

氏 名 (本籍)	こ が し ひさ 古 賀 義 久
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 9 2 5 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 1 年 2 月 2 0 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 4 4 年 3 月 2 5 日 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業
学 位 論 文 題 目	気 管 平 滑 筋 に 及 ぼ す 各 種 麻 酔 薬 の 作 用

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 岩 月 賢 一 教 授 鈴 木 泰 三

教 授 平 則 夫

論文内容要旨

緒 言

各種麻酔薬の気道系に及ぼす影響については in situ では多くの報告があるが、その作用機序に関してはいまだ不明な点が多く、気管及び気管平滑筋への直接作用であろうとの推論にとどめられている麻酔薬も少なくない。そこで本研究では、摘出したモルモットの気管平滑筋を用い、その張力に及ぼす各種麻酔薬の直接作用を観察し、併せてそれら薬物の作用機序を検討した。

実 験 方 法

モルモット（体重 250～600g）の気管を摘出して幅 2～3 mm の輪状切片を作成し、軟骨部中央で切り離し、両端を糸でしばり、液槽内に設置してある張力測定用レバーに固定した。液槽内には modified Krebs-Ringer 液を満たして 95% O₂+5% CO₂ の混合ガスを通気し、温度はほぼ 36°C に保った。気管平滑筋の張力変化はストレンゲージトランスジューサーで等尺的に測定し、ペン書きオシログラフで記録した。電気刺激には 1 msec, 30 Hz のパルス刺激を用い、通電時間は 4 秒、刺激と刺激の間隔は 6 分とした。静脈内麻酔薬及び局所麻酔薬は直接液槽内に加え、吸入麻酔薬は上記混合ガスを気化器（ether はカップケーキ、halothane はフローテック）内に毎分 4 l で流して所定の濃度とし、液槽内に通気し、余剰ガスは排気した。

実 験 成 績

静脈内麻酔薬として今日広く用いられている thiamylal (Isozol[®]) については、 2.5×10^{-5} ~ 5×10^{-5} g/ml の低濃度では収縮反応のみがみられたが、 10^{-4} g/ml 以上の高濃度では初期の収縮反応に引き続きゆるやかではあるが明らかな弛緩反応がみられた。臨床的に thiamylal を用いる際の推定血中濃度に相当する 6.6×10^{-5} g/ml ではその中間にあたり、収縮反応のみのこともあれば、初期の収縮反応の後弛緩反応へ移行する二相性の反応パターンをとることもあった。神経を特異的にブロックする tetrodotoxin (TTX) 2.5×10^{-7} g/ml を投与し、パルス刺激に反応しないことから TTX の効果を確かめた後 thiamylal を投与しても、単独投与時と同様な反応がみられた。さらに thiamylal 10^{-4} g/ml による二相性反応のうち、収縮相は抗セロトニン剤の methysergide では影響されなかったが、抗ヒスタミン剤の diphenhydramine では幾分抑制された。Propanidid (Epontol[®]) については、臨床使用時推定血中濃度に相当する 10^{-4} g/ml では著明な弛緩反応を呈し、TTX によっても、また β -blocker の propranolol によっても、この弛緩反応は全く影響を受けなかった。Ketamine (Ketalar[®]) については、

静注時推定血中濃度 10^{-5} g/ml でも弱い弛緩反応がみられ、筋注時のそれに相当する 10^{-4} g/ml では弛緩反応はさらに著明となり、TTXにより弛緩の程度は幾分抑制された。そこで α -blockerである phenoxybenzamine と β -blocker である propranolol の ketamine による弛緩反応への影響を比較検討したところ、両者とも ketamine による弛緩を殆ど抑制することは出来ず、ほぼ同程度の弛緩が得られた。ステロイド系静脈内麻酔薬である CT-1341 (Althesin[®]) は、臨床使用時推定血中濃度に相当する $1.25 \times 10^{-3} \text{ ml/ml}$ でも弛緩反応を呈し、この反応は TTX 及び propranolol によって全く影響を受けなかった。局所麻酔薬である lidocaine (Xylocaine[®]) には気管平滑筋を dose-dependent に収縮する作用がみられ、その程度は臨床使用時推定血中濃度に相当する $2 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$ では最大収縮のほぼ 50% であった。さらにその収縮反応は、diphenhydramine 及び methysergide によって影響されなかった。一方 bupivacaine (Marcain[®]) については、臨床使用時推定血中濃度の範囲 ($10^{-5} \text{ g/ml} \sim 2.5 \times 10^{-5} \text{ g/ml}$) では顕著な反応は認められず、 10^{-4} g/ml 以上の高濃度で初めて明らかな弛緩反応がみられた。しかし液槽内の薬物を洗い流しても張力の回復は得られず、従ってこの弛緩反応は平滑筋細胞への toxic な不可逆性の効果であると考えられた。吸入麻酔薬である diethyl ether は 5~20% の濃度で dose-dependent に気管平滑筋を弛緩せしめ、TTX 並びに propranolol により影響を受けなかった。また diethyl ether の投与を止めると、張力は常に基線に回復する傾向を示した。一方 halothane については、1~3% の濃度では収縮反応を呈し、6% 以上の高濃度では収縮反応に引き続くゆるやかな弛緩反応がみられたが、いずれも TTX 及び propranolol により影響されなかった。液槽の halothane 濃度をガスクロマトグラフィーにより測定した結果、弛緩反応の出現してくる 5% 前後では約 30 mg/dl で、臨床使用時の血中濃度をはるかに越えた高濃度であった。

