

ふりがな	
氏名	おおみぞひろし 大溝裕史
学位	博士(歯学)
学位記番号	新大院博(歯)第107号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Mechanism of injection pain with long and long-medium chain triglyceride emulsive popofol (長鎖および長中鎖脂肪酸プロポフォル製剤による注入時血管痛発生機序に関する臨床的研究)
論文審査委員	主査 教授 染矢源治 副査 教授 斉藤 力 教授 高木律男

博士論文の要旨

【目的】

難水溶性であるプロポフォル(P)は、長鎖脂肪酸トリグリセライド(LCT)を溶媒とした脂肪製剤(LCT-P)である。Pは、全身麻酔の導入と維持のみならず、集中治療患者等の鎮静薬としても広く使用されている静脈麻酔薬である。しかし投与された患者の約半数が、中等度から重度の注入時血管痛を訴える。この血管痛を軽減するために最も効果的とされるのは、リドカインとの混合と太い静脈の選択である。LCTに代わる溶媒として、LCTと中鎖脂肪酸トリグリセライド(MCT)を1:1で混合した長中鎖脂肪酸トリグリセライドP(LCT/MCT-P)は、血管痛の発生が少ないが、これはLCT/MCT-Pにおける水相中P濃度が、LCT-Pに比べ低いことによるとされている。

一方、Pによる血管痛発生には溶媒により産生されたブラジキニンも関与しており、LCT-Pによるブラジキニン産生を減少させることにより血管痛の発生も減少するが、LCT/MCT-Pによるブラジキニン産生については検討されていない。血管痛とは別に、LCT-Pによる補体活性化が証明されているが、LCT/MCT-Pによる補体活性化は検討されていない。この研究で、Pによる血管痛発症機序解明のため、LCT-PとLCT/MCT-Pを使用し、血管痛、ブラジキニン産生、補体活性化効果を臨床的に比較検討した。

【対象と方法】

・血管痛の比較

対象はASA IとIIの成人予定手術患者200名で、無作為にLCT-P群とLCT/MCT-P群に分けた。麻酔前投薬使用せずに、麻酔導入としてLCT-PまたはLCT/MCT-Pをダブルブラインドで1.5mg/kgを前腕より静脈内に200mg/minの速度で投与し、導入中、5段階のペインスコアに従いアンケートを行った。(0=特になし、1=違和感、2=軽度の痛み、3=中等度の痛み、4=激しい痛み)

・ブラジキニン産生と補体活性化

対象は13人の健康成人ボランティアを対象に採取した静脈血を4mlずつ、生食・LCT-P・LCT/MCT-Pがそれぞれ2ml入った3つの検体容器に入れた。さらに4mlをブラジキニン濃度測定用に、2mlをC3a濃度測定用とした。測定には、それぞれラジオイムノアッセイ法を用いた。

【結果】

血管痛の比較

LCT-P 群は 102 名、LCT/MCT-P 群は 98 名で 2 群間の年齢、身長、体重、男女比等の背景因子に差は認められなかった。LCT-P 群に比べ、LCT/MCT-P 群で有意に血管痛の発生が少なかった。

ブラジキニン産生と補体活性化

ブラジキニン濃度は、生食群に比べ LCT-P 群と LCT/MCT-P 群で有意に高かった。C3a 濃度もまた、生食群に比べ LCT-P 群と LCT/MCT-P 群で有意に高かった。

【考察】

以前われわれは、LCT-P の溶媒はブラジキニンを産生するが、カリクレインインヒターであるナファモスタットによりその産生を抑制すると、LCT-P による血管痛が減少することを報告した。P による血管痛の発生頻度は、製剤中の水相中 P 濃度に依存するとされるが、LCT/MCT-P による血管痛が少ないのは、ブラジキニン産生低下に伴う血管痛減少の可能性も否定できない。

今回の研究で、LCT/MCT-P は、LCT-P よりも有意に血管痛が少なかった。採取血と、生食・LCT-P・LCT/MCT-P とをそれぞれ 2:1 で混合し、ブラジキニンと C3a の濃度を測定した。臨床使用上の血中濃度とは異なるものの、この比率では LCT-P と LCT/MCT-P は、生食群に比べ、ブラジキニン濃度は共に約 2 倍であり、両製剤によるブラジキニン産生が同程度であることが示唆された。LCT/MCT-P は、LCT-P よりも水相中 P 濃度が低いことが証明されているため、LCT/MCT-P の血管痛が少ない原因は、水相中 P 濃度が低いことに起因すると思われた。

