

局所麻酔薬ブピバカインのR(+)体, ラセミ体およびS(-)体の心機能への影響

寺井志織*, 瀬川文里*, 馬越史歩**, 田村 隆**
西堀崇子*, 廣谷芳彦*, 田中一彦*

要 旨

ラット摘出心臓標本を用い, ブピバカインのR(+)体, ラセミ体およびS(-)体の投与濃度と心機能との関係について検討した。

各薬物において, 10~35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で, 心拍数および心拍出量がコントロールの約40%に低下したが, 1回拍出量および左心室圧に有意な低下が認められなかった。このことから, ブピバカインは, 著明に刺激伝導系を抑制すると考えられた。また, 心拍出量は35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, R(+)体, ラセミ体, S(-)体でそれぞれ, 約20%, 30%, 40%まで抑制され, 心機能抑制作用はR(+)体が最も強く, 次にラセミ体, S(-)体となり, S(-)体が最も心機能抑制作用が少なかった。

はじめに

ブピバカインはメピバカインのピペリジン環にあるメチル基がブチル基にかわったものであり, 長時間作用性の局所麻酔薬である。臨床的には伝達麻酔, 硬膜外麻酔および脊椎麻酔に用いられており, 血管内誤投与による心毒性が問題となることがある¹⁾。一方, ブピバカインのR(+)体, ラセミ体およびS(-)体は, 立体特異性を持ち, S(-)体はラセミ体およびR(+)体よりも不整脈等の心毒性が低いという *in vitro* および *in vivo* の研究報告がある^{2~7)}。しかし, 心毒性を示す濃度は明らかにされていない。そこで, 本研究では, ラッ

ト摘出心臓を用いたワーキング・モードの灌流実験で, ブピバカインのR(+)体, ラセミ体およびS(-)体の投与濃度と心機能との関係を検討した。

方 法

(1) 対象

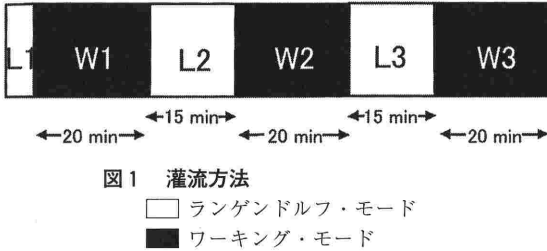
実験動物として9~10週齢(平均体重290g)のWistar ST系雄性ラット108匹を用いた。

(2) 実験方法

心臓灌流法はHearseら⁸⁾の方法に従い, ラットをエーテル麻酔下に心臓を摘出し, 大動脈にカニューレを挿入して, 逆行性に灌流するランゲンドルフ・モードによる灌流を開始した。その後, 肺静脈から左心房にカニューレを挿入し, 糸で固定した。ラット摘出心灌流装置(IPH-W2; プライムテック(株))を用い, 摘出心を灌流装置に装着した。灌流液は95%酸素と5%炭酸ガスで飽和させたpH7.4, 37℃のKrebs-Henseleit緩衝液(mM; NaCl 118.1, KCl 4.6, MgSO₄·7H₂O 1.2, CaCl₂·2H₂O 2.5, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 24.8, ブドウ糖 10.0)を用いた。心電図電極を大動脈と左心房に挿入したカニューレに装着, 心電図のモニタリング, および, 記録を行い(POLYGRAPH, 三栄測器(株)), 心拍数(HR)と不整脈の分析を行った。心拍数は後述する各測定ポイントの前1分間の計測値を用いた。左心室圧(LVP)の測定には, 心尖部に22_{1/2}Gの注射針を刺し, 接続したトランスデューサ(DX-100; 日本光電工業(株))にて行った。また, 後述する各測定点において大動脈より流出する灌流液を測定ポイント前

