

サリチル酸ナトリウムで誘発される局所麻酔増強効果に及ぼす
ベタメタゾンの影響に関する基礎的研究

鳥取大学医学部生理学第一教室 (主任 渡邊 達生教授)
米子病院 (院長 松本 久)¹⁾

三好美智夫, 井元敏明, 日地康武¹⁾

Basic study on betamethasone influence against the increasing
local anesthetic action induced by Na-salicylate

Michio MIYOSHI, Toshiaki IMOTO, Yasutake HIJI¹⁾

*The First Department of Physiology, Faculty of Medicine,
Tottori University, Yonago 683-8503, Japan.*

¹⁾ *Yonago Hospital, Yonago 683-0015, Japan*

ABSTRACT

Local injections of corticosteroids are frequently used in the treatment of regional pain, though the rationale for this is not clear. However, corticosteroids have been found to suppress ectopic discharges from experimental neuromas and to have a short-lasting suppressive effect on transmission in normal C-fibres. In this study, it was investigated by recording the action potential of crayfish nerve that the influence of a corticosteroid, betamethasone, on the increasing local anesthetic action induced by Na-salicylate added to dibucaine, lidocaine and bupivacaine, respectively. The result showed that the action potentials disappeared in 13 minutes after treatment of 0.01% Na-salicylate added to 0.05% dibucaine which could hardly give anesthetic action, and were recovered to the normal levels by washing 13 minutes after. While the onset time of anesthetic action was further shortened and recovery time was prolonged besides, when the above two drugs were used as the combined solution with 0.3% betamethasone. But no alteration of the action potentials was actually found in a mixture of 0.01% Na-salicylate and 0.3% betamethasone. These tendencies were also observed in the case of 2% lidocaine or 0.3% bupivacaine though 0.05% dibucaine showed the prominent trend. The use of local anesthetics combined with Na-salicylate and betamethasone would be promising in clinical practice for local anesthesia as a novel mixed drug having rapid onset of anesthetic action and long duration.

(Accepted on October 13, 1999)

Key words : dibucaine, lidocaine, bupivacaine, sodium salicylate, betamethasone.

はじめに

著者らは、各種の局所麻酔薬にサリチル酸ナトリウムのようなモノカルボン酸ナトリウムを添加して使用すると麻酔効果は格段に増強されることを明らかにしている。例えば、モノカルボン酸ナトリウムが共存すると、麻酔作用の弱い麻酔薬プロカインでは有意な麻酔発現時間の短縮と麻酔持続時間（麻酔回復時間）の延長が観察される¹⁻³⁾。一方、麻酔作用の強い麻酔薬ジブカインでは興奮伝導をブロックするのに必要な麻酔薬の最低濃度を低めに使用可能であること⁴⁾を基礎的な動物実験から報告してきた。最近、ペインクリニックの分野において、各種の疼痛治療を行う場合、局所麻酔薬にステロイド剤を添加して用いると麻酔効果の増強が見られること^{5,6)}や局所麻酔薬に抗炎症作用を有する合成副腎皮質ホルモンのリン酸ベタメタゾンナトリウムを添加して使用すると自発痛ならびに圧痛に対する抑制が有意に高まる⁷⁾との臨床結果が報告されている。しかし、この麻酔増強効果を直接的に神経線維で比較した基礎的研究は行われていない。さらに、著者らがすでに報告している麻酔増強効果を有するサリチル酸ナトリウムにリン酸ベタメタゾンナトリウムを添加すれば、局所麻酔薬、サリチル酸ナトリウム、リン酸ベタメタゾンナトリウムの三者混合において、相加的または相乗的に麻酔発現時間の短縮、麻酔持続時間（麻酔回復時間）の延長および麻酔薬の低濃度、低容量使用が期待できるため、臨床的にも有意義な配合になるものと考えられる。本研究は、アメリカザリガニの腹側神経線維束を用いて電気生理学的な手法から得られた複合活動電位を指標に麻酔発現時間、麻酔回復時間（麻酔持続時間）を測定し、局所麻酔薬（ジブカイン、リドカイン、プピバカイン）およびサリチル酸ナトリウムを含む局所麻酔薬にリン酸ベタメタゾンナトリウムを添加したときの麻酔増強効果を比較検討したものである。

材料および方法

使用した薬物 塩酸ジブカイン(Dolder)、塩酸リドカイン(Dolder)、塩酸プピバカイン(Sigma)、サリチル酸ナトリウム(吉富製薬)、リン酸ベタメタゾンナトリウム(以下、ベタメタゾン、Poussel Uclaf, France)を用いた。

緩衝液の組成 原法ハラベルト液(以下、ハラベルト液)⁴⁾は、NaCl 195 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 13.5 mM, MgCl₂ 2.6 mM, HEPES 7.5 mM, pH 6.5 で使用した。薬物のひとつリン酸ベタメタゾンナトリウム(BM)をハラベルト液に加えると沈殿物が生じたので、薬物を溶解する試験液用には、カルシウムとマグネシウムを減らした改良型ハラベルト液(NaCl 195 mM, KCl 5.4 mM, CaCl₂ 0.8 mM, MgCl₂ 0.6 mM, HEPES 7.5 mM, マンニトール15 mM, pH 6.5)を作成して使用した。

