

## 就任講演

# 微小循環に対する麻酔薬の作用

山崎光章

富山医科薬科大学麻酔科学教室

### I はじめに

麻酔薬は心臓に対して陰性変力作用を、血管平滑筋に対して拡張作用を生ずることが一般的に知られている。しかし個々の麻酔薬によってその作用が少しずつ異なり、他の薬剤との相互作用や患者の病態によっては手術中に大きな循環動態の変動を来すことがある。これまで麻酔薬の心・血管系に対する作用について多くの研究がなされてきたが、循環において重要な役割を担っている微小循環に対する作用機序については十分に研究されてこなかった。私はこれまで、微小血管系に対する麻酔薬の作用機序解明をひとつの研究テーマとして取り組んできた。本稿では、臨床の現場で生ずると考えられる麻酔薬による微小循環系に及ぼす変動に対して、これまでの研究成果をふまえてその関連性について紹介する。

### II 微小循環の重要性

我々麻酔科医は、手術中に患者の麻酔管理を行っている。これは単に麻酔薬を患者に投与しているだけではなく、患者の全身管理を行っていることに他ならない。循環管理は全身管理の大きな柱であるが、手術中の一般的な循環モニタリングとしては、動脈血圧、心拍数、心電図モニターなどが用いられているのみである。このなかでも動脈血圧は、最も簡便なモニタリングであり、以下の式で表される2つの因子によって規定される。

血圧(平均血圧) = 心拍出量 × 全末梢血管抵抗  
いわゆる細動脈(抵抗血管)は、血管の中でもっとも抵抗が高く、全末梢血管抵抗の主要な因子となる。また、全血液量の64%が静脈系に分布するが、その血液の大部分を含む細静脈(容量血管)は、心拍出量を規定する前負荷の決定因子となる。

さらにこれら微小循環系の細動脈・細静脈は、酸素、二酸化炭素、栄養、代謝物の運搬など生体の恒常性を維持するためにきわめて重要な役割を担っている。このように、臨床麻酔において動脈血圧を形成する微小循環系はきわめて重要と考えられるが、実際にはその計測の困難さからその循環動態の把握は不可能に近い。これら微小血管系に対する麻酔薬の作用についてもほとんど知られていない。

動脈・静脈微小血管内には血液が流れ、血管壁には常に一定の緊張が認められる。この緊張は主に、1) 自律神経支配によるもの、2) 血管平滑筋自体の性質によるもの、3) 血管内皮細胞から血管平滑筋の収縮・弛緩反応への関与するものにより規定される。これら3者の協調の下で、血管の緊張が保たれ、臓器への血流が調節されている。私は腸管膜動脈(抵抗)・静脈(容量)を用いて、各種麻酔薬が微小循環系の上記1)~3)の因子に対して、いかなる機序で血管平滑筋を弛緩させるのかを、血管平滑筋の膜電位および膜電流の変化を調べることによって検討してきた。

### III 血管平滑筋に対する麻酔薬の作用

これら電気生理学的研究の基本となる事項として、血管平滑筋の収縮および弛緩作用に対する膜電位・膜電流の働きを図1に示す。血管平滑筋の膜電位は、生理的な範囲(-30mV~-60mV)において、血管壁にかかる壁張力と比例関係にある<sup>1,2)</sup>。すなわち血管平滑筋膜電位が過分極すると弛緩、脱分極すると収縮をきたす。また膜電位はNernstの式より細胞膜内外のCa<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>およびNa<sup>+</sup>の濃度によって決定され、血管平滑筋においては特にCa<sup>2+</sup>およびK<sup>+</sup>チャンネルが大きな役割を

