



新規局所麻酔薬 (レボブピバカイン)の 基礎と臨床

司会

佐藤 重仁 先生

浜松医科大学医学部麻酔・蘇生学講座 教授

演者

中塚 秀輝 先生

岡山大学病院麻酔科蘇生科

新規局所麻酔薬 (レボブピバカイン)の 基礎と臨床

2008年6月13日、日本麻酔科学会第55回学術集会において、「新規局所麻酔薬(レボブピバカイン)の基礎と臨床」と題したセミナーが開催された(於 パシフィコ横浜)。

本セミナーは、佐藤重仁先生(浜松医科大学医学部麻酔・蘇生学講座 教授)の司会により進行した。演者は中塚秀輝先生(岡山大学病院麻酔科蘇生科)である。

司会

浜松医科大学医学部麻酔・蘇生学講座 教授

佐藤 重仁 先生



近年、術後疼痛の管理の重要性が認識されるとともに、新しい局所麻酔剤が登場してきている。2008年に販売開始となる塩酸レボブピバカイン注射剤(ポプスカイン[®]0.25%注ならびにポプスカイン[®]0.75%注)は、ブピバカインに含まれる2つの光学異性体のうち、心毒性がより少ないとされるS体のみを製剤化したもので、その効力は臨床試験によりロピバカインと比べても遜色なく、良好な鎮痛が得られるとされている。

このまだ生まれて間もない局所麻酔剤ポプスカイン[®]注に関する講演が、麻酔科医諸氏の日常の臨床に役立つことを大いに期待する。

演者

岡山大学病院麻酔科蘇生科

中塚 秀輝 先生



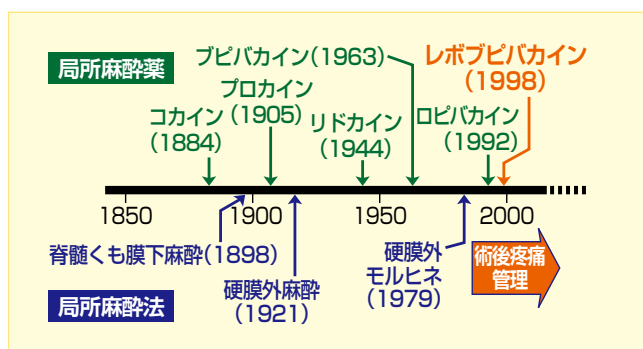
2008年夏、本邦において新たな長時間作用型局所麻酔剤である塩酸レボブピバカイン(ポブスカイン®0.25%注ならびにポブスカイン®0.75%注)の発売が開始される。本日はレボブピバカインの薬理学的基礎、製剤の特徴、臨床試験データを解説するとともに、海外における臨床報告を紹介する。

局所麻酔の歴史

局所麻酔薬の歴史は120年を超えており(図①)、コカインから始まり、最近ではリドカイン、ブピバカイン、ロピバカインなどが用いられている。レボブピバカインは1998年スウェーデンにおいて承認を取得し、その後米国ならびに欧州諸国を含む57カ国で承認されている(2008年6月現在)。本邦においては2008年4月に承認を取得し、本日(2008年6月13日)薬価基準に収載された。

一方局所麻酔薬を用いた鎮痛法の歴史は、19世紀末の脊髄くも膜下麻酔に始まり硬膜外麻酔が続き、1979年の脊髄くも膜下モルヒネ鎮痛の紹介から広く術後痛に使用されるようになってきている。「局所麻酔は手術のためのもの」という概念は、最近普及してきている急性痛サービス(acute pain service; APS)の登場によって過去のものになりつつある。

図① 局所麻酔の歴史(局所麻酔薬は国際誕生年を表記)

