

ブピバカイン中毒の発見におよぼすプロポフォールの影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4550

ブピバカイン中毒の発現におよぼすプロポフォールの影響

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能回復学
(旧講座名：麻酔・蘇生学)
(主任：小林 勉教授)

太 田 敏 一

ブピバカイン中毒（不整脈、痙攣および心停止）の発現におよぼすプロポフォールの影響に関し、セボフルランとの比較ならびに用量反応関係を検討した。実験1では、ラットを70%亜酸化窒素と30%酸素で人工呼吸し、対照群（ $n=11$ ）ではそのまま、プロポフォール群（ $n=12$ ）およびセボフルラン群（ $n=11$ ）には50%有効量のプロポフォール（650 $\mu\text{g/kg/分}$ ）およびセボフルラン（2.8%）を加えたうえ、ブピバカインを2 mg/kg/分 の速度で投与した。不整脈発現量は、セボフルラン群（19.8 mg/kg , $\bar{x}$ ）が最大で、プロポフォール群（13.4 mg/kg ）がこれに次ぎ、対照群（6.9 mg/kg ）が最小であった（それぞれ $p<0.05$ ）。痙攣発現量は、プロポフォール群（31.1 mg/kg ）が最大で、セボフルラン群（19.1 mg/kg ）がこれに次ぎ、対照群（6.9 mg/kg ）が最小であった（それぞれ $p<0.05$ ）。実験2では、実験1と同様の人工呼吸下のラットをP0, P300, P600, P900およびP1200群に分けた（各 $n=8$ ）。それぞれの群に対し、プロポフォールを0（基剤のみ）、300, 600, 900および1200 $\mu\text{g/kg/分}$ の速度で持続静注しながらブピバカインを2 mg/kg/分 の速度で投与した。不整脈発現量はP300（11.4 mg/kg ）とP600（11.1 mg/kg ）群が、P0（7.5 mg/kg ）群およびP900（9.1 mg/kg ）やP1200（8.2 mg/kg ）群より大きかった（ $p<0.05$ ）。心停止発現量もP300（57.4 mg/kg ）とP600（57.3 mg/kg ）群が、P0（53.4 mg/kg ）群およびP900（52.7 mg/kg ）やP1200（52.7 mg/kg ）群より大きかった（ $p<0.05$ ）。痙攣発現量は、P300群（16.9 mg/kg ）がP0群（10.6 mg/kg ）より大きく（ $p<0.05$ ）、その他の群では痙攣が発現しなかった。以上より、プロポフォールは、ブピバカイン中毒に対する発現防止作用を有すると結論された。なお、セボフルランに比して不整脈発現防止作用は劣っているが、痙攣発現防止作用が著明であること、900 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度になると不整脈および心停止に対する発現防止作用が消失することが明らかにされた。

Key words bupivacaine, central nervous system toxicity, cardiovascular toxicity, propofol, sevoflurane

近年、プロポフォールによる全身麻酔と、局所麻酔薬を併用する症例が多くなっている。局所麻酔薬には中毒の危険性が常に伴うが¹⁾全身麻酔中は自覚症状を訴えることができず、局所麻酔薬中毒の発見が遅れやすい。とくに、長時間作用性のブピバカインは強い中枢神経毒性ならびに心毒性を有し^{2,3)}、その過量投与は心室細動や心室性頻拍を誘発して、蘇生が困難で長時間の心マッサージを余儀なくされることが報告されている⁴⁾。

プロポフォールは、フェノール誘導体に属する新しい静脈麻酔薬であり、代謝が速く、麻酔深度の調節が容易であることから、麻酔導入薬としてのみならず持続投与による麻酔維持薬としても広く使用されている⁵⁾。セボフルランなどの吸入麻酔薬には、ブピバカインによる不整脈や痙攣の発現を防止する作用が知られている^{6,7)}。しかし、プロポフォールに関しては、抗痙攣作用につき若干の報告はあるものの⁸⁾、抗不整脈作用の有無については明確な報告が見当たらない。また抗痙攣作用についても、プロポフォールと吸入麻酔薬を同一実験系で比較したものは見当たらない。本研究では、ブピバカイン中毒の発現におよぼすプロポフォールの影響に関し、セボフルランとの比較ならびに用量反応関係をラットを用いて検討した。

対象および方法

I. ブピバカイン中毒におよぼすプロポフォールの影響：セボフルランとの比較（実験1）

1. 実験動物と準備

10～11週齢、体重310～385 gの雄性Sprague-Dawleyラット（日本SLC、浜松）34匹を無作為に、対照群（ $n=11$ ）、プロポフォール群（ $n=12$ ）およびセボフルラン群（ $n=11$ ）の3群に分けた。まず、酸素と5%セボフルラン（セボフレン[®]、ダイナボット、東京）の吸入により麻酔を導入したのち気管切開し、人工呼吸器SN-480-7型（シナノ製作所、東京）を用いて間欠的陽圧呼吸を施行した。その後、以下に記す外科的処置の間は、吸気には70%の亜酸化窒素（昭和電工、東京）を加え、セボフルランを4%に減じて麻酔を維持した。なお、麻酔ガスモニターBP-508型（日本コーリン、小牧）を用いて、吸気中の亜酸化窒素ならびにセボフルランの濃度を連続監視した。右大腿静脈にカテーテルを挿入し、先端を下大静脈内にまで進めて局所麻酔薬の投与に用いた。左大腿静脈にもカテーテルを挿入し、乳酸リンゲル液を10 ml/kg/時間 の速度で投与した。また右大腿動

