

原 著

体外循環後リドカイン血漿濃度の検討

東京女子医科大学 第1外科学教室 (主任: 新田澄郎教授)

アダチ 孝・横山 正義・中島 秀嗣・小山 邦広

板岡 俊成・大貫 恭正・新田 澄郎

東京女子医科大学 麻酔学教室

藤 田 昌 雄・前 原 通 代

(受付 昭和63年11月10日)

Plasma Concentration of Lidocaine Following Cardiopulmonary Bypass

Takashi ADACHI, Masayoshi YOKOYAMA, Hidetsugu NAKAJIMA, Kunihiro OYAMA,
Toshinari ITAOKA, Takamasa OHNUKI and Sumio NITTA

Department of Surgery I, Tokyo Women's Medical College

Masao FUJITA and Michiyo MAEHARA

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College

Plasma concentration of lidocaine was examined after withdrawal of a cardiopulmonary bypass (CPB) among 30 patients undergoing open heart surgery at our department from August 1986 to April 1987. The drug was given at a dose of 100 mg/h in 21 patients and 50 mg/h in the remaining 9 cases by intravenous drip infusion using an infusion pump. The infusion was instituted immediately after withdrawal of CPB. Plasma levels of lidocaine were determined by FPIA (fluorescence polarization immunoassay) method.

In the 100 mg/h group, effective plasma levels of the drug were attained in 60 minutes after initiating infusion. Whereas in the 50 mg/h group, effective plasma concentration was not achieved even 120 minutes after the medication, and premature ventricular contractions occurred sporadically. Thus all the latter cases were considered to be therapeutic failure. The results conclude that continuous intravenous drip infusion at a rate greater than 0.025 mg/kg/min can yield therapeutically adequate plasma levels, stressing the importance of monitoring of lidocaine plasma concentration.

はじめに

リドカインは抗不整脈剤として開心術に伴う心室性期外収縮や心筋梗塞後心室性期外収縮の予防や治療に用いられている。しかし、血漿濃度が低ければ抗不整脈剤としての効果はなく、また逆に高すぎると中毒症状が出現する。

リドカインは心不全などがあると中毒症状を生じ易くすると言われる。体外循環後はいわば心不全状態とも考えられ、その至適濃度を知ることは術後管理の上でも重要である。抗不整脈剤として

リドカインは広く使用されているが、至適濃度に到達するためのリドカイン注入速度に関しては一定の見解がない。

今回、われわれは1986年8月より1987年7月までに行われた開心術症例にリドカインを使用しその血漿濃度を測定、注入速度に関連して血漿濃度の推移、至適濃度について検討を加えたので報告する。

対象と方法

入院加療した30歳から73歳までの男性19例、女

表1 Clinical features

Cases	Name	Age (y/o)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Op. method	CPB time (min)	Dripping dose of lidocaine (mg/h)	Plasma concentration (mg/kg/min)
1	T. K.	65	M	46	OMI	CABG	167	100	0.036
2	N. M.	72	F	47	AS	AVR	239	100	0.035
3	T. A.	66	M	47.5	Ap	CABG	141	100	0.035
4	K. M.	68	F	45	MSR	MVR	122	100	0.037
5	H. N.	32	M	53	AR	AVR	133	100	0.031
6	K. M.	63	M	59	ASR	AVR	282	100	0.028
7	Y. U.	38	F	52	MSr	MVR	150	100	0.032
8	K. A.	68	F	46	Ap	CABG	137	100	0.036
9	T. N.	55	F	51	Ap	CABG	122	100	0.033
10	T. K.	57	F	50.5	OMI	CABG	141	50	0.017
11	M. K.	30	M	68	VSD	Direct closure	60	50	0.012
12	I. K.	53	M	66	Ap	CABG	209	100	0.025
13	H. N.	62	F	48	Ap	CABG	101	100	0.035
14	S. S.	56	M	49	AR	AVR	147	100	0.034
15	N. S.	73	M	58	Ap	CABG	126	100	0.029
16	K. M.	43	M	71	Ap	CABG	138	100	0.023
17	K. K.	41	M	72	ASR	AVR	139	50	0.012
18	M. I.	46	F	52	MR	MVR	119	50	0.016
19	T. K.	40	F	55	MS	OMC	82	50	0.015
20	Y. O.	45	M	57.5	OMI+Ap	CABG	167	100	0.029
21	K. N.	68	M	68	OMI	CABG	152	100	0.025
22	M. O.	56	M	71	Ap	CABG	203	50	0.012
23	M. A.	49	F	66	MR	MVR	177	100	0.025
24	M. K.	67	M	85	Ap	CABG	148	50	0.010
25	H. M.	73	M	56	OMI+Ap	CABG	125	50	0.015
26	Y. E.	62	M	53	OMI+Ap	CABG	125	100	0.031
27	S. M.	61	F	50	Ap	CABG	118	50	0.017
28	M. O.	72	M	59	Ap	CABG	145	100	0.028
29	K. K.	64	M	49.5	OMI	CABG	98	100	0.034
30	S. Y.	58	M	62	Ap	CABG	116	100	0.027

