

機関番号：24402  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20591813  
 研究課題名(和文) 麻酔薬の作用発現調節機構—脳内薬物動態と脳波、交感神経受容体との関連  
 研究課題名(英文) Regulation of the effect of anesthetics – relationships with intracerebral pharmacokinetics and adrenoceptors  
 研究代表者  
 小田 裕 (ODA YUTAKA)  
 大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
 研究者番号：70214145

研究成果の概要(和文)：局所麻酔薬による中枢神経症状の発現が、中枢神経系の交感神経受容体によりどのように変化するかについて検討した。交感神経β受容体遮断薬であるプロプラノロールの脳室内への投与により、局所麻酔薬による痙攣誘発閾値が上昇し、脳内の交感神経受容体が中枢神経症状の発現に関与していることが明らかになった。また、マイクロダイアライシス法を用いて麻酔薬の血中濃度と脳細胞外液内濃度の関係を検討したところ、血液中の蛋白非結合分画のみが脳細胞外液中に移行することが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Effect of intracerebral adrenoceptors on central nervous system toxicity of local anesthetics was investigated. In awake rat model, intracerebral administration of propranolol, a beta adrenoceptor antagonist, significantly increased the threshold for lidocaine-induced convulsions. For elucidating the influx of local anesthetics from peripheral blood to the brain, concentration of local anesthetics in the cerebral extracellular fluid by microdialysis method. We found that only protein-unbound fraction of local anesthetics diffuses into the brain.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：脳、薬物動態、交感神経、局所麻酔薬、マイクロダイアライシス

## 1. 研究開始当初の背景

体外より投与された麻酔薬は脳に至ってその作用を発現する。全身麻酔薬の作用機序については未だに不明な点も多いうえ、血液脳関門の通過性やP-glycoproteinとの親和性は必ずしも明らかでない。従って麻酔薬の濃度と麻酔効果の関係について検討する際には、作用部位濃度について考慮する必要があ

る。麻酔薬、特に静脈麻酔薬の薬物動態に関しては多くの研究がなされているが、それらの多くは末梢静脈内の濃度、しかも蛋白結合・非結合分画の全てを含めた血中濃度を対象としたもので、実際に薬理活性を有する蛋白非結合分画のみを対象としたものは数少ない。また麻酔薬の作用部位濃度と効果の関係を求めた研究でも、作用部位濃度は殆どが

推定、しかも予想血中濃度に基づいたシミュレーションによって算出されたもので、実際に測定したものは皆無とあってよい。また全身麻酔のみならず局所麻酔薬も中枢神経作用を有し、その血中濃度の上昇により興奮・痙攣といった中枢神経症状を生ずるが、これらの症状と中枢神経系の濃度についても明らかになっていない。

## 2. 研究の目的

臨床使用濃度のデクスメデトミジンはラットにおいて鎮静作用を有し、局所麻酔薬の中枢神経毒性を低下させることから、局所麻酔薬の中枢神経作用の発現には交感神経が関与していることが考えられる。そこで先ずβ受容体遮断薬を脳内に直接投与して、局所麻酔薬の中枢神経作用に変化が生ずるかを検討し、その後静脈内投与を行う。両投与方法での血中濃度についても検討する。その際にはこれら一連の研究を通じて、プロプラノロールの血中濃度の定量方法を開発する。次に、末梢血液から脳への局所麻酔薬の移行を検討するため、マイクロダイアライシス法を用いて、脳細胞外液中の濃度を求める。

## 3. 研究の方法

(1) 局所麻酔薬の中枢神経作用に対するβ受容体遮断薬の影響：脳室内投与と末梢静脈内投与の比較

8-9 週齢の Sprague-Dawley 系雄ラットを用いる。ケタミンの腹腔内投与による全身麻酔下で側脳室にマイクロカニューレを留置し、頭蓋骨に固定した後に蓋をする。実験当日にセボフルランによる全身麻酔下で頸動静脈にカテーテルを留置した後に覚醒させる。血圧・心拍数および脳波モニター下に脳室内に生理食塩水、プロプラノロール 10 μg/kg、30 μg/kg を投与し、5 分後にリドカイン 3 mg/kg/min で持続投与を開始する。脳波上で棘波が認められた時点で痙攣発生と判断し、チオペンタール 100 mg/kg を静脈投与した後に脳を摘出し、homogenate を作成し、脳組織内のリドカインを定量する。

