

平成 29 年 9 月 26 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861221

研究課題名（和文）各種局所麻酔薬中毒に対する脂肪乳剤の効果の相違と機序に関する研究

研究課題名（英文）Comparative Effects of Lipid Emulsion in Recovery from Levobupivacaine-induced or from Ropivacaine-induced Cardiac Arrest in Rats

研究代表者

吉本 正志（Yoshimoto, Masashi）

秋田大学・医学部・医員

研究者番号：80436196

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）：背景：脂質エマルジョン治療は、局所麻酔薬によって誘発された心停止のための有望な治療的なアプローチです。局所麻酔薬によって誘発される心停止を治療する脂質復活の有効性がそれらの親油性に影響を受けるという仮説を検証するために、レボブピバカイン（高い親油性）とロピバカイン（低い親油性）によって誘発される心停止に関して、我々は脂肪乳剤の効果と比較しました。結論：局所麻酔薬による心停止からの蘇生において、脂肪乳剤の投与はロピバカインよりもレボブピバカインで有効であった。これらの薬によって誘発される心停止を治療する際に、局所麻酔薬の親油性が脂質乳剤投与に効果的であることをこの研究は示唆します。

研究成果の概要（英文）：Comparative Effects of Lipid Emulsion in Recovery from Levobupivacaine-induced or from Ropivacaine-induced Cardiac Arrest in Rats

BACKGROUND: Lipid emulsion therapy is a promising therapeutic approach for local anesthetic-induced cardiac arrest. To test the hypothesis that the efficacy of lipid resuscitation to treat cardiac arrest induced by local anesthetics is affected by their lipophilicity, we compared the effects of lipid infusions on cardiac arrest induced by levobupivacaine (high lipophilicity) and ropivacaine (low lipophilicity).

CONCLUSIONS: Lipid therapy was more effective in resuscitation for levobupivacaine-induced cardiac arrest, compared with ropivacaine-induced cardiac arrest. This finding suggests that lipophilicity of local anesthetics impacts the efficacy of lipid infusion in treating cardiac arrest induced by these drugs.

研究分野：麻酔蘇生学

キーワード：Lipid Emulsion local anesthetics Levobupivacaine Ropivacaine

1. 研究開始当初の背景

脂肪乳剤投与は、局所麻酔誘発性心停止の有望な治療アプローチである。局所麻酔薬によって誘発された心停止を治療する脂質蘇生の有効性がそれらの親油性によって影響を受けるという仮説を検証するために、我々はレボブピバカイン（高親油性）およびロピバカイン（低親油性）によって誘発される心停止に対する脂肪乳剤投与の効果を比較した。

2. 研究の目的

局所麻酔薬の親油性がこれらの薬剤によって引き起こされた心停止の蘇生効果に影響を及ぼすという仮説をたて、覚醒ラットにおいてその蘇生効果を高親油性のレボブピバカインと低親油性のロピバカインとで、比較検討したので報告する。

3. 研究の方法

セボフルラン麻酔下に 28 匹のメスの SD ラットを気管切開術および大腿動脈および静脈カニューレ挿入を行った。セボフルラン麻酔の 2 時間後に、2 つの局所麻酔薬、レボブピバカイン 0.2% (n = 14)、またはロピバカイン 0.2% (n = 14) のいずれかを 2mg/kg/分の速度で投与した。脈圧が 0 に低下した場合、局所麻酔薬の注入を停止し、直ちに 100% 酸素および胸部圧迫による換気を開始した。我々は、最初の痙攣発作および脈圧 0mmHg になるまでの局所麻酔薬の累積投与量を測定した。各群は、脂肪乳剤投与群 (n = 7) および対照群 (n = 7) にわけた。脂肪乳剤投与群は 20% 脂肪乳剤を静脈内 (5ml/kg ボーラス + 0.5ml/kg/分の連続注入) 投与し、コントロール群は同じ容量の通常の生理食塩水を持続静注した。胸部圧迫は、rate-pressure product がベースラインの 20% 以上増加するまで続けられた。

