

硬膜外持続注入麻酔における投与法と mepivacaine の血中濃度

可知茂男*¹ 西川三喜男*¹ 鈴木一市*¹
川影逸郎*¹ 藤井喜一郎*¹ 松田功*²
北見善一郎*² 高田知季*²

(受付: 1987年6月8日)

Serum Concentration of Mepivacaine during Epidural Anesthesia by Continuous Infusion Method

Shigeo KACHI*¹ Mikio NISHIKAWA*¹ Kazuichi SUZUKI*¹
Itsuro KAWAKAGE*¹ Kiichiro FUJII*¹ Isao MATSUDA*²
Zenichiro KITAMI*² and Tomosue TAKADA*²

*¹ Hospital Pharmacy, Hamamatsu University School of Medicine,
3600 Handa-cho, Hamamatsu 431-31 Japan

*² Department of Anesthesiology, Seirei Mikatabara General Hospital

In order to discuss the safety of epidural anesthesia with continuous infusion method, the relationship between serum concentration of mepivacaine and time laps during continuous epidural infusion was observed in 44 patients who underwent laparotomy.

Continuous epidural infusion was started at the rate of k_0 (mg/hr) at τ (min) after initial epidural injection with about 200 mg mepivacaine HCl. Patients were divided into four groups by τ/k_0 as follows: 20/100, 20/120, 30/150, and 60/150.

Significant difference of serum mepivacaine concentration in four groups during continuous epidural infusion was not observed. Mean serum mepivacaine concentration of each group at 4-5 hr after initial injection (3-4 hr after a start of continuous infusion) was about 5-6 $\mu\text{g/ml}$. Thus it was suggested that serum concentration of mepivacaine was at the safety level during surgery for 5 hr with continuous epidural infusion of 100-150 mg/hr mepivacaine HCl.

In the group where $\tau=60$, additional bolus epidural injection was necessary for half of the patients before and after a start of continuous epidural infusion. Therefore, continuous infusion ought to be started by 60 min after initial injection (200 mg) in our methods.

Key words: mepivacaine, serum concentration, epidural anesthesia, continuous infusion method

*¹ 浜松医科大学附属病院薬剤部 〒431-31 浜松市半田町 3600

*² 聖隷三方原病院麻酔科

緒 論

近年、著者らは長時間手術時の麻酔に局麻剤を持続注入する持続硬膜外麻酔法（持続注入法）を試み、十分な麻酔効果を認めている^{1,2)}。従来、持続注入法は手術後の疼痛管理に利用される場合が多く³⁾、手術時の持続硬膜外麻酔では局麻剤を間歇的に注入する方法（反復注入法）が一般的である⁴⁻⁶⁾。

長時間手術で持続注入法を行う場合、初回 bolus 投与の後、一定速度で持続注入するが、従来の反復注入法に比べ煩雑さがなく便利である。また血中局麻薬濃度が反復注入法に比べ低いとの報告も見られる^{7,8)}。

今回、著者らは局麻剤に mepivacaine HCl を用い、長時間手術時に持続注入法を行ったときの血中 mepivacaine 濃度を測定し、初回投与から持続注入開始までの時間および持続注入速度と血中濃度との関係を観察し、血中濃度から見た安全性について検討した。

対象および方法

1. 被験者

聖隷三方原病院において開腹術を受けた患者 44 例（男：25 例，女：19 例，平均年齢：61.1 ± 11.0 歳）を対象とした（Tab. 1）。手術内容は胃切除 24 例，胆嚢摘除 5 例，直腸切除 3 例，その他 12 例であった。

2. 局麻剤および投与方法

T₉-L₃ の間で硬膜外カテーテルを挿入後、mepivacaine HCl を初回投与量 (D₀) として約 200

mg bolus 注入し、 τ (min) 後から自動注入器（テルモ製またはニプロ製）を用い k₀ (mg/hr) の注入速度で持続注入を開始した。Mepivacaine HCl の投与は被験者の性、年齢、体重、手術内容等の区別なく、 τ/k_0 を 20/100, 20/120, 30/150, 60/150（おのおの A, B, C, D 群）とした投与方法で行った。使用した mepivacaine HCl 注射液の濃度は、初回投与では 2%，持続注入では A 群で 1%，B, C, D 群で 1.5% とした。また麻酔中、必要に応じて担当医師の判断により投与量の増減を自由とした。

