

学位授与番号：乙 3 1 8 6 号

氏 名：宮崎 雄介

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 3 月 22 日

学位論文名：

Pancuronium enhances isoflurane anesthesia in rats via inhibition of cerebral nicotinic acetylcholine receptors.

学位論文名（翻訳）：

（ラット脳内ニコチン性アセチルコリン受容体を介したパンクロニウムのイソフルラン麻酔増強効果）

学位審査委員長：教授 井口保之

学位審査委員：教授 靱山俊彦 教授 安保雅博

論文要旨

論文提出者名

宮崎 雄介

指導教授名 上園 晶一

Pancuronium enhances isoflurane anesthesia in rats via inhibition of cerebral nicotinic acetylcholine receptors.

(ラット脳内ニコチン性アセチルコリン受容体を介したパンクロニウムのイソフルラン麻酔増強効果)

Miyazaki Yusuke, Sunaga Hiroshi, Hobo Shotaro, Miyano Kazuko, Uezono Shoichi.

Journal of Anesthesia. 2016 Aug;30(4):671-6.

(目的) 本研究は、ラットにおいて筋弛緩薬による揮発性吸入麻酔薬の麻酔増強作用の機序を明らかにすることに加え、臨床麻酔との関連性を検証することを目的として実施した。

(方法) 雄の Sprague-Dawley ラットを用いて実験を行った。1.1%イソフルラン麻酔下にテールクランプにより体動を示すことを確認した後、側脳室にパンクロニウムを投与し、テールクランプに対する反応を観察した。さらにパンクロニウムの側脳室への先行投与の有無による、ニコチンの麻酔覚醒作用を評価した。また、1.1%イソフルラン麻酔下におけるパンクロニウム静脈内投与による神経筋遮断作用の ED50 および ED95 を算出した。

(結果) 側脳室内へのパンクロニウム投与は用量依存的にテールクランプによる反応を減弱させ、50%のラットが不動化を示すパンクロニウムの用量は 1.62 μ g/kg であった。パンクロニウム 6 μ g/kg の側脳室への先行投与は、ニコチンによるイソフルラン麻酔からの覚醒効果を有意に抑制した (P=0.044)。パンクロニウム静脈内投与による神経筋遮断作用の ED50 および ED95 は、それぞれ 63 μ g/kg (90%信頼区間: 52-75 μ g/kg) および 133 μ g/kg (90%信頼区間: 109-158 μ g/kg) であった。また、パンクロニウム静脈内投与による神経筋遮断作用の ED50 に対する側脳室内投与による不動化作用の ED50 の比率は 0.026 であった。

(結論) パンクロニウムの側脳室投与は、イソフルラン麻酔を用量依存的に増強し、脳内の神経型ニコチン性アセチルコリン受容体における神経伝達の障害が機序として考えられた。パンクロニウムの高用量の静脈内投与など、状況によっては、脳脊髄液中のパンクロニウム濃度が麻酔増強作用を生じる程度まで上昇する可能性があることが示唆された。

学位審査の結果の要旨

宮崎雄介氏は本学麻酔科学講座上園昌一教授の指導のもとで研究を実施した。宮崎氏の学位申請論文は主論文1編からなり、原題は「Pancuronium enhances isoflurane anesthesia in rats via inhibition of cerebral nicotinic acetylcholine receptors.」である。成果は2016年J Anesth.誌 (Impact factor 1.343) 第30巻4号に発表された。学位申請論文の内容は別添資料を参照されたい。以下、審査委員会における審査結果を報告する。

平成29年3月13日、審査委員長 井口 保之および靱山 俊彦、安保 雅博両審査委員の出席のもとに公開学位審査会を実施した。宮崎氏から研究概要を発表し、引き続き口頭試験を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。1) 実臨床におけるパンクロニウムの麻酔増強作用について、2) 実験1におけるイソフルレン単独のデータについて、3) ニコチン性アセチルコリン受容体に対しパンクロニウムはアンタゴニストとして作用するか、メデイエーターとして作用するか、4) 内因性ニコチンの作用を評価したか、5) ボツリヌスで同様の結果が得られるか、6) テールクランプ法について、7) 麻酔による不動化と覚醒の評価法について、8) 国内で販売中止となったパンクロニウムを使用した理由、9) ニコチン性アセチルコリン受容体サブユニット間でパンクロニウムの作用に差はあるか、10) ニコチン性アセチルコリン受容体の機能低下（例えば認知機能障害）もしくは機能亢進（喫煙状態）におけるパンクロニウムの作用について、など多数の質疑応答を行った。

これらの質問に対して、宮崎氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ、学位申請論文の内容に関する有益な議論を展開した。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、宮崎氏の研究は、脳血液関門が破綻した中枢神経疾患の麻酔に関する新たな知見を示し得たと判断した。審査委員は本研究内容を学位論文として価値があるものと判定する次第である。