

寄	贈
佐	昭和
藤	年
重	月
仁	日
氏	

筑波大学

医学博士学位論文

局所麻酔の効果発現時間と局所麻酔薬の塩基

—その1 硬膜外麻酔—

佐 藤 重 仁 内 藤 裕 史

麻 酔
第31巻 第9号 別刷
克誠堂出版株式会社

論 説

安全と過剰防衛

動物実験で薬効が確かめられた薬物を臨床応用に移すためには、厚生省の control のもと、いくつかの手続上の関門を通過しなければならないことは周知の通りである。第Ⅰ相は少数の被験者について、ヒトと実験動物の種差の存否を確かめるのを眼目に行われる。薬効が認められ副作用が容認できる程度であると、第Ⅱ相に移り、範囲を少し拡げて薬効と副作用が検討される。衆知を集めた研究デザインと周到に考えられたプロトコルを用い、数百例の臨床例について行われ、推計学的に分析される。ついで第Ⅲ相で研究施設、研究対象をさらに大きく拡げての検討が行われ、厚生省の薬事審議会の議を経て、発売許可があり、市販という陽の目をみることになる。ここまで漕ぎつけるのに数億から十数億という莫大な資金と、数年の日時を要することになる。市販に到るまでにこのように費やされた莫大な費用は、発売許可になりさえすれば、いずれ薬価の中に折り込まれて回収される。サリドマイド事件以来、アメリカの FDA を始め各国で、新薬市販前の審査のために慎重という名の、大変複雑で“無駄”の多い試験が課せられることになった。“無駄”といっでは語弊があるが、たとえば外国で数年も前に市販され、数万例の使用経験が積まれている薬物についても、以前は、第Ⅰ相からⅢ相のすべての試験の繰り返しが求められたものである（最近では、海外の特定の施設での成績が一部認められるようにはなった）。

さて、麻酔関係で、現在第Ⅱ相、第Ⅲ相進行中のものに静注用ニトログリセリン、プロスタグランディン E₁ のほか、拮抗性鎮痛薬シクラゾシン、ブレンオルフィン、ブトルファノール

がある。いずれも世話役の人々の周到かつ慎重な考慮によって決められた試験方法やプロトコルを用いて、臨床試用が行われている。このプロトコルのおかげで、昔の“使いました効きました”という定性的な随筆風の論文で、薬に対する最良やドクマがまかり通ることがなくなっただけで、決められたプロトコルという窓からながめた部分しかみえないということにもなってきた。たとえばシクラゾシンであるが、試用してみるとこの薬の問題点は、この薬物のもっている特異な向精神作用であるということに気付く。この向精神作用を回避する方法があるかどうか、この薬物を今後臨床的に用いるに価値するかどうかを判定する分岐点になるはずである。しかし第Ⅱ相の試験では、プロトコルの指示する一般的な薬理作用と副作用の究明が先行し、総合評価が後回しにされて、ここに莫大なエネルギーが浪費されることになりかねない。また、たとえばダントロレンの場合であるが、経口薬としては、すでに発売が許可されているこの薬物の、静注用として適応を拡大するために、1カ月間の連続投与の毒性試験が要求されているという。緊急用として備えておいても、おそらく年に一度使うかどうか、また1症例に連日用いることなどありえない、この薬物の需要者としては、もっと実際に即した、必要にして、かつ十分な試験法を合理的に選定してもらいたいと希望するのである。

薬物の臨床使用にあたって、安全が至上命令であることは論を俟たないが、影におびえて、あれもこれもと不必要な過剰防衛に走るのは避けるべきと思うのである。

（札幌医科大学教授 高橋長雄）

局所麻酔の効果発現時間と局所麻酔薬の塩基

—その1 硬膜外麻酔—

佐 藤 重 仁* 内 藤 裕 史**

要 旨

硬膜外麻酔の効果発現時間に何がもっとも影響するかをしらべるため、100名の患者に5種類の局所麻酔薬を使用した。

無痛発現時間は、メピバカイン群:4.18分、リドカイン群:4.73分、プロカイン群:8.11分、ブピバカイン群:8.94分、テトラカイン群:11.13分であった。効果発現時間と局所麻酔薬の塩基の量をそれぞれ対数で表わした値の関係は、 $Y=1.13-0.33X$ [$r=0.80$, $p<0.01$, $Y=\log y$ (y : 効果発現時間), $X=\log x$ (x : 塩基の量)] と表わされた。

硬膜外麻酔の効果発現時間にもっとも影響をあたえるのは塩基の量であり、ある局所麻酔薬の解離恒数と、使用濃度がわかれば、硬膜外麻酔の効果発現時間は予測できる。

はじめに

局所麻酔薬は、その種類によって効果発現時間が異なるだけではなく、同じ局所麻酔薬を、同じ麻酔方法で使った場合にも、効果発現時間に大きな差がみられるのは、日常、常に経験することである。しかし、なぜそうしたことがおこるかについては、現在までのところほとんどわかっていない。

従来から、効果発現時間に関係する因子として、解離恒数、脂溶性、分子量、蛋白結合度などがあげられてきてはいるが、いずれも、十分な説得力をもつうらづけにとぼしい。

この問題を解決するのに、2つの段階をふむ必要がある。まず、局所麻酔薬が、その種類によって効果発現時間が異なる機序、次に、同一の局所麻酔薬を使用しても、なお、効果発現時

間にばらつきがでるその機序、のそれぞれの解明である。

局所麻酔薬が、その種類によって効果発現時間を異にする機序を、臨床において解明するためには、①患者側の因子をとりぞくため、局所麻酔の効果発現時間に影響を与えるような患者または疾患を対象からのぞくこと、②麻酔方法、手技を可能なかぎり一定にすること、③その上で、局所麻酔薬の各種物理化学的性質と、局所麻酔効果の発現時間との相関をしらべること、などが必要である。

