

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462400

研究課題名(和文) 向精神薬服用患者に対する安全な全身麻酔管理に関する基礎的研究

研究課題名(英文) Investigation on the safety of anesthetic management for patients with psychotropic medication

研究代表者

佐々木 利佳 (SASAKI, RIKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教

研究者番号：10345572

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)：向精神薬と全身麻酔薬の相互作用は未だ明らかでない。当該研究では、ラット海馬シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬と種々の向精神薬の相互作用の影響を検討する目的で、海馬/扁桃体スライス標本を用いた電気生理学的検討を行った。全身麻酔薬は海馬シナプス伝達を抑制するが、この作用は扁桃体からの入力によって修飾されている。今回の検討から、双極性障害やうつ病の治療に用いられるバルプロ酸ナトリウムは、扁桃体による修飾作用を増強し、全身麻酔薬の海馬シナプス伝達抑制作用を修飾することが明らかになった。したがって、向精神薬服用患者では全身麻酔薬作用の不安定性が増す可能性が示唆され、より慎重な循環管理が求められる。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate modification of general anesthetic actions in the presence of psychotropic medications, we have studied the effects of general anesthetics on synaptic transmission in the absence or presence of psychotropic agents in the rat amygdalo-hippocampal slices. Our results indicated that psychotropic agent, valproic acid, modified the amygdala neural input and enhanced the attenuation of hippocampal synaptic transmission by general anesthetic, thiopental. In case of anesthetic managements of psychotropic medicated patients, anesthesiologists should pay attention to anesthetic depth because of destabilization of general anesthetic actions in the central nervous systems.

研究分野：麻酔科学

キーワード：向精神薬 海馬 シナプス伝達

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年の麻酔科学の進歩に伴い、臨床麻酔科医による全身管理の適応は飛躍的に拡大し、向精神薬服用中の精神疾患例の全身麻酔を行う機会が増えつつある。しかしながら向精神薬と全身麻酔薬の相互作用は不明である。また長期間の向精神薬の服用は、中枢神経系において様々な神経伝達物質の蓄積/枯渇を来している可能性があるが、そのような修飾された中枢に及ぼす全身麻酔薬の作用も明らかでない。

臨床麻酔の一例として、難治性精神疾患に対する電気ショック療法(ECT)は、現代では全身麻酔下に施行されるが、このような症例は向精神薬を多剤服用しており、全身麻酔薬との相互作用を明らかにすることは、安全な全身管理の確立のために必須であろう。

全身麻酔薬の作用メカニズムは基礎的に解明されつつあるが、全身麻酔薬と向精神薬の相互作用を成熟哺乳動物の脳標本で検討した研究は皆無である。また向精神薬の長期投与によって修飾された脳におよぼす全身麻酔薬の効果は未知である。一方、全身麻酔薬の一部は神経伝達物質の放出/取り込みに影響することから向精神薬の長期投与は麻酔作用を修飾する可能性が高い。そこで我々はラット海馬脳スライス標本を用いた向精神薬と全身麻酔薬の相互作用について研究しようとして着想した。

### 2. 研究の目的

(1) 海馬シナプス伝達に及ぼす向精神薬の作用を解明する。

ウイスターラットから摘出・作成した海馬スライス標本においてシナプス電位を誘発し、シナプス伝達に及ぼす向精神薬(バルプロ酸ナトリウム)の作用を明らかにする。

(2) 海馬シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬と向精神薬の相互作用を解明する。

海馬スライス標本に全身麻酔薬(セボフルラン・プロポフォール)と向精神薬を同時投与することにより、シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬と向精神薬の相互作用を明らかにする。

(3) 統合失調症ラットの脳に及ぼす全身麻酔薬の作用を検討する。

海馬と扁桃体は密接に関係しており、扁桃体からの入力により麻酔作用は修飾を受ける可能性がある。一方、統合失調症(SZ)の病態は不明な点が多いが、海馬/扁桃体の機能不全が発症に関与する可能性が示唆されている。そこで、海馬/扁桃体スライスを考案後、統合失調症ラットから摘出した海馬スライス標本に及ぼす全身麻酔薬の作用を検討し、対照ラットのそれとの相違を明らかにする。