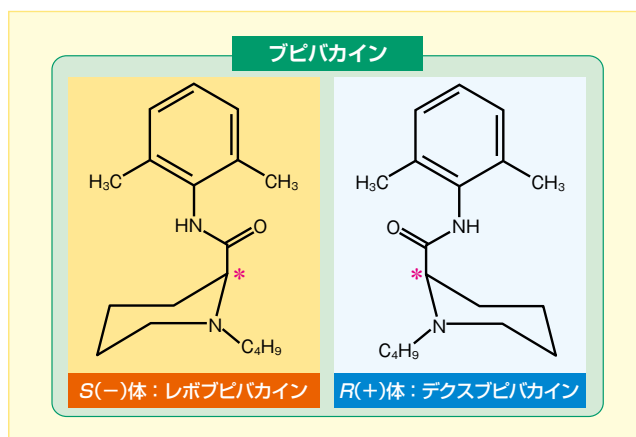


レボブピバカインの構造と性質

局所麻酔薬は、その化学構造に基づきエステル型とアミド型に分類される。レボブピバカインはアミド型の長時間作用性局所麻酔薬である。

ブピバカインの化学構造には不斉炭素原子があるため、光学異性体(R体とS体)が存在する(図②)。ブピバカイン製剤はR体とS体を1:1の割合で含むが、このS体がレボブピバカインである。光学異性体の物理化学的性質は、生体物質との相互作用などを除き基本的に同じであり、表①に示すように物理化学的パラメータはレボブピバカインとブピバカインとは同等である。

局所麻酔薬の物理化学的性質が作用にどのように影響す



表① おもな局所麻酔薬の物理化学的パラメータ¹⁾

	pKa	分配係数	蛋白結合率(%)
リドカイン	7.8	43	64
メピバカイン	7.8	21	77
ブピバカイン	8.2	346	95.5
レボブピバカイン	8.2	346	93.4
ロピバカイン	8.2	115	94

るのか、表②にまとめた。レボブピバカインは他の局所麻酔薬と比べて脂溶性が高く、蛋白結合率が高い点に特徴がある。これらの特徴は作用持続時間や副作用に影響すると考えられる。

ポプスカイン®注(塩酸レボブピバカイン注射剤)の特徴

本邦における塩酸レボブピバカイン製剤には、ポプスカイン®0.25%注(レボブピバカイン0.25%)とポプスカイン®0.75%注(レボブピバカイン0.75%)があり、承認された効能・効果がそれぞれ異なる。ポプスカイン®0.25%注の効能・効果は術後鎮痛で、ポプスカイン®0.75%注の効能・効果は硬膜外麻酔である。

ポプスカイン®注の0.25%製剤ならびに0.75%製剤には、各々に容器の材質や容量が異なる3つの製剤が存在する(表③)。特に調製が簡便で清潔な滅菌済みのプレフィルドシリンジ製剤(ポプスカイン®0.25%注シリンジ25mg/10mL、ポプスカイン®0.75%注シリンジ75mg/10mL)は、マンパワーや衛生面において利点があり、普及が期待される。

塩酸レボブピバカインの臨床使用：硬膜外麻酔(第Ⅲ相臨床試験より)

まず硬膜外鎮痛における臨床成績を紹介する。ポプスカイン®0.75%注の国内第Ⅲ相試験は、ロピバカイン0.75%を対照とした非劣性試験であり、その実施概要は表④の通りである。

表② 局所麻酔薬の物理化学的性質の作用への影響

- 脂溶性 → 麻酔力価、作用持続、作用発現
- 蛋白結合率 → 作用持続
- 解離定数(pKa) → 作用発現
- 光学異性体 → 副作用

表③ ポプスカイン®注の6種類の製剤

【0.25%製剤】

- ポプスカイン®0.25%注 25mg/10mL
- ポプスカイン®0.25%注 シリンジ25mg/10mL
- ポプスカイン®0.25%注 バッグ250mg/100mL

【0.75%製剤】

- ポプスカイン®0.75%注 75mg/10mL
- ポプスカイン®0.75%注 シリンジ75mg/10mL
- ポプスカイン®0.75%注 150mg/20mL

