リドカイン静注による蝸電図の変化について

五十嵐良和・麻生 伸・大井 秀哉
上田 晋介・渡辺 行雄・水越 鉄理

Electrocochleographic Changes Following Intravenous Administration of Lidocaine Hydrochloride

Yoshikazu Igarashi, Shin Aso, Hideya Ohi, Shinsuke Ueda,
Yukio Watanabe and Kanemasa Mizukoshi
(Toyama Medical and Pharmaceutical University)

Compound action potentials (APs) in electrocochleography were recorded after intravenous administration of lidocaine hydrochloride in guinea pigs (10–20 mg/kg) and in patients with tinnitus (2 mg/kg). In other patients with tinnitus, blood samples were collected for measurement of the serum concentration level of lidocaine. Blood pressure and pulse rates were monitored following administration (1 mg/kg). Changes in the amplitude of APs were observed.

In guinea pigs, AP amplitudes were significantly reduced just after injection of lidocaine and then increased until 4 minutes after administration, gradually decreased later. In patients with tinnitus no significant changes in AP could be seen. The maximum serum concentration level of lidocaine was $2.26 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ at 2 minutes after administration and then it was rapidly decreased. No changes could be seen in blood pressure or pulse rate.

Key words: lidocaine, compound action potential, electrocochleography

はじめに

リドカイン静注による耳鳴の治療は Bárány (1935) が局所麻酔剤静注の有効性を報告¹⁾して以来多くの研究がなされており、本邦においても安田らの報告⁴⁾を初めとして近年多くの報告がなされ耳鳴治療全体に再び注目を集める契機となっている。リドカインの耳鳴抑制機序の問題は耳鳴の発現機序そのものにも大きく関与し、中枢抑制説から末梢抑制説まで多くの報告がみられるが、定説を見るに至っていないのが現状である。この中で Melding⁸⁾, Shea¹⁰⁾¹¹⁾,

Goodey¹²⁾, Emmett¹³⁾¹⁴⁾らは聴神経系の異常な neuronal hyperactivity を原因とするコルチ器障害性耳鳴に対してリドカインが有効であるとこの説を唱え、さらに Engleson (1976)¹⁸⁾はこの説を裏付けるように ¹⁴C でラベルしたリドカインがラットの蝸牛軸に蓄積することを報告し、リドカインが聴覚路末梢で作用する可能性を示唆した。

今回は上述のような背景をもとに、リドカインの蝸牛神経に対する影響を調べる目的でモルモットと耳鳴患者でリドカイン静注後の蝸電図

AP の測定を行なった。また循環系への影響を調べる目的で耳鳴患者で静注後の静脈血漿中リドカイン濃度と血圧、心拍数を経時的に測定した。以上の結果について若干の文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1) モルモットの蝸电图 AP 測定

プライエル反射良好な 300~500 g の白色モルモット 23 匹を用いた。ネンブタール 30 mg/kg を腹腔内に投与し、浸潤麻酔下に気管切開術を施行した。血管留置用カテーテルを気管内に挿入し固定した後、パングロニウム 1 mg/kg を大腿部に皮下注して不動化し、人工呼吸器で調節呼吸を行なった。右または左頸静脈に切開を加えシリコンカテーテルを挿入し、これを薬剤投与に用いた。腹側から中耳骨胞を開放し、針電極の鈍にした先端をマイクロマニピュレーターで蝸牛殻の基底回転前庭階骨壁に固定した²⁶⁾²⁷⁾。蝸电图の波形が安定したのを確認し

波形を記録したのち、リドカインのグルコース溶解液またはグルコース液単独を 10 秒で投与し、投薬 1 分後から 10 分後まで 1 分ごとに蝸电图を測定記録した。リドカイン投与群 (17 匹) には 10~20 mg/kg の比較的高濃度の静注用リドカインを 20% グルコースで倍量に希釈したものを投与し、対照群 (6 匹) にはリドカイン投与群と体重あたり同容量の 20% グルコースを投与した。

