

| | |
|-----------|---|
| Title | 揮発性麻酔薬の副作用：その侵襲的，攻撃的側面 |
| Author(s) | 滝野，善夫 |
| Journal | 歯科学報，99(2)：101-110 |
| URL | http://hdl.handle.net/10130/2040 |
| Right | |

揮発性麻酔薬の副作用

—— その侵襲的、攻撃的側面 ——

瀧野善夫

東京歯科大学市川総合病院麻酔科

はじめに

手術の痛みをとること、これが麻酔の命題である。しかし、麻酔の役割はそれだけでは終らない。手術侵襲による生体の反応を抑えるという役割もあり、その意味では麻酔は侵襲からの防御医学、ないしは周手術期の全身管理学とも言われる。苦痛なく手術ができ、しかも侵襲から患者を護るとなれば、そこに負のイメージはない。だが、麻酔は薬物を使用して行うことを前提とする以上、その副作用も当然のことながら考慮に入れる必要がある。吸入麻酔薬(本稿で吸入麻酔薬という場合、とくに断わなければ、揮発性麻酔薬を指す)が呼吸と循環を抑制することは周知の事実であり、これらの作用はことと次第では忽のうちに生命の安全を脅かす。したがって、麻酔薬の副作用はその語句から感じられるような副次的、附加的な作用ではない。表題に麻酔薬の攻撃的、侵襲的側面と文言を敢て追加し、理解を求めた所以である。

現代使用されている揮発性麻酔薬

ジエチルエーテル(以下、エーテルと略す)が臨床の場から消えて久しい。体内で代謝されにくく、麻酔が安定すれば呼吸・循環系への抑制もきわめて少ないエーテルは最新麻酔薬と比べて優るとも劣らないように思われる。しかし、この麻酔薬が消えねばならなかった一番の理由は麻酔深度

の調節が難しく、かつ可燃性があり、効率と安全性の両面の問題があったからである。具体的に書けば、エーテルでは麻酔がかかりにくいし、麻酔がかかっても容易に深くならない。一旦、深くなれば今度はなかなか醒めてこないのも、術後の管理が大変である。これでは日々多忙化していた当時の手術場の要求に応えることはできなかったし、引火して爆発することもあるとなれば、発火源となる医療器具の手術室持ち込みは制限されてしまう。エーテルのこれらの欠点を解消した新しい麻酔薬の開発が時代の要求であった。そのような背景の下に登場してきたハロセンはその名から知られるようにハロゲンの構造式にもつ。これによってエーテルの難点が克服され、今日の麻酔学はハロセンによってその緒につくことになった。強力な主役の誕生である。ハロゲン化麻酔薬(表1)は以後、逐次開発され、臨床に供されてきたが、中には既に姿を消したものもある。何故、消えたのか、今後、更に消えゆくものがあるであろうか。揮発性麻酔薬の消長を考えるのが本稿のねらいの一つでもある。

吸入麻酔薬の標的臓器

吸入麻酔薬は肺胞から血管へと吸収され、心・血管系によって全身の組織・臓器にくまなく運ばれる。したがって吸入麻酔薬の影響は体内への取り入れ口である肺胞から始まり、末端組織の隅々

表1 吸入麻酔薬とその代謝率

| 麻酔薬名 | 分子構造 | 代謝率 |
|----------|---|-------|
| ハロセン | $\text{CF}_3\text{-CClBrH}$ | 20 % |
| メトキシフルレン | $\text{CCl}_2\text{H-CF}_2\text{-O-CH}_3$ | 50 % |
| エンフルレン | $\text{CF}_2\text{H-O-CFCl-CF}_2\text{H}$ | 2.5 % |
| イソフルレン | $\text{CF}_2\text{H-O-CClH-CF}_3$ | 0.2 % |
| デスフルレン | $\text{CF}_2\text{H-O-CFH-CF}_3$ | 0.02% |
| セボフルレン | $\text{CFH}_2\text{-O-CH(CF}_3)_2$ | 5~8 % |

にまで及んでいる筈であるが、その道すがら血管¹⁾と血球²⁾にもなにかしらの仕事をしていると想像できる。今日、これらの作用は全てが明らかにされているわけではない。中には臨床レベルに達しないために見逃されてきたものもあろう。本稿は現段階でよく知られている影響、とりわけ心臓への干渉を中心に触れる。

心筋収縮力への影響

吸入麻酔薬の心臓への影響をいうとき、心筋収縮力・刺激伝導系・冠動脈血行の三者への働きを考慮しなければならない。しかし、ポンプとしての心臓を考えるなら、収縮によって全身に血液を送り出している固有心筋ないしは作業心筋への影響を優先するのが妥当であろう。イギリスの生理学者 Sydeny Ringer (1835-1910) は心筋の収縮に Ca^{2+} が必要なことを見つけた。彼はカエルの摘出心臓が生理食塩水に塩化カルシウムを加えた溶液の中で長く拍動することに気がついた最初の人である。一方、吸入麻酔薬が用量依存性に心筋の収縮力を抑制する作用(陰性変力作用, negative inotropic effect)があることは以前から知られていた。しかし、そのメカニズムが明らかにされてきた³⁾のは比較的最近のことである。

