時の代謝の模式図を図 2 に示した²⁾。

II. 麻酔薬と代謝系との関関

代謝系を対象とした実験は、主として組織切片、ホモジネイト、精製酵素などをもちいて多くの研究が行われ、また酵素レベルにおいてもかなり複雑な系をもちいた実験が行われている。その観察結果を解析し、*in vitro* におけるオーバオールの代謝調節についての考察も行われている。しかしながらそれらの多くの知見を集めても生体内での代謝動態においてはまだ明確な解答は得られていない。麻酔薬との関連においても同様に近年その研究の対象は分子レベルでの作用機序にまで及んではいるが、生体系との効果を完全には説明で

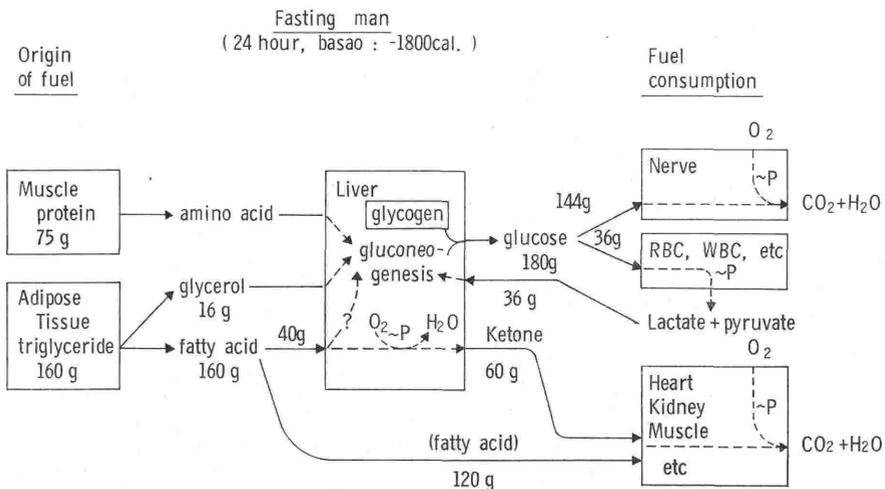


図 2. 短期間の飢餓時における代謝変動 (Cahill ら)

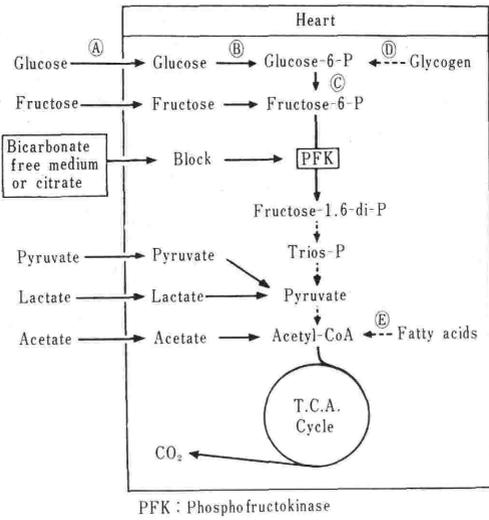


図 3. 解糖系における Halothane の作用

きないのが現状であろう。

1. 糖質代謝について

すでに述べたごとく、生体におけるエネルギー源としての糖質は ATP 産生、中枢神経系をはじめとする糖質依存の各組織にとって重要な役割を

もつ。生体の糖質代謝系はいくつかの経路が存在することが知られているが、主たるものは解糖系 (Embden Meyerhof の経路) である。解糖系に対する麻酔薬の効果として Paradise ら³⁻⁵⁾ は一連の *in vitro* の実験より、ハローセンは解糖系の初期のいずれかの段階をブロックすると報告、その作用部位として、(A): グルコースの細胞への取り込み、(B): グルコースのリン酸化 (C): G-6-P → F-6-P への転化などを阻害すると推定 (図 3)。同効果は Morrow ら⁶⁾ によっても報告されている。その反面、Rosenberg ら⁷⁾ は同じく *in vitro* の実験でハローセンはグルコースからグリコゲン合成を阻害し、グルコース由来の乳酸形成の増大効果より、ハローセンは解糖系に対して刺激作用をもつと述べている。さらにグルコース-6-リン酸の量を測定し有意な変化が認められないことから Paradise らの仮説を否定している。また解糖系に関与する諸酵素との関連でハローセンはその活性に影響を及ぼさないという報告もなされている⁸⁾。

