

Title	Supraspinal, Not Spinal, $\alpha$ 2 Adrenoceptors Are Involved in the Anesthetic-Sparing and Hemodynamic-Stabilizing Effects of Systemic Clonidine in Rats
Author(s)	北, 貴志
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42708">https://hdl.handle.net/11094/42708</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について〈/a〉をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	北 貴 志
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15632 号
学位授与年月日	平成12年6月2日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Supraspinal, Not Spinal, $\alpha 2$ Adrenoceptors Are Involved in the Anesthetic-Sparing and Hemodynamic-Stabilizing Effects of Systemic Clonidine in Rats. (脊髄よりも上位の $\alpha 2$ アドレナリン受容体がクロニジンの麻酔補助作用ならびに血行動態安定化作用に関与する)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節  (副査) 教授 佐古田三郎 教授 吉矢 生人

### 論文内容の要旨

#### [目的]

$\alpha 2$ アドレナリン受容体は中枢神経系に広く認められ、この受容体を介して麻酔補助作用や血行動態安定化作用を示す。 $\alpha 2$ アドレナリン作動薬は脊髄及びその上位中枢の両者に作用するが、特に脊髄は吸入麻酔薬の作用部位であり、麻薬、静脈麻酔薬の脊髄腔内投与により麻酔必要量が減少したとの報告もある。こうした報告から、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬の重要な作用部位も脊髄にあると推測されるが明らかにはなっていない。この実験の目的は、臨床で広く用いられている  $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬であるクロニジンを用いて麻酔補助作用および血行動態安定化作用をもたらす  $\alpha 2$ アドレナリン受容体の責任部位を明らかにする事である。

#### [方法]

雄性の Sprague-Dawley ラットをハロセンで麻酔導入した後、気管切開を行い人工呼吸管理下においた。薬物投与のために鎖骨下静脈にカテーテルを挿入し、継続的に観血的動脈圧及び心拍数を測定するために大腿動脈にもカテーテルを挿入した。60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な回避反応を指標に麻酔必要量を求めた。侵害刺激は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の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値をハロセンの MAC (Minimum Alveolar Concentration) として求めた。ハロセン濃度を変化させた後は20分間その濃度で維持した後に侵害刺激を繰り返した。また Tail-Clamp 前値より10%平均血圧または心拍数が上昇した時のハロセンの MAC を MAC-BAR (Blocking adrenergic response) として求めた。まず Vehicle およびクロニジン10, 30, 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した後にハロセンの MAC および MAC-BAR を求め、クロニジンの麻酔補助作用および血行動態安定化作用について評価した。次にラットを無作為に4群に分け、クロニジンの拮抗薬であるラウルジンの投与部位によって各々腰部脊髄腔内投与群、大槽内投与群、側脳室内投与群、静脈内投与群とした。ラウルジンは腰部脊髄腔、大槽、側脳室に40  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、静脈内に20mg/kg 投与し、クロニジンは100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内投与した。30分間ハロセン濃度を1%で維持した後に、Tail-Clamp を行いハロセンの MAC を決定した。MAC を求めた後にハロセン濃度を1.4%で30分間維持した後に MAC-BAR を求めた。

脊髄腔へのラウルジンの投与は脊髄腔内に留置したカテーテルを通じて行った。カテーテルは実験の10日前にハロセン麻酔下に後頭骨一環椎間より挿入し、麻酔覚醒後神経麻痺の生じたラットは除外した。

## [成績]

クロニジンは濃度依存性に MAC および MAC-BAR を減少させた。

また、ラワルジンの静脈内投与および側脳室内投与はクロニジンのこの影響を完全に抑制した。しかし、ラワルジンの脊髄腔内投与はクロニジンの効果を全く抑制しなかった。また、ラワルジンの大槽内投与はクロニジンの MAC 減少作用は抑制しなかったが、MAC-BAR 減少作用は抑制した。

## [総括]

今回得られた結果より、クロニジンの全身投与によるハロセンの MAC 減少作用、すなわち麻酔補助作用は中脳よりも上位部分の  $\alpha 2$  アドレナリン受容体が関与しており、MAC-BAR 減少作用、すなわち血行動態安定化作用は下部脳幹と中脳よりも上位部分の  $\alpha 2$  アドレナリン受容体が関与していることが示唆された。一方脊髄の  $\alpha 2$  アドレナリン受容体は恐らくこうした作用に関与していないことが示唆された。これまでクロニジンの麻酔補助作用及び血行動態安定化作用に関しては脊髄が重要な部位であるとの報告がなされてきた。今回の結果と異なる理由として以下 3 つのことが考えられる。1 つに、クロニジンの鎮痛作用は脊髄腔内投与によって強く発現するが、全身投与であるため脊髄よりも上位中枢にその作用が依存している可能性があること。2 つ目にクロニジンを全身投与したために脊髄での濃度が他の報告例に比べて低い可能性があること。もう 1 つは実際に脊髄はクロニジンの麻酔補助作用及び血行動態安定化作用に関しては関与していない可能性があることである。しかしこうした可能性について今回の実験からは結論を出す事は出来なかった。

もう 1 つ興味深いのは、MAC と MAC-BAR に関与する部位に違いが見られた点である。下部脳幹に位置する RVLM (Rostral ventrolateral medulla) に存在する  $\alpha 2$  アドレナリン受容体は交感神経の活動性に強く関与しており、MAC-BAR はこの部位の活性に大きく影響をうけると思われる。しかし、MAC に関してはさらに上位中枢が強く関与していることが今回の実験から示唆されている。

我々は臨床の場においてクロニジンを用いる機会が少なくないが、こうした研究を踏まえた上で投与方法を考慮する事により、安全で有効な処方が可能となると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は臨床で広く用いられている  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬であるクロニジンの麻酔補助作用および血行動態安定化作用をもたらす責任部位を明らかにしたものである。

近年、 $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬の作用部位が脊髄にあるとの報告が数多くなされているが、全身投与による麻酔補助作用および血行動態安定化作用をもたらす部位の検討はなされていない。

本研究ではラットを用いて、クロニジンの全身投与下に  $\alpha 2$  アドレナリン受容体拮抗薬であるラワルジンを静脈、脊髄腔、大槽、側脳室に各々投与し、侵害刺激に対する逃避反応および血行動態の変動を抑制するのに必要なハロセン麻酔濃度を検討することによりクロニジンの麻酔補助作用および血行動態安定化作用の責任部位を同定した。

本研究によって、全身投与されたクロニジンの麻酔補助作用に関与するのは橋よりも上位の  $\alpha 2$  アドレナリン受容体であり、血行動態安定化作用に関与するのは延髄よりも上位の  $\alpha 2$  アドレナリン受容体であることが明らかになった。

この知見はクロニジンなど  $\alpha 2$  アドレナリン受容体作動薬の投与方法に対する理解を深め、効率的な麻酔方法を見出す可能性をもたら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。