

平成 22 年 5 月 11 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19791488

研究課題名（和文） 交流イオントフォレーシスを応用した非侵襲的浸潤麻酔法の開発

研究課題名（英文） The anesthetic effect at lidocaine iontophoresis using alternating currents with duty cycle

研究代表者

脇田 亮 (WAKITA RYO)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号：60376712

研究成果の概要（和文）：

イオントフォレーシス (IOP)による局所麻酔法は、経皮的に局所麻酔を浸透させるため注射に伴うストレスを軽減させることが可能となる。IOPによる局所麻酔効果の血管収縮薬による影響を検討した。本研究により 1/16 万以上の濃度のエピネフリンの添加は局所麻酔作用持続時間を濃度依存的に延長させることが判明した。一方直流の IOP では通電時間・電流は熱傷や疼痛などにより制限されるため交流矩形波を用いた IOP を検討した。その結果、麻酔持続時間は交流矩形波の陽性成分の増加に伴って延長することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Local anesthesia using iontophoresis(IOP) is therefore less stressful because it is both painless and non-invasive. We assessed the effect of epinephrine on the anesthetic effect during lidocaine iontophoresis. A solution of 2% lidocaine with epinephrine was delivered to the medial antecubital skin by iontophoresis direct current. The present study revealed that the anesthetic effect was significantly enhanced in an epinephrine dose-related manner and the anesthetic effect of 2% lidocaine with 1:160,000 epinephrine was equivalent to the same anesthetic with 1:80,000 epinephrine.

However, some adverse effects, including electrical burns or erythema resulting from IOP use of direct current, were reported in clinical situations. These unfavorable side-effects restrict the application time of DC-IOP less than 15 min at current densities as low as 1 mA/cm². We assessed the effect of duty cycle in the alternative current on the anesthetic effect during lidocaine iontophoresis. The present study revealed that the anesthetic effect was significantly enhanced in duty cycle dependent manner.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,500,000	0	1,500,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：イオントフォレーシス，リドカイン，エピネフリン，von Frey test，局所麻酔

1. 研究開始当初の背景

イオントフォレーシス (IOP) とは、イオン化した薬物に電流をかけることにより組織内へ薬物を浸透させる方法を言う。今までにもこの方法の応用によりさまざまな薬物の皮下への浸透が可能なることを報告してきた。しかし、局所麻酔薬の浸透に及ぼす様々な要因に関しての詳細な報告は乏しい。局所麻酔では一般に注射による麻酔が多用されている。IOPによる局所麻酔法は、経皮的に局所麻酔を浸潤 (浸透) させるため、注射に伴うストレスを大きく軽減させることが可能となる。麻酔薬の浸透は時間依存性の上昇するが直流ではその通電時間に制限が生じる。研究者の所属する研究班ではこれまでにリドカイン IOP を用いて疼痛閾値、感覚閾値を測定し、IOPによる局所麻酔効果は確認済みである。また効率的な IOP の様々な条件に関し検討を加えてきており、通電時間の延長効率化を目的として交流を用いた IOP を検討中である。一方、局所麻酔の効果には一般に濃度血管収縮薬添加の有無も関係する。そこで今回我々は、各種濃度の血管収縮薬を含むリドカインを IOP によって経皮的に投与し、局所麻酔薬の麻酔作用時間に与える影響を検討した。また直流成分を含む交流矩形波の duty cycle が局所麻酔効果に及ぼす影響に関し検討を加えた。

2. 研究の目的

近年、無痛・低侵襲な歯科治療に対する意識が高まっており、歯質接着性材料・生体親和性材料の使用やミニマルインターベンションなどに注目が集まっている。歯科麻酔領域においても、精神鎮静法の応用により、精神的な侵襲を和らげることで特に有病者に対し歯科治療を円滑に行うことが可能となってきた。しかしその一方、局所麻酔法においてはさまざまな低侵襲な方法が検討されているが、歯科治療に用いられている局所麻酔法は、細かい違いはあるもののすべて注射という手技によって獲得されている。そしてこれが、歯科治療における最大のストレスであり、恐怖症の原因ともなっている。今回我々の開発したイオントフォレーシスを応用した局所浸潤麻酔法は、注射とは全く異なり経皮的に局所麻酔を浸潤させるため、注射に伴うストレスを大きく軽減させることが可能となる。すなわち注射を用いることのない無痛的・低侵襲な局所麻酔法の改良を、本

実験の最終目的とする。

3. 研究の方法

(1) 血管収縮薬が IOP による局所麻酔効果に及ぼす影響

本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認を得て行った。対象はインフォームドコンセントを得た健康成人男女で、両側前腕が正常な上皮組織の者とした。使用する薬剤に対して、アレルギーの可能性のある者は本研究から除去した。