微小循環に対する麻酔薬の作用

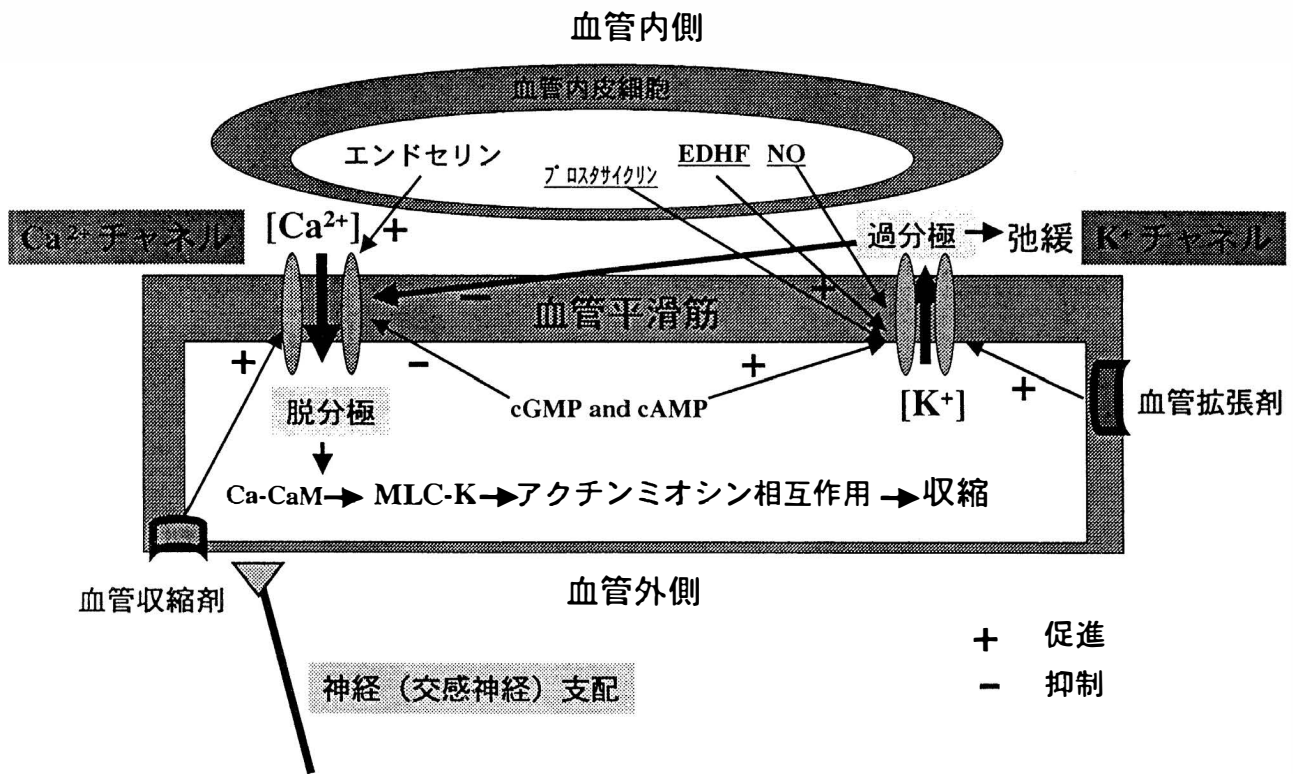


図1. 血管平滑筋の収縮・弛緩作用に対する膜電位・膜電流 (Ca<sup>2+</sup>, K<sup>+</sup>チャンネル) の働き  
 血管内皮細胞より、内皮由来血管平滑筋収縮物質 (エンドセリン) および弛緩物質 (NO, プロスタサイクリン, EDHF) が放出される。これらの物質や各種薬剤 (麻酔薬を含む) などにより、血管平滑筋細胞膜のCa<sup>2+</sup>チャンネルが活性化されると脱分極を来とし細胞が収縮, K<sup>+</sup>チャンネルが活性化されると過分極を来とし細胞が弛緩する。

