

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 11 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861384

研究課題名(和文)レミゾラムによる炎症性肺疾患の新しい麻酔戦略

研究課題名(英文)The effects of intravenous anesthetics and opioids in vivo and in vitro.

研究代表者

岩崎 創史(Iwasaki, Soshi)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：90608910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：モルモットにおいて静脈麻酔薬およびオピオイドを単独また併用時の、in vivo, in vitroでの気管拡張作用を観察し、同時に喘息モデルでのVAL中の細胞数を測定した。オパミンを用いた喘息モデルで、静脈麻酔薬とオピオイドを併用時には、in vivo, in vitroともに強い気管拡張作用をしめし、オピオイドの併用ない場合はこの気管拡張作用は減弱した。おなじく、VAL中の好酸球、好中球はオピオイドの併用で減少した。これらの知見は、実臨床における全静脈麻酔が、吸入麻酔同様に気道拡張作用を示すことをしめしており、その機序は静脈麻酔薬とオピオイド併用による抗炎症作用によるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：I had observed the effects of intravenous anesthetics and opioids in vivo and in vitro situations in normal and sensitized guinea pigs, then measured the number of cells in the VAL. In sensitized guinea pigs, the combination of intravenous anesthetics and opioids had strong airway dilation. If there is no combination of opioids, trachea dilating action was attenuated. In the same matter, Eosinophils and neutrophils in the VAL was reduced in combination with opioids. These findings, the total intravenous anesthesia in the real clinical settings, total intravenous anesthesia which showed that indicate the inhalation anesthesia as well airway dilating action.

研究分野：気道

キーワード：静脈麻酔 喘息モデル

1. 研究開始当初の背景

静脈麻酔法は、静脈麻酔薬の治験進行によって、再注目されている。過去に喘息および COPD モルモットモデルにおいて、吸入麻酔薬の強力な気道平滑筋弛緩効果を証明し、吸入麻酔薬セボフルランの付加価値を示した。長時間作用型吸入抗コリンおよび様々なタイプの吸入 刺激薬が使用可能になり、気道収縮制御が比較的容易となった現在では、これらの疾患の本態はそれぞれ好酸球、好中球を主とした気道炎症であり、麻酔薬の選択には抗炎症作用を十分考慮すべきである。

喘息および COPD モルモットモデルにおいて、吸入麻酔薬の強力な気道平滑筋弛緩効果を証明し、吸入麻酔薬セボフルランの付加価値を示した。長時間作用型吸入抗コリンおよび様々なタイプの吸入 刺激薬が使用可能になり、気道収縮制御が比較的容易となった現在では、これらの疾患の本態はそれぞれ好酸球、好中球を主とした気道炎症であり、麻酔薬の選択には抗炎症作用を十分考慮すべきである。

2. 研究の目的

研究の学術的背景

1) 喘息や COPD 患者では、物理学特性から静脈麻酔薬が有利。吸入麻酔薬の利点は、間接的または直接的気道拡張作用であるが、吸入されて脳に達し、また呼気から排出される作用機序から、スパイログラム上閉塞性のパターンを示す喘息または COPD を持つ重症患者では、物理学特性上、吸入麻酔薬の利点は少なからず相殺される。よって吸入麻酔薬ではなく、麻酔の「作用」と「覚醒」が換気に依存せず、吸入麻酔薬で発症しやすい術後の嘔気・嘔吐が少ない、静脈麻酔薬で確実な調節性が得られ安全な麻酔管理をもたらす。新しい静脈麻酔薬の開発時には、喘息または COPD のような呼吸疾患モデルを用いて、静脈麻酔法による最適な治療の可能性を再検討する事が麻酔戦略上重要である。

