

モルモットのオトガイ神経ブロック法によるリドカインの局所麻酔効力におよぼす血管収縮薬の効果

増田 義勝 村井 繁夫 畠山 赴夫
米倉 秀夫 伊藤 忠信

岩手医科大学歯学部薬理学講座* (主任: 伊藤忠信教授)

[受付: 1980年5月16日]

抄録: 我々は教室の村井, 増田らが開発したモルモットのオトガイ神経ブロック法を用いて, 2%リドカイン溶液にノルエピネフリン(1.25万倍から5万倍稀釈濃度), フェニレフリン(0.5万倍から2万倍)またはメトキサミン(0.5万倍から2万倍)を添加したときの麻酔深度をエピネフリン10万倍稀釈濃度添加群のそれと比較検討した。

(1) エピネフリン5万倍添加群と10万倍添加群との間の麻酔深度には有意差は認められなかった。

(2) ノルエピネフリン, およびフェニレフリンの添加はいずれも麻酔深度増強効果を発揮したが, エピネフリン10万倍添加群のそれよりも劣っていた。一方, メトキサミン0.5万倍の添加による麻酔深度はエピネフリン10万倍添加群のそれに匹敵した。

(3) 麻酔深度と麻酔作用の持続時間との間には相関関係は認められなかった。

以上の結果より, 完全麻酔に達していない場合にはいずれの血管収縮薬の添加によっても麻酔深度の増強効果が認められるが, この効果には血管収縮薬間で著しい差異があり, エピネフリンが最も強く, フェニレフリンが最も弱いと考えられる。

結 言

局所麻酔薬に血管収縮薬を添加すると麻酔作用の持続時間の延長と麻酔効力の増強とがおこることは既によく知られている¹⁾。歯科臨床で使用されているほとんどの局所麻酔薬には血管収縮薬が添加されており²⁾, なかでもエピネフリン(Ep)の添加が最も多い³⁾。Epは循環器系に対する作用, 特に血管の収縮作用が大であり, 臨床においては局所麻酔薬に添加されたEpによる中毒が時にみられると言われている⁴⁾。このようなことから, 著者らは歯科臨床で最も

繁用されているリドカインと2, 3の血管収縮薬との相互作用を疼痛閾値の変化(以下麻酔深度と呼ぶ)に主眼をおき村井・増田らの方法⁵⁾を用いて比較検討した。すなわち, 1) 2%リドカインに種々の濃度のEpを添加したときの局所麻酔薬の効力, 2) 2%リドカインにEp以外の血管収縮薬を添加したときの局所麻酔薬の効力を, 10万倍稀釈Ep添加2%リドカインのそれと比較した。また, いわゆる最適な麻酔効力を得るためのEpの濃度やその代用薬となりうる他の血管収縮薬についても検討した。

Effect of some vasoconstrictors on the local anesthetic efficiency of lidocaine by using the mental nerve block method in guinea pigs.

Yoshikatsu MASUDA, Shigeo MURAI, Takeo HATAKEYAMA, Hideyo YONEKURA and Tadanobu IROH
(Department of Pharmacology, Iwate Medical University, School of Dentistry, Morioka 020)

*岩手県盛岡市中央通1丁目3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 5: 70-76, 1980

実験方法

実験には体重500~600 gの雄性モルモット約120匹を1群6~8匹の14群に分けて使用した。モルモットは固定板に背位にゆるく固定された。電気刺激はオトガイ孔から8 mm程度離れた下顎前歯部付近の歯肉に白金双極電極を接触させ、電子管刺激装置(日本光電, SEN-3101)により、10Hz, 0.1 msec のパルスでおこなわれた。この条件で歯肉を刺激した場合に発現する仮性疼痛反応は主に(1) licking, (2) chewing movement, (3) head movement, (4) vocalization の4つであった。著者らはこれらの仮性疼痛反応のうち、少なくとも1つ以上の反応を発現させる最小の電圧を求め、それを疼痛閾値とした。本研究では、先づ予備実験として3~8 Vの範囲の電圧を30秒間隔でランダムに2秒間各モルモットの歯肉に与えて正常疼痛閾値が測定され、その値が4~6 Vの範囲内にあるモルモットのみが実験に使用された。正常疼痛閾値の決定後、薬液は27gauge 注射針により下顎第一臼歯根尖相当部の歯肉粘膜下に位置するオトガイ孔に0.05ml ゆっくり注入された。薬液注入後は刺激電圧を高めていき、上記の仮性疼痛反応を再び発現させる最小電圧が求められた。電圧が高められても仮性疼痛反応が認められず、口唇や下顎の筋の振戦などの反応が出現することがあるが、この状態を Björn⁶⁾ のいう完全麻酔のレベルに達したとみなし、この時点で刺激電圧の増加を停止した。疼痛閾値の経時変化の記録は、薬液注入後20分までは2分間隔で、それ以後は5~10分間隔で正常レベルに回復するまでおこなわれた。麻酔深度レベルは正常閾値を100としたときの薬液注入後の疼痛閾値の上昇率で表わされた。麻酔作用の持続時間は薬液注入直後から疼痛閾値が再び正常疼痛閾値に回復するまでの時間で表わされた。

