

麻酔薬による一酸化窒素 (NO) を介した 食道平滑筋弛緩反応の抑制機序

梶谷 淳

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 先進治療科学専攻
顎顔面機能再建学講座 歯科麻酔全身管理学分野

Mechanisms involving inhibition of NO-mediated lower esophageal sphincter relaxation by anesthetics

Atsushi Kohjitani

Department of Dental Anesthesiology, Field of Oral and Maxillofacial Rehabilitation,
Advanced Therapeutics Course,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890-8544 Japan

Abstract

The enteric nervous system, along with extrinsic adrenergic and cholinergic innervations, play substantial roles in the regulation of gastrointestinal motility, secretion, blood flow, and the immune system by releasing various neurotransmitters, hormones and peptides. Nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerves, one of the intrinsic innervations, are nitrergic and mediate peristaltic waves, inhibitory responses, or relaxing mechanisms of the gastrointestinal tract, including the lower esophageal sphincter (LES). The LES has important physiological roles in allowing the passage of food and/or liquid in response to swallowing, while preventing gastroesophageal reflux by keeping the circular muscle contracted. LES contractility is one of the crucial factors in preventing regurgitation during general anesthesia. Isometric contraction model using rabbit LES showed that NANC relaxation was mediated by endogenously released nitric oxide (NO) from the myenteric plexus and that intravenous anesthetics ketamine and midazolam inhibit NANC relaxation via NO-3',5'-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) pathway modulation. The inhibitory mechanisms for ketamine involved the generation of superoxide anions. Furthermore, the peripheral N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the myenteric plexus mediate NANC relaxation by modulating

extracellular production of superoxide anions, thus eliminating the relaxant effect of endogenous NO. Although the role of peripheral excitatory amino acids in the regulation of gastrointestinal motility under physiological and pathological conditions remains unclear, functional linkage of peripheral NMDA receptors in the myenteric plexus and the NO-cGMP pathway leading to smooth muscle relaxation could provide a key for elucidating the roles of endogenous NO in regulating gastrointestinal motility.

Key words: nitric oxide, nitric oxide synthase, NMDA receptor, gastrointestinal motility, lower esophageal sphincter, anesthetics

I. はじめに

高齢者では肺炎の罹患率が高く直接死因の第1位であり、その大部分は嚥下性肺炎であることが報告されている。嚥下性肺炎の原因として、(1)逆流胃内容物の誤嚥、(2)食物、水分の誤嚥、(3)病原性微生物を含む口腔・咽頭分泌物の反復微量吸引の3つがあり、これらのうち(3)の頻度が最も高いといわれている。起炎菌として、口腔内に常在する嫌気性菌群や *S. milleri* group を含む viridance streptococci で複数菌感染の形で検出される頻度が高いことは、口腔・咽頭分泌物の吸引を裏付けるものと考えられる。一方胃内容物、とくに胃液の誤嚥は chemical pneumonitis を惹起する。細胞浸潤による肺胞上皮組織の障害・壊死、血管透過性の亢進によって生じる肺間質や肺胞の浮腫は、成人呼吸窮迫症候群 (adult respiratory distress syndrome; ARDS) と呼ばれる重篤な障害をもたらすことが知られている。高齢者における胃液あるいは逆流胃内容物の誤嚥の頻度は、日本人の逆流性食道炎の高い罹患率からすると少なくないものと考えられる。

近年歯科領域でも嚥下機能改善のためのリハビリテーションや口腔衛生状態の改善に多くの努力が払われてきておりこれらの効果を一層高めるため、また歯科・口腔外科領域でより安全・快適で新しい全身麻酔法・静脈内鎮静法を開発するため、胃内容物の逆流防止機構すなわち胃食道接合部に位置する下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter; LES) の収縮・弛緩機構に及ぼす調節因子に関する研究は重要である。LES は肥厚した特殊な平滑筋であり、生理的には嚥下運動に協調して食塊や水分を通過させる一方、通常は収縮し胃食道逆流を防いでいる。一般的に全身麻酔後には嚥下機能や気道防御機能が障害されることが知られており、LES 機能も影響を受ける可能性がある。一酸化窒素 (nitric oxide; NO) は蠕動運動、特に抑制性の反射および弛緩機構に関与することが知られている。したがって歯科・口腔外科領域で用いられる吸入麻酔薬

および静脈麻酔薬が、LES の内因性 NO を介する弛緩反応に及ぼす作用は重要である。一方、麻酔薬の中樞神経系における作用点として GABA_A (type A γ -amino butyric acid) 受容体や興奮性アミノ酸受容体の NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) 型サブタイプが知られているが、末梢組織の NMDA 受容体に対する麻酔薬の作用は知られていない。本稿では各種全身麻酔薬の LES に対する直接作用および内因性 NO を介する弛緩反応に対する間接作用、ならびに筋層間神経叢に分布する末梢性 NMDA 受容体の役割について概説する。

II. 消化管平滑筋の運動調節機構

A. 消化管壁内神経系と非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 神経

消化管壁内神経系 (enteric nervous system; ENS) は、さまざまな神経伝達物質、消化管ホルモンおよび神経ペプチドを放出することにより、外因性支配神経であるアドレナリン作動性、コリン作動性神経とともに消化管運動、分泌、血流および免疫系の調節など広範囲の消化管機能に関与している^{1,2)}。LES の収縮・弛緩機構は、筋層間神経叢 (アウエルバッハ神経叢) に分布するさまざまなニューロン群から放出される神経伝達物質により、複雑な末梢性神経性調節を受けている。ウサギ LES におけるペプチド作動性神経が収縮・弛緩に及ぼす役割については、すでに報告した³⁾。

非アドレナリン非コリン作動性 (nonadrenergic noncholinergic; NANC) 神経は ENS を構成する神経支配のひとつであるが、消化管においては NO 作動性であり、蠕動運動とりわけ抑制性の反射および弛緩機構に重要な役割を果たしていることが知られている^{4,5)}。ヒトに非特異的 NO 阻害薬を投与すると、嚥下に引き続いて発生する食道体部・LES の協調的な弛緩反応 (蠕動波) が阻害されたとの報告⁶⁾があり、NO は嚥下に関連した生理的な食道弛緩反応の調節に重要な役割を果たすと考えられている。

B. NO のシグナル伝達と運動調節

NO は、現在もっとも注目されている神経伝達物質のひとつである。NO は、cytochrome P-450 に類似した NO 合成酵素 (nitric oxide synthase; NOS) により、基質である L-arginine を L-citrulline に転換する過程で合成されるラジカル状のシグナル伝達分子である⁷⁾。神経型 NO 合成酵素 (neuronal NOS; nNOS) 由来の NO は消化管において NANC 平滑筋弛緩因子であることが知られており、可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase; sGC) を刺激してサイクリック GMP (3', 5'-cyclic guanosine monophosphate; cGMP) を産生する。cGMP はさらにプロテインキナーゼ G (protein kinase G; PKG) およびその下流に位置するリン酸化カスケードを活性化し、この活性化の過程は最も特徴的で広く知られてきた NO のシグナル伝達経路である⁸⁾。LES においても NANC 弛緩反応が L-arginine-NO のシグナル伝達経路を介することがすでに明らかとなっている^{9,10)}。

