

令和元年6月14日現在

機関番号：32667

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11768

研究課題名(和文) バソプレシン局所投与による血管収縮作用とリドカインの局在延長効果の検討

研究課題名(英文) effect of vasopressin on lidocaine distribution, anesthetic effect and circulatory dynamics

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：50171286

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、バソプレシン添加局所麻酔薬の麻酔効果を検討することを目的とした。そこで、局所麻酔薬のリドカインに、バソプレシンを加え、ラット口腔内に投与して麻酔効果と循環に与える影響を測定した。さらに放射性同位元素を用いて、麻酔薬の組織内分布についても検討した。その結果、0.03U/mlバソプレシン添加リドカインの局所投与は組織血流量を低下させた。また、麻酔作用と組織内分布時間を増強させ、さらに循環動態に影響を与えないことが明らかとなった。したがってバソプレシンはアドレナリンに代わる、有用な局所麻酔添加薬になり得ると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

歯科では、十分な効果を得るためにアドレナリンを含んだ局所麻酔薬が頻用されている。一方、高齢化社会の到来に伴って、循環器疾患患者が治療を受ける機会が増加している。これらの患者に対するアドレナリン含有麻酔薬の投与は、血圧上昇や不整脈の原因となる。そこで、循環器に対する影響が小さいバソプレシンの有効性について検討した。その結果バソプレシンは、アドレナリンに代わる有用な局所麻酔添加薬になり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we aimed to investigate the anesthetic effect of vasopressin-added local anesthetics. Vasopressin was added to lidocaine, a local anesthetic, and it was administered into the oral cavity of rats to determine its effect on anesthetic effect and cardiovascular changes. Furthermore, the tissue distribution of the lidocaine was also examined using radioactive isotopes. As a result, local administration to oral cavity of 0.03 U/ml vasopressin-added lidocaine reduced tissue blood flow. In addition, it became clear that the anesthetic action was enhanced, duration of tissue localization was prolonged, and hemodynamics was not affected. Therefore, it was thought that vasopressin could be a useful local anesthetic additive instead of adrenaline.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：バソプレシン リドカイン 歯科用局所麻酔薬 麻酔効果 循環動態

## 1. 研究当初の背景

歯科臨床で頻用されている局所麻酔薬には血管収縮薬として、アドレナリンやフェリプレシンが添加されている。これらの血管収縮薬は、局所の末梢血管を収縮させることで、麻酔作用時間の延長、効果の増強、止血などの効果をもたらす。しかし、アドレナリンは、 $\alpha_1$ 受容体を刺激して心筋虚血や不整脈を起こすことがある。一方フェリプレシンは、バソプレシンのチロシンをフェニルアラニンで置換した合成ポリペプチドであり、バソプレシンと同等以上の血管収縮作用を持ち、さらに心筋に直接作用しないためアドレナリンに比べ循環に及ぼす影響が小さい。そこで循環器疾患患者に局所麻酔を行う場合には、フェリプレシン含有プロピトカインが広く用いられている。しかし、フェリプレシンに類似した構造を持つバソプレシンを歯科用局所麻酔薬に添加して、麻酔効果に与える影響や循環動態の変動を検討した報告はない。

## 2. 研究の目的

バソプレシンの血管収縮作用はフェリプレシンに劣ると言われているが、両者を比較した研究は見当たらない。バソプレシンの3種類の受容体のうちV1a受容体を介した血管収縮作用は強力で、食道静脈瘤破裂、子宮筋腫核出、帝王切開時の止血に応用されている。したがって、バソプレシンを歯科用局所麻酔薬へ添加し、口腔粘膜に浸潤投与すれば、循環動態に大きな影響を与えずに麻酔効果を高める可能性がある。以上より本研究では、はじめにバソプレシン添加リドカインの組織血流量に与える影響を測定した。次に、バソプレシンはリドカインの組織内分布と麻酔作用時間を延長し、循環動態に影響を与えないという仮説について検討した。

## 3. 研究の方法

日本歯科大学生命歯学部動物実験委員会の承認を受け、ガイドラインに従って実施した。対象は週齢7~8週のSPF Wistar系雄性ラット（東京実験動物，東京）とした。