次にプロプラノロール 1 mg/kg、3 mg/kg を静脈内投与し、5 分後からリドカインの持続投与を開始し、同様の検討を行う。

(2) マイクロダイアライシス法を用いた、局所麻酔薬の脳細胞外液中濃度の測定

8-9 週齢の Sprague-Dawley 系雄ラットを用いる。実験の 1 日以上前にケタミンの腹腔内投与による全身麻酔下で固定装置に固定し、辺縁系の側坐核にマイクロダイアライシス用ガイドカニューレを留置する。実験当日はセボフルランによる全身麻酔下で頸動静脈にカテーテルを留置した後に覚

醒させる。

内部標準であるロピバカインを含んだ脳脊髄液をマイクロダイアライシスカニューレを灌流し、灌流液中のロピバカインの濃度が一定になることを確認の後にリドカイン (1 mg/kg/min)、プピバカイン、またはレボプピバカイン (0.2 mg/kg/min) の持続投与を開始する。灌流して得られた脳脊髄液を 5 分毎に回収し、その中の内部標準および局所麻酔薬の濃度を高速液体クロマトグラフィー質量分析装置で測定する。

## 4. 研究成果

(1) 局所麻酔薬の中枢神経作用に対するβ受容体遮断薬の影響：脳室内投与と末梢静脈内投与の比較

脳室内、静脈内、何れの投与経路においても、プロプラノロールの投与による血圧・心拍数の変化は認められなかった。脳室内へのプロプラノロールの投与により、リドカインの痙攣誘発閾値、痙攣発生時の血中濃度、脳組織内濃度とも用量依存的に上昇した (下表)。その際のプロプラノロールの血中濃度は検出限界以下であった。

Table 3. Convulsive Dose and Concentration of Lidocaine in Plasma and Brain at the Onset of Convulsions After Cerebroventricular Infusion of Propranolol

	CV-C	CV-S	CV-L
Convulsive dose (mg/kg)	23.5 ± 2.2	28.6 ± 4.2	30.6 ± 5.1*
Plasma concentration of total lidocaine (μg/mL)	26.0 ± 3.8	27.5 ± 4.1	36.1 ± 4.8*
Plasma concentration of protein-unbound lidocaine (μg/mL)	13.7 ± 2.6	14.3 ± 2.4	22.5 ± 3.5*
Brain concentration of total lidocaine (μg/g)	57.3 ± 5.7	62.1 ± 2.1	82.7 ± 7.1*

Values are the mean ± SD of 8 experiments.

CV-C = cerebroventricle-control, CV-S = cerebroventricle-small dose, CV-L = cerebroventricle-large dose groups.

\*P < 0.01 compared with the control (CV-C) group.

表の説明：プロプラノロール 0 (CV-C group)、10 μg/kg (CV-S group)、30 μg/kg (CV-L group) 側脳室内投与後の、リドカインの痙攣誘発量、痙攣発生時の血中総濃度、蛋白非結合分画濃度および脳内濃度。CV-L group は CV-C group に比べ、痙攣誘発量、痙攣発生時の血中濃度とも有意に高かった。

静脈内へのプロプラノロールの投与により、脳室内投与の場合と同様にリドカインの痙攣誘発閾値、痙攣発生時の血中濃度、脳組織内濃度の用量依存的な上昇が生じたが、その際の投与量は脳室内投与の場合に較べて約 100 倍多かった (下表)。

静脈内にプロプラノロール 1 mg/kg、3 mg/kg を投与後の血中濃度は各々 164.1、554.7 ng/ml で、降圧薬として臨床で用い

られる濃度にほぼ等しかった。

**Table 4.** Convulsive Dose and Concentration of Lidocaine in Plasma and Brain at the Onset of Convulsions After Intravenous Infusion of Propranolol

	IV-C	IV-S	IV-L
Convulsive dose (mg/kg)	20.4 ± 3.3	23.5 ± 3.9	25.4 ± 3.1*
Plasma concentration of total lidocaine (μg/mL)	25.5 ± 3.8	28.7 ± 2.6	34.9 ± 3.8**
Plasma concentration of protein-unbound lidocaine (μg/mL)	14.8 ± 3.0	17.8 ± 2.7	20.4 ± 4.3*
Brain concentration of total lidocaine (μg/g)	56.2 ± 5.2	64.2 ± 6.3*	86.1 ± 6.1**

Values are the mean ± SD of eight experiments.