これらを具体的に実行するために、われわれは、腰部硬膜外麻酔を麻酔法にえらび、5種類の局所麻酔薬をつかって、効果発現時間と、各局所麻酔の物理化学的性質との相関をしらべ、第1報として報告する。

硬膜外麻酔を麻酔法として選んだ理由は、第1に、臨床でもっとも繁用されている局所麻酔法のひとつであること、第2に临床上、効果発現時間に大きなばらつきがみられることから、局所麻酔薬の物理化学的性質との相関をみつけやすいと推測されること、などによる。

第2報においては、同一の局所麻酔薬を使用した場合の効果発現時間の違いの機序について報告する。

1. 実験方法

1) 対 象

対象は筑波大学附属病院における20歳以上の予定手術患者100名で、硬膜外麻酔の効果に影響を与えると報告されている疾患^{1)~4)}すなわち閉塞性動脈疾患、動脈硬化症、腹部腫瘤を有する患者および妊婦²⁾⁸⁾は除外した。この100

* 筑波大学臨床医学系麻酔科

** 筑波大学教授 (臨床医学系麻酔科)

表 1 対象患者の年齢, 身長, 体重
(mean±SD)

	年 令	身長 (cm)	体重 (kg)
メビバカイン群	52.5±11.2	153.6±6.6	49.3±6.3
リドカイン群	54.8±13.9	156.5±6.5	55.2±10.5
プロカイン群	49.3±9.3	157.3±7.8	56.1±7.5
ブピバカイン群	51.6±15.0	155.1±6.7	54.6±9.1
テトラカイン群	42.3±13.3	156.2±8.8	54.7±10.7

各群とも n=20 である。

* p<0.05

名を, 使用する局所麻酔薬により 20 名ずつの 5 群に分けた。分け方は, 各群の男女 数が 10 名ずつの同数になるように考慮した以外は無作為である。各群の年齢, 身長, 体重の平均は表 1 に示す。

2) 麻酔方法および効果判定法

麻酔前投薬として, 手術室入室 60 分前に, 全員にジアゼパム 0.2 mg/kg, 硫酸アトロピン, またはスコポラミン 0.5 mg を筋注した。手術室入室後, 右側臥位とし, 硬膜外麻酔用 Touhy 針を使用して, 第 2・第 3 腰椎間で穿刺, バルーン法⁵⁾を用いて硬膜外腔を確認したのち Touhy 針の針先の孔を頭側に向けて, エピネフリンを含まない局所麻酔薬 15 ml を 1 ml/秒の速度で注入した。注入後の薬液の逆流を防ぐため, 注射筒は, 注入終了後 30 秒間はそのままの位置に固定した。注射筒をはずしたのち, 硬膜外腔留置用カニューレを素早く留置, 固定し, 患者を仰臥位とした。

無痛の発現をもって, 局所麻酔薬の効果発現とみなし, その確認には, pin-prick 法を用いた。効果発現時間は, 局所麻酔薬の注入開始から, Galindo ら⁶⁾が使用した第 1 腰椎 (L₁) あるいは第 12 胸髄 (Th₁₂) のいずれかの皮膚分節に無痛を認めるまでの時間とし, ストップウォッチを使って, 10~20 秒ごとに効果の判定をおこなった。

3) 局所麻酔薬

使用した 5 種類の局所麻酔薬の, 解離恒数 (pKa), 使用濃度 (%), 実測した溶液の pH, 分子量, 脂溶性, 蛋白結合度を表 2 に示す。

局所麻酔薬の塩基の量は, 濃度 (mM) に塩

表 2 使用した局所麻酔薬

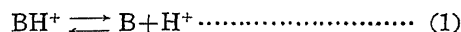
	pKa ⁷⁾	使用濃度 (%)	pH	分子量 ⁷⁾	脂溶性 ⁸⁾	蛋白結合度 ⁸⁾ (%)
メビバカイン	7.6	2.0	6.57	282	中等度	95
リドカイン	7.9	2.0	6.57	270	中等度	64
プロカイン	8.9	4.0	—	272	低い	—
ブピバカイン	8.1	0.5	6.33	324	高い	78
テトラカイン	8.2	0.5	6.02	300	—	—

表 3 局所麻酔薬の塩基の濃度と効果発現時間
(mean±SD)

	濃度 (mM)	解離度 (%)	塩基 (base) の濃度 (mM)	Log (base)	発現時間 (分)
メビバカイン	81.3	38.7	31.5	1.50	4.2±1.2
リドカイン	85.5	24.0	20.5	1.31	4.7±1.1
プロカイン	169.5	3.1	5.2	0.72	8.1±1.8
ブピバカイン	17.4	16.6	2.9	0.46	8.9±2.3
テトラカイン	18.9	13.7	2.6	0.41	11.1±3.0

基の解離度を乗じて算出したが, 解離度は各局所麻酔薬の pKa から, 以下のようにして計算した。

局所麻酔薬は溶解液中で以下のように解離している。



ここで BH⁺ は陽性荷電の分子 (cation) で, B は塩基 (base) である。(1) 式を変形して (2) 式をうる。

$$K_a = \frac{[\text{B}][\text{H}^+]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{pK}_a = \text{pH} + \log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

$$\text{pK}_a - \text{pH} = \log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

$$10^{\text{pK}_a - \text{pH}} = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} \dots\dots\dots (2)$$

(2) 式から, 局所麻酔薬の pKa と組織の pH がわかれば, [BH⁺]/[B] が計算できるので, 塩基の解離度は [B]/[B]+[BH⁺] として容易に算出される。本実験で使用した 5 種類の局所麻酔薬の塩基の解離度, 塩基の濃度は, 組織の pH を 7.4 と仮定して, 上式よりえられた値である (表 3)。

