

総	説
---	---

## 心筋の基質代謝と全身麻酔

## II. 基質利用からみた心筋代謝と麻酔

富野 武人\*

## 1. 心筋の特性

他の諸臓器との比較において、心筋のもつ特異性はその不断の律動運動にあり、当然それに要するエネルギー需要はきわめて高く、生化学的に活性の高い組織のひとつである。したがってそれに対応するエネルギー代謝機構は機能的にも形態的にも効率よく具備されている。事実心筋は多数のミトコンドリアを有し、クリスチも密である。その呼吸活性は他の組織のミトコンドリアにくらべはるかに活発である。しかし心筋のみに存在する代謝経路というものは発見されているわけではなく本質的には一般にみられる代謝となんら変わることはない。心筋のエネルギー代謝は好氣的代謝を中心とし、その熱源として糖質または脂質を利用する。すなわち図1に示されるようにグルコー

ス、遊離脂肪酸、乳酸、ピルビン酸、またはアセト酢酸などが取り込まれ最終的にミトコンドリア内の TCA cycle における酸化のリン酸化の共役過程によって ATP を産生、供給する。またこの一連の心筋エネルギー代謝を支えるのが冠循環系であり、好氣的代謝を主体とする心筋にとって不可欠な酸素、および種々の物質の供給・排出をつかさどる。したがって冠循環動態の変動が心筋エネルギー代謝に大きな影響を及ぼすことは容易に推察できる。

現在まで冠循環動態に関する麻酔薬の効果については数多くの報告があり、ほぼ一致した成績が得られている。しかしながら代謝面での相関には未だ不明な点多々あり、統一の見解を困難にしている。先号に引き続き、全身麻酔下での基質レベルの変動を中心に、今回は心筋代謝につき検索を行った。

## 2. 健常心のエネルギー代謝概要

心筋細胞の代謝面からの探究は古くは人工心肺標本、摘出灌流心に始まり、その後 Bing らにより人体冠静脈カテーテル法が導入され、in situ での広範囲な研究が行われ、また細胞単位として最近、培養せる myofibril cell suspension での代謝も行われるにいたった。

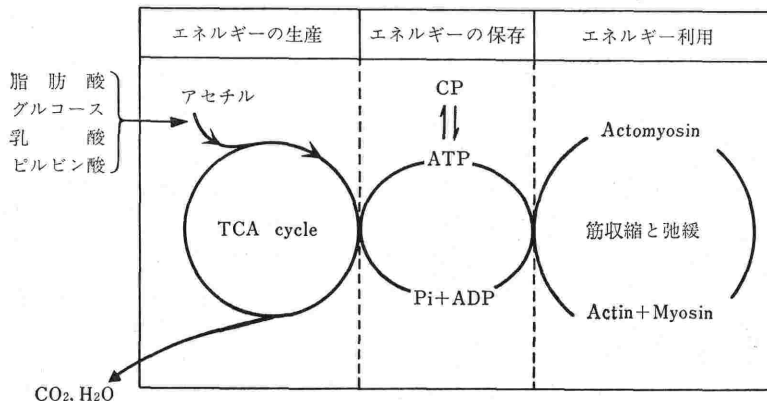


図1. 心筋におけるエネルギーの代謝

\* 徳島大学医学部麻酔学教室

i) エネルギー源 冒頭にもふれたが、エネルギー源として心筋が主として取り込む基質は、糖質としては代謝上位で血糖由来のグルコースが、さらに代謝下位の中間物質としてピルビン酸および乳酸を、脂質としては上位の脂肪酸、下位のアセト酢酸等である。その他アミノ酸、クエン酸などもわずかながら利用されるという報告もある<sup>2-4)</sup>。これらの心筋内への摂取は一定のわくにはめられた基準は存在せず、きわめて融通性の強い面をもちあわせ、一般にはある条件のもとでのひとつの基質の取り込みは動脈血中のその物質の濃度に依存し、この物質の血中濃度が上昇すればおおむねその摂取も増大する。これらに関して、in situ な正常心筋で人体冠静脈カテーテル法による一連の実験結果より以下の実験式が提示されている。露木<sup>5)</sup>は心筋の乳酸摂取様式は血中濃度の上昇とともにほぼ直線的に増大する(厳密には曲線)とし、つぎの実験式を導いている。

$$La = 0.116 \Delta L^2 + 0.608 \Delta L + 3.15$$

La = 動脈血乳酸濃度

$\Delta L$  = 冠動静脈血乳酸較差

ピルビン酸についても、その心筋の摂取は動脈血中濃度に比例して直線的に増加することは諸家の認めるところであり、厚美<sup>6)</sup>による同実験式は、 $\Delta P = 0.75 Pa - 0.34$ 、 $\Delta P$  = 冠動静脈血ピルビン酸較差、Pa = 動脈血ピルビン酸濃度、である。心筋の脂質代謝、とくにエネルギー源としての役割よりみれば、中性脂肪、遊離脂肪酸が主たるものであり、中性脂肪は摘出灌流心の実験等でその摂取が確かめられているが、否定的な成績も多い。一方遊離脂肪酸については多くの報告でその動脈血濃度の依存性が確かめられ<sup>7,8)</sup>、菊池ら<sup>9)</sup>による実験式は以下のごとくである。

$$\Delta FFA = 0.33 FFA_a$$

$\Delta FFA$  = 冠動静脈血 FFA 較差

FFA<sub>a</sub> = 動脈血 FFA 濃度

クエン酸に関しても渡辺ら<sup>10)</sup>により同実験式が提示されている。

$$\Delta C = 0.56 Ca - 0.27$$

$\Delta C$  = 冠動静脈血クエン酸較差

Ca = 動脈血クエン酸濃度

これに反して、グルコースにはこのような動脈血濃度に相関した直線性というものは必ずしも起

こらない。その理由は血糖調整には内分泌系が重要な役割を果たし、またグルコースの細胞膜透過に関与するインシュリンなどの複雑な転送機序などが考えられる。正常心筋におけるグルコース取り込みの動脈血濃度閾値は 80~100 mg/dl でそれ以下であっても以上であっても摂取率は減少するといわれる。

