

博士(医学) 余 樹 春

論文題目

The effect of propofol on intravenous bupivacaine induced cardiovascular toxicity with respiratory alkalosis in rats

(呼吸性アルカローシス環境下ラットのブピバカイン静脈内投与による心血管毒性に対するプロポフォールの効果)

論文の内容の要旨

[はじめに]

局所麻酔薬の血管内誤注入で、心停止をおこした報告が散見される。アルカローシスは局所麻酔薬の心毒性を軽減する効果があるとの報告もある。プロポフォールが局所麻酔薬中毒の発現を抑制するという議論もされているが、結論に至っていない。アルカローシス環境下での局所麻酔薬中毒でプロポフォールがどのような効果を示すかについての報告はない。そこで、我々はブピバカインの心毒性に対するプロポフォールの効果を呼吸性アルカローシスの有無で検討した。

[材料ならびに方法]

36匹の Sprague-Dawley ラットをコントロール(C)群、呼吸性アルカローシス (RA) 群、プロポフォール(P)群とプロポフォール+RA(PRA)群の4群に分けた。外科的処置が終わってから、20分間安定させ、生理食塩水 (C群とRA群)、あるいは1%プロポフォール (P群とPRA群) を3.9 ml/kg/hで持続静脈内投与した。その30分後に2.5%ブピバカインを2 mg/kg/minで持続静脈内投与した。呼吸回数は50回/分で、換気量は6-8 ml/kg (C群とP群) あるいは11-12 ml/kg (RA群とPRA群) にセットした。

[結果]

C群、P群に比べ、RA群とPRA群では不整脈が出現するまでの時間、心停止を起こすまでの時間が延長した(P<0.05)。ブピバカイン投与直前の心拍数が50%減少するまでの時間(HR-50%)も延長した(P<0.05)。RA群、P群、PRA群ではブピバカイン投与直前の平均動脈圧が25%減少するまでの時間(MAP-25%)がC群と比べ延長した(P<0.05)。P群よりPRA群のMAP-25%が延長した(P<0.05)。RA群とPRA群でブピバカインの投与直前の平均動脈圧が50%減少するまでの時間(MAP-50%)は他の2群より長かった(P<0.05)。ブピバカイン投与直前の心拍数が25%減少するまでの時間(HR-25%)からMAP-25%までの時間では、RA群、P群、PRA群でC群より延長した(P<0.05)。そのうち、PRA群はP群よりも長かった(P<0.05)。

[考察]

局所麻酔薬を静脈内に投与すると、アシドーシスが生じることが多い。事前にアシドーシスが存在する場合、中毒症状は増悪すると報告されている。一方、アルカローシスは局所麻酔薬中毒の諸症状改善に効果的な処置であるとされてきたが、最近は逆の報告もある。

我々の研究では、呼吸性アルカローシスの存在下では不整脈出現、HR-50%、MAP-25%、MAP-50%と心停止までの時間が C 群により有意に延長した。そのメカニズムには、RA が細胞内の pH をあげることを通して、細胞内の局所麻酔薬の活性体の濃度を低下させるからであろうと推測される。

本研究でプロポフォールが MAP-25%までの時間を有意に延長したのは他の研究と一致している。しかし、不整脈出現時間、MAP-50%、心停止までの時間は延長させなかった。原因として、麻酔薬としてセボフルランを使用したことがあげられる。セボフルランも GABA_A 受容体を通じて、不整脈に効果があるといわれ、本研究では、プロポフォールの効果が相殺されてしまったのかもしれない。また、プロポフォールには 10%イントラリピッドが含まれている。局所麻酔薬中毒の治療には 20%イントラリピッド液が有効とされているので、10%イントラリピッドでは効果が不十分であった可能性もある。MAP-25%までの時間を有意に延長したのはプロポフォールが自律神経を完全に遮断できないからかもしれない。

PRA群はRA群に優る効果を示さなかった。その理由として、1).プロポフォールがGABA_A受容体の機能を高めることでラットの髄質のニューロン細胞内のpHを下降させた可能性、2).プロポフォールの作用よりも呼吸性アルカローシスの存在が中心的な役割を果たした可能性、などが挙げられる。呼吸性アルカローシスを併用した場合、プロポフォールの効果には限界があるのかもしれない。

ただし、MAP-25%までの時間と HR-25%から MAP-25%までの時間は、P 群より、PRA 群が有意に延長しており、これは併用の相加効果かもしれない。

[結論]

1). 呼吸性アルカローシスとプロポフォール+呼吸性アルカローシスではブピバカインの心毒性に効果を示した。2). プロポフォールはブピバカイン中毒による収縮力低下を起こす閾値を高めている可能性が示唆された。3). プロポフォール+呼吸性アルカローシスではプロポフォール単独投与より、ブピバカイン中毒による収縮力低下を起こす閾値を高めることができた。

論文審査の結果の要旨

局所麻酔薬であるブピバカインの心毒性に対するプロポフォールの効果を、呼吸性アルカローシスの有無で検討した。ラットをコントロール (C) 群、呼吸性アルカローシス (RA) 群、プロポフォール持続静脈内投与 (P) 群とプロポフォール+RA (PRA) 群に分け、30 分後にブピバカインを持続静脈内投与した。

C 群と P 群に比し、RA 群と PRA 群では、ブピバカインによる不整脈が出現するまでの時間、心停止を起こすまでの時間、ブピバカイン投与直前の心拍数が 50%減少するまでの時間が延長した。RA 群と PRA 群でブピバカインの投与直前の平均動脈圧が 50%減少するま

での時間は他の 2 群より長かった。ブピバカイン投与直前の心拍数が 25%減少するまでの時間から平均動脈圧が 25%減少するまでの時間までの時間は、RA 群、P 群、PRA 群で C 群より延長し、PRA 群は P 群よりも長かった。以上より、1) 呼吸性アルカローシスとプロポフォル+呼吸性アルカローシスではブピバカインの心毒性を抑制した。2) プロポフォルはブピバカイン中毒による収縮力低下を起こす閾値を高めた可能性が示唆された。3) プロポフォル+呼吸性アルカローシスではプロポフォル単独投与より、ブピバカイン中毒による収縮力低下を起こす閾値を高めた。

PRA 群が RA 群に優る効果を示さなかった理由として、プロポフォルが GABA_A 受容体の機能を高めることでラットの髄質のニューロン細胞内 pH を下降させた可能性や、プロポフォルの作用よりもアルカローシスの存在が中心的な役割を果たした可能性などが挙げられる。申請者が、プロポフォルとアルカローシスによる心毒性抑制作用を明らかにした点を、審査委員会は高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 林 秀晴
副査 宮嶋 裕明 副査 白石 義人