

レボブピバカインのラット歯髄神経への局所麻酔効果  
-歯髄電気刺激に伴う体性感覚誘発電位による評価-

織田 秀樹

松本歯科大学 歯科麻酔学講座  
(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

Anesthetic efficacy of levobupivacaine on the tooth pulp of rats  
-Evaluation with somatosensory evoked potential following tooth pulp electrical stimulation-

HIDEKI ODA

*Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, 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

【目的】

レボブピバカインは、長時間作用性局所麻酔薬の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アミド型局所麻酔薬である。医科領域においては硬膜外麻酔などに使用されているが、歯科領域における局所麻酔効果については報告が少なく、詳細は明らかではない。本研究ではラットの口腔粘膜に浸潤麻酔を行い、歯髄電気刺激に伴う体性感覚誘発電位 (SEP) の変化を指標にレボブピバカインの局所麻酔効果について検討し、現在歯科臨床で使用されている 1/80,000 アドレナリン添加 2% リドカイン (2% リドカイン A),

3% メピバカインと比較した。またレボブピバカインによる組織血流量の変化をレーザードップラー血流計を用いて測定した。

【方法】

実験 1 : 各濃度のレボブピバカインの浸潤麻酔効果

ラットの口蓋粘膜へ浸潤麻酔を行い、上顎切歯歯髄電気刺激に伴う SEP 初期成分の振幅 ( $|P_1 - N_1|$ ) の変化を測定した。局所麻酔薬は 2% リドカイン A, 3% メピバカインおよび 0.5%, 0.75%, 1.0%, 1.5% のレボブピバカインを使用した。

実験 2 : アドレナリン添加レボブピバカインの浸潤麻酔効果

実験 1 と同じ方法で 0.75% レボブピバカインに

1/500,000と1/200,000のアドレナリンを添加したものを使用した。

### 実験3：レボブピバカイン投与後の組織血流量の変化

ラットの皮膚に局所麻酔薬を投与し、レーザードップラー血流計を使用して血流量の変化を観察した。局所麻酔薬は0.125%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1.0%のレボブピバカインを使用した。またレボブピバカインと比較するため2%リドカイン、2%リドカインAによる血流量の変化も測定した。

#### 【結果および考察】

実験1：局所麻酔薬の注射により $|P_1-N_1|$ は減少した。2%リドカインAは注射2.5分後から120分後まで、3%メピバカインは注射2.5分後から25分後まで $|P_1-N_1|$ は有意に減少した。0.5%レボブピバカインは注射2.5分後から20分後および30分後、50分後、70分後、80分後で $|P_1-N_1|$ は有意に減少し、0.75%レボブピバカインは注射2.5分後から100分後まで、1.0%レボブピバカインは注射直後から180分後まで、1.5%レボブピバカインは注射2.5分後から180分後まで $|P_1-N_1|$ は有意に減少した。レボブピバカインが高濃度になるほど $|P_1-N_1|$ の抑制は増強され長時間持続した。このうち2%リドカインAと同等の局所麻酔効果を示したのは0.75%レボブピバカインであった。

実験2：1/500,000および1/200,000のアドレナリン添加により0.75%レボブピバカインの $|P_1-N_1|$ の有意な減少が注射180分後まで延長した。特に1/200,000アドレナリンを添加した場合は180分経過しても $|P_1-N_1|$ の回復傾向はみられなかった。

実験3：0.125%, 0.25%, 0.5%レボブピバカインでは有意に皮膚の組織血流量が減少し、血管収縮作用を示した。その作用は低濃度になるほど強くなり、2%リドカインAとの比較で有意差がみられなかったのは0.125%レボブピバカインであった。これに対して0.75%, 1.0%レボブピバカインでは血管拡張傾向を示したが有意な変化ではなく、2%リドカインの血管拡張作用ほど著明ではなかった。

以上の結果から、レボブピバカインを口腔粘膜の浸潤麻酔に使用する場合、0.75%の濃度で2%リドカインAと同等の麻酔効果を得られるもの

と思われる。また0.75%レボブピバカインは血管を拡張させる傾向がみられるが、その作用は弱く、アドレナリンを添加する場合、1/200,000以下の低濃度で十分と思われる。

### 緒言

現在、歯科臨床で最も広く使用されている局所麻酔薬は、アドレナリン添加2%リドカインである。アドレナリン添加の目的は、局所麻酔効果の増強、持続時間の延長、出血量の減少などであるが、一方でアドレナリンは、心拍数増加や血圧上昇など、循環器系に対する亢進作用を有するため、高齢者や心血管系疾患患者においては、循環動態の悪化を招く可能性がある。そのためフェリプレシン添加プリロカインやメピバカインのように、アドレナリン無添加の局所麻酔薬も市販されている。しかし実際の歯科臨床現場では、これらの局所麻酔薬を用いて浸潤麻酔を行っても、十分な麻酔効果が得られないこともある。これは口腔粘膜の豊富な微小血管や下顎臼歯部の緻密な顎骨組織などの解剖学的要因、急性炎症による組織のpH低下、歯科治療時の精神的・身体的ストレスによる疼痛閾値の低下など、様々な原因により浸潤麻酔が奏効しづらくなるためである。近年、高齢化社会への移行とともに、全身疾患を有する歯科患者が増加している。またインプラント手術など口腔外科手術の高度化・多様化に伴い、外科的侵襲の大きな処置も増加している。これらのことから、より強力で安全性の高い局所麻酔薬を開発することは非常に意義のあるものと考えられる。

レボブピバカインは、国内での治験を経て、2008年8月から販売が開始されたアミド型局所麻酔薬である。欧州では以前から臨床使用されており、長時間作用性局所麻酔薬のブピバカインと同等、あるいはそれ以上に局所麻酔効果が持続すると報告されている<sup>1-3)</sup>。しかし歯科領域における局所麻酔効果についての報告<sup>4,5)</sup>は少なく、詳細は明らかにされていない。本研究では、ラットの口腔粘膜に浸潤麻酔を行い、歯髄電気刺激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、レボブピバカインの歯髄神経への局所麻酔効果について検討し、1/80,000アドレナリン添加2%リドカイン (以下2%リドカインAとする)、

3%メピバカインと比較した。またレボプロピバカインにアドレナリンを添加し、その局所麻酔効果についても検討した。

さらに局所麻酔効果に影響する重要な因子の一つとして、局所麻酔薬による組織血流量の変化があげられる。レボプロピバカインの組織血流量への影響については、いくつかの報告<sup>6,7)</sup>はあるが、その結果は一様ではない。本研究では、レーザードップラー血流計を用いてラットの皮膚血流量の変化を測定し、レボプロピバカインによる組織血流量の変化についても検討した。

## 方 法

### 1. 実験1：各濃度のレボプロピバカインの浸潤麻酔効果

#### 1) 対象および麻酔方法

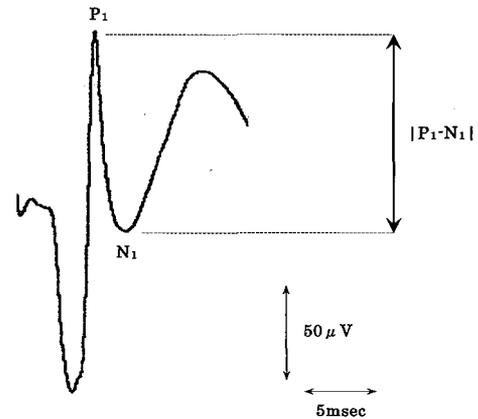
週齢8~12週、体重180~280gのウイスター系雄性ラットを用い、ペントバルビタール（ネンプタル®注、大日本住友製薬）50mg/kgを腹腔内投与後、気管切開を行い浅麻酔自発呼吸下で実験を行った。実験中はペントバルビタール5~10mg/kgを適宜追加投与して麻酔を維持し、白熱灯を用いて直腸温を $37 \pm 1$ ℃に保った。