1. 心筋細胞の構造と機能

心筋細胞は機能的に膜系と収縮蛋白系に分けることができる⁴⁾が、収縮するためには膜系(細胞膜・T管・筋小胞体)由来の Ca^{2+} が収縮蛋白(アクチン・ミオシン)に結合することが必要である。T管は横行小管とも言われ、細胞膜の電気的興奮を細胞質の奥深く伝えるために細胞膜が細胞

質の内部に入り込んだ管である。筋小胞体は収縮蛋白を網目状に取り巻いている Ca^{2+} の細胞内貯蔵所であり、T管とは脚状の突起で接触し、これによってT管から情報を得ているとされている。収縮蛋白系が収縮・弛緩を滞りなく、かつ、速やかに繰り返すためには細胞質内の Ca^{2+} 濃度を周期的に変化させなければならず、筋小胞体はその素早い調整作業を瞬時も休むことなく行っている。

2. Ca^{2+} の細胞内濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の調節

1) 細胞膜のL型 Ca^{2+} チャンネル

刺激伝達系から心筋細胞に指令が伝わると細胞膜が興奮し、脱分極が起きる。このとき心室筋の活動電位は急峻な立ち上がりについて持続の平坦な相があり、この時相で Ca^{2+} が濃度勾配に従って細胞外から細胞内に流れ込む。このルートはL型 Ca^{2+} チャンネルと呼ばれる(図1)。

細胞外の Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_o$) は 10^{-3} M であり、一方、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は静止時 10^{-7} M、張力の発生の初期は 10^{-6} M (図2) であるから、脱分極時には細胞内外1,000倍の濃度勾配で Ca^{2+} が流れ込むことになる。話が飛躍するが、細胞膜が薬物や毒

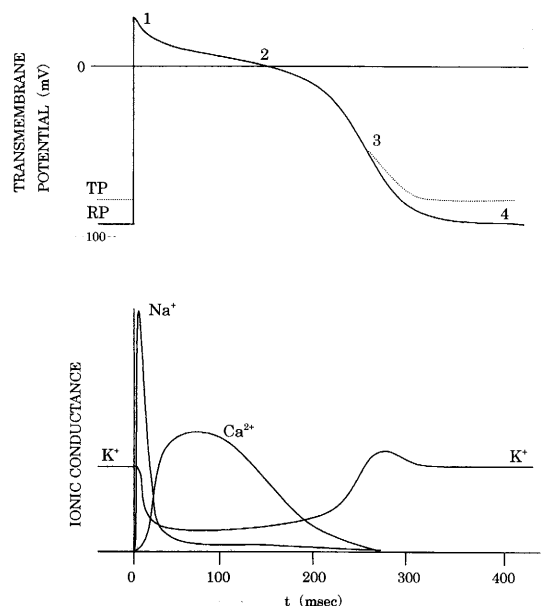


図1 心筋細胞膜の膜電位の変化とイオン電導

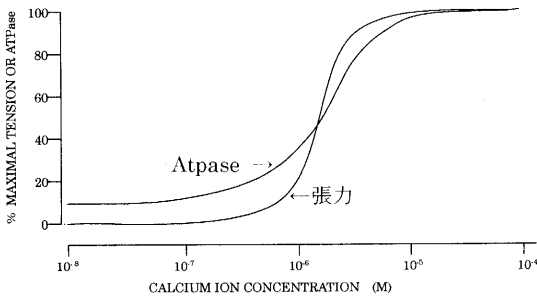


図2 細胞内Ca²⁺濃度と発生張力・ATPaseの関係

素などで損傷されると、Ca²⁺は急激に細胞内に流れ込み、細胞は内に溢れるCa²⁺によって死を迎える。細胞膜の機能を失った細胞は皆、Ca²⁺によって死ぬ。このことを指して、ある人はfinal common pathwayと呼んだ⁵⁾。

2) 筋小胞体のCa²⁺放出チャンネル

筋細胞の最大収縮には静止時の100倍のCa²⁺濃度が必要である(図2)。T管が脱分極したときに流入するCa²⁺の量は1,000倍の濃度勾配で細胞外から流入してもなお必要量の1/10にしかならず⁶⁾、その不足分を筋小胞体からの放出で賄うことになる。筋小胞体のCa²⁺放出チャンネルは植物アルカロイドのリアノジンを選択的に結合する性質をもっているため、リアノジン受容体とも言われ、このチャンネルを開口させるのは主に脱分極時にL型チャンネルから細胞内に流入するCa²⁺とされる。Ca²⁺自らが筋小胞体からCa²⁺を放出させることから、Ca²⁺-induced Ca²⁺ release(CICR)と言われる。一度、チャンネルが開くれば、Ca²⁺は濃度勾配に従って筋小胞体から細胞質へと流出する。CICRはカフェインで促進され、Mg²⁺やH⁺で抑制されるという。

