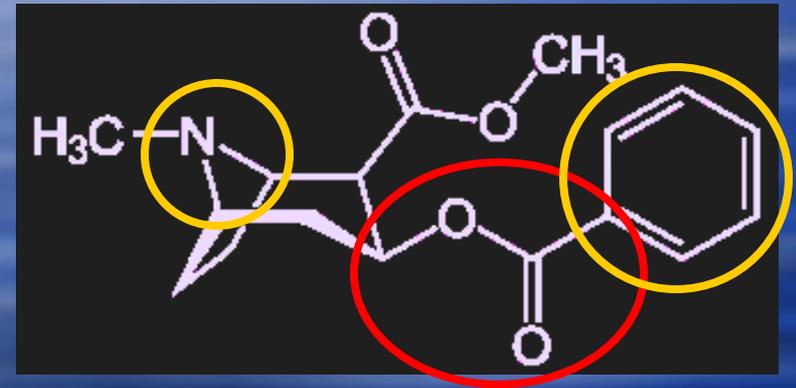


# 局所麻酔の基礎

Erythroxylyon coca



cocaine



アミノ基

ベンゼン環

エステル結合

# 局所麻酔法の歴史

紀元前から 中南米でコカ摂取

1363年 神経管圧迫による麻痺効果で手術 (フランス)

1500年ごろから コカがヨーロッパに広がる

1544年 歯の痛みにコカの葉を噛む記述

1856年 Cocaine抽出  
当初は中枢作用を期待

1884年 コカイン点眼 (Koller)

直視下に神経幹周囲にコカイン注入 (Halsted)

1885年 脊髄近傍にコカイン注入、脳脊髄液の記載なし

コカコーラ発売

1889年 指の区域麻酔 (Oberst)

1892年 局所浸潤麻酔の発表

コカイン中毒多発

1898年 脊髄くも膜下麻酔の立証

1901年 仙骨硬膜外ブロック

1905年 腰部傍脊椎ブロック

1900年 Benzocaine合成

1905年 Procaine合成

1911年 腕神経叢ブロック 鎖骨上法 (Kulenkampff)