2) プロポフォール静脈麻酔法の欠点と吸入麻酔薬の直接的・間接的気道弛緩作用静脈麻酔薬のキードラッグは、調節性と覚醒の質からプロポフォールであり、現在ほぼ選択の余地がない。拮抗薬がない、血管平滑筋の過度の弛緩作用がある、腐敗性に懸念があり、効果に個人差が大きく投与が難しいなどの短所があり、ほぼ静脈麻酔法の欠点と同義と考えられている。私は、過去に喘息および COPD モルモットモデルにおいて、吸入麻酔薬の強力な気道平滑筋弛緩効果を証明し、セボフルランの付加価値を示した [Iwasaki et al. *Anesthesiology*, 2006]。現状では、この強力な吸入麻酔薬による、直接的・間接的な気道弛緩作用を排除して、上記欠点を持つプロポフォールによる静脈麻酔法を選択することには議論がある。

3) 呼吸疾患モデルを用いてフェンタニル同時投与下に直接的・間接的気道弛緩作用と抗炎症作用の検討し、本邦発の新しい静脈麻酔薬を用いた静脈麻酔法の呼吸領域における治療戦略の再構築を行いたい。これらの疾患の本態はそれぞれ好酸球、好中球を主とした気道炎症であることから、新しい静脈麻酔薬の吸入麻酔薬よりも強いまたは同程度の抗炎症効果の証明が本研究の鍵であった。

3. 研究の方法

喘息モルモットを作成し、発作時のレミフェンタニル同時投与下の吸入麻酔薬セボフルラン、プロポフォール・ミダゾラムの影響を *in vitro* および *in vivo* で観察した。

喘息モルモットの作成と発作の誘発セボフルラン麻酔下で、雄の Hartley モルモット (250g) を使用しオパラミン (2 × 0.5mg/ml) を 1 週の間隔をあけて腹腔内に投与し、2 週間後にオパラミンを吸入 (10ml × 1mg/ml, 10 分) し発作を誘発した。

張力の測定モルモットから気管・肺組織を摘出後、顕微鏡下で愛護的に気管組織を単離した。気管リング標本に張力トランスデューサを取り付け、37 °C の恒温槽内で張力を測定した。ムスカリン受容体刺激薬カルバコールにより収縮を得た後、レミフェンタニル (10-5M) 投与有りまたは無しに吸入麻酔薬セボフルラン、プロポフォールまたはミダゾラムを曝露した。

気道抵抗の測定腹腔内にウレタン (1 g/kg) を投与した。気管切開を行いカテーテルを挿入した。胸腔内圧を測定するため、食道内にカテーテルを挿入し気道抵抗と全肺コンプライアンスを同時測定する。内頸静脈にカテーテルを挿入し、不動化し抵抗とコンプライアンスが一定した後、レミフェンタニル投与の有無の条件下で吸入麻酔薬セボフルラン、プロポフォールまたはミダゾラムを投与しながら、アセチルコリン (10-8 から 10-5 M) を漸増的に投与し、相乗的な気道収縮抑制効果を観察した。気管支肺胞洗浄液の細胞数と細胞分画測定の研究終了後、気道にカニキュレーションしたまま脱血死させた。死後に速やかに、肺内を洗浄し塗抹標本作製しメチレンブルーにより染色、総細胞数、好中球、好酸球を顕微鏡下でカウントした。ミダゾラムそして、プロポフォールの喘息モデルにおける *in vitro*, *in vivo* での気道収縮抑制効果の知見が集積された。先行するミダゾラムまたはプロポフォールの単独投与の研究結果と、私の予備研究から、ベンゾジアゼピンによる抗炎症作用と気道収縮抑制作用が強く予想された。レミフェンタニルの治験中止に伴い原薬の入手は不可能であったが、研究目的で述べたように、麻酔深度とその効果作用は鎮痛要素と鎮静要素の積で検討されるべきである。最後にミダゾラムまたはレミフェンタニル濃度を増減し、検討を行う事によって、喘息患者における、至適な投与法を検討した。

4. 研究成果

レミフェンタニル (in vivo においては 35 µg/kg/hr; in vitro においては 10-5M) を投与しない場合, in vivo でのアセチルコリンによる気道収縮抑制効果はセボフルラン > プロポフォール > ミダゾラムの順だが, 上記量レミフェンタニル併用下では, 気道収縮抑制効果は有意差が消失した。

