全身麻酔薬の作用機構

吉川 清 Kiyoshi Yoshikawa, 大阪府立成人病センター

はじめに

麻酔とは神経活動の抑制の一つの手段である。この概念からして麻酔の典型的なものは局所麻酔であり、局所麻酔薬により局所において神経活動を可逆的に抑制することにより鎮痛 (analgesia) 効果を期待するものである。一方、中枢神経に作用する場合は全身麻酔 (general anesthesia) と総称される。したがって催眠薬 (hypnotics) も広義の麻酔薬である。

日本語の「麻酔」という言葉に対し、“anesthesia”および“narcosis”が対応するが、anesthesiaとnarcosisに厳密な違いはない。阿片アルカロイドに関する催眠鎮痛作用をnarcosisとよび、anesthesiaは総称的な意味に用いられる。

1. 全身麻酔薬の性質

全身麻酔薬のうちの主な吸入麻酔薬を表1に示す。全身麻酔薬は構造的に特殊性がなく、化学的特異性もない。しかし、これらの薬剤が同じ現象を招来する。全身麻酔薬が生体内に取り込まれ、作用部位に運搬され麻酔を生じる。これらの麻酔薬は大きい副作用がなく、しかも可逆的であることが必須条件である。化学的特異性がないことは作用部位に特異性がないことを意味する。全身麻酔薬の中で optical isomer をもつものがある。たとえばハロセン (halothane) はD体、L体のラセミ混合物であるが、D体もL体も神経活動の抑制効果は等しい¹⁾。このことは作用部位に対して特異な結合をするものでないと考えられる。麻酔薬は生体内で化学反応を起こさず、作用部位で共有結合を形成しない。単に Van der Waals 力で作用して生体の細胞や器官に種々の機能的変化を起こす。

2. 麻酔の強さ (potency)

全身麻酔薬の中で吸入麻酔薬の potency を表現す

Mechanism of Action of General Anesthetics

ることは比較的むずかしい。現在最も有用な表現方法として MAC (minimum alveolar concentration) がある²⁾。外科的侵襲に対して 50% の患者が反応を示さなくなる肺胞内最小麻酔薬濃度で表わされる。肺胞内麻酔薬濃度が血液、組織と平衡に達し、この MAC が中枢神経における麻酔ガスの分圧を表わし、組織の吸収や分布に関係しない。

小動物の MAC の測定に righting reflex が用いられる。これは小動物が麻酔にかかると正常位を保つことができなくなり、麻酔から覚醒すると正常位をとるようになる反応である。righting reflex によるマウスの MAC と人間の MAC は良い相関がみられる³⁾。表1に吸入麻酔薬の MAC を示した。

3. 麻酔薬の作用部位

全身麻酔薬は意識の消失を伴うことが必要であることより、中枢神経系に作用することは明らかである。しかし、全身麻酔薬は中枢神経のある特定の限定された場所のみ作用するとは考えられない。ジェチルエーテルをネズミに吸入させ大脳皮質電位 (electrocorticogram, ECG) を記録すると 25% のエーテルで大脳皮質の活動が停止する。吸入を止めると活動が再発する⁴⁾。大脳皮質のほか、網様体 (reticular formation) や脊髄にも作用する。図1はネコの末梢神経を刺激して中枢神経の反応を誘発電位 (evoked potential) でみたもので、視床 (thalamus) より網様

吉川 清 大阪府立成人病センター (537 大阪市東成区中道1-3-3) 中央手術部・部長・医博
昭和 27 年奈良県立医科大学卒、
27 年奈良県立医科大学大生化学教室勤務、36~39 年アメリカ、ユタ大麻酔学教室、40~47 年阪大医学部麻酔学教室助手、講師、助教授、53~54 年アメリカ、カンサス大薬理学客員教授を経て、54 年より大阪府立成人病センター。＜趣味＞ゴルフ、写真

表 1 吸入麻酔薬の構造と性質

一般名	構造式	蒸気圧(37°C) (mmHg)	分配係数 (水/ガス)	MAC (%)
笑気		54,200	0.44	101
シクロプロパン	$-(CH_2)_3$	8,000	0.22	9.2
ハロセン	$CBrClH-CF_3$	495	0.86	0.76
メトキシフルレン	$CCl_2H-CF_2-O-CH_3$	62	13.5	0.16
ジエチルエーテル	$C_2H_5-O-C_2H_5$	790	13.0	1.92
エンフルレン	$CClFH-CF_2-O-CF_3$	345	0.75	1.3
インフルレン	$CF_3-CClH-O-CF_2H$	460	0.7	1.5
クロロホルム	$CHCl_3$	316	3.9	0.64
トリクロロエチレン	$CHCl=CCl_2$	127	1.51	0.64