実験材料およびチャンパーへのセット 体長7~12 cm, 体重20~60 gのアメリカザリガニ125匹を使用した。ザリガニ腹側神経幹の第6胸神経節から第6腹側神経節までを摘出し、直ちにハラベルト液(Harreveld's solution)に浸し、腹側神経の分枝と血管を除去した神経線維束を実験に供した。各群の例数はすべて5とした。摘出神経線維束(以下、神経線維束)を、隔絶された5つのプールから成る笠木ら⁸⁾の測定用チャンパーに埋め込み、各プール間の隔絶部をワセリンでシールして電氣的に絶縁し、すべてのプールにハラベルト液を満たした。頭側の2つのプールは刺激用プールであり、電気刺激は3分または5分に1回の割合で閾値上の矩形波(6 V, 0.1 msec)を与えた。尾側の2つのプールは記録用プールであり、神経線維束の活動電位を導出した。中央プールは試験液用とした。活動電位のコントロール値は、神経線維束をセットしてから活動電位が安定した20分後の活動電位面積値(後述)とした。中央プールを各試験液で置き換えた後、30分間の活動電位面積値の経時的変化を観察した。さらに、中央プールをハラベルト液と入れ替え60分間活動電位面積値の回復度を観察した。実験はすべて液温18~24°Cの条件下で行った。

活動電位の測定 神経活動電位は、直流増幅器(RB-5, 日本光電KK, 東京)を介してオシロスコープ(5520G12, 菊水電子工業KK, 神奈川)でモニターし、デジタルレコーダ(DR-F-1, TEAC CO, 東京)で記録した。ザリガニ腹側神経の神経線維束には巨大神経線維が4本存在し、活動電位波形に同じ大きさの峰分かれが生じるため、活動電位の評価には、得られた複合活動電位波形(0~

表1. 各試験液投与後30分およびハラベルト液洗浄後60分における神経線維束の活動電位面積値

Drugs	Drug(%)	Wash(%)
Harreveld's solution	104.8 ± 15.3	91.3 ± 8.4
0.3% betamethasone	102.6 ± 5.5	99.3 ± 5.2
0.01% Na-salicylate	104.6 ± 10.8	99.9 ± 14.5
0.3% Na-salicylate	2.3 ± 2.6*	7.3 ± 13.3*
0.01% Na-salicylate + 0.3% betamethasone	94.3 ± 4.6	91.3 ± 6.4

Drug(%): 神経線維束に各試験液(Drugs)投与後30分の活動電位面積値, Wash(%): ハラベルト液洗浄後60分の活動電位面積値. 表中の数値: 各試験液を投与する前の活動電位面積値(コントロール値)を100とした時の相対値(mean ± SD). *p < 0.05: Harreveld's solutionに対して.

10 msec)をデータ解析ソフトウェア(MicroCal, Origin, MA, USA)により積分した面積値を用いた. 実験結果の活動電位面積値(action potential area, 表中 AP areaと略す)は, コントロール値を100としたときの相対値で示した. 麻酔発現時間(block time)とは, 神経線維束を試験液に浸した後, 活動電位面積値がコントロール値の5%以下に減少する時間, 麻酔回復時間(recovery time)とは, 神経線維束をハラベルト液に戻してから活動電位面積値がコントロール値の5%以上に戻るまでの時間とした.

統計分析 得られた実験結果は平均値±標準偏差で表示した. 統計処理は, 活動電位面積値がコントロール値の50%に減少するのに要した時間(half block time), コントロール値の50%に回復するのに要した時間(half recovery time), 試験液投与後30分の活動電位面積値およびハラベルト液洗浄後60分の活動電位面積値について行った. ANOVAは群全体(各表)の有意差検定に用い, 有意差がある場合にのみ, FisherのPLSD法による多重比較を行い, 改良型ハラベルト液(表1)または各単独麻酔薬使用群(表2から7)に対する個々の群の有意差(p < 0.05)を求めた.

結 果

ベタメタゾンあるいはサリチル酸ナトリウムの単独投与および両者混合投与の場合にみられる活動電位に与える影響

改良型ハラベルト液および局所麻酔薬以外の薬

物の活動電位面積値に与える影響をみた(表1). 神経線維束を改良型ハラベルト液に浸し, 30分後に記録した活動電位面積値はハラベルト液に浸して測定したコントロール値に対して104.8 ± 15.3%であり, さらに60分間経過した時の値は91.3 ± 8.4%であった. また, 改良型ハラベルト液に溶解した0.3%ベタメタゾン, 0.01%サリチル酸ナトリウムを30分間, それぞれ単独で使用しても, あるいは両者を混合して用いても, 活動電位面積値に有意差は認められなかった. これらの試験液では, ハラベルト液の60分間洗浄によっても有意な低下は認められなかった. しかし, 0.3%のサリチル酸ナトリウムでは, 30分後の活動電位面積値は2.3 ± 2.6%と有意に減少した. この条件では, ハラベルト液の洗浄後60分においても回復しなかった. また, 表1には示していないが, 神経線維束をハラベルト液に120分間浸して得られた活動電位面積値は102.0 ± 6.3%で, 改良型ハラベルト液では92.6 ± 9.1%で有意差は認められなかった. すなわち, ハラベルト液と改良型ハラベルト液でみられるカルシウムおよびマグネシウム濃度の差異は, 試験液投与時間中(30分間)の活動電位に影響を与えないと考えられた.

