

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：30110

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23090

研究課題名（和文）吸入麻酔薬Xeキセノンの溶解による静脈内鎮静法の可能性

研究課題名（英文）Potential for intravenous sedation by dissolution of the inhaled anesthetic Xenon.

研究代表者

岩本 理恵 (IWAMOTO, Rie)

北海道医療大学・歯学部・助教

研究者番号：60779875

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、キセノン(Xe)を静脈内投与することで麻酔鎮静効果が得られることを明らかにすること、これによりXeの特徴である迅速な麻酔作用、心機能および呼吸抑制が少ない利点をもつ静脈内鎮静(IVS)の臨床応用への実現を目的とした。

まずXe溶解液の作製から着手した。Xeの溶媒としてはXeの高い脂溶性に着目し、脂肪乳剤を用いた。また、気体の溶解度を高めるため、加圧・冷却可能な特性ガラス容器に脂肪乳剤とXeを添加し加圧した。同時にこの容器自体を冷却・振盪を行うことでより高濃度のXe溶解液を作製した。次に、このXe溶解液をマウスへ静脈内投与を行ったところ、麻酔鎮静効果が得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで理想の吸入麻酔薬とされていたものの高価であることから臨床普及が進んでいなかったXeを吸入麻酔薬としてではなく、静脈麻酔薬として用いることでIVSへの応用の可能性を見出すことである。これまでの研究により、溶媒として脂肪乳剤を用い、気体の溶解度を大きくするために加圧・冷却を行うことで、より高濃度のXe溶解液を作製し、実際にマウスへ静脈内投与することで麻酔鎮静効果が得られることを確認した。

Xe溶解液によるIVSが心機能および呼吸抑制が少なく、麻酔深度の調節性が優れていることが明らかになれば、Xeの画期的なIVSへの応用が可能となり、麻酔の概念を大転換させるパラダイムシフトが期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to demonstrate that intravenous administration of xenon (Xe) can produce anesthetic sedation, and to realize the clinical application of intravenous sedation (IVS), which has the advantages of rapid anesthetic action, cardiac function, and less respiratory depression, which are the characteristics of Xe.

The first step was the preparation of Xe dissolver solution, using fat emulsion as the Xe solvent because of Xe's high liposolubility. In order to increase the solubility of the gas, the fat emulsion and Xe were added to a pressurizable and coolable glass vessel and pressurized. At the same time, the container itself was cooled and shaken to produce a more concentrated Xe solution. The Xe solution was then administered intravenously to mice, and it was found to produce an anesthetic sedative effect.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：キセノンガス 静脈内鎮静法 吸入麻酔薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Xe とは、原子番号 54、周期表上では第 18 族、希ガスに属する。最外殻電子が閉殻構造になっており、反応性がほとんどない。1946 年に吸入麻酔薬としての作用が報告されたものの、高コストのため研究がほとんど進まなかった。その後、1990 年代から主にヨーロッパと日本で研究が再開され高コスト以外の性質が理想の吸入麻酔薬に近いことが分かった。その特徴とは、①迅速な麻酔作用、②鎮痛作用、③低毒性、④臓器保護作用、⑤心機能および呼吸抑制が少ないことなどである。臨床においては、2005 年 10 月にドイツで、2007 年 3 月には EU 諸国領域でも全身状態の比較的良好な患者に限って臨床使用が許可された。

一方、日本においては、CT による脳血流測定の際の造影剤としては薬事認可を受けているものの、やはり高コストのため吸入麻酔薬としての臨床実用化はあまり普及していない現状である。また、一方で歯科処置・口腔外科手術におけるストレス対策の一つに IVS がある。この IVS の効果としては①歯科治療に対する不安・恐怖心の緩和、②循環動態の安定、③過呼吸の予防・抑制、④骨格筋の緊張・不随意運動の予防・緩和、⑤異常な神経反射の予防、⑥痙攣発作の予防などが期待できる。このように IVS は極めて有用であるが歯科特有の問題点もある。治療部位が口腔内であることが多く、麻酔鎮静度を深めることにより反射抑制が生じ、誤嚥のリスクが高くなる。また、呼吸抑制のリスクも高い。また、高齢者に対して IVS を適応することも少なくない。高齢者は循環器・呼吸器疾患を有する患者が多く、麻酔薬を投与すること自体が、呼吸・循環機能を低下させるため、心機能抑制、循環虚脱、心停止などの合併症を誘発する可能性がある。したがって、呼吸・循環抑制が少なく、迅速な鎮静/覚醒のコントロール可能な IVS は臨床的に極めて有用である。