### (1) バソプレシン添加リドカイン塩酸塩が局所血流量に及ぼす影響

右側口角から2mm正中よりの上唇内面部にレーザードップラー血流計プローブを固定した。上唇辺縁部に被験薬を20 $\mu$ l投与した。被験薬は以下の4種類とした。

NS

2% リドカイン溶液(L)

0.03 U/ml バソプレシン溶液(V)

0.03U/ml バソプレシン添加2% リドカイン溶液(VL)

### (2) 放射能測定によるバソプレシン添加 $^{14}$ C-リドカインの組織内動態

上顎右側第一臼歯近心辺縁歯肉と口蓋正中を結んだ線上で歯肉縁より2mm正中寄りの口蓋粘膜に、被験薬を20 $\mu$ l投与した。右側上顎の切歯基部から第三臼歯遠心までの上顎骨を測定試料とし、放射能(cpm)を計測した。被験薬は下記の2種類とした。

2%  $^{14}$ C-リドカイン(CL)

0.03U/ml バソプレシン添加 2% <sup>14</sup>C-リドカイン (VCL)

(3) バソプレシン添加リドカイン塩酸塩の麻酔作用に与える影響

上顎右側第一臼歯部歯髄と口唇に刺激電極を刺入した。続いて、側頭骨骨膜下を露出して、スパイラル電極を固定し導出電極とした。さらに左側耳介に釣り針状の電極を基準電極として固定した。(2)と同様の部位に NS、L、V、VL を 20  $\mu$ L 投与した。0.2 mA、5 Hz の単発矩形波を 100 回加え、頂点間振幅値 (|N1-P1|) を測定した。

(4) バソプレシン添加リドカイン塩酸塩が循環動態に与える影響

(2)と同様の部位に NS、L、V、VL を 20  $\mu$ l 投与し、血圧と脈拍を測定した。

(5) 統計処理

放射能量は unpaired t 検定、血流量と |N1-P1|、血圧、脈拍数は Tukey 検定で行った。有意水準は  $P < 0.05$  に設定した。

#### 4. 研究成果

(1) バソプレシン添加リドカイン塩酸塩が局所血流量に及ぼす影響 (Fig.2)

L と NS の間に、20 分から 40 分まで有意の差を認めた。V と NS の間に、10 分から 60 分まで有意の差を認めた。V と L の間に、10 分から 60 分まで有意の差を認めた。VL と L の間に、10 分から 60 分まで有意の差を認めた。VL と NS の間に、10 分から 60 分まで有意の差を認めた。したがって、0.03U/ml バソプレシンは単独でも、また 2%リドカインに添加しても、投与局所の血流を減少させることが明らかとなった。

