

(様式4)

学位論文の内容の要旨

( 鈴木 敏之 ) 印

(学位論文のタイトル)

Efficacy and duration of analgesia from a sustained-release lidocaine sheet in humans

(ヒトにおけるリドカイン徐放シートの鎮痛効果と作用時間)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

【はじめに】生体内分解材料を用いてリドカイン徐放シートを作成し既にラット術後痛モデルにおける坐骨神経ブロックで数日間の鎮痛効果と安全性を示した。さらに、その生体内分解材料を用いてリドカイン徐放粒子も作成し今までにラット術後痛モデルにおける硬膜外投与で作用延長効果と安全性も示した。今回、患者に投与する前段階としてそのリドカイン徐放シートをヒトに対して初めて探的に投与し臨床試験を行った。この試験は開発、改良途中のリドカイン徐放粒子を最終的にヒトに投与するための最初の試験の意味もある。

【方法】当施設の倫理委員会の許可を得て、健康成人男性ボランティア12例に対し臨床試験を行った。健康成人の正常鼻粘膜にリドカイン徐放シートを3日間貼付する（プロトコール1）。血液検査や局所の観察を行い安全性を評価し、投与後72時間にわたり痛み閾値を測定して作用時間を調べる。プロトコール1では40%リドカイン徐放薬約50mg（リドカイン量にして約20mg）を鼻前庭粘膜に貼付し綿球で圧迫固定した。綿球は評価ごとに交換した。血液検査では、血算、総蛋白、AST、ALT、Na、K、Cl、BUN、Crを測定した。Electronic von Frey Anesthesiometerを用いて、6つの各タイムポイントで、綿球を取り除き、一時的にリドカイン徐放薬もよけて、貼付部位の痛み閾値を測定した。その後さらに現在臨床で使用されている8%リドカインスプレーと効果および作用時間を比較する（プロトコール2）。プロトコール2ではプロトコール1を終えた7例を対象に、一か月以上間をあけて、キシロカイン®ポンプスプレー8% 3回噴霧（リドカイン量にして約24mg）の作用時間と痛み閾値を調査した。

【結果】被験者の年齢は平均28歳（range, 23-34歳）、体重は平均62kg（range, 51-80kg）であった。また、投与されたリドカイン徐放シート量は $55.7 \pm 4.7$  (mg)であった。プロトコール1の途中で5例が試験終了となったが、その理由は夜間就眠中等にリドカイン徐放シートが脱落してしまったというものが2例、圧迫による鼻翼とその周囲の痛みが1例、感冒による膿性鼻汁が1例、鼻出血が1例であった。鼻出血は関連性不明であるが、リドカイン徐放シートが慢性的に粘膜を刺激していた可能性もあるため試験中止とした。また、全体としては貼付前と貼付後の血液検査に有意差は認められなかったが、貼付後、肝酵素の上昇を1例認めたが、Kの上昇を同時に認めており採血時の溶血の可能性も否定できないと思われた。ほぼ全例に鼻汁を認めたが、明らかな腎障害、肝障害、汎血球減少等重篤な有害事象は認めなかった。以上より明らかなリドカイン徐放シートに特異的な有害事象は認めなかった。リドカイン徐放シート投与群において、貼付前値に比べて4時間から72時間に

渡って有意に痛み閾値を上げた。既存の薬剤であるリドカインスプレー噴霧群では15分後では痛み閾値が上がったが、2時間後にはその効果はなくなっていた。リドカイン徐放シート投与の痛み閾値上昇は、リドカインスプレー噴霧の15分後とほぼ同じ痛み閾値であった。

【まとめ】リドカイン徐放シートを健康成人の正常鼻粘膜に用いて、安全性と長時間作用を示すことができた。また、その効果の強さは、現在臨床で使用されているリドカインスプレーと同等であった。以上よりリドカイン徐放薬を単回投与することで簡単で安全かつ副作用の少ない術後鎮痛に結びつけられる可能性があり、特に外来患者に合理的であると考えられる。