

様 式 C - 1 9、F - 1 9、Z - 1 9 (共通)

科学研究費助成事業

研究成果報告書



平成 2 8 年 6 月 1 0 日現在

機関番号： 3 2 6 6 7

研究種目： 若手研究(B)

研究期間： 2014 ~ 2015

課題番号： 2 6 8 6 1 7 5 5

研究課題名 (和文) 高血圧症疾患モデルに対するデクスメトミジン添加リドカインの効果

研究課題名 (英文) A combination of dexmedetomidine and lidocaine is an effective local anesthetic for hypertensive rats treated with a beta adrenergic antagonist.

研究代表者

筒井 友花子 (中野友花子) (Tsutsui, Yukako)

日本歯科大学・生命歯学部・講師

研究者番号： 2 0 4 3 4 1 4 4

交付決定額 (研究期間全体) : (直接経費) 1,500,000 円

研究成果の概要 (和文) : 遮断薬を投与した高血圧ラットに対してデクスメトミジン添加リドカインが表わす循環動態について評価した。本実験は高血圧ラットを使用した。我々はDEX単独または100microgramのアドレナリンを遮断薬を投与した高血圧ラットに投与した。その後、我々は循環動態を評価する為に血圧と脈拍を測定した。血圧と脈拍は100microgramのアドレナリン投与時に増加した。また、高血圧ラットの収縮期血圧と脈拍は高濃度のデクスメトミジン (50microgram/ml) の投与で減少した。私たちの結果は5microgram/ml DEX添加2%リドカインでは血圧も脈拍も変化しなかった。

研究成果の概要 (英文) : This study assessed cardiovascular effect of a combination of Dexmedetomidine (DEX) and lidocaine to hypertensive rats injecting β -adrenergic antagonist. This experiments were performed with spontaneously hypertensive rats (SHR). We injected each several concentration of DEX alone or 100 microgram adrenaline into the rat after injection of β -adrenergic antagonist (propranolol). Then we measured blood pressures (BP) and heart rates (HR) to assessed cardiovascular effect. BP of SHR were significantly increased by an intraperitoneal injection of 100 micrigram adrenaline. Further, systolic blood pressure and HR of SHR were significantly decreased by high concentration of dexmedetomidine (50 microgram/ml) alone. Our results showed that there was no significant difference in BP and HR after injection of a combination of 5 microgram/ml DEX and 2% lidocaine.

研究分野： 歯科麻酔学

キーワード： デクスメトミジン リドカイン 高血圧 局所麻酔

1. 研究開始当初の背景

歯科臨床において広く使用されている局所麻酔薬は、麻酔効果の延長や増強の目的でアドレナリンに代表される血管収縮薬が添加されている。しかし、近年の超高齢化社会においてアドレナリンとの併用禁忌薬剤を常用薬としている患者は増加の一途をたどっている。

例えば、アドレナリンとの併用禁忌薬である

受容体遮断薬は高血圧症患者に対する降圧薬として利用されている。厚生労働省が発表した傷病分類別医科診療医療費構成割合では循環器系疾患患者の割合が第1位であり、その事からも、受容体遮断薬を服用している高血圧症患者数の多さが伺われる。一般に、受容体遮断薬服用患者にアドレナリン添加リドカインを用いることは禁忌となっている。その理由は、受容体遮断薬を服用している患者にアドレナリンを投与すると、アドレナリンの作用が顕著に出現するため強力な末梢血管収縮作用があらわれ、予期せぬ高血圧を呈するからである。そのため、アドレナリンとの併用禁忌薬剤を服用している患者に痛みを伴う歯科治療を行う場合、局所麻酔薬としてアドレナリンが添加されていないリドカインを使用する人が多い。リドカイン単体の作用持続時間は10～15分程度と短く、通常の歯科処置ではリドカインの追加投与が必要となる。そのため、体内に蓄積される総リドカイン量は著しく上昇し、最悪の場合、局所麻酔中毒を起こす危険も否めない。しかし、前述の様に、アドレナリンと併用禁忌な降圧薬を服用している高血圧症患者数は激増の一途をたどっており、高血圧症を有する患者に対し安全に歯科医療を行うためには、アドレナリン添加リドカインに代わる局所麻酔薬の開発が歯科麻酔分野における最重要課題である。

