

ロピバカインの薬理学的特徴

山本 健*

[要旨] ロピバカイン(商品名：アナペイン®)は光学異性体の研究によってもたらされた長時間作用性の局所麻酔薬(局麻薬)であり、特に高濃度溶液を使用すると、ブピバカインと同等の麻酔効果と作用時間をもたらす。分離麻酔効果についてはブピバカインと差を認めないとの臨床報告が多く、ロピバカインの利点とはいえない。ブピバカインと比較してロピバカインが明らかに優れているのは、心毒性が低いことである。したがって投与量が多くなるときや持続注入が必要なとき(区域ブロックや持続硬膜外鎮痛)に適する。ロピバカインはこれまでに開発された長時間作用性局麻薬のなかで、最も安全域が広い薬物と考えられる。

キーワード：ロピバカイン，局所麻酔薬，立体異性体，相対力価，心毒性

(日臨麻会誌 Vol.29 No.4, 509 ~ 518, 2009)

はじめに

ブピバカインは長時間作用性局所麻酔薬(局麻薬)として過去30年以上にわたって広く使われてきた。しかし1979年にブピバカインやエチドカインの偶発的な血管内注入によって、蘇生法に抵抗する心停止が起こるとの論説が発表された¹⁾。その後、ブピバカインは他の局麻薬と異なり、全身痙攣と心停止を起こす血中濃度に差が少ない²⁾ことが明らかになり、より安全域の広い長時間作用性局麻薬の開発が進められた。2000年以降にわが国で発売された新しい長時間作用性局麻薬であるロピバカインとレボブピバカインの歴史は、ブピバカインが合成された1957年までさかのぼる。スウェーデンBofors社の研究員で

あったEkenstamは、ブピバカインを合成する過程で、後にロピバカインとして開発される化合物についても、物理化学的な特性を研究している³⁾。しかし当時は光学異性体を分離する技術が未発達であったため、ロピバカインやレボブピバカインなどの純粋な光学異性体からなる薬物の特性を調べることは不可能であった。単一の光学異性体からなるロピバカインの開発がアストラ社(現：アストラゼネカ社)で開始されたのは1985年であり、日本では2001年より臨床使用され(商品名：アナペイン®)、現在に至っている。ロピバカインとレボブピバカインは、立体異性体の合成・分離技術が生んだ局麻薬といえることができる。

*金沢大学附属病院麻酔科蘇生科

著者連絡先 山本 健
〒920-8641 金沢市宝町13-1
金沢大学附属病院麻酔科蘇生科

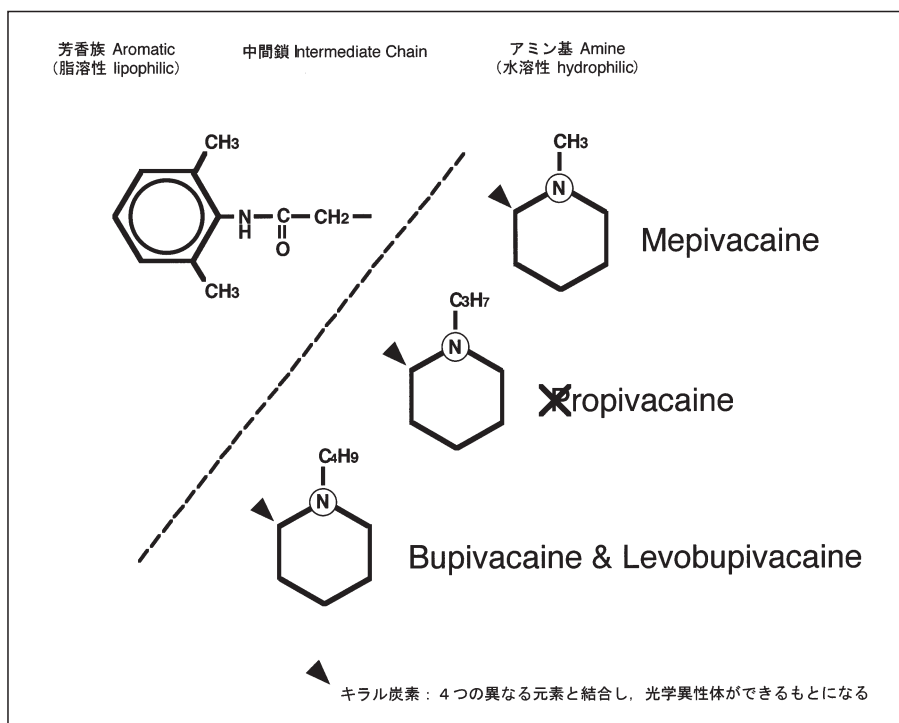


図1 メピバカイン, ロピバカイン, ブピバカイン・レボブピバカインの構造式
芳香族, 中間鎖, アミン基のピペリジン環(C₅H₁₁N)は共通しており, ピペリジン環の窒素原子に結合する側鎖のみが異なる。ロピバカインは側鎖がプロピル基であり, ブピバカインと名付けられるはずであったが, アミド型局麻薬プロピトカインとの混乱を避け, ロピバカインと名付けられた。