1921年 腰部硬膜外ブロック

## 局所麻酔薬の歴史

エステル型局所麻酔薬・・・血漿コリンエステラーゼで分解

1884 Cocaine 表面麻酔 交感神経興奮 依存性

1900 Benzocaine (PABA) 難溶性 歯科など表面麻酔

1905 Procaine 血管拡張 アナフィラキシー

1929 Dibucaine 強い神経毒性 ジブカイン ネオビタカイン

1930 Tetracaine 力価低い 作用発現遅い テトカイン

アミド型局所麻酔薬・・・肝酵素で代謝

1944 Lidocaine キシロカイン 抗不整脈 I b群

1957 Mepivacaine カルボカイン リドカイン類似の構造、即効性

1963 Bupivacaine マーカイン 心毒性と中枢神経毒性が強い

1992 Ropivacaine アナペイン Bupivacaineより毒性が低いL体

2000 Levobupivacaine ポプスカイン BupivacaineのL体

# 局所麻酔薬の構造

## 光学異性体 enantiomer

+-表記・・・(+)偏光軸を右に回転、(-)左に回転

DL表記・・・(*d*体)右旋性 dextro-rotatory、(*l*体)左旋性 levo-rotatory

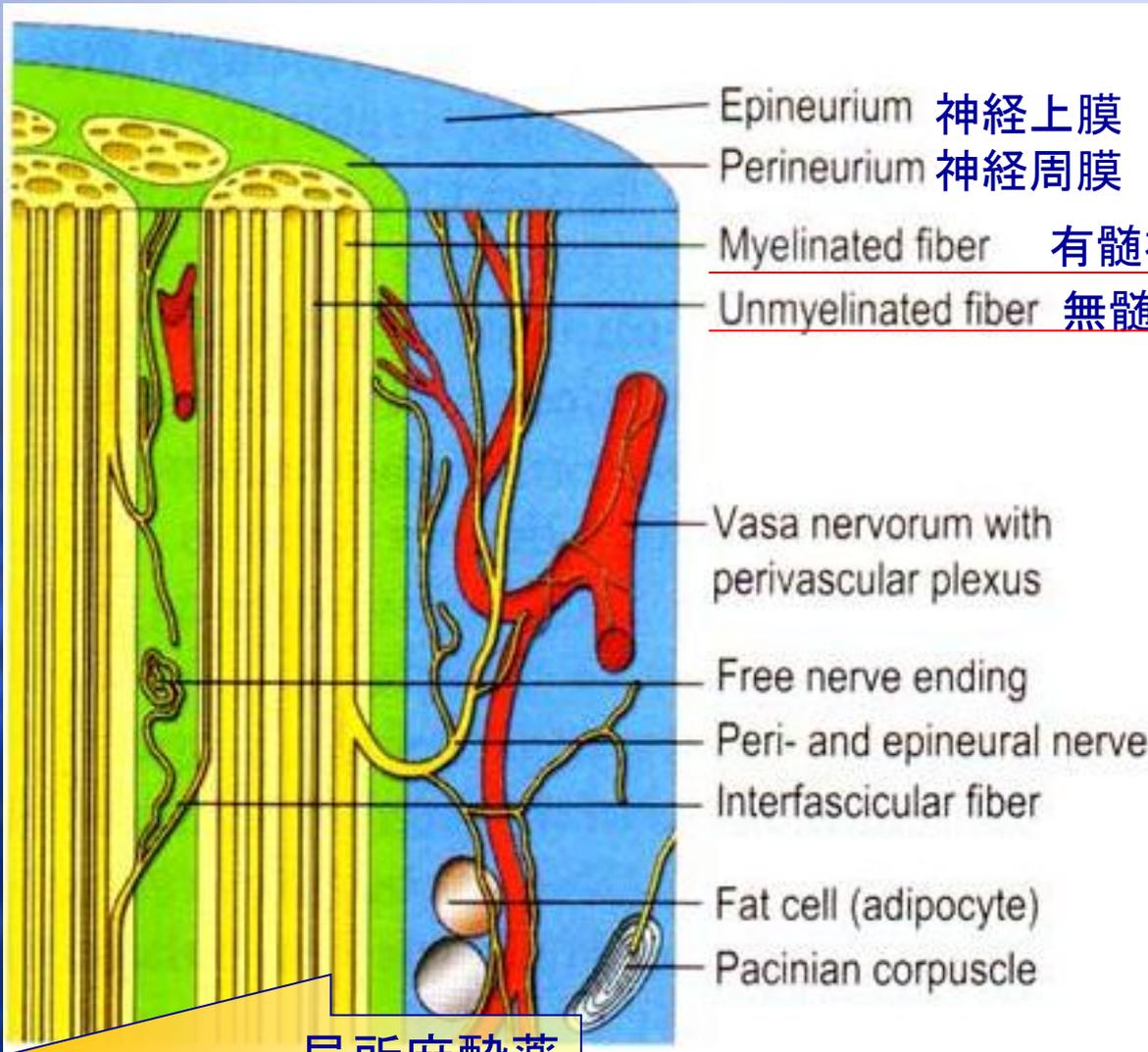
(D体)*d*-グリセルアルデヒドの立体配置と同じ、(L体)D体の鏡像異性体  
アミノ酸は“CORN”ルールに基づいて命名

RS表記・・・4つの置換基でCIP順位の低いものを奥に置いて、残りを順位の高いものから辿る  
(R体)右 rectus 回りに並ぶ、(S体)左 sinister 回りに並ぶ

ラセミ体・・・R体とS体が等量存在する化合物

| R体(≡D体)   | S体(≡L体)    | ラセミ体   |
|-----------|------------|--------|
| デクスブピバカイン | レボブピバカイン   | ブピバカイン |
|           | ロピバカイン     |        |
| デクスメトミジン  | メトミジン(獣医学) |        |
| シノメニン(防已) | モルヒネ       |        |

