

レボブピバカインのラット眼窩下孔への伝達麻酔効果

鹿内 恒樹

大学院歯学独立研究科 顎口腔機能制御学講座
(主指導教員：澁谷 徹 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士（歯学）学位申請論文

Efficacy of levobupivacaine conduction anesthesia to the infraorbital foramen in rats

KOKI SHIKANAI

*Department of Oral and Maxillofacial Biology, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University
(Chief Academic Advisor : Professor Tohru Shibutani)*

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University, for the degree Ph.D. (in Dentistry)

要 旨

ブピバカインは、鏡像異性体のR(+)体とS(-)体を同等量含むラセミ体であるのに対し、レボブピバカインはS(-)体のみで構成されている。レボブピバカインは、ブピバカインと比べ中枢神経系や心臓循環器系に対する毒性は低い。ラットの眼窩下孔に伝達麻酔を行い、上唇電気刺激に伴う体性感覚誘発電位(SEP)の変化を指標として、レボブピバカインの局所麻酔効果を、リドカイン、ブピバカイン、ロピバカインと比較した。効果発現時間は、0.5%レボブピバカインと0.75%ロピバカインが注射直後と最も早く、0.5%ロピバカインは注射10分後と最も遅かった。持続時間は0.5%レボブピバカインと0.75%ロピバカインが注射直後から180分以上持続し、0.5%ロピバカインは注射10分後から110分後まで

の100分間で最も短かった。SEP振幅が消失するまで、または最大に抑制されるまでの時間が早かったのは、0.5%と0.75%のレボブピバカイン、0.75%ロピバカインでいずれも注射10分後で、遅かったのは0.5%ブピバカインで注射25分後であった。SEP振幅が消失していた時間が最も長かったのは、0.75%のレボブピバカインとロピバカインであった。レボブピバカインは今回使用した薬剤の中で局所麻酔効果が最も強かった。ラットを用いた実験において、レボブピバカインは0.5%の濃度で十分な局所麻酔効果が得られた。レボブピバカインを臨床の場で眼窩下孔への伝達麻酔で使用する場合、0.5%の濃度で十分な局所麻酔効果が得られると思われる。

諸 言

レボブピバカインは、ブピバカインに含有され

ている鏡像異性体の R(+)体と S(-)体のうち、S(-)体のみで構成された局所麻酔薬である¹⁾。2008年8月に0.75%と0.25%のレボピバカインが日本でも発売され、それぞれ硬膜外麻酔と術後鎮痛に使用されている。欧州では以前から0.25%~0.75%のものが臨床使用されており、ヒトの硬膜外麻酔、上腕神経叢ブロック、ソケイ部への浸潤麻酔等において、ピバカインと同等あるいはそれ以上に局所麻酔効果が長時間持続すると報告されている²⁻⁴⁾。

浸潤麻酔効果については、澁谷ら⁵⁾は、ラットの歯髄神経に伴う体性感覚誘発電位 (Somatosensory Evoked Potential, 以下 SEP とする) の変化を指標として、レボピバカインの浸潤麻酔効果を濃度別に検討し、0.75%レボピバカインが1/80,000アドレナリン添加2%リドカインと同等であったと報告している。一方、口腔顔面領域における伝達麻酔効果については報告が少なく、ヒトの全身麻酔下での下顎第三大臼歯抜歯後の術後鎮痛への使用⁶⁾と、アドレナリン添加のものを下顎孔伝達麻酔に使用した報告⁷⁾があるのみである。そこで本研究では、ラットの SEP の変化を指標として、レボピバカインのラット眼窩下孔伝達麻酔の効果について、リドカイン、ピバカインおよびロピバカインと比較検討した。

方 法

1. 対象および麻酔方法

実験には週齢7~12週、体重180~250gのウィスター系雄性ラットを用いた。ペントバルビタール50mg/kgを腹腔内に投与後、気管切開を行い、浅麻酔自発呼吸下で実験を行った。実験中はペントバルビタール5~10mg/kgを適宜追加投与して麻酔を維持し、白熱灯を用いて直腸温を37±1℃に保った。

