



Respiratory effects of halothane and AMPA receptor antagonist synergy in rats

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 嶋津, 良比呂 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1131

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 278号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	嶋 津 良比呂		
論文題目	Respiratory effects of halothane and AMPA receptor antagonist synergy in rats (AMPA 受容体拮抗薬とハロタンをラットに同時投与した時の呼吸活動への影響)		

博士(医学) 嶋 津 良比呂

論文題目

Respiratory effects of halothane and AMPA receptor antagonist synergy in rats
(AMPA受容体拮抗薬とハロタンをラットに同時投与した時の呼吸活動への影響)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

グルタミン酸受容体の拮抗薬は、中枢神経系において神経細胞の保護作用や抗てんかん作用を発揮する。一方、ハロタンなどの麻酔薬は末梢のグルタミン酸受容体に作用して、呼吸活動に影響を及ぼすことが知られている。

グルタミン酸受容体（イオン調節型）はAMPA型、NMDA型、カイニン酸型に分類される。そこで、本研究において、我々はAMPA受容体またはNMDA受容体の拮抗薬とハロタンを同時に用いた時の呼吸活動に対する影響をラットを用いて検討した。

〔材料ならびに方法〕

ウイスター系雄性ラットを用いた。AMPA受容体拮抗薬としてYM90KとNBQXを、また、NMDA受容体拮抗薬としてMK-801を用い、それらを生理食塩水に溶解した。

実験1) ハロタン麻酔下におけるグルタミン酸受容体拮抗薬の影響

1.5%ハロタン麻酔下で、気管切開してスパイロメーターに接続した。続いて、YM90K 5mg/kg (n=7)、YM90K 10mg/kg (n=7)、NBQX 15mg/kg (n=6)、MK-801 0.5mg/kg (n=6)、生理食塩水 (n=6) を20mg/kgの容量で30分間かけて静脈内投与した。薬物投与直前と投与終了時の呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間を測定した。

実験2) 非麻酔下におけるグルタミン酸受容体拮抗薬の影響

非麻酔下のラットにフェイスマスクを装着し、スパイロメーターに接続した。YM90K 10mg/kg (n=5)、NBQX 15mg/kg (n=5)、MK-801 0.5mg/kg (n=5)、生理食塩水 (n=5) を20mg/kgの容量で30分間かけて静脈内投与し、薬物投与直前と投与終了時の呼吸数、一回換気量、分時換気量、吸気時間、呼気時間を測定した。

〔結果〕

実験1) ハロタン麻酔下におけるグルタミン酸受容体拮抗薬の影響

生理食塩水の投与では、投与前後で呼吸に関する変数に変化はなかった。しかし、YM90K、NBQX、MK-801を投与すると、投与前に比し、呼気時間は有意に延長し（YM90KとNBQXでは $p<0.01$ 、MK-801では $p<0.05$ ）、呼吸数と分時換気量は有意に減少した（いずれでも $p<0.01$ ）。一回換気量はYM90KとNBQXの投与後には、投与前に比し有意に増加したが（YM90K 5mg/kgとNBQXでは $p<0.01$ 、YM90K 10mg/kgでは $p<0.05$ ）、MK-801の投与後には有意に減少した（ $p<0.01$ ）。吸気時間は、NBQXとYM90Kでは投与前後で変化がなかったが、MK-801では有意に延長した（ $p<0.05$ ）。

実験2) 非麻酔下におけるグルタミン酸受容体拮抗薬の影響

生理食塩水、NBQX、YM90Kの投与後には、行動上の変化は観察されなかった。しかし、MK-801は臭い嗅ぎ行動や首振り運動を誘発した。

生理食塩水、NBQX、YM90Kの投与後には、いずれの呼吸変数に変化はなかった。MK-801では、投与前に比し、呼吸数 ($p < 0.05$) と分時換気量 ($p < 0.01$) は有意に増加し、呼気時間 ($p < 0.01$) と吸気時間 ($p < 0.05$) は有意に減少した。

〔考察〕

非麻酔下で NMDA 受容体拮抗薬を単独投与すると、呼吸数と分時換気量の増加、呼気時間と吸気時間の減少がみられた。これらの変化は同時に誘発された臭い嗅ぎ行動や首振り運動などの過活動と関係しているかもしれない。従って、NMDA 受容体拮抗薬単独の呼吸活動への影響を的確に指摘することは困難である。しかし、AMPA受容体やNMDA受容体の拮抗薬を、ハロタン麻酔下で投与すると、いずれの拮抗薬も、呼気時間延長、呼吸数と分時換気量の低下を誘発した。このような現象は、高濃度のハロタンを用いたときに現れることが知られている。従って、AMPA受容体拮抗薬やNMDA受容体拮抗薬はハロタン麻酔の呼吸活動への副作用を増強することが示唆される。

