

学位論文

局所麻酔薬の組織血流量への影響
—家兎背部への皮下注射による皮膚血流量の変化—

大野 忠男

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

Influence of local anesthetics on tissue blood flow
—The change of skin blood flow by subcutaneous injection
into the back skin of rabbits—

Tadao Ohno

Department of Oral and Maxillofacial Biology, Graduate School of Oral
Medicine
(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】

局所麻酔薬の組織血流量への影響は局所麻酔薬の種類で異なり、一般的に大部分の局所麻酔薬は組織血流量の増加作用を有するが、コカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩は組織血流量の減少作用を有するとされている。しかし、局所麻酔薬の血流量増加作用の強弱に関する文献の記載も様々で、局所麻酔薬によっては濃度の変化でも組織血流量に与える影響が異なると考えられている。そこで本研究では、家兎の背部に局所麻酔薬を皮下注射した時の皮膚血流量の変化を指標として、リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩の組織血流量に対する影響を濃度別に検討した。

【方法】

対象には週齢 15～20 週、体重 3～5 kg のニュージーランドホワイト系家兎 8 羽を用いた。0.125～2.0% リドカイン塩酸塩、0.125～3.0% メピバカイン塩酸塩、0.125～0.75% ロピバカイン塩酸塩、0.125～0.5% ブピバカイン塩酸塩、0.125～0.75% レボブピバカイン塩酸塩 0.2ml を家兎背部皮膚に皮下注射し、レーザードップラー血流計を用いて、注射 10 分後までの皮膚血流量の変化を測定した。また 1/80,000 アドレナリン添加 2.0% リドカイン塩酸塩（2.0% リドカイン A）とフェリプレシン添加 3.0% プロピトカイン塩酸塩を皮下注射した場合と比較した。各時点で測定した皮膚血流量は、注射前の実測値に対する百分率に換算した。注射自体の影響を考慮し、皮下注射 1 分後から 10 分後までで最大に変化した血流量の百分率換算値を用いて各群の平均値を算出した。各局所麻酔薬の濃度別の組織血流量変化の比較は、Kruskal Wallis 検定を行った後、Scheffe の多重比較検定を行った。また、皮膚血流量が増加または減少した局所麻酔薬間で比較する場合には Wilcoxon の符号付順位検定を行った。いずれも危険率 5% 未満を有意差ありとした。

【結果と考察】

リドカイン塩酸塩とブピバカイン塩酸塩では，皮膚血流量は濃度依存的に有意に増加した．一方，ロピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は濃度依存的に有意に減少した．メピバカイン塩酸塩とレボブピバカイン塩酸塩では，濃度により皮膚血流量への影響は異なり，0.75%以下の濃度のメピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は減少し，1.0%以上の濃度では皮膚血流量は増加した．また，レボブピバカイン塩酸塩では，0.5%以下の濃度で皮膚血流量は減少し，0.75%では皮膚血流量は増加した．今回使用した局所麻酔薬の中で最も皮膚血流量を増加させたのは，0.5%ブピバカイン塩酸塩と2.0%リドカイン塩酸塩であった．また最も皮膚血流量を減少させたのは2.0%リドカインAと0.75%ロピバカイン塩酸塩であった．

〔原著〕 松本歯学 39 : 110~119, 2013

key words : 局所麻酔薬, 皮膚組織血流量, レーザードップラー血流計

局所麻酔薬の組織血流量への影響
-家兎背部への皮下注射による皮膚血流量の変化-

大野 忠男¹, 谷山 貴一², 石田麻依子², 澁谷 徹²

¹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

²松本歯科大学 歯科麻酔学講座

Influence of local anesthetics on tissue blood flow

-The change of skin blood flow by subcutaneous injection into the back skin of rabbits-

TADA0 OHNO¹, KIICHI TANIYAMA², MAIKO ISHIDA² and TOHRU SHIBUTANI²

¹*Department of Oral and Maxillofacial Biology, Graduate School of Oral Medicine,
Matsumoto Dental University*

²*Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, Matsumoto Dental University*

Summary

We examined the influence of lidocaine, mepivacaine, ropivacaine, bupivacaine, and levobupivacaine on skin blood flow in rabbits using a laser Doppler blood flowmeter.

New Zealand White rabbits were anesthetized with sodium thiopental. 0.2 ml of 0.125~2.0% lidocaine, 0.125~3.0% mepivacaine, 0.125~0.75% ropivacaine, 0.125~0.5% bupivacaine, 0.125~0.75% levobupivacaine, 2.0% lidocaine with adrenaline (A) (1/80,000), and 3.0% propitocaine with felypressin (0.03 IU) were injected subcutaneously into the back skin of the rabbit's. Physiological saline (0.2 ml) was injected as a control. We measured the skin blood flow using a laser Doppler blood flowmeter before and 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, and 10 minutes after the injection. The blood flow after the injection of each local anesthetic was converted into a percentage of the control value (before injection).

The mean values of the skin blood flow before the injection in each group showed no significant differences. The skin blood flow was increased 30 seconds after the injection of physiological saline and showed no significant changes from 1 to 10 minutes after the injection. The skin blood flow was significantly increased by the subcutaneous injection of 0.125, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, and 2.0% lidocaine, 1.0, 2.0, and 3.0% mepivacaine, 0.125, 0.25, and 0.5% bupivacaine, and 0.75% levobupivacaine. The skin blood flow was significantly decreased by the injection of 0.125, 0.25, 0.5, and 0.75% mepivacaine, 0.125, 0.25, 0.5, and

0.75% ropivacaine, 0.125, 0.25, and 0.5% levobupivacaine.

Lidocaine and bupivacaine increased the skin blood flow dependent on their concentration. On the other hand, ropivacaine decreased the skin blood flow dependent on its concentration. Mepivacaine decreased the skin blood flow at concentrations lower than 0.75% and increased it at a concentration higher than 1.0%. Levobupivacaine decreased the skin blood flow at concentrations lower than 0.5%, and increased it at those higher than 0.75%.

