

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23592261

研究課題名(和文) 脂肪乳剤による局所麻酔薬中毒治療メカニズムの解明 - 脳内薬物動態の観点から

研究課題名(英文) Mechanism of antidote effect of lipid emulsion on the systemic toxicity of local anesthetics

研究代表者

小田 裕 (Oda, Yutaka)

大阪市立大学・医学(系)研究科(研究院)・登録医

研究者番号：70214145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：ラットに対し脂肪乳剤を前投与することによりブピバカイン、レボブピバカインによる局所麻酔薬の中枢神経毒性(痙攣脳波の出現)・心毒性(血圧低下、心停止)が抑制され、中毒発生に関わる血中濃度閾値が上昇することが判明した。この結果は、脂肪による局所麻酔薬の取り込み(lipid sink)が、脂肪乳剤による局所麻酔薬中毒の治療のメカニズムとして有力であることを裏付ける。その後発表された研究で、容量負荷や直接の心筋収縮力増強作用、細胞内カルシウム濃度の安定化や、脂肪酸代謝の改善による心筋へのエネルギー供給の改善などが、脂肪乳剤による局所麻酔薬中毒の治療に関する新たなメカニズムとして提唱されるに至った。

研究成果の概要(英文)：Lipid emulsion decreases the central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine and levobupivacaine, as shown by an increased plasma concentration at the onset of convulsions and hypotension, cardiac arrest in awake, spontaneously breathing rats. These results suggest that influx of local anesthetics into lipid layer formed in blood vessels is an important mechanism for their antidote effect reported as "lipid sink". Recently published reports suggest that other mechanisms such as volume loading, direct inotropic action, stabilization of intracellular calcium concentration and recovery of energy supply to cardiac muscle by increased metabolism of fatty acid are involved in the effect of lipid emulsion on cardiovascular toxicity induced by local anesthetics.

研究分野：麻酔科学

キーワード：局所麻酔薬 中枢神経毒性 心毒性 脂肪乳剤

1. 研究開始当初の背景

局所麻酔薬の血管内誤投与、投与局所からの急速な吸収に伴って生ずる局所麻酔薬中毒に対し、脂肪乳剤が有効な治療薬であることが、多くの症例報告や動物実験によって明らかにされた。一方局所麻酔薬中毒については、倫理的側面から臨床研究は不可能であるため、治療効果やそのメカニズムの詳細な検討は動物を用いた実験に頼らざるを得ないのが現状であった。

局所麻酔薬中毒に関する動物実験は従来、全身麻酔・人工呼吸下で局所麻酔薬を静脈内投与して徐脈、さらに心停止を誘発し、それに対する脂肪乳剤の効果を検討するものであった。ただしこれは通常臨床の場で症例報告のなされている、非全身麻酔下での腕神経叢ブロック等の区域麻酔の際に生ずる局所麻酔薬中毒とは実験の背景が異なることが欠点であった。すなわち区域麻酔の際には局所麻酔薬に伴う徐脈や心停止の前に、興奮や痙攣等の中枢神経症状が生ずるのに対し、人工呼吸下での動物実験の際には心血管症状のみが出現する点が異なると言える。

動物実験でこのようなモデルが用いられてきた背景として、従来の研究が局所麻酔薬の血中濃度の上昇に伴う心毒性、すなわち心停止や重度の徐脈を生じた際の脂肪乳剤による蘇生効果を検討することを目的としたものであるため、中枢神経毒性による痙攣や、これに伴う呼吸状態の変化の影響を除外する必要があったからであった。

しかし心毒性の発現に中枢神経系が関与していることは、全身麻酔薬を除いてはいかなる薬物を併用しても、まず中枢神経毒性、次に心毒性が生じ、中枢神経毒性誘発閾値を上昇させると心毒性誘発閾値も上昇ことから明らかである。また臨床使用の際にもまず興奮・痙攣といった中枢神経症状が発現するため、これに対する脂肪乳剤の効果を検討することが必要である。一方中枢神経症状に対する効果を検討するには覚醒状態での実験動物を用い、さらに痙攣発生の検出に対して正確を期すには脳波を測定する必要があるため、従来ほとんど行われてこなかったのが現状である。