3) [Ca²⁺]_i除去機構

心筋は一日に何万回と収縮するから、Caが流入しすぎて困る。これを処理するメカニズムにNa⁺/Ca²⁺交換系、Ca²⁺ポンプがある。

(1) Ca²⁺ポンプ

高濃度のままでは次の収縮を迎えることができない。一先ず弛緩して血液を心室内に充満しなければならず、そのためにはCa²⁺を除去する必

要がある。ポンプで汲み出すところは一つは細胞外であるが、排出速度が遅くて心拍のリズムに対応できない。これに叶うシステムとして筋小胞体へのCa²⁺の取り込みがある。濃度勾配に逆行するこれらの取り込みにはエネルギーが必要であり、それはATPの分解によって得られる。

[Ca²⁺]_i調節の主役は筋小胞体のCa²⁺ポンプであり、このポンプはcAMP依存性蛋白キナーゼによって促進される。

(2) Na⁺/Ca²⁺交換系

この系はその名の通りNa⁺/Ca²⁺交換して細胞内のCa²⁺濃度を下げる。Na⁺は細胞外に多く、細胞内には少ないから、Na⁺は濃度勾配に沿って外から中へ流れ込む。この流れ込みのエネルギーを利用して、細胞内Ca²⁺を外へ転送する。その交換比率はNa 3, Ca 1である。したがって、細胞内のNa⁺の変化は間接的に細胞内Ca²⁺の濃度に影響する。心筋虚血の際にはNa⁺/K⁺ポンプが抑制されているので、細胞内Na⁺が上昇し、そのためNa⁺/Ca²⁺交換系の効率が低下する。細胞内のCa²⁺濃度が異常に上昇すれば、細胞障害の原因となる。

3. Ca²⁺と収縮蛋白の結合

筋細胞の収縮の過程は細胞膜の脱分極時のCa²⁺流入から始まり、アクチンとミオシンの両蛋白の結合によって終わる。その経過は一瞬であるが、隠された化学変化は単純ではない。

1) 筋細胞の弛緩

収縮するには前段階として弛緩状態がなければならぬ。この状態を保つための収縮蛋白の状態を知っておくことが必要である。

(1) 収縮調節蛋白、トロポミオシン(tropomyosin, TM)がアクチンの表面にあって、ミオシンとの結合を阻害している。

(2) アクチンの表面には今一つの収縮調節蛋白トロポニン(troponin)が配列しているがこの蛋白には三つのサブユニットがあり、Ca²⁺と結合するトロポニンC(TNC)、TNCとCa²⁺の結合を阻害しているトロポニンI(TNI)、TMと結合しているトロポニ

ンT(TNT)である。弛緩状態ではTN IがTNCと Ca^{2+} の結合を抑制している。この抑制作用はTN Iのリン酸化(phosphorylation)によって生じ、このとき Ca^{2+} による張力発生のS字状カーブは張力の最高値を変えることなく右にシフトさせ、 Ca^{2+} に対する感受性を弱めている(図2)。リン酸化はcyclic AMP依存性 protein kinaseによって促進するとされている。この酵素の働きによって、収縮から弛緩への相変換が行われていることになる。

2) 筋細胞の収縮

細胞内に Ca^{2+} が増えてくると、TN Iの脱リン酸化(dephosphorylation)が生じ、TNCと Ca^{2+} の結合が生じる。細胞内には約 $70 \mu M$ のTNがあるので、増加した Ca^{2+} の大部分はTNCに結合して、TNC・Ca複合体となる。そのときアクチンとミオシン頭部(cross-bridge)との結合を阻害していたTMの作用が解除され、張力発生カーブは左にシフトして Ca^{2+} に対する感受性が強まる(図2)。TN Iの脱リン酸化はcyclic GMPによって促進するという。

4. 収縮力を変化させる他の要因

1) 筋線維の長さ

筋線維が長くなれば、収縮力が強まる。このことはFrank-Starlingの法則として古くから知られている。筋線維が長くなれば、 Ca^{2+} の内部放出が増え、収縮蛋白の Ca^{2+} に対する感受性が強まるが、後者が重要である。この際の感受性高進はTN Iの脱リン酸化とは無関係であるという。

2) アシドーシス

細胞内pHの低下は収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性を下げると同時に、発生張力も減少する。アシドーシスはまた筋小胞体からの Ca^{2+} 放出をも減らす。

3) ECF Ca^{2+} 濃度

ECFから Ca^{2+} を除くと、収縮力は指数関数的に減少し、およそ50秒後に半減するが、 Ca^{2+} を補充すれば収縮力が2-3倍早い時間で回復す

る。Sydney Ringerの時代の仕事である。

4) カテコールアミン(Catecholamine, CA)

CAは β 受容体を刺激し、adenyl cyclaseを活性化し、cyclic AMP増加を増加させる。その結果、cyclic AMP依存性 protein kinaseの働きによって細胞内蛋白のリン酸化が促進される。これらにはTN I、 Ca^{2+} チャンネル、 Ca^{2+} ポンプの働きを調節しているフォスフォランバン(phospholamban)のリン酸化が含まれる。

