

氏名・(本籍)	岩本 暁 (神奈川県)
学位の種類	博士 (歯学)
学位記番号	甲 第6号
学位授与の日付	平成4年3月19日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)
学位論文題目	塩酸リドカイン溶液のpHが局所麻酔作用に及ぼす影響
論文審査委員	主査 教授 新家 昇 副査 教授 猪股 孝四郎 副査 教授 松本 仁人

論文内容の要旨

1. 緒 言

局所麻酔薬の多くは水に溶けにくいいため、塩酸塩の形にして水溶性にしてある。したがって、水溶液中では非電荷 (base) 型と正電荷 (cation) 型が共存する状態となる。

局所麻酔薬の作用に対する初期の研究では、pHを高くした方が局所麻酔作用が高まると報告されていた。すなわちpHが上昇するとbase型局所麻酔薬の割合が増えるので、base型が活性を示すと考えた。その後Ritchieらは、神経外層の神経鞘 (nerve sheath) や脂肪組織が局所麻酔薬の浸透の妨げになると考え、神経鞘の付いたままのものと、神経鞘を取り除いたものとの局所麻酔作用を調べたところ、前者ではpHの上昇により、後者ではpHの下降により作用が増強することがわかった。このことから、局所麻酔薬はbase型で神経鞘を通過したあと組織間隙でH⁺を得てcation型となり、神経細胞膜表面にあるレセプターと結合してNaイオンの通過を阻害し、局所麻酔作用を現わすと考える説がある。

しかしこうした仮説では、常にbase型のベンゾカインや、常にcation型の4級アミンの持つ局所麻酔作用は説明できない。また、神経鞘を取り除いて行なった別の研究でも、リドカインやジブカインはpHの下降により、プロカインはpHの上昇により作用が増強する

という矛盾を生じ、局所麻酔作用と pH との関係は、現在も統一した見解をみない。

本研究では局所麻酔薬溶液の pH が局所麻酔作用に及ぼす影響を知るため、pH を 8、6 および 4 に調整し、各 pH における塩酸リドカインの濃度と局所麻酔作用との関連を検索した。

2. 方 法

雄性日本白色ウサギを空気栓塞にて絶命させた後、頸部迷走神経を摘出し、Liley 溶液 [NaCl, 136.8mM; KCl, 5.0mM; CaCl₂, 2.0mM; MgCl₂, 1.0mM; dextrose, 11.0mM; Hepes buffer, 2.53mM; 0.1N-NaOHにて pH7.4に調整] 中に 100% O₂ で通気しながら室温保存した。摘出した迷走神経は、刺激電極と記録電極を組み込んだ 3 つの槽をもつプラスチック製チャンバーに置いた。中心と左右の槽との境は白色ワセリンで遮断し、中心の槽には Liley 溶液を満たした。また電極槽には、神経線維の乾燥を防ぐため Liley 溶液で軽く湿らせたあと蓋をして保湿した。

チャンバーの刺激電極から、持続時間 0.5 msec、電圧 14 V 前後の電気刺激を与えると、潜時 30 msec 付近以降に 2 相性の活動電位 (以下 AP と略す) が得られる。この波形を対照波形とした。次に中心の槽に塩酸リドカインの溶液を満たすと、数分以内に AP が消失する。この塩酸リドカイン溶液を満たした直後から AP が消失するまでの時間を、効果発現時間とした。AP 消失後ただちに塩酸リドカイン溶液を取り除き、Liley 溶液で 3 回洗浄したあと再び AP が出現するまで 2 分毎に電気刺激を行った。この活動電位消失から再出現までの時間を、効果持続時間とした。尚、塩酸リドカインの溶液は、Ringer 溶液 [NaCl, 90.0mM; KCl, 1.0mM; CaCl₂, 2.0mM; MgSO₄, 0.82mM; Tris Cl, 10.0mM; 0.1N-HCl にて pH を調整] を用いて以下のように濃度を調整した。すなわち、pH 8 では 0.5 ~ 10 mM の範囲で、pH 6 では 5 ~ 30 mM の範囲で、pH 4 では 10 ~ 40 mM の範囲で調整した。また各 pH における最小有効濃度を Probit 法を用いて推定した。