全身麻酔下において、エーテル、サイクロプロペン等の麻酔薬は血糖値を上昇させるといわれて

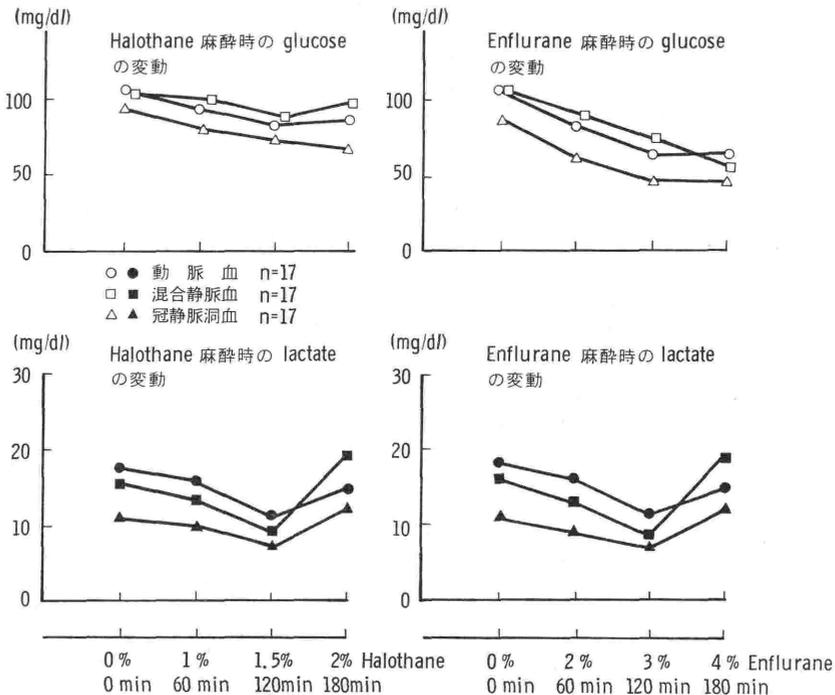


図 4. Halothane, Enflurane 麻酔時の各血中 glucose, lactate の変動

いる⁹⁻¹¹⁾。その原因は多くの因子が関与するものと思われるが、sympathomimetic な作用による内分泌系の活性、肝グリコゲンの異化促進、末梢組織での糖質利用の抑制、インシュリン、解糖系そしてミトコンドリア呼吸系との相互作用などをあげている。ハローセンは一般に血糖値に対して影響を及ぼさないといわれている。

成犬を対象として得られたハローセン、エンフルーレン麻酔下の血中グルコース、乳酸の変動を図4に示した。動脈血グルコースはハローセン麻酔時減少傾向となるが有意な変化ではない。エンフルーレン麻酔時もほぼ同傾向を示すがその作用はハローセンよりも強い。

混合静脈血中グルコースはほぼ動脈血の変動に平行するが、その値は常に動脈血を上回る(4%エンフルーレン時を除き)。通常血液中のグルコースは生体のホメオスタシスによって調整され、代謝系の変動にさいしても遊離脂肪酸、乳酸、ピルビン酸が容易に4~5倍に変動するのにくらべその変動の幅は軽微である。なお、このような血糖値の恒常性は血中グルコースの代謝回転の停滞を意味するものではない。たとえ麻酔状態におかれても血糖は絶えず消費され、それに見合うだけの量を肝臓および腎臓の糖新生などを介して供給されている。混合静脈血中のグルコース動脈側よりも高い事実は、グルコースの消費増大(動脈側グルコース減少)とcori cycleの拡大など糖新生系の活性(混合静脈側のグルコース上昇)などの結果と推定されるが、当然この反応には種々のホルモン(エピネフリン、グルカゴン、インシュリンなど)の関与も予想され、大きな影響を及ぼすことは十分に考えられる。さらにこの事実はグルコースのend productである乳酸の動向からも推察できる。各血中乳酸は麻酔導入後よりその血中濃度は減少する。ハローセンでは1.5%吸入時、エンフルーレンでは2%吸入時に対照群に対して有意な減少となる。以降、両麻酔薬において急激な上昇が、とくに混合静脈側において観察される。この原因として好気性代謝をいとなむ組織(大脳、心筋、肝臓など)の解糖系-TCA cycle系の亢

動脈-冠静脈洞
乳酸較差
(mg%)