蝸电图は DA-502A (ダナ・ジャパン) により最大刺激音圧 100 dB SPL の 4 KHz サイン 1 波クリック音をスピーカーから開放系で与え、加算器は ATAC-350S (日本光電) を使用し、刺激間隔 75 msec, 加算回数 20 回, 解析時間 10 msec, 時定数 0.03, HCF 3000 Hz に設定した。

2) 耳鳴患者の蝸电图 AP 測定

当科耳鳴外来を受診した耳鳴患者 10 名 (男 7 名, 女 3 名) に対し、20% グルコース 20 ml に静注用リドカイン 2 mg/kg (通常投与量の倍の濃度) を溶解した液を 1 分間で静脈内に投与し、

図1 モルモットの蝸电图 AP 振幅
 静注前値を100%とした相対的变化を示した。
 A: リドカイン 10~20 mg/kg + 20% グルコース静注群
 B: 20% グルコース静注群 (対照群)

全例で静注前、静注1分後、10分後に蝸电图APを測定記録した。また一部の症例では静注20分後まで1分ごとの測定と静注時の耳鳴変化の聴取を行なった。

蝸电图は鼓室内誘導で測定し、刺激音は最大100 dB SPL の4 kHz サイン1波のクリック音をスピーカーから開放系で与えた。加算機はATAC-210（日本光電）を使用し、加算回数250回、解析時間10 msec、時定数0.03、HCF 3000 Hz に設定し、制御およびデータ分析はNEC製PC-9801を使用して当科で開発したコンピュータシステム²⁸⁾により行なった。

3) 耳鳴患者の静脈血漿中リドカイン濃度、血圧、心拍数の測定

当科耳鳴外来の患者10名に対し、検査目的を十分に説明し了解を得た上で静注用リドカイン1 mg/kg を20% グルコース 20 ml に溶解した液を1分間で静注し、静注2分後、5分後、10分後、20分後に静注血漿中リドカイン濃度、血圧、心拍数を測定した。

結 果

1) モルモットの蝸电图AP (図1)

リドカイン静注前を100%とした相対的な変化を検討した。AP 振幅はリドカイン投与群(17匹)では静注直後に平均20%程度有意に減少し ($P < 0.05$)、その後逆に4分後をピークとして7分後まで平均10%程度増加する傾向を認めた ($P > 0.05$)。一方、20%グルコースを投与した対照群(6匹)は静注後緩やかな減少のみ

認めた。なおAP潜時の変化は測定誤差範囲内であった。

2) 耳鳴患者の蝸电图AP

表1に対象患者の原疾患と自覚的な耳鳴変化を示す。原疾患は騒音性難聴2例、メニエール病1例、頭部外傷後遺症1例、無難聴性耳鳴1例、突発性難聴後遺症1例、特発性感音難聴1例、原因不明感音難聴3例である。リドカイン静注による耳鳴変化は突発性難聴後遺症と特発性感音難聴の2例が増悪し、原因不明の感音難聴の1例が不変であったが、その他7例は消失

図2 耳鳴患者の蝸电图AP振幅

リドカイン2 mg/kg を静注。

静注前値を100%とした相対的变化を示した。

表1 耳鳴患者の原疾患と耳鳴変化

原疾患	耳鳴変化
騒音性難聴	軽快
騒音性難聴	軽快
メニエール病	軽快
頭部外傷後遺症	軽快
無難聴性耳鳴	軽快
突発性難聴後遺症	増悪
特発性感音難聴	増悪
原因不明感音難聴	不変
原因不明感音難聴	消失
原因不明感音難聴	軽快

図3 特発性感音難聴症例のAP振幅と耳鳴の変化

または軽快した(有効率70%)。

蝸電図の測定結果はリドカイン静注前を100%とした相対的な変化を検討した。AP 潜時の変化はモルモットと同様、測定機器の誤差範囲内のわずかなものであった。

AP 振幅の変化は症例ごとに様々であり10例全体では有意な変化を認めなかった($P>0.05$)。個々の変化は多様であり静注1分後に10例中7例(70%)でAP 振幅が減少し、残り3例(30%)が増加した。

静注10分後は静注1分後に振幅が減少した7

図4 耳鳴患者の静脈血漿中リドカイン濃度
リドカイン 1 mg/kg を静注.