#### 2) SEPの導出・記録

歯髄電気刺激とSEPの導出・記録は、誘発電位検査装置（Signal Processor 7S12, 日本GEマーケットメディカルシステム）を使用して行った。ラットの上顎切歯歯髄腔内に双極性電極（φ0.1mm, エナメルステンレス製）を10mm挿入し、歯科用セメントと即時重合レジンで固定した。歯髄電気刺激は、刺激強度2.0~6.0mA, 持続時間0.1msecの矩形波単一パルスを1Hzで50回反復して行った。

脳定位固定装置にラットを固定し、歯髄刺激電極と反対側の三叉神経支配領域、第一次体性感覚野上の頭皮に針電極を刺入し、SEPを導出した。歯髄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（ $P_1$ ）と、それに続く陰性波（ $N_1$ ）を計測対象とし、これらの頂点間振幅（以下 $|P_1-N_1|$ とする）を測定した（Fig.1）。

安定したSEPが得られる最小の刺激強度を確認し、歯髄刺激電極を挿入した上顎切歯根尖相当部の口蓋粘膜に、局所麻酔薬50 $\mu$ lをマイクロシリッジと27G注射針を用いて傍骨膜注射をし



Latency:  $P_1$   $6.0 \pm 0.5$  msec,  $N_1$   $7.8 \pm 0.8$  msec (mean  $\pm$  SD n=63)

**Fig.1**: SEP following tooth pulp electrical stimulation

The first positive wave ( $P_1$ ) and the succeeding negative wave ( $N_1$ ) were detected and their peak-to-peak amplitude ( $|P_1-N_1|$ ) was measured.

た。

SEPの記録は、局所麻酔薬注射前、注射直後、注射2.5分後、5分後、10分後、15分後、20分後、25分後、30分後、40分後、50分後、60分後、70分後、80分後、90分後、100分後、110分後、120分後、150分、180分後の計20回行った。

#### 3) 局所麻酔薬

局所麻酔薬は、0.5%、0.75%、1.0%、1.5%の各濃度に生理食塩液で溶解したレボプロピバカイン（丸石製薬より提供）、2%リドカインA（リグノスパン®カートリッジ、日本歯科薬品）、3%メピバカイン（丸石製薬より提供）を用いた。対照には乳酸リンゲル液（ラクテック®注、大塚製薬）を用いた。

### 2. 実験2：アドレナリン添加レボプロピバカインの浸潤麻酔効果

アドレナリン添加がレボプロピバカインの浸潤麻酔効果に与える影響を明らかにするため、実験1と同様に実験を行った。

局所麻酔薬には、0.75%レボプロピバカインに1/500,000と1/200,000の濃度のアドレナリンを添加したもの（以下0.75%レボプロピバカインA（1/500,000）、0.75%レボプロピバカインA（1/200,000）とする）を使用し、口蓋粘膜への浸潤麻酔後の歯髄電気刺激に伴うSEPの変化を測定した。

3. 実験3：レボブピバカイン投与後の組織血流量の変化

1) 対象および麻酔方法

週齢15~20週, 体重250~300gのウイスター系雄性ラットを用い, ペントバルビタール50mg/kgを腹腔内投与後, 気管切開を行い浅麻酔自発呼吸下で実験を行った。直腸温は白熱灯を用いて37±1℃に保った。

2) 組織血流量測定

ラットの背部を剃毛し, レーザードップラー血流計 (ALF-2100, アドバンス) を用いて, 皮膚血流量を測定した。プローブは, 直径10mmの円盤状のものを使用し, レーザーが発光する平面部全体が, ラットの背部皮膚に接触するように固定した。血流量が安定しているのを確認後, プローブのレーザー発光部が接触していたラットの皮膚に, 局所麻酔薬50μℓを皮下注射した。注射前, 注射直後, 0.5分後, 1分後, 1.5分後, 2分後, 2.5分後, 3分後, 4分後, 5分後, 6分後, 7分後, 8分後, 9分後, 10分後の計15回, 各時点で血流計に表示された数値を記録した。

3) 局所麻酔薬

局所麻酔薬は, 0.125%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1.0%のレボブピバカイン, 2%リドカイン (静注用キシロカイン®, アストラゼネカ), 2%リドカインAを用いた。対照には生理食塩液 (大塚生食®注, 大塚製薬) を用いた。

4. 統計的処理

実験1, 2で測定したSEPの|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|と実験3で測定した組織血流量は, 注射前の実測値に対する百分率に換算して表した。各群内における経時的变化の検定は, 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

1. 歯髄電気刺激に伴うSEPと局所麻酔薬注入後の変化

実験1, 2において測定した, 注射前の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|の実測値の平均をTable 1に示す。すべての群

Table 1: |P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>| at control (just before injection)

Agents	P <sub>1</sub> -N <sub>1</sub>   (μV)
Lactated Ringer's Solution	84±39
2% Lidocaine-A (1/80,000)	80±24
3% Mepivacaine	60±31
0.5 % Levobupivacaine	62±26
0.75 % Levobupivacaine	82±39
1.0 % Levobupivacaine	92±30
1.5 % Levobupivacaine	86±29
0.75 % Levobupivacaine-A (1/500,000)	91±38
0.75 % Levobupivacaine-A (1/200,000)	65±28

mean±SD n=7

There were no significant differences between each group.

間で有意差は認められなかった。

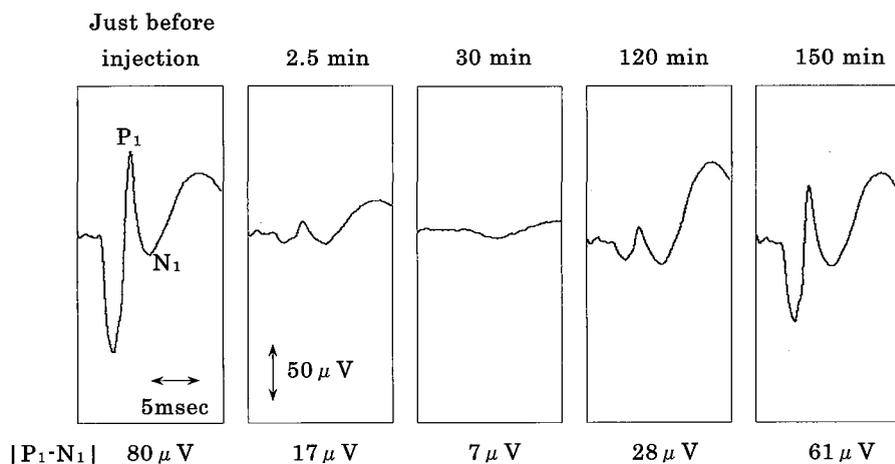
2%リドカインA注入時のSEP変化の1例をFig. 2に示す。|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は薬液注入後に減少し, 時間の経過とともに回復していった。

