

様 式 C - 1 9、F - 1 9 - 1、Z - 1 9 （共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：32667

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17220

研究課題名（和文）デクスメトミジンが高血圧ラットに与える心機能への影響と新たな局所麻酔薬の開発

研究課題名（英文）Effects of dexmedetomidine on cardiac function in hypertensive rats (SHR) and development of a new local anesthetic

研究代表者

酒井 有沙（SAKAI, ARISA）

日本歯科大学・生命歯学部・助教

研究者番号：40779295

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）：歯科用局所麻酔薬であるアドレナリン添加リドカイン製剤を高血圧症患者に投与することは、原則禁忌である。アドレナリンに代わる薬剤として、塩酸デクスメトミジン（DEX）に注目し、高血圧自然発症ラット（SHR/12mラット）にDEX投与した際の循環動態を心臓カテーテルで測定した。DEXはアドレナリンと比較して血圧上昇は同程度であったが、SWやHRの低下により心筋酸素消費量を減少させたため、高血圧症患者へのDEX添加リドカイン製剤は新たな局所麻酔薬としての有用性が高いと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、アドレナリンに代わり得る可能性のあるDEXを高血圧発症ラットに投与し、心臓カテーテルを用いて循環動態に与える影響を検討した。これまで、DEXを高血圧症患者に投与した際に観血的な血圧測定を行って、連続的に循環動態の変化と心機能の状態を検討している報告は皆無であったため、本研究は詳細な循環動態への影響を評価することができた。本研究の結果から、DEXはアドレナリンと比較して循環動態への影響が少ないと考えられたため、今後、高血圧症患者に対する安全性の高い歯科用局所麻酔薬としてDEX添加リドカインの提供ができると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In general, the administration of adrenaline-added lidocaine, which are local anesthetics for dental use, is contraindicated in hypertensive patients. We focused on dexmedetomidine hydrochloride (DEX) as an alternative to adrenaline and measured the hemodynamics of DEX administered to hypertensive rats (SHR/12m rats) via P-V catheter. Although DEX caused a similar increase in blood pressure compared to adrenaline, it reduced myocardial oxygen consumption by decreasing SW and HR, suggesting that DEX-added lidocaine formulations for hypertensive patients may be useful as a new local anesthetic agent.

研究分野：歯科麻酔学

キーワード：歯科用局所麻酔薬 デクスメトミジン 高血圧症ラット 心臓カテーテル

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国では65歳以上の老年人口(27.3%)の増加(厚生労働省,平成30年我が国の人口動態)による超高齢社会の到来に伴い、有病者数が増加している。65歳以上の歯科受診患者の有病率は86.8%と高く、特に循環器疾患の患者が多く、中でも高血圧症は23.1%(662/2865件)と最も多い(峯村ら:日有病歯誌,18(3),2009.)。さらに、Kimuraら(IJID,1:6,2015.)は、歯科インプラント手術患者516例のうち、高血圧の既往がない患者は410例(79.4%)であったが、術前に高血圧(収縮期血圧が160mmHg以上)を示した患者は410例中41例(10%)もあったと報告している。これらのことから、未加療の高血圧症患者が歯科を受診しているため、高血圧症患者だけではなく、未加療の高血圧症患者に対しても、歯科的に十分注意を払うことが重要となる。

