Epinephrine 含有局所麻酔薬の第 VIII 因子におよぼす影響

竹内 学・松田 匡房・鈴木 英治
角 保徳・式守 道夫・金田 敏郎

The effect of local anesthetic with epinephrine on factor VIII

Manabu TAKEUCHI・Masafusa MATSUDA・Eiji SUZUKI
Yasunori SUMI・Michio SHIKIMORI・Toshio KANEDA

Abstract: Epinephrine, nicotic acid, vasopressin and other drugs affecting vascular motility are known to increase factor VIII plasma levels in human. Especially 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP), a synthetic analogue of vasopressin, is hemostatically effective in patients with mild hemophilia A and von Willebrand's disease. The effect of DDAVP on the oral bleeding management of these patients is under investigation in our clinic.

Lidocaine cartridge (2% lidocaine 1.8 ml) which is used for local anesthesia on tooth extraction contains 22.5 µg of epinephrine. The purpose of this study was to see if the factor VIII can be responded to epinephrine contained in the lidocaine cartridge.

Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), factor VIII coagulability (F VIII: C) and factor VIII related antigen (F VIII R: Ag) were measured immediately before and 30 minutes, 1 hour and 2 hours after submucosal injection of 1.8 ml lidocaine (22.5 µg epinephrine) in 10 normal individuals and 3.6 ml (45.0 µg) in 5. Moreover, 4 patients with hemophilia A and 1 patient with von Willebrand's disease were observed prior to and 30 minutes after the injection of 1.8 ml lidocaine (22.5 µg epinephrine).

PT, APTT, FVIII: C and F VIII R: Ag showed no significant changes statistically 30 minutes, 1 hour and 2 hours after stimulation of epinephrine in normal subjects. In hemophiliacs and one von Willebrand's patient similar results were found.

It is suggested that the effect of epinephrine contained in the local anesthetic can be omitted in the study of DDAVP on the management of postextraction bleeding in patients with hemophilia A and von Willebrand's disease.

Key words: epinephrine, factor VIII

I. 結 言

血友病Aおよび von Willebrand 病患者の出血管理における第VIII因子製剤の輸注は、最も迅速かつ確実な治療法である。しかし従来より本剤の投与による発熱、アレルギー、血栓症、溶血反応、inhibitor の出現による輸

血不応症、血清肝炎等の重篤な副作用が問題とされ、いまだ完全に解決されていない。

vasopressin の誘導体で、合成された 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (以下 DDAVP と略) は軽症の血友病A、von Willebrand 病患者の出血管理に有効で、従来の欠乏因子製剤を使用することなく止血し得た報告がある¹⁻³⁾

一方、運動負荷、epinephrine や nicotic acid などの薬物投与などによって血中 plasminogen activator や第VIII因子凝固活性が上昇することは以前より知られていた。

われわれが通常抜歯に際して局所麻酔薬として使用し

名古屋大学医学部口腔外科学講座

(主任：岡 達教授)

Department of Oral Surgery, Nagoya University,
School of Medicine (Chief: Prof. Tohru Oka)

受付日：昭和58年9月26日

ている2% lidocaine カートリッジ1.8 ml 中には epinephrine 22.5 μ g が含有されている。われわれは DDAVP による抜歯後出血管理を検討するうえで、局所麻酔薬中に含まれている epinephrine の影響を無視するわけにはいかないと考える。そこでこの外在性 epinephrine が血中第Ⅷ因子を有意に上昇させるものか、あるいは無視できるものかを検討する必要により本実験を行った。

II. 検 討 対 象

検討対象は、健常でボランティア10名（男性6名、女性4名、年齢18～52歳）と血友病A患者4名（男性、年齢2～10歳、そのうち軽症2名、重症2名）、von Willebrand 病患者1名（女性、年齢40歳）の総計15名である。

III. 研 究 方 法

1. epinephrine 含有局所麻酔薬の投与方法

健常人では、投与部位を上顎前歯部歯肉歯槽粘膜移行部と規定し、通法のごとく粘膜下へ浸潤麻酔で投与した。投与量は通常抜歯時に使う2% lidocaine 1.8 ml (epinephrine としては22.5 μ g) 投与群と3.6 ml (epinephrine 45.0 μ g) 投与群とを設定した。

