

吸入麻酔薬の血管への作用

—特に、ハロゲン化炭化水素型揮発性吸入麻酔薬が血管平滑筋あるいは血管内皮に及ぼす直接作用に注目して—

赤田 隆*, 泉 薫*

緒 言

過去数十年間、「吸入麻酔薬の血管への作用」に関連して実に数多くの臨床研究や動物実験が行われ、膨大なデータが蓄積されてきている。本総説では、ハロゲン化炭化水素型揮発性吸入麻酔薬（以下、揮発性麻酔薬）が血管平滑筋あるいは血管内皮に及ぼす直接作用に焦点を当てる。

1950年代後半のハロタンの臨床導入以来、過去約40年間、全身麻酔薬として最も頻繁に用いられてきた揮発性麻酔薬は、臨床関連濃度で、様々な心血管系機能の調節機構に変調を来し、心機能、血管トーンスあるいは心血管系反射に有意な影響を及ぼす¹⁾。従って、揮発性麻酔薬を用いた全身麻酔中には患者の循環動態は多少なりとも不安定なものとなり、特に高齢者や心血管系疾患を有する患者において麻酔科医は循環管理に難渋する。最も顕著な作用は全身性の低血圧作用（図1）²⁻⁶⁾で、不用意に麻酔深度を深くすると、重要臓器の血流低下（図2）を招きかねない。その機序としてはまず第1に交感神経系に対する中枢性あるいは末梢性の抑制作用が、次に心血管系細胞に対する直接的な抑制作用があげられ¹⁾、これらの作用に起因する心筋収縮力低下と末梢血管拡張により低血圧が惹起される。しかし、いずれの作用がより有意に働いているかという点に関しては十分には明らかではない。

本総説では、まず、内皮存在下での揮発性麻酔薬の血管に対する直接作用について、特にその臨

床関連性に注目して検討する。次に、内皮依存性血管弛緩反応に対する揮発性麻酔薬の抑制作用とその機序に関して概説する。血管平滑筋細胞に収縮刺激が加わると細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位よりの Ca^{2+} 放出や細胞外よりの Ca^{2+} 流入に伴い細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇、引き続き収縮蛋白系が活性化され収縮が発生する（図3）。また、受容体刺激に伴い収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性が上昇する。そこで、

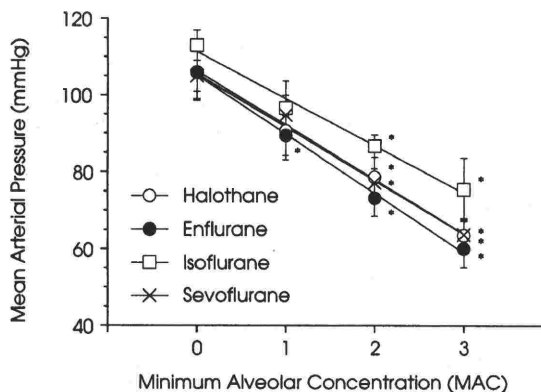


図1 慢性装置植え込みイヌにおける4つの代表的ハロゲン化炭化水素型揮発性吸入麻酔薬による全身性低血圧。

ハロタン、エンフルラン、イソフルラン、セボフルランの1 MAC（最小肺胞濃度）は、各々0.9%、1.7%、1.3%、2.3%であった。平均値±標準誤差。
* $p < 0.05$ vs. コントロール値（0 MAC）

(Frink EJ, et al: The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76: 85-90, 1992 文献⁵⁾よりグラフ化して引用)

*九州大学医学部麻酔科蘇生科

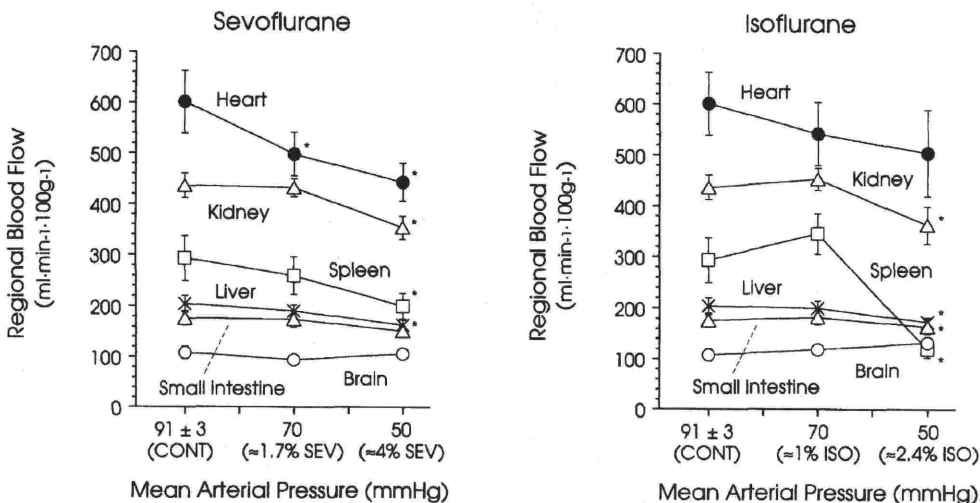


図2 セボフルラン麻酔下あるいはイソフルラン麻酔下ラットにおける各臓器血流変化。
 セボフルラン (左, SEV) やイソフルラン (右, ISO) により, 平均動脈圧をコントロール (CONT) の91±3 mmHgより70 mmHgあるいは50 mmHgまで低下させた時の各臓器血流の変化。平均動脈圧を50 mmHgまで低下させるのに要した濃度は, セボフルランが約4%, イソフルランが約2.4%と共に, ラットにおける約1.5 MACに相当する。平均値±標準誤差。*p<0.05 vs. 各群内のコントロール (Conzen, PF et al: Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. Anesth Analg 74: 79-88, 1992 文献³⁾よりグラフ化して引用)

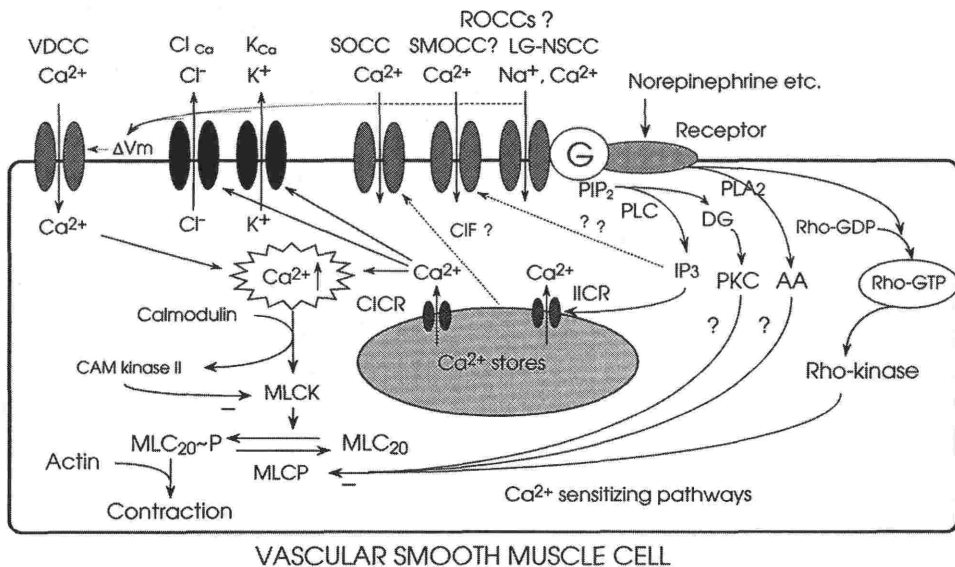


図3 血管平滑筋収縮のメカニズム

血管平滑筋細胞に収縮刺激(例; NEによる α -アドレナリン受容体刺激)が加わると, G蛋白質(三量体型)の活性化に引き続いてイノシトール燐脂質代謝が活性化され, Ca^{2+} ストアよりの Ca^{2+} 放出や膜電位変化に伴う Ca^{2+} 流入などにより細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇, 収縮蛋白系が活性化される。また, 受容体活性化に伴い収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を増大させる機構が活性化されるが, 近年, 低分子量GTP結合蛋白質(Rho)やRhoキナーゼの関与が注目されている。VDCC=voltage-dependent Ca^{2+} channel; Cl_{Ca} = Ca^{2+} -activated Cl-channel; K_{Ca} = Ca^{2+} -activated K^+ channel; LG-NSCC=ligand-gated non-selective cation channel; SOCC=store-operated Ca^{2+} channel (Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel=CRAC); SMOCC=second messenger-operated Ca^{2+} channel; ROCC=receptor-operated Ca^{2+} channel; PIP_2 =phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PLC=phospholipase C; PLA2=phospholipase A2; IP_3 =inositol 1, 4, 5-triphosphate; DG=1,2-diacyl-glycerol; PKC=protein kinase C; CICR= Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release; IICR= IP_3 -induced Ca^{2+} -release; AA=arachidonic acid; Rho-GDP=GDP-bound Rho; Rho-GTP=GTP-bound Rho; CAM=calmodulin; MLC_{20} =regulatory light chain of myosin (20 kDa); MLCK=myosin light chain kinase; MLCP=myosin light chain phosphatase; CIF= Ca^{2+} influx factor

揮発性麻酔薬の血管平滑筋細胞に対する直接作用に関しては、まず細胞内 Ca²⁺動員機構に対する作用について、次に収縮蛋白系の Ca²⁺感受性に対する作用について述べる。

内皮存在下での揮発性吸入麻酔薬の血管に対する直接作用

1. 過去の報告

種々の揮発性麻酔薬の摘出血管に対する作用の内皮依存性に関して、様々な血管で主に収縮実験において様々な検定収縮刺激を用いて検討されてきたが、その結果は様々である(表1)。例えば、イソフルランに関して、イヌの冠動脈では内皮依存性の血管拡張作用が報告⁷⁾されているが、同じ冠動脈でもウサギでは内皮依存性血管収縮作用が報告⁸⁾されている(表1)。また、セボフルランに関しても、同じ腸間膜動脈でありながら、内皮依存性を認めないとする報告⁹⁾もあれば、内皮依存性収縮反応を報告する論文^{10,11)}もある(表1)。表1に示す研究結果を様々な角度から吟味しても、ある一定の法則を見いだすことは難しい。従って、内皮依存性に関して提唱された機序も様々である。内皮依存性血管拡張作用の機序として、NOやPGI₂の関与を提唱する研究者^{7,8,12,13)}もいれば、否定するもの¹⁴⁾もいる。また、逆に、内皮依存性血管収縮作用の機序としてNOの関与を提唱するもの^{10,12)}もあれば、内皮由来の血管収縮刺激物質の放出を提案する研究者^{8,12,15)}もいる。このような違いは種差、部位差あるいは実験条件の

違いを反映している可能性もあるが、収縮実験のみにより内皮依存性を検討していることも原因と思われる(下述)。表1に示す論文の中で、生化学的手法も併用して内皮依存性を検討したものは、1992年に発表されたBrendelとJonesによる報告¹⁴⁾のみで、イソフルランが内皮依存性にサイクリックGMP(3',5'-cyclic guanosine monophosphate; Cgmp)レベルを上昇させない、従ってその血管拡張作用にNOの関与はないであろうと推察している。

2. 張力測定実験の問題点

張力測定実験のみで薬物の血管作用の内皮依存性を検討することは必ずしも容易ではない。殆ど全ての検定収縮反応には内皮依存性があり、内皮機能抑制により収縮反応の大きさは通常、増大する。例えば、内皮におけるNO産生を抑制すると、腸間膜動脈ではNEやKClに対する収縮反応が、冠動脈ではACh、5-HT或いはHistamineに対する収縮反応が著明(2~10倍)に増大する¹⁶⁾。このことは、これらの収縮反応がNO基礎分泌の影響を受けている可能性或いはそれらのアゴニストが血管平滑筋細胞の受容体のみならず血管内皮細胞の受容体にも作用してNO放出を刺激している可能性を示唆する。そのように検定収縮反応の大きさが内皮機能抑制に伴い変化する場合、内皮正常標本と除去標本間での薬物の作用の比較が、特にその方向が同一である場合、困難となる。今、ある薬物が全く内皮には作用点を持たず、血管平

表1 揮発性吸入麻酔薬の摘出血管に対する作用の内皮依存性を検討した過去の論文

揮発性麻酔薬	%濃度(MAC)	種	血管	検定刺激	内皮依存性	発表年	文献
ISO	2.3(1.5)	イヌ	冠動脈	PGF _{2α} , 5-HT, PE	↓	1987	7
HAL, ISO, ENF	0.5~5.0	ラット	大動脈	PE	↑	1989	12
HAL, ISO	(0.5~2.0)	ウサギ	脳底動脈	KCl	—	1992	18
ISO	0.7~4.9	イヌ	中大脳動脈	PGF _{2α} , 5-HT	—	1992	17
ISO	1.0~3.0	ラット	大動脈	PE	↑	1992	14
ISO	0.3~3.0	ウサギ	冠動脈	baseline	↑ ↓	1994	8
HAL, ENF	(1.0~3.0)	イヌ	腸間膜動脈	baseline	↑	1994	15
SEVO	4.0	ウサギ	腸間膜動脈	NE	—	1995	9
SEVO	2.3~4.6	イヌ	腸間膜動脈	NE	↑	1998	10
SEVO	2.0~5.0	ラット	腸間膜小動脈	NE	↑	—	11

↑=内皮依存性血管収縮作用, ↓=内皮依存性血管拡張作用

ISO=Isoflurane, HAL=Halothane, ENF=Enflurane, SEVO=Sevoflurane, MAC=minimum alveolar concentration, PGF_{2α}=Prostaglandin F_{2α}, 5-HT=Serotonin, PE=Phenylephrine, NE=Norepinephrine

滑筋細胞に直接作用し血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させて血管を弛緩させていると仮定する。さらに、その作用は血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 濃度に影響を受けないと仮定する。そうすると、内皮存在の有無に関わらず、この薬物によって或る同じ程度の細胞内 Ca^{2+} 濃度減少が引き起こされる可能性が高い。しかし、これを収縮の変化でみた場合、受容体理論により細胞内 Ca^{2+} 濃度(対数 X 軸)と収縮 (Y 軸) の関係はシグモイド曲線となり飽和することを考慮すると、内皮除去標本では、薬物投与前の或る濃度の検定収縮刺激によって細胞内 Ca^{2+} 濃度がより上昇している為に、たとえ細胞内 Ca^{2+} 濃度減少の程度が内皮正常標本におけるそれとほぼ同じであっても、観察される収縮の変化は小さなものとなる可能性がある(図4A)。単純に解釈すると、この薬物はあたかも内皮依存性の血管拡張作用を有しているかのように見える。また仮に同じスロープの上に両点が存在していたと仮定しても、内皮除去によりコントロールの収縮高が高くなってしまっていると%変化で比較するとやはり内皮依存性の血管拡張作用を有するという結論に到達しかねない(図4B)。横軸が細胞内 Ca^{2+} 濃度でなくとも、検定収