CABG: coronary aorto bypass graft, MS: mitral valve stenosis, AVR: aortic valve replacement, MR: mitral valve regurgitation, MVR: mitral valve replacement, ASR: aortic valve stenosis & regurgitation, OMI: old myocardial infarction, MSR: mitral valve stenosis & regurgitation, AS: aortic valve stenosis, VSD: ventricular septal defect, AR: aortic valve regurgitation, Ap: angina pectoris.

性11例の計30症例で平均年齢56歳であった。全症例開心術を受けている。対象を、100mg/h投与群21例および50mg/h投与群9例の2グループに分け検討を加えた(表1, 2)。平均体重は59kgであった。これら30例はいずれも術前重篤な心不全や肝疾患、腎疾患、房室ブロック等のない症例であった。また年齢要因を検討するため、100mg/h投与群において高齢者群として65歳以上7例につき血漿濃度の推移を50歳以下6例との比較で行なった。リドカインは体外循環終了後より投与し、血漿濃度の測定はICU入室時までとした。数例に

表2 Clinical features

	100mg/h	50mg/h
CABG	14	5
AVR	4	1
MVR	3	1
OMC	—	1
VSD closure	—	1
Total	21	9

おいては導入時心室性期外収縮を認め静注を行なった。

血漿薬物濃度測定 (therapeutic drug monitoring 以下 TDM) はダイナボット社製 TDM—全自動蛍光偏光測定装置 (アボット) を用い、蛍光偏光免疫測定法 (fluorescence polarization immunoassay : FPIA 法) により行なった。TDM を行なった平均時間は体外循環終了後135分間であった。また平均体外循環時間は139分間であった。

リドカイン投与には日本光電社製持続点滴用ポンプ (ドリップメイト) を用い、経静脈的に21例には100mg/h, 9例には50mg/h 投与した。それぞれ体外循環終了後、投与後30分, 60分, 120分と血漿濃度を測定した。また投与後120分まで測定した100mg/h 投与群8例に関しては2元配置分散分析を用い検討を行なった。

結 果

100mg/h 投与群21例では体外循環終了直後リドカイン血漿濃度は、 $1.05 \pm 0.76 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD), 投与後30分では $1.42 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$, 投与後60分では $2.02 \pm 0.69 \mu\text{g/ml}$ と有効血漿濃度が得られ、120分後では $2.14 \pm 0.87 \mu\text{g/ml}$ となった。いずれの場合にも中毒域とされている6~10 $\mu\text{g/ml}$ には達せず、また全例で心室性期外収縮を認めることはなかった (図1)。

50mg/h 投与群9例では体外循環終了直後 $0.54 \pm 0.48 \mu\text{g/ml}$ (Mean \pm SD), 投与後30分で $0.62 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$, 60分で $0.89 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$, 120分後でも $0.89 \pm 0.37 \mu\text{g/ml}$ と有効血漿濃度に達しなかった。9例中4例においては散発性に心室性期外収縮を認めた (図2)。