担っている。

A) 膜電位に対する麻酔薬の作用

これまで生理的なin situの状態において、麻酔薬の腸間膜動脈・静脈平滑筋細胞膜電位に対する作用について検討してきた。臨床麻酔で使用される代表的な3種類の吸入麻酔薬であるハロタン、イソフルラン、セボフルランおよび静脈麻酔薬であるプロポフォールは、交感神経終末に対する作用および血管平滑筋に対する直接作用により、抵抗および容量血管平滑筋の膜電位を過分極させる<sup>3)</sup>。吸入麻酔薬の過分極作用の強さは、同一MAC (minimum alveolar concentration) で比較すると、ハロタン、セボフルラン、イソフルランの順である。一方静脈麻酔薬であるケタミンは抵抗血管において交感神経終末の刺激作用があり、交感神経が遮断された状態では抵抗血管平滑筋を過分極させる<sup>4)</sup>。

血管平滑筋のK<sup>+</sup>チャンネルは主に、K<sub>Ca</sub> (calcium-activated), K<sub>ATP</sub> (ATP-sensitive), K<sub>IR</sub> (inward rectifier), K<sub>V</sub> (voltage-dependent) の4種類から構成され、これらチャンネルが活性化されると細胞は過分極する。ハロタン、イソフルラン、セボフルランおよびプロポフォールは、これらのうちK<sub>IR</sub>, K<sub>V</sub>には影響せず、K<sub>Ca</sub>, K<sub>ATP</sub>を活性化し、過分極作用を示す<sup>5)</sup>。

B) 膜電流に対する麻酔薬の作用

パッチクランプ法の一種であるwhole cell voltage clamp法を用いて、麻酔薬のL型Ca<sup>2+</sup>およびK<sup>+</sup>電流に対する作用について検討してきた。

血管平滑筋においては、収縮・弛緩作用に関与するCa<sup>2+</sup>チャンネルはL型である。ハロタン、イソフルラン、セボフルラン、プロポフルール、ケタミンなど代表的なすべての麻酔薬が濃度依存性に

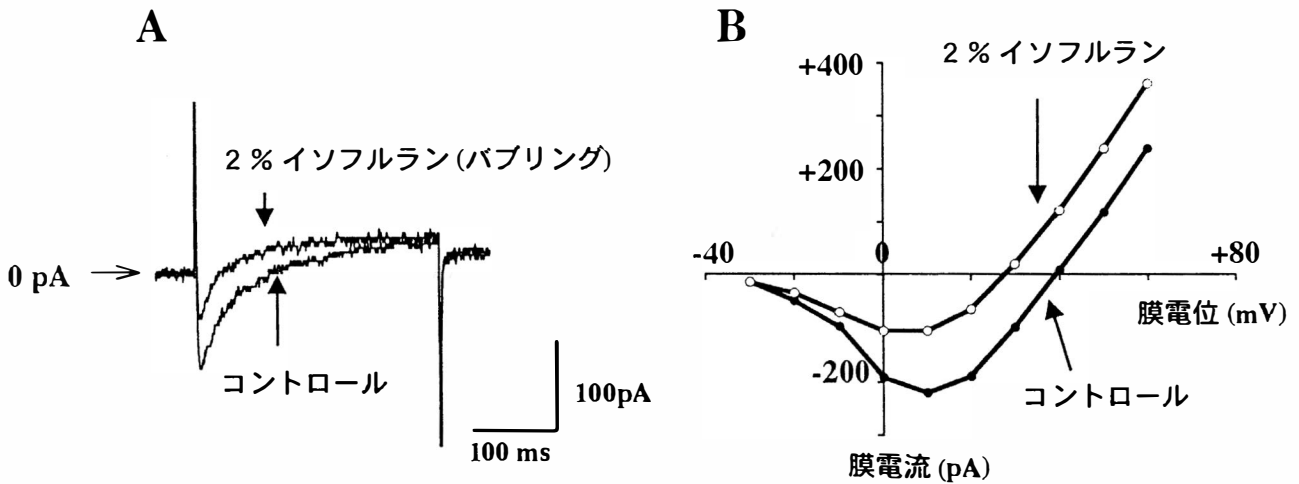


図2. 血管平滑筋L-型  $Ca^{2+}$  電流に対するイソフルランの作用

A: ラット腸管膜動脈平滑筋細胞で, whole cell voltage clamp法により計測された内向きに流れるL-型  $Ca^{2+}$ 電流を示す(保持電位 $-60mV$ から $0mV$ へ $200m$ 秒間のパルスを与えた)。2%イソフルランをバブリングした溶液を細胞に適用すると, L-型 $Ca^{2+}$ 電流抑制作用が認められた。