以上述べた各基質の心筋への摂取は正常栄養、安静時下のものであり、当然栄養条件の変化などにより動脈血基質の量的質的変動は、各基質相互間の干渉を生じ、その摂取にも大きな影響をもたらすだろう。

ii) 基質の競合 グルコースの代謝を営む灌流心に乳酸を添加した場合、あるいはグルコースと乳酸が共存する場合にはグルコースの利用は抑制され乳酸による摂取利用が高まる。同様な効果はピルビン酸についても(元來血中ピルビン酸濃度はきわめて小さい)みられグルコースの利用を抑制するという。また乳酸、ピルビン酸とのあいだにも相互抑制作用があるといわれる<sup>11)</sup>。一般に利用される基質間には相関関係が存在し、多くの場合は拮抗的である。Shipp<sup>12)</sup>はその摘出灌流心におけるグルコース(<sup>14</sup>C-glucose)と脂肪酸(<sup>14</sup>C-palmitate)の競合につき、高濃度な脂肪酸(0.4 mM)はインシュリンによる転送機序の抑制により、心筋へのグルコースの取り込みを抑制(<sup>14</sup>C-glucose は <sup>14</sup>C-palmitate の酸化は抑制しない。)、<sup>14</sup>C-pyruvate を用いた実験では脂肪酸によるピルビン酸の脱カルボキシル化が抑制されるとした。逆にグルコースおよびインシュリンは脂肪の酸化抑制と血中遊離脂肪酸の低下をきたすことにより脂質代謝を抑制する<sup>12~14)</sup>。グルコース、ピルビン酸、脂肪酸は TCA cycle の最初の step での CoA との競合により相互作用をもつものと考えられる。その他、脂肪酸とアミノ酸<sup>15)</sup>、グルコースとアセト酢酸<sup>16)</sup>などのあいだにも相互抑制あるいは競合作用が存在する。

iii) 基質のエネルギー代謝寄与 さて、このようにして心筋内へ取り込まれた各基質がどのような割合で心筋の全需要エネルギーに関与するか、すなわち代謝寄与も重要な問題点であろう。これを示す 1 指標として基質酸素摂取率 substrate oxygen extraction ratio なるものが Bing

表 1.

条件	基質酸素 摂取率	ブドウ糖	乳酸	ピルビン酸	全糖質	脂肪酸	ケトン体	アミノ酸	全糖質	報告者
食 後		67.5	28.1	13.8	99.5	—	—	—	—	Goodale ら
食後数時間		41.0	29.8	3.6	74.4	—	—	—	—	小林 ら
		31	28	2	61	34	5	0	39	Keul ら
空腹 10 時間		41.7	23.1	3.9	68.6	—	—	—	—	林 ら
空腹 20 時間		25.2	9.5	2.2	36.9	50.5	5	—	51.0	林 ら
早朝空腹時		17.9	16.5	6.5	40.9	67.0	4.3	5.6	71.3	Bing ら
食後運動中		16	61	0	77	21	2	0	23	Keul ら

らりによって提唱された。この意味するものは心筋に摂取された基質(冠動静脈血濃度較差)が完全に酸化されたとの仮定の基に、これら物質の酸化に要する酸素量がそのときの心筋の消費した酸素量の何%にあたるかを示す値である。これに従うなら心筋が主として何を利用したかが、その数値よりうかがえる。算出方法は基質の冠動静脈血較差にグルコース、乳酸は0.75、ピルビン酸、クエン酸では0.65、遊離脂肪酸では570(平均分子量をステアリン酸で代表させている。), ケトン体は1.02、アミノ酸は4.68を乗じて酸素当量をもとめ、これを冠動静脈血酸素較差で除すればよい。算出された値が100%を越える場合には、一時心筋内に貯蔵されたものも燃焼されたとして含まれているため、心筋内に貯えられたことを示すものである。これに関する諸家の報告を表1にまとめた。心筋が何を好んで利用するのか、表1によれば糖質優位のものと同質優位のものに大別されるが、この相違は測定上の各条件の差異、あるいは食習慣などのちがいによるものとされている。すなわち、早朝空腹時では脂質が主であり、食後数時間までは糖質が優先的に利用されると一般に理解されている<sup>17,18</sup>。

いずれにせよ、心筋は絶えることのない律動性収縮を営む関係上、少なくとも正常状態では、供給される基質は最大濃度で与えられるもの、利用しやすいものを最優先に選択利用することは十分に考えられる。

### 3. 心筋の代謝系とその調節

#### i) 解糖系 (Embden Meyerhof) この代謝

過程の主要な役割は、酸素が十分な場合の TCA cycle への基質の供給と、ATP 生成、酸素供給が不全な場合の ATP 生成の代償にある。

解糖系の第一段階は、細胞質での嫌氣的代謝によるグリコーゲンおよびグルコースのピルビン酸、そして乳酸までの分解過程である。グリコーゲン分解の limiting factor はフォスホリラーゼ a レベルにあり、このフォスホリラーゼ b→a 活性化は、フォスホリラーゼ b キナーゼによって行われるが、フォスホリラーゼ b キナーゼにも活性型と不活性型があり、その交換はフォスホリラーゼ b キナーゼ b キナーゼにより調節され、それは環状 AMP によって活性化される。なおフォスホリラーゼ b は AMP によっても活性化され、ATP により抑制される。グルコースの分解は Mg<sup>++</sup> の存在下に、ヘキソキナーゼ (HK) の作用により ATP 1分子を消費して、グルコース-6-リン酸 (G-6-p) に始まる。この G-6-P は一方には解糖系および五炭糖リン酸回路、他方にはグリコーゲン合成経路へ向かう代謝の交差点をなしている(図2, step②,④,⑤)。G-6-P はイソメラーゼの触媒でフルクトース-6-p (F-6-P) となり、再び ATP 1分子を消費してフォスホフルクトキナーゼ (PFK) によってフルクトース 1,6 pp (F-1,6-pp) となる。この PFK は解糖系の代謝調節において重要であり、この酵素の活性はいろいろな代謝中間体により影響を受ける<sup>19,20</sup>。すなわち、PFK は高濃度な ATP、またはクエン酸で抑制されるが、環状 AMP, AMP, ADP, F-6-P などにより回復、また pH の上昇はこの ATP による抑制を解除することから知られてい

