

## 論文要旨等報告書

氏	吉富 達志
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 3 8 1 7 号
学位授与の日付	平成 2 1 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科機能再生・再建科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an $\alpha$ -2A adrenoceptor(デクスメトミジンは $\alpha$ 2Aアドレナリン受容体を介してリドカインの局所麻酔作用を増強する)
論文審査委員	教授 北山 滋雄 准教授 市川 博之 教授 宮脇 卓也

### 学位論文内容の要旨

【緒言】現在麻酔管理の上で、交感神経抑制作用や鎮静作用、鎮痛作用、麻酔薬節約作用などの薬理的な作用を有している $\alpha$ 2アドレナリン受容体アゴニスト(以下 $\alpha$ 2agonist)の臨床応用が注目されている。 $\alpha$ 2agonistは単独あるいは他剤との併用にて麻酔効果を延長させ、強度を増強させる目的で使用され、その投与方法もさまざまである。dexmedetomidineも局所麻酔薬に添加すると中枢では麻酔作用が増強されることが知られているが、末梢での作用は明らかではない。そこで、本研究の目的としてdexmedetomidineや他の $\alpha$ 2agonistが末梢におけるlidocaineの局所麻酔作用に及ぼす影響ならびにその作用機序について明らかにすべく研究を行った。

【方法】刈毛したHartly系雄性モルモット(体重300~350g)の背部に、0.5%lidocaineに $\alpha$ 2agonist等を濃度を変えて添加した5種類の薬液を1分間隔でそれぞれ0.1mlずつランダムかつ盲目的に皮内注射した。できた膨疹の周囲をマーキングし膨疹外に正常の皮膚収縮反応があることを確認した後に、先端に23ゲージの針を装着した定量知覚針にて6gの荷重で5分ごとに3~5秒間隔で6回の皮膚刺激を与えた。刺激に対して反応しなかった数を60分後まで測定し、合計したものを麻酔効果を示すスコアとして比較検討した(モルモット丘疹法)。

実験1. lidocaineにdexmedetomidine( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)を添加した。

実験2. dexmedetomidineのみ( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)を投与した。

実験3. lidocaineにdexmedetomidine( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)および $\alpha$ 2A、 $\alpha$ 2B、 $\alpha$ 2Cアドレナリン受容体antagonistであるyohimbine( $10^{-6}$ M)を添加した。

実験4. lidocaineにdexmedetomidine( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)および $\alpha$ 1、 $\alpha$ 2B、 $\alpha$ 2Cアドレナリン受容体antagonistであるprazosin( $10^{-6}$ M)を添加した。

実験5. lidocaineに $\alpha$ 2agonistであるclonidine( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)を添加した。

実験6. lidocaineに $\alpha$ 2A partial agonistであるoxymetazoline( $10^{-9}$ ~ $10^{-6}$ M)を添加した。

群内比較(コントロールとの比較)はone-way ANOVA(post hocとしてDunnett's test)を用いて、群間比較はtwo-way ANOVAを用いて統計学的検討を行い、 $p < 0.05$ を持って有意差ありとした。

### 【結果】

実験1. dexmedetomidineは濃度依存性にlidocaineの局所麻酔効果を増強し、 $10^{-7}$ および $10^{-6}$ Mでは有意差を認めた。

実験2. dexmedetomidine自体は局所麻酔作用を示さなかった。

実験3. dexmedetomidineの作用は $10^{-7}$ および $10^{-6}$ Mにてyohimbineにて有意に拮抗された。

実験4. dexmedetomidineの作用はprazosinでは拮抗されなかった。

実験5. clonidineは濃度依存性にlidocaineの局所麻酔効果を増強し、 $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ および $10^{-6}$ Mでは有意差を認めた。

実験6. oxymetazolineは濃度依存性にlidocaineの局所麻酔効果を増強し、 $10^{-7}$ および $10^{-6}$ Mでは有意差を認めた。

【考察】 dexmedetomidineはlidocaineの局所麻酔作用を濃度依存性に増強し、clonidine、oxymetazolineもdexmedetomidineと同様の効果を示した。したがってlidocaineに $\alpha_2$ agonistを添加した際の局所麻酔薬増強作用は $\alpha_1$ ではなく $\alpha_2$ アドレナリン受容体を介することが明らかとなった。dexmedetomidineは $\alpha_2A$ 、 $\alpha_2B$ 、 $\alpha_2C$ アドレナリン受容体に高い親和性を有している。clonidineもすべてのsubtypeに親和性があり、oxymetazolineは $\alpha_2A$ に選択的なagonistである。dexmedetomidineの局所麻酔増強作用はyohimbineによって拮抗されたが、prazosinにて拮抗されなかったことから、この作用は $\alpha_2A$ アドレナリン受容体を介して発現していることが示唆された。本研究により、dexmedetomidineはepinephrineなどの血管収縮薬と比較すると生体に安全であり、局所麻酔薬の新しいadjunctとしての可能性を有すると考えられた。さらに、慢性疼痛への応用も期待できることから局所麻酔の信頼性と有効性を発展させることが期待される。

【まとめ】  $\alpha_2$ agonistはlidocaineの局所麻酔作用を増強し、dexmedetomidineは $\alpha_2A$ アドレナリン受容体を介してその作用を示すと考えられた。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬であるデクスメトミジンが、リドカインの局所麻酔作用に及ぼす影響、およびその作用機序について検討したものである。実験では Hartley 系雄性モルモットを用いたモルモット丘疹法にて、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬を添加した際のリドカインの局所麻酔作用の増強効果を評価している。また、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体サブタイプに着目して、 $\alpha_{2A\sim C}$  アドレナリン受容体拮抗薬であるヨヒンビン、 $\alpha_{2B}$ 、 $\alpha_{2C}$ 、および $\alpha_1$  アドレナリン受容体拮抗薬であるプラゾシンを用いて比較検討を行っている。さらに、 $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬として、デクスメトミジン以外にクロニジンとオキシメタゾリンを使用し、その効果を検証している。実験の結果、デクスメトミジン、クロニジン、およびオキシメタゾリンはいずれもリドカインの局所麻酔作用を濃度依存性に増強することが明らかになった。また、デクスメトミジンの作用はヨヒンビンにて拮抗されたが、プラゾシンでは拮抗されず、 $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体に親和性の高いオキシメタゾリンにも同様の増強作用があることから、その作用機序として  $\alpha_{2A}$  アドレナリン受容体の関与が示唆された。

これまで、代表的な  $\alpha_2$  アドレナリン受容体作用薬であるクロニジンが、局所麻酔薬の効果を増強することは報告されてきた。デクスメトミジンは近年開発された薬物で、クロニジンよりも  $\alpha_2$  アドレナリン受容体への選択性が高く、効力も強いとされている。また、鎮静作用、鎮痛作用、麻酔薬節約作用、交感神経抑制作用などの薬理作用を有し、すでに鎮静薬として麻酔科領域で臨床応用されており、生体への安全性については担保されていることから、本研究の臨床応用が期待できる。本研究は、デクスメトミジンがリドカインなどの局所麻酔薬の添加薬として臨床応用が可能であることのみならず、神経損傷に伴う神経因性疼痛に対しても有効である可能性があり、今後の歯学、歯科医療の発展に寄与するものである。

よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。