

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：24402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791468

研究課題名（和文） 局所麻酔薬の中樞神経作用の検討—脳波への影響および併用薬物による変化について

研究課題名（英文） Central nervous system effect of local anesthetics: Influences on electroencephalogram and electroencephalographic changes induced by co-administered opioids

研究代表者

田中 克明 (TANAKA KATSUAKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：60445038

研究成果の概要（和文）：全身麻酔下にラットの側坐核にマイクロダイアライシス用ガイドカニューレを留置し、反対側の側坐核に貼り合わせ脳波電極を留置して覚醒させた。意識下動物において経時的に同部位の脳内局所麻酔薬濃度を定量し、なおかつ局所的な脳波を記録するモデルを確立した。ヒトにおいては、局所麻酔薬を硬膜外カテーテルより持続投与し、静脈内投与された麻薬性鎮痛薬が脳波(Bispectral Index: BIS)に与える影響を検討した。局所麻酔薬投与1時間後には安定した脳波が得られ、局所麻酔薬と麻薬の効果部位濃度が定常状態に達したことを反映する知見が得られた。

研究成果の概要（英文）：

Under general anesthesia, a guide cannula for microdialysis was placed into nucleus accumbens of a rat. And an electroencephalogram electrode was placed into opposite nucleus accumbens. Thereafter, serial measurement of topical electroencephalogram and quantification of local anesthetics were enabled in awake state. In human study, influences on bispectral index (BIS) induced by local anesthetics administered via epidural catheters and by co-administered opioid analgesics intravenously were investigated. Following one hour after continuous epidural infusion of local anesthetics, electroencephalographic changes of BIS were stabilized. This finding suggests that effect site concentration of local anesthetics and of opioid analgesics reached steady state.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：麻酔・蘇生学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：局所麻酔薬、脳、脳波、麻薬性鎮痛薬

1. 研究開始当初の背景

局所麻酔薬は血中濃度の上昇に伴い中枢

神経毒性・心毒性を誘発する。前者は GABA 作動性抑制性ニューロンの広範囲な抑制に

よって生じ、興奮・鎮静から成る2相性の効果が特徴とされる。後者は、従来は局所の心筋におけるナトリウムチャンネルの遮断効果に起因するとされてきたが、脳幹の血管運動中枢を介した交感神経系の異常興奮が原因の一つであることが最近の研究から明らかになり、心毒性の発現にも中枢神経が関与していることが強く示唆されている。また中枢神経毒性の発現閾値は心毒性の発現閾値よりも低く、心毒性の発現に先立って必ず中枢神経毒性が生ずることからも、局所麻酔薬の中枢神経作用の検討は、痙攣や致死的不整脈等の発現を防止する上で重要であると考えられる。局所麻酔薬の血中濃度が上昇した場合、痙攣誘発閾値以下でも興奮・鎮静等の緒症状が出現することから、脳波上にも何らかの変化が生ずると考えられるが、局所麻酔薬の血中濃度と脳波の関係については殆ど明らかにされていない。また、中枢神経作用に関する研究は、コカインを対象として行われたものが多く、日常の臨床で用いられる局所麻酔薬を用いた研究は比較的少ない。中枢神経作用の一つである痙攣誘発の機序については、電気刺激や pentylenetetrazol などの化学物質を用いた痙攣誘発モデルを用いた研究と比較検討されることが多いが、これらのモデルでは前述の2相性の効果が認められない上、脳内のアミンの変化も異なるため、痙攣誘発のメカニズムが局所麻酔薬とは根本的に異なると考えられ、局所麻酔薬中毒のメカニズムは未だ完全な解明には至っていない。局所麻酔薬の中枢神経毒性には酸塩基平衡や血漿蛋白など様々な要因が影響を及ぼすが、特に併用薬物の影響は大きく、交感神経 $\alpha 2$ 受容体作動薬や $\beta 1$ 受容体遮断薬は痙攣発生閾値を上昇させ、抗痙攣作用を示すことが明らかになっている。また局所麻酔薬は各種の麻酔薬・鎮痛薬と併用される頻度が高く、麻酔薬の多くは中枢神経抑制作用を通じて痙攣抑制作用を有することが知られているが、鎮痛薬の効果について検討した報告は数少ない。近年、局所麻酔薬はフェンタニルやレミフェンタニル等の麻薬性鎮痛薬と併用投与がされる機会が増加しているが、これらの鎮痛薬が局所麻酔薬の中枢神経毒性に対してどのような影響を与えるかについても殆ど明らかにされていない。