(4) 向精神薬服用患者における安全な麻酔薬・麻酔法の確立

1-3の結果を総合し、全身麻酔薬と向精神薬の相互作用、個々の麻酔薬による修飾メカニズムの解明から向精神薬服用患者、統

合失調症における安全な麻酔薬・麻酔法を明らかにする。

### 3. 研究の方法

当該研究では、ラットから作成した海馬スライス標本を用いて、その興奮性および抑制性シナプス伝達に及ぼす全身麻酔薬と種々の向精神薬の相互作用を電気生理学的に検討する。さらに統合失調症モデルラット(SZラット)を作成し、SZラットから摘出した脳に及ぼす全身麻酔薬の作用を検討し、対照ラットのそれと比較検討することにより、統合失調症患者における安全な麻酔薬・麻酔法を明らかにする。

#### (1) 海馬スライス標本の作成

##### プロトコール

雄性ウイスターラット(4週齢)を麻酔後に断頭して海馬を摘出した後、海馬スライス標本を作成する。

##### プロトコール

同種ラットを麻酔後、大脳を摘出し、プレグマ(矢状縫合と冠状縫合の交点)から尾側4.8mmにおいて単軸方向にスライス後、大脳皮質および基底核を除去し、扁桃体/海馬スライスを作成する。

両プロトコールともに、スライスは37℃に保たれた脳スライス用チャンバーへ移し、実験に供する。

#### (2) 統合失調症モデルラット(SZラット)の作成

4週齢の雄性ウイスターラットに2週間にわたって連日methylazoxymethanol acetate(MAM)を腹腔内投与した(1mg/kg)。この時期のMAM投与は海馬/扁桃体の神経新生を抑制し、10週齢以降に統合失調症を発症させる。SZの発症は驚愕反応装置を用いたPre-Pulse inhibition(PPI)抑制により確認した(SZ群)。対照ラットには生理食塩水を同様に投与し、PPI抑制が起こっていないことを確認した(C群)。

#### (3) 記録方法

記録は下記の2つの経路を電気刺激することにより、興奮性および抑制性シナプス伝達を同時に観察することができる。

興奮性シナプス伝達：シャーファー側枝を電気刺激してCA1錐体細胞樹状突起にて興奮性シナプス電位(EPSP)を、CA1錐体細胞にて集合電位(PS)を記録する。

抑制性シナプス伝達：海馬白板に逆行性電気刺激を与えることにより、抑制性介在ニューロンを活性化し、CA1錐体細胞の興奮の抑制程度を観察する。

さらに、扁桃体海馬野 (AH) を刺激(単回刺激 0.5ms; As, トレイン刺激 200Hz 5s; Atr)することにより、扁桃体からの出力繊維の影響を海馬CA1錐体細胞にて記録する。

#### 4. 研究成果

(1) 双極性障害やうつ病の治療に用いられるバルプロ酸ナトリウムはシナプス前終末からの GABA 放出を促進すると考えられている。この作用は静脈麻酔薬の作用に類似しているため、プロトコル のスライスにて、海馬におけるバルプロ酸ナトリウム (0.5-2.0 mM) の作用を観察した。バルプロ酸ナトリウムは抑制性シナプス伝達を促進したが、静脈麻酔薬の特徴である frequent-dependent や use-dependent な変化は認められず、静脈麻酔薬 (チオペンタール, プロポフォール) とは作用機序が異なると考えられた。

(2) 次にプロトコル のスライスを用いて全身麻酔薬作用に及ぼす扁桃体の修飾作用を検討した。海馬 CA1 における PS はプロポフォール (0.01 mM, PRO) により明らかな影響を受けなかったが、AH にプレパルスとして As を与えた直後に誘発した As-PS は PRO により 46% の抑制を受けた。さらに AH に Atr を前処置後に誘発した Atr-As-PS では Pro の抑制が消失した。一方揮発性麻酔薬であるセボフルラン (3.0 vol%; SEV) は PS を抑制したが、この作用は As-PS において増強された。しかし Atr を前処置しても完全な脱抑制には至らなかった。扁桃体からの神経出力により海馬における PRO の作用が修飾されることが明らかになり、この修飾作用は SEV では認められるものの弱いことが判明した。