平成13年12月28日受付、平成14年2月4日受理

Abbreviations : CYP, cytochrome P450; ED₅₀, 50 % effective dose; GABA, γ -aminobutylic acid

脈にカテーテルを挿入し、観血的動脈圧測定装置AP-611G型(日本光電、東京)を用いて血圧を連続監視するとともに血液標本の採取に用いた。

血液ガス分析装置 ABL510型 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) を用いて動脈血ガス分析を行い、動脈血炭酸ガス分圧が35～45 mmHgになるように換気条件を調節した。実験中は、心電計AC-611G型(日本光電)と針電極を用いて心電図(第II誘導)を連続監視した。また、脳波計AB-601G型(日本光電)を用いて脳波(前頭部-後頭部誘導)を連続監視した。脳波の導出には針電極 NE-223S 型(日本光電)を用い、前頭部正中、後頭部正中および左耳介部(不関電極)の皮下に刺入した。

2. 麻酔方法

外科的処置の終了後、左大腿静脈より臭化ベクロニウム(マスキュラックス[®], 三共, 東京)を0.1 mg/kg/分の速度で持続投与し、筋弛緩を得た。20分間の安定期間ののち、乳酸リンゲル液の投与を中止し群分けにしたがって麻酔方法を変更した。

対照群では、セボフルランの投与を中止し70%亜酸化窒素と30%酸素で麻酔を維持した。プロポフォール群では、セボフルランの投与を中止し70%亜酸化窒素と30%酸素で麻酔を維持するとともに左大腿静脈より1%プロポフォール(ディプリバン[®], ゼネカ, 大阪)を65 μ l/kg/分の速度で投与した。なお、このプロポフォールの投与速度は、ラットにおける50%有効量(50% effective dose, ED₅₀) 650 μ g/kg/分に相当する⁹⁾。セボフルラン群では、70%亜酸化窒素とラットにおけるED₅₀に相当する2.8%セボフルラン¹⁰⁾を吸入させた。さらに、対照群ならびにセボフルラン群では、左大腿静脈よりプロポフォールの基剤である脂肪乳剤(イントラリピッド[®], 大塚, 東京)を65 μ l/kg/分の速度で投与した。

3. プピバカイン中毒の評価法

麻酔方法を変更して30分が経過した時点で、心拍数および平均血圧を測定し動脈血ガス分析を行った。次いで、プピバカイン(塩酸塩)(アストラジャパン, 大阪)が0.5%含まれた生理食塩水溶液をシリンジポンプ STC-525型(テルモ, 東京)により、0.4 ml/kg/分(2 mg/kg/分)の速度で下大静脈内に投与した。

中毒症状の指標として、不整脈、痙攣ならびに心停止の発現を記録した。不整脈の判定には心電図を用い、心室性不整脈の出現をもって不整脈の発現と判定した。痙攣の判定には脳波を用い、振幅100 μ V以上の律動性の鋭波の出現をもって痙攣の発現と判定した。心停止の判定には心電図を用い、最終心拍出現後1分間にわたって心拍再開が認められないことを確認した時点で心停止の発現と判定した。不整脈、痙攣ならびに心停止の発現に要した時間(分)にプピバカインの投与速度を乗ずることにより、不整脈発現量、痙攣発現量ならびに心停止発現量を算出した。

II. プピバカイン中毒におよぼすプロポフォールの影響：用量反応関係の検討(実験2)

1. 実験動物と準備

10～11週齢、体重310～340gの雄性Sprague-Dawleyラット(日本SLC, 浜松)40匹に対し、実験1と同様の準備を施した。これらを行わずに、プロポフォール非投与群(P0群)、プロポフォール300 μ g/kg/分投与群(P300群)、プロポフォール600 μ g/kg/分投与群(P600群)、プロポフォール900 μ g/kg/分投与群(P900群)およびプロポフォール1200 μ g/kg/分投与群

(P1200群)の5群(各n=8)に分けた。

2. 麻酔方法

実験1と同様の準備と臭化ベクロニウムによる非動化を行ったうえ、20分間の安定期間ののち、セボフルランならびに乳酸リンゲル液の投与を中止した。70%亜酸化窒素と30%酸素を吸入させながら、群分けにしたがって1%プロポフォールおよびイントラリピッド[®]を下記の割合で混合し、左大腿静脈より120 μ l/kg/分の速度で投与した。すなわちP0群には、イントラリピッド[®]のみを投与した。P300, P600およびP900群には、1%プロポフォールとイントラリピッド[®]をそれぞれ1:3, 1:1および3:1の割合で混合投与した。P1200群には、1%プロポフォールのみを投与した。

3. プピバカイン中毒の評価法

麻酔方法を変更して30分が経過した時点で、心拍数および平均血圧を測定し動脈血ガス分析を行った。次いで、実験1と同様に0.5%プピバカイン溶液を0.4 ml/kg/分(2 mg/kg/分)の速度で下大静脈内に投与し、不整脈、痙攣ならびに心停止の発現を記録した。各症状の発現に要した時間(分)にプピバカインの投与速度を乗ずることにより、それらの発現量を算出した。