TN Iのリン酸化は弛緩期を速めて心室を充満させ、 Ca^{2+} チャンネルのリン酸化は細胞内 Ca^{2+} の増加させて張力の発生を、同様にフォスフォランバンのリン酸化は Ca^{2+} ポンプの機能を高めることによって細胞内 Ca^{2+} 濃度を下げ、収縮期を短縮させる。CAは収縮の増強ばかりでなく、弛緩の開始を速めて弛緩期の心室充満に寄与している。

5) フォスフォジエステラーゼ阻害薬

Cyclic AMPの増加は、 β 受容体を刺激したときだけでなく、Cyclic AMP分解する酵素フォスフォジエステラーゼ3型(PDE3)を阻害しても起こる。ミルリノン、アムリノンなどの一連のPDE阻害薬は心不全などで β 受容体が下降調節(down regulation)されているような心筋でも効果を上げることができる。

6) ジギタリス

ジギタリスは細胞内 Ca^{2+} 濃度を上げ、収縮力増強に寄与する。その理由は Na^+/K^+ ポンプを抑制し、細胞内のNaの増加させ、これが結果的に Na^+/Ca^{2+} 交換系を抑制するために細胞内 Ca^{2+} の排出が低下することによる。

5. 麻酔薬の心筋抑制

麻酔薬の Ca^{2+} 調節への関りを次の4つのステップで考える。

1) 細胞膜

かつてハロセン、サイオペンタール、メトキシフルレンは一時期、“uncouplers of excitation-contraction³⁾”と言われたことがあった。麻酔薬が強い心筋抑制を示す反面、心筋細胞の活動電位には僅かな変化しか伴わなかったからである。

しかし、後になってハロセンは吸入濃度1%以上では活動電位の立ち上がり(phase 0のV max)を抑制するとともに、平坦部分であるphase 2を短縮することが明らかとなった。一方、麻酔薬がCa²⁺の細胞内への取り込み抑制することを観察していた研究者たちは、細胞膜がCa²⁺と結合するために取り込みが悪くなる(depression of gated Ca²⁺ transport by increased Ca binding)と考え、麻酔薬の心筋抑制の一因とした。現代ではハロセン、エンフルレン、インフルレン、サイオペンタールはT管のL型Ca²⁺チャンネルを通るCa²⁺を減少(slow inward L-type Ca current inhibition)させることが判明している。

2) ミトコンドリア

ミトコンドリアは心筋では30%の容積を含め、ATPを大量に生産して収縮のエネルギーを賄う。Ca²⁺の収容量も大きい、取り込み速度が遅いから、細胞内のCa²⁺の濃度調節には大きな役割を担っていない。

ハロセン、エンフルレン、インフルレンなどの吸入麻酔薬は臨床使用濃度でミトコンドリアのATP産生を抑制する。このことが心筋抑制の原因とされたことがあった。しかし、ATPを一定レベルに維持したスキンド標本でも強い心筋収縮力の低下が認められたことから、この考えは否定された。代わってミトコンドリアのCa²⁺蓄積機能がハロセンによって低下することから、ミトコンドリアによる細胞内Ca²⁺濃度調節不全が心筋抑制の原因として考えられたが、今では否定的である。

3) 収縮蛋白

麻酔薬の陰性変力作用の原因にアクトミオシンATPase(actin-activated ATPase)の関与が調べられたことがあった。この研究の初期にハロセンがこの酵素を抑制していることが判明したが、そのときのハロセン濃度は臨床で使用するそれより桁違いに高かったこと、更にはCa²⁺濃度を一定にしていなかったことによりアクトミオシンATPase抑制説は否定された。この酵素の活性

はCa²⁺濃度依存症であるからである。代わってハロセンがミオシンの構造(conformation)変化を招くことの可能性が考えられたが、この変化は実はアクトミオシンATPaseにあることが判明した。Ca²⁺を与えればハロセンによる抑制は完全に解除され、この説も否定された。以後、収縮蛋白と麻酔薬の関り方について多くの研究がなされたが、収縮蛋白の変化が心筋抑制の主因とする成績は現在のところ得られていないようである。

4) 筋小胞体

麻酔薬は筋小胞体のCa²⁺の取り込みを阻害すると以前から知られていた。しかし、このことが麻酔薬による心筋抑制の原因とは見なされていなかった。その理由は、筋小胞体へのCa²⁺取り込み抑制には収縮力を抑制する10倍の麻酔薬(ハロセン)の濃度が必要とされていたからである。だが、この研究はCa²⁺濃度が0.1mM以上という非生理的な濃度で行われていたことから、生理的な0.4-20μMに濃度を下げて再調査したところ、臨床濃度でハロセンは筋小胞体のCa²⁺取り込みを阻止していることが分かった。この段階に至ってハロセンは筋小胞体の機能を抑制して心筋収縮力を低下させている可能性が強く示唆され、同時にCa²⁺取り込みを促進するCa²⁺-ATPaseの抑制が示唆された。後年、吸入麻酔薬のこの酵素に及ぼす抑制作用が証明された⁷⁾。筋小胞体のCa²⁺取り込みが抑えられると、やがては内部蓄積も減少し、心筋収縮に必要なCa²⁺の細胞内放出も減少することになる。ハロセンは0.5-3.0%の濃度範囲で濃度依存性にCa²⁺の取り込みを20-90%減少させる。同様にエンフルレン2.5-7.5%は30-80%、イソフルレン3-4%は15-20%のCa²⁺取り込みをそれぞれ濃度依存性に減少させるという。

