

## 開心術に伴うリドカイン結合蛋白の変化

森川良行, 小佐野満 (慶応義塾大学医学部小児科)

リドカインは  $\alpha$  1-acid glycoprotein (AAG) に結合し, 心筋に作用する非結合型の濃度は, AAG の量により増減すると言われている。

AAG は acute phase reactant の一つで, 種々のストレスにより変動する。今回我々は, 先天性心疾患の開心術後に, AAG の増加を認め, リドカインの電気生理学的効果が術前に比して減弱することを認めたので, 報告する。

### 【対象及び方法】

先天性心疾患児を対象としてリドカインを静脈内投与し, 開心術前および術後の心電図を比較検討した。リドカインの投与法はまず 1 mg/kg one shot 静注後, 10  $\mu$ g/kg/min で 30 分間持続静注し, 投与前及び投与後 30 分の心電図所見を比較した。術前群は 1 歳から 11 歳の心房中隔欠損 4 例, 心室中隔欠損 2 例, 肺動脈閉鎖 1 例, ファロー四徴 1 例で, リドカインの投与前後で標準肢誘導を 50 mm/sec で記録し PQ 間隔, QRS 時間, QT 時間, QTc, RR 間隔を測定した。

術後群は 1 歳から 11 歳の心房中隔欠損 3 例, 心室中隔欠損 4 例, 大動脈縮窄兼心室中隔欠損 1 例, ファロー四徴 1 例で, 術後 24 時間以内にリドカインを投与し, 投与前後における心電図を比較した。

また, 術前術後を通じて AAG と非結合型リドカインがどの様に変化するかを 5 例の先天性心疾患(心室中隔欠損 2 例, 心室中隔欠損兼大動脈閉鎖不全 1 例, 心房中隔欠損 2 例)について検討した。リドカイン投与開始後 30 分で血中濃度が定常状態に達した時点で採血した。AAG は免疫拡散法を用いて測定した。

リドカイン血中濃度は蛍光偏光イムノアッセイにより測定し, 非結合型リドカインはミリオア フィルター法により蛋白結合部分を濾過して測定した。

## 【結果】

リドカイン投与による心電図上の変化は、術前群では PQ 間隔、QRS 時間、QT 時間は変化しないが、QTc は短縮し、RR 間隔は有意に延長した (Table. 1)。術後群では PQ 間隔、QRS 時間、QT 及び QTc 時間、RR 間隔の何れにも有意の変化は認められなかった (table. 2)。リドカイン血中濃度は術前  $0.9 \pm 0.3$  mcg/ml (mean  $\pm$  SE) で、術後も  $0.9 \pm 0.1$  mcg/ml と有意差はなかった。しかし、非結合型リドカインは術前平均 21 % で、術後は 12.8 % と有意に低下した ( $P < 0.05$ , Fig. 1)。術前 AAG は平均  $51.6 \pm 2.6$  mg/dl で術後は  $64.5 \pm 3.5$  mg/dl と有意に増加した ( $P < 0.05$ , Fig. 2)。従って術後におけるリドカインの心電図所見におよぼす効果は、AAG の増加にともなう非結合型リドカインの低下で、ある程度説明出来ると思われる。

## 【考察】

リドカイン投与による心電図上の変化を、開心術前後で比較すると、術前は QTc の短縮と RR 間隔の延長が認められた。しかし術後はリドカイン投与による有意の変化は認められなかった。手術中に心筋は低酸素状態となり、心筋細胞静止膜電位は脱分極の傾向にあると予想される。術直後には術前に比して頻脈の傾向にある。したがって、心拍数依存性ブロックは増強される<sup>2)</sup>と思われるが、結果はその逆であった。術直後は、AAG 血中濃度は増加し、リドカインの非結合型血中濃度が低下するために心電図の変化が認められなくなるものと思われる。

AAG は種々の要因で変化するので、開心術によるストレスもそのひとつである。AAG 血中濃度の正常値は思春期から成人にかけて 200 例 78 家族の成績では、36—146 mg/dl で、環境因子が AAG 血中濃度の決定因子として重要とされている<sup>3)</sup>。また心筋梗塞の急性期には AAG 血中濃度が増加し、リドカイン血中濃度の治療域が変化するので、非結合型血中濃度測定的重要性がいわれている<sup>4)</sup>。

今回の成績では、低濃度リドカインに於ける非結合型濃度の変化について述べた。治療域血中濃度においては検討していないが、従来の報告例に照らしてみると、AAG の増加は治療域リドカイン濃度でも非結合型血中濃度を低下させる<sup>4)</sup>。

従って開心術後にはリドカイン投与量の増加が必要となる場合もあるが、術後の回復期に AAG 血中濃度が低下し術前の状態に復したときは、中毒量となることも考えられる。リドカインの AAG に対する結合が急激に変化する場合はリドカインの有効血中濃度の判定を誤る危険性をはらんでいる。

〔文 献〕

- 1) Routledge PA, et al., A free lignocaine index as a guide to unbound drug concentration, Br J clin Pharmacol,20 (6) 695-8, 1985.
- 2) Morikawa Y, Rosen MR, Developmental changes in the effects of lidocaine on the electrophysiological properties of canine Purkinje fibers, Circ Res, 55 (5) 633-641, 1984.
- 3) Blain PG, et al., Determinants of plasma alpha 1-acid glycoprotein (AAG) concentrations in health, Br J Clin Pharmacol,20 (5) 500-2, 1985.
- 4) Shand DG, Alpha 1-acid glycoprotein and plasma lidocaine binding, Clin Pharmacokinet,9 suppl (1) 27-31,1984.