3. 併用麻酔

本症例は長時間手術のため全例で浅い眠りを得る目的で全身麻酔を併用した。併用麻酔法は GO- \bar{E} 24 例，GO-NLA 20 例であった。前者では 0.5 MAC 程度を用い、後者では neuroleptic として droperidol 5~12.5 mg あるいは tranquilizer である diazepam 7.5~20 mg または flunitrazepam 1~2 mg を用い、数例で analgesic として fentanyl 0.2 mg または buprenorphine 0.1 mg を用いた。

また全例で気管挿管による調節呼吸を行い経時的に動脈血ガス分析を行った。pH, P_{CO₂}, P_{O₂} 値にとくに異常は認められなかった。

4. 血中濃度測定法

血中濃度測定用の血液は橈骨動脈より経時的に採取し、血清分離後測定まで -20°C で凍結保存した。

測定は T. N. Appleyard ら⁹⁾ の bupivacaine の測定法を改良して行った。すなわち血清 2 ml を用い cyproheptadine を内部標準物質としてガスクロマトグラフィーで測定した。

Tab. 1 Dosing Interval, Initial and Continuous Dose, and Patient Characteristics of Four Groups

Group	Dosing ^a interval (min)	Continuous dose (mg/hr)	Number of patients	Mean ± SD		
				Age (yr)	Weight (kg)	Initial dose (mg)
A	20	100	11	65 ± 8.9	46.5 ± 7.8	196 ± 28
B	20	120	10	54 ± 15.9	51.9 ± 6.5	204 ± 23
C	30	150	14	61 ± 8.4	52.1 ± 6.6	212 ± 28
D	60	150	9	62 ± 9.0	50.4 ± 5.5	217 ± 21
Mean ± SD	—	—	—	61 ± 11.0	50.3 ± 6.9	208 ± 26

^a Dosing interval between initial injection and continuous infusion.

結果

1. 投与量の変更

各群の症例数は A: 11 例, B: 10 例, C: 14 例, D: 9 例であった (Tab. 1). 平均麻酔時間は 6.5 ± 1.9 hr で, 麻酔途中で投与量を変更した症例は B: 1 例, D: 4 例であった. B 群の 1 例は持続注入開始後 30 min から減量, D 群の 4 例はすべて持続注入開始前後での追加の bolus 投与であった.

全症例において手術は支障なく遂行された.

2. 初回投与後の血中濃度

初回投与量は 208 ± 26 mg であった. 血中濃度は投与後すみやかに上昇し, 10 min で C_{max} 4.05 ± 1.30 $\mu\text{g/ml}$ に達した (Fig. 1). C_{max} に至るまでの時間は従来¹⁰⁻¹²⁾と同等であった.

3. 持続注入時の血中濃度

持続注入時の各群の血中濃度を Fig. 2 に示す. Time は麻酔開始からの時間を示す.

持続注入開始直前の血中濃度は A: 4.15 ± 1.27 $\mu\text{g/ml}$, B: 3.96 ± 1.64 $\mu\text{g/ml}$, C: 2.83 ± 0.57 $\mu\text{g/ml}$, D: 1.89 ± 0.23 $\mu\text{g/ml}$ を示した. τ の延長とともに血中濃度は減少し, D 群では A, B 群に比較し有意に低値を示した.

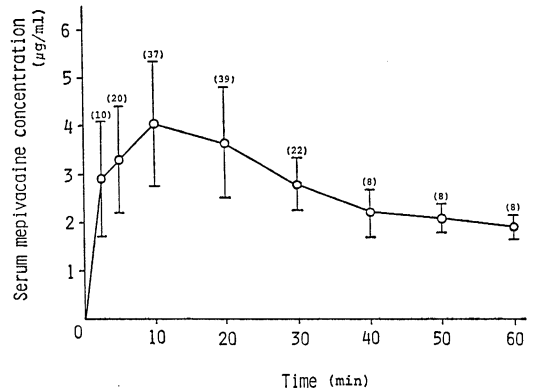


Fig. 1 Serum concentration of mepivacaine (mean \pm SD) after initial epidural injection of about 200 mg. (): Number of subjects.

C, D 群では持続注入開始とともに血中濃度が上昇したのに対し, A, B 群では持続注入開始後 1 hr の血中濃度は持続注入開始直前とほぼ同等でその後上昇する傾向を示した. しかし各群間で有意な差は認められず, 麻酔開始後 4~5 hr の血中濃度も A: 5.84 ± 2.17 $\mu\text{g/ml}$ (4.3 hr), B: 5.37 ± 1.71 $\mu\text{g/ml}$ (4.5 hr), C: 5.57 ± 1.13 $\mu\text{g/ml}$ (4.5 hr), D: 4.70 ± 0.98 $\mu\text{g/ml}$ (4 hr) と各群とも 5~6 $\mu\text{g/ml}$ 前後の値を示した.