したがって体重当たりの epinephrine 投与量は、22.5 μ g 投与群で0.278～0.469 μ g/kg、45.0 μ g 投与群では0.549～0.818 μ g/kg であった。

血友病Aおよび von Willebrand 病患者の抜歯に際して注射する部位、局所麻酔量は必ずしも一定ではないが、抜歯本数にかかわらず1回に使用する2% lidocaine はすべて1.8 ml と規定した。

2. 採血方法

健常人では、局所麻酔前、局所麻酔30分後、60分後、120分後、血友病A、von Willebrand 病患者については、局所麻酔前と局所麻酔後30分の2回にそれぞれ前腕正中皮静脈、橈側皮静脈、尺側皮静脈のいずれから採血した。

採血した血液は、3.8% クエン酸ナトリウムと、1容と血液9容の割合に混合し、冷却遠心分離 (3,000v.p.m 15分間) して血漿を分離した。

3. 検査項目および測定方法

i) プロトロンビン時間 (以下 PT と略): Quick 1 段法⁴⁾ に準じた。

ii) 活性部分トロンボプラスチン時間 (以下 A-PTT と略): Margolis 法⁵⁾ に準じて行った。

iii) 第Ⅷ因子凝固活性 (以下 F VIII:C と略): Hardisty 1 段法⁶⁾ に準じて行った。

iv) 第Ⅷ因子関連抗原 (以下 F VIII R: Ag と略): Laurell 法⁷⁾ に準じ、手技は神谷の方法⁸⁾ で行った。

図1 健常人における epinephrine 含有局所麻酔薬投与時の PT の変動

図2 健常人における epinephrine 含有局所麻酔薬投与時の A-PTT の変動

図 3 健常者における epinephrine 含有局所麻酔薬投与時の F VIII: C の変動

図 4 健常者における epinephrine 含有局所麻酔薬投与時の F VIII R: Ag の変動

IV. 成 績

1. 健常者

健常者10名に2% lidocaine 1.8 ml(epinephrine 22.5 μ g), 5名に3.6 ml (epinephrine 45.0 μ g) の局所浸潤麻酔を行い、経時的に PT, A-PTT, F VIII:C, F VIII R:Ag を測定した。

PT は22.5 μ g 投与群で各平均が10.38~11.90秒, 45.0 μ g 投与群で各平均11.62~12.06秒と変動はなく、いずれにおいても投与前に比して有意差を認めなかった。(図1)

A-PTT については図2に示した。22.5 μ g 投与群では各平均40.7~41.5秒, 45.0 μ g 投与群では各平均33.6~37.7秒と経時的な変動はとくに認めなかった。

F VIII:C は、図3をみると22.5 μ g 投与群で30分後,60分後に、45.0 μ g 投与群でも30分後に上昇しているような印象を受けるが、22.5 μ g 投与群で投与前が91.5 $\pm$ 22.0%, 30分後が102.5 $\pm$ 37.7%, 60分後が107.6 $\pm$ 35.4%, 120分後が96.5 $\pm$ 34.7% で有意差は認められない。また45.0 μ g 投与群でも投与前が、112.1 $\pm$ 37.4%, 30分後が123.0 $\pm$ 41.7%, 60分後が92.3 $\pm$ 11.2%, 120分後が105.1 $\pm$ 34.8%と有意な差はなかった。

F VIII R: Ag も図4で、F VIII: C と同様の傾向を認めるが、22.5 μ g 投与群で投与前の91.8 $\pm$ 25.8%に

比し、30分後が95.7 $\pm$ 22.6%, 60分後が98.9 $\pm$ 23.0%, 120分後が96.7 $\pm$ 26.9% で有意差はなかった。また45.0 μ g 投与群でも投与前が103.5 $\pm$ 45.6%, 30分後が122.5 $\pm$ 42.1%, 60分後が131.2 $\pm$ 46.9%, 120分後が133.0 $\pm$ 44.2%と投与前に比し有意な上昇は示さなかった。

2. 血友病および von Willebrand 病患者

血友病A患者4名、 von Willebrand 病患者1名について、投与前と30分後の PT, A-PTT, F VIII: C, F VIII R: Ag を測定した。(表1)