4. 研究成果

局所麻酔薬投与前の動脈血ガス分析値、最初の痙攣が起こるまで、および脈圧が 0 mmHg になるまでのレボブピバカインおよびロピバカインの投与量において群間差はなかった。MAP (平均動脈圧) 値は、蘇生開始 2 分後においてロピバカイン群よりもレボブピバカイン群で高値であった ($P < 0.05$)。またレボブピバカイン投与後の蘇生開始時において、MAP および HR (心拍数) 値は対照群よりも脂肪乳剤投与群で有意に高値であった ($P < 0.05$)。脂質療法によってすべてのラットに自発循環 (RPP rate-pressure product > 20% ベースライン) が戻ったが、蘇生開始後 10 分において対照群の 7 匹中 2 匹のみに認められた。ロピバカイン投与誤における心停止においての蘇生開始後の脂肪乳剤投与および生理食塩液投与群間の MAP および HR 値に有意差は認めなかった。蘇生開始 10 分後において自然循環が戻ったのは対照群の 7 匹のラットのうち 2 匹のみが、脂肪乳剤投与群の 7 匹のラットのうち 6 匹であった。

考察：痙攣発作および心停止を引き起こすた

めに必要なレボブピバカインとロピバカインの累積投与量には有意な差はなかったが、脂肪乳剤投与療法はロピバカインと比較してレボブピバカインによって引き起こされた心停止を治療するのにより有効であった。脂肪乳剤静脈内投与療法は、レボブピバカイン誘発心停止およびロピバカイン誘発心停止の両方で蘇生を達成する上で生理食塩水より優れていたが、ロピバカイン誘発心停止において蘇生に成功した症例ではレボブピバカインと比較してより蘇生に時間を要した。

ブピバカイン誘発性心停止における lipid resuque を調べるいくつかの報告がある。しかし、私たちが知る限りでは、脂質エマルジョンがロピバカイン誘発心停止に対してレボブピバカイン誘発からの蘇生に及ぼす影響を比較する報告はない。レボブピバカインとロピバカイン誘発心停止との間の成功した蘇生の回数を比較し、ロピバカイン誘発心停止がレボブピバカインによって誘発された心停止よりも治療の影響を受けやすいと結論付けた。しかし、研究で心停止を治療するために使用された薬物は、エピネフリンであり、脂肪乳剤投与療法ではなかった。

脂肪乳剤投与療法は、局所麻酔誘発性心停止の標準治療となっている。しかし、局所麻酔薬誘発心停止に対する脂肪乳剤投与の影響は一様ではなく、関連する局所麻酔薬の物理化学的特性に依存する。実際、脂質エマルジョンは、ブピバカイン誘発性の心停止からの回復を改善するが、単離されたラット心臓におけるロピバカインまたはメピバカイン誘発心停止からの回復は改善されないことが報告されている。局所麻酔薬の親油性は、これらの薬物によって誘発される心停止を治療するための脂質注入の有効性に顕著な影響を及ぼすようである。ロピバカインおよびレボブピバカインは、pKa およびタンパク質結合の割合に関して非常に類似した特性を

有するため、レボブピバカインピペロキシリジン部分が 4-炭素側鎖の代わりに 3-炭素側鎖で置換されているため、ロピバカインよりはるかに親油性である。実際、レボブピバカインの脂質溶解度は、ロピバカインの脂質溶解度より約 11 倍高い。

脂質沈着理論、ミトコンドリア透過性移行孔開口の障害、および強心作用を含む、脂質療法の可能性のあるメカニズムを示唆するいくつかの報告がある。我々の結果は、「脂質シンク」仮説を支持する可能性がある。この効果の仮定されたメカニズムは、脂質注入が脂質可溶性局所麻酔分子を水性プラズマ相から本質的に抽出し、組織に利用できないようにする脂質血漿相を生成することである。結果として、血漿水相中の局所麻酔薬の濃度を低下させることにより、罹患組織と血液との間の拡散勾配が増大し、それにより、自発的な心調律のより速い復帰が促進される。

我々の研究における特徴的な結果の 1 つは、レボブピバカイン群で脂質蘇生 2 分後に MAP の上昇を認めたが、ロピバカイン群では MAP 上昇が 5 分まで起こらなかったことである。この違いは、脂質沈降理論によれば、静脈内脂質エマルジョンが、ロピバカイン群よりもレボブピバカイン群で心筋における局所麻酔薬の量をより迅速に減少させることを示している可能性がある。しかしながら、脂質エマルジョンがロピバカイン誘発心停止に有効でないと結論することは不適切である。その結果、ロピバカイン誘発心停止の 10 分後に、脂質エマルジョンを投与された 7 匹のラットのうち 6 匹が自発循環を回復した。一方、ロピバカイン誘発心停止後に生理食塩水を投与された 7 匹のラットのうち 2 匹のみが回復した。従って、ロピバカイン毒性のための脂質エマルジョン療法は効果的ではないが、その効果を達成するのにより長い時間を要すると推測される。関連する局所麻酔薬の親油性が研究された 2 つのグループの違い

