

氏 名	上 田 裕 うえ た ゆたか
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	論 医 博 第 864 号
学位授与の日付	昭 和 56 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Diazepam 及び thiamylal の家兎中脳網様体多ニューロン活動、視覚誘発電位、脳波と血圧に及ぼす影響

論文調査委員 (主 査) 教授 高折修二 教授 半田 肇 教授 森 健次郎

論 文 内 容 の 要 旨

Benzodiazepine 誘導体である diazepam と超短時間作用性バルビツレイトである thiamylal は共に、麻酔導入薬としてしばしば用いられる。臨床薬理的には、diazepam は呼吸循環系の抑制が極めて軽度であるのに反し、thiamylal はその抑制作用が強い。本研究では、これら両薬物の臨床薬理学的作用の差の由来を理解するため、その中枢作用の比較を行った。

方法 成熟家兎22羽を用いた。実験前日にペントバルビタール麻酔下に脳内電極の植え込みを行い、当日は、気管内挿管を行い、アルクロニウム非働化し、人工呼吸下に実験を行った。脳電気活動は、大脳皮質視覚領脳波、背側海馬脳波、中脳網様体多ニューロン活動 (R-MUA) を同時記録し、皮質及び中脳網様体の光刺激誘発電位 (VER) の記録も行った。一部の家兎では対側中脳網様体の高頻度刺激 (5 msec, 5V, 50Hz, 1 秒間) を与え刺激終了1秒後に光刺激を与えた。皮質 VER は長時間成分 (頂点潜時150~200msec) の振幅を、中脳網様体 VER では、短潜時成分 (頂点潜時 27msec) の振幅を計測した。薬は少量より最大効果が得られるまで累積投与を行った。

結果 R-MUA に対する作用 : Diazepam の作用は、ほぼ 1~2mg/kg 以下の用量で用量依存性の抑制作用を示したが、それ以上では作用は飽和状態となり、その最大抑制効果は対照の約 30%であった。Thiamylal は、6-30mg/kg の範囲で用量依存性抑制作用を示し、平坦脳波となった時点で R-MUA は、対照の78%程度の抑制を示した。

脳波に対する作用 : Diazepam の飽和量 (1-2mg/kg) の投与により皮質脳波は大徐波となり、海馬では θ 波が消失し 4-10Hz の不規則な徐波となったが、中脳網様体高頻度刺激で脱同期化し、海馬では θ 波が再現した。R-MUA を同程度に抑制する用量で、thiamylal は同様に徐波を出現させたが、中脳網様体高頻度刺激による覚醒波は現れなかった。

VER の変化 Diazepam の効果 : 皮質視覚領 VER の長潜時成分の振幅は 0.05mg/kg で約65%抑制され、対側中脳網様体刺激でその抑制は更に著明となった。1-8.25mg/kg の用量では80%程度の抑制を示

した。中脳網様体短潜時成分の振幅は軽度抑制（約27%）を認めた。

Thiamylal の効果：皮質 VER のそれは、30mg/kg で完全に抑制された。中脳網様体短潜時成分の振幅は平坦脳波のとき45%程度の抑制を示した。

血圧に対する作用。Diazepam 2.0mg/kg で収縮期、拡張期血圧は、夫々 103 ± 5.1 , 60 ± 3.7 mmHg と軽度の低下であった。Thiamylal では用量依存性に低下させ、30mg/kg では、収縮期、拡張期血圧は、夫々 67 ± 68 , 40 ± 47 mmHg であった。

考察 Diazepam, thiamylal 共に中枢神経の電気活動を抑制した。R-MUA の抑制は、diazepam 1-2mg/kg で飽和するが、thiamylal の作用は非飽和性であり用量を増せば電気活動の消失も可能であろう。Thiamylal は脳波を徐波化し、徐波化した脳波は中脳網様体高頻度刺激により脱同期化し難いが、diazepam のそれは容易に脱同期化し覚醒像が現れた。両薬剤は血圧を低下させたが、diazepam のそれは極く軽度であり、且つ用量依存性は認められないのに反し、thiamylal は用量依存性に血圧を低下させた。

以上、共通点として両者は GABA 反応を増強する作用を有するが、thiamylal には非特異的作用があり、用量によっていかなる程度にも中枢神経活動の抑制が可能である。

論文審査の結果の要旨

Diazepam 及び thiamylal は麻酔導入薬として同じ方法で用いられているが、前者は後者よりも副作用が少なく安全性が高い。本研究は家兎を用い、脳電気活動と血圧に対する作用を比較検討したものである。その結果、thiamylal は脳電気活動を用量依存性に抑制し、大量では電気活動の完全な消失をきたすのに対し、diazepam は少量では用量依存性に抑制するが、或る用量で作用が飽和すること、血圧は thiamylal で用量依存性に低下するが、Diazepam では有意に変化しないことを明らかにした。Diazepam の飽和状態では脳組織濃度が *in vitro* の benzodiazepine 受容体の diazepam による飽和濃度に近いことも計算上推定している。Diazepam 及び barbiturate は共に GABA 受容体複合（benzodiazepine 受容体を含む）を介する特異的作用の他に、barbiturate は非特異的抑制作用のあることが知られている。本研究は、diazepam の中枢神経作用が飽和性であることを初めて明らかにしたものであり、その作用が benzodiazepine 受容体を介する特異的作用のみに由来する可能性及び、少なくとも循環系には benzodiazepine 受容体の存在しない可能性をも示唆するものである。

以上の内容から判断して、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。