縮反応に関与する細胞内情報伝達機構の変化を反映する何らかのパラメーターであれば(例:ミオシン軽鎖の燐酸化)、同様のパラドックスが成立し得る。また、発生する絶対張力からの比較が試みられることもある¹⁷⁾が、その前提条件は比較される2種類の標本が同等の収縮能力を有する同数の平滑筋細胞から成ることであり、機械的内皮除去操作により一部の平滑筋細胞が損傷を受ける可能性も考えられ、これも難しい比較である。さらに、KCl 収縮を検定刺激として選択する¹⁸⁾場合は、内皮細胞膜の脱分極は内皮機能を全般的に抑制するので、麻酔薬の内皮依存性を引き出すことが難しくなる可能性がある。このように、張力測定実験のみで薬物の内皮依存性を検討することは時に難しさを伴い、その結果の解釈には十分慎重である必要がある。

3. 内臓抵抗血管に対する揮発性吸入麻酔薬の直接作用

血圧や臓器血流の調節に重要な役割を演ずる抵抗血管の生理的あるいは薬理的性質は、大動脈に代表される導管血管とは異なる。例えば、神経支配様式¹⁹⁾、アドレナリン受容体の性質²⁰⁾、 Ca^{2+} 動

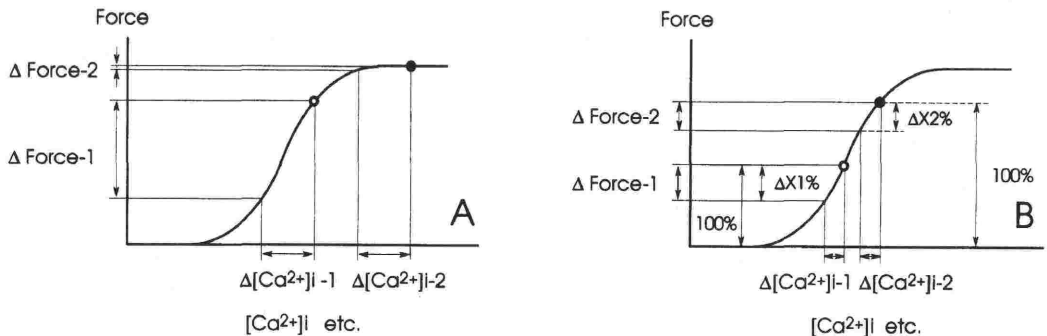


図4 張力測定実験において麻酔薬の血管作用に関する内皮依存性を検討することの難しさ

A: 白丸と黒丸は、各々、内皮正常標本と内皮除去標本において、麻酔薬投与前に或る濃度の或る受容体アゴニスト(例: $10\mu\text{M}$ NE)によって引き起こされるコントロールの細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 上昇を示す。麻酔薬によって内皮非依存性に同等の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 減少 ($\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i-1 = \Delta[\text{Ca}^{2+}]_i-2$) が惹起されても、受容体理論により $[\text{Ca}^{2+}]_i$ -張力関係は飽和している為に、内皮除去標本においては張力変化が殆ど観察されない状況もあり得る ($\Delta\text{Force}-1 \gg \Delta\text{Force}-2 \approx 0$)。単純に評価すると、この麻酔薬は内皮依存性の血管拡張作用を有するという結論に到達しかねない。

B: 両点がたとえ同じスロープの上にあり麻酔薬によって内皮非依存性に同等の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 減少 ($\Delta[\text{Ca}^{2+}]_i-1 = \Delta[\text{Ca}^{2+}]_i-2$) と張力減少 ($\Delta\text{Force}-1 = \Delta\text{Force}-2$) が惹起されても、コントロールの張力上昇を100%として、内皮正常標本で観察された張力変化(%)を内皮除去標本のそれと比較すると、やはりこの麻酔薬は内皮依存性の血管拡張作用 ($\Delta X 1\% \gg \Delta X 2\%$) を有するという結論に到達しかねない。

員機構²¹⁾、内皮依存性弛緩反応^{22,23)}、そして薬物に対する反応性^{8,24~27)}などに違いが存在する。揮発性麻酔薬に関しては、心外膜冠動脈と心筋内冠抵抗血管の間に麻酔薬に対する反応性に違いが存在することが知られる^{8,24,26,27)}。このような性質の違いを考慮すると、低血圧作用を有する揮発性麻酔薬の全身抵抗血管に対する作用を検討することの意義は明らかである。揮発性麻酔薬の血管平滑筋に対する作用に関する研究は以前は大血管を中心に行われていたが、近年、全身抵抗血管に対する作用が検討され、臨床関連濃度の揮発性麻酔薬が抵抗血管平滑筋トーンに直接的に影響を及ぼす可能性が報告されてきている^{28~30)}のでここで概説する。

全身抵抗血管の一つである腸間膜小動脈^{1,31)}において、各種揮発性麻酔薬が、末梢血管抵抗の維持に中心的な役割を果たす交感神経系¹⁾の神経伝達物質であるノルエピネフリン (NE) に対する収縮反応、あるいはやはり血管トーン調節に重要な役割を演ずる電位依存性 Ca²⁺チャネル³²⁾の活性化によって惹起される KCl 収縮反応に及ぼす効果が検討されてきた。ラット腸間膜小動脈において、ハロタンは内皮存在下に NE 収縮反応や KCl 収縮反応を抑制した³⁰⁾が、セボフルランやイソフルランは、内皮存在下に、逆に NE 収縮反応を増強し (図 5)、KCl 収縮反応にはほとんど影響を及ぼさなかった¹¹⁾。しかし、ウサギ腸間膜小動脈より作成した内皮正常標本においては、イソフルランやセボフルランは NE 収縮反応を抑制、エンフルランも NE 収縮反応を一過性に増強したものの最終的には抑制している^{28,29)}。このように内皮正常腸間膜抵抗血管に対する揮発性麻酔薬の直接作用には種差が存在し、必ずしもその低血圧作用⁶⁾の一端を担うとは限らないようである。しかし、これらの麻酔薬は全て、何れの種の腸間膜小動脈においても、内皮非存在下では、NE 収縮反応や KCl 収縮反応を抑制し (図 5)^{11,28~30,33)}、内皮機能が低下した病態においては、腸間膜抵抗血管に対する揮発性麻酔薬の直接作用がその低血圧作用に関与する可能性が推察された。

興味深いことに、ラット腸間膜小動脈より作成した内皮正常標本において、セボフルランやイソフルラン投与中には増強していた NE 収縮反応が

各麻酔薬洗浄後には逆に抑制され、15分以上にわたって遷延することが観察された¹¹⁾が、そのような遷延する抑制成分が近年同ラットで観察されたセボフルランを含む各種揮発性麻酔薬による麻酔終了後の遷延する全身性低血圧 (≒70~80%)⁶⁾ (図 6) に関与する可能性が示唆された¹¹⁾。また、正常内皮を有するラット腸間膜血管床においては、セボフルランやイソフルランが血管抵抗を増大し腸管血流減少を惹起する可能性が示唆されるが、セボフルランやイソフルラン麻酔下のラットにおいて、腸管血流や腸管領域血管抵抗に有意な上昇は観察されていない^{3,4)}。従って、セボフルランやイソフルランは、腸間膜動脈床に対して、何らかの間接的血管拡張作用を有し、今回観察された直接的な血管収縮作用を打ち消していると考えられる。そのような血管拡張作用は交感神経系に対する中枢性あるいは末梢性の抑制により生じている可能性がある。近年の同ラットにおける *in situ* の研究は、セボフルランやイソフルランが交感神経終末からの NE 放出を抑制することで腸間膜動脈平滑筋細胞膜の過分極を惹起し血管拡張作用を発揮する可能性を示している⁶⁾。

摘出ラット腸間膜小動脈において観察されたセボフルランの内皮依存性の NE 収縮反応増強作用の機序に関して、種々の内皮依存性血管弛緩機構の阻害薬 (NO 合成阻害薬、インドメサシンなど) あるいは内皮依存性血管収縮機構に関与する受容体 (エンドセリン受容体、アンジオテンシン II 受容体等) の遮断薬を用いて検討が行われたが、現段階では明らかではない¹¹⁾。セボフルランが NE 収

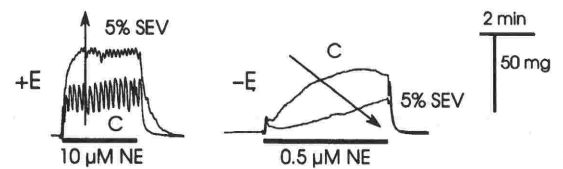


図 5 ラット腸間膜小動脈におけるセボフルランの内皮依存性 NE 収縮反応増強作用。

セボフルランは、NE 収縮反応を、内皮正常標本 (左) では増強、一方、内皮除去標本 (右) では抑制した。振動性収縮応答の減弱に注目。矢印は作用の方向を示す。イソフルランについても同様の作用が観察された。+E=endothelium-intact; -E=endothelium-denuded; SEV=sevoflurane; NE=Norepinephrine.

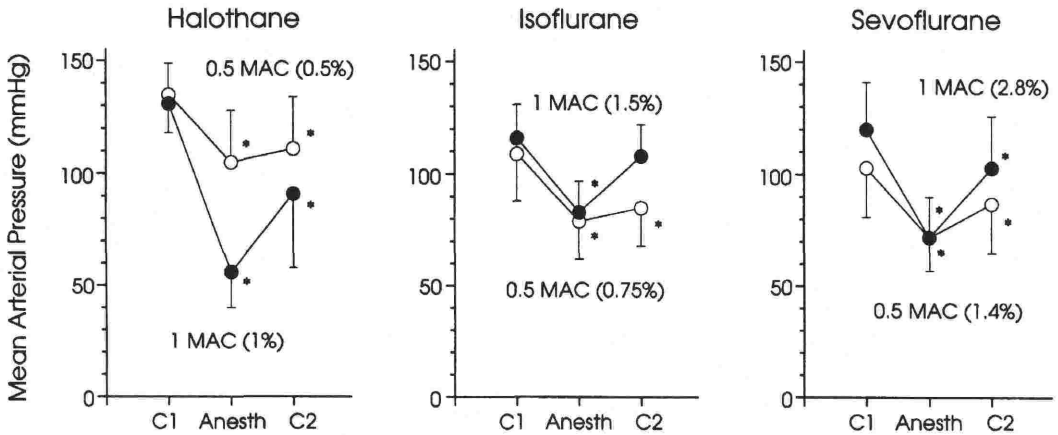


図6 揮発性麻酔薬による全身麻酔後の遷延性低血圧

ラットにおいて、ハロタン、イソフルラン、セボフルラン麻酔中に観察された低血圧と麻酔終了後15～30分後に観察された遷延する低血圧。C1=麻酔前；Anesth=麻酔中；C2=麻酔後（この時点で麻酔薬の血中濃度はほぼ0）平均値±標準誤差。* $p < 0.05$ vs. 各群内のコントロール値（C1）

(Yamazaki, et al: Effects of volatile anesthetic agents on in situ vascular smooth muscle transmembrane potential in resistance- and capacitance-regulating blood vessels. *Anesthesiology* 88: 1085-1095, 1998 文献⁶よりグラフ化して引用)

縮反応において活性化される何らかの内皮依存性の血管弛緩機構を抑制する可能性或いは何らかの未知の内皮由来血管収縮物質（EDCF）の放出を刺激する可能性が考えられる¹¹。

残念ながら、揮発性麻酔薬の血管に対する作用には種差や部位差が存在するようである。例えばセボフルランのNE収縮反応に対する作用に関しては、上述のごとく、摘出ラット腸間膜動脈ではセボフルランはNE収縮反応を内皮依存性に増強¹¹しているが、摘出ウサギ腸間膜動脈や摘出ラット大動脈においては、内皮の有無に関わらず、セボフルランはNEやフェニレフリンに対する収縮反応を抑制している^{9,29,34}。また、摘出イヌ腸間膜動脈においては、内皮存在下において、セボフルランは、その投与時期により、NE収縮反応に影響を及ぼさなかったり、或いはNE収縮反応を増強している^{10,35}。このような相違は種差、部位差或いは実験条件の差を反映すると思われるが、そのような差は内皮依存性NE収縮反応増強作用と内皮非依存性NE収縮反応抑制作用のバランスにより生み出されている可能性も考えられる。すなわち、内皮の機能が強く前者が後者を凌駕している場合は血管収縮作用として、逆の場合

は血管拡張作用として揮発性麻酔薬の作用が表現される可能性がある。人間の抵抗血管を用いた更なる検討が必要であることは言うまでもない。

4. 律動的振動性収縮反応に対する揮発性麻酔薬の効果

数多くの血管床において、NEをはじめとする種々の受容体活性化に伴い振動性の血管収縮応答が惹起されることが、*in vivo* 或いは *in vitro* の研究において報告されてきた^{16,36-41}。著者らも、摘出腸間膜小動脈におけるNE収縮反応においても律動的な振動 (*rhythmic oscillations*) が内皮依存性に惹起されることを報告してきた^{11,16} (図5)。そのような振動性血管収縮応答の生理的意義に関しては十分解明されていないが、振動性に収縮することにより末梢組織への血流を犠牲にすることなく血管抵抗が維持される可能性、静水圧を振動性に变化させることにより血管透過性を抑制している可能性、或いは血管周囲のリンパ管流を促進し浮腫形成を予防している可能性などが考えられている⁴²⁻⁴⁴。また、その発生機序に関しても議論が多いが、細胞内 Ca^{2+} ストアからの振動性の Ca^{2+} 放出、 Ca^{2+} 依存性 K^+ チャネル活性化に

伴う振動性の膜電位変化あるいは cGMP 濃度上昇などが関与するモデルが提唱されてきている^{16,39,41,45,46}。代表的な揮発性麻酔薬がそのような振動性の血管収縮応答を強く抑制することが腸間膜動静脈で報告されており、そのような作用を介して揮発性麻酔薬が臓器血流や血管透過性の微細な調節に影響を及ぼす可能性が示唆される^{11,29,40,47}。その作用点に関しては明らかにされておらず、今後の検討課題の一つである。

内皮依存性血管弛緩反応に対する揮発性吸入麻酔薬の抑制作用とその機序

血管内皮細胞は NO や EDHF などの種々の血管作動性物質を放出することで生体内における血管トーンスの調節に重要な役割を演じている^{1,13,48~50}(図7)。そのような血管内皮機能の一部を反映する内皮依存性弛緩反応が麻酔関連濃度の揮発性麻酔薬により抑制されることが報告されており、揮発性麻酔薬による全身麻酔中に血管内皮機能の機能的統合性が脅かされる可能性も

