

## 歯科用局所麻酔薬と血管収縮薬

梶山 加綱

鹿児島大学歯学部附属病院歯科麻酔科

## Local Anesthetics and Vasoconstrictors in Dentistry

Kazuna Sugiyama

Department of Dental Anesthesia,  
Kagoshima University Dental Hospital,  
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima 890, Japan

### Abstract

Vasoconstrictors, such as epinephrine and norepinephrine, are commonly contained in local anesthetics to decrease systemic toxicity and prolong the duration of action by retarding anesthetic absorption. These catecholamines have varying degrees of  $\alpha$  and  $\beta$  adrenergic effects, resulting in cardiac and hemodynamic changes. On the other hand, several investigators have reported that clinical doses of these drugs have little effects on cardiovascular system, as far as they are evaluated with such conventional parameters as heart rate and blood pressure. Thus, the problems about the permissible doses of catecholamines contained in local anesthetics in dentistry have been still in controversy.

In recent years, however, detailed studies have clarified that catecholamines, even if in clinical doses, cause marked circulatory changes beyond expectation. Our data using echocardiography demonstrated that 45  $\mu$ g of epinephrine contained in lidocaine caused significant increases in heart rate and stroke volume with a resultant increase in cardiac output. Tachycardia was due to the action of epinephrine on  $\beta_1$  receptors of the pacemaker cells. The increase in stroke volume was caused by an augmentation of myocardial contractility and a decrease in afterload. Mean blood pressure was relatively stabilized because of a reduction in total peripheral resistance in spite of the increase in cardiac output. In contrast to epinephrine, more than 72  $\mu$ g of norepinephrine contained in lidocaine produced a remarkable increase in total peripheral resistance and corresponding elevation in mean blood pressure. The reason for this was that norepinephrine stimulated  $\alpha_1$  receptors of vessels in skeletal muscle, thus leading to vasoconstriction. The elevation in mean blood pressure brought about the negative chronotropic and inotropic changes of the heart through the baroreceptor reflex. Felypressin, non-adrenergic vasoconstrictor, has been believed to have no direct effects on the heart, although it is less effective than epinephrine in prevention of bleeding and

anesthetic potency. For that reason, anesthetics containing felypressin are usually used by choice in dental patients with cardiovascular disease. However, a large dose of felypressin has been reported to constrict coronary artery. Recent investigations indicate that felypressin has distinct effects on circulation and a depressant effect on cardiac function in ischemic heart.

Consequently, the doses of epinephrine and norepinephrine contained in local anesthetics should be less than 45 and 72  $\mu\text{g}$ , respectively. In cardiac patients, the administration of low concentration of epinephrine might be necessary according to the degree of severity of the disease.

### Key words

Epinephrine, Norepinephrine, Felypressin, Circulation, Cardiovascular disease.

## I. はじめに

通常、歯科用局所麻酔薬には、麻酔効果の増強、作用時間の延長、出血量の減少、中毒の予防等を目的として、血管収縮薬が添加されている。現在、主として用いられている血管収縮薬は、エピネフリン、ノルエピネフリン、フェリプレッシンであるが、これらのうちカテコールアミン類であるエピネフリンとノルエピネフリンは循環動態に変動をもたらすことから、心血管系疾患患者への使用の可否について従来から多くの議論がなされてきた<sup>1-4)</sup>。すなわち、エピネフリンやノルエピネフリン含有の局所麻酔薬は心拍数を増加させ、血圧を上昇させるので、循環器系疾患を有する患者には使うべきでないという意見、逆に、血管収縮薬の含まれていない局所麻酔薬は麻酔効果が不十分で、作用持続時間も短いため、患者は歯科治療中に疼痛を訴え、内因性カテコールアミン濃度が上昇して、かえって心臓循環器系に悪影響を及ぼすという意見などである。

最近、高齢化社会を反映して歯科患者の高齢化が進み、高血圧症、狭心症、糖尿病といった成人病を有する歯科患者が増加している。また、医療技術の進歩により以前なら安静を強いられていたような重症の心疾患を有する患者でも、薬剤の投与を受けながら歯科医院を受診することができるようになった。さらに、在宅歯科治療の対象となる、いわゆる寝たきり老人の中には脳血管障害や循環器系疾患を持つ患者も多く、有意義な人生を全うするためのQOLの向上が求められている昨今、歯科診療の面においても注意深い配慮が必要となってきた。

このような社会的状況を背景として、約10年ほど前から歯科用局所麻酔薬に添加される血管収縮薬の循環器系疾患患者に対する適応についての議論が再燃し、

最先端の医療機器を駆使してより詳細な研究が進み、従来の便宜的な測定方法では到底知り得なかった新しい知見が次々と発表されている<sup>5, 6)</sup>。

そこで、本稿では、著者がこれまで行ってきた研究成果を中心に、歯科用局所麻酔薬の心血管系への影響を概説し、さらに、心疾患患者に対する血管収縮薬の投与基準についても考察する。

## II. 歯科用局所麻酔薬の種類

通常、歯科用局所麻酔薬には、局所麻酔薬、血管収縮薬および添加物が含まれている。現在用いられている局所麻酔薬は塩酸リドカイン、塩酸プリロカイン、塩酸メピバカイン、血管収縮薬はエピネフリン、酒石酸水素エピネフリン、ノルエピネフリン、フェリプレッシンなどで、添加物としては防腐剤のパラオキシ安息香酸メチルをはじめピロ亜硫酸ナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウムなどが含まれている（表1）。

### 1. 塩酸リドカイン製剤

局所麻酔薬として塩酸リドカインを含む製剤には、歯科用キシロカイン<sup>TM</sup>（アストラジャパン）、キシレステシン<sup>TM</sup>（白水貿易）、キシレステシンA<sup>TM</sup>（白水貿易）、リグノスパン<sup>TM</sup>（日本歯科薬品）、オーラ注<sup>TM</sup>カートリッジ（昭和薬品化工）などがある。

歯科用キシロカイン<sup>TM</sup>、キシレステシンA<sup>TM</sup>、リグノスパン<sup>TM</sup>は、2%塩酸リドカイン（20mg/ml）に血管収縮薬として1/8万エピネフリン（12.5 $\mu\text{g}$ /ml）が添加されている。カートリッジ1本（1.8ml）中には塩酸リドカイン36mgとエピネフリン22.5 $\mu\text{g}$ が含まれている。