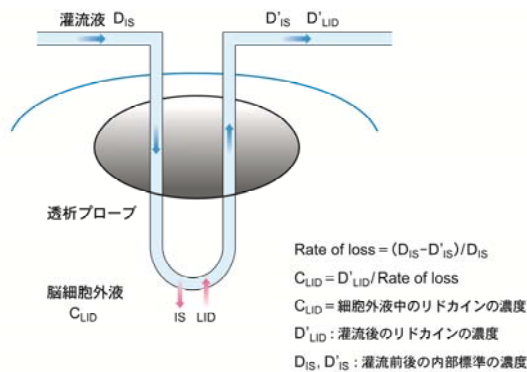
IV-C = intravenous-control; IV-S = intravenous-small dose; IV-L = intravenous-large dose groups.

\* P < 0.05 and \*\* P < 0.01 compared with the control (IV-C) group.

表の説明：プロプラノロール 0 (IV-C group)、1 mg/kg (IV-S group)、3 mg/kg (IV-L group) 静脈内投与後の、リドカインの痙攣誘発量、痙攣発生時の血中総濃度、蛋白非結合分画濃度および脳内濃度。IV-L group は IV-C group に比べ、痙攣誘発量、痙攣発生時の血中濃度とも有意に高かった

(2) マイクロダイアリシス法を用いた、局所麻酔薬の脳細胞外液中濃度の測定

測定に際しては定量性を向上させるため、標準物質を用いた retrodialysis 法を用いた(下図)。



図の説明：マイクロダイアリシス法による脳細胞外液中の麻酔薬濃度の定量  
内部標準を含んだ灌流液をプローブに流し、プローブの出口で得られた灌流液中の内部標準の濃度から、内部標準の消失率を求める。内部標準の消失率と定量目的の薬物の回収率の関係から、脳細胞外液中の濃度を求める。

その結果、リドカイン、ブピバカイン、レボブピバカインとも脳細胞外液中の濃度は血液中の蛋白非結合分画にほぼ等しく、蛋白非結合分画のみが血液中から脳内に移行す

ることが明らかになった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件)

- ① K. Mizutani, Y. Oda, H. Sato. Successful treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity by lipid emulsion: effect on total and unbound plasma fractions. *J Anesth* 査読有、2011: 25: 442-445
- ② 小田裕、局所麻酔薬の毒性、臨床麻酔、査読無、2011: 35: 21-30
- ③ Y. Ikeda, Y. Oda, T. Nakamura, R. Takahashi, W. Miyake, I. Hase, A. Asada. Pharmacokinetics of lidocaine, bupivacaine, and levobupivacaine in plasma and brain in awake rats. *Anesthesiology* 査読有、2010: 112: 1396-1403
- ④ W. Miyake, Y. Oda, Y. Ikeda, S. Hagihira, H. Iwaki, A. Asada. Electroencephalographic response following midazolam-induced general anesthesia: relationship to plasma and effect-site midazolam concentrations. *J Anesth* 査読有、2010: 24: 386-393
- ⑤ W. Miyake, Y. Oda, Y. Ikeda, K. Tanaka, S. Hagihira, H. Iwaki, A. Asada. Effect of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses following the induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. *J Anesth* 査読有、2010: 24: 161-167
- ⑥ 小田裕、局所麻酔薬中毒の新たな治療法、ペインクリニック、査読無、2010: 37: 21-30
- ⑦ 池田奈保美、小田裕、田中克明、中村武人、浅田章、帝王切開中に生じたラテックスによるアナフィラキシーショックの1症例、麻酔、査読有、2010: 59: 1294-1297
- ⑧ 小田裕、けいれん重積発作の薬物治療－最新のコンセプト、*Anesthesia 21st Century*、査読無、2010:12: 73-75
- ⑨ 小田裕、レボブピバカインの脳内薬物動態－リドカインとの比較、*日本臨床麻酔学会誌*、査読無、2010: 30: 555-564
- ⑩ 小田裕、脂肪乳剤は局所麻酔薬中毒の救命に役立つか、*日本臨床麻酔学会誌*、査読無、2010: 30: 523-533
- ⑪ Y. Tokuhara, S. Wakitani, Y. Oda, Y. Kaneshiro, T. Masada, M. Kim, Y. Kadoya, A. Azuma, K. Takaoka. Low

