モルモットのオトガイ神経ブロック法に よるリドカインの局所麻酔深度 と麻酔持続時間の検討

村 井 繁 夫 中 本 義 勝 伊 藤 忠 信

岩手医科大学一歯学部薬理学教室*

〔受付：昭和53年7月6日〕

抄録：モルモットの mental nerve block と歯肉電気刺激による疼痛反応の発現閾値の上昇率を指標として、種々の投与条件下における lidocaine の局所麻酔効力について、麻酔深度 (depth) と麻酔持続時間 (duration) から検討した。lidocaine 単独溶液の場合、depth と duration は、ともに lidocaine の濃度に依存して増加した。5万倍の epinephrine (epi) 添加溶液でも、depth は濃度と依存したが、duration は 0.25%～2%の濃度において、ほぼ一定であった。2%溶液において注入量を変えた場合、単独溶液では、depth と duration は、ともに注入量に依存し増加したが、epi 添加溶液では、depth と duration は必ずしも注入量に依存しなかった。lidocaine を反復投与した場合、depth の低下が発現した。以上の結果は、lidocaine の局所麻酔作用の depth と duration とが、種々の投与条件で変動することを示しており、局麻剤の効力は、depth と duration の両要素から、検討されるべきことを示唆する。

結 言

歯科臨床において用いられる局所麻酔剤（以下、局麻剤と略記）の麻酔能力としては、麻酔持続時間 (duration of anesthesia, 以下、duration と略記) の長短よりも、より深い麻酔深度 (depth of anesthesia, 以下、depth と略記) を発現しうることが重要であると指摘されている¹⁾。所で、この“depth”とは、どれだけ強く末梢知覚神経を麻痺させたのかを示す parameter で、“最少有効濃度”や“duration”など、局麻効力の判定の際にしばしば用いられる anesthetic parameter¹⁻³⁾とは、必ずしも平行しない値と考えられている⁴⁾。しかしながら、局麻剤の効力を depth の面から検討を加えた報告は多くない⁴⁻⁶⁾。

Björn⁷⁻⁸⁾は、生活歯において無痛的に窩洞形成

などの操作を加えうる状態の depth を「完全麻酔」と称し、歯髄の電気刺激法により、depth の程度を 0%～100% で表現する方法を報告している。このヒトを用いる Björn⁸⁾法は歯科臨床における局麻剤の実際的使用状況と極めて類似しており、局麻剤の臨床的効力測定法としては、最も優れたものと考えられている⁹⁾。

我々は、この Björn 法⁸⁾の原理をモルモットに応用して、局麻剤の depth と duration とを簡便に測定する方法を開発した。すなわち、局麻剤をモルモットの mental foramen 付近に注入して、mental nerve を麻酔し、注入部位より少し離れた処の mental nerve | 支配の歯肉を電気刺激することにより発現する疼痛反応の発現閾値 (pain threshold) の上昇率から、局麻剤の depth と duration を求めるものである。

Studies on depth and duration of local anesthesia produced by lidocaine using the mental nerve block method in guinea pigs.

Shigeo MURAI, Yoshikatsu NAKAMOTO and Tadanobu ITOH, (Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka)

* 盛岡市内丸 19-1 (〒020)

Jap. J. oral Biol., 795-804, 1978.

本研究は、このモルモットの mental nerve block 法を用いて、歯科臨床において、現在最も頻用されている lidocaine の局所麻酔作用について、depth および duration の2つの parameter から、検討を加えたものである。

実験方法および材料

実験には、体重400 g~500 g の雄モルモットを使用した。モルモットは、傾斜した固定板上に緩く固定され、電気刺激は、白金双極電極を下顎前歯部付近の歯肉に接触させて、電子管刺激装置(日本光電, SEN-3101)により、10Hz, 0.1msec の条件で、2秒間行なわれた。