2. 結 果

1) 各局所麻酔薬の硬膜外麻酔における効果

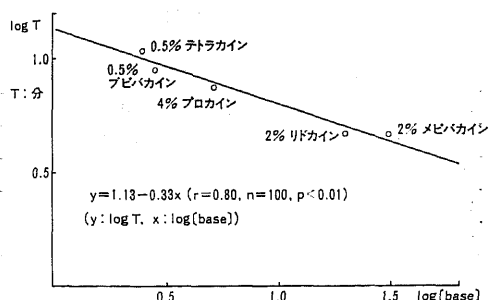


図 1 局所麻酔薬の塩基の濃度と効果発現時間の関係

発現時間を表3に示す。メピバカイン群とリドカイン群、およびプロカイン群とプピバカイン群の効果発現時間のあいだに有意差はみとめなかった。しかし、すべての結果を分散分析法で解析すると、効果発現時間、塩基のモル濃度をその対数で表わした値の関係は以下に示すとおりで、有意な相関を示した(図1, 表4)。

$$Y = 1.13 - 0.33 X \dots\dots\dots (3)$$

[Y: 効果発現時間(分)の対数]
[X: 塩基(mM)の対数]

2) 脂溶性, 分子量, 蛋白結合度は, 一部まだ知られてないものもあるが, 効果発現時間との間に相関を示さなかった。

3. 考 察

1) 実験方法について

硬膜外麻酔の効果は患者の状態によっても影響をうける。Bromage⁷⁾は満期妊婦の場合, 正常人と同じレベルの麻酔域を得るための局所麻酔薬必要量は 1/3~1/2 に減少すると報告している。一方, 糖尿病, 高度の動脈硬化症, 閉塞性動脈疾患などの血管病変を有する患者でも, 局所麻酔薬の量は正常人の半量ですむといわれている³⁷⁾。

以上の状態, あるいは疾患を有する患者について, 効果発現時間にまで言及している報告はないが, 正確を期すため, 本実験では上記に該当する患者を対象から除外した。

麻酔方法については, 硬膜外麻酔施行時の体位, 刺入部位, 注入量, 注入速度はすべての患者について同じであったので, 考えうるすべて

表 4 分散分析表

要 因	変 動	自由度	不偏分散	分散比
回帰による変動	2.1967	1	2.1967	184.6**
回帰からの変動	1.1636	98	0.0119	
全		99	** p<0.01	

の条件は一定であったといえる。通常の硬膜外麻酔では, 硬膜外腔にカニューレを留置した後局所麻酔薬を注入するのがふつうである。しかしこうすると, 留置されたカニューレの先端は, 留置された長さだけ穿刺部位から離れたところにあるわけで, 局所麻酔薬が実際に硬膜外腔に流入する部位は, 穿刺部位からずれることになる。こうしたことを防ぐため, 本実験では, 穿刺針から直接に局所麻酔薬を注入した。

局所麻酔薬の効果発現時間は, 知覚神経, 運動神経, 交感神経それぞれに異なる⁸⁾が, この実験においては, 知覚神経の遮断すなわち無痛の発現をもって局所麻酔薬の効果発現時間とした。無痛の発現は, 硬膜外麻酔においては臨床的にもっとも確認しやすく, かつ信頼できる効果判定法であり, ほとんどの報告が, 無痛発現を効果発現時間としている。無痛発現の確認方法には, pin-prick 法を応用した。Pin-prick 法とは無痛確認の一手技で, 安全ピンを使用し, 患者が痛みを感じるか否かで無痛の発現をたしかめるものである。この方法は硬膜外麻酔, 腰椎麻酔などの効果判定, 無痛域の判定に広く使用されている²⁾⁹⁾。

Galindo ら⁹⁾は 311 例の腰部硬膜外麻酔患者について無痛の初発部位をしらべたところ, 全例が Th₁₂ か L₁ 領域であったと報告している。われわれの予備実験でも, 第2・第3腰椎間から局所麻酔薬を注入した場合, 無痛の初発部位は全例が Th₁₂ か L₁ であったので, 効果発現時間は局所麻酔薬注入開始から, Th₁₂ あるいは L₁ 領域で無痛が発現するまでの時間とした。また, この二領域以外に, より速い無痛の発現をみた症例はいなかった。Touhy 針の斜端を頭側に向けて局所麻酔薬を注入したことが

その一因と考えられる。

2) 効果発現時間と局所麻酔薬の塩基の濃度との関係について

de Jong ら^{8)10)~12)}によれば、組織へ注入された局所麻酔薬は(1)式のように一部が塩基に解離し、荷電していないこの塩基だけが組織浸透力を持つとされている。そうだとすると、局所麻酔薬の効果発現時間は、塩基の濃度に左右されることになる。なぜなら、局所麻酔薬は、注入された部位から、組織中を拡散して神経線維に到達してはじめてその効果を現わすが、薬物の拡散速度は、その濃度に比例することが知られており¹³⁾、この場合の有効濃度は、注入された局所麻酔薬の濃度ではなく、解離して生じた塩基の濃度であるからである。

組織の pH を 7.4 と仮定したときに、各局所麻酔薬の組織における塩基の濃度は表 3 におのおの示してあり、この濃度と効果発現時間との間には一定の相関 ($r=0.80$) を見いだせた。本実験は、従来成書に書かれていたところの、局所麻酔薬の効果発現時間に関する上述の理論を、臨床麻酔において立証したものであるだけでなく、*in vivo* におけるはじめての立証である。しかし、benzocaine のように¹⁴⁾塩基の形に解離しない局所麻酔薬もあり、また diphenhydramine のように、局所麻酔薬としては使われないが、局所麻酔作用を持つ数多くの薬物があり、これらの中には解離して塩基を生じないものも多くある。したがってわれわれの実験は、すべての局所麻酔作用の発現時間が塩基によって定まるということをいうものではなく、現在一般に使われている局所麻酔薬についてあてはまるものであるといえる。