[文献11)より引用・改変]

I ロピバカインの物理化学的特性

1. 化学構造

アミド型局麻薬であるメピバカイン, ロピバカイン, レボブピバカイン, ブピバカインの分子式は, 互いに類似している(図1)。これらの局麻薬はアミン基にピペリジン環(C₅H₁₁N)が共通の構成要素として含まれており, ピペリジン環の窒素原子に結合する側鎖のみが異なる。すなわちメピバカインではメチル基(CH₃), ロピバカインではプロピル基(C₃H₇), レボブピバカインとブピバカインではブチル基(C₄H₉)が側鎖として結合する。側鎖の炭素数が多いほど脂溶性が増し, 作用持続時間や毒性など臨床的に重要な特性が変化する。

ロピバカイン, レボブピバカイン, ブピバカイン

の物理化学的な特性はきわめて類似している(表1)。そのなかでロピバカインがレボブピバカイン, ブピバカインと大きく異なるのは, 表1では分配係数で示される, 脂溶性の低さである。

2. 立体異性体

メピバカイン, ロピバカイン, レボブピバカイン, ブピバカインは, 分子中にキラル炭素(不斉炭素)をもっている(リドカインは例外でキラル炭素をもたない)(図1)。キラル炭素は4つの異なる元素と結合しており, キラル炭素の存在によって, 元素構成は同じだが三次元配置の異なる2つの局麻薬分子が得られる。このような一对の立体異性体を, エナンチオマー(enantiomer(鏡像異性体))と呼ぶ。エナンチオマーは元素構成が同じで元素結合の組み合わせも同じだが, 空間的な分子配置が異なる。ちょうど右手

表1 ロピバカイン, レボブピバカイン, ブピバカイン, メピバカインの物理化学的性状

	ロピバカイン	レボブピバカイン	ブピバカイン	メピバカイン
分子量	274	228	288	246
pKa	8.1	8.1	8.1	7.8
分配係数*	115	346	346	21
血漿蛋白結合率(%)	94	96	96	77
作用持続時間(分)	150	175	175	100

*: n-octanol/pH7.4 bufferの分配係数

[文献11)ならびに Mather E, Tucker GT: Properties, absorption, and disposition of local anesthetic agents, Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine, 4th ed. Edited by Cousins MJ, et al. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008, p.48より引用・改変]

と左手のように、重ね合わせることができない関係である(図2)。同じモル数のエナンチオマーの混合体をラセミ体と呼ぶ。

<立体異性体の命名法⁴⁾>

薬物の立体構造を示す命名法は3種類が使われており、やや複雑である。

a) 光学活性による命名法 [(+)/(-)またはd/l]

歴史的に最も古く、1840年代から用いられている。薬物を含む溶液に偏光を当てると、偏光の軸が回転する。偏光軸を右(時計回り)に回転させる薬物を右旋性と呼び、(+)あるいはdextro(略してd)、左(反時計回り)に回転させる薬物を左旋性と呼び、(-)あるいはlaevo(略してl)と表記する。ラセミ体は偏光軸の回転を起こさない。偏光軸の回転方向は、その薬物を溶かす溶媒の種類によって変化するため、より正確な命名法が考案された。

b) Fischer命名法(D/L)

1919年頃から用いられている、標準物質を使う方法である。糖類にはd-グリセルアルデヒド、アミノ酸にはl-セリンをそれぞれ標準物質として使い、偏光軸の回転方向が標準物質と同じ薬物をD、逆の薬物をLとする。この命名法は今日でも糖類やアミノ酸の分野で使われるが、光学活性に使われるd/lと本法で使われるD/Lが似ており、混乱しやすい。

c) Cahn-Ingold-Prelog命名法(R/S)

偏光軸の回転とは無関係の、元素の立体配置によ

る命名法である。1966年に提唱され、現在最も広く使われている。キラル炭素に結合している4つの元素について、分子量が大きなものから小さなものへ順位をつける。分子量が最も小さな元素の反対側からキラル炭素を見たとき、残りの3つの結合元素の分子量が大きいのから小さいものへ時計回りに並んでいればR(Rectus = right)配置、逆に反時計回りに並んでいるときにはS(Sinister = left)配置とする。

現在の立体構造の表記方法は、(+)/(-)あるいはd/l, D/L, R/Sの3種類が混在しており、それに対応して、ラセミ体は(±)あるいはdl, DL, RSまたはracなどと表記される。化合物の立体配置を示すR/Sと光学活性を示す(+)/(-)は、必ずしも一致しない。例えばメピバカインはR(-)とS(+))のラセミ体であり、ブピバカインはR(+))とS(-))のラセミ体、ロピバカインとレボブピバカインは純粋なS(-))エナンチオマーである。

