

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21791429

研究課題名（和文） 良好な麻酔からの覚醒とそのメカニズムの解明

研究課題名（英文） Satisfactory emergence from general anesthesia and its mechanisms

研究代表者

大谷 法理（OHTANI NORIMASA）

東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：60338879

研究成果の概要（和文）：臨床研究において、デクスメトミジンの術中使用は投与量を増加させると、セボフルラン、プロポフォールの麻酔必要量を減少させたが、覚醒時間には変化がみられなかったが、高濃度デクスメトミジンにより術後疼痛状態が著しく改善した。覚醒のメカニズムを検討するには今後、麻酔薬の組み合わせを変化させることが必要である。また、術後痛モデルラットにおいて、超短時間性ベータ遮断薬であるエスマロール脊髄内の投与は鎮痛効果を示したが、その効果は一時的であった。

研究成果の概要（英文）：When co-administered with sevoflurane and propofol, the increasing doses of dexmedetomidine did not prolong emergence time from general anesthesia. IT administration of esmolol produced antinociceptive effects of short duration in a postoperative pain rat model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

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：麻酔薬、覚醒状態、デクスメトミジン、術後痛、エスマロール

1. 研究開始当初の背景

近年の高齢化社会、ならびに医学進歩によりこれまでは行われなかった高齢者に対する複雑な手術が行われるようになり、全身麻酔手術後には麻酔薬の副作用の一部であると考えられる、認知機能障害や覚醒遅延などが、複雑な疼痛状態とともに問題視されて

いる。

麻酔薬の作用機序は長い間の臨床使用、膨大な研究成果にもかかわらず依然不明のままであるが、最近、導入と覚醒に関わる麻酔薬作用部位が別々にあることが報告されてきた(Kelz MB et. al., PNAS 2008)。

申請者らも、現在までに以下のことを証明し論文発表を行った。

(1) アルファ2作用薬のデクスメトミジンは、全身麻酔薬の補助薬として用いた臨床研究で、セボフルレン、プロポフォールの麻酔必要量を同等に抑制するのに対し、覚醒時間はプロポフォールと併用したときのみ延長され、認知機能が低下する傾向が認められた(Ohtani N et al. Anesth Analg 2008 in press)。このことは、麻酔維持、覚醒に関わる部位が別々に存在し、セボフルレンとプロポフォールが異なる作用を現していることを示唆している。

(2) デクスメトミジンそれ自体はセボフルレン、プロポフォール全身麻酔下で術後疼痛状態を改善しなかったが、硬膜外ネオステグミンの術後鎮痛効果を増強した(Kida K et. al. Eur J Anaesthesiol 2008 ; 25: 869-75.)。

申請者は未だ、作用機序の明らかとなっていない麻酔薬ならびに関連する薬剤の麻酔、覚醒作用に対するメカニズムを調べ、さらに、疼痛制御系に与える影響を検討することは、日常の臨床において質の高い麻酔を提供できる治療戦略につながる有意義な研究であると判断し、本研究を立案した。

2. 研究の目的

本研究の目的は全身麻酔後、速やかな覚醒を示し、認知障害などの副作用がなく、疼痛状態をなるべく改善できるような理想的回復過程を示す麻酔方法を確立することである。

3. 研究の方法

(1) 臨床研究

デクスメトミジン (0.4ug/kg/hr)の術中使用は、bispectral index (BIS) をに維持するセボフルレン、プロポフォールの麻酔必要量を同等に抑制するのに対し、覚醒時間はプロポフォールと併用したときのみ延長した (Ohtani N et al. Anesth Analg 2008;107:1871-1874)。

本研究では開腹による婦人科悪性腫瘍手術を予定された患者を対象とし、デクスメトミジンの濃度を変化させ、それぞれ、セボフルラン、プロポフォール麻酔下で覚醒時間、術後鎮痛剤必要量、並びに疼痛スコアを測定した。

(2) 動物研究

術後痛ラットモデルにおいて超短時間性ベーター遮断薬であるエスモロールを脊髄内に投与し、熱刺激逃避反応時間を測定することにより、ベーター遮断薬の術後痛に与える影響を検討する。

①ラット脊髄カテーテルの挿入:ヤクシュらの方法により脊髄カテーテル挿入ラットを作成。

②術後痛モデルラットの作成:術後痛モデルはブレンナンらの方法でラット後足切開により作成。

③薬剤投与:脊髄カテーテルよりマイクロシリンジを用いエスモロールを注入。

④鎮痛効果の測定:赤外線熱刺激試験により、経時的に評価する。

4. 研究成果

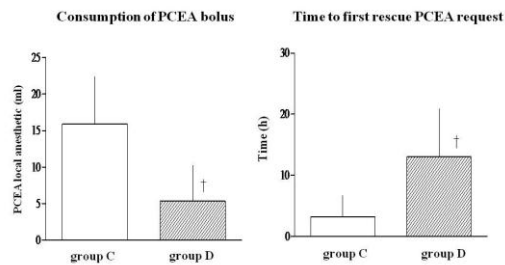
(1) 臨床研究

デクスメトミジンの術中使用は投与量を増加させると、セボフルラン、プロポフォールの麻酔必要量を減少させたが、覚醒時間には変化がみられなかったが、高濃度デクスメトミジンにより術後疼痛状態が著しく改善した。