オーラ注<sup>TM</sup>カートリッジは、1本（1.8ml）中に塩酸リドカイン36mgと酒石酸水素エピネフリン45 $\mu\text{g}$ を含

表 1. 歯科用局所麻酔薬の種類

(含有量は 1 ml 中)

商 品 名	局 所 麻 酔 薬	血 管 収 縮 薬
歯科用キシロカイン キシレステシン A リグノスパン	塩酸リドカイン 20mg	エピネフリン 12.5 $\mu$ g (1/8 万)
オーラ注カートリッジ		酒石酸水素エピネフリン 25 $\mu$ g エピネフリン 13.74 $\mu$ g (1/7.3 万) に相当
キシレステシン		ノルエピネフリン 40 $\mu$ g (1/2.5 万)
歯科用シタネスト	塩酸プリロカイン 30mg	酒石酸水素エピネフリン 6 $\mu$ g エピネフリン 3.3 $\mu$ g (1/30 万) に相当
シタネストーオクタプレッシン		フェリプレッシン 0.03 U
カルボカイン EF	塩酸メピバカイン 20mg	エピネフリン 10 $\mu$ g (1/10 万)

有している。酒石酸水素エピネフリン 45 $\mu$ g はエピネフリン 25 $\mu$ g に相当 (エピネフリン量 = 酒石酸水素エピネフリン量  $\times$  183.2/333.2) するので、エピネフリンとしての濃度は 1/7.3 万となる。この濃度は 1/8 万エピネフリンと比べて約 9 % 高い。酒石酸水素エピネフリンはエピネフリンと同様の作用を有するが、局所刺激性が少なく安定性が高いので、粘膜への投与には適しているといわれている<sup>7)</sup>。

キシレステシン<sup>TM</sup>は、2 % 塩酸リドカイン (20mg/ml) に血管収縮薬として 1/2.5 万ノルエピネフリン (40 $\mu$ g/ml) が添加されている。カートリッジ 1 本 (1.8ml) 中には塩酸リドカイン 36mg とノルエピネフリン 72 $\mu$ g が含まれている。

## 2. 塩酸プリロカイン製剤

塩酸プリロカイン製剤には、歯科用シタネスト<sup>TM</sup> (アストラジャパン) とシタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup> (アストラジャパン) がある。

歯科用シタネスト<sup>TM</sup>は、3 % の塩酸プリロカイン (30mg/ml) に酒石酸水素エピネフリン 6 $\mu$ g/ml が添加されている。酒石酸水素エピネフリン 6 $\mu$ g はエピネフリン 3.3 $\mu$ g に相当するから、エピネフリン濃度は 1/30 万となる。

シタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>は、3 % の塩酸プリロカイン (30mg/ml) にフェリプレッシン 0.03 U/ml が添加されている。カートリッジ 1 本 (1.8ml) 中には塩酸プリロカイン 54mg とフェリプレッシン 0.054 U が含まれている。

## 3. 塩酸メピバカイン製剤

塩酸メピバカイン製剤には、カルボカイン EF<sup>TM</sup> (バイエル日本歯科) がある。本剤には 2 % の塩酸メピバカインと 1/10 万のエピネフリン (10 $\mu$ g/ml) が含

まれている。カルボカイン EF<sup>TM</sup> はアンプルとバイアルのみでカートリッジはない。なお、EF は Epinephrine Force の略である。

## 4. 塩酸トリカイン製剤

塩酸トリカイン製剤として、以前バイカイン・グリーン<sup>TM</sup>、バイカイン・ブルー<sup>TM</sup>、バイカイン・イエロー<sup>TM</sup> という 3 種類の局所麻酔薬があった。いずれも 3 % の塩酸トリカインに、血管収縮薬として、バイカイン・グリーンは 1/2 万ノルエピネフリン、バイカイン・ブルーは 1/5 万エピネフリンと 1/5 万ノルエピネフリン、バイカイン・イエローは 1/2.5 万エピネフリンが添加されていた。しかし、平成 6 年に販売中止となった。

## Ⅲ. エピネフリン添加局所麻酔薬

局所麻酔薬にエピネフリンを初めて添加したのは Heinrich Braun である。1903 年、彼はコカインの持つ強い毒性と短い持続時間という欠点を補うためにエピネフリンを添加した<sup>8)</sup>。

局所麻酔薬にエピネフリンを添加することにより、局所の毛細血管が収縮して、局所麻酔薬の血管内への吸収が遅延し、血中局所麻酔薬濃度の急激な上昇が抑えられて、局所麻酔薬中毒が予防できる。また、局所麻酔薬が長時間局所に停滞することにより、麻酔効果の増強および作用持続時間の延長が期待できる。さらに、コカイン以外の多くの局所麻酔薬は程度の差はあるものの末消血管拡張作用を有しており、エピネフリンの持つ強い血管収縮作用が局所においてこの拡張作用を凌駕するために、創部からの出血が減少し、術野の明示も可能となる。

## 1. 最大許容量

多くの研究は、局所麻酔薬の口腔内投与後の血中最

高濃度はエピネフリンとの併用により減少するという点で一致している。伊東<sup>9)</sup>は、リドカイン40mgによる下顎孔伝達麻酔を行い、血中リドカイン濃度を経時的に測定した結果、リドカイン単投与時には最高濃度が0.35 $\mu$ g/mlにまで上昇したが、1/8万エピネフリンを添加した場合には0.22 $\mu$ g/mlに留まり、エピネフリンを添加することによりリドカインの血中濃度上昇が約40%抑えられたと報告している。また、Cannell<sup>10)</sup>は、2%リドカインの口腔内投与量と血中最高濃度との関係を回帰直線で表し、エピネフリンはリドカインの滴定量を40%減少させると述べている。このようなことから、リドカインの最大許容量はエピネフリンを添加することにより4.5mg/kgから7mg/kgにまで増量できると推定されている<sup>11)</sup>。

この基準を歯科用局所麻酔薬に適用すると、エピネフリン添加リドカインは体重60kgの成人において420mgまで投与可能ということになる。2%溶液の場合カートリッジ1本(1.8ml)にはリドカインが36mg含まれているから、カートリッジを約12本まで注射しても安全であるということになる。実際の歯科臨床においてリドカインをこれほど大量に使用することはまず有り得ないので、現実にはリドカイン中毒は起こり得ないといえる。