血管平滑筋において、NO はスーパーオキシドと直ちに反応して peroxynitrite (ONOO⁻) を産生することによりその血管弛緩作用を失う^{11,12)} 事実上、スーパーオキシドが血管内皮由来弛緩因子 (endothelium-derived relaxing factor; EDRF) の不安定化に貢献することを示している¹²⁾。消化管においては、NO 作動性神経から放出される神経伝達物質 (nitroergic transmitter) は、NO を放出する分子であることが知られている^{13,14)}。このことはさまざまなスーパーオキシド産生薬が外因性 NO による弛緩反応を抑制するものの、内因性 NO を介した弛緩反応にはほとんど影響しないことから明らかになった。この nitroergic transmitter の安定性を説明する仮説として、これらが高レベルの組織 SOD (Cu/Zn superoxide dismutase; Cu/Zn SOD) で保護されている¹⁵⁾ という考え方が受け入れられている。その理由として、diethyldithiocarbamic acid (DETCA) を用いて Cu/Zn SOD を失活させると内因性 NO がスーパーオキシドによって失活されやすくなる¹⁵⁾ ことがある。LES における Cu/Zn SOD の果たす役割については未だ明らかではないが、これまでの報告では Cu/Zn SOD は正常食道運動の調節に関与しているようである¹⁶⁾。

III. 興奮性アミノ酸受容体を介した神経伝達と NO 産生機序

A. 中枢神経系における NO 合成とその役割

中枢神経系においては、興奮性アミノ酸受容体の中

でも NMDA 型サブタイプが、グルタミン酸を介した神経伝達ならびにアセチルコリンやノルアドレナリンを含む他の神経伝達物質の産生に重要な役割を果たしている。NMDA 受容体と NOS が機能的にリンクしていることは良く知られている。グルタミン酸が NMDA 受容体に結合して受容体が活性化すると、すでに NO と同一物質であることが証明されている EDRF が放出される¹⁷⁾。中枢神経系における NO の機能的特異性は、グルタミン酸が L-arginine から L-citrulline への転換および cGMP 産生を刺激し、また NOS 阻害薬が酵素活性および cGMP 産生をともに抑制したという報告¹⁸⁻²¹⁾ に由来する。したがって、ある一定の生理的条件下で中枢神経系において NMDA 受容体の神経伝達が NO 合成を活性化することは明らかである。また NO 合成に対する麻酔薬の効果に関しては、すでに Gonzales らが大脳皮質ニューロンにおいて、ケタミン、NMDA 受容体のアンタゴニスト MK801、非特異的 NOS 阻害薬 L-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) が NMDA 受容体を介した cGMP 産生を抑制することを報告している²²⁾。一方で、脳卒中・外傷・クモ膜下出血や虚血性脳障害などの急性神経退行性障害 (acute neurodegeneration) または筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) やアルツハイマー病などの慢性神経退行性障害 (chronic neurodegeneration) の病因としては、グルタミン酸受容体、とりわけ NMDA 型サブタイプが過度に活性化され、nNOS の刺激を介して NO が大量に産生されることが関与する²³⁻²⁵⁾。

B. 消化管に分布する興奮性アミノ酸受容体の役割

興奮性アミノ酸受容体の存在は末梢組織においても知られている。グルタミン酸またはグルタミン酸を介した神経伝達は ENS だけでなく²⁶⁾、末梢の侵害受容²⁷⁾、気道収縮性の調節²⁸⁾、静脈の自動運動²⁹⁾、骨生成および維持²⁶⁾、膵島におけるグルカゴンおよびインスリンの分泌²⁶⁾にも関連することが報告されている。消化管においては、NMDA 受容体の免疫組織活性が guinea pig の粘膜下・筋層間神経叢³⁰⁾ およびラット食道神経叢³¹⁾ で証明されている。また guinea pig 回腸の筋層間神経叢における興奮性アミノ酸受容体は、NMDA 型サブタイプと類似した薬理学的性質を持つことが報告されている^{32,33)}。これらの末梢の受容体はグルタミン酸および NMDA で活性化されて平滑筋収縮を生じ、Mg²⁺ イオンおよびテトロドトキシンの存在下で不活化され、競合的アンタゴニスト DL-2-amino-5-phosphonovaleric

acid (AP5)^{32,34} および非競合的アンタゴニスト 5-methyl-10,11-dihydroxy-5H-dibenzo(a,d) cyclohepten-5, 10-imine (MK801)³⁵ の存在下で拮抗される。しかし、筋層間神経叢において興奮性アミノ酸およびその受容体が消化管運動に及ぼす役割についてはほとんど報告がない。guinea pig 回腸の筋層間神経叢では、高カリウムで誘発した脱分極、フィールド電気刺激および神経節刺激薬の投与によりグルタミン酸の放出が増加した³⁶との報告がある。また guinea pig 結腸においてグルタミン酸および NMDA で NMDA 受容体を刺激すると、蠕動運動が抑制され、この抑制は AP5 で拮抗

された³⁷との報告がある。

IV. 麻酔薬による NANC 弛緩反応の修飾と末梢性 NMDA 受容体の関与

A. 静脈麻酔薬 (ケタミン, ミダゾラム)

著者らはこれまでにウサギ LES の等尺性張力変化モデルを用いて、LES を直接弛緩させるには比較的高濃度 ($10^{-4} \sim 10^{-3} M$) のケタミンを必要とし、この弛緩反応は細胞外 Ca^{2+} の流入阻害およびアデニル酸シクラーゼ活性の増強を介することを報告している³⁸。この麻酔薬濃度は臨床使用濃度とは乖離してお