体活性系 (reticular activating system) の方が N_2O , エチレン, シクロプロパンで強く抑制されることを示している⁵⁾. 網様体は意識に関する中枢でこの部位の活動の抑制で意識を消失させる. 一般に麻酔薬の神経組織における作用部位は図2のように考えられている⁶⁾. 神経軸索 (axon) は局所麻酔薬によりその伝導 (conduction) が抑制される. 全身麻酔薬による軸索伝導の阻害は高濃度が必要である. したがって神経軸索は全身麻酔薬の作用の primary site ではない. 神経末端よりの化学伝達物質遊離における stimulation-secretion coupling 機構に麻酔薬が抑制的に作用することは知られている. 神経接合部 (synaps) で化学伝達物質が subsynaptic membrane のレセプターに結合する際, 全身麻酔薬によりその結合が阻害される. また pre- あるいは postsynaptic inhibitory neuron が麻酔薬により活性化され, 直接的, 間接的に神経活動が阻害されるという. 以上のように全身麻酔薬の作用部位はマクロにみて synaps が最も可能性のある部位である. Kendig らは節後線維の活動電位が, 節前線維の活動電位より強く全身麻酔薬により影響を受けることを示した⁷⁾. 大脳における reticular activating system のように synaps の多い部位は全身麻酔薬の影響を受けやすい. synaps における全身麻酔薬の作用部位は synaptic membrane であることは疑いない.

生体膜の構造は Singer & Nicolson のモデルが一般に受け入れられている⁸⁾. 生体膜はリン脂質の二重層を形成し, リン脂質の親水性の head group を膜に接する液層に向け, 疎水性の脂肪酸鎖が内側に向かう. タンパク分子が脂質分子の間に入り, あるものは細胞膜を貫いて膜に接する液に接している. この膜がイオンの障壁を作り, イオンチャンネルはこの内在性膜タンパクで構成される孔である. 全身麻酔薬は膜の静止電位を変えないで神経伝導を阻害するが高濃度必要で

A, C, E はコントロール, B は 77% N_2O , D は 77% エチレン, F は 40% シクロプロパン麻酔⁵⁾

図 1 ネコの浅撓骨神経刺激による中枢神経の誘発反応に対する麻酔薬の影響

1. 神経軸索の活動電位, 2. Ca^{2+} 依存性脱分極-分泌共軛機構, 3. Ca^{2+} 非依存性の transmitter の遊離, 4. transmitter-receptor, 5. postsynaptic membrane の電位発生, 6. presynaptic inhibitory neuron, 7. postsynaptic inhibitory neuron, 8. postsynaptic neuron impulse の阻害⁶⁾

図 2 神経細胞における麻酔薬の作用可能部位

ある. 麻酔薬は Na の influx を阻害して活動電位の発生を抑制することにより麻酔を生じる. この場合 voltage clamp 法によれば, Na チャンネルの方が K チャンネルより麻酔薬に対して感受性が高いことがわかっている. Na チャンネルのどの部分に, またいかに

して麻酔薬が作用するか明らかでなく、多くの仮説が提唱されているが、おそらく麻酔薬の作用部位は Na チャンネルタンパクの外側であろうと考えられる⁹⁾。

4. 全身麻酔薬の作用機序に関する諸説

4-1. リポイド説

Meyer¹⁰⁾, Overton¹¹⁾ はオリーブ油に対する溶解度、すなわち oil/gas partition coefficient の大きい麻酔薬ほど potency が高いことを見出した。事実、oil/gas partition coefficient と MAC の間に密接な相関がある。これは一定数の麻酔薬分子が単位脂質容積に溶解することで麻酔が生じ、麻酔薬の分子構造には無関係であることを示す。

麻酔の作用機構の説明に熱力学を導入したのは Ferguson¹²⁾ で、同じ程度の麻酔は細胞に同じ熱力学的活性を与えた時に起こるとした。この熱力学的活性は、吸入麻酔薬の場合、麻酔を行なっている時の麻酔薬の蒸気圧をある標準状態での麻酔薬の蒸気圧で除した値である。この値はほとんどの麻酔薬で等しく、大体飽和蒸気圧の 3 % で麻酔が生じる。

Overton-Meyer のリポイド説を発展させ Mullins は麻酔薬の potency は細胞膜に入る仕量に比例すると考えた¹³⁾。彼は麻酔は溶媒に溶ける麻酔薬の分子の数よりその容積に比例するとした。この仮説は臨界容量仮説 (critical volume hypothesis) といわれる。