図5 耳鳴患者の血圧・心拍数の変化
リドカイン 1 mg/kg を静注.

例中4例(57%)が1分後よりも増大し、3例(43%)はさらに減少した。また静注1分後増大した3例中2例(67%)が10分後さらに増大し、1例(33%)は減少した。(図2)

その中で特発性感音難聴の一例は興味ある変化を示した。図3にこの症例のAP 振幅と耳鳴の経時的变化を示す。この症例は 1 mg/kg のリドカインを静注した時、耳鳴は増大のみ示した。今回 2 mg/kg のリドカインを静注した場合、AP 振幅は1分後から3分後まで最大10%減少し、6分後から約14分後までは逆に約10%増大した。この時の自覚的評価による耳鳴は、AP 振幅低下時に一時的に減少し、AP 振幅が増大するとともに増大した。

3) 耳鳴患者の静脈血漿中リドカイン濃度、血圧、心拍数の測定結果

静脈血漿中リドカイン濃度は、静注2分後の $2.26 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ を最高とし5分後 $1.0 \pm 0.20 \mu\text{g/ml}$ 、10分後 $0.63 \pm 0.12 \mu\text{g/ml}$ 、20分後 $0.35 \pm 0.09 \mu\text{g/ml}$ と静注5分後までに急速に低下した。(図4)

血圧の変化は収縮期圧、拡張期圧ともに静注後に若干の上昇を認めたが有意差はなかった($P>0.05$)。心拍数の変化も有意差はないが静注5分後まで若干の増加を認めた ($P>0.05$)。(図5)

血圧、心拍数の測定結果はともにリドカイン 1 mg/kg が循環を抑制する所見を示さなかった。

考 察

局所麻酔剤静注による耳鳴治療は Bárány (1935)¹⁾ が初めて報告し、Lewy²⁾ がこれを追試している。リドカインは Gejrot (1963)³⁾ がメニエール病発作の治療に初めて使用し、以後耳鳴治療にも用いられるようになった。本邦では安田 (1973)⁴⁾ が報告して以来、耳鳴とリドカインの関係について数々の研究が行なわれている。臨床的には生食水との二重盲検法⁵⁾⁶⁾ をはじめとしてリドカイン静注の有効性が確認されており、当科でも週1回の静注を5回を1クールとして施行する事により、静注時の一過性の効果

のみならず一部持続的、長期的な効果も認めこれを報告している⁷⁾。

リドカイン静注の耳鳴抑制機序に関しては、耳鳴の発現機序が確定していないこともあり、いまだ定説がないのが現状である。この中で Melding⁸⁾ が78人の耳鳴患者にリドカイン静注を施行しコルチ器障害に伴う耳鳴に特に有効であったとしているのが注目され、沖⁹⁾ も同様な結果を報告している。Melding はコルチ器障害による耳鳴は deafferentiation に伴う聴覚路の異常な興奮を原因としておこり、リドカインはこの異常な興奮を抑制すると仮定している。また、Shea¹⁰⁾ はリドカインが抗痙攣剤と同様の作用 (post tetanic potentiation を減少させる作用) により auditory pathway reflex arch の異常興奮を遮断すると仮定している。この仮設に基づいてリドカイン静注が有効である症例に対してカルバマゼピン、ジフェニルヒダントイン、トカイナイド、バルプロ酸ナトリウムなどを投与することが試みられている^{10)~16)}。さらに Vernon¹⁷⁾ は tinnitus synthesizer による耳鳴の遮蔽 (Residual Inhibition) もリドカインと同様の機序で蝸牛障害性耳鳴を抑制すると推定し、これに適応となる症例に対してマスカ療法をおこなうことを提案している。

