

デクスメトミジン添加はリドカインによる口腔内局所麻酔効果を増強する

-ボランティアを対象とした二重盲検クロスオーバー比較試験-

山根 彩加

Effect of Dexmedetomidine Injected into the Oral Mucosa in Combination with

Lidocaine on Local Anesthetic Potency in Humans:

A Crossover Double-Blind Volunteer Study

Ayaka YAMANE

(平成 25 年 11 月 18 日受付)

緒 言

歯科治療において、痛みの少ない治療は常に患者に求められている¹⁾。日常よく使用されている歯科用局所麻酔薬にはアドレナリン等の血管収縮薬が添加されており、血管収縮作用により局所麻酔の効果を強めている。しかし、アドレナリンは血圧と脈拍の上昇^{2,3)}、内因性カテコラミンの放出⁴⁾、低カリウム血症^{5,6)}等の副作用を引き起こす恐れがある。よって、循環器系の疾患をもつ患者には慎重に使用する必要がある。特に高齢者は、重篤で複雑な疾患を有していることが多く、アドレナリンの使用にはさらに注意が必要である。クロニジンやデクスメデトミジンなどの選択的 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬は臨床的には降圧薬や鎮静薬として使用されている。しかし、近年、様々な状況で局所麻酔を受ける患者に対して、局所麻酔薬にクロニジンを添加することが試みられており、その結果、顕著に局所麻酔効果を増強させることがわかってきている⁷⁻¹²⁾。さらに、最近、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¹⁹⁾、循環への影響の少ないデクスメデトミジンが局所麻酔薬の有用な添加薬として注目されており¹²⁻¹⁸⁾、デクスメデトミジンを添加した局所麻酔薬は、脊椎麻酔

^{12,13)} や神経ブロック ¹⁴⁻¹⁷⁾ で応用されている。一方、歯科治療においては、局所麻酔は通常口腔粘膜下への浸潤麻酔として使用されている。モルモットを対象とした過去の研究 ¹⁸⁾ で、デクスメデトミジンをリドカインに添加することでリドカインの局所麻酔効果を増強させることが報告されている。しかしながら、ヒトにおける効果は明らかにされていない。

よって、本研究は、デクスメデトミジンの添加がリドカインによる口腔内局所麻酔効果を増強するかどうかを、健康成人ボランティアを対象に評価することを目的とした。さらに、デクスメデトミジンには中枢性の鎮静作用があり、著しい低血圧や徐脈を引き起こす事があるため、鎮静程度と循環器系への影響も併せて評価した。

方 法

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認のもとに行なわれた（承認番号：1058）。また、本研究は UMIN 臨床試験登録システムに登

録された臨床研究である（登録番号 000005961）。

対 象

被験者は、岡山大学歯学部の教職員または大学院生で、書面にて本研究の同意が得られた健康成人ボランティアとした。サンプルサイズは、 $\alpha = 0.05$ 、power $(1 - \beta) = 0.90$ の条件で予備研究から算出したところ 18 人となったため、1 割増しの 20 人とした。

なお、被験者として、以下の除外基準のいずれかに該当する者は除外することにしてしたが、該当者はいなかった。

1. リドカインやデクスメデトミジンにアレルギーまたは過敏症の既往がある。
2. 高血圧、糖尿病、甲状腺機能亢進症、動脈硬化症がある。
3. 重篤な肝障害、腎障害がある。
4. 循環器系の疾患がある。
5. 重症不整脈の既往がある。
6. 抗精神病薬や α 遮断薬を服用している。
7. カテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を服用している。

8. 精神神経症やコカイン中毒の既往がある。
9. 歯科治療恐怖症がある。
10. 妊娠しているもの、授乳中のもの。

試験薬

鎮静薬として日常臨床で使用されているデクスメトミジン（プレセデックス®）を丸石製薬株式会社（大阪市）から購入した。局所麻酔薬として日常臨床で使用されているリドカイン（キシロカイン注ポリアンプ®）をアストラゼネカ株式会社（大阪市）から購入した。どちらの試験薬も生理食塩水で希釈した。

局所麻酔効果の評価方法

局所麻酔効果は、知覚痛覚定量分析装置（Pain Vision®、ニプロ株式会社製、大阪市）と装置専用の口腔用ディスプレイ電極（プラス極とマイナス極の間は 4 ミリメートル）を用い、電流識別閾値を測定することによって評価した。

予備実験として、健康成人ボランティアを対象として、個体間変動（inter-individual variability）、個体内変動（intra-individual variability）

