

(石井 浩二) 論文内容の要旨

主 論 文

Effects of neostigmine on bronchoconstriction with continuous electrical stimulation in rats.

持続的電気刺激によるラット気管収縮に対するネオスチグミンの効果

石井浩二, 柴田治, 西岡健治, 津田敦, 槇田徹次, 澄川耕二

Journal of anesthesia Vol 26(1) 80-84 2011

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：原 哲也教授)

緒 言

全身麻酔時に使用する筋弛緩薬の拮抗薬であるネオスチグミンにより気管支喘息患者は気管の炎症所見がなくとも喘息発作が誘発されることがある。

これまでの報告から喘息発作はコリン作動性神経を介した脳から気管支平滑筋への異常に増加した電気信号が気管支喘息発作の病因の一つと報告されている。

本研究は、気道収縮におけるコリン作動性神経活性化の役割を明らかにするために、ラット迷走神経に対して持続的低周波電気刺激を用いて生体外試験及び生体内試験を行った。

対象と方法

Wistar 雄性ラットより摘出し作成した気管リングに持続的電界刺激(c-EFS)により誘発した気管収縮に対し、Na チャネル拮抗薬であるテトロドトキシン(TTX)、ムスカリン M3 受容体アンタゴニストである 4-DAMP、ネオスチグミンが与える効果を検討した。

また、ラットの迷走神経に対する持続的電気刺(c-ES)は最高気道内圧(Pmax)を上昇させるか、また、ネオスチグミンは c-ES による Pmax を上昇させるかを検討した。

結 果

TTX 及び 4-DAMP は c-EFS による気管収縮を完全に阻害したが、ネオスチグミンは濃度依存性に c-EFS による気管収縮を増強した。

ネオスチグミン投与あるいは迷走神経への 2Hz の c-ES は単独では Pmax を上昇させなかったが、2Hz の c-ES 下でのネオスチグミン投与により Pmax は上昇した。

生体ラットの迷走神経への 2Hz の c-ES では Pmax は上昇しなかったが、5Hz、あるいはそれ以上の周波数の c-ES では Pmax は上昇した。

考 察

生体外実験では c-EFS により気管リング収縮が誘発され、c-EFS による収縮は 10 秒間の EFS よりも強い収縮が得られた。c-EFS による気管リングの収縮は TTX および 4-DAMP により阻害された。

神経、骨格筋の電位依存性 Na⁺チャンネルを選択的に阻害する TTX は摘出された気管の実験において徐神経神経薬として用いられる。また、4-DAMP はムスカリン M3 受容体のアンタゴニストである。気管収縮は気管支平滑筋細胞膜に存在するムスカリン M3 受容体への刺激により起こるが、本実験では TTX 及び 4-DAMP により気管リングの収縮が抑制されていることより c-EFS による収縮反応はムスカリン M3 受容体を介していると思われる。

生体内実験では迷走神経への c-ES により神経終末から Ach が放出されムスカリン M3 受容体へ結合することにより気管収縮が惹起されると考えられている。Ach は直ちにコリンエステラーゼにより加水分解される。

本実験では、2Hz の c-ES のみでは十分な Ach が放出されずに気道内圧の上昇を認めなかったが、ネオスチグミンの存在下では Ach の蓄積により気管収縮を来し、気道内圧が上昇したと考えられる。

本実験の結果から 2, 5Hz あるいはより高周波数のインパルスはコリン作動性神経を興奮させ気管収縮を来す可能性がある。

結 語

c-EFS による気管リングの収縮反応はネオスチグミンにより増強された。迷走神経に対する c-ES により Pmax が上昇し、ネオスチグミンにより増強された。

今回の結果よりコリン作動性神経の活動性増加は喘息発作に関与していることが示唆される。