ジブカインにおけるベタメタゾン添加の麻酔増強効果

局所麻酔薬ジブカインに各種濃度のベタメタゾンを添加した時の活動電位面積値の経時的変化を調べた(図1). 0.05%ジブカイン単独投与すると

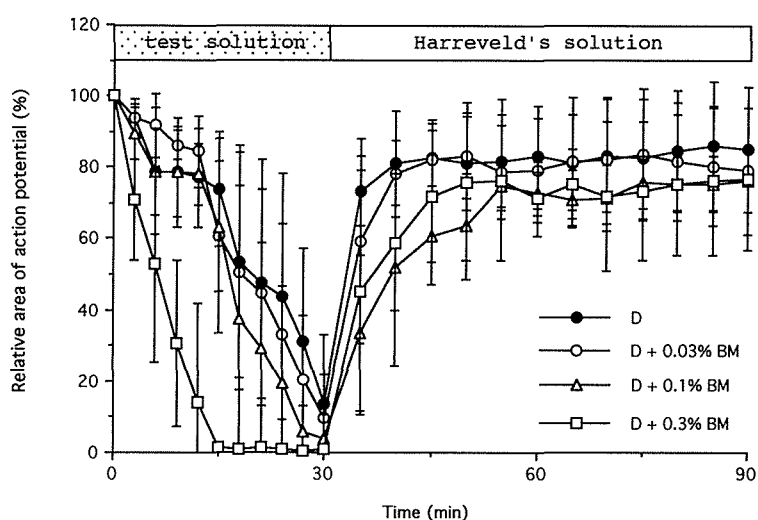


図1. ジブカインに各種濃度のベタメタゾン添加の各試験液における活動電位面積値の経時的変化.

D: 0.05%ジブカイン, BM: ベタメタゾン. 縦軸: 試験液投与前の活動電位面積値(コントロール値)を100とした時の相対値(mean ± SD), 横軸: 試験液の投与時間(0-30分)とハラベルト液の洗浄による回復時間(30-90分).

表2. ジブカインに各種濃度のベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における麻酔効果

Drugs	Block time (min)	Half block time (min)	AP area after 30min (%)
D	-	21.4 ± 6.0	13.5 ± 19.6
D + 0.03% BM	-	19.5 ± 5.2	9.8 ± 12.3
D + 0.1% BM	23.4 ± 5.4	18.1 ± 4.5	2.5 ± 3.1
D + 0.3% BM	12.0 ± 2.1	6.8 ± 3.7*	1.1 ± 0.9*
D + S	13.2 ± 2.7	8.7 ± 1.3*	0.6 ± 0.2*
D + S + 0.3% BM	9.6 ± 3.3	6.7 ± 2.5*	0.6 ± 0.2*

D: 0.05% dibucaine, BM: betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. Block time: 各試験液投与後に神経線維束の活動電位面積値が5%以下となるまでに要した時間, Half block time: 活動電位面積値が50%に減少するのに要した時間. AP area: 各試験液投与後30分の活動電位面積値, AP areaの数値: 各試験液投与前の活動電位面積値(コントロール値)を100とした時の相対値(mean ± SD). * p < 0.05: 0.05% dibucaineに対して.

活動電位面積値は経時的に徐々に減少したが, 投与後30分の活動電位は5例中2例で消失しなかった. このジブカインに0.03%ベタメタゾンを添加した場合, ジブカイン単独投与と同様の経時的変化を示したが, 0.1%ベタメタゾン添加では, 投与後30分以内に5例中すべての活動電位が消失した. さらに, 0.3%ベタメタゾン添加では, 投与後15分以内に5例中すべてにおいて活動電位は完

全消失し, 投与後15分の活動電位面積値は1.6 ± 1.4%であった.

表2の一部は, 図1の試験液投与の結果をまとめたもので, 麻酔発現時間(block time)あるいは活動電位面積値がコントロール値の50%に減少するのに要した時間(half block time)および試験液投与後30分の活動電位面積値を示したものである. ジブカイン単独投与後の活動電位面積値はコント

表3. ジブカインに各種濃度のベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液からの麻酔回復

Drugs	Recovery time (min)	Half Recovery time (min)	AP area after 30min (%)
D	-	2.8 ± 1.3	85.2 ± 17.5
D + 0.03% BM	-	4.4 ± 2.4	79.0 ± 17.6
D + 0.1% BM	7.0 ± 4.5	9.4 ± 7.0	76.4 ± 8.7
D + 0.3% BM	6.0 ± 2.2	7.7 ± 5.5	76.7 ± 20.0
D + S	13.0 ± 4.5	15.3 ± 3.1*	73.0 ± 13.7
D + S + 0.3% BM	20.0 ± 14.6	21.4 ± 13.6*	82.0 ± 24.2

D: 0.05% dibucaine, BM: betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. 各試験液からの麻酔回復を示したもので, Recovery time: ハラベルト液洗浄で活動電位面積が5%以上となるまでに要した時間, Half recovery time: 活動電位面積値が50%に回復するのに要した時間. AP area: 洗浄後60分の活動電位面積値, AP areaの数値: 各試験液投与前の活動電位面積値(コントロール値)を100とした時の相対値(mean ± SD).

* $p < 0.05$: 0.05% dibucaine に対して.

コントロール値に対して $13.5 \pm 19.6\%$ であった. ジブカインに0.1%ベタメタゾンを添加した場合, 麻酔発現時間は 23.4 ± 5.4 分であり, 活動電位面積値は $2.5 \pm 3.1\%$ であった. さらに, 0.3%ベタメタゾン添加では, 麻酔発現時間は 12.0 ± 2.1 分であり, 0.1%ベタメタゾン添加より短縮した. Half block timeを比較すると, ジブカイン単独投与(21.4 ± 6.0 分)に対して0.1%ベタメタゾン添加(18.1 ± 4.5 分)で短縮傾向にあり, 0.3%ベタメタゾン添加(6.8 ± 3.7 分)では有意に短縮した.