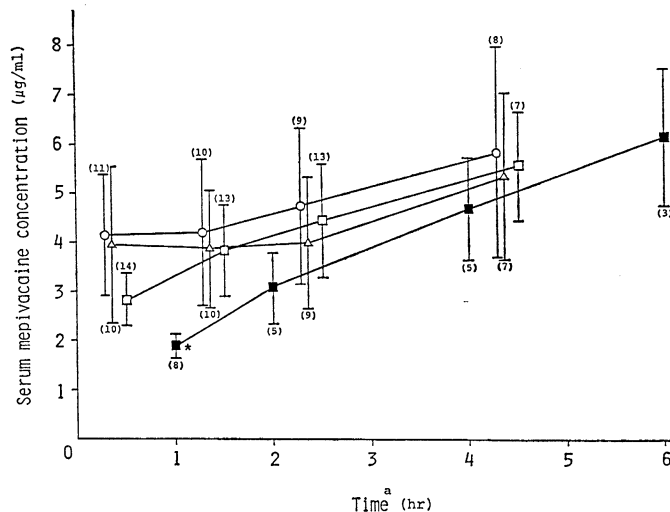


Fig. 2 Serum concentration of mepivacaine (mean \pm SD) during continuous epidural infusion (I). —○—: A, —△—: B, —□—: C, —■—: D (): Number of subjects, a: Time from initial injection, *: Significantly ($P < 0.05$) different from A and B, at those starting points.

また各群内での血中濃度のばらつきが予想以上に大きいため、次にA, B, C群の症例について単位体重当りの注入速度で分類し、その推移をFig. 3に示す。Timeは持続注入開始からの時間を示す。3.0~3.5 mg/kg/hr群は持続注入開始直後から他群に比べ高い血中濃度推移を示し、単位体重当りの注入速度の増加に伴い血中濃度は高くなる傾向はうかがえるものの、4 hrでは各群間で有意な差は認められなかった。

4. 注入終了後の血中濃度

8症例について持続注入終了後1, 2, 4 hr(一部5 hr)の血中濃度を測定し、その消失過程をFig. 4に示す。1例を除き持続注入終了直後から血中濃度は経時的に減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は 2.88 ± 0.75 hrであった。

考 察

Mepivacaineによる中毒症状は血中濃度が $5 \sim 6 \mu\text{g/ml}$ 以上で現れるといわれる¹³⁾。初期には眩

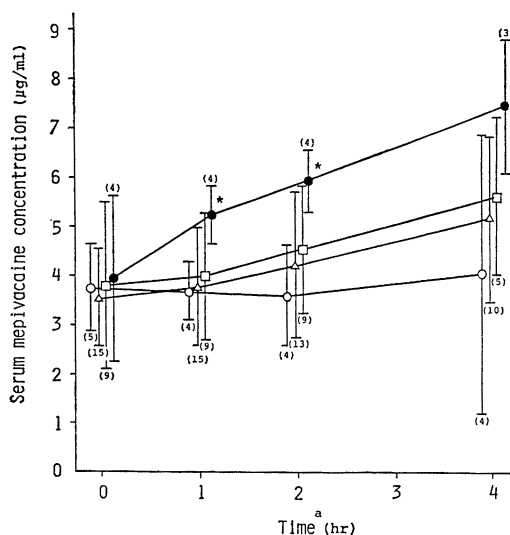


Fig. 3 Serum concentration of mepivacaine (mean \pm SD) during continuous epidural infusion (II). \circ —: 1.5-2 mg/kg/hr, \triangle —: 2-2.5 mg/kg/hr, \square —: 2.5-3 mg/kg/hr, \bullet —: 3-3.5 mg/kg/hr, (): Number of subjects, a: Time from a start of continuous infusion, *: Significantly ($P < 0.05$) different from 1.5-2 mg/kg/hr group at the corresponding point.

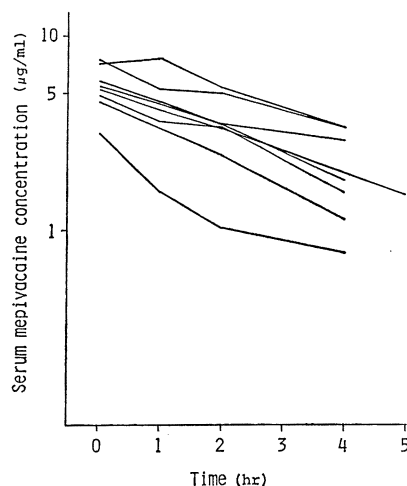


Fig. 4 Concentration of mepivacaine after a stop of continuous infusion.

