

氏名 (本籍)	渡辺章久 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 324 号
学位授与日付	平成 8 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Baroreflex Sensitivity With or Without Respiratory Acidosis and Alkalosis in Rats
審査委員	(主査) 教授 土肥 修 司 (副査) 教授 恵 良 聖 一 教授 植 松 俊 彦

論文内容の要旨

重要な血圧調節機構である動脈圧受容器反射は反射性循環反応を制御し、その感受性 (BRS) は、全身麻酔や硬膜外麻酔により抑制されることが知られている。全身麻酔では、吸入麻酔薬・静脈麻酔薬が動脈圧受容器反射の反射弓全体へ影響し、硬膜外麻酔では局所麻酔薬による交感神経遮断が主な要因と考えられている。申請者らは、局所麻酔薬ブピバカインの影響を検討し、硬膜外腔から血中に吸収された局所麻酔薬自体が全身作用として BRS に影響を与えている可能性を推測しているが、詳細は明らかでない。また、局所麻酔薬が偶発的に、大量に血中に投与された場合に惹起される局所麻酔薬中毒時には、患者はアシドーシス状態となっており、過換気によって患者を呼吸性アルカローシスにすることが治療法の一つとされている。しかし、呼吸性アシドーシスもしくはアルカローシスの条件下での局所麻酔薬の BRS への影響についての基礎的な検討はなされていない。そこで申請者は、臨床での使用頻度の高いブピバカインと心毒性の少ない局所麻酔薬として開発されたロピバカインの BRS への影響を動物モデルにおいて検討し、さらに、呼吸性アシドーシスおよびアルカローシスの条件下で、この二つの局所麻酔薬の BRS への影響を比較し、局所麻酔薬による循環虚脱の機序の一斑を解明することを目的とした。

対象および方法

(1) 動物モデルの作成：体重350から400gの雄性SDラットにペントバルビタール50mg/kgの腹腔内投与後、気管切開を行ない、筋弛緩薬投与後に酸素加空気で調節呼吸とした。大腿動・静脈より血圧測定及び薬投与用カテーテルを留置し、心電図及び血圧を持続的にモニターしながらアナログ・デジタルコンバーターを介して接続したパーソナルコンピューターにデータを記録し解析を行った。

(2) BRSの測定：フェニレフリン (3 μ g/kg in 0.2ml) を投与し、投与前後の心拍数と平均血圧から Δ HR / Δ MBP を計算してこの値を BRS (動脈圧受容器反射の感受性) とした。

(3) 試験群：実験-1として、対照値の BRS 測定後、生理的食塩水 (生食コントロール) 群 (0.2ml)、ブピバカイン群 (1, 2, 3 mg/kg in 0.2ml)、ロピバカイン群 (2, 4, 6 mg/kg in 0.2ml) の 7 群 (各群 n = 6) に分け、決められた薬を 5 分間で投与し、投与終了 10 分後に再び BRS を測定した。また実験-2として、対照値の BRS 測定後、二酸化炭素負荷によるアシドーシス ($\text{PaCO}_2 = 64 \pm 5$ mmHg ; $\text{pHa} = 7.24 \pm 0.04$)、過換気によるアルカローシス ($\text{PaCO}_2 = 25 \pm 3$ mmHg ; $\text{pHa} = 7.55 \pm 0.03$) を作成し、それぞれの条件下で生食群 (0.2ml)、ブピバカイン群 (3 mg/kg in 0.2ml)、ロピバカイン群 (6 mg/kg in 0.2ml) の 3 群 (各群 n = 6) で、決められた薬を 5 分間で投与し、投与終了 10 分後に再び BRS を測定した。

結果

(1) 実験-1の結果：ブピバカインおよびロピバカインの静脈内投与によって、BRSの抑制が認められた。ブピバカイン 3 mg/kg 投与群およびロピバカイン 6 mg/kg 投与群で生食コントロール群に比べて有意に BRS は抑制された (生食コントロール群 = -0.82 ± 0.20 , ブピバカイン 3 mg/kg 投与群 = -0.43 ± 0.18 , ロピバカイン 6 mg/kg 投与群 = -0.46 ± 0.10)。

(2) 実験-2の結果：呼吸性アシドーシス自体は BRS を有意に増強させた (生食コントロール群 = -0.82 ± 0.20 , 生食投与アシドーシス群 = -1.39 ± 0.30) が、ブピバカイン 3 mg/kg 投与およびロピバカイン 6 mg/kg

投与によるBRSの抑制を増強させなかった。ブピバカイン群では、正常pH下で -0.43 ± 0.18 、アシドーシス下で -0.61 ± 0.10 、ロピバカイン群では、正常pH下で -0.46 ± 0.10 、アシドーシス下で -0.92 ± 0.11 であった。呼吸性アルカローシス自体はBRSに影響を与えなかったが、ブピバカインおよびロピバカインによって抑制されたBRSを改善させた。ブピバカイン群では、正常pH下で -0.43 ± 0.18 、アルカローシス下で -0.72 ± 0.21 ($P < 0.05$)、ロピバカイン群では、正常pH下で -0.46 ± 0.10 、アルカローシス下で -0.76 ± 0.19 ($P < 0.05$)であった。

考 察

今回の研究結果は、ロピバカインはブピバカインに比べ中枢神経抑制や心毒性作用が軽度であるとの報告と一致するものであった。局所麻酔薬によるBRSの抑制が、アルカローシスの状態では改善したという結果は、呼吸性アルカローシス下では、細胞内の荷電型局所麻酔薬が減少して毒性が减弱し、蛋白と結合する局所麻酔薬が増加し、活動型の局所麻酔薬の血中濃度が減少した結果と考えられた。逆にアシドーシス下では局所麻酔薬によるBRSの抑制の程度が増強する可能性が考えられたが、BRSの抑制は増強しなかった。これは呼吸性アシドーシスによって増加した血中の二酸化炭素が、交感神経中枢、化学受容器を刺激してBRSに影響を与え、末梢の効果器の反応性を増強させること等によってBRSを増強させたため、局所麻酔薬によるBRS抑制作用増強効果を相殺したと推測された。

以上より、局所麻酔薬使用中による突発的な循環虚脱の原因として、局所麻酔薬の心臓に対する直接的な抑制作用のみならず、局所麻酔薬自体のBRS抑制作用も関与していること、局所麻酔薬中毒時の治療法のひとつである過換気療法はBRS抑制の改善の面からも有効であることが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 渡辺章久は、局所麻酔薬による心毒性の機序の一斑を解明するため、長時間作用性の局所麻酔薬のブピバカイン、ロピバカインの動脈圧受容器反射に対する影響を観察し、この反射活動がブピバカインでは痙攣誘発量以下、ロピバカインでは痙攣誘発量以上の投与量で抑制されること、さらに呼吸性アシドーシス自体がBRSの増強作用を持ち、局所麻酔薬によるBRSの抑制を増強させないこと、呼吸性アルカローシスは、局所麻酔薬のBRSの抑制作用を抑止することを観察した。この研究は麻酔・蘇生学の進歩に寄与すると認める。

[主論文公表誌]

The Effects of Bupivacaine and Ropivacaine on Baroreflex Sensitivity With or Without Respiratory Acidosis and Alkalosis in Rats

Anesthesia & Analgesia 84, 1997 (in press)