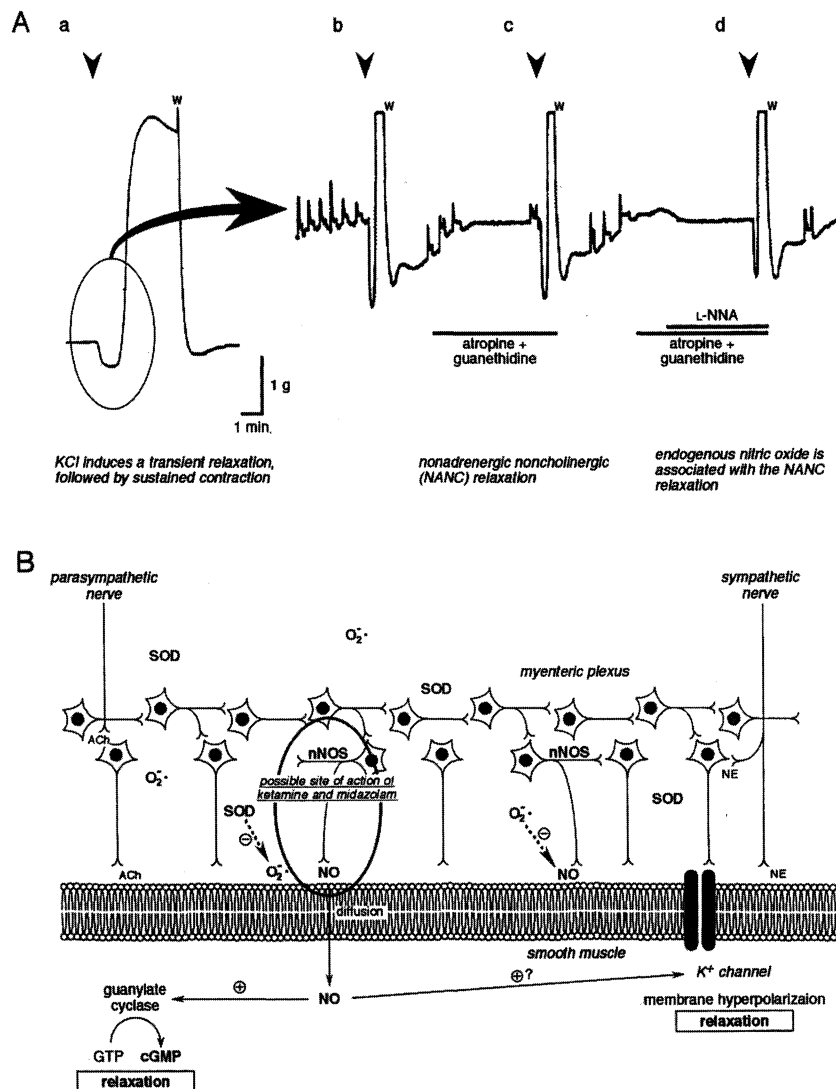


図1 (A) ウサギ下部食道括約筋 (LES) においてアトロピン, グアネチジンの存在下にカリウム刺激で誘発した非アドレナリン非コリン作動性 (NANC) 弛緩反応。NANC 弛緩反応は非特異的 NOS 阻害薬 L-NNA で抑制された。(B) 消化管平滑筋とコリン作動性, アドレナリン作動性神経および筋層間神経叢の関わりと NO の細胞内シグナル伝達。(Kohjitani A. et al. 2003⁴⁰から)

り、平滑筋弛緩はケタミンの非特異的作用と考えられる。静脈麻酔薬の間接的作用については、同様のモデルを用いて、まずカリウム刺激で誘発した早期の弛緩反応が筋層間神経叢の NOS の活性化を介した NO による NANC 弛緩反応であること (図 1A) を明らかにし³⁹⁾、この弛緩反応に対する静脈麻酔薬の影響について検討した。ケタミン (図 2A) およびミダゾラム (図 2B) は NANC 弛緩反応を濃度依存的に抑制する (ケタミン: $EC_{50} = 8.8 \times 10^{-5} M$, ミダゾラム: $EC_{50} = 4.8 \times 10^{-6} M$) とともに筋肉中 cGMP 濃度を減少させること、ミダゾラムは NOS を介さない弛緩反応である diethylamine NONOate (DEA-NO) による弛緩反応に影響しない (図 2H) が、ケタミンはこれを著明に抑制する (図 2G) ことを見出した。この結果から、ケタミンおよびミダゾラムは NO-cGMP 系の調節を介して LES の NANC 弛緩反応を抑制することが明らか

かになった³⁹⁾。これら静脈麻酔薬の作用部位として、(1) 筋層間神経叢において神経伝達を阻害し (テトロドトキシンのように) NO を含む神経伝達物質が減少・枯渇した、(2) 筋層間神経叢において nNOS など NO 産生過程を抑制した、(3) スーパーオキシドの産生を介して NO を消去あるいは失活させた、あるいは(4) cGMP の分解を促進した可能性が示唆された (図 1B)。

これら静脈麻酔薬の作用部位についてさらに検討を行った結果、ケタミンとミダゾラムでは NANC 弛緩反応の抑制機序が全く異なることが明らかになった。ケタミンによる NANC 弛緩反応の抑制は、スーパーオキシドから過酸化水素と酸素への分解を触媒する酵素 SOD (superoxide dismutase; SOD) の前処置で部分的に回復した (図 2D) が、過酸化水素から水と酸素への分解を触媒する酵素 catalase では回復しなかった。これに対して、ミダゾラムによる NANC 弛緩反

