

論 文 内 容 要 旨

Myotoxicity of local anesthetics is equivalent in individuals with and without predisposition to malignant hyperthermia

(局所麻酔薬による筋毒性は悪性高熱症の素因の有無に関わらず同等である)

Journal of Anesthesia, 32(4): 616-623, 2018.

主指導教員：河本 昌志教授

(医歯薬保健学研究科 麻酔蘇生学)

副指導教員：志馬 伸朗教授

(医歯薬保健学研究科 救急集中治療医学)

副指導教員：濱田 宏准教授

(医歯薬保健学研究科 麻酔蘇生学)

大月 幸子

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【論文要旨】

悪性高熱症 (malignant hyperthermia; MH) は、吸入麻酔薬や脱分極性筋弛緩薬により生じる常染色体優性遺伝の筋疾患である。骨格筋での細胞内 Ca^{2+} 濃度の異常な上昇が原因とされており、1型リアノジン受容体 (RYR1) の関与が考えられている。日本における MH の素因診断は、 Ca^{2+} -induced Ca^{2+} release (CICR) 速度検査により行われており、当院では以前からこれを行ってきた。

すでに局所麻酔薬による筋毒性については報告があり、細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇が主な病態と考えられてきた。筋毒性はダントロレンで抑制されカフェインで増強されることから、RYR1 の関与が示唆されている。一般的に、局所麻酔薬は MH 素因者にも安全に使用できるとされているが、末梢神経ブロックなどで多量の薬液を投与した際の筋毒性に関しては検討されていない。細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節異常のある MH 素因者では、非素因者よりも少ない量の局所麻酔薬で Ca^{2+} 濃度の上昇をきたす可能性も想定される。今回、素因診断後の余剰筋を用いて、MH 素因者で局所麻酔薬が細胞内 Ca^{2+} 濃度に与える影響について調べた。

倫理委員会の承認と個別承諾を得て、当院で MH の素因診断を行った 22 名を対象に CICR 速度検査を行い、亢進していた 14 名 (亢進群; MH 素因者) と非亢進の 8 名 (非亢進群; MH 非素因者) の 2 群に分けた。素因診断後の余剰筋を培養し、多核の筋管細胞を得た。この筋管細胞は 340nm と 380nm で励起し、これに蛍光色素 Fura-2 AM を負荷して蛍光顕微鏡で観察を行った。それぞれの試薬を負荷した際の 340/380nm の蛍光強度比を測定して細胞内 Ca^{2+} 動態の変化を検討した。(1) 筋管細胞の性質を確認するために、純粋な RYR1 刺激薬であるカフェインとクレゾールをそれぞれ、0.25、0.5、1.0、2.5、5.0、10、20 mM、3.0、10、30、100、300、500、1000 μM で負荷した。(2) 10mM のカフェインで細胞内 Ca^{2+} が上昇した細胞を RYR1 が発現したと判断して、局所麻酔薬の負荷に使用した。すなわち、リドカインを 0.1、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 mM、レボブピバカインを 0.025、0.05、0.1、0.2、0.4、0.8、1.5、2.0 mM、ロピバカインを 0.1、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0 mM の濃度で負荷し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の変化を観測した。それぞれの用量反応曲線から 50% 効果濃度 (half-maximal effective concentration; EC_{50}) を求め、亢進群と非亢進群で比較した。値は平均値 \pm 標準偏差で示し、統計学的検討は t 検定で行い、P 値 < 0.05 を有意とした。

(1) カフェインとクレゾールの濃度が上昇するにつれ、すべての細胞で細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇した。亢進群と非亢進群の EC_{50} は、それぞれカフェインが 3.11 ± 0.54 mM と 4.85 ± 0.64 mM ($P < 0.0001$)、クレゾールが 144.8 ± 30.7 μM と 249.8 ± 34.3 μM ($P < 0.0001$) であった。カフェインとクレゾールの EC_{50} から、今回使用した CICR 亢進群の筋管細胞は、MH 素因があると考えられた。

(2) 亢進群と非亢進群の EC_{50} は、リドカインが 1.52 ± 0.72 mM と 1.75 ± 0.37 mM ($P = 0.42$)、レボブピバカインが 0.72 ± 0.36 mM と 0.79 ± 0.46 mM ($P = 0.68$)、ロピバカインが 1.21 ± 0.35 mM と 1.62 ± 0.57 mM ($P = 0.06$) であった。3つの局所麻酔薬の EC_{50} は、いずれも亢進群、非亢進群ともに薬理的に効果な濃度よりも低く、また統計学的にも有意差はなかった。このこと

から、局所麻酔薬は MH 素因者、非素因者ともに細胞内 Ca^{2+} 濃度を上昇させるが、筋毒性の程度は MH 素因の有無に関わらず同等であると考えられた。以上のことから、MH 素因者であっても局所麻酔薬は、安全に適応可能な薬物であると考えられた。