2. 研究の目的

基礎研究として、脳内の定位置に電極を留置した実験動物に対して局所麻酔薬を静脈投与して血中濃度と脳波の関係を求める。GABA 作動性ニューロンの豊富な大脳皮質の前頭連合野と、痙攣波が最初に生ずるとさ

れる大脳辺縁系(側坐核)で脳波を比較して神経伝達を検討し、局所麻酔薬の中枢神経作用の機序の解明の端緒とする。次にフェンタニル、レミフェンタニルと局所麻酔薬を併用投与し、脳波や痙攣誘発閾値に対する影響を検討する。さらに臨床症例に対して各種局所麻酔薬を硬膜外投与し、血中濃度と脳波の変化の関係を求めるとともに、これらの鎮痛薬を併用投与した際の、局所麻酔薬の脳波に対する影響を検討する。

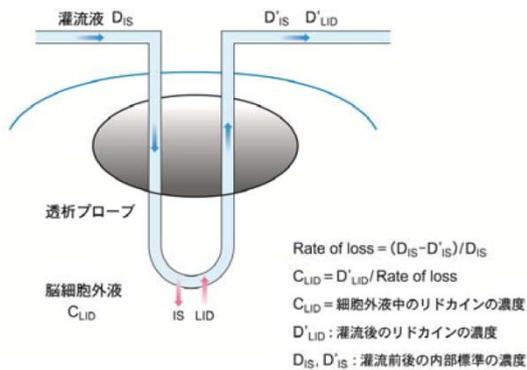
3. 研究の方法

[基礎研究]8-9 週齢の Sprague-Dawley 系雄ラットを用いた。大脳辺縁系の側坐核にガイドカニューレを、反対側の側坐核に脳波測定用貼り合せ電極を挿入した。2-3 日後、セボフルラン麻酔下で頸動静脈にカテーテルを留置した後に覚醒させ、リドカイン、ブピバカイン等の局所麻酔薬を投与し、マイクロダイアライシス装置を用いて脳細胞外液における麻酔薬の濃度を経時的に測定した。脳波は PowerLab (バイオリサーチセンター)で取り込んだ後に専用のコンピューターソフトウェア (Vital Tracer, Bimutas II, Kissei Comtec) で変換、解析を行った。また、Target Controlled Infusion 用コンピュータープログラム (StanPump) を用いて、予想血中濃度が一定になるようにフェンタニル又はレミフェンタニルの投与を開始し、フェンタニルもしくはレミフェンタニルの効果部位濃度によって、局所麻酔薬投与による脳波変化がどのような影響を受けるかを検討した。

[臨床研究] 硬膜外併用全身麻酔を受ける症例を対象とした。全身麻酔導入後に局所麻酔薬 (レボブピバカイン) を持続投与した。また、市販の自動麻酔記録システム (ORSYS, Philips) により、算出される予想濃度を参考に、血中濃度が一定になるようにフェンタニル又はレミフェンタニルを投与した。脳波の記録には市販の Bispectral Index (BIS) モニターを用い、データの出力にはコンピューターソフトウェア (Bsa for A2000, 萩平) を用いた。当初は早期に目標効果部位濃度到達を得るために局所麻酔薬のボーラス投与後に持続投与を行う予定であったが、血圧低下が強いために持続投与のみとした。

4. 研究成果

[基礎研究] マイクロダイアライシス法を用いた局所麻酔薬の脳細胞外液中濃度の測定
測定に際しては定量性を向上させるため、標準物質を用いた retrodialysis 法を用いた (次項)。



図の説明: マイクロダイアライシス法による脳細胞外液中の麻酔薬濃度の定量
 内部標準を含んだ灌流液をプローブに流し、プローブの出口で得られた灌流液中の内部標準の濃度から、内部標準の消失率を求める。内部標準の消失率と定量目的の薬物の回収率の関係から、脳細胞外液中の濃度を求めた。