使用した薬物は次の通りである。塩酸リドカイン(藤沢薬品)、塩酸エピネフリン(第一製薬)、塩酸ノルエピネフリン(三共)、塩酸フェニレフリン(興和新薬)、塩酸メトキサミン

(日本新薬)。

実験結果

1) 2%リドカインにおよぼす Ep 添加の効果。

Fig. 1は2%リドカイン単独投与の場合と2%リドカインに5万倍から40万倍の Ep を添加して投与した場合との麻酔深度の経時変化を示したものである。麻酔深度や麻酔作用の持続時間は Ep 添加によって単独投与時のそれらよりも著明に増大した。10万倍から40万倍の範囲では増強の程度は Ep 濃度に依存した。5万倍 Ep 添加群(以下、5万倍 Ep 群)と10万倍 Ep 群では麻酔深度と麻酔作用の持続時間は同程度の経過を示し、20万倍および40万倍 Ep 群のそれらよりも有意に増強された。なお、5万倍 Ep 群の麻酔深度と10万倍 Ep 群のそれとの間に差異がみられないのは、Ep 添加によって惹起される作用増強効果が10万倍 Ep 群ですでに上限

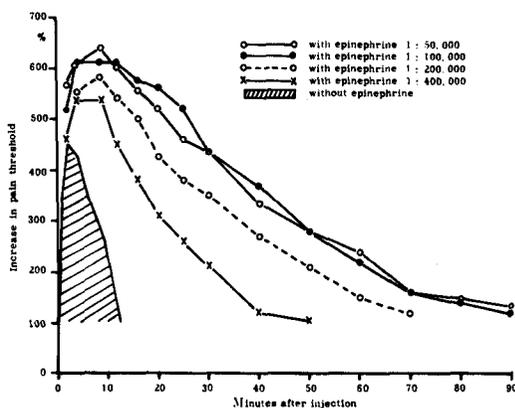


Fig. 1 Increase in pain threshold by the application of a 2% lidocaine solution with or without epinephrine, using the method of mental nerve block in guinea pigs.

The level in pain threshold, the depth of anesthesia, was estimated from the ratio of the value in pain threshold after injection of a 2% lidocaine solution with vasoconstrictors to the value in normal pain threshold before injection. The duration of anesthesia was calculated by the time required for the complete recovery of pain threshold to that of the level before injection.