2. 上唇刺激および SEP の記録

ラットを脳定位固定装置に固定し、正中から4mm側方の上唇に刺激用クリップ電極を取り付け、電極間距離は2mmとした。刺激強度1.6~4.2mA、持続時間0.1msecの矩形波単一パルスを1Hzで20回反復して上唇電気刺激を行った。刺激強度は、電気刺激に伴う明らかな SEP と認められた波形が得られた最小の強さとした。今回の実験は Toda ら⁸⁾、野口⁹⁾、笹尾¹⁰⁻¹²⁾の実験方法

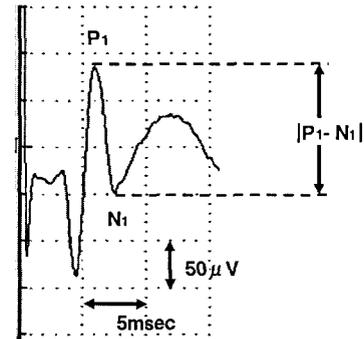


Fig.1: $|P_1-N_1|$ are the primary components of SEP

Peak to peak amplitudes of positive peak (P_1 ; 6.0 ± 0.6 msec) to negative peak (N_1 ; 7.9 ± 0.9 msec) of the primary component were measured.

を参考に行った。

上唇刺激電極装着側と反対側の三叉神経第一次体性感覚野上の頭皮に針電極を針入し、SEPを導出した。SEPの導出・記録およびSEPを得るための電気刺激はニューロパックS1 (MEB-9402, 日本光電社製)を使用した。上唇電気刺激により得られたSEPの第一次反応成分の最初の陽性波 (P_1 : 潜時 6.0 ± 0.6 msec) と、それに続く陰性波 (N_1 : 潜時 7.9 ± 0.9 msec) を計測対象とし、これらの頂点間振幅 ($|P_1-N_1|$) を測定した (Fig.1)。SEPの記録は、局所麻酔注射前、注射直後、2.5分後、5分後、以後5分おきに30分まで、10分おきに120分まで、30分おきに180分までの合計20回行った。

3. 局所麻酔薬および伝達麻酔法

実験には0.5%と0.75%のレボピバカイン (丸石製薬より提供)、1/80,000アドレナリン添加2%リドカイン (2%リドカインA; キシロカイン®カートリッジ, デンツプライ三金社製)、0.5%ピバカイン (マーカイン®注0.5%, アストラゼネカ社製)、0.5%ロピバカイン (0.75%アナペイン®注0.75%, アストラゼネカ社製を生理食塩液にて希釈)、0.75%ロピバカイン (アナペイン®注0.75%, アストラゼネカ社製)の局所麻酔薬 (各7例)を用いた。上唇刺激電極と同側のラット眼窩下孔に、局所麻酔薬50μlをマイクロシリンジと27G注射針を用いて注射した。また、対照として同量の乳酸リンゲル液 (ソリタ®, 清水製薬社製)を注射した。

4. 統計的処理

各時点で計測した $|P_1-N_1|$ は、局所麻酔注射前

の実測値に対する百分率に換算した。各群内における経時的变化の検定は、 $|P_1-N_1|$ の実測値を用いて反復測定による一元配置分散分析を行った後、Dunnettの多重比較検定を行った。また、各測定時点における $|P_1-N_1|$ の群間比較は、百分率換算値を用いてMann-Whitney検定を行った。いずれも危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

局所麻酔注射前の $|P_1-N_1|$ 実測値の平均には、各群間で有意差は認められなかった。乳酸リンゲル液注射後の $|P_1-N_1|$ の経時的变化をFig.2に示す。乳酸リンゲル液では、注射後の $|P_1-N_1|$ に多少の変動は認めたがほぼ一定に推移し、有意な変化はなかった。

2%リドカインAでは、注射2.5分後から120分後まで $|P_1-N_1|$ に有意な低下が認められ、注射20分後から60分後まで $|P_1-N_1|$ は0%を示した。

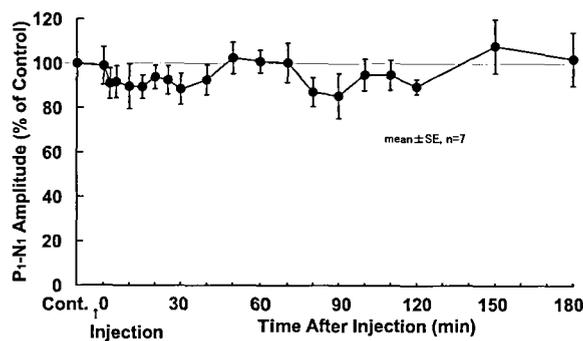


Fig.2: Changes of P_1-N_1 amplitude after the injection of lactated Ringer's solution

In lactated Ringer's solution group, P_1-N_1 amplitudes fluctuated slightly and were kept statistically equivalent to the control value.