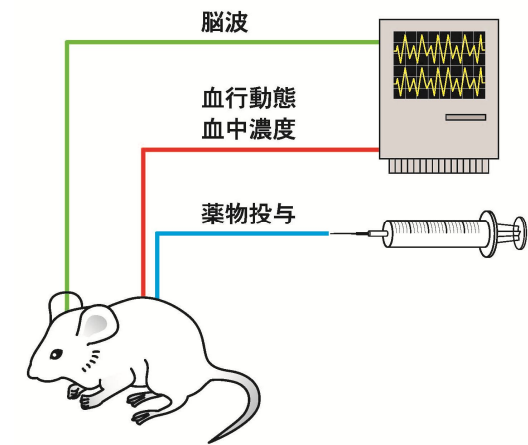
2. 研究の目的

覚醒状態の動物においても、脂肪乳剤は局所麻酔薬中毒に対し同様の治療効果を有するか、また痙攣脳波や心停止の出現時の局所麻酔薬の血中濃度を上昇させるかを検討する。またその後新たに発表された論文、情報収集を行い、メカニズム等について考察を加える。

3. 研究の方法

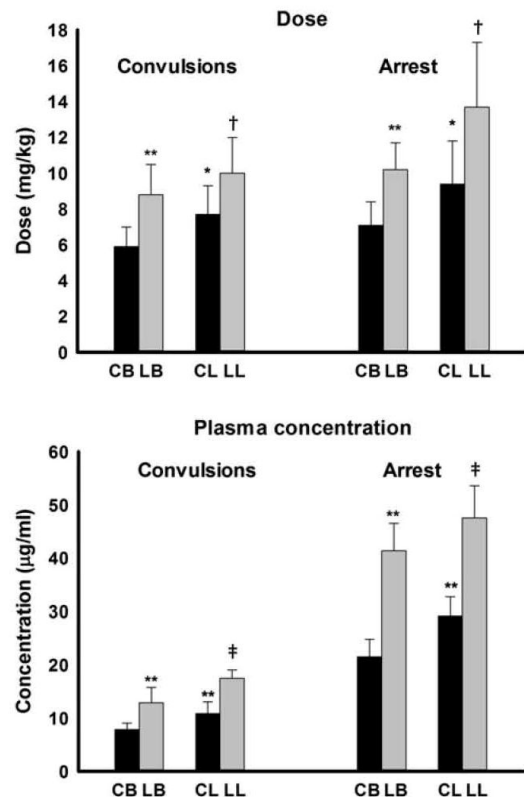
中枢神経系・心血管系に対する脂肪乳剤の効果について、脳波検出用電極を埋め込んだ覚醒状態でのラットを用いて得られた従来の研究成果をまとめるとともに、新たに発表された原著論文や総説および症例報告から、中毒時に脂肪乳剤による治療対象となる薬

物や、総説や原著論文から脂肪乳剤の解毒メカニズムに関する新たな知見を得る(下図)。



4. 研究成果

脂肪乳剤の前投与により、プピバカインおよびその一方の光学異性体のみから成るレボプピバカインの何れにおいても、痙攣発生および心停止に至るまでの投与量が有意に増加し、これらの際の血中濃度が有意に上昇することが明らかになり、脂肪乳剤は心毒性のみならず中枢神経毒性の発現をも抑制することが明らかになった(引用文献、下図)。



図の説明：プピバカインおよびレボプピバカインの痙攣 (convulsions)・心停止 (arrest) 誘発量(上)およびその際の血中濃度(下)。脂肪乳剤の前投与を行った場合 (CL、LL) と行わなかった場合 (CB、LB)。脂肪乳剤の投与により、プピバカイン、レボプピバカインの痙攣誘発・心停止誘発量は有意に増加し、その際の血中濃度も有意に上昇した。

