

論 文 内 容 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)

## 論文内容要旨

本論文は、アルツハイマー治療薬ドネペジルが麻薬ブプレノルフィンによる呼吸抑制作用を拮抗しうるかを全身麻酔下の家兎を用いて検討した。

ブプレノルフィンとは  $\mu$  オピオイド受容体に対して部分アゴニストとして、また逆にアンタゴニストとしても作用し、急性疼痛および慢性疼痛にも用いられる非麻薬性鎮痛薬である。ブプレノルフィンの鎮痛作用は用量依存性であるが、副作用である呼吸抑制は天井効果により用量を増やしても増加しないと言われている。しかしながら、その複雑な作用機序ゆえに過量投薬による重篤な呼吸抑制が報告されている。麻薬拮抗薬ナロキソンはブプレノルフィンによる呼吸抑制を拮抗するが、作用が緩徐で不安定であり、呼吸抑制を拮抗するとともにブプレノルフィンによる鎮痛作用も拮抗してしまう。そこで、ブプレノルフィンによる鎮痛作用を拮抗せずに呼吸抑制作用を拮抗する新しい拮抗薬が望まれている。

アセチルコリンは中枢性呼吸調節機構において呼吸促進作用のある神経伝達物質である。アルツハイマー治療薬ドネペジルは、長時間作用性のコリンエステラーゼ阻害薬であり、神経中枢でアセチルコリンを増加させるため、中枢性呼吸調節機構に作用して呼吸促進作用があると考えられてきた。最近、強力な麻薬であるモルヒネの呼吸抑制作用を拮抗することが証明された。そこで、本研究では純粋な拮抗薬がないブプレノルフィンによる呼吸抑制作用へのドネペジルの拮抗作用を検討した。

全身麻酔下で人工呼吸管理した家兎の横隔神経の電気活動を記録した。横隔神経電気活動より呼吸回数、振幅（換気量）を計測し、静脈投与されたブプレノルフィンにより抑制された呼吸活動が、ドネペジル静脈投与によりどのように変化するか比較検討した。ブプレノルフィンにより抑制された呼吸活動は、ドネペジルにより呼吸回数は約 80%、呼吸振幅は約 90% 有意に回復した。

本研究よりドネペジルはブプレノルフィンによる呼吸抑制を拮抗することが示唆された。