B: 同じ細胞で計測されたL-型  $Ca^{2+}$ 電流の膜電流-膜電圧 (I-V) 曲線を示す。2%イソフルランにより L-型 $Ca^{2+}$ 電流が抑制された。

L-型 $Ca^{2+}$ 電流を抑制し, 弛緩作用を示す(図2)<sup>6, 7)</sup>。

$K^+$ 電流(マクロ)に関しては, イソフルランは増強作用を有する。この作用には $K_{Ca}$ ,  $K_{ATP}$ 電流の活性化が関与しており, 膜電位による実験結果とも一致する。一方, ケタミンは $K_{Ca}$ 電流を抑制する<sup>8)</sup>。すなわち, 血管平滑筋の $K^+$ チャネルを介する作用として, 吸入麻酔薬(イソフルラン)は弛緩, ケタミンは抑制作用を示す。

#### IV 血管内皮細胞に対する麻酔薬の作用

Furchgottが1980年に血管内皮細胞由来のEDRF(endothelium-derived relaxing factor)発見以降, その本体で血管平滑筋の弛緩作用のあるNOの多岐にわたる役割が1990年代初めまでに明らかにされてきた<sup>9)</sup>。NO以外に, プロスタサイクリン<sup>10)</sup>, EDHF(endothelium hyperpolarizing factor)<sup>11)</sup>も血管平滑筋を弛緩させる。ただし, 抵抗血管(微小循環)においては, これらのうちEDHFによる内皮依存性血管拡張が主な弛緩機序である<sup>12)</sup>。ラット腸管膜動脈・静脈においてEDHFの過分極作用を検討してみたところ, 興味あるこ

とに動脈系の方が強く, この過分極作用に対してプロポフォルが抑制作用を有した。これはプロポフォルが, 血管平滑筋に対する直接作用においては弛緩, 逆に内皮由来のEDHFの作用においては弛緩抑制を示すことを意味している。

血管内皮細胞由来の血管平滑筋収縮因子としては, エンドセリン(ET)が有名である。培養細胞由来のエンドセリンに及ぼすケタミンの作用を検討したところ, その産生を抑制した<sup>13)</sup>。これよりケタミンによる内皮依存性の収縮抑制作用が示唆される。また産生抑制には, ケタミンがETの前駆物質であるprepro ET-1のm-RNAレベルを減少させる機序が関与している。

#### V 患者循環動態に対する麻酔薬の作用

以上の研究から麻酔薬には, 1)血管平滑筋に対し, 直接的・間接的ではあるが相反する収縮・弛緩作用をあわせもつこと, 2)血管平滑筋細胞膜上のチャネルレベルでそれぞれが特異的な作用をもつことが解明されてきた。臨床においてはこれら機序のうち, ある特定部分を麻酔薬に促進あるいは抑制する作用があれば, 微小循環の変化を

介して血圧変動を来す可能性が高い。

ジルチアゼム（カルシウム拮抗剤）とハロタンを用いた膜電流測定による研究では、吸入麻酔薬によるカルシウム拮抗剤の効果に対する相乗作用の可能性が示唆された<sup>6)</sup>。吸入麻酔薬とカルシウムチャンネルに作用する薬剤との併用では血圧の変化に注意する必要がある。

