

成分名	リドカイン
英文名	Lidocaine
CAS No.	137-58-6
収載公定書	日局 EP USP
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/137-58-6

投与経路	用途
経口投与	無痛化剤、溶剤、溶解剤、溶解補助剤
静脈内注射	
筋肉内注射	
一般外用剤	

以下については該当文献なし

1. 単回投与毒性
2. 反復投与毒性
3. 遺伝毒性
4. 癌原性

5. 生殖発生毒性

① SD 系妊娠ラット 155 匹を用い、ミニポンプを植え込んでリドカインを投与した。用量は 100、250 及び 500mg/kg/day である。陽性対照にはレチノイン酸を使用した。低及び中用量群では交配前 2 週間及び妊娠期間中に、高用量群では妊娠 3-17 日に投与した。妊娠 21 日目に帝王切開により胎仔を取り出し、対照群及び陽性対照群を含めた 1040 匹の胎仔について外形、内臓及び骨格奇形を調べた。リドカイン投与のいずれの群においても異常は認められなかった。生殖に関する各種指標にも影響は見られなかった。唯一の変化は、高用量群での胎仔平均体重の低下が見られたことである。結論として、リドカインは SD 系ラットに対し生殖機能に有意な影響はなく、催奇形性もない。¹⁾ (Fujinaga and Mazze, 1986)

② Long-Evans 系妊娠ラットを用い、妊娠 11 日目に 6mg/kg のリドカイン(エピネフリン加)、メピバカイン又は生理食塩水を顎咀嚼筋に注射した。出産、成長、性比には影響は見られなかった。薬物投与した親から生まれた仔では、負の走地性訓練(negative geotaxis training)初日に潜伏期間が対照群より長く、足の電気ショックに対してより敏感であった。リドカイン投与の仔では視覚識別試験で反応性の低下が、メピバカイン投与の仔では開放野(open field)での活動性に低下が見られた。2 回目の実験では、リドカイン投与の仔で正向反射の発達遅延、水迷路でのエラー増加及び条件抑圧試験での抑圧時間の長期化が見られた。Tail flick 試験ではより長時間を要した。こ

これらの結果は、リドカイン又はメピバカインの臨床用量に近い量を妊娠中期に投与すると、その仔に有意な行動異常を惹起することを示唆している。²⁾ (Smith et al., 1986)

③ 妊娠ヒツジ12匹にリドカインを0.1mg/kg/minの速度で180分間持続注入した。その間胎仔は部分的臍帯閉塞により仮死状態下に維持した(妊娠の80%)。対照群5匹についても生理食塩水を同様に処置した。母獣及び胎仔の血圧、心拍数、血液のpH、CO₂及びO₂分圧をモニターした。胎仔の心拍出量と胎仔臓器への血流分布は標識小球(labeled microsphere)を用い、仮死の前後及び母獣への投与終了後に測定した。母獣及び胎仔の血中リドカイン濃度は、定常時で夫々 2.32 ± 0.12 、 $1.23 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$ であり、ヒトの硬膜外麻酔時と類似していた。仮死状態下では、胎仔心拍数の有意な低下及び脳、心、副腎への血流増加を来した。仮死状態下での生理食塩水の投与は胎仔を更に悪化させることはなかったが、リドカインの投与はCO₂分圧の有意な上昇、pH、血圧の低下並びに脳、心、副腎への血流低下を来した。結論として母体から胎盤を通じて臨床的許容濃度のリドカインに曝露された胎仔は、仮死状態に対する心脈管系への適応力を失う。³⁾ (Morishima et al., 1989)

④ リドカインはin vitroでマウスに神経管閉鎖障害を来すことが報告されており、SD系妊娠ラットを用いリドカインの催奇形性をin vitroで再検討した。妊娠9日目のAM8:00に胎仔を取り出し、種々の濃度のリドカインを含む培地中で培養し50時間後に胎仔のサイズ、神経管閉鎖を含む形態について検討した。250 μM ではsitus inversusの頻度が対照群に比し増加した以外異常はなかった。375 μM では胎仔の成長に若干の遅延が見られたが形態的には異常はなかった。500 μM では全ての生存胎仔で重篤な形態異常を示したが、それらの異常は非特異的であり神経管の閉鎖欠陥は見られなかった。結論としてラットのin vitroにおける催奇形実験では、リドカインは臨床関連濃度よりはるかに高濃度域において催奇形作用を示唆しているが、500 μM においても神経管閉鎖障害は惹起しなかった。⁴⁾ (Fujinaga, 1998)