この蝸牛作用説を裏付けるかのごとく Englessen¹⁸⁾ は ¹⁴C でラベルしたリドカインの若干の蓄積をラットの蝸牛軸に認め、電気生理学的実験でもリドカイン静注によるネコ蝸牛神経核聴ニューロンの自発放電の著明な減少¹⁹⁾ やモルモット蝸牛神経単一線維の自発放電頻度の減少²⁰⁾ が報告されている。

一方、中枢性作用説はリドカインが epilepsy を止める作用を持ち、これが中枢性に働くという仮説に基づき提唱されているようである。これを支持するものとして Javel²¹⁾ はネコにリドカインを静注し ABR のすべての波形の潜時の延長を認め、平島²²⁾ は ¹⁴C でラベルしたリドカインをモルモットに静注し大脳、小脳、脳幹に蓄積を多く認めたが蝸牛にはわずかししか認めな

かったとする Englessen と対立する報告をしている。

リドカイン静注時の蝸電図測定は、鈴木²³⁾ がモルモットに 20 mg/kg のリドカインを投与し 4 kHz short tone burst 刺激で AP 振幅の一過性の上昇とそれに続く減少を認め、AP 潜時と CM には有意な変化を認めなかったとしている。また 20-30 mg/kg の大量投与では AP 振幅の高度な低下と AP 潜時の延長を示した群を認め、この群の一部に ECG の高振幅、徐波傾向と血圧の一時的な低下を認めたという。Majumdar²⁴⁾ は耳鳴患者20例で生理的食塩水静注後と 1.5 mg/kg のリドカイン静注後に蝸電図を測定し、リドカイン投与後に AP 振幅の有意な減少を認めている。また井上²⁵⁾ は129例に 1.25 mg/kg のリドカインを投与し AP 潜時に延長36例、短縮9例、不変48例、計測不能36例と多彩な変化を認めている。なお、AP 振幅については精密な測定ができなかったという。

今回、我々が行なった蝸電図 AP の測定ではモルモットに 10-20 mg/kg のリドカインを静注した場合、AP 振幅の一過性の減少とこれに続く増加を認め、この減少と増加はグルコース単独投与の場合には認めなかった。耳鳴患者に 2 mg/kg のリドカインを静注した場合は耳鳴改善率は70%と高かったが、AP の振幅の変化は多様であり一定の有意な変化を認めなかった。しかし、特発性難聴の一症例でモルモットと同様、AP 振幅の減少とこれに続く増大を認め、加えて耳鳴の減少と増大という興味ある所見を認めた。モルモットの AP 振幅の低下とこれに続く増加は、リドカイン投与量が 10-20 mg/kg と大量であることから鈴木が報告した高度変化群と同様、循環系の抑制を受けた可能性が高いと推定される。

局所麻酔剤の循環系に及ぼす作用²⁹⁾³⁰⁾ は、非中毒量ではほとんど認めず、むしろ大脳皮質の抑制シナプスが選択的に抑制されることにより中枢性脱抑制がおこり軽度の血圧上昇、心拍数増加を生じるとされている。また抗不整脈濃度

(1.5~5 $\mu\text{g/ml}$) ではプルキニエ線維, 心室筋の域値上昇, 伝導抑制がおきるが心房はほとんど影響を受けないため心拍数, PQ 間隔は不変であり, 中毒量に近づくと心収縮, 心伝導系の抑制, 末梢血管の拡張が起こりショック, 心停止をきたすという. 振戦, 悪寒, 多弁, 興奮, 痙攣など中枢神経症状が発現する血中濃度については Földes³¹⁾ が囚人で調べ, $5.29 \pm 0.55 \mu\text{g/ml}$ と報告している. 我々がリドカイン 1 mg/kg 静注時に測定した血圧・心拍数の結果では, 有意ではないが中枢性脱抑制の機序に一致した若干の上昇を認めた. また血中濃度は最大の静注 2 分後においても $2.26 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ と非中毒量であり, 2 mg/kg を静注した蝸電図測定時にも中枢神経症状の発現を認めなかった.