局麻薬以外のエナンチオマーでは、(-)-アドレナリンは(+)-アドレナリンよりも血管収縮作用が強く、(-)-ヒヨスチアミンは、ヒヨスチアミンのラセミ体であるアトロピンよりも抗ムスカリン作用が強い。チオペンタール、大部分の揮発性吸入麻酔薬(セボフルランを除く)と局所麻酔薬(リドカインを除く)は、分子中にキラル炭素を1個もつラセミ体である。モルヒネとコデインは5つのキラル炭素を

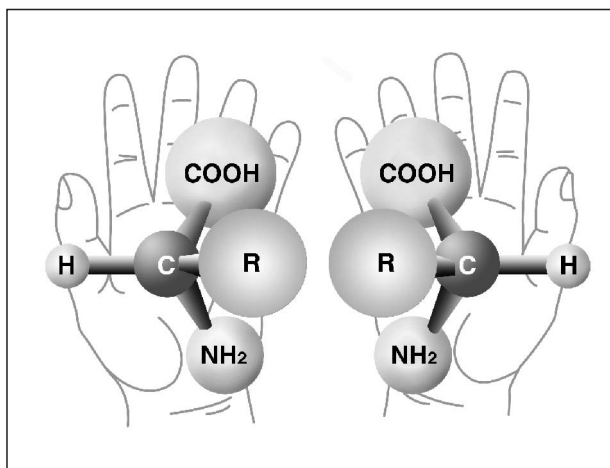


図2 エナンチオマー(鏡像異性体)概念図

エナンチオマーは元素構成が同じで元素結合の組み合わせも同じだが、空間的な分子配置が異なる。ちょうど右手と左手のように、重ね合わせることができない関係である。

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Chirality_with_hands.jpg より引用・改変]

もつが、自然界では酵素反応によって薬物が合成される。酵素反応は単一のエナンチオマーしか作らないので、モルヒネとコデインは単一の(-)-エナンチオマーである⁴⁾。

II 薬理学的特徴

1. 血漿蛋白結合と代謝

健康成人(外国人)にロピバカイン 50mg を静注したときの血漿蛋白結合率は94%と高い⁵⁾。ロピバカインが血液中で結合する蛋白は α 1酸性糖タンパク (AGP)が主であり、アルブミンへの結合は少ない⁶⁾。血球への分布はほとんど認められない。健康人では肝チトクローム P450 の CYP3A4 と 1A2 によって大部分が代謝され⁷⁾、尿中への未変化体排泄は投与量の約1%にすぎない。

2. 作用機序

ロピバカインの作用機序は、他の局麻薬と同様に、ニューロンの電位依存性ナトリウムチャンネルを可逆的に抑制し、活動電位の発生と伝搬を妨げることである。局麻薬はチャンネル中の特異的な部位に結合し

て、開いた状態(不活性状態)のナトリウムチャンネルを遮断する⁸⁾。局麻薬の脂溶性は麻酔効果に最もよく相関する因子である。脂溶性が高い薬物は神経膜を容易に通過し、伝導遮断に要する分子数は少なく済む。電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.1$ ~ 1.9 の9種類に分類され、末梢神経、中枢神経、心筋、骨格筋などに分布する⁹⁾。局麻薬の投与量が増えると中枢神経や心筋のナトリウムチャンネルも遮断し、中毒症状が現われる。

3. 作用発現・持続時間、分離麻酔

ロピバカインはレボブピバカインやブピバカインと同様に、作用発現は遅く作用持続時間が長い。迅速な局所麻酔効果が求められる状況や、日帰り麻酔など長時間の知覚運動麻痺を避けたい症例には、ロピバカインはよい適応とはいえない。

ロピバカインの開発段階では、知覚遮断はブピバカインと同等、運動遮断はブピバカインよりも弱い(運動機能を温存する分離麻酔が可能)と期待されていた。この予測はBaderらの動物実験¹⁰⁾に基づいている。ウサギの遊離迷走神経を用いて、ロピバカインとブピバカインを同一濃度で比較すると、ブピバカインのA運動神経線維への抑制はロピバカインよりも16%強く、一方C知覚線維への抑制はロピバカインに比べて3%だけ強かった。これに対して、低濃度溶液を使った臨床試験ではBaderらの動物実験とは相反する結果が得られている。分離麻酔がロピバカインの特性なのか、あるいは単に相対的な力価の差によるのかの判断には、さらにデータの積み重ねが必要である。しかし相対力価としてロピバカイン：レボブピバカイン=1.0：1.5を用いた臨床研究では、末梢ならびに中枢神経ブロックのいずれについても、ロピバカインの分離麻酔効果はレボブピバカインとほぼ等しい¹¹⁾。

III ロピバカインの力価と毒性

1. 相対力価と最小局麻薬濃度 (MLAC)