# 局所麻酔薬の作用



局所麻酔薬

局所麻酔薬が神経束に浸透  
→希釈、吸収、代謝  
→濃度低下

外周の神経線維からブロック  
中心近くは効果発現が遅い

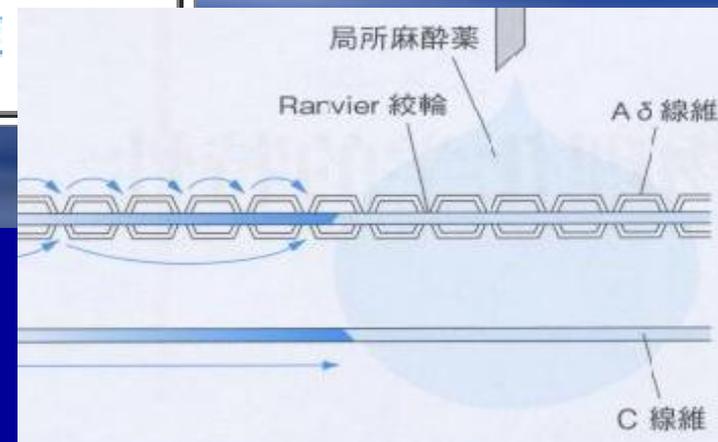
# 局所麻酔薬の作用

| 神経線維    |   |          | 直径( $\mu$ ) | 伝導速度 (m/sec) | 機能          |
|---------|---|----------|-------------|--------------|-------------|
| 有髄<br>↓ | A | $\alpha$ | 12-20       | 70-120       | 運動位置感覚、固有感覚 |
|         |   | $\beta$  | 5-12        | 30-70        | 触覚、圧覚       |
|         |   | $\delta$ | 2-5         | 12-30        | 痛覚、温冷覚      |
|         | B |          | 1-3         | 3-15         | 交感神経節前線維    |
| 無髄<br>↓ | C |          | 0.4-1.2     | 0.5-2.0      | 痛覚、温冷覚      |
|         |   |          | 0.3-1.3     | 0.7-2.3      | 交感神経節後線維    |