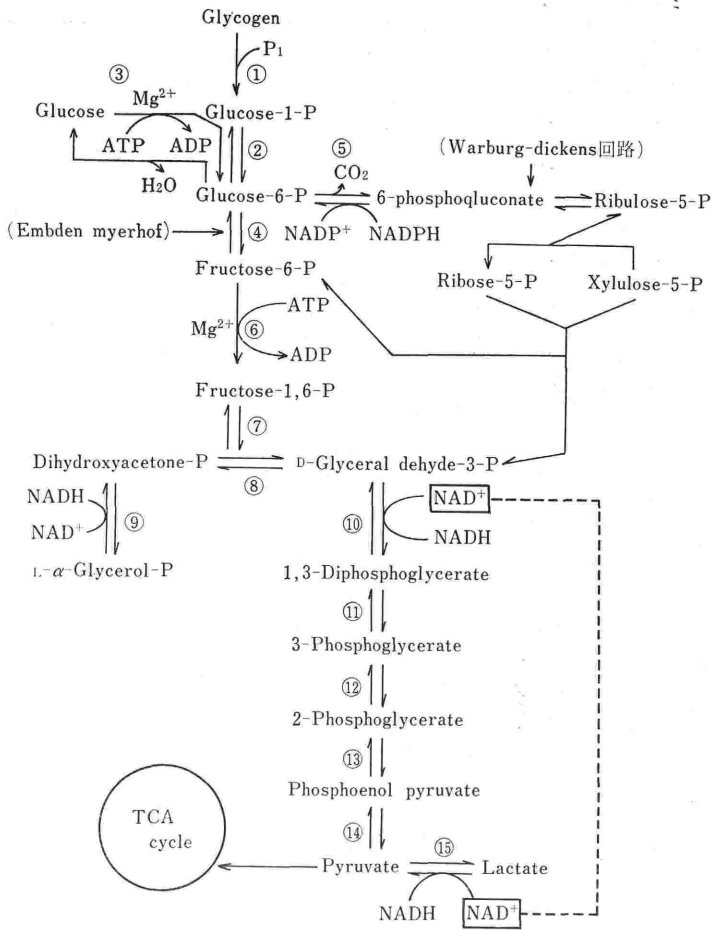


図 2. Embden-Meyerhof 系 Warburg-Dickens 回路

る。F-1,6-PP はアルドラーゼの作用でディヒドロキシアセトンリン酸およびグリセリンアルデヒド-3-P となる。さらに NAD の存在下で 1,3-PP-グリセリン酸に酸化され、そのとき NADH が生成する。この NADH は組織が嫌氣的代謝に移行したさい、ピルビン酸の酸化に利用され、乳酸と NAD を生成する。さらにその NAD は図 2 のごとく解糖系を活性する。つぎに 1,3-PP-グリセリン酸は 3-P-グリセリン酸となるが、この反応においては 1 分子の ATP が生成(基質的リン酸化)される。3-P-グリセリン酸は 2-P-グリセリン酸に変換されるが、ピルビン酸キナーゼの作用によって再び 1 分子の ATP を産生してエノールピルビン酸となる。このピルビン酸キナーゼをも含め図中の ③、⑥、⑬は解糖系の律速段階と考えられ解糖系全体の流れを制御している。なお、①、③、⑥、の反応は不可逆的であり、グルコース合成には別の経路をとるが、心筋においてはこの反応系は存在せず、グリコーゲン合成はグルコースのみに依存する。ピルビン酸以降としては endproduct である乳酸に向かう経路(この反応には乳酸脱水素酵素が関与する)と TCA cycle に向かう経路がある。

ii) 五炭糖リン酸回路

(Warburg-Dickens 回路) これは別命六炭糖リン酸側路(hexose mono phosphate shunt)ともいわれるもので、解糖系とは step ⑥において結ばれる。初期にはこの回路は心筋に存在しないとされたが、その後正常心臓でも作動

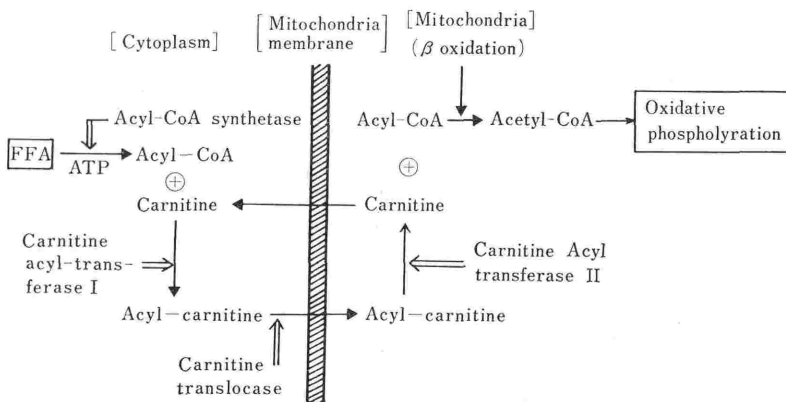


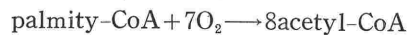
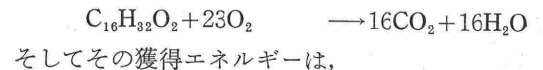
図 3. 脂肪酸代謝とカルニチン相関

していることが明らかとなった。しかしその活性はごくわずかなものであるという。このサイクルはグルコース -6-P から始まり五炭糖，七炭糖，四炭糖を形成し，F-6-P そしてグリセロアルデヒド 3-P で終わる。この過程中 step ⑤において NADPH が生成されるが，これは脂肪酸，ステロールなど心筋構成成分の合成に利用される。このことからこの回路はエネルギー産生面とのかかわりよりむしろ生体の合成反応の面で意義深い。事実，酸素欠乏，虚血などの負荷心では五炭糖リン酸回路の活性がみられるという<sup>21)</sup>。

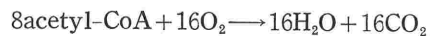
iii) 脂質の代謝 (β-酸化経路) 心筋における脂質代謝のエネルギー産生としては非エステル型脂肪酸 (NEFA)，中性脂肪 (TG) が主体であり，リン脂質，コレステロールが関与する報告はみられていない。脂肪酸の心筋の取り込みが血中濃度に平行することはすでに述べたが，とくにオレイン酸，パルミチン酸，ステアリン酸がその大部分を占め，また飽和脂肪酸では長鎖のものより短鎖のものが取り込まれやすいとされている<sup>22,23)</sup>。

