

機関番号：32703

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791479

研究課題名（和文） 成熟ウサギを用いたベクロニウムの中樞神経への移行性と中枢神経呼吸調節機構への作用

研究課題名（英文） Effects of vecuronium bromide on central respiratory control and its passage through blood brain barrier in the *in vivo* rabbits

研究代表者

桜庭 茂樹 (SAKURABA SHIGEKI)

神奈川歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：00383729

研究成果の概要（和文）：手術中に用いられる筋弛緩薬による術後遷延性呼吸抑制の原因は呼吸筋への筋弛緩作用遷延によると考えられていた。しかし、呼吸中枢が存在する延髄だけ取り出した動物実験では、延髄に直接投与した筋弛緩薬が呼吸抑制を引き起こすことが報告された。本研究では、手術と同じように、全身麻酔および人工呼吸器下のウサギに、末梢静脈から筋弛緩薬を投与して、筋弛緩薬が血液から延髄に移行して呼吸中枢にどのように作用するか検討した。その結果、末梢血管から投与された高濃度の筋弛緩薬ベクロニウムが延髄に作用して呼吸抑制を引き起こすことが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Muscle relaxants used during operation are thought to cause postoperative respiratory depression due to their effects on respiratory muscles. However, in the animal experiment using newborn rats isolated-medulla, muscle relaxants also suppress central respiratory control. Therefore, in this experiment, effects of muscle relaxants injected peripheral vein on central respiratory control were analysed using the *in vivo* rabbits. Finally, it was found that high dose muscle relaxants suppressed respiratory control also in the *in vivo* rabbits

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：筋弛緩薬、呼吸中枢、呼吸抑制

## 1. 研究開始当初の背景

多くの手術を円滑に行うためには全身麻酔中に患者を無動にする必要がある。患者を無動にするために現在広く用いられているのが非脱分極性筋弛緩薬である。

点滴を介して静脈に投与された非脱分極性筋弛緩薬は、血液を循環して、筋肉に刺激を伝達する神経と筋肉が接合する部位（神経

筋接合部）に存在する筋型ニコチン性アセチルコリン受容体に付着することで筋肉を弛緩させる。

全身麻酔後に筋弛緩作用が遷延する症例がある。その原因として、低体温、全身麻酔薬の残存、血液ガス・電解質異常、筋弛緩作用の遷延などが考えられてきた。しかし、それらの原因が除去されても筋弛緩作用が遷

延する例がある。

その一つの可能性として、非脱分極性筋弛緩薬が呼吸機能を司る延髄の一部（中枢性呼吸調節機構）に作用する可能性が指摘されてきた。

脳は非常に重要な臓器なため、血管内に侵入した微生物や臓器から排出された代謝産物が血液から脳に移行しないために血液脳関門という防御機構が存在する。非脱分極性筋弛緩薬は、血液脳関門を通過しないため延髄の中枢性呼吸調節機構には作用しないと長らく考えられてきた。

しかし、近年の研究で、静脈から投与された非脱分極性筋弛緩薬は微量ではあるが脳血液関門を通過して脳に到達することが明らかになった。

本研究代表者は、中枢性呼吸調節機構に直接薬品を投与して、その作用を計測できる新生ラット摘出脳幹脊髄標本をもちいた研究を行い、非脱分極性筋弛緩薬ベクロニウムが中枢性呼吸調節機構の神経型ニコチン性アセチルコリン受容体に作用して中枢性呼吸調節機構を抑制することを報告した（Sakuraba S et al. Neurosci Res 2003）。

次の段階として、実際に末梢血管から投与された非脱分極性筋弛緩薬が、血液脳関門を通過して中枢性呼吸調節機構に作用するかを検討することが研究開始当初求められていた。

## 2. 研究の目的

末梢血管より投与された非脱分極性筋弛緩薬ベクロニウムが、血液脳関門を通過して延髄腹側に存在する中枢性呼吸調節機構に作用するかを検討することが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

動物実験倫理上、非麻酔下で実験動物に筋弛緩薬を投与することは禁止されている。よって、本研究では全身麻酔下で人工呼吸管理を行った成熟ウサギを用いて実験を行った。

（1）成熟ウサギの耳介の静脈より点滴ラインを確保し静脈麻酔薬プロポフォルを投与した。自発呼吸下で吸入麻酔薬セボフルランを吸入させ、気管切開・挿管を行った。挿管後、人工呼吸器で呼吸管理を行った。

（2）呼吸活動の指標として横隔神経の電気活動を記録した。頸部より結合組織、筋肉などを剥離し、横隔神経を露出させて、神経活動記録用の金具を神経に接着させた。

（3）耳介の静脈より、成熟ウサギの体重あたり一定の薬物を投与した。予備実験として、中枢性呼吸調節機構を確実に抑制する麻薬ブプレノルフィン（0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.04mg/kg）が実際に横隔神経活動を抑制するかを確認した。さらに、中枢性呼吸調節機構がアセチルコリン受容体を有しアセチルコリンによる中枢性呼吸調節機構を促進するかを確認した。ブプレノルフィンで横隔神経活動が抑制したのを確認後、中枢神経のセチルコリンを増加させるコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルを投与し、抑制された横隔神経活動の回復作用が得られるかを確認した。