(3) SZ ラットから スライスを作成し、静脈麻酔薬チオペンタールの作用を検討した。海馬 CA1 を高濃度のチオペンタール (0.1 mM) で前処置し、PS をほぼ完全に抑制した AH にトレイン刺激 Atr を与えると、Train-Induced Disinhibition (TID) により PS はチオペンタール投与前値に回復する。TID 後に再び PS が抑制されるまでの時間経過を解析した結果、SZ 群では C 群に比較して TID が有意 ( $P=0.0001$ ,  $n=3$ ) に遷延していた。TID はシナプス前の抑制性伝達物質 (GABA) の一時的な枯渇により生じるが、C 群では GABA の再取り込みにより再び PS 抑制が認められるようになる。一方、SZ 群では GABA recruitment の何らかの障害によりシナプス前からの GABA 放出が抑制され、TID が遷延したと推察された。TID の遷延は、海馬シナプス伝達の過剰興奮をきたす。統合失調症における TID の遷延は、静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄に関与する可能性が示唆された。

これらの結果を統合すると、バルプロ酸をはじめとする向精神薬は、全身麻酔薬作用に影響を及ぼす可能性があり、その影響は GABA や抑制性シナプス伝達に作用する静脈麻酔薬において顕著である可能性が示唆された。さらに統合失調症ラットを用いた検討から、統合失調症では GABA recruitment の何らかの障害によりシナプス前からの GABA 放出が抑制されていることが推察され、これが静脈麻酔覚醒後の興奮やせん妄を引き起こす一因である可能性が示唆された。統合失調患者や向精神薬服用患者においては、静脈麻酔薬作用は揮発性麻酔薬と比較して強く修飾される可能性があり、術後せん妄対策など、周術期の厳重な管理が必要と考えられる。

#### 引用文献

廣田弘毅. 揮発性麻酔薬, 静脈麻酔薬はどこに作用するか. 麻酔科診療プラクティス 20, 2006, 10-16

N Guo, K Yoshizaki, R Kimura, et al. A sensitive period for GABAergic interneurons in the dentate gyrus in modulation sensorimotor gating. J Neurosci. 33, 2013, 6691-6704.

T Asahi, K Hirota, R Sasaki, et al. Intravenous anesthetics are more effective than volatile anesthetics on inhibitory pathways in rat hippocampal CA1. Anesth Analg 102, 2006, 772-778

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 7 件)

佐々木利佳. 本当は怖い人工妊娠中絶の麻酔. 医報とやま, 査読なし No 1642/28. 3. 1, 2016, pp 12-14

宇佐美 潤, 廣田弘毅, 堀川英世, 他. 腹臥位完全胸腔鏡および左側臥位胸腔鏡補助下小開胸による食道癌手術の麻酔管理の比較. 日本臨床麻酔学会誌, 査読有 36, 2016, pp. 399-403

服部瑞樹, 青木優太, 佐々木利佳, 他. 心拍動下冠動脈バイパス術における術後急性腎障害についての検討, 麻酔, 査読有, 65 (3), 2016, pp. 275-280

佐々木利佳, 廣田弘毅. 麻酔はなぜ効くのか: 作用機序の最前線 吸入麻酔薬の作用機序, Anet, 査読なし Vol 18, 2014, pp3-7

廣田弘毅, 山崎光章. 周術期に失明するのはなぜか. Lisa 査読なし 2014, Vol 21, pp.834-835

廣田弘毅、佐々木利佳．麻醉薬作用の修飾機序に関する電気生理学的アプローチ (総説)．臨床麻酔，査読有，2013，Vol 37，pp. 603-614

大石博史，山田正名，廣田弘毅，他．頸椎固定の過矯正が原因で上気道閉塞を来した後頭骨頸椎固定術の1症例－後頭骨頸椎角(O-C2角)による検討－ 麻酔 査読有 62，2013，pp.1120-1123