表3の一部は, 図1のハラベルト液洗浄による回復の結果をまとめたもので, 麻酔回復時間(recovery time)あるいは活動電位面積値がコントロール値の50%に回復するのに要した時間(half recovery time)およびハラベルト液洗浄後60分の活動電位面積値を示したものである. Half recovery timeを比較すると, ジブカイン単独投与(2.8 ± 1.3 分)に対して, 0.1%ベタメタゾン添加(9.4 ± 7.0 分)および0.3%ベタメタゾン添加(7.7 ± 5.5 分)で延長傾向にあった. ハラベルト液洗浄後60分の麻酔回復における活動電位面積値は, ジブカイン単独投与と各種濃度のベタメタゾン添加で有意差はなかった.

ジブカイン, サリチル酸ナトリウム混合におけるベタメタゾン添加の麻酔増強効果

ジブカインにサリチル酸ナトリウムあるいはサリチル酸ナトリウムとベタメタゾンを混合した時の活動電位面積値の経時変化を調べた(図2). 0.05%ジブカイン単独投与後30分でも活動電位は消失しなかったが, ジブカインに0.01%サリチル酸ナトリウムを添加すると, 投与後12分で5例中4例の活動電位が消失し, 18分には5例中すべての活動電位が消失した. ところが, ジブカイン, サリチル酸ナトリウム, ベタメタゾン三者混合の場合には, 投与後9分で5例中2例の活動電位が消失し, 12分には5例すべての活動電位が消失した.

表2の一部は, 図2の試験液投与の結果をまとめたものである. ジブカイン単独投与の活動電位面積値はコントロール値に対して $13.5 \pm 19.5\%$ であった. ジブカインにサリチル酸ナトリウムを添加すると, 麻酔発現時間は 13.2 ± 2.7 分であり, 活動電位面積は $0.6 \pm 0.2\%$ で有意に減少した. 三者混合の場合, 麻酔発現時間は 9.6 ± 3.3 分と短縮し, 活動電位面積は $0.6 \pm 0.2\%$ で有意に減少した. Half block timeを比較すると, ジブカイン単独投与(21.4 ± 6.0 分)に対して, サリチル酸ナトリウム添加(8.7 ± 1.3 分), 三者混合(6.7 ± 2.5 分)ともに有意に短縮したが, サリチル酸ナトリウム添加と三者混合の間に有意差はなかった.

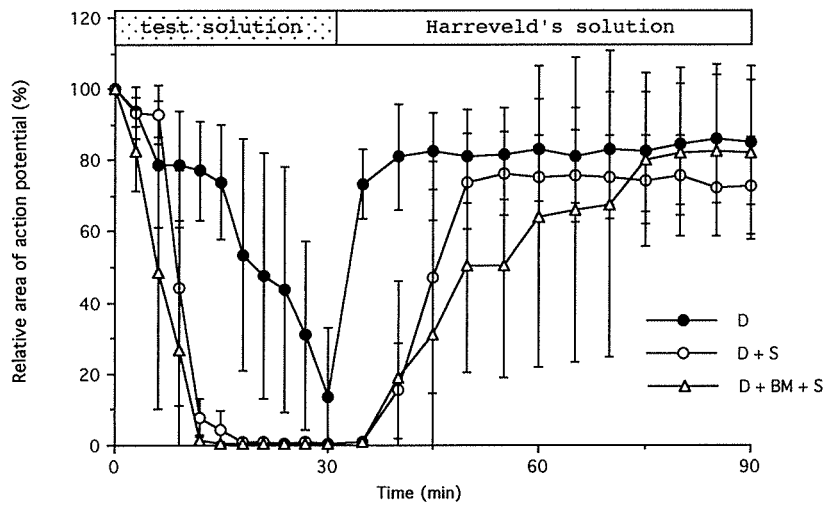


図2. ジブカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における活動電位面積値の経時的変化.

D: 0.05%ジブカイン, BM: 0.3%ベタメタゾン, S: 0.01%サリチル酸ナトリウム. 縦軸, 横軸: 図1 と同じ.

表3の一部は, 図2のハラベルト液洗浄による回復の結果をまとめたものである. Half recovery timeを比較すると, ジブカイン単独投与(2.8 ± 1.3 分)に対して, サリチル酸ナトリウム添加(15.3 ± 3.1 分), 三者混合(21.4 ± 13.6 分)ともに有意に延長した. ハラベルト液洗浄後60分の活動電位面積値は, ジブカイン単独投与に対してサリチル酸ナトリウム添加, 三者混合ともに有意差はなかった.

リドカイン, サリチル酸ナトリウム混合におけるベタメタゾン添加の麻酔増強効果

リドカインにベタメタゾンあるいはサリチル酸ナトリウムの単独添加および両者混合添加した時の活動電位面積値の経時的変化を調べた(図3). 2%リドカイン単独投与および0.3%ベタメタゾン添加でも, 投与後30分の活動電位は消失しなかった. ところが, 0.01%サリチル酸ナトリウム添加およびリドカイン, サリチル酸ナトリウム, ベタメタゾン三者混合の場合には, 投与後18分, 12分にそれぞれの活動電位が消失した.