いずれの測定項目においても投与後に上昇しているような傾向は認めなかった。

V. 考 按

従来より健常人や血友病A患者、 von Willebrand 病患者において epinephrine の投与が第Ⅷ因子活性・関連抗原を上昇させる⁹⁻¹⁵⁾といわれている。F VIII R: Ag が血管内皮細胞に存在し^{16,17)}、またこれらの細胞が F VIII R:Ag を産生している^{18,19)}とする報告がある。また epinephrine の第Ⅷ因子活性上昇作用は β -blocker によって阻止されるという報告^{11,12,15)}もあり、epinephrine の向血管作用により内皮細胞にブールされている第Ⅷ因子が放出されるものと思われるが、詳細については一層の追求が必要と考える。これらの観点より種々の血管作動性物質が検討され、そのうち合成の DDAVP が副作

表 1 血友病 A および von Willebrand 病患者における epinephrine 含有局所麻酔薬投与前後の凝固能の比較

	患 者	PT (秒)		A-PTT (秒)		F VIII: C (%)		F VIII R:Ag (%)	
		前	後	前	後	前	後	前	後
血 友 病 A	■	12.0	12.1	111	135	8.2	7.0	135	100
	■	12.7	13.1	59.1	60.2	7.7	9.9		
	■	13.2	13.5	108.2	92.2	0.8	0.8	85	31
	■	13.3	13.3	135.0	135.7	0.4	0.3	105	140
von Willebrand 病	■	12.2	13.3	62.7	65.7	15.6	13.0	10以下	10以下

用が少なく有効であるとして、現在臨床でもその試用が行われるようになった。

われわれは、口腔外科において、血友病 A および von Willebrand 病患者の抜歯あるいは口腔出血管理に DD AVP を試用しその有効性について検討を行った。

今回の DDAVP の止血効果を検討する際に、微量ではあるが抜歯時に使用する局所麻酔薬中に添加されている epinephrine の第Ⅷ因子への影響の有無を検討することが必要であった。さらに epinephrine の皮下注(350 μg)によって von Willebrand 病患者の F VIII:C が上昇したとする報告²⁰⁾もあるため、今回粘膜下への epinephrine 投与による第Ⅷ因子への影響を検討した。

本実験では、通常抜歯時に使われる 2% lidocaine カートリッジ 1 本 (1.8 ml, epinephrine 22.5 μg) ないし 2 本 (3.6 ml, epinephrine 45.0 μg) をそれぞれ 10 名、5 名の健常人に投与したが、PT, A-PTT, F VIII: C, F VIII R: Ag とともに投与前に比し、30 分後、60 分後、120 分後とも全く有意差を認めなかった。また血友病 A 患者および von Willebrand 病患者については投与量が一定でなく、採血も投与前と 30 分後のみの比較であり、また症例数も少ないため、十分とはいえないが投与前後での変化は認められなかった。

渉猟し得た文献の範囲では、投与された epinephrine 量は大体 0.5~6 μg/kg であり、これを 10~30 分間で点滴静注し、F VIII: C および F VIII R: Ag の上昇を認めている。

Eyster らの報告では、350 μg の皮下注で 1 時間後に健常人および von Willebrand 病患者において F VIII: C, F VIII R: Ag, F VIII: WF の上昇を認めたが、軽症血友病 A 患者では有意な上昇を認めなかったとしている²⁰⁾。

今回、われわれが投与した epinephrine の量はカートリッジ 1 本では 0.28~0.47 μg、2 本では 0.55~0.82 μg/kg、であるので、通常使用される歯科用局所麻酔薬中の epinephrine の量は、皮下注での量に比しかなり少ないといえる。また、点滴静注による投与に比べると粘膜下

への投与は血中への移行速度・量はともに劣ると思われる、以上の点より通常抜歯時に使用する局所麻酔薬中の epinephrine による第Ⅷ因子への影響はないと結論してさしつかえないであろう