その後、ブピバカインと同じアミド型局所麻酔薬である、ジブカインの経口摂取による中毒症状に対しても脂肪乳剤が有効である旨の症例報告がなされた(引用文献)。ジブカインは以前に脊髄くも膜下麻酔に汎用されてきたが、投与量がわずかであるため全身毒性に関する報告は無かった。今回多量の経口摂取により他の局所麻酔薬と同様の症状を生じ、脂肪乳剤を用いた治療が有効であることが判明した。また脂肪乳剤による局所麻酔薬中毒の治療に関する新たなメカニズムとして、容量負荷や直接の心筋収縮力増強作用、細胞内カルシウム濃度の安定化や、脂肪酸代謝の改善による心筋へのエネルギー供給の改善などが提唱された(引用文献)。

<引用文献>

Y. Oda, Y. Ikeda. Effect of lipid emulsion on the central nervous system and cardiac toxicity of bupivacaine and levobupivacaine in awake rats. *J Anesth* 2013; 27: 500-504
J. Nelsen, M. Holland, M. Dougherty, J. Bernad, C. Stork, J. Marraffa. Severe central nervous system and cardiovascular toxicity in a pediatric patient after ingestion of an over-the-counter local anesthetic. *Pediatr Emerg Care* 2009; 27: 122-123

Y. Oda. Lipid resuscitation: development in basic research and application to clinical practice. *J Anesth* 2013; 27: 811-814

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20件)

Y. Kasagi, R. Okutani, Y. Oda. Specialized operating room for cesarean section in the perinatal care unit: a review of opening process and operating room management. *J Anesth* 2015; 29: 149-151 (査読有)
doi: 10.1007/s00540-014-1861-3

R. Okutani, Y. Arima, Y. Oda. Anesthetic management in a child with Rolland-Desbuquois type of dyssegmental dysplasia. *J Clin Anesth* 2014; 26: 676-678 (査読有)
doi: 10.1016/j.jclinane.2014.06.004

T. Imada, R. Okutani, Y. Oda. Anesthesia for aortic reconstruction in a child with PHACE syndrome. *J Anesth* 2014; 28: 919-923 (査読有)
doi: 10.1007/s00540-014-1828-4

Y. Oda, M. Kakinohana. Introduction of ERAS program into clinical practice: from preoperative man-

agement to postoperative evaluation. *J Anesth* 2014; 28: 141-142 (査読有)

doi: 10.1007/s00540-013-1747-9

H. Hino, R. Okutani, Y. Oda. A case of Guillain-Barre syndrome occurring after surgery. *Anesth Resus* 2014; 50: 25-27 (査読有)

URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~anesth/aar/en/>

R. Okutani, J. Ishio, Y. Arima, J. Tamura, K. Nakada, Y. Oda. *Anesth Resus* 2014; 50: 21-24 (査読有)

URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~anesth/aar/en/>

Y. Oda. Lipid resuscitation: development in basic research and application to clinical practice. *J Anesth* 2013; 27: 811-814 (査読有)

doi: 10.1007/s00540-013-1691-8

Y. Oda, Y. Ikeda. Effect of lipid emulsion on the central nervous system and cardiac toxicity of bupivacaine and levobupivacaine in awake rats. *J Anesth* 2013; 27: 500-504 (査読有)

doi: 10.1007/s00540-013-1581-0

Y. Kasagi, R. Okutani, Y. Komatsu, Y. Oda, Y. Yamashita. Comparison of clinical problems in thoracoscopic esophagectomy between prone position with pneumothorax procedure and lateral position. *Open Journal of Anesthesiology* 2013; 3: 148-151 (査読有)