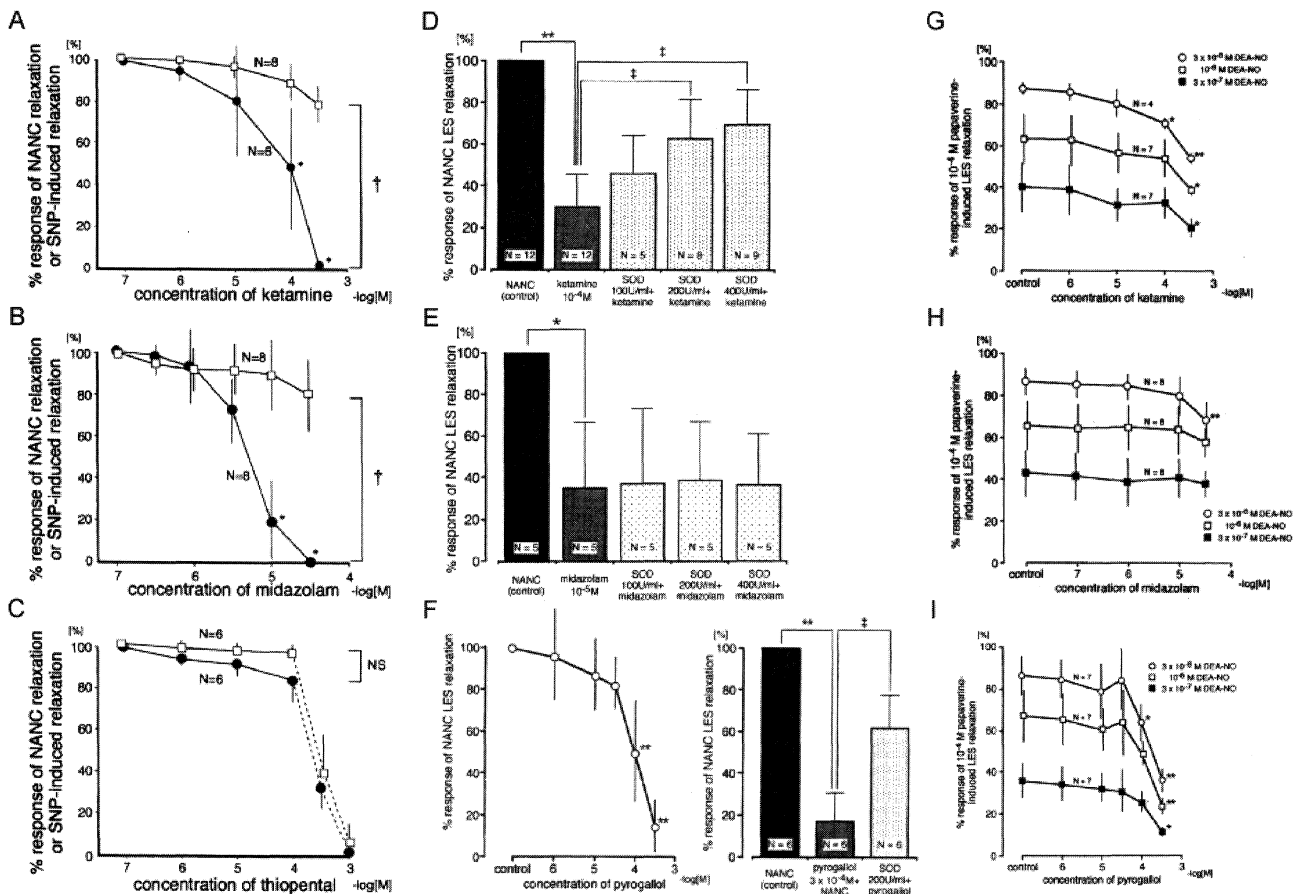


図 2 (A)ケタミン (B)ミダゾラム (C)チオペンタールによる NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線。(D)ケタミン (E)ミダゾラムによる NANC 弛緩反応抑制に対する SOD の効果。(F)スーパーオキシド産生薬 pyrogallol による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線および SOD の効果。(G)ケタミン (H)ミダゾラム (I)pyrogallol が、外因性 NO ドナー diethylamine NONOate による弛緩反応におよぼす効果。(Kohjitani A. et al. 2001³⁹⁾, 2003⁴⁰⁾から)

応の抑制は SOD の前処置により回復しなかった (図 2 E)。ケタミンはさまざまな外因性 NO ドナー (DEA-NO, S-nitrosoglutathione, sodium nitroprusside) による弛緩反応も濃度依存的に抑制した。また興味あることに、スーパーオキシド産生薬 pyrogallol は NANC 弛緩反応および外因性 NO ドナーによる弛緩反応に対してケタミンと全く同様の挙動を示した。すなわち、NANC 弛緩反応を濃度依存的に抑制し (図 2 F 左)、pyrogallol による NANC 弛緩反応の抑制が SOD の前処置によって回復し (図 2 F 右)、DEA-NO による弛緩反応を濃度依存的に抑制した (図 2 I)。これらの所見から、ケタミンはスーパーオキシドの産生による内因性 NO の失活を介して LES の NANC 弛緩反応を抑制することが明らかとなった⁴⁰⁾。他方ミダゾラムは nNOS 活性を濃度依存的に抑制し、これにより NANC 弛緩反応を抑制することが明らかとなった⁴⁰⁾。

B. 吸入麻酔薬 (セボフルラン)

7%セボフルラン通気によるクレブス緩衝液中のセボフルラン濃度は、5分後0.911 minimum alveolar concentration (MAC), 10分後1.906 MAC, 15分後1.778 MAC, 20分後1.977 MAC であり、投与開始後10分経過すればセボフルランは十分飽和するものと考えられた。セボフルランは濃度依存的に筋肉片を弛緩させ、濃度依存的に NANC 弛緩反応を抑制した。臨床的に使用される濃度 (7%) で最大弛緩に近い弛緩を生じていることは注目される所見である。セボフルランによる内因性 NO を介した弛緩反応の抑制機序については明らかではないが、その作用点は今後さらに検討してゆく必要がある。

C. NANC 弛緩反応における末梢性 NMDA 受容体の役割

NMDA 受容体は受容体-イオンチャネル複合体である。グルタミン酸または NMDA のようなアゴニストが受容体コンポーネントの認識部位に結合すると、イオンチャネルが開き細胞外からの Na^{2+} および Ca^{2+} のコンダクタンスを上昇させる⁴¹⁾。MK801 は phencyclidine や他の phencyclidine 関連薬と同様に NMDA 受容体のイオンチャネルコンポーネントに結合し非競合的拮抗作用を示すアンタゴニストである⁴¹⁾。著者らの研究⁴²⁾では、MK801は通常のクレブス緩衝液中では NANC 弛緩反応を濃度依存的に抑制する (図 3 A, open circles) とともに、筋肉中 cGMP 濃度を減少させた (図 3 B, open columns)。NMDA 受容体のア

ゴニストである NMDA を投与すると、cGMP 濃度の上昇をともなって (図 3 D, open columns) 筋肉片を弛緩させた (図 3 C, open circles)。さらに、NMDA による cGMP 濃度の上昇は、非特異的 NO 阻害薬である N^{G} -nitro-L-arginine (L-NNA) によって抑制された (図 3 D, hatched columns)。これらの所見は末梢に存在する NMDA 受容体を刺激することにより、NOS が活性化し基質である L-arginine を L-citrulline に転換する過程で NO が産生され、cGMP が蓄積して平滑筋を弛緩させたことを示している。著者らはすでに NMDA 拮抗薬でもあるケタミンが NANC 弛緩反応を抑制し、同時に cGMP の産生を抑制することを観察しているが³⁹⁾、これは今回の結果と合致する所見である。また Ib 群抗不整脈薬であるメキシレチンが同様の反応を示すことを報告している⁴³⁾が、これは筋層間神経叢における神経伝達の阻害が関連しているものと考えられる。

Mg^{2+} イオンはイオンチャネルコンポーネントに非競合的に拮抗するため、 Mg^{2+} イオンを枯渇させると Ca^{2+} イオンの透過性が亢進し受容体機能に影響する可能性がある。著者らの研究⁴²⁾では、 Mg^{2+} を枯渇したクレブス緩衝液中において NANC 弛緩反応は有意に増強し、しかも筋肉中 cGMP 濃度の増加をともなっていた (図 3 B, closed column at control)。 Mg^{2+} を枯渇したクレブス緩衝液中において、MK801 による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線は、通常のクレブス緩衝液中の用量反応曲線 ($\text{EC}_{50} = 1.5 \times 10^{-5} \text{M}$) と比較して右方移動した (NANC 弛緩反応は抑制されにくくなった) ($\text{EC}_{50} = 7.4 \times 10^{-5} \text{M}$) (図 3 A, closed circles)。この所見は、イオンチャネルコンポーネントを阻害する Mg^{2+} イオンがほとんど消失したため、 Ca^{2+} コンダクタンスを抑制するためにはより高濃度の NMDA アンタゴニストが必要になったものと考えられる。 Mg^{2+} イオンが他の生理的機能に影響している可能性は除外できないが、これらの所見は Mg^{2+} イオンが NMDA 受容体を介した NOS の活性化に何らかの役割を果たしていることを示している。