われわれの結果をもとにして、局所麻酔薬の効果発現時間についてしらべた過去の報告で、使用された局所麻酔薬の塩基の濃度をあらためてわれわれの手で計算し、報告されている効果発現時間との関係をしらべてみた。すなわち硬膜外麻酔⁹⁾、尺骨神経ブロック¹⁵⁾、カエルの坐骨神経ブロック¹⁰⁾などにおける報告をみると、その効果発現時間と、使用された局所麻酔薬の塩基の濃度との関係もわれわれの報告と非

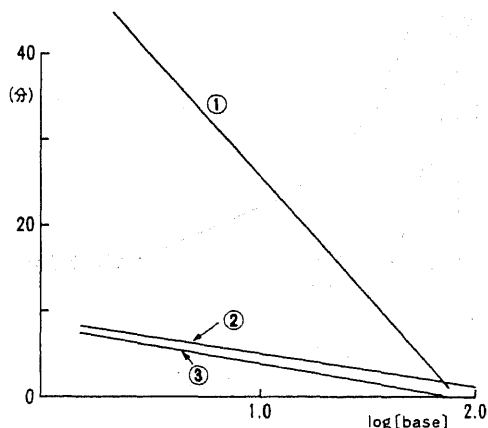


図 2 硬膜外麻酔、尺骨神経ブロックおよびカエルの坐骨神経ブロックにおける局所麻酔薬の塩基の濃度と効果発現時間の関係

- (1) 塩基の濃度は本文中の説明および(2)式より算出した。
 (2) ①：硬膜外麻酔(ヒト)⁹⁾
 ②：坐骨神経ブロック(カエル)¹⁵⁾
 ③：尺骨神経ブロック(ヒト)¹¹⁾

常によく似た関係を示していたことがわかった(図 2)。

3) 効果発現時間のばらつきのもつ意味

硬膜外麻酔の効果に影響を与える疾患群を対象から除外したにもかかわらず、同じ局所麻酔薬で効果発現時間にばらつきをみている。そして pKa が大きくなるほど、このばらつきも大きくなる傾向を示した(表 3)。

この理由として第 1 に、本実験では硬膜外腔の pH を 7.4 と仮定しているが、実際は硬膜外腔の pH に個人差があったことである。たとえば、pKa が 7.4 の局所麻酔薬を想定し、組織の pH が 7.4 と 7.3 の場合、組織における塩基の濃度を、実験方法でのべた方法によって計算すると、pH が 7.4 のときの塩基の量は 50%であるが、pH が 7.3 になると塩基の量は、pH が 7.4 のときに比べて、約 10%低下してしまう。第 2 に、pKa の大きな局所麻酔薬ほど発現時間のばらつきが大きくなったことに関しては、注入部位から神経線維までの距離が問題となると考えられる。硬膜外麻酔の場合、局所麻酔薬は、必ずしも、神経線維の直上に注入されるわけではないから、注入部位か

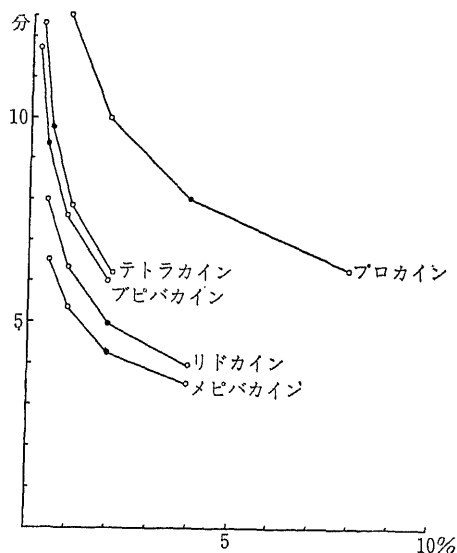


図 3 局所麻酔薬の使用濃度(%)を変化させたときの計算上の効果発現時間の変化。黒丸(●)が本実験で使用する濃度である。塩基の濃度を(2)式で求め、それを(3)式に代入して効果発現時間を算出した。

ら神経線維までの距離が長いほど、効果発現時間が長くなることは当然考えられる。局所麻酔薬が神経線維の直上に注入されたときには、塩基の濃度による違いが、効果発現時間に与える影響は少ないと考えられるが、距離が長くなれば、塩基の濃度による違いが効果発現時間に大きく影響を及ぼすことになる。したがって pKa の大きいものほど、すなわち塩基の濃度の低いものほど作用の発現時間にばらつきが出たものと考えられる。

4) 効果発現時間と脂溶性、分子量、蛋白結合度との関係について

局所麻酔薬を使用したときの効果に影響する因子として、脂溶性、分子量、蛋白結合度などの物理化学的性質もあげられてきた¹⁶⁾。

脂溶性は5種類の局所麻酔薬全部について明らかになっているわけではないが、知られているものについてみる限り、われわれのしらべた効果発現時間との間に相関はみられなかった。硬膜外腔には脂肪組織が多いことや、神経線維の膜が脂質に富んだ構造をしていることなどを考えると、脂溶性の高い局所麻酔薬ほど、効果発現時間が早くなるであろうことは十分推測で

きる。Courtney¹⁷⁾らは、脂溶性の高い局所麻酔薬ほど、神経ブロックの程度がよかったと報告しているが、効果発現時間との関係をしらべた報告はなく、今後の研究をまちたい。