および日内変動 (within-day variability) を調べ、測定値の再現性を確認した。さらに、健康成人ボランティア 5 人を対象として、リドカイン溶液 0、0.25、0.5、1、2% を下顎正中歯肉唇移行部に注射し、電流識別閾値を 120 分後まで測定し、リドカインの濃度依存性に測定値が上昇することを確認した。さらに、この予備実験から、本方法でのリドカインの 50% 有効濃度 (EC50) を 0.7% と設定した。

プロトコール

本研究は、二重盲検クロスオーバー比較試験で行われた。研究は静かな部屋で適温 (25°C 付近) の中で行なわれた。被験者は少なくとも 1 週間あけて、計 2 日間にわたって調べられた。初回、被験者にはリドカイン溶液 (Lidocaine) かリドカイン溶液にデクスメトミジンを添加した溶液 (Lidocaine + Dex) かを、封筒法を用いて無作為に用意された。2 回目は、もう一方の試験薬が調べられた。実施者も被験者もどちらの試験薬が投与されているのか分からない二重盲検法で行なった。

使用した試験薬のリドカインおよびデクスメトミジンの最終濃度はそれぞれ

れ 0.7%および 1 μ M とした。デクスメトミジンの濃度は、過去のマウスでの実験¹⁸⁾で効果を示した濃度を用いた。試験薬は被験者の下顎正中歯肉頬部に 1.0ml 注射された。

電流識別閾値は、注射前を注射前値として、注射後 120 分後まで 10 分ごとに計測した。口腔用電極は、注射部位の粘膜上に咬合平面に対して平行に置いて 2 回計測し、180 度方向を変えてさらに 2 回計測した。計 4 回の測定値の平均値をその時点の電流識別閾値とした。局所麻酔効果の評価として、それぞれの測定値から注射前値を差引き、120 分後まですべて加算した値を局所麻酔効力として評価した。

被験者の鎮静程度を、注射後 120 分後まで 10 分ごとに Ramsay 鎮静スコアを用いて評価した。さらに、研究中、非観血的血圧、動脈血酸素飽和度、心電図をモニタリングした。収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧、心拍数は注射後 5 分までは 1 分間隔、20 分後までは 5 分間隔、120 分後までは 10 分間隔で記録した。

統計学的分析

試験薬を比較するために、電流識別閾値、血圧、心拍数に対しては two-way repeated measures analysis of variation (ANOVA) を用いた。各時点でのグループ間の電流識別閾値の差および各グループ内の注射前値からの電流識別閾値の差は、それぞれ paired t-test および one-way ANOVA と post-hoc 検定として Dunnett' s multiple comparison test を用いて解析した。グループ間の局所麻酔効力の比較には、Wilcoxon signed rank test を用いた。

統計解析には統計解析ソフト (GraphPad Prism ver. 4R) を用い、有意水準を 5%とした。また、データは平均値±標準偏差で表示した。

結 果

被験者の性別は男性 9 名、女性 11 名であり、年齢は 28 ± 2.0 歳、身長は 165.9 ± 9.0 cm、体重は 60.7 ± 13.5 kg だった。

電流識別閾値は両試験薬で増加し、注射後 10 分で最大値に達した。注射後 10

分後と 20 分後の電流識別閾値は Lidocaine+Dex が Lidocaine より有意に高かった (図 1)。また、注射前値からの比較においては、Lidocaine+Dex では 10 分後から 60 分後まで、Lidocaine では 10 分後から 50 分後まで有意に高かった。さらに、局所麻酔効果を示す局所麻酔効力は Lidocaine+Dex が Lidocaine より有意に高かった (図 2)。

どの被験者も催眠状態にはならず、どちらの試験薬においても研究中の Ramsay 鎮静スコアは 2 であった。さらに、試験薬を注射後、収縮期血圧、拡張期血圧、および心拍数に有意な変化は認められなかった (表 1)。どの被験者にも気分不良や有害事象、循環器系の副作用は発現しなかった。

考 察

ヒトにおいて、デクスメデトミジンを添加することで、局所麻酔効果が増大することを示した研究は少ない^{12, 15, 17)}。これらの研究には、デクスメデトミジンをブピバカインに添加して脊椎麻酔で使用したもの¹²⁾、仙骨ブロックのために使用したもの¹⁵⁾、また、レボブピバカインに添加し腋窩腕神経叢ブロックで使

