

局所麻酔薬（末梢神経ブロック）の作用機序について教えてください。

Answer

KEYPOINT

- ▶局所麻酔薬は Na^+ チャンネルブロッカーである。
- ▶局所麻酔薬は、それぞれの固有の蛋白結合率、解離定数、分配係数によって効果に変化が現れる [表 1-1](#)、[表 1-2](#)。

●局所麻酔薬とイオンチャネル

神経細胞膜は、リン脂質の二重膜で構成されている [図 1-1](#)。細胞膜には糖蛋白が埋め込まれており、その一部は、特定のイオンを通過させるイオンチャネルとして働いている。痛みの刺激を含む、あらゆる活動電位の発生と伝播に、 Na チャンネルと K チャンネルが関与している。局所麻酔薬はこの Na チャンネルを非特異的にブロックすることによって、末梢神経細胞の活動電位の発生と伝播を抑制する働きを持つ。

表 1-1 主な局所麻酔薬の薬理学的特性

	分子量	蛋白結合率 (%) =作用持続	解離定数pKa =作用発現	分配係数 =作用強度
エステル型				
プロカイン (プロカイン [®])	236	6	9.1	1.7
テトラカイン (テトカイン [®])	264	76	8.5	221
アミド型				
リドカイン (キシロカイン [®])	234	64	7.8	43
メピバカイン (カルボカイン [®])	246	77	7.7	21
プビバカイン (マーカイン [®])	288	96	8.2	346
レボプビバカイン (ポプスカイン [®])	288	93	8.2	346
ロピバカイン (アナペイン [®])	262	94	8.2	115

表 1-2 短時間作用型と長時間作用型の局所麻酔薬の各薬理特性の比較

	蛋白結合率 =作用持続時間に影響	解離定数pKa =作用発現時間に影響	脂溶性 =作用強度に影響
短時間作用型	低い =イオンチャネルから離れやすい =持続時間短い	低い =塩基型が多い =早く細胞膜を透過 =発現時間短い	低い =細胞膜への透過性が低い =活性は低い・高濃度が必要
長時間作用型	高い =イオンチャネルから離れにくい =持続時間長い	高い =塩基型が少ない =早く細胞膜を透過できない =発現時間長い	高い =細胞膜への透過性が低い =活性は高い・低濃度で効果的

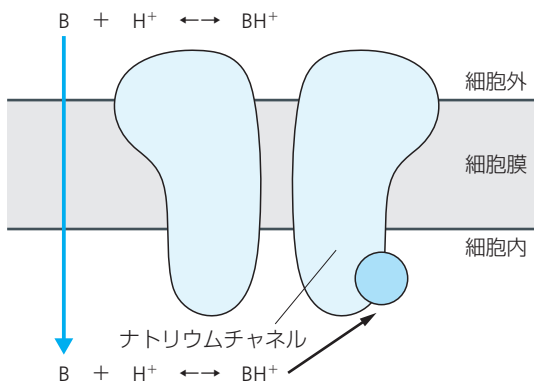


図 1-1 細胞外・細胞内における局所麻酔薬の平衡状態

●局所麻酔薬と蛋白質

局所麻酔薬は、血中では α 1糖蛋白や、アルブミンなどの蛋白質と結合している。薬理的な活性を持つのは、細胞膜を通過することができる、蛋白質と結合していない非結合分画（フリーの局所麻酔薬）のみである。フリーの局所麻酔薬の濃度が上昇すると、臨床的效果をもたらす。局所麻酔薬の種類によって蛋白質との結合率に差があり、短時間作用型に比べ、長時間作用型はより多くの局所麻酔薬が蛋白質と結合している（フリーの局所麻酔薬が少ない）。さらに、イオンチャネルと局所麻酔薬の結合も、蛋白結合率が影響を与えており、短時間作用型は蛋白結合率が低いので早くチャネルから離れ、効果は短く、長時間作用型は蛋白結合率が高いのでチャネルから離れにくく、効果は長い。局所麻酔薬の総量が多い（同じ容積で高い濃度）場合は、絶対的なフリーの局所麻酔薬は増えるので、低濃度より高濃度のほうが効果の持続時

間が長い。

●局所麻酔薬と酸塩基平衡

局所麻酔薬のほとんどは、脂溶性の置換ベンゼン環と水溶性のアミン基を有し、その間が中間鎖でつながれた構造をとる。局所麻酔薬は多くが弱塩基であり、やや水溶性に乏しい。局所麻酔薬は溶液の中で塩基型とイオン型の平衡状態で存在している。局所麻酔薬には固有の解離定数 (K_a) があり、ある一定の pH 下では、塩基型とイオン型が一定の比で存在している。pKa (解離定数の常用対数) は塩基型とイオン型の局所麻酔薬が等しくなるときの pH を意味する。神経細胞膜を通過するのは、水素イオンと解離した状態の、脂溶性の高い塩基型であり、その塩基型が細胞内に取り込まれ、水素イオンと結合して再びイオン型となり、イオン型の局所麻酔薬が Na チャネルに結合して、効果を発揮する。

●局所麻酔薬と脂溶性 (分配係数)

