

氏名	あだち ひろし 足立 泰
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第513号
学位授与年月日	平成17年 3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Racemic ketamine and S(+)-ketamine concentrations in cerebrospinal fluid after epidural and intravenous administration in rabbits (ウサギにおけるラセミ体ケタミンおよび S(+)-ケタミンの硬膜外および静脈内投与時の薬物動態)
学位論文審査委員	(主査) 佐藤慶佑 (副査) 長谷川純一 石部裕一

学位論文の内容の要旨

ケタミンは鎮痛剤として広く使用されており、硬膜外投与も行われている。しかしその硬膜外投与における鎮痛効果に未だ統一された見解がみられていない。その原因としてケタミンを硬膜外投与した際の薬物動態が明らかになっていないことが挙げられる。そこで我々はラセミ体ケタミン硬膜外投与時および静脈内投与時の血漿中濃度、脳脊髄液中濃度を測定して薬物動態を検討した。またラセミ体ケタミンは光学異性体である S(+)-ケタミンと R(-)-ケタミンからなり、その鎮痛作用は S(+)-ケタミンが有しているため、S(+)-ケタミンはラセミ体ケタミンの2~3倍の力価をもつとされている。今回の実験では S(+)-ケタミンもラセミ体ケタミンと同様に硬膜外投与および静脈内投与して両薬剤の薬物動態と比較検討を行った。

方法

実験には体重 2.6~3.5kg の日本白色家兎 32 羽を用いた。ペントバルビタールの静脈内投与により麻酔を行ったのち気管切開した。大腿動脈に血液採取用のカテーテルを、また右内頸静脈に点滴用のカテーテルを挿入した。腹臥位にした後、頸部に脳脊髄液採取用のカテーテルを挿入し、硬膜外投与群では腰部 L5-6 より硬膜外穿刺を行いカテーテルを留置した。2mg/kg のラセミ体ケタミンまたは S(+)-ケタミンを硬膜外投与群では硬膜外腔に挿入したカテーテルから、静脈内投与群では右内頸静脈より投与し、1、3、5、10、15、30、60、120 分後に血液および脳脊髄液サンプルを採取した。サンプルは高速液体クロマトグラフィーで解析した。薬物動態学的パラメータとして最高血中濃度(Cmax)、最高血中濃度までの時間(Tmax)、消失半減期(T1/2β)、薬物濃度・

時間曲線下面積(AUC)、分布容量(Vdss)を計算した。

結 果

ケタミンを硬膜外投与すると血中ケタミン濃度がおよそ 2 分で最高濃度に達し、以後指数関数的に減衰した。また CSF 濃度も同様の上昇と減衰を示したが、その濃度は全経過を通して血中濃度より低かった。ラセミ体ケタミンと S(+)-ケタミンを比較すると、同様の傾向にあったが、S(+)-ケタミンの血中濃度がラセミ体ケタミンより高いことが分かった。硬膜外投与時の脳脊髄液における薬物動態パラメーターはラセミ体ケタミンと S(+)-ケタミンで Cmax: 0.4 ± 0.1 vs. 0.6 ± 0.2 mg/mL、Tmax: 9.7 ± 2.1 vs. 9.0 ± 3.4 min、T1/2 β : 127.1 ± 25.2 vs. 89.3 ± 19.4 min、AUC: 56.4 ± 6.4 vs. 56.6 ± 11.0 mg·mL/min、Vdss: 19463.5 ± 3266.1 vs. 13613.3 ± 4895.2 mL であった。血漿において S(+)-ケタミンと比較するとラセミ体ケタミンの最高血中濃度が有意に高く、薬物濃度-時間曲線下面積が有意に小さく、また分布容量が有意に大きかった。脳脊髄液においては S(+)-ケタミンと比較するとラセミ体ケタミンの消失半減期が有意に長く、また分布容量が有意に大きかった。

静脈内投与時におけるラセミ体ケタミンと S(+)-ケタミンの薬物動態学的パラメーターの比較では血漿において S(+)-ケタミンと比較するとラセミ体ケタミンの消失半減期が有意に長く、また分布容量が有意に大きかった。脳脊髄液の薬物動態学的パラメーターには両群間に有意差はみられなかった。

投与方法の違いによる脳脊髄液の薬物動態学的パラメーターの比較ではラセミ体ケタミン硬膜外投与群の最高血中濃度に達するまでの時間が静脈内投与群と比較して有意に長かった。S(+)-ケタミンの脳脊髄液の薬物動態学的パラメーターにおいては硬膜外投与群と静脈内投与群に有意な差はみられなかった。

考 察

今回の結果からラセミ体ケタミンも S(+)-ケタミンも硬膜外に投与すると体循環へ移行することが判明した。また静脈内投与群の結果よりケタミンは容易に脳血液関門を通過することが示された。一方、硬膜外投与した場合と静脈内投与した場合の脳脊髄液中濃度に差がなかったことより、ケタミンは硬膜を介して脳脊髄液へはほとんど移行しないものと考えられた。これらのことから硬膜外投与されたケタミンは一旦血中へ移行した後、脳血液関門を通過して脳脊髄液へ分布するだろうと考えられた。よって硬膜外投与時のケタミンの鎮痛効果は脳脊髄液を介しての中樞神経系に対する薬物効果によることが示唆された。

両薬物の比較では S(+)-ケタミンの方が血中濃度がラセミ体ケタミンに比較して高いことが示された。ラセミ体ケタミンは S(+)-ケタミンと R(-)-ケタミンからなるので、S(+)-ケタミンがより血中へ移行しやすいと考えられた。また血中濃度に差がみられても脳脊髄液中の濃度はほぼ同程度であったことから、血中に一定量以上ケタミンが存在しても脳血液関門を通過する量に限界があるのではないかと考えられた。

投与方法による脳脊髄液への移行の比較ではラセミ体ケタミンで最高血中濃度に達するまでの時間が硬膜外群で有意に長かったが、その他に差はみられなかったため、静脈内投与時の鎮痛効果と大きな差はないと思われた。S(+)-ケタミンにおいても投与方法の違いでは薬物動態学的パラメーターに差はみられなかったので、やはり両投与方法で鎮痛効果に差はないと思われた。

結 論

ケタミンを硬膜外投与した場合の脳脊髄液中の濃度上昇には直接硬膜を介する経路よりも体循環への移行を介する経路が重要な役割を果たしている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は日本白色家兎を用いてラセミ体ケタミンおよび S(+)-ケタミンの硬膜外投与時の薬物動態を、静脈内投与時の薬物動態と比較検討したものである。その結果、両薬物は脳血液関門を容易に通過して脳脊髄液へ移行すること、また硬膜外投与時においても体循環への移行を介して脳脊髄液中へ移行することが明らかになった。本論文の内容は、今まで明らかになっていなかったケタミンの硬膜外投与時の薬物動態を明らかにしており、薬理学、麻酔学領域の学術水準を高めたものと認める。