示唆される。

1. 大血管における過去の報告

1988年、Maldoon らが、ハロタンの内皮依存性弛緩反応に対する抑制作用を報告して以来、種々の揮発性麻酔薬が内皮依存性 NO 媒介血管弛緩反応を抑制することが様々な血管で示されてきた(表2)。しかし、そのような抑制作用の機序に関しては議論がある。NO 或いは NO 放出薬物による内皮非依存性血管弛緩反応や cGMP 産生反応に対するハロタンの効果に関しては相反する報告がなされてきており^{34,51~58}、ハロタンが血管平滑筋細胞のグアニレートサイクレース(guanylyl cyclase=GC) 活性を抑制するか否かについては議論がある。イソフルラン、エンフルラン、セボフルランに関しては、NO や NO 放出薬物による内皮非依存性の弛緩反応や cGMP 産生反応を抑制しないことから、その抑制は GC 活性化の前段階の抑制によると考えられている^{34,35,52,53,56,59}。また、上記4つの麻酔薬は受容体活性化を伴わな

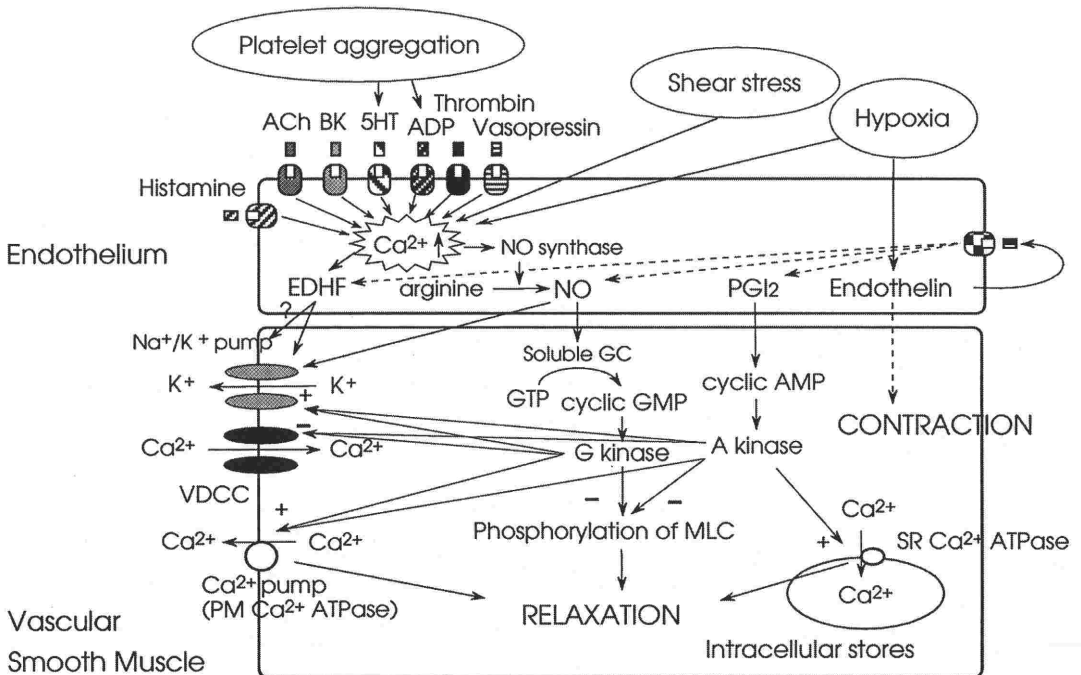


図7 血管内皮細胞による血管平滑筋トーンス調節機構と血管平滑筋細胞内 cGMP 濃度上昇あるいは cAMP 濃度上昇による血管平滑筋弛緩のメカニズム (本文参照)

ACh=acetylcholine; BK=bradykinin; 5-HT=serotonin; GC=guanylyl cyclase; NO=nitric oxide; EDHF=endothelium-derived hyperpolarizing factor; PG12=prostacyclin; PM=plasma membrane; SR=sarcoplasmic reticulum; MLC=myosin light chain.

表2 内皮依存性 NO 媒介血管弛緩反応に対する揮発性吸入麻酔薬の抑制作用を検討した過去の論文

麻酔薬	血管	内皮依存性血管弛緩反応					内皮非依存性血管反応		発表年	文献	
		受容体アゴニスト					NG/NP/NO	cGMP			
		ACh/MCh	BK	HIS	ISOP	A23187	Flow	血管弛緩反応			産生反応
H	Ao/FA/CA	↓	↓					—		1988	51
H/E/I	Ao	↓				↓		—		1992	52
H/I	Ao	↓				—		—		1992	53
S	MA	↓	↓			↓		—		1992	35
H	Ao	↓						↓	↓	1993	54
H	Ao	↓						↓	↓	1994	34
I	Ao	↓						—	—	1994	34
S	Ao	↓						—	↓(NO) - (NP)	1994	34
H	Ao-cEC		↓					—		1994	55
E/I/S	sMA	↓						—		1995	28
H/I	cEC/cVSM								—(NO/NP/NG)	1995	56
H/I	Ao	↓							—(LPS)	1995	57
S	MA	↓						—		1995	9
H	Ao	↓			—					1996	60
H	Ao-MA	↓								1997	66
H	human-PA	↓		—				—		1997	58
I	PA	↓						—		1997	59
I	PA	—	(↓)			(↓)				1997	166
H	CoA									1998	70
I	CoA									1998	70
S	sMA	↓		↓						—	11

↑=増強, ↓=抑制, —=影響なし, (↓) = NO 系とプロスタサイクリン系の相互作用による相乗的弛緩反応増強機構 (ATP 感受性 K⁺ チャネル媒介) を抑制することによる弛緩反応の抑制 (文献⁶⁶⁾参照)

H=Halothane, E=Enflurane, I=Isoflurane, S=Sevoflurane, Ao=Aorta, FA=Femoral artery, CA=Carotid artery, cVSM=cultured vascular smooth muscle cells, CoA=coronary artery, ACh=acetylcholine, MCh=metacholine, BK=Bradykinin, HIS=Histamine, ISOP=isoproterenol, NG=nitroglycerin, NP=nitroprusside, NO=nitric oxide, cGMP=cyclic GMP, LPS=lipopolysaccharide

い A23187 による内皮依存性弛緩反応を抑制することから、その抑制が受容体活性化以降のレベルで生じるとも提唱されている^{35,52}。さらに、NO 合成酵素活性化に内皮細胞内 Ca²⁺ ストアーからの Ca²⁺ 放出が関与する場合にのみハロタンが NO 媒介血管弛緩反応を抑制することが示され、ハロタンが NO 合成酵素活性化の前段階で内皮細胞レベルでその抑制作用を発揮する可能性も示されている⁶⁰。セボフルランに関しては、スーパーオキシドを産生し NO を不活化することで内皮依存性弛緩反応を抑制する可能性が提唱されてきた^{9,34,35}が、それに対して否定的な報告もなされている^{11,61}。近年、培養大動脈内皮細胞や肺動脈弁内皮細胞組織において、上記 4 つの麻酔薬は全て、種々の受容体刺激に伴う細胞内 Ca²⁺ 濃度上昇を抑制することが示され、揮発性麻酔薬が内皮

細胞レベルで NO-cGMP 経路を抑制する可能性が提唱された⁶¹⁻⁶⁴。また、ハロタンはブラジキニン刺激に伴う内皮細胞におけるプロスタサイクリンの産生を抑制する可能性なども報告されており⁶⁵、血管内皮細胞が揮発性麻酔薬の一つのターゲットであることは間違いのないようである。

2. 内臓抵抗血管における揮発性吸入麻酔薬の内皮依存性弛緩反応に対する作用

腸間膜動脈血管床においても血管内皮より放出される NO が血管トーンスの調節に重要な役割を演ずる⁴⁸が、摘出腸間膜小動脈においても、上記 4 つの代表的揮発性麻酔薬が、大血管におけると同様、内皮依存性 NO 媒介弛緩反応を抑制することが報告されている^{28,66}。その作用機序は、我々の研究では、ハロタン、イソフルラン、エンフル

ラン, セボフルランがいずれも SNP による内皮非依存性 NO 媒介血管弛緩反応に影響しないことより血管平滑筋細胞における GC 活性化の前段階での抑制と考えられた²⁸⁾(ハロタンに関するデータは未発表). また, 摘出ラット腸間膜小動脈においては, SOD (100–300 U/ml) はセボフルランの内皮依存性 NO 媒介弛緩反応に影響を及ぼさなかったのでスーパーオキシドの関与は否定的である¹¹⁾. このことは, セボフルランが NO と化学的に反応しないことを示した Az-ma らの報告と一致する⁶¹⁾.

摘出腸間膜動脈における内皮依存性弛緩反応は, その大部分が NO によって媒介される大動脈におけるそれとは異なり, NO のみならず内皮由来過極因子 (EDHF) によっても媒介されることが知られている^{22, 23)}. 摘出腸間膜動脈において, 各種揮発性麻酔薬, ハロタン, エンフルラン, イソフルラン, セボフルランは, いずれも臨床関連濃度で, NO 媒介弛緩反応のみならずそのような EDHF 媒介弛緩反応も抑制する可能性が報告されている^{28, 66)}. 因みに, ウサギ頸動脈においても, ハロタン, エンフルラン, イソフルラン, セボフルラン, デスフルランが EDHF 媒介内皮依存性弛緩反応を抑制する可能性が示唆されている⁶⁷⁾. しかし, 現在まで, 揮発性麻酔薬が内皮依存性過分極反応を抑制することを電気生理学実験において示した報告はない. また, 過去の報告^{28, 66, 67)}はすべて ACh 弛緩反応に関するものであるが, ACh ムスカリニックレセプターは揮発性麻酔薬の作用点の一つとして知られており^{68, 69)}, 過去の研究において麻酔薬が ACh 受容体レベルで ACh 弛緩反応を抑制した可能性は否定できない. 著者らは, 最近, ラット腸間膜小動脈においてセボフルランが ACh による EDHF 媒介弛緩反応のみならずヒスタミンによる内皮依存性 EDHF 媒介弛緩反応を抑制することを確認した¹¹⁾が, セボフルランが, ACh 受容体とヒスタミン受容体の両者を抑制した可能性も否定できない. また, 受容体活性化を介さない A23187 やイオノマイシンによる EDHF 媒介内皮依存性弛緩反応や近年 EDHF と提唱された K⁺イオンによる内皮非依存性血管弛緩反応は, 少なくとも摘出ラット腸間膜小動脈において著者らが検討する限りにおいては再現性に乏しく, 揮発性麻酔薬のそのような血管弛緩反応に対

する効果を検討できなかった¹¹⁾. 従って, 揮発性麻酔薬が果たして EDHF 媒介弛緩反応に特異的に関与する何らかの細胞内情報伝達機構を抑制するか否かについては現段階では明らかではない. EDHF 媒介血管弛緩反応に対する揮発性麻酔薬の作用やその作用点については更なる検討が必要である.

3. 内皮依存性弛緩反応に対する吸入麻酔薬の抑制作用の臨床的意義

揮発性麻酔薬は, 上述のごとく, 種々の受容体刺激に伴う NO 或いは EDHF を介する内皮依存性血管弛緩反応を抑制する^{9, 28, 34, 35, 51–53)}が, そのような受容体刺激に伴う内皮依存性血管弛緩反応の *in vivo* における生理学的意義は十分に解明されておらず¹⁾, 従って, *in vitro* において観察された揮発性麻酔薬の受容体刺激を介する内皮依存性弛緩反応に対する抑制作用の臨床的意義もまた明らかではない. 1998年, Park らは, 摘出冠動脈抵抗血管において, ハロタンやイソフルランが, 臨床関連濃度で, 臓器血流調節に生理的に重要な役割を演ずると考えられる“流れによって惹起される内皮依存性弛緩反応”に有意な影響を及ぼすことを報告⁷⁰⁾, 揮発性麻酔薬が冠微小循環の恒常性に影響を及ぼし得る可能性を示唆している. 興味深い報告である.

種々の揮発性麻酔薬による全身麻酔中のラットを開腹下に腸間膜動静脈の膜電位を測定すると, 驚くことに, 揮発性麻酔薬は, *in situ* の条件下で血管平滑筋細胞膜を過分極することが近年示された^{6, 71)}. その機序は麻酔薬により異なり, 交感神経終末からの NE 放出の抑制や血管平滑筋細胞の K⁺チャネルの活性化が示唆された^{6, 71)}. 揮発性麻酔薬は *in vitro* において EDHF による血管弛緩反応を抑制するが, 生体内においてはその効果はうち消されている可能性もある.