この項のまとめ

吸入麻酔薬の心筋収縮力抑制は従来、心筋への直接作用という言葉だけで説明されていた。そのように教えられてきたわれわれ古い麻酔科医はそれ以上に考えることはなかった。しかし、これま

で見てきたように、吸入麻酔薬が収縮蛋白の機能を直接抑制していることを示す証拠はない。麻酔薬は主に心筋細胞膜系の、就中、筋小胞体の Ca^{2+} の細胞内取り込みを抑制することによって間接的に収縮力を抑制していたのであった。

肝臓に及ぼす影響

1. 肝毒性の原因

薬物の副作用を言うとき、原因として本来の薬理反応として現れるものと、その患者だけに特異的に現れる免疫反応の二者がある。前者は用量依存(dose dependent)であり、かつ予測可能であるが、後者は用量に関係せず、代わりに患者依存(patient dependent)であり、予測不能である。ハロセン、エンフルレン、イソフルレン、デスフルレンによる肝障害は免疫反応である。

2. ハロセン肝炎

ハロセンの臨床使用は1956年に始まった。しかし、間もなくハロセンが術後に肝障害を起こすことが明らかになる。これに二つのパターンがあり、一つはハロセン吸入した20%の成人に起こる中等度の肝障害であり、他の一つは発生は6,000-35,000例に1例と稀であるが、一度、起きれば黄疸と広範な肝細胞壊死(劇症肝炎)で高率に死亡(致命率は50-75%)する肝障害である。ハロセン肝炎の特徴の血清中の抗体の存在である。ハロセンは肝臓で代謝され、trifluoroacetylate が生まれる。この代謝産物は肝臓の蛋白と結合(trifluorinated protein)し、この物質の抗体が特定の患者で生まれることが判明した。抗体がある患者は二度目のハロセン吸入で抗原抗体が生じ、肝障害が発生する。

3. 吸入麻酔薬の代謝率

ハロセン、メトキシフルレンの代謝率は極めて高い(表1)。この欠点を克服し、体内で代謝されにくい麻酔薬が相次いで登場した。最新のデスフルレンに至っては殆ど不活性ガス(inert gas)と言っても良いほど代謝されないが、これまた新しいセボフルレンはメトキシフルレン以後の麻酔薬にしては例外的に代謝率が高い。日本で開発さ

れ、日本でその使用が多いこの麻酔薬が将来どのようになるのか、注目されている。

4. 吸入麻酔薬の代謝を高進させる因子

女性、中年、肥満は代謝を促進する因子とされているが、肝臓で薬物の代謝を刺激する薬物、すなわち酵素誘導を来す薬物、例えばバルビタール、アルコール、麻薬、トランキライザー、ステロイドの常用は吸入麻酔薬の代謝を促す。これらを考慮すれば成人にはハロセンは避けるべきであろうが、吸入麻酔後に原因不明の肝障害を来した例では、ハロセンだけでなくエンフルレン、インフルレン、デスフルレンも避けた方が無難である。同様にこれらの麻酔薬のどれかによって抗体が産生されている場合、交叉感作の危険がある。一方、小児ではハロセン肝炎の報告は少ない(1/200,000)。

5. ハロセン以外の吸入の麻酔薬は肝炎を起こすか?

エンフルレン、インフルレンの両者には劇症肝炎の報告があるが、これらの麻酔薬はハロセンに比べて代謝率が低いから、肝炎の発生率は低い。その意味ではデスフルレンが最良であるが、デスフルレンさえも重症肝炎の報告⁸⁾がある。一方、セボフルレンは代謝率は高いが、代謝産物にtrifluoroacetylate が生まれないので、免疫反応に由来する肝炎の報告はない。

腎臓に及ぼす影響

肝臓ではハロセンが問題を提起したように、腎臓ではメトキシフルレンが腎毒性を考える契機となった。更に他の要因として、麻酔ガスが麻酔回路にセットされた炭酸ガス吸収剤と反応して毒物を生むこと(haloalkene nephrotoxicity)をも考慮せねばならない。

1. 無機フッ素による腎障害

今日、用いられている揮発性麻酔薬はすべてフッ素が含まれている(表1)。肝臓のチトクロームP 450システムでこれらの麻酔薬が代謝されると、無機フッ素(fluoride)が生じる。メトキシフルレンの場合、代謝率は50-80%であるため

に、無機フッ素が大量に産生され、これが腎不全の原因となった。この腎不全の濃縮力障害の形をとるので、尿を濃縮して水分の損失を防ぐことができず、多尿、希釈尿、脱水、高 Na 血漿・高浸透圧血漿のいわゆる high output renal failure となる。腎不全を起こす場合は尿細管であるが、体液の損失に補充が追いつかなければ、やがては糸球体の機能も低下して高 BUN となる。無機フッ素による腎不全はバゾプレッシン (ADH) 無効で予後は不良である。