局所刺激性

該当文献なし

6. その他の毒性

6-1 心脈管系に対する作用

① ヒツジの成獣、新生仔及び胎仔を用いて中枢神経系及び心脈管系に対するリドカインの毒性を検討した。頸静脈に2mg/kg/minの速度でリドカインを注入した。毒性症状は成獣、新生仔、胎仔共に同じ順序で出現した。即ち、痙攣、血圧低下、呼吸停止及び循環虚脱である。これらの症状を惹起するに必要な用量は胎仔で最も高く、成獣で最も低かった。例えば痙攣を惹起する用量は、成獣で $5.8 \pm 1.8\text{mg/kg}$ 、新生仔 $18.4 \pm 2.2 \text{mg/kg}$ 、胎仔 $41.9 \pm 6.0 \text{mg/kg}$ であった。しかし、毒性症状を呈する血中濃度には3群間に有意な差がなかった。これらの結果は胎仔や新生仔は成獣に比し、リドカイン毒性に対する感受性が低いことを示唆している。胎仔において最も高用量を要した事実は、母獣の胎盤クリアランス、及び痙攣や呼吸停止にもかかわらず胎仔動脈の酸素分圧がよりよく維持されていることと関係があるものと思われる。⁵⁾ (Morishima et al., 1981)

② 妊娠ヒツジを用い、中枢神経系および心脈管系に対するリドカインの毒性を検討した。

2mg/kg/min の連続点滴静注した結果を、以前の非妊娠動物の結果と比較した。全ての動物において毒性症状は次の順序で起る。痙攣、血圧低下、呼吸停止、循環虚脱。これらの症状を呈するのに必要なリドカインの用量及びそれらの症状開始時の血中濃度は次の通りである。痙攣；妊娠動物 $5.9 \pm 0.6 \text{ mg/kg}$ ($12.1 \pm 0.7 \mu \text{ g/mL}$)、非妊娠動物 $5.8 \pm 1.8 \text{ mg/kg}$ ($11.7 \pm 2.0 \mu \text{ g/mL}$)、循環虚脱；妊娠動物 $40.7 \pm 2.6 \text{ mg/kg}$ ($35.1 \pm 3.2 \mu \text{ g/mL}$)、非妊娠動物 $36.7 \pm 3.3 \text{ mg/kg}$ ($41.2 \pm 6.7 \mu \text{ g/mL}$) であり、妊娠によるリドカイン毒性の強化は見られないようである。これらの結果はメピバカイン (mepivacaine) での結果と類似しているがブピバカイン (bupivacaine) とは類似していない。薬物の血清蛋白との結合率が妊娠によって差があることと部分的に関連があるのかも知れない。⁶⁾ (Morishima et al., 1990)

6-2 神経系に対する影響

① それぞれ4匹のサルとイヌを用い、リドカイン塩酸塩 1%液を硬膜外に前者には単回、後者には頻回注射し、生理食塩水を同様に処置したものと比較した。84 日後に全ての動物を屠殺した。神経根及び脊髄を含む硬膜嚢を腰椎の脊椎管から無傷の状態で摘除し、病理切片を作製して炎症及び線維症の有無について組織学的に調べた。その結果、リドカインを投与した動物に有意な変化は認められなかった。結論として、リドカイン塩酸塩 1%液を単回又は頻回硬膜外に投与しても有意な慢性の髄膜反応は起こらないように思われた。⁷⁾ (Nguyen et al., 1991)

② 20 匹のラットに脊髄硬膜内カテーテルを留置して3群に分け、5%リドカイン(n=6)、10%グルコース(n=7)又は生理食塩水(n=7)を1時間注入した。4 日後に挙尾試験 (tail-flick test) により持続的な感覚神経障害を評価した。その3 日後にラットを屠殺し、脊髄及び神経根を組織病理学的に盲検法で検討した。リドカイン処理ラットでは持続的な知覚障害を来したが、グルコース及び生理食塩水群には知覚障害は認められなかった。リドカイン群では神経根の中等度ないし高度の損傷が認められたが、グルコース及び生理食塩水群には病理組織学的な変化は少なく、且つ、留置カテーテルに隣接した部位に限局していた。リドカインによる形態学的な損傷は主として神経根に見られ、脊髄及び背根の神経節には比較的少なかった。⁸⁾ (Hashimoto et al., 1998)