鈴木²³⁾ は 4 kHz short tone burst で AP 振幅に一過性の増大を認めた原因として olivocochlear bundle の抑制による whole nerve action potential の脱抑制を仮定し, また耳鳴患者で時に認める静注時の耳鳴の増大にもこれに関与する可能性を示唆している. 我々の経験した特発性難聴の一例は, 静注直後 AP 振幅と耳鳴が減少したのち AP 振幅および耳鳴の増大を認めた. この機序として血中リドカイン濃度の経時変化による神経インパルスの抑制機序の変化も考えられる. すなわち静注直後には血中リドカイン濃度が最高となるため whole nerve のインパルスが抑制され, 濃度低下とともにリドカイン感受性の高い olivocochlear bundle のみ抑制され, AP 振幅増大と耳鳴の増大が起こるとも推定される. リドカインによる神経インパルスの抑制は無髄神経が有髄神経よりもうけやすく³²⁾, olivocochlear bundle を構成する線維は無髄神経が多いことが知られている. しかし, この考察はあくまで推論の域をでていない.

今回の蝸電図測定ではモルモットに 10-20 mg/kg を静注した場合は循環系の抑制が避けられず, 耳鳴患者に 2 mg/kg を静注した場合には耳鳴の自覚変化から期待されるほどの蝸電図所見を得ることは困難であった. 今後は蝸電

図測定装置の精度を改善し, CM・SP を含め低濃度リドカイン投与時のわずかな変化をとらえることと, olivocochlear bundle と耳鳴との関係等についてさらに研究が進められることが期待される.

ま と め

モルモットと耳鳴患者にリドカインの静注を行ない, 以下の結論を得た.

1. モルモットへの 10-20 mg/kg の静注により AP 振幅の一過性の減少とこれに続く増大を認めた.
2. 耳鳴患者への 2 mg/kg の静注では 70% に耳鳴の軽快を認めたが, AP 振幅に有意な変化を認めなかった.
3. 耳鳴患者への 1 mg/kg の静注では静脈血漿中濃度は静注 2 分後に最大 $2.26 \pm 0.68 \mu\text{g/ml}$ であり, 血圧・心拍数に抑制を認めなかった.

参考文献

- 1) Bárány R : Die Beeinflussung des Ohrensausens durch intravenös injizierte Lokalanästhetica. Acta Otolaryngol 23 : 201~203, 1935.
- 2) Lewy RB : Treatment of tinnitus aurium by the intravenous use of local anesthetic agents. Arch Otolaryngol 25 : 178~183, 1937.
- 3) Gejrot T : Intravenous xylocaine in the treatment of attacks of Menière's disease. Acta Otolaryngol Suppl 188 : 190~195, 1963.
- 4) 安田宏一, 西田之昭, 池田雄祐 : 耳鳴に対する局所麻酔剤静注の効果. 耳喉 45 : 97~100, 1973.
- 5) Israel JM, Connelly JS, McTigue ST, et al : Lidocaine in the treatment of tinnitus aurium. Arch Otolaryngol 108 : 471~473, 1982.
- 6) Duckert LG and Rees TS : Treatment of tinnitus with intravenous lidocaine : a double blind randomized trial. Head Neck Surg 91 : 550~555, 1983.
- 7) 上田晋介, 麻生 伸, 吉田行夫, 他 : キシロカインによる耳鳴治療. Audiology Japan 31 : 117~122, 1988.
- 8) Melding PS, Godey RJ and Thorne PR : The use of intravenous lignocaine in the diagnosis