## 2. 心機能への影響

しかし、ここで問題となるのは、リドカインに添加されているエピネフリンの生体に及ぼす影響である。Monheim<sup>12)</sup>は、健康成人におけるエピネフリンの最大許容量を200 $\mu$ gとしている。歯科臨床で広く用いられている1/8万エピネフリン溶液には1mlにつき12.5 $\mu$ gのエピネフリンが含まれているから、200 $\mu$ gを最大限量とするならば、16mlまで投与可能ということになる。これはカートリッジ約9本分に相当する。エピネフリンの口腔内投与量と最大血中濃度との関係式から推測すれば、200 $\mu$ gのエピネフリンを注射すると血中濃度は約700pg/ml上昇し、これは非常に強い身体的ストレスを加えたときの血中濃度に一致する<sup>13)</sup>。すなわち、エピネフリン200 $\mu$ gの投与は身体に相当な影響を及ぼすと考えられる。従来信じられてきたMonheimの投与基準は、最近になって理論的根拠に乏しいと判断されるに至った。

Dionne<sup>13)</sup>は、54 $\mu$ gエピネフリン添加2%リドカイン投与後の循環動態の変化をインピーダンス法を用いて測定し、心拍数と心拍出量はそれぞれ20%と30%増加し、全末梢血管抵抗は13%低下したと報告してい

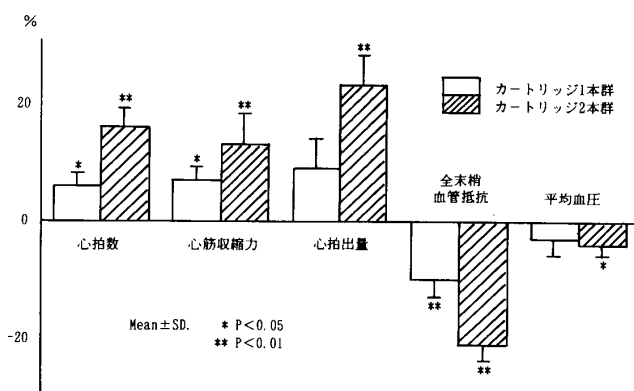


図1. 1/8万エピネフリン添加2%リドカイン投与後の循環動態の変動

る。また、エピネフリンの持続静脈内投与を行った一戸ら<sup>14)</sup>も、投与速度10ng/kg/min(エピネフリン45 $\mu$ g注射時に相当)において、平均血圧は変わらないが、心拍数、一回拍出量、心拍出量は増加し、全末梢血管抵抗は減少したと報告している。著者ら<sup>15)</sup>は、1/8万エピネフリン添加2%リドカインカートリッジ1本(エピネフリン22.5 $\mu$ g含有)および2本(エピネフリン45 $\mu$ g含有)を口腔内へ浸潤麻酔したときの心機能変化を心エコー法を用いて検索したところ、1本群では著明な変動はみられなかったが、2本群では注射2~5分後に、心拍数は16%、心筋収縮力は13%、1回拍出量は7%、心拍出量は23%の増大、全末梢血管抵抗は21%の減少と著しい変化が認められた(図1)。さらに、著者ら<sup>16)</sup>は、超音波エコードップラー装置により左心室の拡張期コンプライアンスを測定し、45 $\mu$ gのエピネフリンは心臓の収縮時相のみならず拡張時相にも刺激的に作用することを明らかにした。

このような最近の研究から、1/8万エピネフリン3.6ml(エピネフリン45 $\mu$ g含有)を口腔内に浸潤麻酔したときには、まず後負荷が減少し、次いで心拍数の増加と心筋収縮力の増大に伴う1回拍出量の増加が認められ、この心拍数と1回拍出量の増加の結果として心拍出量が増加する。しかし、心拍出量の増加にもかかわらず、全末梢血管抵抗が減少するために平均血圧はほとんど変化しないということがわかった。これらの変化はエピネフリンの持つ $\beta_1$ および $\beta_2$ 受容体刺激作用の表れであり、臨床投与量のエピネフリンは局所においては強い血管収縮作用を有する一方、全身的には $\beta$ 作用を発揮するものと考えられる。そして、さらに重要なことは、これら循環系の変化は臨床上使用されている非観血的モニターから得られる情報、つまり血圧

や心拍数の変化からは判断できないほど著しいということである<sup>15, 17)</sup>。したがって、エピネフリンの1回投与量は45 $\mu$ g(1/8万エピネフリン添加局所麻酔薬3.6m $\ell$ )以下にすべきである。

### 3. 低濃度エピネフリン

このようなエピネフリンの循環器系への影響を考慮して、最近、歯科用局所麻酔薬に添加されているエピネフリンの濃度を低下させようとの試みがなされている。しかし、エピネフリンの低濃度化は循環動態の変動を軽減させる一方で、エピネフリンの持つ麻酔効果増強作用および局所止血作用を減弱させる可能性があるため、これら両面からの検討が必要である。岡<sup>18)</sup>は、Visual Analogue Scaleと体性感覚誘発電位を指標とした研究で、1/8万と1/20万エピネフリン添加2%リドカインの作用持続時間はそれぞれ97分と83分で両者間に差異はなかったが、1/30万エピネフリンでは50分と有意に短かった。循環動態については1/8万エピネフリンで心拍数の増加を認めたが、1/20万エピネフリンでは著しい変化はみられなかったと報告している。浸潤麻酔による局所の末梢血流量については、山蔦ら<sup>19)</sup>がレーザードップラー血流計で舌の血流量を経時的に測定し、1/10万と1/30万エピネフリンでそれぞれ80%と83%減少し、両者間に有意差を認めなかったが、回復時間は1/10万エピネフリンで180分、1/30万エピネフリンで130分と顕著な差異がみられた。エピネフリンの低濃度化により末梢血管の収縮程度に大きな違いはみられないが、回復時間は濃度に依存すると結論している。また、浸潤麻酔後の疼痛閾値を調べた研究によると、注射後60分までは1/8万、1/16万および1/24万エピネフリンのいずれの濃度でも痛覚反応に差異はないといわれている<sup>20)</sup>。したがって、2%リドカインに添加されるエピネフリン濃度は1/20万まで低下させることができると考えられる。