運動神経も A $\alpha$

鋭く早い痛み

鈍く遅い痛み



## 効果発現の時間経過

細い神経→太い神経 とも限らない？

無髄神経→有髄神経

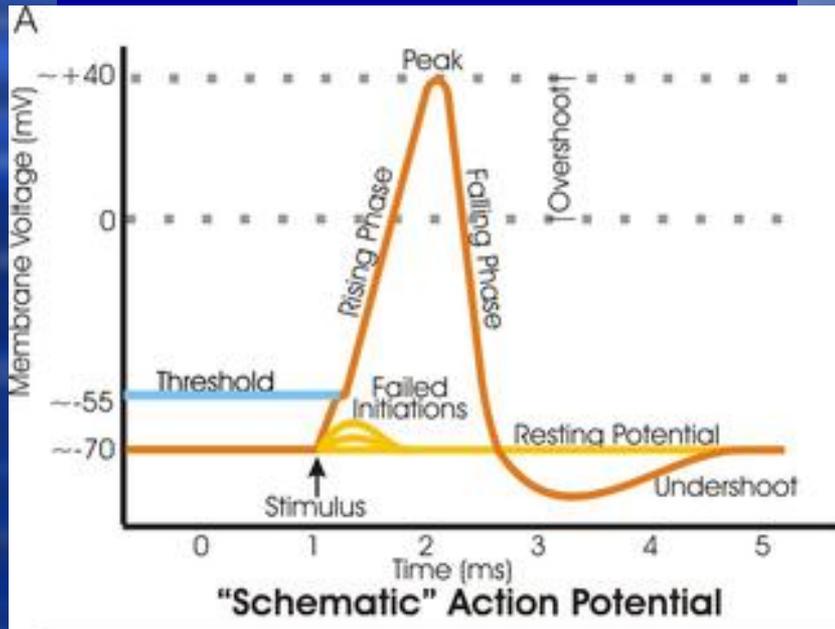
血管拡張→痛覚・温冷覚消失→触圧覚消失→骨格筋弛緩・深部感覚消失

# 局所麻酔薬の作用

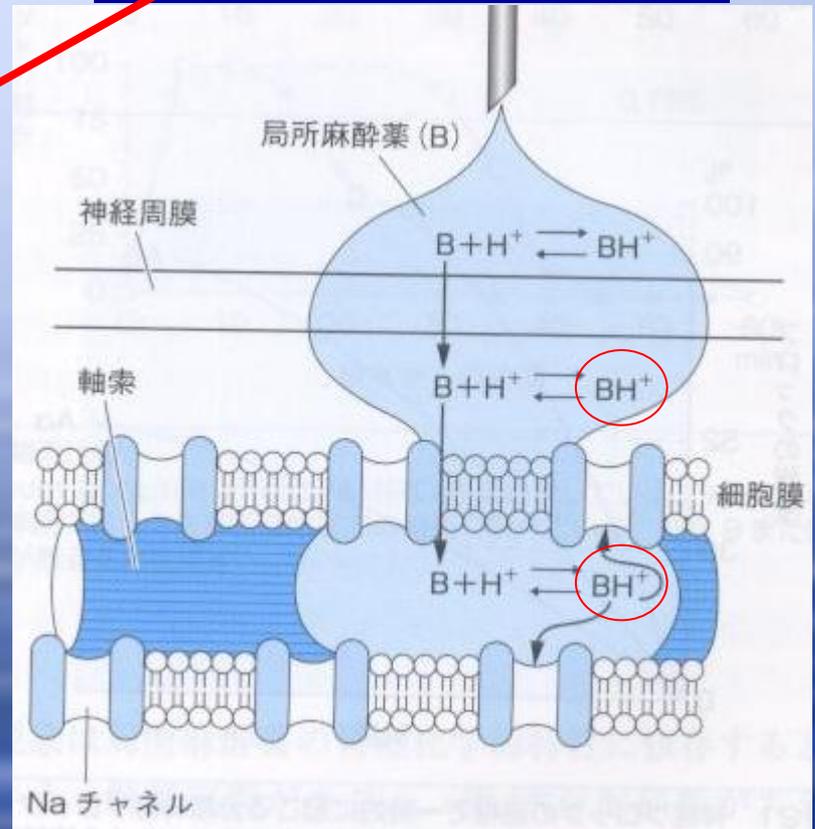
## 神経刺激

- Naチャンネル開きNa流入
- 細胞内電位が閾値越える
- さらにNa流入、脱分極
- Kチャンネル開きK流出
- 再分極

Na-Kポンプの能動輸送で復帰



# 局所麻酔薬のターゲット



塩基型 B が細胞膜通過  
イオン型  $BH^+$  が細胞内からブロック  
アルカリ性環境で塩基型が増加  
→ 効果発現が早い

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

$-\log_{10} K_a = pK_a$  ... 解離定数

# 局所麻酔薬の作用

pKa 解離定数・・・大きいほど塩基型になりにくい  
→作用発現時間が長い

油水分配係数・・・大きいほど脂溶性が高い  
→作用が強い

蛋白結合率・・・大きいほど蛋白結合しやすい  
→作用持続時間が長い

| Drug            | PKa  | Partition coefficient | Percentage protein bound |
|-----------------|------|-----------------------|--------------------------|
|                 | 解離定数 | 油水分配係数                | 蛋白結合率                    |
| Lidocaine       | 7.8  | 43                    | 64                       |
| Prilocaine      | 7.8  | 25                    | 55                       |
| Mepivacaine     | 7.8  | 21                    | 77                       |
| Bupivacaine     | 8.2  | 346                   | 95.5                     |
| Levobupivacaine | 8.2  | 346                   | 93.4                     |
| Ropivacaine     | 8.2  | 115                   | 94                       |

# 局所麻酔の臨床

## 局所麻酔の目的

予防・・・侵害刺激が加わる前に伝道路を遮断  
pre-emptive analgesia

診断・・・痛みの責任病変の検索、痛みの質的診断、  
治療効果と副作用の予測

治療・・・感覚神経遮断で鎮痛、交感神経遮断で血行改善、  
運動神経遮断で筋弛緩

# 手術に用いる局所麻酔法

## 表面麻酔

粘膜面に・・・点眼 鼻咽喉頭粘膜 尿道

## 局所浸潤麻酔

皮下に・・・乳腺など体表手術

## 関節内投与

関節内に・・・関節鏡下手術 膝など

## コンパートメントブロック

神経を含む区画に・・・腹横筋膜面ブロック 腹直筋鞘ブロックなど

## 神経ブロック

末梢神経周囲に・・・腕神経叢ブロック 大腿神経ブロックなど

## 硬膜外麻酔

硬膜外腔に・・・腹部 胸部 仙骨部 頸部

## 脊髄くも膜下麻酔

くも膜下腔に

# 神経の同定

## 直視下

下肢切断術中の神経離断前、悪性腫瘍手術中の腹腔神経叢ブロック

## 体表解剖

骨、筋肉、血管の走行を体表から同定、神経走行を予想

## 施行者の感覚

穿刺の感覚、薬剤注入時の抵抗

## 患者の症状、理学所見

神経が刺激されたときの異常感覚 paresthesia

電気刺激時の筋収縮、test dose後の変化

## X線透視

骨、造影剤による血管やコンパートメントの確認

## CTガイド、MRガイド

## 超音波ガイド

太い神経、血管、筋肉など軟部組織の確認

# 局所麻酔薬の神経毒性

## 濃度

高濃度の局所麻酔薬は不可逆的な神経伝導障害をひきおこす

1991年 5%リドカインのくも膜下カテーテルから持続投与  
→高頻度に馬尾症候群

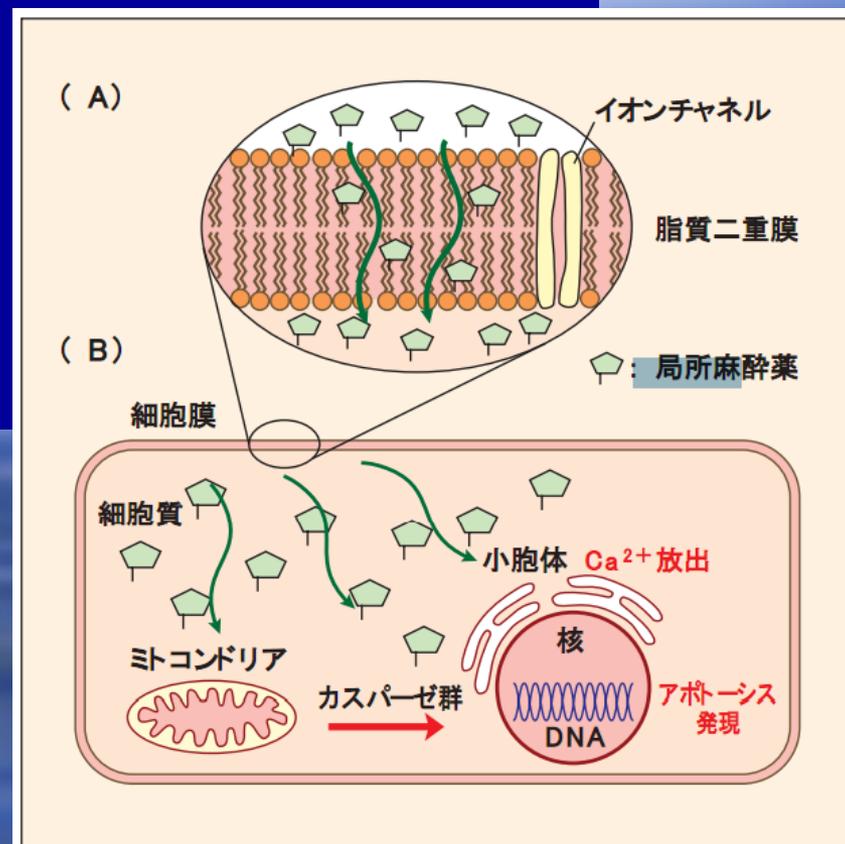
## 種類

神経毒性 リドカイン > ブピバカイン

## 血管収縮薬の添加

局所麻酔薬への暴露時間が延長

神経合併症の予防



## 神経合併症率 <0.04%

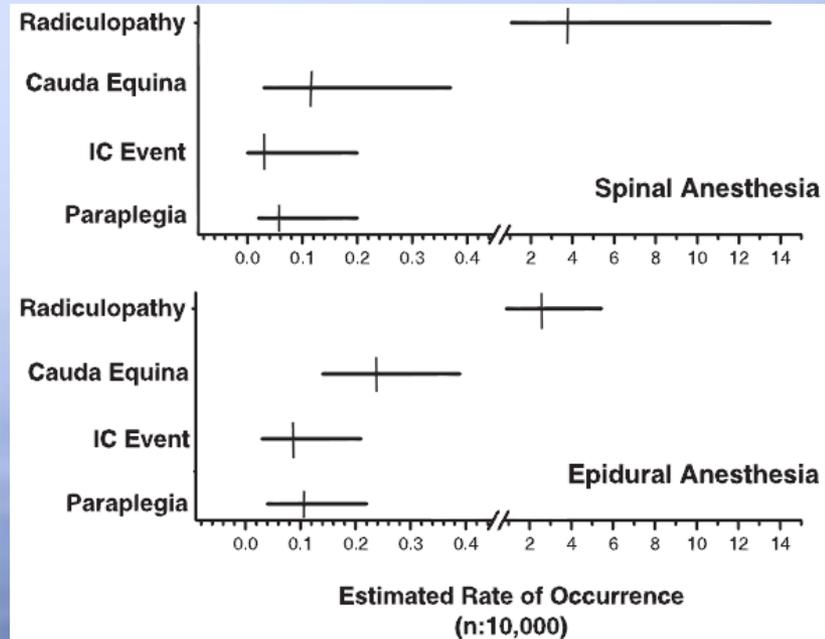
Estimated rate of occurrence  
(n = 10,000)

### Spinal anesthesia

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Radiculopathy/neuropathy (6 studies) | 3.78 |