また、両製剤は同程度にブラジキニンを産生するため、LCT/MCT-P をナファモスタットやリドカインと混合投与すると、ブラジキニン産生低下によりさらに血管痛を減少させる可能性があるが、これにはさらなる追加研究が必要である。

われわれは、LCT-P の溶媒が補体を活性化することを報告した。今回、LCT-P と LCT/MCT-P による C3a 濃度の比較では、両脂肪製剤は同程度に補体を活性化することが明らかになった。P 製剤による補体活性化の臨床的意義は明らかではなく、LCT/MCT-P 使用による肺水腫の報告はないものの、活性化補体と肺水腫との関連性が報告されており、合併症としての肺水腫の可能性には注意すべきである。

結果的に、LCT/MCT-P は、LCT-P に比べて血管痛が有意に少なかった。ブラジキニン産生と補体活性化は両者で同程度であった。したがって、長鎖脂肪酸プロポフォールの注入時血管痛発生頻度が長鎖脂肪酸プロポフォールに比べ少ないのは、水相中プロポフォール濃度の低下によるものと考えられた。

審査結果の要旨

プロポフォールは、現在麻酔臨床で、全身麻酔の導入や維持のみならず、ICU や歯科鎮静法として最も広く使用されているが、非水溶性であるため LCT 含有の大豆油に混濁させており、注入時に激しい血管痛を惹起することが知られ、临床上極めて憂慮すべき問題となっている。このため血管痛の防止のために、大きな血管への投与や麻薬等の鎮痛薬、局所麻酔薬、カリクレイン抑制薬の前投与などが試みられている。血管痛の原因として、申請者の以前の研究ではプロポフォールはブラジキニンを産生し、局所麻酔薬のリドカインやナファモスタットがキニン-カリクレイン系に作用して血中のブラジキニン産生を抑制し、鎮痛効果が発現する可能性を示唆している。一方、LCT/MCT に混濁した場合、血管痛が減少することから、水相中のプロポフォールが原因とする報告があるが、この研究ではブラジキニンを測定していないため、血管痛との関係は定かではない。さらにプロポフォールは補体を活性化することが知られているが、これに関しても詳細な報告は見られない。そこで本研究では、200 名の全身麻酔下の手術予定患

者を対象に、LCT/MCT-P と LCT-P の静脈注射時の血管痛の発生頻度についてランダムに比較検討し、さらに LCT/MCT-P と LCT-P によるブラディキニン産生量と補体の活性化についても比較検討し、プロポフォールの静脈内投与による血管痛のメカニズムを明らかにすることを目的に研究を行っている。

その結果、注射時の痛みは、LCT/MCT-P 投与群 (98 例) が LCT-P 投与群 (102 例) と比較して明らかに少なく、症例数、性別、年齢、身長、体重などの背景因子に差がなかったことから、溶媒の違いが関係することを明らかにしている。さらに、プロポフォールによるブラディキニンと補体 Ca3 の活性化濃度をラジオイムノアッセイ法で測定し、生理的食塩水、LCT/MCT-P、LCT-P 間で比較した結果、ブラディキニン濃度および補体活性化濃度は、LCT/MCT-P と LCT-P 群では生理食塩水に比較して共に約 2 倍の濃度であった。これらの結果から、LCT/MCT-P は LCT-P と比較して血管痛が少ない理由として、血中のブラディキニンや補体の増加が原因ではなく、溶媒に溶解するプロポフォールの量が多くなるため水相中に残存するプロポフォールの量が少なくなること、すなわち、血管の神経終末と接触して痛みを惹起するに足りるだけのフリーのプロポフォールがないことによることを示唆している。

以上より、臨床的手法を用いた本研究は、プロポフォールによる麻酔導入時の血管痛の成因に関して、新しい結果が認められ、麻酔臨床上有益な知見を示すことができたこと、およびプロポフォールの血管痛のインビトロでの解明に向けて可能性を示した点で学位論文として価値を認める。