levels of steroid-metabolizing hepatic enzyme (cytochrome P450 3A) activity may elevate responsiveness to steroids and may increase risk of steroid-induced osteonecrosis even with low glucocorticoid dose. *J Orthop Sci* 査読有、2009: 14: 794-800.

- ⑫ T. Matsuura, Y. Oda, K. Tanaka, T. Mori, K. Nishikawa, A. Asada. Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. *Br J Anaesth* 査読有、2009: 102: 331-335
- ⑬ 小田裕、ロピバカインの薬物動態と毒性、日本臨床麻酔学会誌、査読無、2009: 29: 519-527
- ⑭ 小田裕、局所麻酔薬は術後経過を改善するかー炎症性サイトカインなどケミカルメディエーターとの関係ー、麻酔、査読無、2009: 58: 109-116
- ⑮ 小田裕、局所麻酔薬の脳内薬物動態ー血中濃度との関連についてー、*Pharmacoaesthesiology*、査読無、2009: 20: 40-42
- ⑯ T. Masada, K. Iwakiri, Y. Oda, Y. Kaneshiro, H. Iwaki, H. Ohashi, K. Takaoka. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J Orthop Res* 査読有、2008: 26: 91-95
- ⑰ T. Nakamura, Y. Oda, R. Takahashi, K. Tanaka, I. Hase, A. Asada. Propranolol increases the threshold for lidocaine-induced convulsions in awake rats: a direct effect on the brain. *Anesth Analg* 査読有、2008: 106: 1450-1455
- ⑱ K. Iwakiri, Y. Oda, Y. Kaneshiro, H. Iwaki, T. Masada, A. Kobayashi, A. Asada, K. Takaoka. Effect of simvastatin on steroid-induced osteonecrosis evidenced by the serum lipid level and hepatic cytochrome P4503A in a rabbit model. *J Orthop Sci* 査読有、2008: 13: 463-468
- ⑲ 小田裕、局所麻酔薬の薬物動態ー中枢神経毒性との関連について、麻酔、査読無、2008: 57: 113-118
- ⑳ 小田裕、デクスメデトミジンが、セボフルラン麻酔下で側頭葉てんかん患者の皮質脳波に及ぼす影響、*Anesthesia 21 Century*、査読無、2008: 10: 51-58
- ㉑ 小田裕、周術期インスリン療法の実際、*Anet*、査読無、2008: 12: 6-9

[学会発表] (計 18 件)