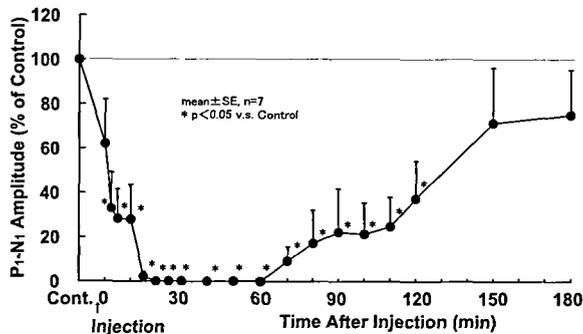


Fig.3: Changes of P_1-N_1 amplitudes after the injection of lidocaine with adrenalin

P_1-N_1 amplitudes were decreased by the injection of 2% lidocaine with adrenalin (1/80,000) (2% L-A) after 2.5 minutes and recovered at 150 minutes later.

180分後の $|P_1-N_1|$ は75%まで回復した。(Fig.3)

0.5%ブピバカインでは、注射2.5分後から180分後まで $|P_1-N_1|$ に有意な低下が認められた。 $|P_1-N_1|$ が最も抑制されたのは、2.3%になった注射25分後であった。 $|P_1-N_1|$ は注射90分後より回復傾向を示し、180分後の $|P_1-N_1|$ は58%であったが、有意な低下が続いた。(Fig.4)

0.5%ロピバカインでは、注射10分後から、110分後まで $|P_1-N_1|$ に有意な低下が認められた。 $|P_1-N_1|$ が最も抑制されたのは、1.3%になった注射20分後であった。 $|P_1-N_1|$ は注射80分後より回復傾向を示し、注射180分後の $|P_1-N_1|$ は78%であった。(Fig.5)

0.5%レボブピバカインでは、注射直後から180分後まで $|P_1-N_1|$ に有意な低下が認められた。注

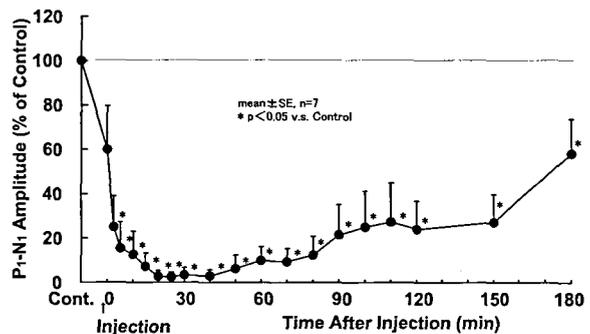


Fig.4: Changes of P_1-N_1 amplitudes after the injection of 0.5% Bupivacaine

P_1-N_1 amplitudes were decreased by the injection of 0.5% bupivacaine after 2.5 minutes to 180 minutes post injection. The greatest suppression of P_1-N_1 amplitude was observed at 25 minutes post-injection and it showed 2.3% of control value.

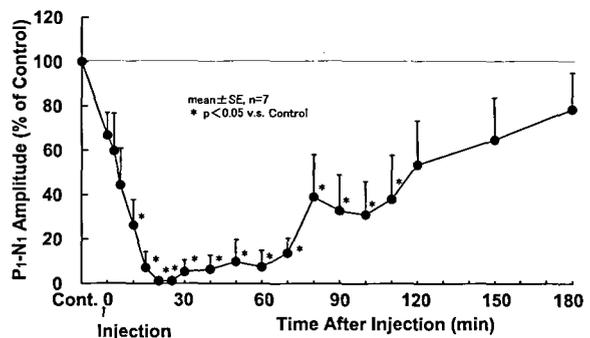


Fig.5: Changes of P_1-N_1 amplitudes after the injection of 0.5% Ropivacaine

P_1-N_1 amplitudes were decreased by the injection of 0.5% ropivacaine after 10 minutes and recovered at 120 minutes later. The greatest suppression of P_1-N_1 amplitude was observed at 20 minutes post-injection and it showed 1.3% of control value.

