

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：13601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659694

研究課題名(和文) 局所麻酔薬は胎児・乳幼児の発達神経系にアポトーシスを起こすか？

研究課題名(英文) Does local anesthetics induce apoptosis in the developing central nervous system ?

研究代表者

川真田 樹人 (KAWAMATA, Mikito)

信州大学・医学部・教授

研究者番号：90315523

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)：幼若および成熟脳に対する局所麻酔薬の毒性の違いを検討するため、幼若ラット(P07-21)と成熟ラット(8W)を用いて、脳波測定用電極と外頸静脈内へのPE10カテーテル留置を行った。その後、リドカインを持続投与し、脳波上の痙攣波と行動上の痙攣の出現と呼吸停止のそれぞれの時点で動脈血および脳脊髄液を採取した。P07-14の幼若ラットでは、P014-21や成熟ラットに比べ、痙攣時および呼吸停止時の血中および髄液中のリドカイン濃度が有意に高く、幼若ラット脳が局麻薬に抵抗性を示すことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to examine the differences in the toxicity of local anesthetics to the immature and mature brain, adult rats (8 w-old) and neonates (P07-21) were used. Electrodes for measuring electroencephalography were implanted, and a PE10 catheter was inserted into the external jugular vein. Then intravenous infusion of lidocaine was started. When seizure and respiratory arrest were seen, cerebrospinal fluid and arterial blood were collected. The concentrations of lidocaine in the plasma and cerebrospinal fluid were significant higher than those in the adult rats. The results suggest that the developing brain in the rat is resistant to systemic toxicity of local anesthetics, compared to the mature brain.

研究分野：医歯薬

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔科学

キーワード：局所麻酔薬 神経毒性 痙攣 呼吸停止 リドカイン 血中濃度 髄液内濃度

1. 研究開始当初の背景

近年、産科麻酔・小児麻酔領域で局所麻酔薬を使用した区域麻酔の適応範囲が拡大している。

そのため、胎児や乳幼児が局所麻酔薬に暴露される機会は以前に比べ増加している。

しかし、小児に対する局所麻酔薬の安全性はこれまでに十分には検討されていない。

2. 研究の目的

幼若および成体の Sprague Dawley (SD) ラットにリドカイン塩酸塩を持続静脈内投与し、局所麻酔薬の中毒域における感受性を比較する。

3. 研究の方法

(1) リドカイン塩酸塩持続投与による、けいれん発作出現時の血清および髄液中局所麻酔薬濃度の検討

SD ラットを用い以下のように群分けした。
日齢 8-14: A 群 (n = 5)
日齢 15-21: B 群 (n = 5)
8-12 週齢: C 群 (n = 12)

3.5%セボフルラン麻酔下に右外頸静脈からカテーテルを挿入した。

十分な覚醒時間を設けた後、3%リドカイン塩酸塩を先ほど挿入したカテーテルから 3 mg/kg/min で持続静脈内投与を行った。投与中は持続的に直腸温を測定し、温熱ランプを用いて 37.0 を維持した。また、舌根沈下や分泌物貯留による気道閉塞を防止するため、ラットは可能な限り右側臥位を維持した。

けいれん発作出現時にペントバルビタール (100 mg/kg) を腹腔内投与して安楽死させ、血液および髄液を採取した。血液は室温で 1 時間静置して血餅形成を進め、遠心分離 (6000rpm、10 分間) して血清を回収した。

血清および髄液は局所麻酔薬濃度測定に用いるまで -80 で保存した。

上記で得られた血清および髄液を用い、高速液体クロマトグラフィー法を用いて局所麻酔薬の血中濃度測定を行った。

(2) リドカイン塩酸塩持続投与による、呼吸停止時の血清および髄液中局所麻酔薬濃度の検討

上記(1)と共通の実験方法を用い、けいれん発作出現時ではなく呼吸停止時に血液および髄液を採取した。

本方法での各検体数は下記の通りである。

A 群 (n = 9)

B 群 (n = 5)

C 群 (n = 5)

(3) リドカイン塩酸塩持続投与による、けいれん脳波の測定

日齢 10 (n = 5) および 11 週齢 (n = 5) のラットを用いた。

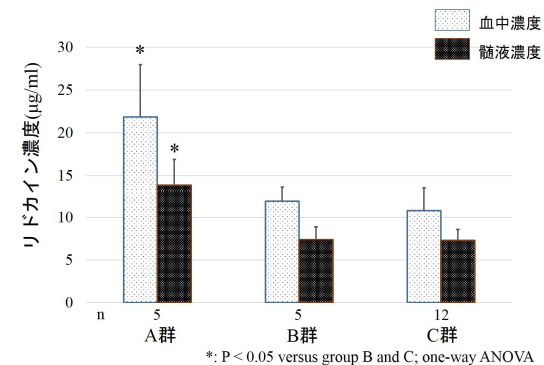
3.5%セボフルラン麻酔下に右外頸静脈からカテーテルを挿入し、続いて小動物用痙攣脳波収録・解析システム (米国 Pinnacle Technology 社) 用のヘッドマウントを頭蓋に固定した。

十分な覚醒時間を設けた後、3%リドカイン塩酸塩を先ほど挿入したカテーテルから 3 mg/kg/min で持続静脈内投与を行い、同時に脳波の持続測定・記録を行った。

4. 研究成果

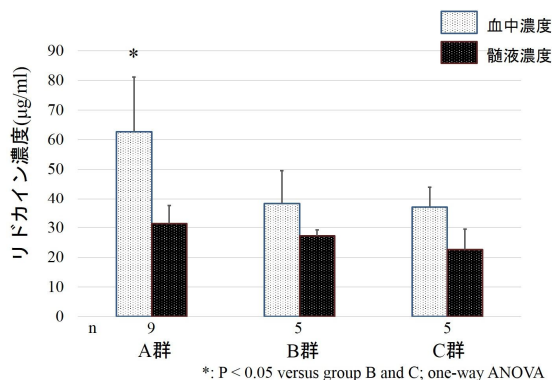
(1) リドカイン塩酸塩持続投与による、けいれん発作出現時の血清および髄液中局所麻酔薬濃度の検討