| Cauda equina syndrome (4 studies)    | 0.11 |
| Intracranial event (2 studies)       | 0.03 |
| Paraplegia (4 studies)               | 0.06 |

### Epidural anesthesia

|                                      |      |
|--------------------------------------|------|
| Radiculopathy/neuropathy (9 studies) | 2.19 |
| Cauda equina syndrome (4 studies)    | 0.23 |
| Intracranial event (2 studies)       | 0.07 |
| Paraplegia (4 studies)               | 0.09 |



永続的な神経合併症はごく稀

## 神経合併症率 <3%

Estimated rate of occurrence  
(n = 100)

### Brachial plexus blockade

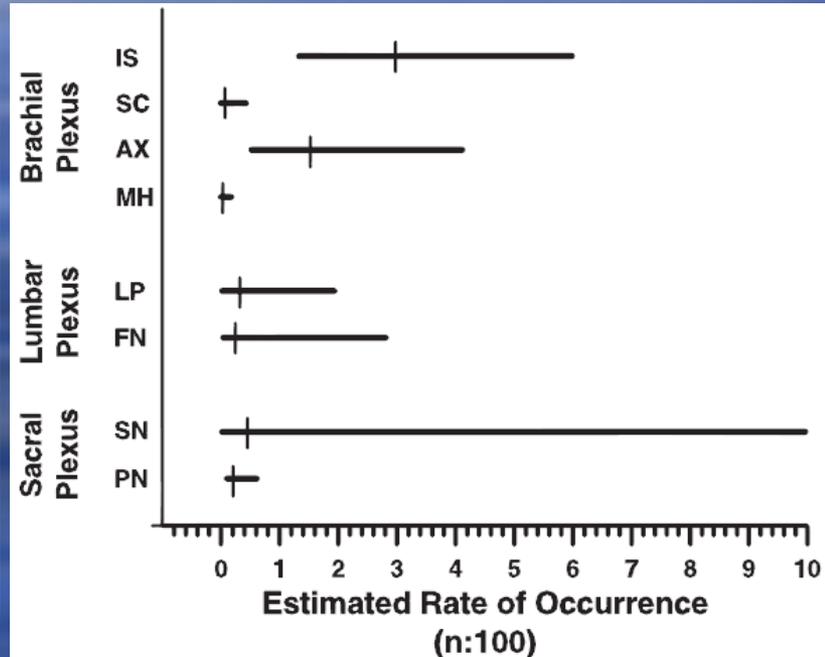
|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Interscalene block (7 studies)  | 2.84 |
| Supraclavicular block (1 study) | 0.03 |
| Axillary block (10 studies)     | 1.48 |
| Midhumeral block (2 studies)    | 0.02 |

### Lumbar plexus blockade

|                                 |      |
|---------------------------------|------|
| Lumbar plexus block (3 studies) | 0.19 |
| Femoral nerve block (4 studies) | 0.34 |