薬液の注入に先だって、各モルモットの normal pain threshold の測定を行なった。すなわち、(1) licking, (2) chewing movement, (3) head movement, (4) vocalization の4つの疼痛反応を指標として、3 V~8 V の範囲の電圧を、30秒間隔でランダムに数回反復適用し、上記の疼痛反応を1つ以上発現させる電圧で最少の電圧を求め、これを normal pain threshold と見做した。本研究では、normal pain threshold が、4 V~6 V の範囲にあるモルモットを選抜、使用した。

薬液は、27gauge 注射針と最少目盛 0.005ml の注射筒により、下顎第一臼歯根尖部より、やや前方に位置する mental foramen 付近に出来るだけ

ゆっくりと注入された。注入後、刺激電圧は高められ、上記の疼痛反応を再び発現させる電圧が記録された。もし、電圧を高めても疼痛反応が発現せず、口唇や下顎の筋の振戦だけが出現するような場合、この状態は、Björn⁸⁾のいう「完全麻酔」のレベルに達したと見做され、刺激強度の増加は、この時点で停止、記録された。pain threshold の測定は、注入後20分までは2分間隔で、それ以後は5分ないし10分間隔で、正常レベルに復するまで実施された。

局麻剤の depth は、normal pain threshold を100として、注入後の pain threshold の上昇率として求められた。duration は、薬液注入後から、pain threshold が再び normal レベルに復するまでの時間として求められた。得られた結果は、Student の t 検定により有意性が判定された。

使用した薬物は、次の通りである。2% lidocaine HCl (藤沢薬品), epinephrine HCl (第一製薬)。なお、0.25%, 0.5%および1% lidocaine 溶液は、2%溶液を0.9%生理的食塩液で希釈して調整された。これらの溶液の pH は6.95~7.10 の範囲にあった。

実験結果

1. lidocaine による pain threshold の上昇率

(A): 単独溶液, (B): 5万倍 epinephrine 添加溶液, 各溶液は0.1ml を注射
() は lidocaine 濃度, 平均±S.E. n: は動物数

図1 lidocaine による pain threshold の上昇

図2 pain threshold の上昇率におよぼす lidocaine 溶液の濃度

の time course について

図1 (A) および (B) に, epinephrine (以下, epi と略記) を含まない 0.5 %, 1 % および 2 %

lidocaine 溶液 (以下, 単独溶液とする) と, それぞれ 5 万倍の epi を含む 0.25 %, 0.5 %, 1 % および 2 % lidocaine 溶液 (以下, 添加溶液とする) による pain threshold の上昇率の time course を図示した。

単独溶液において, pain threshold の上昇率の time course は, 互いに類似したパターンを示した。すなわち, 各溶液ともに, 投与 1 分以内に pain threshold の上昇が発現し, 投与 2 分以内に, 全例, この上昇率はピークに達した。このピークは持続的ではなく, 速やかに降下を示した。今回使用したうちで最高濃度の 2 % 単独溶液の場合でも, pain threshold は, 約 16 分以内に normal レベルに復した。

5 万倍の epi 添加溶液においても, pain threshold の上昇率の time course のパターンは互いに類似していた。すなわち, 投与 1 分以内に pain threshold の上昇が発現し, 投与 4 分以内に, いずれもこの上昇はピークに達した。このピークは 20 分程度持続し, その後, 緩やかに normal レベルまで低下した。

2. pain threshold の上昇率におよぼす lidocaine 溶液の濃度の影響

0.25 %, 0.5 %, 1 % および 2 % 溶液について, 単独溶液と 5 万倍の epi 添加液による pain threshold の上昇率を測定した。注入量は, 各溶液ともに 0.1ml であった。

表 1 lidocaine の pain threshold の 上昇率と duration

lidocaine の濃度 (%)	例数	投与前の PT (volt)	投与後の最大PT (volt)	PT の上昇率 ¹⁾ (%)	duration ²⁾ (min)
単 独 溶 液					
0.5	8	4.5±0.2	12.3±0.9	279±19	9.5± 0.3
1	8	4.8±0.2	16.9±1.2	362±23	11.8± 0.6
2	8	4.3±0.2	17.5±0.7	415±21	13.5± 1.1
5 万 倍 epinephrine 添加溶液					
0.25	6	5.3±0.2	22.2±0.9	420±27	93.3± 5.6
0.5	6	4.5±0.2	25.3±1.2	537±16	98.3± 4.0
1	6	4.9±0.1	32.8±0.6	668±17	116.7±10.2
2	9	4.6±0.2	31.7±1.1	698±18	108.9±10.9

1) normal pain threshold=100%
2) 注射直後から, normal pain threshold に復するまでの時間。 各溶液は 0.1ml を注射。
PT: pain threshold, 平均±S.E.