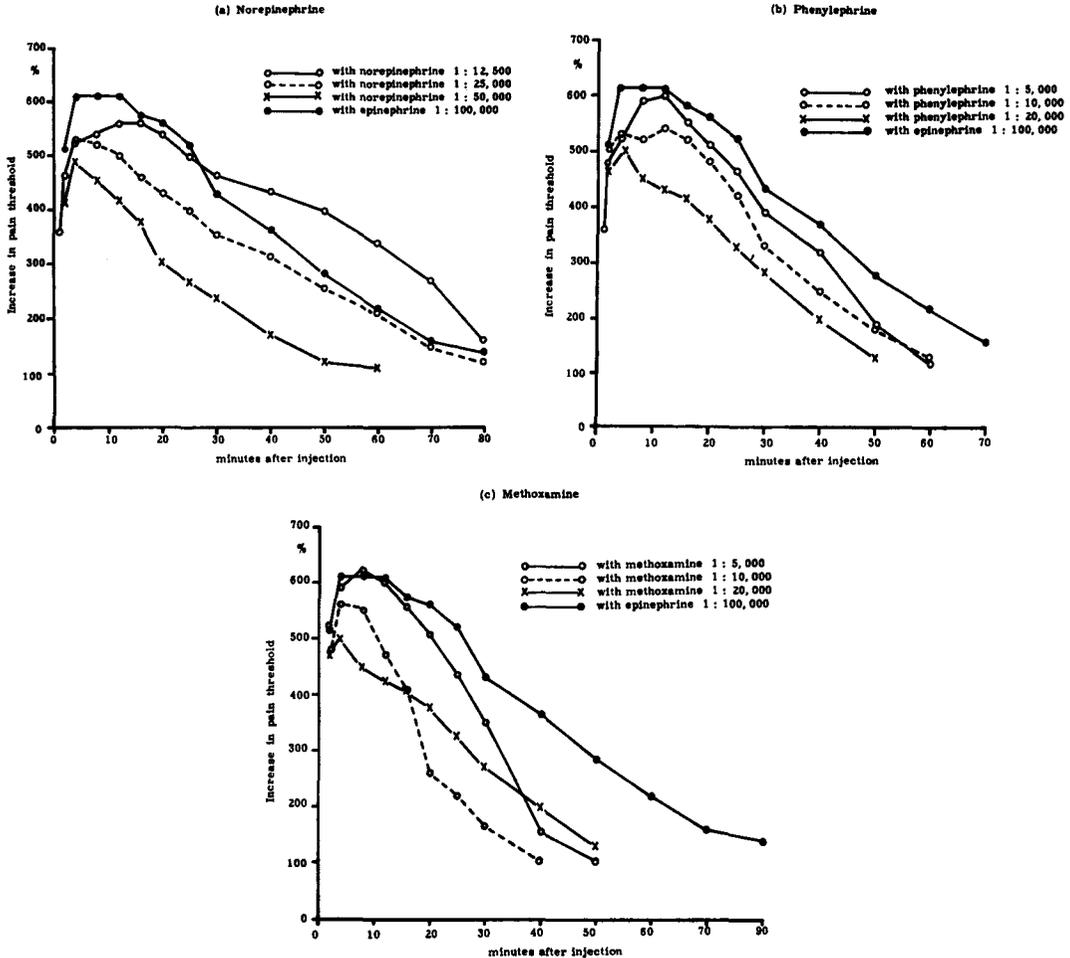


Fig. 2 Increase in pain threshold by the application of a 2% lidocaine solution with (a): norepinephrine, (b): phenylephrine and (c): methoxamine, using the method of mental nerve block in guinea pigs. For explanation of the figure see Fig. 1.

に達しているためと思われる。

2) 2%リドカインにおよぼすノルエピネフリン、フェニレフリン、メトキサミン添加の効果。

Fig. 2は2%リドカインにノルエピネフリン (NE) 1.25万倍~5万倍 (Fig. 2, a), フェニレフリン (PL) 0.5万倍~2万倍 (Fig. 2, b), メトキサミン (MX) 0.5万倍~2万倍 (Fig. 2, c) の範囲でそれぞれを添加した場合の麻酔深度の経時変化を示したものである。NE, PL, およびMX添加群の経時的な麻酔深度は各血管収縮薬の添加濃度にはほぼ依存して増強された。最大麻酔深度のレベルはN

EおよびPLのどの添加濃度でも10万倍 Ep 群のそれよりも低かったが, 0.5万倍MX群では大体同程度であった。

3) 最大麻酔深度と麻酔作用の持続時間とおよぼす血管収縮薬の添加濃度の影響。

Fig. 3, a は2%リドカイン0.05mlを単独投与したときに得られた最大麻酔深度1に対する血管収縮薬添加時の最大麻酔深度の増加率を示したものである。5万倍 Ep 群, 10万倍 Ep 群および0.5万倍MX群の最大麻酔深度は単独投与群のそれよりも約1.4倍増大した。一方, 2万倍MX群では麻酔深度増強効果はみられな