歯科用シタネスト<sup>TM</sup>は、3%のプリロカインに酒石酸水素エピネフリン6 $\mu$ g/ml、つまり1/30万のエピネフリンが添加されている。プリロカインの末梢血管拡張作用はリドカインと比べて弱いため、添加されるエピネフリン濃度が低くても1/8万エピネフリン添加2%リドカインに匹敵するくらいの血管収縮が期待できる。以前、歯科用シタネスト<sup>TM</sup>の麻酔作用はシタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>に及ばないとされていたが、最近の芦沢ら<sup>21)</sup>の研究によると、1/30万エピネフリン添加3%プリロカインの効果持続時間は1/8万エピネフリン添加2%リドカインと比較して有意差を認

めなかったという。著者は歯科用シタネスト<sup>TM</sup>の価値を再認識する必要があるのではないかと考えている。

## IV. ノルエピネフリン添加局所麻酔薬

ノルエピネフリンは構造上dl体とl体の2種類に分けられる。救急時の昇圧薬として使用されているのはdl-ノルエピネフリンであり、歯科用局所麻酔薬に添加されているのはl-ノルエピネフリンである。ノルエピネフリンの局所における血管収縮作用はエピネフリンよりも弱い。故に、血管収縮薬として歯科用局所麻酔薬に添加されているノルエピネフリンの濃度はエピネフリンが1/8万(歯科用キシロカイン<sup>TM</sup>の場合)であるのに対して1/2.5万(キシレステシン<sup>TM</sup>の場合)とかなり高い。dl-ノルエピネフリンとl-ノルエピネフリンを比較すると、l-ノルエピネフリンの方が血管収縮作用は強く、局所血管への吸収速度は遅い<sup>22)</sup>。

### 1. 心機能への影響

ノルエピネフリン添加リドカインの心機能への影響に関する詳細な報告は数少ない。上原ら<sup>23)</sup>は、dl-ノルエピネフリン添加1%プロカインを口腔内に投与して、150 $\mu$ g以上のノルエピネフリン量において有意な血圧上昇と心拍数減少を認めたと述べている。エンフルレン麻酔下においてl-ノルエピネフリン添加2%リドカインを投与し、一過性の心拍数減少、有意の血圧上昇および全末梢血管抵抗の増大をみたとの報告もある<sup>22)</sup>。著者ら<sup>15)</sup>は、1/2.5万ノルエピネフリン添加2%リドカインカートリッジ1本(l-ノルエピネフリン72 $\mu$ g含有)および2本(l-ノルエピネフリン144 $\mu$ g含有)を口腔内へ浸潤麻酔したときの心機能変化を心エコー法を用いて検索したところ、注射2~5分後に全末梢血管抵抗は1本群で24%、2本群で42%、平均血圧は1本群で11%、2本群で16%上昇したが、心拍数は1本群で8%、2本群で13%、心筋収縮力は1本群で10%、2本群で14%、1回拍出量は1本群で4%、2本群で5%、心拍出量は1本群で10%、2本群で18%減少し、いずれも統計学的に有意であった(図2)。特に、全末梢血管抵抗の増大は著しく、1本群、2本群とも注射後30分を経過しても注射前値との間に有意差が認められた。

これらの研究結果から、1/2.5万ノルエピネフリン1.8m $\ell$ (ノルエピネフリン72 $\mu$ g含有)以上を口腔内に浸潤麻酔したときには、まず末梢血管抵抗が著しく増大して、平均血圧が上昇し、次いで心拍数の減少と心

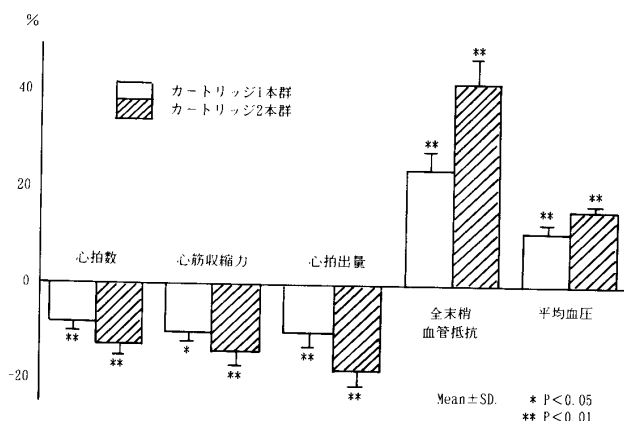


図2. 1/2.5万ノルエピネフリン添加2%リドカイン投与後の循環動態の変動

筋収縮力の低下に伴う1回拍出量の減少が認められ、この心拍数と1回拍出量の減少の結果として心拍出量が減少することがわかった。ノルエピネフリンは直接的には心臓に対して $\beta_1$ 受容体を刺激するが、同時に末梢血管に対して $\alpha_1$ 受容体刺激作用を発揮し、全末梢血管抵抗を増大させ、血圧を上昇させる。この血圧上昇により圧受容体を介する自律神経反射が惹起されて、心拍数の減少と心筋収縮力の低下が起こったと考えられる。したがって、ノルエピネフリンの1回投与量は $72\mu\text{g}$  (1/2.5万ノルエピネフリン添加局所麻酔薬1.8ml) 以下にすべきである。

## 2. 脳循環への影響

広田ら<sup>24)</sup>は、1/2.5万ノルエピネフリン添加2%リドカイン3.6ml (ノルエピネフリン $144\mu\text{g}$ 含有) を口腔内へ浸潤麻酔したときの脳循環の変動を脳血管特性測定装置を用いて検索した結果、血圧の上昇に伴い最大総頸動脈血流量は25%、最大総頸動脈血流速度は21%減少したが、脳内動脈循環抵抗は35%増大して、脳内動脈循環容量は47%減少したと述べている。著者ら<sup>25)</sup>は、同薬剤浸潤麻酔後の脳動脈血流速度を経頭蓋のドップラー法により測定し、平均血圧の上昇にもかかわらず、中大脳動脈血流速度は変化しないことを報告した。すなわち、1/2.5万ノルエピネフリン3.6mlを口腔内に浸潤麻酔したときには、中大脳動脈のような比較的大い動脈の血流速度は変わらないが、より細い脳血管は収縮し、脳血流量が減少するといえる。

ノルエピネフリン添加局所麻酔薬を注射したときに頭痛を訴える患者がいる。これは高齢者に限らず若年者においてもみられるが、この原因はおそらくノルエピネフリンによる著しい血圧上昇のほかに比較的細い