脂肪酸の酸化としては古くから Knoop の β-酸化の説が有力であったが，この他にも ω-酸化，α-酸化の経路に存在も示唆されている。β-酸化はミトコンドリア内のマトリックスで行われるため，好氣的代謝に依存し，嫌氣的条件ではエネルギー源となりえない。また脂肪酸はそのままの形ではミトコンドリア膜を通過することができず，図

3のような経路が提唱されている<sup>24,25)</sup>。すなわち，その出発点は細胞質でアシル -CoA シンセターゼのもとで1分子の ATP を消費してアシル -CoA を形成することに始まる。さらにカルニチンとの反応でアシル-カルニチンとなり，これはミトコンドリア膜を自由に通過できぬので，ミトコンドリア内に入り，再びアシル -CoA となって β-酸化経路 (図4) により代謝を受ける。エネルギー産生系として β-酸化経路のもつ意義はきわめて大きい。脂肪酸の長さとは無関係に，1分子の脂肪酸を完全にアセチル -CoA に分解するには，初めに1分子の ATP で活性すればよく，反応はいずれも CoA チオエステルの形で進行し，酸化回路1回転について1分子の FADH<sub>2</sub> と1分子の NADH が生成され，これは電子伝達系での酸化的リン酸化との共役によって再酸化される。したがって，1分子の酸素の消費によって5分子の ATP が生成されることになる。さらにアセチル -CoA が TCA cycle を経てさらに酸化される場合には，アセチル -CoA 1分子あたり12分子の ATP が生成されることになる。このように長鎖脂肪酸になるほど多くのアセチル -CoA が生成されるのでそのエネルギーは莫大なものとなりえる。たとえばパルミチン酸を例にとれば，それが完全に燃焼されたとすると，



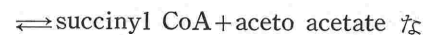
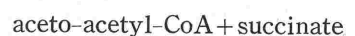
$$5 \times 7 = 35 \text{ ATP}$$



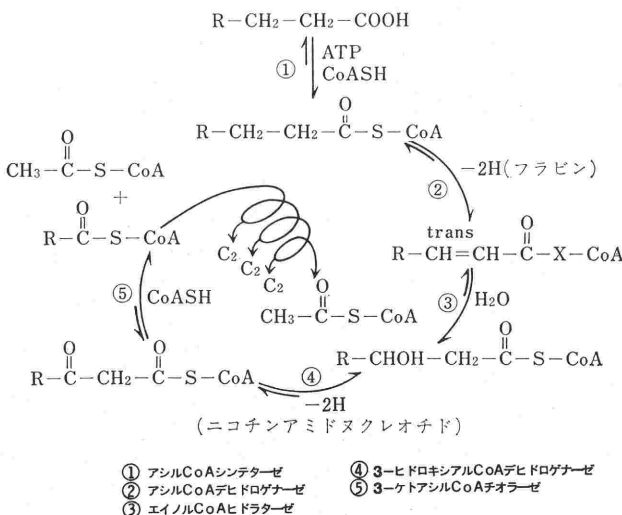
$$12 \times 8 = 96 \text{ ATP}$$

35 + 96 = 131 ATP となる。消費された1分子を差し引いて，131 - 1 = 130 ATP，なぜ脂肪が効果的なエネルギー源であるかがよく理解できる。

アセト酢酸は脂肪組織より遊離した脂肪酸がいったん肝臓に運ばれ，分解されて生成されたもので再び心臓に送られてエネルギー源となりえる。その酸化反応はミトコンドリア内で行われるが，その利用にさいしては，



なる反応が存在するといわれる<sup>26)</sup>。一方，還元



- ① アシルCoAシンセターゼ
- ② アシルCoAデヒドロゲナーゼ
- ③ エノールCoAヒドラターゼ
- ④ 3-ヒドロキシルCoAデヒドロゲナーゼ
- ⑤ 3-ケトアシルCoAチオラーゼ

図4. 脂肪酸のβ酸化経路

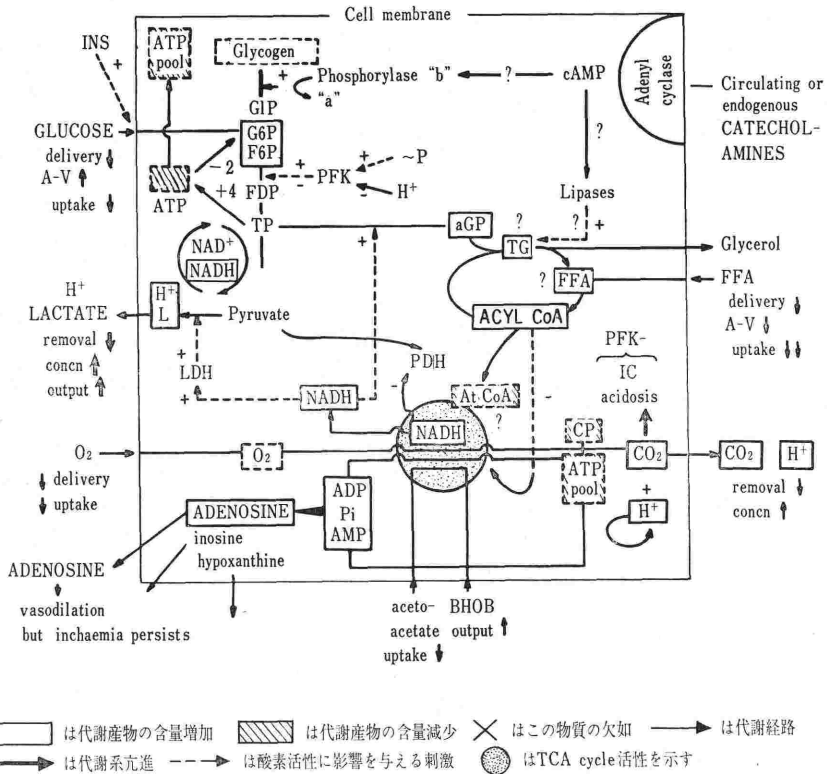


図 5. 局所性心筋虚血での心筋細胞の代謝変動

されて  $\beta$ -オキソ酪酸にもなる。この両者の比はミトコンドリアの NADH 量によって調節<sup>27)</sup>されるが、一般にその血中濃度は  $\beta$ -オキソ酪酸の方がアセト酢酸よりはるかに大きいため、心筋での摂取も  $\beta$ -オキソ酪酸の方が多い。