リドカイン投与開始後120分まで測定した100mg/h 投与群8例に対し、体外循環後のリドカイン血漿濃度の変動を2元配置分散分析により検討した結果として、時間経過に伴うリドカイン血漿濃度の変化には1%の危険率 ($p < 0.01$) で有意差が認められた。さらに体外循環終了直後と投与開始後120分のリドカイン血漿濃度を見ると $1.05 \mu\text{g/ml}$ から $2.14 \mu\text{g/ml}$ へと上昇しており、この濃度の上昇は1%の危険率 ($p < 0.01$) で有意であった (図3)。

同様の検討を50mg/h 投与群でも行なったが有意差は認められなかった。以上の結果より、リドカインの至適持続投与濃度を有効血漿濃度の得られた60分後の21例を対象として検討を行なった。

0.012mg/kg/min から0.037mg/kg/min の投与中、0.025mg/kg/min 以上の13例中11例で有効血中濃度が得られ、0.025mg/kg/min 以下の8例では全例有効血中濃度が得られなかった (図4)。

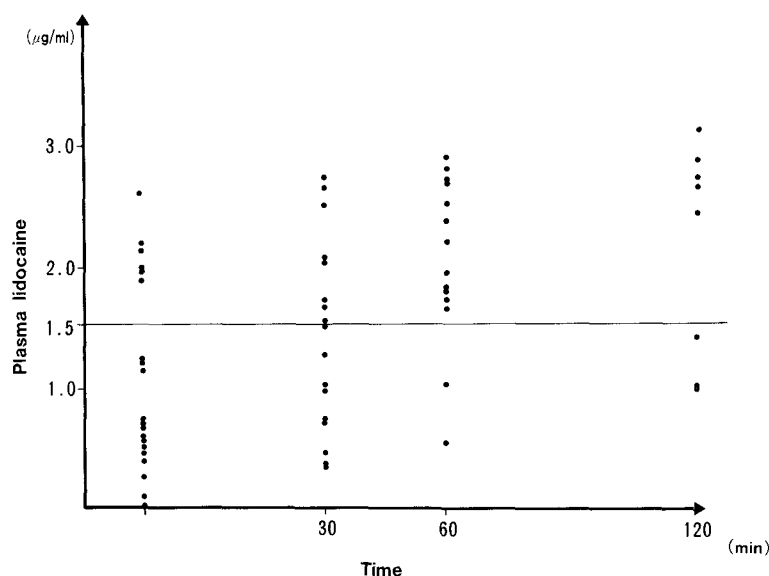


図1 Plasma concentration of 100mg/h dripping cases

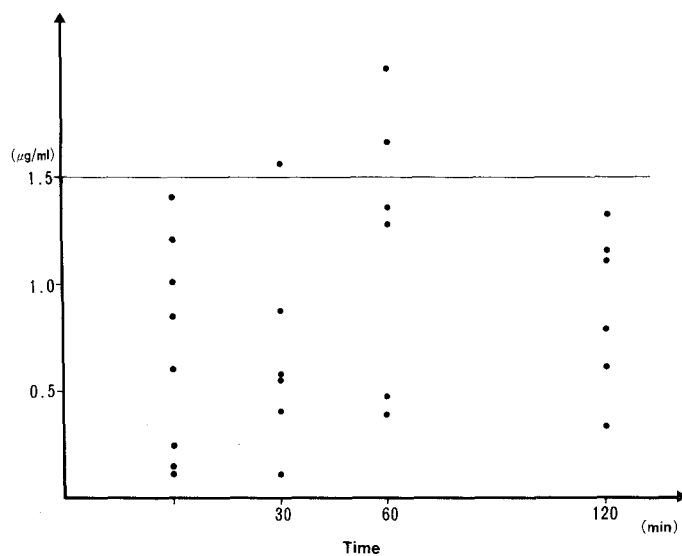


図2 Plasma concentration of 50mg/h dripping cases

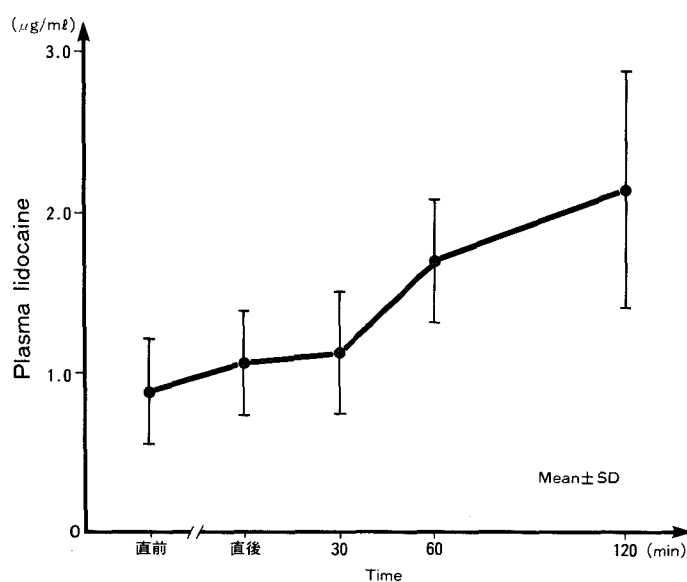


図3 2元配置分散分析によるリドカイン血漿濃度の時間経過 (100mg/h 群)

高齢者群とした65歳以上の群では、投与後60分より急速に血漿濃度の上昇が認められたが120分後に血漿濃度は最大でも $3.11\mu\text{g/ml}$ と中毒域には達しなかった (図5)。