2. 実験1：各濃度のレボブピバカインの浸潤麻酔効果

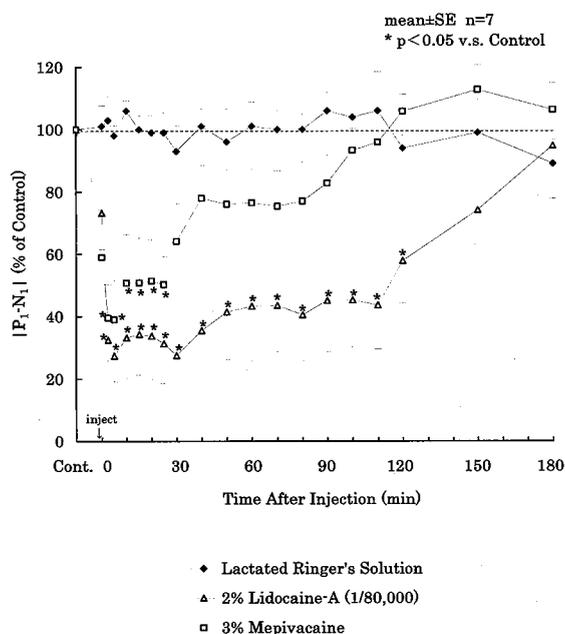
乳酸リンゲル液および各局所麻酔薬注射後の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|の百分率換算値の変化をFig. 3, 4に示す。乳酸リンゲル液群では, 注射後の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|に多少の変動を認めたが, ほぼ一定に推移し, 有意な変化ではなかった。2%リドカインA群の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は, 注射2.5分後から有意に減少し, 5分後に最大27%まで減少した。その後, |P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|の有意な減少は注射120分後まで続いたが, 180分後には注射前とほぼ同等に回復した。3%メピバカイン群の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は, 注射2.5分後から有意に減少し, 5分後に39%まで減少した。注射25分後まで|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は有意に減少したが, その後は速やかに回復した (Fig. 3)。

0.5%レボブピバカイン群の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は, 注射2.5分後から有意に減少し, 15分後に60%まで減少した。その後|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|の変動が大きく, 注射20分後, 30分後, 50分後, 70分後, 80分後で有意な減少がみられた。0.75%レボブピバカイン群の|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は, 注射2.5分後から有意に減少し, 25分後に18%まで減少し, 100分後まで有意な減少が続いた。1.0%レボブピバカイン群は注射直後から, 1.5%レボブピバカイン群は注射2.5分後から|P<sub>1</sub>-N<sub>1</sub>|は有意に減少し, とともに注射30分後に最大9%まで減少し, 180分後まで有意な減少が続

Intensity of electrical stimulation : 4.0 mA  
Local anesthetic : 2% Lidocaine-A (1/80,000)



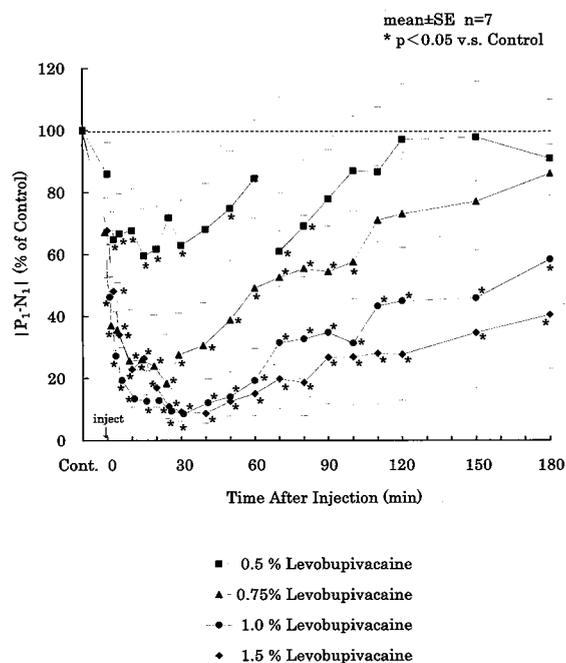
**Fig.2** : Change of SEPs after the injection of local anesthetic  
 $|P_1-N_1|$ s were decreased following the injection of 2% lidocaine-A (1/80,000), and began to recover at 120 minute later.



**Fig.3** : Changes of  $|P_1-N_1|$ s after the injection of lactated Ringer's solution, lidocaine with adrenaline and mepivacaine

$|P_1-N_1|$ s fluctuated slightly by the injection of lactated Ringer's solution. In 2% lidocaine-A group,  $|P_1-N_1|$ s were significantly decreased from times 2.5 to 120 minutes after the injection. In 3% mepivacaine group,  $|P_1-N_1|$ s were significantly decreased from times 2.5 to 25 minutes after the injection.

いた。レボブピバカインの濃度が高くなるにつれて $|P_1-N_1|$ の減少の程度が大きくなり、長く持続した (Fig. 4)。



**Fig.4** : Changes of  $|P_1-N_1|$ s after the injection of levobupivacaine

$|P_1-N_1|$ s were significantly decreased following the injection of each concentration of levobupivacaine. The suppressions of  $|P_1-N_1|$ s were more remarkable as the concentration became higher.

各測定時点における $|P_1-N_1|$ の群間比較の結果を Table 2 に示す。各濃度のレボブピバカイン群のうち2%リドカインA群との比較で有意差がでたのは、0.5%レボブピバカイン群の注射40

**Table 2 : Significant differences between groups**

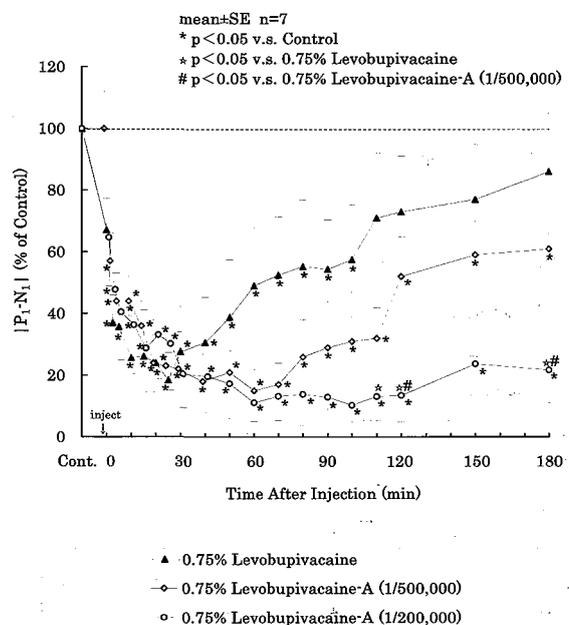
Time After Injection(min)	0	2.5	5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120	150	180	
2% Lidocaine-A (1/80,000)									*											
									☆											
3% Mepivacaine									#											
0.5% Levobupivacaine									#											
0.75% Levobupivacaine							*													
									☆											
1.0% Levobupivacaine		*	*	*	*	*	*	*	*	*	*				*				*	
					☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆				☆	☆	☆	☆	☆	
1.5% Levobupivacaine							*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	#
						☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆

\* p<0.05 v.s. 0.5% Levobupivacaine  
 # p<0.05 v.s. 2% Lidocaine-A (1/80,000)  
 ☆p<0.05 v.s. 3% Mepivacaine

No significant differences were shown among 2% lidocaine-A, 0.75% and 1.0% levobupivacaine groups. No significant difference was shown between 3% mepivacaine group and 0.5% levobupivacaine group.

分後、1.5%レボブピバカイン群の注射180分後であった。なお、0.75%および1.0%レボブピバカイン群は、2%リドカインA群との比較で有意差はみられなかった。3%メピバカイン群との比較で有意差がでたのは、0.75%レボブピバカイン群の注射40分後、1.0%レボブピバカイン群の注射15分後から60分後までと注射100分後から150分後、1.5%レボブピバカイン群の注射20分後から180分後までであった。なお0.5%レボブピバカイン群は、3%メピバカイン群との比較で有意差はみられなかった。

濃度別のレボブピバカイン群同士の比較では、0.5%と0.75%レボブピバカイン群で注射25分後に、0.5%と1.0%レボブピバカイン群で注射2.5分後から60分後までと100分後、150分後に、0.5%と1.5%レボブピバカイン群で注射25分後から100分後までと120分後、150分後に有意差がみられた。その他の濃度におけるレボブピバカイン群の比較では、有意差はみられなかった。



**Fig.5 :** Changes of  $|P_1-N_1|$ s after the injection of levobupivacaine with adrenaline

The recovery of  $|P_1-N_1|$  in the group of 0.75% levobupivacaine-A (1/500,000) was slower than that of 0.75% levobupivacaine. In 0.75% levobupivacaine-A (1/200,000) group,  $|P_1-N_1|$ s showed no tendency for recovering 180 minutes later.