The 0.5% bupivacaine and 2.0% lidocaine led to the most marked increase in skin blood flow, and 2.0% lidocaine-A and 0.75% ropivacaine led to the most marked decrease.

要 旨

局所麻酔薬の組織血流量に対する影響について、種々の濃度の局所麻酔薬を家兎の背部に皮下注射した時の皮膚血流量の変化を指標に検討した。0.125～2.0%リドカイン塩酸塩、0.125～3.0%メピバカイン塩酸塩、0.125～0.75%ロピバカイン塩酸塩、0.125～0.5%ブピバカイン塩酸塩、0.125～0.75%レボブピバカイン塩酸塩0.2 mlを家兎背部皮膚に皮下注射し、レーザードップラー血流計を用いて、皮膚血流量の変化を測定した。また1/80,000アドレナリン添加2.0%リドカイン塩酸塩(2.0%リドカインA)とフェリブレンシン添加3.0%プロピトカイン塩酸塩を皮下注射した場合と比較した。その結果、リドカイン塩酸塩とブピバカイン塩酸塩では、皮膚血流量は濃度依存的に有意に増加した。一方、ロピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は濃度依存的に有意に減少した。メピバカイン塩酸塩とレボブピバカイン塩酸塩では、濃度により皮膚血流量への影響は異なり、0.75%以下の濃度のメピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は減少し、1.0%以上の濃度では皮膚血流量は増加した。また、レボブピバカイン塩酸塩では、0.5%以下の濃度で皮膚血流量は減少し、0.75%では皮膚血流量は増加した。今回使用した局所麻酔薬の中で最も皮膚血流量を増加させたのは、0.5%ブピバカイン塩酸塩と2.0%リドカイン塩酸塩であった。また最も皮膚血流量を減少させたのは2.0%リドカインAと0.75%ロピバカイン塩酸塩であった。

緒 言

局所麻酔薬の組織血流量への影響は局所麻酔薬の種類で異なり、一般的に大部分の局所麻酔薬は組織血流量の増加作用を有するが、コカイン塩酸

塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩は組織血流量の減少作用を有するとされている¹⁾。しかし、局所麻酔薬の血流量増加作用の強弱に関する記載も様々で¹⁻³⁾、局所麻酔薬によっては濃度の変化でも組織血流量に与える影響が異なると考えられている²⁾。リドカイン塩酸塩に関しては、血流量増加作用が比較的強い³⁾、軽度の血流量増加作用を有する²⁾と成書により異なっており、論文においても2.0%リドカイン塩酸塩では血流量の増加の割合が様々である^{2,4,5)}。また、メピバカイン塩酸塩に関しては、弱い血流量増加作用⁶⁾、弱い血流量減少作用を認める^{2,3)}と成書では異なる記述があるが、論文では血流量の減少を示すものしか認められない⁷⁾。レボブピバカイン塩酸塩は新しい局所麻酔薬のため、組織血流量に対する記載は成書にはないが、論文では0.75%レボブピバカイン塩酸塩において血流量の増加を示すもの⁸⁾と血流量の減少を示すもの⁹⁾の両方が認められた。以上のように、局所麻酔薬の組織血流量への影響は、成書や論文においても様々な見解が示されており、一定の結論は出されていない。そこでわれわれは、家兎の背部皮膚に局所麻酔薬を皮下注射した時の皮膚血流量の変化を指標として、リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩の組織血流量に対する影響を濃度別に検討した。

方 法

1. 対象および麻酔方法

週齢15～20週、体重3～5 kgのニュージューランドホワイト系家兎8羽を用いた。家兎の耳介静脈に24 Gカテーテルを挿入し、チオペンタールナトリウムを5 mg/kg初回投与し、その後40～60 mg/kg/hrで持続投与した。自発呼吸下で実験

を行い, 直腸温をモニターした。

麻酔導入後に家兎の背部を剃毛し, 皮膚血流量が同等かつ安定している背部皮膚の部位を11ヶ所選定した。なお, 測定部位の間隔は3 cm以上離れた。これらのうち1ヶ所には局所麻酔薬の皮下注射は行わず, 実験の経過中に皮膚血流量が変動していないことを確認するために使用した。他の10ヶ所は局所麻酔薬または生理食塩液の皮下注射部位とした。各種濃度の異なる局所麻酔薬と生理食塩液の皮下注射は, それぞれ計8回行い, 注射前, 注射後0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10分後の計14回, 皮膚血流量を記録した。各測定は1週間以上の間隔をあけて行った。なお本実験は, 松本歯科大学動物実験委員会の承認を得て実施した。

2. 皮膚血流量測定

皮膚血流量はレーザードップラー血流計 (ALF-2100, アドバンス社製, 東京, 日本) を用いて測定した。プローブは直径10 mm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, 家兎の剃毛した背部皮膚に接触するように置き, 位置がずれないようにテープで固定した。血流量が安定していることを確認した後, プローブのレーザー発光部が接触していた皮膚に, 局所麻酔薬0.2 mlを1 mlシリンジと26 Gの注射針を使用して皮下注射した。

3. 局所麻酔薬

実験には0.125%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1.0%および2.0%リドカイン塩酸塩, 0.125%, 0.25%, 0.5%, 0.75%, 1.0%, 2.0%および3.0%メピバカイン塩酸塩, 0.125%, 0.25%, 0.5%および0.75%ロピバカイン塩酸塩, 0.125%, 0.25%および0.5%ブピバカイン塩酸塩, 0.125%, 0.25%, 0.5%および0.75%レボブピバカイン塩酸塩を使用した。2.0%リドカイン塩酸塩 (キシロカイン[®]注ポリアンプ2%, アストロゼネカ), 3.0%メピバカイン塩酸塩 (スキヤンドネスト[®]カートリッジ3%, 日本歯科薬品), 0.75%ロピバカイン塩酸塩 (アナペイン[®]注7.5 mg/ml, アストロゼネカ), 0.5%ブピバカイン塩酸塩 (マーカイン[®]注0.5%, アストロゼネカ), 0.75%レボブピバカイン塩酸塩 (ポプスカイン[®]注0.75%, 丸石製薬) は市販の局所麻酔薬を使用し, これら以下の濃度のものは, 生理食塩液で希