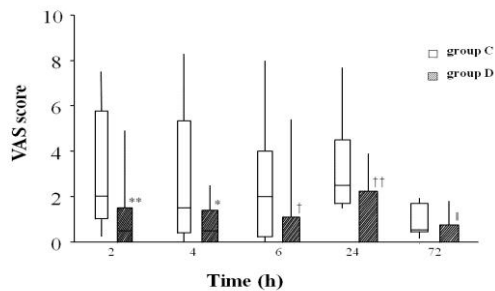
開腹による婦人科悪性腫瘍手術を予定された患者32人をコントロール群とデクス

メデトミジン群にそれぞれ16人ずつ分け
覚醒時間、術後疼痛状態を調べ、これまでの
結果と比較した。デクスメデトミジン群では
1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の高濃度を投与した。覚醒時間は
両群で差はなく、また、過去に行ったデクス
メデトミジン 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$ の投与と比較し同
様であった。

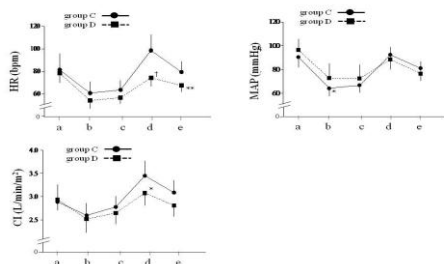
術後疼痛状態はデクスメデトミジンによ
り著しく改善し、患者調節鎮痛法による術後
局所麻酔薬の投与量は有意に減少し、また、
初回投与までの時間は延長された。



さらに視覚的アナログ法による疼痛スコア
はデクスメデトミジンにより減少した。



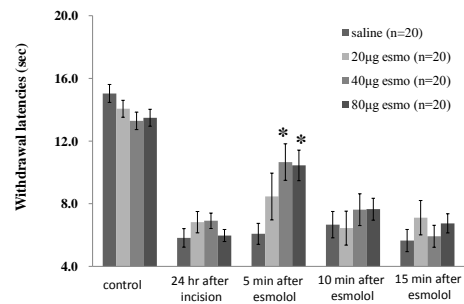
しかしながら、高濃度デクスメデトミジン
の循環動態に与える影響は少なく、著明は血
圧低下等は認められなかった。



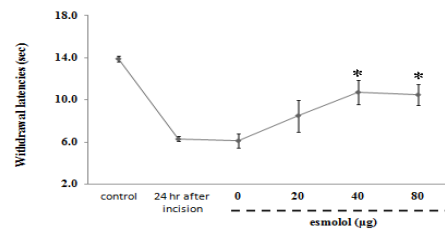
(2) 動物実験

術後痛モデルラットにおいて、超短時間性
ベータ遮断薬であるエスモロール脊髄内
の投与は鎮痛効果を示したが、その効果は一
時的であった。

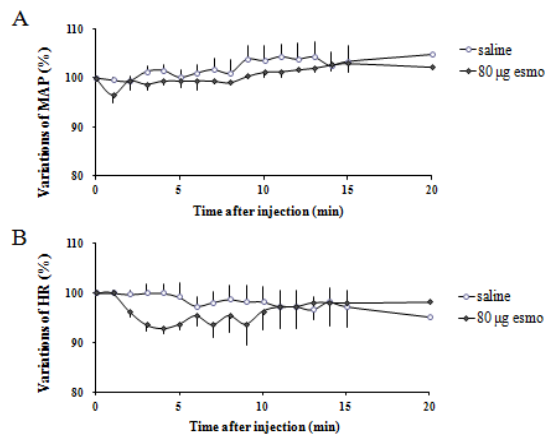
ラット足底切開により、熱刺激に対する退
避反応潜時間は24時間後に短縮した。エス
モロール脊髄腔内投与により、退避反応潜時
間延長で示される抗侵害作用が投与5分後に
認められたが、10分後には消失した。



エスモロールの効果は濃度依存的であった。



エスモロール脊髄腔内投与により平均血圧
と脈拍数はわずかに減少したが、Control 群
との有意差はなかった。



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2件)

1. Ohtani N, Yasui Y, Watanabe D, Kitamura M, Shoji S, Masaki E. Perioperative infusion of dexmedetomidine at a high dose reduces postoperative analgesic requirements: A randomized control trial. J Anesth 2011;25:872-878. 査読有り
2. Yasuda M, Tachibana Y, Aoi A, Kurihara J, Ohtani N, Masaki E. Postoperative pain status after intraoperative administration of dexmedetomidine as a general anesthetic adjuvant. Tohoku Univ Dent J 2009;28:43-48. 査読有り

[学会発表] (計2件)

1. Ohtani N, Tachibana Y, Aoi A, Yasui Y, Masaki E. Efficacy of intrathecal esmolol on heat-evoked responses in postoperative pain model. The 2010 annual meeting of American society of Anesthesiologist. San Diego, California, Oct 15, 2010.
2. Yasui Y, Ikeda, Takahashi Y, Masaki E, Shoji K, Ohtani N, Kitamura S, Kato F. The lateralized pain processing in the central amygdale of the rat model of neuropathic pain. 3rd International Congress on Neuropathic Pain. Greece, Athens, May 28 2010.

[図書] (計0件)

[産業財産権]
○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大谷 法理 (OHTANI NORIMASA)
東北大学・大学院歯学研究科・大学院非常勤講師

研究者番号：60338879