ある局麻薬の毒性が2倍であっても、相対力価が

2倍であれば使用量は1/2となり、臨床的な毒性には差がなくなる。したがって複数の局麻薬の毒性を比較するためには、相対力価を明らかにする必要がある。動物実験では用量反応曲線から相対力価を求めることができるが、臨床では最大の麻酔効果を得るため、用量反応曲線の最大量を使用する。したがって局麻薬の相対力価を用量反応曲線から求めることは現実的ではない。臨床的な相対力価を求める方法として、最小局麻薬濃度(minimum local anesthetic concentration : MLAC)の概念が導入された。MLACの定義は、一定容量の局麻薬による硬膜外鎮痛を用いて、分娩第1期の痛みを50%の妊婦で鎮痛できる局麻薬の濃度(すなわちED50)である¹²⁾。MLACは薬理学的には有用な指標と期待されたが、MLACを用いた臨床研究の結果は混乱している。分娩時の硬膜外鎮痛を対象としてMLACから求めたロピバカインの力価は、ブピバカインの60%であった^{13),14)}。一方、レボブピバカインとブピバカインのMLACには有意差がなかった¹⁵⁾が、ロピバカインとレボブピバカインを直接比較した研究^{16),17)}では、ロピバカインとレボブピバカインのMLACに有意差が認められないという矛盾した結果が得られた。

さらに小児仙骨麻酔では、体重当たり一定容量の0.2%ロピバカインと0.25%ブピバカイン(ロピバカインの濃度設定がブピバカインより低い)を用い、有効性は等しく持続時間はロピバカインがわずかに長いことから、ロピバカインの力価がブピバカインよりも強いと結論された¹⁸⁾。同じ研究グループによる小児腰部硬膜外麻酔での比較¹⁹⁾でも、0.2%ロピバカインと0.25%ブピバカインの有効性が等しいことから、ロピバカインの力価がブピバカインよりも強いことが追認された。一方、脊髄くも膜下麻酔ではロピバカインの力価はブピバカインの67%²⁰⁾、あるいは50%²¹⁾であった。

ロピバカインとブピバカインの相対力価に関する臨床研究をまとめると、分娩時の硬膜外鎮痛ではロピバカインの力価はブピバカインの60%、小児の仙

骨麻酔と硬膜外麻酔ではロピバカインの相対力価はブピバカインよりも強く、成人の脊麻に使うとロピバカインの力価はブピバカインの50~67%という結果となる。このような一定しない成績をもたらす原因として、一つにはMLACが局麻薬の臨床的な相対力価を求める方法として適していない可能性があげられる。MLACは半数の妊婦にのみ良好な鎮痛を与える局麻薬濃度であり、鎮痛効果の適切な目標点とはいえない。混乱を起こしうるもう一つの原因は、ロピバカインの作用持続時間が短いことが考えられる。一般に耐性発現と作用持続時間との間には逆相関があり、持続硬膜外鎮痛のように長時間投与が行われる場合には耐性の発現がからんで、力価の評価が不明瞭になる可能性がある。産科領域でロピバカインの相対力価が低いのは、耐性の発現によるのかもしれない²²⁾。

ロピバカイン、レボブピバカイン、ブピバカインの相対力価はいまだ明確ではないが、多くの臨床研究によって、ロピバカイン<レボブピバカイン<ブピバカインの順序であると考えられる¹¹⁾。

2. ロピバカインの中樞神経毒性

局麻薬の全身毒性は、多くの場合偶発的な血管内注入によって発生する。中枢神経のナトリウムチャンネルは心筋に比べて局麻薬に対する感受性が高いため、局麻薬中毒では通常中枢神経症状が先行し、やや遅れて心血管症状が発現する。中枢神経の中毒症状は、非特異的な中枢興奮(ふるえ、筋痙攣、振戦)から強直性間代性痙攣まで多彩であるが、これらは大脳皮質の抑制系ニューロンが選択的に抑制されることによる。局麻薬の血漿濃度がさらに増加すると、抑制系のみならず興奮系ニューロンも抑制され、中枢神経全体の抑制から呼吸抑制と昏睡状態が起こる。

局麻薬の中樞神経毒性を比較するには痙攣量の決定が客観的で信頼性の高い方法であるが、測定できるのは動物実験に限られる。ロピバカインとレボブピバカインの痙攣量は実験動物の種類によって異なる