表4は, 図3の試験液投与の結果をまとめたものである. リドカイン単独投与後の活動電位面積値はコントロール値に対して $18.7 \pm 20.5\%$ であったが, 0.3%ベタメタゾン添加の活動電位面積値は $6.7 \pm 12.1\%$ に減少した. サリチル酸ナトリ

ウム添加および三者混合の麻酔発現時間はそれぞれ 12.0 ± 4.2 分, 9.8 ± 1.5 分で短縮し, 活動電位面積値は, リドカイン単独の標準偏差が高値のために有意差はなかったが, $0.7 \pm 0.2\%$, $0.8 \pm 0.7\%$ で両者ともに大幅に減少した. Half block timeを比較すると, リドカイン単独投与(19.5 ± 5.5 分)に対して, サリチル酸ナトリウム添加(8.2 ± 1.9 分), 三者混合(7.4 ± 1.7 分)ともに有意に短縮した.

表5は, 図3のハラベルト液洗浄による回復の結果をまとめたものである. Half recovery timeを比較すると, リドカイン単独投与(2.4 ± 0.8 分)に対して, サリチル酸ナトリウム添加(20.2 ± 6.9 分)と三者混合(25.6 ± 11.1 分)ともに有意に延長した. 活動電位面積は, 三者混合で回復延長傾向がみられたが, すべての試験液で有意差はなかった.

ブピバカイン, サリチル酸ナトリウム混合におけるベタメタゾン添加の麻酔増強効果

ブピバカインにベタメタゾンあるいはサリチル酸ナトリウムの単独添加および両者混合添加した時の活動電位面積値の経時的変化を調べた(図4). 0.3%ブピバカイン単独投与では, 投与後30分の活動電位は消失しなかったが, 0.3%ベタメタゾン添加すると, 投与後21分には活動電位が消失し

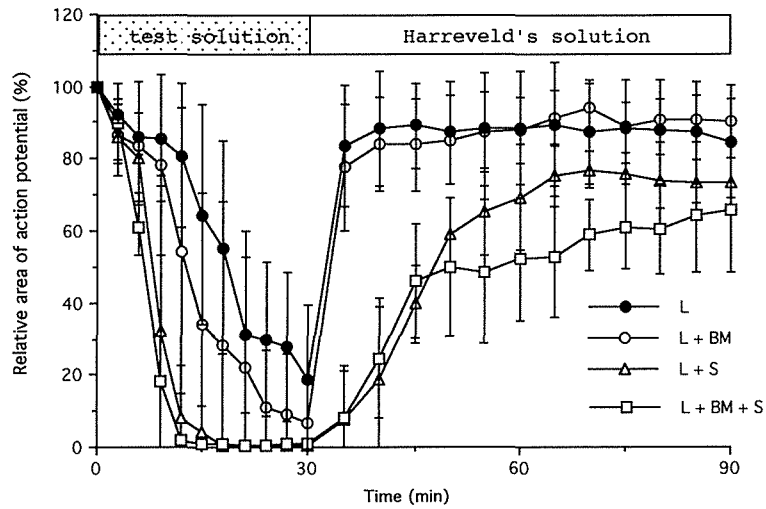


図3. リドカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における活動電位面積値の経時的変化.

L: 2%リドカイン, BM: 0.3%ベタメタゾン, S: 0.01%サリチル酸ナトリウム. 縦軸, 横軸: 図1と同じ.

表4. リドカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における麻酔効果

Drugs	Block time (min)	Half block time (min)	AP area after 30min (%)
L	-	19.5 ± 5.5	18.7 ± 20.5
L + BM	-	14.6 ± 5.7	6.7 ± 12.1
L + S	12.0 ± 4.2	8.2 ± 1.9*	0.7 ± 0.2
L + BM + S	9.8 ± 1.5	7.4 ± 1.7*	0.8 ± 0.7

L: 2% lidocaine, BM: 0.3% betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. 表中の表示: 表2と同じ.

* $p < 0.05$: 2% lidocaineに対して.

表5. リドカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液からの麻酔回復

Drugs	Recovery time (min)	Half Recovery time (min)	AP area after 30min (%)
L	-	2.4 ± 0.8	84.6 ± 15.5
L + BM	-	3.2 ± 1.0	90.3 ± 6.1
L + S	11.2 ± 4.8	20.2 ± 6.9*	73.7 ± 6.5
L + BM + S	10.0 ± 4.1	25.6 ± 11.1*	65.9 ± 17.4

L: 2% lidocaine, BM: 0.3% betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. 表中の表示: 表3と同じ.

* $p < 0.05$: 2% lidocaineに対して.

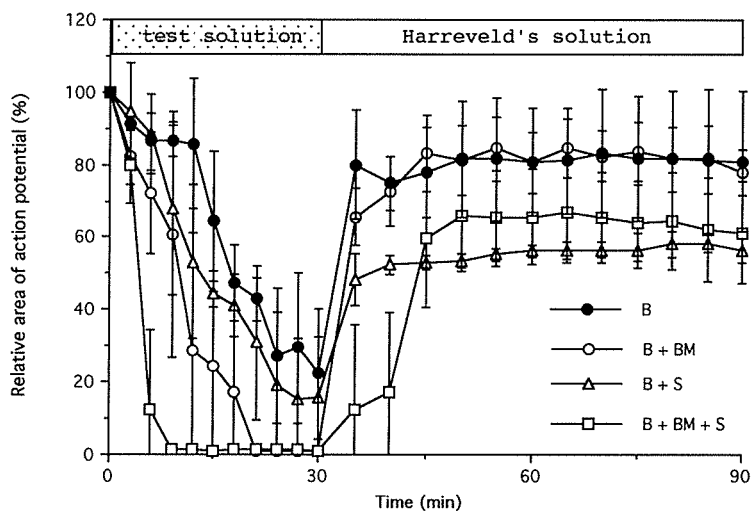


図4. プピバカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における活動電位面積値の経時的変化.