①薬液の浸透法

研究は右前腕を実験側とし左前腕を対照側とした。次に薬液 0.4ml を浸透させた通電用 device を貼付し通電を行った。通電用 device は通電部と対極が一体型となっているもので、通電装置は Iomed 社製 Phoresor II Auto を用い、通電条件は 1.0mA×10 分とした。使用する薬液は 1/8 万エピネフリン添加 2%リドカイン (8 E 群)、1/16 万エピネフリン添加 2%リドカイン (16 E 群)、1/32 万エピネフリン添加 2%リドカイン (32 E 群)、2%リドカイン (EF 群) とし、対照として生理食塩水 (S 群) を用いた。

②麻酔効果の判定法

麻酔効果は Prick test による疼痛を Visual Analogue Scale (VAS) を用いて、また Von Frey test による触覚・疼痛閾値の測定により評価した。device 設置前に術前の各閾値を測定した。通電後直ちに device を除去し、通電直後、10 分後、20 分後、30 分後、40 分後、50 分後、60 分後に各閾値を測定し、局所麻酔効果・作用時間を調べた。

3) 統計処理

各群において術前値 (BL) および S 群との差を検討した。Prick test による VAS 値は Dunnet の検定を用い、Von Frey test による触覚・疼痛閾値は Steel の検定を用いて $p < 0.05$ を有意差ありとした。

(2) duty cycle が交流矩形波 IOP による局所麻酔効果に及ぼす影響

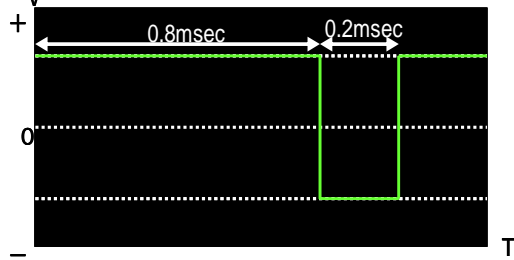
本研究は東京医科歯科大学歯学部倫理審査委員会の承認を得て行った。対象はインフォームドコンセントを得た健康成人 18 人とし、AC-IOP の為害作用と局所麻酔薬の麻酔効果に及ぼす Duty cycle の影響を調べた。

①薬液の浸透法

研究は片側前腕を実験側とした。陽極に

2%リドカイン0.4mlを、陰極に生理食塩水0.4mlを浸透させた通電用deviceを前腕屈側に貼付した。通電用deviceは通電部と対極が一体型となっているもので、通電装置として試作AC drug delivery装置を用い通電を行った。通電条件は1000Hz, 0.4mA (7V) ×20分とした。Duty cycleは80% (80%群)、60% (60%群)とし、対照として生食0.4mlでDuty cycle 80%群 (Saline群)を設定した。

<duty cycle 80%, 1kHzの模式図>



②為害作用・麻酔効果の評価

通電直後に通電中の感覚をVAS scaleを用い評価するとともに、マギル疼痛質問表を用い通電時の感覚に近い表現を3種選択させた。また通電直後の電極相当部の発赤・腫脹等についても記録した。麻酔効果はElectronic von Frey Anesthesiometer (IITC社製)を用い触覚閾値 (TT)・痛覚閾値 (PPT)をそれぞれ測定した。先ずdevice設置前に術前の各閾値を測定した。通電後直ちにdeviceを除去し、通電直後、10分後、20分後、30分後、40分後、50分後、60分後に各閾値を同様に測定し、局所麻酔効果を記録した。

③統計処理

通電中のVASはsaline群との差をDunnettの検定を、通電中の感覚には χ^2 二乗検定を用いて検討した。

TTおよびPPTは、各群において術前値 (BL)との差をsteelの検定を用いて検討した。いずれも $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4. 研究成果

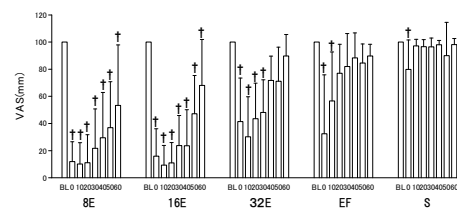
(1)血管収縮薬がIOPによる局所麻酔効果に及ぼす影響

Prick testによる痛覚閾値では、8E群と16E群は60分後まで麻酔効果の延長がみられた。32E群は30分まで延長がみられた。一方EF群は10分後まで差がみられたが、生食群でも通電直後には差がみられた。