doi: 10.4236/ojanes.2013.33034

A. Fukuhara, R. Okutani, Y. Oda. A randomized comparison of the i-gel with the ProSeal laryngeal mask airway in pediatric patients: performance and fiberoptic findings. *J Anesth* 2013; 27: 1-6 (査読有)

doi: 10.1007/s00540-012-1477-4

K. Kamiutsuri, R. Okutani, Y. Oda. Intraoperative ventricular tachycardia during hepatectomy with right atrium and inferior vena tumor derived from hepatocellular carcinoma. *J Anesth* 2012; 26: 939-940 (査読有)

doi: 10.1007/s00540-012-1423-5

K. Kamiutsuri, R. Okutani, T. Arashi, Y. Oda. Anesthesia for cesarean section in a patient with repaired interrupted aortic arch: Persistent severe aortic stenosis, thoracolumbar scoliosis. *Anesth Resus* 2012; 48: 59-61 (査読有)

URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~anesth/aar/en/>

M. Matsuda, R. Okutani, M. Ueda, K. Kamiutsuri, K. Nakada, Y. Oda. A

large hiatal hernia exacerbated after aortic surgery: an unusual cause of heart failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012; 26: e41-e42 (査読有)
doi: 10.1053/j.jvca.2012.02.011
M. Shiota, Y. Oda, M. Taniguchi, T. Hamabata, H. Mizumoto, D. Hata. Dexmedetomidine infusion for sedation in the intensive care setting in an infant with airway compromise due to congenital mediastinal neuroblastoma. *Paediatr Anaesth* 2012; 22: 603-605
doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03865.x.
H. Iwakiri, Y. Oda, A. Asada, M. Ozaki. The efficacy of continuous infusion of low dose dexmedetomidine for postoperative patients recovering in general wards. *Eur J Anaesthesiol* 2012; 29: 251-254 (査読有)
doi: 10.1097/EJA.0b013e3283529ba8
S. Tsujikawa, R. Okutani, K. Tsujii, Y. Oda. Anesthetic management of three pediatric cases with Pena-Shokeir syndrome. *J Anesth* 2012; 26: 445-448 (査読有)
doi:10.1007/s00540-012-1342-5
S. Tsujikawa, R. Okutani, Y. Oda. Anesthesia in an adult patient with tracheal hemangiomas: one-lung ventilation for lung lobectomy. *J Anesth* 2012; 26: 269-272 (査読有)
doi: 10.1007/s00540-011-1289-y
H. Hino, R. Okutani, Y. Oda. Cesarean section under spinal anesthesia in patients with corrected scoliosis. *Anesth Resus* 2012; 48: 29-31 (査読有)
URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~anesth/aar/en/>
R. Okutani, T. Suga, M. Ueda, K. Suehiro, Y. Oda. Subdural hygroma after dural puncture. *Anesth Resus* 2011; 47: 49-51 (査読有)
URL: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~anesth/aar/en/>
K. Mizutani, Y. Oda, H. Sato. Successful treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity by use of lipid emulsion: effect on total and unbound plasma fractions. *J Anesth* 2011; 25: 442-445 (査読有)
doi: 10.1007/s00540-011-1125-4

[学会発表](計 17 件)

小田 裕, Lipid Resuscitation - 最近の話題, 2015.2.21, 冬季弘前麻酔セミナー, 弘前大学講堂 (青森県・弘前市)
D. Arashi, R. Okutani, Y. Oda, Y. Komatsu. The incidence of recurrence after surgery may change in

differential lung ventilation procedures during surgery for esophageal cancer - double lumen tube and bronchial blocker. 2014.10.14, 2014 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, New Orleans (USA)

小田 裕, Lipid Resuscitation - 研究の流れと最近の動向, 2014.4.26, 日本区域麻酔学会第 1 回学術集会, 岡山コンベンションセンター (岡山県・岡山市)