考 案 並 び に 総 括

Thiamylal には気管平滑筋を収縮せしめる直接作用があり、その機序の一部にはヒスタミン遊離による可能性が推測された。高濃度では収縮につぐ弛緩の二相性反応を呈し、弛緩相は非特異的直接作用によると考えられた。Propanidid, ketamine, CT-1341 には、パパベリン様の非特異的弛緩作用がみられたが、ketamine には神経を介する間接作用も含まれているようであった。Lidocaine には dose-dependent な収縮作用がみられ、非特異的直接作用と考えられたが、bupivacaine には臨床使用時推定血中濃度の範囲では一定の作用は認められなかった。Diethyl ether には dose-dependent な弛緩作用がみられたが、その作用機序はカラコラミンの遊離によるものではなく、非特異的直接作用によると考えられた。Halothane には臨床使用濃度では気管平滑筋の収縮作用があり、弛緩作用の出現するのは致死的とも云える高濃度においてであった。本研究によって、気管平滑筋への直接作用が麻酔薬によってかなり異なることが判明すると同時に、lidocaine と halothane については臨床上の作用と相反する結果が得られた。その理由としては、一つには気管と気管支での反応態度の相違、モルモットと人との種属差、さらに生体での神経性、体液性の因子が気管平滑筋への直接作用を修飾することなどが考えられる。

審査結果の要旨

各種麻酔薬の気道系に及ぼす影響は、麻酔臨床上重要な意味がある。これまでも *in vivo* での検討結果については多くの報告があるが、その作用機序に関してはいまだ十分に解明されていないものが多い。本研究は、摘出したモルモットの気管平滑筋を用い、パルス刺激を加えた際の張力に及ぼす各種静脈内麻酔薬、局所麻酔薬及び吸入麻酔薬の直接作用を観察し、あわせてこれら薬物の作用機序の検討を行ったものである。その結果次のことが明らかにされた。

1. 静脈内麻酔薬

thiamylal には気管平滑筋を収縮させる直接作用があり、その機序の一部にはヒスタミン遊離の関与が推測される。高濃度では収縮につぐ弛緩の二相性反応がみられる。propanidid, ketamine, CT-1341 (Althesin[®]) にはパパペリン様の非特異的弛緩作用がみられるが、ketamine には神経を介する間接作用も関与していると考えられる。

臨床量を投与した時の推定血中濃度で比較すると、気管平滑筋弛緩作用は propanidid が最も強く、CT-1341 がこれに次ぎ、ketamine が最も弱い。

2. 局所麻酔薬

lidocaine は dose-dependent に気管平滑筋を収縮させ、その機序は非特異的 direct 作用と考えられる。一方、bupivacaine は臨床使用時推定血中濃度の範囲では、とくに一定の作用はみられない。

3. 吸入麻酔薬

diethyl ether は臨床使用濃度で弛緩作用を呈し、その機序はカテコラミン遊離によるものではなく、非特異的 direct 作用と考えられる。

halothane は臨床使用濃度では収縮作用を呈し、致死的な高濃度においては、収縮に次ぐゆるやかな弛緩がみられる。

lidocaine と halothane については臨床上の効果とは相反する結果が得られたが、その理由としては、*in vivo* での神経性や体液性因子による直接作用の修飾、ヒトとモルモットとの種属差などが考えられるとしている。

以上の研究成果は、臨床上にこれらの薬物を使用する際の背景として考慮すべき有意義な知見である。よって本研究は学位に値するものと判定する。