揮発性吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞 Ca²⁺動員機構に及ぼす効果

種々の揮発性麻酔薬が, 臨床関連濃度で, 血管平滑筋細胞 Ca²⁺動員機構に影響を及ぼし, 血管平滑筋細胞の機能的統合性を脅かす可能性が報告されてきている. 細胞内 Ca²⁺貯蔵部位 (以下, Ca²⁺ストア) に対する作用と細胞外よりの Ca²⁺流

入機構に対する作用に分けて概説する。

1. 細胞内 Ca^{2+} ストアに対する作用とその機序

(1) 揮発性麻酔薬の細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出作用とその機序

細胞内 Ca^{2+} ストア (筋小胞体, SR) はカフェイン/リアノジン感受性 Ca^{2+} ストアと受容体アゴニスト/イノシトール 3 燐酸 (IP_3) 感受性 Ca^{2+} ストアの二つに大別できるが, 収縮実験や細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験において, 揮発性麻酔薬は両タイプの Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} を放出させる可能性が示されている。摘出大動脈, 腸間膜動脈或いは肺動脈などの大血管において, ハロタン^{15, 72-76}, エンフルラン^{15, 77}, イソフルラン⁷⁸) がリアノジン感受性 Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} を放出させる可能性が報告されている。ところが, ラット摘出大動脈においては, ハロタンがリアノジン感受性 Ca^{2+} ストアのみならず IP_3 感受性 Ca^{2+} ストアから Ca^{2+} を放出させる可能性が報告されている^{73, 79}。また, ハロタンは培養 GH3 下垂体細胞において IP_3 感受性 Ca^{2+} ストアよりの Ca^{2+} 漏出を惹起すること^{80, 81} が知られるが, A7r5 培養ラット大動脈平滑筋細胞においても IP_3 感受性 Ca^{2+} ストアの Ca^{2+} 量を減少させることが報告されている⁸²。

内臓領域の抵抗血管においても, 揮発性麻酔薬の Ca^{2+} 放出作用が報告されている^{30, 33, 83}。摘出腸間膜小動脈において, ハロタン, エンフルラン, イソフルランは, いずれもリアノジン感受性 Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} を放出させ, 一過性の血管収縮を惹起することが示された^{28-30, 33}。そのような Ca^{2+} 放出能力はハロタン > エンフルラン > イソフルランの順で高かった^{28, 84}。しかし, 同じ腸間膜小動脈において, セボフルランにはそのような Ca^{2+} 放出作用は認められなかった^{84, 85}。

以上のように, 揮発性麻酔薬は血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} を放出させることが種々の血管で明らかにされてきたが, その Ca^{2+} 放出作用の機序は十分には明らかではない。大血管においては, 下述のごとく, ハロタン, エンフルラン, イソフルランが血管平滑筋細胞 SR のリアノジン感受性 Ca^{2+} 放出チャネルの活性を高めて Ca^{2+} 放出を惹起する可能性が間接的に示されている⁷²。また, 内臓抵抗血管において観察された

これら 3 つの麻酔薬の Ca^{2+} 放出能力に関する順位付け (ハロタン > エンフルラン > イソフルラン)^{28, 84}) は, 心筋細胞 SR のリアノジン感受性 Ca^{2+} 放出チャネル活性増強作用に関するこれら麻酔薬の順位付け⁸⁶⁻⁸⁸) と一致しており, やはり, 同様の作用機序が疑われる。また, 内臓抵抗血管において, ハロタンやエンフルランの Ca^{2+} 放出作用が, かつて Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出機構を選択的に抑制すると報告^{89, 90}) されたプロカインに対して感受性であることが示された^{83, 84}) が, プロカインの Ca^{2+} 放出機構に対する作用は非特異的である可能性もあり^{83, 91}), 揮発性麻酔薬が Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出機構を促進して Ca^{2+} 放出を惹起することを示した決定的な証拠は現在のところない。しかし, 内臓抵抗血管より作成した膜透過標本において, ハロタンの Ca^{2+} 放出作用は, 血管平滑筋細胞においても IP_3 惹起 Ca^{2+} 放出機構の選択的阻害薬 (IP_3 受容体拮抗薬⁹²) であることが確認⁹³) されているヘパリンに対しては抵抗性であることを示されている⁸³。従って, 内臓抵抗血管においては, ハロタンは, IP_3 産生を伴わずに或いは IP_3 受容体を活性化することなしに細胞内 Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} を放出させる能力を有すると思われる⁸³。しかし, ハロタンが, かつて赤血球や血管平滑筋細胞で報告された^{94, 95}) ように, IP_3 産生を惹起して Ca^{2+} 放出を引き起こす可能性は残されている⁸³。揮発性麻酔薬の Ca^{2+} 放出作用の機序についても更なる検討が必要である。

(2) 細胞内 Ca^{2+} ストアの Ca^{2+} 放出機構に及ぼす作用

血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} ストアからの Ca^{2+} 放出機構は, Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出機構 (リアノジン感受性 Ca^{2+} 放出チャネルを介する Ca^{2+} 放出機構で, カフェインによって促進される) と IP_3 受容体活性化に伴う Ca^{2+} 放出機構の二つに大別できるが (図 3), 揮発性麻酔薬は両タイプの Ca^{2+} 放出機構に影響を及ぼす可能性が報告されている。

摘出大動脈や大腿動脈において, ハロタン, エンフルラン, イソフルランが, カフェインによる Ca^{2+} 放出反応を増強すると共にリアノジンの SR 貯蔵 Ca^{2+} 量減少作用を増強したことから, 心筋や骨格筋において報告されてきたように^{86, 96}), これら麻酔薬が血管平滑筋細胞 SR のリアノジン感

受性 Ca^{2+} 放出チャネルの活性を高め Ca^{2+} 放出反応を増強する可能性が報告された^{72,77,78}。また、摘出腸間膜動脈においても、ハロタン、イソフルラン、セボフルランがカフェインによる Ca^{2+} 放出反応を促進する可能性が示唆されている⁷⁵。以上は収縮実験に基づく提唱であるが、下述のごとく、揮発性麻酔薬は収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性に有意な作用を持つことが報告されており^{15,33,79,85,97,98}、収縮実験において、特に揮発性麻酔薬存在下にカフェインが投与された場合には、麻酔薬が収縮蛋白系に対する作用を介してカフェイン収縮反応に影響を及ぼす可能性があり、その解釈は必ずしも容易ではない。細胞内 Ca^{2+} 濃度測定法を用いた検討が不可欠である。

そのような細胞内 Ca^{2+} 濃度測定法を用いてハロタンとイソフルランの作用を摘出大動脈において検討した研究では、ハロタンのみがカフェインによる Ca^{2+} 放出反応を増強する可能性が報告されている⁷³。しかし、その研究では⁷³、 Ca^{2+} 放出相でハロタンとカフェインは同時投与されており、ハロタンがカフェインによる Ca^{2+} 放出機構を特異的に増強することでカフェイン Ca^{2+} 放出反応を増強したのか、或いは同血管で観察されているハロタンそのものの Ca^{2+} 放出作用^{79,97} がカフェインの Ca^{2+} 放出作用に重畳された為にかフェイン Ca^{2+} 放出反応が増強して観察されたのかは明らかではないように思われた。そこで、我々は、摘出腸間膜抵抗血管における細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験において、 Ca^{2+} 放出相においてまず揮発性麻酔薬を投与した後にカフェインを投与することでカフェイン Ca^{2+} 放出反応に対する麻酔薬の効果を検討したところ、ハロタン、エンフルラン、イソフルランはそれ自身で Ca^{2+} 放出を惹起し、しかもカフェインによる非最大 Ca^{2+} 放出反応を増強した⁹⁹。しかし、セボフルランにはそのような Ca^{2+} 放出作用はなく、また、非最大 Ca^{2+} 放出反応を逆に抑制することが明らかとなった⁹⁹。従って、一部の揮発性麻酔薬には血管平滑筋細胞におけるカフェインによる Ca^{2+} 放出機構、或いは Ca^{2+} による Ca^{2+} 放出機構を促進する作用があるようである。

A7r5 培養ラット大動脈平滑筋細胞において、ハロタンやイソフルランが受容体アゴニスト（アルギニンバソプレッシン）刺激に伴う Ca^{2+} スト

アからの Ca^{2+} 放出反応、すなわち IP_3 による Ca^{2+} 放出反応を抑制することが細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験において示され^{82,100}、その機序として、上述の IP_3 感受性 Ca^{2+} ストアの Ca^{2+} 量減少に加えてイノシトール燐酸産生抑制の関与が示唆された^{82,100}。しかし、摘出ラット大動脈組織標本における細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験においては、ハロタンが NE (IP_3) による最大 Ca^{2+} 放出反応に有意な影響を及ぼさないことが示されている⁷³。また、摘出腸間膜小動脈における細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験においても、セボフルランは NE (おそらく IP_3) による Ca^{2+} 放出反応に影響していない⁸⁵。 IP_3 による Ca^{2+} 放出機構に対する揮発性麻酔薬の作用に関しても検討する余地はまだ残されている。

(3) 細胞内 Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込みや Ca^{2+} ストアの貯蔵 Ca^{2+} 量に及ぼす作用

上述の Ca^{2+} 放出作用や Ca^{2+} 放出機構への作用に加え、揮発性吸入麻酔薬は Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込みや Ca^{2+} ストア内の貯蔵 Ca^{2+} 量にも影響することが、心筋、骨格筋のみならず血管平滑筋においても報告されてきている^{72,75,76,83,84,87,101-103}。摘出大動脈をはじめとする大血管において、ハロタン、エンフルラン或いはイソフルランがリアノジン感受性 Ca^{2+} ストアの貯蔵 Ca^{2+} 量減少を引き起こす可能性が報告されている^{72,75-78}。しかし、貯蔵 Ca^{2+} 量の減少が、上述のこれら麻酔薬の Ca^{2+} 放出作用に起因するのか、或いは心筋細胞で報告¹⁰⁴ されているように SR Ca^{2+} -AT-Pase (SR Ca^{2+} ポンプ) に対する抑制作用に起因するのかはそれらの研究では明らかでなかった^{72,75-78}。しかし、近年、ラット摘出腸間膜小動脈において、 Ca^{2+} 取り込み相にハロタンやエンフルランとその Ca^{2+} 放出作用を遮断するプロカインを同時投与すると、両麻酔薬のリアノジン感受性 Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込み抑制作用が消失することを示され、これら麻酔薬の貯蔵 Ca^{2+} 量減少作用が SR Ca^{2+} -ATPase の抑制ではなくその Ca^{2+} 放出作用に起因することが明らかになった^{83,84}。また、興味深いことに、ハロタンは、 Ca^{2+} 取り込み相にその Ca^{2+} 放出作用を遮断するプロカインと同時に投与されると、逆に Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込みを促進し、貯蔵 Ca^{2+} 量を増加

させることも明らかとなった⁸³⁾。そのような Ca^{2+} 取り込み促進作用がスキンド標本では観察されなかったことより、 Ca^{2+} 取り込み促進作用が正常細胞膜機能に依存している可能性、例えば、近年、神経細胞や心筋細胞で報告されているように^{105~108)}、形質膜の Ca^{2+} -ATPase や Na^+ - Ca^{2+} 交換機構の抑制による細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇による Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込み促進の可能性が考えられた⁸³⁾。結局、ハロタンは、内臓抵抗血管においては、 Ca^{2+} 放出作用に加え、 Ca^{2+} 取り込み促進作用を有することが明らかとなった⁸³⁾。また、摘出腸間膜動脈においては、イソフルランやセボフルランは、臨床関連濃度で、 Ca^{2+} ストアへの Ca^{2+} 取り込み機構や貯蔵 Ca^{2+} 量には有意な影響を及ぼさないようである^{75,84)}。

以上、血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} ストアに対する揮発性麻酔薬の作用を要約すると、揮発性麻酔薬は、臨床関連濃度で、細胞内 Ca^{2+} ストアの Ca^{2+} 放出機構や Ca^{2+} 取り込み機構に変化を与え、細胞内 Ca^{2+} ストアの機能的統合性を脅かし、血管応答に有意な影響を及ぼす可能性が示唆された。また、そのような細胞内 Ca^{2+} ストアに対する種々の作用には、揮発性麻酔薬間で明らかな違いが認められた。しかし、血管応答における細胞内 Ca^{2+} ストアの生理的役割に関してはまだ十分には解明されておらず、例えば細胞内 Ca^{2+} ストアより放出される Ca^{2+} が単に細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させ収縮蛋白系を活性化するのみならず Ca^{2+} 依存性のイオンチャンネルを活性化し膜電位を変化させることで血管収縮応答を調節する可能性 (図3) あるいは周期的な Ca^{2+} 放出によりその重要な生理的意義が提唱されている振動性血管収縮応答を惹起する可能性など、多くの議論がある^{109,110)}。従って、観察された細胞内 Ca^{2+} ストアに対する揮発性麻酔薬の種々の作用の薬理学的意義も現段階では十分には明らかではないが、幾つかの知見も報告されてきている。大動脈や大腿動脈より作成したベラパミル処理標本を用いた実験において、ハロタン、エンフルラン、イソフルランが NE 収縮反応において Ca^{2+} ストアより Ca^{2+} 放出を惹起していることが巧妙に示され、これら麻酔薬がその Ca^{2+} 放出作用を介して NE 収縮反応を修飾することが示されている^{77,97)}。また、腸間膜

抵抗血管では、上述のように、ハロタンには、 Ca^{2+} ストアの貯蔵 Ca^{2+} 量に対して相反する二つの作用、すなわち Ca^{2+} 放出作用と Ca^{2+} 取り込み促進作用を持つが、臨床関連濃度のハロタンの前者の作用は後者を凌駕するため、定常状態では貯蔵 Ca^{2+} 量は減少させることで血管収縮あるいは血管弛緩反応を修飾する可能性が指摘されている^{83,84)}。

2. 細胞外よりの Ca^{2+} 流入機構に対する作用とその機序

(1) 膜電位依存性 Ca^{2+} 流入機構に対する作用

1980年代後半から1990年代初頭の摘出大動脈や冠動脈における張力測定実験において、ハロタン、イソフルラン、エンフルラン、セボフルランがいずれも膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (Voltage-dependent Ca^{2+} channels, VDCC) の活性化を伴う KCl 収縮反応を抑制することが示され^{26,27,72,111~113)}、その機序の一つとして VDCC を介する Ca^{2+} 流入の抑制が疑われていた。1992~1994年、冠動脈、脳動脈あるいは門脈より単離した血管平滑筋細胞におけるパッチクランプ実験 (whole-cell) において、ハロタンやイソフルランが L 型 VDCC を介する Ca^{2+} 電流を抑制することが直接的に示された^{114~116)}。さらに、1993~1996年、摘出大動脈における Fura-2 蛍光法を用いた細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験において、ハロタンやイソフルランがリアノジン処理により Ca^{2+} ストアを枯渇させた条件下でも KCl による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制すること、また逆にベラパミル処理により VDCC を抑制しておくとも NE による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対する両麻酔薬の抑制作用が消失することが示され^{73,79,97)}、これら麻酔薬が VDCC を介する Ca^{2+} 流入を抑制することがやはり強く示唆された。1995年、摘出腸間膜抵抗血管における張力測定実験において、膜透過標本において Ca^{2+} 収縮を抑制しない濃度のハロタン、エンフルラン、イソフルランがリアノジン処理後の膜正常標本において KCl 収縮反応を内皮非依存性に抑制し、これら麻酔薬が膜電位依存性 Ca^{2+} 流入を抑制する可能性がやはり示された³³⁾。さらに、摘出腸間膜抵抗血管における細胞内 Ca^{2+} 濃度測定実験においても、セボフルランは KCl による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を内皮非依存性に抑制し、またベ

ラパミル処理により NE による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇に対するセボフルランの抑制作用が消失することが観察され、セボフルランも主として膜電位依存性 Ca^{2+} 流入を抑制することで血管平滑筋細胞 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制することが示された⁸⁵⁾。

以上より、血管平滑筋細胞 VDCC が揮発性麻酔薬の共通の作用点であり、種々の揮発性麻酔薬が血管平滑筋細胞への膜電位依存性 Ca^{2+} 流入を抑制することはほぼ間違いのないようである。しかしその機序は現段階では不明である。すなわち、VDCC を直接的に抑制するのか、或いは何らかのセカンドメッセンジャーを介して間接的に抑制するのかは明らかではない。ハロタンやイソフルランはラット大動脈平滑筋細胞内のサイクリック AMP (3', 5'-cyclic adenosine monophosphate ; cAMP) 基礎レベル或いは cGMP 基礎レベルを上昇させることがかつて報告されている^{117, 118)} が、血管平滑筋細胞内 cAMP レベル或いは cGMP レベルの上昇は L 型 VDCC を抑制することが知られている^{119, 120)} (図 7)。従って、これらの揮発性麻酔薬が cAMP レベル或いは cGMP レベルの上昇を惹起することで VDCC を抑制する可能性もある。しかし、セボフルランに関しては、ラット大動脈において、血管平滑筋細胞内の cGMP 基礎レベルには影響しないようである³⁴⁾。