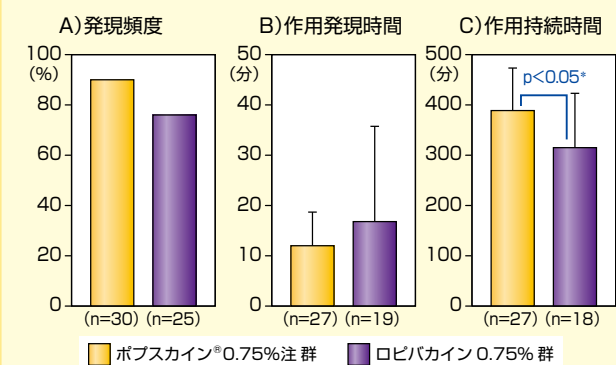
りである。

痛覚神経遮断効果を比較すると(図③)、Th10遮断作用の発現頻度はポプスカイン®0.75%注群で90%弱、ロピバカイン0.75%群で70%強であった。また有意差は認め

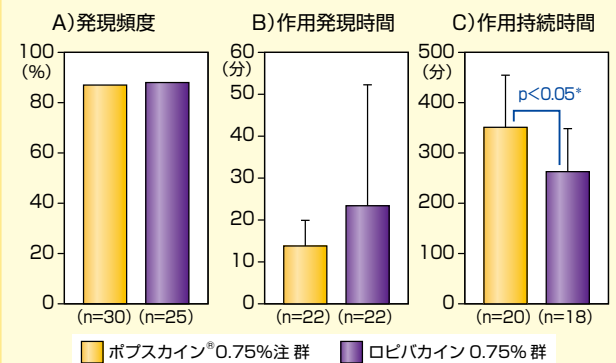
表④ ポプスカイン®0.75%注(レボブピバカイン0.75%)の国内第Ⅲ相試験(硬膜外麻酔)の実施概要

対象：硬膜外麻酔による下腹部あるいは下肢手術を受ける手術患者55例
試験法：ロピバカイン0.75%を対照とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
投与方法：手術開始前にL3～4の椎間から頭側4cmに留置した硬膜外カテーテルより Test dose として各薬剤0.75%3mLを注入した。注入後3分間観察し、脊椎麻酔になっていないことを確認後、安全性を確認しながら各薬剤の残量(17mL)を約1分間かけて注入した。

図③ ポプスカイン®0.75%注(レボブピバカイン0.75%)とロピバカイン0.75%の痛覚神経(Th10)遮断効果(B)とC)の数値は平均値±標準偏差、*：2標本t検定による]



図④ ポプスカイン®0.75%注(レボブピバカイン0.75%)とロピバカイン0.75%のBromage Scale 1における運動神経遮断効果(B)とC)の数値は平均値±標準偏差、*：2標本t検定による]



【Bromage Scale】

- 0：筋機能の喪失なし(膝や足を十分に曲げることができる)
- 1：足を伸ばしたまま上げることができない(ただし、膝は曲げることができる)
- 2：膝を曲げることができない(ただし、足を動かすことは可能)
- 3：足首を曲げることができない(足や膝を動かすこともできない)

られなかったが、ポブスカイン®0.75%注群の方が早く作用が発現する傾向であった。さらにポブスカイン®0.75%注群の方が有意に長く作用が継続することが示された。

運動神経遮断効果を比較すると(図4)、Bromage Scale 1を目安とした遮断効果の発現頻度はほぼ同等で、ポブスカイン®0.75%注群の方が早く遮断効果が発現する傾向であるが、有意差は認められなかった。作用持続については、ポブスカイン®0.75%注群の方が有意に長く継続することが示された。

以上の結果から、ポブスカイン®0.75%注は、ロピバカイン0.75%に劣ることなく、優れた痛覚神経遮断作用ならびに運動神経遮断作用を有することが認められた。

塩酸レボブピバカインの臨床使用：術後鎮痛(第Ⅲ相臨床試験より)