(1) 国際学会

- ① K. Iwakiri, Y. Oda, Y. Kaneshiro, Y. Minoda, H. Iwaki, K. Takaoka, H. Nakamura. The less-invasive technique for the prevention of the occurrence of steroid-induced osteonecrosis. *Orhopaedic Research Society 56th Annual Meeting*. 2010.3.18. New Orleans, USA
- ② Y. Ikeda, Y. Oda, T. Nakamura, R. Takahashi, A. Asada. Pharmacokinetics of lidocaine and bupivacaine in the brain: with relation to plasma concentration. 2009 Annual Meeting, *American Society of Anesthesiologists*. 2009.10.18. New Orleans, USA
- ③ W. Miyake, Y. Oda, Y. Ikeda, S. Hagihira, A. Asada. Hemodynamic and electroencephalographic effects of remifentanyl during anesthesia with midazolam. 2009 Annual Meeting, *American Society of Anesthesiologists*. 2009.10.17. New Orleans, USA
- ④ K. Iwakiri, Y. Oda, Y. Kaneshiro, Y. Minoda, H. Iwaki, K. Takaoka. The preventive technique from the occurrence of steroid-induced osteonecrosis by a single-point blood sampling after oral administration of midazolam. *Orhopaedic Research Society 55 Annual Meeting*. 2009.2.22. Las Vegas, USA
- ⑤ H. Iwakiri, Y. Oda, T. Fukada, A. Asada, M. Ozaki. The Efficacy of dexmedetomidine after the propofol + fentanyl anesthesia for gynecological surgery. 2008 Annual Meeting, *American Society of Anesthesiologists*. 2008.10.21. Orlando, USA
- ⑥ W. Miyake, Y. Oda, Y. Ikeda, S. Hagihira, A. Asada. Electroencephalographic effect of midazolam - Lack of correlation between plasma concentration and BIS. 2008 Annual Meeting, *American Society of Anesthesiologists*. 2008.10.21. Orlando, USA
- ⑦ Y. Ikeda, Y. Oda, T. Nakamura, R. Takahashi, A. Asada. Pharmacokinetics of lidocaine in the brain: An application of microdialysis technique. 2008 Annual Meeting, *American Society of Anesthesiologists*. 2008.10.18. Orlando, USA

(2) 国内学会：講演

- ⑧ 小田裕、局所麻酔の毒性とその治療法-Lipid rescue について、島根麻酔医学会第 25 回大会、2010.12.4、出雲
- ⑨ 小田裕、レミフェンタニルの気管挿管時の循環系および脳波への効果、第 2 回関西レミフェンタニル学術集会、2010.9.4、大阪
- ⑩ 小田裕、Lipid Rescue-局所麻酔薬中毒の新たな治療法、日本ペインクリニック学会第 44 回大会、2010.7.2、京都
- ⑪ 小田裕、脂肪乳剤は局所麻酔薬中毒の救命に役立つか？、日本臨床麻酔科学会第 29 回大会、2009.10.31、浜松
- ⑫ 小田裕、局所麻酔は術後経過を改善するか-炎症性サイトカインなどケミカルメディエーターとの関連、(社) 日本麻酔科学会第 56 回学術集会、2009.8.17、神戸
- ⑬ 小田裕、局所麻酔薬の中枢神経毒性-血中濃度と脳内濃度、併用薬物の関係、第 33 回東京てんかんフォーラム、2009.7.9、東京
- ⑭ 小田裕、麻酔薬の薬物動態 in vitro から in vivo そして中枢神経系へ、第 3 回弘前麻酔研究、2009.5.9、弘前
- ⑮ 小田裕、静脈投与されたブピバカインの脳細胞外液における薬物動態-光学異性体間での相違、第 15 回硬膜外麻酔研究会、2009.2.21、横浜
- ⑯ 小田裕、局所麻酔薬の薬物動態-中枢神経毒性との関連について、(社) 日本麻酔科学会第 55 回学術集会、2008.6.12、横浜

(3) 国内学会：シンポジウム

- ⑰ 小田裕、レボブピバカインの脳内薬物動態-リドカインとの比較、日本臨床麻酔科学会第 28 回大会、2008.11.22、京都
- ⑱ 小田裕、局所麻酔薬の脳内薬物動態-血中濃度との関係、日本麻酔・薬理学会第 30 回学術大会、2008.6.21、京都

〔図書〕(計 4 件)

- ① 横田美幸、小田裕、松田直之、他、診断と治療社、麻酔科研修ノート、2010、601
- ② 小田裕、奥富俊之、奥谷龍、川真田樹人、他、総合医学社、産科麻酔 Q&A、2010、440
- ③ 山本健、小田裕、松永万鶴子、他、ライフメディコム、ロピバカインの上手な使い方、2009、148
- ④ 小田裕、長谷一郎、浅田章、他、克誠堂出版、局所麻酔薬中毒・アレルギー、2008、224

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小田 裕 (ODA YUTAKA)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授  
研究者番号：70214145

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし