

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)

長島 道生

(Shingo Yasuhara, J. A. Jeevendra Martyn)

学位論文題目 : 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)

著 者 名 : 長島 道生

(Shingo Yasuhara, J. A. Jeevendra Martyn)

掲 載 雑 誌 : 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2 Hz、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 ($\cdot 3 \cdot 2$ 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 $\cdot 3 \cdot 2$ 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 α -3 β -AChRを選択的に遮断するdihydro α -erythroidine (DH α -E) 2mg/kg投与群、③同時投与群 (α -BTX 250 μ g/kgと DH α -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 α -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 α -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 -AChRを選択的に遮断するDH α -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 \cdot 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 \cdot 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