(2) 受容体作働性 Ca^{2+} 流入機構に対する作用

T リンパ球活性化においてはその生理的重要性が確立している受容体作働性 Ca^{2+} チャネル (Receptor-operated Ca^{2+} channels, ROCC) が血管平滑筋細胞にも存在することが提唱されてきた^{119, 121, 122)} が、その存在や興奮収縮連関への関与に関しては確立していない^{120, 123, 124)}。ROCC は、その膜電位依存性に関しては議論もあるが、受容体刺激に伴って活性化される VDCC ブロッカー非感受性の Ca^{2+} チャネルと捉えられているようである^{119, 120)}。非選択的陽イオンチャネル (nonselective cation channel = NSCC) あるいは細胞内 Ca^{2+} ストア枯渇により活性化され容量性 Ca^{2+} 流入を引き起こし高い Ca^{2+} 選択性を示す Ca^{2+} ストア作働性 Ca^{2+} チャネル (Store-operated Ca^{2+} channel = SOCC / Ca^{2+} -release-activated Ca^{2+} channel = CRAC ; NSCC の一型) などが ROCC の候補として考えられているようである^{109, 119, 120, 125, 126)} (図 3)。しかし、

培養血管平滑筋細胞で観察されたニフェジピン (L 型 VDCC ブロッカー) 抵抗性の SOCC は IP_3 感受性 Ca^{2+} ストア枯渇により活性化されるがイノシトール燐酸の産生は伴わないことなども報告されており¹²⁷⁾、SOCC は ROCC と通常区別されるようである^{120, 128)}。いずれにせよ、血管平滑筋細胞における ROCC や SOCC の本態或いはその生理的役割に関しては十分解明されておらず^{109, 120, 123, 124, 128)}、受容体作働性 Ca^{2+} 流入機構に対する揮発性麻酔薬の作用に関しても当然のことながら十分な検討はなされていない。

揮発性麻酔薬が、受容体刺激による血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇或いはそれに伴う血管収縮反応を抑制することは数多く報告されてきているが^{28, 29, 73, 79, 82, 97, 100, 129~132)}、ROCC 活性化の系に及ぼす麻酔薬の作用に言及した報告は少ない。培養血管平滑筋細胞 (A7r5, ラット胸部大動脈) において、ハロタンやイソフルランが受容体アゴニスト (Arginine vasopressin, AVP) 刺激に伴う細胞外よりの Ca^{2+} 流入を軽度抑制することが報告されている^{82, 132)}。A7r5 培養血管平滑筋細胞においては、AVP 刺激により非選択的陽イオンチャネルを介する Ca^{2+} 流入や容量性 Ca^{2+} 流入が惹起される可能性が報告されている^{133, 134)}。また、培養ラット胸部大動脈平滑筋細胞における研究では、AVP によって引き起こされる Ca^{2+} 流入は VDCC ブロッカー (ニカルジピン) に抵抗性であることも示されている¹³²⁾。従って、上記研究^{82, 132)} において、ハロタンやイソフルランが ROCC 活性化に伴う Ca^{2+} 流入を抑制した可能性が示唆される。我々が用いた摘出腸間膜小動脈においては、リアノジン処理にて細胞内 Ca^{2+} ストアを枯渇させた標本に VDCC ブロッカー (ニフェジピン、ベラパミル或いはジルチアゼム) を投与すると、NE による細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇はもはや観察されず、過去に指摘されているように^{109, 124)}、摘出腸間膜小動脈では NE 刺激により活性化される ROCC は存在しないように思われた⁸⁵⁾。また、近年、ラット胸部大動脈において、イソフルランが、その特異性に関しては疑問もある¹²⁸⁾ が ROCC 遮断薬として知られる SKF96365 に感受性の Ca^{2+} 流入を惹起することが示され、イソフルランが ROCC を介する Ca^{2+} 流入を増強する可能性が報告された¹³⁵⁾。しかし、その研究では KCl 存在下の ACh

弛緩反応の有無で内皮の有無が検定されており内皮の存在は完全には否定できない。すなわち、同ラット胸部大動脈において過去に報告されており、SKF96365感受性も否定できないイソフルランの内皮依存性の血管収縮作用¹²⁾が観察されていた可能性もあるように思われた。

揮発性吸入麻酔薬が血管平滑筋細胞収縮蛋白系のCa²⁺感受性に及ぼす効果

種々の揮発性麻酔薬が血管平滑筋細胞収縮蛋白系のCa²⁺感受性に及ぼす作用に関する記述的な記載は散見されるが、その機序に関してはまだ十分検討されているとはいえない。サポニンやその類似化合物であるβ-escin 或いは Triton-X などの界面活性剤を用いて細胞膜に小孔を多数開けた膜透過 (スキンド) 標本では、細胞内Ca²⁺イオン濃度 ([Ca²⁺]_i) を或る一定濃度に固定することが可能である。そのような実験条件下で惹起されたCa²⁺収縮に対する麻酔薬の効果を検討することで麻酔薬の収縮蛋白系への作用を検討することが可能である。また、Ca²⁺蛍光色素負荷標本において [Ca²⁺]_i と収縮の同時測定を行い、麻酔薬の [Ca²⁺]_i—収縮関係に対する麻酔薬の効果を検討することで、麻酔薬の収縮蛋白系への作用を検討することも可能である。膜透過標本においては、本来細胞膜を通過しない薬理学的阻害薬 (PKC pseudosubstrate, heparin など) を利用して麻酔薬の作用機序を探ることが可能であるが、膜透過標本作成過程において細胞膜或いは細胞内膜構造物に少なからず損傷が加わる可能性、また細胞内より血管収縮機構に関与する重要な細胞質因子が濾出する可能性がその欠点としてあげられる¹²³⁾。一方、Fura-2 などの蛍光色素を用いた [Ca²⁺]_i 測定法ではそのような欠点はほとんどないと考えられるが、細胞内に取り込まれた蛍光色素が細胞内蛋白やCa²⁺と結合する¹³⁶⁾ことで薬物に対する血管の反応性に影響が及ぶ可能性は否定できない。このように各々長所欠点はあるが膜透過標本やCa²⁺蛍光色素負荷標本において各種揮発性麻酔薬の血管平滑筋細胞収縮蛋白系のCa²⁺感受性に及ぼす作用が過去に検討されてきているので、各麻酔薬に分けて概説する。

(1) ハロタン

1989年、Su と Zhang は、サポニン + Triton-X 処理により細胞膜のみならず筋小胞体 (細胞内Ca²⁺ストア) 膜を破壊したウサギ大動脈標本において、ハロタン (3%, ≈23°C) が非最大Ca²⁺収縮反応は抑制しないが、最大Ca²⁺収縮反応を軽度抑制することを示している⁷²⁾。1993年と1996年には、Tsuchida らが⁸⁾、Bay K 8644 やベラパミルを用いてハロタン投与前後の [Ca²⁺]_i を一致させ発生張力を比較するという巧妙なプロトコールで、Fura-2 負荷ラット大動脈標本において、ハロタン (1~3%, 37°C) が KCl 或いは PGF_{2α} 刺激時の収縮蛋白系のCa²⁺感受性を抑制することを示している^{79, 97)}。1995年、著者らも、摘出ラット腸間膜小動脈より作成したβ-escin 膜透過標本において、イオノマイシンにより細胞内Ca²⁺ストアを機能的に枯渇させた条件下で、ハロタン (1~4%, 22°C) が非最大ならびに最大Ca²⁺収縮反応を抑制 (≈20~35%) することを示した³³⁾。さらに、1998年、Su と Tang は、サポニン処理ウサギ肺動脈標本における非最大Ca²⁺収縮反応に対するハロタンの抑制作用すなわちCa²⁺による収縮蛋白系活性化に対するハロタンの抑制作用にはミオシン軽鎖のリン酸化の低下は伴わない可能性、またその作用にCa²⁺非依存性プロテインキナーゼC (Ca²⁺-independent PKC) が関与する可能性を示唆している⁹⁸⁾。

以上、ハロタンは種々の実験条件下でCa²⁺による収縮蛋白系活性化を抑制する可能性が報告されてきたが、その機序については十分明らかではない。また、受容体刺激時には収縮蛋白系のCa²⁺感受性が著明に増大する¹²³⁾が、そのような受容体アゴニストによるCa²⁺感受性増大機構に対するハロタンの作用についてもまだ十分解明されていない。しかし、受容体アゴニストによるCa²⁺感受性増大機構への関与が提唱^{137, 138)}されてきたPKC情報伝達系 (図3) に対するハロタンの作用を検討した論文は散見される。1994年、Ozhan らは、ブタ冠動脈において、フォルボルエステル (phorbol ester = PBE; 生理的なPKC活性化に関与するジアシルグリセロールの構造類似体) によるPKC活性化に伴う収縮反応をハロタンが抑制しないことを報告している¹²⁹⁾。しかし、1996年、Park らは、同じ冠動脈 (ラット、灌流

標本)において、ハロタンが膜結合 PKC を活性化化する PBE による収縮反応のみならず、細胞質 PKC を活性化するオレイン酸による収縮反応をも抑制することを示し、ハロタンが膜結合 PKC のみならず細胞質 PKC 活性化経路をも抑制する可能性を示している¹³⁹⁾。同じ1996年、Namba と Tsuchida も、Fura-2 負荷ラット胸部大動脈において、ハロタンが PBE による収縮反応 (ごくわずかな $[Ca^{2+}]_i$ 上昇を伴う) を抑制することを示し、その機序として収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性低下を示唆している⁹⁷⁾。しかし、ハロタンは、上述のごとく、PGF_{2α} 刺激時の収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を抑制したにも拘わらず、同じ受容体アゴニストである NE による刺激時には収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性には影響しない可能性が示されている⁹⁷⁾。今後更なる検討が必要である。

(2) イソフルラン

血管平滑筋細胞収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性に対するハロタンの作用を検討した多くの研究でイソフルランの作用も同時に比較検討されてきたが、その結果は様々である。1993年と1996年、Tsuchida らは、上述の手法を用いて、Fura-2 負荷ラット大動脈標本において、イソフルラン (4%, 37°C) が、ハロタン同様、KCl 或いは PGF_{2α} 刺激時の収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を抑制することを示している^{79, 97)}。しかし、1995年、摘出ラット腸間膜小動脈より作成した β -escin 膜透過、イオノマイシン処理標本を用いた著者らの研究では、イソフルラン (1~4%, 22°C) は非最大ならびに最大 Ca^{2+} 収縮反応に有意な影響を及ぼさなかった³³⁾。1998年、Toda と Su は、サポニン処理大腿動脈において、興味深いことに、イソフルランが非最大 Ca^{2+} 収縮反応をミオシン軽鎖リン酸化にほとんど影響を与えずに増強し、そのような収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性増大に Ca^{2+} 非依存性 PKC が関与する可能性を示唆している⁹⁸⁾。

PKC 系に対するイソフルランの作用に関しては、1994年、Ozhan らは、ブタ冠動脈において、イソフルラン (2%, 37°C) は PBE による収縮反応を抑制しないことを報告している¹²⁹⁾。1996年、Park らも、同じ冠動脈 (ラット、灌流標本) において、イソフルランが PBE による収縮反応には影響しないことを示している¹³⁹⁾。しかし、

同じ1996年、Namba と Tsuchida は、Fura-2 負荷ラット胸部大動脈において、イソフルラン (4%, 37°C) が、ハロタン同様、PBE による収縮反応を抑制することを示し、その機序として収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性低下を示唆している⁹⁷⁾。しかし、イソフルランも、ハロタンと同様、PGF_{2α} 刺激時の収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を抑制したにも拘わらず同じ受容体アゴニストである NE による刺激時には収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性には影響を与えなかったが、その機序は不明である⁹⁷⁾。また、Park らは、冠動脈における上記研究において、興味深いことに、細胞質 PKC を活性化するオレイン酸による収縮反応をイソフルランが増強することを示している¹³⁹⁾。このように、イソフルランの PKC 系に対する作用に関する報告も、ハロタンに関するものと同様様々である。

(3) エンフルラン、セボフルラン

エンフルランやセボフルランに関する本テーマに関する記載は少ない。ラット腸間膜小動脈より作成した β -escin 標本においては、エンフルランは非最大 Ca^{2+} 収縮反応を軽度 ($\approx 10\%$) 抑制したが、イヌ腸間膜動脈より作成した Fura-2 負荷内皮除去標本においては、エンフルランが収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を増強する可能性が示唆されている¹⁵⁾。

やはりラット腸間膜小動脈より作成した β -escin 標本においては、セボフルランは Ca^{2+} -張力関係に有意な影響を及ぼさなかった^{33, 85)}が、同腸間膜動脈より作成した Fura-2 負荷内皮除去標本においては、セボフルランは、アドレナリン受容体刺激の有無に拘わらず Ca^{2+} -張力関係を右下方へ移動、収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を抑制した⁸⁵⁾。このことは、セボフルランの収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性抑制作用が正常細胞膜機能或いは膜透過標本において失われている何らかの内因性の収縮制御機構に依存している可能性を示唆する⁸⁵⁾。事実、 β -escin 筋からは比較的高分子 ($\leq 17\sim 150$ kDa) の物質が濾出し得ることが報告されており^{93, 140, 141)}、血管平滑筋細胞収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性調節機構に関与するカルモジュリン (MW ≈ 17 kDa)、低分子 G 蛋白 ($\approx 20\sim 30$ kDa)、カルポニン (≈ 34 kDa) 或いはカルデスモン (≈ 140 kDa) などの重要な内因性収縮制御因子が膜

透過条件によっては濾出する可能性が考えられる。そのような因子が麻酔薬の作用に不可欠である場合、膜透過標本ではその作用が観察されない可能性があるので注意が必要である。

以上、血管平滑筋細胞収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性に及ぼす揮発性麻酔薬の作用を検討した過去の報告を要約したが、その結果は実に様々である。揮発性麻酔薬が、臨床関連濃度で、血管平滑筋細胞収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性を修飾し、血管収縮あるいは拡張応答に影響を及ぼしていることはおそらく間違いないことと思われるが、その作用や作用機序に関しては今後検討する余地がまだ多く残されている。