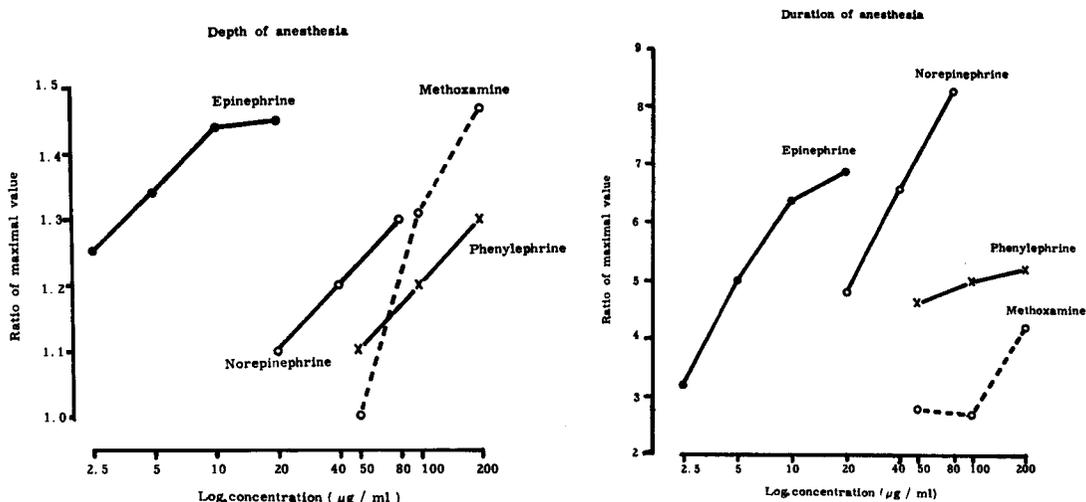


Fig. 3 Ratios of the maximal value in the depth or duration of anesthesia of a 2% lidocaine solution with vasoconstrictors to those of the solution without.

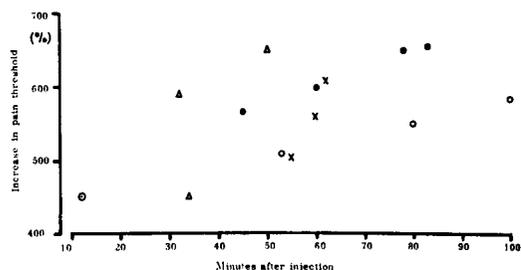


Fig. 4 Correlation between the depth and duration of anesthesia.

Marks show each vasoconstrictor :
 ○ : epinephrine, ● : norepinephrine,
 △ : methoxamine, x : phenylephrine
 and ⊙ : none.

かった。

Fig. 3, b は 2% リドカインの麻酔作用の持続時間 1 に対する血管収縮薬添加時のそれらの延長率を示したものである。NE 1.25 万倍群の麻酔作用の持続時間は 5 万倍 Ep 群のそれよりも有意に延長した。また、麻酔深度増強効果のみれなかった 2 万倍 MX 群では単独投与時の麻酔作用の持続時間よりも約 3 倍延長した。

4) 最大麻酔深度と麻酔作用の持続時間との相関関係。

Fig. 4 は最大麻酔深度と麻酔作用の持続時間との相関図であるが、これらの間には危険率 5% で相関関係はみられなかった。

考 察

従来、局所麻酔薬の効力の評価判定は麻酔作用の持続時間や最小塩基濃度 $C_m^{7)}$ から求められたものがほとんどであり、本実験のように臨床の見地から、より有意義な指標とされている麻酔深度⁸⁾に主眼をおいて、局所麻酔薬の効力を評価した報告はみあたらない。局所麻酔薬の麻酔深度が研究の対象とされなかった理由の 1 つには、局所麻酔薬の作用様式が摘出神経標本を用いる *in vitro* 実験と同様に *in situ* 実験でも all or none の法則に従った形で現われると考えられているからであろう。単一神経線維を用いた実験では最小有効濃度 (臨界濃度) 以上の濃度の局所麻酔溶液が適用されれば瞬間的に興奮伝導が中断されるが、神経幹を用いた実験では相当の時間を必要とする。九津見⁹⁾は直径 0.93mm の叢の摘出坐骨神経幹をプロカイン液中に浸漬したときの麻痺作用の発現時間を測定し、19分20秒要したと報告している。すなわち神経幹においては局所麻酔薬が結合織を徐々に通過して神経幹内に浸透し、神経幹中心部の濃度が臨界濃度に達した時にはじめて神経幹の興奮伝導が完全に遮断されるからである。神経幹の外囲を形成している結合織鞘は局所麻酔

