

平成 2 8 年 6 月 6 日現在

機関番号 : 3 2 6 6 7

研究種目 : 基盤研究(C) (一般)

研究期間 : 2013 ~ 2015

課題番号 : 2 5 4 6 3 1 5 5

研究課題名 (和文) DEXが抗精神病薬投与ラットの循環動態に与える影響

研究課題名 (英文) Circulatory dynamics after administration of dexmedetomidine in antipsychotic rats

研究代表者

砂田 勝久 (Sunada, Katsuhisa)

日本歯科大学・生命歯学部・教授

研究者番号 : 5 0 1 7 1 2 8 6

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 3,600,000 円

研究成果の概要 (和文) : クロルプロマジン服用者にアドレナリンを投与すると血圧低下が起こる。血管収縮作用を持つデクスメトミジン (DEX) はアドレナリン含に代わる局所麻酔薬添加薬になる可能性がある。本研究ではクロルプロマジン投与ラットにDEXを投与し循環動態を検討した。その結果血圧、左室拡張末期容積、左室収縮末期圧の上昇、一回拍出量、一回心仕事量、脈拍数の低下を認めた。心収縮性は変化しなかった。これはDEXの血管収縮作用によって前負荷、後負荷が上昇したこと、DEXは心機能に影響を与えないためだと考えられた。以上よりDEXはクロルプロマジン服用者に対する安全な局所麻酔添加薬になる可能性があると考えられた。

研究成果の概要 (英文) : Concomitant administration of chlorpromazine and adrenaline caused decreases in blood pressure. Vasoconstrictor dexmedetomidine (DEX) has a possibility for local anesthetics adjunct alternative as adrenaline. We measured circulatory dynamics of chlorpromazine rat after DEX injection. Blood pressure, end-diastolic volume, and end-systolic pressure increased. Stroke volume, stroke work, and pulse rate decreased. End-systolic elastance was no change. These results suggest that vasoconstriction effect of DEX increased preload and afterload. And DEX does not affect to cardiac function. DEX has possibility to become safe anesthetic adjuncts for patients taking chlorpromazine.

研究分野 : 歯科麻酔学

キーワード : デクスメトミジン クロルプロマジン アドレナリン反転 P-Vカテーテル 歯科用局所麻酔薬

1. 研究開始当初の背景

(1) 障害者医療の拡充に伴い、抗精神病薬服用者に歯科治療を行う機会が年々増加している。これらの患者は特に痛み刺激に敏感に反応するため、局所麻酔薬を投与する機会も多い。本邦で広く用いられている歯科用局所麻酔薬のリドカインには効果の増強や作用時間の延長を目的として血管収縮薬のアドレナリンが添加されているが、抗精神病薬のブチロフェノン系あるいはフェノチアジン系薬剤はアドレナリンを併用すると β 作用が強調されて急激な血圧低下(アドレナリン反転)を生じる可能性があるといわれている¹⁾。したがってブチロフェノン系あるいはフェノチアジン系薬剤とアドレナリン添加リドカインは併用禁忌、さらに歯科用アドレナリン添加リドカインでは併用注意とされている。そこで障害者歯科医療の現場ではこれらの薬剤を服用している患者に局所麻酔を行う場合、アドレナリンを含まないフェリプレシン添加プロピトカインあるいは単味のメピバカインを利用しているがどちらも十分な麻酔効果と作用時間を有しているとは言い難い。

(2) 当講座ではこれまでに、選択的 α_2 作動薬のデクスメトミジン(DEX)が局所の血管を収縮させること、神経線維の活動電位を抑制すること、さらに局所麻酔薬に添加すると麻酔効果と作用時間を延長させることを報告してきた²⁻⁵⁾。したがってこれら抗精神病薬服用者に局所麻酔を行う場合、アドレナリンに変えてDEX添加リドカインを選択すれば予期せぬ血圧低下を生ずることなく十分な麻酔効果が得られると考えられる。しかしこれまでDEXと抗精神病薬の併用が循環動態に及ぼす影響について研究した報告はない。

2. 研究の目的

抗精神病薬服用者に対して安全で有効な局所麻酔薬を開発するためにはDEXを抗精神病薬と併用した場合に循環動態に及ぼす影響を検討する必要がある。そこでクロルプロマジン(CPZ)を投与したラットの口腔内にDEXを投与し血圧、脈拍、心機能を測定した。得られた結果よりDEXがアドレナリンに変わる局所麻酔添加薬となる可能性を検討し、抗精神病薬服用者に対する安全性の高い歯科用局所麻酔薬を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 体重 280~320g の Wistar 雄性ラットの右大腿静脈からプロポフォールを 15mg/kg/h で投与し自発呼吸、体温 37℃ で維持した。右大腿動脈に静脈留置針を挿入し、圧トランスデューサーを介して血圧測定用アンブ AP-610J (日本光電)に接続した。