2. 研究の目的

Xe を静脈麻酔薬として静脈内投与することで麻酔鎮静効果が得られることを明らかにし、直接血管内へ投与することにより少量でも十分な鎮静効果が得られ、さらには Xe の特徴である迅速な麻酔作用、心機能および呼吸抑制が少ない利点をもつ静脈内鎮静法 (IVS) を実現化させることである。

3. 研究の方法

これまでの研究では、Xe の物理的性質上、比較的液体への溶解度が高く、脂溶性の性質を持つことに注目し、溶媒としてすでに臨床応用されている既存薬剤の脂肪乳剤 (イントラリポス輸液 10%) を使用した。また、気体の溶解度を高めるため、加圧・冷却可能な特性ガラス容器を作製し (Fig 1)、この容器にイントラリポス輸液 10% を注入した。そこに Xe ガスを添加し、圧力調整器にて 0.5-0.6MPa まで加圧した。同時に 0-10 の温度条件下で冷却・振盪を行い、Xe 溶解液を作製した。Xe 溶解液の条件としては振盪時間として 10 分 (a 群) と 30 分 (b 群) の 2 つの群に分けた。これらの Xe 溶解液をマウスに 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2 mL をそれぞれ静脈内投与し、行動観察により鎮静深度 (0: clear, 1: light sedation, 2: deep sedation) を評価した。さらに、静脈内投与してから鎮静効果が消失し、投与前の状態に回復すまでの時間 (回復時間) を計測し、体重当たりの投与量 (ml/kg) と回復時間 (min) に対し単回帰分析を行った (Fig 2 a

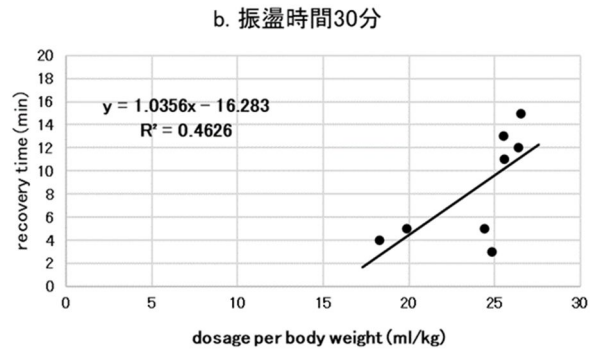
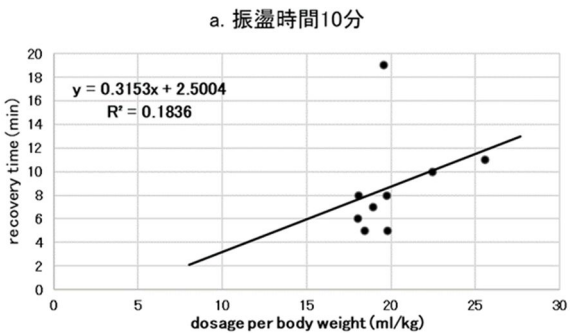
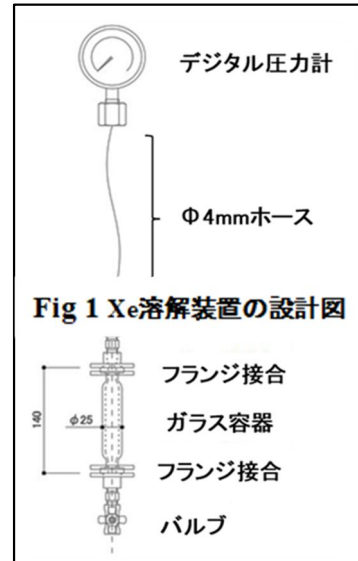
b)。

4. 研究成果

a群(振盪時間 10分)では、脂肪乳剤量として 18.018ml/kg、b群(振盪時間 30分)では 18.30ml/kg 以上の投与量で鎮静効果を確認できた。また、振盪時間 30分の方がより鎮静効果時間が長い傾向にあり、Xe の溶解量がより高濃度であることが示唆された。

すなわち、より高濃度の Xe を溶解させるには、低温・加圧下に何らかの物理的な振動を加える方法が有用であることが考えられる。また過量の脂肪乳剤投与は血栓形成のリスクがあり、溶解から投与方法には改良の必要がある。

吸入麻酔薬を溶解して静脈内投与した際に、肺胞で気化することはすでに知られている。従って、呼気中の Xe 濃度から血中 Xe を推定できる可能性がある。呼気中の濃度に基づいて鎮静に必要な溶解液量を算出するアルゴリズムを作成できれば、臨床応用の上で有用となるだろう。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 キセノンを含有する麻酔又は鎮静用エマルション製剤の製造方法	発明者 岩本理恵	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、P22HS01	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------