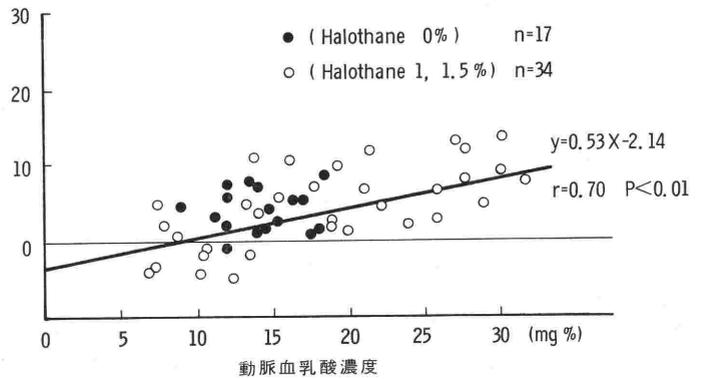


図5. 心筋における乳酸摂取率と動脈血濃度との相関

進(産生物 $CO_2 + H_2O$)、嫌気性代謝を主とする末梢組織の抑制(産生物、乳酸+ピルビン酸)、その他、心筋などエネルギー源として乳酸の利用、cori cycleにおける素材としての利用などが考えられる。1例として、心筋における乳酸の取り込みについて、0~1.5%ハローセン吸入時までの動脈血乳酸濃度と、動脈-冠静脈洞乳酸較差よりその相関関係を観察した成績をあげる(図5)。 $r=0.70$ ($P<0.01$)の良好な結果が得られ、ハローセン麻酔下での心筋では動脈血乳酸濃度に対応した取り込みが行われていることがわかる。摂取率(%)で表わすと、0%時: 31%, 1%時: 21%, 1.5%時:

酸化還元電位差 (ΔE_h)
(mV)

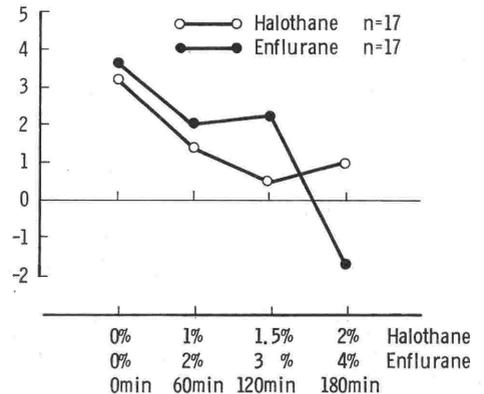


図6. Halothane, Enflurane 麻酔時の心筋における酸化還元電位差

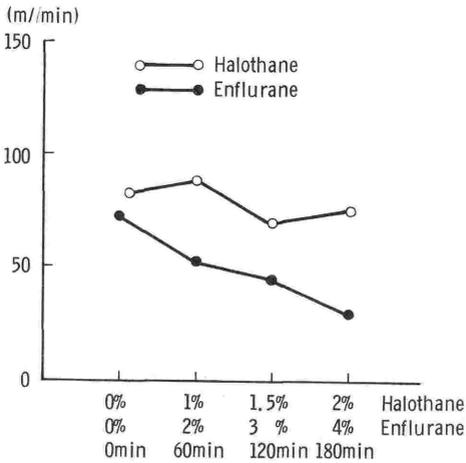


図 7. Halothane, Enflurane 麻酔時の全身の酸素消費量の変化

19%である。なおエンフルーレン麻酔下ではこのような相関関係はみられていない。また心筋での代謝が好氣的あるいは嫌氣的に行われているかの一指標として、動脈血、冠静脈洞血乳酸、ピルビン酸による間接的な方法で心筋細胞内の酸化還元電位差 (ΔEh) をもとめた (図 6)。これに従えば、 ΔEh が正の場合、細胞内の酸化機能が活動し、必要なエネルギーは酸化リン酸化により供給されており、 ΔEh が負の場合は嫌氣的解糖が重要なエネルギー源となっていることを示すといわれている。中等度の深さまでのハローセン麻酔下では全般に好気性代謝が、またエンフルーレン麻酔下では 4% 吸入以降 (深い麻酔に相当) 嫌気性代謝が大きな比重を占めていることが図中よりうかがわれる。また一方、全身の酸素消費量の面からも、1%ハローセン吸入時に対照値を上回る酸素が消費され、各好気性臓器での十分な代謝活動のいとなみが推定される (図 7)。しかしながらこれらの効果も麻酔時間の経過および濃度の上昇などにより抑制傾向に転じ、グルコース、乳酸などは再び血中に増大する。以上の実験結果を総合すると、麻酔導入直後、あるいは低濃度な麻酔下などの場合、全身動物における代謝には大きな変化は認められず、むしろ麻酔薬の生体への侵襲に対して一過性の代償的作用として基質代謝の活性が生じている可能性が考えられる。実質的な生体代謝の抑制はハローセンで 2% 吸入時、エン