腎不全が発生する無機フッ素の血中レベルは当初、 $50\mu\text{M}$ とされていた。しかし、この濃度と無関係に腎障害が見られる事例も少なからずあるため、無機フッ素曝露期間 (area under the fluoride-time curve) 説が新たに登場した。無機フッ素の濃度が低くても曝露期間が長ければ絶対量は増えるであろうし、反対に瞬間的に無機フッ素レベルが $50\mu\text{M}$ を凌駕しても、時間が短ければ産生された無機フッ素も少ないと考えられるからである。最近では新たな説、腎臓での代謝説が注目されている。吸入麻酔薬が腎臓で多く代謝されれば、血中レベルに関係なく代謝されたその場所で毒性を発揮することになる。理由が何であれ、代謝され易い麻酔薬は淘汰の試練を避けることはできていない。メトキシフルレンはその腎毒性の故に今では製造されていない。

2. Haloalkene nephrotoxicity

ハロセンが炭酸ガス吸収剤と反応して haloalkene (2-bromo-2-chloro-1,1-difluoroethene, BCDFE) を作ることは以前から知られていた。BCDEF は麻酔を閉鎖回路にして用いるときごく微量に発生するが、この物質とその代謝産物 (cystein 抱合体) は他の haloalkene と同様にラットに腎毒性 ($\text{LD}_{50}=250\text{ppm}$) があり、尿細管の壊死を招く。ハロセン麻酔後に BCDEF はヒトの尿中にも認められているが、腎障害の報告はない。その理由は cystein 抱合体を更に毒性化する腎の cystein conjugates β -lyase の活性がヒトの場合、ラットの 10% に留まっていることによるという。

3. セボフルレンによる腎毒性

永い間、眠っていた haloalkene 腎毒性が今日、再び注目されるようになったのはセボフルレンが炭酸ガス吸収剤と反応して fluomethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinylether, 通称 “compound A” を作るからである。セボフルレンは構造上、二重結造をもっていることが反応性を高くする原因とも言われている。Compound A は BCDEF と同じようにラットの尿細管を障害して、糖尿・蛋白尿・酵素尿 (NAG, GST) を起こす。Compound A がおよそ $300\text{ppm}\cdot\text{hr}$ を越すと尿細管壊死になることが分かっているが、ヒトでは危険レベルが明らかにされていない。Compound A の発生は炭酸ガス吸収剤がソーダライムよりバラライムであるほうが、また、麻酔は低流量・閉鎖回路で行ったほうが発生しやすい。低流量・閉鎖回路は炭酸ガス吸収剤が高温になるので、セボフルレンの反応性が高まる。わが国では欧米諸国に比べてセボフルレンは使用頻度が格別が高いが、これによる腎障害の報告は今のところ見られない。Compound A は BCDEF と同様、代謝をうけて cystein 抱合体 (compound A-cystein conjugates) になる。腎の β -lyase による cystein 抱合体の代謝がラットの $1/8-30$ であるヒトにおいて、compound A の腎毒性は未だ論争中である。その是非が確定するまでセボフルレンを $21/\text{min}$ 以下の低流量で用いるのは避けたほうが賢明である。

吸入麻酔薬による一酸化炭素の発生

1. 麻酔薬と一酸化炭素 (CO)

前項ではハロゲン化麻酔薬が炭酸ガス吸収剤と反応して haloalkene を発生させることを述べた。しかし、麻酔回路で発生するのは haloalkene だけではない。麻酔薬が炭酸ガス吸収剤によって破壊され、CO が生じる危険もまた考慮しなければならない。麻酔回路に CO が蓄積することはクロロフォルム、トリクロールエチレンの古い時代から知られていたが、この問題は永い間、

忘れられていた。しかし、エンフルレンおよびイソフルレンの麻酔中にCO中毒の例がかなりの数で報告されるに至って、近年、再び注目されるようになった。これらの例のなかではCO濃度は1,000ppmを超え、COHbは30%以上になった例もある。CO中毒は月曜日の最初の症例に起こりやすいことがわかり、週末に炭酸ガス吸収剤を休ませることによる乾燥とCO発生の関連が疑われた。炭酸ガス吸収剤は出荷段階では水を含んでいる。使用中も呼気から水分を供給されて加湿された状態にあるが、使った後、長時間にわたって使用しないでおくことと徐々に乾燥し、これを再び用いれば、麻酔薬と反応してCO生成が促進する。CO中毒で死亡した事例と未だないが、HbCOが最高32%になり、術後の人工呼吸管理を必要としたデスフルレンの例⁷⁾が報告されている。術中のCOの発生の頻度は、その日の最初の症例で4.4/1,000、全症例で2.6/1,000という。

2. CO中毒の病態

COはHbに対して酸素の220倍の親和性をもっているから、HbO₂が減少し、その分COHbが増え、酸素運搬が損なわれる。COHbはHbの酸素解離曲線を左に偏位させるから、組織で酸素の解離を妨げ、酸素不足に導く要因となる。意識があれば、吐き気・嘔吐・頭痛・めまいなどのCO中毒の初期症状が現れて、異常がわかるが、全身麻酔中では自覚症状がないので発見がむずかしい。通常のパルスオキシメータではHbO₂とCOHbの判別ができないから、COHbは直接測定するほかない。CO中毒のメカニズムは未だ議論中である。最近、トランスミッターとしての内因性ガスが注目されているが、COもその一つであれば、その蓄積による神経伝達障害も考えられないことはない。