脳血管の収縮とそれに伴う脳血流量の減少が関与しているのではないかとと思われる。

## V. フェリプレッシン添加局所麻酔薬

フェリプレッシンは下垂体後葉から分泌されるバゾプレッシンに類似したポリペプチドである。エピネフリンやノルエピネフリンとは異なり、静脈系に作用するため、局所の血管収縮作用はカテコールアミン類ほど顕著ではない。血管収縮薬としてフェリプレッシンを含むシタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>は、1/8万エピネフリン添加2%リドカインと比較して麻酔効果増強作用が弱く、局所止血作用も劣るといわれている<sup>18)</sup>。このことは、症例によっては歯科治療中の疼痛管理に難渋したり、創部からの出血により術野の明示が困難となる可能性があることを示唆している。しかし、従来から循環系にはほとんど影響しないといわれ<sup>1)</sup>、特に心血管系疾患患者に対して好んで用いられている。

### 1. 最大許容量

フェリプレッシンを含む歯科用局所麻酔薬は、現在のところシタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>のみである。局所麻酔薬であるプリロカインは代謝が早く、毒性はアミド型局所麻酔薬中で最も低い。最大許容量はメトヘモグロビン形成を考慮して $10\text{mg/kg}$ とされている<sup>26)</sup>。しかし、血管収縮薬であるフェリプレッシンについては明確な投与基準がなく、これまで無条件に使用されてきた。そこで、砂田<sup>27)</sup>は、本態性高血圧症患者を対象としてフェリプレッシン投与後の循環動態の変動を血圧と左室収縮時相を指標として検討を加え、 $0.06\text{U/ml}$ のフェリプレッシン3mlの投与で血圧の上昇傾向と $1/\text{PEP}^2$ の低下傾向が認められ、 $0.13\text{U/ml}$ の3ml投与では有意な血圧上昇と $1/\text{PEP}^2$ の低下が認められた。このことから、フェリプレッシンの投与限界量は $0.18\text{U}$ 程度であるとした。この量はシタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>カートリッジ3.3本に相当する。

### 2. 冠循環への影響

フェリプレッシンは、化学構造がバゾプレッシンと似ていることから、バゾプレッシンと同様、血圧上昇や冠血管収縮作用を有するとの意見もある<sup>28)</sup>。しかし、これは臨床使用量をはるかに越える大量投与を行った実験結果に基づいたものであり、歯科臨床にそのまま適応することはできない。

北川<sup>29)</sup>は、臨床使用量に近い少量のフェリプレッシンの持続的静脈内投与下における心機能変化をイヌを使って観察し、フェリプレッシンは非虚血心に対して冠血流量を減少させる作用を有するものの心筋の酸素需給バランスには影響を及ぼすほどではなく、虚血心に対しては虚血領域よりもむしろ非虚血領域の機能を低下させると結論している。また、フェリプレッシンは冠血流量の減少と心筋内外層における組織酸素分圧の変化を引き起こしたとの実験結果もある<sup>30)</sup>。一方、砂田<sup>27)</sup>は、高血圧症患者に対してフェリプレッシン0.06 U/mlを3 ml（シタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>カートリッジ3.3本相当）投与しても心筋の虚血性変化は認められなかったと述べている。いずれにしても、臨床投与量においてフェリプレッシンが心筋虚血を惹起するか否かについては今後の研究成果を待たねばならないだろう。

## VI. 心疾患患者と血管収縮薬

このように、最近の研究によりエピネフリン45 $\mu$ g、ノルエピネフリン72 $\mu$ gの口腔内投与は健常人においても心血管系に有意の変化をもたらすことが明かとなった。この投与量はそれぞれ1/8万エピネフリン添加局所麻酔薬カートリッジ2本と1/2.5万ノルエピネフリン添加局所麻酔薬カートリッジ1本に相当する。心疾患患者は健常人に比して循環予備力が少なく安全域が狭いので、この健常人における投与基準をそのまま当てはめるわけにはいかない。

### 1. 心疾患とエピネフリン

著者ら<sup>31, 32)</sup>は、心疾患患者の歯科治療に際して1/8万エピネフリン添加2%リドカイン（歯科用キシロカイン<sup>TM</sup>）1.8 mlと0.03 U/mlフェリプレッシン添加3%プリロカイン（シタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>）1.8 mlの浸潤麻酔を行い、心機能の変化を検索した。その結果、フェリプレッシンを投与した場合にはいずれの心疾患患者においても循環動態は比較的安定していたが、エピネフリンを投与した場合には著しい心機能の亢進が認められた。そこで、この心機能の亢進と心疾患の重症度との関係を検討したところ、New York Heart Association (NYHA)の心疾患の重症度分類で1度の患者は心拍出量の増加が22%、2度の患者は26%、3度の患者は59%と、心疾患の重症度につれて心機能の亢進は顕著になることが判明した。さらに、この心拍出量の増加は1度の患者では15分後に認められなくなったのに対して、2度と3度の患者では30分

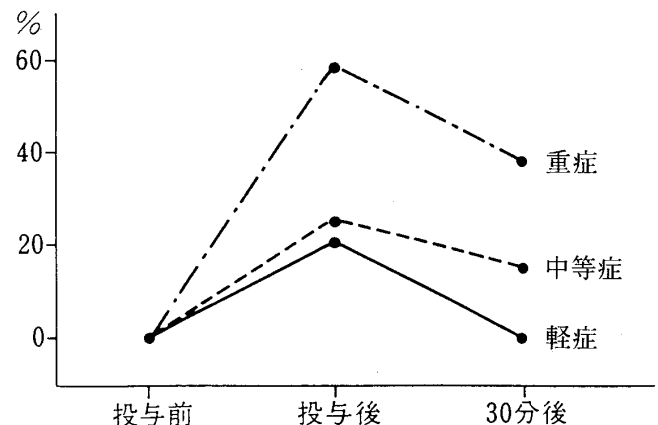


図3. 心疾患患者における1/8万エピネフリン添加2%リドカイン投与後の心拍出量の変化

以上も持続した（図3）。この結果から、重症の心疾患患者ほどエピネフリン投与後の心機能亢進は著しくなり、循環予備力の少ない心疾患患者では心臓発作が起りやすくなるといえる。したがって、心疾患の重症度によりエピネフリンの投与量を少なくする必要がある。