### 3. 実験2：アドレナリン添加レボブピバカインの浸潤麻酔効果 (Fig. 5)

0.75%レボブピバカイン A (1/500,000) 群と 0.75%レボブピバカイン A (1/200,000) 群の  $|P_1 - N_1|$  は、ともに注射2.5分後から180分後まで有意に減少し、60分後にそれぞれ最大15%、11%まで減少した。その後、0.75%レボブピバカイン A (1/500,000) 群の  $|P_1 - N_1|$  は、緩やかに回復したのに対し、0.75%レボブピバカイン A (1/200,000) 群の  $|P_1 - N_1|$  は、ほぼ一定に推移し、180分経過しても回復傾向はみられなかった。アドレナリンの濃度が高くなるにつれて  $|P_1 - N_1|$  の回復が遅くなる傾向がみられた。

各測定時点における群間比較では、0.75%レボブピバカイン群に対して、0.75%レボブピバカイン A (1/500,000) 群との間には有意差はみられなかったが、0.75%レボブピバカイン A (1/200,000) 群との間には、注射110分後、120分後、180分後で有意差がみられた。また0.75%レボブピバカイン A (1/500,000) 群と0.75%レボブピバカイン A (1/200,000) 群との比較では、注射120分後、180分後に有意差がみられた。

### 4. 実験3：レボブピバカイン投与後の組織血流量の変化

薬液投与前の皮膚血流量の平均値は、 $3.12 \pm 0.69 \text{ ml/min/100g}$  で、各群間で有意差は認められなかった。生理食塩液および各局所麻酔薬注射後の皮膚血流量の百分率換算値の変化を Table 3 に示す。生理食塩液群では、注射直後と注射0.5分後に血流量のわずかな減少を認めたが、その後はほぼ一定に推移し、有意な変化はなかった。2%リドカイン A 群では、血流量は注射0.5分後から有意に減少し、10分後まで血流量の回復はみられなかった。2%リドカイン群では、注射1.5分後から2.5分後で有意に増加したが、その後、血流量は徐々に減少し注射10分後には注射前とほぼ同じになった。

0.125%レボブピバカイン群と0.25%レボブピバカイン群は、注射直後から血流量は有意に減少した。このうち0.125%レボブピバカイン群では、注射4分後、10分後以外の全ての時点で、0.25%レボブピバカイン群は全ての時点で血流量の有意な減少が認められた。0.5%レボブピバカイン群では、注射1分後から血流量は有意に減少し、注射6分後以外の全ての時点で有意差が認め

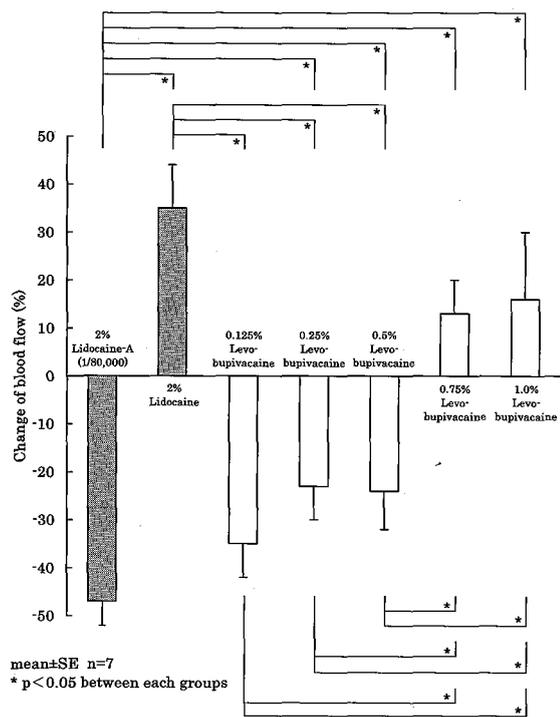
Table 3: Changes of the blood flow after the injection of saline, lidocaine and levobupivacaine

Mean $\pm$ SE n=7

\*p<0.05 v.s. Control

Time after (min) injection	Control	Just after injection	0.5	1	1.5	2	2.5	3	4	5	6	7	8	9	10
Saline(n=6)	100	90 $\pm$ 6	94 $\pm$ 2	101 $\pm$ 5	101 $\pm$ 4	101 $\pm$ 4	104 $\pm$ 3	103 $\pm$ 8	100 $\pm$ 5	98 $\pm$ 3	96 $\pm$ 4	102 $\pm$ 10	101 $\pm$ 5	104 $\pm$ 6	97 $\pm$ 5
2% Lidocaine-A (1/80,000)	100	85 $\pm$ 9	72 $\pm$ 8*	71 $\pm$ 7*	60 $\pm$ 6*	58 $\pm$ 7*	55 $\pm$ 5*	53 $\pm$ 5*	53 $\pm$ 5*	54 $\pm$ 5*	53 $\pm$ 5*	56 $\pm$ 6*	55 $\pm$ 6*	58 $\pm$ 7*	56 $\pm$ 6*
2% Lidocaine	100	120 $\pm$ 6	114 $\pm$ 9	124 $\pm$ 8	134 $\pm$ 7*	135 $\pm$ 9*	132 $\pm$ 7*	125 $\pm$ 8	117 $\pm$ 11	113 $\pm$ 11	109 $\pm$ 12	114 $\pm$ 16	104 $\pm$ 12	105 $\pm$ 13	101 $\pm$ 13
0.125% Levobupivacaine	100	64 $\pm$ 6*	66 $\pm$ 5*	65 $\pm$ 7*	72 $\pm$ 9*	73 $\pm$ 7*	76 $\pm$ 8*	74 $\pm$ 7*	78 $\pm$ 8	77 $\pm$ 8*	78 $\pm$ 9*	78 $\pm$ 9*	78 $\pm$ 9*	79 $\pm$ 9*	82 $\pm$ 11
0.25% Levobupivacaine	100	75 $\pm$ 9*	78 $\pm$ 8*	77 $\pm$ 7*	78 $\pm$ 5*	78 $\pm$ 6*	77 $\pm$ 6*	78 $\pm$ 7*	77 $\pm$ 3*	77 $\pm$ 3*	79 $\pm$ 4*	84 $\pm$ 6*	76 $\pm$ 4*	79 $\pm$ 6*	75 $\pm$ 4*
0.5% Levobupivacaine	100	91 $\pm$ 11	85 $\pm$ 12	79 $\pm$ 9*	79 $\pm$ 9*	80 $\pm$ 8*	76 $\pm$ 6*	76 $\pm$ 7*	75 $\pm$ 8*	77 $\pm$ 8*	82 $\pm$ 10	76 $\pm$ 9*	73 $\pm$ 8*	77 $\pm$ 9*	77 $\pm$ 9*
0.75% Levobupivacaine	100	82 $\pm$ 10	85 $\pm$ 6	100 $\pm$ 6	112 $\pm$ 5	113 $\pm$ 7	111 $\pm$ 7	109 $\pm$ 5	107 $\pm$ 6	101 $\pm$ 6	94 $\pm$ 8	93 $\pm$ 10	92 $\pm$ 11	91 $\pm$ 14	91 $\pm$ 14
1.0% Levobupivacaine	100	97 $\pm$ 10	103 $\pm$ 10	112 $\pm$ 11	112 $\pm$ 12	114 $\pm$ 12	116 $\pm$ 14	114 $\pm$ 12	110 $\pm$ 13	115 $\pm$ 14	111 $\pm$ 15	116 $\pm$ 15	109 $\pm$ 13	104 $\pm$ 14	104 $\pm$ 14

The blood flow fluctuated slightly in physiological saline group. The blood flow was significantly decreased by the injection of 2% lidocaine-A, 0.125%, 0.25% and 0.5% levobupivacaine. The blood flow was significantly increased by the injection of 2% lidocaine. In 0.75% and 1.0% levobupivacaine groups, the blood flow showed slight increasing tendency, but these changes were not significant.