尚、統計処理は Williams-Wilcoxon 型多重比較検定を用いた。

3. 結 果

効果発現時間は、pH 8 では 1 mM で 460.0 ± 59.4 秒 (mean \pm SD) と最も遅く、10 mM で 119.5 ± 22.8 秒と最も早かった。pH 6 では 10 mM で 486.9 ± 32.6 秒と最も遅く、30 mM で 216 ± 59.6 秒と最も早かった。pH 4 では 20 mM で 474.3 ± 48.6 秒と最も遅く、40 mM で

371.9±36.9秒と最も早かった。

各pHにおける効果持続時間は、pH 8では1 mMで4.3±1.4分 (mean±SD) と最も短く、10 mMで12.0±2.0分と最も長かった。pH 6では10 mMで5.1±1.6分と最も短く、30 mMで12.6±6.3分と最も長かった。pH 4では20 mMで5.1±1.1分と最も短く、40 mMで10.6±2.2分と最も長かった。

最小有効濃度 (Cm) を Probit法を用いて調べたところ、pH 8では1.02 mM、pH 6では9.92 mM、pH 4では20.54 mMと推定された。

4. 考 察

本実験では、濃度の上昇による効果発現時間の短縮と効果持続時間の延長はpHの高い方が顕著であった。また上記の結果から回帰式を求め、仮に効果持続時間を10分とした時の各pHでの塩酸リドカインのbase型の量を、回帰式とHenderson-Hasselbalchの式を用いて計算したところ、pH 8では4.23 mM、pH 6では0.26 mM、pH 4では0.004 mMと推定された。つまり、同じ効果持続時間を示すときの各pHでの塩酸リドカインのbase型の量は、計算上大きな差が認められた。このことから、局所麻酔薬はcation型では神経鞘を全く通過せず、base型のみが通過するという考え方には若干の矛盾が生じる。

局所麻酔作用とpHとの関係に関する研究は現在まで数多く行なわれているが、いまだ統一した見解をみない。カエルを用いたJensや鶴岡らの研究では、pHが弱酸性から弱アルカリ性に移行すると局所麻酔薬の麻酔効果が増すと報告している。また佐藤らは、局所麻酔薬のpHを重炭酸ナトリウムを用いて調整し、硬膜外麻酔および脊髄麻酔に用いた場合、pHが高いと効果発現時間は短縮すると報告している。これらの報告は、pHを高くすると効果発現時間の短縮および効果持続時間の延長がみられたという、本研究の結果と一致する。

しかし一方で、Ritchieらが神経鞘を取り除いて行なった別の研究では、リドカインとジブカインはアルカリ性より中性の方が効果があるが、プロカインはアルカリ性の方がbase型の量が増えるにもかかわらず効果があり、またベンゾカインは常にbase型であるにもかかわらず、局所麻酔作用を示すと報告している。HilleやSvoradらの膜電位固定法による研究では、常にcation型のQX-572やCAQ7が神経細胞膜の外側からの投与でもかなりの局所麻酔作用を示すと報告している。このことは、脂質親和性の高い局所麻酔薬はbase型あるいはcation型どちらでも神経細胞膜を通過出来ることを示唆している。檜橋は神経細

胞内灌流実験から、局所麻酔薬はbase型で神経細胞膜を通過したのち、膜の内側でcation型となってNaチャンネルを抑制するという仮説を立てたが、この仮説ではQX-572やCAQ7が神経細胞膜の外側からの投与でもかなりの局所麻酔作用を示す点については説明できない。小田らのNMRを用いた実験では、塩酸リドカインとモデル膜との近接部位はコリンメチル付近で、しかも膜の内側ではなく外側に近接することを示唆しており、橋樑の説を否定することになる。また國分によれば、局所麻酔薬分子はNaチャンネルを直接閉鎖するのではなく、Naチャンネル周囲のリン脂質二重膜に多数の局所麻酔薬分子が結合して外側からチャンネルを被うようにして、結果的にNaイオンの通過を阻害している可能性を示している。