分子量の小さい局所麻酔薬ほど、組織を速く浸透し、効果発現時間が短いとされている¹⁸⁾。蛋白結合度は効果持続時間との関係でよくしらべられており⁹⁾、蛋白結合度が大きいものほど、持続時間が長いとされているが、効果発現時間に関しては報告がない。今回のわれわれの実験からは、分子量、蛋白結合度ともに効果発現時間との間にはまったく相関がみられなかった。

5) 局所麻酔薬の濃度と効果発現時間との関係について

今回のわれわれの実験では、濃度の異なる同一の局所麻酔薬についての検討はしていないが、効果発現時間が塩基の濃度に左右されるとすれば、使用する局所麻酔薬の濃度を濃くすると、塩基の濃度も当然高くなるため、効果発現時間が長くなることは容易に想像できる¹⁶⁾。しかし、これまでの報告で濃度と効果発現時間を論じたものは少なく、Galindo⁹⁾は濃度のちがいは効果発現時間にほとんど影響しなかったと結論し、その1例として、0.5% ブピバカインと3%クロロプロカインを比較し、6倍も濃度差がありながら、効果発現時間に差がなかったと報告している。しかし、これはブピバカインの pKa が 8.1、クロロプロカインのそれが 9.0 と大きく異なっているためと考えられる。すなわち、(2)式から求めた塩基の量はおよそ 2.8 mM と 2.9 mM でほとんど差がない。つまり発現時間は差がなくて当然だったわけである。

Scott ら¹⁸⁾は、局所麻酔薬の濃度を濃くすると効果発現時間は短縮できたと報告しており、われわれのデータもこれを支持するといえる。

われわれが求めた式を利用し、実験で使った5種類の局所麻酔薬の濃度を 1/4 倍、1/2 倍、2 倍と変化させたときの濃度と効果発現時間との関係を図 3 に示す。塩基の濃度は実験方法で述べたのと同じ方法で算出し、それを(3)式に代入して発現時間を求めた。これによれ

ば、各局所麻酔薬とも臨床的に使用される濃度付近では、濃度を2倍にすると、効果発現時間は約1.6分ずつ短縮することがわかった。

6) 本実験の意義

局所麻酔薬は、 pK_a が小さいほど効果発現時間が短くなることが、この実験で証明されたわけであるが、また同時に、発現時間のばらつきも小さくなることが予測される。これらの事実は従来明らかにされていなかったことであり、今後の局所麻酔薬の開発や、使用時の選択にあたってきわめて有用な情報を提供すると思われる。

この実験から、使用する局所麻酔薬の濃度と pK_a がわかれば、効果発現時間が理論的に算出されることがわかり、また、局所麻酔薬の使用濃度を2倍にすると、臨床使用濃度ではその種類にかかわらず、硬膜外麻酔の無痛発現時間は、約1.6分短縮することがわかったわけで、これらのことも局所麻酔薬の臨床薬理学にとって、画期的なことといえる。

結論として、硬膜外麻酔の効果発現時間は、局所麻酔薬の塩基の濃度に一番よく相関した。使用する局所麻酔薬の濃度を2倍にすると、効果発現時間は約1.6分だけ短縮される。

引用文献

- 1) Bromage PR: Mechanism of action of extradural analgesia. *Brit J Anaesth* 47: 199, 1975
- 2) Bromage PR: Quality of epidural blockade: carbonated local anesthetic. *Brit J Anaesth* 39: 197, 1967
- 3) Covino BG, Vassallo HG: Clinical Aspects of Local Anesthesia, Local Anesthetics. New York, Grune and Stratton, 1976, p 79
- 4) Bromage PR: Aging and epidural dose requirements. *Brit J Anaesth*, 41: 1016, 1969
- 5) Macintosh PR: Extradural space indicator. *Anaesthesia* 5: 98, 1950
- 6) Galindo, Hernandez J, Benavides O, et al: Quality of spinal extradural anesthesia; The influence of spinal root diameter. *Brit J Anaesth* 47: 41, 1975
- 7) Bromage PR: Spread of analgesic solutions in the epidural space and their site of action. *Brit J Anaesth* 34: 161, 1962
- 8) Mather LE, Cousins MJ: Local anaesthetics and their current clinical use. *Drugs* 18: 185, 1979
- 9) Galindo A, Benavides O, Munos SO, et al: Comparison of anesthetic solutions used in lumbar and caudal peridural anesthesia. *Aesth Analg* 57: 175, 1978
- 10) de Jong RH: Neural blockade by local anesthetics. *JAMA* 238 (13) Sept 26: 1383, 1977
- 11) Löfström B: Aspects of the pharmacology of local anaesthetic agents. *Brit J Anaesth* 42: 194, 1970
- 12) Narahashi T, Frazier DT, Yamada M: The site of action and active form of local anesthetics. theory and pH experiments with tertiary compounds. *J Pharmacol Exp Ther* 171: 32, 1970
- 13) Goth A: Kinetics of Drug Distribution, Medical Pharmacology. Tokyo Igaku Shoin. 1974, p 16
- 14) Levy RH: Local Anesthetic Structure, Activity and Mechanism of Action, Anesthetic Uptake and Action. Edited by Eger EI. Baltimore, Waverly Press, 1974, p 326
- 15) Covino BG: Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology* 35: 158, 1971
- 16) Rowland M: Local Anesthetic Absorption and Elimination, Anesthetic uptake and Action. Edited by Eger EI. Baltimore, Waverly Press, 1974, p 337
- 17) Courtney KR: Structure-activity relations for frequency dependant sodium channel block in nerve by local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 213: 114, 1980
- 18) Scott DB, McClure JH, Giasi RM: Effects of concentration of local anesthetic drugs in extradural block. *Brit J Anaesth* 52:1033, 1980

(1981, 10 受)

ABSTRACT

The Correlation Between the Onset Time of Local Anesthetics and the Anesthetic Base Concentration

