

# 麻酔薬 (Anesthetics)

## A. 全身麻酔薬 (general anesthetics)

中枢神経系全般に働き、かつ非特異的にCNSを抑制する。

### 1. 吸入麻酔薬 (Inhalation agents)

肺から吸収・排泄が速く、麻酔の震度調節が容易であるが、装置が必要である。

1842年アメリカのLongがエーテルを初めて首の腫瘍摘出に使用。

1844年とWellsが笑気を抜歯に使用。1846年Mortonがエーテルを抜歯に利用。

1847年イギリスのSimpsonはクロロホルムを無痛分娩に使用。

1956年 Halothaneが新しい吸入麻酔薬として登場した。

### 2. 吸入麻酔薬の強さ

麻酔薬の強さは、最小肺泡濃度 (minimum alveolar concentration, MAC) により定量的に示される。

MACは、皮膚侵害刺激に対する反応が、投与された患者の50%に見られなくなる場合の

吸入麻酔薬の肺泡濃度である。MACが小さいほど吸入麻酔薬の作用が強い。

### 3. 血液への溶解度

血液 / ガス分配係数 (blood/gas partition coefficient) は、平衡状態に達した吸入麻酔薬の濃度に対する血液中の吸入麻酔薬の濃度の比であり、吸入麻酔薬の導入と麻酔からの回復の指標となる。

例えば、血液 / ガス分配係数が小さいnitrous oxideは、吸入麻酔薬の導入と麻酔からの回復が速い。

#### 1) Ether

Etherは、引火性であり、導入と覚醒に時間がかかり、現在では用いられないが、Guedelの麻酔深度の記載は有用である。

Ether麻酔の深度	状態
第Ⅰ期 (痛覚消失期)	意識は不完全ながら保たれる。酩酊様状態、痛覚は弱くなる。 Halothaneはこの時期は認めにくい。
第Ⅱ期 (興奮状態)	意識はなくなる。高位中枢からの抑制が除かれるので、興奮状態となる。
第Ⅲ期 (外科的手術期)	延髄の呼吸・循環中枢を除き、全般的に抑制される。
第1相	筋肉の弛緩、眼振、呼吸は確保
第2相	筋肉の弛緩、眼球の固定、手術によい時期である。
第3相	著しく筋肉の弛緩、瞳孔散大
第4相	呼吸が弱くなる、血圧が低下
第Ⅳ期	延髄の麻痺、あらゆる反射の消失

#### 2) nitrous oxide (笑気, N<sub>2</sub>O)

笑気は、無色無臭のガスで、水に溶ける。

鎮痛作用は強いが、麻酔作用は弱いので、単独では使用しない。

呼吸抑制はない。末梢血管の拡張作用があるので、血圧の降下はない。

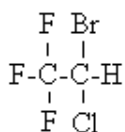
笑気吸入中止後、すぐに空気を吸入させると、拡散速度の速い笑気が、肺胞内に拡散し、

肺胞内酸素分圧を低下させ、低酸素血症を引き起こすので、数分間酸素吸入をする。

### 3) halothane

笑気は、引火性のない揮発性麻酔薬である。麻酔作用はかなり強い。  
鎮痛、筋弛緩作用は弱いので、笑気や筋弛緩薬を併用する。  
呼吸中枢の抑制作用があるので、呼吸管理が必要である。  
気管支拡張作用があるので、喘息や肺気腫にも使用可能である。  
心筋抑制作用と血管拡張作用があるので、血圧の低下をきたしやすい。  
心筋伝導系のアドレナリン感受性を高めるので、不整脈を起こしやすい。  
子宮筋の弛緩作用があり、弛緩性出血をおこす場合がある。  
ときには、肝機能障害や悪性高体温症を引き起こすことがある。  
肝障害のために、最近では、isofluraneやsevofluraneに代わっている。

#### 立体構造

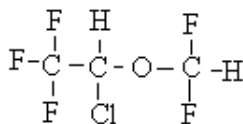


halothane

### 4) isoflurane

心筋抑制がほとんどない。体内で代謝されないので肝障害が少ない。  
halothaneより導入、覚醒が速い。脳血流の増加作用あり。  
用量依存性の呼吸抑制作用あり。