3. CO中毒の予防

1) COを発生しやすい麻酔薬を避ける

デスフルレン、エルフルレン、イソフルレンはこの順でCOを発生し易い。これらに比べてハロセン、セボフルレンは安全である。

2) 炭酸ガス吸収剤の乾燥を避ける

週末、そのままにしておく乾燥するので、炭酸ガス吸収剤は月曜日の朝に取り替える。

3) 炭酸ガス吸収剤の種類

バラライムはソーダライムよりCOを発生しやすい。

脳に及ぼす影響

吸入麻酔薬が脳に働くのは当然のことである。それをねらって全身麻酔を行うのであれば、脳への影響は主作用そのものであって、副作用ではない。しかし、ある薬物に人間の意識を失わせる作用があるということは真実、怖いことである。仮に手術に麻酔が必要でないとすれば、意識を、というよりも人格を強引に奪ってしまう薬物は毒以外のなにものでもない。だが、どのようなメカニズムで意識がなくなるのであろうか。今もって明らかにされない麻酔の最大の謎であるが、麻酔学の著しい進歩が誇らしく喧伝される今日、謎が謎として留まっていることはまことに皮肉である。ある学問の著しい進歩はその学問に進歩の余地が著しく残っていたことを示しているから、それは当該学問の未熟を自ら認めていることと同義であろう。知られざる麻酔の謎はさておき、知られている吸入麻酔薬の脳に対する毒性を考えてみたい。

1. 脳血流(cerebral blood flow, CBF)と麻酔薬

覚醒時の脳には脳100gあたり45-60ml/分の血流がある。この血流が変動すると、脳の恒常性維持に差し障るから、脳の血管には血流を一定にするための機能がある。

血管自らが血流をコントロールしている意味で、自己調節(autoregulation)と言われる。この働きによって血圧(灌流圧)がある範囲で変動しても血流は一定に維持できる(図3)。

つまり血圧が上がれば、自ら収縮して血流を下げ、反対に血圧が下がれば、拡張して血流を維持しようとする、血管に備わった脳の保護機能である。この自己調節機能を破綻させる要因の一つにPaCO₂があるが、更に他の要因として揮発性麻酔薬(図3)があげられる。

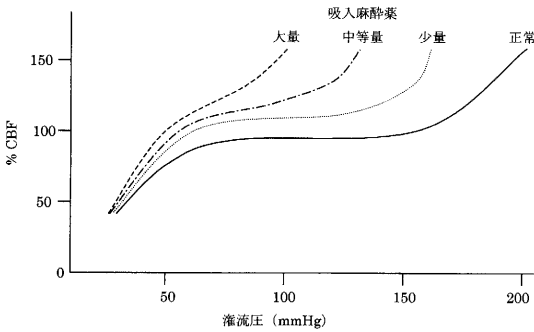


図3 灌流圧とCBFの関係

吸入麻酔薬の濃度をあげると、自己調節される血圧の範囲が次第に狭くなり、ついにはCBFは血圧の変化に連動して増減するようになる。吸入麻酔薬は用量依存性に脳血管を拡張させ、脳血流を増やしているのである。

2. 脳酸素消費量(cerebral oxygen metabolic rate, CMRO₂)と麻酔薬

脳は100 gあたり1分間に3～4 mlの酸素を消費している。脳100 gあたりのCBFを50ml/分とすると、その血流によって運ばれる酸素は10 ml (Hb 15 g/dl, P O₂ 100 mmHgと仮定)程度になるから、脳機能を正常に保つためには実際に使われる酸素の量の2.5～3倍補給しなければならないことになる。

CMRO₂は低体温になれば減少し、27℃では常温時の50%になることが知られている。

麻酔薬もまたCMRO₂を減少させる。このことは笑気を含む全ての吸入麻酔薬でいえるが、呼吸終末濃度ハロセン、エンフルレンそれぞれ2%、2.5%でCMRO₂はいずれも50%減少する。麻酔がかかると、CMRO₂が下がることは、脳の酸素需要が減るということであるから、脳への酸素供給を常に気にしている麻酔科医にとって嬉しいことである。だが、単純に喜んでいて良いのであろうか。

3. 脳血流/脳代謝(CBF/CMRO₂)と麻酔薬

先に述べたようにCBFとCMRO₂は脳100 gあたり、それぞれ45～65ml/min、3～4 ml/min程度であるから、両者の比(R)は14～18に

なる。Rは生理的条件下では変わらないので、coupling と言われている。したがって、脳の酸素消費量が上がれば、この比で脳血流も増加することになるが、このcouplingを破る要因が血中の炭酸ガス(PaCO₂)であり、吸入麻酔薬である。その意味ではこの二つは“Rのuncoupler”と呼べないこともない。CBFはPaCO₂ 20～80 mmHgの範囲においてCMRO₂の変化なしに直線的に増加する。吸入麻酔薬はどうか。この薬物が脳の酸素消費量を下げるとは既に述べた。もしcouplingが麻酔中も成立しているなら、脳血流も先ほどのRに従って減少している筈であるが、現実には脳血流は増加している。吸入麻酔薬は全て同程度に、しかも用量依存性にRを上げ、2 MACでRは2倍近くになる(図4)。このことにどういう意味があるのか。便宜的に考えれば、麻酔中は脳は過剰に酸素を供給されていると解釈でき、その意味では吸入麻酔薬は脳を保護しているとする楽観的な見方が成り立つ。一方、厳しい解釈も可能である。麻酔中は覚醒時の倍近い、あるいはそれ以上の比率で酸素を脳に供給しなければ