2. 研究の目的

近年、2受容体作動薬である

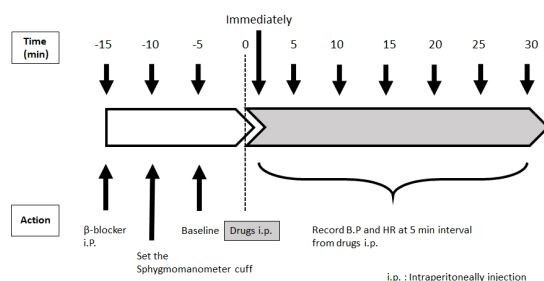
Dexmedetomidine (DEX) を添加したリドカインの鎮痛効果が国内外において注目されている。DEXは2受容体への選択性が極めて高く、投与量増加による1受容体を介した循環動態の変化が少ない(Correa-Sales C, et al, 1992.)。そのため、DEXは、高血圧症患者に対して交感神経の抑制を介した降圧薬として用いられている。そこでわれわれは以前、ラット坐骨神経を使用しDEXが、末梢神経の活動電位を直接抑制することを明らかにした。その結果から、DEXを添加することでリドカインの局所麻酔効果が増強することを示唆した(筒井友花子, et al, 2008)。また、DEXはリドカインとの相乗的な薬理作用によりリドカインの50%活動電位抑制効果濃度(EC50)を60%抑制させることも証明した(筒井友花子, et al, 2009)。これらの報告より、DEX添加リドカインは、アドレナリン添加リドカインよりも循環動態に影響を与えない、安全な局所麻酔薬になるのではないかと期待されている。しかし、今後、受容体遮断薬を服用している高血圧症患者などの循環器系疾患患者に対してDEX添加リドカインがアドレナリン添加リドカインよりも有用な局所麻酔薬であると証明するにはDEX添加リドカインの循環動態をより深く検証する必要がある。そこで今回われわれはDEX添加リドカインはアドレナリン添加リドカインと比較して受容体遮断薬を投与した高血圧ラットの循環動態変化について検証した。

3. 研究の方法

10週齢(250g～350g)雄性高血圧症疾患モデルラットを対象とする。非選択性受容体遮断薬であるプロプラノロール(8～10mg/kg)を腹腔内投与した。プロプラノロールはKimの報告を参考に使用した(Yongsun Kim, 1993)。プロプラノロール投与5分後、ラットを専用の厚い布とマジックテープで拘束し、尾にラッ

ト用の非観血的血圧測定用カフを装着した。拘束5分後、十分に環境に慣れたのを確認してベースラインの血圧と脈拍を測定した。プロプラノロール投与前に対し、投与後の有意な血圧低下の観察で、受容体遮断薬を投与した高血圧症疾患モデルラットの作成成功とした。

開発した 受容体遮断薬を投与した高血圧症疾患モデルラットを使用し、DEX単独(0.5、5、および50 μ g/ml)、アドレナリン単独(100 μ g)、DEX 添加リドカインの循環動態変化を比較検討した。DEX 添加リドカイン薬剤はわれわれの過去の報告から0.5 μ g/ml DEX 添加2%リドカインを使用した(筒井友花子, et al, 2013)。リドカイン薬剤は通常歯科臨床で最も多く用いられている2%リドカインを用いる。比較対象とする薬剤をラットの腹腔内に0.4ml 投与する。この場合、リドカイン8mg となり、Kimの投与量と同量となる(Yongsun Kim, 1993)。また、Tarnow らはアドレナリン0.04 μ g/kg/min を10 分間投与した場合、血圧、脈拍が30%増加したと報告している(Jorg Tarnow, et al, 1991)。この濃度をラット250 gに換算し、10 分の持続投与を1 回で投与したと仮定すると、アドレナリン量は0.1 μ g となり、本研究で使用したアドレナリン量は十分な量となる。よって、本研究で使用したアドレナリン量は確実に血圧、脈拍を上昇させるのではないかと考えられる。したがって、今回はこの濃度を投与予定とした。各薬剤投与3、5、10、15、20、25、30分後の血圧と脈拍の変化を非観血的血圧測定法により検討する。



4. 研究成果

われわれは、ラット用非観血的血圧測定器

を用いて収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍を 受容体遮断薬を投与した高血圧ラットで測定した。投与した薬剤は生理食塩水、DEX (0.5、5 および 50 μ g/ml) および 100 μ g のアドレナリンである。

生理食塩水群と 100 μ g アドレナリン群を比較すると 100 μ g アドレナリン群の方が収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍を有意に上昇させた。さらに生理食塩水群と 50 μ g/ml の DEX 群を比較すると 50 μ g/ml の DEX 群の方が収縮期血圧と脈拍を有意に減少させた。

さらに生理食塩水群と 5 μ g/ml DEX 添加 2% リドカイン群を比較すると収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧および脈拍において変化が無かった。

以上から、高濃度の DEX は 受容体遮断薬を投与した高血圧ラットの循環動態を抑制するが、低濃度の DEX であれば、DEX 添加リドカインは循環動態に影響を与えない安全な歯科用局所麻酔薬になり得ると考えられた。

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 1 件)

筒井友花子：局所麻酔 現在そして未来へ，日本歯科大学校友会・歯学会会報，40 巻(1)、2014、査読無、p 5-8

〔学会発表〕(計 2 件)

筒井友花子，砂田勝久：デクスメトミジン添加リドカインが 遮断薬を投与された高血圧ラットの循環動態へ及ぼす影響，日本歯科大学歯学会，2014、日本歯科大学(東京都、千代田区)

Yukako Tsutsui, Katsuhisa Sunada : A Combination of dexmedetomidine and lidocaine is an effective local anesthetic for hypertensive rats treated with a β -adrenergic antagonist, J Japanese Dental society of Anesthesiology, 2014 ;

Nippon Dental University (Niigata,
Niigata-city)

6 . 研究組織

(1)研究代表者 筒井友花子

日本歯科大学 生命歯学部 講師

研究者番号：20434144