**Fig.6 :** Comparison of the maximum or minimum values of the blood flow in each groups

The blood flow was most remarkably decreased in 2% lidocaine-A group. No significant difference was shown between 0.125% levobupivacaine group and 2% lidocaine-A group. The blood flow was most remarkably increased in 2% lidocaine group.

られた。一方、0.75%レボブピバカイン群では、注射直後と0.5分後に血流量は減少し、注射1.5分後から4分後までは増加傾向を示した後に、6分後以降では再び減少傾向を示したが、いずれの時点も有意な変化ではなかった。また1.0%レボブピバカイン群では、有意差は認められなかったが、血流量の増加傾向がみられた。

各群における皮膚血流量の最大変動量と群間比較の結果を Fig. 6に示す。注射直後と注射0.5分後は生理食塩液で血流量がやや減少し、注射自体の刺激による影響が考えられるため、注射1分後から3分後の間で最大に変化した時点の値を示した。

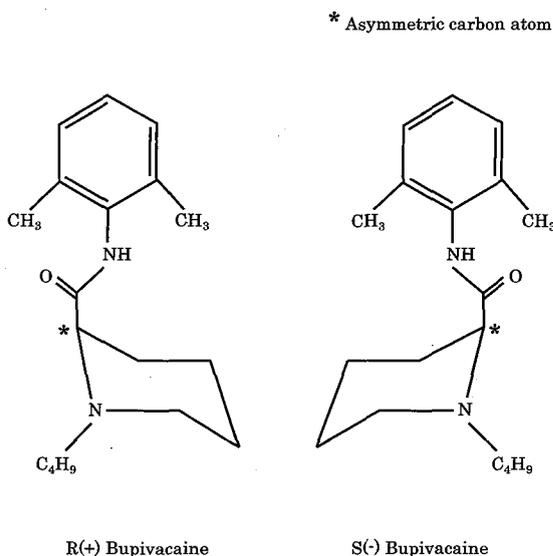
皮膚血流量は、2%リドカインA群では47%減少し、2%リドカイン群では35%増加した。0.125%レボブピバカイン群、0.25%レボブピバカイン群、0.5%レボブピバカイン群では、それぞれ35%、23%、24%減少した。一方、0.75%レボブピバカイン群、1.0%レボブピバカイン群では、それぞれ13%、16%増加した。

群間比較では、2%リドカインA群に対して有意差がみられたのは2%リドカイン群、0.25%、0.5%、0.75%、1.0%レボブピバカイン群であった。2%リドカイン群に対して有意差がみられたのは、2%リドカインA群、0.125%、0.25%、0.5%レボブピバカイン群であった。また濃度別のレボブピバカイン群同士の比較では、0.125%、0.25%、0.5%レボブピバカイン群に対して0.75%、1.0%レボブピバカイン群で有意差がみられた。

考 察

1. 局所麻酔薬における光学（鏡像）異性体

ブピバカインは不斉炭素原子を有するため、光学（鏡像）異性体であるR(+ )体とS(- )体が存在する (Fig. 7)。国内で市販されているブピバカイン (マーカイン®、アストラゼネカ) はR(+ )体とS(- )体を同量含むラセミ体であるのに対し、レボブピバカイン (ポプスカイン®、丸石製薬) はS(- )体のみで構成されている<sup>9)</sup>。光学異性体は、物理化学的性質は同じでも、生体に対する働きは大きく異なる場合がある。これは生体内に存在する様々な酵素やタンパク質が光学異性を有し、分子の光学異性体を認識するためであ



**Fig.7 :** Enantiomer of bupivacaine

Levobupivacaine consists of only S(-)bupivacaine, while bupivacaine is an equimolar mixture of enantiomers; R(+ ) and S(-)bupivacaine. S(-)bupivacaine has stronger local anesthetic efficacy and lower potential for producing toxicity to the central nervous system and cardiovascular system than R(+ )bupivacaine.

る<sup>9)</sup>。局所麻酔薬におけるR(+体とS(-)体の比較研究によると、S(-)体の方が鎮痛作用は強く、作用時間が長い<sup>10)</sup>。またR(+体の方が心筋収縮力や房室伝導の抑制作用が強い<sup>11)</sup>ことが報告されている。これはS(-)体の方が末梢神経のNa<sup>+</sup>チャネルに対する作用選択性が高く、心筋のNa<sup>+</sup>チャネルに対する作用が弱いためである<sup>12)</sup>。実際レボブピバカインは、局所麻酔効果がブピバカインと同等かそれ以上に持続するという報告<sup>1-3)</sup>がある。加えて、不整脈や全身痙攣の誘発量はブピバカインよりも多く<sup>13,14)</sup>、中枢神経系や心臓循環器系に対する毒性の低い、安全域が広い局所麻酔薬とされている。

すでに国内では、レボブピバカインと同様にS(-)体のみで構成されているロピバカイン(アナペイン<sup>®</sup>、アストラゼネカ)が2001年8月から販売されている。ロピバカインも毒性が低く、安全性の高いことから、医科領域においては術後鎮痛、硬膜外麻酔、伝達麻酔で使用され、その有効性が報告されている<sup>15-17)</sup>。現在国内では、歯科用のカートリッジは販売されていないが、口腔領域における局所麻酔効果についての報告によると、下顎孔伝達麻酔では0.5%、1.0%ロピバカインは、2%リドカインAよりも局所麻酔効果が長時間持続したが<sup>18)</sup>、浸潤麻酔では歯髄への麻酔奏効率や局所麻酔効果の持続時間は、0.5%、0.75%および1.0%ロピバカインは2%リドカインAよりも劣るとされている<sup>19)</sup>。

レボブピバカインの歯科領域における局所麻酔効果についての報告は少ない。Roodら<sup>4)</sup>は、全身麻酔下で下顎第三大臼歯を抜去する際、下顎孔伝達麻酔に0.75%レボブピバカインと2%リドカインAを使用し、術後状態を比較した。その結果、0.75%レボブピバカインの方が、術後疼痛の平均発症時間は有意に長く、また術後に鎮痛処置を必要とした患者数も少なかったと報告している。またBrancoら<sup>5)</sup>は、下顎孔伝達麻酔に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%ブピバカインを使用し、両者の局所麻酔効果に有意差はなかったと報告している。しかしレボブピバカインの口腔内における浸潤麻酔効果についての報告は、著者が検索した範囲ではみつからなかった。

## 2. SEPによる局所麻酔効果の判定

実験1, 2ではレボブピバカインの口腔粘膜への浸潤麻酔効果を評価するためにSEPを用いた。SEPは末梢感覚神経への刺激に伴い、脊髄、脳幹、視床、大脳皮質感覚野などから得られる電位変化で、その早期成分は意識状態に影響されず再現性に優れているとされ、疼痛刺激に対する反応を評価することができる<sup>20)</sup>。臨床では末梢神経から脳幹、大脳皮質に至る神経路の機能障害の検索など、神経系疾患を扱う領域で用いられており、麻酔科領域においても周術期の脳脊髄機能のモニタリングや予後判定、ペインクリニックにおける診断や客観的評価を行うための重要な検査となっている<sup>20)</sup>。動物実験においても中枢・末梢神経機能評価にSEPは広く用いられている。ラットのSEPの解析は、Todaら<sup>21)</sup>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ことが示されている。またこのSEPの初期成分の振幅を測定することにより、鎮痛効果を定量的に評価することが可能とされ<sup>22)</sup>、局所麻酔薬の効果判定にも用いられている<sup>23-26)</sup>。そこで本研究では、SEPの初期成分であるP<sub>1</sub>波とN<sub>1</sub>波の頂点間振幅の変化を指標に、浸潤麻酔による局所麻酔薬の効果を検討した。対照については、生理食塩液の注入により、SEPの振幅が減少<sup>24)</sup>あるいは増加<sup>25)</sup>したのに対して、乳酸リンゲル液の注入では、SEPの振幅に有意な変化はなかったと報告されている<sup>24,25)</sup>。よって本研究では、乳酸リンゲル液を対照に使用することとした。

