

論文内容要旨

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、主作用の麻酔作用以外に循環抑制、呼吸抑制、肝・腎毒性、術後悪心・嘔吐 (postoperative nausea and vomiting; PONV) などの副作用を有している。PONV は、生命の危機に直結することは殆どないが、最も頻度の高い術後合併症であり、患者にとっては大きな苦痛となる。また、嘔吐による気分不快や誤嚥などで予期せぬ入院、院内滞在時間の延長が起こり得る。PONV は薬剤誘発性の可能性が高く、全身麻酔薬は特に重大な危険因子である。揮発性麻酔薬に関しては多くの報告があるが、PONV の頻度が高いとされるケタミン (KT) やエトミデート (ET) のような静脈麻酔薬の PONV についてはあまり検討されていない。一方、ペントバルビタール (PB) のようなバルビツレート系静脈麻酔薬については PONV の報告は少ない。

延髄最後野 (area postrema; AP) は血液脳関門を欠いているため、血液中の催吐物質が直接作用し得る。AP に存在するドーパミン受容体 (DAD₂)、セロトニン受容体 (5-HT₃) は特に悪心・嘔吐の発症に関与するとされている。

今回、我々は、静脈麻酔薬である PB、KT 及び ET を用いて、薬物誘発性悪心・嘔吐に AP の DA 及び 5-HT 神経が関与しているか検討した。

[方法・結果]

実験動物としてラットを用い、全ての麻酔薬は腹腔内に投与した。

まず、意識レベルを反映する正向反射への影響を観察し、各麻酔薬の麻酔作用時間を検討した。PB (32.4 mg/kg)、KT (150 mg/kg)、ET (20 mg/kg) 及び ET (30 mg/kg) はそれぞれ投与約 100 分、130 分、100 分及び 160 分後に全てのラットで正向反射が回復した。

次に、PB、KT、ET 投与後のカオリン摂取量を測定した。ラットはヒトのような嘔吐を起こさないが、催吐薬投与によりカオリンなどの無栄養物を摂取する異食症 (pica) が生じる。この行動はヒトの悪心・嘔吐に類似しているとされる。このラット pica 行動を悪心・嘔吐の指標とし、麻酔薬投与前 24 時間 (baseline)、投与後 24 時間 (Day 1)、投与後 24 時間から 48 時間 (Day 2) のカオリン摂取量を記録した。PB 投与ではカオリン摂取量に変化は認めなかった。KT 投与によりカオリン摂取量は baseline に比べ Day 1 で有意に増加した後、Day 2 では減少した。ET 投与によるカオリン摂取量の変化は、Day 1 から増加し始め、Day 2 に有意な増加を認めた。

そこで、各麻酔薬によるカオリン摂取量への影響が、AP 中の DA 量や 5-HT 量と関与するか、脳マイクロダイアリシス法を用いて検討した。PB 投与直後から AP での DA 量及び 5-HT 量は減少し始め、減少は 48 時間後まで持続した。KT 投与後、DA 量は投与直後一過性に減少したが、その後増加し始め、約 3 時間半後にピークに達した。ピーク時の DA 量は、ベースラインと比較し有意に増加した。その後減少し始め、19 時間以降は有意に減少した。KT 投与後、5-HT 量は投与直後に軽度増加したが、その後は 48 時間後まで減少傾向が続いた。ET 投与後、DA 量は投与直後から減少し始め、約 13 時間後から 48 時間後まで有意に減少した。5-HT 量は、投与 1 時間 40 分後まで減少した後、正向反射の回復に一致して増加し始め、8 時間 20 分後にピークに達した。ピーク時の 5-HT 量は、投与 1 時間 40 分後に最も 5-HT 量が減少した時点と比べ有意に増加した。その後は徐々に減少し、約 25 時間後には投与後 1 時間 40 分時と同じレベルに

達し、減少は 48 時間後まで持続した。

これらの結果を踏まえ、KT または ET 投与と同時にハロペリドール (HA; DAD₂ 受容体拮抗薬, 皮下投与), オンダンセトロン (ON; 5-HT₃ 受容体拮抗薬, 腹腔内投与) またはトロピセトロン (TR; 5-HT₃ 及び 5-HT₄ 受容体拮抗薬, 腹腔内投与) を投与し、カオリン摂取量を減少させるか検討した。KT と ET はともに HA 投与によりカオリン摂取量を有意に減少させたが, ON または TR 投与は影響しなかった。

[考察]

以上の結果から、ラットでは、KT は麻酔覚醒後早期に、ET は麻酔覚醒後かなり時間が経ってから PONV を引き起こすことがわかった。KT 投与により麻酔覚醒後に AP で DA 量の増加がみられ、HA 投与によりカオリン摂取量の有意な減少を生じたことから、KT 誘発性悪心・嘔吐には AP での DA 神経の関与が強く示唆された。一方、ET 麻酔覚醒後 AP で 5-HT 量が有意に増加していたにも関わらず、ON や TR 投与がカオリン摂取量に影響しなかったのに対し、DA 量は減少していたが HA 投与によりカオリン摂取量は有意に減少した。このことから、ET 誘発性悪心・嘔吐の発症には AP の 5-HT システムが関与しているが、それは 5-HT₃ や 5-HT₄ 受容体を介するものではなく、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関与している可能性が示唆された。