

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592317

研究課題名(和文) 中枢神経系に及ぼす筋弛緩薬の作用機序の解明

研究課題名(英文) The impact of neuromuscular blocking agents on central nervous system

研究代表者

上園 晶一 (UEZONO, SHOICHI)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：10291676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ラットを用い、イソフルラン麻酔において、テールクランプにより体動を示す濃度下で、脳室内にバンクロニウムを投与し、テールクランプ時の不動化の出現率を検討した。

脳室内に投与されたバンクロニウムの量が極少量であっても、テールクランプによって体動を示さない個体が有意に増加した。この結果は、筋弛緩薬を中枢神経へ直接投与することにより、吸入麻酔薬の麻酔作用が増強されることを示している。術中に静脈内投与された筋弛緩薬が吸入麻酔の麻酔深度に影響を与えるだけでなく、術後の覚醒遅延や合併症発生に筋弛緩薬の中枢神経への影響が関与している可能性も考えられ、臨床麻酔においても有益な知見が得られたと考える。

研究成果の概要(英文)：We examined the effect of neuromuscular blocking agent injected into the lateral ventricle on depth of anesthesia with volatile anesthetic in rats. The tail clamps were applied after the microinjection of pancuronium under isoflurane anesthesia, and their responses (movement or immobilization) were determined.

Pancuronium given into the lateral ventricle significantly increased the rate of occurrence of immobilization even at the dose of 5% of intravenous ED95 for neuromuscular blockade. It shows that pancuronium in the cerebrospinal fluid enhances the depth of anesthesia with isoflurane. This finding suggests that neuromuscular blocking agents even with intravenous injection might affect the depth of anesthesia with volatile anesthetics in clinical settings, and their effects might contribute delayed emergence from anesthesia or postoperative complications.

研究分野：医歯薬学

キーワード：筋弛緩薬 バンクロニウム 吸入麻酔薬 中枢神経 脳室内投与 麻酔深度 ラット

1. 研究開始当初の背景

吸入麻酔薬や静脈麻酔薬は脳内のアセチルコリン濃度を低下させることが最近の研究で明らかにされている。また、ニコチンの脳内投与がセボフルランの麻酔作用を減弱したという報告もある。これらの事実は、脳内のニコチン性アセチルコリン受容体への作用が麻酔効果に影響を与えることを示唆している。

一方、筋弛緩薬の作用部位は、主に、神経筋接合部の終板に存在するニコチン性アセチルコリン受容体であるが、筋弛緩薬は、神経末端に存在するニコチン性アセチルコリン受容体にも作用することが知られている。これまでは、筋弛緩薬は血液脳関門を通過しにくいいため、脳内にもニコチン性アセチルコリン受容体は広く存在するにもかかわらず、その影響は少ないと考えられていた。しかし、脳室内から得られた脳脊髄液中ロクロニウム濃度が血中濃度の約 100 分の 1 に達したという報告をみると、静脈内に投与された筋弛緩薬は、ある程度脳内に移行し神経型ニコチン性アセチルコリン受容体に作用し、何らかの麻酔作用を発揮している可能性がある。

また、臨床麻酔において最近使用可能となった筋弛緩回復剤は、麻酔の覚醒を良好にしている。その作用は筋弛緩作用の回復だけでなく意識の回復にも影響を与えているのではないかと疑問を持った。

そこで、「筋弛緩薬は、中枢神経への直接作用により吸入麻酔薬の鎮静・鎮痛作用に影響を与える」という仮説をたてた。静脈内投与された筋弛緩薬の鎮静、鎮痛に与える影響は、主作用である骨格筋弛緩のため測定が困難である。しかし、骨格筋弛緩作用を発現しない量の筋弛緩薬をラット脳室内に直接投与し、吸入麻酔薬の麻酔深度を測定することができれば、筋弛緩薬の中枢神経系への直接作用による、吸入麻酔薬の鎮静・鎮痛作用