### 2. 心疾患とノルエピネフリン

従来、ノルエピネフリンはエピネフリンに比べて $\beta$ 効果が弱く、心臓への直接作用が少ないことから、心疾患患者に対して安心して使用できるといわれてきた。しかし、最近の研究によりノルエピネフリン添加局所麻酔薬は、たとえ少量投与であっても末梢血管を強く収縮させ、血圧を著しく上昇させることがわかってきた<sup>15, 22)</sup>。著しい血圧上昇に伴う後負荷の増大は、心仕事量の増大を招き、心筋酸素消費量を増加させる。一方、後負荷の増大による左心室内圧の上昇は、心内膜下組織の血流量を減少させ、心筋酸素供給量を減少させる。このような心筋における酸素需給バランスの不均衡により、狭心症、心筋梗塞、不整脈、心不全といった重篤な心臓発作が発症する。また、著明な血圧上昇は、脳内圧を亢進させ、高血圧性脳症、脳内出血などの脳血管障害を引き起こす。したがって、健常人においてもノルエピネフリンの投与量はできるだけ少量にとどめるべきであるし、心疾患患者に対してはむしろ使用しない方がよいと思われる。

### 3. 心疾患とフェリプレッシン

現在のところ、血管収縮薬の局所作用、すなわち麻酔効果増強作用と局所止血作用という点においてエピ

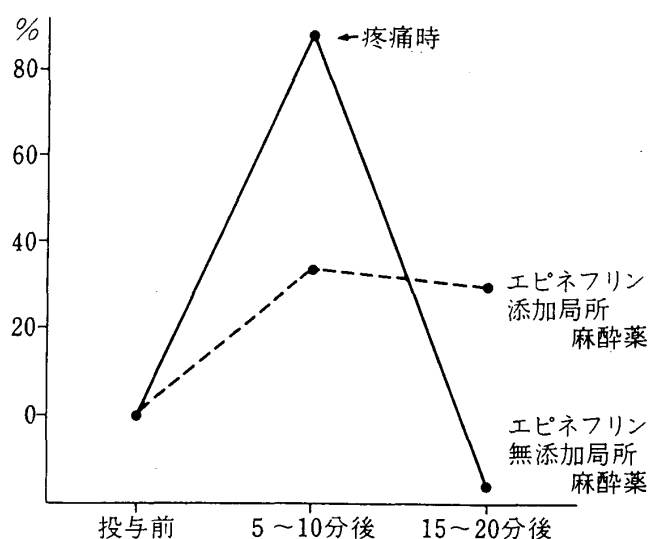


図4. 1/8万エピネフリン添加2%リドカインおよび疼痛刺激による心拍量の変化

ネフリンに優るものはない。

NYHA 2度の心疾患患者に対して、1/8万エピネフリン添加2%リドカイン(歯科用キシロカイン<sup>TM</sup>)1.8mlと0.03U/mlフェリプレッシン添加3%プリロカイン(シタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>)1.8mlの浸潤麻酔下にて歯科治療を行ったところ、シタネストーオクタプレッシン<sup>TM</sup>を投与したときには麻酔効果が不十分で、患者は疼痛を訴え、心拍量は80%以上も増加した<sup>31, 32)</sup>。この心機能亢進はエピネフリン投与後にみられたよりも顕著であった(図4)。このことから、エピネフリン無添加の局所麻酔薬を使って患者に疼痛刺激を与えるよりは、エピネフリン添加の局所麻酔薬を投与して、確実な麻酔効果のもとに歯科治療を行う方が心血管系への悪影響は少ないといえる。

## Ⅶ. 心疾患患者における局所麻酔薬の選択基準

心疾患患者の歯科治療時には、次のような注意が必要である。

- ① エピネフリンの投与量を健常人よりも少なくする。
  - ② ノルエピネフリンの投与は可及的に避ける。
  - ③ 局所麻酔を確実にを行い、患者に疼痛を与えない。
- これらのことを考慮して、心疾患患者における歯科用局所麻酔薬の選択基準について考察する。

### 1. 心疾患の重症度判定

まず、歯科治療を開始する前に問診により心疾患の重症度を判定する。それには New York Heart

表2. New York Heart Association (NYHA) の心疾患の重症度分類

NYHA 1度: 心疾患はあるが、日常の生活活動で、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状などの症状は起こらず、身体活動制限の必要はない。
NYHA 2度: 日常の生活活動で、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状などが起こり、軽度の身体活動制限を必要とする。
NYHA 3度: 日常の生活活動を軽度に制限しても、疲れ、動悸、息切れ、狭心症状などが起こり、中等度ないしは強度の身体活動制限を必要とする。
NYHA 4度: 強度に身体活動を制限しても、心不全や狭心症状があり、安静を守らない場合には症状が増強する。

Association (NYHA) の分類(表2)を利用する。

心疾患はあるが、日常の生活活動で疲労、動悸、息切れ、狭心症状などの症状は起こらず、身体活動を制限する必要のない患者、たとえば、階段を3階まで昇ったり、坂道を歩いたり、平地を走っても、症状が出現しないという患者はNYHA 1度、つまり心疾患の程度は軽症であると判定する。

日常の生活活動で疲労、動悸、息切れ、狭心症状などの症状が起こり、軽度の身体活動制限を必要とする患者、たとえば、階段を2階までなら昇れるが、3階まで昇ると症状が出現するという患者、あるいは平地を歩くことはできるが、走ると症状が出現するという患者はNYHA 2度、つまり中等症と判定する。

日常の生活活動を軽度に制限しても、疲労、動悸、息切れ、狭心症状などが起こり、中等度ないしは強度の身体活動制限を必要とする患者、たとえば、階段を2階まで昇っても、平地を300m歩いても症状が出現するという患者はNYHA 3度、つまり重症と判定する。

強度に身体活動を制限しても、心不全や狭心症状があり、安静を守らないと症状が増悪するというNYHA 4度の患者は、歯科医院を訪れることもできないであろう。

### 2. 歯科用局所麻酔薬の選択

次に、心疾患の重症度を参考にして歯科用局所麻酔薬を選択する。歯科用局所麻酔薬にはエピネフリンを含有する局所麻酔薬を使用する。ただし、エピネフリ



ンの投与量を少なくする。方法には、1/8 万エピネフリンとフェリプレッシンを併用する方法と低濃度エピネフリンを使用する方法とがある。

### 1) フェリプレッシンを併用する方法

心疾患の重症度が軽症 (NYHA1度) ならば、1/8 万エピネフリン添加局所麻酔薬カートリッジ 1 本 (1.8 ml) を投与し、循環動態に著変がなければ、さらに 1/2 本 (0.9ml) 投与できる (計 2.7ml, エピネフリン 33.75  $\mu$ g)。追加投与にはシタネストーオクタプレッシン™ を使う。