歯科用局所麻酔薬には、麻酔効果増強や麻酔作用時間延長を目的として、血管収縮薬であるアドレナリンやフェリプレシンが添加されている。アドレナリン添加リドカインの高血圧症患者への使用は、2000年6月付の厚労省医薬安全局の通知により原則禁忌となっているが、多くの歯科医院で使用されているのが実状である。峯村らの報告によれば(日有病歯誌,18(3),2009.)、65歳以上の歯科治療時の術中偶発症として血圧上昇が35.5%と最も多く、特に循環器疾患患者に多く発症していたという。これは、アドレナリン α と β 受容体が刺激されることによって血圧や脈拍が上昇するためである(筒井著:歯科薬物療法学第7版,2020.)。一方、フェリプレシンは血管収縮作用が弱く、心筋組織酸素分圧も低下させるため、虚血性心疾患患者への投与は推奨されておらず、当研究室の森本ら(日歯麻誌,43(1),2015.)の研究によって大量投与は高血圧症自然発症ラットの心機能を抑制することが判明している。また、アドレナリン無添加局所麻酔薬やフェリプレシン添加局所麻酔薬は、アドレナリン添加リドカイン製剤と比較して麻酔作用時間は短く、処置の可能な時間が制限されてしまう(福島ら監修:歯科麻酔学第8版,2021.)。以上のことから、高血圧症患者の循環動態に影響を与えず、かつ適切な麻酔効果と作用時間が得られる局所麻酔薬の開発が必要不可欠であると考えられた。

2. 研究の目的

近年、アドレナリンに代わる血管収縮薬として塩酸デクスメトミジン(DEX)が注目されている。DEXはアドレナリン α_2 受容体作動薬であり、血管収縮作用の他に中枢性の鎮静、鎮痛および降圧作用を有している。アドレナリン β 受容体刺激作用を持たないため(尾崎著:Precedex® clinical guidelines,2014.)、心機能への影響は少なく、アドレナリンが原則として禁忌症例に対しても使用可能と考えられる。Yamaneら(JOMS,73(4),2015.)は、ヒトの粘膜へのDEX添加リドカインの局所投与は、血圧と脈拍に影響を与えずにリドカインの麻酔効果を増強したと報告している。また、当講座のTsutsuiら(Anesth Prog,64(4),2017.)の研究によってDEX添加リドカインは β 遮断薬が投与された高血圧自然発症ラットの血圧や脈拍に影響が少ないことが判明した。しかし、DEX添加リドカインを高血圧症患者に投与した際の観血的な血圧測定を行って、連続的に循環動態の変化と心機能の状態を検討している報告は皆無である。そこで、高血圧症患者により安全性の高い局所麻酔薬を開発するために、高血圧自然発症ラット(SHR/Izmラット)の口腔内にDEXを投与し、心臓カテーテルを用いて循環動態と心機能の変動を測定しアドレナリン投与時と比較検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象

10~12週齢の雄性WKY/IzmラットおよびSHR/Izmラット

(2) 実験方法

本実験は、Pacherら(Nat Protoc,3(9),2008.)、森本ら(日歯麻誌,43(1),2015.)、Sakaiら(Odontology,105(1),2017.)の方法に準じて行った。

ラットを麻酔ボックスに入れ、イソフルラン4~5%を吸入させ入眠後、鼻にマスクを装着し、イソフルラン1~3%の持続投与と鼻カニューレより酸素を0.8-1L/minで投与して、自発呼吸下での全身麻酔とした。また体温低下防止のために、保温マットを使用した。

次いで、収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)測定のために右鼠径部に2%リドカイン(リドカイン注射液2%,丸石製薬)を局所麻酔し皮膚切開後、右大腿動脈を露出し24G静脈留置針(サーフロー®F&F,TERUMO社製)で動脈路確保後、ヘパリン含有生理食塩水(5000単位/mL)を満たした圧トランスデューサー(血圧トランスデューサーDX360,日本ベクトン・ディッキンソン社製)を介して測定用アンプ(RM-6100,日本光電社製)に接続した。その後、心拍数(HR)、左室拡張期末期容積(Ved)、左室収縮期末期圧(Pes)、心室収縮末期エラストランス(ESVR)、一回仕事量(SW)、一回拍出量(SV)測定のために頸部に2%リドカインを局所麻酔後、縦切開し、右頸動脈を剖出させP-Vカテーテル(FTH-1912B-8018,カナダ,サイエンス社製)を挿入して左心室内に留置した。また、ESPVR測定のために剣状軟骨下部を2%リドカインで局所麻酔後に1cm縦切開、開腹し綿棒を挿入して後大静脈を圧迫できるようにした(廣ら:日温気物