4. 血漿プピバカイン濃度の測定

プピバカインの持続投与開始後、2.5分毎に採取した動脈血0.5 mlを遠心(3000 rpm, 10分)し、得られた血漿を-80℃で凍結保存した。プピバカイン濃度の測定は、Adamsら¹¹⁾の方法に基づいて行った。すなわち、凍結保存されていた血漿を室温にて融解しキャップ付き遠心沈殿管に200 μ lを取り分けた。これに内部標準物質としてエチドカイン(塩酸塩)(Astra Pain Control AB, Södertälje, Sweden)1 μ gを加えたうえ、さらに1 N水酸化ナトリウム(和光, 大阪)100 μ lとジエチルエーテル(和光)5 mlを加え10分間振盪した。遠心(3000 rpm, 10分)後、別のキャップ付き遠心沈殿管にジエチルエーテル層を取り分けた。これに0.05 N硫酸(和光)200 μ lを加え10分間振盪した。再び遠心(3000 rpm, 10分)してジエチルエーテル層を廃棄した。36.5℃の下で残存しているジエチルエーテルを揮発させ、20 μ lを高速度液体クロマトグラフLC-10ATVP型(島津製作所, 京都)に注入した。この際、カラムにはマイクロボンダパックC₁₈(3.9×300 mm, Waters, Milford, USA)を用いて、検出には紫外可視分光光度計検出器SPD-10AvP型(島津製作所)を用いた。なお移動相溶液には、リン酸二ナトリウム(和光)を蒸留水中に溶解して作製した0.05 Mリン酸緩衝液(塩酸を用いてpHを3.5に調節)とアセトニトリル(和光)を7:3の割合で混合したものを用いた。また移動相の流速は1 ml/分とし、検出波長は210 nmに設定した。

血漿プピバカイン濃度は0.5～60 μ g/mlの範囲で検量線の直線性が確認され、変動係数は1.8%であった。不整脈、痙攣ならびに心停止発現時の血漿プピバカイン濃度は、各症状が発現した前後の値から外挿法によって算出した。

III. 統計処理

測定結果は $\bar{x} \pm SD$ で表した。各測定値の群間比較には一元配置分散分析を用い、有意差が認められた場合にはSchefféの多重比較検定を行った。血漿プピバカイン濃度の経時的変化に関しては、反復測定分散分析を用いて群間比較を行った。また、群内比較には対応のあるt検定を用いた。いずれの場合も危険率(p)0.05以下をもって有意差ありと判定した。

成績

I. ブピバカイン中毒におよぼすプロポフォールの影響：セボフルランとの比較 (実験1)

1. ブピバカイン投与前の生理学的データ (表1)

体重、動脈血ガス分析値および心拍数には、対照群、プロポフォール群およびセボフルラン群の間に有意差が認められなかった。一方、平均血圧に関しては3群間に有意差が認められ ($p < 0.05$)、対照群が最高でプロポフォール群がこれに次ぎ、セボフルラン群が最低であった。

2. ブピバカイン中毒発現量に対するプロポフォールおよびセボフルランの影響 (図1)

対象とした全てのラットで、不整脈、痙攣ならびに心停止の発現が観察された。不整脈発現量は対照群で 6.9 ± 0.8 mg/kg であったが、プロポフォール群では対照群の194%、セボフル

Table 1. Baseline data in Experiment 1

Group	Control (n=11)	Propofol (n=12)	Sevoflurane (n=11)
Weight (g)	355 $\pm$ 28	358 $\pm$ 19	354 $\pm$ 20
pH	7.43 $\pm$ 0.02	7.43 $\pm$ 0.02	7.44 $\pm$ 0.02
PaCO ₂ (mmHg)	39.9 $\pm$ 2.2	38.2 $\pm$ 2.0	38.0 $\pm$ 2.1
PaO ₂ (mmHg)	103.6 $\pm$ 9.0	104.8 $\pm$ 6.0	98.3 $\pm$ 4.9
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25.9 $\pm$ 0.8	25.0 $\pm$ 1.3	25.1 $\pm$ 1.3
HR (beats/min)	394 $\pm$ 27	382 $\pm$ 27	373 $\pm$ 20
MAP (mmHg)	135 $\pm$ 10	105 $\pm$ 16 *	85 $\pm$ 9 **

PaCO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; HCO₃⁻, plasma concentration of bicarbonate ions; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure. Values are $\bar{x} \pm$ SD. * $p < 0.05$ vs. the control and sevoflurane groups. ** $p < 0.05$ vs. the control and propofol groups.

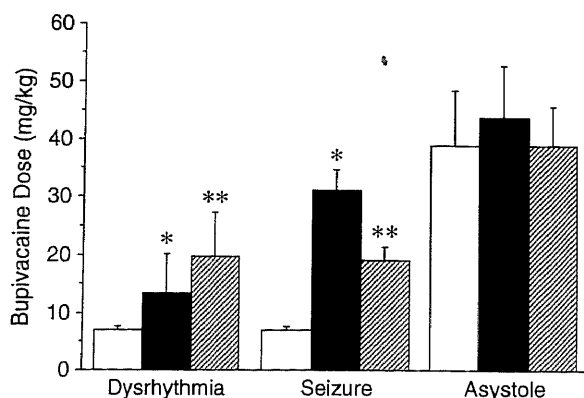


Fig. 1. Cumulative doses of bupivacaine required to produce first dysrhythmia, first seizure activity, and asystole in the control ($\square$, $n = 11$), propofol ($\blacksquare$, $n = 12$), and sevoflurane ($\hatched$, $n = 11$) groups. Each bar represents $\bar{x} \pm$ SD. * $p < 0.05$ vs. the control and sevoflurane groups. ** $p < 0.05$ vs. the control and propofol groups.

ラン群では287%の高値を示した (それぞれ $p < 0.05$)。痙攣発現量は対照群で 6.9 ± 0.6 mg/kg であったが、プロポフォール群では対照群の451%、セボフルラン群では277%の高値を示した (それぞれ $p < 0.05$)。不整脈発現量はセボフルラン群がプロポフォール群より大きかった ($p < 0.05$) のに対し、痙攣発現量はプロポフォール群がセボフルラン群より大きかった ($p < 0.05$)。また、セボフルラン群ならびに対照群では不整脈発現量と痙攣発現量との間に有意差が認められなかったのに対し、プロポフォール群では痙攣発現量が不整脈発現量より大きかった ($p < 0.05$)。

心停止発現量に関しては、プロポフォール群 (43.9 ± 8.9 mg/kg) がセボフルラン群や対照群より大きい傾向を認めたが、3群間に有意差は認められなかった。

II. ブピバカイン中毒におよぼすプロポフォールの影響：用量反応関係の検討 (実験2)

1. ブピバカイン投与前の生理学的データ (表2)

体重ならびに動脈血ガス分析値には、全ての群で有意差を認めなかった。一方、心拍数および平均血圧に関しては、プロポフォールを投与した4群 (プロポフォール投与群の分類は方法の項参照) がP0群に比して低値を示した ($p < 0.05$)。ただし、プロポフォールを投与した4群間には、差が認められなかった。

2. ブピバカイン中毒発現量に対するプロポフォール用量の影響 (図2)

対象とした全てのラットで、不整脈ならびに心停止の発現が観察された。これに対し、痙攣の発現が観察されたのはP0群およびP300群のみであり、その他の群では痙攣が発現しなかった。

不整脈発現量は、P300 (11.4 ± 1.1 mg/kg) とP600 (11.1 ± 1.5 mg/kg) 群がP0群 (7.5 ± 0.8 mg/kg) より大きかった ($p <$

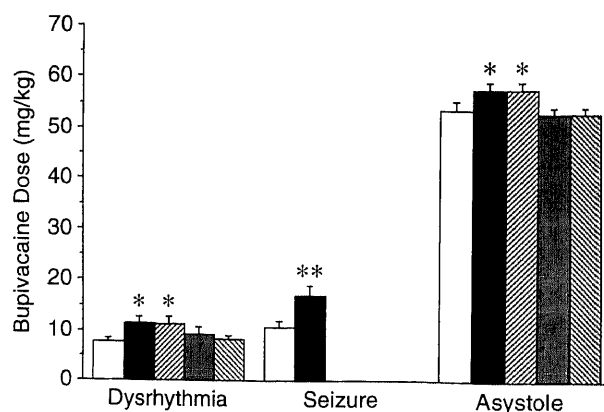


Fig. 2. Cumulative doses of bupivacaine required to produce first dysrhythmia, first seizure activity, and asystole in the P0 ($\square$, $n = 8$), P300 ($\blacksquare$, $n = 8$), P600 ($\hatched$, $n = 8$), P900 ($\blacksquare$, $n = 8$), and P1200 ($\hatched$, $n = 8$) groups. P0, animals not receiving propofol; P300, animals receiving 300 μ g/kg/min of propofol; P600, animals receiving 600 μ g/kg/min of propofol; P900, animals receiving 900 μ g/kg/min of propofol; P1200, animals receiving 1200 μ g/kg/min of propofol. Each bar represents $\bar{x} \pm$ SD. Seizure activity was not recorded in the P600, P900, and P1200 groups. * $p < 0.05$ vs. the P0, P900, and P1200 groups. ** $p < 0.05$ vs. the P0 group.

Table 2. Baseline data in Experiment 2

Group	P0 (n=8)	P300 (n=8)	P600 (n=8)	P900 (n=8)	P1200 (n=8)
Weight (g)	322±10	316±7	319±11	318±9	318±12
pH	7.41±0.01	7.40±0.03	7.41±0.03	7.41±0.02	7.41±0.04
PaCO ₂ (mmHg)	40.8±0.9	39.7±2.2	40.4±1.6	39.8±1.8	40.4±1.7
PaO ₂ (mmHg)	117.8±5.8	115.0±10.7	121.0±13.0	113.3±8.4	114.4±8.4
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	25.2±0.5	25.0±1.5	24.8±1.1	24.1±1.3	24.4±1.6
HR (beats/min)	442±5	407±10 *	413±6 *	408±11 *	409±18 *
MAP (mmHg)	133±5	113±8 *	115±9 *	111±7 *	109±7 *

P0, animals not receiving propofol; P300, animals receiving 300 μ g/kg/min of propofol; P600, animals receiving 600 μ g/kg/min of propofol; P900, animals receiving 900 μ g/kg/min of propofol; P1200, animals receiving 1200 μ g/kg/min of propofol; PaCO₂, arterial partial pressure of carbon dioxide; PaO₂, arterial partial pressure of oxygen; HCO₃⁻, plasma concentration of bicarbonate ions; HR, heart rate; MAP, mean arterial pressure. Values are $\bar{x} \pm$ SD. * $p < 0.05$ vs. the P0 group.

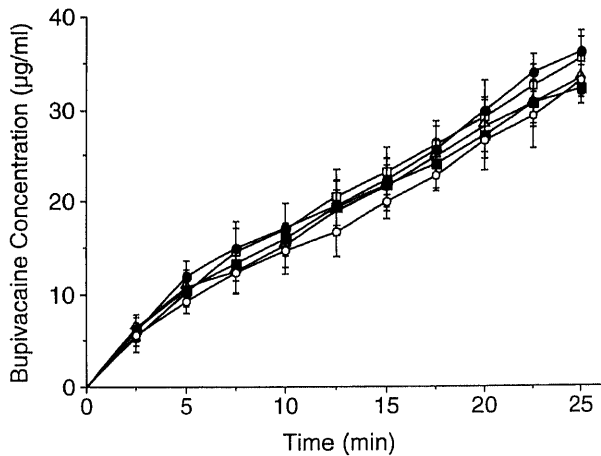


Fig. 3. Plasma bupivacaine concentration versus time curves after the beginning of bupivacaine infusion in the P0 ($\circ$, $n=8$), P300 ($\bullet$, $n=8$), P600 ($\square$, $n=8$), P900 ($\blacksquare$, $n=8$), and P1200 ($\triangle$, $n=8$) groups. P0, animals not receiving propofol; P300, animals receiving 300 μ g/kg/min of propofol; P600, animals receiving 600 μ g/kg/min of propofol; P900, animals receiving 900 μ g/kg/min of propofol; P1200, animals receiving 1200 μ g/kg/min of propofol. Each symbol represents $\bar{x} \pm$ SD. There were no significant differences between the groups with regard to the plasma bupivacaine concentration versus time.

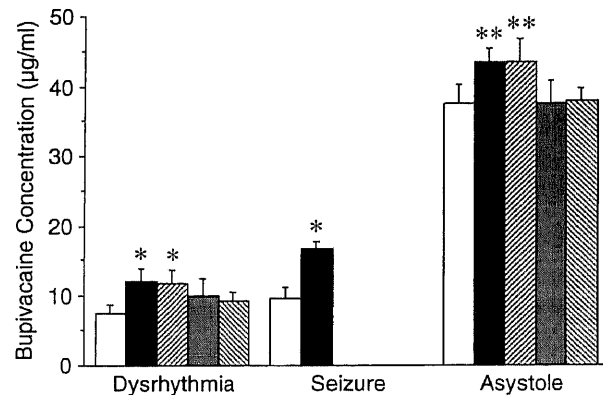


Fig. 4. Plasma bupivacaine concentrations at the onset of first dysrhythmia, first seizure activity, and asystole in the P0 ($\square$, $n=8$), P300 ($\blacksquare$, $n=8$), P600 ($\square$, $n=8$), P900 ($\blacksquare$, $n=8$), and P1200 ($\blacksquare$, $n=8$) groups. P0, animals not receiving propofol; P300, animals receiving 300 μ g/kg/min of propofol; P600, animals receiving 600 μ g/kg/min of propofol; P900, animals receiving 900 μ g/kg/min of propofol; P1200, animals receiving 1200 μ g/kg/min of propofol. Each bar represents $\bar{x} \pm$ SD. Seizure activity was not recorded in the P600, P900, and P1200 groups. * $p < 0.05$ vs. the P0 group. ** $p < 0.05$ vs. the P0, P900, and P1200 groups.

0.05). これに対し、P900 (9.1 ± 1.6 mg/kg) と P1200 (8.2 ± 0.9 mg/kg) 群では、P0 群との間に有意差を認めず、P300 や P600 群に比して低値であった ($p < 0.05$).

痙攣発現量は、P300 群 (16.9 ± 2.0 mg/kg) が P0 群 (10.6 ± 1.3 mg/kg) より大きかった ($p < 0.05$). P0 群および P300 群のいずれにおいても、痙攣発現量は不整脈発現量より大きかった ($p < 0.05$).

心停止発現量は、P300 (57.4 ± 1.6 mg/kg) と P600 (57.3 ± 1.5 mg/kg) 群が P0 群 (53.4 ± 1.8 mg/kg) より大きかった ($p < 0.05$). これに対し、P900 (52.7 ± 1.2 mg/kg) と P1200 (52.7 ± 1.3 mg/kg) 群では、P0 群との間に有意差を認めず、P300 や P600 群に比して低値であった ($p < 0.05$).

3. 血漿ブピバカイン濃度の経時的変化 (図3)

血漿ブピバカイン濃度は、全ての群において時間の経過とともに上昇し、その経時的変化には各群間に有意差が認められなかった。

4. ブピバカイン中毒発現濃度に対するプロポフォール用量の影響 (図4)

不整脈発現濃度は、P300 (12.3 ± 1.7 μ g/ml) と P600 (11.8 ± 2.0 μ g/ml) 群が P0 群 (7.6 ± 1.2 μ g/ml) より高値を示した ($p < 0.05$). これに対し、P900 (10.0 ± 2.4 μ g/ml) と P1200 (9.4 ± 1.3 μ g/ml) 群では P0 群との間に有意差を認めなかった。痙攣発現濃度は、P300 群 (16.8 ± 1.1 μ g/ml) が P0 群 (9.7 ± 1.5 μ g/ml) より高値を示した ($p < 0.05$). 心停止発現濃度は、P300 (43.4 ± 2.0 μ g/ml) と P600 (43.4 ± 3.4 μ g/ml) 群が P0 群 (37.6 ± 2.6 μ g/ml) より高値を示した ($p < 0.05$). これに対し、

P900 ($37.6 \pm 3.3 \mu\text{g/ml}$) と P1200 ($38.1 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$) 群では、P0 群との間に有意差を認めず、P300やP600群に比して低値を示した ($p < 0.05$)。

考 察

実験1の結果より、ブピバカインによって引き起こされる不整脈に対し、プロポフォールは発現防止作用を示すと判定された。ブピバカインを側脳室内や延髄内に投与すると、心室性不整脈が誘発されることが報告されている¹²⁾¹³⁾。Bernardsら¹⁴⁾は、この機序として抑制性神経伝達物質である γ -アミノ酪酸 (γ -aminobutylic acid, GABA) を放出する中枢神経系の抑制性ニューロンの作用がブピバカインによってブロックされ、交感神経系の活動が亢進することを重視している。プロポフォールは、GABAによって引き起こされる塩素イオン透過性の上昇を増強する作用を有することが知られている¹⁵⁾。このことからプロポフォールは中枢神経系においてGABAの作用を増強することにより、不整脈発現防止作用を発揮すると考えられる。ただし、実験1の結果より、プロポフォールの不整脈発現防止作用はセボフルランより劣ると判定される。

実験1の結果より、ブピバカインによって引き起こされる痙攣に対し、プロポフォールは発現防止作用を示すと判定された。プロポフォールには、リドカインによって引き起こされる痙攣に対しても発現を防止する作用の有ることが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。局所麻酔薬によって引き起こされる痙攣は、扁桃体や海馬といった皮質下領域から発生すると報告されており¹⁸⁾、プロポフォールはこれらの部位を抑制することによって痙攣発現防止作用を発揮すると考えられる。実験1の結果より、プロポフォールの痙攣発現防止作用はセボフルランより著明であると判定される。したがって、扁桃体や海馬に対する抑制作用はプロポフォールの方がより選択的であろうと推測される。

実験2の結果より、プロポフォールは、 $300 \mu\text{g/kg/分}$ や $600 \mu\text{g/kg/分}$ の投与速度でブピバカインによる不整脈ならびに心停止に対する発現防止作用を示すのに対し、 $900 \mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度では上記の作用を示さないと判定された。この原因は明らかではない。しかし、エピネフリンの僅不整脈作用に対しプロポフォールが用量依存性に増強作用を示すことから¹⁹⁾、以下のようなことが考えられる。すなわち、エピネフリンは交感神経 α_1 受容体を介してプルキンエ線維の伝導速度を低下させ、リエントリータイプの不整脈を発現させる²⁰⁾。Kulierら²¹⁾は、プロポフォールがこのエピネフリンの作用を増強することを見出している。ブピバカインは、ナトリウムチャネルをブロックすることによってプルキンエ線維の伝導速度を低下させ、リエントリータイプの不整脈を発現させる²²⁾。実験2の結果より、プルキンエ線維に対するブピバカインの伝導速度低下作用が高用量のプロポフォールによって増強され、そのために不整脈発現閾値が低下した可能性が示唆される。不整脈の発現に関するブピバカインとプロポフォールの相互作用に関しては、さらに検討が必要である。

実験2の結果より、プロポフォールを $300 \mu\text{g/kg/分}$ の速度で投与するとブピバカインによる痙攣の発現を防止すると判定された。さらに、 $600 \mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度では痙攣の発現を完全に抑制すると判定された。プロポフォールは、リドカインによって引き起こされる痙攣に対して用量依存性の発現防止作用を有し、 $660 \mu\text{g/kg/分}$ 以上の速度で投与するとラット

における痙攣の発現を完全に抑制することが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。使用した局所麻酔薬の種類と量の相違から本研究との比較を単純に行うことはできないが、これらの報告の値は本研究での所見とほぼ一致する。

実験2の結果より、プロポフォールの用量の如何に関わらず血漿ブピバカイン濃度の経時的変化には差が生じないと判定された。プロポフォールならびにブピバカインは、いずれも主として肝臓のチトクローム P450 (cytochrome P450, CYP) によって代謝される。しかし、プロポフォールの代謝には主にCYP2Cが関与する²³⁾のに対し、ブピバカインの代謝には主にCYP3Aが関与する²⁴⁾。すなわち、両薬剤の代謝に関しては薬物相互作用が認められない。したがって、肝臓におけるブピバカインの代謝はプロポフォールの影響を受けず、その結果として血漿ブピバカイン濃度の経時的変化にはプロポフォールの用量による差が生じなかったものと考えられる。

プロポフォールは基剤として10%ダイズ油を有効成分とし、グリセリンと卵黄レシチンが添加された脂肪乳剤 (イントラリピッド®) を含有している⁵⁾。ダイズ油の主成分は長鎖脂肪酸トリグリセリドであり、その構成脂肪酸はリノール酸55%、オレイン酸25%、リノレン酸7%などである²⁵⁾。ブピバカイン中毒の発現におよぼすイントラリピッド®の影響に関しては、イントラリピッド®の大量投与がブピバカインによって引き起こされる心停止に対し、発現防止作用を有していることが報告されている²⁶⁾。本研究ではイントラリピッド®の影響を除外するために、実験1および実験2のいずれにおいても群間のイントラリピッド®の総投与量を一定にした。ただし、実験2ではイントラリピッド®の総投与量が実験1の約2倍であった。実験1では $650 \mu\text{g/kg/分}$ の投与速度で痙攣が発現したのに対し、実験2では $600 \mu\text{g/kg/分}$ の投与速度で痙攣の発現が抑制された。この原因にはイントラリピッド®の総投与量の差が関与していた可能性が考えられる。

本研究では、ブピバカインを一定速度で持続投与することによって中毒症状を発現させた。この方法を用いることにより、ブピバカイン中毒の症状を順次発現させることが可能となる²⁷⁾。しかし、局所麻酔薬中毒の発現量は局所麻酔薬の投与速度によって強い影響を受けることが知られている²⁸⁾²⁹⁾。すなわち、一般に投与速度の低下にともなって中毒発現量は増加する。したがって、局所麻酔薬持続投与時の中毒発現量は、静脈内ボラス投与時の中毒発現量よりも大きくなる。

プロポフォールには多くの利点があり、今後手術室での使用はさらに増加すると考えられる。ブピバカイン中毒に対するプロポフォールの発現防止作用は、プロポフォールによる全身麻酔とブピバカインとを併用する上で有利な性質である。ただし、高用量の下では不整脈ならびに心停止に対する発現防止作用が消失する可能性があるため、プロポフォールの用量に関しては注意が必要である。

結 論

ブピバカイン中毒の発現におよぼすプロポフォールの影響に関し、ラットを用いてセボフルランとの比較ならびに用量反応関係を検討し、以下の結果を得た。

1. プロポフォールは、不整脈、痙攣および心停止の発現に要するブピバカイン投与量を増大させた。
2. 不整脈発現量の増大作用はセボフルランが著明であった

のに対し、痙攣発現量の増大作用はプロポフォールが著明であった。

3. プロポフォール 300 $\mu\text{g/kg/分}$ および 600 $\mu\text{g/kg/分}$ の投与速度では不整脈発現量ならびに心停止発現量の増大作用が認められたのに対し、900 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度ではこの作用が認められなかった。

4. プロポフォール 300 $\mu\text{g/kg/分}$ の投与速度では痙攣発現量の増大が認められた。また、600 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度では痙攣は発現しなかった。

以上より、プロポフォールにはブピバカイン中毒に対する発現防止作用が認められることが判明した。また不整脈発現防止作用はセボフルランより劣っているが、痙攣発現防止作用は勝っていると判定された。さらに、900 $\mu\text{g/kg/分}$ 以上の投与速度になると不整脈および心停止に対する発現防止作用が消失することが明らかになった。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師小林 勉教授に深甚なる謝意を表するとともに、終始、直接御指導いただきました大村繁夫講師に深く感謝いたします。また、本研究の遂行に際し、御協力いただきました金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能再生学講座機能回復学分野の諸先生方ならびに実験助手の方々に対し、厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Covino BG, Wildsmith JAW. Clinical pharmacology of local anesthetic agents. *In* MJ Cousins, PO Bridenbaugh (eds), *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*, 3rd ed, p97-128, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
- 2) Englesson S. The influence of acid-base changes on central nervous system toxicity of local anesthetic agents. I. An experimental study in cats. *Acta Anaesthesiol Scand* 18: 79-87, 1974
- 3) Stewart DM, Rogers WP, Mahaffey JE, Witherspoon S, Woods EF. Effect of local anesthetics on the cardiovascular system of the dog. *Anesthesiology* 24: 620-624, 1963
- 4) Albright GA. Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 51: 285-287, 1979
- 5) Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 71: 260-277, 1989
- 6) Badgwell JM, Heavner JE, Kytta J. Bupivacaine toxicity in young pigs is age-dependent and is affected by volatile anesthetics. *Anesthesiology* 73: 297-303, 1990
- 7) Fukuda H, Hirabayashi Y, Shimizu R, Saitoh K, Mitsuhata H. Sevoflurane is equivalent to isoflurane for attenuating bupivacaine-induced arrhythmias and seizures in rats. *Anesth Analg* 83: 570-573, 1996
- 8) Heavner JE, Arthur J, Zou J, McDaniel K, Tyman-Szram B, Rosenberg PH. Comparison of propofol with thiopentone for treatment of bupivacaine-induced seizures in rats. *Br J Anaesth* 71: 715-719, 1993
- 9) Carmichael FJ, Crawford MW, Khayyam N, Saldivia V. Effect of propofol infusion on splanchnic hemodynamics and liver oxygen consumption in the rat: a dose-response study. *Anesthesiology* 79: 1051-1060, 1993
- 10) Taheri S, Halsey MJ, Liu J, Eger EI II, Koblin DD, Laster MJ. What solvent best represents the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats, and dogs? *Anesth Analg* 72: 627-634, 1991
- 11) Adams HA, Biscopig J, Ludolf K, Börgmann A, Bachmann-M B, Hempelmann G. Die quantitative Analyse von Amid-Lokalanaesthetika mittels Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie und UV-Detektion (HPLC/UV). *Reg Anaesth* 12: 53-57, 1989
- 12) Heavner JE. Cardiac dysrhythmias induced by infusion of local anesthetics into the lateral cerebral ventricle of cats. *Anesth Analg* 65: 133-138, 1986
- 13) Thomas RD, Behbehani MM, Coyle DE, Denson DD. Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* 65: 444-450, 1986
- 14) Bernards CM, Artru AA. Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 74: 89-96, 1991
- 15) Peduto VA, Concas A, Santoro G, Biggio G, Gessa GL. Biochemical and electrophysiologic evidence that propofol enhances GABAergic transmission in the rat brain. *Anesthesiology* 75: 1000-1009, 1991
- 16) Hartung J, Ying H, Weinberger J, Cottrell JE. Propofol prevents or elevates the threshold for lidocaine-induced seizures in rats. *J Neurosurg Anesthesiol* 6: 254-259, 1994
- 17) Lee VC, Moscicki JC, DiFazio CA. Propofol sedation produces dose-dependent suppression of lidocaine-induced seizures in rats. *Anesth Analg* 86: 652-657, 1998
- 18) Modica PA, Tempelhoff R, White PF. Pro- and anticonvulsant effects of anesthetics (part II). *Anesth Analg* 70: 433-444, 1990
- 19) Kamibayashi T, Hayashi Y, Sumikawa K, Yamatodani A, Kawabata K, Yoshiya I. Enhancement by propofol of epinephrine-induced arrhythmias in dogs. *Anesthesiology* 75: 1035-1040, 1991
- 20) Turner LA, Vodanovic S, Hoffmann RG, Kampine JP, Bosnjak ZJ. A subtype of α_1 adrenoceptor mediates depression of conduction in Purkinje fibers exposed to halothane. *Anesthesiology* 82: 1438-1446, 1995
- 21) Kulier AH, Turner LA, Vodanovic S, Contney S, Lathrop DA, Bosnjak ZJ. Multiple agents potentiate α_1 -adrenoceptor-induced conduction depression in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology* 92: 1713-1721, 2000
- 22) Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 62: 396-405, 1985
- 23) Guitton J, Buronfosse T, Desage M, Flinois J-P, Perdrix J-P, Brazier J-L, Beaune P. Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol. *Br J Anaesth* 80: 788-795, 1998
- 24) Gantenbein M, Attolini L, Bruguerolle B, Villard P-H, Puyou F, Durand A, Lacarelle B, Hardwigsen J, Le-Treut Y-P.

Oxidative metabolism of bupivacaine into pipecolylxylidine in humans is mainly catalyzed by CYP3A. *Drug Metab Dispos* 28: 383-385, 2000

25) 平松義文, 中川 学. 新組成脂肪乳剤. 輸液と栄養 14: 1637-1641, 1992

26) Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 88: 1071-1075, 1998

27) Zavisca FG, Kytta J, Heavner JE, Badgwell JM. A rodent model for studying four well defined toxic endpoints during bupivacaine infusion. *Reg Anesth* 16: 223-227, 1991

28) Scott DB. Evaluation of clinical tolerance of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 47: 328-333, 1975

29) Dony P, Dewinde V, Vanderick B, Cuignet O, Gautier P, Legrand E, Lavand'homme P, De Kock M. The comparative toxicity of ropivacaine and bupivacaine at equipotent doses in rats. *Anesth Analg* 91: 1489-1492, 2000

The Effects of Propofol on Bupivacaine-Induced Systemic Toxicity in Rats Toshikazu Ohta, Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. J. Med Soc.*, **111**, 98 — 104 (2002)

Key words bupivacaine, central nervous system toxicity, cardiovascular toxicity, propofol, sevoflurane

Abstract

The effects of propofol on bupivacaine-induced systemic toxicity were studied in rats. In experiment 1, the effects of propofol were compared with those of sevoflurane. Animals in the control group ($n = 11$) were ventilated with 70 % nitrous oxide and 30 % oxygen. Animals in the propofol ($n = 12$) and sevoflurane ($n = 11$) groups were administered with the 50 % effective dose of propofol ($650 \mu\text{g/kg/min}$) and sevoflurane (2.8 %), respectively. Bupivacaine was infused at 2 mg/kg/min . A significant difference was observed between the three experimental groups with regard to the dose of bupivacaine producing dysrhythmias ($p < 0.05$) [sevoflurane (19.8 mg/kg), propofol (13.4 mg/kg), control (6.9 mg/kg)]. A significant difference was seen between the groups with regard to the dose of bupivacaine producing seizures ($p < 0.05$) [propofol (31.1 mg/kg), sevoflurane (19.1 mg/kg), control (6.9 mg/kg)]. In experiment 2, a dose-response study was made. Animals in the P0 group ($n = 8$) were ventilated with 70 % nitrous oxide and 30 % oxygen (no propofol control). Animals in the P300, P600, P900, and P1200 groups ($n = 8$ each) were administered with 300, 600, 900, or $1200 \mu\text{g/kg/min}$ of propofol, respectively. Bupivacaine was infused at 2 mg/kg/min . The dose of bupivacaine producing dysrhythmias was higher in the P300 (11.4 mg/kg) and P600 (11.1 mg/kg) groups compared with that in the P0 (7.5 mg/kg), P900 (9.1 mg/kg), and P1200 (8.2 mg/kg) groups ($p < 0.05$). The dose of bupivacaine producing asystole was also higher in the P300 (57.4 mg/kg) and P600 (57.3 mg/kg) groups compared with that in the P0 (53.4 mg/kg), P900 (52.7 mg/kg), and P1200 (52.7 mg/kg) groups ($p < 0.05$). The dose of bupivacaine producing seizures was higher in the P300 group (16.9 mg/kg) than in the P0 group (10.6 mg/kg) ($p < 0.05$). Seizures were not observed in other groups. The results of the present study indicate that 1) propofol attenuates bupivacaine-induced dysrhythmias, seizures, and asystole; 2) the anticonvulsive effect of propofol is superior to that of sevoflurane while the antidysrhythmic effect of propofol is inferior to that of sevoflurane; and 3) the attenuating effects of propofol against bupivacaine-induced dysrhythmias and asystole are lost when propofol is infused at a rate faster than $900 \mu\text{g/kg/min}$.