釈して調剤した。

また, 1/80,000アドレナリン添加2.0%リドカイン塩酸塩 (2.0%リドカインA) (歯科用キシロカインカートリッジ[®], デンツプライ三金) と, フェリプレシン添加3.0%プロピトカイン塩酸塩 (3.0%プロピトカインF) (歯科用シタネスト[®]オクタプレシンカートリッジ[®], デンツプライ三金) を用い, 対照として生理食塩液を使用した。

4. 統計処理

各時点で測定した皮膚血流量は, 注射前の実測値に対する百分率に換算した。注射自体の影響を考慮し, 皮下注射1分後から10分後までで最大に変化した血流量の百分率換算値を用いて各群の平均値を算出した。各局所麻酔薬の濃度別の組織血流量変化の比較は, Kruskal Wallis 検定を行った後, Scheffe の多重比較検定を行った。また, 皮膚血流量が増加または減少した局所麻酔薬間で比較する場合には Wilcoxon の符号付順位検定を行った。いずれも危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

注射前の皮膚血流量の平均値は 7.4 ± 0.4 ml/100 g/min で, 各群間で有意差は認められなかった。生理食塩液を皮下注射した時の注射後10分間の皮膚血流量の変化を Fig. 1 に示す。注射30秒後に血流量が有意に増加し, 注射自体の刺激による影響が考えられたが, その後の血流量に有意な変化は認められなかった。

実験中に皮下注射を行わなかった部位の背部皮膚血流量は一定であった (Fig. 2)。また, 最も直腸温の変動が大きかった2羽 ($\pm 0.9^{\circ}\text{C}$) の直腸温と背部皮膚血流量の関係を Fig. 3 に示す。実験中の直腸温の変動による皮膚血流量の変化は認められなかった。

局所麻酔薬を皮下注射した後に, 皮膚血流量が最大に増加または減少した時間は, リドカイン塩酸塩で1~2.5分後, メピバカイン塩酸塩で1.5~5分後, ロピバカイン塩酸塩で1.5~6分後, ブピバカイン塩酸塩で1~2.5分後, レボブピバカイン塩酸塩で1.5~4分後, 2.0%リドカインAで1~4分後, 3.0%プロピトカインFで1.5~5分後であった。

リドカイン塩酸塩を皮下注射した時の皮膚血流

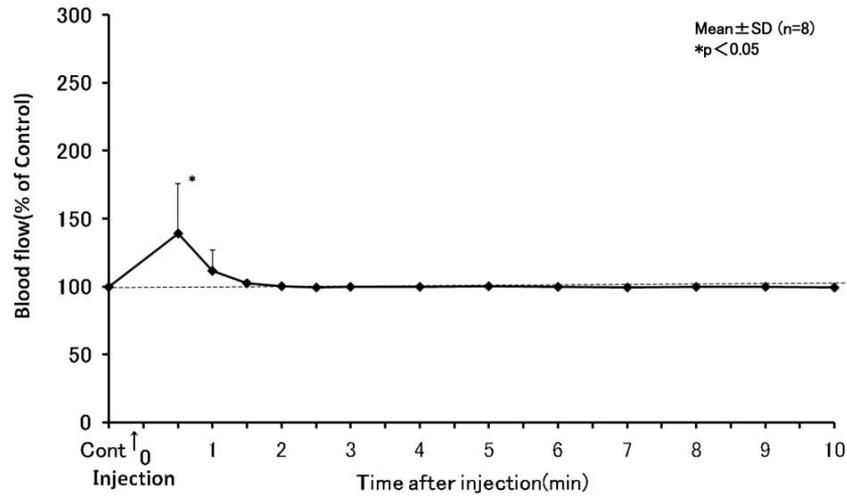


Fig. 1 : Change of the blood flow after the injection of physiological saline.

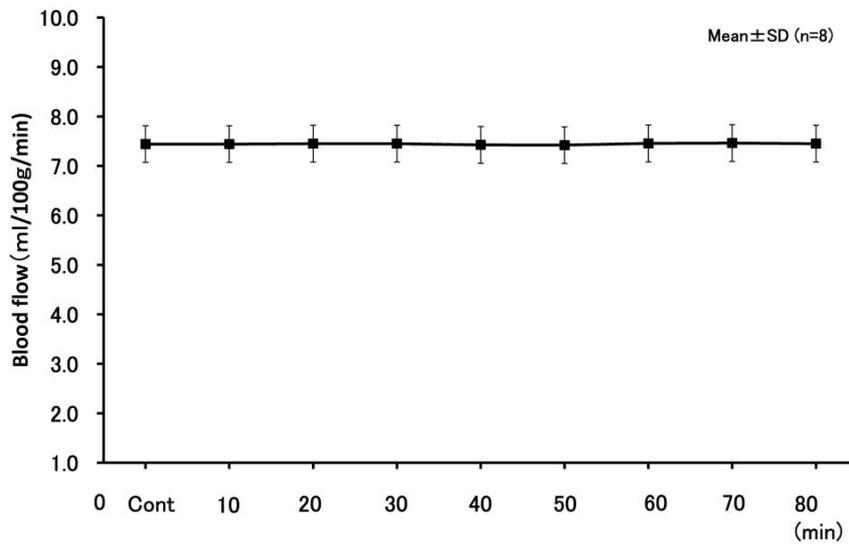


Fig. 2 : Change of the blood flow in the back of rabbits where no agents were injected.