（4）予備実験で本実験系が有効であることを確認し、同様に成熟ウサギの耳介の静脈より非脱分極性筋弛緩薬（0.1mg/kg、1mg/kg、10mg/kg）を投与した。投与前後の横隔神経活動の発火回数（呼吸数）および発火刺激の振幅（換気量）を比較検討した。

## 4. 研究成果

（1）末梢静脈から投与された麻薬ブプレノルフィン（0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.04mg/kg）は用量依存性に中枢性呼吸調節機構に作用して横隔神経活動を抑制することが明らかになった（図1）。図1で示すとおり、ブプレノルフィンが投与されない平常時の呼吸活動（図1 Control）に比して、麻薬ブプレノルフィン（0.01mg/kg、0.02mg/kg、0.04mg/kg）が増加するに従い、横隔神経活動の回数、振幅が減少していることが確認される。



図1 ブプレノルフィンによる横隔神経活動抑制作用

（2）麻薬ブプレノルフィンで抑制された横隔神経活動は、ドネペジルを投与することで拮抗され、完全に横隔神経活動が回復したことが確認された（図2）。図2で示すとおり、ブプレノルフィンが投与されない平常時の呼吸活動（図2 Control）がブプレノルフィンにより完全に抑制されている（図2 bup）。しかし、ブプレノルフィンと同時にドネペジルを投与すると、抑制されていた横隔神経活動が徐々に回復している（図2 bup+don）ことが確認できる。ドネペジル投与10分後には、Controlと同程度まで横隔神経活動が回復している（図2 After 10 min）ことが確認

できる。



図2 プレネロフィンによる横隔神経抑制作用へのドネペジルの拮抗作用

上記の実験を、ドネペジルを投与する群を成熟ウサギ6例、対照群として生理食塩水を投与する群を成熟ウサギ6例を用いて行い、図3のような結果を得た。つまり、図3A出します通り、生理食塩水ではプレネロフィンによる横隔神経活動回数（呼吸数に相当）抑制作用は回復しなかった。一方、ドネペジルを投与した群では、統計的に有意に王書く神経活動回数を回復させたことが確認できた。

同様に、図3Bで示すとおり、ドネペジルは横隔神経活動振幅（呼吸換気量に相当）を統計的に有意に回復させることが確認できた。

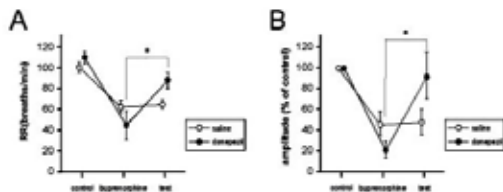


図3 プレネロフィンによる横隔神経活動回数および振幅の抑制作用へのドネペジルの拮抗作用の統計的解析

上記の予備実験から本実験系の有効性を確認し、かつ結果を後述の英語論文にまとめて発表した。

(3) 上記で有効性が確認された成熟ウサギを用いた実験系を用いて、末梢血管から投与された非脱分極性筋弛緩薬ベクロニウムの中枢性呼吸調節機構への作用を検討した。

ベクロニウム 0.1mg/kg および 1mg/kg では、横隔神経活動に有意な作用を及ぼさなかった。しかし、図4で示すとおり、臨床使用濃度の10倍であるベクロニウム 10mg/kg では、横隔神経活動の回数および振幅を抑制していることが示された。それぞれの群で、成熟ウサギ6例ずつ行った。ベクロニウム 10mg/kg だけで、統計的に有意に抑制作用を有することが示された。

よって、高濃度ではあるが末梢血管から投与されたベクロニウムは、血液脳関門を透過し延髄に到達することが示された。また、成熟ウサギにおいても、中枢性呼吸調節機構に到達したベクロニウムが、神経型のニコチン鎮静アセチルコリン受容体に作用して、中枢性呼吸調節機構を抑制することが示された。

(4) 本研究前は、新生ラット摘出脳幹というヒトとはかなり異なる実験系で、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が指摘されていた。

しかし、本研究では、血液脳関門がある状態の成熟ウサギを用いることで、よりヒトの臨床状態に近い実験を行うことができた。本実験系を用いて非脱分極性筋弛緩薬ベクロニウムの中枢性呼吸調節機構抑制作用が示されたことより、臨床における原因不明の遷延性呼吸抑制作用に非脱分極性筋弛緩薬が関与している可能性が示唆された。

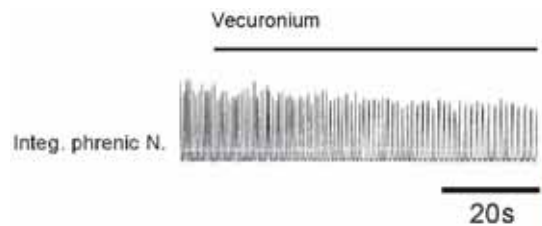


図4 ベクロニウムの横隔神経活動への作用

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

Sakuraba S, Tsujita M, Arisaka H, Takeda J, Yoshida K, Kuwana S: Donepezil reverses buprenorphine-induced central respiratory depression in anesthetized rabbits. *Biological Research* 2009; 42: 469-475.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

桜庭 茂樹 (SAKURABA SHIGEKI)

神奈川歯科大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：00383729