次に、頸部正中を縦切開し、左室拡張末期容積 (Ved)、左室収縮末期圧 (Pes)、一回心拍出量 (SV)、一回心仕事量 (SW)測定のため

に右頸動脈から P-V カテーテル (FTH-1912B-8018, Transonic sciences Inc,) を挿入した。カテーテル先端を左心室内に留置し、コントロールボックス (FY097B, Transonic sciences Inc) に接続した。また、剣状軟骨下部を 2cm 縦切開し心室収縮末期エラストランス (Ees) 測定時には下大静脈を圧迫した。動脈カテーテルと P-V カテーテルのデータは Ponemah® (Data Science Inc) を用いて解析した。

P-V カテーテル挿入 2 時間後に CPZ を左大内転筋に筋肉内注射した。次いで生理食塩液、アドレナリン、DEX のいずれかを 31G 針付マイクロシリンジを用いて舌尖端部に注射した。SBP、DBP、PR、Ved、Pes、SV、SW は NS、adr、DEX 投与の 2 分前(B)、投与直後(0)、1、2、3、4、5、10 分後に測定した。Ees は前負荷を変化させて測定するため他のパラメータを取得後に下大静脈を圧迫し B、2、5、10 分後に測定した。測定値は各測定時点から 10 秒間の平均値とした。

(2) 統計処理

得られた測定値は B をそれぞれ 100%とした時の変化率で表し、Steel 検定を用いて NS との間で群間比較を行った。 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

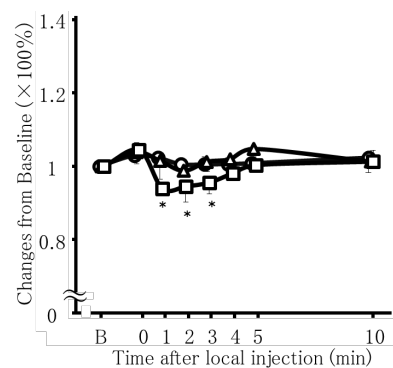
(1) アドレナリン 10(A10), 50(A50) $\mu\text{g/kg}$ と CPZ 10, 50mg/kg 併用による循環動態の変動

* : $p < 0.05$ vs NS

- ◆ NS (n=5)
- ▲ A10 (n=5)
- ◆ A50 (n=5)

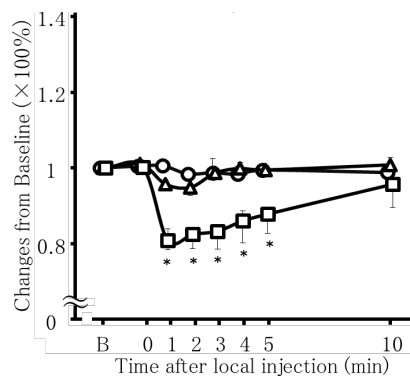
SBP の変動

CPZ 10mg/kg



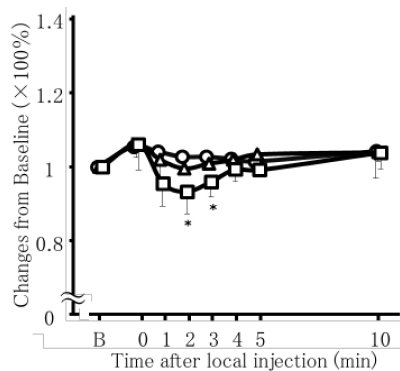
A10 では有意な変化を認めなかった。A50 では 1、2、3 分で有意に低下した。

CPZ50mg/kg



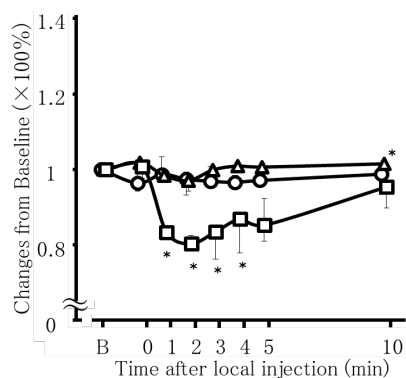
A10 では有意な変化を認めなかった。A50 では1、2、3、4、5分で有意に低下した。

DBP の変動
CPZ10mg/kg



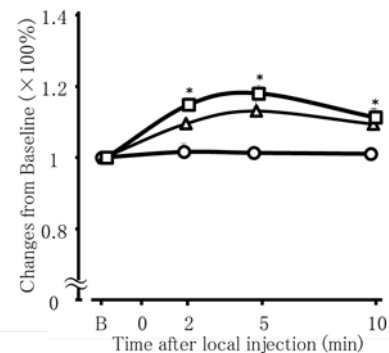
A10 では有意な変化を認めなかった。A50 では2、3分で有意に低下した。

CPZ50mg/kg



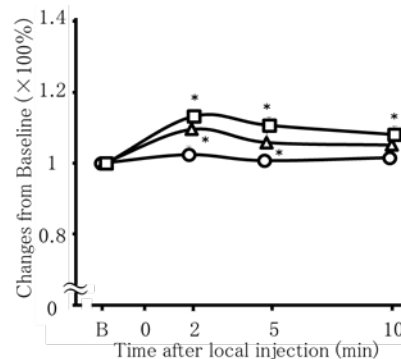
A10 では10分で有意に上昇した。A50 では1、2、3、4分で有意に低下した。