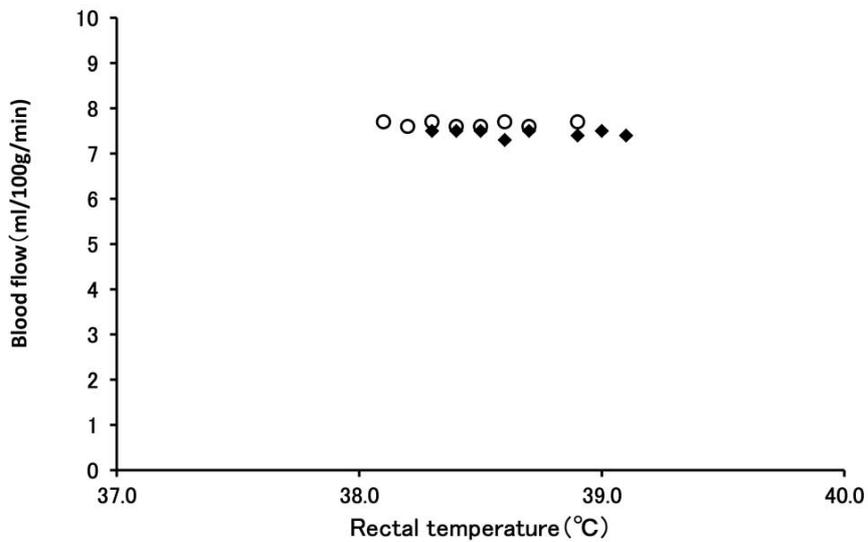


Fig. 3 : Relations of rectal temperature and the blood flow in two rabbits.

量の変化を Fig. 4 に示す。0.125%で $+38.5 \pm 5.5\%$, 0.25%で $+56.0 \pm 12.8\%$, 0.5%で $+92.2 \pm 10.4\%$, 0.75%で $+114.1 \pm 9.2\%$, 1.0%で $+144.0 \pm 6.4\%$, 2.0%で $+168.8 \pm 13.7\%$ と、すべての濃度で皮膚血流量は有意に増加した。また、各濃度間でも有意差を認め、濃度依存的に血流量は増加した。

メピバカイン塩酸塩を皮下注射した時の皮膚血流量の変化を Fig. 5 に示す。0.125%で $-46.9 \pm 1.9\%$, 0.25%で $-54.3 \pm 2.9\%$, 0.5%で $-44.7 \pm 3.4\%$, 0.75%で -46.4% と、0.75%以下の濃度で血流量は有意に減少した。また、0.125%, 0.25%, 0.5%, 0.75%の各濃度間で比較したところ有意差は認められなかった。1.0%で $+54.8$

$\pm 9.6\%$, 2.0%で $+111.9 \pm 6.8\%$, 3.0%で $+122.0 \pm 9.0\%$ と、1.0%以上の濃度では血流量は有意に増加した。また、2.0%, 3.0%メピバカイン塩酸塩を注射した場合の皮膚血流量の増加は1.0%メピバカイン塩酸塩を注射した場合と比較して有意に増加の割合が大きかった。

ロピバカイン塩酸塩を皮下注射した時の皮膚血流量の変化を Fig. 6 に示す。0.125%で $-45.3 \pm 2.1\%$, 0.25%で $-52.7 \pm 1.7\%$, 0.5%で $-60.4 \pm 1.9\%$, 0.75%で $-65.2 \pm 2.5\%$ とすべての濃度で皮膚血流量は有意に減少した。また、各濃度間でも有意差を認め、濃度依存的に血流量は減少した。

ブピバカイン塩酸塩を皮下注射した時の皮膚血

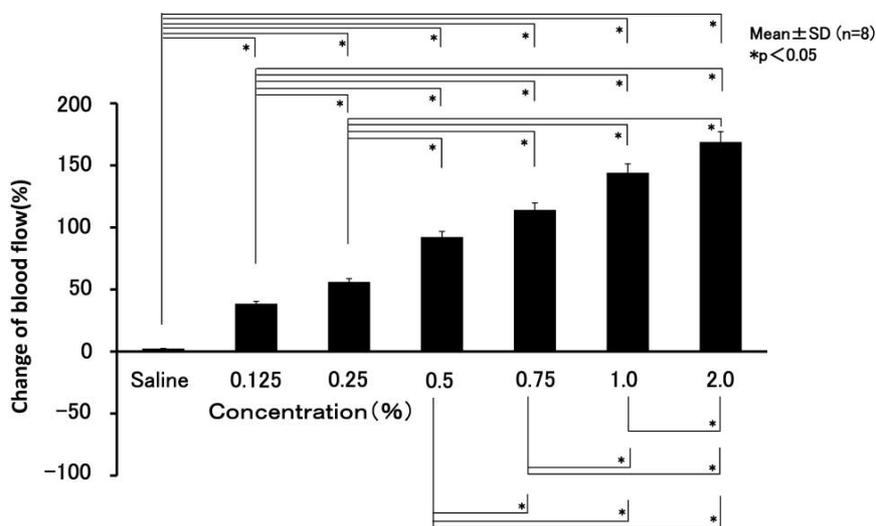


Fig. 4 : Comparison of the blood flow in lidocaine groups.