B: 0.3% プピバカイン, BM: 0.3%ベタメタゾン, S: 0.01%サリチル酸ナトリウム. 縦軸, 横軸: 図1 と同じ.

表6. プピバカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液における麻酔効果

Drugs	Block time (min)	Half block time (min)	AP area after 30min (%)
B	-	17.1 ± 2.6	22.3 ± 17.9
B + BM	15.8 ± 4.5	11.4 ± 4.4*	0.8 ± 0.3*
B + S	-	12.0 ± 2.8*	15.6 ± 16.8
B + BM + S	6.8 ± 1.5	4.4 ± 0.7*	1.1 ± 0.4*

B: 0.3% bupivacaine, BM: 0.3% betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. 表中の表示: 表2と同じ. * p < 0.05: 0.3% bupivacaineに対して.

た. 0.01%サリチル酸ナトリウムを添加しても, 投与後30分の活動電位は消失しなかった. プピバカイン, サリチル酸ナトリウム, ベタメタゾン三者混合の場合には, 投与後9分で活動電位が消失した.

表6は, 図4の試験液投与の結果をまとめたものである. プピバカイン単独投与後30分の活動電位面積値はコントロール値に対して22.3 ± 17.9%であったが, ベタメタゾン添加では, 麻酔発現時間は15.8 ± 4.5分であり, 活動電位面積値は0.8 ± 0.3%で有意に減少した. サリチル酸ナトリウムを添加すると, 活動電位面積は15.6 ± 16.8%であった. 三者混合の場合, 麻酔発現時間は6.8

± 1.5分であり, 活動電位面積は1.1 ± 0.4%で有意に減少した. Half block timeを比較すると, プピバカイン単独投与(17.6 ± 2.6分)に対して, ベタメタゾン添加 (11.4 ± 4.4分), サリチル酸ナトリウム添加(12.0 ± 2.8分)および三者混合(4.4 ± 0.7分)で有意に短縮した.

表7は, 図4のハラベルト液洗浄による回復の結果をまとめたものである. Half recovery timeを比較すると, プピバカイン単独投与(2.3 ± 0.5分)に対して, サリチル酸ナトリウム添加(8.0 ± 2.6分), 三者混合(14.4 ± 4.0分)ともに有意に延長した. 活動電位面積値は, プピバカイン単独投与に対してサリチル酸ナトリウム添加, 三者混

表7. プピバカインにベタメタゾン添加, サリチル酸ナトリウム添加および三者混合の各試験液からの麻酔回復

Drugs	Recovery time (min)	Half Recovery time (min)	AP area after 30min (%)
B	-	2.3 ± 0.5	81.0 ± 19.3
B + BM	5.0	3.8 ± 0.6	77.9 ± 6.4
B + S	-	8.0 ± 2.6*	56.6 ± 3.6*
B + BM + S	11.2 ± 4.8	14.4 ± 4.0*	61.4 ± 14.3*

B: 0.3% bupivacaine, BM: 0.3% betamethasone, S: 0.01% Na-salicylate. 表中の表示: 表3と同じ. * $p < 0.05$: 0.3% bupivacaineに対して.

合で有意に小さく, 回復は延長した.

考 察

本研究は, アメリカザリガニの腹側神経線維束を用いて電気生理学的な手法から得られた活動電位を指標に麻酔発現時間, 麻酔回復時間(麻酔持続時間)を測定し, 局所麻酔薬(ジブカイン, リドカイン, プピバカイン)およびサリチル酸ナトリウムを含む局所麻酔薬にベタメタゾンを添加したときの麻酔増強効果を比較検討したものである.

以前, われわれは局所麻酔薬にサリチル酸ナトリウムを添加すると, サリチル酸ナトリウム濃度に依存して麻酔効果を強めることを示した¹⁻⁴⁾. 今回, 単独投与では麻酔効果を全く示さない低濃度の0.01%サリチル酸ナトリウム(表1)を添加して, 各種の局所麻酔薬(ジブカイン, リドカイン, プピバカイン)における麻酔増強効果を調べた. ジブカインの場合は, 0.05%ジブカイン単独投与後30分経過しても活動電位面積値はコントロール値の5%以下になることはなく, その値は30分値で13.5 ± 19.6%に留まった. ところが, これに0.01%サリチル酸ナトリウムを添加すると, 投与後30分の活動電位面積値はコントロール値の5%以下の0.6 ± 0.2%となり, 麻酔発現時間は13.2 ± 2.7分であった(表2). つまり, サリチル酸ナトリウムは局所麻酔薬ジブカインの本来持っている麻酔作用を増強したことになる.

同様に, リドカインおよびプピバカインにサリチル酸ナトリウムをそれぞれ添加して麻酔効果を調べると, リドカイン単独投与に対しては, 投与後30分以内の活動電位消失ならびに活動電位面積

値が50%に減少するのに要した時間(Half block time)の有意な短縮がみられたが(表4), プピバカイン単独投与に対しては, 投与後30分の活動電位面積値の減少が認められたものの有意差はなく Half block timeにおいて有意差がみられた(表6). これらのサリチル酸ナトリウムの麻酔増強効果は, 以前に報告した結果と一致している¹⁻⁴⁾. 各局所麻酔薬に対する麻酔増強効果の違いについては, 今後検討する必要がある.

