

Title	Effects of neuromuscular blocking agents on central respiratory control in the isolated brainstem-spinal cord of neonatal rat.
Sub Title	新生ラット摘出脳幹脊髓標本を用いた筋弛緩薬の中枢性呼吸調節機構への影響
Author	櫻庭, 茂樹
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0015">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0015</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Effects of neuromuscular blocking agents on central respiratory control in the isolated brainstem-spinal cord of neonatal rat.

(新生ラット摘出脳幹脊髄標本を用いた筋弛緩薬の中枢性呼吸調節機構への影響)

櫻庭 茂樹

## 内容の要旨

### 1. 緒言

筋弛緩薬は筋型ニコチン性アセチルコリン受容体アンタゴニストとして機能するが、過去の研究では神経型ニコチン性アセチルコリン受容体にも拮抗作用を有することが示されている。そこで、筋弛緩薬が呼吸中枢に発現している神経型ニコチン性アセチルコリン受容体に拮抗的に作用し呼吸活動を抑制するという仮説を持つに至った。

### 2. 材料・方法

新生ラット摘出脳幹脊髄標本を用いて、筋弛緩薬D-tubocurarineと vecuroniumの呼吸活動および呼吸ニューロンへの作用を検討した。幼若ラット(日齢0~4日)から摘出した延髄脊髄標本をチェンバー内に固定し、酸素化人工脳脊髄液(ACSF)で灌流した。吸引電極でC4前根より吸気性神経出力を連続記録し、ACSFを筋弛緩薬溶解ACSFに切り換え、再度ACSFでwash outを行った。プロトコール1では、両筋弛緩薬の濃度(1、10、100 $\mu$ M)によるC4 burst activityへの影響を筋弛緩薬投与前後で解析した。プロトコール2では両筋弛緩薬(40 $\mu$ M)の呼吸ニューロンネットワークへの作用を検討することで、筋弛緩薬の中枢性呼吸調節機構作用メカニズムを解析した。C4前根からの吸気性神経出力を記録すると同時に、延髄腹側部にガラス電極を刺入し呼吸ニューロンをホールセルパッチクランプし、呼吸ニューロンへの影響を筋弛緩薬投与前後で解析した。

### 3. 結果

(プロトコール1) 両筋弛緩薬は、用量依存性にC4 respiratory rateを抑制した。

(プロトコール2) 両筋弛緩薬は、C4 respiratory rateと inspiratory (Insp) neuronのdepolarizing cycle rateを同期させて抑制したが、preinspiratory (Pre-I) neuronのdepolarizing cycle rateには作用しなかった。また、筋弛緩薬による呼吸抑制時にも、C4は常にPre-I neuronの脱分極相で発火していた。両筋弛緩薬はInsp neuronとPre-I neuronのdrive potential amplitudeと intraburst firing frequencyを減少させた。筋弛緩薬によりInsp neuronの膜電位および膜抵抗は変化しなかったが、Pre-I neuronの膜電位は過分極し、膜抵抗は増加した。

### 4. 結語

筋弛緩薬は、Pre-I neuronへの直接抑制作用とPre-I neuronからInsp neuronへのシナプス伝達抑制作用を介して、中枢性呼吸調節機構を抑制する。また、ニコチン性アセチルコリン受容体が中枢性呼吸調節機構に含まれていることが示唆された。

## 論文審査の要旨

術後遷延性呼吸抑制の原因究明は、その予防および治療につながる重要課題である。本研究では、神経筋接合部ニコチン性アセチルコリン受容体拮抗薬である非脱分極性筋弛緩薬が、中枢性呼吸調節機構において重要な機能を有している神経型ニコチン性アセチルコリン受容体に作用して、呼吸活動にどのような影響をおよぼすかを検討した。その結果、非脱分極性筋弛緩薬d-tubocurarineおよび vecuroniumは、中枢性呼吸調節機構を抑制し、呼吸数を減少させることが明らかになった。その機序として、非脱分極性筋弛緩薬の前吸気性ニューロンへの抑制作用と、前吸気性ニューロンから吸気性ニューロンへの興奮性シナプス伝達の抑制作用によることが示唆された。また、その抑制作用の結果より、前吸気性ニューロンが中枢性呼吸調節機構におけるリズム形成機構であることが示唆された。

審査ではまず、非脱分極性筋弛緩薬の呼吸ニューロンへの作用が、直接作用か間接作用かを調べるには本研究では不十分ではないかとの指摘があった。これに対し、テトロドトキシン等のシナプス結合を分離する薬剤を使った実験が今後必要であることが回答された。また、非脱分極性筋弛緩薬の中枢性呼吸調節機構抑制作用を拮抗するには、どのような方法があるかを尋ねられた。これに対し、血液脳関門を通過するアルツハイマー治療薬ドネペジル等のコリンエステラーゼ阻害薬により拮抗されるのではないかと回答された。さらに、審査員より中枢性睡眠時無呼吸症候群の治療薬としてドネペジルが有効であり、本研究がその基礎的研究となることが評価された。次に、非脱分極性筋弛緩薬のニューロンへの作用を統計的に検討しているが、各々のニューロンにより受容体の発現が異なっている可能性があり、非脱分極性筋弛緩薬の作用をニューロンごとに検討する必要があることが指摘された。これに対して、論文作成に当たり統計処理を行ったが、個々のニューロンにより反応が相違することがあり、将来的な検討が必要であると回答した。これに関連して、審査員よりニューロンごとにニコチン性アセチルコリン受容体の発現を同定すること、また、その発達段階における変化を解明することが将来的に必要であることが指摘された。次に、非脱分極性筋弛緩薬による呼吸抑制時に、前吸気性ニューロンから吸気性ニューロンへの興奮性シナプス伝達の有無は、どのように決められるかとの質問があった。これに対して、興奮性シナプス伝達がある場合は前吸気性ニューロンの脱分極が大きく、伝達がない場合は小さいのではないかと印象を持っているが統計的解析はしていないと回答した。

以上のように本研究は、いくつかの検討すべき課題を残しているが、非脱分極性筋弛緩薬の中枢性呼吸調節機構への抑制作用及び機序を明らかにした点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 臨床麻酔学 武田 純三  
生理学 岡野 栄之 内科学 小川 聡  
解剖学 仲嶋 一範

学力確認担当者:

審査委員長: 岡野 栄之

試問日: 平成15年12月15日