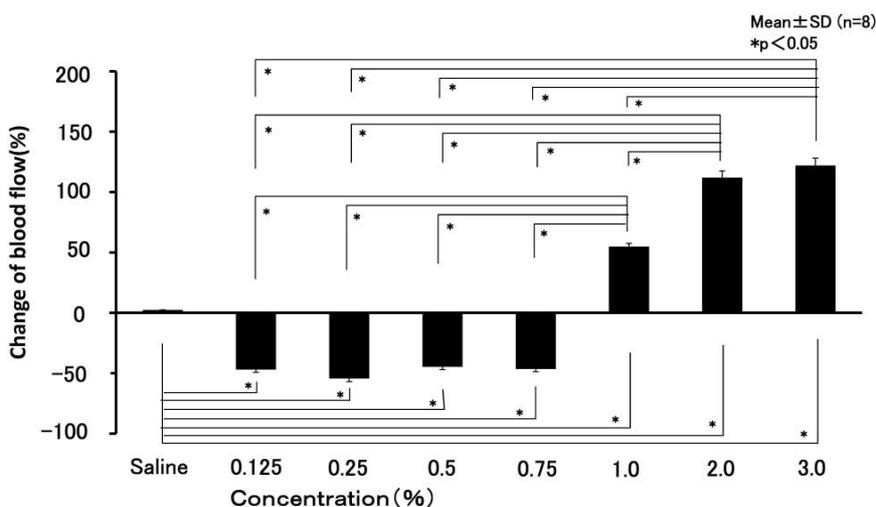


Fig. 5 : Comparison of the blood flow in mepivacaine groups.

流量の変化を Fig. 7 に示す. 0.125% で $+87.5 \pm 9.1\%$, 0.25% で $+152.2 \pm 6.6\%$, 0.5% で $+176.6 \pm 17.9\%$ と、すべての濃度で有意に皮膚血流量は増加した. また、各濃度間でも有意差を認め、濃度依存的に血流量が増加した.

レボブピバカイン塩酸塩を皮下注射した時の皮

膚血流量の変化を Fig. 8 に示す. 0.125% で $-46.2 \pm 2.4\%$, 0.25% で $-50.5 \pm 2.2\%$, 0.5% で $-52.7 \pm 4.4\%$ と皮膚血流量は有意に減少した. また、0.125%, 0.25%, 0.5% の各濃度間で比較したところ有意差は認められなかった. 0.75% では $+121.3 \pm 10.2\%$ と皮膚血流量は有意に増加し

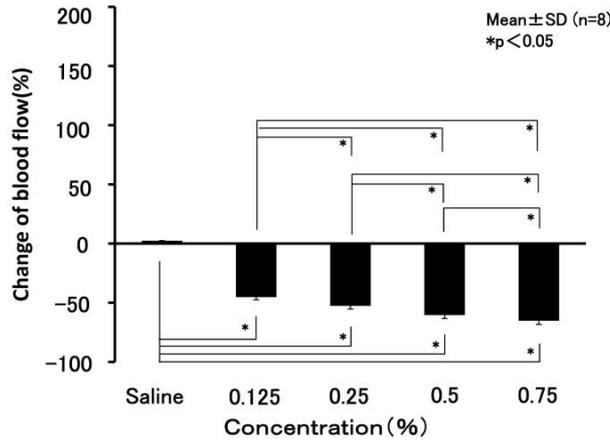


Fig. 6 : Comparison of the blood flow in ropivacaine groups.

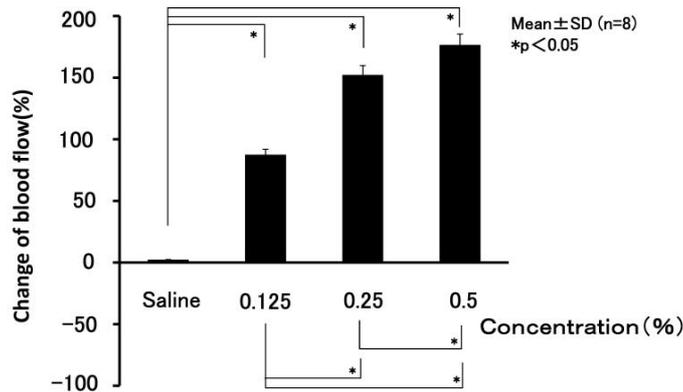


Fig. 7 : Comparison of the blood flow in bupivacaine groups.

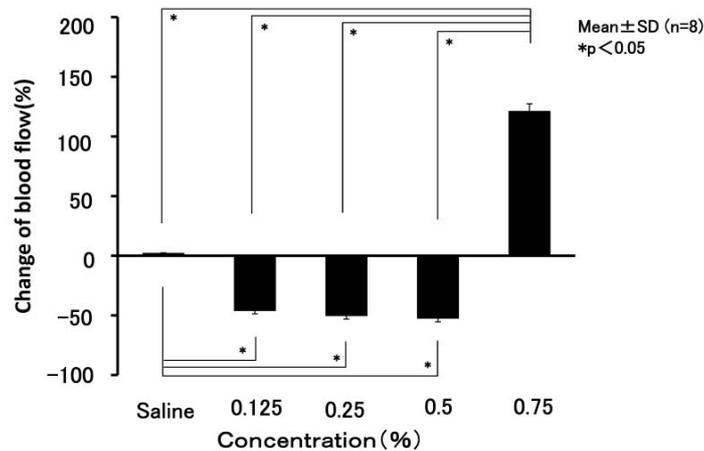


Fig. 8 : Comparison of the blood flow in levobupivacaine groups.

た.

本研究で使用した局所麻酔薬のなかで, 皮膚血流量が増加した局所麻酔薬はリドカイン塩酸塩, メピバカイン塩酸塩, プピバカイン塩酸塩, レボプピバカイン塩酸塩であった. それぞれの局所麻酔薬で最も皮膚血流量が増加した濃度のものを注射した場合の皮膚血流量の変化を比較した (Fig. 9). 2.0%リドカイン塩酸塩, 0.5%プピバカイン塩酸塩を注射した場合の皮膚血流量の増加は, 3.0%メピバカイン塩酸塩, 0.75%レボプピバカイン塩酸塩を注射した場合と比較して有意に大きかった.