- and treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol* **92** : 115~121, 1978.
- 9) 沖 勉, 朝隅真一郎, 村塚幸穂 : 内耳障害によっておこった耳鳴のキシロカイン静注による変化. *Audiology Japan* **25** : 581~582, 1982.
- 10) Shea JJ and Harell M : Management of tinnitus aurium with lidocaine and carbamazepine. *Laryngoscope* **88** : 1477~1484, 1978.
- 11) Shea JJ and Emmett JR : The medical treatment of tinnitus. *J Laryngol Otol Suppl* **4** : 130~138, 1981.
- 12) Goodey RJ : Drugs in the treatment of tinnitus. *Tinnitus (Ciba Foundation symposium 85)*. pp 263~265, Pitman Press, London, 1981.
- 13) Emmett JR and Shea JJ : Treatment of tinnitus with tocainide hydrochloride. *Otolaryngol Head Neck Surg* **88** : 442~446, 1980.
- 14) Emmett JR : Drugs and tinnitus. *Tinnitus (Ciba Foundation symposium 85)*. pp 275~276, Pitman Press, London, 1981.
- 15) Melding PS and Goodey RJ : The treatment of tinnitus with oral anticonvulsants. *J Laryngol Otol* **93** : 111~122, 1979.
- 16) 斉藤武久, 黒川泰資, 齋藤 等, 他 : 耳鳴に対するバルプロ酸ナトリウムの効果. *Audiology Japan* **28** : 571~572, 1985.
- 17) Vernon J : Attempts to relieve tinnitus. *J Am Audiol Soc* **2** : 124~131, 1977.
- 18) Engleson S, Larsson B, Lindquist NG, et al : Accumulation of ^{14}C -lidocaine in the inner ear. *Acta Otolaryngol* **82** : 297~300, 1976.
- 19) 棚橋汀路, 服部 琢, 森 正博 : 耳鳴の生理学的研究. *基礎耳科* **15** : 375~378, 1984.
- 20) 松島純一, 村上 進, 寺山吉彦 : 蝸牛神経単一線維の自発放電に対する xylocaine 静注の影響について. *日耳鼻* **87** : 1309, 1984.
- 21) Javel E, Mouney DF, McGee J, et al : Auditory brainstem responses during systemic infusion of lidocaine. *Arch Otolaryngol* **108** : 71~76, 1983.
- 22) 平島健二郎, 朝隅真一郎 : 塩酸リドカインの体内分布および動態. *基礎耳科* **14** : 97~99, 1983.
- 23) 鈴木 衛, 土田昌也, 夜陣紘治 : キシロカイン静注の ABR, 蝸電図に及ぼす変化. *Audiology Japan* **26** : 636~646, 1983.
- 24) Majumdar B, Manson SM and Gibbin KP : An electrocochleographic study of the effects of lignocaine on patients with tinnitus. *Clin Otolaryngol* **8** : 175~180, 1983.
- 25) 井上秀朗 : 塩酸リドカイン静注の蝸電図に対する影響. *耳展* **29** : 627~640, 1986.
- 26) 竹田泰三 : メニエール病の聴覚に関する実験的研究. *耳鼻臨床* **74** 増 5 : 2507~2561, 1981.
- 27) 上田晋介, 麻生 伸, 武田精一, 他 : 電極位置の違いによる蝸電図波形の検討. *Audiology Japan* **29** : 491~492, 1986.
- 28) 水越鉄理 : めまい・平衡障害の診断と治療. 第89回日耳鼻宿題報告 (金沢). 現代医療社, 東京, 1988.
- 29) Covino BG : Local anesthesia (Part one). *New EJ Med* **286** : 975~983, 1983.
- 30) Covino BG : Local anesthesia (Part two). *New EJ Med* **286** : 1035~1042, 1983.
- 31) Foldes FF, Molley R, McNall PG, et al : Comparison of toxicity of intravenously given local anesthetic agents in man. *JAMA* **172** : 1493~1498, 1960.
- 32) Jung RH and Nace RA : Nerve impulse conduction during intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology* **29** : 22~28, 1968.
- (別刷請求先 : 五十嵐良和
〒930-01 富山市杉谷2630
富山医科薬科大学医学部耳鼻咽喉科学教室)