VI. 結 語

歯科用局所麻酔薬に添加されている epinephrine による第Ⅷ因子への影響を検討するために、健常人 10 名に 2% lidocaine 1.8 ml (epinephrine 22.5 μg)、5 名に 3.6 ml (epinephrine 45.0 μg) を粘膜下注射し、投与前 30 分後、60 分後、120 分後の PT, A-PTT, F VIII: C, F VIII R: Ag を測定したが、いずれにおいても有意な差は認められなかった。また血友病 A 患者 4 名、von Willebrand 病患者 1 名においても投与前と 30 分後の比較では変動を認めなかった。

DDAVP の検討に際しては、抜歯時に併用する epinephrine 含有局所麻酔薬の影響は考慮する必要のないことが判明した。

本論文の要旨は第 42 回日本口腔外科学会九州地方部会 (昭和 58 年 2 月 19 日、北九州市) で発表した。

引 用 文 献

- 1) Mannucci, P.M. and Ruggeri, Z.M.: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin: A new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrand's disease. Lancet 23: 869-872 1977.
- 2) Lowe, G., Pettigrew, A., et al.: DDAVP in hemophilia. Lancet 18: 614 1977.
- 3) 小林 勲, 高橋芳右, 他: 軽症血友病 A 患者に対する 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) の臨床応用. 臨床血液 19: 1614-1621 1978.
- 4) Quick, A.J.: The clinical application of the

- hippuric acid and the prothrombin tests. *Am J Clin Path* 10: 222 1940.
- 5) Margolis, J.: The kaoline clotting time: a rapid one-stage method for diagnosis of coagulation defects. *J Clin Path* 11: 406-409 1958.
 - 6) Hardisty, R.M., Macpherson, J.C., et al.: A onestage factor VIII (antihemophilic globulin) assay and its use on venous and capillary plasma. *Thromb Diath Haemorrh* 7: 215-229 1962.
 - 7) Laurell, C.B.: Electroimmunoassay. *Scand J Clin Lab Invest* 29 suppl 124: 24-37 1972.
 - 8) 神谷 忠, 鯉江捷夫: 第Ⅷ因子, 第Ⅸ因子. *臨床病理* 27: 100-116 1978.
 - 9) Ingram, G.I.C.: Increase in antihemophilic globulin activity following infusion of adrenaline. *J Physiol* 156: 217-224 1961.
 - 10) Egeberg, O.: Changes in the activity of antihemophilic factor (F. VIII) and in the bleeding time associated with muscular exercise and adrenalin infusion. *Scand J Clin Lab Invest* 15: 539-549 1963.
 - 11) Ingram, G.I.C. and Vaughan Jones, R.: The rise in clotting factor VIII induced in man by adrenaline. *J Physiol* 187: 447-454 1966.
 - 12) Cash, J.D., Woodfield, D.G., et al.: Adrenergic mechanisms in the systemic plasminogen activator response to adrenaline in man. *Br J Haematol* 18: 487-494 1970.
 - 13) Mannuci, P.M., Aberg, M., et al.: Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Br J Haematol* 30: 81-93 1975.
 - 14) Rickles, F.R., Hoyer, L.W., et al.: The effect of epinephrine infusion in patients with von Willebrand's disease. *J Clin Invest* 57: 1618-1625 1976.
 - 15) Ingram, G.I.C., Vaughan Jones, R., et al.: Factor-VIII activity and antigen, platelet count and biochemical changes after adrenoceptor stimulation. *Br J Haematol* 35: 81-100 1977.
 - 16) Hoyer, L.W., de los Santos, R.P., et al.: Antihemophilic factor antigen. Localization in endothelial cells by immunofluorescent microscopy. *J Clin Invest* 52: 2737-2744 1973.
 - 17) Tuddenham, E.G.K., Shearn, S.A.M., et al.: Tissue localization and synthesis of factor-VIII-related antigen in the human foetus. *Br J Haematol* 26: 669-677 1974.
 - 18) Jaffe, E.A., Hoyer, L.W., et al.: Synthesis of antihemophilic factor antigen by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 52: 2757-2764 1973.
 - 19) Jaffe, E.A.: Endothelial cells and the biology of factor VIII. *Seminars in Medicine of Beth Israel Hospital, Boston* 296: 377-383 1977.
 - 20) Eyster, M.E., Ballard, J.O., et al.: Comparison of factor VIII levels after adrenalin in classic hemophilia and von Willebrand's disease. *Thromb Haemost* 39: 657-662 1978.