暈、不安、興奮、多弁、ときに悪心・嘔吐をもよおし、血中濃度の上昇に伴い全身痙攣にまで至る¹⁴⁾。本症例中にも $6 \mu\text{g/ml}$ 以上を示す例があったものとともに中毒の初期症状は認められなかった。しかし本症例では全例で浅い眠りを得るために全身麻酔を併用しており、初期症状が被い隠された可能性も考えられる。Bromageら¹⁵⁾は全身麻酔併用時のlidocaineの中毒出現域を約 $10 \mu\text{g/ml}$ としている。また森川ら¹⁶⁾によれば $10 \mu\text{g/ml}$ を越えると痙攣など重篤な症状を現すという。中毒域の似通ったmepivacaineについても同程度の値が予想されるが、今回 $10 \mu\text{g/ml}$ を越えた2例(肝切除、胆嚢摘除)ではとくに中毒症状は認められなかった。また高崎ら⁴⁾はmepivacaineで重篤な副作用の出現は $20 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ 以上とも予測している。

従来の持続硬膜外麻酔では反復注入法が一般的であり⁴⁻⁶⁾、この場合、血中濃度は投与ごとに波状に増加し、最終投与後に最高血中濃度が現れる⁴⁾。しかし今回の持続注入法では血中濃度の上昇はなだらかであり、注入中止直前が最高血中濃度であった。このように持続注入法では血中濃度が急激に変化せず、それに伴う臨床状態の急変も考えられない。またときとして血中濃度の上昇に伴う中毒症状が認められたとしても、注入を中止する時点から血中濃度は下降し始める。また持続注入法は同じ投与量で反復注入法より血中濃度を低く抑

えるという報告^{7,8)}も見られ、持続注入法は適切な τ , k_0 の設定により、反復注入法より安全性が高い持続硬膜外麻酔法と考えられる。

今回の k_0 の設定にあたっては、当麻酔科において従来反復注入法で使用していた平均的投与量 150 mg/hr を基本とし、可能な限り少投与量で麻酔を得るといふ硬膜外麻酔の基本的な考え⁶⁾ から 100, 120 mg/hr の投与を試みた。 τ が異なるため k_0 と血中濃度推移を単純には比較できないものの、5 hr 程度の手術であればどの投与法を用いても血中濃度は 5~6 $\mu\text{g/ml}$ 前後の許容範囲内であることが示唆された。しかし一方では各群内でのばらつきが予想外に大きく、 k_0 の設定にあたっては種々の因子を考慮する必要性も同時に示唆された。

硬膜外投与において局麻剤が吸収、分布、代謝、排泄される過程では穿刺部位、硬膜外の広さや血流量、硬膜外腔の脂質やタンパク濃度、血液の pH やタンパク濃度、循環血流量、輸液や輸血量、肝機能や肝血流量、併用薬など種々の因子が複雑に関与しているという^{4,6,10)}。しかし臨床の場合において安全な血中濃度の維持のためにこれらの因子を細かく観察し k_0 を設定することは容易ではない。実際には患者の年齢、体重、手術内容(病態)等を考慮するのが現実的であろう。

成人では年齢、体重と硬膜外麻酔時の血中濃度との相関は少ないといわれる¹¹⁾。本症例では年齢に幅がないため年齢との関係は明らかではないが、体重については相関は認められないものの 3.0 mg/kg/hr 以上の投与で早期から比較的高い血中濃度を示した。したがってとくに低体重患者の k_0 の設定では十分な注意が必要であると思われる。また本症例では肝切除、胆嚢摘除の 2 例で 10 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高い血中濃度を示した。肝切除での血中濃度の上昇は予想された結果であるが、胆嚢摘除の結果は肝と係わりの深い臓器の手術においても血中濃度が上昇する可能性を示唆するものとする。

τ については 60 min と設定した D 群の 9 例中 4 例に対し、持続注入開始前後で筋弛緩の減弱や体動の出現等により、追加の bolus 投与が行われ

た。このことから約 200 mg の D_0 の場合、60 min 前後で麻酔効果がうすれ、初回投与の意味あいがなく、持続注入初期の血中濃度は低く抑えられるものの、 τ を 60 min とする投与法は臨床上的意義が認められないと考える。