術後鎮痛が効能・効果として承認されたポブスカイン®0.25%注の国内第Ⅲ相試験における結果を紹介する。本試験は、ロピバカイン0.2%を対照とした非劣性試験であり、その実施概要は表6の通りである。

痛覚神経遮断効果を比較すると、覚醒後21時間までの追加の鎮痛剤(ペンタゾシン)総投与量および投与回数はあまり変わらないが、投与しなかった症例の割合はポブスカイン®0.25%注群の方が有意に多かった(図5)。

表6 ポブスカイン®0.25%注(レボブピバカイン0.25%)の国内第Ⅲ相試験(術後鎮痛)の実施概要

対象 ：全身麻酔と硬膜外麻酔の併用による下腹部開腹手術を受ける手術患者 80 例
試験法 ：ロピバカイン 0.2%を対照とした多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験
投与量 ：ポブスカイン®0.25%注群(36 例) 《術前～術中》初回投与：0.75% 6～10mL (45～75mg)、追加投与：0.75% 5mL (37.5mg) 《術後》追加投与(覚醒時)：0.75% 5mL (37.5mg)、持続投与：0.25% 6mL/時×21hr (315mg)
ロピバカイン群(44 例) 《術前～術中》初回投与：0.75% 6～10mL (45～75mg)、追加投与：0.75% 5mL (37.5mg) 《術後》追加投与(覚醒時)：0.75% 5mL (37.5mg)、持続投与：0.2% 6mL/時×21hr (252mg)
投与方法 ：《術前～術中》手術開始前にL1～2の椎間より頭側4cmに留置した硬膜外カテーテルよりTest doseとして各薬剤0.75% 3mLを注入した。注入後3分間観察し、脊椎麻酔になっていないことを確認後、安全性を確認しながらさらに3～7mLを注入した。初回投与後20分以降、必要に応じカテーテルより各薬剤0.75% 5mLを追加投与した。 《術後》被験者が覚醒したことを確認後、pin-prick法にて無痛域を確認し、原則としてTh8までの無痛域が得られていない場合は、各薬剤0.75% 5mLを追加投与した。無痛域の確認後、各薬剤を6mL/時で21時間持続硬膜外投与した。

ポブスカイン®0.25%注を用いた術後疼痛管理はロピバカイン0.2%に劣ることなく、単独で管理できる症例が多く、良好な管理が可能であった。

「POPS」

海外においては「急性痛サービス(acute pain service; APS)」という言葉が一般的であるが、1996年に岡山大学病院においてAPSを行うにあたって術後痛を中心に管理することを考え、麻酔科の院内術後痛対策としてPostoperative Pain Serviceと命名された。これがPOPSのはじまりである²⁾。このときPOPSマニュアルが作成され、表6に示すような原則に従って管理が始

図5 ポブスカイン®0.25%注(レボブピバカイン0.25%)とロピバカイン0.2%の覚醒確認後の鎮痛剤(ペンタゾシン)の使用量(A)とB)の数値は平均値±標準偏差、*：Fisherの直接確率計算法による