また, 本研究で使用した局所麻酔薬のなかで, 皮膚血流量が減少した局所麻酔薬はメピバカイン塩酸塩, ロピバカイン塩酸塩, レボプピバカイン塩酸塩であった. それぞれの局所麻酔薬で最も皮膚血流量が減少した濃度のものと, 2.0%リドカイン A と3.0%プロピトカイン F を注射した場合

の皮膚血流量の変化を比較した (Fig. 10). 2.0%リドカイン A を投与した場合の皮膚血流量は $-69.4 \pm 7.5\%$, 3.0%プロピトカイン F を注射した場合は $-44.7 \pm 3.8\%$ であり, 2.0%リドカイン A と0.75%ロピバカイン塩酸塩が他の局所麻酔薬を注射した場合と比較して皮膚血流量の減少の割合が有意に大きかった.

考 察

末梢血管の拡張や収縮, 組織血流量の変化を測定する実験方法としては, 毛細血管顕微鏡を用いて血管径を撮影し, 変化率を計算する方法¹⁰⁾や, 血管のリング片切片をリポポリサッカライド処理し, 経時的に血管の緊張変化を記録する方法¹¹⁾, レーザードップラー血流計を用いた方法^{4,5,8)}などがある. 本研究で使用したレーザードップラー血流計の測定原理は, レーザー光 (He-Ne レーザー: 波長830 nm, 出力2 mW) を光ファイバー

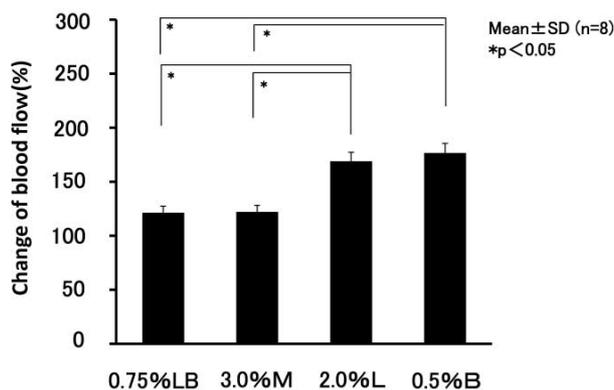


Fig. 9 : Comparison of the blood flow between 0.75% levobupivacaine (LB), 3.0% mepivacaine (M), 2.0% lidocaine (L) and 0.5% bupivacaine (B).

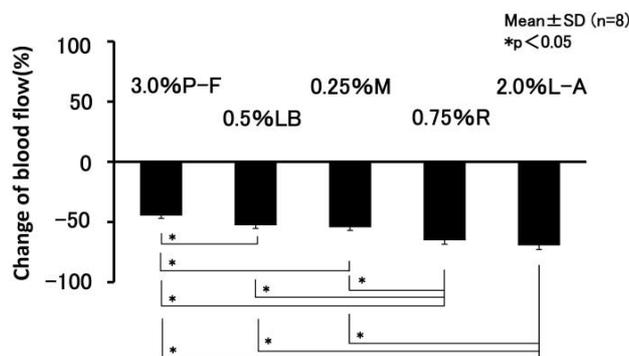


Fig. 10 : Comparison of the blood flow between 3.0% propitocaine (P)-F, 0.5% levobupivacaine (LB), 0.25% mepivacaine (M), 0.75% ropivacaine (R) and 2.0% lidocaine (L)-A.

を通して組織表面に照射し、静止組織と移動赤血球による散乱光を別の光ファイバーで取り込み、光電変換後に演算して組織血流量を測定するもので^{12,13)}、その有用性は高く評価されている。また利点として、血流量を連続測定し、血流量の早い変化をとらえることが可能で、少ない血流量でも測定できることから、臨床的な研究報告でも多く使用されている^{4,5,8,14)}。レーザードップラー血流計は、接触型と非接触型の2種類に分けられる。非接触型を使用して家兎背部皮膚血流量を測定したところ、呼吸による背部の動きに伴う血流量の変動が大きく、測定が困難だったため、本研究では、接触型のレーザードップラー血流計を使用した。また、プローブの接触圧が変わると血流量が変化するため、プローブを家兎背部皮膚表面に置き、位置がずれないように絆創膏で固定した。

皮下注射する局所麻酔薬の量について、山口ら¹⁴⁾は家兎の舌縁部に各種局所麻酔薬0.1 mlを投与し、また、佐野ら⁴⁾は同様に家兎の舌縁部に局所麻酔薬を0.2 ml投与し、接触型レーザードップラー血流計で同部の血流量の変化を測定している。本研究では局所麻酔薬0.1 mlを家兎背部皮膚に皮下注射したところ、血流量の数値変化が少なかったため、佐野らの研究を参考にし、局所麻酔薬の投与量を0.2 mlとした。

本研究の結果から、局所麻酔薬による皮膚血流量への影響は3種類のパターンに分類され、リドカイン塩酸塩とプピバカイン塩酸塩では濃度依存的に皮膚血流量が増加し、ロピバカイン塩酸塩では濃度依存的に皮膚血流量が減少した。一方、レボプピバカイン塩酸塩とメピバカイン塩酸塩は、低濃度では皮膚血流量が減少し、ある濃度以上では逆に増加した。

山口ら¹⁴⁾は、接触型レーザードップラー血流計を用いて家兎の舌縁部に局所麻酔薬を注射した時の血流量の変化を測定した。0.5%リドカイン塩酸塩で+193.1%、1.0%リドカイン塩酸塩で+203.1%、2.0%リドカイン塩酸塩で+233.7%血流量が増加したと報告している。佐野ら⁵⁾も、接触型レーザードップラー血流計を用いて局所麻酔薬注射後の家兎の舌縁部血流量の変化を測定し、0.5%リドカイン塩酸塩で+116.1%、1.0%リドカイン塩酸塩で+92.9%、2.0%リドカイン塩酸塩で+122.7%それぞれ血流量が増加したと報告

している。また、ヒトを対象とした研究では、佐野ら⁴⁾は健康成人男子において2.0%リドカイン塩酸塩の投与により歯肉血流量が+30.5%増加し、鈴木ら⁵⁾は1.0%リドカイン塩酸塩で歯肉血流量が+41.3%、2.0%リドカイン塩酸塩で+59.7%増加したと報告している。