D. NANC 弛緩反応の抑制におけるスーパーオキシドの役割

著者らは NANC 弛緩反応の抑制過程におけるスーパーオキシドの役割を検討した⁴²⁾。その結果、SOD (100 U/ml) を前処置すると MK801 による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線は右方移動した (MK801 による NANC 弛緩反応の抑制が回復した) ($\text{EC}_{50} = 3.4 \times$

10^{-5} M) が, catalase (100 U/ml) の前処置では変化しなかった。この所見は, スーパーオキシドが MK801 による NANC 弛緩反応の抑制に関与することを示唆している。次に DETCA 処理によって Cu/Zn SOD 活性を不活化すると, MK801 (図 3 G) による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線は左方移動した (NANC 弛緩反応は抑制されやすくなった)。この所見は, Cu/Zn SOD の不活化によって内因性 NO のスーパーオキシドに対する感受性が増加して消去されやす

なったため, 内因性 NO による NANC 弛緩反応が减弱したものと考えられる。

以上のことから, MK801 の存在下でカリウム刺激によって発生したスーパーオキシドが NANC 弛緩反応の抑制に関与したものと考えられた。Cu/Zn SOD の不活化が, スーパーオキシド産生薬である pyrogallol による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線を左方移動させた (図 3 E) ことは, この結論を支持するものである。同様に, 著者らは Cu/Zn SOD を不

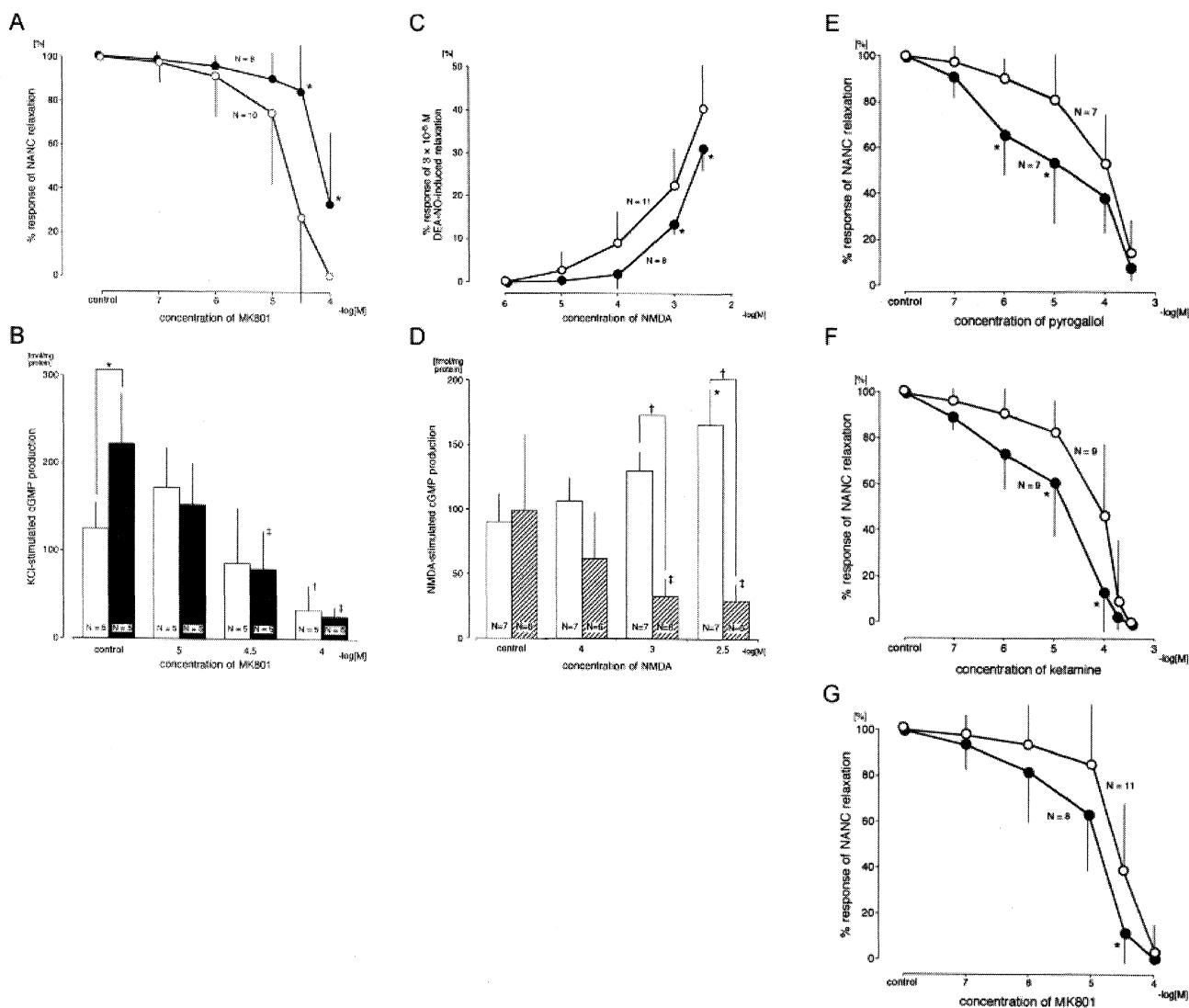


図 3 (A) NMDA 受容体アンタゴニスト MK801が, クレブス緩衝液中 (open circles) および Mg²⁺枯渴クレブス緩衝液中 (closed circles) において NANC 弛緩反応におよぼす効果。(B) MK801存在下で, クレブス緩衝液中 (open bars) および Mg²⁺枯渴クレブス緩衝液中 (closed bars) でカリウム刺激したときの筋肉中 cGMP 濃度の変化。(C) NMDA 刺激による LES 弛緩反応の用量反応曲線 (open circles) および MK801 の効果 (closed circles)。(D) NMDA 刺激時の筋肉中 cGMP 濃度の変化 (open bars) および NOS 阻害薬 L-NNA の効果 (hatched bars)。(E) pyrogallol (F) ケタミン (G) MK801による NANC 弛緩反応抑制の用量反応曲線 (open circles) および Cu/Zn SOD 不活化 (closed circles) の効果。(Kohjitani A. et al. 2005¹²⁾ から)

活化することによって、NMDA拮抗薬であるケタミンによるNANC弛緩反応抑制の用量反応曲線も左方移動した(図3F)ことを報告している⁴⁰⁾。この所見は、ケタミンがスーパーオキシドの産生を介してNANC弛緩反応を抑制したことを示唆するものであるが、これも今回の実験結果と合致した所見である。

V. 消化管平滑筋におけるNO合成とその役割

以上の研究結果から、ウサギLESにおいては、末梢のNMDA受容体にアゴニストが結合すると、中枢神経系ですでに報告されているのと同様にNOSが活性化される¹⁸⁻²¹⁾。筋層間神経叢のNMDA受容体はNO-cGMP経路を活性化することにより、平滑筋のNANC弛緩反応の調節に重要な役割を果たしていると考えられる。これまでのグルタミン酸、NMDAまたはそれらの受容体と消化管平滑筋のNANC弛緩反応の関連では、意識下のイヌ⁴¹⁾およびボランティア⁴⁵⁾における報告がある。これらの報告はin vivoでNMDA受容体アンタゴニストを投与しており、その作用部位は明らかではなかった。著者らのin vitroの研究⁴²⁾は、末梢のNMDA受容体が迷走神経の求心性線維とは独立してnitrenergicな弛緩反応を調節することを初めて示唆したものである。