## 3. 各濃度のレボブピバカインの浸潤麻酔効果

実験1では各濃度のレボブピバカインの浸潤麻酔効果について検討した。レボブピバカインの使用濃度については、欧州では0.25%~0.75%のものが浸潤麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔などに用いられている。また2008年8月から国内で市販されたレボブピバカインの濃度も0.25%(術後鎮痛用)と0.75%(硬膜外麻酔用)である。しかし歯科臨床において抜歯や抜髄を行う場合、局所麻酔薬を粘膜、歯槽骨、歯根膜を経て根尖部神経まで到達させなければならない。その間、局所麻酔薬は体液で希釈されるため、歯科用の局所麻酔薬は医科用と比べ高濃度のものを使用する必要

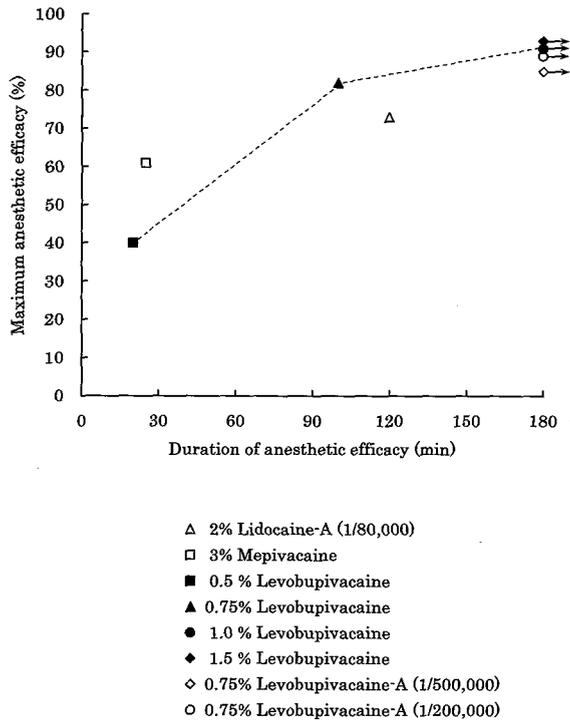


Fig.8 : Comparison of the local anesthetic efficacy

Among four concentrations of levobupivacaine, the local anesthetic efficacy of 0.75% levobupivacaine was the most similar to that of 2% lidocaine-A. The duration of anesthetic efficacy in 0.75% levobupivacaine was extended by addition of adrenaline (1/500,000 and 1/200,000).

がある。そこで実験1ではラット上顎切歯歯髄神経への浸潤麻酔効果を検討するため、レボブピバカインの濃度は0.5%, 0.75%に加え、臨床では使用されていない1.0%, 1.5%のものを用いた。また現在歯科臨床で使用されている2%リドカインA, 3%メピバカインとの比較も行った。

各局所麻酔薬の最大効果 ( $|P_1-N_1|$ の最大減少率)と効果持続時間 ( $|P_1-N_1|$ が有意な減少を示した時間)の比較を Fig. 8に示す。レボブピバカインの濃度が高くなるにつれて、最大効果が強くなり、効果持続時間も長くなった。2%リドカインAとの群間比較で有意差がみられなかったのは、0.75%と1.0%レボブピバカインであったが、最大効果と効果持続時間を比較すると2%リドカインAに最も近いのは、0.75%レボブピバカインであった。また、3%メピバカインとの群間比較で有意差がみられなかったのは0.5%レボブピバカインであったが、最大効果を比較すると、3%メピバカインの $|P_1-N_1|$ は61%減少したのに対して、0.5%レボブピバカインの $|P_1-N_1|$ は40%の減少に留まった。また0.5%レボブピバ

Table 4 : Physical properties of local anesthetics<sup>12, 27, 28)</sup>

	pKa (25°C)	Octanol /buffer	Protein Binding (%)
Lidocaine	7.9	43	64
Mepivacaine	7.6	21	78
Ropivacaine	8.1	115	94
Bupivacaine	8.2	346	95
Levobupivacaine	8.2	346	97

Physical properties of levobupivacaine are similar to those of bupivacaine.

カインは、最大効果を示した後も $|P_1-N_1|$ の変動が大きく、安定した局所麻酔効果は得られなかった。

実験1において、レボブピバカインは0.75%の濃度で2%リドカインAと同等の局所麻酔効果を示した。その要因として、まず物理学的特性があげられる。局所麻酔薬の効果発現時間や麻酔効力は、Table 4<sup>12, 27, 28)</sup>に示した解離定数 (pKa)、脂溶性 (Octanol/buffer: オクタノール緩衝液分配係数)、タンパク結合率などの物理学的特性に影響される。解離定数が低いと非イオン化型の遊離塩基の量が多くなり、速やかに神経鞘に拡散するため、局所麻酔薬の効果発現が速くなる。脂溶性が高いと大部分が脂質で構成されている神経細胞膜に容易に取り込まれるため、麻酔効力は強く、長時間持続する。またタンパク結合率が高いとタンパク質で構成されている神経細胞膜の $Na^+$ チャンネルに確実に結合するため麻酔効力は強く、長時間持続する<sup>29)</sup>。レボブピバカインは、ブピバカインと同じ分子構造を持つため、これらの物理学的特性はほぼ同等とされている<sup>30)</sup>。リドカイン、メピバカインと比較すると解離定数はレボブピバカインの方が高い。これは局所麻酔効果が最大に発現するまでの時間がレボブピバカインの方が長かった実験1の結果と一致する。また脂溶性、タンパク結合率ともレボブピバカインの方がはるかに高く、麻酔効力は非常に強い。このためレボブピバカインは、リドカインやメピバカインより低濃度でも、十分な局所麻酔効果が得られたものと思われる。

以上のことから、ラット口腔粘膜において、各濃度のレボブピバカインの浸潤麻酔効果を検討した結果、歯科臨床で最も使用されている2%リド

カインAと同等の麻酔効果を有していたのは0.75%レボブピバカインであった。歯科臨床においてレボブピバカインを浸潤麻酔に使用する場合には、0.75%の濃度が適切と思われる。

#### 4. アドレナリン添加レボブピバカインの浸潤麻酔効果

歯科用局所麻酔薬にはアドレナリンを添加することが多い。その目的は局所麻酔効果の増強、持続時間の延長、出血量の減少、局所麻酔薬中毒の予防である。特に血管の豊富な口腔顔面領域の観血的処置を行う際には、手術野の明示や止血効果を目的として、レボブピバカインを使用する場合にもアドレナリンを添加する可能性はあるものと思われる。そこで実験2では0.75%レボブピバカインに1/500,000, 1/200,000アドレナリンを添加することにより、局所麻酔効果にどのような影響があるかを検討した。

最大効果と効果持続時間を比較すると、1/500,000, 1/200,000アドレナリン添加により0.75%レボブピバカインは、より高濃度の1.0%, 1.5%レボブピバカインとほぼ同等の局所麻酔効果を示すようになった (Fig. 8)。また群間比較においても、1/200,000アドレナリン添加により0.75%レボブピバカインの局所麻酔効果の持続時間が著しく延長したことが明らかとなった。