#### 4. 心筋の酸素不足の耐性

これまで各項目で述べた現象から心筋がいかに好気性代謝に依存する組織であるか十分に理解できる。しかしその反面、心臓は酸素不足に対してきわめて敏感であり、その耐性も脳について弱い。仮に心臓が低酸素にさらされたとすれば、その代謝は、もちろんその範囲と程度によるが、種々の変動を示し、様相を変えることであろう。

心筋の酸素不足の原因として冠循環障害がある。Ischemia とは冠動脈血流不全、すなわち虚血であり、酸素供給不全そして必然的に各基質の不足を伴う。一方、anoxia は冠血流量は維持されるが、心筋で利用しうる酸素の不足状態にあることを意味する。したがって、酸素不足という点にお

いては同じでも、ischemia と anoxia とでは心筋エネルギー代謝に若干の相違がみられる。Opie<sup>28)</sup>は、冠血流量の変化を伴わない anoxia と regional ischemia (局所性心筋虚血)での心筋細胞の代謝変動を図式でもって示し、その相違点を述べている。図5は regional ischemia での代謝変動の図例を示したものである。それによれば、anoxia と ischemia での大きな相違点は、ischemia では酸素欠乏にいたるが好気性代謝は残存すること、組織内  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}^+$  イオン、乳酸が蓄積することにより著しい acidosis が生じること、アシル-CoA の増加がみられることなどをあげている。

一般に anoxia などの場合、極端な代謝異常は起こらないが嫌氣的代謝の占める比重が増し、好氣的代謝は相対的に抑制され、乳酸ついでピルビン酸濃度が増加することが予想される。その結果、動脈血濃度と心筋内濃度との落差が減少し、おのおの物質の摂取は減退する。この傾向は脂肪酸についても同様であり、細胞内に取り込まれた

脂肪酸が燃焼されずにそのままの形か、アシル-CoA 誘導体の形で細胞内に蓄積する。このとき、 $Ca^{++}$  と結合し心収縮力を低下させるともいわれる<sup>29)</sup>。一方、グルコースの摂取は高まり、心筋グリコーゲン、CP、ATP は減少する。ただ、ischemia の場合にくらべ冠血流量は保たれているため、 $CO_2$ 、 $H^+$ 、乳酸の洗い出しは阻害されず、組織障害の度合も少ないと思われる。

Ischemia の場合、図右下のごとく、解糖と ATP break down で  $H^+$  が産生し易くなり、細胞内 (IC) acidosis と炭酸ガス分圧増加はお互いに増強し、PFK 活性を阻害 (PFK-) する。一方、脂肪酸、中性脂肪の変化、あるいは環状 -AMP、アデニールサイクラゼの変化、カテコールアミンの作用などについては不明な点が多い。虚血性の組織では中性脂質-脂肪酸サイクルの回転が亢進し、生成される中性脂質 1 mole あたり脂肪酸の活性に 3 moles の ATP を必要とするので、ATP の wastage が起こされるという論理も成り立つ。いずれにせよ、ischemia の場合、anoxia の場合にくらべ、冠血流量の減少は基質供給不足と同時に代謝産物の蓄積、ひいては acidosis が起こるのでその代謝変動ならびに機能変化はさらに複雑かつ影響の強いものであろう。

## 5. 心筋代謝と麻酔薬

通常、心機能を代謝面から探究を試みる場合、Olson ら<sup>30)</sup>の分類がよくもちいられる(図1)。すなわち、心筋のエネルギー代謝を大きく、① エネルギー産生系、② エネルギー保存系、③ エネルギー利用系、の三つの過程に分類し、ある病態、または薬物等などの心筋代謝への効果を検索する。心機能に対する麻酔薬の効果として心筋収縮力抑制 negative inotropic action (NIA) があるが、多くの諸家の報告がこの NIA の発生機序の作用点を、①、③のいずれかに求め、種々の知見が得られている。しかし、その多くは *in vitro* に関するものが多く、現実の問題として、その結果をそのまま *in vivo* に関連づける確たる証明がなされていない。一方、beating heart *in situ* な心筋での代謝の研究として動物(イヌ、ブタ)、最近ではヒトを対象とした研究も報告されるにいたった。しかし、心機能面での変化には著明な

変動を認めるが、代謝面での変化については補助的な面が強く、知見に乏しい。総じて、麻酔薬、ハロセンに代表すれば、ハロセン ( $\bar{H}$ ) は左心室機能をその濃度に応じた、いわゆる dose-dependent manner で抑制、すなわち、心拍数の変化を伴わず、心拍出量、冠血流量を低下し心筋酸素消費量、左室仕事量、左室内圧最大上昇速度等を有意に減少する。反面、グルコース、脂肪酸、乳酸、ピルビン酸の血中レベルの変化に有意な動向はみられない。ただ乳酸については高濃度時血中の上昇を認め、心筋への取り込みも活発であるとする報告もある。また各基質の心筋 uptake は減少するが、これは冠血流量の減少に追従したものである。一方、ハロセン(低濃度、0.75%、高濃度1.54%)の投与によっても心筋内グリコーゲン、クレアチリン酸、ATP の各濃度になんらの変化もきたさないとする報告もある<sup>31)</sup>。以上のことから、ハロセン麻酔下の心筋代謝は、冠血流量の減少により生じる基質、酸素の心筋への供給不全も心筋エネルギー需要量を満たし得ないほどのものでなく、心筋細胞での oxygenation は適切に営まれていると推定されている<sup>32)</sup>。