への増強効果を明らかにすることができると考えた。

2. 研究の目的

本研究は、「筋弛緩薬を脳室内投与すると、吸入麻酔薬の麻酔深度が増強する」という仮説を検証し、効果が見られる投与量が臨床上でどれだけ有意であるかを検討することで、「筋弛緩薬は、中枢神経への直接作用により鎮静・鎮痛作用に影響を与える」ことを解明するために行われた。

本研究により「筋弛緩薬は、中枢神経への直接作用により吸入麻酔薬の鎮静・鎮痛作用に影響を与える」ということが明らかになれば、吸入麻酔薬と筋弛緩薬による全身麻酔時の麻酔深度の正しい理解につながるだけでなく、全身麻酔薬の作用機序解明の助けにもなると思われる。また、残存する筋弛緩作用が術後合併症に影響を与えることも知られており、その原因として筋弛緩薬の中枢神経への影響が関与している可能性もあり、術後合併症の更なる軽減のための新しい知見となる可能性もある。

本研究は基礎研究ではあるが、臨床麻酔にも直結する大きな意義を持つ重要な研究であると考えた。

3. 研究の方法

本研究は、当施設実験動物委員会の承認を得た後で行った。

SD ラットを用い、イソフルラン麻酔下に脳定位固定装置を使用し、脳室内ガイドカニューレを挿入した。1 週間の回復期の後、ラットをプラスチックシリンダーに入れ、速やかに入眠し、かつ、テールクランプにて体動を認める濃度である 1.1%イソフルランにて麻酔維持した。直腸温を連続的に測定し、加温装置を用い 37 度前後に維持した。40 分間

の安定化の後、テールクランプによる体動を確認し、さらに 20 分間安定化させた後で、パンクロニウム溶液 (0, 1, 2, 6, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のいずれか) を脳室内に投与した。その 15, 35, 60, 90, 120, 150 分後にテールクランプを行い、体動の有無を評価した。各用量にて不動化の発生率を算出し、カイニ乗検定にて比較し、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

別の群にて、パンクロニウム静脈内投与における神経筋遮断の ED95 を測定し、脳室内投与の用量との比較を行った。

4. 研究成果

不動化発生率を、Table 1 および Figure 1 に示した。

静脈投与時の神経筋遮断の ED95 は 131 (90%CI; 108-154) $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった(Figure 2)。脳室内投与との用量比を Table 1 に示した。

脳室内に投与されたパンクロニウムの量がその 5% (6 $\mu\text{g}/\text{kg}$) であっても、テールクランプによって体動を示さない個体が有意に増加した。

Table 1 Dose ratio and rate of occurrence of immobilization

Dose injected into the lateral ventricle ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	0	1	2	6	10
Dose ratio to the intravenous ED95 for twitch suppression	0.00	0.01	0.02	0.05	0.08
Rate of occurrence of immobilization (%)	14.3	16.7	66.7	83.3*	71.4*
n	7	6	6	6	7

* $P < 0.05$ compared with 0 or 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

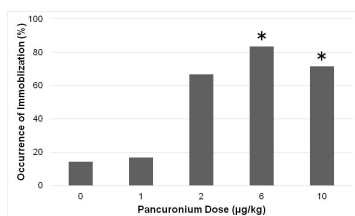
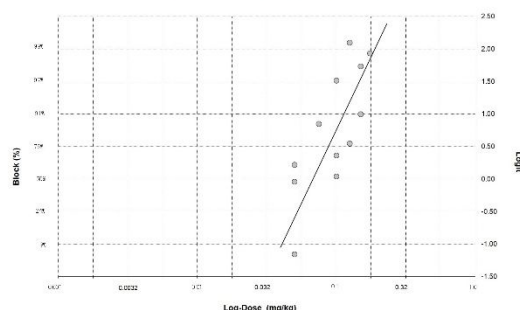


Fig. 1 Rate of occurrence of immobilization after injection of pancuronium

* $P < 0.05$ compared with 0 or 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Fig 2. Dose Response Curve for Pancuronium in Rats