*大阪薬科大学臨床薬剤学教室

**丸石製薬(株)研究開発本部



1分間、50 mlのメスシリンダーを用いて測定し、大動脈流量 (AF) とした。同様に各測定点において肺静脈より流出する灌流液を測定ポイント前1分間、20 mlのメスシリンダーを用いて測定し、冠灌流量とし、前述の大動脈流量との合計量を各時点における心拍出量 (CO) とした。実験手順は図1に示すように、摘出心をランゲンドルフ・モードで15分間安定させ (L1)、次に、左心房に挿入したカニューレより、10 cmH₂Oの圧差にて灌流し、大動脈より挿入したカニューレより拍出させ、順行性に灌流する、いわゆるワーキング・モードによる灌流を20分間行い (W1; コントロール帯)、再び、ランゲンドルフ・モードによる灌流を15分間行い (L2)、続いてワーキング・モードによる灌流を20分間行った (W2; 薬液帯)。その後、15分間のランゲンドルフ・モードによる灌流を行い (L3)、さらに、20分間のワーキング・モードによる灌流を行った (W3; リカバリー帯)。なお、W2のワーキング・モード時のみ、各薬物の薬液濃度の灌流液を用いた。各ワーキング・モード終了時に心機能に関する項目を測定した。

R(+), ラセミ体投与群 (R群), ラセミ体投与群 (ラセミ群) およびS(-)体投与群 (S群) の3群に分け、W2において、各群の薬物濃度が10, 15, 25, 35, 40, 45, 55 $\mu\text{g/ml}$ (各濃度はランダムに試行した) になるように灌流液を作成した。各群の各薬物濃度でラットを各6匹用いた。

(4) 測定項目

心拍数 (HR), 心拍出量 (CO), 1回拍出量 (SV) および左心室圧 (LVP) を測定した。

(5) 解析方法

各測定項目の薬物による変化をコントロール帯 (W1) 終了時の測定値に対する薬液帯 (W2) 終了時の測定値の変化率にて表した。回復率はコントロール帯 (W1) 終了時の測定値に対するリ

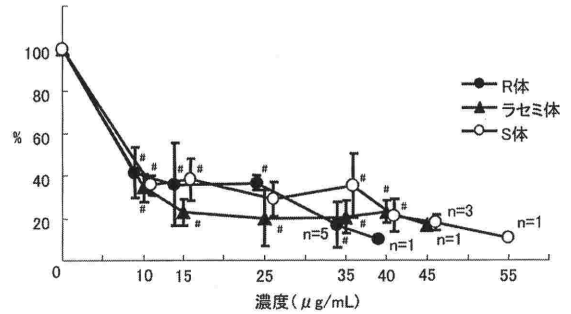


図2 心拍数の変化率
 # $p < 0.01$ (vs コントロール)

カバリー帯 (W3) 終了時の測定値の変化率にて表した。群間の検定は、Student's paired *t*-testを用い、各薬物間の比較には、Student's unpaired *t*-testを用いて解析を行い、 $p < 0.05$ を有意と判定した。なお、数値は mean \pm SDにて表した。

結 果

1) 薬物による変化率

(1) 心拍数 (図2)

W1の測定値 (S(-)体; 289 ± 18 /分, ラセミ体; 285 ± 27 /分, R(+), 体; 276 ± 15 /分) を100%とすると10~35 $\mu\text{g/ml}$ の濃度でR(+), ラセミ体, S(-)体による心拍数の低下は30~40%だったが、R体は40 $\mu\text{g/ml}$ で、6例中5例が心停止となり、ラセミ体は45 $\mu\text{g/ml}$ で、6例中5例が心停止となり、S(-)体は55 $\mu\text{g/ml}$ で、6例中5例が心停止となった。心停止にいたる濃度は、S(-)体が最も高かった。すなわち、心停止を起こす作用はS(-)体が最も弱いことが示唆された。

(2) 心拍出量 (図3)

W1での絶対値はS(-)体; 60 ± 2.2 ml/分, ラセミ体; 64 ± 15 ml/分, R(+), 体; 59 ± 6.4 ml/分であった。S(-)体, ラセミ体, R(+), 体ともに灌流液中の薬物濃度35 $\mu\text{g/ml}$ までは、40%程度の低下であったが、濃度を上昇させるに従い、心拍出量が減少する傾向が認められた。また、S(-)体はラセミ体およびR(+), 体よりも心拍出量に対する影響が弱い傾向が認められた (図3)。