同様にレミフェンタニル (in vivo においては 35 µg/kg/hr; in vitro においては 10-5M) を投与しない場合、喘息誘発後の肺胞洗浄液中の細胞数は、ミダゾラム > セボフルラン > プロポフォールの順であったが、併用下ではセボフルラン > プロポフォール > ミダゾラムで、優位に細胞数の抑制が観察された。

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)

Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M.: Quadratus Lumborum Block: Analgesic Effects and Chronological Ropivacaine Concentrations After Laparoscopic Surgery. Reg Anesth Pain Med. 2016;41:146-50. doi:10.1097/AAP.0000000000000349. (査読あり)

Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M.: Chronological Changes in Ropivacaine Concentration and Analgesic Effects Between Transversus Abdominis Plane Block and Rectus Sheath Block. Reg Anesth Pain Med. 2015;40:568-71. doi:10.1097/AAP.0000000000000288. (査読あり)

〔学会発表〕(計 9 件)

Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M: Analgesic effects and safety of abdominal compartment block: comparison of quadratus lumborum block, transversus abdominis plane block, and rectus sheath block after laparoscopic surgery. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct.24-28,2015.

Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M: Ultrasound-guided abdominal compartment blocks: Thiel-embalmed human cadaveric study for spread of injectate. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct.24-28,2015.

Murouchi T, Iwasaki S, Yamakage M: Comparison of spread of injectate after ultrasound-guided abdominal compartment blockades: Thiel-embalmed human cadaveric study. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct.24-28,2015.

Iwasaki S, Takahashi K, Niiya T, Sugime F, Yamakage M: Five cases of metal-induced artifacts on MRI imaging after switching to the MRI-compatible Medtronic Sure Scan System and perioperative techniques. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct.24-28,2015.

Iwasaki S, Hayashi S, Yamakage M: Do molecularly-targeted agents change practice in palliative care? A 10-year, observational, single-center study. The annual meeting of the American Society of Anesthesiologists. San Diego, USA. Oct.24-28,2015.

岩崎 創史, 新谷 知久, 高橋 和伸, 杉目 史行, 関根 利佳, 折茂 香織, 水口 亜紀, 渡邊 昭彦, 山蔭 道明:
ペインクリニック外来における CEA 高値症例の検討. 第 49 回日本ペインクリニック学会 (グランフロント大阪) 2015.7.23-25

折茂 香織, 岩崎 創史, 若杉 佳子, 高橋 和伸, 杉目 史行, 水口 亜紀, 関根 利佳, 新谷 知久, 渡邊 昭彦, 山蔭 道明:
1 日貼付フェンタニル製剤で管理したシェーグレン症候群関連下肢痛の 1 症例. 第 49 回日本ペインクリニック学会 (グランフロント大阪) 2015.7.23-25.

水口 亜紀, 渡邊 昭彦, 岩崎 創史, 山蔭 道明:
治療に難渋した顔面痛に対して治打撲一方が奏功した 1 症例. 第 49 回日本ペインクリニック学会 (グランフロント大阪) 2015.7.23-25.

杉目 史行, 岩崎 創史, 新谷 知久, 関根 利佳, 高橋 和伸, 山蔭 道明:
非癌性慢性痛患者に対する一日張り替え型フェンタニルクエン酸塩経皮吸収型製剤の有効性の検討. 第 49 回日本ペインクリニック学会 (グランフロント大阪) 2015.7.23-25.

〔図書〕(計 2 件)

岩崎創史, 山蔭道明: 気道管理・呼吸器系. 麻酔科学文献レビュー 2015~2016. 学研メディアカル秀潤社. 東京. 2015: 75-85.

岩崎創史, 杉目史行, 山蔭道明: 痛みの原因
とそのメカニズムからさぐる疼痛治療薬開
発の展望. 株式会社情報技術協会. 東
京. 2015:197-202.

〔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 岩崎創史 (Iwasaki, Soshi)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 90608910

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :