

局所麻酔薬リドカインの脳内モノアミンと その関連代謝物質に及ぼす影響

青村 知幸

岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座

(主任：工藤 啓吾 教授)

(受付：1996年6月28日)

(受理：1996年8月5日)

Abstract : It is known that local anesthetic lidocaine displays diphasic effects, inhibition and stimulation, in a dose-dependent manner on the symptoms in the central nervous system. The purpose of the present study was to investigate whether lidocaine exerts influence on brain monoamine or not. The levels of noradrenaline, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, homovanillic acid, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in the cerebral cortex, hypothalamus, corpus striatum and hippocampus of mice treated with lidocaine. The metabolites were examined using the method of high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. The mice were injected subcutaneously with lidocaine at 4, 20, 40 or 80 mg/kg, and killed 0, 5, 10 and 60 min after the administration. Next, their brains were removed and divided according to the text. The levels of metabolites of brain monoamine in mice receiving 20 mg/kg lidocaine showed a significant decrease compared to those in the control group. The levels of metabolites of monoamine in some brain areas of mice receiving 40 mg/kg lidocaine of a non-convulsant dose showed an increase 60 min after the administration, whereas those in mice receiving 80 mg/kg lidocaine of a convulsant dose showed a tendency to increase, compared to those in the control group.

In the present study, it is clarified that the metabolism of monoamine is inhibited with a non-convulsant dose below 40 mg/kg of lidocaine and stimulated with a convulsant dose of 80 mg/kg lidocaine, although lidocaine has no influence on the levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in mouse brain. Moreover, it is found that the magnitude in metabolism of monoamine shows diphasic patterns, depending on the dosage of lidocaine and the lapsed time after administration.

Key words : lidocaine, monoamine and metabolites, central nervous system, mouse

緒 言

局所麻酔薬は歯科臨床において頻繁に使用されている薬物であるが、不整脈の治療、神経ブロック、全身麻酔時の補助薬としても広く用いられている。1905年、Einhornによりプロカイ

ンが合成されて以来、多くの優れた局所麻酔薬が開発されてきた。しかしそれら薬物の中毒症状については現在でもなお臨床において、重大な関心事となっている。しかも、局所麻酔薬の中毒症状の背景には、中枢神経系の興奮、呼吸

Influence of local anesthetic lidocaine on the brain monoamine and its related metabolites.

Tomoyuki AOMURA

(First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

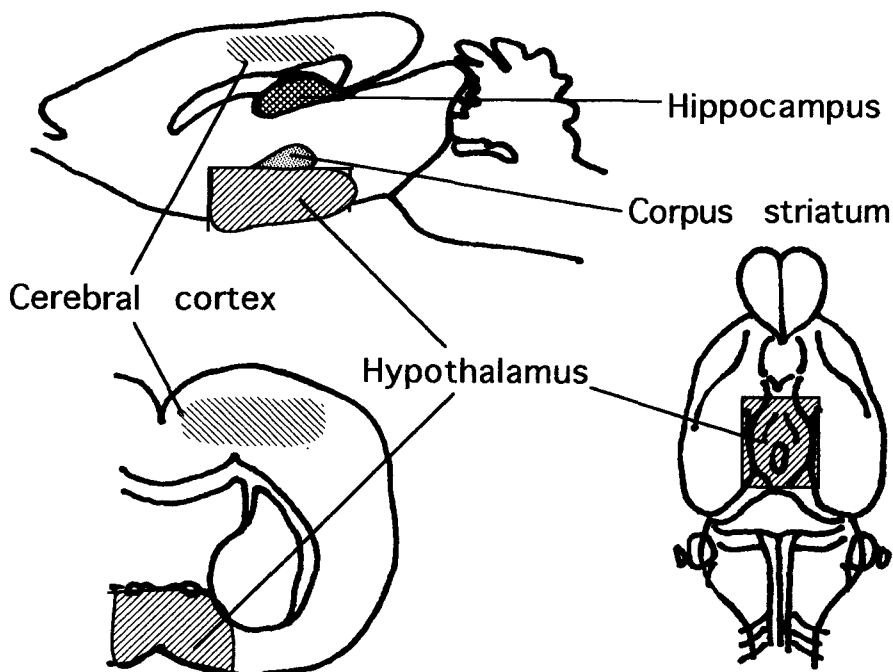


Fig.1. Diagrammatic representation of dissection procedure for mouse brain (Glowinski et al. 1966).

器系の抑制および循環器系の抑制があり、これら三者が相互に関連して二次的の症状を引き起すため、その症状は一層複雑なものとなっている。

局所麻酔薬は末梢神経系において、膜安定化作用によって伝導を遮断するが、呼吸抑制作用や心筋および血管平滑筋の抑制作用も本質的にはこの膜安定化作用に基づくものであると考えられている^{1,2)}。このように局所麻酔薬は膜安定化による抑制作用を示すにもかかわらず、投与量によってはけいれん、悪心、頻脈などの中枢神経の興奮症状を引き起すことが報告されている^{3~6)}。

局所麻酔薬によるけいれんの発現に関しては、中枢神経系にたいする直接的な刺激作用によるとの考えもあるが^{5,6)}、現在では中枢神経系の抑制機構の抑制によるとの考えが支配的である^{7~10)}。この抑制機構に関与する神経伝達物質は主に γ -アミノ酪酸 (GABA) であると考えられている^{1,11,12)}。また、モノアミン作動性神経系の神経伝達物質も抑制機構に関係している

と考えられている^{13,14)}。近年、脳内モノアミン作動性神経の活性を変化させるなど、リドカイン誘発けいれんと脳内モノアミンとの関係を調べた様々な研究が報告されている^{15~17)}。しかし、脳内モノアミンをその代謝物質まで同時に測定し、代謝回転について調べた研究はなされていない。

本研究においては、現在、歯科臨床において最もよく使用されている局所麻酔薬リドカインによるけいれんの発現と、モノアミン作動性神経系におけるnoradrenaline, dopamine, serotoninならびにそれらの代謝物質との関係を明らかにするため、マウスを用いて検討した。

材料および方法

1. 使用動物

実験には ddY 系雄性マウス (日本 SLC, 浜松, 体重: 25 g から 30 g) を 1 群 9 匹とし、16 群に分けて用いた。実験動物はすべて温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、午前 7 時から午後 7

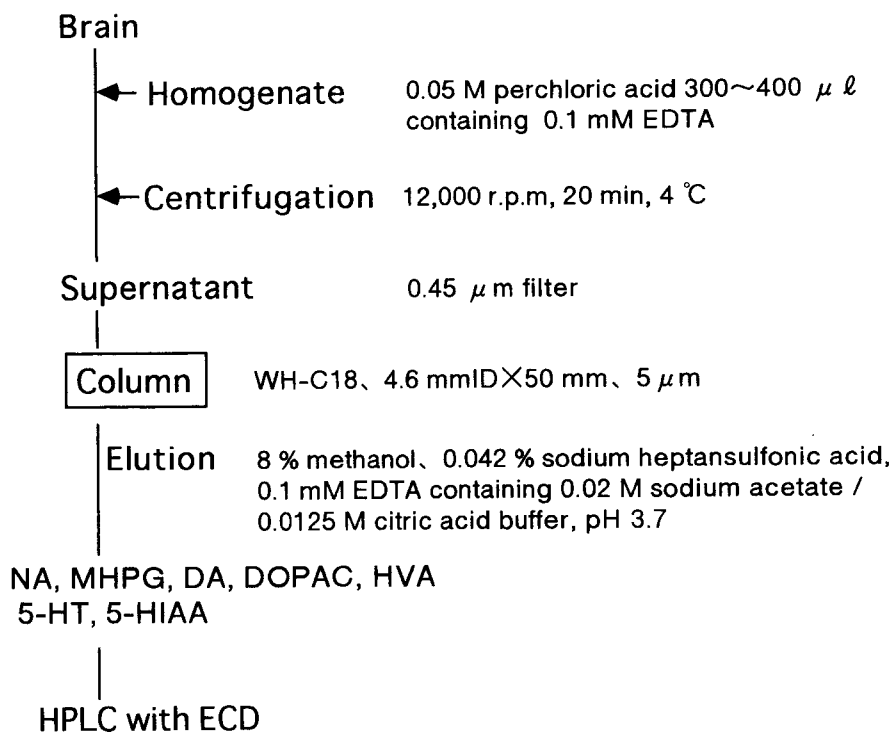


Fig.2. Procedure for determination of brain monoamine.

時までの人工採光などの一定条件下に保たれた動物室で、餌と水の自由な摂取のもとで飼育した。実験はマウスの脳内モノアミン神経伝達物質の日内変動を考慮して、午前9時から11時の間に行った。

2. 薬物投与

実験には塩酸リドカイン（1%キシロカイン注射液、藤沢）を用いた。投与量は体重10gあたり0.1mlの割合になるように生理食塩水（静脈、皮下注射用、大塚）で調製し、4mg/kg、20mg/kg、40mg/kgおよび80mg/kgの割合でマウスの腹腔内に投与した。また対照群として薬物と同量の生理食塩水をマウスの腹腔内に投与した。

3. 試料の作製

マウス脳組織は生理食塩水投与の対照群マウス（値はリドカイン投与0分値として表示した）、またはリドカイン投与のマウスを5分、10分、60分後にマイクロウェーブ（TMW-6402A, 4KW, 0.8 sec, TOSHIBA）照射による屠殺後に

摘出し、Glowinski and Iversen¹⁸⁾の方法に準じて、大脳皮質、視床下部、線条体、海馬の4部位に分割した（Fig.1）。摘出したマウス脳組織はドライアイス上で直ちに凍結させ、重量を計測後、試料の調製まで -80°C で保存した。摘出したマウス脳組織の各部位は0.1mM EDTAを含む0.05M過塩素酸溶液300 μl から400 μl 中で超音波破碎装置（Model 200, Branson, CT）を用いて破碎し、遠心分離（12,000g \times 20分、 4°C ）した。遠心分離後、上清を0.45 μm のフィルター（日本ミリポア）にて濾過し、測定時まで -80°C で凍結保存した。

4. モノアミンおよびその関連物質の測定法

測定は電気化学検出器（ECD）付き高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いた Saito et al.¹⁹⁾の方法で行った（Fig.2）。測定装置は送液ポンプ（Model AS-4000, 日立）、分析用カラム（WH-C 18, 4.6 mmID \times 50 mm, 5 μm , 日立）、電気化学検出器（Model 5100A Coulochem, Esa Inc.）、model 5021 conditioning cell（設定

Table 1. Effect of lidocaine on the general condition in mice.

Dose (mg/kg)	General condition	Latency to the 1st convulsion (min)	Duration time in convulsion (min)	Rate of convulsion (%)
4	—	—	—	—
20	—	—	—	—
40	Sedation	—	—	—
80	Clonic convulsion	6 ~ 7	20 ~ 30	100

Mark — : Indicates no change.

電位 + 0.4 V, Esa Inc.) , model 5011 dual electrode analytical cell (設定電位, cell 1 : + 0.02 V, cell 2 : - 0.35 V, Esa Inc.), Integrator (Model C-R 6 A, 島津), カラム温度調節ヒーター (Model UC-65, 東京理科機械) から成っている。また, 移動相には 8% メタノール, 0.042% ヘプタンスルホン酸ナトリウムおよび 0.1 mM EDTA を含む 0.02 M 酢酸ナトリウム / 0.0125 M クエン酸緩衝液 (pH 3.7) を用い, 測定は流速 2.4 ml/min, 35 °C の条件で行った。

5. モノアミンおよびその関連代謝物質の測定
測定は noradrenaline (NA) とその代謝物質の 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG), dopamine (DA) とその代謝物質の 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) および homovanillic acid (HVA), serotonin (5-HT) とその代謝物質の 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) について行った。

6. 統計学的処理

得られた実験結果は平均値 ± 標準誤差で示し, 統計学的有意性は Dunnett の多重比較検定法を用いて判定した。

結 果

I. リドカイン投与マウスの一般状態

リドカイン投与マウスの自発運動ならびにけいれんの発現は, リドカイン 4 mg/kg, 20 mg/kg, 40 mg/kg および 80 mg/kg をマウスの腹腔内に投与して, 60 分間, 経過を観察した。4 mg/kg および 20 mg/kg 投与群では, 全身状態に特別な

変化はなく, けいれんの発現は認められなかった。リドカイン 40 mg/kg 投与群ではマウスは鎮静状態となり, 自発運動は減少したが, 投与 10 分後には回復した。しかし, けいれんの発現は認められなかった。リドカイン 80 mg/kg 投与群では投与約 2 分から 3 分後に歩行失調および正向反射の消失が認められ, 約 6 分から 7 分後にはすべてのマウスに間代性けいれんが発現した。この間代性けいれんは約 20 分から 30 分間持続した後, 消退し, その後, 正向反射も正常に回復し, 60 分後にはリドカイン投与前と同様の状態となった (Table 1)。なお, 強直性けいれんの発現は認められなかった。

II. 脳内モノアミンおよびその代謝物質含量の変化

1. Noradrenaline (NA) 含量 (Fig.3)

リドカイン 4 mg/kg 投与群では, 投与 5 分後の視床下部の NA 含量は対照群に比べ有意に減少した。リドカイン 20 mg/kg 投与群では, 投与 60 分後の大脳皮質の NA 含量は増加した。リドカイン 40 mg/kg 投与群では, すべての脳部位の NA 含量に変化は認められなかった。リドカイン 80 mg/kg 投与群では, 投与 5 分後の大脳皮質および視床下部の NA 含量は減少した。しかし, 線条体および海馬では NA 含量の変化は認められなかった。

2. 3-Methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) 含量

リドカイン 4 mg/kg 投与群では, 投与 5 分後の視床下部および線条体の MHPG 含量は減少

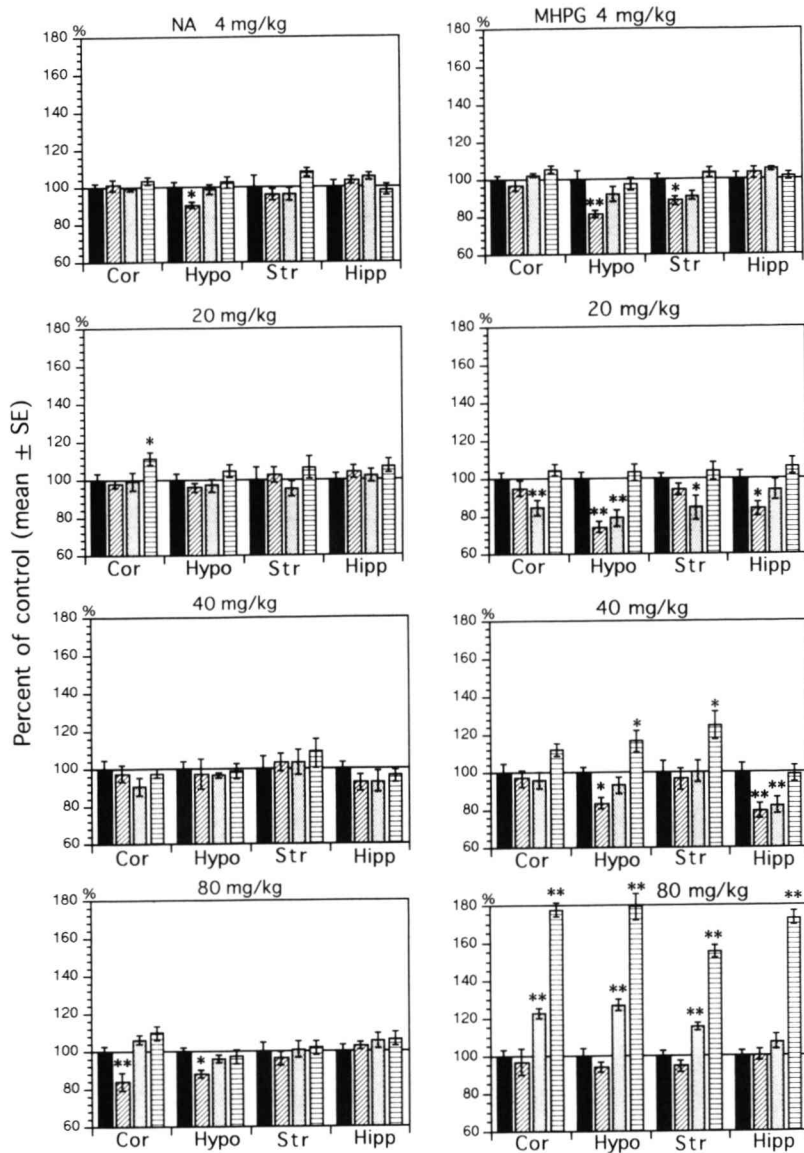


Fig. 3. Regional noradrenaline (NA) and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) levels in mice on the vehicle (0 min) and 5, 10, and 60 min after administration of lidocaine at 4, 20, 40 and 80 mg/kg. The values are expressed as percents of control (mean \pm SE, $n=9$). Control NA levels on the 0 min (ng/g tissue weight) were : 1787 ± 42 (Hypo) and 162 ± 9 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 310 ± 10 (Cor), 1660 ± 47 (Hypo), 165 ± 10 (Str) and 516 ± 17 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 478 ± 21 (Cor), 1661 ± 62 (Hypo), 206 ± 13 (Str) and 645 ± 21 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 316 ± 9 (Cor), 1724 ± 34 (Hypo), 187 ± 6 (Str) and 486 ± 17 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. Control MHPG levels were : 132 ± 6 (Hypo) and 42 ± 1 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 29 ± 1 (Cor), 142 ± 4 (Hypo), 38 ± 1 (Str) and 40 ± 2 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 69 ± 3 (Cor), 168 ± 4 (Hypo), 53 ± 3 (Str) and 72 ± 3 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 31 ± 1 (Cor), 124 ± 3 (Hypo), 38 ± 1 (Str) and 44 ± 1 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. Groups are : 0 min (■), 5 (▨), 10 (▩) and 60 min (▨) after administration of lidocaine. Significant changes are indicated : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Abbreviations : Cor, cerebral cortex ; Hypo, hypothalamus ; Str, corpus striatum ; Hipp, hippocampus

した。リドカイン 20 mg/kg投与群では、投与 5 分あるいは 10 分後にすべての脳部位の MHPG 含量が減少したが、60 分後には回復し、対照群との間に差異は認められなかった。リドカイン 40 mg/kg投与群では、投与 5 分および 10 分後の海馬の MHPG 含量は減少し、投与 60 分後では線条体の MHPG 含量は増加した。また、視床下部ではリドカイン投与 5 分後に MHPG 含量は減少し、60 分後には増加して、リドカイン投与後、時間の経過に依存して二相性の変化を示した。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 10 分後の大脳皮質、視床下部および線条体の MHPG 含量は増加し、投与 60 分後ではすべての脳部位の MHPG 含量は増加した。MHPG 含量はリドカインの投与量に依存して二相性の変化を示した。

3. Dopamine (DA) 含量 (Fig.4)

リドカインの 4 mg/kg, 20 mg/kgおよび 40 mg/kg投与群では、すべての脳部位の DA 含量は対照群に比べて変化は認められなかった。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 10 分後の線条体および海馬の DA 含量は増加した。その上、線条体ではリドカイン投与 60 分後でも DA 含量の増加を認めた。なお、大脳皮質および視床下部の DA 含量は対照群に比べて変化は認められなかった。

4. 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) 含量

リドカイン 4 mg/kg投与群では、すべての脳部位における DA 含量の場合と同様に、DOPAC 含量には変化はなかった。リドカイン 20 mg/kg投与群では、投与 5 分後の線条体の DOPAC 含量は減少した。リドカイン 40 mg/kg投与群では、投与 5 分および 10 分後の線条体の DOPAC 含量は減少し、投与 60 分後の大脳皮質の DOPAC 含量は増加した。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 60 分後の大脳皮質、線条体および海馬の DOPAC 含量は増加した。線条体の DOPAC 含量はリドカインの投与量に依存して二相性の変化を示した。

5. Homovanillic acid (HVA) 含量

リドカイン 4 mg/kg投与群では、すべての脳部位において DA や DOPAC の場合と同様に、HVA 含量は対照群に比べて変化はなかった。リドカイン 20 mg/kg投与群では、投与 5 分および 10 分後の大脳皮質、視床下部および線条体の HVA 含量は減少した。リドカイン 40 mg/kg投与群では、投与 60 分後の大脳皮質、視床下部および線条体の HVA 含量は増加した。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 60 分後にはすべての脳部位における HVA 含量は増加した。なお、リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 5 分後の大脳皮質および海馬の HVA 含量は減少したが、リドカイン投与後、時間の経過とともにすべての脳部位における HVA 含量は増加した。したがって、これらの脳部位の HVA 含量はリドカイン投与後の時間の経過に依存して二相性の変化を示した。

6. Serotonin (5-HT) 含量 (Fig.5)

リドカイン 4 mg/kgおよび 40 mg/kg投与群では、測定したすべての脳部位において 5-HT 含量には対照群に比べて変化は認められなかった。リドカイン 20 mg/kg投与群では、投与 10 分後の大脳皮質および視床下部の 5-HT 含量は減少した。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 60 分後にはすべての脳部位の 5-HT 含量は増加した。大脳皮質および視床下部においてはリドカインの投与量に依存して 5-HT 含量は二相性の変化を示した。

7. 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) 含量

リドカイン 4 mg/kg投与群では、すべての脳部位の 5-HIAA 含量は対照群に比べて変化は認められなかった。リドカイン 20 mg/kg投与群では、投与 10 分後にはすべての脳部位で 5-HIAA 含量が減少した。リドカイン 40 mg/kg投与群では、投与 5 分、10 分後の海馬の 5-HIAA 含量は減少し、投与 60 分後の大脳皮質および視床下部の 5-HIAA 含量は増加した。リドカイン 80 mg/kg投与群では、投与 60 分後の大脳皮質、視床下部および線条体の 5-HIAA 含量は増加した。そしてこれらの脳部位ではリド

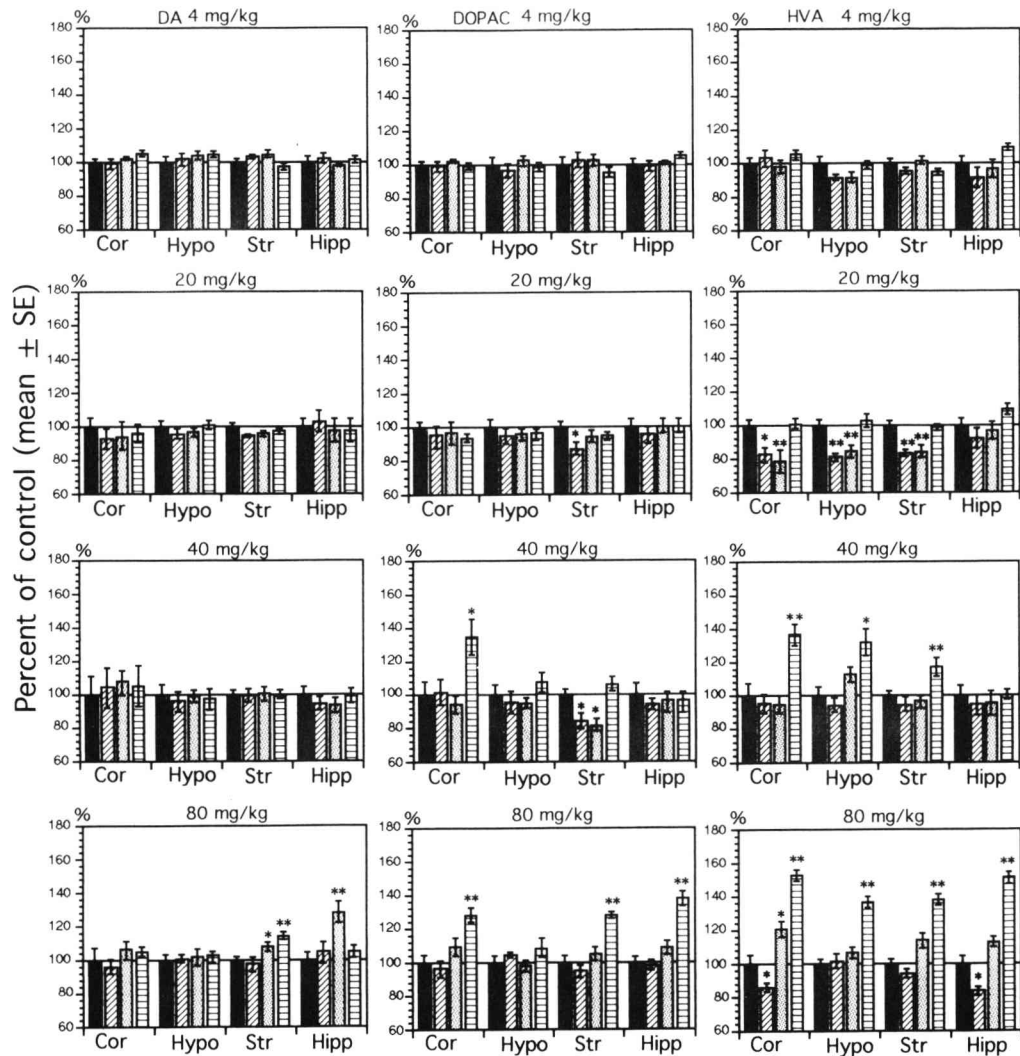


Fig. 4. Regional dopamine (DA), 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and homovanillic acid (HVA) levels in mice on the vehicle (0 min) and 5, 10, and 60 min after administration of lidocaine at 4, 20, 40 and 80 mg/kg. The values are expressed as percents of control (mean \pm SE, $n=9$). Control DA levels on the 0 min (ng/g tissue weight) were : 799 \pm 27 (Hypo) and 13262 \pm 247 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 573 \pm 28 (Cor), 787 \pm 24 (Hypo) and 14409 \pm 212 (Str) and 74 \pm 3 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 742 \pm 81 (Cor), 836 \pm 48 (Hypo), 14970 \pm 332 (Str) and 106 \pm 9 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 648 \pm 49 (Cor), 850 \pm 23 (Hypo), 12894 \pm 161 (Str) and 75 \pm 3 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. Control DOPAC levels were : 218 \pm 9 (Hypo) and 694 \pm 29 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 88 \pm 3 (Cor), 255 \pm 11 (Hypo), 831 \pm 25 (Str) and 22 \pm 1 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 145 \pm 11 (Cor), 241 \pm 14 (Hypo), 991 \pm 34 (Str) and 32 \pm 2 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 89 \pm 4 (Cor), 268 \pm 13 (Hypo), 770 \pm 20 (Str) and 24 \pm 0 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. Control HVA levels were : 299 \pm 12 (Hypo) and 981 \pm 24 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 168 \pm 5 (Cor), 293 \pm 9 (Hypo), 1272 \pm 29 (Str) and 56 \pm 2 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 288 \pm 21 (Cor), 350 \pm 18 (Hypo), 1186 \pm 31 (Str) and 68 \pm 4 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 160 \pm 6 (Cor), 319 \pm 7 (Hypo), 1037 \pm 19 (Str) and 55 \pm 2 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. For the key to shading of columns see Fig. 3 legend. Significant changes are indicated : * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Abbreviations : Cor, cerebral cortex ; Hypo, hypothalamus ; Str, corpus striatum ; Hipp, hippocampus

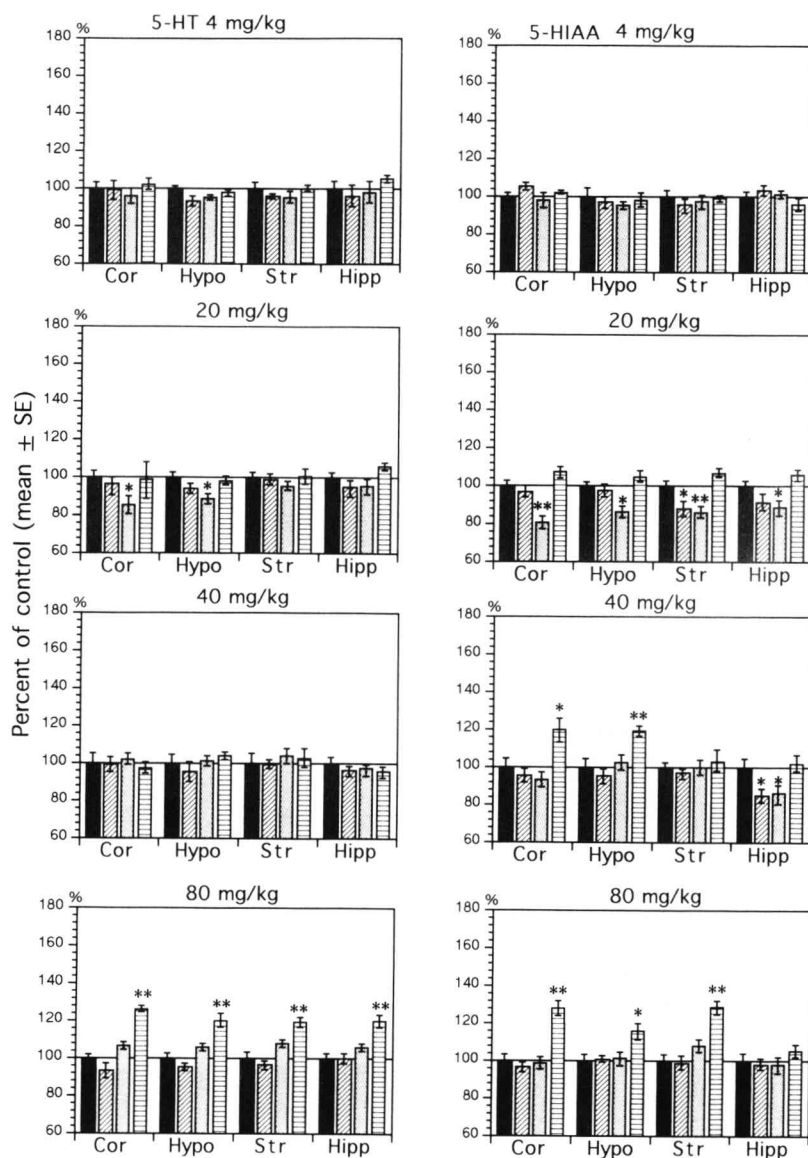


Fig. 5. Regional 5-hydroxytryptamine (5-HT) and 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) levels in mice on the vehicle (0 min) and 5, 10, and 60 min after administration of lidocaine at 4, 20, 40 and 80 mg/kg. The values are expressed as percents of control (mean \pm SE, n=9). Control 5-HT levels on the 0 min (ng/g tissue weight) were : 1846 \pm 24 (Hypo) and 568 \pm 16 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 552 \pm 17 (Cor), 1883 \pm 39 (Hypo), 730 \pm 16 (Str) and 687 \pm 8 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 897 \pm 46 (Cor), 1663 \pm 74 (Hypo), 996 \pm 53 (Str) and 879 \pm 29 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 521 \pm 10 (Cor), 1820 \pm 43 (Hypo), 622 \pm 16 (Str) and 639 \pm 16 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. Control 5-HIAA levels were : 456 \pm 19 (Hypo) and 278 \pm 9 (Str) for 4 mg/kg of lidocaine, 117 \pm 3 (Cor), 510 \pm 9 (Hypo), 307 \pm 7 (Str) and 327 \pm 7 (Hipp) for 20 mg/kg of lidocaine, 189 \pm 8 (Cor), 485 \pm 22 (Hypo), 622 \pm 14 (Str) and 398 \pm 18 (Hipp) for 40 mg/kg of lidocaine, 116 \pm 4 (Cor), 568 \pm 19 (Hypo), 280 \pm 8 (Str) and 315 \pm 13 (Hipp) for 80 mg/kg of lidocaine. For the key to shading of columns see Fig. 3 legend. Significant changes are indicated : *p < 0.05, **p < 0.01.

Abbreviations : Cor, cerebral cortex ; Hypo, hypothalamus ; Str, corpus striatum; Hipp, hippocampus

Table 2. Rates of brain monoamine metabolites in mice treated with lidocaine.

Metabolism	Dose (mg/kg)	Cerebral cortex	Hypothalamus	Corpus striatum	Hippocampus
NA→MHPG	4				
	20	-	-		
	40				
	80	+	+	+	+
DA→DOPAC	4				
	20				
	40			-	
	80	+			
DA→HVA	4				
	20	-	-	-	
	40	+		+	
	80	+	+		
5-HT→5-HIAA	4				
	20				
	40		+		
	80				-

Abbreviations : NA, noradrenaline ; MHPG, 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol ; DA, dopamine ; DOPAC, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid ; HVA, homovanillic acid ; 5-HT, serotonin ; 5-HIAA, 5-hydroxyindoleacetic acid.

Mark : Indicates an increase (+) and a decrease (-) in the rates of brain monoamine metabolites.

カインの投与量に依存して 5-HIAA 含量は二相性の変化を示した。

Ⅲ. リドカイン投与マウスの脳内モノアミン代謝の割合

脳内モノアミンとその代謝物質の比率を求め、その増減の有意差により代謝回転の亢進もしくは低下の傾向を検討した。

1. Noradrenaline (NA) 代謝

NA から MHPG への代謝は Table 2 に示すように、リドカイン 4 mg/kg 投与群では影響は認められなかったが、リドカイン 20 mg/kg 投与群では大脳皮質および視床下部、また、リドカイン 40 mg/kg 投与群では海馬において、それぞれ低下した。リドカイン 80 mg/kg 投与群では、すべての脳部位の MHPG 含量は増加し、NA から MHPG への代謝の亢進が認められた。

2. Dopamine (DA) 代謝

(1) 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) への代謝

リドカイン 4 mg/kg および 20 mg/kg 投与群では、すべての脳部位において、DA から DOPAC への代謝には影響は認められなかった。リドカイン 40 mg/kg 投与群では、DA から DOPAC への代謝は線条体においては低下したが、その他の脳部位においては影響は認められなかった。リドカイン 80 mg/kg 投与群では、DA から DOPAC への代謝は大脳皮質で亢進した。

(2) Homovanillic acid (HVA) への代謝

リドカイン 4 mg/kg 投与群では、DA から HVA への代謝には影響は認められなかった。リドカイン 20 mg/kg 投与群では、大脳皮質、視床下部および線条体において DA から HVA への代謝の低下が認められた。リドカイン 40 mg/kg 投与群では、大脳皮質と線条体、また 80 mg/kg

kg投与群では大脳皮質と視床下部において代謝の亢進が認められた。

3. Serotonin (5-HT) 代謝

リドカイン 20 mg/kg投与群では、5-HT から 5-HIAA への代謝は線条体において低下が認められた。リドカイン 40 mg/kg投与群では視床下部において5-HT から 5-HIAA への代謝の亢進が認められ、また、海馬では低下が認められた。なお、リドカイン 80 mg/kg投与群では、すべての脳部位において5-HT から 5-HIAA への代謝に影響は認められなかった。

考 察

リドカインは臨床使用量では麻酔作用のほかに、鎮静作用、抗不整脈作用、抗けいれん作用などを示し、その基準最高用量は 7 mg/kgとされている²⁾。しかし、リドカインの使用に際して、血中濃度が 5 µg/ml から 10 µg/ml に達するような高用量では興奮、不安、頻脈、さらにはけいれんなどの症状が発現する^{3~6)}。したがって、リドカインは用量に依存して抑制と興奮の二相性作用を示す^{4, 20)}。このような作用は電気生理学的研究^{21, 22)}、生化学的研究²³⁾および行動薬理学的研究²⁴⁾などから明らかにされている。

本研究においてマウスに用いたリドカインの投与量が 4 mg/kg および 20 mg/kg では、マウスの一般状態には変化を認めず、リドカイン 40 mg/kg の投与ではマウスは鎮静状態を示し、リドカイン 80 mg/kg の投与ではすべてのマウスに間代性けいれんが発現した。しかもこの間代性けいれんはリドカイン投与約 6 分から 7 分後に発現し、坂部⁴⁾や Ciarlone²⁵⁾ のけいれん発現時間とほぼ一致していた。しかしながら、強直性けいれんの発現は認められなかった。したがって、リドカインは非けいれん量では抑制作用、けいれん誘発量では興奮作用のいわゆる用量依存的二相性作用を示し、従来の報告と一致していた^{4, 21~23)}。

局所麻酔薬は、一般に中枢の抑制系の機能を強く抑制することから、局所麻酔薬の過量投与では、結果として興奮系の機能が優位となり、

けいれんが誘発されると考えられている^{1, 7~10, 20, 26)}。また、局所麻酔薬によるけいれん発現の焦点部位は大脳辺縁系にあり^{1, 6, 22, 27)}、しかもこの部位には抑制機構に關与する GABA 作動性神経が存在し、局所麻酔薬はこの GABA 作動性神経から GABA の放出を抑制し、けいれんを誘発することが知られている¹⁾。したがって、GABA の作用を増強させるベンゾジアゼピン系の薬物が、リドカインによるけいれんなどの中毒症状発現の予防や治療に用いられる理由のひとつである。

GABA 作動性神経系は中枢の抑制機構に關与するが、モノアミン作動性神経系もまた抑制機構にかかわりを有することが知られている^{1, 13~15)}。しかし、リドカインのモノアミン関連物質に関する研究は、NA, DA および 5-HT の含量についてのみの検討であり、それらの代謝物質の検討は行われていなかった。本研究においては、リドカインの非けいれん量からけいれん誘発量までの用量を用いて、モノアミンとその代謝物質への影響について、HPLC-ECD 法を用いて検討した。

1. Noradrenaline (NA) 作動性神経系について

マウスの大脳皮質は非けいれん量のリドカイン 20 mg/kg の投与では NA 含量を増加させるが、けいれん誘発量のリドカイン 80 mg/kg の投与では減少する、などの用量依存的二相性変化を示した。これに対して、マウスの線条体および海馬では NA 含量には影響は認められなかった。Ciarlone²⁵⁾ はリドカインのけいれん誘発量の投与が NA 含量を増加させたことを報告したが、本実験ではけいれん誘発量の投与が大脳皮質および視床下部の NA 含量を減少させた。このように本実験の結果は、実験条件の違いはあるものの、Ciarlone²⁵⁾ の報告とは一致していない。次に、NA の代謝物質である MHPG 含量は測定したすべての測定部位において、リドカインの非けいれん量のうち、リドカイン 4 mg/kg および 20 mg/kg の投与では減少するが、けいれん誘発量のリドカイン 80 mg/kg

の投与では増加するなど、用量依存的二相性変化を示していた。なお、非けいれん量であるリドカイン 40 mg/kg を投与すると MHPG 含量は、マウスの線条体では投与 60 分後に増加するが、海馬では 5 分および 10 分後に減少し、また、視床下部ではリドカイン投与の 5 分後においては減少するが、投与 60 分後には増加するなど時間依存的二相性変化を示した。したがって、リドカインの非けいれん量の投与においても MHPG 含量の変化が認められたことから、この変化はけいれんによる二次的变化によって発現したのではなく、リドカインそれ自体の作用によるものと考えられる。しかも NA の代謝回転はリドカインの非けいれん量の投与では低下するが、けいれん誘発量の投与では亢進する傾向が認められた。

2. Dopamine (DA) 作動性神経系について

マウスの線条体および海馬ではリドカインのけいれん誘発量を投与すると DA 含量は増加したが、マウスの大脳皮質および視床下部ではリドカインによる影響は認められなかった。DA の代謝物質である DOPAC の含量は、非けいれん量のうちリドカイン 40 mg/kg を投与するとマウスの大脳皮質では増加し、線条体では減少した。けいれん誘発量を投与すると DOPAC 含量はマウスの大脳皮質、線条体および海馬では増加し、線条体では用量依存的に二相性変化を示した。さらに DOPAC の代謝物質である HVA の含量は、マウスの大脳皮質、視床下部および線条体ではリドカイン 20 mg/kg の投与によって減少したが、リドカイン 40 mg/kg および 80 mg/kg の投与によって増加した。また、DA から HVA への代謝回転はリドカイン 20 mg/kg の投与によって減少し、リドカイン 40 mg/kg および 80 mg/kg の投与によって増加するなど、用量依存的二相性変化を示した。したがって、DA の代謝回転の亢進が非けいれん量であるリドカイン 40 mg/kg の投与においても認められたことから、NA の場合と同様、DA 関連物質の変化はけいれんによる二次的な変化に起因するものではないと考えられる。

3. Serotonin (5-HT) 作動性神経系について

マウスの大脳皮質と視床下部の脳内 5-HT 含量はリドカイン 20 mg/kg の投与では減少し、リドカイン 80 mg/kg の投与では増加するなど、用量依存的二相性変化を示した。また、5-HT の代謝物質である 5-HIAA 含量もマウスの大脳皮質、視床下部、線条体においては用量依存的二相性変化が認められた。このような変化はリドカインを臨床で使用した時にみられる二相性作用と一致するものであった。5-HT の代謝回転は、マウスの線条体においてはリドカイン 20 mg/kg の投与では低下したが、マウスの大脳皮質と視床下部においてはリドカイン 40 mg/kg の投与では亢進した。したがって、5-HT の代謝回転の亢進が非けいれん量であるリドカイン 40 mg/kg の投与によってマウスに発現していることから、5-HT においてもけいれんの発現によって二次的に代謝が亢進したのではないと考えられる。

従来、マウスの脳内 NA, DA および 5-HT には、リドカインの投与によるけいれんの誘発を促進^{2, 3, 15, 30)}、または抑制²⁵⁾させるというまったく相反した報告がみられる。また、リドカインの投与による脳内モノアミン含量の増減に関しても様々な異なった報告^{25, 28, 29, 31)}があり、一定していない。このような違いは、実験動物の種類、脳の分割法、あるいは脳内モノアミンの測定法などの相違によることが考えられる。また、従来の研究では NA, DA, 5-HT の含有量のみを検索していることもその一因と思われる。

本研究では、マウスの脳内における NA, DA および 5-HT の含量に加え、従来、追究されていなかったモノアミンの代謝物質への影響についても検討した。その結果、測定したマウスの脳部位によっても異なるが、脳内 NA, DA および 5-HT の含量に特別な影響が認められない場合でも、非けいれん量のリドカイン 4 mg/kg および 20 mg/kg の投与ではモノアミンの代謝回転の低下が認められた。これに対して、非けいれん量でも比較的高用量のリドカイン 40 mg/kg およびけいれん誘発量の 80 mg/kg の投与ではモ

ノアミンの代謝回転が亢進する傾向が認められた。以上のことより、リドカインが脳内モノアミンの代謝回転に対し、何らかの影響を与えている可能性が示唆された。

また、モノアミンおよびその代謝物質は、マウスの大脳皮質、視床下部および線条体においてはリドカインの用量に依存し、大脳皮質、視床下部および海馬においてはリドカイン投与後の時間の経過に依存した二相性変化を示すことが明らかになった。なお、リドカインの非けいれん量の投与によって認められる鎮静作用や抗けいれん作用にはモノアミン作動性神経系の機能低下による作用もその役割を演じている可能性が示唆された。

結 論

1. マウスに対するリドカイン 4 mg/kg および 20 mg/kg の投与では、マウスの自律運動にはとくに影響を及ぼさなかったが、リドカイン 40 mg/kg の投与では鎮静状態を示し、リドカイン 80 mg/kg の投与では間代性けいれんを誘発した。

2. リドカインはマウス脳内 noradrenaline (NA) 含量にはほとんど影響を及ぼさなかったが、リドカイン 20 mg/kg 以下の投与量では脳内 NA の代謝物質である MHPG 含量が減少し、NA から MHPG への代謝回転の低下が認められた。リドカイン 40 mg/kg の投与では視床下部と線条体における脳内 MHPG 含量はリドカイン投与 5 分後には減少し、60 分後には増加する時間に依存した二相性変化を示した。リドカイン 80 mg/kg の投与ではマウスに間代性けいれんを誘発し、MHPG 含量は増加した。それはけいれん消退後においても認められ、NA の代謝回転は亢進した。

3. マウスの大脳皮質、視床下部および線条体においては、dopamine から HVA への代謝回転は非けいれん量であるリドカイン 20 mg/kg の投与では低下した。しかし、リドカインの非けいれん量でも比較的高用量の 40 mg/kg 投与とけいれん誘発量の 80 mg/kg の投与では DA か

ら HVA への代謝は亢進し、用量に依存した二相性変化を示した。

4. Serotonin から 5-HIAA への代謝回転は、マウスの線条体ではリドカイン 20 mg/kg の投与、また海馬ではリドカイン 40 mg/kg の投与によってそれぞれ低下した。また、マウスの大脳皮質および視床下部では非けいれん量であるリドカイン 40 mg/kg の投与で代謝回転は亢進した。

5. リドカインはマウス脳内の noradrenaline, dopamine および serotonin の含量に影響を及ぼさない場合でも、それらの代謝回転にはリドカインの投与量および投与時間に依存した二相性変化を示した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、ご懇篤なるご指導、ご校閲賜りました岩手医科大学歯学部口腔外科学第一講座工藤啓吾教授に深い感謝の意を表します。さらに、本研究を進めるにあたり、終始ご指導ご鞭撻頂きました岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座伊藤忠信教授、村井繁夫助教授ならびに齊藤弘子助手に心より謝意を表します。また、種々ご協力頂きました歯科薬理学講座の皆様にも深く感謝いたします。

本論文の要旨は、岩手医科大学歯学会第 20 回総会（1994 年 11 月 19 日、盛岡）にて発表した。

文 献

- 1) 辻本 明, 池田正弘: 局所麻酔薬痙攣の発現機序, 麻酔, 28: 1-10, 1979.
- 2) 森川定雄: 改訂局所麻酔薬反応, 基礎と臨床, 改訂第 2 版, 診療新社, 大阪, 8-18 ページ, 1988.
- 3) 高木雅矩: 局所麻酔剤痙攣, 麻と蘇, 9: 207-211, 1973.
- 4) 坂部武史: 局所麻酔剤の中枢作用, 麻酔, 23: 1161-1169, 1974.
- 5) Munson, E. S., and Wagman, I. H.: Action of lidocaine in the central nervous system. *Anesthesiology*. 30: 3-4, 1969.
- 6) Wagman, I. H., de Jong, R. H., and Prince, D. A.: Effects of lidocaine on the central nervous system. *Anesthesiology*. 28: 155-172, 1967.
- 7) 田中 潔: 局所麻酔薬の中枢作用, 福岡医誌, 60:

- 837-844, 1969.
- 8) Tanaka, K., and Kawasaki, Y. : A group of compounds possessing anticonvulsant activity in the maximal electroshock seizure test. *Jap. J. Pharmacol.* 6 : 115-121, 1951.
 - 9) 西本明文 : 海馬単位放電に及ぼす procaine および pentetrazol の影響, 米子医誌, 20 : 446-459, 1969.
 - 10) Usubiaga, J. E., Moya, F., Wikinski, J. A., Wikinski, R., and Usubiaga, L. E. : Relationship between the passage of local anaesthetics across the blood-brain barrier and their effects on the central nervous system. *Brit. J. Anaesth.* 39 : 943-947, 1967.
 - 11) 池田正弘 : 局所麻酔薬痙攣の発現機序に関する研究—とくに γ -アミノ酪酸 (GABA) との関係について—, 広大歯誌, 8 : 120-132, 1976.
 - 12) Ikeda, M., Dohi, T., and Tsujimoto, A. : Protection from local anesthetic-induced convulsions by γ -aminobutylic acid. *Anesthesiology*. 56 : 365-368, 1982.
 - 13) 森 昭胤, 小林清史 : 痙攣—とくに脳内アミンとの関係について—, 蛋白質 核酸 酵素, 22 : 810-814, 1977.
 - 14) Chen, G., Ensor, C. R., and Bohner, B. : A facilitation action of reserpine on the central nervous system. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 86 : 507-510, 1954.
 - 15) 芳村喜道 : 局所麻酔薬痙攣発現機序に関する研究—脳内カテコールアミンとの関係について—, 広大歯誌, 16 : 260-275, 1984.
 - 16) Yoshimura, Y., Dohi, T., Tanaka, S., Takada, K., and Tsujimoto, A. : Changes in convulsion susceptibility of lidocaine by alteration of brain catecholaminergic functions. *Japan. J. Pharmacol.* 56 : 85-91, 1991.
 - 17) 遠藤邦彦 : 局所麻酔薬痙攣発現機序に関する研究—脳内セロトニンとの関係について—, 広大歯誌, 25 : 88-100, 1993.
 - 18) Glowinski, J., and Iversen, L. L. : Regional studies of catecholamines in the rat brain. *J. Neurochem.* 13 : 655-669, 1966.
 - 19) Saito, H., Murai, S., Abe, E., Masuda Y., and Itoh, T. : Rapid and simultaneous assay of monoamine neurotransmitters and their metabolites in discrete brain areas of mice by HPLC with coulometric detection. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42 : 351-356, 1992.
 - 20) de Jong, R. H., Robles, R., and Corbin, R. W. : Central actions of lidocaine-synaptic transmission. *Anesthesiology*. 30 : 19-23, 1969.
 - 21) de Jong, R. H. : Local anesthetic seizuers. *Anesthesiology*. 30 : 5-6, 1969.
 - 22) Wagman, I. H., de Jong, R. H., and Prince, D. A. : Effects of lidocaine on spontaneous cortical and subcortical electrical activity : Production of seizure discharges. *Arch. Neurol.* 18 : 277-290, 1968.
 - 23) 森川定雄 : 局所麻酔薬中毒, 麻酔, 26 : 1089-1099, 1977.
 - 24) 小田島潤一 : マウスの記憶に及ぼすリドカインの影響—多重迷路実験法による検討, 歯基礎誌, 36 : 486-497, 1994.
 - 25) Ciarlone, A. E. : Alteration of lidocaine- or procaine-induced convulsions by manipulation of brain amines. *J. Dent. Res.* 60 : 182-186, 1981.
 - 26) Tanaka, K. and Yamasaki, M. : Blocking of cortical inhibitory synapses by intravenous lidocaine. *Nature*. 209 : 207-208, 1966.
 - 27) Riblet, L. A., and Tuttle, W. W. : Investigation of the amygdaloid and olfactory electrographic response in the cat after toxic dosage of lidocaine. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 28 : 601-608, 1970.
 - 28) Ciarlone, A. E., and Smudski, J. W. : Lidocaine's influence on brain amines in mice. *J. Dent. Res.* 55 : 465-469, 1976.
 - 29) Gage, T. W., and Dorris, R. L. : Local anesthetics and mouse brain dopamine. *J. Dent. Res.* 56 : 1492, 1977.
 - 30) 高木雅矩, 山内教宏, 湯佐祚子, 森 秀麿, 佐藤暢 : Lidocaine の中枢作用に関する実験的研究 (抄), 麻酔, 21 : 1021, 1972.
 - 31) Ciarlone, A. E., and Juras, M. S. : Lidocaine and procaine alter rat brain amines. *J. Dent. Res.* 60 : 1886-1890, 1981.