

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10516

研究課題名(和文) 局所麻酔薬中毒の中枢神経症状に対するLipid Rescueの作用機序の解明

研究課題名(英文) Effect of Lipid Rescue on Cerebral Convulsion Caused by Local Anesthetic Intoxication

研究代表者

村川 雅洋 (Murakawa, Masahiro)

福島県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：90182112

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：局所麻酔薬中毒の中枢神経症状に対する脂肪乳剤治療(lipid rescue)の効果を、局麻薬静注による痙攣誘発ラットで検討した。局麻薬リドカインあるいはレボブピバカイン静注後、脂肪乳剤20%脂肪乳剤または生理食塩水を静注し、痙攣持続時間を比較した。痙攣持続時間はリドカイン群、レボブピバカイン群とも生食群と差がなかった。局麻薬静注前に脂肪乳剤を静注した場合、リドカイン群では、半数で痙攣が誘発されず、痙攣持続時間は有意に短かった。レボブピバカイン群では、90%で痙攣が誘発されなかった。脂肪乳剤前投与は局麻薬中毒による痙攣を抑制したが、痙攣誘発後の脂肪乳剤投与は痙攣治療効果がなかった。

研究成果の概要(英文)：We examined the efficacy of lipid rescue from neurotoxicity due to local anesthetics intoxication. Sixty rats were randomized into 6 groups. The rats in 4 groups underwent induced convulsions by injection of lidocaine or levobupivacaine via the tail vein. Immediately following the local anesthetics injection, 20% lipid emulsion; or saline was infused. In the other two groups, 20% lipid emulsion was infused before bolus injection of local anesthetics. Convulsion durations were not different among the post-treatment groups. In the lipid emulsion pre-treated groups, 50% lidocaine-injected rats and 90% levobupivacaine-injected rats had no convulsions. Moreover, convulsion durations in the pre-treated groups were significantly shorter than those in the post-treatment groups ($p < 0.001$). Convulsions induced by intravenous injection of lidocaine or levobupivacaine were inhibited by pre-treatment with lipid emulsion, but not by treatment after local anesthetics administration.

研究分野：麻酔科学

キーワード：局所麻酔薬 副作用 中毒 痙攣 脂肪乳剤 リドカイン レボブピバカイン

1. 研究開始当初の背景

局所麻酔薬中毒は、心毒性および中枢神経症状を引き起こす重大な有害反応である。この心毒性に対しては、脂肪乳剤投与の有効性が動物実験ならびに臨床症例でも報告されており、Lipid Rescueとして一般化している。しかし、ラットにおける中枢神経症状の研究では、脂肪乳剤の前投与が痙攣を誘発するのに必要なプロピバカインおよびレボプロピバカインの投与量を増加させることが示されているが、ヒトにおけるリドカインのボラス静注後に脂肪乳剤が中枢神経症状に影響を及ぼさないことも報告されている。さらに、局所麻酔薬中毒による中枢神経症状に対する脂肪乳剤の有効性を示唆する症例報告がある一方、そのような効果がないとする報告もあり、動物実験、臨床研究および症例報告における脂肪乳剤の中枢神経症状に対する効果には議論のあるところである。

2. 研究の目的

局所麻酔薬の血中濃度を低下させる脂肪乳剤は臓器中の濃度低下を引き起こす。したがって、脂肪乳剤は心毒性に対して有効であり得る。同様の機構が中枢神経系に存在する場合、脂肪乳剤は抗けいれん効果も有する可能性がある。本研究では、局所麻酔薬を静注して痙攣を誘発するラットモデルを用いて、局所麻酔薬中毒の最も重篤な中枢神経症状である痙攣の持続時間を測定することによって、脂肪乳剤の局所麻酔薬中毒の中枢神経症状に対する有効性を検討した。

