

(25)

氏名(生年月日)	ムラ 村	タ 田	ジュン 順	コ 子
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第1984号			
学位授与の日付	平成12年4月21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	ケタミン光学異性体の麻酔効果と脳内グルタミン酸遊離動態に及ぼす影響の違いについて			
論文審査委員	(主査) 教授 鈴木 英弘 (副査) 教授 川上 順子, 溝口 秀昭			

論文内容の要旨

〔目的〕

ケタミンは興奮性アミノ酸受容体の一つであるNMDAチャンネル遮断作用を示し、麻酔作用の発現に興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸作動系の関与も示唆されている。ケタミンは光学異性体を有し、S(+)体は鎮痛・鎮静効果が強く、興奮・幻覚などの副作用が少ないため麻酔薬としてR(-)体より優れていると報告されている。本研究ではケタミンS(+)体とR(-)体の鎮痛・鎮静効果の違いと、脳内微小透析法で得られる海馬でのグルタミン酸遊離量の変化との関係を比較検討した。

〔対象および方法〕

実験はWistar系雄性ラットの背側海馬を用い、自由行動下に行った。脳内微小透析の灌流は2 μ l/mlの速度で、灌流液には人工脳脊髄液を用いた。脱分極刺激として100mM高カリウム含有人工脳脊髄液による灌流を20分間2回行った。ケタミンのS(+)体とR(-)体は40および100mg/kgを2回目の高カリウム液灌流直前に投与した。各ケタミン投与後の聴覚刺激に対する定位反応、鎮痛・鎮静効果および無動、常同行動(首振り・回旋)、覚醒の行動観察を行った。各試料のグルタミン酸含量は高速液体クロマトグラフィーおよび蛍光検出器にて測定した。統計学的処理は同群間にpaired t検定、増加率に χ^2 検定、群間比較にANOVA検定を行い、 $p<0.05$ を有意とした。

〔結果〕

1. 定位反応の消失、鎮痛・鎮静効果の強さはS(+)100>R(-)100>S(+)40>R(-)40mg/kgの順であっ

た。行動観察では無動状態はS(+)体で持続時間が長かったが、常同行動はR(-)体が有意に多かった。

2. ケタミンはグルタミン酸の基礎遊離量に変化を与えなかった。脱分極刺激によりグルタミン酸遊離量は有意に増加した。この遊離増加は40mg/kgおよびR(-)体100mg/kgでは対照群と比べ有意な差を認めなかったが、S(+)体100mg/kgで有意に抑制された。また、40mg/kgでの比較ではR(-)群がS(+)群より抑制が弱く、R(-)体100mg/kgでは増強した例が認められた。

〔考察〕

本研究は自由行動下のラットを用い、ケタミンの行動への影響と脳内グルタミン酸の動態を経時的にみた。ケタミンの鎮痛・鎮静効果は用量依存性を認め、R(-)体よりS(+)体で強く、従来の報告と一致した。ケタミンはグルタミン酸の基礎遊離量に変化を与えず、脱分極性グルタミン酸遊離増加に対して抑制効果を認めた。しかし、遊離増加の変化率はS(+)体で減少、R(-)体で増加を示し異性体による効果の違いがあった。このことは、ケタミンにより異常行動や常同行動を示すこともあり、本研究で認めた脱分極性グルタミン酸遊離の増加したR(-)体で常同行動を多く認めたことに対応した現象と考えられた。

〔結論〕

ケタミン光学異性体の脱分極刺激によるグルタミン酸遊離量の変化と、S(+)体で鎮痛・鎮静効果が強いこと、およびR(-)体で常同行動が多く出現することとの関連性が示唆された。

論文審査の要旨

麻酔薬による鎮痛・鎮静作用がどのような中枢機序によるものか不明である。本研究は、ケタミンの異性体 S (+), R (-) の鎮痛・鎮静効果の相違と、中枢でのグルタミン酸動態に与える効果の違いを比較検討し、ケタミンの中枢機序の解明に近づくことを目的として行われた。

自由行動下のラットの海馬から脳内微量透析法で得られた脱分極性グルタミン酸遊離量とラット行動上変化との対比から、ケタミンによる鎮痛・鎮静作用と興奮性伝達物質グルタミン酸の遊離抑制との関連性が示唆されたことは、臨床的にも意義ある研究である。

主論文公表誌

ケタミン光学異性体の麻酔効果と脳内グルタミン酸遊離動態に及ぼす影響の違いについて

麻酔 第49巻 第3号 255-262頁 (平成12年3月10日発行) 村田順子, 池田みさ子, 高沢彰, 金子敏代, 鈴木英弘

副論文公表誌

- 1) 大動脈弁置換後に心機能低下をきたした三環系抗うつ薬服用患者の1症例. 日臨麻会誌 17(9): 527-531 (1997) 村田順子, 野村 実, 近藤 泉, 吉田啓子, 長沢千奈美, 鈴木英弘
- 2) 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

46(3): 331-337 (1997) 前 知子, 高沢 彰, 池田みさ子, 村田順子, 金子敏代, 鈴木英弘

- 3) 末期拡張型心筋症に対する左室補助人工心臓システム植え込み手術の麻酔経験. 臨麻 21(11): 1695-1700 (1997) 白井希明, 村田順子, 吉田啓子, 鈴木英弘, 八田光弘, 小柳 仁
- 4) 15. 左室補助人工心臓システム (Novacor) 埋め込み術の麻酔経験. Cardiovasc Anesth 1(1): 36-37 (1997) 吉田啓子, 村田順子, 野村 実, 白井希明, 鈴木英弘
- 5) 周術期心筋梗塞をきたした左単冠状動脈症合併の弁置換術患者. 循環制御 15(3): 456-459 (1994) 近藤 泉, 野村 実, 村田順子, 吉田啓子, 他7名