さて、ハロタン麻酔下で、AMPA受容体拮抗薬を投与すると吸気時間には影響を受けずに、一回換気量と呼気時間を延長した。一方、NMDA受容体拮抗薬は、AMPA受容体拮抗薬と同様、呼気時間を延長したが、AMPA受容体拮抗薬とは異なり、吸気時間を延長し、一回換気量を減少させた。これらから、NMDA受容体拮抗薬は、AMPA受容体拮抗薬とは異なり、吸気から呼気への移行を抑制することが示唆される。吸気から呼気への変換には脳幹が関与しているが、脳幹では AMPA 受容体よりも NMDA 受容体の方が重要な役割を担うことが報告されている。本研究の結果と解釈はこのような従来の報告と矛盾しない。

〔結論〕

今後、AMPA受容体拮抗薬やNMDA受容体拮抗薬を中枢神経系への治療薬として臨床応用を考える場合には、麻酔薬との併用による呼吸活動への副作用が留意されるべきである。

論文審査の結果の要旨

興奮性神経伝達物質のひとつであるグルタミン酸は、てんかんやパーキンソン病、アルツハイマー型痴呆、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、精神分裂病や脳虚血後の細胞死などの様々な中枢神経系の疾患において、その関与が示唆されており、中でも脳虚血後の細胞死に対する治療薬としてグルタミン酸受容体拮抗薬の臨床応用が最も有力視されている。また、ハロタン、ケタミン、エーテルなどの麻酔薬はグルタミン酸受容体にも影響し、呼吸中枢に影響を及ぼすと考えられている。グルタミン酸受容体のイオンチャンネル型は NMDA 受容体、AMPA 受容体、カイニン酸受容体に分類される。このうち NMDA 受容体は吸気活動のオフスイッチメカニズムに関与しており、NMDA 受容体拮抗薬投与で、吸気時間が延長することが知られている。しかし AMPA 受容体の呼吸に対する関与の検討は十分でなく、麻酔薬の使用下における AMPA 受容体拮抗薬の呼吸に対する影響の報告は、ほとんどない。

そこで今回申請者は、ウイスター系雄性ラットを使用し、揮発性麻酔薬であるハロタン麻酔下で AMPA 受容体拮抗薬である YM90K および NBQX を投与し、その呼吸への影響をスパイロメーターを用いて呼吸数、分時換気量、一回換気量、吸気時間、呼気時間を計測し、投与前後で比較検討した。また、すでに報告されているハロタン麻酔下での NMDA 受容体拮抗薬である MK-801 の呼吸への影響とを比較検討した。また、非麻酔下において各拮抗薬をラットに投与し、その呼吸に対する影響を観察した。

その結果、ハロタン麻酔単独およびAMPA受容体拮抗薬単独では呼吸活動への影響は少ないが、その併用で吸気時間は変化を認めず、一回換気量は増加する一方で、呼気時間は延長し呼吸回数、分時換気量は減少するといった著明な呼吸抑制をきたした。また、ハロタン麻酔と NMDA 受容体拮抗薬の併用でも、同様に呼気時間は延長し呼吸回数、分時換気量は減少するといった呼吸抑制をきたすが、一回換気量の減少、吸気時間の延長を認めた点でAMPA受容体拮抗薬を併用した時とは異なっていた。このことからハロタン麻酔下における両拮抗薬の呼吸抑制の機序が異なっていることが推測された。

現在、グルタミン酸受容体拮抗薬の中でAMPA受容体拮抗薬の脳虚血に対する臨床応用が試みられており、今後更に臨床応用が拡大される可能性がある。このため麻酔下でAMPA受容体拮抗薬やNMDA受容体拮抗薬を使用する症例も考えられ、呼吸抑制は深刻な副作用となる可能性がある。今後、グルタミン酸受容体の呼吸調節への十分な解明が必要と思われ、その一助として、本研究の意義が認められた。

申請者の発表に対し、次のような質疑が行われた。

- 1) グルタミン酸受容体の分布と生理的作用について
- 2) ハロタンの麻酔機序およびグルタミン酸受容体への影響
- 3) 呼気相、吸気相の受容体支配について
- 4) 吸気のオフスイッチメカニズムについて
- 5) グルタミン酸受容体の種類について
- 6) NMDA、AMPA受容体拮抗薬の臨床応用
- 7) 薬物相互作用の分類と薬理学的相乗効果について
- 8) ハロタンとの相乗作用の可能性のあるその他の薬物について
- 9) 薬物投与量の設定根拠
- 10) NMDA受容体拮抗薬がもたらす異常な行動変化について
- 11) 投与したハロタンの濃度とラットの最小肺胞濃度

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も十分理解しており、博士（医学）の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 大 橋 京 一

副査 教授 橋 本 久 邦 副査 助教授 風 間 富 栄