われわれもまたハロセンおよびエンフルレン麻酔下での心筋代謝につき、その検索の機会を得たので各諸家の知見をよりどころとして、心筋の基質利用面での麻酔薬の効果を中心に著者の成績をまじえ以下稿を進める。

i) 対照群 (control) での評価 対象とする雑種成犬(体重 15 kg 前後)は実験前日絶食(20~24 時間)。したがって、条件としてはある程度、飢餓の状態にあると思われる。実験操作はまず、サイアミラル静注後挿管、ハロセンまたはエンフルレン麻酔下に左開胸し、冠静脈洞、肺動脈本幹、肺動脈などにカテーテルを挿入、上行大動脈起始部および左冠状動脈本幹に電磁血流計プローブを装着、非再呼吸法(調整呼吸)で換気を維持し、 $PO_2$  100 mmHg 前後、 $PaCO_2$  40 mmHg 前後となるよう調整した。準備終了後モルヒネ 10~20 mg を投与し、吸入麻酔薬の吸入を中止、それらの血中レベルが消失する時点を対照とした。対照群 ( $\bar{H}$ ,  $\bar{E}$  を問わず) 37 頭についての基質酸素摂取率および基質心筋取り入れ量 (uptake) を以下に示した。

	脂肪酸	グルコース	乳酸	ピルピ ン酸
基質・取 り入れ量	67.8 $\mu$ eq/l	5.9mg/dl	3.6mg/dl	0.5mg/dl
基質酸素 摂取率	68meq%	42mg%	28mg%	3mg%

総体的に各基質の uptake は高く、好気性代謝の関与率としての基質酸素摂取率では脂肪酸が優位でグルコース、ついで乳酸となる。幾分、飢餓、実験操作、ストレス等により hyperdynamic な状態にあるかもしれない。

ii) 基質の利用について すでに述べたごとく、正常心でのエネルギー源は多種多様で、その取り込みは基本的には最大濃度で与えられるもの、利用しやすいものを最優先に選択する。しかしその血中に占める割合より、心筋にとって脂肪酸、グルコース、乳酸が重要なエネルギー源であることには変わらない。それらの心筋への取り込みは動脈血中濃度（グルコースにはインシュリンが関与するが）に依存する。全身麻酔下において、各基質の血中レベルは麻酔薬の神経、内分泌系への反応、生体のストレス、術操作などにより容易に変動しうる。一般にハロセンは血糖値に対し影響を及ぼさないとされる。Merin ら<sup>33)</sup>はハロセン (1.74%) での血糖値および extraction rate と安静覚醒時でのそれらの値とのあいだには有意な差を認めず、乳酸に関しては有意な増加を認めている。

脂肪酸に関しては一定の報告はなされていないが、Makelainen ら<sup>34, 35)</sup>は *in vivo*, *in vitro* の両実験でハロセン (2%) は脂肪組織における lipolysis を亢進し、脂肪酸、グリセロールを遊離するとし、Bennis ら<sup>36)</sup>は低濃度なハロセンでは同効果を認めるものの、高濃度では逆にその遊離を抑制すると報告している。われわれの得た成績ではハロセン (2%)、エンフルレン (2%) で乳酸の有意な上昇、脂肪酸ではハロセン (1.5%) で上昇、エンフルレン (2%) で減少傾向となるが、いずれも有意なものでなく一定の方向を示さない。なお、血糖値にはいずれの薬剤 ( $\bar{H}$ ,  $\bar{E}$ ) においても有意な変動は認められていない。

iii) 基質の代謝寄与について さて、このようにして心筋内へと取り込まれた基質は ATP 産

生の素材として利用されるが、その割合を示す指標として、表2にハロセンおよびエンフルレン麻

表 2. Halothane, Enflurane 麻酔時の基質酸素摂取率  
Halothane 麻酔 (n=17)

濃度 基質	control	1%	1.5%	2%
	脂 肪 酸 (meq%)	68	42	36
グルコース (mg%)	42	34	28	25
乳 酸 (mg%)	28	24	16	10
ピルピ ン酸 (mg%)	3	2	2	1

Enflurane 麻酔 (n=10)

濃度 基質	control	2%	3%	4%
	脂 肪 酸 (meq%)	68	48	11
グルコース (mg%)	42	58	30	8
乳 酸 (mg%)	28	22	15	4
ピルピ ン酸 (mg%)	3	2	2	0

酔下での基質酸素摂取率を示した。ハロセン麻酔時では依然として脂肪酸が主要なエネルギー源としてその座を占めるが、エンフルレン麻酔時では、3%吸入後は主要なエネルギー源としてはグルコースが利用され、脂肪酸の衰退は著しい。一方、量的な面での検索には冠血流量と基質の冠動静脈較差より算出される基質 uptake がある。通常、心筋の基質 uptake は冠血流量に左右され、そしてこの冠血流量は麻酔薬によって著しく減少する。この基質 uptake を利用して上述のエンフルレン 3%時の脂肪酸→糖質の変換機序につき検討した。すなわち、対照時の基質 uptake に対するおのおの麻酔濃度での基質 uptake の減少率を求め、対照時を100%として、おのおの減少率を、また同処理法で冠血流量の減少率をも求め、両者の結果を図6に示した。ハロセン麻酔時には予想通り冠血流量の減少に追従する基質 uptake の減少がみられる。しかしエンフルレン麻酔時の場合にはやや異なった様相を呈する。エンフルレン 2%吸入時において、脂肪酸、グルコース、乳酸