の主な理由であるかもしれないが、他の重要なメカニズムがあるかもしれない。我々の結果は、局所麻酔全身毒性、特にロピバカイン誘発性心停止でのアメリカ麻酔鎮痛学会 (ASRA) の練習諮問で推奨されているように、脂質注入による早期治療が有効な戦略であることを示唆している。

脂質エマルジョン療法は、ロピバカイン誘発性心停止の治療に成功したことが報告されている。しかしながら、以前の臨床報告では、いくつかの異なる薬物が蘇生の治療の間に使用された。例えば、エピネフリンと脂肪乳剤の両方を投与してロピバカイン誘発性心停止症例を治療した。さらに、ロピバカイン誘発性神経毒性の拮抗の失敗を報告するいくつかの臨床例があった。これらの臨床状況では、脂質エマルジョン療法がロピバカイン誘発性心停止の治療にのみ有効であることは疑わしい。

我々の研究では、全身麻酔は、ラットの調製を処置するためにのみ用いられた。揮発性の麻酔薬が局所麻酔薬の痙攣閾値を上昇させる可能性があるため、この剤の効果を排除するために、セボフルランの中止後 2 時間で実験が開始された。セボフルランは、ラットのブピバカイン誘発不整脈および痙攣発作を軽減することが知られている。揮発性麻酔を受けた群で心機能を低下させ、心収縮を引き起こすのに必要な局所麻酔薬の投与量は高かった。

今回の研究では、心停止を引き起こすために必要なレボブピバカインとロピバカインの累積投与量において両群間に有意差はなかった。この知見は、一部の以前の報告と一致しているが、他の報告とは一致していない。我々は覚醒したラットにおいて試験を行ったが、以前の報告では全身麻酔下での交絡作用は、結果を遅延させる原因となる可能性がある。

この研究にはいくつかの制限があります。第

1 に、局所麻酔薬の血清濃度は測定されなかった。なぜなら、過剰な血液採取が結果に影響を与えたと考えたからである。しかし、これが行われていれば、蘇生措置の有効性と局所麻酔薬の血清濃度との間に相関が見出された可能性がある。第2 に、局所麻酔薬によって誘発される臨床的心臓虚脱は、通常、局所麻酔薬の偶発的静脈内注入の結果であるが、我々のプロトコルは局所麻酔薬投与量の漸増を利用した。ボーラス注射と比較した場合、より遅い注入速度は、毒性の発症前に局所麻酔薬をより多く投与することを示唆する。第3 に、性的循環による局所麻酔薬の毒性に影響を及ぼす可能性があるにもかかわらず、雌ラットを使用した。妊娠している雌は局所麻酔の毒性の閾値が低いため、今後は妊娠ラットを用いて実験を行う予定である。結果として脂質エマルジョン療法は、ロピバカインによって誘発されたものよりも、レボブピバカイン誘発性の心停止の蘇生のためにより有効であった。我々の結果は、局所麻酔薬の親油性が、これらの薬物によって引き起こされる心停止を治療するための脂肪乳剤投与の有効性にかなりの影響を及ぼすことを示唆している。

結論：ロピバカイン誘発性心停止と比較して、脂肪乳剤投与療法はレボブピバカイン誘発性心停止の蘇生においてより有効であった。この知見は、局所麻酔薬の親油性が、これらの薬物によって誘発される心停止の治療における脂質注入の有効性に影響を及ぼすことを示唆している。

5．主な発表論文等

なし

〔雑誌論文〕(計 件)

なし

〔学会発表〕(計 件)

1.日本麻酔科学会学会第62回学術集会, 2014
年5月16日,横浜

ブドウ糖添加ブピバカインによる心停止に
対す□脂肪乳剤投与の効果□

吉本 正志, 堀口 剛, 西川 俊昭(計1回)

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

なし

出願状況(計 件)

なし

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 件)

なし

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

なし

〔その他〕

ホームページ等

なし

6．研究組織

(1)研究代表者

秋田大学医学部附属病院麻酔蘇生疼痛管理学講座
医員

吉本正志 (Yoshimoto Masashi)

研究者番号: 80436196

(2)研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者

()

研究者番号:

(4)研究協力者

秋田大学医学部附属病院麻酔蘇生疼痛管理学講座

堀口 剛 (Horiguchi Takashi)