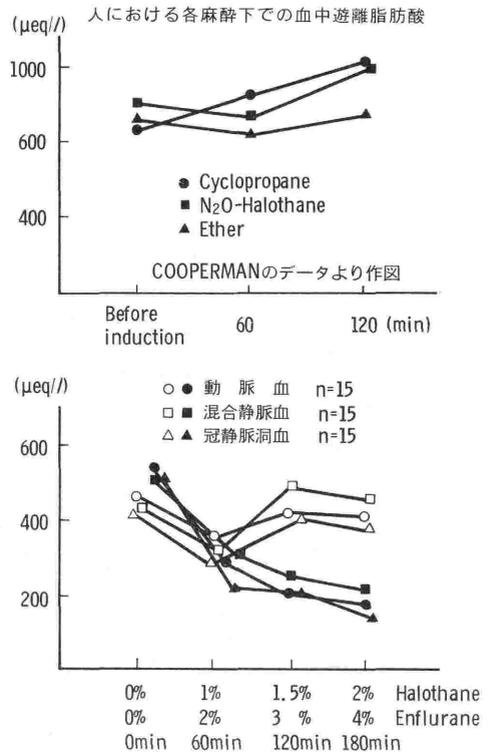


図 8. Halothane, Enflurane 麻酔時の血中遊離脂肪酸の変動

フルーレンで 3% 吸入時であった。

2. 脂質代謝について

エネルギー代謝に直接重要な役割を演ずるのは脂質の構成成分である脂肪酸である。主として糖質が血糖として中枢神経系のエネルギー源に利用されているのに対して、脂肪酸はその他の各臓器の基本的活性を支えるためのエネルギー源ともいわれ、骨格筋のトーン維持、心筋の律動収縮のエネルギーも脂肪酸に依存している。また飢餓時には主要なエネルギー源として利用されることはすでに述べた。Makelainen ら^{12,13)} は *in vitro*, *in vivo* の両実験でハローセン (2%) は脂肪組織における lipolysis を刺激し、脂肪酸、グリセロールを遊離するが、その作用機序はハローセンによる交感神経系 β -受容体の直接刺激作用によると報告。Bennis ら^{14,15)} も同じ効果を認めているが、高濃度のハローセンによっては逆に阻害作用がみられ、その作用は刺激効果とは全く別な side で起こる可能性を述べている。一方 Cooper-

man ら¹⁶⁾ は人間を対象としたエーテル、サイクロプロペン、笑気-ハローセン麻酔下での血中遊離脂肪酸の変化を観察しているがサイクロプロペンでは有意な上昇、笑気-ハローセンで有意ではないが上昇傾向を、しかしエーテル麻酔では逆に減少する結果を得ている (図7)。このように二つの sympathomimetic な麻酔薬 (エーテル、サイクロプロペン) で相反する結果が得られているが、その原因については十分解説されていない (図8)。

イヌを対象としたわれわれの実験結果ではハローセンおよびエンフルレンとともに吸入後1時間で血中遊離脂肪酸は減少、その後の動向は一定しなかった (図8)。なお、これらのすべての変動について統計的な有意性は認められていないが、その一因として測定上の諸問題をも含め、総体的に個体間のバラツキが他の基質にくらべて大きく、また吸入0% (対照群) においてもかなり高い血中脂肪酸値 (3割強, 10/28匹) を示すものがあり、相加的に偏差を拡大したものと思われる。その意味で実験操作 (開胸, カテーテル設置, 一部はプローブ装着) による侵襲, 絶食などの影響による hyperdynamic な状態の残存効果も考慮する必要があるだろう。混合静脈血中遊離脂肪酸は両麻酔薬 (H, E) においても深度とともに動脈血を上回るが、この変動を組織より動員される脂