Ees の変動
CPZ10mg/kg



A10 では2、5、10分で有意に上昇した。A50 でも2、5、10分で有意に上昇した。

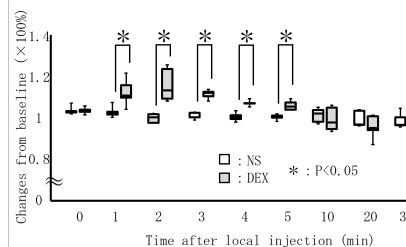
CPZ50mg/kg



A10 では2、5分で有意に上昇した。A50 では2、5、10分で有意に上昇した。

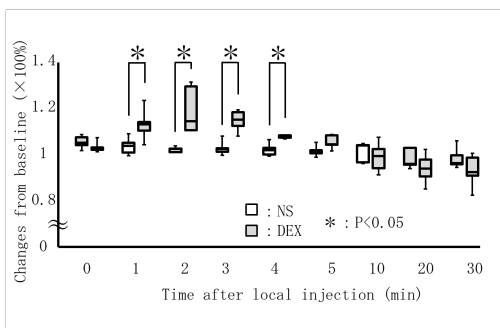
(2) DEX 5 μ g/kg と CPZ10mg/kg 併用による循環動態と心機能の変動

SBP の変動



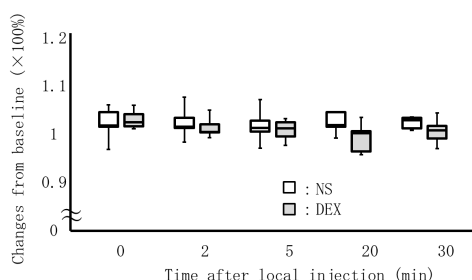
1分から10分まで有意に上昇した。

DBP の変動



1分から5分まで有意に上昇した。

Ees の変動



DEX 投与によっても有意な変化を認めなかった。

考察と結論

CPZとアドレナリン10 μ g/kgの併用では血圧に変動を認めなかったが50 μ g/kgではSBPとDBPが低下した。したがってアドレナリン反転が生じるためには大量のアドレナリンが必要であり、心収縮力は上昇することが明らかとなった。

一方DEXをCPZと併用すると血圧は上昇し、アドレナリン反転は生じなかった。また心収縮力に変化を認めなかった。

以上よりCPZ服用患者に局所麻酔を行う場合、臨床使用量のアドレナリンを投与しても血圧は低下しないと考えられた。また大量の局所麻酔薬を投与する場合に、アドレナリンに変えてDEXを添加すれば血圧を低下させず心収縮力にも影響を与えない局所麻酔薬になる可能性が示唆された。

<引用文献>

前川 剛, 向精神薬とエピネフリン, クリニシアン, 52 (7), 633-5.

山下香絵, 砂田勝久, デクスメデトミジン添加がリドカインの麻酔時間と効果および循環動態に与える影響について, 日歯麻誌, 2008, 36 (1), 7-13.

筒井友花子, 砂田勝久, ラット坐骨神経に対する塩酸デクスメデトミジン添加塩酸リ

ドカインの活動電位抑制効果, 日歯麻誌, 2008, 36 (3), 257-62.

筒井友花子, 星合啓子, 砂田勝久, Isobologramを用いた塩酸デクスメデトミジン添加塩酸リドカインによる活動電位抑制効果の検討およびEC₅₀の算出, 日歯麻誌, 2009, 37 (5), 543-47.

星合啓子, 筒井友花子, 砂田勝久, デクスメデトミジン塩酸塩の複合活動電位抑制効果は α_2 アドレナリン受容体を介さずに発現する, 日歯麻誌, 2012, 40 (2), 167-72.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

Arisa Sakai, Katsuhisa Sunada, Effects of adrenaline on circulatory dynamics and cardiac function in rats administered chlorpromazine, Odontology, 査読あり, in press, DOI:10.1007/s10266-016-0241-x

酒井有沙, 砂田勝久, アドレナリンがクロルプロマジン投与ラットの循環動態と心機能に与える影響について, 日歯麻誌, 査読あり, 43巻, 2015, 638-644.

〔学会発表〕(計2件)

酒井有沙, 藤森翔子, 村田奈保子, 砂田勝久, クロルプロマジン投与ラットの舌にデクスメデトミジンを注射した場合の循環動態と心機能について, 第43回日本歯科麻酔学会, 2015年10月30日~11月1日, 学術総合センター(東京都千代田区)

Katsuhisa SUNADA, Circulatory dynamics and cardiac function after administration of dexmedetomidine in chlorpromazine rats, 2015 IFDAS, 2015年10月8日~10月10日「ベルリン(ドイツ)」

6. 研究組織

(1)研究代表者

砂田 勝久 (SUNADA, Katsuhisa)
日本歯科大学・歯科麻酔学講座・教授
研究者番号: 50171286

(2)研究分担者

筒井 友花子 (Tutui, Yukako)
日本歯科大学・歯科麻酔学講座・講師
研究者番号: 20434144