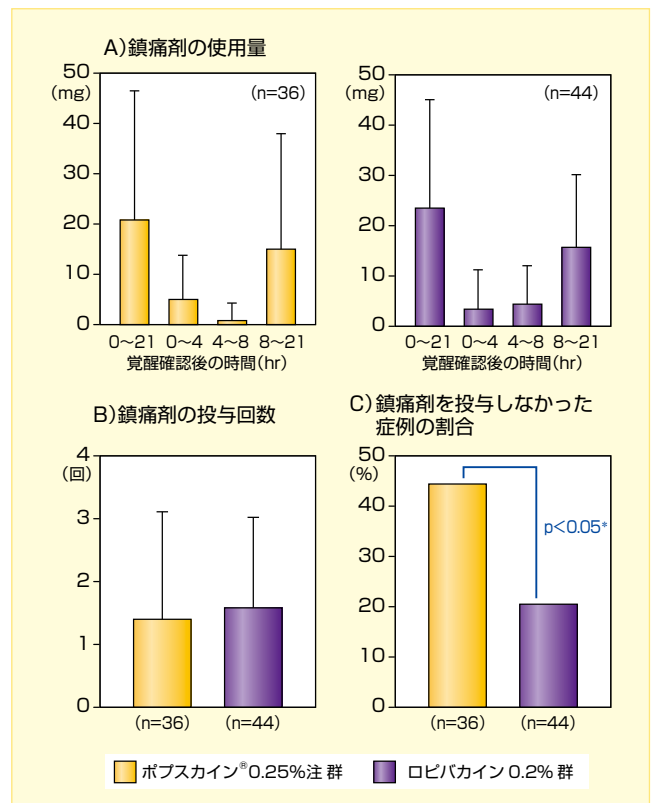


表6 POPSマニュアルにおける管理の原則²⁾

- 手術患者すべてを対象とする。
- 周術期の疼痛を最小限にとどめる。
- 患者の安全が鎮痛に優先する。
- 一般病棟での管理を原則とする。
- 麻酔導入時よりPOPSを考慮する。
- 長期管理はしない。

まった。この「POPS」は、2007年発足のPOPS研究会、2008年発売のレボブピバカイン製剤の販売名「ポプスカイン® (Popscaïne®)」に使われるに至った。

局所麻酔薬の心毒性：非臨床報告より

1979年、エチドカイン (etidocaine) やブピバカインによる硬膜外麻酔の後に心停止が突然起こり、蘇生に難渋したという Albright による報告³⁾ がきっかけで、S 体のみからなる局所麻酔薬の開発が進められ現在臨床使用可能となっている。

Ohmura らによる痙攣に関するラットでの研究⁴⁾ では、投与量で比較するとブピバカイン、レボブピバカイン、ロピバカインの順に痙攣が起こりやすかった。ところが血中濃度で比較すると、不整脈のみ上述の順で有意に起こりやすいが、痙攣と心停止については3つの薬物間で有意差は認められていない。

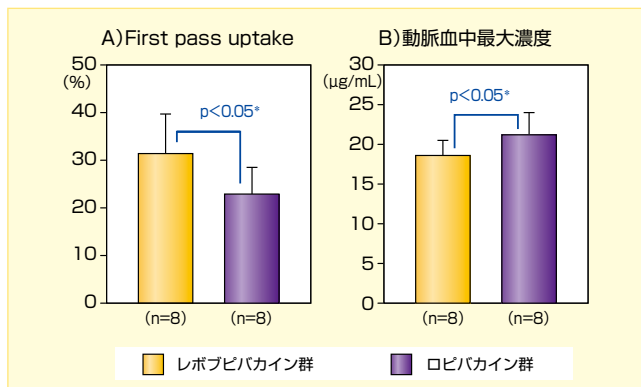
また同じく Ohmura らによるウサギでの研究⁵⁾ では、同じ投与量でもレボブピバカインの方が、ロピバカインよりも肺における取込み (first pass uptake) が有意に大きく (図6)、最大血中濃度ではレボブピバカインの方が有意に低いことが示された。

これらの研究結果からは、心毒性の面ではレボブピバカインとロピバカインの優劣は明らかではない。

レボブピバカインの臨床経歴：海外の文献より

本邦に先立ちレボブピバカインが使用され始めた海外で

図6 レボブピバカインとロピバカインの肺での吸収率 (first pass uptake) と動脈血中最大濃度 (ウサギ)⁵⁾ (麻酔下ウサギに対し、各群とも0.25mg/kgを大静脈にボラス投与。数値は平均値±標準偏差。*: Student の t-testによる)