Shigehito SATOH and Hiroshi NAITO

*Department of Anesthesiology, University
Hospital of Tsukuba, Ibaraki, 305*

To see the correlation between the onset time of epidural analgesia and the anesthetic base concentration, following study was carried out. One hundred patients were divided into five groups (mepivacaine, lidocaine, procaine, bupivacaine and tetracaine). Epidural puncture was made and 15 ml of local anesthetic solution was injected. Onset time of analgesia in minutes were 4.18 ± 1.22 , 4.73 ± 1.12 , 8.11 ± 1.67 , 8.94 ± 2.30 , 11.13 ± 3.02 respectively. These values

are closely correlated with the concentration of the base of local anesthetics and the relationship is expressed as $Y = 1.13 - 0.33X$, where Y is logarithm the onset time in minutes and X is logarithm of the concentration of the base in millimol ($r = 0.80$, $p < 0.01$, $n = 100$)

Concentrations of base were calculated as the products of molar concentration and the percent dissociation which were calculated from pKa of local anesthetics.

In conclusion, onset time of epidural analgesia is determined by the concentration of the base of local anesthetics. The results suggest that as long as the nerve is sheathed, the single major factor which determines the onset of action of local anesthetics, both in vivo and in vitro, is the concentration of the anesthetic base which is diffusable through tissue.

局所麻酔の効果発現時間と局所麻酔薬の塩基

—その2 脊髄麻酔—

佐 藤 重 仁 内 藤 裕 史

麻 酔
第31巻 第10号 別刷
克誠堂出版株式会社

and cisternal CSF, and upon the tissue concentrations of phosphocreatine and adenine nucleotides in anesthetized rats. *Acta Physiologica Scandinavica* 78: 433, 1970

30) Madding GF, Kennedy PA: Trauma to the liver. Philadelphia, Saunders. 1965

31) 堀川秀男, 高橋二葉, 樋口卓也ほか: イヌの肝, 脳 adenine nucleotides におよぼす hypoxia の影響について. 麻酔 27: 1090, 1978

(1982, 5 受—特掲—)

ABSTRACT

Effect of Reduced Glutathione (GSH) to Improve Lactate Metabolism during Resuscitation of Hypoxic Hypoxia

Yayoi NOGAMI

*Department of Anesthesiology, Nihon University
School of Medicine, Tokyo, 173*

Lactate metabolism and the role of reduced glutathione (GSH) during hypoxic circumstances were studied in 80 rabbits. Hypoxic hypoxia was produced by inhalation of 95%N₂-5%O₂ mixture

with spontaneous respiration.

In group 1, the lactate rich blood taken from hypoxic rabbits (donor) was infused to normal rabbits (recipient).

When the amount of the infused hypoxic blood was more than 50% of the circulating blood volume, the recipient rabbits could not metabolize exogenous lactate but accumulate lactate and reduce hepatic ATP and energy charge.

In group 2, the hypoxic blood of donor rabbits was infused to the rabbits which had been pretreated with 30 mg/kg/min of GSH infusion.

In this group, despite infusion of hypoxic blood in excess of 50% of their circulating blood volume, the recipient rabbits could metabolize the exogenous lactate and hepatic ATP and energy charge were maintained within normal limits.

From these conclusion, the following presumption was made.: GSH would improve lactate metabolism by activating Cori and TCA cycle, thereby preventing lactate accumulation and improving lactate reutilization.

局所麻酔の効果発現時間と局所麻酔薬の塩基

—その2 脊髄麻酔—

佐 藤 重 仁* 内 藤 裕 史**

要 旨

同一の局所麻酔薬を使用しても効果発現時間にばらつきが出る機序について実験報告した。脊髄麻酔において、CSF の pH を実測し、その水素イオン濃度 (x) と脊髄麻酔の効果発現時間 (y) とのあいだには、

$$y = 0.82x - 1.93 \quad (r = 0.74, n = 42, p < 0.05)$$

という相関がみられた。

CSF の pH の差が組織 (CSF) での局所麻酔薬塩基の濃度差をもたらし、結果として効果発現時間に影響しているものと推測される。

はじめに

われわれは前報において、硬膜外麻酔の効果発現時間と、各種局所麻酔薬の物理化学的性質との関係を調べた。その結果、効果発現時間は、局所麻酔薬の解離によって生ずる塩基の濃度と相関することがわかった。

局所麻酔薬の塩基の濃度は、各局所麻酔薬の pka と組織の pH によって定まる。したがって、同一の局所麻酔薬を使った場合には、塩基の濃度は組織の pH によって決まる。

そこで今回われわれは、同じ局所麻酔薬を使った場合の、局所麻酔薬の塩基の濃度と効果発現時間との関係をみるため、脊髄麻酔において、注入された局所麻酔薬の塩基の濃度に直接影響を与える脳脊髄液の pH を測定し、水素イオン濃度と効果発現時間との関係を調べたので報告する。

1. 対 象

対象は筑波大学附属病院における予定手術患者 42 名で、男子 12 名、女子 30 名である。20

表 1 対象患者の年齢、身長、体重

年 齢	41.1 ± 12.14*
身 長 (cm)	157.0 ± 7.1*
体 重 (kg)	54.2 ± 9.0*

* Mean ± SD

表 2 CSF の pH, Pco₂ 測定値の再現性
Corning 175® 血液ガス・pH 自動分析機を使用

	1 分 後		6 分 後	
	pH	Pco ₂	pH	Pco ₂
1	7.32	44	7.32	44
2	7.31	46	7.30	48
3	7.32	42	7.33	42
4	7.36	43	7.34	45
5	7.28	46	7.28	46
6	7.26	49	7.27	50
7	7.24	48	7.26	47
8	7.25	47	7.25	45
9	7.23	49	7.25	48
10	7.26	47	7.26	47
Mean	7.28	46.1	7.29	46.2
SD	0.58	2.4	0.47	2.3

