



Title	Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain
Author(s)	林, 英明
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46055
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	はやし 林 英 明
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18950 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 23 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	Repeated administration of ketamine may lead to neuronal degeneration in the developing rat brain (ラットの発達期の脳に見られた、ケタミン反復投与後の神経細胞変性)
論文審査委員	(主査) 教授 真下 節 (副査) 教授 吉峰 俊樹 教授 武田 雅俊

論文内容の要旨

〔目的〕

発達初期の脳を構成する幼弱な神経細胞は、その成熟過程の中で生理的淘汰を受け、多くの冗長な神経細胞がアポトーシスにより死滅する。この神経細胞の“生死”を左右する因子として、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体を介する細胞刺激の関与が示唆されている。中でも、NMDA 受容体の阻害薬である MK-801 をラット新生児に投与すると、脳内神経細胞のアポトーシスが劇的に増加することを報告した研究は、NMDA 受容体阻害作用を有するケタミンを乳幼児、とりわけ新生児の麻酔に使用することの是非について少なからぬ懸念を惹起した。しかし、ケタミンがその臨床使用用量において MK-801 と同様のアポトーシス促進効果を有するかどうかは明らかでない。本研究は、ラット新生児を動物実験モデルに用いて、異なる投与条件の下でケタミンが発達期の脳の神経細胞死に及ぼす効果について検討することを目的とする。

〔方法〕

中枢神経系のシナプス形成がピークを迎える生後 7 日目の Sprague-Dawley ラットをモデルに実験を行った。第 1 の実験として、ラットを 4 群 (n=6/群) に分け、①生理食塩水、②ケタミン 25 mg/kg、③同 50 mg/kg、④同 75mg/kg のいずれかを腹腔内投与し、ケタミン 1 回投与における用量と神経細胞変性の関係について見た。次に、第 2 の実験として、投与回数を変えながらケタミンを反復投与し、ケタミンの作用持続時間と神経細胞変性の関係について見た。このため、ラットを 4 群 (n=9/群) に分け、90 分間隔で、①生理食塩水 7 回、②ケタミン 25 mg/kg 1 回+生理食塩水 6 回、③ケタミン 25 mg/kg 4 回+生理食塩水 3 回、④ケタミン 25 mg/kg 7 回のいずれかを 9 時間に渡り腹腔内投与した。いずれの場合も、薬液投与開始 24 時間後に脳を摘出し、所定の固定処理を加えた後、脳の冠状断連続切片を作成した。変性神経細胞を同定するため鍍銀染色を施し、皮質・海馬・歯状回・視床・視床下部・扁桃を含む脳の 10 領域における単位体積当りの変性神経細胞数を計数した。結果の評価は、生理食塩水のみを投与した群を基準とし、これとケタミン投与を行った他の 3 群を多重比較することにより行った。

〔成績〕

ケタミンを単回投与した第 1 の実験では、用量依存性に明らかな麻酔効果が見られたが、計数を行った 10 の脳領

域のいずれにおいても、コントロール群と3種類のケタミン用量群の間に変性神経細胞数に関し有意な差は見られなかった。一方、ケタミンを反復投与した第2の実験では、ケタミンを7回投与した群において、10の脳領域のうち7領域でコントロール群に比較し変性神経細胞の有意な増加が観察された。しかし、ケタミンの投与回数が4回に止まる群では、コントロール群に比較し変性神経細胞の有意な増加は見られなかった。また、第2の実験において、薬液投与前と24時間後のラットの体重変化について調べると、コントロール群とケタミン7回投与群との間で体重増加に関し有意な差があり、ケタミンの作用が持続した群ではその麻酔効果により十分な吸乳が出来なかったことを示唆する結果が見られた。

〔総括〕

生後7日目のラットの脳の神経細胞死に対するケタミンの効果を、投薬開始後24時間の時点で評価した今回の実験結果から次の点が示された。

- ①ケタミン単回投与の場合、25 mg/kg～75 mg/kgの用量に対して神経細胞変性はその生理的頻度より増加しなかった。
- ②ケタミン反復投与の場合、25 mg/kgの用量を9時間に渡り7回投与した群で神経細胞の変性が有意に増加する脳の領域が存在した。
- ③ケタミンの反復投与を受け神経細胞の変性が増加した群では、コントロール群に比して体重増加が不良であった。

これらの結果は、ケタミン反復投与により発達期の脳に神経細胞変性が増加すること、ならびにその条件としてケタミンの作用時間が重要であることを示す。これまでの研究報告が示唆するところによれば、ケタミン反復投与に伴って見られる神経細胞変性の増加は、NMDA受容体を介する細胞刺激が持続的に遮断されることにより、アポトーシスに陥る神経細胞が増加するためと解釈される。しかし、体重変化に関する観察結果③から示唆されるように、ケタミン反復投与下ではその麻酔効果によりラットの吸乳が制限され、結果的に脱水ないし低血糖を来したことが神経細胞の障害に影響した可能性も考え合わせる必要がある。ヒト新生児に対する麻酔では、循環・呼吸・体温・栄養・輸液等が生理的条件下に維持されるが、ラット新生児に対する実験ではこれらの点に関し検証の余地がある。発達期の脳に及ぼすケタミンの効果を検討するためには、その細胞レベルの薬理作用のみならず、麻酔に伴う全身状態の変化が神経細胞の障害に及ぼす影響についても考慮しなければならない。

論文審査の結果の要旨

脳の発達過程で見られる神経細胞のアポトーシスの調節に、NMDA受容体が関与することが示唆されている。本研究は、麻酔臨床において使用される薬剤の一種でありNMDA受容体阻害作用を有するケタミンが、発達初期の脳の神経細胞死に与える影響について、生後7日目のラットを実験モデルに用いて検討したものである。その結果、ケタミン単回投与時、十分な麻酔効果が得られる25～75 mg/kgの用量に対し脳の神経細胞死は有意に増加しないが、25 mg/kgの用量を9時間に渡り計7回反復投与しケタミンの作用持続時間を延長させると、神経細胞死が有意に増加することを明らかにした。合わせて、ラットを実験モデルに用いて、中枢神経系の発達に及ぼすケタミンの影響をin vivoで検討する際の問題点として、薬剤固有の薬理作用に加え、麻酔に伴う全身状態の変化が中枢神経障害要因として関与する可能性についても考慮する必要があることを示した。

本研究は、基礎研究より得られた知見を小児麻酔臨床の場に還元することを意図して行われたものであり、その内容と成果は学位の授与に値すると考える。