(3) 1回拍出量 (図4)

W1での絶対値はS(-)体; 0.26 ± 0.03 ml/回, ラセミ体; 0.22 ± 0.03 ml/回, R(+), 体; 0.22 ± 0.03 ml/回であった。S(-)体, ラセミ体,

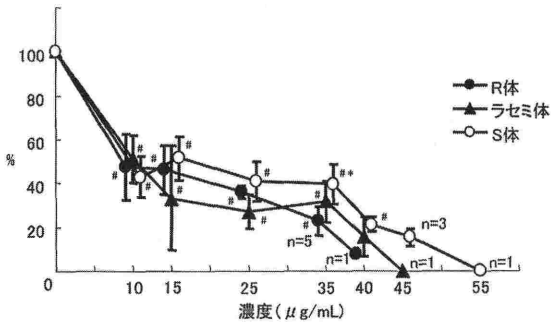


図3 心拍量の変化率
$p < 0.01$ (vs コントロール)
* $p < 0.05$ (vs R体)

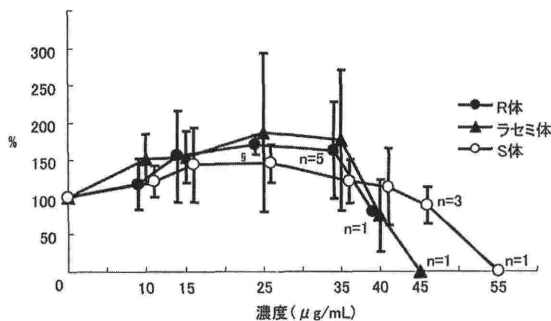


図4 1回拍量の変化率
§ $p < 0.05$ (vs コントロール)

R(+体)ともに灌流液中の薬物濃度が10~35 μg/mlまでの範囲では1回拍量に有意な変化が認められなかった。以後、濃度が増すに従い、著しい低下が認められた。

(4) 左心室圧 (図5)

W1での絶対値はS(-)体; 138 ± 5.2 mmHg, ラセミ体; 141 ± 19.8 mmHg, R(+体); 140 ± 9.8 mmHgであった。1回拍量と同じく、S(-)体, ラセミ体, R(+体)ともに灌流液中の薬物濃度が35 μg/mlまでの範囲では左心室圧に有意な変化は認められなかった。

2) 回復率

(1) 心拍数 (表1)

25~35 μg/mlまでの濃度ではR(+体), ラセミ体, S(-)体において心拍数の回復率は、約70%であった。以後、濃度が増すに従い、回復率が低下する傾向が認められた。

(2) 心拍量 (表2)

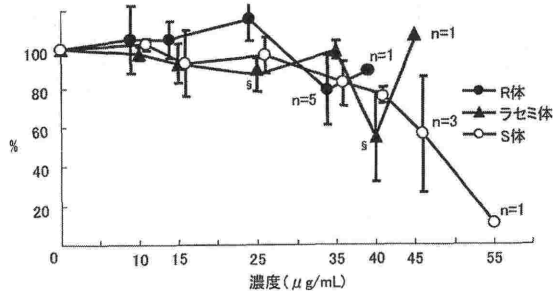


図5 左心室圧の変化率
§ $p < 0.05$ (vs コントロール)

S(-)体, ラセミ体, R(+体)ともに薬物濃度35 μg/mlまでの回復率は30%程度であったが、濃度を増すに従い、心拍量が減少する傾向が認められた。また、薬物濃度40 μg/ml以上の高濃度領域で、S(-)体はラセミ体およびR(+体よりも心拍量の回復率が高い傾向が認められた。

(3) 1回拍量 (表3)

S(-)体, ラセミ体, R(+体)ともに薬物濃度が25~35 μg/mlまでの範囲では1回拍量の40%程度の回復が認められた。以後、濃度が増すに従い、低下する傾向が認められた。

(4) 左心室圧 (表4)

左心室圧に関しては、本実験に用いた薬物濃度の範囲 (10~40 μg/ml) では、S(-)体, ラセミ体, R(+体)ともに60%程度の回復が認められ、各薬物の左心室圧に対する影響の違いは認められなかった。

考 察

ブピバカインは脂溶性が高くタンパク結合性アミド型局所麻酔薬であり、循環抑制、特に心抑制の臨床報告が多くみられる^{9,10)}。一方、ブピバカインの心臓に対する作用は立体特異性があり、S(-)体はラセミ体およびR(+体よりも不整脈等の心毒性が低いという、*in vitro* および *in vivo* の研究報告がある^{2~7)}。本研究において、10~35 μg/mlの濃度では、ブピバカインは刺激伝導系を抑制する結果が得られた。Feldmanら¹¹⁾のモルモット心房筋を用いた研究では、ブピバカインは他の局所麻酔薬に比して、心収縮力よりも刺激伝導系を強く抑制すると報告している。刺激伝導系に対するブピバカインの抑制はNa⁺チャネルの

表1 心拍数の回復率

	薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	コントロール	10	15	25	35	40	45	55
R体 (%)	100	84 \pm 14 [§]	67 \pm 13 [#]	74 \pm 11 [#]	87 \pm 34 [§]	36 \pm 10 ^{#*}		
ラセミ体 (%)	100	91 \pm 10	85 \pm 13 [§]	72 \pm 21 [§]	75 \pm 27	42 \pm 26 [§]	37 \pm 21 ^{#*}	
S体 (%)	100	78 \pm 30	65 \pm 15 [#]	65 \pm 16 [#]	70 \pm 22 [§]	70 \pm 16 [#]	71 \pm 17 [#]	49 \pm 28 [#]

[§] $p < 0.05$ (vs コントロール); [#] $p < 0.01$ (vs コントロール); ^{*} $p < 0.05$ (vs R体).

表2 心拍出量の回復率

	薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	コントロール	10	15	25	35	40	45	55
R体 (%)	100	35 \pm 16 [#]	51 \pm 22 [#]	32 \pm 14 [#]	42 \pm 22 [#]	16 \pm 9 [#]		
ラセミ体 (%)	100	72 \pm 31	48 \pm 17 [#]	43 \pm 25 [#]	26 \pm 16 [#]	24 \pm 14 [#]	21 \pm 15 [#]	
S体 (%)	100	36 \pm 11 [#]	40 \pm 18 [#]	46 \pm 14 [#]	36 \pm 14 [#]	44 \pm 22 [#]	44 \pm 22 [#]	18 \pm 14 [#]

[#] $p < 0.01$ (vs コントロール)

表3 1回拍出量の回復率

	薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	コントロール	10	15	25	35	40	45	55
R体 (%)	100	42 \pm 16 ^{#¶}	78 \pm 40	65 \pm 38	49 \pm 33 [#]	42 \pm 21 [#]		
ラセミ体 (%)	100	78 \pm 33	57 \pm 21 [#]	60 \pm 26 [#]	38 \pm 18 [#]	57 \pm 38 [§]	43 \pm 37 [#]	
S体 (%)	100	51 \pm 14 [#]	66 \pm 30 [§]	58 \pm 17 [#]	54 \pm 21 [#]	64 \pm 27 [§]	64 \pm 18 [#]	31 \pm 18 [#]

[§] $p < 0.05$ (vs コントロール); [#] $p < 0.01$ (vs コントロール); [¶] $p < 0.05$ (vs ラセミ体).