以上のことから、全ての局所麻酔薬はbase型で神経鞘を通過し、神経細胞膜表面でH⁺を得てcation型となって膜表面に作用するだけでなく、QX-572やCAQ7のようにcation型の局所麻酔薬も神経鞘を何らかの形で通過して、神経細胞膜表面に到達する可能性を否定できない。

5. 結 語

塩酸リドカイン溶液のpHを8, 6および4に設定し、ウサギ迷走神経の活動電位(AP)の抑制の程度から、局所麻酔効果を検索した。

- (1) pHの高い方が、濃度の増加に対する効果発現時間の短縮と効果持続時間の延長が著しかった。
- (2) pH8のときのbase型局所麻酔薬の量は、pH4のときの約1000倍と推定された。
- (3) 各pHにおける塩酸リドカインの最小有効濃度(C_m: minimum blocking concentration)をProbit法を用いて推定したところ、pH8のC_mは1.02mM, pH6のC_mは9.92mM, pH4のC_mは20.54mMと推定され、pHの高い方が最小有効濃度が低いという結果になった。

論文審査の結果の要旨

本論文は局所麻酔薬の溶液 pH が局所麻酔作用に及ぼす影響を知るため、pH を 8, 6 および 4 に調整し、各 pH における塩酸リドカイン溶液の濃度と局所麻酔作用との関連を摘出したウサギ頸部迷走神経を用いて行なった。それぞれに設定された条件下での活動電位 (AP) の抑制の程度から局所麻酔効果を検索した最初のものである。局所麻酔薬を含まない Ringer 溶液の pH が AP に及ぼす影響について予備実験を行なっている。すなわち、対照波形の 2 相性 AP の振幅を 100% としたときの各条件下での 30 分後の波形の変化を測定した結果を Kruskal-Wallis の検定を行なった。その結果、Liley 溶液に 30 分間浸したあとの AP の変化率 (control) と、各 pH に調整した Ringer 溶液のみに 30 分間浸したあとの AP の変化率とは、有意な差がみられなかったことを確認している。次に各 pH における効果発現時間は pH 8 では 1 mM で 460.0 ± 59.4 秒 (mean \pm SD) と最も遅く、10 mM で 119.5 ± 22.8 秒と最も早かった。また、0.5 mM では、AP の完全な消失は認められなかった。pH 6 では 10 mM で 486.9 ± 32.6 秒 (mean \pm SD) と最も遅く、30 mM で 216.7 ± 59.6 秒と最も早かった。また、5 mM および 7.5 mM では、AP の完全な消失は認められなかった。pH 4 では 20 mM で 474.3 ± 48.6 秒 (mean \pm SD) と最も遅く、40 mM で 371.9 ± 36.9 秒と最も早かった。また、10 mM および 15 mM では、AP の完全な消失は認められなかった。Williams-Wilcoxon 型多重比較検定を用いて効果発現時間における各濃度間の有意差を検定したところ、どの pH においても塩酸リドカインの濃度を上げると効果発現時間が有意に短縮し、pH の高い方が、わずかな濃度の上昇で効果発現時間が顕著に短縮することを確認した。各 pH における効果持続時間では、pH 8 では 1 mM で 4.3 ± 1.4 分 (mean \pm SD) と最も短く 10 mM で 12.0 ± 2.0 と最も長かった。pH 6 では 10 mM で 5.1 ± 1.1 分 (mean \pm SD) と最も短く、40 mM で 10.6 ± 2.2 分と最も長かった。効果持続時間における各濃度間の有意差についても、Williams-Wilcoxon 型多重比較検定を用いて行なった。その結果、どの pH においても塩酸リドカインの濃度を上げると効果持続時間が有意に長くなり、pH の高い方が、わずかな濃度の上昇で効果持続時間が顕著に延長することが確認した。このように、塩酸リドカインの溶液 pH の変化が局所麻酔作用に及ぼす影響を検索した最初の報告である。

上記の内容より、本論文は博士 (歯学) の学位論文として価値があるものと認める。