

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科 大学 生体管理医学講座 麻酔科学分野 櫻庭 茂樹 に
対する最終試験は、主査 久保田 英朗 教授、副査 高橋 常男 教授、
副査 槻木 恵一 教授により、主論文ならびに関連事項につき 口頭試問 を
もって行われた。

また、外国語の試験は、主査 久保田 英朗 教授によって、英語の文献読解力に
ついて 筆答 により行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 教 授 久保田 英朗

副 査 教 授 高橋 常男

副 査 教 授 槻木 恵一

論 文 審 査 要 旨

**Donepezil reverses buprenorphine-induced central
respiratory depression in anesthetized rabbits**

神奈川歯科大学 生体管理医学講座麻酔科学分野

非常勤講師 櫻庭 茂樹

(指 導 : 吉田 和市 教授)

主 査 教 授 久保田 英朗

副 査 教 授 高橋 常男

副 査 教 授 槻木 恵一

論文審査要旨

ブプレノルフィンとはオピオイド受容体アゴニスト-アンタゴニストであり急性および慢性疼痛管理に用いられている。疼痛管理に広く用いられているモルヒネに比して、悪心、嘔吐、気管支収縮作用などの副作用が少なく、同等に鎮痛効果も高い。しかし、モルヒネによる呼吸抑制がナロキソンで完全に拮抗できるのに対して、ブプレノルフィンによる呼吸抑制作用はナロキソンでは不完全にしか拮抗できない。そのため、臨床現場ではブプレノルフィンの鎮痛効果を保ったまま、副作用である呼吸抑制を拮抗できる呼吸促進作用のある薬剤が求められている。

中枢性呼吸調節機構では神経伝達物質アセチルコリンは呼吸促進性作用を有する。家兔を用いた研究では、延髄腹側（中枢性呼吸調節機構）に直接投与されたコリンエステラーゼ阻害薬フィゾスチグミンは呼吸活動を促進することが報告されている。しかし、フィゾスチグミンは短時間作用性であり血液脳関門を通過しないため、中枢性呼吸調節機構への作用を期待しての臨床応用はされてこなかった。しかし、近年、長時間作用性の中枢性コリンエステラーゼ阻害薬であるアルツハイマー治療薬ドネペジルが開発された。本研究では末梢血管から投与されたドネペジルが中枢性呼吸調節機構でアセチルコリンを増加させ、呼吸活動を促進しブプレノルフィンによる呼吸抑制作用を拮抗するという仮説が検討された。

本研究論文は全身麻酔・人工呼吸管理下のウサギの横隔神経の電気活動を記録し、ドネペジルにより完全に抑制された中枢性呼吸調節機構の活動（呼吸数、1回換気量、分時換気量）がドネペジルの静脈投与後徐々に回復していく様子を詳細に検討した興味深い報告である。本研究により今後ドネペジルがブプレノルフィンによる呼吸抑制の拮抗薬として臨床応用される可能性が示唆された。

上記の研究論文報告をもとに本審査会は申請者に対し、本研究の意義、研究結果の解釈、今後の展望などにつき説明を求めたところ、いずれに対しても的確な解答が得られた。

以上の審査の結果、本審査委員会は本研究が今後の麻酔科学ならびに歯科医学の発展に大きく寄与するものであると認めた。

本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。