その他

1. 血管平滑筋細胞内環状ヌクレオチドレベル または環状ヌクレオチド依存性血管拡張 機構に及ぼす揮発性吸入麻酔薬の効果

血管平滑筋細胞内 cAMP あるいは cGMP レベルの上昇は、様々な機序で血管拡張を引き起こす(図7)。すなわち、収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性の抑制¹³⁸⁾に加え、膜電位依存性 Ca^{2+} チャネル抑制や Ca^{2+} 依存性 K^{+} チャネル活性化による Ca^{2+} 流入の抑制^{119, 120)}、さらには細胞外への Ca^{2+} 汲み出し機構や細胞内 Ca^{2+} ストアの Ca^{2+} 取り込み機構 (Ca^{2+} ポンプ)を刺激することで細胞内 Ca^{2+} 濃度を低下させ血管を弛緩させる(図7)。従って、上述

の揮発性麻酔薬の血管平滑筋細胞 Ca^{2+} 動員機構や収縮蛋白系 Ca^{2+} 感受性に対する抑制作用が血管平滑筋細胞内 cAMP あるいは cGMP レベルの変化に起因する可能性には興味を持たれる。しかし、表3に示すように、揮発性麻酔薬の血管平滑筋細胞内 cAMP あるいは cGMP 基礎レベルに対する影響を検討した過去の研究結果^{14, 34, 53, 54, 56, 117, 118, 129, 142, 143)}も一定していない。当初、ハロタンやイソフルランは cAMP や cGMP の基礎分泌レベルを増加させると報告^{117, 118)}されたが、近年は変化させないという報告^{14, 34, 53, 54, 56, 129, 143)}が多い様である。

NO あるいは NO 放出薬物による cGMP 依存性血管拡張反応に及ぼす揮発性麻酔薬の効果については既に述べた。ラット大動脈において、ハロタンは β -アドレナリン受容体刺激 (isoproterenol) に伴う内皮依存性 NO 媒介 cGMP 依存性血管弛緩反応には影響しないことが示されている⁶⁰⁾が、同血管において、ハロタンやイソフルランは β -アドレナリン受容体刺激 (isoproterenol) に伴う内皮非依存性 cAMP 依存性血管弛緩反応や cAMP 産生反応を抑制することが報告されている¹⁴³⁾。その作用点として、アゴニスト-受容体結合以降、adenyl cyclase 活性化の前段階での抑制が提唱されている¹⁴³⁾。このような抑制作用が揮発性麻酔薬による全身麻酔中に観察される心血管系機能の変調の一因となっている可能性が示唆され、興味深い知見である。

表3 血管平滑筋細胞内 cAMP 濃度, cGMP 濃度に対する揮発性吸入麻酔薬の効果を検討した過去の論文

揮発性麻酔薬	%濃度(MAC)	種	血管	内皮	刺激	cAMP	cGMP	発表年	文献
HAL, ISO	2~5(H)/6~8(I)	R	Ao	+E	basal	↑	~	1974	117
HAL	2.25	R	Ao	-E	basal	~	↑	1991	118
HAL	2~3	C	m-CA	-E	5-HT	~	↑	1992	142
ISO	1~3	R	Ao	+/-E	PE	~	~	1992	14
HAL, ISO	2	R	Ao	+E	basal	~	~	1992	53
HAL	2.26(2)	R	Ao	-E	basal	~	~	1993	54
HAL, ISO	2	R	cVSM(Ao)	(-E)	basal, 5-HT, ET	~	~	1994	129
SEVO	4	R	Ao	+E	basal	~	~	1994	34
HAL, ISO	0.5~5	R	cVSM(Ao)	(-E)	basal, NO	~	~	1995	56
HAL, ISO	0.5~5	R/Bo	cVSM/cEC(Ao)	(+E)	basal, NO	~	~	1995	56
HAL, ISO	3(H)/4(I)	R	Ao	-E	basal	~	~	1998	143

↑=増加, ↓=減少, ~=変化なし。

HAL/H=Halothane, ISO/I=Isoflurane, SEVO=Sevoflurane, MAC=monimum alveolar concentration, R=rat, C=canine, Bo=bovine, Ao=Aorta, mCA=middle cerebral artery, cVSM=cultured vascular smooth muscle cells, cEC=cultured endothelial cells, +E=endothelium-intact, -E=endothelium-denuded, 5-HT=Serotonin, PE=Phenylephrine, ET=endothelin, basal=基礎分泌(刺激なし)

2. 血管平滑筋細胞 K^+ チャンネル活性あるいは K^+ チャンネル媒介血管拡張機構に対する揮発性麻酔薬の効果

一般に、 K^+ チャンネルは静止膜電位の維持や細胞興奮性の調節に重要な役割を果たしていると考えられている^{144, 145)}。血管平滑筋細胞 K^+ チャンネルの活性変化に伴う膜電位レベルの変化は、膜電位依存性 Ca^{2+} チャンネル活性のみならず収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性^{146~148)}や膜酵素 (phospholipase C^{149~153)}, adenyl cyclase^{154, 155)}) 活性にも影響を及ぼし血管トーンに変化をもたらす可能性が指摘されている。すなわち、 K^+ チャンネル開口に伴う細胞膜の過分極は収縮蛋白系の Ca^{2+} 感受性や受容体刺激に伴うイノシトール燐酸代謝を抑制すると報告されている^{147, 156)}。揮発性麻酔薬はそのような K^+ チャンネルの活性に有意な影響を及ぼすことで、血管トーンに変化をもたらす可能性が近年報告されてきている。冠動脈あるいは脳動脈血管平滑筋細胞において、ハロタンやイソフルランが、4AP(4-aminopyridine) 感受性膜電位依存性 K^+ チャンネルや Ca^{2+} 活性化 K^+ チャンネル(BKCa)の活性を抑制することが報告されている^{114, 115, 157, 158)}。一方、その活性化が生理的あるいは薬理的に重要な血管弛緩機構として機能することが広く認識されている ATP 感受性 K^+ チャンネル (KATP) に対する揮発性麻酔薬の直接作用を検討した研究はない。しかし、脳微小血管、冠動脈、腸間膜血管床における揮発性麻酔薬の血管拡張作用や過分極作用に対する KATP チャンネル阻害薬 (glibenclamide) の効果を検討した研究において、各種揮発性麻酔薬の作用に KATP チャンネルの活性化が関与する可能性が報告されている^{71, 159~161)}。しかし、揮発性麻酔薬がどの細胞の KATP チャンネルをどのような機序で活性化し血管拡張や過分極を惹起したのかは現段階では明らかではない^{159~161)}。一方、慢性装置植え込みイヌでは、肺血管床における KATP チャンネル活性化に伴う血管弛緩反応がハロタン、エンフルラン、イソフルラン、デスフルラン麻酔によって抑制されることが報告されている^{162~165)}。そのような抑制作用が主に内皮細胞レベルで生じている可能性も指摘されている^{163, 166)}。しかし、セボフルランには、そのような KATP チャンネル活性化に伴う血管弛緩反応に対する抑制作用がないことが報告されている¹⁶⁴⁾。血管平滑筋細胞 KATP

チャンネルあるいはその活性化に依存する血管弛緩機構に対する揮発性麻酔薬の作用やその機序に関しても今後さらに検討していく必要があると思われる。

結 語

以上、揮発性麻酔薬が、血管内皮機能、血管平滑筋細胞 Ca^{2+} 動員機構、血管平滑筋細胞収縮蛋白系に及ぼす直接作用について、過去の文献を紹介し、大血管と抵抗血管のデータを対比する形で概説した。抵抗血管において報告された揮発性麻酔薬の作用の一部は大血管において観察された揮発性麻酔薬の作用と確かに異なっているが、多くの場合、その違いが本当に大血管と抵抗血管の性質の違いを反映したものなのか或いは種差や実験条件の違いを反映したものなのかは明らかではなく、揮発性麻酔薬に対する応答性や感受性に関して、大血管と抵抗血管の間の決定的な違いは見いだせなかった。今後、抵抗血管に関するデータを更に蓄積していくとともに、同一実験条件下で得られた大血管に関するデータとの系統的な比較を行うことで、麻酔薬に対する反応性に関する大血管と抵抗血管の違いをより明らかにすることができると思われる。また、張力測定が困難となる外径100 μ m以下の抵抗血管の径変化を顕微鏡下に測定する灌流血管実験系が近年導入され、本問題の解明に有用と思われる。

揮発性吸入麻酔薬は、その物理的性質 (高い脂溶性) から容易に様々な膜構造物の中に入り込むことが可能であり、膜蛋白の特異的作用部位に結合するのか或いは膜蛋白周辺の脂質環境に影響を及ぼし膜蛋白機能に変化をもたらすのか揮発性麻酔薬の作用機序に関しては議論があるが¹⁶⁷⁾、血管収縮あるいは血管弛緩反応の中に含まれる数多くの細胞内情報伝達機構に変化をもたらすことだけは、本総説で紹介した過去の文献からも間違いはないようである。そのような様々な数多くの作用の和として、吸入麻酔薬の血管への作用が表現されるのであろう。従って、実験条件の微妙な違いが、個々の作用に微妙な変化を与え、その和としての表現を大きく変えてくる可能性がある。また、大きな種差や個体差となって表現される可能性も高いであろう。麻酔薬の血管作用に関して過去に数多くの研究がなされてきたが、上述のよう

に必ずしも一致した結論が得られていないのもこのような麻酔薬の、ある意味では非特異的な性質が原因であると思われる。今までは、疾患を持たない動物における研究が主流であったが、今後は、疾患モデル動物や人間の摘出標本を用いた研究がより重要なものとなってくるとと思われる。そして、種々の心血管系調節機構に対する麻酔薬の多彩な作用とその機序を理解することで、非麻酔下での一般的な循環管理指針をそのまま適用するのではなく、全身麻酔中の心血管系機能変調の原因に即したより適切な循環管理を行うことが可能になっていくと思われる。

謝 辞

本稿を準備するにあたり、揮発性麻酔薬感受性細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位の性質に関して貴重なご助言を賜りました金沢医科大学麻酔学教室土田英昭教授に深く感謝致します。また、本稿で紹介した著者らの研究の一部は、文部省ならびに日本学術振興会科学研究費補助金 (A-02670687, B-09470330) や臨床研究奨励基金 (平成8年度, 福岡) の助成を受けて行われたものであり、関係各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Stekiel TA, Stekiel WJ, Bosnjak ZJ : The peripheral vasculature: control and anesthetic actions. In: Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ, Anesthesia: biologic foundations, New York, Lippincott-Raven Publishers, 1997, pp1135-1168
- 2) Holaday DA, Smith FR : Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54 : 100-106, 1981
- 3) Conzen PF, Vollmar B, Habazettl H, et al : Systemic and regional hemodynamics of isoflurane and sevoflurane in rats. *Anesth Analg* 74 : 79-88, 1992
- 4) Crawford MW, Lerman J, Pilano M, et al : Haemodynamic and organ blood flow responses to sevoflurane during spontaneous ventilation in the rat: a dose-response study. *Can J Anaesth* 39 : 270-276, 1992
- 5) Frink EJ, Morgan SE, Coetzee A, et al : The effects of sevoflurane, halothane, enflurane, and isoflurane on hepatic blood flow and oxygenation in chronically instrumented greyhound dogs. *Anesthesiology* 76 : 85-90, 1992
- 6) Yamazaki M, Stekiel TA, Bosnjak ZJ, et al : Effects of volatile anesthetic agents on in situ vascular smooth muscle transmembrane potential in resistance- and capacitance-regulating blood vessels. *Anesthesiology* 88 : 1085-1095, 1998
- 7) Blaise G, Sill JC, Nugent M, et al : Isoflurane causes endothelium-dependent inhibition of contractile responses of canine coronary arteries. *Anesthesiology* 67 : 513-517, 1987
- 8) Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al : Heterogeneous vasomotor responses of rabbit coronary microvessels to isoflurane. *Anesthesiology* 81 : 1190-1197, 1994
- 9) Yamaguchi A, Okabe E : Effect of sevoflurane on the reactivity of rabbit mesenteric artery. *Br J Anaesth* 74 : 576-582, 1995
- 10) Yoshida K, Ohsawa A : Differential vascular reactivity of canine mesenteric arteries and veins to sevoflurane. *J Anesth* 12 : 27-32, 1998
- 11) Izumi K, Akata T, Takahashi S : The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries. Part I: role of endothelium. *Anesthesiology* (in press)
- 12) Stone DJ, Johns RA : Endothelium-dependent effects of halothane, enflurane and isoflurane on isolated rat aortic vascular rings. *Anesthesiology* 71 : 126-132, 1989
- 13) Greenblatt EP, Loeb AL, Longnecker DE : Endothelium-dependent circulatory control—a mechanism for the differing peripheral vascular effects of isoflurane versus halothane. *Anesthesiology* 77 : 1178-1185, 1992
- 14) Brendel JK, Jones AR : Isoflurane does not vasodilate rat thoracic aortic rings by endothelium-derived relaxing factor or other cyclic GMP-mediated mechanisms. *Anesthesiology* 77 : 126-131, 1992
- 15) Kakuyama M, Hatano Y, Nakamura K, et al : Halothane and enflurane constrict canine mesenteric arteries by releasing Ca^{2+} from intracellular Ca^{2+} stores. *Anesthesiology* 80 : 1120-1127, 1994
- 16) Akata T, Kodama K, Takahashi S : Role of endothelium in oscillatory contractile responses to various receptor agonists in isolated small mesenteric and epicardial coronary arteries. *Jpn J Pharmacol* 68 : 331-343, 1995
- 17) Flynn NM, Buljubasic N, Bosnjak ZJ, et al : Isoflurane produces endothelium-independent relaxation in canine middle cerebral arteries. *Anesthesiology* 76 : 461-467, 1992
- 18) Jensen NF, Todd MM, Kramer DJ, et al : A comparison of the vasodilating effects of halothane and isoflurane on the isolated rabbit basilar artery with and without intact endothelium. *Anesthesiology* 76 : 624-634, 1992
- 19) Rowan RA, Bevan JA : Quantitative ultrastructural measurement of innervation density, neurotransmitter vesicles and neuromuscular cleft width in the rabbit central ear artery and its main side branch. *Blood Vessels* 24 : 181-191, 1987
- 20) Bevan JA, Laher I, Rowan R : Some implications of the intrasynaptic norepinephrine concentrations in resistance arteries. *Blood Vessels* 24 : 137-140, 1987
- 21) Cauvin C, Lukeman S, Cameron J, et al : Differences in norepinephrine activation and diltiazem inhibition of Ca^{2+} channels in isolated aorta and mesenteric resistance vessels. *Circ Res* 56 : 822-888, 1985
- 22) Nagao T, Illiano SC, Vanhoutte PM : Heterogenous