歳から 60 歳までの健康な患者で、下肢および下腹部手術が予定された患者を対象とした (表 1)。

2. 実験方法

前投薬はディアゼパム 10 mg とし、手術室入室 60 分前に全例に経口で与えた。

手術室入室後、第 1 趾腹側部に温度記録計プローベ (エラブ社製, Z94-B) を伴創膏で貼りつけた。全例右側臥位にしたのち、ディスプレイスバールスバイナル針® (22 G, トップ社製) を

* 筑波大学臨床医学系麻酔科

** 筑波大学教授 (臨床医学系麻酔科)

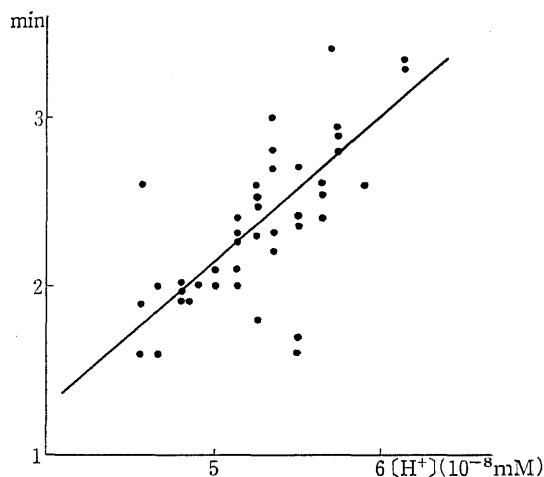


図 2 CSF の水素イオン濃度と効果発現時間との関係 (本文の②式)

イオン濃度に変換したもの (x) と効果発現時間 (y) とのあいだには以下の関係があることがわかった (図 2)。

$$y(T) = 0.82x - 1.93 \quad \dots\dots\dots ②$$

$$(r = 0.74, n = 42, p < 0.05)$$

$$y(A) = 0.65x - 0.95 \quad \dots\dots\dots ③$$

$$(r = 0.24, n = 25)$$

ただし、y (T) は皮膚温上昇開始までの時間 y (A) は無痛発現までの時間で単位は分である。x の単位は 10^{-8} mM である。

4. 考 察

(1) CSF pH 測定値の信頼性

CSF は血液と異なり、緩衝作用を有するヘモグロビンのような物質を含有しないので、大気と接すると、炭酸ガス分圧 (P_{CO_2})、酸素分圧 (P_{O_2}) とともに大気中の各分圧と平衡に達する。このため採液した CSF の密閉が不十分だったり、気泡が混入していたりすると、 P_{CO_2} の低下とともに pH が上昇する¹⁾²⁾。

Park ら (1975)³⁾ は、CSF の pH を測定し、これと脊髄麻酔の効果発現時間との間に相関をみとめなかったとしているが、彼らの報告している CSF の pH は 7.25~7.54 と、われわれが測定した値 (7.21~7.34) よりも大ききばらつきを示している。測定器機のちがい (Park

らは IL gas analyzer を使用) もあろうが、彼らは採液後 15 分以内に pH を測定したと述べているだけで、採液から測定にいたるまで、どのような注意を払ったかについては言及していない。われわれの測定したものに比べ pH の値が高くなっているのは、測定までの時間が長すぎたため、CSF が何らかの原因で大気に接し、 P_{CO_2} が低下したために pH が上昇したのであらうと思われる。

pH の再現性をたしかめるために 10 名に対しては 2 回測定したが、実験方法で述べたような諸点に注意すれば、われわれの方法でえられた CSF の pH は充分信頼できることがわかる。

(2) 効果発現時間としての皮膚温上昇

脊髄麻酔の効果発現時間はいろいろな現象で確認できるが、そのひとつに皮膚温上昇がある^{4)~6)}。脊髄麻酔後、多くの患者は「下肢があたたかくなった」と自覚する⁷⁾ が、実際に皮膚温の上昇を記録するのに適している部位は趾末端の腹側である⁴⁾⁶⁾⁷⁾。われわれはこの部位に温度計のプローベをとりつけて皮膚温の変化を記録し、効果発現時間に利用した。

脊髄麻酔において痛覚よりも皮膚温の上昇の方が指標として信頼性が高い理由は、脊髄麻酔では効果発現時間が速いために、なかには注入途中に痛覚低下 (hypalgesia) を訴える者もあり、pin-prick 法では確認しがたい症例がある反面、皮膚温上昇は全例で確実にみられ客観性をよりつよくもたせることができたためと思われる。前報 (硬膜外麻酔) では、効果発現時間の確認に pin-prick 法をつかっている。これは、硬膜外麻酔は脊髄麻酔にくらべ、効果発現時間が遅いため、20 秒ごとの無痛確認で充分信頼できる値がえられることと、腰部硬膜外麻酔の無痛初発部位である $Th_{12} \sim L_1$ レベルでは皮膚温上昇が記録できないためである。

(3) 得られた式に対する考察

局所麻酔薬は塩基の形で神経細胞膜や、その周囲の脂肪組織などを通過することが *in vitro* の実験で良く知られているが、前報でも判るように、ヒトの硬膜外麻酔においても効果発現時

間は局所麻酔薬の塩基の濃度とよく相関した。

脊髄麻酔の効果発現時間に関する詳細な研究は少ない^{8)~10)}。おそらく硬膜外麻酔に比べ、効果発現時間が速やかなため、pin-prick 法などによる痛覚脱失を指標とした効果発現時間の判定が困難なためと推測される。事実われわれのデータでも無痛発現と CSF の pH の相関は無かった。この点、脊髄麻酔においては皮膚温上昇を効果発現時間とした方がより客観性に富むため、これと効果発現時間との間に良い相関が得られたものと思われる。