本研究においては、リドカイン塩酸塩は他の報告と同様に血流量は濃度依存的に有意に増加した。血流量の増加割合は、山口らのものよりは小さく、佐野ら、鈴木らのものよりは大きかった。

Apsら¹⁵⁾は、0.125%、0.25%、0.5%のプピバカイン塩酸塩をヒトの両側前腕屈側面に皮内注射し、皮膚の色の変化を指標として血流量を測定したところ、低い濃度の時に血管収縮が起きやすいと報告している。本研究ではプピバカイン塩酸塩においてはApsらの報告とは異なり、0.125%~0.5%のすべての濃度で有意に皮膚血流量は増加した。

Cederholmら¹⁶⁾は、0.25%、0.75%のロピバカイン塩酸塩をヒトの皮膚に投与し、レーザードップラー血流計で皮膚血流量を測定したところ、0.25%ロピバカイン塩酸塩の方が0.75%ロピバカイン塩酸塩よりも血流量が減少したと報告している。本研究では、ロピバカイン塩酸塩を注射した場合、Cederholmらのものとは異なり、濃度が高くなるにしたがって血流量の減少割合は大きくなった。

織田ら⁸⁾はウイスター系ラットの背部皮膚にレボプピバカイン塩酸塩50 μ lを皮下注射し、接触型レーザードップラー血流計で皮膚血流量を測定した。その結果は0.125%で-35%、0.25%で-23%、0.5%で-24%、0.75%で+13%、1.0%で+16%、2.0%で+35%と、0.5%以下の濃度では血流量が減少し、0.75%以上の濃度では血流量が増加したと報告している。Burkeら¹⁷⁾は、レボプピバカイン塩酸塩投与後の健康成人の前腕部皮膚の血流量の変化をコンピューターにて分析した。その結果0.25%以下の濃度では血管収縮作用を示し、0.5%以上では血管拡張作用を示すようになるが、プピバカイン塩酸塩と比較すると血管拡張作用は弱いと報告している。また湊ら⁹⁾は、0.75%レボプピバカイン塩酸塩と放射線同位元素²⁰¹Tl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%レボブピバカイン塩酸塩が血管収縮作用を示したと報告している。われわれのレボブピバカイン塩酸塩に関する研究結果は、織田ら、Burkeらの結果と類似しており、0.125%~0.5%では皮膚血流量は有意に減少し、一方0.75%では血流量は有意に増加した。

Reynoldsら¹⁸⁾は、1.0%、2.0%、3.0%の濃度のメピバカイン塩酸塩をヒトの両側前腕屈側面に皮内注射し、皮膚の色の変化を指標とし血流量を測定したところ、1.0%メピバカイン塩酸塩の皮内注射を受けた被験者のうち、44.4%で血管収縮が起きたが、3.0%メピバカイン塩酸塩では7.4%しか血管収縮が起きなかったと報告している。すなわち、メピバカイン塩酸塩は臨床応用濃度より低い濃度で血管収縮を起こし、臨床応用濃度ではむしろ血管拡張に働くと結論づけている。1.0%未満の濃度のメピバカイン塩酸塩を使用して組織血流量を測定した研究は過去に存在しないが、本研究では0.75%以下の濃度では皮膚血流量の有意な減少を認めた。一方、1.0%~3.0%の濃度では皮膚血流量の増加を認め、Reynoldsらの報告と同様に1.0%メピバカインよりも3.0%メピバカイン塩酸塩の方が血流量の増加割合が大きかった。

末梢組織血流量を変化させる要因としては、全身的要因と局所的要因が考えられる。全身的要因には、循環血液量の増減と、心拍出量の変化があげられる¹⁹⁾。本研究では、循環動態は測定していないが、実験中の皮下注射を行わなかった部位の家兎の背部皮膚血流量は一定であったことから、皮膚血流量へ影響を及ぼすような循環動態の変化はなかったと推測される。

濱本ら²⁰⁾はモルモットの背部皮膚を用いて、ノルアドレナリンによるリドカイン塩酸塩麻酔時間の延長作用を確認した後、 α_1 受容体阻害薬であるフェントラミンを投与した。その結果、フェントラミンでは完全に麻酔時間の延長作用は抑制されなかったと報告しており、血管収縮作用には α_1 受容体以外の機序が関与していると結論付けている。

鎌田ら²¹⁾は、ブタ舌動脈血管平滑筋の輪状標本を用いて、メピバカイン塩酸塩が各種刺激薬により発生する等尺性収縮張力とカルシウムシグナル系の濃度変化に及ぼす影響を経時的に記録した。その結果、メピバカイン塩酸塩はブタ舌動脈血管

平滑筋の収縮を抑制すること、さらにその作用機序として細胞内カルシウムイオン濃度上昇の抑制が関与すると報告しており、メピバカインは細胞外カルシウムイオンの細胞内への流入機構である電位依存性カルシウムイオンチャネル、受容体活性化カルシウムイオンチャネルおよび細胞内カルシウムストアから細胞内へのカルシウムイオン放出機構であるIP₃誘導性カルシウムイオン放出系の上昇機構を抑制すると結論付けている。また濱本ら⁷⁾は、メピバカイン塩酸塩投与後の雄性ラットの大腿部皮膚の血流量を非触型レーザードップラー血流計を用いて測定し、メピバカイン塩酸塩による濃度依存的な血流量減少作用は細胞内カルシウムイオン拮抗薬(TMB-8)により完全に消失したと報告しており、局所麻酔薬が細胞内カルシウムイオン動員機構に作用して血管収縮を引き起こすと結論付けている。