また, 香月らは, pH感受性微小電極を用いて細胞内pHを測定し, サリチル酸ナトリウムによる麻酔増強効果の発生機序は, 神経線維内のpHを酸性側に傾けることにより, 麻酔薬分子の細胞膜透過性を高め, 神経線維内の麻酔薬分子を増加させるためと報告している⁹⁾. 今回使用した局所麻酔薬においても, サリチル酸ナトリウムによる麻酔増強効果の発生機序は神経線維内のpHを酸性側に傾けることによるものと考えられる.

局所麻酔薬にベタメタゾンを添加して麻酔増強効果を検討したところ, ジブカインにおいては, 前述した様に, 0.01%ジブカイン単独投与では投与後30分経過しても活動電位が消失しなかったのに対して, 0.3%ベタメタゾンを添加すると, 投与後30分以内に活動電位はほとんど消失した(表2). また, 試験液投与後30分の活動電位面積値は有意に低下し, Half block timeも有意に短縮した(表2). 同様に, リドカインおよびプピバカインにそれぞれベタメタゾンを添加して麻酔効果を調べると, リドカイン単独投与に対して, 投与後30分の活動電位面積値の減少, プピバカイン単独投与に対しては, 投与後30分以内の活動電位の消失とHalf block timeの有意な短縮が認められた

(表4, 6). これらのことより, ベタメタゾンにもサリチル酸ナトリウムと同様に麻酔増強効果があるものと思われた.

次に, サリチル酸ナトリウムを含む局所麻酔薬にベタメタゾンを添加したとき(三者混合)の麻酔増強効果を検討した. ジブカインの場合における麻酔発現時間を比較すると, サリチル酸ナトリウム添加は 13.2 ± 2.7 分であるのに対して, 三者混合では 9.6 ± 3.3 分であった(表2). 一方, 麻酔回復時間を比較すると, サリチル酸ナトリウム添加は各々 13.0 ± 4.5 分であるのに対して, 三者混合では回復時間はやや遅く 20.0 ± 14.6 分であった(表3). これらのことは, ジブカイン, サリチル酸ナトリウム, ベタメタゾンの三者混合を用いると, 麻酔発現時間は短縮し, 麻酔回復時間は延長することになる. 言い換えれば, 有効な麻酔持続時間が延長されることとなる. すなわち, ジブカインにサリチル酸ナトリウム添加した場合の有効麻酔持続時間は30分のものが, 三者混合によって40分に延長される.

同様に, サリチル酸ナトリウムを含むリドカインおよびピバカインにベタメタゾンを添加して麻酔効果を調べると, リドカインの場合, サリチル酸ナトリウム添加と比較して, 三者混合の麻酔発現時間は短縮したが, 麻酔回復時間は同程度であり, 有効麻酔持続時間の延長は小さい. ピバカインにおいては, サリチル酸ナトリウム添加と比較して, 三者混合の麻酔発現時間は大幅に短縮するとともに麻酔回復時間は延長し, 有効麻酔持続時間の延長は大きかった. これらのベタメタゾンの麻酔増強効果は, 局所麻酔薬にステロイド剤を混入して用いると麻酔効果が増強されることを示した最近の臨床報告の結果^{5, 6)}と一致している.

神経線維に対するステロイド剤の影響については, ステロイド剤自身においても弱いながら麻酔効果のあることが知られており, 例えば, メチルプレドニゾロンは末梢神経のC線維に対して麻酔効果がみられるが他の有髄神経線維ではみられないと報告されている¹⁰⁾. 今回使用した薄い濃度のベタメタゾン単独投与では神経線維に影響は与えなかったが(表1), 高濃度のベタメタゾンではメチルプレドニゾロンのような弱い麻酔作用を示す可能性もあり, この潜在的な麻酔作用が局所麻酔薬に対する麻酔増強の原因かもしれない.

また, コルチコステロイドの抗炎症作用につい

ては, 炎症により神経線維が興奮して自然発火をしているような状態ではコルチコステロイドは急速に長時間に亘って神経線維の興奮を抑制することが知られている¹¹⁾, この興奮抑制の理由として, コルチコステロイドの膜安定化作用あるいはNa-K-ATPaseの活性化に伴う静止膜電位の過分極などが報告されている¹²⁾. ベタメタゾンもコルチコステロイドであり, 細胞膜の静止膜電位, 流動性などに影響を与えることにより, 麻酔を増強させる可能性も考えられる. 本研究からは, ベタメタゾンによる麻酔増強効果の発生機序は説明できない. 今後の検討課題としては, ベタメタゾンに対する麻酔増強効果の発生機序の解明が必要であると考えられる.

現在, 局所麻酔薬の効果を高めるために臨床的に頻用されているステロイド剤は, リン酸デキサメタゾンナトリウム, 酢酸メチルプレゾニゾロン, それにリン酸ベタメタゾンナトリウム等がある. この中で作用時間の長いものはメチルプレドニゾロンと言われているが, 下垂体-副腎皮質系への影響が懸念されている. 本研究で使用した21位の水素基をリン酸エステルナトリウム塩として水溶化をはかったリン酸ベタメタゾンナトリウムは, 下垂体-副腎皮質系への影響は少なく, 局所麻酔薬に添加して使用すると自発痛ならびに圧痛に対する抑制が有意に高まり, 局所麻酔薬にリン酸ベタメタゾンナトリウムを配合する意義は大きいとの臨床結果が報告されている⁷⁾.