医誌, 72(2), 2009 .). 後大静脈の圧迫は測定時間ごとに 5 秒間行い、すぐに解除した。

循環動態安定後、ラットの舌に生理食塩水 (NS) 30 μ L、0.5 μ g/kg もしくは 1 μ g/kg の DEX または 0.5 μ g/kg のアドレナリン (AD) のいずれかを筋肉内注射し、経時的に循環動態と心機能を測定した。計測時間ごとに後大静脈を圧迫し、心臓への灌流量を低下させ ESPVR を計測した。NS または DEX および AD の投与 2 分前の値をコントロールとし、投与後 30 分まで測定を継続した。WKY/Izm ラットに薬剤投与した群をそれぞれ NS (W-NS)、AD0.5 μ g/kg (W-AD0.5)、DEX0.5 μ g/kg (W-DEX0.5)、DEX1 μ g/kg (W-DEX1) SHR/Izm ラットに薬剤投与した群を NS (S-NS)、AD0.5 μ g/kg (S-AD0.5)、DEX0.5 μ g/kg (S-DEX0.5)、DEX1 μ g/kg (S-DEX1) とした。いずれの群も 5 匹ずつ行い、コントロールに対して実測値の差を比較検討した。

4. 研究成果

8 群の測定した SBP、DBP、HR、Pes、Ved、SV、SW、ESPVR の結果を図に示す。

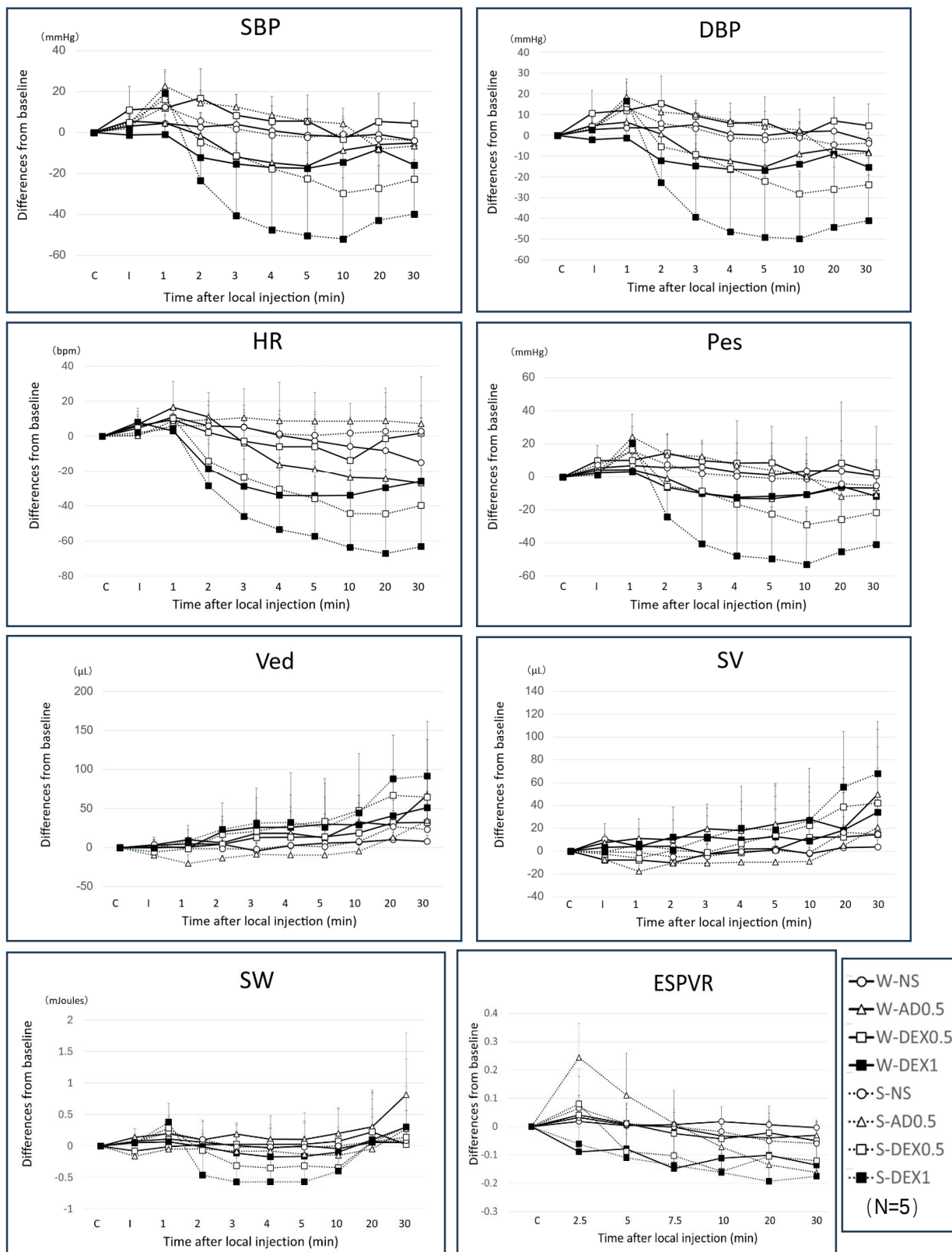


図 各パラメータの差の経時的変化

(1) AD と DEX の比較

AD 群では、投与 1 分後までの SBP、DBP、Pes、HR の上昇がみられた。また投与 2.5 分後の ESPVR も上昇した。これは、アドレナリン α 受容体刺激作用の血管収縮、 β 受容体刺激作用の心拍数上昇、心収縮力増強によるものと考えられた。DEX 群では、投与 1 分後 SBP、DBP、Pes、HR の上昇がみられた。投与 2 分後には SBP、DBP、Pes、HR、SW は低下した。