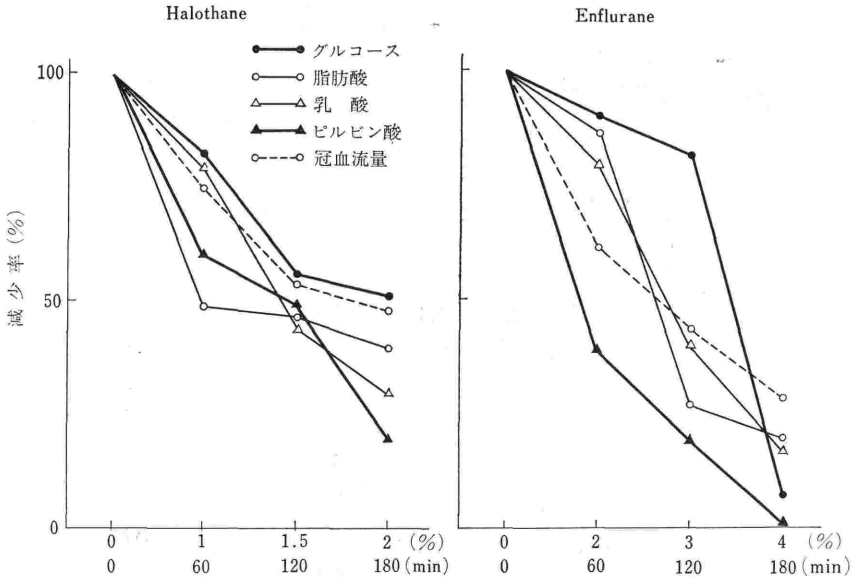


図 6. 冠血流量および各基質 uptake の減少率

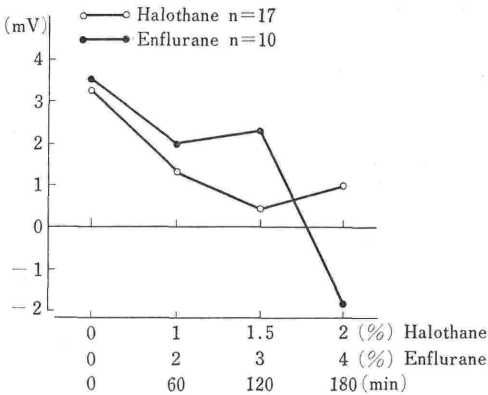


図 7. Halothane, Enflurane 麻酔時の心筋における酸化還元電位差

の減少は10~20%程度のもので、冠血流量の減少(40%)に対し平行しない。この理由として、これは心臓のもつ代償機能により、冠血流量の減少にもかかわらず基質 uptake が増大した結果と推定した。さらに3%吸入時ではグルコースに対する代償性のuptake は残存するが、脂肪酸、乳酸では逸脱する。しかし、4%時にはグルコースについても同様に急落する。この意味するものは、エンフルレン麻酔下では3%吸入以降はグルコースを主体とする嫌気性の代謝が亢進することを暗示し、その後の心筋代謝の著明な抑制を予見する。

心筋での代謝が好気的であるのか嫌気的であるのか、その一指標として、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)を求めた(図7)。これに従えば、ΔEh が正の場合、細胞内の好気性の酸化機能が活動し、ΔEh が負の場合は嫌気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セン麻酔下では全般に好気性代謝が、またエンフルレン麻酔下では4%吸入以降嫌気的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。

乳酸の摂取に関しては、ハロセン麻酔時(1~1.5%)で  $Y=0.53X-2.14$   $r=0.70$  ( $p<0.01$ )

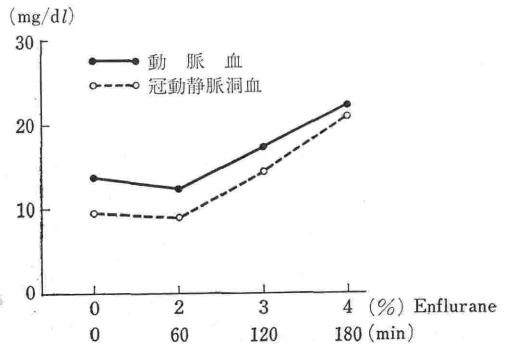


図 8. Enflurane 麻酔時の血中 Lactate の変動  
\*注 (n=10)

動脈-冠静脈洞  
乳酸較差(mg%)

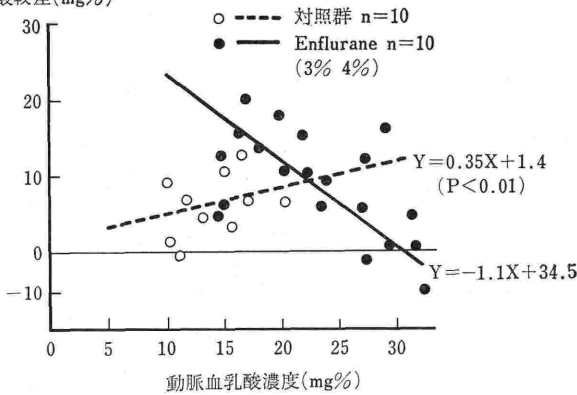


図 9. 心筋における乳酸摂取と動脈血濃度相関

の良好な相関で動脈中濃度に相関することは先号で示した<sup>37)</sup>。しかしエンフルレンに関しては、2%吸入後、乳酸の動脈血中濃度は上昇に転じ、4%吸入時に至るまで直線的に急増する(図8)。同時に冠動静脈洞中の乳酸も増大し、冠動静脈乳酸較差は小さくなる。そのうちの4例では心筋内からの遊離と考えられるが冠動静脈乳酸格差は負となった。図9は乳酸の動脈血濃度と冠動静脈較差との相関を示したものであるが、高濃度なエンフルレン(4%)では、その動脈側の濃度が上昇するにつれ、逆に乳酸の摂取は減少傾向となることが示された。この要因としては心筋細胞での代謝産物としての乳酸(嫌氣的解糖の結果)が蓄積し、その結果心筋細胞内と血中との乳酸濃度の落差が消失し、乳酸の摂取が抑制されたものであろう。

以上のことから、エンフルレン4%吸入時での心筋細胞では酸素欠乏(冠血流量の減少率は70%)の状態にあり、エネルギー産生は嫌氣性代謝に大きく、依存していることが推察される。しかし同時点での血液ガス、酸塩基平衡の諸変化では、その所見を示唆する結果は得られていない。すなわち、BEcs, PCO<sub>2</sub> は対照時と有意な低下は示さず、PCO<sub>2</sub>, PHcs にも細胞内 acidosis を示す所見を見出せない。

結 語

以上、全身麻酔下の生体の心筋における基質利用面に対する変動につき、若干の考察を加えたが、心筋の基質利用は一定の枠にはまったものでなく、きわめて融通性の強い面をもちあわせている。したがって、そのときの心筋が取り込む各基質の比率、あるいは、ひとつの基質の増減などに変化が生じて、それがどのような効果を示すものか、その解釈には種々の因子が関与することを考慮せねばなるまい。また動静脈較差からみた代謝位相は、その中間に存在すると思われる複雑な過程を確認することが困難であり、その意味で *in vitro* での各段階での実験に頼るほかなく、かかる方法での総合的な研究が望まれる。