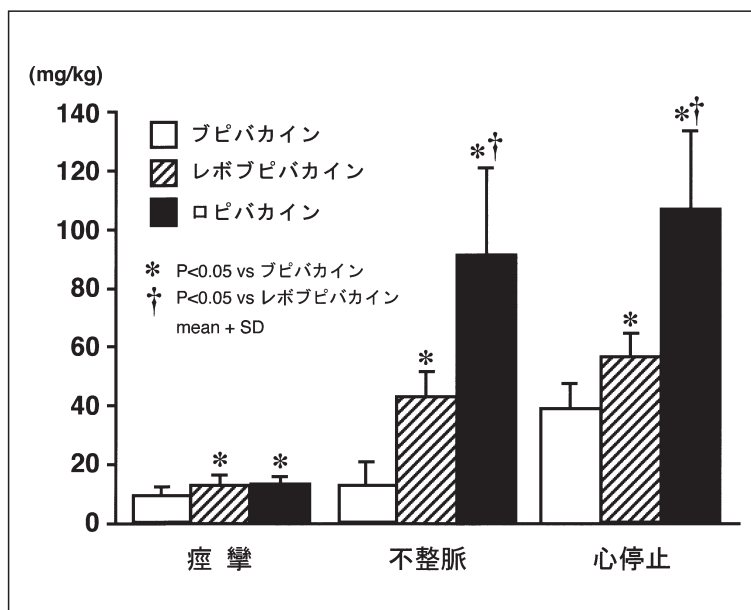


図3 イソフルラン麻酔下のラットに局麻薬を2mg/kg/minの速度で点滴静注したときの痙攣・不整脈・心停止が起こるまでの累積投与量

不整脈と心停止を起こすまでの累積投与量は、ロピバカインがレボブピバカインやブピバカインに比べ有意に多い(各群n=12).

[文献37)より引用・改変]

り、麻酔下のラットでは差がなく、覚醒状態のヒツジではロピバカインの痙攣量がやや高い²³⁾。しかし、これらの動物実験の結果をヒトに当てはめることは難しい。この点を克服するために、Stewartら²⁴⁾は健康な成人ボランティアを対象に、二重盲検クロスオーバー法でロピバカインまたはレボブピバカインを点滴静注し、中枢神経症状(めまい、耳鳴り、口周囲の違和感、味覚異常)が出始めるまでの投与量を比較した。局麻薬濃度と投与速度を同一にして比較すると、中枢神経症状が最初に発現するまでの時間と総投与量には差がなく、ロピバカインとレボブピバカインの中枢神経毒性は同等と考えられる。またロピバカインやレボブピバカインによって中枢神経症状が発現するまでの投与量はブピバカインに比べて10~25%多く、ブピバカインよりも中枢神経毒性が低い^{25)~27)}。脂溶性は、局麻薬の麻酔効果とともに、毒性の主要な決定因子である²⁸⁾ことから、脂溶性の低いロピバカインの中枢神経毒性は、レボブピ

バカインよりもさらに低い可能性がある^{23),24),29),30)}。

3. ロピバカインの心毒性

局麻薬の心血管毒性についても、二相性の症状が認められる。初期には交感神経系の興奮に伴い、頻脈と高血圧が起こる。血漿中局麻薬濃度の増加によって、直接的な心筋抑制、不整脈、刺激伝導系の抑制が起こり、最終的に循環虚脱をきたす³¹⁾。

局麻薬による心毒性の機序は複雑である。ロピバカイン、レボブピバカイン、ブピバカインはいずれも用量依存的に刺激伝達系のナトリウムチャンネルを遮断し、心臓の伝導時間を延長させる。その結果PR間隔とQRS時間が延長する³¹⁾。さらにこれらの局麻薬はカリウムチャンネルの伝導性にも大きく影響するため、QTc時間を延長させ、不活動期のナトリウムチャンネルのブロックを増強する。

局麻薬の心毒性は立体異性体によって差があり、一般にR-エナンチオマーの方がS-エナンチオマーに比べて心毒性が強い。しかし、ロピバカインと

表2 アドレナリン投与量と蘇生成功率

	ロピバカイン* (n=11)	レボブピバカイン (n=10)	ブピバカイン (n=11)
10 μ g/kg	11(100%)	4(40%)	5(46%)
20 μ g/kg	—	5(50%)	3(27%)
30 μ g/kg	—	1(10%)	3(27%)

* : $P < 0.05$ vs レボブピバカインおよびブピバカイン
心停止1分後から心マッサージを開始しアドレナリン10 μ g/kgを1分間隔で静注した。蘇生に要したアドレナリン量はロピバカイン群が有意に少なかった。
〔文献37)より引用・改変〕

そのR(+)-エナンチオマーは心臓のナトリウムチャンネルに対する抑制が弱く、かつ立体異性体による差も少ない^{31),32)}。一方、R(+)-ブピバカインはS(-)-ブピバカイン(レボブピバカイン)に比べ、有意に強い心筋ナトリウムチャンネルの抑制を起こす。さらにR(+)-ブピバカインはレボブピバカインに比べて、最大7倍の心筋カリウムチャンネル遮断を起こす^{32),33)}。レボブピバカインはロピバカインよりもこれらのチャンネルに対する遮断が強く、このことはレボブピバカインの高い脂溶性によってもたらされると考えられる^{34),35)}。

