

氏 名 (本 籍) 薦 田 恭 男 (香川県)

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博 士 (論) 第 3 1 1 号

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 5 年 9 月 1 0 日

学 位 論 文 題 目 **Enhancement of Lidocaine-Induced Epidural Anesthesia by
Deoxyaconitine in the Rabbit**
(うさぎにおけるデオキシアコニチンによるリドカイン硬膜外麻酔増強作用)

審 査 委 員

主 査 教 授 松 田 昌 之

副 査 教 授 山 路 昭

副 査 教 授 岡 村 富 夫

論文内容要旨

*整理番号	314	氏 <small>(ふりがな)</small> 名	薦 <small>こも</small> 田 <small>た</small> 恭 <small>やま</small> 男 <small>お</small>
学位論文題目	Enhancement of Lidocaine-Induced Epidural Anesthesia by Deoxyaconitine in the Rabbit (うさぎにおけるデオキシアコニチンによるリドカイン硬膜外麻酔増強作用)		
<p>【目的】 ぶしは、古来より東洋医学において、痛みを和らげる目的で使用されてきたものである。デオキシアコニチン、アコニチン、メサコニチンなど多くのアルカロイドがぶしより抽出されている。ぶしの経口投与で鎮痛効果が得られることや、ぶしから得られるアルカロイドの多くに抗侵害作用が認められることが知られている。その中でデオキシアコニチンは他のアルカロイドと比べ不整脈や呼吸抑制といった毒性が少ないとされている。ところで、モルヒネは、少量硬膜外投与をおこなうことにより大量全身投与に見られる副作用を減じ良い鎮痛効果が得られている。デオキシアコニチンも硬膜外投与によって同様の現象が見られる可能性がある。本実験の目的は、リドカイン硬膜外麻酔において、デオキシアコニチンを添加することでどのような影響が見られるかを調べることにある。</p> <p>【方法】 実験には5羽のうさぎ (Japan White rabbit, 雌、約4 kg) を用いた。吸入麻酔薬であるセボフルレン3～5%および酸素を用いて、マスクによる全身麻酔を行い、さらに1%メピバカインにて局所麻酔を施行した上で腰部硬膜外腔にカテーテルを挿入した。全身麻酔から全覚醒後、以下の3種類の薬剤をうさぎの硬膜外腔に順次投与した。最初に2%リドカイン1.5ml (グループA)、次に150 µg デオキシアコニチンを添加した2%リドカイン1.5ml (グループB)、3番目にノルビナルトルフィミン前投与後に150 µg デオキシアコニチンを添加した2%リドカイン1.5ml (グループC) を硬膜外腔に投与した。それぞれの実験においては、すくなくとも2時間以上の間隔をあけて施行した。尾の感覚消失、体位保持不能、後足麻痺について、その発現時間と持続時間を測定した。また、自動血圧計を用いて薬物投与後の血圧をモニターした。</p> <p>【結果】 効果発現時間については3つのグループで差は見られなかった。持続時間に関しては、以下の通りであった。グループAでは、感覚消失時間は27.0±2.7分、体位保持不能時間は33.0±2.7分、後足麻痺時間は21.0±4.2分であった。グループBでは、デオキシアコニチンを添加することにより、感覚消失時間で80%、体位保持不能時間で50%、後足麻痺時間で60%、それぞれグループAに比較して延長した。グループCでは、グループBで見られた現象がノルビナルトルフィミン前投与により部分的に拮抗された。血圧は、全てのグループで硬膜外麻酔にともない低下したが、各グループ間では10分後、30分後を除いて有意な差は認めなかった。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、
2 千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【考察】 従来の報告では、うさぎの硬膜外麻酔モデルは一回注入法で行われていた。これとは異なり、著者らは、硬膜外腔にカテーテルを挿入し、これによって薬液の注入を同じ部位で同じスピードで注入することが可能となった。

ぶしから得られるアルカロイドには、強い鎮痛作用が報告されているものがある。例えばメサコニチンは、ラットにおいて経口投与でも強い鎮痛作用が認められている。デオキシアコニチンにも同様に腹腔内投与で鎮痛作用が認められることが知られている。しかし全身大量投与により血中濃度が上昇すると、不整脈や呼吸抑制といった毒性の危険性が大きくなる。すでに臨床応用されているモルヒネは、少量の硬膜外投与により良好な鎮痛効果が得られている。また、クロニジンも局所麻酔薬に添加することで硬膜外麻酔作用が増強することが報告されている。

今回の著者らの結果から、デオキシアコニチンをリドカインに添加することで硬膜外麻酔作用が増強されることが示された。リドカインの繰り返し投与による影響が検討されるべきであるが、グループ C で部分的にはあるが持続時間が拮抗されていることから、作用時間延長の主たる要因はデオキシアコニチンと思われる。血圧についてもグループ間にほとんど有意差が認められなかったことより、鎮痛作用への影響は無かったものと思われる。

ぶしの抗侵害作用のメカニズムについてはいまだ不明の点が多い。持続的脱分極によるものと局所麻酔薬様の作用によるものという2つのメカニズムを示唆した報告がある。今回の著者らの研究結果では、デオキシアコニチンによって増強された硬膜外麻酔作用が、 κ 受容体アンタゴニストであるノルピナルトールフィミンによって部分的に拮抗された。この研究結果は、前述の2つのメカニズム以外に κ 受容体の関与したメカニズムも存在することを示唆した。Omiya らが報告したねずみを用いた実験においても、ぶしの抗侵害作用が κ 受容体を介していることを示しており、著者らの結果と矛盾しない。しかし、デオキシアコニチンの脳への直接作用や血管収縮作用による硬膜外麻酔効果増強の可能性は否定できない。

【結論】 デオキシアコニチンはうさぎのリドカイン硬膜外麻酔効果を増強し、この効果は κ 受容体が部分的に関与していると考えられる。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	314	氏名	薦田恭男
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、兔硬膜外麻酔モデルの作成と、deoxyaconitine (東洋医学において鎮痛剤として用いられる附子から抽出されたアルカロイドの一つ) が硬膜外リドカイン麻酔効果を延長させることを確認し、その効果発現においてκオピオイド受容体が関与することを示唆したものである。</p> <p>全身麻酔下に兔硬膜外腔にカテーテルを挿入し、より安定した薬剤の硬膜外腔投与を可能とした。Deoxyaconitine をリドカインに添加することで、硬膜外麻酔作用 (知覚麻痺、体位保持不能、下肢麻痺) の持続時間が延長することが確認された。また、この延長効果は、κオピオイド受容体拮抗薬 nor-binaltorphimine の前処置によって軽減することも明らかにした。</p> <p>以上の結果は、漢方薬から得られるアルカロイドの研究分野に新しい知見を与えたものであり、これらアルカロイドを麻酔学領域において応用しうる可能性を見出したものと考えられる。</p> <p>したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成15年8月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
(平成15年 9月 / 日)			