3. 研究の方法

本実験プロトコールは、福島医科大学の動物実験委員会によって承認され、福島医科大学動物実験ガイドラインおよび国立衛生

研究所のガイドラインに従って実施された。

実験には、8-10週齢で体重300~400gの雄性Sprague-Dawleyラット60匹を用いた。ラットにペントバルビタールを腹腔内投与し、全身麻酔下に脳定位固定装置に固定し、頭蓋骨のbregmaから2mm右および2mm後方、bregmaから2mm右および5mm前方、lambdaから2mm左および2mm後方に3つの穴をあけた後、皮質表面に脳波(electroencephalogram: EEG)測定用のステンレスネジ電極を刺入した。電極を埋め込んだ2~3日後に以下の実験を行った。セボフルランによる全身麻酔下に尾静脈にカテーテルを留置し後、気管挿管を行った。約1時間後、ラットが覚醒したのを確認し、尾静脈から局所麻酔薬リドカイン20mg/kg (n=30) またはレボプロピバカイン6mg/kg (n=30) をボラス静注してEEG上に痙攣を誘発させた。痙攣誘発に用いたリドカインおよびレボプロピバカインの用量は予備研究に基づいて決定した。

リドカイン静注直後に機械換気(1回換気量8mL/kg、呼吸数50回)を開始し、20% Intralipid® (LID-LIP群、n=10) または生理食塩水(LID-NS群、n=10) を3mL/kg/分で尾静脈から5分間注入した。別の実験では、リドカイン(LIP-LID群、n=10) をボラス注射する前に、3mL/kg/分で20% Intralipid® を5分間注入した。LEV-LIP群、LEV-NS群およびLIP-LEV群(すべてn=10)において、同様の実験をレボプロピバカインで行った。脂肪乳剤の注入速度および持続時間は、過去に報告された最も有効な投与量を適用した。

痙攣は、強直性間代運動を伴うEEGにおける振幅の大きい(>100μV)の棘波として定義した。

リドカインまたはレボプロピバカインを投与したラットの3つの治療群間の痙攣持続時間をKruskal-Wallis検定およびTukey検定を用いて比較し、p<0.05で統計的に有意差ありとした。統計分析にはSigmaPlotバージョン