薬の拡散を著しく阻害する。モルモットのオトガイ神経を対象にした本実験でも興奮伝導が遮断されるのに多少の時間を必要とし、しかも2%リドカインを単独投与した場合の麻酔深度は完全麻酔のレベルにまで到達しなかった。このことはリドカインの血管内への吸収や組織拡散により、臨界濃度の局所麻酔薬がオトガイ神経幹の中心部にまで達しなかったことによると考えられる。本実験ではEp, NE, PL, MXのいずれの添加も2%リドカインの効力を増強した。この結果はこれらの血管収縮薬の添加により局所麻酔薬の血管内への吸収や組織拡散が抑制され、神経幹の中心部にまで臨界濃度の局所麻酔薬が達したためと考えられる。しかし、その増強の程度は血管収縮薬の種類や添加濃度によって異なった。

Ep群の場合、5万倍と10万倍の間では最大麻酔深度に有意差はみられなかった(Fig. 1; Fig. 3, a)。Keeslingら¹⁰⁾は歯科臨床においてリドカインに添加される5万倍から10万倍のEp濃度は、血管拡張作用を有するプロカインで検討されたEp濃度をそのまま利用しているだけに過ぎないとして、リドカインに添加されるEpの至適濃度は再評価されるべきであるとしている。本実験では20万倍Ep群の麻酔深度は10万倍群のそれよりも有意に低下しており、リドカインに添加されるEpの至適最少濃度は10万倍であった。

NEは一般には3万倍のものが用いられている²⁾が、本実験でのNE1.25万倍群の最大麻酔深度はEp10万倍群のそれよりも小さかった(Fig. 2, a; Fig. 3, a)。Brown¹¹⁾は2%リドカインに8万倍のEpを添加した群と2%リドカインに5万倍のNEを添加した群とで歯髄における浸潤麻酔効力を比較し、Ep添加群における完全な麻酔効果の発現率は100%であったのに対し、NE添加群では84%であったと報告している。このことから、本実験でみられた血管収縮薬の種類や濃度差による麻酔深度の差異は実際の臨床の場では麻酔効果の発現率の違いとして認識されるものと考えられる。

PLは稀にEpの添加濃度よりも20倍濃い濃度のものが使用されることがある²⁾。その血管収縮作用はEpやNEよりも弱く、全身への影響も他のアドレナリン作働薬よりも著しく弱い。麻酔深度増強効果は今回実験に用いたPLのいずれの添加濃度もEp10万倍群のそれよりも弱かった。

血管収縮薬添加によって起る局所麻酔薬の麻酔深度や麻酔作用の持続時間の増強効果は、血管収縮薬の血管収縮作用による局所麻酔薬の組織滞留濃度と滞留時間の増大によると考えられている²⁾。もしそのような単純な理由で麻酔効力の増強が起るとするならば、NE1.25万倍あるいはPL0.5万倍という高濃度のそれらを2%リドカイン溶液に添加した場合、Ep添加群と同程度の最大麻酔深度を示してもよさそうに思われる。しかし結果はそうではなく血管収縮薬の種類によって最大麻酔深度レベルに差異がみられた。この理由については未だ充分明らかにされていない。高井¹²⁾は局所麻酔薬への血管収縮薬の添加は間接的には血管反応により麻酔力を増強し、直接的には局所麻酔薬との相乗作用によって麻酔力を増強すると報告している。このことは各血管収縮薬の間には血管反応以外に神経線維に対する反応性に差があり、それが麻酔力増強効果に相違を起す可能性を示唆し、本実験でも血管収縮薬の違いにより最大麻酔深度に相違がみられた。

従来、局所麻酔薬とMXの相互作用に関する文献はみあたらない。今回の著者らの実験でMX0.5万倍群はEp10万倍群と同程度の麻酔深度増強効果を発揮した。一方、MXは麻酔作用の持続時間延長効果に関しては今回用いた血管収縮薬の中では一番弱かった(Fig. 3, a, b)。

MX0.5万倍群の例やFig. 4からもわかるように、最大麻酔深度と麻酔作用の持続時間との間には相関関係はみられなかった。このことは麻酔作用の持続時間は短い、高い麻酔深度に達しえるような局所麻酔薬と血管収縮薬の組合せの可能性や、また、そのような局所麻酔薬の開発があり得ることを示唆する。

局所麻酔薬の麻酔効力のパラメーターの1つである麻酔作用の持続時間については、従来、その時間の長短のみが論じられているが、それのみで効力を評価するのは臨床上必ずしも適当でない。何故なら、必要以上に長い麻酔作用の持続時間は局所の不快な麻痺感の残存として、あるいは、誤咬の原因として働くことがある。局所麻酔薬の選択は、処置内容と所要時間を考慮に入れてなされるべきである¹³⁾。たとえば、小児の場合短時間で終わる治療時の麻酔には、高い麻酔深度が得られて、しかも麻酔作用の持続時間の短い局所麻酔薬と血管収縮薬の組合せは意義があると考えられる。その意味でMX 0.5万倍添加2%リドカインの効果は興味深い。