肪酸として、混合静脈-動脈脂肪酸較差からの観察も行った (図9)。結果として、全身における脂肪酸の取り込みは実験前半期のみみられ、その量もわずかである。しかし心筋での摂取率では、ハローセン麻酔時には0%時: 42%, 1%時: 36%と基質としての脂肪酸利用は高い。このことは先のグルコースの場合における推論をさらにサポートするものである。実験後半期には一転した脂肪酸の血中への遊離が生じているが、この要因として脂肪組織における lipolysis に対する作用、遊離脂肪酸の酸化、肺および血中の中性脂肪の代謝、間接的に血糖値、インシュリンとの相互作用などがあげられるが本実験での解析は不可能である。そのほか、血中遊離脂肪酸動員に関与する lipid mobilizer として数多くのものが知られているが、全身麻酔下ではこれらが諸家の報告する直接効果以上に血中遊離脂肪酸の動態に影響を及ぼしているものと思われる。現在、各麻酔薬と lipid mobilizer の関係は必ずしも明確ではない。したがって、麻酔薬そのものによる脂質代謝系に及ぼす影響は一定していない。今後この分野の確立された実験が望まれる。

3. ミトコンドリアについて

ミトコンドリアは動物・植物または単細胞・多細胞生物の別なく、ほとんどすべての好気性細胞に存在する微少な顆粒であり、そのもっとも基本的な機能は、有機物質の O_2 による酸化、すなわち酸素呼吸で、電子伝達とそのさい遊離する酸化還元エネルギーを利用したリン酸系との共役反応により ATP を合成、生体の必要なエネルギーの大部分を供給する。

麻酔時生体の酸素消費量が低下する事実より、麻酔薬と細胞呼吸との関連性が注目され、Quastelらによって研究が始められて以来、現在まで呼吸活性の高い脳、心筋、肝ミトコンドリアを対象とした数多くの報告がなされている。要約すれば、バルビタール剤は NAD にリンクした基質の NAD から f(d) (フラビン蛋白) に至る電子伝達を block する (図1参照) 可能性がある。事実 amobarbital はコハク酸由来の酸化を抑制することが判明している。ハローセンは glutamate の酸化を濃度に応じて抑制し、state 3 の呼吸を低下する。しかし state 4 の呼吸には影響を及ぼさ

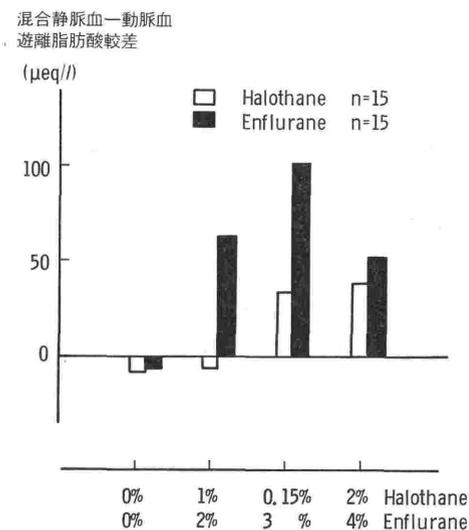


図9. Halothane, Enflurane 麻酔時の組織からの遊離脂肪酸

表 2. Mitochondria respiration

	n*	ADP/O	R. C. R.	State 3**	State 4**
Control	12	2.7±0.1	6.1±0.6	87.2±5.5	15.2±1.6
Halothane					
dog No. 1	3	2.5	5.4	77.8	15.2
dog No. 2	3	2.6	5.8	79.8	14.9
dog No. 3	3	2.5	5.6	80.1	15.3
Mean±SD	9	2.6±0.1	5.7±0.2	79.6±6.1	15.0±4.0
Enflurane					
dog No. 1	3	2.4	5.2	76.8	15.9
dog No. 2	3	2.5	5.6	79.2	14.3
Mean±SD	6	2.5±0.1	5.4±0.3	78.3±4.2	15.2±2.0

*: n は同一資格による実験回数 ** : 単位は $m\mu\text{Oatom}/\text{min}/\text{mg protein}$

Mitochondria 1.5 mg, Glutamate 4 mM, ADP 20.5 mM
Reaction medium total 3 ml at 25°C

ない^{17,18)}。一方、高濃度なハローセン(2%以上)では state 4 の呼吸が促進し uncoupler 様の作用がみられるという報告もある¹⁹⁾。しかし、この説は現時点では否定的な面が強い。コハク酸を基質とする場合には state 3 の呼吸抑制はみられない。したがってハローセンなども NADH リンクの基質より f(D) への電子の流れに関与するものとの推論が確定的である。その他、エーテル、メトキシフルーレン、エンフルーレンなども同様な効果を有することが知られている。なお、このような作用はすべてミトコンドリアの機能上に対する作用効果であり不可逆性の反応についての報告はみられていない。