50歳以下の群では、投与後30分で有効血漿濃度が得られ最高血漿濃度は60分後であり120分後で

は減少傾向を示した。この場合においても中毒域に達することはなかった (図6)。

考 察

リドカインは1943年に初めて合成に成功し、1950年 Southworth ら¹⁾によって心臓カテーテル施行中の心室性期外収縮に有効なことが報告され

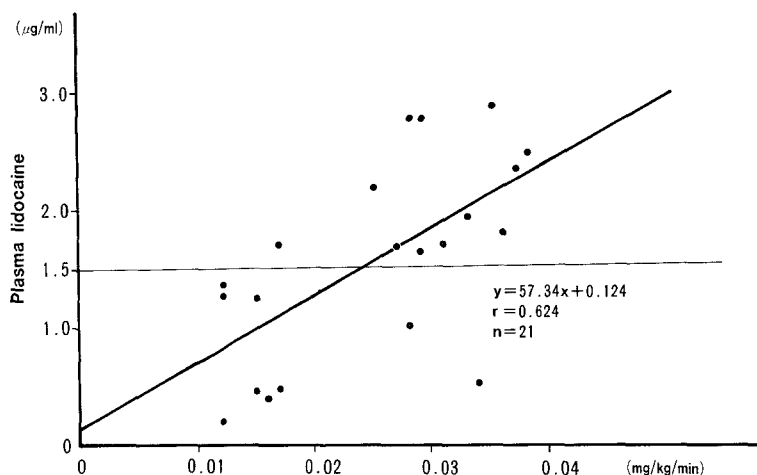


図4 Plasma concentration after 60 min

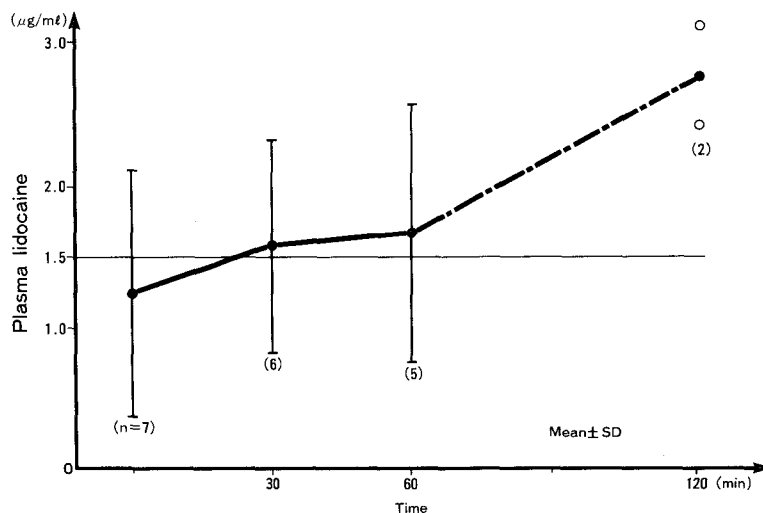


図5 Plasma concentration of over 65y/o cases

て以来、現在まで多くの施設で使用されている。抗不整脈剤としての作用機序は、心筋虚血部での Na conductance を著明に低下させる結果、心筋虚血による一方向性ブロックを二方向性ブロックに転換しリエントリー回路を遮断すると考えられ²⁾、心臓外科手術や急性心筋梗塞に伴う心室性期外収縮には好んで用いられている。

リドカインの有効血漿濃度は1.5~5.0μg/mlで中毒濃度は、6.0μg/ml以上である。代謝は肝臓ミクロゾーム分画にある酵素 P-450等により行なわれ代謝速度は肝血流に比例し、その約70%が

monoethylglycine xylidide (MEGX) と glycine xylidide (GX) に変えられる。MEGX, GX とも弱い抗不整脈作用を有する³⁾が MEGX には痙攣誘発作用があり、GX はその作用を助長する⁴⁾。GX はその50%が腎排泄であり、腎疾患を有する場合リドカインの点滴静注を12時間以上続けると中毒症状を生じ易くすると言う⁵⁾。