上記のマイクロダイアライシスプローブを全身麻酔下にラットの側坐核に留置した。また、反対側の側坐核に貼り合わせ電極を留置して覚醒させた。意識下動物において経時的に同部位の脳内局所麻酔薬濃度を定量し、なおかつ局所的な脳波を記録するモデルを確立した。

〔臨床研究〕

ヒトにおいては、局所麻酔薬を硬膜外カテーテルより持続投与し、静脈内投与された麻薬性鎮痛薬が脳波(Bispectral Index: BIS)に与える影響を検討した。局所麻酔薬投与1時間後には安定した脳波が得られ、局所麻酔薬と麻薬の効果部位濃度が定常状態に達したことを反映する知見が得られた。

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7件)

- ① 田中克明、循環血液量および輸液反応性の評価・血行動態の最適化を目指して灌流指標 Perfusion Index と脈波変動指標 Pleth Variability Index、日本臨床麻酔学会誌、査読無、31巻、2011、347-352
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjsca/31/2/31_2_347/article/-char/ja/
- ② 清水雅子、田中克明、萩原千恵、池永十健、吉岡美和子、浅田章、麻酔科周術期業務への電子カルテと電子麻酔記録の導入 (大阪市立大学医学部附属病院)、麻酔、査読有、60巻、2011、743-752

<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/201102296773844581>

- ③ 堀耕太郎、舟尾友晴、田中克明、山田徳洪、森隆、浅田章、術中心停止を来した慢性3枝ブロックの1症例、麻酔、査読有、59巻、2010、206-209
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40016986629>
- ④ Wakako Miyake, Yutaka Oda, Yuko Ikeda, Katsuaki Tanaka, Satoshi Hagihiro, Hiroyoshi Iwaki, Akira Asada: Effect of remifentanyl on cardiovascular and bispectral index responses after induction of anesthesia with midazolam and subsequent tracheal intubation. Journal of Anesthesia 査読有、24, 2010, 161-167
 DOI: 10.1007/s00540-010-0895-4
- ⑤ 池田奈保美、小田裕、田中克明、中村武人、浅田章、帝王切開中に生じたラテックスによるアナフィラキシーショックの1症例、麻酔、査読有、59巻、2010、1294-1297
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40017328613>
- ⑥ 池永十健、田中克明、萩原千恵、吉岡美和子、西川精宣、浅田章、ラリンジアルマスクを用いて全身麻酔下で経尿道的膀胱結石破碎術を施行した成人のLarsen 症候群症例、臨床麻酔、査読無、33巻、2009、41-44、2009
<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902228357007405>
- ⑦ Tadashi Matsuura, Yutaka Oda, Katsuaki Tanaka, Takashi Mori, Kiyonobu Nishikawa, Akira Asada: Advance of age decreases the minimum alveolar concentrations of isoflurane and sevoflurane for maintaining bispectral index below 50. British Journal of Anaesthesia 査読有、102, 2009, 331-335
 doi:10.1093/bja/aen382

〔学会発表〕 (計20件)

- ① 田中克明、西川精宣、Microsoft Excel™による術式別手術情報自動集計シート、第29回日本麻酔・集中治療テクノロジー学会、2011.12.3、名古屋
- ② 塚口敦子、山下淳、田中克明、西川精宣、人工関節置換術における関節内局所注入法による術後鎮痛の有用性、日本臨床麻酔学会第31回大会、2011.11.3、沖縄
- ③ 小谷百合子、田中克明、山下淳、西川精宣、全身麻酔下に行われた母体適応の帝王切開におけるロクロニウムの胎児への影響、日本臨床麻酔学会第31回大会、