長時間作用性局麻薬は、心筋弛緩lusitropyも抑制する³⁶⁾。ラット心室筋を用いた実験では、ロピバカインによる心筋弛緩の抑制は、レボブピバカイン、ブピバカインに比べて少なかった。相対的な力価をロピバカイン：レボブピバカイン：ブピバカイン＝0.62：0.90：1.00として比較すると、レボブピバカインの心筋弛緩抑制作用がロピバカインやブピバカインよりも有意に強くなる。さらにこれらの局麻薬は心筋に対して用量依存性の陰性変力作用を示すが、上記の相対力価で比較すると、レボブピバカインの陰性変力作用が最も強い。レボブピバカインによる心筋弛緩抑制の原因は、心筋細胞のカルシウム代謝と筋小胞体への抑制が強いためと考えられている。

麻酔科医にとって最も重要な疑問は、ロピバカインやレボブピバカインは、ブピバカインに比べて、蘇生法に抵抗する心停止を本当に起こしにくいのかという点である。全身麻酔下のラットを用いた

Ohmuraら³⁷⁾の研究では、心停止を起こすまでの累積投与量は、ロピバカイン(107.8 \pm 26.8mg/kg)がレボブピバカイン(57.4 \pm 7.8mg/kg)やブピバカイン(39.6 \pm 9.0mg/kg)よりも有意に多く、蘇生に要したアドレナリン量もロピバカインで有意に少なかった(図3, 表2)。また全身麻酔下のイヌを使い、局麻薬を間欠的に過量投与して心停止を起こしたのちに蘇生を行う実験³⁸⁾では、死亡率はリドカイン0%、ロピバカイン10%、レボブピバカイン30%、ブピバカイン50%で有意差はなかったが($P=0.065$)、心停止時の血漿中非結合型局麻薬濃度は、ロピバカインがブピバカインに比べて3.5倍高かった($P < 0.05$)。臨床での偶発的血管内注入あるいは過量投与による心停止と蘇生の成績は、以上の動物実験の結果を支持している。これまでに論文として報告されているロピバカインによる心停止症例8例は全例完全に回復しており(表3)^{39)~47)}、心毒性が低いものから順に、ロピバカイン<レボブピバカイン<ブピバカイン、の順序と考えられる⁴⁸⁾。

4. 軟骨細胞に対する毒性

臨床使用濃度のブピバカインがヒト関節の軟骨細胞に強い毒性を示すことが最近報告されている。これに対してロピバカインの軟骨細胞毒性は低い。単層培養したヒト軟骨細胞を0.5%ブピバカインに60分間浸漬することによって、浸漬終了30分後には95%の軟骨細胞が死滅する。0.25%ブピバカインに15分間浸漬させても、数日にわたって軟骨細胞が減少し続ける⁴⁹⁾。さらに正常な軟骨組織中のヒト軟骨

表3 ロピバカインによる心停止症例

症例	ブロックの種類	投与量(mg)	発症	CNS毒性	心毒性	転帰と蘇生法
1 ³⁹⁾	坐骨神経	160	<1分	痙攣	心室細動	成功(心マッサージのみ)
2 ⁴⁰⁾	坐骨神経	135	<1分	痙攣	心室細動	成功(除細動のみ)
3 ⁴¹⁾	腕神経叢	150	<1分	痙攣	心停止	成功(心マ+アドレナリン1mg)
4 ⁴²⁾	腰神経叢	187.5	2分	痙攣	心停止	成功(心マ+アドレナリン2mg)
5 ⁴³⁾	坐骨神経	300	60分	興奮	心停止	成功(心マ+アドレナリン6mg)
6 ⁴⁴⁾	腕神経叢	400	17分	痙攣	心停止	成功(心マ+脂肪乳剤)
7 ⁴⁵⁾	腕神経叢	172.5	<1分	痙攣	心室細動	成功(心マ+除細動+アドレナリン3mg)
8 ⁴⁶⁾	硬膜外麻酔	200	13分	痙攣	心室細動	成功(除細動+アドレナリン2mg)

〔文献39)~47)より引用・改変〕

細胞を使った研究⁵⁰⁾では、0.5%ロピバカインまたは0.5%ブピバカインに30分間浸漬させた軟骨細胞の24時間後の生存率は、ロピバカイン94.4±9.0%、ブピバカイン78±12.6%であり、ロピバカインの軟骨に対する毒性はブピバカインに比べて有意に低く($P=0.00004$)、対照と差がなかった。関節手術後の鎮痛を目的として関節内にブピバカインを環流すると軟骨溶解を起こす危険があり、この目的にはロピバカインがより安全と考えられる。レボブピバカインの軟骨細胞毒性については、まだ報告がない。