- distribution of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the arterial tree of the rat. *Am J Physiol* 263 : H1090-H1094, 1992
- 23) Wu C-C, Chen S-J, Yen M-H : Different responses to acetylcholine in the presence of nitric oxide inhibitor in rat aortae and mesenteric arteries. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20 : 405-412, 1993
 - 24) Sill JC, Bove AA, Nugent M, et al : Effects of isoflurane on coronary arteries and coronary arterioles in the intact dog. *Anesthesiology* 67 : 513-517, 1987
 - 25) Cauvin C, Weir SW, Buhler FR : Differences in Ca^{2+} handling along the arterial tree: an update including studies in human mesenteric resistance vessels. *J Cardiovasc Pharmacol* 12 : S10-S15, 1988
 - 26) Hatano Y, Nakamura K, Yakushiji T, et al : Comparison of the direct effects of halothane and isoflurane on large and small coronary arteries isolated from dog. *Anesthesiology* 73 : 513-517, 1990
 - 27) Nakamura K, Toda H, Hatano Y, et al : Comparison of the direct effects of sevoflurane, isoflurane and halothane on isolated canine coronary arteries. *Can J Anaesth* 40 : 257-261, 1993
 - 28) Akata T, Nakashima M, Kodama K, et al : Effects of volatile anesthetics on ACh-induced relaxation in the rabbit mesenteric resistance artery. *Anesthesiology* 82 : 188-204, 1995
 - 29) Akata T, Kodama K, Takahashi S : Volatile anesthetic actions on norepinephrine-induced contraction of small splanchnic resistance arteries. *Can J Anaesth* 42 : 1040-1050, 1995
 - 30) Boyle III WA, Maher GM : Endothelium-independent vasoconstricting and vasodilating actions of halothane on rat mesenteric resistance blood vessels. *Anesthesiology* 82 : 221-235, 1995
 - 31) Christensen KL, Mulvany MJ : Mesenteric arcade arteries contribute substantially to vascular resistance in conscious rats. *J Vasc Res* 30 : 73-79, 1993
 - 32) Gollasch M, Nelson MT : Voltage-dependent Ca^{2+} channels in arterial smooth muscle cells. *Kidney Blood Pressure Research* 20 : 355-371, 1997
 - 33) Akata T, Boyle III WA : Volatile anesthetic actions on contractile proteins in membrane-permeabilized small mesenteric arteries. *Anesthesiology* 82 : 700-712, 1995
 - 34) Nakamura K, Terasako K, Toda H, et al : Mechanisms of inhibition of endothelium-dependent relaxation by halothane, isoflurane, and sevoflurane. *Can J Anaesth* 41 : 340-346, 1994
 - 35) Yoshida K, Okabe E : Selective impairment of endothelium-dependent relaxation by sevoflurane: oxygen free radical participation. *Anesthesiology* 76 : 440-447, 1992
 - 36) Wiedeman MP : Effect of venous flow on frequency of venous vasomotion in the bat wing. *Circ Res* 5 : 641-644, 1957
 - 37) Bouskela E, Wiederhielm CA : Microvascular myogenic reaction in the wing of the intact unanesthetized bat. *Am J Physiol* 237 : H59-H65, 1979
 - 38) Johnson PC, Wayland H : Regulation of blood flow in single capillaries. *Am J Physiol* 212 : 1405-1415, 1967
 - 39) Jackson WF : Oscillations in active tension in hamster aortas: role of the endothelium. *Blood Vessels* 25 : 144-156, 1988
 - 40) Marijic J, Madden JA, Kampine JP, et al : The effects of halothane on norepinephrine responsiveness in rabbit small mesenteric veins. *Anesthesiology* 73 : 479-484, 1990
 - 41) Jackson WF : Rhythmic smooth muscle activity in hamster aortas is mediated by continuous release of NO from the endothelium. *Am J Physiol* 260 : H248-H253, 1991
 - 42) Intaglietta M : Vasomotion as normal microvascular activity and a reaction to impaired homeostasis. *Prog Appl Microcirc* 15 : 1-9, 1989
 - 43) Secomb TW, Intaglietta M, Gross JF : Effects of vasomotion on micro-circulatory mass transport. *Prog Appl Microcirc* 15 : 49-61, 1989
 - 44) Slaaf DW, Tangelder GJ, Teirlinck HC, et al : Arteriolar vasomotion and arterial pressure reduction in rabbit tenuissimus muscle. *Microvasc Res* 33 : 71-80, 1987
 - 45) Berridge MJ, Galione A : Cytosolic calcium oscillators. *FASEB Journal* 2 : pp.3074-3082, 1988
 - 46) Berridge MJ : Cytosolic calcium oscillations: a two pool model. *Cell Calcium* 12 : 63-72, 1991
 - 47) Stadnicka A, Flynn NM, Bosnjak ZJ, et al : Enflurane, halothane, and isoflurane attenuate contractile responses to exogenous and endogenous norepinephrine in isolated small mesenteric veins of the rabbit. *Anesthesiology* 78 : 326-334, 1993
 - 48) Greenblatt EP, Loeb AL, Longnecker DE : Marked regional heterogeneity in the magnitude of EDRF/NO-mediated vascular tone in awake rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 : 235-240, 1993
 - 49) Johns RA : Endothelium, anesthetics, and vascular control. *Anesthesiology* 79 : 1381-1391, 1993
 - 50) Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins D : Endothelins. *Anesthesiology* 80 : 892-905, 1994
 - 51) Muldoon SM, Hart JL, Bowen KA, et al : Attenuation of endothelium-mediated vasodilation by halothane. *Anesthesiology* 68 : 31-37, 1988
 - 52) Uggeri MJ, Proctor GJ, Jones RA : Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor- and non-receptor-mediated EDRF production in rat thoracic aorta. *Anesthesiology* 76 : 1012-1017, 1992
 - 53) Toda H, Nakamura K, Hatano Y, et al : Halothane and isoflurane inhibit endothelium-dependent relaxation elicited by acetylcholine. *Anesth Analg* 75 : 198-203, 1992
 - 54) Hart JL, Jing M, Bina S, et al : Effects of halothane on EDRF/cGMP-mediated smooth muscle relaxations. *Anesthesiology* 79 : 323-331, 1993
 - 55) Blaise G, To Q, Parent M, et al : Does halothane interfere with the release, action, or stability of endothelium-derived relaxing factor/ nitric oxide? *Anesthesiology* 80 : 417-426, 1994
 - 56) Johns RA, Tichotsky A, Muro M, et al : Halothane and isoflurane inhibit endothelium-derived relaxing factor-dependent cyclic guanosine monophosphate accumulation

- in endothelial cell-vascular smooth muscle co-cultures independent of an effect on guanylyl cyclase activation. *Anesthesiology* 83 : 823-834, 1995
- 57) Zuo Z, Tichotsky A, Johns RA : Halothane and isoflurane inhibit vasodilation due to constitutive but not inducible nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 84 : 1156-1165, 1996
- 58) Higuera J, Sarria B, Ortiz JL, et al : Halothane inhibits endothelium-dependent relaxation elicited by acetylcholine in human isolated pulmonary arteries. *Eur J Pharmacol* 326 : 175-181, 1997
- 59) Oshima Y, Ishibe Y, Okazaki N, et al : Isoflurane inhibits endothelium-mediated nitric oxide relaxing pathways in the isolated rabbit lung. *Can J Anaesth* 44 : 1108-1114, 1997
- 60) Iranami H, Hatano Y, Tsukiyama Y, et al : A beta-adrenoceptor agonist evokes a nitric oxide-cGMP relaxation mechanism modulated by adenylyl cyclase in rat aorta. *Anesthesiology* 85 : 1129-1138, 1996
- 61) Az-ma T, Fujii K, Yuge O : Inhibitory effect of sevoflurane on nitric oxide release from cultured endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 289 : 33-39, 1995
- 62) Pajewski TN, Miao N, Lynch III C, et al : Volatile anesthetics affect calcium mobilization in bovine endothelial cells. *Anesthesiology* 85 : 1147-1156, 1996
- 63) Simoneau C, Thuringer D, Cai S, et al : Effects of halothane and isoflurane on bradykinin-evoked Ca^{2+} influx in bovine aortic endothelial cells. *Anesthesiology* 85 : 366-379, 1996
- 64) Kanna T, Akata T, Nakashima M, et al : Sevoflurane stimulates transmembrane calcium influx in pulmonary arterial valvular endothelial cells in situ (abstract). *Anesthesiology* 91 : A658, 1999
- 65) Loeb AL, O'Brien DK, Longnecker DE : Halothane inhibits bradykinin-stimulated prostacyclin production in endothelial cells. *Anesthesiology* 81 : 931-938, 1994
- 66) Iranami H, Hatano Y, Tsukiyama Y, et al : Halothane inhibition of acetylcholine-induced relaxation in rat mesenteric artery and aorta. *Can J Anaesth* 44 : 1196-1203, 1997
- 67) Lischke V, Busse R, Hecker M : Inhalational anesthetics inhibit the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the rabbit carotid artery. *Anesthesiology* 83 : 574-582, 1995
- 68) Durieux ME : Halothane inhibits signaling through m1 muscarinic receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *Anesthesiology* 82 : 174-182, 1995
- 69) Nietgen GW, Honemann CK, Chan CK, et al : Volatile anesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function. *Br J Anaesth* 81 : 569-577, 1998
- 70) Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al : Flow-induced dilation of rat coronary microvessels is attenuated by isoflurane but enhanced by halothane. *Anesthesiology* 89 : 132-142, 1998
- 71) Kokita N, Stekiel T, Yamazaki M, et al : Potassium channel-mediated hyperpolarization of mesenteric vascular smooth muscle by isoflurane. *Anesthesiology* 90 : 779-788, 1999
- 72) Su JY, Zhang CC : Intracellular mechanisms of halothane's effect on isolated aortic strips of the rabbit. *Anesthesiology* 71 : 409-417, 1989
- 73) Tsuchida H, Namba H, Seki S, et al : Role of intracellular Ca^{2+} pools in the effects of halothane and isoflurane on vascular smooth muscle contraction. *Anesth Analg* 78 : 1067-1076, 1994
- 74) Fehr DM, Larach DR, Zangari KA, et al : Halothane constricts bovine pulmonary arteries by release of intracellular calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 277 : 706-713, 1996
- 75) Yamamoto M, Hatano Y, Kakuyama M, et al : Different effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on sarcoplasmic reticulum of vascular smooth muscle in dog mesenteric artery. *Acta Anaesthesiol Scand* 41 : 376-380, 1997
- 76) Su JY, Tang L-J : Effects of halothane on the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} stores and contractile proteins in rabbit pulmonary arteries. *Anesthesiology* 88 : 1096-1106, 1998
- 77) Su JY, Chang YI, Tang LJ : Mechanisms of action of enflurane on vascular smooth muscle. Comparison of rabbit aorta and femoral artery. *Anesthesiology* 81 : 700-709, 1994
- 78) Su JY : Mechanisms of action of isoflurane on contraction of rabbit conduit artery. *Anesthesiology* 82 : 837-842, 1996
- 79) Tsuchida H, Namba H, Yamakage M, et al : Effects of halothane and isoflurane on cytosolic calcium ion concentrations and contraction in vascular smooth muscle of the rat aorta. *Anesthesiology* 78 : 531-540, 1993
- 80) Hossain MD, Evers AS : Volatile anesthetic-induced efflux of calcium from IP_3 -gated stores in clonal (GH₃) pituitary cells. *Anesthesiology* 80 : 1379-1389, 1994
- 81) Stern RC, Herrington J, Lingle CJ, et al : The action of halothane on stimulus-secretion coupling in clonal (GH₃) pituitary cells. *J Neurosci* 11 : 2217-2240, 1991
- 82) Sill JC, Uhl C, Eskuri S, et al : Halothane inhibits agonist-induced inositol phosphate and Ca^{2+} signaling in A7r5 cultured vascular smooth muscle cells. *Mol Pharmacol* 40 : 1006-1013, 1991
- 83) Akata T, Boyle III WA : Dual actions of halothane on intracellular calcium stores of vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 84 : 580-595, 1996
- 84) Akata T, Izumi K, Kanna T, et al : Differential effects of volatile anesthetics on intracellular calcium stores of vascular smooth muscle (abstract). *Anesthesiology* 87 : A 514, 1997
- 85) Akata T, Izumi K, Nakashima M : The action of sevoflurane on vascular smooth muscle of isolated mesenteric resistance arteries. Part II: mechanisms of endothelium-independent vasorelaxation. *Anesthesiology* (in press)
- 86) Connelly TJ, Hayek R-E, Rusy BF, et al : Volatile anesthetics selectively alter [³H]ryanodine binding to skeletal and cardiac ryanodine receptors. *Biochem Biophys Res Com* 186 : 595-600, 1992