図3 duration におよぼす lidocaine 溶液の濃度

図2に示したように、単独溶液において、pain threshold の上昇率は、濃度と依存性を示し、濃度の増加とともに上昇率は増加を示した。epi 添加溶液においても、0.25%~1%の濃度範囲で、pain threshold の上昇率は溶液の濃度と依存性を示し、濃度の増加に伴って、pain threshold の上昇率は増加した。ただし、1%以上の濃度においては、pain threshold の上昇率が上限に達し、1%投与群と2%投与群の pain threshold の最大上昇率には、有意差は認められなかった ($p < 0.05$)。これらの結果は、表1にまとめた。

3. duration におよぼす lidocaine 溶液の濃度の影響

0.25%, 0.5%, 1%および2%溶液について、単独溶液と epi 添加 (5万倍) 溶液による duration を測定した。注入量はいずれも、0.1ml であった。

図3に示したように、単独溶液の場合、duration は溶液の濃度に依存し、濃度の増加に伴って、duration は延長した。一方、epi 添加溶液における duration は、lidocaine の濃度には依存せず、0.25%投与群と2%投与群とでは、それらの duration に有意差はなかった ($p < 0.05$)。これら

の結果は、表1にまとめた。

4. lidocaine の pain threshold の上昇率と duration におよぼす epinephrine の影響
実験結果1および2で示したように、0.25%~2% lidocaine 溶液への5万倍の epi の添加は、pain threshold の上昇率と duration を著しく増加させた。pain threshold の上昇率において、epi 添加0.25%投与群の上昇率は、2%単独溶液投与群のそれよりも、有意に大きく ($p < 0.05$)、また、duration においても、epi 添加0.25%投与群の duration は、2%単独溶液投与群のそれよりも、有意に長かった ($p < 0.01$)。

表2に示したように、epi 添加によるpain th-

表2 lidocaine の pain threshold の上昇率と duration に及ぼす epinephrine の効果

lidocaine の濃度 (%)	pain threshold の上昇率の比 (fold)	duration の比 (fold)
0.5	R=1.9	R=10.4
1	1.8	9.9
2	1.7	8.1

R=epinephrine (5万倍) 添加溶液群/単独溶液群。
各溶液の 0.1 ml を注射

図4 pain thresholdの上昇率におよぼす注入量の影響

resholdの上昇率および duration などの増加率は、低濃度の溶液において、より著しかった。0.5%溶液の場合、epi 添加により、pain thresholdの上昇率は約2倍に、duration は約10倍に増加した。

5. pain thresholdの上昇率と duration におよぼす注入量の影響

2% lidocaine 溶液を、0.0125 ml, 0.025 ml, 0.05ml および0.1ml 投与した時の pain thresholdの上昇率と duration を測定した。

図4に示したように、2%単独溶液において、pain thresholdの上昇率は、注入量に依存して発現した。すなわち、注入量の減少は、pain thresholdの上昇率の低下をもたらした。一方、5万倍の epi 添加2%溶液において、0.0125ml 注入群の pain thresholdの上昇率と0.025ml 注入群のそれとでは、明らかに後者が有意に大きい ($p < 0.01$) とはいえ、0.025ml 以上の注入群においては、pain thresholdの上昇率には、有意な差は認められなかった。

