

| | |
|-------------------|---|
| 氏名 | 前 田 茂 |
| 授与した学位 専攻分野の名称 | 博 士 歯 学 |
| 学位授与番号 | 博乙第 3325号 |
| 学位授与の日付 | 平成11年3月25日 |
| 学位授与の要件 学位論文題名 | 博士の学位論文提出者(学位規則第4条第2項該当) 末梢型ベンゾジアゼピン受容体とミダゾラムの臨床効果 との関係について |
| 論文審査委員 | 教授 古田裕昭 教授 松村智弘 教授 嶋田昌彦 |

学位論文内容の要旨

緒言

歯科臨床において、静脈内鎮静法は歯科治療に対する不安や恐怖感が非常に強い患者や有病者の歯科治療時の管理法に用いられている。ベンゾジアゼピン系薬剤は、静脈内鎮静法において中心的な役割を担っているが、その臨床効果には個人差が大きいため、投与前からその臨床効果の程度を知ることは、非常に有効である。

ベンゾジアゼピン系薬剤の受容体の中で主要臓器や末梢血に存在する末梢型ベンゾジアゼピン受容体(PBR)は中枢神経系の薬理効果の末梢でのマーカーになることが考えられている。そこで末梢血の血球成分上のPBRがベンゾジアゼピン系薬剤の臨床効果の指標になる可能性について検討した。

方法

実験1. 血球成分の分離、解析とPBR結合実験

1) 遠心分離により得られた単核球浮遊液と、遠心分離の後、特異的な抗体で覆われた磁気ビーズを用いて得られたリンパ球T細胞浮遊液について、フローサイトメーターと血球計算盤で解析した。

2) 予備実験で、最も適当な反応液中の細胞濃度と反応時間を求め、その条件で単核球、T細胞、および血小板それぞれについて、PBRの特異的リガンドである ^3H PK11195との受容体結合実験を行い、スキッチャード解析によって受容体数(Bmax)、解離定数(Kd)を求めた。

実験2. ミダゾラムの臨床効果とPBRの関係について

1) 健康成人男子10人を対象とし、ミダゾラム0.075mg/kg投与後の臨床効果をミダゾラム投与90分後まで調べた。調査項目は鎮静程度他に平衡機能検査として、両足を前後の一直線上において直立させるマンテスト、片足で直立させる単脚直立検査、および重心動揺計による重心動揺距離とした。

2) ミダゾラム投与前に12.5ml採血してPBR結合実験を行い、T細胞PBRの受容体数(Bmax)と解離定数(Kd)を求め、臨床効果との関係を調べた。またミダゾラム投与前、投与30分後および60分後に3mlずつ採血してガスクロマトグラフィー法によりミダゾラムの血漿中濃度を測定し、臨床効果との関係を調べた。

結果

実験 1

単核球浮遊液には単球と血小板を多く含んでいたが、T細胞浮遊液では単球と血小板を大幅に除去することができていた。

単核球、リンパ球および血小板それぞれの成分に対して ^3H PK11195の特異的結合は、1相性であった。T細胞では解離定数(Kd) $3.8 \pm 1.3\text{nM}$ (mean \pm SD), 受容体数(Bmax) $379 \pm 124\text{fmol}/10^6\text{ cells}$ (mean \pm SD)であった。単核球では解離定数 $2.9 \pm 0.5\text{nM}$, 受容体数 $512 \pm 151\text{fmol}/10^6\text{ cells}$ であった。血小板では解離定数 $3.2 \pm 1.2\text{nM}$, 受容体数 $5.5 \pm 1.6\text{fmol}/10^6\text{ cells}$ で、単位個数あたりの受容体数はT細胞の約70分の1であった。

実験 2

ミダゾラム投与30分後では全例が鎮静されていたが、経時的に回復した症例が増加した。平衡機能検査においても同様の傾向が見られ、30分後は動揺が大きくなっていったが、経時的に回復していった。

T細胞PBRのPK11195に対する解離定数(Kd)は $2.9(2.4-4.3)\text{nM}$ (中央値(最小-最大)), 受容体数(Bmax)は $288(130-530)\text{fmol}/10^6\text{ cells}$ (中央値(最小-最大))であった。ミダゾラムの臨床効果との関係では、60分後の鎮静程度においてKdが2.6以下で鎮静状態からの回復が早く、2.6以上では回復が遅い傾向が認められた。単脚直立検査では開眼でミダゾラム投与60分後に解離定数(Kd)との間に相関が認められた($r_s=0.73$, $P<0.05$)。重心動揺距離ではミダゾラム投与30分後で解離定数(Kd)との間に相関が認められた($r=0.71$, $P<0.05$)。

ミダゾラム血漿中濃度とミダゾラムの臨床効果との関係では、30分後、および60分後それぞれの時点で各項目との相関は認められなかった。しかし30分後と60分後のミダゾラムの血漿中濃度をひとつのグラフにプロットすると鎮静程度、開眼でのマンテストおよび重心動揺距離との間で相関が認められた。

考察および結論

ヒトを対象としてPBRを検討する際には、採取の容易な末梢血が用いられることが多いが、その中でも濃度勾配と磁気ビーズを併用して得られたリンパ球T細胞浮遊液を対象とする方法は適していると思われた。

リンパ球PBRのPK11195に対する解離定数(Kd)とミダゾラムの臨床効果との間には、PBRとの解離定数(Kd)が大きいほどミダゾラムの臨床効果が強い傾向が認められ、ミダゾラム投与前の採血から臨床効果を予測する可能性が示唆された。そして12.5mlの採血量は、受容体結合実験に必要な検体を回収するために十分であり、臨床的に応用可能であると思われた。

ミダゾラムの血漿中濃度は、臨床効果の絶対的な指標とはなり得ず、他に臨床効果に影響を与える因子が存在すると思われた。

今後PBRとCBRの関係が明らかになれば、今回の研究をもとにしてベンゾジアゼピン系薬剤の臨床効果を予測することが可能であると考えられる。

論文審査結果の要旨

ベンゾジアゼピン系薬剤は、歯科臨床における静脈内鎮静法において中心的な役割を担っているが、その臨床効果には個人差が大きいため、投与前からその臨床効果の程度を予測することは、非常に重要である。ベンゾジアゼピン系薬剤の受容体の中で主要臓器や末梢血に存在する末梢型ベンゾジアゼピン受容体 (PBR) は、精神科的疾患やストレスなどで変化することが知られている。本研究は中枢神経系の薬理効果の末梢でのマーカーとして PBR を用いることを想定し、末梢血の血球成分上の PBR がベンゾジアゼピン系薬剤の臨床効果の指標になる可能性について検討したものである。

本論文では第 I 編としてリンパ球 T 細胞の PBR についての受容体結合実験を確立し、定量的に評価することを可能にしている。第 II 編では有志健康成人男子を対象としてミダゾラムを投与し、その臨床効果とリンパ球 T 細胞の PBR の解離定数及び受容体数との関係を探っている。その結果鎮静効果及び平衡機能検査を中心として調べた臨床効果は T 細胞 PBR の解離定数と相関があることが証明され、ミダゾラム投与前に採血し、PBR 結合実験を行うことによってミダゾラムの臨床効果を予測できる可能性を示唆している。これらの知見はベンゾジアゼピン系薬剤を臨床で投与する際の、新たな概念を提示するものであり、本論文は博士 (歯学) の学位授与に十分値するものと考えられた。