は、使用経験が蓄積されつつある。その中からいくつか海外文献を紹介する。

●硬膜外麻酔

Peduto ら⁶⁾ は下腿手術患者を対象にレボブピバカイン 0.5%* 15 mL とロピバカイン 0.75% 15 mL による運動神経遮断と感覚神経遮断を比較しているが、それぞれの薬物で神経遮断効果を維持できた時間について有意差はみられていない (図7)。

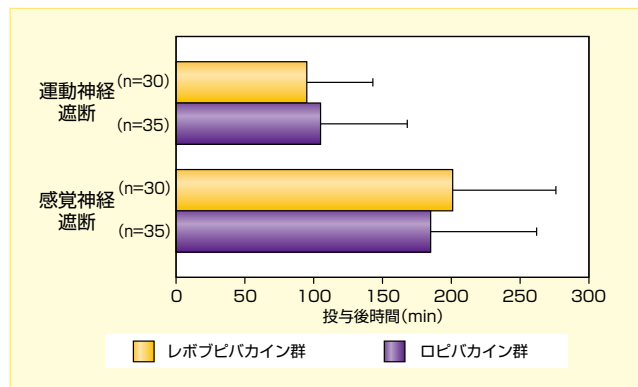
したがってレボブピバカインはロピバカインよりも力価が高く、ロピバカインより低濃度で使用しても十分な鎮痛が得られることが期待される。

●術後鎮痛

Smet ら⁷⁾ は、人工股関節全置換術と人工膝関節全置換術患者を対象に自己調節硬膜外鎮痛 (patient-controlled epidural analgesia : PCEA) を用い、レボブピバカイン 0.125%* とロピバカイン 0.165% [それぞれスフェンタニル (sufentanil) 1 µg/mL を併用] を比較検討している。持続投与を 3 mL/hr (24 hr 経過後に中止)、ボラス投与を 4 mL、ロックアウト時間を 20 分に設定し、薬液の使用量や PCEA の要求回数を比較すると、表7のようにレボブピバカイン 0.125%* の方がロピバカイン 0.165% よりも使用量ならびに要求回数が有意に少なかった。

術後疼痛管理においてもレボブピバカインの方がロピバカインよりも力価が高いと考えられ、ロピバカインからレボブピバカインに置き換えるのであれば、より低濃度で術

図7 下腿手術におけるレボブピバカインとロピバカインによる硬膜外麻酔時の持続時間⁶⁾ (レボブピバカイン群は 0.5%* 15mL、ロピバカイン群は 0.75% 15mL を硬膜外に投与、数値は平均値±標準偏差)



* 海外文献を基にした記載中のレボブピバカイン濃度 (0.5%、0.125%) は本邦においては承認外の濃度である。本邦において承認されたレボブピバカイン 0.25% 製剤 (ポプスカイン®0.25%注) の効能・効果は「術後鎮痛」であり、本邦において承認されたレボブピバカイン 0.75% 製剤 (ポプスカイン®0.75%注) の効能・効果は「硬膜外麻酔」である。

後疼痛管理が可能であると予想される。

●最小局所麻酔薬濃度*

局所麻酔薬の効力を調べる手法にUp-down sequential allocation法がある。これはまずある投与濃度を決め最初の患者に投与し、もし良好な疼痛管理ができれば次の患者にはより低い濃度を投与し、もしうまく疼痛管理できなければ次の患者にはより高い濃度を投与する。このようにして症例を重ねていき、それを元に最小局所麻酔薬濃度(minimum local anesthetic concentration : MLAC)として決定する方法である。

この方法によりBenhamouら⁸⁾はレボブピバカインとロピバカインによる硬膜外無痛分娩時のMLACを比

較し、レボブピバカイン(0.077%)の方がロピバカイン(0.092%)よりも低い値を示している(図8)。

本報告により、硬膜外無痛分娩時の鎮痛においてもレボブピバカインの方がロピバカインよりも力価が高いと考えられる。

●小児仙骨硬膜外麻酔[†]

