

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32667

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792389

研究課題名(和文) 新しい局所麻酔薬の開発 塩酸デクスメトミジン添加塩酸リドカインの鎮痛効果

研究課題名(英文) A combination of dexmedetomidine and lidocaine is an effective local anesthesia

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：20434144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：近年、 $\alpha_2$ 受容体作動薬であるDEXを添加した塩酸リドカインの鎮痛効果が注目されており、DEXを添加することで塩酸リドカインの局所麻酔効果が増強することが示唆されている。しかし、循環器に与える影響を高血圧ラットで検証した報告はまだない。そこで今回われわれはDEX添加リドカインが高血圧ラットに対して与える循環動態の影響について検証した。その結果、DEX添加リドカインは高血圧ラットの循環動態に影響を与えず、局所麻酔薬の作用を延長することが判明した。

研究成果の概要(英文)：Dexmedetomidine (DEX) has been reported to prolong and enhance the local anesthetic effects of lidocaine. However, the cardiovascular side effects of DEX combined with lidocaine have not been established. We considered that a combination of DEX and lidocaine might be a safer and more effective new local anesthetic medicine for hypertensive patients. Thus, we studied whether DEX prolongs the local anesthetic effective duration of lidocaine without cardiovascular side effects in a spontaneously hypertensive rat (SHR) model. Finally, we conclude that DEX prolongs the effective local anesthetic duration of lidocaine without significant cardiovascular side effects in a SHR model.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：局所麻酔 リドカイン デクスメトミジン 高血圧

## 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を併用している。しかし、血管収縮薬が循環器に与える副作用として、急激な血圧上昇や突発性の不整脈が存在する。特に高血圧症患者や高齢者は、アドレナリン添加リドカインの口腔内投与により収縮期血圧を50 mmHgおよび Rate Pressure Product (RPP) を5000上昇させる。アドレナリン添加リドカインの使用による急激な循環動態の変動で起こりうる合併症は、高血圧性脳症と頭蓋内出血および急性心不全など深刻性が高い。また、実際の臨床現場ではアドレナリンとの併用禁忌薬剤を服用している患者も多数存在する。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機会が多い。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。よって、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新しい局所麻酔薬の開発が最重要課題である。

## 2. 研究の目的

近年、 $\alpha_2$ 受容体作動薬である DEX を添加したリドカインの鎮痛効果が注目されている。DEX は  $\alpha_2$  受容体への選択性が極めて高く、投与量増加による  $\alpha_1$  受容体を介した循環動態の変化が少ない。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。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。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 ( $EC_{50}$ ) を 60%抑制させることも証明した。これらの報告より、国内外において 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ず、強力な鎮痛作用をあらわす局所麻酔薬になるのではないかと期待されている。また、DEX は降圧薬として使用されていることから高血圧症を有している患者に対して循環動態に影響を与えない有用な麻酔薬になるのではないかと示唆している。そこで今回われわれは DEX とリドカインとの相乗効果に注目し、DEX を添加したリドカインは循環動態に影響を与えない局所麻酔薬として使用できるのではないかと考えている。しかし、そのためには、DEX 添加リドカインの循環動態の変化および鎮痛効果を高血圧ラットを使用して検証する必要がある。そこで今回われわれは DEX がリドカインの作用時間に与える影響と DEX 添加リドカインが高血圧ラットに対して与える循環動態の影響について検証した。

## 3. 研究の方法

10週齢(350g~400g)雄性 Wistar ラットおよび高血圧ラットとして Spontaneously hypertensive rat (SHR) を対象とした。ハンモック型拘束器でラットを拘束し、刺激用赤外線が集束するように実験対象となるラットの後足底に炭等で黒い着色を行った。拘束後、すばやくラット用非観血的血圧測定装置を尾部に装着し、以後、尾動脈を使用した非観血的血圧測定を定期的に行った。その後、脛骨神経に対して実験対象薬剤を局所投与した。薬剤投

与後、拘束器と共にラットを赤外線照射器の上に設置した。ラットの後足底を照射孔の上に位置させ後足を動かさなくなつてから赤外線照射を開始した。ラットが熱による侵害刺激により後足の逃避行動を起こすまで、赤外線照射時間を段階的に延長させた。侵害刺激としての赤外線の温度は 65 度に設定し、Cut Off Time は 10 秒と設定した。ラットが、侵害刺激による逃避行動を起こすと自動的に赤外線照射は終了し、同時に逃避行動までの反応潜時を記録した。また、同時に、投与時、投与 3、5、10、15、20、25、30、40、50、60 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した。

実験対象薬剤は生理食塩水、2%リドカイン、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカイン、1:80,000 アドレナリン + 2%リドカインとした。コントロールとして生理食塩水を使用した。DEX 添加リドカイン薬剤濃度は過去の報告を参考に決定した。アドレナリン添加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 1/80,000 アドレナリン添加 2%リドカインを用いた。

#### 4. 研究成果

局所麻酔薬の作用時間を検討する為、ラット足底に、生理食塩水、2%リドカイン、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカイン、1:80,000 アドレナリン + 2%リドカインを投与した。その後、熱による侵害刺激を足底に与え、逃避行動までの反応潜時を測定した。その結果、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカイン、1:80,000 アドレナリン + 2%リドカインを投与した時の侵害刺激による逃避行動までの反応潜時は 2%リドカイン投与時と比べて有意に延長した。この結果より、DEX はアドレナリン同様、リドカインの作用時間を延長する事が示唆された。

また、同時に循環動態への影響を検討する為、ラット用非観血的血圧測定装置を尾部に装着し、以後、尾動脈を使用した血圧測定を定期的に行った。その結果、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカインを投与しても、循環動態の変化は認めなかった。

次に高血圧ラットに対する DEX 添加リドカインの循環動態への影響を検証する為、SHR ラットに対して生理食塩水、2%リドカイン、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカイン、1:80,000 アドレナリン + 2%リドカインを腹腔内投与した。その結果、0.5 $\mu$ g/kg DEX + 2%リドカインは高血圧ラットに対して、中枢的な循環動態抑制作用を表わさないことが判明した。

今回の結果から、DEX 添加リドカインは高血圧症患者に対して循環動態を変化させず、局所麻酔作用時間の長い有用な局所麻酔薬になるのではないかと示唆された。

#### 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 0 件)

[学会発表](計 2 件)

筒井友花子, 砂田勝久  
Dexmedetomidine は循環動態に影響を与えることなくリドカインの局所麻酔作用時間を延長させる、第 41 回日本歯科麻酔学会学術集会、新横浜、2013

Y Tsutsui, K Sunada Established a new measuring method of nociception and cardiovascular system for local anesthesia. 13<sup>th</sup> International Federation of Dental Anesthesiology Societies、第 13 回 国際歯科麻酔学会学術集会、アメリカ、ハワイ、2012

[図書](計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筒井友花子 (Tsutsui Yukako)

日本歯科大学 生命歯学部 講師

研究者番号：20434144

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：