Abstract: It is known that the addition of vasoconstrictors to local anesthetic solution raises the pain threshold and prolongs the duration of anesthesia as compared to the anesthetic efficiencies of the solutions without vasoconstrictors. In the present study, the depth and duration of anesthesia of a 2% lidocaine solution with norepinephrine (ranging from 1:12,500 to 1:50,000), phenylephrine (1:5,000 to 1:20,000) and methoxamine (1:5,000 to 1:20,000) were compared to those of the solution with epinephrine 1:100,000, using the method of mental nerve block in guinea pigs as reported by Murai et al. The results obtained were summarized as follows: The depth and duration of anesthesia of a 2% lidocaine solution increased markedly by the addition of norepinephrine, phenylephrine and methoxamine to the solution, but the magnitude of such anesthetic efficiencies were less than that of the solution with epinephrine 1:100,000, except that the depth of anesthesia produced by the addition of methoxamine 1:5,000 to the solution showed the same efficiency level as that of the solution with epinephrine 1:100,000. However, no correlation was noted between the depth and duration of anesthesia of a 2% lidocaine solution, with or without the three vasoconstrictors.

文 献

- 1) Ritchie, J. M. and Cohen, P. J. : Local Anesthetics. The Pharmacological Basis of Therapeutics (Goodman, L. S. and Gilman, A.), 5 ed., 379-403, Macmillan Company, London, 1975.
- 2) Mo:heime, L. M. : Local anesthesia and pain control in dental practice, 6 ed., 154-166, The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1978.
- 3) Goebel, W. M. : Local Anesthetic Agents, Dental analgesia (Allen, G. D. ed.), PSG Publishing Company Littleton, Massachusetts, 45-72, 1973.
- 4) 田村豊幸 : 歯科の局所麻酔剤による事故とその

結 論

モルモットのオトガイ神経ブロック後に生じる疼痛閾値の変化をパラメーターとして、2%リドカインの麻酔効力におよぼす2・3の血管収縮薬の影響を検討し、以下の結論をえた。

1) Ep 5万倍群と Ep10万倍群との間の添加効果には有意差はみられなかった。

2) NE (1.25万倍～5万倍) および PL (0.5万倍～2万倍) の添加効果は Ep10万倍の添加効果より劣っていた。

3) MX 0.5万倍添加による最大麻酔深度は Ep 10万倍のそれに匹敵した。

4) 最大麻酔深度と麻酔作用の持続時間との間には相関関係はみられなかった。

対策, 日本歯科医師会, 器材・薬剤研究室資料 No. 8, 東京, 1971.

- 5) Murai, S., Nakamoto, Y. and Itoh, T. : A simple method for measuring depth and duration of anesthesia of local anesthetics using the mental nerve block in guinea pigs. *Japan. J. Pharmacol.* 28, 921-925, 1978.
- 6) Scgwartz, H. C. : Local anesthesia. *J. Am. Dent. Assoc.*, 89, 771-796, 1974.
- 7) Björn, H. : The determination of the efficiency of the dental local anesthetics. *Svensk Tannndl. Tidskr.*, 40, 771-796, 1947.
- 8) 藤森 貢 : 臨床麻酔学全書, 稲本 晃, 岩月賢一, 山村秀夫編, 金原出版, 東京, 2-17ページ, 1968.
- 9) 九津見侃 : 塩酸プロカインによる下顎孔伝達麻

- 酔不全と溶液の水素イオン濃度に関する実験的研究, 歯科学報, 57, 261-267, 1957.
- 10) Keesling, G.R. and Hinds, E. G. : Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. *J. Am. Dent. Assoc.*, 66, 337-340, 1958.
- 11) Brown, G. : The influence of adrenaline, noradrenaline vasoconstrictors on the efficiency of lidocaine. *J. oral Ther. Pharmacol.*, 4, 398-405, 1968.
- 12) 高井 宏 : 歯科における局所麻酔, 歯界展望, 42, 725-730, 1973.
- 13) 中久喜 喬 : 歯科局所麻酔の実際, 中久喜 喬 編, 医歯薬出版, 東京, 261-275, 1979.