ヒトにおいて、実際に脊髄麻酔の効果発現時間に影響を与える因子をしらべたものに、Park⁹⁾らの報告がある。Park らは、年齢・CSF の pH・血管収縮剤と効果発現時間との関係をしらべているが、いずれも効果発現時間と相関を示さなかったとしている。前述のように pH 測定法に問題があったことや、効果判定に pin-prick 法を用いたことなどがその原因と思われる。

②式より、 $y = 0$ のときの水素イオン濃度を求め、これより pH を逆算すると、8.37 となる。臨床的にはあり得ないことであるが、理論的には CSF の pH が 8.37 になればなにもせずに麻酔状態になることを示す。同様に、効果発現時間が 5 分、10 分を示す pH はおのおの 7.08, 6.85 という値も算出できる。

脊髄麻酔において、注入された局所麻酔薬の塩基の量に直接影響する CSF の水素イオン濃度と効果発現時間がよく相関することがわかった。局所浸潤麻酔において、炎症部位では、組織の pH が低下しているため麻酔効果が得難いといわれているが、脊髄麻酔でも同様なことがいえる。つまり、中枢神経系の炎症そのほかの疾患のため、CSF の pH が低下している場合、脊髄麻酔の効果発現時間が長くなるといえる。

第 1 報において、われわれは局所麻酔薬がその種類によって効果発現時間が異なるのは組織における局所麻酔薬の塩基の濃度差によると結論した。本報では、同一の局所麻酔薬を使用してもなお効果発現時間にばらつきが出る機序に

ついてしらべたわけであるが、この理由は組織の pH によるところが大きいといえる。この pH の差が注入された組織での塩基濃度の差をもたらし、結果的に効果発現時間に影響するものと推測される。

第 1 報、第 2 報をとおして、局所麻酔薬の効果発現時間にもっとも影響を与えるのはその局所麻酔薬の塩基の濃度だといえる。

結語：脊髄麻酔の効果発現時間は、CSF の水素イオン濃度と相関を示す。つまり、pH が高いと局所麻酔薬の塩基の濃度が増し、効果発現時間は短縮する。前報とあわせて、局所麻酔薬の効果発現時間は、その塩基の濃度と相関することを実験報告した。

引用文献

- 1) Benazon D, Blackburn JP, Burley DM, et al: Central respiratory response to changes in P_{CO_2} /pH, Scientific Foundations of Anaesthesia. Edited by Scurr C and Feldman S. London, William Heinemann Medical Books LTD 1974, p 211
- 2) Dudziak R, Uihlein M: Löslichkeit von Lokalanästhetika im Liquor Cerebrospinalis und ihre Abhängigkeit von der Wassertoffionenkonzentration. Regional Anaesthesia 1: 32, 1978
- 3) Park WY, Balingit PE, Macnamara TE: Effects of patient age, pH of cerebrospinal fluid, and vasopressors on onset and duration of spinal anesthesia. Anesth Analg 54: 455, 1975
- 4) Nathan PW: Observations on sensory and sympathetic function during intrathecal analgesia. J Neurol Neurosurg Psych 39: 114, 1976
- 5) Ein JM, LaSalle AD, Parmley RT: Sympathetic recovery following lumbar epidural and spinal analgesia. Anesth Analg 56: 352, 1977
- 6) Kim JM, Arakawa K, VonLintel T: Use of pulse-wave monitor as a measurement of diagnostic sympathetic block and of surgical sympathectomy. Anesth Analg 54: 289, 1975
- 7) Beene TK, Eggers GWN: Use of the pulse

- monitor for determining sympathetic block of the arm. *Anesthesiology* 40: 412, 1974
- 8) Prickett MD, Gross EG, Cullen SC: Spinal analgesia with solutions of procaine and epinephrine. *Anesthesiology* 6: 469, 1945
- 9) Bray EE, Katz S, Adriani J: The effects of vasoconstrictors upon the duration of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 10: 40, 1949
- 10) Pflug AE, Aasheim GM, Beck HA: Spinal anesthesia: Bupivacaine versus tetracaine. *Anesth Analg* 55: 489, 1976

(1982, 6 受—特掲—)

ABSTRACT

The Correlation between the Onset Time of Local Anesthetics and the Anesthetic Base Concentration

Shigehito SATOH and Hiroshi NAITO

Department of Anesthesiology, University Hospital of Tsukuba, Ibaraki, 305

In epidural analgesia, we found good correlation between the onset time and local anesthetic base. But in that study, we assumed that the pH of the tissue in epidural space is 7.40. Therefore it is necessary to study the onset time in a place

where we can examine the pH of the tissue. We selected the spinal anesthesia in which we regard the pH of CSF as tissue pH.

Forty two patients between the age of 19 and 60 years were studied. None had any evidence of peripheral vascular diseases. All patients underwent spinal anesthesia for surgery of lower extremity or lower abdomen. Premedication in all patients is consisted of only 10 mg of diazepam Per-Os.

After sensor probe for skin temperature was attached to the right 1st toe of the foot, patient positioned in right decubitis. Spinal puncture was done at L₂₋₃ in all cases (22G, spinal needle). Immediately after the aspiration of CSF (2 ml) through the needle, we checked the pH of CSF by using Corning 175® blood gas and pH analyzer. The local anesthetic agent given was 12 mg of tetracaine and the speed of injection was 0.1 ml/sec.

The relationship between the onset time of elevation of skin temperature and the concentration of [H⁺] of CSF was expressed as below:

$$Y = 0.82X - 1.93 \quad (r = 0.74, \quad p < 0.05, \quad Y: [\text{min}], \quad X: [\text{H}^+] \cdot 10^{-8} \text{ mM})$$

It was found that the higher the [H⁺] of CSF, the longer the onset time of spinal anesthesia.