### Sacral plexus blockade

|                                   |      |
|-----------------------------------|------|
| Sciatic nerve block (3 studies)   | 0.41 |
| Popliteal nerve block (4 studies) | 0.24 |



1995-2005, 32 studies, narrative review  
Brull R, Anesth Analg 2007

**Table 2. Neuropathy After Peripheral Nerve Blockade**

| Author/Year                     | Study design | Number of occurrences | Number of blocks performed | Rate of occurrence (n = 100) | Number of permanent injuries | Rate of permanent injury (n = 100) | Remarks   |
|---------------------------------|--------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------|---|
| <i>Brachial plexus blockade</i> |              |                       |                            |                              |                              |                                    |   |
| <u>Interscalene block</u>       |              |                       |                            |                              |                              |                                    |   |
| Candido 2005 (56)               | P            | 31                    | 693                        | 4.47 (3.17–6.28)             | 0                            | 0 (0.00–0.53)                      | All cases resolved by 12 wk.  |
| Capdevila 2005 (57)             | P            | 0                     | 256 <sup>a</sup>           | 0 (0.01–1.42)                | 0                            | 0 (0.01–1.42)                      |   |
| Borgeat 2003 (24)               | P            | 56                    | 700 <sup>a</sup>           | 8.00 (6.14–10.16)            | 0                            | 0 (0.00–0.52)                      | All cases resolved by 6 mo.   |
| Auroy 2002 (45)                 | P            | 1                     | 3,459                      | 0.03 (0.01–0.16)             | ?                            | —                                  |   |
| Weber 2002 (58)                 | R            | 2                     | 218                        | 0.92 (0.28–3.26)             | 0                            | 0 (0.01–1.67)                      |   |
| Borgeat 2001 (59)               | P            | 74                    | 520                        | 14.23 (11.49–17.50)          | ?                            | —                                  | 73 cases resolved by 9 mo. Denominator includes single-injections (n = 286) and continuous catheters (n = 234). |
| Fanelli 1999 (60)               | P            | 7                     | 171                        | 4.09 (2.03–8.21)             | 0                            | 0 (0.01–2.12)                      | All cases resolved by 12 wk.  |

1995-2005, 32 studies, narrative review  
Brull R, Anesth Analg 2007

# 局所麻酔中毒

投与量過剰や血管内誤注入→血中濃度上昇→中毒

中枢神経系の毒性をきたす濃度 < 心血管系の毒性をきたす濃度

## 中枢神経系

大脳皮質の抑制系遮断による興奮→受容体の脱感作と伝達物質枯渇

自覚症状・・・浮動感、めまい→視覚と聴覚の異常→失明当識、傾眠

他覚症状・・・顔面や四肢の遠位端にはじまる振戦→全身痙攣→呼吸停止

## 心血管系

自律神経を遮断する間接作用

心臓と末梢血管に直接作用

心臓・・・プルキンエ線維と心筋の脱分極を抑制→収縮力低下、不整脈誘発

末梢血管・・・低濃度では血管収縮、高濃度で拡張・虚脱

## 局所麻酔薬は悪性腫瘍再発率を抑制するか？

疼痛刺激によるストレス反応を抑制

オピオイドや吸入麻酔薬の使用量が減る

→理論的には手術ストレスによる免疫抑制を減らせる→再発率の抑制？

メラノーマでの大規模調査

Melanoma Res 2000;10:165-9

局所麻酔併用全身麻酔で再発率が低かった

乳癌患者 レトロスペクティブ解析

Anesthesiology 2006;105:660-4

傍脊柱管ブロックと全身麻酔 vs 全身麻酔単独

ブロック併用群で寛解期が長く再発率が低かった

前立腺癌 レトロスペクティブ解析

Anesthesiology 2008;109:180-7

大腸癌

Anesth Analg 2008;107:325-32

硬膜外ブロック併用群で再発率が低かった

# Association between Epidural Analgesia and Cancer Recurrence after Colorectal Cancer Surgery

Antje Gottschalk, M.D.,\* Justin G. Ford, M.D.,† Cedric C. Regelin, M.D.,† Jing You, M.S.,‡  
Edward J. Mascha, Ph.D.,§ Daniel I. Sessler, M.D.,|| Marcel E. Durieux, M.D., Ph.D.,#  
Edward C. Nemergut, M.D.\*\*