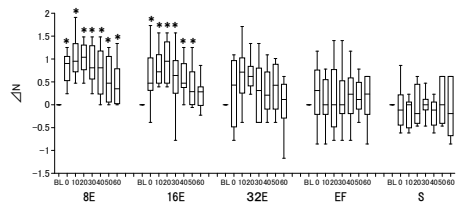
Von Frey testによる痛覚閾値や触覚閾値では、8E群と16E群のみ50分以上の閾値の上昇が見られた。32E群・EF群・生食群ではいずれの時間でも閾値に変化は見られなかった。

Prick testでは局所麻酔効果は通電直後より認められ、持続時間はエピネフリン濃度の上昇と共に延長する傾向が見られた。一方 von

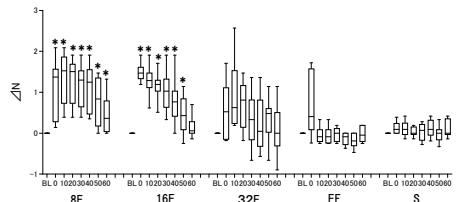
Frey testによる疼痛閾値測定では8E群と16E群以外は術前との差は見られなかった。



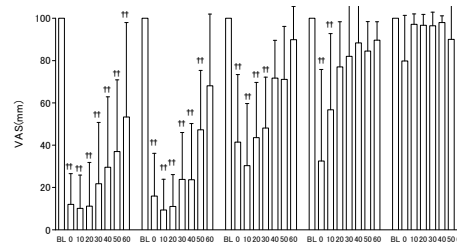
prick testによる痛覚閾値 (BLとの比較)



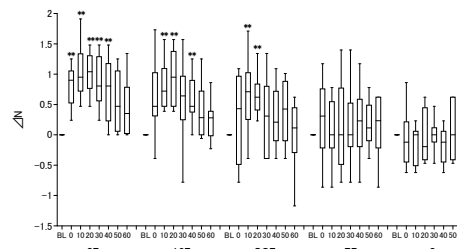
von Frey testによる触覚閾値 (BLとの比較)



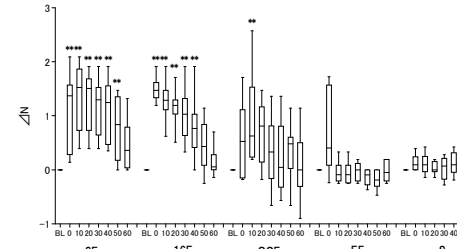
von Frey testによる痛覚閾値 (BLとの比較)



prick testによる痛覚閾値 (S群との比較)



von Frey testによる触覚閾値 (S群との比較)



von Frey testによる痛覚閾値 (S群との比較)

von Frey test による測定では深部感覚や触圧覚も同時に刺激されたため、8E・16E群以外では麻酔効果の延長がみられないと考えた。また局所麻酔薬の浸透が低濃度エピネフリンでは不十分であったため触覚や深部知覚に対し麻酔が十分に得られなかった可能性も考えられた。従って痛覚測定としては pinprick test の方が純粹であるが、Von Frey test では痛覚と同時に触圧覚も刺激するため、今回の実験では低濃度エピネフリン添加による麻酔持続時間延長効果が少なかったと考えた。

今回の実験によりエピネフリンの添加はリドカインの IOP による局所麻酔作用持続時間を濃度依存的に延長させることが判明した。しかし、その局所麻酔効果が触圧覚まで遮断するためには 1/16 万以上の濃度が必要であった。

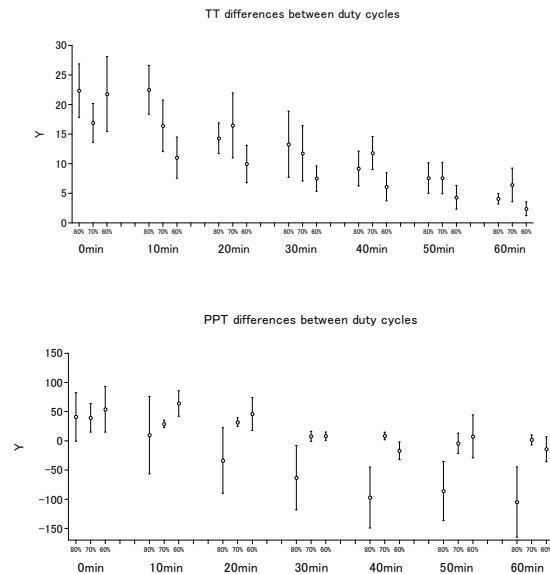
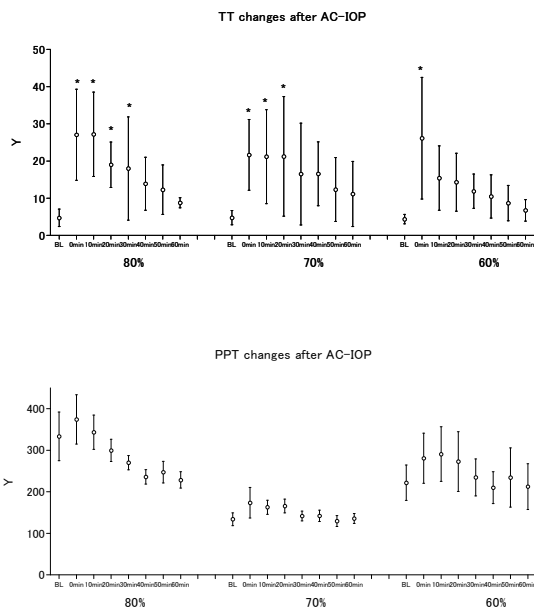
(2) duty cycle が交流矩形波 IOP による局所麻酔効果に及ぼす影響