表4 左心室圧の回復率

	薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)							
	コントロール	10	15	25	35	40	45	55
R体 (%)	100	71 \pm 16 [#]	77 \pm 13 [#]	78 \pm 8 [#]	67 \pm 14 [#]	63 \pm 26 [#]		
ラセミ体 (%)	100	79 \pm 15 [§]	64 \pm 16 [#]	72 \pm 9 [#]	58 \pm 24 [#]	68 \pm 30 [§]	72 \pm 30 [§]	
S体 (%)	100	78 \pm 6 [#]	68 \pm 20 [#]	70 \pm 9 [#]	66 \pm 11 [#]	73 \pm 12 [#]	78 \pm 4 [#]	57 \pm 27 [#]

[§] $p < 0.05$ (vs コントロール); [#] $p < 0.01$ (vs コントロール)

遮断によるもので、リドカインよりも強力でしかも長時間作用することが報告されている^{12,13)}。また、渋谷ら¹⁴⁾のイヌ摘出心室筋を用いた研究によると、低濃度のプリピバカイン(10^{-6}M (約 $0.3\mu\text{g}/\text{ml}$))が主に Na^+ チャネルを遮断することにより、陰性変力作用を発現し、 10^{-4}M (約 $30\mu\text{g}/\text{ml}$)以上の濃度になると Ca^+ チャネルをも遮断して、著明な収縮力低下を起こした。さらに、イヌ心筋単一細胞を用いた研究では¹⁵⁾、プリピバカインの Ca^+ チャネル遮断作用は Na^+ チャネルに対する作用に比し、弱いと報告されている。これらのこと

より、本研究において、プリピバカイン濃度10~35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では、 Na^+ チャネル遮断作用が強く発揮されたために、刺激伝導系が抑制された結果が得られたものと考えられる。また、プリピバカインはリドカインに比して Na^+ チャネルに対する親和性が高く、チャネルからの解離速度が遅いという報告がある^{6,12,13)}。そのために、他の局所麻酔薬よりも毒性が強く¹¹⁾、本研究において、最も薬物濃度が低い10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でも十分な回復が認められなかったと考えられる。

今回、心機能に対する影響はR体が最も強く、

次にラセミ体, S体となり, S体が最も心機能に対する影響が少ないという結果が得られた. Valenzuelaら⁴⁾のモルモット心室筋を用いた研究では, Na⁺チャンネルが不活性状態にある脱分極相において, R(+体)はS(-体)よりも心筋へのNa⁺流入抑制作用が強く, R(+体)はS(-体)に比して, Na⁺チャンネルに対する結合速度が速く, 解離するのが遅いという結果が得られており, R(+体)はS(-体)よりも不活性型の心筋Na⁺チャンネルに対する親和性が高く, 性が高いと報告されている. 以上のことより, 本研究でS(-体)が最も心機能に対する影響が少ないという結果が得られたのは, 不活性型の心筋Na⁺チャンネルへの立体特異的な親和性の違いが影響しているものと考えられた. 局所麻酔薬としての効果は, R(+体)よりもS(-体)の方が優れているという報告もあり¹⁶⁾, 臨床においても, 最も心機能に対する影響が少ないS(-体)の使用が望ましいと考えられた.

結 語

ブピバカインは10~35 μg/mlまでは刺激伝導系を抑制することが示され, 心機能に対する影響はR(+体)が最も強く, 次にラセミ体, S(-体)となり, S(-体)が最も心機能に対する影響が少なかった.

