

Title	A Neuronal Mechanism of Propofol-Induced Central Respiratory Depression in Newborn Rats.
Sub Title	プロポフォールにより惹起される新生ラットの中枢性呼吸抑制のニューロンレベルにおける機序
Author	柏木, 政憲
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.4 (2004. 12) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20041202-0017

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.

A Neuronal Mechanism of Propofol-Induced Central Respiratory Depression in Newborn Rats.

(プロポフォールにより惹起される新生ラットの中枢性呼吸抑制のニューロンレベルにおける機序)

柏木 政憲

内容の要旨

背景

プロポフォールは、中枢性吸気ドライブを抑制して呼吸抑制を惹起することが示唆されているが、その精密な神経学的メカニズムは、十分理解されないままになっている。本研究においては、プロポフォールに対する延髄呼吸性ニューロンの反応（細胞膜特性に対する効果を含む）と、プロポフォールにより惹起された呼吸抑制におけるGABA_A受容体の役割を解明することを目的とした。

方法

新生ラット（日齢1-4日）の脳幹と頸髄を摘出し、人工髄液で連続的表面灌流を行った。横隔神経に連なることが知られている第4頸髄（C4）前根から、周期的な吸息性バースト活動を記録し、呼吸神経出力の指標とした。灌流液を標準液からプロポフォールを添加した液に切り替え、C4吸息性バースト数の経時的变化を観察した。また、延髄と頸髄の境界部に隔壁を設けて別々に灌流し、延髄にプロポフォールを投与した時、次いでプロポフォールとGABA_A受容体拮抗薬ピククリンを同時に投与した時のC4吸息性バースト数の経時的变化を観察した。延髄腹外側の呼吸性ニューロン活動を穿孔パッチクランプ法により記録し、灌流液を標準液からプロポフォールを添加した液に切り替え、膜電位の変化を記録した。

結果

プロポフォールはC4の吸息性バースト数を濃度及び時間依存的に減少させ、無呼吸を生じさせた。この呼吸抑制はピククリンの投与によって完全に回復した。吻側の腹外側延髄で25のニューロンを記録した。プロポフォールは吸息先行型及び呼息性ニューロンの静止膜電位を過分極させるとともに、バースト内発火頻度を減少させ、また、これらのうち33%のニューロンにおいて活動電位の発火を休止させた。一方、プロポフォールは吸息性ニューロンの静止膜電位、バースト内発火頻度に有意な影響を与えず、活動電位の発火休止を惹起することもなかった。

結論

プロポフォールは延髄呼吸性ニューロンのうち、吸息先行型および呼息性ニューロンの活動を抑制したが、吸息性ニューロンに対しては抑制作用を示さなかった。プロポフォールによる呼吸性出力の減少は、主として吸息先行型ニューロンの抑制を介するものと考察された。また、この呼吸抑制にはGABA_A受容体の活性化が関与することが示唆された。

論文審査の要旨

全身麻酔薬プロポフォールは、比較的強い呼吸抑制作用を有することが報告されているが、延髄呼吸中枢に対する作用と機序は明らかではなかった。本研究では新生ラット摘出脳幹脊髄標本を使用し、プロポフォールに対する延髄呼吸性ニューロンの反応と、GABA_A受容体の役割を検討した。プロポフォールは、吸息先行型ニューロンと呼息性ニューロンの活動を抑制するが、吸息性ニューロンには直接には作用しないことが明らかにされた。プロポフォールの呼吸抑制作用には、その麻酔作用と同じく、GABA_A受容体の賦活化が関与することの間接的証拠が示された。また、プロポフォールが、吸息先行型ニューロンのGABA_A受容体に作用する可能性が示唆された。

審査ではまず、呼息性ニューロンの抑制が呼吸リズムに与える影響について質問された。呼息性ニューロンは吸息相と呼息相の変換に関与している可能性があるがその役割は明確にされていないこと、吸息相の終了は主として吸息性ニューロンの不応期によるもので、呼息性ニューロンの抑制によっても吸息相の延長は観察されないこと、したがって、呼息性ニューロンの抑制が呼吸回数や吸息パターンに与える影響は小さいと考察されることが回答された。また、プロポフォールとピククリンの作用点について質問がなされた。プロポフォールはGABA_A受容体の塩素イオンチャネル付近に、ピククリンはGABA結合部位に結合すること、GABA_A受容体がプロポフォールに対して高い感受性を有することはアフリカツメガエルの卵母細胞に発現した組換え受容体を用いた研究で証明されていることが回答された。次に、幼若ラットにおける呼吸リズム形成機構の成熟性について質問された。新生ラットにおいても、呼吸性ニューロン中の基本的シナプス結合がすでに存在すること、出生後約2週間でペースメーカー細胞群による呼吸リズム形成から、ネットワーク内の呼吸性ニューロン群の相互抑制による呼吸リズム形成への変化が起こると考えられることが回答された。続いて、麻酔下のヒト脳脊髄液中のプロポフォール濃度と本研究の灌流液中の濃度との比較について質問がなされた。前者は後者より非常に低かったこと、これは静脈内に投与されたプロポフォールの一部だけが組織中から脳脊髄液中へ移動して、生体内の環境において希釈された結果であって、標的組織内の濃度を反映するものではないと考えられることが回答された。このほか、実験結果で、吸息先行型ニューロンと呼息性ニューロンについて個別に記載すべきであること、考察で、プロポフォールがβ₁サブユニットにのみ作用するような記述があり誤解を招きやすいとの指摘があった。

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、プロポフォールの延髄呼吸中枢に対する抑制作用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
内科学 鈴木 則宏 解剖学 仲嶋 一範
外科学 小林 絃一
学力確認担当者：北島 政樹、鈴木 則宏
審査委員長：鈴木 則宏

試問日：平成16年 8月20日