

平成23年3月

# 船木一美 学位論文審査要旨

主 査 稲 垣 喜 三  
副主査 佐 藤 慶 祐  
同 西 村 元 延

## 主論文

家兔摘出灌流肺におけるベクロニウムおよびパンクロニウムの肺循環への影響

(著者：船木一美)

平成23年 米子医学雑誌 62巻 21頁～30頁

# 学 位 論 文 要 旨

## 家兔摘出灌流肺におけるベクロニウムおよびパンクロニウムの肺循環への影響

非脱分極性筋弛緩薬 (non-depolarizing neuromuscular blocker : NDNB) であるベクロニウムとパンクロニウムは、神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体と結合して神経筋伝導を阻害する神経節遮断薬であるが、神経接合部以外の部位に作用することが知られている。摘出血管リングにおいて、ベクロニウムには直接的な血管拡張作用がみられないものの、パンクロニウムにはシクロオキシゲナーゼ系を介した直接的な血管拡張作用を有することが指摘されている。また、NDNBは、頸動脈小体のニコチン受容体を阻害することで低酸素応答を抑制する。しかも、この頸動脈小体の低酸素感知機構は、低酸素性肺血管収縮 (hypoxic pulmonary vasoconstriction : HPV) 反応と同じくカリウムチャンネルカルシウムチャンネルの連関によって伝達される。

そこで、ベクロニウムおよびパンクロニウムは、ともにニコチン受容体を阻害することでHPV反応を抑制し、パンクロニウムにはシクロオキシゲナーゼ系を介して直接的な肺血管拡張作用をもつとの仮説をたて、家兔摘出灌流肺を用いて検証した。

## 方 法

雄性家兔54羽 (体重2.0-2.5 kg) において全身麻酔をペントバルビタールとケタミンで導入し、セボフルランで維持した。総頸動脈より採血後、生理食塩水および遠心分離機によって洗浄赤血球を採取した。胸骨切開後、家兔を失血死させ、心臓と肺、縦隔は一塊に摘出し、摘出灌流肺標本を作製した。肺をzone IIIの状態 (肺動脈灌流圧 > 肺静脈灌流圧 > 平均気道内圧) に保つため、肺静脈灌流圧を5 mmHgとなるようにリザーバー位置を設定し、定流量再灌流方式で実施した。灌流速度は30 ml/kg/minで行い、灌流液のHtは5%とした。

実験群はインドメサシン無処置群およびインドメサシン処置群に大別し、それぞれについてHPV反応と高K<sup>+</sup>誘発肺血管収縮反応に対するベクロニウム、パンクロニウムの影響について測定した。

## 結 果

HPV反応への影響については、インドメサシン非存在下で、ベクロニウムは10  $\mu$ Mと100  $\mu$ Mの濃度で有意にHPV反応を抑制したが、パンクロニウムはいずれの濃度でも有意にHPV反応

を抑制しなかった。一方、インドメサシン存在下でも、ベクロニウムは10  $\mu$ Mと100  $\mu$ Mの濃度で有意にHPV反応を抑制し、パンクロニウムはいずれの濃度でも有意にHPV反応を抑制しなかった。

高K<sup>+</sup>誘発肺血管収縮反応への影響については、インドメサシン非存在下で、ベクロニウムは10  $\mu$ Mと100  $\mu$ Mの濃度で有意な直接的肺血管拡張作用を示し、パンクロニウムも1  $\mu$ Mと10  $\mu$ Mと100  $\mu$ Mの濃度で有意な直接的肺血管拡張作用を示した。一方、インドメサシン存在下では、ベクロニウムは10  $\mu$ Mと100  $\mu$ Mの濃度で有意な直接的肺血管拡張作用を示したが、パンクロニウムはいずれの濃度でも有意な直接的肺血管拡張作用を示さなかった。

## 考 察

本研究結果から、ベクロニウムのHPV反応の抑制作用と高K<sup>+</sup>誘発肺血管収縮で直接的な肺血管拡張作用は、どちらの作用もシクロオキシゲナーゼ系が関与していないことが明らかとなった。パンクロニウムは、HPV反応に影響を及ぼさなかったが、高K<sup>+</sup>誘発肺血管収縮で直接的な肺血管拡張作用を示し、このパンクロニウムによる直接的な肺血管拡張作用はシクロオキシゲナーゼ系を介した直接的な肺血管拡張作用があることが示唆された。

本研究では、NDNBであるパンクロニウムがHPV反応に影響を与えていないため、HPV反応にニコチン性受容体が関与している可能性は低いことが推測された。

HPV反応は、低酸素シグナルがカリウムチャネル-カルシウムチャネルの連関によって伝達されるため、ベクロニウムのK<sup>+</sup>チャネルへの関与を明確にすることが、ベクロニウムによるHPV反応抑制作用の機序解明の糸口となると考えられた。

## 結 論

家兔摘出灌流肺標本において、ベクロニウムは、HPV反応の抑制作用と直接的な肺血管拡張作用がみられたが、シクロオキシゲナーゼ系が関与していなかった。パンクロニウムは、シクロオキシゲナーゼ系を介した直接的な肺血管拡張作用をもつものの、HPV反応に影響を及ぼさなかった。