Ingelmoら⁹⁾は小児において静脈麻酔と仙骨硬膜外麻酔の組合せで、どの局所麻酔薬が効果的かを比較検討している。鼠径ヘルニア手術または精巣固定術を受ける1~7歳の小児を対象に、プロポフォールによる静脈麻酔に加えてレボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカインのいずれかの0.2%薬液*1 mL/kgを仙骨硬膜外に投与し、術中に有効な鎮痛が得られるかどうかを評価した(表8)。

その結果、レボブピバカイン(28例中26例で術中に有効な鎮痛が得られた)ならびにブピバカイン(29例中27例)の方が、ロピバカイン(29例中21例)に比べて効果的な鎮痛が良好に得られた(p=0.03)。術後の疼痛や運動麻痺については差はなかった。

これらの報告から、レボブピバカインの方がロピバカインよりも力価が高いと考えられ、これは以前使用していたブピバカインの使用感と一致する。したがってロピバカインからポプスカイン[®]注に置き換える際には、力価の違いを考慮すべきであろう。

表7 レボブピバカインとロピバカインによるPCEAにおける薬物使用量とPCEA要求状況⁷⁾

	レボブピバカイン 0.125%群* (n = 40)	ロピバカイン 0.165%群 (n = 38)	p 値
最初の 24hr の局所麻酔薬使用量(mL)	113 ± 35	141 ± 44	0.1
48hr の局所麻酔薬使用量(mL)	178 ± 54	221 ± 64	0.02
48hr の薬物総使用量(mg)	222.5 ± 67	364.6 ± 105	0.007
48hr のPCEA要求回数(回)	28 ± 13	38.5 ± 16	0.04
48hr のPCEA動作回数と要求回数の比	0.8 ± 0.2	0.75 ± 0.2	0.6

図8 レボブピバカインとロピバカインのMLAC⁸⁾,*

(各群、薬液は20mLを硬膜外にボラス投与。MLACの差0.015%は有意ではない)

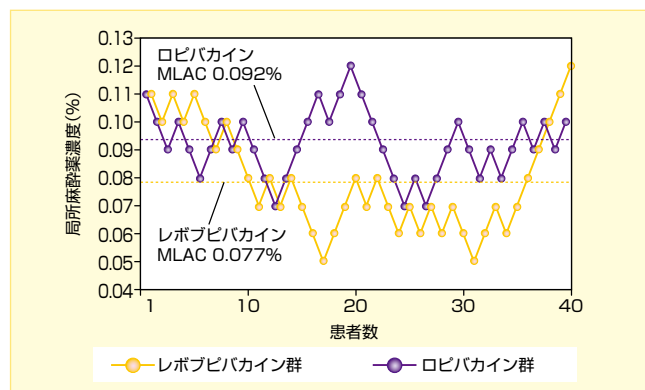


表8 小児仙骨硬膜外麻酔における局所麻酔薬の検討⁹⁾,†

- 1~7歳の小児90例を対象(内4例は後で除外)
- 鼠径ヘルニアならびに精巣固定術の予定手術
- 仙骨硬膜外併用全身麻酔
 - ★ プロポフォール静脈麻酔、自発呼吸下
 - ★ 局所麻酔薬(レボブピバカイン、ブピバカイン、ロピバカイン) : 1mL/kg

結果 レボブピバカインとブピバカインは、ロピバカインよりも良好な手術状態を保った

* 海外文献を基にした記載中のレボブピバカイン濃度(0.125%、0.2%)は本邦においては承認外の濃度である。

本邦において承認されたレボブピバカイン0.25%製剤(ポプスカイン[®]0.25%注)の効能・効果は「術後鎮痛」であり、本邦において承認されたレボブピバカイン0.75%製剤(ポプスカイン[®]0.75%注)の効能・効果は「硬膜外麻酔」である。

† 本邦におけるレボブピバカイン製剤(ポプスカイン[®]0.25%注、ポプスカイン[®]0.75%注)の使用上の注意では、「小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)」とされる。