末梢組織における興奮性アミノ酸が生理的・病的状態において消化管運動の調節にどのように関与するかについては未だ明らかではないが、筋層間神経叢の末梢性NMDA受容体とNO-cGMP経路を介したシグナル伝達が機能的に連携して消化管平滑筋の弛緩をもたらしていることは、近い将来消化管運動の調節における内因性NOの役割を明らかにする上で重要な鍵になることは間違いない。興味あることに、局所的に産生されたNOは消化管の麻痺をもたらす重要なメディエータであることが示唆されている⁴⁶⁾。Kalffらはラットを用いた研究で、消化管の操作により誘導された誘導型NOS(iNOS)由来のNOが、消化管操作後の消化管運動を著明に抑制することを報告している⁴⁷⁾。彼らの研究において、iNOSの発現における末梢性NMDA受容体の関与については明らかではないが、グルタミン酸が脳虚血後のiNOS発現に貢献していることが報告されており⁴⁸⁾、消化管の末梢性NMDA受容体が術後イレウスの病因に関わっている可能性がある。

VI. 全身麻酔下での消化管機能への影響

A. ケタミン

ケタミンはLES圧を上昇させる麻酔薬にも下降させる麻酔薬にも分類されていない⁴⁹⁾。著者らの知見は、LESにおいて麻酔薬が末梢性NMDA受容体を介してNO作動性の弛緩反応を変調させることにより、消化管運動に影響を与える可能性を示唆している。これまでにケタミン単独あるいはケタミンと他の麻酔薬との併用が消化管機能に与える影響について、全静脈麻酔下あるいは鎮静下においていくつかの研究がなされてきた。それらによると、鎮静量(0.5 mg/kg 筋肉内投与)のケタミンは健常ボランティアにおいて胃排出に影響を与えず⁵⁰⁾、また小児に対しては、1 mg/kg 静脈内投与または7-10 mg/kg 筋肉内投与の投与量で内肛門括約筋の収縮頻度、振幅、リズムカルな発射活動に影響しない⁵¹⁾ことが報告されている。これらはケタミンの消化管運動における望ましい作用であるが、一方プロポフォルとケタミンを併用した全身麻酔下(1.4 mg/kg, 持続静脈内投与)では、プロポフォル単独あるいはイソフルラン単独の全身麻酔と比較すると、胃-盲腸における通過時間を延長させるようである⁵²⁾。またケタミンとプロポフォルを組み合わせた鎮静において、ケタミンの投与量を増加させていくと(0.5, 0.8 and 1.2 mg/kg, 持続静脈内投与)、術後の嘔気・嘔吐(postoperative nausea and vomiting; PONV)の頻度が増加することが報告されている⁵³⁾。これらの報告された臨床所見が末梢性NMDA受容体の拮抗を介したものと判断することは困難であるが、ケタミンは総じて上部消化管運動を減弱させ、高用量ではPONVの頻度を上昇させるようである。消化管運動の調節における末梢性NMDA受容体の役割を明らかにするためには、さらに臨床研究が必要になるとと思われる。

B. 吸入麻酔薬

吸入麻酔薬が消化管内圧におよぼす影響を検討した報告はほとんどない。著者らは全身麻酔中の小児において、吸入麻酔薬セボフルランとエンフルランの上部消化管内圧におよぼす影響(直接作用)を検討した⁵⁴⁾。麻酔導入後上部消化管内圧センサーを挿入し、下部食道・LES・胃の内圧を0~2.5 MACにおける吸入麻酔薬の濃度下で連続的に測定した。両吸入麻酔薬は濃度依存的にLES圧を軽度低下させた(図4B)が、食道・胃の内圧は変化しなかった(図4A, C)。胃-食道内圧較差(barrier pressure)はエンフルラン群で有意な低下をみとめた(図4D)。

Ⅶ. おわりに

ウサギ LES において内因性 NO を介する NANC 弛緩反応は、筋層間神経叢に分布する興奮性アミノ酸受容体の NMDA 型サブタイプを介した反応であることが明らかになった。NANC 弛緩反応は、部分的に細胞外におけるスーパーオキシド産生によって調節を受けており、これにより内因性 NO による弛緩作用が減弱する。ケタミンは末梢性 NMDA 受容体を拮抗することにより、NANC 弛緩反応を抑制する可能性が示唆された。吸入麻酔薬セボフルランは NANC 弛緩反応を著明に抑制した。

今回の著者らの知見は、吸入麻酔薬を含む各種麻酔薬が末梢性 NMDA 受容体を介して内因性 NO 作動性の弛緩反応を変調させることにより、消化管運動に影響を与える可能性を示唆している。消化管運動の調節における興奮性アミノ酸の役割については未だ明らかではないが、筋層間神経叢の NMDA 受容体と NO-cGMP 経路を介したシグナル伝達が機能的に連携して LES の弛緩をもたらす事実は、近い将来消化管運動

の調節における内因性 NO の役割を明らかにする上で重要な鍵になると期待される。

文 献

- 1) Guiton, A., Hall, J.: General principles of gastrointestinal function - motility, nervous control, and blood circulation., In; Textbook of Medical Physiology, 10th Edition. Guiton, A., Hall, J., eds. 718-727, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2000
- 2) Hansen, M. B.: The enteric nervous system II: gastrointestinal functions. Pharmacol Toxicol 92, 249-257, 2003
- 3) Kohjitani, A., Shirakawa, J., Okada, S., Obara, H.: Effects of various peptides on isolated rabbit lower esophageal sphincter. Peptides 17, 927-931, 1996
- 4) Sanders, K. M., Ward, S. M.: Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. Am J Physiol 262, G379-392, 1992
- 5) Rand, M. J.: Nitroergic transmission: nitric oxide as a

