Osaka University Knowledge Archive

Title	The Effect of Imidazoline Receptors and α2-adrenoceptors on the Anesthetic Requirement (MAC) for Halothane in Rats
Author(s)	香河, 清和
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41641
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【105】

氏　　名	香河清和（かがわきよかず）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　14534　号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	The Effect of Imidazoline Receptors and α_2－adrenoceptors on the Anesthetic Requirement (MAC) for Halothane in Rats （α_2アドレナージック受容体およびイミダゾリン受容体刺激がハロセン麻酔必要量に与える影響について）
論文審査委員	（主査） 教授　吉矢　生人 （副査） 教授　松田　暉　　教授　三木　直正

論文内容の要旨

【目的】

α_2アドレナージック受容体（以下α_2受容体）作動薬は，中枢神経系において鎮静，鎮痛，交感神経抑制などの作用を発現することが知られている。このような特性によりα_2受容体作動薬は麻酔補助薬として有用である。しかしながらイミダゾリン構造を持つα_2受容体作動薬が，α_2受容体のみならず非アドレナリン性のイミダゾリン受容体にも作用して交感神経抑制などの作用に関与することが明らかになりつつある。したがってα_2受容体およびイミダゾリン受容体作動薬が麻酔に与える影響を評価することは重要であると考えられる。本研究の目的はα_2受容体およびイミダゾリン受容体刺激が吸入麻酔の必要量に及ぼす影響を評価することである。我々はまずα_2受容体刺激が吸入麻酔の必要量に与える影響を評価するために，α_2受容体に選択性の高い dexmedetomidine が代表的な吸入麻酔薬であるハロセンの麻酔必要量に及ぼす影響を評価するとともに，イミダゾリン受容体に親和性を持たないα_2受容体の拮抗薬である rauwolscine が dexmedetomidine の作用に与える影響を検討した。加えてイミダゾリン受容体刺激による作用を評価するために，イミダゾリン受容体に親和性の高いα_2受容体作動薬である rilmenidine がハロセンの麻酔必要量に与える影響を評価した。

【方法】

雄性 SD ラットをハロセンで麻酔導入し，正向反射消失後に腹腔内へ薬物投与用のカテーテルを留置した。ラットをハロセン気化器に接続したチャンバー内へ移し，自発呼吸にて120分間ハロセン濃度を1％に維持した後に，侵害刺激に対する合目的的な刺激回避反応を指標に0.1％ずつハロセン濃度を上下させた。ハロセン麻酔の濃度を変化させた後は40分間その濃度を維持した後に侵害刺激を繰り返して麻酔必要量を求めた。侵害刺激としては20cmの止血鉗子による60秒間の Tail clamp を用い，麻酔必要量は侵害刺激に対する回避反応を認める最大ハロセン濃度と反応が認められない最低のハロセン濃度の中間をハロセンの MAC（Minimum Alveolar Concentration）として求めた。MAC を以下の4群で測定した。

1－コントロール群（vehicle 0.5ml, intraperitoneally, i.p.),

2－dexmedetomidine 群（10, 20, 30μg／kg, i.p.),

3－dexmedetomidine（30μg／kg, i.p.）＋ rauwolscine（20mg／kg, i.p.）群,

4－rilmenidine群（20，50，100，1000μg／kg，i.p.）

【成績】

dexmedetomidineは用量依存性にハロセンのMACを最大42.9%減少させた。またその作用はrauwolscineの併用で完全に拮抗された。一方，rilmenidineはハロセンのMACに影響を与えなかった。

【総括】

α_2受容体作動薬は青斑核や脊髄に分布するα_2受容体に作用し，鎮静，鎮痛に関与することが報告されている。これらの作用は麻酔の重要な要素であり，α_2受容体作動薬はこのような作用を介してハロセンの麻酔必要量を節減させると考えられる。またα_2受容体作動薬は交感神経系の緊張を低下させ，侵害刺激に対する血圧および心拍数の上昇を抑制することが報告されている。

近年，イミダゾリン構造を持つα_2受容体作動薬はRVLM（rostral ventrolateral medulla）に分布する非アドレナリン性のイミダゾリン受容体にも結合して交感神経の緊張を下げることが明らかになりつつある。したがってα_2受容体作動薬を麻酔補助薬として用いる場合，これらの受容体が麻酔に与える影響を評価することは重要である。

今回得られた結果では，α_2受容体に選択性の高いdexmedetomidineは用量依存性にハロセンの麻酔必要量を減少させ，このdexmedetomidineの作用はイミダゾリン受容体に親和性を持たないα_2受容体拮抗薬であるrauwolscine投与で拮抗された。加えてイミダゾリン受容体に親和性の高いrilmenidineはハロセンの麻酔必要量に影響を与えなかった。以上の結果より，α_2受容体作動薬の麻酔必要量節減作用はイミダゾリン受容体を介するのではなく，α_2受容体を介することが示唆された。したがってα_2受容体により選択性の高いα_2受容体作動薬を麻酔補助に用いると麻酔必要量節減作用に有効であることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

本研究は中枢性のα_2アドレナージック受容体（以下α_2受容体）刺激およびイミダゾリン受容体の刺激がハロセン麻酔必要量に与える影響を評価した研究である。

α_2受容体作動薬は周術期に麻酔補助薬として用いられており，中枢性のα_2受容体刺激を介して鎮静，交感神経抑制，麻酔必要量節減作用などを発現していると考えられてきた。しかしながらイミダゾリン構造を持つα_2受容体作動薬は非アドレナリン性の受容体であるイミダゾリン受容体を介してもその薬理作用を発現していることが報告されている。これまでにイミダゾリン構造を持つα_2受容体作動薬の血圧調節，インスリン分泌，ナトリウム利尿に関する報告はあるが，麻酔必要量に対する検討は行われていなかった。

α_2受容体を刺激するためにdexmedetomidine，イミダゾリン受容体を刺激するためにrilmenidineを投与したラットにおいて，侵害刺激に対する逃避反応を抑制するのに必要なハロセン麻酔濃度を検討した。用量依存性にdexmedetomidineはハロセン麻酔必要量を減少した。しかしrilmenidineはハロセン－アドレナリン誘発不整脈の抑制，降圧などのその他の薬理作用を発現する量以上の投与量においても麻酔必要量に影響を与えなかった。さらにdexmedetomidineで見られた作用は，イミダゾリン受容体に親和性を持たないα_2受容体の拮抗薬であるrauwolscineの併用で完全に拮抗できた。

本研究によって，α_2受容体作動薬で認められる麻酔必要量節減作用はイミダゾリン受容体を介するものではなく，α_2受容体刺激を介して発現していることが明らかになった。

この知見は，周術期におけるα_2受容体作動薬の使用に対する理解を深め，新たな麻酔補助薬の開発の可能性を示すものとして臨床的に非常に意義のあるものであり，学位の授与に値すると考えられる。