今回の結果は、筋弛緩薬を中枢神経へ直接投与することにより、吸入麻酔薬の麻酔作用が増強されることを示している。効果を示す脳室内投与の用量が静脈内投与と比較し、極めて少量であるため、術中に静脈内投与された筋弛緩薬が吸入麻酔の麻酔深度に影響を与えるだけでなく、術後の覚醒遅延や合併症発生に筋弛緩薬の中枢神経への影響が関与している可能性も考えられ、臨床麻酔においても有益な知見が得られたと考える。

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)

2015年10月に米国サンディエゴで開催されるアメリカ麻酔科学会に以下の抄録を提出した。

Microinjection of pancuronium into the lateral ventricle enhances depth of anesthesia with isoflurane in rats

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

Background

Previous reports showed that release of acetylcholine in the cerebrum was inhibited by volatile anesthetics and nicotine administered into the cerebrum reduced the effect of volatile anesthetic. These studies suggest that action on

nicotinic acetylcholine receptors in the cerebrum might affect depth of anesthesia with volatile anesthetics. We examined the effect of neuromuscular blocking agent injected into the lateral ventricle on depth of anesthesia with volatile anesthetic in rats.

Methods

After approval by IACUC, adult male SD rats (about 300 g) were studied. Preliminary experiments were conducted to seek the appropriate concentration of isoflurane for this study at which all rats were usually anesthetized and moved when the tails were clamped. A guide cannula was placed at the lateral ventricle under isoflurane anesthesia 7 days before the experiment.

The rat was put in an individual clear plastic cylinder in which the concentration of isoflurane was set at 1.1%, based on the result of preliminary experiments. Body temperature was kept between 36.5 and 37.5 through the experiment. After a 40 min period of equilibration at 1.1% isoflurane, it was confirmed that the rat moved in response to the tail clamp. Twenty minutes after certifying the response, pancuronium (0, 1, 2, 6, or 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) in 5 μl saline was administered over 1 minute via microinjection needle inserted through the guide cannula. The traditional method for determination of MAC (minimum alveolar concentration) in rats imitated, the tail clamps were applied at 15, 35, 60, 90, 120, and 150 minutes after the microinjection, and their responses (movement or immobilization) were determined. The rate of occurrence of immobilization in each dose was calculated, and was compared by chi-squared test with statistical significance set at $P < 0.05$.

In a separate group of rats, the potency of

pancuronium given intravenously for neuromuscular blockade was evaluated with cumulative fashion under isoflurane anesthesia (1.1%). The sciatic nerve was stimulated to elicit twitch responses of gastrocnemius muscle, and the percentage of twitch suppression with intravenous injection of pancuronium was measured. It was converted to logits, and the ED95 for twitch suppression was calculated from the regression line. The doses injected into the lateral ventricle were compared with the intravenous ED95 for neuromuscular blockade.

Results

The rates of occurrence of immobilization are presented in figure 1 and table 1. The intravenous ED95 of pancuronium for twitch suppression was 131 (90%CI; 108-154) $\mu\text{g}/\text{kg}$ ($n=13$). The ratios of doses tested in the lateral ventricle to the intravenous ED95 are also presented in table 1. Pancuronium given into the lateral ventricle significantly increased the rate of occurrence of immobilization even at the dose of 5% of intravenous ED95 for twitch suppression.

Conclusions

This finding suggests that microinjection of pancuronium into the lateral ventricle enhances depth of anesthesia with isoflurane at doses several fold lower than intravenous ED95 for neuromuscular blockade.

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1) 研究代表者

上園 晶一 (UEZONO, Shoichi)
東京慈恵会医科大学・麻酔科学講座・教授
研究者番号：10291676

(2) 研究分担者

甫母 章太郎 (HOB0, Shotaro)
東京慈恵会医科大学・麻酔科学講座・助教
研究者番号：60385359

(3) 研究分担者

須永 宏 (SUNAGA, Hiroshi)
東京慈恵会医科大学・麻酔科学講座・講師
研究者番号：80317966