用したもの¹⁷⁾があり、いずれの研究において麻酔効果が長くなったことが示され、神経ブロックの効果発現が短縮され、術後の鎮痛効果が増したことがしめされている。

これらの知見は、本研究結果と同様である。本研究は、筆者が調べた限り、歯科用局所麻酔に適用可能な局所麻酔薬の添加薬として、ヒトの口腔粘膜にデクスメデトミジンを粘膜下注射し、局所麻酔の増強効果を証明した最初のものである。

静脈内に投与されたデクスメデトミジンは、投与量によって一部の患者に、鎮静中に徐脈や低血圧のような副作用を誘発することが臨床的に知られている²⁰⁾。ヒトにおいて局所麻酔薬に添加したデクスメデトミジンの局所麻酔増強効果を示した研究では、デクスメデトミジンの投与量はそれぞれの研究間で異なっており、心臓血管系への影響もその投与量に依存している。Kanazi ら¹²⁾は、デクスメデトミジン 3 μ g の投与が循環器系と鎮静程度に影響しなかったと報告している。しかしながら、Saadawy ら¹⁵⁾は、デクスメデトミジンを体重 1kg あたり 1 μ g の投与が、循環器系には影響を与えなかったが、鎮静時間を延長させたと報告している。さらに Esmaglu ら¹⁷⁾は、デクスメデトミジンの 100 μ g 添加が

徐脈や血圧の有意な低下をもたらすことを報告した。本研究では、 $1\mu\text{M}$ の濃度のデクスメデトミジンを 1.0ml 投与しているため、投与総量は $0.236\mu\text{g}$ となり、この投与量は、Esmaoglu らの研究に比べて約 400 分の 1 であり、これまでのヒトでの研究の中で最小量である。本研究において、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数に有意な変化は認められず、どの被験者にも気分不良や有害事象、循環器系の副作用が認められなかったことから、本研究で投与したデクスメデトミジンの投与量ではヒトの循環器系に有意な影響を及ぼさないといえる。さらにどの被験者においても注射した部位での局所的異常は認められなかった。

Brummet ら¹⁴⁾は、デクスメデトミジンを注射した 24 時間後と 14 日後に神経毒性を病理組織学的に検証し、神経軸索と髄鞘はデクスメデトミジンの影響を受けないことを示した。これらの知見は、デクスメデトミジンは、口腔粘膜下注射での局所麻酔薬への添加薬として、安全に投与できることを示唆している。

デクスメデトミジンは、青班核の $\alpha 2$ アドレナリン受容体の活性を通じて、脊椎後根レベルでの侵害受容経路において、サブスタンス P の放出を抑制する中枢作用を有することが知られている²¹⁾。このように、デクスメデトミジンの中枢における鎮痛効果が本研究の結果に影響した可能性がある。本研究では、デ

デクスメトミジンを体重 60kg のヒトに対して $0.004 \mu\text{g}/\text{kg}$ という非常に低用量を投与した。これは、鎮静導入の初期負荷用量 ($1 \mu\text{g}/\text{kg}$) より 250 倍低い用量である。したがって、中枢効果については完全に除外することはできないが、本研究結果に有意な影響を与えたとは考えられない。

$\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬が局所麻酔効果を増強するメカニズムは、完全には解明されていない。過去の動物を用いた研究では、デクスメトミジンは末梢の $\alpha 2A$ アドレナリン受容体サブタイプを介して、血管収縮作用により局所麻酔薬の効力を高めることが示されている¹⁸⁾。しかし他の研究では、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬は $\alpha 2$ アドレナリン受容体を活性化することなしに、神経線維活動電位に効果があることが証明されている。電気生理学的研究において、 $\alpha 2$ アドレナリン受容体作動薬は C 線維活動電位に直接作用すること²²⁾、また、神経線維のテトロドトキシン耐性 Na^+ チャンネルに対して阻害効果を有することが証明されている²³⁾。さらに最近の研究で、Brummett ら²⁴⁾ は、デクスメトミジンによる麻酔効果延長は $\alpha 2$ アドレナリン受容体を介さず過分極活性化陽イオン電流 (Ih 電流) をブロックすることによって引き起こされることを示している。これらの知見は、デクスメトミジンの末梢作用のメカニズムは複雑で

多数の影響因子があることを示唆している。

本研究にはいくつかの制限がある。まず第一に、本研究結果は、デクスメデトミジンが注射後 10 分と 20 分の局所麻酔効果を増強させたことと、局所麻酔の持続時間を延ばすことを示したが、デクスメデトミジンの効果の臨床的有意性については明確ではない。しかし、本研究はよくコントロールされた二重盲検クロスオーバー比較試験であることから、本研究結果はヒトへのデクスメデトミジンの有用性に関して高いエビデンスを提供していると考えられる。局所麻酔薬へのデクスメデトミジンの添加について臨床的有意性を明らかにするためには、本調査の知見に基づいてさらなる研究が必要である。

次に、本研究は 0.7%のリドカインと 1 μ M のデクスメデトミジンの組み合わせだけを研究し、他の組み合わせについては検討していない点があげられる。したがって、本研究での組み合わせよりもより効果的な組み合わせの濃度がある可能性がある。臨床の現場では 2%のリドカイン製剤が使用されているため、臨床の現場とは格差がある。しかしこの組み合わせは、本研究での予備研究の結果および過去の研究から得られた結果に基づいて決定されている。今後の研究においては、臨床に最適な濃度の組み合わせの検討が必要になると考えられ

る。

結論として、本研究結果から、ヒトに対してリドカインにデクスメドミジンを添加して口腔粘膜下に注射すると、循環器系に重大な影響を与えることなく、リドカインの局所麻酔効果が増強されることが示された。この知見から、歯科臨床において、デクスメドミジンの局所麻酔薬への添加が、局所麻酔に応用される可能性が示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究を行う貴重な研究機会を与えて頂き、ご指導、ご校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科歯科麻酔・特別支援歯学分野の宮脇卓也教授に心より感謝の意を表します。また、本研究を行うにあたり、貴重なご助言をいただきました岡山大学病院歯科麻酔科の先生方に深くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) Dionne, R.A., Yagiela, J.A., Coté, C.J., Donaldson, M., Edwards, M., Greenblatt, D.J., Haas, D., Malviya, S., Milgrom, P., Moore, P.A., Shampaine, G., Silverman, M., Williams, R.L. and Wilson, S. : Balancing efficacy and safety in the use of oral sedation in dental outpatients. *J Am Dent Assoc.*, **137**, 502-513, 2006.
- 2) Goldstein, D.S., Dionne, R., Sweet, J., Gracely, R., Brewer, H.B., Gregg, R. and Keiser, H.R. : Circulatory, plasma catecholamine, cortisol, lipid, and psychological responses to a real-life stress (third molar extractions): effects of diazepam sedation and of inclusion of epinephrine with the local anesthetic. *Psychosom Med.*, **44**, 259-272, 1982.
- 3) Mochizuki, M., Yokota, S., Murata, Y., Watanabe, H., Nishibori, M., Suzuki, N., Nishibori, M. and Kubota, Y. : Changes in heart rate and blood pressure during dental procedures with local anesthesia. *Anesth Prog.*,

- 36, 234-235, 1989.
- 4) Edmondson, H.D., Roscoe, B. and Vickers, M.D. : Biochemical evidence of anxiety in dental patients. *Br Med J.*, **4**, 7-9, 1972.
 - 5) Meechan, J.G. and Rawlins, M.D. : The effect of adrenaline in lignocaine anaesthetic solutions on plasma potassium in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.*, **32**, 81-83, 1987.
 - 6) Kubota, Y., Toyoda, Y., Kubota, H. and Asada, A. : Epinephrine in local anesthetics dose indeed produce hypokalemia and ECG changes. *Anesth Analg.*, **77**, 867-868, 1993.
 - 7) Gaumann, D., Forster, A., Griessen, M., Habre, W., Poinso, O. and Della Santa, D. : Comparison between clonidine and epinephrine admixture to lidocaine in brachial plexus block. *Anesth Analg.*, **75**, 69-74, 1992.
 - 8) Singelyn, F.J., Gouverneur, J.M. and Robert, A. : A minimum dose of clonidine added to mepivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Anesth Analg.*, **83**, 1046-1050, 1996.

- 9) Tschernko, E.M., Klepetko, H., Gruber, E., Kritzing, M., Klimscha, W., Jandrasits, O. and Haider, W.: Clonidine added to the anesthetic solution enhances analgesia and improves oxygenation after intercostal nerve block for thoracotomy. *Anesth Analg.*, **87**, 107-111, 1998.
- 10) Madan, R., Bharti, N., Shende, D., Khokhar, S.K. and Kaul, H.L.: A dose response study of clonidine with local anesthetic mixture for peribulbar block: a comparison of three doses. *Anesth Analg.*, **93**, 1593-1597, 2001.
- 11) Duma, A., Urbanek, B., Sitzwohl, C., Kreiger, A., Zimpfer M. and Kapral, S.: Clonidine as an adjuvant to local anaesthetic axillary brachial plexus block: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth.*, **94**, 112-116, 2005.
- 12) Kanazi, G.E., Aouad, M.T., Jabbour-Khoury, S.I., Al Jazzar, M.D., Alameddine, M.M., Al-Yaman, R., Burbul, M. and Baraka, A.S.: Effect of low-dose dexmedetomidine or clonidine on the characteristics of bupivacaine spinal block. *Acta Anaesthesiol Scand.*, **50**, 222-227, 2006.

- 13) Calasans-Maia, J.A., Zapata-Sudo, G. and Sudo, R.T. : Dexmedetomidine prolongs spinal anaesthesia induced by levobupivacaine 0.5% in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol.*, **57**, 1415-1420, 2005.
- 14) Brummett, C.M., Norat, M.A., Palmisano, J.M. and Lydic, R. : Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in the rat. *Anesthesiology.*, **109**, 502-511, 2008.
- 15) Saadawy, I., Boker, A., Elshahawy, M.A., Almazrooa, A., Melibary, S., Abdellatif, A.A. and Afifi, W. : Effect of dexmedetomidine on the characteristics of bupivacaine in a caudal block in pediatrics. *Acta Anaesthesiol Scand.*, **53**, 251-256, 2009.
- 16) Brummett, C.M., Padda, A.K., Amodeo, F.S., Welch, K.B. and Lydic, R. : Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine causes a dose-dependent increase in the duration of thermal antinociception in sciatic nerve block in rat. *Anesthesiology.*, **111**, 1111-1119, 2009.
- 17) Esmoğlu, A., Yegenoğlu, F., Akin, A. and Turk, C.Y. : Dexmedetomidine

- added to levobupivacaine prolongs axillary brachial plexus block.
Anesth Analg., **111**, 1548-1551, 2010.
- 18) Yoshitomi, T., Kohjitani, A., Maeda, S., Higuchi, H., Shimada, M. and Miyawaki, T. : Dexmedetomidine enhances the local anesthetic action of lidocaine via an α -2A adrenoceptor. *Anesth Analg.*, **107**, 96-101, 2008.
- 19) Virtanen, R., Savola, J.M., Saano, V. and Nyman, L. : Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an α 2-adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.*, **150**, 9-14, 1988.
- 20) Ebert, T.J., Hall, J.E., Barney, J.A., Uhrich, T.D. and Colino, M.D. : The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology.*, **93**, 382-394, 2000.
- 21) Guo, T.Z., Jiang, J.Y., Buttermann, A.E. and Maze, M. : Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology.*, **84**, 873-881, 1996.
- 22) Gaumann, D.M., Brunet, P.C. and Jirounek, P. : Clonidine enhances the effects of lidocaine on C-fiber action potential. *Anesth Analg.*, **74**,

- 719–725, 1992.
- 23) Oda, A., Iida, H., Tanahashi, S., Osawa, Y., Yamaguchi, S. and Dohi, S. : Effects of $\alpha 2$ -adrenoceptor agonists on tetrodotoxin-resistant Na^+ channels in rat dorsal root ganglion neurons. *Eur J Anaesthesiol.*, **24**, 934–941, 2007.
- 24) Brummett, C.M., Hong, E.K., Janda, A.M., Amodeo, F.S. and Lydic, R. : Perineural dexmedetomidine added to ropivacaine for sciatic nerve block in rats prolongs the duration of analgesia by blocking the hyperpolarization-activated cation current. *Anesthesiology.*, **115**, 836–843, 2011.
- 25) Kosugi, T., Mizuta, K., Fujita, T., Nakashima, M. and Kumamoto, E. : High concentrations of dexmedetomidine inhibit compound action potentials in frog sciatic nerves without $\alpha 2$ adrenoceptor activation. *Br J Pharmacol.*, **160**, 1662–1676, 2010.

表題脚注

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

機能再生・再建科学専攻

口腔・顎・顔面機能再生制御学講座

歯科麻酔・特別支援歯学分野

(指導：宮脇卓也教授)

図表の説明

図 1. 電流識別閾値の経時的变化

リドカイン溶液 (Lidocaine) またはリドカイン溶液にデクスメトミジンを添加した溶液 (Lidocaine + Dex) を下顎正中歯肉頬部に注射した後の電流識別閾値の経時的变化を示している。

Baseline: 注射前

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs. Baseline values

$P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. Lidocaine values

図 2. 局所麻酔効力の比較

リドカイン溶液 (Lidocaine) またはリドカイン溶液にデクスメトミジンを添加した溶液 (Lidocaine + Dex) の注射後、それぞれの時点の電流識別閾値を、注射前の値で差引いた値の総和を局所麻酔効力として示している。