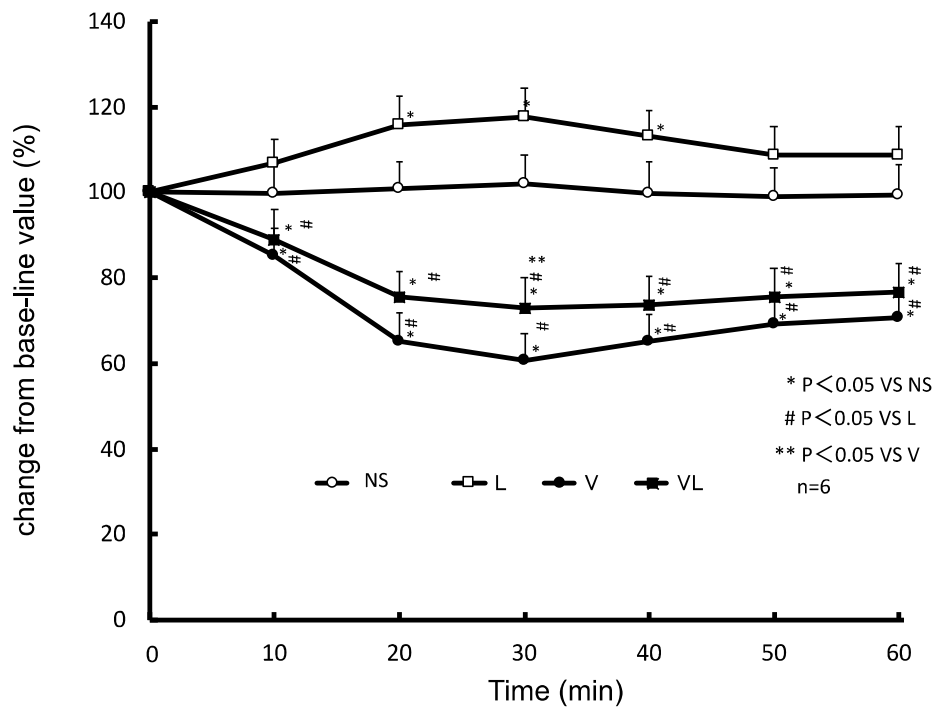


Fig. 1. Blood flow changes after injection of lidocaine with vasopressin

(2) バソプレシン添加  $^{14}\text{C}$  リドカインの骨体部における経時的变化 (Fig.2)

2分後から60分後までCLとVCLの間に有意の差を認めた。バソプレシン添加によってリドカインは投与局所に長時間とどまることが明らかとなった。

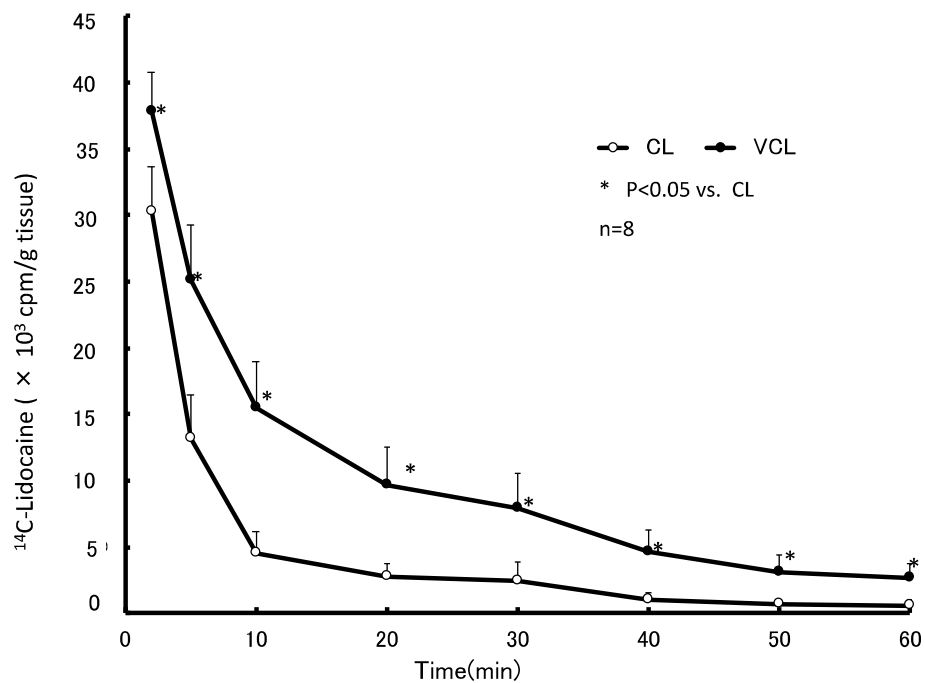


Fig. 2. Changes in  $^{14}\text{C}$ -lidocaine concentration in the body of the maxilla bone

### (3) バソプレシンがリドカイン塩酸塩の麻酔作用に与える影響 (Fig.3)

V と NS の間に有意な変化を認めなかった。L と NS の間に、10 分から 40 分まで有意の差を認めた。VL と NS の間に、0.5 分から 60 分まで有意の差を認めた。VL と L の間に、30 分から 50 分まで有意の差を認めた。血管収縮により、麻酔効果が延長したと考えられた。