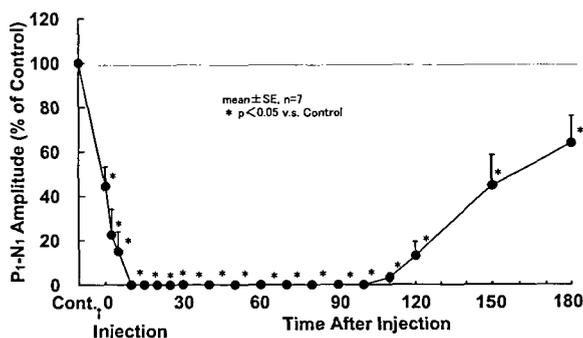


Fig.6: Change of P₁-N₁ amplitudes after the injection of 0.5% Levobupivacaine

P₁-N₁ amplitudes were decreased just after the injection of 0.5% levobupivacaine to 180 minutes post injection. P₁-N₁ amplitude at 180 minutes post-injection was 63%, but a significant decrease continued.

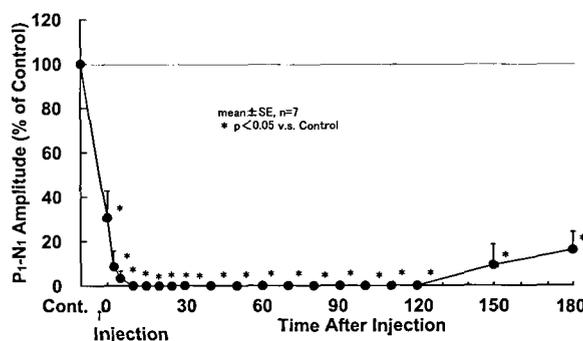


Fig.7: Changes of P₁-N₁ amplitudes after the injection of 0.75% Ropivacaine

P₁-N₁ amplitudes were decreased just after the injection of 0.75% ropivacaine to 180 minutes post injection. P₁-N₁ amplitude at 180 minutes post-injection was 18%, but a significant decrease continued.

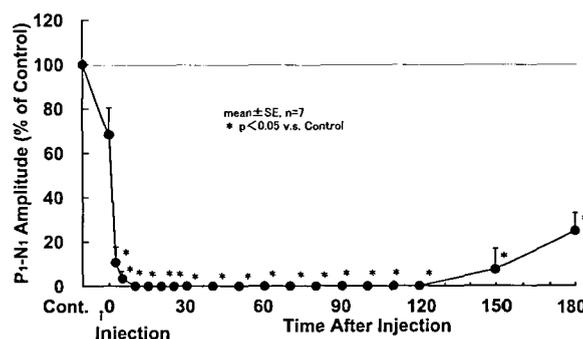


Fig.8: Changes of P₁-N₁ amplitudes after the injection of 0.75% Levobupivacaine

P₁-N₁ amplitudes were decreased by the injection of 0.75% levobupivacaine to 180 minutes post injection. P₁-N₁ amplitude at 180 minutes post-injection was 23%, but a significant decrease continued.

射10分後から100分後まで|P₁-N₁|は0%を示した。180分後の|P₁-N₁|は63%であったが、有意な低下が続いた。(Fig.6)

0.75%ロピバカインでは、注射直後から180分後まで|P₁-N₁|に有意な低下が認められた。注射10分後から120分まで|P₁-N₁|は0%を示した。

(Fig.7)

0.75%レボブピバカインでは、注射2.5分後から180分後まで|P₁-N₁|に有意な低下が認められた。注射10分後から120分まで|P₁-N₁|は0%を示した。(Fig.8)