#### 立体構造



isoflurane

### 5) sevoflurane

導入と覚醒が速い。用量依存性の呼吸抑制作用あり。強い鎮痛作用ある。  
CO<sub>2</sub>吸着剤のソーダライムやバラライムにより分解され、腎毒性のある  
compound Aが生じる。我が国で最も多く使用されている。

## 4、吸入麻酔薬の性質まとめ

	MAC	血液/ガス分配係数	麻酔作用	鎮痛作用	筋弛緩作用	導入・覚醒	代謝
halothane	0.75	2.54	+++	+	+	fast	20
methoxyflurane	0.16	13	++++	+++	++++	slow	-
enflurane	1.68	1.9	+++	++	+++	fast	2.4
isoflurane	1.16	2.11	+++	++	+++	fast	0.17
ether	1.9	15	+++	+++	++++	slow	-
nitrous oxide	105	0.47	+	++	-	very fast	0

## B . 静脈麻酔薬 (intravenous anesthetics)

### 1、barbiturate静脈麻酔薬

超短時間作用のthiopentalやthiamylalが用いられる。呼吸抑制と循環抑制がある。副交感神経刺激作用とヒスタミン遊離作用がある。

### 2、ketamine

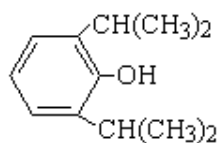
[phencyclidine](#)誘導体である。意識消失や鎮痛作用の他に、活発な大脳辺縁系の覚醒波を示すので、解離性麻酔薬 (dissociative anesthetics) と呼ばれる。体表面の強い鎮痛作用を示す。

脊髄後角からの上位中枢に至る痛覚伝達を抑える。

### 3、propofol

他の麻酔薬と構造が全く異なる。thiopentalに匹敵する速さで麻酔効果が得られる。呼吸抑制作用がある。肝障害作用はない。麻酔の維持導入に用いられている。GABA-A受容体に働くと考えられている。最近、完全静脈麻酔 (total intravenous anesthesia) としてよく用いられている。

立体構造



### 4、fentanyl

麻薬性鎮痛薬で、完全静脈麻酔 (total intravenous anesthesia) として用いられている。

### 5、neuroleptanalgesia (NLA)

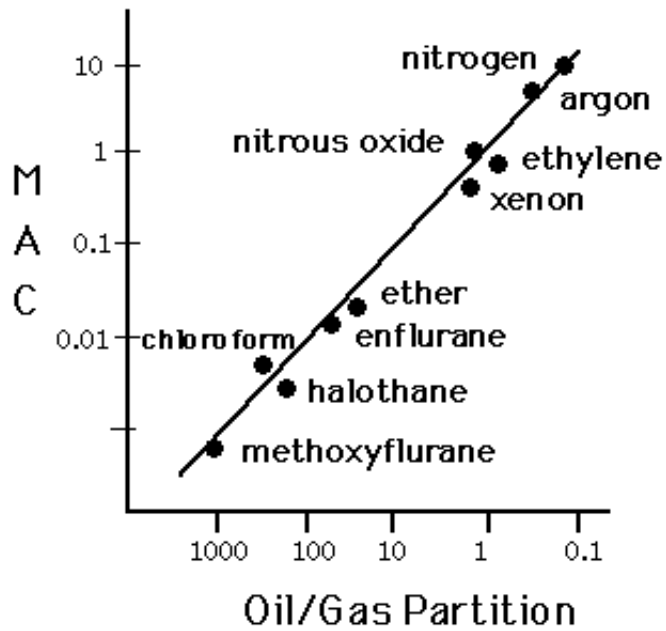
強力な鎮痛薬 (fentanyl) と鎮静薬 (droperidol) の併用で、意識の存在下で、周囲に無関心となり、手術可能な無痛状態をもたらす。心臓への直接作用はないが、fentanylは呼吸抑制作用がある。