歯科領域以外の浸潤麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔では、局所麻酔効果の増強や持続時間の延長を目的として添加されるアドレナリン濃度は1/400,000~1/200,000で<sup>31)</sup>、それ以上の濃度を添加しても局所麻酔効果は変わらないとされている。しかし歯科領域においては、口腔粘膜の微小血管が豊富なため、低濃度のアドレナリンでは十分な局所麻酔効果が得られなくなる。Ohkadoら<sup>32)</sup>は、1/160,000アドレナリン添加2%リドカインおよび1/200,000アドレナリン添加4%リドカインはともに、2%リドカインAと同じ局所麻酔効果を得るのに、約3倍の投与量を必要としたと報告している。これはアドレナリンを低濃度にする、その血管収縮作用よりリドカインの血管拡張作用の方が勝り、リドカインが投与部位周辺に貯留しないためと考察している。このことは、口腔粘膜で十分な浸潤麻酔効果を得るため

に、局所麻酔薬濃度と血管収縮薬濃度のバランスが重要であることを示している。

また歯科領域以外の浸潤麻酔では、1/200,000のアドレナリン濃度で、出血量の減少や局所麻酔薬の血中濃度上昇を抑制する効果が得られるとされている<sup>33,34)</sup>。しかし微小血管が豊富な歯科領域で0.75%レボブピバカインを使用する場合、出血量の減少に必要なアドレナリン濃度については、今後さらに検討する必要がある。

一方でアドレナリンは、心拍数増加や血圧上昇などの循環器系に対する亢進作用を有する。一戸ら<sup>35,36)</sup>は、健康成人において歯科用カートリッジ1本(1.8ml)に添加されている1/80,000アドレナリン(22.5μg)の量では心拍数や収縮期血圧の変化は現れにくい、全末梢血圧抵抗や心筋収縮力を変化させ、心仕事量や心筋酸素消費量を増加させることを報告している。また渋谷ら<sup>37)</sup>、相山ら<sup>38)</sup>は、アドレナリン投与後の循環動態の変化を、若年者群(35歳以下)と高齢者群(50歳以上)に分けて比較し、心筋収縮力の増大や心拍数・1回拍出量の増加は、若年者群よりも高齢者群の方が著明であったと報告している。そのため高齢者においては、アドレナリンの投与量が22.5μgを超える場合には、十分な全身管理が必要であるとしている。これらのことから高齢者や循環器系疾患患者に対しては、1/200,000アドレナリン添加2%リドカインや1/160,000アドレナリン添加3%リドカインなど低濃度のアドレナリン、あるいはアドレナリン無添加の局所麻酔薬を使用することが勧められている<sup>39,40)</sup>。

以上のことから、0.75%レボブピバカインの局所麻酔効果の持続時間の延長を目的とする場合、添加するアドレナリン濃度は1/200,000よりも低濃度で十分と思われる。出血量の減少を目的としたアドレナリン濃度については検討が必要であるが、1/200,000よりも低濃度のアドレナリンであれば、循環動態の変動を最小限にできるものと思われる。

#### 5. レボブピバカイン投与後の組織血流量の変化

口腔内における浸潤麻酔効果を決定する重要な因子として、局所麻酔薬の組織血流量への影響があげられる。組織血流量は末梢血管平滑筋の収縮と弛緩により調節されている。特に微小血管が豊

富で組織血流量が多い口腔粘膜では、血管拡張作用を有する局所麻酔薬は速やかに血管内に吸収されて、投与部位周辺に貯留しないため、十分に麻酔が奏効せず、持続時間も短くなる。

歯科臨床で最も使用されている2%リドカインは、単独では血管拡張作用を示すため、血管収縮薬としてアドレナリンが添加されている。3%メピバカイン（スキヤンドネスト®カートリッジ、日本歯科薬品）は血管拡張作用が非常に弱いか、あるいは軽度の血管収縮作用を有することから、アドレナリン無添加で使用されている。そのため作用持続時間は短く、処置時間は30分以内が目安とされている<sup>41)</sup>。プリバカインは硬膜外・伝達麻酔用として0.125%、0.25%、0.5%のものが市販されているが、リドカインよりもさらに血管拡張作用が強いため<sup>42)</sup>、口腔内の浸潤麻酔には使用されていない。ロピバカインについては軽度の血管収縮作用を有する<sup>43)</sup>とされているが、吉江ら<sup>19)</sup>は、リドカインより脂溶性やタンパク結合率の高いロピバカインが、口腔粘膜の浸潤麻酔効果において2%リドカインAよりも劣ったのは、ロピバカインの血管収縮作用が2%リドカインAよりも弱いためと考察している。また口腔粘膜への浸潤麻酔を奏効させるには、局所麻酔薬の物理学的特性よりも組織血流量への影響の方が重要であると考察している。

実験3においてレーザー Doppler 血流計を用いて、レボプリバカインのラット皮膚血流量への影響について検討したところ、0.125%、0.25%、0.5%レボプリバカインは血流量を有意に減少させ、血管収縮作用を示し、その作用は低濃度になるほど強くなる傾向がみられた。0.75%、1.0%レボプリバカインは、有意な変化ではなかったが、血流量は増加して血管を拡張させる傾向を示した。Burke ら<sup>6)</sup>はレボプリバカイン投与後の健康成人の前腕部皮膚の血流量を測定し、0.25%以下の濃度では血管収縮作用を有し、0.25%以上では血管拡張作用を発揮するようになるが、プリバカインと比較するとその血管拡張作用は弱いと報告している。また湊ら<sup>7)</sup>は0.75%レボプリバカインと放射性同位元素<sup>201</sup>Tlの混合液をラットの口腔粘膜に投与し、シンチグラフィによる経時的動態観察を行い、0.75%レボプリバカインが血管収縮作用を示したと報告している。これらの結果の

相違は、レボプリバカインを投与した対象や部位、測定方法の違いが影響したものと思われる。

実験3で使用した局所麻酔薬のなかで、最も強い血管収縮作用を示したのは2%リドカインAであったが、その2%リドカインAと同等の血管収縮作用を示したのは、最も低濃度の0.125%レボプリバカインであった。また0.75%、1.0%のレボプリバカインでは血管を拡張させる傾向を示したが、2%リドカインの血管拡張作用ほど著明ではなかった。

以上のことから、0.75%レボプリバカインの血管拡張作用は、2%リドカインよりも軽度であるため、1/80,000よりも低濃度の1/500,000、1/200,000アドレナリン添加でも、0.75%レボプリバカインの局所麻酔効果が増強し、持続時間も延長したものと思われる。

## 結 語

レボプリバカインの口腔粘膜における浸潤麻酔効果を明らかにするため、レボプリバカイン投与後のラット歯髄電気刺激に伴うSEPと組織血流量の変化を測定した。

1. レボプリバカインを濃度別に投与してSEPの変化を検討した結果、2%リドカインAと同等の局所麻酔効果を示したのは0.75%レボプリバカインであった。
2. 1/500,000、1/200,000のアドレナリン添加により、0.75%レボプリバカインの局所麻酔効果の持続時間は延長した。特に1/200,000のアドレナリン添加では、3時間後でもSEPの回復傾向がみられず、持続時間の延長は著明であった。
3. 0.125%、0.25%、0.5%レボプリバカインには、血管収縮作用が認められ、その作用は低濃度になるほど強くなった。一方、0.75%、1.0%レボプリバカインは、血管拡張傾向を示したが、2%リドカインの血管拡張作用よりも軽度であった。

以上のことから、レボプリバカインを口腔粘膜の浸潤麻酔に使用する場合、0.75%の濃度で2%リドカインAと同等の麻酔効果を得られるものと思われる。循環器系疾患を有する患者など、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、レボブピバカインは安全に使用できる局所麻酔薬となる可能性がある。また0.75%レボブピバカインはわずかに血管を拡張させる傾向がみられ、アドレナリンを添加する場合、1/200,000以下の低濃度で十分と思われる。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、本研究に際し終始御懇篤なる御指導ならびに御高閲を賜りました松本歯科大学大学院歯学独立研究科顎口腔機能制御学講座生体調節制御学 澁谷 徹教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を推進するにあたり、多大なる御協力を賜りました松本歯科大学歯科麻酔学講座の皆様へ感謝の意を表します。