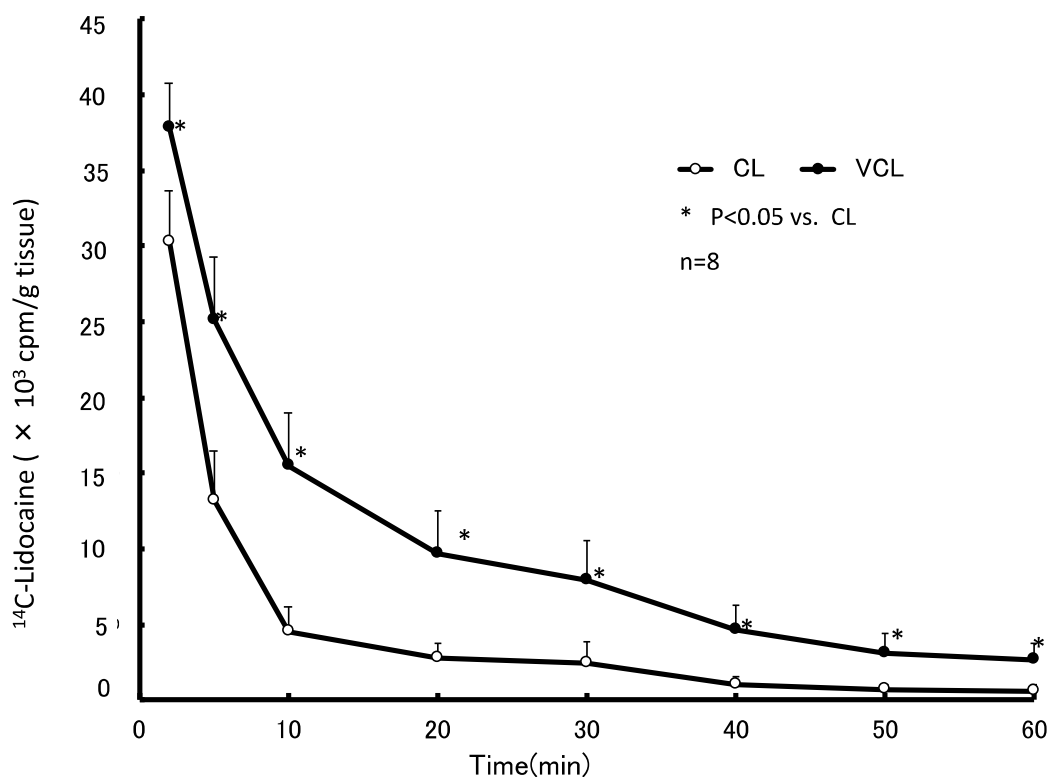


Fig. 3. Changes in <sup>14</sup>C-lidocaine concentration in the body of the maxilla bone

### (4) バソプレシン添加リドカイン塩酸塩が循環動態に与える影響

全ての群間で有意差を認めなかった。

以上より、0.03U/ml バソプレシンは循環動態に影響を与えずに、リドカインの麻酔効果を延長させることが示唆された。これらの結果は、循環器疾患患者に対する有用性の高い局所麻酔薬開発の基礎となるものであり、歯科治療の安全性向上に寄与すると考えられる。

#### < 引用文献 >

Yamashiro M. , Hashimoto S ., Yasuda A ., Sunada K ., Epinephrine Affects Pharmacokinetics of Ropivacaine Infiltrated Into Palate . Anesth Prog . 2016 ; 63 : 71-79

Akimoto T ., Hashimoto , S ., Sunada , K ., Dexmedetomidine (12.5 μg/mL) improves tissue distribution, anesthetic action, and hemodynamic effects of lidocaine after palatal infiltration in rats. Odontology . 2016 ; 104 : 390 - 396

## 5. 主な発表論文等

[ 学会発表 ] (計 3 件)

Murata N, Hashimoto S, Sunada K, Effect of Circulatory Dynamics of Vasopressin Injected Into Oral Cavity, 96<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, 2018.

Morimoto K, Hashimoto S, Sunada S, Effect of vasopressin in Local Anesthesia on Peripheral Blood Flow, 96<sup>th</sup> General Session & Exhibition of the IADR, 2018

村田 奈保子, 橋本 修一, 砂田 勝久, バソプレシンがリドカインの麻酔作用と循環動態に与える影響, 第 46 回日本歯科麻酔学会総会・学術大会、2018.