また, 局所麻酔薬はアルカリ溶液で麻酔効果が強いとされているにもかかわらず, 短時間のうちに沈殿するため, 臨床では酸性溶液で使用されている¹³⁾. 最近, 著者らはシクロデキストリン(包接化合物)を局所麻酔薬に添加すると, 生体に近い弱アルカリ溶液でも局所麻酔薬は沈殿せず, 使用可能であることを報告した¹⁴⁾. 将来的に, 局所麻酔薬にサリチル酸ナトリウム, リン酸ベタメタゾンナトリウムおよびシクロデキストリンを混合して, アルカリ溶液で使用した場合, 麻酔効果はさらに高く, 下垂体-副腎皮質系への影響はもっと少なくなる可能性も出てきたため, 本研究の意義は大きいものと思われる. 何れにしても, 局所麻酔薬を単独投与するのではなく, 複数の薬剤を少量添加することによって麻酔効果を高める努力は, これからも必要であろうと考えられる.

結 語

アメリカザリガニ腹側神経から得られた摘出神経線維束に、ジブカイン(0.05%)を単独投与すると複合活動電位面積値は経時的に徐々に減少するが、投与後30分経過しても活動電位は消えることなく残った。ところが、ジブカインにベタメタゾン(0.3%)あるいはサリチル酸ナトリウム(0.01%)を添加すると投与後30分以内に活動電位は完全に消失した。麻酔発現時間は両者(12.0分と13.2分)で同程度であった。ジブカイン、ベタメタゾン、サリチル酸ナトリウムの三者を混合した場合の麻酔発現時間は9.6分と短縮した。麻酔回復時間(麻酔持続時間)はベタメタゾン添加(6分)、サリチル酸ナトリウム添加(13分)、三者混合(20分)の順に延長した。これらより、ジブカインに対するベタメタゾンとサリチル酸ナトリウムの二者混合添加の麻酔増強作用は、ベタメタゾンあるいはサリチル酸ナトリウム単独添加のものより強いことがわかる。リドカイン(2%)およびピバカイン(0.3%)においても、ジブカインと同様に、三者混合の麻酔効果が高かった。以上の結果から、局所麻酔薬、ベタメタゾン、サリチル酸ナトリウムの三者混合を局所麻酔剤として用いることは、臨床的にも有意義な配合だと思われる。

文 献

- 1) 三好美智夫, 市川修, 日地康武, 笠木健 (1982) 局所麻酔効果を増強させるための新しい調剤法に関する基礎的研究. 医学のあゆみ 122, 113-115.
- 2) Hiji, Y., Miyoshi, M., Ichikawa, O., Kasagi, T., Imoto, T. (1986) Enhancement of local anaesthesia action by organic acid salts (I): possible change of excitability in nerve fibre membrane. Arch Int Physiol Biochim 95, 113-120.
- 3) 山崎純一 (1984) ザリガニ腹側巨大神経線維における各種有機酸塩の局所麻酔増強作用—細胞内電位記録法による研究—. 米子医学雑誌 35, 157-170.
- 4) 三好美智夫, 井元敏明, 日地康武 (1996) サリチル酸によるジブカインの局所麻酔増強効果. 米子医学雑誌 47, 228-235.
- 5) 兵頭正義 (1993) ペインクリニック入門は局所注射法から. 臨床麻酔 17, 1153-1159.
- 6) 森本昌宏, 森本悦司, 森本眞美, 大中仁彦, 中野弘行, 河内明, 遠藤宏, 兵頭正義 (1994) ペインクリニック疾患とその治療 XIV. 一局所浸潤注射法の実際—. 東医とペイン 24, 83-93.
- 7) 森本昌宏, 森本悦司, 古賀義久 (1997) トリガー・ポイント注射施行時のステロイド薬配合の意義について. 新薬と臨床 46, 159-163.
- 8) Kasagi, T., Ichikawa, O., Miyoshi, M., Hiji, Y., Yamada, M. (1979) Effects of Nickel ion on the conduction of action potentials in non-myelinated nerve fibre of crayfish. Arch Int Physiol Biochim 87, 297-310.
- 9) Katsuki, H., Ibusuki, S., Takasaki, M., Nagata, K., Hiji, Y. (1997) Monocarboxylic acid enhance the anaesthetic action of procaine by decreasing intracellular pH. Biochim Biophys Acta 1334, 273-282.
- 10) Johansson, A., Hao, J., Sjolund, B. (1990) Local corticosteroid application blocks transmission in normal nociceptive C-fibres. Acta Anaesthesiol Scand 34, 335-338.
- 11) Johansson, A., Bennett, G. J. (1997) Effect of local methylprednisolone on pain in a nerve injury model. Reg Anesth 22, 59-65.
- 12) Hall, E. D. (1982) Glucocorticoid effects on central nervous excitability and synaptic transmission. Int Rev Neurobiol 23, 165-195.
- 13) 小坂橋俊哉, 関口洋幸, 宮尾秀樹, 川崎潤, 川添太郎 (1995) 各種局所麻酔薬と重炭酸ナトリウムとの配合変化. 麻酔 44, 15-20
- 14) Miyoshi, M., Imoto, T., Hiji, Y. (1998) Alkalinizing water-soluble local anesthetic solutions by addition of cyclodextrin. Reg Anesth and Pain Med 23, 176-181.