### 文 献

- 1) Kopacz DJ, Allen HW and Thompson GE (2000) A comparison of epidural levobupivacaine 0.75% with racemic bupivacaine for lower abdominal surgery. *Anesth Analg* **90** : 642-8.
- 2) Cox CR, Checketts MR, Mackenzie N, Scott NB and Bannister J (1998) Comparison of S(-)-bupivacaine with racemic (RS) -bupivacaine in supraclavicular brachial plexus block. *Br J Anaesth* **80** : 594-8.
- 3) 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* **82** : 280-2.
- 4) Rood JP, Coulthard P, Snowdon AT and Genery BA (2002) Safety and efficacy of levobupivacaine for postoperative pain relief after the surgical removal of impacted third molars : a comparison with lignocaine and adrenaline. *Br J Oral Maxillofac Surg* **40** : 491-6.
- 5) Branco FP, Ranali J, Ambrosano GM 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.
- 6) Burke D, Mackenzie M, Newton D, Khan F, McLeod G, Belch J and Bannister J (1998) A comparison of vasoactivity between levobupivacaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* **81** Proceeding of the Anaesthetic Reserch Society : 631-2.
- 7) 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.
- 8) McLeod GA and Burke D (2001) Levobupivacaine. *Anaesthesia* **56** : 331-41.
- 9) 小田 裕 (2004) 局所麻酔 その基礎と臨床, 1版, 64-5, 克誠堂出版, 東京
- 10) 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.
- 11) Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N and Carmeliet 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.
- 12) Whiteside JB and Wildsmith JAW (2001) Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth* **87** : 27-35.
- 13) 大村繁夫 (2000) 局所麻酔薬中毒. *日臨麻会誌* **20** : 30-8.
- 14) Huang YF, Pryor ME, Mather LE and Veering BT (1998) Cardiovascular and central nervous system effects of intravenous levobupivacaine and bupivacaine in sheep. *Anesth Analg* **86** : 797-804.
- 15) 猪股厚子, 嶋 武, 村上憲孝, 千葉聡子, 加藤正人 (2002) 全身麻酔時ロピバカインの硬膜外併用投与量の検討. *臨床麻酔* **26** : 1504-6.
- 16) 越後谷雄一, 詫間 滋 (2002) 婦人科開腹手術における術後硬膜外ロピバカインの有用性. *臨床麻酔* **26** : 1491-4.
- 17) 田邊 豊, 石井康多, 秋山泰子, 加藤里佳, 井関雅子, 宮崎東洋 (2003) トリガーポイント注射におけるロピバカインと塩酸ジブカイン配合薬の比較. *ペインクリニック* **24** : 423-4.
- 18) 中村仁大, 篠原健一郎, 砂田勝久, 古屋英毅 (2005) 下顎孔伝達麻酔におけるロピバカインの有効性に関する研究. *日歯麻誌* **33** : 34-42.
- 19) 吉江 稔, 篠原健一郎, 中村仁也, 砂田勝久, 古屋英毅 (2005) 口腔内への浸潤麻酔におけるロピバカインの有効性に関する研究. *日歯麻誌* **33** : 382-8.
- 20) 富田美佐緒, 下地恒毅 (2001) 麻酔生理学, 1版, 251-3, 真興交易医書出版部, 東京
- 21) Toda K (1980) Quantitative relations between noxious stimulus intensity and magnitude of central afferent evoked responses in rat. *Neurosci Lett* **17** : 313-6.

- 22) 野口いづみ (1985) 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.
- 23) 笹尾真美 (1988) 体性感覚誘発電位の解析による局所麻酔薬効果の定量的評価-歯髄神経への浸潤麻酔効果-. 日歯麻誌 **16**: 10-22.
- 24) 阿部 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.
- 25) 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 **44**: Thesis 1-10.
- 26) 笹尾真美 (2006) よりよい歯科用局所麻酔薬をめざして-浸潤麻酔効果の検討-. 日歯麻誌 **34**: 126-34.
- 27) 林田真和, 花岡一雄 (1998) 局所麻酔マニュアル, 1版, 12-3, 真興交易医書出版部, 東京
- 28) 北島敏光 (2008) レボブピバカイン. 臨床麻酔 **32**: 1355-60.
- 29) 野口いづみ (2003) 歯科麻酔学, 6版, 160-1, 医歯薬出版, 東京
- 30) 川口昌彦, 古屋 仁 (2002) 臨床麻酔学全書上巻, 1版, 350-1, 真興交易医書出版部, 東京
- 31) Kopacz DJ, Helman JD, Nussbaum CE, Hsianq JN, Nora PC and Allen HW (2001) A comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with or without epinephrine for lumbar spine surgery. *Anesth Analg* **93**: 755-60.
- 32) Ohkado S, Ichinohe T and Kaneko Y (2001) Comparative study on anesthetic potency depending on concentrations of lidocaine and epinephrine; Assessment of dental local anesthetics using the jaw-opening reflex. *Anesth Prog* **41**: 16-20.
- 33) 栗田 聡 (2004) 局所麻酔 その基礎と臨床, 1版, 250, 克誠堂出版, 東京
- 34) 水谷 光, 浅田 章 (2002) 臨床麻酔学全書上巻, 1版, 719, 真興交易医書出版部, 東京
- 35) 一戸達也, 金子 謙, 中久喜喬 (1990) エピネフリンが循環および呼吸におよぼす影響-エピネフリン持続静注法による検討-. 日歯麻誌 **18**: 477-97.
- 36) 一戸達也 (1998) 歯科用局所麻酔研究の現状 3. 血管収縮薬. 日歯麻誌 **26**: 31-3.
- 37) 渋谷 徹, 梶山加綱, 城 茂治, 廣田康晃, 清光義隆, 丹羽 均, 澤田孝紀, 松浦英夫 (1988) 2%リドカインに添加されたエピネフリン, ノルエピネフリンの循環に及ぼす影響-第1報 左室収縮時相および脳血流速度の変化について-. 日歯麻誌 **16**: 488-97.
- 38) 梶山加綱, 城 茂治, 廣田康晃, 清光義隆, 渋谷 徹, 丹羽 均, 澤田孝紀, 松浦英夫 (1988) 2%リドカインに添加されたエピネフリン, ノルエピネフリンの循環に及ぼす影響-第2報 心エコー図的变化について-. 日歯麻誌 **16**: 516-27.
- 39) 岡 俊一 (1990) 歯科用局所麻酔剤に添加される血管収縮剤の濃度差による麻酔効果ならびに循環動態に関する研究. 日歯麻誌 **18**: 43-66.
- 40) 雨宮義弘 (1996) 歯科用局所麻酔薬に添加する血管収縮薬の至適濃度の検討. 歯医学誌 **15**: 40-51.
- 41) 嶋田昌彦, 宮脇卓也, 高田耕司, 見崎 徹, 岡秀一郎, 吉村 節, 鮎瀬卓郎, 大井久美子, 瀬尾憲司, 染谷源治, 一戸達也, 金子 謙, 市原清志, 伊藤弘通, 海野雅浩 (2002) 浸潤麻酔, 伝達麻酔における3%塩酸メピバカイン (NSY-101) の臨床的有用性-エピネフリン配合 (1:80,000) 2%塩酸リドカイン製剤との多施設二重盲検群間比較試験-. 日歯麻誌 **30**: 48-61.
- 42) 野口いづみ (2003) 歯科麻酔学, 6版, 171-6, 医歯薬出版, 東京