静注での mepivacaine の $t_{1/2}$ について Tucker ら¹³⁾は 1.90 \pm 0.8 hr, Moore ら¹⁷⁾は 3.17 hr としている。この相違は採血期間が前者では 4 hr, 後者では 7 hr であるためと説明されている^{11,17)}。今回は持続注入終了後 4 hr までの採血を行って $t_{1/2}$ が 2.88 \pm 0.75 hr であった。これは硬膜外投与の場合は投与中止後も硬膜外腔から全身循環への吸収がなお続いていると考えられ、 $t_{1/2}$ が見掛け上長くなったものと思われる。

結 論

長時間手術において mepivacaine を持続注入する硬膜外持続注入麻酔を行い、投与法・投与量と血中 mepivacaine 濃度との関係を観察し、その安全性について次の結論を得た。

- 1) 4~5 hr 程度の麻酔では 100, 120, 150 mg/hr の注入速度の違いによる血中濃度の差は認められず、いずれも 5~6 $\mu\text{g/ml}$ 前後を示し、おおむね許容範囲内であった。
- 2) 初回投与後 60 min から持続注入を開始する方法は追加投与を必要とする場合が多く、臨床とくに意義を認めなかった。

本論文の要旨は第 7 回日本臨床薬理学会(名古屋)において発表した。

文 献

- 1) 松田 功, 北見善一郎, 高田知季ほか: 硬膜外持続法注入時のメピバカイン血中濃度の推移. 第 6 回日本臨床麻酔学会総会抄録, p. 132 (1986).
- 2) 松田 功, 高田知季, 北見善一郎ほか: 硬膜外持続注入法とメピバカイン血中濃度. 第 34 回日本麻酔学会総会抄録, p. 214 (1987).
- 3) 河口太平: 長期間術後持続硬膜外注入時の血中局所麻酔薬メピバカイン濃度の推移. 通信医学, 36: 25-28 (1984).
- 4) 高崎真弓, 松井一幸, 川崎 洋ほか: 持続硬膜外麻酔中の血中メピバカイン濃度の推移. 麻酔, 32: 298-302 (1983).
- 5) Moore, D. C., Bridenbaugh, L. D., Bagdi, P. A.

- et al.: Accumulation of mepivacaine hydrochloride during caudal block. *Anesthesiology*, **29**: 585-588 (1968).
- 6) 剣物 修, 林谷幸子, 北見善一郎ほか: 持続硬膜外麻酔時の血清リドカイン濃度の推移. *麻酔*, **31**: 605-610 (1982).
 - 7) 高崎真弓, 大岡卓司, 土井克史ほか: 持続硬膜外麻酔中の局所麻酔薬の蓄積—間歇投与, 持続注入, エピネフリン添加の差異. 第 33 回日本麻酔学会総会抄録, p. 244 (1986).
 - 8) 高崎真弓, 出原 郁, 中谷俊彦ほか: 局麻薬の硬膜外持続注入と間歇投与による麻酔の比較. *臨床麻酔*, **7**: 78-81 (1987).
 - 9) Appleyard, T. N., Witt, A., Atkinson, R. E. et al.: Bupivacaine carbonate and bupivacaine hydrochloride: A comparison of blood concentrations during epidural blockade for vaginal surgery. *Br. J. Anaesth.*, **46**: 530-533 (1974).
 - 10) 新井康夫, 小田利通, 鮫島照子ほか: 門脈圧亢進患者への硬膜外麻酔の適用について. *麻酔*, **30**: 384-389 (1981).
 - 11) Tucker, G. T. and Mather, L. E.: Clinical pharmacokinetics of local anaesthetics. *Clinical Pharmacokinetics*, **4**: 241-278 (1979).
 - 12) Tucker, G. T., Moore, D. C., Bridenbaugh, P. O. et al.: Systemic absorption of mepivacaine in commonly used regional block procedures. *Anesthesiology*, **37**: 277-287 (1972).
 - 13) Tucker, G. T. and Mather, L. E.: Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *Br. J. Anaesth.*, **47**: 213-224 (1975).
 - 14) 兵頭正義: 小麻酔科書, 第5版, 金芳堂, 京都, p. 198 (1977).
 - 15) Bromage, P. R. and Robson, J. G.: Concentration of lignocaine in the blood after intravenous, intramuscular, epidural and endotracheal administration. *Anaesthesia*, **16**: 461-478 (1961).
 - 16) 森川定雄, 小暮晃久: 局所麻酔薬中毒 70 例の臨床的検討. *外科治療*, **39**: 969-977 (1978).
 - 17) Moore, R. G., Thomas, J., Triggs, E. J. et al.: The pharmacokinetics and metabolism of the anilide local anaesthetics in neonates. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **14**: 203-212 (1978).