③ 雄性ラットを用い、硬膜内又は外にリドカインを投与して機能的及び形態的な影響を調べた。尾椎の L4-L5 部位の硬膜内又は外にカテーテルを挿入し、実験 1 では麻酔作用の比活性を決定するために 16 匹のラットに 2.5%リドカインを種々の容量で反復注射して、90 分間の tail-flick test で麻酔作用を評価した。実験 2 では比活性を確認するため、濃度を 1%、2.5%、5%、容量を 20 μL 、100 μL と種々変えて評価した。実験 3 では生理食塩水、2.5%又は 10%のリドカインを 20 μL 又は 100 μL 投与し、持続的な機能障害及び形態学的な検討を行った。その結果、実験 1 では両投与法共に容量依存的な変化を示し、両投与群間に有意差が認められた。硬膜内／硬膜外の活性比は 4.72 (3.65-6.07) であった。実験 2 ではいずれの濃度においても類似した tail-flick latency の増加が見られた。実験 3 では 10%溶液を硬膜内に投与した 8 匹のうち 5 匹は投与後 4 日間機能障害を来した。しかし、他の群では異常は見られなかった。形態学的な変化は 10%溶液を硬膜内に投与した方が硬膜外に投与したものより著しかった。結論として、持続的な機能障害は硬膜内に投与した時のみに起こり、神経根や脊髄の変化も硬膜内に投与した時の方が強かった。⁹⁾

(Kiriwara et al., 2003)

6-3 眼に対する影響

① ウサギを用い、4 種の局所麻酔剤(ブピバカイン、リドカイン、プロパラカイン、テトラカイン)の角膜内皮に対する影響について検討した。9 匹のウサギを 8 群に分け、右眼には局所麻酔剤の 0.2mL を、左眼にはバランスした整理食塩水を眼の前室に注射し、処置前及び処置 1、3、7 日後に角膜の肥厚度及び透明度を調べた。ブピバカイン塩酸塩 0.75%、リドカイン塩酸塩 4%、プロパラカイン 0.5%では角膜の肥厚と不透明化が見られ、有意であった。テトラカイン塩酸塩 0.5%では、これらの変化は臨床的に認められることもあるが、今回の実験では統計的に有意ではなかった。局所麻酔剤の濃度を 10 倍希釈した場合には異常は認められなかった。¹⁰⁾ (Judge et al., 1998)

② 34 匹のウサギを 8 群に分け、右眼にリドカインの 0.25、0.5、1、2%、ブピバカインの 0.25、0.5、0.75%又はリドカイン 2%とブピバカイン 0.75%の 1:1 混合液を 0.2mL 晶子体内へ注入した。4 匹の左眼にはバランスした生理食塩水を投与した。網膜活動電位図(ERG)は投与前及び投与 30 分、90 分、3 時間、6 時間、24 時間、1 週間後に記録した。ウサギは投与 1 週間後に屠殺し、組織学的検討を行った。その結果、臨床上不都合な反応及び組織学的な異常はいずれの群でも見られなかった。ERG 所見では、生理食塩水を投与した対照群の a 波、b 波及び実験群の a 波は正常であった。実験群の b 波は振幅が著しく低下し、implicit time は増加したが、24 時間以内に回復した。¹¹⁾ (Liang et al., 1998)

③ 1 群 5 個のウサギ角膜を切除し、内皮をキシロカイン(リドカイン)1%、同 2%又はバランスした塩溶液に 20 分間曝露した後、内皮をトリパンブルーで染色して顕微鏡写真を撮り digital imaging system で分析した。キシロカインは内皮細胞の形態に変化を来したが、トリパンブルーに染色される細胞はなかった。5%のキシロカインに曝露した角膜は更に著しい細胞の変化を示した。対照群を含め 15 個全ての角膜の特に周辺部において小領域の細胞の消失が見られたが、3 群間に有意な差は見られなかった。結論として、ウサギ角膜内皮を in vitro でキシロカインに曝露しても内皮細胞はトリパンブルー染色に関与しなかった。¹²⁾ (Werner et al., 1998)