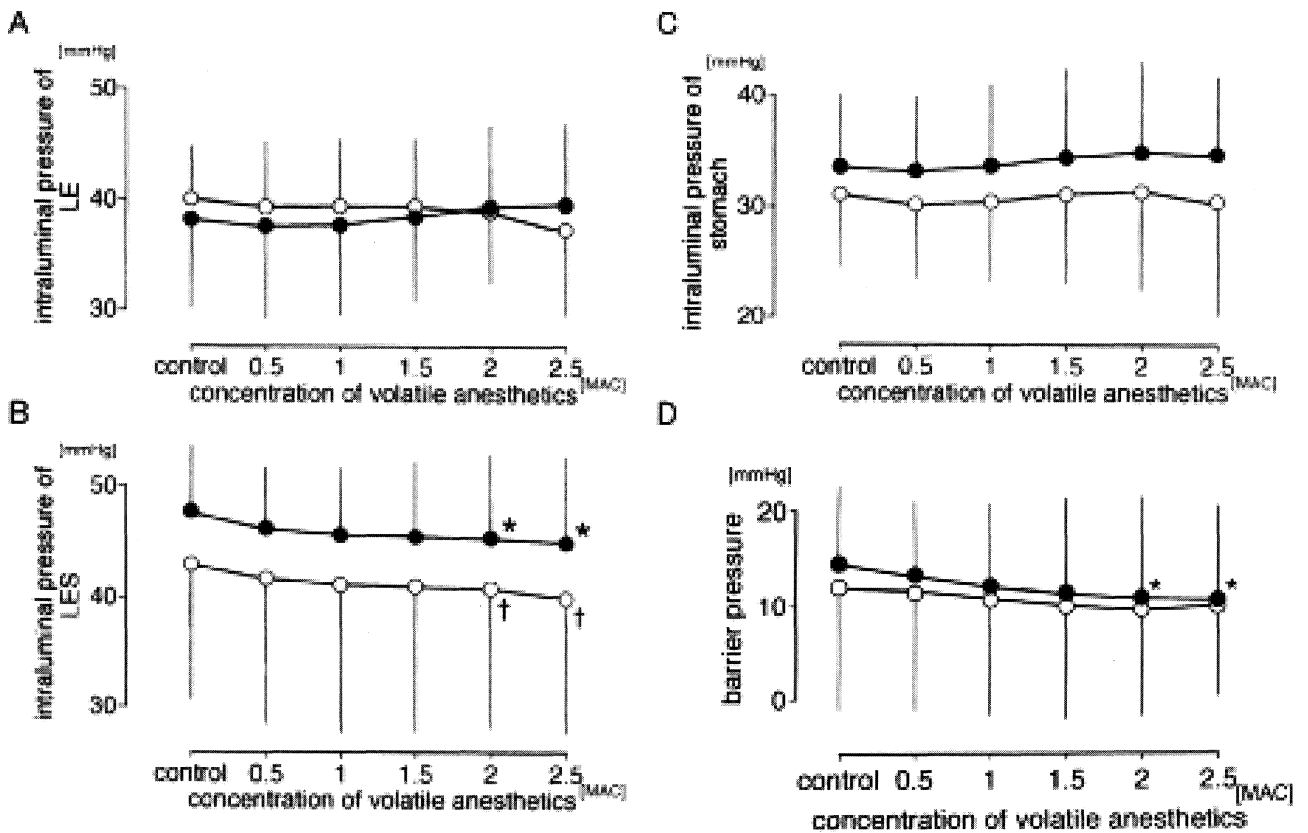


図4 全身麻酔中の小児において、セボフルラン (open circles), エンフルラン (closed circles) 濃度を変化させたときの(A)下部食道, (B)LES, (C)胃の内圧変化および(D)胃-食道内圧較差 (barrier pressure) の変化。(Kohjitani A. et al. 1998⁵⁴⁾から)

- mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 19, 147-169, 1992
- 6) Hirsch, D. P., Holloway, R. H., Tytgat, G. N., Boeckstaens, G. E.: Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis. *Gastroenterology* 115, 1374-1380, 1998
 - 7) Bredt, D. S., Snyder, S. H.: Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem* 63, 175-195, 1994
 - 8) Shah, V., Lyford, G., Gores, G., Farrugia, G.: Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 126, 903-913, 2004
 - 9) Tottrup, A., Knudsen, M. A., Gregersen, H.: The role of the L-arginine-nitric oxide pathway in relaxation of the opossum lower oesophageal sphincter. *Br J Pharmacol* 104, 113-116, 1991
 - 10) Tottrup, A., Svane, D., Forman, A.: Nitric oxide mediating NANC inhibition in opossum lower esophageal sphincter. *Am J Physiol* 260, G385-389, 1991
 - 11) Beckman, J. S., Beckman, T. W., Chen, J., Marshall, P. A., Freeman, B. A.: Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 1620-1624, 1990
 - 12) Gryglewski, R. J., Palmer, R. M., Moncada, S.: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 320, 454-456, 1986
 - 13) Rand, M. J., Li, C. G.: Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. *Annu Rev Physiol* 57, 659-682, 1995
 - 14) Gibson, A., Brave, S. R., McFadzean, I., Tucker, J. F., Wayman, C.: The nitrenergic transmitter of the anococcygeus --NO or not? *Arch Int Pharmacodyn Ther* 329, 39-51, 1995
 - 15) Martin, W., McAllister, K. H., Paisley, K.: NANC neurotransmission in the bovine retractor penis muscle is blocked by superoxide anion following inhibition of superoxide dismutase with diethyldithiocarbamate. *Neuropharmacology* 33, 1293-1301, 1994
 - 16) Thomas, R. M., Fang, S., Leichus, L. S., Oberley, L. W., Christensen, J., Murray, J. A., Ledlow, A., Conklin, J. L.: Antioxidant enzymes in intramural nerves of the opossum esophagus. *Am J Physiol* 270, G136-142, 1996
 - 17) Garthwaite, J., Charles, S. L., Chess-Williams, R.: Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain. *Nature* 336, 385-388, 1988
 - 18) Bredt, D. S., Snyder, S. H.: Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 9030-9033, 1989
 - 19) Garthwaite, J., Garthwaite, G., Palmer, R. M., Moncada, S.: NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur J Pharmacol* 172, 413-416, 1989
 - 20) Wood, P. L., Emmett, M. R., Rao, T. S., Cler, J., Mick, S., Iyengar, S.: Inhibition of nitric oxide synthase blocks N-methyl-D-aspartate-, quisqualate-, kainate-, harmaline-, and pentylenetetrazole-dependent increases in cerebellar cyclic GMP in vivo. *J Neurochem* 55, 346-348, 1990
 - 21) East, S. J., Garthwaite, J.: NMDA receptor activation in rat hippocampus induces cyclic GMP formation through the L-arginine-nitric oxide pathway. *Neurosci Lett* 123, 17-19, 1991
 - 22) Gonzales, J. M., Loeb, A. L., Reichard, P. S., Irvine, S.: Ketamine inhibits glutamate-, N-methyl-D-aspartate-, and quisqualate-stimulated cGMP production in cultured cerebral neurons. *Anesthesiology* 82, 205-213, 1995
 - 23) Meldrum, B., Garthwaite, J.: Excitatory amino acid neurotoxicity and neurodegenerative disease. *Trends Pharmacol Sci* 11, 379-387, 1990
 - 24) Lipton, S. A., Rosenberg, P. A.: Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 330, 613-622, 1994
 - 25) Rothman, S., Olney, J.: Excitotoxicity and the NMDA receptor. *Trends Neurosci* 10, 299-302, 1987
 - 26) Hinoi, E., Takarada, T., Ueshima, T., Tsuchihashi, Y., Yoneda, Y.: Glutamate signaling in peripheral tissues. *Eur J Biochem* 271, 1-13, 2004
 - 27) Carlton, S. M.: Peripheral excitatory amino acids. *Curr Opin Pharmacol* 1, 52-56, 2001
 - 28) Aas, P., Tanso, R., Fonnum, F.: Stimulation of peripheral cholinergic nerves by glutamate indicates a new