けいれん発作時の血中濃度 (A: 21.9 ± 6.1 , B: 11.9 ± 1.8 , C: 10.8 ± 2.8 $\mu\text{g/ml}$) と髄液濃度 (A: 13.9 ± 3.0 , B: 7.38 ± 1.5 , C: 7.3 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$) は B 群および C 群と比べ、A 群において有意に高かった。



(2) リドカイン塩酸塩持続投与による、呼吸停止時の血清および髄液中局所麻酔薬濃度の検討

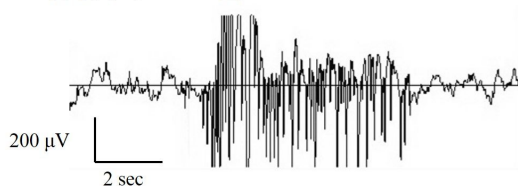
呼吸停止時の血中濃度 (A: 62.7 ± 19.6 , B: 38.2 ± 12.5 , C: 36.9 ± 8.0 $\mu\text{g/ml}$) は B 群および C 群と比べ、A 群において有意に高かった。髄液濃度 (A: 31.4 ± 6.3 , B: 27.1 ± 2.4 , C: 22.7 ± 6.9 $\mu\text{g/ml}$) では群間の有意差は認められなかった。



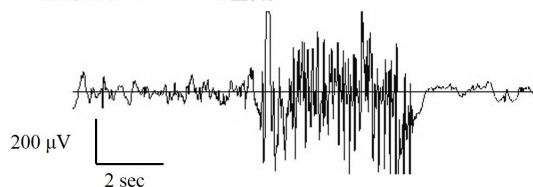
(3)リドカイン塩酸塩持続投与による、けいれん脳波の測定

日齢 10 および 11 週齢の SD ラット共に、すべてのラットで肉眼的けいれん発作とけいれん脳波の出現は 1 対 1 で対応しており、どちらかのみが出現する例はなかった。また、両群においてけいれん脳波の持続時間・周波数には有意な差はなかった。以下に代表的な脳波を提示する。

幼若ラット: 日齢10



成熟ラット: 11週齢



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 6 件)

1. 安藤晃, 菱沼典正, 白鳥徹, 笹尾潤一, 田中聡, 川真田樹人: 軟骨無形成症合併妊婦の帝王切開の麻酔経験. 麻酔 63: 686 - 688, 2014. 査読有
2. 中澤遥, 杉山由紀, 望月憲招, 川股知之, 川真田樹人: 高度肥満患者における腹腔鏡下腎摘除術の麻酔経験. 麻酔 62: 1446-1449, 2013. 査読有
3. 関口 剛美, 杉山 由紀, 川股 知之, 川真田 樹人. エアウェイスコープ挿管時に咽頭裂傷を来した挿管困難の 1 症例. 麻酔 62: 1410-1412, 2013. 査読有
4. 日向俊輔, 坂本明之, 川股知之, 清水俊行, 川真田樹人: 妊娠中に脊髄腫瘍摘出術を施行した 1 症例. 麻酔 62: 609 - 612, 2013. 査読有
5. 清澤 研吉, 川股 知之, 山本 克己, 川真田 樹人: 側彎症妊婦の帝王切開における脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔の経験: 麻酔 63: 859 - 862, 2013. 査読有
6. 寺島 嘉紀, 川真田 樹人, 竹林 庸雄, 田中 智, 谷本 勝正, 山下 敏彦: 神経根性疼痛モデルにおける脊髄膠様質細胞の興奮性シナプス伝達. Journal of Musculoskeletal Pain Research 5: 61-66, 2013. 査読有

〔図書〕(計 3 件)

1. 川真田樹人: 痛みの生理学. 天羽敬祐監修: 麻酔科学レビュー2014. pp202 - 206, 総合医学社, 東京, 2014.
2. 石田高志, 川真田樹人: 覚醒下開頭手術の麻酔管理. 内野博之編: 神経麻酔 Q & A エビデンスに基づく最新の知識とテクニック. pp173 - 177, 総合医学社, 東京, 2013.
3. 日本 Awake Surgery 学会ガイドライン作成ワーキンググループ(嘉山孝正, 伊関洋, 山田芳嗣, 阿部竜也, 板倉徹, 鎌田恭輔, 川口昌彦, 川真田樹人, 隅部俊宏, 倉津純一, 栗本昌紀, 櫻田香, 佐藤清貴, 佐藤慎哉, 篠浦伸禎, 杉下守弘, 鈴木匡子, 住谷昌彦, 高岡誠司, 長田理, 深谷親, 古谷秀勝, 本郷一博, 三國信啓, 村垣善浩, 森本康裕). 覚醒下手術ガイドライン. 医学書院, 2013, pp1-102.

6. 研究組織

(1)研究代表者

川真田 樹人 (KAWAMATA, Mikito)
信州大学・医学部・教授
研究者番号: 90315523

(2)研究分担者

石田 高志 (ISHIDA, Takashi)
信州大学・医学部附属病院・医員

研究者番号： 60531952

(3)研究分担者

石田 公美子 (松尾 公美子) (ISHIDA,
Kumiko)

信州大学・医学部附属病院・助教 (診療)

研究者番号： 80467191

(4)研究分担者

峰村 仁志 (MINEMURA, Hitoshi)

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号： 40635877