図5に示したように、duration は、2%単独溶液において、注入量に依存して増加した。一方、2%添加溶液では、0.1ml 注入群の duration は、

図5 durationにおよぼす注入量の影響

表 3 2% lidocaine の pain threshold の上昇率と duration におよぼす注入量の影響

注入量 (ml)	例数	投与前の PT (volt)	投与後の最大 PT (volt)	PT の上昇率 ¹⁾ (%)	duration ²⁾ (min)
単 独 溶 液					
0.0125	7	4.7±0.2	10.3±0.8	219±15	7.7± 1.0
0.025	7	4.7±0.2	15.3±0.6	327±17	10.6± 0.7
0.05	7	5.0±0.4	20.6±1.8	411±12	11.7± 0.7
0.1	8	4.3±0.2	17.5±0.7	415±21	13.5± 1.1
5 万倍 epinephrine 添加溶液					
0.0125	6	4.7±0.2	23.0±2.1	493±36	53.3± 4.2
0.025	6	4.8±0.2	31.0±1.9	645±44	80.0± 6.1
0.05	6	4.8±0.2	32.8±1.4	682±29	87.5± 5.7
0.1	9	4.6±0.2	31.7±1.1	698±18	108.9±10.9

1) normal pain threshold=100%

2) 注射直後から, normal pain threshold に復するまでの時間

PT: pain threshold, 平均±S.E.

表 4 lidocaine の pain threshold の上昇率と duration におよぼす反復投与の影響

投 与 回 数	PT の上昇率 ¹⁾ (%)	duration ²⁾ (min)
1 回目	436±26	12.0±0.9
2	243±18	10.9±1.5
3	217±23	10.3±1.0

1) normal pain threshold=100%

2) 注射直後から, normal pain threshold に復するまでの時間, 2%溶液を 0.05 ml 注射, 投与間隔は 3 分間

PT: pain threshold, 平均±S.E. (n=7)

0.0125ml 注入群のそれより有意に長かった ($p < 0.01$) が, 各注入群の duration は, 注入量と必ずしも依存した関係を示さなかった。これらの結果は, 表 3 に示した。

6. 2%単独溶液の反復投与による pain threshold の上昇率と duration

2%単独溶液の 0.05 ml を, 3 回反復投与し, 各回の pain threshold の上昇率と duration を測定した。薬液の投与条件としては, 前回の投与による pain threshold の上昇が, normal レベ

2% lidocaine 単独溶液の 0.05ml を注射 注射間隔は 3 分, 平均±S.E. (n=7)

図 6 pain threshold の上昇率におよぼす反復投与の影響

ルに復してから3分後に、次の投与が行われた。

表4に示したように、2回目、3回目の投与による pain threshold の上昇率は、1回目のそれよりも有意に低下した ($p < 0.01$)。2回目と3回目とでは、pain threshold の上昇率に、有意差はなかった。duration は、1回目、2回目、3回目ともに、有意差は認められなかった。

図6に、反復投与時の pain threshold の上昇率の time course を示した。2回目、3回目において、1回目では見られない平坦なピークが出現した。

考 察

局麻剤の投与濃度と depth との関係については、ほとんど知られていない。従来、局麻剤の depth が、ほとんど研究の対象とされなかった理由は、おそらく、in situ でも局麻剤の作用様式が、摘出神経標本を用いる in vitro 実験¹⁰⁾などと同様、all-or-none 律に従うと考えられているためであろう。この法則に従えば、局麻剤の depth のレベルは、ゼロもしくは100%であり、その途中のレベルを示すことはない。

しかし、本実験のように、比較的太い神経である mental nerve の伝達麻酔と mental nerve 支配下領域の歯肉粘膜の浸潤麻酔の両方が、組み合った状態の in situ 実験においては、局麻剤の投与条件により、麻酔ゼロレベルと Björn⁷⁻⁸⁾の言う、いわゆる「完全麻酔」レベルとの間には、種々の程度の麻酔レベルの存在が推定される。本実験の結果では、pain threshold の上昇度、すなわち、depth のレベルは、lidocaine の投与濃度に依存した関係にあることが示されている。また、この関係は、epi 添加溶液でも、同様に認められる。

本実験において、低濃度の lidocaine 溶液を投与した場合、pain threshold は、上昇を示すものの、明らかに完全麻酔のレベルには、達していないと推定される状態が惹起された。この結果は、真泉¹¹⁾の見解を裏付けるものである。真泉¹¹⁾は、“全部の知覚神経を一度に完全に麻痺できないので、痛覚が脱失しない場合がある”と述べている。本実験で認められた、この様な、いわば不完