4-2. 膜体積膨張説 (membrane volume expansion)

Mullins, Shane, Miller らは麻酔薬が細胞膜の疎水部分に入り膜容積を膨張させることにより膜機能を障害して麻酔が生じると説明した。Shane は膜が広がり側方に圧が加わってイオンチャンネルがつぶれるのであろうと考えた¹⁴⁾。Miller¹⁵⁾ や Halsey¹⁶⁾ らも同じく Mullins の説を支持した。

Seeman はこの概念を非興奮性膜に適用した¹⁷⁾。彼は麻酔薬、トランキライザー、抗ヒスタミン薬などが低侵透圧性溶血を阻止することを示し、臨床濃度の全身麻酔薬は赤血球膜の表面積を 0.4 % 伸展させ、局所麻酔薬は 2 % 伸展させるとした。体積を前者は 0.6 %, 後者は 3.5 % 増加させることになる。全身麻酔薬と局所麻酔薬の差は濃度によるものである。これらの体積増加は膜に溶ける麻酔薬分子の Van der Waals volume の約 10 倍である。Trudell はこの

結果を再検討して、膜容積の増加は全身麻酔薬で 0.026 %, 局所麻酔薬で 0.13 % であるとし、Van der Waals volume と等しいと説明した¹⁸⁾。

この膜体積膨張説に関して、Franks と Lieb¹⁹⁾ はエタノール、ハロセンが膜に吸着されて体積変化を起こすが彼らはこれを density の変化で測定し、ハロセンで占められる volume は本質的には膜、水、液状ハロセンのそれと同じであり、expansion はハロセン分子そのものの体積であるとした。Seeman らの付加的な free volume の変化によるものではないとし、膜の expansion は麻酔の本態ではないと結論した。むしろ全身麻酔薬は神経細胞の特別な部位に作用するものであるとした。これに対して上田はこの説を痛烈に批判している²⁰⁾。

4-3. 相転移説 (phase transition theory)

生体膜モデルとして phospholipid 膜を用い、物理化学的手法で麻酔の作用機序の研究が行なわれてきた。しかし、これらの結果は変化が小さくて膜の機能変化の説明には不十分である。たとえば phospholipid の脂肪酸鎖の order parameter (ΔS) の変化としてとらえられる膜の fluidity の増加²¹⁾ はタンパクの機能変化を起こさせるには小さすぎる。麻酔で生じる lipid membrane の perturbation の変化は、温度にして 0.2°C 上昇することで得られる程度である。

dipalmitoyl lecithin を用いた人工膜で、臨床濃度の麻酔薬が phase transition temperature を 3.5°C 下げる。リン脂質膜が gel 状態 (ordered) から麻酔薬によって fluid の状態 (disordered) になり lateral phase separation を生じる。この phase separation が lateral compressibility を上昇させイオン透過性

図 3 犬の MAC (最小肺泡内濃度) と oil/gas 分配係数および hydrate dissociation pressure (水和解離圧) の間における相関図²⁹⁾

を抑制すると説明されている。

4-4. Hydrophilic site theory

生体にとって水は機能的に重要な働きを持っているので、麻酔薬と水分子の相互作用が麻酔作用に関わっている可能性がある。しかし麻酔薬の水への溶解度は麻酔薬の potency と全く相関がない。

Pauling²²⁾ と Miller²³⁾ は麻酔ガス分子が水と包接化合物を作ることにより神経機能に影響を与えるものであろうと報告した。事実、MAC と hydrate dissociation pressure の間に相関関係がある (図3)。この説の反論として gas hydrate が体温で不安定であること、pure hydrate が得られていない麻酔薬があること、hydrate dissociation pressure が麻酔薬の蒸気圧を超えることなどがある。

lipid が生体内でミセルを形成する場合、麻酔薬が lipid-水 の界面に吸着することにより水分子を除き水素結合を切る。Sandorfy らは赤外線吸収スペクトルで高級ハロゲンの fluorocarbon の麻酔薬が水素結合破壊作用を持つことを示した。この水素結合破壊作用と MAC の間に良い相関があることを示した²⁴⁾。

lipid 膜と水との界面において、膜表面の水は高度に秩序化 (ordered) されて低温の水に似ている。生体膜は荷電を持っていて、この電場で水の双極子とクーロン力で引きつけ合い強固な構造を持っている。これらの水は氷Ⅲ型の構造をとり、自由水より 15% も体積を減少させている。この現象が電縮 (electrostriction) であり 1 モルの電縮水が遊離されると 2.7 ml の体積が増える。NMR や microcalorimeter によれば、surface charge 1 個について 5~10 個の水分子が水素結合により結晶型の配列をしている。麻酔薬がこの界面に吸着されて水分子を解放すれば容積を増加させて麻酔が生じると解釈される²⁵⁾。

