

氏名・(本籍)	神田 秀治 (東京都)
学位の種類	博士 (歯学)
学位記番号	乙 第33号
学位授与の日付	平成10年 3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当 (論文博士)
学位論文題目	酸素ラジカル発生系に及ぼす歯科用麻酔薬の影響
論文審査委員	主査 教授 金子 昌幸 副査 教授 松本 仁人 副査 教授 新家 昇

論文内容の要旨

緒言

正常のヒト生体内ではプリン代謝の過程で常にヒポキサンチンとキサンチンが生成され、血清中でそれぞれ0.1 mg/100ml, 0.1~0.2mg/100mlの割合で含まれている。また、これら2つを加水分解して、最終的には尿酸の生成を行うキサンチンオキシダーゼが0.0005U/mlの割合で存在することから、生体内では常にスーパーオキシドラジカル (O_2^-) が生成されている。 O_2^- それ自身は強い反応性を示さないものの、速やかにヒドロキシラジカル ($HO\cdot$) に変化され、生体構成成分と拡散律速に近い速度で連鎖的に反応し、全身あるいは局所的に種々の病的状態を惹起することとなる。この様にして発生する種々の病的状態を防止するために、生体は種々の防御機構を作り上げてきた。この防御機構の作用と O_2^- 発生量のバランスを保つことによって酸素障害は防止されている。従って、このバランスが崩れるとき、 O_2^- あるいは $HO\cdot$ による種々の病的状態が発現する。歯科用塩酸リドカイン注射液はアミド基をベンゼン核に結合した構造式を有すること、通常エピネフリンを含有していること、などの理由から O_2^- 消去系のバランスを崩す原因の1つとなり得ると考えられる。しかし、全身麻酔薬については比較的良好に検索されているものの、局所麻酔薬による活性酸素種の発生あるいは消去についての報告は認められていないに等しい。

本研究では、日常の歯科診療で最も多用されている塩酸リドカインが、ヒポキサンチン・キサンチンオキシダーゼ系反応による O_2^- 発生あるいは O_2^- 消去にどのような影響を与えるかを解明することを目的とし、それらの変化の

検索をESRスピントラッピング法を用いて行った。

材料と方法

O_2^- 発生は、通法に従ってヒポキサンチン・キサンチンオキシダーゼ系反応を用いて行った。発生の手順は0.1M PBS (pH7.4) で調整した2mMヒポキサンチン50 μ l, 5.5 mMデータバック35 μ l, 補捉剤としてのDMPO15 μ lを混合し、この混合液に0.4U/mlのキサンチンオキシダーゼを加えて行った。 O_2^- 発生系および O_2^- 消去系に対する歯科用麻酔薬添加の影響は、(1)塩酸リドカイン単独添加による影響、(2)エピネフリン単独添加による影響、(3)エピネフリン含有塩酸リドカイン添加による影響、について検討した。酸素ラジカルの検出は日本電子社製ESR装置 (JES-FR80) を用いてESRスピントラッピング法で行った。

なお、ラジカルの同定は超微細結合定数を求める方法で行うこととし、ラジカルの鑑別はスーパーオキシドジスムターゼ (SOD)、メタノールおよびそれら両者の混合液を添加する方法で行った。

結果ならびに考察

(1)対照 (PBS添加) 群

12本線を示すシグナルと4本線を示すシグナルが重複して認められた。12本線のシグナルは $AN=1.41$ mT, $AH\beta=1.14$ mT, $AH\gamma=0.13$ mT, $g=2.0059$ を示すことからDMPO- O_2^- であると同定された。また、4本線のシグナルは $AN=1.49$ mT, $AH\beta=1.48$ mT, $g=2.0056$ を示すことからDMPO-OHであると同定された。以上の結果から、本実験に用いるヒポキサンチン・キサンチンオ

キシダーゼ系反応で $O_2^{\cdot -}$ と OH^{\cdot} が発生することが確認された。しかし、 HO^{\cdot} の発生量は $O_2^{\cdot -}$ 発生量の約1/10であった。 HO^{\cdot} の発生はヒポキサンチン・キサンチンオキシダーゼ系反応そのものによるものではなく、ESR測定開始からスペクトルの記録までの間に、 $O_2^{\cdot -}$ が酸化されて、二次的に生じたものと考えられた。