各測定時点における|P₁-N₁|の群間比較では、いずれの群間でも有意差は認められなかった。

考 察

1. レボブピバカインの毒性について

R(+)体とS(-)体を同等量含むラセミ体であるブピバカインは、リドカインの約5~8倍の麻酔効力があるとされているが¹³⁾、心毒性や中枢神経毒性が強く、蘇生困難な循環虚脱が引き起こされる危険性が指摘されている¹⁴⁾。R(+)体はS(-)体よりも心筋の収縮抑制や房室伝導の抑制作用が強い¹⁵⁾。ブピバカインのR(+)体とS(-)体の心毒性を比較すると、R(+)体が心臓のナトリウムチャンネルと結合することにより毒性を生じることから、ブピバカインは心毒性が強いといわれている¹⁶⁻¹⁸⁾。また、ロピバカインはレボブピバカインと同様にS(-)体のみで構成されている¹⁹⁾。羊を用いた実験では、レボブピバカインとロピバカインの心毒性に有意差は認められなかったと報告されている²⁰⁾。また、ブピバカイン、ロピバカイン、レボブピバカインの中枢神経毒性について比較すると、痙攣発現量では、ブピバカイン<レボブピバカイン<ロピバカインの順で多くなるが、レボブピバカインとロピバカインの間には有意差は認められず、不整脈発現量はブピバカイン<レボブピバカイン<ロピバカインの順に多くなるとされている¹⁴⁾。これらの報告から、現在市販されている長時間作用性の局所麻酔薬の中でレボブピバカインは、毒性がロピバカインとほぼ同等で、ブピバカインよりも少ない安全性の高い薬剤と言える。

2. 実験方法について

ラットを用いた電気刺激によるSEPの解析はTodaら⁸⁾により詳細に行われており、刺激の強さと反応の大きさはベキ関数の法則に従うとされている。野口⁹⁾は、SEP振幅の初期成分の測定に

より解熱性鎮痛薬の鎮痛効果を定量的に評価できるとしている。また笹尾¹⁰⁻¹²⁾は、SEP 初期成分の変化を測定することにより、口腔領域においても局所麻酔薬の効果を定量的に判定できるとして、これまでにラットを用いた数多くの報告がされている。伝達麻酔時の局所麻酔効果の判定にも用いられていることから¹⁰⁾、本研究では、レボブピバカインの局所麻酔効果の判定に SEP を使用した。これまでの報告で、実験対照として生理食塩液を用いた場合には SEP 振幅は増加²¹⁾または減少²²⁾し、乳酸リンゲル液では、SEP 振幅に有意な変化はみられなかった^{21, 22)}ため、本研究では対照として乳酸リンゲル液を使用した。

3. 各局所麻酔薬の伝達麻酔効果の比較

ブピバカインはアミド型の長時間作用性局所麻酔薬である。阿部ら²²⁾は、ラットの上唇電気刺激に伴う SEP の変化を指標としてリドカインとブピバカインの伝達麻酔効果を比較し、ブピバカインは 2%リドカインよりも局所麻酔効果が長時間持続し、2%リドカイン A と比較すると作用時間が短いものの、大きな差のない効果が期待され、ブピバカインの至適濃度は 0.5% であると報告している。また、同ジアミド型の長時間作用性局所麻酔薬としてロピバカインが 2001 年より臨床使用されている。小倉ら²³⁾はインプラント手術時の下顎孔伝達麻酔におけるロピバカインとアドレナリン添加 2%リドカインの局所麻酔効果を比較したところ、0.75%ロピバカインはアドレナリン添加 2%リドカインよりも長時間の術後鎮痛が得られたと報告している。そこで本研究では、レボブピバカインに対して、歯科臨床で最も用いられている 2%リドカイン A、並びに長時間作用性局所麻酔薬であるブピバカイン、ロピバカインと局所麻酔効果の比較を行った。

今回使用した局所麻酔薬の物理学的特性^{8, 24, 25)}を Table 1 に示す。一般的に解離係数 (pKa) の小さな局所麻酔薬ほど遊離塩基の割合が多くなるため局所麻酔薬の作用発現が早くなる。脂溶性は局所麻酔薬の効力、効果発現に関係する因子で、神経細胞膜は 70% が脂質であるため、脂溶性が高くなると神経鞘を通過しやすく、効果発現が早く、局所麻酔効果が高くなる。タンパク結合率は持続時間に関係する因子で、神経細胞膜のナトリウムチャンネルはタンパク質で構成されているた

Table 1 : Physical properties of local anesthetics^{8, 24, 25)}

Physical properties of levobupivacaine are similar to those of bupivacaine.

	pKa (25°C)	Octanol /buffer	Protein Binding (%)
Lidocaine	7.9	43	64
Ropivacaine	8.1	115	94
Bupivacaine	8.2	346	95
Levobupivacaine	8.2	346	97