4-5. 圧拮抗 (pressure reversal)

発光バクテリアの発光が麻酔薬で減少するが 100~150 気圧で加圧すると麻酔薬が存在するのにかかわらず発光が回復する²⁶⁾。この圧拮抗は水棲動物、両棲類、哺乳動物でも実証された。軸索伝導障害も圧拮抗されるが、synaps についてはまだ実証されていない。

熱力学によれば平衡定数 (K) の圧力 (P) による変化と容積変化 (ΔV) との間には次式のような関係がある。

$$(\partial \ln K / \partial P)_T = -\Delta V / RT$$

Eyring は圧拮抗を上式によって解析した。麻酔深度を平衡定数で表わし、麻酔薬と膜 (あるいは作用部位) との結合による体積変化を ΔV とした^{20), 27)}。

すべての麻酔薬は圧拮抗をうける。したがって圧拮抗のないものは麻酔薬でない^{20), 27)}。

あ と が き

麻酔薬の作用部位は神経細胞膜であろうことは疑いない。しかし分子レベルでの作用機序についての解明は諸説がありまだ明らかでない。今後、神経細胞膜の物性からの解析が望ましいと考えられる。

文 献

- 1) J.J. Kendig, E.N. Cohen: Abstracts of Am. Soc. Anesth. Annual Meeting, p. 93 (1971)
- 2) G. Merkel, E.I. Eger II.: *Anesthesiology*, 24, 346 (1963)
- 3) D.D. Kobin, E.I. Eger II.: *Anesthesia Vol. 1*, ed. by R.D. Miller, Churchill Livingstone, New York, p. 284 (1981)
- 4) H.J. Döring: *Prog. Anesth.*, 1, 545 (1975)
- 5) H.S. Davis, W.F. Collins, C.T. Randt, et al.: *Anesthesiology*, 18, 634 (1975)
- 6) J.J. Kendig, J.R. Trudell: Scientific Foundations of Anaesthesia, ed. by C. Scurr, S. Feldman, William Heineman Medical Books, Ltd., p. 285 (1974)
- 7) J.J. Kendig, J.R. Trudell, E.N. Cohen: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 195, 216 (1975)
- 8) S.J. Singer, G.L. Nicolson: *Science*, 175, 720 (1972)
- 9) L.J. Mullins: *Prog. Anesth.*, 1, 237 (1975)
- 10) H. Meyer: *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 42, 109 (1899)
- 11) E. Overton: *Jahrb. Wiss. Bot.*, 34, 669 (1900)
- 12) J. Ferguson: *Proc. Roy. Soc. Ser. B. London.*, 127, 387 (1939)
- 13) L.J. Mullins: *Chem. Rev.*, 54, 289 (1954)
- 14) A.M. Shanes: *Pharmacol. Rev.*, 10, 59 (1958)
- 15) K.W. Miller, W.D.M. Paton, R.A. Smith, F.B. Smith: *Mol. Pharmacol.*, 9, 131 (1973)
- 16) M.J. Halsey, B. Wardley-Smith: *Nature*, 257, 5529 (1975)
- 17) P. Seeman: *Pharmacol. Rev.*, 24, 583 (1972)
- 18) J.R. Trudell: *Biochim. Biophys. Acta.*, 470, 509 (1977)
- 19) N.P. Franks, W.R. Lieb: *Nature.*, 292, 248 (1981)
- 20) 上田一作: 医学のあゆみ, 131, 135 (1984)
- 21) C.J. Mastrangels, J.R. Trudell, H.N. Edmunds, et al.: *Mol. Pharmacol.*, 14, 463 (1978)
- 22) L. Pauling: *Science*, 134, 15 (1961)
- 23) S.L. Miller: *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 47, 151 (1961)
- 24) C. Sandorfy: *Anesthesiology*, 48, 357 (1978)
- 25) 上田一作: 代謝, 14, 437 (1977)
- 26) F.H. Johnson, H. Eyring, R.B. Williams: *J. Cell Comp. Physiol.*, 20, 269 (1942)
- 27) I. Ueda, H. Kamaya: *Anesth. Analg.*, 63, 929 (1984)
- 28) E.I. Eger II, C. Lundgren, S.L. Miller, et al.: *Anesthesiology*, 30, 129 (1969)