膜電位測定による交感神経終末に対する麻酔薬の研究では、ケタミンが抵抗血管においてのみ交感神経終末の刺激作用を有することが観察された。これより臨床において一般的に認められるケタミン投与による血圧上昇の機序が理解できる。さらに交感神経が遮断された状態では抵抗血管をより過分極させることより、ショック状態時にケタミン投与により生ずる血圧低下が血管に対する直接作用であることが裏付けられた。一方、吸入麻酔薬、プロポフォールは、交感神経終末に対して抑制作用を示す。

膜電位測定による高血圧・正常圧モデルを用いた研究では、吸入麻酔薬（イソフルラン）が両モデルに対して同様な血管平滑筋の収縮抑制作用を示すことが見いだされた<sup>14)</sup>。しかし高血圧モデルにおいては正常圧モデルより、吸入麻酔薬が交感神経支配による血管壁緊張を強く抑制する。吸入麻酔薬によって、交感神経が過緊張状態にある場合、特に高血圧患者において大きな循環動態の変動を生ずることが示唆される。

## VI まとめ

微小循環系の収縮・弛緩機能に対する麻酔薬の作用機序が動物実験ではあるが一部分明らかになってきた。今後はさらに自己調節能を持つおのおの重要臓器の微小循環系に及ぼす麻酔薬の作用を解明していくことで、周術期に問題となる各臓器の機能異常や不全を麻酔科医の立場から未然に防止することが可能となればと考えている。

## 参考文献

1. Nelson M.T., Patlak J.B., Worley J.F., et al.: Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* **259**: C3-C18, 1990.
2. Stekiel W.J.: Electrophysiological mechanisms of force development by vascular smooth muscle membrane in hypertension. In: *Blood Vessel Changes in Hypertension: Structure and Function* (Lee R.M.K.W. ed.). 127-170. CRC Press, Inc., Boca Raton, 1989.
3. Yamazaki M., Stekiel T.A., Bosnjak Z.J., et al.: Effects of volatile anesthetics on *in situ* vascular muscle transmembrane potential in resistance and capacitance blood vessels. *Anesthesiology* **88**: 1085-1095, 1998.
4. 永川 保, 山崎光章, 畠山 登ほか: ケタミンによる *in situ* ラット腸間膜動・静脈平滑筋の膜電位の変化. *北陸麻酔学雑誌* **32**: 1-6, 1998.
5. Kokita N., Stekiel T.A., Yamazaki M., et al.: Potassium channel-mediated hyperpolarization of mesenteric vascular smooth muscle by isoflurane. *Anesthesiology* **90**: 779-788, 1999.
6. 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. *British J Anaesth* **73**: 209-213, 1994.
7. Yamazaki M., Ito Y., Kuze S., et al.: Effects of ketamine on voltage-dependent  $Ca^{2+}$  currents in single smooth muscle cells from rabbit portal vein. *Pharmacol* **45**: 162-169, 1992.
8. 山崎光章, 伊藤祐輔, 畠山 登ほか: ウサギ門脈平滑筋細胞の  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  チャンネルに及ぼすケタミンの影響. *麻酔* **42**: 840-847, 1993.
9. Palmer R.M., Ferrige A.G. and Moncada S.: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* **327**: 524-526, 1987.
10. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S., et al.: An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet

- aggregation. *Nature* **263**: 663-665, 1976.
11. Edwards G., Dora K.A., Gardener M.J., et al.:  $K^+$  is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in rat arteries. *Nature* **396**: 269-272, 1998.
  12. Garland C.J., Plane F., Kemp B.K., et al.: Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone. *Trends Pharmacol Sci* **16**: 23-30, 1995.
  13. Shakunaga K., Kojima S., Jomura K., et al.: Ketamine suppresses the production and release of endothelin 1 from cultured bovine endothelial cells. *Anesth Analg* **86**: 1098-1102, 1998.
  14. Stekiel T.A., Kokita N., Yamazaki M., et al.: Effect of isoflurane on *in situ* vascular smooth muscle transmembrane potential in spontaneous hypertension. *Anesthesiology* **91**: 207-14, 1999.