ン 13.0 を用いた。

4. 研究成果

典型的な EEG の経過を下記 (図 1 ~ 5) に示す。

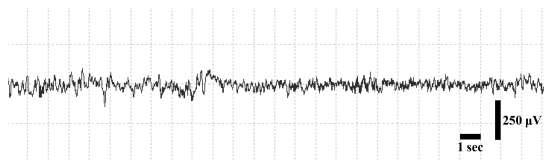


図 1 覚醒時の EEG

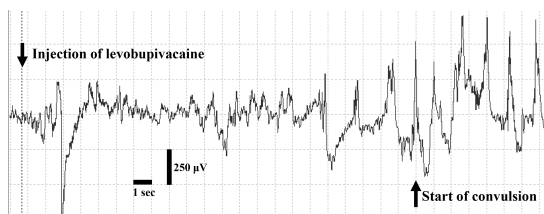


図 2 . 痙攣誘発時の EEG

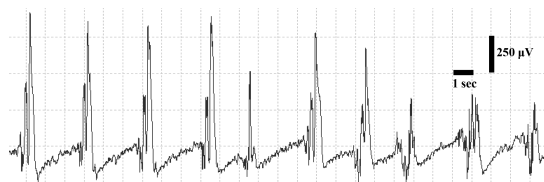


図 3 . 痙攣持続中の EEG

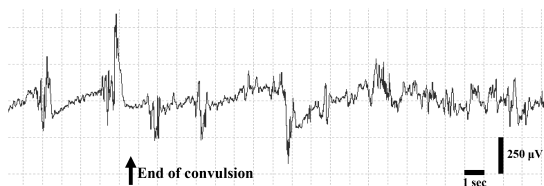


図 4 . 痙攣終息時の EEG

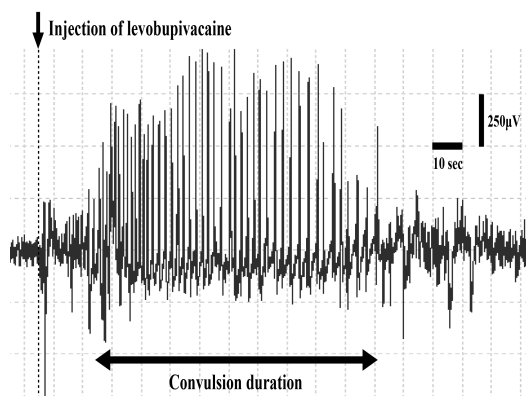


図 5 . 長時間 EEG 記録

振幅の大きな部分を痙攣持続時間とする。

LIP-LID 群では、10 匹のラットのうち 5 匹に痙攣が生じなかった。LID-NS、LID-LIP および LIP-LID 群におけるリドカイン注入によって誘導された痙攣持続時間の中央値 (範囲) は、それぞれ 82.5 (56 ~ 98)、76.5 (47 ~ 92) および 19.0 (0 ~ 93) 秒であった。LIP-LID 群と LID-NS 群 ($p < 0.01$) との間、および LIP-LID 群と LID-LIP 群 ($p < 0.05$) の間に有意差がみられた (図 6)。

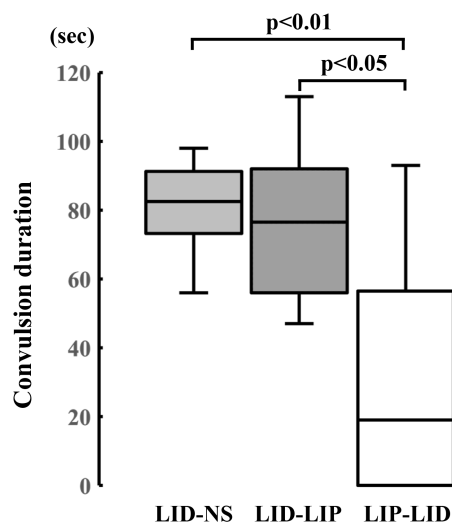


図 6 . リドカイン投与群の痙攣持続時間

LIP-LEV 群では、10 匹のラットのうち 9 匹に痙攣が生じなかった。LEV-NS、LEV-LIP および LIP-LID 群におけるレボピバカインによって誘発された痙攣持続時間の中央値（範囲）はそれぞれ 145.5（125～225）、143.5（109～209）および 0（0～27）秒であった。LIP-LEV 群と LEV-NS 群（ $p < 0.001$ ）ならびに LIP-LEV 群と LEV-LIP 群との間に有意差がみられた（ $p < 0.001$ ）（図 7）。

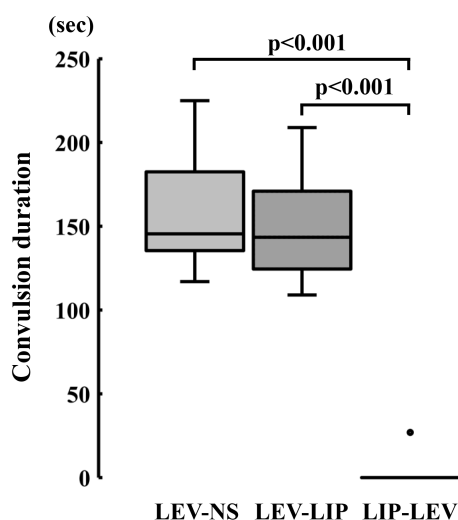


図 7. レボピバカイン投与群の痙攣持続時間

本研究の結果は、局所麻酔薬静注後に投与された脂肪乳剤は、麻酔薬の血管内注入によって引き起こされる痙攣の持続時間に影響を与えないことを示唆する。しかし、脂肪乳剤の前投与は、その後の局所麻酔薬注入によって引き起こされる痙攣を抑制した。これは、脂肪乳剤の前投与が中枢神経症状に影響を与え得ることを示唆しており、臨床的には、多弁や興奮などの中枢神経毒性の初期症状が起こった際、脂肪乳剤を迅速に投与するすれば、中枢神経毒性の進行が抑制され、痙攣や心肺停止を予防することができる可能性を示すものである。

5. 主な発表論文等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

村川 雅洋 (MURAKAWA, Masahiro)
福島県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：90182112

(2)研究協力者

中川 雅之 (NAKAGAWA, Masayuki)
福島県立医科大学・医学部・博士研究員
研究者番号：8045770

佐藤 慶子 (SATO, Keiko)
福島県立医科大学・医学部・主任医療技師