全麻酔とでも称すべき局麻状態が起る原因は、投与された局麻剤の濃度が、標的の全神経線維を麻痺し終るまで、血流への吸収に逆って、充分な臨界濃度を維持されえなかったためと解釈される。

図3からも明らかなように、epi 添加溶液において、1%投与群と2%投与群では、depth に有意の差は、認められなかった。この結果は、どちらの溶液によっても、depth が上限、すなわち「完全麻酔」のレベルに達したためと考えられる。pain threshold の上昇率でみた場合、本実験における完全麻酔のレベルは、大体600%以上にあるものと推定される。

この推定は、歯科臨床において、無痛的状态を得るためには、epi を含む少くとも1%以上の濃度の lidocaine の投与が、必要であることを示唆する。一般に、歯科領域で使用される局麻剤の濃度は、一般外科の場合におけるものよりも高いものが、必要だとされている⁹⁾。本実験の結果からも、この経験的な指摘は肯定される。

本実験において、単独溶液の duration は、lidocaine の投与濃度に依存して延長したが、epi 添加溶液の duration は、投与濃度にはかわらず、ほぼ一定の値を示した。epi を含まない場合、duration は、局麻剤の濃度の増加とともに延長することが、良く知られている¹²⁻¹³⁾。しかし、この2つの parameter の間の正確な関係についてまだ、一致した見解はない¹²⁾。大部分の報告では、duration は、局麻剤の対数濃度と直線的な対応をすることが指摘されている¹²⁾。本実験の結果も、上記の報告と一致するものと考えられる。

また、血管収縮剤を含む局麻剤の濃度と duration との関係も、明白とはいえない。Luduen¹⁴⁾は、10万倍の epi を含む propoxycaine (0.125%~2%) と procaine (0.25%~4%) の各溶液において、どちらの場合も duration に差がないことから、局麻剤と血管収縮剤の混合溶液における duration は、局麻剤の濃度ではなくて、血管収縮剤により強く影響される parameter であると指摘している。本実験においても、5万倍 epi 添加 lidocaine 溶液 (0.25%~2%) の duration は、各濃度で一定であり、Luduen¹⁴⁾の見解と一

致する。

一般外科と比較した場合、歯科臨床における局麻剤の注射可能量には、制限があり、口腔領域、特に歯肉部への注入量は、おそらく10ml⁹⁾以下であろう。また、局麻剤による中毒作用の発現を最少にするためから、局麻剤の投与量は、可及的に少いことが望ましい。従って、局麻剤の注入量と depth あるいは duration とが、どのような関係にあるのかを明確にすることは、必要なことであろう。

しかしながら、これらの関係について検討した報告は極めて少く、僅かに Sinha¹³⁾によるヒトの wheal test の結果から、濃度一定の場合、cocaine の注入量と duration の増加とが、平行することが知られているにすぎない。lidocaine を用いた、注入量に関する本実験の結果は、この Sinha¹³⁾の知見と一致している。すなわち、図5に示したように、lidocaine の濃度(2%)が一定の時、duration は、注入量の増加により増加を示した。

一方、注入量と depth との関係については、検討が全くない。本実験の結果から見ると、単独溶液の場合、duration の場合と同様に、depth もまた注入量の増加に依存して増加する関係にあった。

epi 添加2%溶液において、0.025ml 以上の注入群の pain threshold の上昇率は、いずれも600%以上の値を示し、又、これらの値に有意差はなかった。これらの depth は、いずれも「完全麻酔」のレベルに達していると推定される。本実験の場合、0.0125ml 以下の液量を注入することが出来なかったため、epi 添加溶液における depth と注入量との関係について、明らかにすることが出来なかった。ただし、0.0125ml 注入群の depth は、0.025ml 注入群のそれよりも有意に低いことから ($p < 0.05$)、epi 添加溶液の場合も、depth と注入量とは、依存して発現する可能性はあろう。

epi の局麻剤への添加は、麻酔効力を著しく増強し、かつ延長させることが Braun¹⁵⁾により見出されて以来、局麻剤の効力と血管収縮剤との関係に関する報告は、多数ある。その結果 epi に