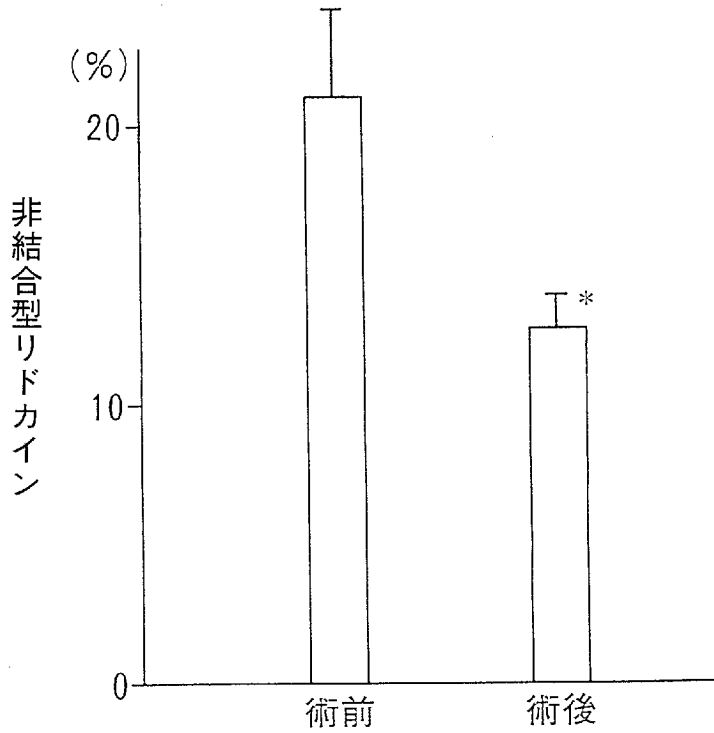
Table 1      術前群 (n=8)       $\bar{X} \pm SE$

|            | コントロール   | リドカイン投与後           |
|------------|----------|--------------------|
| PQ (msec)  | 141 ± 8  | 143 ± 8            |
| QRS (msec) | 79 ± 5   | 81 ± 4             |
| QT (msec)  | 335 ± 17 | 333 ± 19           |
| QTc (msec) | 416 ± 10 | 400 ± 11, P < 0.01 |
| RR (msec)  | 650 ± 39 | 689 ± 46, P < 0.05 |

Table 2 術後群 (n=9)  $\bar{X} \pm SE$

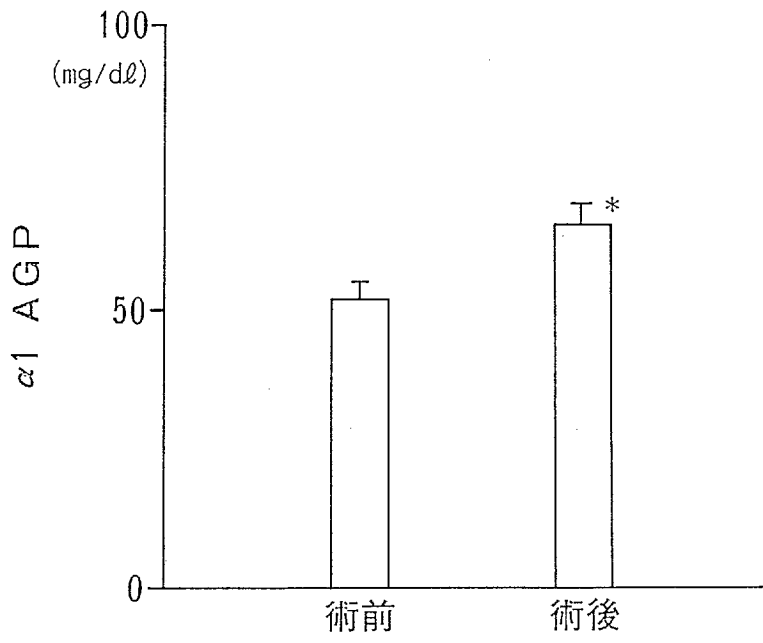
|            | コントロール   | リドカイン投与後 |
|------------|----------|----------|
| PQ (msec)  | 128 ± 6  | 123 ± 6  |
| QRS (msec) | 86 ± 6   | 75 ± 10  |
| QT (msec)  | 318 ± 22 | 317 ± 22 |
| QTc (msec) | 464 ± 23 | 453 ± 27 |
| RR (msec)  | 530 ± 36 | 518 ± 32 |

Fig 1

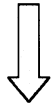


\* P < 0.05

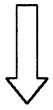
Fig 2



\*P<0.05



**検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



リドカインは 1-acid glycoprotein(AAG)に結合し,心筋に作用する非結合型の濃度は,AAGの量により増減するとされている。

AAGはacute phase reactantの一つで,種々のストレスにより変動する。今回我々は,先天性心疾患の開心術後に,AAGの増加を認め,リドカインの電気生理学的効果が術前に比して減弱することを認めたので,報告する。