前に述べた一連の代謝実験でとくに心筋代謝の著しい抑制が観察されたイヌの心臓より実験終了時にミトコンドリアを分離、その機能をポーログラフ法によって観察した(表2)。ハローセン、エンフルーレン両群ともに、ADP/O 比、R. C. R. は正常な範囲内にあり、ミトコンドリアに対する両薬剤の irreversible な阻害効果は認められなかった。

おわりに

以上、述べた実験の多くは全身動物 whole animal を対象とし、しかも全身麻酔と代謝という生体にとってもきわめて複雑な反応を程する現象を限られた条件の基で追求しようとする限り、実験条件の甘さ、提示されたデータのバラツキなど避けて通れない面がある。そのためその解釈に

において大きな誤りに陥いる危険に常にさらされている。それでもなおかつ *in vivo* へのアプローチは生体機能の追求を目指す限り不可欠なものである。今後とも全動物におけるこれら実験結果の総合的な解析が望まれる。

文 献

- 1) Krebs, H. A.: Some aspects of the regulation of fuel supply in omnivorous animals. *Adv. Enzyme Regul.* **10**: 397~419, 1972.
- 2) Cahill, G. F., Jr.: Starvation in man. *New Engl. J. Med.* **282**: 698~675, 1970.
- 3) Paradise, R. R., Ko, K.: Effect of fructose on halothane-depressed rat atria. *Anesthesiology* **32**: 123~129, 1970.
- 4) Ko, K., Paradise, R. R.: Effects of substrates on contractility of rat atria depressed with halothane. *Anesthesiology* **31**: 532~539, 1969.
- 5) Ko, K., Paradise, R. R.: Effects of substrate on halothane-depressed isolated human atria. *Anesthesiology* **33**: 508~514, 1970.
- 6) Morrow, R. J., Paradise, R. R.: Halothane inhibition of substrate metabolism in rat atria (abstr). *Fed. Proc.* **31**: 549~550, 1972.
- 7) Rosenberg, H., Haugaard, N., Hougaard, E. S.: Alteration by halothane of glucose and glycogen metabolism in rat skeletal muscle. *Anesthesiology* **46**: 313~318, 1977.
- 8) Brammell, A. *et al.*: The effects of inhalational anesthetic agents on the enzyme glutamate dehydrogenase. *Brit. J. Anaesth.* **45**: 923~930, 1973.
- 9) Brunner, E. A.: The effects of diethyl ether on carbohydrate metabolism in skeletal muscle. *Anesthesiology* **30**: 24~28, 1969.
- 10) Cervenko, F. L., Green, N. M.: Effect of cyclopropane anesthesia on glucose assimilation coefficient in man. *Anesthesiology* **28**: 914~919, 1967.
- 11) Alexander, S. C., Colton, E. T., Smith, A. L.: Effect of C_3H_6 on cerebral and systemic carbohydrate metabolism. *Anesthesiology* **32**: 236~245, 1970.
- 12) Makelainen, A., Nikki, P., Vapaatalo, H.: Halothane-induced lipolysis in rats. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **17**: 170~178, 1973.
- 13) Makelainen, A., Vapaatalo, H., Nikki, P.: Halothane-induced lipolysis in vitro in the rat. *Acta Anaesthesiol.Scand.* **10**: 179~183, 1973.
- 14) Bennis, J., Smith, U.: Effect of halothane on lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **17**: 76~81, 1973.
- 15) Bennis, J., Smith, U.: Studies of the dual effects of halothane on the lipolysis of human fat cells.

- Anesthesiology* **45**: 379~383, 1976.
- 16) Cooperman, L. H.: Plasma fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man. *Brit. J. Anaesth.* **42**: 131~135, 1970.
- 17) Cohen, P., Marshall, B. E., Lecky, J.: Effects of halothane on mitochondrial oxygen uptake: site of action. *Anesthesiology* **30**: 337, 1969.
- 18) Cohen, P. J.: Effect of anesthetics on mitochondrial function, *Anesthesiology* **34**: 153~164, 1973.
- 19) Harris, R. A., Penniston, J. T.: Action of halothane upon mitochondrial respiration, *Arch. Biochem. Biophys.* **142**: 435~441, 1971.