- 87) Frazer MJ, Lynch I, C : Halothane and isoflurane effects on Ca^{2+} fluxes of isolated myocardial sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology* 77 : 316-323, 1992
- 88) Connelly TJ, Coronado R : Activation of the Ca^{2+} release channel of cardiac sarcoplasmic reticulum by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 81 : 459-469, 1994
- 89) Endo M : Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. (Review). *Physiol Rev* 57 : 71-108, 1977
- 90) Iino M : Calcium-induced calcium release mechanism in guinea pig taenia caeci. *J Gen Physiol* 37 : 363-383, 1989
- 91) Itoh T, Kajiwara M, Kitamura K, et al : Roles of stored calcium on the mechanical response evoked in smooth muscle cells of the porcine coronary artery. *J Physiol (Lond)* 322 : 107-125, 1982
- 92) Ghosh TK, Eis PS, Mullaney JM, et al : Competitive, reversible, and potent antagonism of inositol 1,4,5-triphosphate-activated calcium release by heparin. *J Biol Chem* 263 : 11075-11079, 1988
- 93) Kobayashi S, Kitazawa T, Somlyo AV, et al : Cytosolic heparin inhibits muscarinic and alpha-adrenergic Ca^{2+} release in smooth muscle. *J Biol Chem* 264 : 17997-18004, 1989
- 94) Rooney TA, Hager R, Stubbs CD, et al : Halothane regulates G-protein-dependent phospholipase C activity in turkey erythrocyte membranes. *J Biol Chem* 268 : 15550-15556, 1993
- 95) Fehr DM, Larach DR, LaBelle EF, et al : Differential halothane stimulation of inositol phosphate production in pulmonary, coronary and peripheral vascular smooth muscle (Abstract). *Anesthesiology* 79 (Supple) : A649, 1993
- 96) Lynch III C, Frazer MJ : Anesthetic alteration of ryanodine binding by cardiac calcium release channels. *Biochem Biophys Acta* 1194 : 109-117, 1994
- 97) Namba H, Tsuchida H : Effect of volatile anesthetics with or without verapamil on intracellular activity in vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 84 : 1465-1474, 1996
- 98) Toda H, Su JY : Mechanisms of isoflurane-increased submaximum Ca^{2+} -activated force in rabbit skinned femoral arterial strips. *Anesthesiology* 89 : 731-740, 1998
- 99) Akata T, Nakashima M, Izumi K : Effects of four volatile anesthetics on intracellular calcium stores of vascular smooth muscle of splanchnic resistance arteries (Abstract). *J Anesth* (in press)
- 100) Sill JC, Eskuri S, Nelson R, et al : The volatile anesthetic isoflurane attenuates Ca^{2+} mobilization in cultured vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 265 : 74-80, 1993
- 101) Su JY, Kerrick WGL : Effects of halothane on caffeine-induced tension transients in functionally skinned myocardial fibers. *Pflugers Arch* 380 : 29-34, 1979
- 102) Blanck TJJ, Peterson CV, Baroody B, et al : Halothane, enflurane, and isoflurane stimulate calcium leakage from rabbit sarcoplasmic reticulum. *Anesthesiology* 76 : 813-821, 1992
- 103) Wheeler DM, Katz A, Rice T, et al : Volatile anesthetic effects on sarcoplasmic reticulum Ca content and sarcolemmal Ca flux in isolated rat cardiac cell suspensions. *Anesthesiology* 80 : 372-382, 1994
- 104) Malinconico ST, McCarl RL : Effect of halothane on cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase at low calcium concentrations. *Mol Pharmacol* 22 : 8-10, 1982
- 105) Kosk-Kosicka D, Roszczynska G : Inhibition of plasma membrane Ca^{2+} -ATPase activity by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 79 : 774-780, 1993
- 106) Franks JJ, Horn J-L, Janicki PK, et al : Stable inhibition of brain synaptic plasma membrane calcium ATPase in rats anesthetized with halothane. *Anesthesiology* 82 : 118-128, 1995
- 107) Franks JJ, Horn J-L, Janicki PK, et al : Halothane, isoflurane, xenon, and nitric oxide inhibit calcium ATPase activity in rat brain synaptic plasma membranes. *Anesthesiology* 82 : 108-117, 1995
- 108) Haworth RA, Goknur AB : Inhibition of sodium/calcium exchange and calcium channels of heart cells by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 82 : 1255-1265, 1995
- 109) Nilsson H : Interactions between membrane-potential and intracellular calcium concentration in vascular smooth muscle. *Acta Physiologica Scandinavica* 164 : 559-566, 1998
- 110) Jagger JH, Wellman GC, Heppner TJ, et al : Ca^{2+} channels, ryanodine receptors and Ca^{2+} -activated K^{+} channels: a functional unit for regulating arterial tone. *Acta Physiologica Scandinavica* 164 : 577-587, 1998
- 111) Blaise GA, Hughes JM, Sill JC, et al : Attenuation of contraction of isolated canine coronary arteries by enflurane and halothane. *Can J Anaesth* 38 : 111-115, 1991
- 112) Bollen BA, McKlveen RE, Stevenson JA : Halothane relaxes precontracted small and medium isolated porcine coronary artery segments more than isoflurane. *Anesth Analg* 75 : 9-17, 1992
- 113) Marjic J, Buljubasic N, Coughlan MG, et al : Effect of K^{+} channel blockade with tetraethylammonium on anesthetic-induced relaxation in canine cerebral and coronary arteries. *Anesthesiology* 77 : 948-955, 1992
- 114) Buljubasic N, Rusch NJ, Marjic J, et al : Effects of halothane and isoflurane on calcium currents in canine coronary arterial cells. *Anesthesiology* 76 : 990-998, 1992
- 115) Buljubasic N, Flynn NM, Marjic J, et al : Effects of isoflurane on K^{+} and Ca^{2+} conductance in isolated smooth muscle cells of canine cerebral arteries. *Anesthesiology* 75 : 590-596, 1992
- 116) Yamazaki M, Kamitani K, Ito Y, et al : Effects of halothane and diltiazem on L-type calcium currents in single smooth muscle cells from rabbit portal veins. *Br J Anaesth* 73 : 209-213, 1994
- 117) Sprague DH, Yang JC, Nfai SH : Effects of isoflurane and halothane on contractility and the cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate system in the rat aorta. *Anesthesiology* 40 : 162-167, 1974
- 118) Nakamura K, Hatano Y, Toda H, et al : Halothane-induced relaxation of vascular smooth muscle: a possible contribution of increased cyclic GMP formation. *Jpn J*

- Pharmacol 55 : 165-168, 1991
- 119) Hughes AD : Calcium channels in vascular smooth muscle cells. *J Vasc Res* 32 : 353-370, 1995
 - 120) Orallo F : Regulation of cytosolic calcium levels in vascular smooth muscle. *Pharmacol Ther* 69 : 153-171, 1996
 - 121) Bolton TB : Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol Rev* 59 : 606-718, 1979
 - 122) Benham CD, Tsien RW : A novel receptor-operated Ca^{2+} permeable channel activated by ATP in smooth muscle. *Nature* 328 : 275-278, 1987
 - 123) Somlyo AP, Somlyo AV : Signal transduction and regulation in smooth muscle. *Nature* 372 : 231-236, 1994
 - 124) Nilsson H, Jensen PE, Mulvany MJ : Minor role for direct adrenoceptor-mediated calcium entry in rat mesenteric small arteries. *J Vasc Res* 31 : 314-321, 1994
 - 125) Pacaud P, Loirand G, Gregoire G, et al : Noradrenaline-activated heparin-sensitive Ca^{2+} entry after depletion of intracellular Ca^{2+} stores in portal vein smooth muscle cells. *J Biol Chem* 268 : 3866-3872, 1993
 - 126) Mori Y, Okada T, Shimizu S : Receptor-activated Ca^{2+} influx: capacitative Ca^{2+} entry and TRP proteins. *Folia Pharmacol Jpn* 114 : 149-160, 1999
 - 127) Xuan YT, Wang OL, Whorton AR : Thapsigargin stimulates Ca^{2+} entry in vascular smooth muscle cells: nifedipine-sensitive and -insensitive pathways. *Am J Physiol* 262 : C1258-1265, 1992
 - 128) Gibson A, McFadzean I, Wallace P, et al : Capacitative Ca^{2+} entry and the regulation of smooth muscle tone. *TiPS* 19 : 266-269, 1998
 - 129) Ozhan M, Sill JC, Atagunduz P, et al : Volatile anesthetics and agonist-induced contractions in porcine coronary artery smooth muscle and Ca^{2+} mobilization in cultured immortalized vascular smooth muscle cells. *Anesthesiology* 80 : 1102-1113, 1994
 - 130) Yamamoto M, Hatano Y, Kakuyama M, et al : Halothane and isoflurane preferentially inhibit prostanoid-induced vasoconstriction of rat aorta. *Can J Anaesth* 41 : 991-995, 1994
 - 131) Boillot A, Vallet B, Marty J, et al : Effects of halothane, enflurane and isoflurane on contraction of rat aorta induced by endothelin-1. *Br J Anaesth* 75 : 761-767, 1995
 - 132) Fujihara H, Fukuda S, Fujiwara N, et al : The effects of halothane on arginine-vasopressin-induced Ca^{2+} mobilization from intracellular stores and the receptor-mediated Ca^{2+} entry from the extracellular space in single cultured smooth muscle cells of rat aorta. *Anesth Analg* 83 : 584-590, 1996
 - 133) van Renterghem C, Lazdunski M: Identification of the Ca^{2+} current activated by vasoconstrictors in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Archiv* 429 : 1-6, 1994
 - 134) Byron K, Taylor CW : Vasopressin stimulation of Ca^{2+} mobilization, two bivalent cation entry pathways and Ca^{2+} efflux in A7r5 rat smooth muscle cells. *J Physiol (Lond)* 485 : 455-468, 1995
 - 135) Hirata S, Enoki T, Kitamura R, et al : Effects of isoflurane on receptor-operated Ca^{2+} channels in rat aortic smooth muscle. *Br J Anaesth* 81 : 578-583, 1998
 - 136) Konishi M, Olson A, Hollingworth S, et al : Myoplasmic binding of fura-2 investigated by steady-state fluorescence and absorbance measurements. *Biophys J* 54 : 1089-1104, 1988
 - 137) Nishimura J, Khalil RA, van Breemen C : Agonist-induced vascular tone. *Hypertension* 13 : 835-844, 1989
 - 138) Nishimura J, Moreland S, Ahn H, et al : Endothelin increases myofilament Ca^{2+} sensitivity in a-toxin-permeabilized rabbit mesenteric artery. *Circ Res* 71 : 951-959, 1992
 - 139) Park KW, Dai HB, Lowenstein E, et al : Protein kinase C-induced contraction is inhibited by halothane but enhanced by isoflurane in rat coronary arteries. *Anesth Analg* 83 : 286-290, 1996
 - 140) Itoh T, Suzuki S, Suzuki A, et al : Effects of exogenously applied calponin on Ca^{2+} -regulated force in skinned smooth muscle of the rabbit mesenteric artery. *Pflugers Arch* 427 : 301-308, 1994
 - 141) Iizuka K, Ikebe M, Somlyo AV, et al : Introduction of high molecular weight (IgG) proteins into receptor coupled, permeabilized smooth muscle. *Cell Calcium* 16 : 431-445, 1994
 - 142) Eskinder H, Hillard CJ, Flynn N, et al : Role of guanylate cyclase-cGMP systems in halothane-induced vasodilation in canine cerebral arteries. *Anesthesiology* 77 : 482-487, 1992
 - 143) Tanaka S, Tsuchida H : Effects of halothane and isoflurane on β -adrenoceptor-mediated responses in the vascular smooth muscle of rat aorta. *Anesthesiology* 89 : 1209-1217, 1998
 - 144) Bosnjak Z, Kwok W-M, Pancrazio JJ : Potassium channels. In: Yaksh TL, Lynch III C, Zapol WM, Maze M, Biebuyck JF, Saidman LJ, *Anesthesia: biologic foundations*, New York, Lippincott - Raven Publishers, 1997, pp197-220
 - 145) Standen NB, Quayle JM : K^+ channel modulation in arterial smooth muscle. *Acta Scandinavica Physiologica* 164 : 549-557, 1998
 - 146) Okada Y, Yanagisawa T, Taira N : KCl-depolarization potentiates the Ca^{2+} sensitization by endothelin-1 in canine coronary artery. *Jpn J Pharmacol* 60 : 403-405, 1992
 - 147) Okada Y, Yanagisawa T, Taira N : BRL 38227 (levromakalim)-induced hyperpolarization reduces the sensitivity to Ca^{2+} of contractile elements in canine coronary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 347 : 438-444, 1993
 - 148) Yanagisawa T, Okada Y : KCl depolarization increases Ca^{2+} sensitivity of contractile elements in coronary arterial smooth muscle. *Am J Physiol* 267 : H614-H621, 1994
 - 149) Ito S, Kajikuri J, Itoh T, et al : Effect of lemakalim on changes in Ca^{2+} concentration and mechanical activity induced by noradrenaline in the rabbit mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 104 : 227-233, 1991
 - 150) Itoh T, Seki N, Suzuki S, et al : Membrane hyperpolarization inhibits agonist-induced synthesis of inositol 1,4,5-

- triphosphate in rabbit mesenteric artery. *J Physiol (Lond)* 451 : 307-328, 1992
- 151) Quast U, Baumlin Y : Cromakalim inhibits contractions of rat isolated mesenteric bed induced by noradrenalin but not caffeine in Ca^{2+} -free medium: evidence for interference with receptor-mediated Ca^{2+} mobilization. *Eur J Pharmacol* 200 : 239-249, 1991
- 152) Yamagishi T, Yanagisawa T, Taira N : K^+ channel openers, cromakalim and Ki4032 , inhibit agonist-induced Ca^{2+} release in canine coronary artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 346 : 691-700, 1992
- 153) Challiss RAJ, Patel N, Arch JRS : Comparative effects of BRL 38227, nitrendipine and isoprenalin on carbachol- and histamine-stimulated phospholipase metabolism in airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 105 : 997-1003, 1992
- 154) Schultz JE, Klump S, Benz R, et al : Regulation of adenylate cyclase from *Paramecium* by an intrinsic potassium conductance. *Science* 255 : 600-603, 1992
- 155) Maelicke A : An ion channel-gated adenylate cyclase. *Trends Biochem Sci* 17:51, 1992
- 156) Okada Y, Yanagisawa T, Taira N : E4080 has a dual action, as a K^+ channel opener and a Ca^{2+} channel blocker, in canine coronary artery smooth muscle. *Eur J Pharmacol* 218 : 259-264, 1992
- 157) Eskinder H, Gebremedhin D, Lee JG, et al : Halothane and isoflurane decreases the open state probability of K^+ channels in dog cerebral arterial muscle cells. *Anesthesiology* 82 : 479-490, 1995
- 158) Hong Y, Puil E, Mathers DA : Effect of halothane on large-conductance calcium-dependent potassium channels in cerebrovascular smooth muscle cells of the rat. *Anesthesiology* 81 : 649-656, 1994
- 159) Cason BA, Shubayev I, Hickey RF : Blockade of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 81 : 1245-1255, 1994
- 160) Crystal GJ, Gurevicius J, Salem R, et al : Role of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in coronary vasodilation by halothane, isoflurane, and enflurane. *Anesthesiology* 86 : 448-458, 1997
- 161) Zhou X, Abboud W, Manabat NC, et al : Isoflurane-induced dilation of porcine coronary arterioles is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Anesthesiology* 89 : 182-189, 1998
- 162) Seki S, Sato K, Nakayama M, et al : Halothane and enflurane attenuate pulmonary vasodilation mediated by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels compared to the conscious state. *Anesthesiology* 86 : 923-935, 1997
- 163) Seki S, Horibe M, Murray PA : Halothane attenuates endothelium-dependent pulmonary vasorelaxant response to lemakalim, an adenosine triphosphate (ATP)-sensitive potassium channel agonist. *Anesthesiology* 87 : 625-634, 1997
- 164) Nakayama M, Kondo U, Murray PA : Pulmonary vasodilator response to adenosine triphosphate-sensitive potassium channel activation is attenuated during desflurane but preserved during sevoflurane anesthesia compared with the conscious state. *Anesthesiology* 88 : 1023-1035, 1998
- 165) Fujiwara Y, Murray PA : Effects of isoflurane anesthesia on pulmonary vascular response to KATP channel activation and circulatory hypotension in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 90 : 799-811, 1999
- 166) Gambone LM, Murray PA, Flavahan NA : Isoflurane anesthesia attenuates endothelium-dependent pulmonary vasorelaxation by inhibiting the synergistic interaction between nitric oxide and prostacyclin. *Anesthesiology* 86 : 936-944, 1997
- 167) Franks NP, Lieb WR : Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia. *Nature* 367 : 607-614, 1994