め、タンパク結合率が高くなると持続時間が長くなる⁸⁾。末梢血管拡張能は局所麻酔薬の効力、持続時間に関係する因子である。血管拡張作用が強いと組織血流量が増加するため局所麻酔薬の効力は低下し、持続時間は短くなる。リドカイン、ブピバカインは血管拡張作用を、ロピバカインは血管収縮作用を有する^{8, 26)}。レボブピバカインの末梢血管に対する作用では、低濃度で血管収縮作用、高濃度で血管拡張作用を示すが、末梢血管拡張能は他の局所麻酔薬よりも弱いとされている²⁷⁾。織田ら²⁸⁾はレボブピバカインのラット背部皮膚への皮下注射による血流量の測定により、0.5%レボブピバカインでは弱い血管収縮作用が認められると報告している。0.75%レボブピバカインでは血管収縮²⁹⁾または血管拡張^{27, 28)}と報告されており、一定の見解は得られていない。

本研究の結果から、0.5%と 0.75%のレボブピバカインと 2%リドカイン A を比較すると、効果発現時間は 0.5%レボブピバカインが注射直後とわずかに早く、0.75%レボブピバカインと 2%リドカイン A は 2.5 分後であった。レボブピバカインの脂溶性はリドカインよりも約 8 倍高いために効果発現時間が早くなったものと思われる。効果持続時間は 2%リドカイン A よりも 1 時間以上長く、SEP 振幅が消失していた時間も長かった。これはレボブピバカインのタンパク結合率、脂溶性がリドカインよりも高いためだと思われる。

0.5%レボブピバカインと 0.5%ブピバカインを比較すると、レボブピバカインの効果発現時間がブピバカインよりもわずかに早くなり、注射 10 分後から 100 分後まで SEP の消失がみられた。効果持続時間はどちらも同程度であった。0.5%レボブピバカインは弱い血管収縮作用^{27, 28)}があるため、血管拡張作用のあるブピバカイン⁸⁾よりも効

果発現時間がわずかに早くなり、SEP 振幅の消失がみられたと思われる。

レボブピバカインとロピバカインを0.5%の濃度で比較したところ、レボブピバカインはロピバカインよりも効果発現時間が早く、効果持続時間が長くなり、SEP 振幅が最大に抑制されるまでの時間が早く、SEP 振幅の消失がみられた。これはレボブピバカインの脂溶性がロピバカインよりも高いためと思われる。一方、0.75%の濃度で比較したところ、効果発現時間はロピバカインの方が早くなった。これはロピバカインには血管収縮作用^{8,26)}があり、またレボブピバカインは0.75%以上の濃度で弱い血管拡張作用を示す可能性があること^{27,28)}から、レボブピバカインの効果発現時間がわずかに遅くなったと思われる。効果持続時間、最大効果発現時間、SEP 振幅が消失していた時間はほぼ同等であった。

0.5%と0.75%のレボブピバカインを比較したところ、0.75%レボブピバカインで局所麻酔効果がさほど強くならなかった。0.75%レボブピバカインの血管拡張能については一定の見解は得られていないが、本研究においては血管拡張作用が影響したため、局所麻酔効果がさほど強くななかったのではないと思われる。

4. 今後の臨床応用の可能性

澁谷ら⁹⁾はラットの歯髄電気刺激に伴う SEP の変化を指標として、レボブピバカインの浸潤麻酔効果を濃度別に検討したところ、0.75%レボブピバカインが2%リドカイン A と同等の浸潤麻酔効果を示したと報告している。浸潤麻酔で歯髄神経に対する局所麻酔効果を得るには、口腔粘膜、骨膜、歯槽骨を介して根尖部の神経に局所麻酔薬が到達しなければならない。また、口腔領域は毛細血管が豊富なため、局所麻酔薬は希釈されやすく、比較的高濃度の局所麻酔薬が必要となる。一方本研究の結果では、0.5%レボブピバカインで2%リドカイン A よりも局所麻酔効果が強く発現した。ラット眼窩下孔への伝達麻酔では、神経あるいは神経幹周囲に直接局所麻酔薬を注入するため、歯髄に対する浸潤麻酔よりも低い濃度で局所麻酔効果が得られたのではないと思われる。

Rood ら⁶⁾は、ヒトの全身麻酔下での下顎第三大臼歯抜歯後の術後鎮痛への使用においてアン

ケート調査を行い0.75%レボブピバカインと2%リドカイン A を比較したところ、レボブピバカインは2%リドカイン A よりも効果が高いと報告している。本研究の結果より、0.5%レボブピバカインにおいても術後鎮痛に使用できるのではないと思われる。