文 献

- 1) Bing, R. J., Siegal, A., Vital, A. G., Balboni, F. A., Sparks, E., Klapper, M. and Edwards, S.: Metabolic studies on the human heart *in vivo*. *I. Am. J. Med.* **15**: 284~296, 1953.
- 2) Bing, R. J., Siegel, A., Ungar, I. and Gilbert, M.: *Am. J. Med.* **16**: 504~515, 1954.
- 3) Carlsten, A., Hallgren, Jagenburg, R., Svanborg, A. and Werko, L.: Myocardial metabolism of glucose lactic acid, amino acids and fatty acids in healthy human individuals at rest and at different work load. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **13**: 418~426, 1961.
- 4) Kobayashi, T., Ito, Y. and Nakanishi, A.: Myocardial metabolism in health and disease, studies by coronary sinus catheterization. *Jap. Circul. J.* **20**: 387~398, 1956.
- 5) 露木 寛: 人体における冠静脈カテーテル法による心筋乳酸代謝に関する研究. 日内誌 **46**: 265~276, 1957.
- 6) 厚美利行: 人の心筋代謝に関する知見補遺, 焦性ブドウ酸および  $\alpha$ -ケトグルタル酸の態度について. 日内誌 **46**: 1121~1136, 1957.
- 7) Ballard, F. B., Danforth, W. H., Naegle, S. and Bing, R. J.: Myocardial metabolism of fatty acids. *J. Clin. Invest.* **39**: 717~723, 1960.
- 8) Evans, J. R.: Importance of fatty acid in myocardial metabolism. *Circulation Res.* **25**: suppl. 11, 96~105, 1964.
- 9) 菊池長徳: ヒト冠静脈洞カテーテル法による心筋遊離脂肪酸代謝にかんする研究. I. II. 日内誌 **53**: 1000~1015, 1964.
- 10) 渡辺元嗣: 人体冠静脈カテーテル法による心筋ク

\*注 循環制御. 1: 122 p. 図4中一部に誤りがありましたので訂正してお詫びします。

- エン酸化代謝に関する研究. 日誌 47 : 1391~1392, 1959.
- 11) Danforth, W. H., McKinsey, J. J. and Stewart, J. T.: Transport and phosphorylation of glucose by the dog heart. *J. Physiol.* **162** : 367~384, 1962.
  - 12) Shipp, J. C., Opie, L. H. and Challoner, D.: Fatty acid and glucose metabolism in the perfused heart. *Nature* **189** : 1018~1019, 1961.
  - 13) Bierman, E. L., Schwartz, I. L. and Dole, V. P.: Action of insulin on release of fatty acids from tissue store. *Am. J. Physiol.* **191** : 359~362, 1957.
  - 14) Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N. and Newsholme, E. A.: The glucose fatty-acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* **1** : 785~789, 1963.
  - 15) Gordon, R. S., Cherkes, A. and Gates, H.: Unesterified fatty acid in human plasma. II. *J. Clin. Invest.* **36** : 810~815, 1957.
  - 16) Krebs, H. A. and Williamson, J. R.: Acetoacetate as fuel of respiration in the perfused rat heart. *Biochem. J.* **80** : 540~547, 1961.
  - 17) Bing, R. J.: Metabolic activity of the intact heart. *Am. J. Med.* **30** : 679~691, 1961.
  - 18) 伊藤良雄: 代謝面からみた心臓機能. I. 胸部疾患 **6** : 135~142, 1962.
  - 19) Wollenberger, A. and Krause, E. G.: Metabolic control characteristics of the acutely ischemic myocardium. *Am. J. Cardiol.* **22** : 349~359, 1968.
  - 20) Newsholme, E. A.: Regulation of phosphofructokinase in muscle. *Cardiology* **56** : 22~27, 1971/72.
  - 21) 横田泰司, 新居崎武俊, 中村一規, 木村 登: 虚血心筋における五炭糖リン酸回路に関する研究. 心臓 **4** : 1687~1690, 1972.
  - 22) Evans, J. R., Opie, L. H. and Shipp, J. C.: Metabolism of palmitic acid in perfused rat heart. *Am. J. Physiol.* **205** : 766~770, 1963.
  - 23) Goodman, DeW. S.: The interaction of human serum albumin with long-chain fatty acid anions. *J. Am. Chem. Soc.* **80** : 3892~3898, 1958.
  - 24) Bremer, J., Nojtczak, A. B.: Factors controlling the rate of fatty acid  $\beta$ -oxidation in rat liver mitochondria. *Biochem. Biophys. Acta.* **280** : 515~530, 1973.
  - 25) Idell-Wenger, J. A., Grottyhann, L. W. and Neely, J. R.: Coenzyme A and Carnitine Distribution in Normal and Ischemic Hearts. *J. Biol. Chem.* **253** : 4310~4318, 1978.
  - 26) Bing, R. J.: Cardiac metabolism. *Physiol. Rev.* **45** : 171~213, 1965.
  - 27) Williamson, D. H., Lund, P. and Krebs, H. A.: The redox state of nicotinamideadenine-dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem. J.* **103** : 514~527, 1967.
  - 28) Opie, L. H.: Effects of Regional Ischemia on Metabolism of Glucose and Fatty acids. *Circulation Res.* **38** : suppl. I, 52~68, 1976.
  - 29) Henderson, A. H., Most, A. S., Farmley, W. W., Corlin, R. and Sonnenblick, E. H.: Depression of myocardial contractility in rats by free fatty acids during hypoxia. *Circulation Res.* **26** : 439~449, 1970.
  - 30) Olson, R. E., Dhalla, N. S., Sun, C. N.: Changes in energy stores in the hypoxic heart. *Cardiology* **56** : 114~124, 1971/72.
  - 31) 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.
  - 32) Merin, R. G.: Myocardial Metabolism in the Halothane-depressed Canine Heart. *Anesthesiology* **31** : 20~27, 1969.
  - 33) 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.
  - 34) Makelaninen, A., Nikki, P., Vapaatalo, H.: Halothane-induced lipolysis *in vitro* in the rat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **10** : 170~178, 1973.
  - 35) Makelaninen, A., Vapaatalo, H., Nikki, P.: Halothane-induced lipolysis *in vitro* in the rat. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **10** : 179~183, 1973.
  - 36) Bennis, J., Smith, U.: Effect of halothane on lipolysis and lipogenesis in human adipose tissue. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **17** : 76~81, 1973.
  - 37) 富野武人: 心筋の基質代謝と全身麻酔. I. 循環制御 **1** : 119~127, 1980.