肝血流量は正常人で心拍出量の約25%を占め、心不全や肝疾患を有する場合リドカインの半減期は延長する。健康人の半減期は約1.5時間であるのに対し、うっ血性心不全のない急性心筋梗塞患者

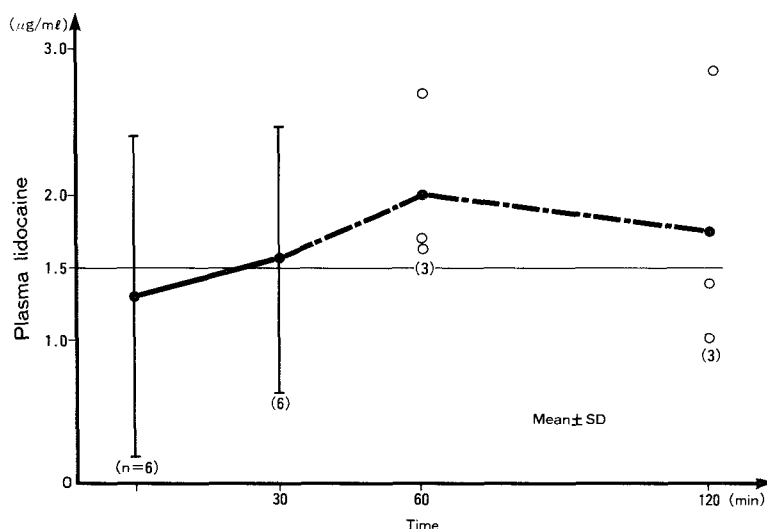


図6 Plasma concentration of under 50y/o cases

では4.3時間, うっ血性心不全のある梗塞患者では10.2時間にも達する⁹⁾。一方, 左房圧が上昇している症例ではリドカイン無効例が多いとの報告⁷⁾もある。

投与方法に際しては, 心不全・肝疾患・腎疾患の有無および加齢, 併用薬剤, 血漿タンパク量, pHなどを考慮して投与する必要があるが, 開心術中の不安定な状態でこれら全ての因子を満たすことは不可能に近いと思われる。持続投与にて有効血漿濃度を保つためには, 長澤ら⁸⁾は, 1~3mg/minが必要であると言ひ, 浅田ら⁹⁾は, 心不全や肝疾患のない場合は2mg/min, 心不全や肝血流量が低下している場合には, 1.3mg/minで投与するのが良いと言っている。今回, われわれは当科で心臓外科手術において比較的好んで用いられる投与方法, 50mg/h(0.8mg/min), 100mg/h(1.7mg/min)の2群に体外循環離脱後よりICU入室までの間にTDMを行ない検討を加えた。30症例全てで中毒域に達することはなく, Nobleら¹⁰⁾の経験したような副作用も認めなかった。50mg/h投与群9例ではいずれも治療域に達せず, 数例に散発性の心室性期外収縮を認めた。われわれの経験からは, 0.025mg/kg/min以上の投与量ならば有効血漿濃度が得られた。