心疾患の重症度が中等症 (NYHA2度) ならば、1/8 万エピネフリン添加局所麻酔薬カートリッジ 1/2 本 (0.9ml) を投与して、循環動態に著変がなければ、さらに 1/2 本 (0.9ml) 投与できる (計 1.8ml, エピネフリン 22.5  $\mu$ g)。追加投与にはシタネストーオクタプレッシン™ を使う。

心疾患の重症度が重症 (NYHA3度) ならば、1/8 万エピネフリン添加局所麻酔薬の投与量をカートリッジ 1/2 本 (0.9ml, エピネフリン 11.25  $\mu$ g) 以下とし、シタネストーオクタプレッシン™ を追加投与する。

1/8 万エピネフリン添加 2% リドカインカートリッジ 1 本 (1.8ml) を口腔内へ注射したときの血中エピネフリン濃度は 3 ~ 5 分後に最高となり、15 分後には半減するので<sup>33, 34)</sup>、注射後 15 分以上経過すれば再びエピネフリンを投与することができると考えられる。

### 2) 低濃度エピネフリンを使用する方法

現在、1/8 万より低濃度のエピネフリンを含むリドカイン製剤は市販されていない。したがって、低濃度エピネフリンを使用する際には既製のエピネフリン溶液を希釈しなければならない。希釈方法は歯科用キシロカイン™ カートリッジ内の液を 1/2 (0.9ml) に減らして、別の注射器で 2% キシロカイン™ のバイアルから 0.9ml 吸い、これをカートリッジ内に注入すると、リドカイン濃度は 2% のままでエピネフリン濃度だけを 1/16 万に半減することができる<sup>35)</sup>。同様に 1/8 万エピネフリン添加 2% リドカイン 0.7ml に 2% リドカイン 1.1ml を混入すれば、1/20 万エピネフリン添加 2% リドカイン溶液ができる。

1/20 万エピネフリンを使用すれば、心疾患の重症度が中等症 (NYHA2度) の場合でも、カートリッジ 2 本 (3.6ml, エピネフリン 18  $\mu$ g) 程度投与することができるし、重症 (NYHA3度) の症例でもカートリッジ 1 本 (1.8ml, エピネフリン 9  $\mu$ g) 程度投与できる

だろう。低濃度エピネフリン投与時にはエピネフリンの血中濃度上昇も抑えられるので、短時間のうちに追加投与も可能となる。このエピネフリン希釈法の欠点は 2% キシロカイン™ バイアルの入手が難しいことである。

歯科用シタネスト™ は 3% の塩酸プリロカインに 1/30 万エピネフリン相当の酒石酸水素エピネフリンが添加されている。プリロカインはリドカインよりも末梢血管拡張作用が弱く、エピネフリン濃度を 1/30 万に低下させても、1/8 万エピネフリン添加 2% リドカインと同程度の作用持続時間が得られるといわれているので<sup>21)</sup>、心疾患患者に対しても安心して使用できると思われる。

### 3. 精神鎮静法の併用

歯科治療時の不安、恐怖、緊張や注射刺入時の疼痛などの精神的および身体的ストレスにより血中カテコールアミン濃度は上昇する。ジアゼパム静脈内鎮静法はこの上昇した血中カテコールアミン濃度を低下させる。Dionne<sup>13)</sup> らは、非鎮静下と比べてジアゼパム鎮静下では、カテコールアミン濃度の上昇および循環動態の変動は有意に抑制されたといっているし、五十嵐<sup>34)</sup> も、ジアゼパム 0.15mg/kg の投与により内因性カテコールアミンの分泌が抑制されて、収縮期血圧と心筋酸素消費量の増加率は減少したと述べている。したがって、精神鎮静法を適用すれば、心疾患患者においてもエピネフリン添加局所麻酔薬の投与量を増加させることができると考えられる。金子<sup>6)</sup> が指摘しているように、心疾患の程度により軽症あるいは中等症の患者では 40  $\mu$ g (1/8 万エピネフリン溶液で 3.2ml)、重症例では 20  $\mu$ g (同液で 1.6ml) までエピネフリンを使用できるかもしれない。

### VIII. おわりに

最先端の医療機器を駆使した最近の研究により、血管収縮薬の循環器系疾患患者への使用の可否に関する議論に一応の終止符が打たれようとしている。エピネフリンは通常使用されている血圧や心拍数のモニターだけでは知ることのできない心筋収縮力、心拍出量に多大な影響を及ぼし、ノルエピネフリンは末梢血管抵抗を著しく増大させて、心血管および脳血管系に悪影響を及ぼす。また、フェリプレッシンの大量投与は冠動脈の収縮を引き起こす可能性がある。一方、血管収縮薬を含まない局所麻酔薬は治療中の疼痛刺激を十分に抑制することができず、著しい心機能亢進を惹

起する。

したがって、循環器系疾患患者の歯科治療に際しては、エピネフリン無添加の局所麻酔薬を使用するよりも、むしろエピネフリンを含有する局所麻酔薬を選択し、フェリプレッシンの併用ないしはエピネフリンの低濃度化などの手段を講じて、エピネフリンの投与量を少なくすると共に、注意深い全身管理体制のもとで無痛的な歯科治療に心がけることが重要である。

