

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	長島 道生
Train-of-Four and Tetanic Fade Are Not Always a Prejunctional Phenomenon as Evaluated by Toxins Having Highly Specific Pre- and Postjunctional Actions (神経筋接合部のシナプス前とシナプス後に特異的に作用するトキシンを用いた研究で、四連刺激とテタヌス刺激によるフェード現象は必ずしもシナプス前現象ではない)			
共著者名 Shingo Yasuhara, J. A. Jeevendra Martyn Anesthesia & Analgesia 2013;116:994-1000			
研究目的 筋弛緩薬は気管挿管時や手術中に広く用いられている。筋弛緩薬からの回復時には、筋弛緩モニターを用いることがガイドラインで推奨されており、一般に Train-of-fours 刺激を用いてモニターされる。筋弛緩薬投与時には Fade が観察されるが、詳細な発生機序は明らかではない。Fade は反復刺激時 (Train-of-fours 刺激時には 2Hz、2 秒間の刺激、tetanic 刺激時には 50Hz、5 秒間の刺激) において、初期の筋張力を維持できない状態である。Bowman ら ¹ は、この反復刺激時の Fade 現象は神経筋接合部の神経側の受容体の作用によると考えた (prejunctional phenomenon)。一方、筋弛緩薬による筋張力の低下は、筋弛緩薬が筋肉側のアセチルコリン受容体 (AChR) に作用して生じると考えられてきた。臨床医学で使用される筋弛緩薬は筋型 AChR だけではなく、神経筋接合部のシナプス前側に存在する AChR ($\alpha 3\beta 2$ AChR など) に作用することがわかっている。これまで行われてきた筋弛緩薬による Fade 現象のメカニズムに関する研究の多くは、in vitro や ex-vivo の研究である。本研究はラットを用いた動物実験で神経筋接合部のシナプス前の $\alpha 3\beta 2$ AChR とシナプス後の筋型 AChR の遮断薬を用いてどちらの AChR が Fade 現象に寄与するかを研究した。			
材料・方法 Sprague-Dawley ラットを用いた。神経筋機能研究のためにラットは麻酔下に気管切開し人工呼吸を行い、右頸動脈に動脈ラインを挿入し、血圧測定、動脈ガス測定を行った。右頸静脈に静脈カテーテルを挿入し薬物投与を行った。薬物静脈投与実験は、①神経筋接合部のシナプス後側の筋膜上に存在する筋型 AChR を選択的に遮断する α -bungarotoxin (α -BTX) 250 μ g/kg 投与群、②神経筋接合部のシナプス前側の神経に存在する $\alpha 3\beta 2$ AChR を選択的に遮断する dihydro- β -erythroidine (DH β E) 2mg/kg 投与群、③同時投与群 (α -BTX 250 μ g/kg と DH β E 2mg/kg 投与群) の 3 群で行った。坐骨神経に刺激電極を設置し、前脛骨筋腱に張力トランスデューサーを接続した。神経刺激は 20 秒毎に四連刺激 (TOF) を用いた。TOF 刺激の 1 発目の刺激による筋張力を T1 として、4 発目の刺激による筋張力を T4 とし、T4/T1 比を TOF 比として計算した。統計解析は Repeated measures ANOVA を行い、事後比較に Dunnett multiple comparisons test を用いた。p < 0.05 を有意差ありとした。			

成 績

筋型 AChR を選択的に遮断する α -BTX 静脈内投与により、筋張力の低下が見られた。同時に TOF 刺激において投与前と比較して統計学的有意な fade が見られた ($P < 0.01$)。DH β E 2mg/kg 静脈内投与では、筋張力の低下も TOF fade も見られなかった。 α -BTX と DH β E を同時に静脈内投与すると、 α -BTX 単独投与と比較して有意に TOF fade が増加した。

考 案

本研究から 筋型 AChR を選択的に遮断する α -BTX は、fade を起こすことが示された。またシナプス前側の神経に存在する α 3 β 2AChR を選択的に遮断する DH β E 2mg/kg の単独静脈内投与では、筋張力の低下や fade は生じなかったが、 α -BTX と同時に投与すると、 α -BTX 単独投与と比較して有意に fade が増強することが示された。

コブラ毒から精製された α -BTX は AChR の α 1 サブユニット (筋型 AChR) と α 7-10 サブユニットに結合するが、 α 3 β 2AChR には結合しない。過去の報告¹、教科書²では、反復刺激時の Fade 現象は神経筋接合部の神経側の受容体 (α 3 β 2AChR) の作用によると推測されている。しかし本研究では、Fade 現象が神経筋接合部の筋肉側の AChR 単独の作用として、つまりシナプス後側の現象として生じることを示した。DH β E はシナプス前側の神経上の α 3 β 2AChR を遮断する。本研究では DH β E 単独では、筋張力の低下や Fade は生じなかったが、 α -BTX 同時投与では、その fade を増強した。この結果は、神経筋接合部において高濃度 Mg を用いて神経終末からの ACh 放出を減少させた時にのみ Fade を観察した Faria³らの ex-vivo の研究と一致し、 α 3 β 2AChR 遮断のみでは Fade が生じないことを示している。

結 論

反復刺激時の Fade 現象は、これまで考えられてきた神経筋接合部の神経側の受容体の作用よりもむしろ、筋肉側の筋型 AChR の遮断により生じることが示された。

引 用 文 献




1. Bowman WC, Prior C, Marshall IG: Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 604: 69-81
2. Naguib M, Lien C: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonist, *Miller's Anesthesia*, 7th edition. Edited by Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2010: 859-911
3. Faria M, Oliveira L, Timoteo MA, Lobo MG, Correia-De-Sa P: Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing alpha 3 beta 2 subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. *Synapse* 2003; 49: 77-88

参 考 文 献

Zhu S, Nagashima M, Khan MA, Yasuhara S, Kaneki M, Martyn JA. Lack of caspase-3 attenuates immobilization-induced muscle atrophy and loss of tension generation along with mitigation of apoptosis and inflammation. *Muscle Nerve*. 2013 May;47(5):711-21.

Hosokawa S, Koseki H, Nagashima M, Maeyama Y, Yomogida K, Mehr C, Rutledge M, Greenfeld H, Kaneki M, Tompkins RG, Martyn JJ, Yasuhara SE. Efficacy of Phosphodiesterase 5 inhibitor on distant burn-induced muscle autophagy, microcirculation and survival rate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2013 Mar 19

学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	長島 道生
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員長 <u>紺谷 洋</u></p> </div>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員 <u>高野 平 薫</u></p> </div>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>審査委員 <u>岩崎 寛</u></p> </div>  </div>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Train-of-Four and Tetanic Fade Are Not Always a Prejunctional Phenomenon as Evaluated by Toxins Having Highly Specific Pre- and Postjunctional Actions</p> <p>(神経筋接合部のシナプス前とシナプス後に特異的に作用するトキシンを用いた研究で、四連刺激とテタヌス刺激によるフェード現象は必ずしもシナプス前現象ではない)</p>			
<p>Train-of-Four(TOF)刺激およびTetanic刺激は、手術中における筋弛緩の評価や術後の筋弛緩残存の程度を評価するために使用されており、筋弛緩薬の追加投与や気管挿管チューブの抜去のタイミングの決定する上で重要なモニターである。ガイドラインでもその使用は術後合併症の軽減のために推奨されている。教科書的には、神経刺激中に起こる筋張力の減衰 (Fade)は筋弛緩薬による神経筋接合部の神経側の変化、つまりprejunctional phenomenon であるとされている。</p> <p>論文提出者は、このprejunctional phenomenonに疑問を持ち、fadeのメカニズムに Postjunctional phenomenonに疑問を持ち、fadeのメカニズムに Postjunctional Actionがあるかをin vivoで検討した。</p> <p>神経筋接合部においては、筋型アセチルコリンレセプター (Postjunctional AChR) にのみ結合する α-bungarotoxinをRatに静脈注射した研究では、TOF fadeが確認された。また、Fadeの出現に関</p>			

与されるとされる $\alpha 3\beta 2$ AChRの遮断薬である dihydro- β -erythroidine (DH β E) を投与した研究では、低下は見られなかった。しかし、 α -bungarotoxinとDH β Eの同時静脈投与を行った実験では、 α -bungarotoxin の単独投与で観察されたfadeと比較し有意に増強された。

これらの実験結果は、反復刺激時のFade現象は、これまで考えられてきた神経筋接合部の神経側の受容体の作用よりもむしろ、筋肉側の筋型AChRの遮断により生じることが示すものである。周術期の合併症を未然に防ぐために行われている Train-of-Four(TOF)刺激およびTetanic刺激による筋弛緩の評価モニターのメカニズムの解明に寄与するものが大なる重要な知見である。

また、論文提出者に対する試問審査においても、適切かつ論理的回答がなされ、関連分野に関する十分な知識を有していることが認められた。

以上の内容から、本審査委員会は本論文が医学博士の学位論文として値するものであると判定した。