リドカイン血漿濃度は心拍出力のみならず症例

ごとのばらつきが大きい⁷⁾とか, 点滴速度と血漿濃度が必ずしも比例しない⁹⁾との報告もある。本研究症例の投与直後の血漿濃度に若干のばらつきを認めた。これは一部症例において, 麻酔導入時の心室性期外収縮に対しリドカイン急速静注を行った影響と考えている。

リドカインの約70%は肝代謝のため肝血流量が低下する70歳以上の高齢者では, 50歳以下の約2倍の率で中毒が発現すると言われる¹¹⁾。われわれの検討した65歳以上の群(高齢者群)では, 急速な血漿濃度の上昇が認められたが中毒域には達しなかった。しかし, 高齢者例や長時間体外循環使用例ではTDMを行ないながら投与するほうが安全であると思われた。持続点滴静注では投与開始直後に, 有効血漿濃度を得られていないので, 諸家の報告⁷⁻⁹⁾にもあるように急速静注後に持続静脈点滴をするべきであると考えられる。

結 語

開心術症例30例に対し体外循環終了後よりリドカインを100mg/h群, 50mg/h群で点滴静注しICU入室までの血漿濃度を測定した。100mg/h投与群では, 投与後60分で有効血漿濃度が得られたが, 50mg/h投与群では, 投与後120分でも有効血漿濃度が得られず散発的に心室性期外収縮も認め投与無効と考えられた。中毒域にはいずれの群も

達しなかった。0.025mg/kg/min以上の投与量なら有効血漿濃度が得られると考えられた。特に高齢者例や長時間体外循環使用例ではTDMを行ないながら投与することがより安全であり、投与直後においては急速静注にて血漿濃度を上げることが必要である。

本稿の要旨を第40回日本胸部外科学会総会（昭和62年10月金沢）にて発表した。

文 献

- 1) Southworth JL, McKusick VA, Peirce EC II et al: Ventricular fibrillation precipitated by cardiac catheterization. Complete recovery of the patient after 45 minutes. JAMA 143: 717-720, 1950
- 2) 大下修造: リドカインの抗不整脈作用. 臨床麻酔 8: 681-691, 1984
- 3) Kunkel F, Rowland M, Scheinman MM: The electrophysiologic effects of lidocaine in patients with intraventricular conduction defects. Circulation 49: 894-899, 1974
- 4) Blumer J, Strong JM, Atkinson AJ Jr: The convulsant potency of lidocaine and its N-dealkylated metabolites. J Pharmacol Exp

Ther 186: 31-36, 1973

- 5) Collinsworth KA, Strong JM, Atkinson AJ Jr et al: Pharmacokinetics and metabolism of lidocaine in patients with renal failure. Clin Pharmacol Ther 18: 59-64, 1975
- 6) Prescott LF, Adjepon-Yamoah KK, Talbot RG: Impaired lignocaine metabolism in patients with myocardial infarction and cardiac failure. Br Med J 1: 939-941, 1976
- 7) 須藤義夫, 高原善治, 瀬崎登志彰ほか: 開心術後のリドカイン持続静注法の効果と血中濃度について. ICUとCCU 9: 869-874, 1985
- 8) 長澤 進, 岩崎忠昭: リドカイン. 現代医療 17: 1491-1494, 1985
- 9) 浅田 章, 藤森 貢: リドカイン. ICUとCCU 9: 763-772, 1985
- 10) Noble J, Kennedy DJ, Latimer RD et al: Massive lignocaine overdose during cardiopulmonary bypass. Br J Anaesth 56: 1439-1441, 1984
- 11) Pfeifer HJ, Greenblatt DJ, Koch-Weser J: Clinical use and toxicity of intravenous lidocaine. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Am Heart J 92: 168-173, 1976