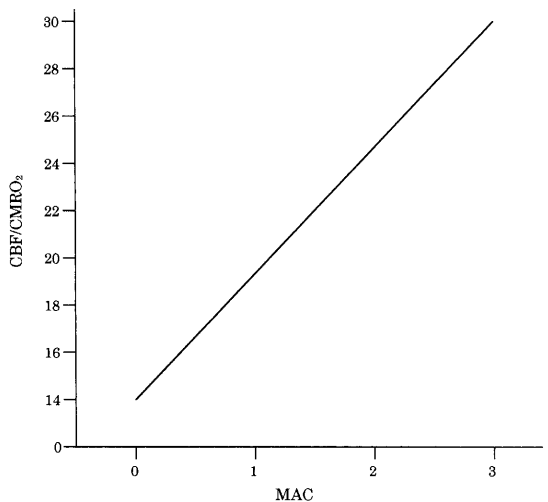


図4 MACとCBF/CMRO₂の関係

吸入麻酔薬(ハロセン、サイクロプロペン、エーテル、エンフルレン)は全て同程度にCBF/CMRO₂を上昇させる。(Smith AI, Wollman H, Anesthesiology 36 : 378, 1972)

ば、酸素の需給バランスが維持できないという悲観的な見方である。後者の見解をとれば、吸入麻酔薬は脳を保護しないばかりか、酸素の必要性を高める点で毒性をもつと見做すことができる。Rの上昇をどのようにとるか。このことを選択は個々の麻酔科医に委ねられるが、厳しい見方にこそ正解はあるように私には思われる。Rの上昇を甘く評価すれば、禍根を残すことに繋がりがかねないからである。

結 語

これまで私は麻酔薬の歓迎されざる側面について書いてきた。吸入麻酔薬は心臓では収縮力の抑制を、脳では酸素利用の効率をそれぞれ用量依存性に低下させ、かつ、その代謝分解産物は肝・腎にとって毒性であることを紹介した。このような麻酔薬の振る舞いを考えるとき、われわれは麻酔を侵襲からの防御医学と定義づけることはできない。同様に、自らも管理の対象に含めなければならない麻酔は周手術期の全身管理学と定義することもできない。それらは余りにも短絡的な考えである。麻酔の発明(発見?)は、人類史上、最大級の恩恵であった。だが、誰もが認めるこの恩恵を恩恵たらしむるには、麻酔の侵襲性に対する警戒がその根本になければ叶わないことである。麻酔は言うなれば諸刃の剣^{やいば}。この絶対不変ともいうべき麻酔の本性は、遺憾にも麻酔学の進歩の美名に被われて等閑に付されがちである。これは危ういことではないか。

本稿の要旨は、第265回東京歯科大学学会総会において口述した。

参 考 文 献

- 1) Morisaki, H., Suematsu, M., Wakabayashi, Y., Moro-oka, S., Fukushima, K., Ishimura, Y., Takeda, J. : Leucocyte-Endothelium interaction in the rat mesenteric microcirculation during halothane or Sevoflurane Anesthesia. *Anesthesiology*, **87** : 591~598, 1997.
- 2) Kotake, Y., Serita, R., Ochiai, R., Takeda, J., Fukushima, K. : Effects of isoflurane and sevoflurane on neutrophil activation after abdominal aortic cross-clamping in rabbits. *Anesthesiology*, **83** : 3(A), A542, 1995.
- 3) Rusy, B. F., Komai, H. : Anesthetic depressoin of myocardial contractility : A review of possible mecanisms. *Anesthesiology*, **67** : 745~766, 1987.
- 4) Fawcett, D. W., McNutt, N. S. : The ultrastructure of the myocardium. *J Cell Biol*, **42** : 1~45, 1969.
- 5) Schanne, F. A. X., Kane, A. B., Yonug, E. E., Farber, J. L. : Calcium dependence of toxic cell death : A final common pathway. *Science*, **206** : 700~702, 1979.
- 6) 石川哲也, 梶原秀俊, 栗原 敏 : 心筋細胞内 Ca^{2+} 動態と強心薬 : LiSA, **4** : 1027~1040, 1997.
- 7) Lopez MM, Kosk-Kosicka D. How do volatile anesthetics inhibit Ca^{2+} ATPases? *J Biol Chem* **270** : 28239~28245, 1995.
- 8) Kharasch, E., D. : Inhalation anesthtetic toxicity. ASA 1996 Annual Refresher Course Lecture, # 144.