また Branco ら⁷⁾は、ヒトに下顎孔伝達麻酔を行い、1/200,000 アドレナリン添加0.5%レボブピバカインと1/200,000 アドレナリン添加0.5%ブピバカインでは有意差はなく、心毒性や中枢神経毒性が低いレボブピバカインは、ブピバカインにとってかわると報告している。アドレナリン添加の目的は、血管収縮作用により局所麻酔薬の血管内への吸収を抑制し、局所麻酔効果の増強と持続時間を延長させることである。今回使用した0.5%レボブピバカインでは0.5%ブピバカインとの間に有意差が認められず、アドレナリンを添加することなく十分な局所麻酔効果と持続時間が得られた。このことから、アドレナリンの使用を避けたほうがよいと思われる症例に対して使用可能であると思われる。また、ロピバカインは0.75%の濃度のものが現在臨床使用されており、インプラント手術時の下顎孔伝達麻酔において報告²⁹⁾がされている。本研究において0.75%のレボブピバカインとロピバカインはほぼ同等の局所麻酔効果を示した。一方、0.5%レボブピバカインは0.75%レボブピバカインほどではないものの、局所麻酔効果は強く、持続時間が180分以上であったことから、レボブピバカインは0.75%ロピバカインより低濃度である0.5%の濃度で伝達麻酔に使用できるのではないと思われる。

したがって、レボブピバカインは0.5%の濃度でインプラントなどの比較的長時間を要する歯科治療や、アドレナリンを避けたほうがよいと思われる症例、術後鎮痛を期待したいときの伝達麻酔に有効性が高いと思われる。

結 論

レボブピバカインのラット眼窩下孔への伝達麻酔効果について、上唇電気刺激による SEP の変化を指標に検討を行った。レボブピバカインの局所麻酔効果は、0.5%の濃度で2%リドカイン A、ロピバカインより強く、ブピバカインとでは SEP 振幅の抑制が強かったが、ほぼ同等であっ

た。また、0.75%の濃度でロピバカインとほぼ同等であった。0.5%と0.75%のレボブピバカインは、どちらも効果発現時間は早く、180分以上持続した。ラットを用いた実験においてレボブピバカインは、0.5%の濃度で十分な局所麻酔効果が得られた。これらのことから、レボブピバカインを臨床上で眼窩下孔への伝達麻酔で使用する場合、0.5%の濃度で十分な局所麻酔効果が得られると思われる。

