

(23)

氏名(生年月日) ^マ前 ^ト知 ^コ子
 本 籍
 学位の種類 博士(医学)
 学位授与の番号 乙第 1868 号
 学位授与の日付 平成 10 年 5 月 15 日
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
 学位論文題目 ラット脳内ノルエピネフリン遊離に及ぼすケタミン作用—脳内微小透析法による検討—
 論文審査委員 (主査) 教授 鈴木 英弘
 (副査) 教授 高桑 雄一, 東間 紘

論文内容の要旨

〔目的〕

全身麻酔薬による麻酔の機序の一つに、神経終末での伝達物質遊離に対する麻酔薬の効果が考えられている。本研究は、ラット海馬脳内微小透析法を用いて、アミン作動性神経伝達物質であるノルエピネフリン(NE)遊離に及ぼす静脈麻酔薬のケタミンの影響を検討した。また、ケタミンは興奮性アミノ酸受容体の一つである NMDA 受容体に対し非競合的拮抗作用を示すといわれているが、麻酔作用発現と NMDA 受容体遮断作用との関連については解明されていない。そこで、NMDA 受容体の非競合的拮抗薬である MK-801 の NE 遊離に対する影響についても検討した。

〔対象および方法〕

実験には Wistar 系雄性ラットを用い、ウレタン麻酔下に脳内微小透析用プローブを海馬に挿入固定した。灌流は 2 μ l/min で行ない、人工脳脊髄液と 60 mM の高カリウム含有人工脳脊髄液を 30 分ごとに切り替え灌流を行い試料とした。各試料の NE 含量は高速液体クロマトグラフィー法および電気化学検出器で測定した。ケタミン 5, 20, 80 mg/kg と MK-801 1 mg/kg は腹腔内投与した。統計学的処理はまず ANOVA で検定したのち、Fisher's PLSD test で有意差検定を行ない、 $p < 0.05$ を有意とした。

〔結果〕

1. 人工脳脊髄液の灌流下において、ケタミンおよび MK-801 の投与は NE 基礎遊離量に変化を与えなかつ

た。

2. 高カリウム含有人工脳脊髄液灌流による脱分極性の NE 遊離量は、対照群で約 5 倍に増加したが、ケタミン 20, 80 mg/kg の投与ではこの脱分極性の NE 遊離増加は有意に抑制された。

3. MK-801 の投与では脱分極性の NE 遊離増加を抑制しなかった。

〔考察〕

脳内 NE 代謝に及ぼす静脈麻酔薬の影響については、増加と減少の異なった報告がある。それらの報告は in vitro であり、in vivo で経時的に観測した報告は少ない。今回脳内微小透析法を用い、in vivo による、より生理的な状態でのケタミンの脳内 NE 代謝の変化を見た。本実験で、ケタミンは NE 作動性神経系の自発活動には大きな影響を与えず、麻酔効果の十分得られる量において神経終末の脱分極性伝達物質遊離を抑制した。一方、同じ NMDA 受容体拮抗作用をもつ MK-801 では同様の効果を認めなかった。このことからケタミン麻酔の神経終末の脱分極性 NE 遊離増強に対する抑制効果は、NMDA 受容体遮断作用によるものではないことが示唆された。

〔結語〕

ケタミンは脱分極性 NE 遊離増加を抑制する効果を示し、その抑制効果は同薬物の NMDA 受容体遮断作用とは異なる作用によるものと考えられた。

論文審査の要旨

全身麻酔の機序の一つに、脳内の神経終末からの伝達物質遊離に対する麻酔薬の効果が考えられる。本研究で、微小透析法により NMDA 受容体に対する拮抗作用を持つケタミンが、自由行動下のラットの海馬での脱分極性ノルエピネフリン遊離増加を抑制することが明らかになった。これに反し麻酔薬でない同じ NMDA 拮抗薬の MK-801 は、ノルエピネフリンの脱分極遊離増加を抑制しなかった。従ってケタミンによるこのエピネフリン遊離抑制作用は、NMDA 受容体遮断作用とは異なる作用によるものと考えられた。この研究は、全身麻酔の機序をうかがう手がかりを与えるもので大きな意義があるものと評価できる。

主論文公表誌

ラット脳内ノルエピネフリン遊離に及ぼすケタミンの作用—脳内微小透析法による検討—
麻酔 第 46 巻 第 3 号 331-337 頁 (平成 9 年 3 月 10 日発行) 前 知子, 高沢 彰, 池田みさ子, 村田順子, 金子敏代, 鈴木英弘

副論文公表誌

1) ラット脳内ノルエピネフリン動態に及ぼすケタミ

ンの影響—Brain Microdialysis 法による検討—
Pharmacoaesthesiology 6(2) : 101-102 (1993)
西林知子, 高沢 彰, 池田みさ子, 金子敏代, 鈴木英弘

2) エホバの証人の再弁置換術の麻酔経験. 循環制御 15(3) : 452-455 (1994) 前 知子, 野村 実, 長尾 薫, 水口かおる, 藤田昌雄, 鈴木英弘, 小山雄次, 須磨幸蔵