

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 歯学 ）		氏名	佐々木 詩佳
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当			
論文題目				
<p>静脈麻酔から覚醒後の悪心・嘔吐におけるラット延髄最後野のドーパミン神経とセロトニン神経の関与－行動薬理学実験及び脳マイクロダイアリシス法による検討－</p>				
論文審査担当者				
主 査	教授	吾郷 由希夫	印	
審査委員	教授	森岡 徳光		
審査委員	教授	水野 智仁		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>術後の悪心・嘔吐（PONV）は，術後 24 時間以内，もしくは 48 時間以内に発生する不快症状であり，特に術後 24 時間以内においては約 25～30%の患者に発生する最も頻度の高い術後合併症である．PONV は薬剤誘発性の可能性が高く，麻酔関連要因は特に重要な因子である．しかし，PONV の頻度が高いとされているケタミン（KT）やエトミデート（ET）のような静脈麻酔薬が引き起こす悪心・嘔吐に関してはほとんど検討されておらず，その詳しいメカニズムは未だによくわかっていない．</p> <p>悪心・嘔吐に関しては，様々な報告があるが，特に延髄最後野（AP）は悪心・嘔吐の発症に重要な部位の一つである．AP は血液脳関門を欠いているため，常に脳脊髄液と血液中の全身催吐刺激物質が直接作用する．AP にはドーパミン（DAD₂）受容体及びセロトニン（5-HT₃）受容体が豊富に存在しており，嘔吐に強く関与しているとされているが，全身麻酔薬と AP における DA 神経と 5-HT 神経との関係はよくわかっていない．また，脳マイクロダイアリシス法を用いて経時的に AP の DA や 5-HT を調べている報告はこれまでに存在しない．</p> <p>そこで，本研究では，悪心・嘔吐の発現が多い静脈麻酔薬である KT と ET，悪心・嘔吐の発現が少ないペントバルビタール（PB）について，ラットを使用した，カオリン異食行動実験によって悪心・嘔吐評価を行い，脳マイクロダイアリシス法を用いて AP における DA 量及び 5-HT 量の経時的変化を測定することで，悪心・嘔吐反応に AP の DA 神経及び 5-HT 神経が関与しているのかどうかを検討した．</p> <p>初めに，実験動物としてラットを用い，意識レベルを評価するために正向反射スコアの測定を行い，各麻酔薬の麻酔作用時間を検討した．次に，カオリン異食行動を悪心・嘔吐の指標として用い，PB，KT 及び ET 投与前 24 時間（baseline），投与後 24 時間（Day 1）及び 48 時間（Day 2）のカオリン摂取量を測定して悪心・嘔吐の重症度を検討した．さらに，各麻酔薬のカオリン摂取量への影響が AP 中の DA 量や 5-HT 量と関与するのか，脳マイクロダイアリシス法を用いて検討した．その後，KT または ET 投与に併せて DAD₂ 受容体拮抗薬であるハロペリドール（HA），5-HT₃ 受容体拮抗薬であるオンダンセトロン（ON），5-HT₃ 及び 5-HT₄ 受容体拮抗薬であるトロピセトロン（TR）を投与し，カオリン摂取量を変化させるか検討した．</p> <p>実験結果と結論を以下に示す．</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. PB は投与前後でカオリン摂取量は変化せず，AP 中で DA 量や 5-HT 量が減少した． 2. KT 投与後のカオリン摂取量は，Day 1 の時点で有意に増加しており，Day 2 の時点で baseline 程度に戻っていた．また，KT 投与約 2.5 時間から 4 時間後に AP 中の DA 量が増加していた．AP 中の 5-HT 量の変化は認められなかった．さらに，KT 投与後の HA 投与によりカオリン摂取量の有意な減少が認められたが， 				

ON 投与ではカオリン摂取量の変化を認めなかった。

3. ET 投与 48 時間後までカオリン摂取量の増加が認められ、投与約 7.5 時間から 11.5 時間までの間、AP 中の 5-HT 量の有意な増加が認められた。AP 中の DA 量は有意に減少していた。その一方で、ET 投与後の HA 投与によりカオリン摂取量の有意な減少が認められたが、ON や TR 投与ではカオリン摂取量の変化を認めなかった。

今回の研究では、ラットを用いて静脈麻酔薬である KT 及び ET 誘発性 PONV の発現を観察した。KT は麻酔覚醒後早期、ET は覚醒後時間が経ってから PONV が発現した。KT 誘発性嘔吐には AP での DA 神経の関与が示唆された。ET 誘発性嘔吐には AP の 5-HT システムが関与している可能性はあるが、それは 5-HT₃ や 5-HT₄ 受容体を介するものではない。ET 誘発性嘔吐が DAD₂ 受容体選択的拮抗薬により抑制されたことから、AP や末梢神経において、5-HT 神経と相互作用する DA 神経が存在し、それらの神経刺激が ET 誘発性嘔吐に関与している可能性がある。今回の研究は、未だによく分かっていない静脈麻酔薬が引き起こす PONV の作用機序を解明する一石になったと考えられる。

よって審査委員会委員全員は、本論文が佐々木詩佳に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。