〔学会発表〕(計 30件)

佐々木利佳，シンポジウム・心臓血管麻酔術後のICU管理“鎮痛と鎮静”．第21回心臓血管麻酔学会，2016 9/17，横浜

廣田弘毅，講演：臨床に役立つ麻酔のメカニズム．第63回日本麻酔科学会，2016 5/28，福岡

佐々木利佳、廣田弘毅、山崎光章，新しい鎮静剤 JM-1232(-)の中樞神経作用は加齢の影響を受けない．第63回日本麻酔科学会，2016 5/27，福岡

佐々木利佳，講演：本当は怖い人工妊娠中絶の麻酔．富山県医師会母体保護法指定医師研修会，2016 1/21 富山

佐々木利佳、廣田弘毅、山崎光章，加齢は扁桃体と海馬の連携を修飾する－扁桃体/海馬スライスを用いた神経科学的検討(第2報)－．第62回日本麻酔科学会，2015 5/29，神戸

廣田弘毅，講演：麻酔科医の目でみたシナプス可塑性とNMDA受容体．第62回日本麻酔科学会，2015 5/28，神戸

Sasaki R, Hirota K, Yamazaki, AMYGDALA CIRCUITRY MODIFIES INTRAVENOUS ANESTHETIC ACTIONS IN HIPPOCAMPUS. 9<sup>th</sup> FENS Forum of Neuroscience, 2014 7/5-9, Milano Italy

廣田弘毅，講演：術前の認知障害が術後せん妄と認知機能に与える影響．第61回日本麻酔科学会，2014 5/17，横浜

佐々木利佳、廣田弘毅、山崎光章，認知症は扁桃体と海馬の連携を修飾する－扁桃体/海馬スライスを用いた神経科学的検討－．第61回日本麻酔科学会，2014 5/15，横浜 [優秀演題]

佐々木利佳，廣田弘毅，山田正名、山崎光章，扁桃体機能は海馬における全身麻酔薬作用を修飾する－扁桃体/海馬複合体スライスを用いた検討－．第60回日本麻酔科学会，2013 5/23，札幌 [最優秀演題]

〔図書〕(計 10件)

廣田弘毅、佐々木利佳、山崎光章，メディカル・サイエンス・インターナショナル，周術期に失明するのはなぜか 新麻酔科研修の素朴な疑問に答えます，2016，pp.284-287

廣田弘毅，克誠堂出版，コンパートメント症候群 麻酔科医のための困った時の3分間コンサルト，2016，pp.293-296

廣田弘毅，克誠堂出版，重症筋無力症 麻酔科医のための困った時の3分コンサルト，2016，pp.141-144

廣田弘毅，克誠堂出版，多発性硬化症 麻酔科医のための困った時の3分コンサルト，2016，pp.138-140

佐々木利佳、山崎光章，文光堂，血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群．稀な疾患の麻酔 A to Z，2015，pp.370-371

佐々木利佳，廣田弘毅，メディカル・サイエンス・インターナショナル，副腎・甲状腺機能障害 ICUブック第4版(第50章)，2015，pp. 723-732

廣田弘毅，佐々木利佳，メディカル・サイエンス・インターナショナル 栄養所容量 ICUブック第4版(第47章)，2015，pp. 691-700

廣田弘毅，克誠堂出版，Do Not Resuscitate (DNR) PBLD形式で学ぶ麻酔科危機管理，2015，pp. 241-251

廣田弘毅，文光堂，薬物アレルギー まれな疾患の麻酔 A to Z，2015，pp. 501-502

佐々木利佳，山崎光章，総合医学社，「Q17．心臓手術における輸液・輸血・電解質管理」徹底ガイド 心臓麻酔Q & A，2013，pp. 99-106

## 6．研究組織

(1)研究代表者

佐々木 利佳 (SASAKI, RIKA)  
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教  
研究者番号：10345572

(2)研究分担者 該当なし

(3)連携研究者

廣田 弘毅 (HIROTA, KOKI)  
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授  
研究者番号：30218854

(4)研究協力者 該当なし