文 献

- 1) Denson DD, Behbehani MM, Gregg RV : Enantiomer-Specific Effect of an Intravenously Administrated Arrhythmogenic Dose of Bupivacaine on Cardiovascular System in the Anesthetized Rat. *Regional Anesthesia* 17 : 311-316, 1992
- 2) Mozoit JX, Orhant EE, Boico O, et al : Myocardial Uptake of Bupivacaine: II. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Bupivacaine Enantiomers in the Isolated Perfused Rabbit heart. *Anesth Analg* 77 : 477-482, 1993
- 3) Graf BM, Martin E, Bosnjak ZJ, et al : Stereospecific Effect of Bupivacaine Isomers on Atrioventricular Conduction in the Isolated Perfused Guinea Pig Heart. *Anesthesiology* 86 : 410-419, 1997
- 4) Valenzuela C, Snyders DJ, Bennett PB, et al : Stereoselective Block of Cardiac Sodium Channels by Bupivacaine in Guinea Pig Ventricular Myocytes. *Circulation* 92 : 3014-3024, 1995
- 5) Vanhoutte F, Vereecke J, Verbeke N, et al : Stereoselective effects of the enantiomers of bupivacaine on the electrophysiological properties of the guinea-pig papillary. *Br J Pharmacol* 103 : 1275-1281, 1991
- 6) Clarkson CW, Hondeghem LM : Mechanism for Bupivacaine Depression of Cardiac Conduction: Fast Block of Sodium Channels during the Action Potential with Slow Recovery from Block during Diastole. *Anesthesiology* 62 : 396-405, 1995
- 7) Mather LM, Chang DH : Cardiotoxicity with Modern Local Anesthetics ; Is There a Safer Choice? *Drugs* 61 : 333-342, 2001
- 8) Sutherland FJ, Hearse DJ : The Isolated Blood and Perfusion Fluid Perfused Heart. *Pharmacological Research* 41 : 613-627, 2000
- 9) Albright GA : Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *Anesthesiology* 51 : 285, 1979
- 10) Davis NL, Jong RH : Successful resuscitation following massive bupivacaine overdose. *Anesth Analg* 61 : 62, 1982
- 11) Feldman HS, Covino BM, Sage DJ, et al : Direct Chronotropic and Inotropic effects of Local Anesthetic Agents in Isolated Guinea Pig Atria. *Regional Anesthesia* 7 : 149-156, 1982
- 12) Clarkson CW, Hondeghem LM : Evidence for a Specific Receptor Site for Lidocaine, Quinidine, and Bupivacaine Associated with Cardiac Sodium Channels in Guinea Pig Ventricular Myocardium. *Circulation Research* 56 : 496-506, 1985
- 13) Lynch C 3rd : Depression of Myocardial Contractility In Vitro by Bupivacaine, Etidocaine and Lidocaine. *Anesth Analg* 65 : 551-559, 1986
- 14) 渋谷 伸子, 畠山 登, 山崎 光章ら : ブピバカインの心筋収縮抑制作用機序に関する研究. *麻酔* 42 : 1306-1311, 1993
- 15) 渋谷 伸子, 畠山 登, 山崎 光章ら : イヌ心筋単一細胞のNa⁺およびCa⁺電流に及ぼすブピバカインの影響. *麻酔* 44 : 193-199, 1995
- 16) Foster RH, Markham A : Levobupivacaine: A Review of its Pharmacology and Use as a Local Anesthetic. *Drug* 59 : 551-579, 2000

Stereoselective Effects of Local Anesthetic, R (+) , racemic, and S (-) forms of Bupivacaine, on Cardiac function in Isolated Rat Hearts

Shiori Terai*, Mori Segawa*, Shiho Bakoshi**, Takashi Tamura**, Takako Nishihori*,
Yoshihiko Hirotsu*, Kazuhiko Tanaka*

*Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacokinetics, Osaka University of Pharmaceutical Sciences
Osaka, Japan

**Central Research Laboratory, Maruishi Pharmaceutical Co.,Ltd. Osaka, Japan

Using isolated rat hearts, the relationship between the concentrations of R (+) , racemic, and S (-) forms of bupivacaine and cardiac function was investigated.

At concentrations of 10~35 $\mu\text{g}/\text{ml}$, all compounds decreased heart rate and cardiac output to about 40% of those in the control, but there was no significant decreases in stroke volume and left ventricular pres-

sure. Cardiac output was decreased to about 20%, 30%, and 40% at 35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of R (+) , racemic, and S (-) forms, respectively.

These findings suggest that bupivacaine severely inhibits the cardiac conducting system. And S (-) forms showed the lowest inhibitory effect on cardiac function.

Key words : Bupivacaine, Stereoselectivity, Cardiac function, Heart, Rat

(Circ Cont 23 : 404~409, 2002)