- peripheral glutamate receptor. *Eur J Pharmacol* 164, 93-102, 1989
- 29) Rossetti, Z. L., Mameli, M., Vargiu, R., Fadda, F., Mancinelli, R.: Biphasic effects of NMDA on the motility of the rat portal vein. *Br J Pharmacol* 129, 156-162, 2000
- 30) Liu, M. T., Rothstein, J. D., Gershon, M. D., Kirchgessner, A. L.: Glutamatergic enteric neurons. *J Neurosci* 17, 4764-4784, 1997
- 31) Robertson, B. S., Satterfield, B. E., Said, S. I., Dey, R. D.: N-methyl-D-aspartate receptors are expressed by intrinsic neurons of rat larynx and esophagus. *Neurosci Lett* 244, 77-80, 1998
- 32) Moroni, F., Luzzi, S., Franchi-Micheli, S., Zilletti, L.: The presence of N-methyl-D-aspartate-type receptors for glutamic acid in the guinea pig myenteric plexus. *Neurosci Lett* 68, 57-62, 1986
- 33) Luzzi, S., Zilletti, L., Franchi-Micheli, S., Gori, A. M., Moroni, F.: Agonists, antagonists and modulators of excitatory amino acid receptors in the guinea-pig myenteric plexus. *Br J Pharmacol* 95, 1271-1277, 1988
- 34) Wiley, J. W., Lu, Y. X., Owyang, C.: Evidence for a glutamatergic neural pathway in the myenteric plexus. *Am J Physiol* 261, G693-700, 1991
- 35) Shannon, H. E., Sawyer, B. D.: Glutamate receptors of the N-methyl-D-aspartate subtype in the myenteric plexus of the guinea pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther* 251, 518-523, 1989
- 36) Sinsky, M., Donnerer, J.: Evidence for a neurotransmitter role of glutamate in guinea pig myenteric plexus neurons. *Neurosci Lett* 258, 109-112, 1998
- 37) Cosentino, M., De Ponti, F., Marino, F., Giaroni, C., Leoni, O., Lecchini, S., Frigo, G.: N-methyl-D-aspartate receptors modulate neurotransmitter release and peristalsis in the guinea pig isolated colon. *Neurosci Lett* 183, 139-142, 1995
- 38) Kohjitani, A., Shirakawa, J., Okada, S., Obara, H.: The relaxing effect of ketamine on isolated rabbit lower esophageal sphincter. *Anesth Analg* 84, 433-437, 1997
- 39) Kohjitani, A., Miyawaki, T., Funahashi, M., Mitoh, Y., Matsuo, R., Shimada, M.: Intravenous anesthetics inhibit nonadrenergic noncholinergic lower esophageal sphincter relaxation via nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway modulation in rabbits. *Anesthesiology* 95, 176-183, 2001
- 40) Kohjitani, A., Miyawaki, T., Funahashi, M., Higuchi, H., Matsuo, R., Shimada, M.: Ketamine and midazolam differentially inhibit nonadrenergic noncholinergic lower esophageal sphincter relaxation in rabbits: role of superoxide anion and nitric oxide synthase. *Anesthesiology* 98, 449-458, 2003
- 41) Kemp, J., Foster, A., Wong, E.: Non-competitive antagonists of excitatory amino acid receptors. *Trends Neurosci* 10, 294-298, 1987
- 42) Kohjitani, A., Funahashi, M., Miyawaki, T., Hanazaki, M., Matsuo, R., Shimada, M.: Peripheral N-methyl-D-aspartate receptors modulate nonadrenergic noncholinergic lower esophageal sphincter relaxation in rabbits. *Anesth Analg* 101, 1681-1688, 2005
- 43) Kohjitani, A., Miyawaki, T., Funahashi, M., Mitoh, Y., Matsuo, R., Shimada, M.: Mexiletine inhibits nonadrenergic noncholinergic lower oesophageal sphincter relaxation in rabbits. *Eur J Pharmacol* 465, 145-151, 2003
- 44) Lehmann, A., Branden, L.: Effects of antagonism of NMDA receptors on transient lower esophageal sphincter relaxations in the dog. *Eur J Pharmacol* 431, 253-258, 2001
- 45) Hirsch, D. P., Tytgat, G. N., Boeckxstaens, G. E.: Is glutamate involved in transient lower esophageal sphincter relaxations? *Dig Dis Sci* 47, 661-666, 2002
- 46) Baig, M. K., Wexner, S. D.: Postoperative ileus: a review. *Dis Colon Rectum* 47, 516-526, 2004
- 47) Kalf, J. C., Schraut, W. H., Billiar, T. R., Simmons, R. L., Bauer, A. J.: Role of inducible nitric oxide synthase in postoperative intestinal smooth muscle dysfunction in rodents. *Gastroenterology* 118, 316-327, 2000
- 48) Cardenas, A., Moro, M. A., Hurtado, O., Leza, J. C., Lorenzo, P., Castrillo, A., Bodelon, O. G., Bosca, L., Lizasoain, I.: Implication of glutamate in the expression of inducible nitric oxide synthase after oxygen and glucose deprivation in rat forebrain slices. *J Neurochem* 74, 2041-2048, 2000
- 49) Ng, A., Smith, G.: Gastroesophageal reflux and aspiration of gastric contents in anesthetic practice. *Anesth Analg* 93, 494-513, 2001
- 50) Grant, I. S., Nimmo, W. S., Clements, J. A.: Lack of

- effect of ketamine analgesia on gastric emptying in man. *Br J Anaesth* 53, 1321-1323, 1981
- 51) Paskins, J. R., Lawson, J. O., Clayden, G. S.: The effect of ketamine anesthesia on anorectal manometry. *J Pediatr Surg* 19, 289-291, 1984
- 52) Freye, E., Sundermann, S., Wilder-Smith, O. H.: No inhibition of gastro-intestinal propulsion after propofol- or propofol/ketamine-N₂O/O₂ anaesthesia. A comparison of gastro-caecal transit after isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 42, 664-669, 1998
- 53) Badrinath, S., Avramov, M. N., Shadrack, M., Witt, T. R., Ivankovich, A. D.: The use of a ketamine-propofol combination during monitored anesthesia care. *Anesth Analg* 90, 858-862, 2000
- 54) Kohjitani, A., Shirakawa, J., Satoh, E., Kagawa, T., Nakajima, M., Obara, H.: Effects of sevoflurane and enflurane on lower esophageal sphincter pressure and gastroesophageal pressure gradient in children. *J Anesth* 13, 1-7, 1999