#### 参考文献

- 1) 梶山加綱, 広瀬伊佐夫, 小谷芳人, 城 茂治, 新家信行, 松浦英夫, 藤田訓也, 作田正義: 心疾患患者の抜歯時の心エコー図的变化—アドリナリン添加リドカインとオクタプレッシン添加プリロカインとの比較—, 日歯麻誌, 6, 286-296, 1978
- 2) 尾崎登希雄, 渡辺隆夫, 領家和男, 浜田 驍: 局所麻酔薬に関する研究, そのⅡリドカインに添加されたアドレナリン濃度の麻酔効果に及ぼす影響, 日歯麻誌, 8, 194-200, 1980
- 3) 佐々木清: 局所麻酔薬に添加される血管収縮薬に関する研究—本態性高血圧症患者における epinephrine の使用限界量—, 日歯麻誌, 7, 320-343, 1979
- 4) The American Dental Association and American Heart Association: Management of dental problem in patients with cardiovascular disease. J Am Dent Assoc, 68, 333-334, 1964
- 5) 梶山加綱: 歯科用局所麻酔薬の心疾患に及ぼす影響, 歯科ジャーナル, 35, 153-160, 1992
- 6) 金子 譲: 歯科診療時における循環器系疾患患者の管理, 歯医学誌, 9, 3-18, 1990
- 7) 野口いづみ, 桃井保子, 河野 篤, 雨宮義弘: オーラ注カートリッジの口腔内浸潤麻酔効果の臨床的検討, 日本歯科評論, 619, 199-206, 1994
- 8) 金子 譲: 添加エピネフリンの血中濃度と循環, 日歯麻誌, 21, 1-14, 1993
- 9) 伊東 哲: 歯科口腔外科領域における局所麻酔薬 lidocaine 投与時の血清および血漿中の濃度変化に関する研究, 日歯麻誌, 7, 212-234, 1979
- 10) Cannell, H., Walters, H., Beckett, A. H., Saunders, A.: Circulating levels of lignocaine after peri-oral injections. Br Dent J, 138, 87-93, 1975
- 11) Yagiela, J. A.: Vasoconstrictors: their role in local anesthetic toxicity. J Jpn Dent Soc Anesthesiol, 21, 261-278, 1993
- 12) Monheim, L. M.: Vasoconstrictors (Local anesthesia and pain control in dental practice), 5th Ed., 197, Mosby Co, St. Louis, 1974
- 13) Dionne, R. A., Goldstein, D. S., Wirdzek, P. R.: Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine response to oral surgery. Anesth Analg, 63, 640-646, 1984
- 14) 一戸達也, 金子 譲, 中久喜喬: エピネフリンが循環および呼吸に及ぼす影響—エピネフリン持続静注法による検討—, 日歯麻誌, 18, 477-497, 1990
- 15) 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: 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, 516-527, 1988
- 16) Niwa, H., Hirota, Y., Shibutani, T., Idoji, Y., Hori, T., Sugiyama, K., John, S., Kuji, A., Matuura, H.: The effects of epinephrine and norepinephrine administered during local anesthesia on left ventricular diastolic function. Anesth Prog, 38, 221-226, 1991
- 17) 桜井 誠: 歯科用局所麻酔薬に添加のエピネフリンが血漿カテコールアミン濃度と循環に及ぼす影響, 日歯麻誌, 17, 242-256, 1989
- 18) 岡 俊一: 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, 1990
- 19) 山蔦幸雄, 東理十三雄, 佐野公人: エピネフリンの末梢血流量に及ぼす影響, 日歯麻誌, 17, 479-489, 1989
- 20) 中西 修, 亀山秀一郎, 山室 幸, 今井弘貴, 梅田健一郎, 今村桂樹, 石川敏三, 西 正勝: 局所麻酔薬含有エピネフリンの濃度差による口腔粘膜麻酔への影響, 日歯麻誌, 23, 667-674, 1995
- 21) 芦沢達雄, 安部 郷, 住友雅人, 古屋英毅: SEPの解析による歯科用局所麻酔薬の効力の定量的検討—血管収縮薬の影響—, 日歯麻誌, 22, 294-305, 1994
- 22) 桜井 学: ノルエピネフリン口腔内局所注射における循環, 呼吸, 代謝に及ぼす影響—dl-ノルエピネフリンとl-ノルエピネフリンとの比較—,

- 日歯麻誌, 16, 456-479, 1988
- 23) 上原 淳: 局所麻酔剤に添加される血管収縮剤に関する研究—epinephrine および norepinephrine の使用限界量について—, 日歯麻誌, 4, 35-37, 1976
- 24) 広田康晃, 清光義隆, 渋谷 徹, 丹羽 均, 澤田孝紀, 伊堂寺良子, 杉村光隆, 堀 智範, 松浦英夫: 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4報シミュレーション法による頸・脳動脈系循環動態の変化について—, 日歯麻誌, 18, 438-447, 1990
- 25) 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: 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, 488-497, 1988
- 26) 宮城島俊雄, 鬼塚博之, 伊藤正樹, 西脇孝之: メトヘモグロビン形成に及ぼす局所麻酔薬の影響, 日歯麻誌, 22, 36-41, 1994
- 27) 砂田勝久: 局所麻酔薬に添加される血管収縮薬に関する研究—本態性高血圧症患者に対するフェリプレッシンの投与限界量について—, 日歯麻誌, 20, 521-532, 1992
- 28) 斉藤隆雄, 松崎孝世, 脇坂賢一, 岡崎亀義, 平野禎造, 満岡文弘, 高津謙吉: オクタプレッシン使用上の問題点と対策, 麻酔, 15, 1089-1094, 1965
- 29) 北側栄二: フェリプレッシンの心機能に及ぼす影響に関する研究—非虚血心および虚血心での検討—, 日歯麻誌, 23, 348-367, 1995
- 30) 懸 秀栄, 長束智晴, 一戸達也, 金子 譲: Felypressin が冠血流量と心筋組織酸素分圧に及ぼす影響, 日歯麻誌, 23, 抄録号, 48, 1995
- 31) Hirota, Y., Sugiyama, K., Joh, S., Kiyomitsu, Y.: An echocardiographic study of patients with cardiovascular disease during dental treatment using local anesthesia. J Oral Maxillofac Surg, 44, 116-121, 1986
- 32) Sugiyama, K., Hirose, I., Kotani, Y., Joh, S., Hirota, Y., Matsuda, S., Kiyomitsu, Y., Matsuura, H.: Echocardiographic study on the influence of local anesthetic agents on cardiac performance. Proc. of 3rd International Dental Congress on Modern Pain Control, 85-87, 1984
- 33) 坂尻光春: ヒトにおける口腔内局所麻酔時の血中エピネフリン, ノルエピネフリン濃度と循環動態の変動に関する研究, 日歯麻誌, 15, 684-706, 1987
- 34) 五十嵐治: ジアゼパム鎮静下におけるエピネフリン添加局所麻酔薬の口腔内注射が呼吸, 循環, 代謝および血漿カテコールアミン濃度に及ぼす影響, 日歯麻誌, 19, 487-504, 1991
- 35) 金子 譲: カートリッジ・器具 (歯科の局所麻酔 Q & A), 11-12, 診療新社, 大阪, 1994