通電中の VAS score は、80%群・60%群・S群の間に差は見られなかった。

McGill 疼痛表を用いた検索でも、通電中の感覚表現に特徴は見られなかった。

Von Frey test による TT では、80%群で 60 分まで、60%群で 50 分までの閾値上昇が見られた。S 群でも 0 分・10 分・30 分・40 分で閾値の上昇が見られた。

PPT では、80%群で 0 分、60%群で 10・20・30 分に閾値上昇が見られた。Saline 群では差が見られなかった。



触覚閾値 (TT) 上昇持続時間が duty cycle 増加に伴い延長したことより、麻酔持続時間は交流矩形波の陽性成分の増加に伴って延長することが示唆された。しかしその一方、疼痛閾値の上昇では 80%群と 60%群では閾値の上昇している時期に違いが見られた。その原因は明らかではないが duty cycle による浸透深度・感覚受容器の感受性の差・TENS・血管収縮薬欠如の影響や手技上の問題等が考えられる。今後これらの問題点を改善しつつ AC-IOP を利用した局所麻酔効果に関し検討していく必要がある。

duty cycle により通電時の感覚には差が見られず、効率的な薬物送達のためには duty cycle が長いほうが有利と考えられる。しかし DC (= Duty cycle 100%) は、交流よりも疼痛が強く熱傷等の為害作用があるといわれ、最適な duty cycle の検索が必要である。

今回の実験により duty cycle の延長はリドカインの IOP による局所麻酔作用持続時間を延長させることが判明した。また、以前の直流を用いた研究と比べ通電電流は低いにもかかわらず、局所麻酔効果時間の延長が見られた。通電条件は異なるものの、AC-IOP は DC-IOP よりも高効率で薬剤を浸透させる可能性も示唆された。

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 1 件)

The relation between epinephrine concentration and the anesthetic effect of lidocaine iontophoresis. Wakita R, Oono Y, Oogami S, Hayashi S, Umino M. Pain Practice 9(2):115-21, 2009 Mar-Apr

〔学会発表〕(計4件)

リドカイン担持アルギン酸電極を用いた交流イオントフォレーシスの有用性の検討. 灰田悠, 大上沙央理, 脇田亮, 海野雅浩, 吉岡朋彦, 田中順三, 小長谷光. 第37回日本歯科麻酔学会総会, 2009.10.09, 名古屋

矩形波交流通電drug delivery装置を用いた局所麻酔薬の送達. 脇田亮, 林寧, 芝地貴夫, 海野雅浩. 第36回日本歯科麻酔学会総会, 2008.10.10, 大阪

矩形波交流通電drug delivery装置の試作. 林寧, 脇田亮, 芝地貴夫, 海野雅浩. 第36回日本歯科麻酔学会総会, 2008.10.10, 大阪
イオントフォレーシスによる皮下への局所麻酔薬の送達. 血管収縮薬添加の影響. 脇田亮, 林寧, 大上沙央理, 海野雅浩. 第27回日本臨床麻酔学会誌 2007.10.25, 東京

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称: イオントフォレーシス用電極組成物

発明者: 脇田 亮、林寧、海野雅浩、田中順三、吉岡朋彦、征矢大

権利者: 脇田 亮、林寧、海野雅浩、田中順三、吉岡朋彦、征矢大

種類: 特許(出願中、審査未請求)

番号: 特願 2009-260161

出願年月日: 2009年11月13日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

脇田 亮 (WAKITA RYO)

東京医科歯科大学・歯学部附属病院・助教

研究者番号: 60376712

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし