

# 論文全文要約

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ス法による検討—

主指導教員：入船 正浩 教授

(医系科学研究科 歯科麻酔学)

副指導教員：谷本 幸太郎 教授

(医系科学研究科 歯科矯正学)

副指導教員：杉田 誠 教授

(医系科学研究科 口腔生理学)

佐々木 詩佳

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

全身麻酔薬は、本来の麻酔作用以外に循環抑制、呼吸抑制、肝・腎毒性、術後の悪心・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting; PONV) などといった多くの副作用がある。PONV は、術後 24 時間から 48 時間以内に発生する不快症状であり、最も頻度の高い術後合併症の一つである。PONV において麻酔関連要因は非常に重要な因子である。全身麻酔薬の中でも特に揮発性麻酔薬は PONV 危険因子とされており、PONV リスクの高い患者に対しては静脈麻酔薬の使用が推奨されている。その一方で、静脈麻酔薬のケタミンやエトミデートにも臨床的に問題となる副作用として悪心・嘔吐が報告されている。しかし、これらの静脈麻酔薬が引き起こす悪心・嘔吐に関してはあまり検討されておらず、その詳しいメカニズムは未だによくわかっていない。

延髄最後野 (area postrema; 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催吐物質が直接作用する。AP に存在するドーパミン受容体 ( $DAD_2$ ) やセロトニン受容体 ( $5-HT_3$ ) は嘔吐に強く関与しているとされる。過去の報告から、悪心・嘔吐の発症に AP と DA 及び  $5-HT$  との関与が示唆されているが、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 量や  $5-HT$  量を調べている報告はこれまでに存在しない。

そこで、今回我々は、悪心・嘔吐の発現が高い静脈麻酔薬であるケタミンとエトミデート、悪心・嘔吐の発現が低いペントバルビタールについて、ラットを使用し、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 及び  $5-HT$  量の経時変化を測定することで、3つの薬剤が引き起こす悪心・嘔吐反応に AP の DA 受容体及び  $5-HT$  受容体が関与しているのかどうか検討した。

今回の研究で、ラットの動物モデルを用いて、静脈麻酔薬であるケタミン及びエトミデート誘発性 PONV の発現を観察した。ケタミンは麻酔覚醒後早期、エトミデートは覚醒後時間が経ってから PONV を発現した。ケタミン誘発性嘔吐には延髄最後野での  $DAD_2$  受容体刺激の関与が示唆された。エトミデート誘発性嘔吐には 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  $5-HT_3$  や  $5-HT_4$  受容体を介するものではなかった。エトミデート誘発性嘔吐が選択的  $DAD_2$  受容体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エトミデート誘発性嘔吐に関与している可能性がある。