(2)塩酸リドカイン単独添加群

対照群と同様に12本線のDMPO- $O_2^{\cdot -}$ と4本線のDMPO-OHのシグナルが重複して認められた。しかし、それぞれの相対信号強度は対照群に比べ弱く、塩酸リドカイン単独添加群では $O_2^{\cdot -}$ の発生と HO^{\cdot} への変換を抑制していることが確認された。塩酸リドカイン単独添加群では $O_2^{\cdot -}$ 、 HO^{\cdot} 以外の発生は認められなかった。以上の結果から塩酸リドカインは $O_2^{\cdot -}$ を還元することによって消去するものと考えられた。

(3)エピネフリン単独添加群

対照群ならびに塩酸リドカイン単独添加群と同様に、12本線のDMPO- $O_2^{\cdot -}$ と4本線のDMPO-OHのシグナルが重複して認められた。それぞれの相対信号強度は、対照群に比べて弱いものの、塩酸リドカイン単独添加群よりは強く、両者の中間程度の強度であった。以上の結果は、エピネフリンが $O_2^{\cdot -}$ を還元して消去するものの、塩酸リドカインの $O_2^{\cdot -}$ 消去能がエピネフリンのそれよりも勝ることを示すものであった。

(4)エピネフリン含有塩酸リドカイン添加群

12本線を示すシグナルと4本線を示すシグナルならびに6本線を示すシグナルが重複して認められた。この発生系にSODを加えると12本線のDMPO- $O_2^{\cdot -}$ が消失し、4本線と6本線のシグナルのみが残り、メタノールを添加すると4本線のシグナルが消失し12本線と6本線のシグナルが残った。また、SODとメタノールを同時に添加すると12本線と4本線のシグナルはともに消失し、6本線のシグナルのみが認められた。6本線のシグナルは $N=1.44mT$, $AH\beta=1.60mT$, $g=2.0061$ を示すことからDMPO-ORであると同定された。以上の結果から、エピネフリン含有塩酸リドカインの添加で得られるラジカルはアルコキシラジカル(RO^{\cdot})であることが確認された。 RO^{\cdot} の発生は、塩酸リドカインとエピネフリンならびに $O_2^{\cdot -}$ の3者が共存して生じるものと考えられた。

結 論

エピネフリン含有塩酸リドカインが $O_2^{\cdot -}$ 発生を行うヒポキサンチン・キサンチンオキシダーゼ系反応に添加されると、アルコキシラジカル(RO^{\cdot})を発生することが確認された。ヒポキサンチン、キサンチンオキシダーゼは、いずれも生体内に含有され、常に $O_2^{\cdot -}$ 発生を行っている。従って、日常の歯科臨床でも、常に歯科用麻酔薬による RO^{\cdot} 発生を考慮する必要があると考えられた。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

歯科用麻酔薬の1つである塩酸リドカインは、ベンゼン核に2つのメチル基を有し、鎖状構造中にアミド基とアミノ基ならびに2つのメチル基を有すること、通常血管収縮剤としてエピネフリンを添加して用いられること、などの理由から、酸素ラジカルの発生系や消去系に何らかの影響を与え得るものと考えられる。しかし、局所麻酔薬による酸素ラジカルの発生や消去についての報告は、国内、国外ともに認められないに等しいのが現状である。そこで本研究では、日常の歯科診療で最も広く用いられているエピネフリン含有塩酸リドカインが、酸素ラジカルの発生と消去にどのような影響を与えるかを、ESRスピントラッピング法を用いて検索した。

研究の結果は論文要旨に述べられている如くであり、塩酸リドカイン単独添加、エピネフリン単独添加ではスーパーオキシド($O_2^{\cdot -}$)を消去するが、これら両者が共存するエピネフリン含有塩酸リドカイン添加では $O_2^{\cdot -}$ の

消去の他にヒドロキシラジカル(HO^{\cdot})の増加とアルコキシラジカル(RO^{\cdot})の発生が確認された。 $O_2^{\cdot -}$ 発生量は添加する塩酸リドカインやエピネフリンの濃度に依存して減少するが、 HO^{\cdot} 増加量と RO^{\cdot} 発生量は、それらの濃度に依存して増加することが判明した。また、 HO^{\cdot} の増加と RO^{\cdot} の発生は $O_2^{\cdot -}$ の存在下のもとで、アミド型麻酔薬とカテコール類が共存するときのみ認められることが確認された。 HO^{\cdot} 増加や RO^{\cdot} 発生は、反応の過程で生じる過酸化水素(H_2O_2)から二次的に生じるものと考えられた。

本研究で得られた結果と結論は、歯科用麻酔薬によって発生する酸素ラジカルが、生体に何らかの影響を与えることを示唆するもので、使用に際しては充分の注意を払う必要があると考えられる。

以上から、本論文は歯学に寄与するところが大であり、博士(歯学)の学位を授与するに値するものと判定する。