まとめ

ロピバカインは、特に高濃度溶液を使用すれば、ブピバカインと同等の局所麻酔効果と長時間作用をもたらす。さらに術後鎮痛の目的で低濃度を用いるときには、ロピバカインはレボブピバカインやブピバカインよりも分離麻酔効果が高いとされている。このことはロピバカインの脂溶性が他の2剤に比べて低いことによっても予想できるが、臨床研究では分離麻酔効果に差を認めないとの報告も多い。相対力価の評価が定まらないことも相まって、分離麻酔効果はロピバカインの大きな利点とはいえない。

ロピバカインの明らかな利点は、ブピバカインとレボブピバカインに比べて心毒性が低いことである。したがって、投与量が多くなる時や持続注入が必要なとき(区域ブロックや持続硬膜外鎮痛)に適

する。ロピバカインはこれまでに開発された長時間作用性局麻薬のなかで、最も安全域が広い薬物と考えられる。

参考文献

- 1) Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 51 : 285-287, 1979
- 2) Morishima HO, Pedersen H, Finster M, et al. : Bupivacaine toxicity in pregnant and nonpregnant ewes. *Anesthesiology* 63 : 134-139, 1985
- 3) Ekenstam B, Egner B, Pettersson G : N-alkyl pyrrolidine and N-alkyl piperidine carboxylic acid amides. *Acta Chem Scand* 11 : 1183-1190, 1957
- 4) Mather LE : Stereochemistry in anaesthetic and analgesic drugs. *Minerva Anesthesiol* 71 : 507-516, 2005
- 5) Lee A, Fagan D, Lamont M, et al. : Disposition kinetics of ropivacaine in humans. *Anesth Analg* 69 : 736-738, 1989
- 6) Yokogawa K, Shimomura S, Ishizaki J, et al. : Involvement of alpha1-acid glycoprotein in inter-individual variation of disposition kinetics of ropivacaine following epidural infusion in off-pump coronary artery bypass grafting. *J Pharm Pharmacol* 59 : 67-73, 2007
- 7) Arlander E, Ekström G, Alm C, et al. : Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4 : an interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 484-491, 1998
- 8) 松本美志也 : 局所麻酔薬総論. *日臨麻会誌* 28 : 723-731, 2008

- 9) Catterall WA, Goldin AL, Waxman SG : International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol Rev* 57 : 397-409, 2005
- 10) Bader AM, Datta S, Flanagan H, et al. : Comparison of bupivacaine- and ropivacaine-induced conduction blockade in the isolated rabbit vagus nerve. *Anesth Analg* 68 : 724-727, 1989
- 11) Casati A, Putzu M : Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine : are they clinically different? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19 : 247-268, 2005
- 12) Columb MO, Lyons G : Determination of the minimum local analgesic concentrations of epidural bupivacaine and lidocaine in labor. *Anesth Analg* 81 : 833-837, 1995
- 13) Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al. : Relative analgesic potencies of ropivacaine and bupivacaine for epidural analgesia in labor : implications for therapeutic indexes. *Anesthesiology* 90 : 944-950, 1999
- 14) Capogna G, Celleno D, Fusco P, et al. : Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for analgesia in labour. *Br J Anaesth* 82 : 371-373, 1999
- 15) Lyons G, Columb M, Wilson RC, et al. : Epidural pain relief in labour : potencies of levobupivacaine and racemic bupivacaine. *Br J Anaesth* 81 : 899-901, 1998
- 16) Polley LS, Columb MO, Naughton NN, et al. : Relative analgesic potencies of levobupivacaine and ropivacaine for epidural analgesia in labor. *Anesthesiology* 99 : 1354-1358, 2003
- 17) 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
- 18) Ivani G, Lampugnani E, Torre M, et al. : Comparison of ropivacaine with bupivacaine for paediatric caudal block. *Br J Anaesth* 81 : 247-248, 1998
- 19) Ivani G, Lampugnani E, De Negri P, et al. : Ropivacaine vs bupivacaine in major surgery in infants. *Can J Anaesth* 46 : 467-469, 1999
- 20) Gautier PE, De Kock M, Van Steenberge A, et al. : Intrathecal ropivacaine for ambulatory surgery. *Anesthesiology* 91 : 1239-1245, 1999
- 21) McDonald SB, Liu SS, Kopacz DJ, et al. : Hyperbaric spinal ropivacaine : a comparison to bupivacaine in volunteers. *Anesthesiology* 90 : 971-977, 1999
- 22) Stienstra R : The place of ropivacaine in anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 54 : 141-148, 2003
- 23) Groban L : Central nervous system and cardiac effects from long-acting amide local anesthetic toxicity in the intact animal model. *Reg Anesth Pain Med* 28 : 3-11, 2003
- 24) Stewart J, Kellett N, Castro D : The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 97 : 412-416, 2003
- 25) Knudsen K, Beckman Suurkula M, Blomberg S, et al. : Central nervous and cardiovascular effects of i.v. infusions of ropivacaine, bupivacaine and placebo in volunteers. *Br J Anaesth* 78 : 507-514, 1997
- 26) Scott DB, Lee A, Fagan D, et al. : Acute toxicity of ropivacaine compared with that of bupivacaine. *Anesth Analg* 69 : 563-569, 1989
- 27) Bardsley H, Gristwood R, Baker H, et al. : A comparison of the cardiovascular effects of levobupivacaine and rac-bupivacaine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 46 : 245-249, 1998
- 28) Leone S, Di Cianni S, Casati A, et al. : Pharmacology, toxicology, and clinical use of new long acting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed* 79 : 92-105, 2008
- 29) Heavner JE : Local anesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol* 20 : 336-342, 2007
- 30) Zink W, Graf BM : The toxicity of local anesthetics : the place of ropivacaine and levobupivacaine. *Curr Opin Anaesthesiol* 21 : 645-650, 2008
- 31) Graf BM : The cardiotoxicity of local anesthetics : the place of ropivacaine. *Curr Top Med Chem* 1 : 207-214, 2001
- 32) Valenzuela C, Delpón E, Tamkun MM, et al. : Stereoselective block of a human cardiac potassium channel (Kv1.5) by bupivacaine enantiomers. *Biophys J* 69 : 418-427, 1995
- 33) Valenzuela C, Delpón E, Franqueza L, et al. : Effects of ropivacaine on a potassium channel (hKv1.5) cloned from human ventricle. *Anesthesiology* 86 : 718-728, 1997
- 34) Longobardo M, Delpón E, Caballero R, et al. : Structural determinants of potency and stereoselective block of hKv1.5 channels induced by local anesthetics. *Mol Pharmacol* 54 : 162-169, 1998
- 35) González T, Arias C, Caballero R, et al. : Effects of levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine on HERG channels : stereoselective bupivacaine block. *Br J Pharmacol* 137 : 1269-1279, 2002
- 36) David JS, Ferreti C, Amour J, et al. : Effects of bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine on myocardial relaxation. *Can J Anaesth* 54 : 208-217, 2007