文 献

- 1) McLoad GA and Burke D (2001) Levobupivacaine. *Anaesthesia* **56** : 331-41.
- 2) Kopacz DJ, Allen HW and Thompson GE (2000) A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Aneth Analg* **90** : 642-8.
- 3) Cox CR, Checkette MR, Mackenzie N, Scott NB and Bannister J (1998) Comparison S(-)-bupivacaine with racemic (RS)-bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth*, 1998 **80** : 595-8.
- 4) Bay-Nielsen M, Klarskov B, Beck K, Andersen J and Kehlet H (1999) Levobupivacaine vs bupivacaine as infiltration anaesthesia in inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* **9** **82** : 280-2.
- 5) 澁谷 徹, 織田秀樹, 谷山貴一, 大河和子, 姫野勝仁, 廣瀬伊佐夫 (2004) レボブピバカインのラット歯髄神経への浸潤麻酔効果-体性感覚誘発電位による検討-. *日歯麻誌* **32** : 28-33.
- 6) Rood JP, Coulthard P, Snowdon AT and Genny BA (2002) Safety and efficacy of levobupivacaine for postoperative pain relief after the surgical removal of impacted third molar : a comparison with lignocaine and adrenaline. *Br J Oral Maxillofac Surg* **40** : 491-6.
- 7) Branco FP, Ranail J, Ambrosano MB and Volpato MC (2006) A double-blind comparison of 0.5% bupivacaine with 1 : 200,000 epinephrine and 0.5% levobupivacaine with 1 : 200,000 epinephrine for the inferior alveolar nerve block. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* **101** : 442-7.
- 8) Toda K, Iriki A and Tanaka H (1980) Electroacupuncture suppresses the cortical evoked responses in somatosensory I and II areas after tooth pulp. *Neurosci Lett* **17** : 487-90.
- 9) 野口いづみ (1995) ラット体性感覚誘発電位からみた水溶性 acetylsalicylic acid の鎮痛効果. *日歯麻誌* **13** : 427-42.
- 10) 笹尾真美 (1987) 体性感覚誘発電位の解析による局所麻酔効果の定量的評価-上唇部への浸潤麻酔-. *日歯麻誌* **15** : 485-94.
- 11) 笹尾真美, 野口いづみ, 大山奈美, 高野宏二, 雨宮義弘 (1999) 添加エピネフリン濃度の差がリドカインの浸潤麻酔効果に及ぼす影響-ラット歯髄刺激による体性感覚誘発電位における検討-. *日歯麻誌* **27** : 158-64.
- 12) 笹尾真美, 原口充宏, 野口いづみ (2004) ラット体性感覚誘発電位の解析による3%メピバカインの浸潤麻酔効果の定量的評価. *日歯麻誌* **32** : 203-8.
- 13) 野口いづみ (古屋英毅, 金子 譲, 海野雅浩, 池本清海, 福島和昭, 城 茂治編) (2003) 局所麻酔薬 4 局所麻酔薬の構造 2) 各種局所麻酔薬 ((2)アミド型局所麻酔薬 ④ブピバカイン (歯科麻酔学). 第6版, 医歯薬出版, 東京, 176.
- 14) 大村繁夫 (2008) 局所麻酔薬中毒. *日臨麻会誌* **28** : 732-40.
- 15) Aps C and Reynolds F (1978) An intradermal study of the local anaesthetic and vascular effects of the isomers of bupivacaine. *Br J Clin Pharmacol* **6** : 63-8.
- 16) Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, Tamargo J and Hondeghem LM (1995) Stereoselective block of cardiac sodium channels by bupivacaine in guinea pig ventricular myocytes. *Circulation* **92** : 3014-24.
- 17) Lee-son S, Wang GK, Concus A, Crill E and Strichartz G (1992) Stereoselective inhibition of neuronal sodium channels by local anaesthetics. *Anesthesiology* **77** : 324-35.
- 18) Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N and Caemeliel E (1991) Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary muscle. *Br J Pharmacol* **103** : 1275-81.
- 19) 小田 裕 (2009) ロピバカインの薬物動態と毒性. *日臨麻会誌* **29** : 519-27.
- 20) Chang DH, Ladd LA, Copeland S, Iglesias MA, Plummer JL and Mather LE (2001) Direct cardiac effects of intracoronary bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine in the sheep. *Br J Pharmacol* **132** : 649-58.
- 21) 崎山清直 (2000) 歯科用局所麻酔薬カートリッジの保管条件が麻酔効果時間に及ぼす影響. 阪大歯学誌 Thesis, 1-10.
- 22) 安部 郷, 高橋誠治, 住友雅人, 古屋英毅 (1991) 体性感覚誘発電位よりみた局所麻酔薬の効果-リドカインとブピバカインの比較-. *日歯麻誌*

- 19 : 509-21.
- 23) 小倉 晋, 篠原健一郎, 砂田勝久, 高森 等, 中村仁也 (2008) インプラント手術時の下顎孔伝達麻酔におけるロピバカインとアドレナリン添加2%リドカインとのランダム化比較試験. 歯薬療法 **27** : 125-30.
- 24) 北島敏光 (2008) レボブピバカイン. 臨床麻酔 **32** : 1355-60.
- 25) Whiteside JB and Wildsmith JAW (2001) Developments in local anaesthetic drugs. Br J Anaesth **87** : 27-35.
- 26) Cederholm I, Evers H and Lofstrom JB (1991) Effect of intradermal injection of saline or a local anaesthetic agent on skin blood flow - a methodological study in man, Acta Anaesthesiol Scand **35** : 208-15.
- 27) Burke D, Mackenzie M, Newton D, Khan F, MacLeod G, Belch J and Bannister J (1998) A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine. Br J Anaesth **81** : 631-2.
- 28) 織田秀樹, 澁谷 徹, 谷山貴一, 大河和子, 姫野勝仁, 廣瀬伊佐夫 (2007) レボブピバカインのラット皮膚血流への影響について. 日歯麻誌 **35** : 36-41.
- 29) 湊 隆夫, 永合徹也, 佐野公人, 東理十三雄 (2004) レボブピバカインのラット口腔粘膜血流に及ぼす影響. 日歯麻誌 **32** : 609-13.