2011. 11. 3、沖縄
- ④ Miwako Yoshioka, Tokuhiro Yamada, Wakako Miyake, Katsuaki Tanaka, Kiyonobu Nishikawa: The effectiveness of pleth variability index to predict hypotension induced by spinal anesthesia for cesarean delivery: 2011 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, 2011. 10. 17, Chicago, USA
- ⑤ 松浦正、田中克明、堀耕太郎、山下淳、森隆、西川精宣、右心房内に進展した腎腫瘍の摘出術において人工心肺離脱後に冠動脈攣縮を発症した一症例、日本心臓血管麻酔学会 第 16 回学術大会、2011. 10. 8、旭川
- ⑥ 清水雅子、舟尾友晴、宮田妙子、田中克明、山田徳洪、浅田章、硬膜外穿刺におけるフェンタニル補助投与の有効性について、日本麻酔科学会第 58 回学術集会、2011. 5. 20、神戸
- ⑦ 塚口敦子、清水雅子、田中克明、小谷百合子、吉岡美和子、浅田章、大阪市立大学医学部附属病院における術中輸血の運用体制、日本麻酔科学会第 58 回学術集会、2011. 5. 20、神戸
- ⑧ 池永十健、田中克明、舟井優介、松浦正、浅田章、頸椎形成不全（末梢型点状軟骨異形成症）を有する小児の麻酔経験、日本臨床麻酔学会第 30 回大会、2010. 11. 6、徳島
- ⑨ 萩原千恵、清水雅子、田中克明、西川精宣、浅田章、硬膜外麻酔併用全身麻酔下で行われた上腹部手術におけるレミフェンタニルの術中血糖値に及ぼす効果、日本臨床麻酔学会第 30 回大会、2010. 11. 5、徳島
- ⑩ Kotaro Hori, Katsuaki Tanaka, Akira Asada: Intraoperative FloTracTM and carperitide are useful in live related donor renal transplant recipients: 2010 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, 2010. 10. 16, San Diego, California, USA
- ⑪ 古川敦子、田中克明、小谷百合子、松山大樹、池永十健、浅田章、橈骨動脈遮断による母指の Perfusion Index の変化、日本麻酔科学会第 57 回学術集会、2010. 6. 3、福岡
- ⑫ 田中克明、灌流指標 Perfusion Index・脈波変動指標 Pleth Variability Index、第 21 回日本臨床モニター学会総会、2010. 4. 24、大阪
- ⑬ 池田奈保美、小田裕、田中克明、浅田章、脊髄くも膜下麻酔による帝王切開・分娩後にアナフィラキシ-ショックを生じた 1 症例、日本蘇生学会第 28 回大会、2009. 11. 6、佐賀
- ⑭ 吉岡美和子、田中克明、舟井優介、萩原千恵、清水雅子、羽阪めぐみ、浅田章、電子カルテコンテンツの標準化、日本臨床麻酔学会第 29 回大会、2009. 10. 31、浜松
- ⑮ 下山梢、田中克明、川崎安希、松山大樹、堀耕太郎、小谷百合子、池田奈保美、浅田章：婦人科周術期に著名な心拡大を呈した高血圧症例、日本臨床麻酔学会第 29 回大会、2009. 10. 30、浜松
- ⑯ Wakako Miyake, Yutaka Oda, Katsuaki Tanaka, Satoshi Hagihira, Akira Asada: Hemodynamic and electroencephalographic effects of remifentanil during anesthesia with midazolam: 2009 Annual Meeting, American Society of Anesthesiologists, 2009. 10. 17, New Orleans, Louisiana, USA
- ⑰ Taketo Nakamura, Tokuhiro Yamada, Yuko Ikeda, Motoko Shimizu, Katsuaki Tanaka, Wakako Miyake, Akira Asada: Successful treatment of a patient of delayed flaccid paraplegia after endovascular procedure thoracic aortic aneurysm: 第 14 回日本心臓血管麻酔学会、2009. 9. 11、東京
- ⑱ 松山大樹、浅田章、山田徳洪、田中克明、萩原千恵、下山梢、教育病院における全身麻酔導入時の歯牙損傷の発生率、転帰と危険因子、第 55 回日本麻酔科学会関西支部学術集会、2009. 9. 5、大阪
- ⑲ 川崎安希、中村武人、池田奈保美、田中克明、舟尾友晴、浅田章、手術直後にパーキンソン病の増悪を認めた 3 症例、第 55 回日本麻酔科学会関西支部学術集会、2009. 9. 5、大阪
- ⑳ 堀耕太郎、池田奈保美、中村武人、田中克明、山田徳洪、浅田章、生体腎移植時における FloTracTM の有用性—カルペリチドはレシピエントの術中尿量を増加させた—、日本麻酔科学会第 56 回学術集会、2009. 8. 18、神戸
6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 田中 克明 (TANAKA KATSUAKI)
 大阪市立大学・大学院医学研究科・講師
 研究者番号：60445038
- (2) 研究分担者
 なし
- (3) 連携研究者
 なし