投与直後には $\alpha 2B$ 受容体刺激による血管収縮作用によって後負荷の指標である Pes が上昇し、血圧は上昇したと考えられた。しかし、前負荷の指標である Ved は変化しなかったことから、血管収縮作用は主に動脈系に働いたか、静脈系には $\alpha 2A$ 受容体刺激による血管拡張作用と $\alpha 2B$ 受容体刺激による血管収縮作用が相殺されたと考えられた。HR は $\alpha 2A$ 受容体刺激による副交感神経亢進作用により低下したと考えられた。SW も低下したことから、心筋酸素消費量は低下したと考えられた。AD 群と DEX 群による血圧の変動は同程度であったが、DEX0.5 と DEX1 では投与濃度が高くなるほど、循環動態への影響が大きかったため、リドカインに添加する DEX の投与濃度を検討する必要があると考えられた。

(2) WKY/Izm と SHR/IZM の比較

S-NS では、SBP、DBP、Pes の上昇がみられたが W-NS では変動しなかった。S-AD0.5 では、投与直後 SBP、DBP、Pes、HR、ESPVR が上昇し、SV、Ved が低下した。S-DEX0.5、S-DEX1 では W-DEX0.5、W-DEX1 と比較して、投与 2 分後以降の SBP、DBP、Pes、HR、SW 低下が大きく、循環動態へ与える影響が大きかった。

以上のことから高血圧症患者において、注射針による刺激は血圧上昇と心機能への負担増加の一因になること、DEX 投与はアドレナリン投与と血圧の変動が同程度で、HR や SW 低下に伴う心筋酸素消費量の軽減の可能性があることが示唆されたため、DEX 添加局所麻酔薬は高血圧症患者にも有用性が高いと考えられた。

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

〔産業財産権〕

〔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
---------	---------