## C . 麻酔薬の作用機序

### 1、Meyer-Overtonのリポイド説 (1900)

麻酔薬の作用強度は、その薬物のオリーブ油への溶解度に比例する。

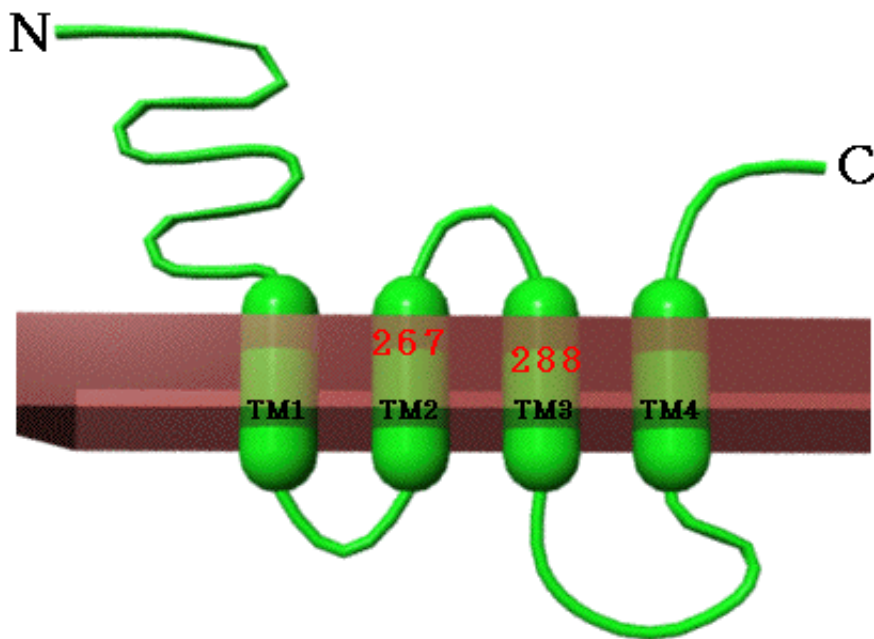
この説は、多くの矛盾点も存在する。



## 2、膜蛋白説

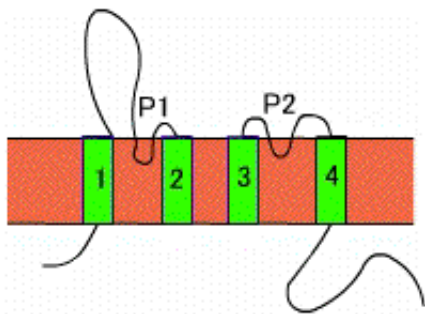
麻酔薬が膜蛋白質の受容体やイオンチャンネルに働く。最近はこの説が有力である。

- 1) GABA-Aやglycine受容体に働き、チャンネルの特性を変化させる (Nature, 389, 385, 1997)。



GABA-A(Glycine)受容体のenfluraneに感受性のあるアミノ酸 (赤色数字)  
267番のアミノ酸がTM2に、288番のアミノ酸はTM3にある。

## 2) 抑制性シナプス $K^+$ チャンネル (IKAn) を活性化する (Nature Neurosci.,2, 1999)。



この $K^+$ チャンネルのサブユニットは、4つのドメインから形成されている。各ドメイン(図)は、4つのセグメントから形成され、2つのP領域(イオンフィルターとして働く)を持っている。このファミリーのTASKやTREK-1チャンネルは、吸入麻酔薬のdiethyl ether, halothane, isofluraneなどで活性化される。

### 3、臨界体積説(1956)

2-5%のアルコールで、オタマジヤクシは麻酔にかかるが、200-300気圧により泳ぎ始める。麻酔薬により、不活性化された膜が加圧により再び活性化される。麻酔薬が膜内分子に結合し、膜の体積が一定以上増加すると麻酔がかかる。

## D . 話題

悪性高体温症(malignant hyperthermia)は、全身麻酔や向精神薬により生じる。かつては致死率が70%であったが、現在では5%以下になっている。悪性高体温症の検査は、バイオプシーで筋肉組織を取り、caffeine-halothaneによる収縮感受性試験で行われている。最近、米国では、ryanodine受容体遺伝子の変異を調べる方法が採用されており、その検出率は25%位である。将来、悪性高体温症遺伝子群の変異による診断法の開発が待たれる。(R.S.Litman et al, JAMA, 293, 2918, 2005)

(2005/8/31)