分配係数 **表 1-1** とは、脂溶性を示す指標である。ある溶質 (ここでは局所麻酔薬) は、お互いに混ざり合わない 2 種類の溶媒 (ここでは水と油) に溶解するとき、それぞれの溶媒中での濃度の比は、ある一定温度・圧力下で一定となり、そのときの割合を分配係数と呼んでいる。簡単に言えば、分配係数は、油中の濃度 ÷ 水中の濃度であり、1 よりも大きければ脂溶性、1 より小さければ水溶性と考えればよい。つまり、ロピバカインは、リドカインに比べて、約 3 倍も油に溶けやすい (水に溶けにくい)。

局所麻酔薬は脂溶性が高いほど、細胞膜への透過性が高いため、ミエリン鞘への局所麻酔薬の浸透によって、強い効果を発揮しうる。リドカインに比べて、ロピバカインの方が、遥かに脂溶性が高いため、ロピバカインはリドカインに比べて低濃度の局所麻酔薬でも、高い遮断効果を得ることができる。より低濃度でも細胞膜へ透過するため、局所麻酔薬による副作用は発生しやすくなるといえる。

●局所麻酔薬の代謝

局所麻酔薬は、アミド型は肝ミクロソームで、エステル型は血漿コリンエステラーゼで分解され、効果が消失する。今日の臨床現場で用いている局所麻酔薬のほとんどはアミド型であり、肝機能が局所麻酔薬の代謝に影響を与える。

●局所麻酔薬の効果の臨床的発現

局所麻酔薬が Na チャネルに結合し、インパルスの伝導が発生しなくなる。結果と

して、痛みの刺激や、筋肉を動かす脳/脊髄からの命令は伝達しなくなる。局所麻酔薬を投与すると、通例、無髄線維であるC線維から始まって、細い有髄線維（知覚神経：A δ 線維は温痛覚，A γ 線維は固有感覚や筋緊張，A β 線維は触覚・圧覚を司る），最後に太い有髄線維であるA α 線維（運動神経）が麻酔される。ただし，A δ 線維と細さが似るB線維（自律神経）のみ例外であり，ブロックされる順番はB > C = A δ > A γ > A β > A α である。すなわち，一般的には「自律神経遮断→温度感覚消失＝痛覚消失→触覚消失→自己受容体感覚消失→骨格筋弛緩」の順に効果を発現する。遮断の回復は逆の順序で起こるので，運動神経の遮断時間は短く，自律神経の遮断は最も長く続く¹⁾。

しかし，ある実験では単離した前根（運動神経）のほうが後根（知覚神経）よりもブロックされやすい²⁾。知覚神経選択性が高いとされるロピバカインが，ブピバカインに比べてその優位性を否定した論文もある³⁾。ここには非常に複雑な分子レベルの構造が関わっている。電位依存性ナトリウムイオンチャネル（VGSC）は，神経細胞における活動電位の発生や伝播の中心的役割を担っており，このVGSCのサブユニット（Navと呼ばれる）に作用している。このNavにはさまざまなタイプが存在しており，詳細は割愛するが，サブユニットの各線維細胞への発現の違いが，必ずしも画一した順番ではブロックされないことを支持している。詳細は，近日発表されたわかりやすい解説文をご参照いただきたい⁴⁾。

参考文献

- 1) Hadzic A. Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 1st ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2006. p.159.
- 2) Dietz FB, Jaffe RA. Bupivacaine preferentially blocks ventral root axons in rats. Anesthesiology. 1997; 86: 172-80.
- 3) Kohane DS, Sankar WN, Shubina M, et al. Sciatic nerve blockade in infant, adolescent, and adult rats: a comparison of ropivacaine with bupivacaine. Anesthesiology. 1998; 89: 1199-208.
- 4) 福岡哲男. 末梢神経の解剖と神経線維への選択性. LiSA. 2015; 22: 556-60.

〈酒井規広〉

神経ブロック合併症において、特に合併症に注意すべきはどんな患者でしょうか？

Answer

KEYPOINT

- ▶ 神経ブロックには、頻度は低いが多岐にわたる合併症があることを認識する。
- ▶ 超音波ガイド下神経ブロック（USPNB）であっても合併症は発生する。
- ▶ 周術期を通じた多岐にわたる合併症対策が必要。

●メジャーな合併症

広義の神経ブロック合併症は非常に多岐にわたる。多くの神経ブロックが手術麻酔として施行されるため、術前からの合併症や、手術そのものによる影響、さらには術後経過で出現する場合もあり、予防と対策は一筋縄ではいかないことが多い。決して発生頻度は高くないことが分かっているものの、生命やADLに関わる可能性があるため、神経ブロックを行う場合は、個々の合併症についての正しい知識を持ち、適切に対応する必要がある。教科書的によく取り上げられる合併症として、

- ・ 神経損傷（障害）
- ・ 局所麻酔中毒
- ・ 出血
- ・ 感染

などがあげられる。各論については、本書内で取り上げられているため、ここでは詳細には触れない。

●注意すべき患者

1. 神経障害

「エコーガイド下ブロックであれば、神経が見えているから、損傷のリスクは低い」残念ながら、現時点では正解といえるだけの十分なエビデンスはない。よって施行前に、リスクのある患者を鑑別し、より慎重な手技を心がける（見えていると過信された針ほど危険）、あるいは神経ブロックの適応そのものを検討する必要がある。四