小田 裕, 薬物の血中濃度: どうやって求めますか, 2013.11.23, 秋季弘前麻酔セミナー, 弘前大学講堂 (青森県・弘前市)

H. Hino, Y. Oda, R. Okutani. Effect of propofol versus desflurane on cardiac electrophysiology in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmia. 2013.10.15, 2013 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, San Francisco (USA)

小田 裕, 腕神経叢ブロック - 局所麻酔薬の薬物動態と全身毒性およびその治療法, 2013.7.14, 日本ペインクリニック学会第 47 回大会, 大宮ソニックシティ (埼玉県・さいたま市)

M. Ueda, R. Okutani, Y. Oda. Preemptive analgesia for pain after tonsillectomy using ropivacaine local injection and continuous remifentanyl administration. 2013.6.3, Euroanaesthesia 2013 Congress, Barcelona (Spain)

小田 裕, 局所麻酔薬の基礎と臨床, 2013.5.25, (社)日本麻酔科学会第 60 回学術集会, ロイトン札幌 (北海道・札幌市)

H. Okutani, R. Okutani, Y. Kasagi, K. Kamiutsuri, K. Nakada, Y. Oda. Effect of oral rehydration therapy for preventing hypotension after spinal anesthesia for cesarean section. 2013.4.27, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology 45th Annual Meeting, San Juan (Puerto Rico)

小田 裕, 脂肪乳剤によるレボブピバカインの中枢神経毒性・心毒性の変化-覚醒状態のラットを用いた検討-, 2013.2.28, 第 40 回日本集中治療医学会学術集会, 松本市総合体育館 (長野県・松本市)

Y. Oda, Y. Ikeda. Effect of lipid emulsion on the central nervous system and cardiovascular toxicity of bupivacaine and levobupivacaine. 2012.10.14, 2012 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists,

Washington DC (USA)

A. Fukuhara, R. Okutani, Y. Oda. Insertion performance of pediatric sized i-Gel: Comparison among four sizes. 2012.10.13, 2012 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, Washington DC (USA)

小田 裕, Lipid rescue 最近の話題, 2012.9.9, 弘前麻酔セミナー, 弘前大学講堂 (青森県・弘前市)

Y. Kinishi, R. Okutani, H. Okutani, Y. Okasho, K. Nakada, Y. Oda. Does laparoscopic surgery exert effects on postoperative cognitive function? 2012.6.10, Euroanaesthesia 2012 Congress, Paris, (France)

Y. Okasho, R. Okutani, S. Tsujikawa, H. Okutani, Y. Kinishi, Y. Oda. Incidence of PONV occurrence related to anesthesia and airway management in patients undergoing mastectomy. 2012.6.10, Euroanaesthesia 2012 Congress, Paris, (France)

A. Fukuhara, R. Okutani, Y. Oda. A randomized comparison of the i-gel with the proseal laryngeal mask airway in pediatric patients. 2012.5.18, The International Anesthesia Research Society 2012 Annual Meeting, Boston (USA)

K. Kamiutsuri, Y. Oda, R. Okutani. Analysis of risk factors for difficult endotracheal intubation in prehospital emergency settings – retrospective survey of single emergency medical center in Japan. 2012.3.28, 15th World Congress of Anesthesiologists, Buenos Aires (Argentina)

〔図書〕(計5件)

小田 裕 他, 克誠堂, PBLD 形式で学ぶ麻酔科危機管理, 2015 in press

小田 裕 他, メディカル・サイエンス・インターナショナル, LiSA 徹底分析シリーズ, 局所麻酔薬, 2015 in press

小田 裕 他, 中山書店, 周術期の薬物使用法, 2015, 148-150

小田 裕 他, 文光堂, 痛み診療キーポイント, 2014, 188-189

小田 裕 他, 診断と治療社, 麻酔科研修ノート改訂第2版, 2014, 316-317

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・登録医
研究者番号: 8589624