局所麻酔薬による組織血流量の変化に、 α_1 受容体の抑制のみが関与しているのならば、すべての局所麻酔薬で組織血流量の増加が認められるはずである。本研究の結果からリドカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩では濃度依存的に組織血流量が増加し、ロピバカイン塩酸塩では逆に濃度依存的に組織血流量は減少した。また、メピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩では、濃度によって組織血流量が減少から増加に変動したことから、局所麻酔薬の皮膚血流量への影響には α_1 受容体の抑制作用以外の機序が関与していると考えられる。すなわち、局所麻酔薬が組織血流量を増加または減少させる作用機序を解明するにはさらなる追加研究が必要であると考えられる。

局所麻酔薬の組織血流量への影響については、報告者によりさまざまな見解が示されている^{4-9,14)}。これらと本研究結果との違いは、本研究と他の報告者によって研究対象や測定部位、局所麻酔薬の投与量、組織血流量の測定方法などが異なっていることが要因であると考えられる。

本研究で述べてきた局所麻酔薬による組織血流量への影響は、臨床的に使用する局所麻酔薬を選択する上で重要である。例えば、疼痛治療における末梢神経ブロックやトリガーポイント注射では、組織血流量が減少しない方が望ましい場合もあり、臨床では1.0%メピバカイン塩酸塩、1.0%リドカイン塩酸塩を使用することが多いが、本研

究の結果から、2.0%リドカイン塩酸塩や、2.0%、3.0%メピバカイン塩酸塩も臨床応用できる可能性があることがわかった。また、外科的処置を行う際には、視野の確保や局所麻酔持続時間の延長などの目的のため、組織血流量が減少した方が望ましく、臨床では2.0%リドカインAや3.0%プロピトカインFを使用することが多いが、0.75%ロピバカイン塩酸塩も臨床応用できる可能性があると思われる。

結 語

リドカイン塩酸塩、メピバカイン塩酸塩、ロピバカイン塩酸塩、ブピバカイン塩酸塩、レボブピバカイン塩酸塩の組織血流量に対する影響について、種々の濃度の局所麻酔薬を家兎の背部皮膚に皮下注射した際の皮膚血流量の変化を指標に検討した。

リドカイン塩酸塩とブピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は濃度依存的に有意に増加し、ロピバカイン塩酸塩では皮膚血流量は濃度依存的に有意に減少した。メピバカイン塩酸塩では、皮膚血流量は0.75%以下濃度では減少し、1.0%以上の濃度では増加した。レボブピバカイン塩酸塩では、皮膚血流量は0.5%以下濃度では減少し、0.75%以上の濃度では増加した。

今回用いた局所麻酔薬の中で最も組織血流量を増加させた局所麻酔薬は0.5%ブピバカイン塩酸塩と2.0%リドカイン塩酸塩であり、最も組織血流量を減少させた局所麻酔薬は2.0%リドカインAと0.75%ロピバカイン塩酸塩であった。

参 考 文 献

- 1) 野口いづみ (2003) 歯科麻酔学, 第6版, 170-7, 医歯薬出版, 東京.
- 2) 宮脇卓也 (2011) 臨床歯科麻酔学, 第4版, 139-41, 永末書店, 東京.
- 3) 一戸達也 (2011) 歯科麻酔学, 第7版, 162-3, 医歯薬出版, 東京.
- 4) 佐野公人, 北野智丸, 東理十三雄 (1988) 局所麻酔薬の末梢循環への影響. 歯界展望 (臨時増刊) **71**: 796.
- 5) 鈴木友一, 北野智丸, 東理十三雄 (1990) 局所麻酔薬のヒト歯肉血流量への影響. 日歯麻誌 **18**: 627-41.
- 6) 野口いづみ (1999) 歯科麻酔学, 第5版, 173-

- 82, 医歯薬出版, 東京.
- 7) 濱本正弘, 森田克也, 土肥敏博 (2006) 局所麻酔薬による局所循環抑制と血管収縮の機序. 廣大歯誌 **38**: 30-7.
- 8) 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量への影響について. 日歯麻誌 **35**: 36-41.
- 9) 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量に及ぼす影響. 日歯麻誌 **32**: 609-13.
- 10) 戸田尚子 (1981) 各種局所麻酔薬のラット口腔粘膜微小血管に及ぼす影響. 日歯麻誌 **9**: 61-6.
- 11) 倉茂秀平, 藤原茂樹, 溝上真樹, 高倉 康 (2008) 炎症時における局所麻酔薬添加血管収縮薬反応性の検討. 日歯麻誌 **36**(4): 149.
- 12) 鹿嶋 進, 岡慎一郎, 石川 淳, 比企能樹 (1991) レーザー血流測定法による組織血流量の測定. 日本レーザー医学会誌 **12**: 3-9.
- 13) 鹿嶋 進, 橋爪俊幸, 満井顕太郎 (1988) レーザー血流計の特性. 日本レーザー医学会誌 **9**: 3-7.
- 14) 山口 晃, 西村恒一, 東理十三雄 (1986) 各種局所麻酔薬の舌末梢血流量に及ぼす影響. 日歯麻誌 **14**: 528-45.
- 15) Aps C and Reynolds F (1976) The effect of concentration on vasoactivity of bupivacaine and lignocaine. *Br J Anaesth* **48**: 1171-4.
- 16) 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.
- 17) Burke D, McKenzie 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**: 631-2.
- 18) Reynolds F, Bryson THL and Nicholas ADG (1976) Intradermal study of a new local anaesthetic agent. *Br J Anaesth* **48**: 347-54.
- 19) 青木 健 (1985) 標準生理学II, 第1版, 68-87, 金原出版, 東京.
- 20) 濱本正弘, 森田克也, 土肥敏博 (2006) ノルエピネフリン取り込み阻害薬および α_1 アドレナリン受容体作用薬の局所麻酔効果に対する影響. 廣大歯誌 **38**: 25-9.
- 21) 鎌田 俊, 佐藤健一, 佐原資謹 (2012) 塩酸メピバカインの血管平滑筋に対する作用および作用機序の検討. 日歯麻誌 **40**: 15-24.