総括と展望

最後に、局所麻酔薬使用時の心得を示して総括としたい(表9)。今までより安全な局所麻酔薬を使用したいという要望に向かって、ロピバカインやポプスカイン®注が開発されてきた。

局所麻酔薬使用時は、常に過量投与や血管内への誤注入の危険性が存在することを念頭に置くべきである。実際の投与にあたっては、厳重な確認が血管内誤注を防ぐために必要で、吸引テストを慎重に行い、注意深く分割投与を行うという手順が必須といえる。また、総使用量を常に頭に入れておく必要がある。

痙攣を起こす局所麻酔薬濃度は心停止を起こす濃度と比べて低く、注意深い観察により痙攣などの神経症状に注意を払うことで、心停止を未然に防ぐようにする。

表9 局所麻酔薬使用時の心得

- いかなる局所麻酔薬でも、過量投与や血管内誤注の危険性がある
- 厳重な確認による血管内誤注の予防
 - ★ 吸引テストの実施
 - ★ テストドーズの実施
 - ★ 注意深い分割投与
 - ★ 総使用量の制限
- 不測の事態に対する対処法の習得

さらに不測の事態が起こったときの対処法として、基本的な酸素投与や人工呼吸法などの習得も必須である。




このような局所麻酔薬使用時の心得を踏まえ、今回新たに発売されるポプスカイン®注により優れた術後鎮痛あるいは硬膜外麻酔を引き出して欲しいと思う。

引用文献

- 1) Whiteside JB, Wildsmith JAW : Developments in local anaesthetic drugs. Br J Anaesth 87 : 27-35, 2001
- 2) 森田 潔, 中塚秀輝, 金城 実他 : Postoperative Pain Service (POPS) マニュアル. 麻酔と蘇生 32 : 239-243, 1996
- 3) Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. Anesthesiology 51 : 285-287, 1979
- 4) Ohmura S, Kawada M, Ohta T, et al. : Systemic toxicity and resuscitation in bupivacaine-, levobupivacaine-, or ropivacaine-infused rats. Anesth Analg 93 : 743-748, 2001
- 5) Ohmura S, Sugano A, Kawada M, et al. : Pulmonary uptake of ropivacaine and levobupivacaine in rabbits. Anesth Analg 97 : 893-897, 2003
- 6) Peduto VA, Baroncini S, Montanini S, et al. : A prospective, randomized, double-blind comparison of epidural levobupivacaine 0.5% with epidural ropivacaine 0.75% for lower limb procedures. Eur J Anaesthesiol 20 : 979-983, 2003
- 7) Smet I, Vlamincx E, Vercauteren M : Randomized controlled trial of patient-controlled epidural analgesia after orthopaedic surgery with sufentanil and ropivacaine 0.165% or levobupivacaine 0.125%. Br J Anaesth 100 : 99-103, 2008
- 8) Benhamou D, Ghosh C, Mercier FJ : A randomized sequential allocation study to determine the minimum effective analgesic concentration of levobupivacaine and ropivacaine in patients receiving epidural analgesia for labor. Anesthesiology 99 : 1383-1386, 2003
- 9) Ingelmo PM, Locatelli BG, Sonzogno V, et al. : Caudal 0.2% ropivacaine is less effective during surgery than 0.2% levobupivacaine and 0.2% bupivacaine: a double-blind, randomized, controlled trial. Paediatr Anaesth 16 : 955-961, 2006

※レボプピバカイン製剤(ポプスカイン®0.25%注、ポプスカイン®0.75%注)に関する情報は、各製品の添付文書をご参照ください。

 丸石製薬株式会社

〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
丸石製薬ホームページ <http://www.maruishi-pharm.co.jp/>

【資料請求先・製品情報お問い合わせ先】
丸石製薬株式会社 学術情報部
〒538-0042 大阪市鶴見区今津中2-4-2
TEL.0120-014-561