よる局麻剤の duration 延長作用に関する、多くの証拠が提出されている¹⁶⁻⁶⁷⁾。とはいえ、epi が、duration 以外の parameter をも増強させるかどうかという点に関しては、まだ幾分、議論の余地があると考えられる。例えば、Monheim¹⁸⁾は、彼の印象として、歯科臨床の場合、epi の添加により duration の延長以外にも、効力の増強が起ると考えているが、一方、Luduena¹⁹⁾らは、epi の添加により、mepivacaine の効力が、ほとんど増強されなかったことを報告している。

本実験の結果から見ると、lidocaine 溶液への epi の添加は、著しく duration を延長させ、「完全麻酔」のレベルに達していない状態では、明らかに depth を増加させ、より「完全麻酔」のレベルに接近させた。従って、本結果は、Monheim¹⁸⁾および Truant ら²⁰⁾の見解を支持するものである。

局麻剤の duration は、薬液が直接神経組織と接触している時間の長短と関係する²¹⁾。従って、epi による duration 延長作用は、epi の持つ末梢血管拡張作用から説明されている。すなわち、適用部位の末梢血管の収縮により、局麻剤の血流への吸収の遅延が起り、その結果として局麻剤の組織滞留時間が、延長することになる。

この epi による duration 延長作用に対する解釈は、また、epi による depth 増加作用に対しても適用できる。すなわち、局麻剤の局所滞留時間の延長は、より長く充分な臨界濃度が維持されることを意味する。ただし、図2からも明らかに、pain threshold の上昇が、上限に達している場合、つまり、depth が完全麻酔のレベルにある状態においては、epi の添加によりもはやそれ以上、効力の増強は発現せず、duration の延長においてのみ有効である。

短時間内で反復投与した場合、2% lidocaine 単独溶液の2回目、3回目の pain threshold の上昇率は、1回目より半減し、depth の明らかな低下が示された。ただし、各回とも、duration には変化は認められなかった。

局麻剤を用いて、持続的な硬膜外麻酔などを実施した場合、タキフィラキシー様の効力低下が発現することが、知られている²²⁾。そしてこの現象

は、最初に投与された局麻剤により、投与部位の組織の浸透性が変化を受け、次に投与された局麻剤の吸収が良くなるためと、説明されている²³⁾。しかしながら、本実験の結果は、この説明では解釈できない。何故ならば、本実験の場合、duration には影響がみられておらず、吸収が促進されたという可能性は低い。この depth 低下の原因の1つとして、モルモットにとっては比較的大量の薬液 (0.05ml) の注入による、一時的な組織の損傷なども考えられるが、今後の検討が必要である。

局麻剤の反復投与は、臨床的にしばしば実施される操作なので、反復投与により局麻剤の効力が、低下を示した本結果は、興味深いものと考えられる。

局麻剤の効力に関して、depth と duration は、それぞれ異った意義をもつ parameter であり、duration の値から depth の程度を推定することは出来ない。また、この逆からの推定も出来ないと考えられる。さらに指摘するならば、いわゆる duration time は、必ずしも「完全麻酔」のレベルにある時間を示すものでもない。本実験の結果から考えると、臨床的に十分な depth を維持する時間は、いわゆる duration よりも明らかに短い。完全麻酔のレベルを、pain threshold の上昇率で、600%以上と仮定するならば、5 万倍 epi 添加 2% lidocaine 溶液において、600%以上の上昇率を維持する時間は約30分で、これは、duration として測定された時間 (約109分) の約 $\frac{1}{3}$ にすぎない。従って、局麻剤の効力は、depth と duration の両面から測定されることが必要であると考えられる。

文 献

- 1) QUEVAUVILLER, A.: Experimental methods for comparing local anesthetic activity. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 8, Vol. 1, Local Anesthetics, Edited by Lechat, P., 291-318, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 2) GEDDES, I. C.: Studies with local anesthetics. *Brit. J. Pharmacol.* 27 : 609-615, 1955.
- 3) WEATHERBY, J. H.: Local anesthetics. *Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics*, Vol. 1, Edited by Laurence, D. R. and Bacharach, A. L., 205-214, Academic Press, London and New York, 1964.
- 4) EVERETT, F. G.: A comparison of depth of anesthesia and toxicity of two and four percent procaine hydrochloride solution. *J. Dent. Res.* 28 : 204-218, 1949.
- 5) HARRIS, S. C. and WORLEY, R. C.: The relative local anesthetic potencies of procaine, oracaine, kincaïne and xylocaine. *J. Dent. Res.* 38 : 477-482, 1959.
- 6) HARRIS, S. C. and WORLEY, R. C.: Comparative local anesthetic potencies of lidocaine and metabutoxycaine. *J. Am. Dent. Ass.* 57 : 66-70, 1958.
- 7) BjÖRN, H.: Electrical excitation of teeth and its application for dentistry. *Svensk Tandl. Tidskr.* 39 : Suppl. 4, 1-101, 1946.
- 8) BjÖRN, H.: The determination of the efficiency of dental local anesthetics. *Svensk Tandl. Tidskr.* 40 : 771-796, 1947.
- 9) 高井 宏 : 歯科における局麻剤-薬剤の選択を中心に。歯界展望, 42(5) : 725-730, 1973.
- 10) 渡辺 昭 : 神経線維のインパルス。新生理学, 上巻, 第4版, 問田直幹, 内園耕二編, p. 23, 医学書院, 東京, 1975.
- 11) 真泉平治 : 臨床歯科薬理学, 254-255, 永末書店, 東京, 1971.
- 12) LUDUENA, F. P.: Duration of local anesthesia. *A. Rev. Pharmacol.* 9 : 503-520, 1969.
- 13) SINHA, H. K.: Factors influencing the duration of local anesthesia. *J. Pharmacol. exp. Therap.* 57 : 42-53, 1939.
- 14) LUDUENA, F. P.: Effect of some vasoconstrictors on intradermal anesthesia. *J. Dent. Res.* 39 : 947-954, 1960.
- 15) BRAUN H.: Ueber den Einfluss der Vitalität der Gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen localanästhesirender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Localanästhesie. *Arch. Klin. Chir.* 64 : 541-591, 1903.
- 16) MONHEIM, L. M.: Vasoconstrictors: Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice, 4th Ed., 195-206, The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1969.
- 17) LECHAT, P. and GIROUD, J. P.: Substances influencing the activity of local anesthetics. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 8, Vol. 1, Local Anesthetics, Edited by Lechat, P., 261-290, Pergamon Press, Oxford, 1971.
- 18) MONHEIM, L. M.: Local anesthetics and anesthetic solutions.: Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice, 4th Ed., 123-153, The C. V. Mosby Company, Saint

- Louis, 1969.
- 19) LUDUENA, F. P., HOPPE, J. O., COULSTON, F. and DROBECK, H. P.: The pharmacology and toxicology of mepivacaine, a new local anesthetic. *Toxicol. appl. Pharmacol.* 2 : 295-315, 1960.
- 20) TRUANT, A. P. and TAKMAN, B.: Local anesthetics.: Drill's Pharmacology in Medicine, 3rd Ed., Edited by Dipalma, J. R., 133-156, Mcgraw-hill Book Company, New York, 1965.
- 21) 古本克磨, 大橋 清, 小土肥信良, 泉 広次, 中久喜 喬: 局所麻酔, 齒科麻酔学, 久保田康郎, 中久喜 喬, 野口政宏編, 91-156, 医歯薬出版, 東京, 1972.
- 22) STEEL, G. C.: Recent advances in anesthesia and analgesia. 80-81. Longman Group Limited, Edinburgh and London, 1972.
- 23) 藤森 貢: 局所麻酔剤中毒, 臨床麻酔学全書, 3巻, 23, 稲本 晃, 岩月賢一, 山村秀夫編, 金原出版, 京都, 1968.