- 37) 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
- 38) Groban L, Deal DD, Vernon JC, et al. : Cardiac resuscitation after incremental overdosage with lidocaine, bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 92 : 37-43, 2001
- 39) Klein SM, Pierce T, Rubin Y, et al. : Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. *Anesth Analg* 97 : 901-903, 2003
- 40) Gielen M, Slappendel R, Jack N : Successful defibrillation immediately after the intravascular injection of ropivacaine. *Can J Anaesth* 52 : 490-492, 2005
- 41) Reinikainen M, Hedman A, Pelkonen O, et al. : Cardiac arrest after interscalene brachial plexus block with ropivacaine and lidocaine. *Acta Anaesthesiol Scand* 47 : 904-906, 2003
- 42) Huet O, Eyrolle LJ, Mazoit JX, et al. : Cardiac arrest after injection of ropivacaine for posterior lumbar plexus blockade. *Anesthesiology* 99 : 1451-1453, 2003
- 43) Chazalon P, Tourtier JP, Villevielle T, et al. : Ropivacaine-induced cardiac arrest after peripheral nerve block : successful resuscitation. *Anesthesiology* 99 : 1449-1451, 2003
- 44) Litz RJ, Popp M, Stehr SN, et al. : Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 61 : 800-801, 2006
- 45) Khoo LP, Corbett AR : Successful resuscitation of an ASA 3 patient following ropivacaine-induced cardiac arrest. *Anaesth Intensive Care* 34 : 804-807, 2006
- 46) Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, et al. : Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine : a case report. *Arch Gynecol Obstet* 277 : 91-94, 2008
- 47) 大村繁夫 : 局所麻酔薬中毒. *日臨麻会誌* 28 : 732-740, 2008
- 48) Heavner JE : Cardiac toxicity of local anesthetics in the intact isolated heart model : a review. *Reg Anesth Pain Med* 27 : 545-555, 2002
- 49) Chu CR, Izzo NJ, Coyle CH, et al. : The in vitro effects of bupivacaine on articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Br* 90 : 814-820, 2008
- 50) Piper SL, Kim HT : Comparison of ropivacaine and bupivacaine toxicity in human articular chondrocytes. *J Bone Joint Surg Am* 90 : 986-991, 2008

Basic and Clinical Pharmacology of Ropivacaine

Ken YAMAMOTO

Department of Anesthesiology, Kanazawa University Hospital

Ropivacaine is a new long-acting local anesthetic produced through modern technology to separate pure isomers. Although ropivacaine is supposed to have better differentiation in sensory/motor blockade, clinical studies do not necessarily support the differential effect. The relevant advantage of ropivacaine over racemic bupivacaine is reduced potential for systemic toxicity. Its better cardiotoxic profile is an especially important advantage when using techniques with a potential for high plasma concentrations.

Key Words : Ropivacaine, Local anesthetic, Stereoisomer, Relative potency, Cardiotoxicity