④ 18 個のブタ角膜を用い、1%、5%又は 10%のリドカイン塩酸塩溶液 10 μ L に 60 分間曝露した。別の 6 個の角膜には 1%リドカイン塩酸塩を 30 分間曝露した。バランスした塩溶液を対照とし、Janus Green photometry で角膜内皮の障害を評価した。1%溶液では 30 分及び 60 分の曝露でも角膜内皮への障害性は見られなかった(対照群; $3.32 \pm 0.86\%$ 、1%30 分間; $3.00 \pm 0.76\%$ 、1%60 分間; $3.26 \pm 1.00\%$)。5%及び 10%では有意な障害性、即ち、角膜内皮細胞の消失が認められた(5%; $10.7 \pm 6.4\%$ 、10%; $42.3 \pm 17.0\%$)。¹³⁾ (Eggeling et al., 2000)

6-4 耳に対する影響

ラットを用い、中耳の円形窓にリドカイン、リドカインとプリロカイン又はフェノールを適用した。薬物適用前及び適用 24 時間、3 週間、2 ヶ月及び 3 ヶ月後に、聴覚脳幹反応を 2、4、6、8、12、16、20 及び 31.5kHz で測定記録した。最終測定後にラットを屠殺し、側頭骨を固定・脱灰して組織標本作製し顕微鏡で観察した。3 群共に聴覚脳幹反応閾値と蝸牛の形態に影響を与えた。薬液適用 24 時間後には全ての群で反応閾値は著しく障害され回復には 2 ヶ月を要した。6 ヶ月後においても反

応閾値は、薬物適用前と比べて 12kHz 以上で障害が見られた。低周波領域における反応閾値の初期レベルへの回復順序は①リドカイン、②リドカインープリロカイン、③フェノールであった。蝸牛の形態はリドカインによっては影響されなかったが、リドカインープリロカイン及びフェノールでは影響があり、フェノールによる障害が最も強かった。¹⁴⁾ (Schmidt et al., 1990)

7. ヒトにおける知見

- ① リグノカイン(リドカイン)による故意の死亡例 2 例の報告。1 例は内服による死亡例、他の 1 例は静注による死亡例である。死後の血中リグノカイン濃度は夫々40 及び 53mg/L であった。ゲル以外の内服製剤がないので、内服での事故は稀である。しかし、そのようなゲル製剤の摂取により特に子供及び老人には重篤な副作用が生じる。リグノカインの 10-25g という大量経口摂取による成人での事故死例が報告されている。¹⁵⁾ (Dawling et al., 1989)
- ② 生後 1 ヶ月齢の乳児にリドカイン 50mg を造影剤のヨウ素と間違えて静注した結果、臨床症状として虚脱、呼吸停止、痙攣及び昏睡が見られた。リドカインの血中最大濃度は 5.39mg/L であった。その後完全に回復した。¹⁶⁾ (Jonville et al., 1990)
- ③ リドカインとプリロカインの共融混合物から成る局所製剤である EMLA は、局所麻酔剤として閉鎖包帯下に臨床的に使用されている。EMLA 適用後に漂白作用が局所に生じることが報告されているが、本作用が局所麻酔剤、賦形薬又は患部の閉鎖のいずれに基づくのかを 50 名のボランティアで二重盲検法により検討した。1 時間包帯で患部を閉鎖した場合、EMLA では 33 名(66%)に、プラセボでは 3 例(6%)に見られ、その差は有意であった。漂白化は包帯除去直後に観察され、3 時間以内に消失した。結論として、漂白化作用は、①しばしば見られるが一過性のものである、② EMLA クリーム中の局所麻酔剤によるものであって賦形薬単独又は包帯だけでは発生しない。機序は不明である。¹⁷⁾ (Villada et al., 1990)

引用文献

- 1) Fujinaga M, Mazze RI. Reproductive and teratogenic effects of lidocaine in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 1986; 65(6): 626-32
- 2) Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, Mattran KM, Hollenbeck AR. Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and mepivacaine in the rat. *Neurobehav. Toxicol.* 1986; 8(1): 61-8
- 3) Morishima HO, Pedersen H, Santos AC, Schapiro HM, Finster M, Arthur GR, Covino BG. Adverse effects of maternally administered lidocaine on the asphyxiated preterm fetal lamb. *Anesthesiology* 1989; 71(1): 110-5
- 4) Fujinaga M. Assessment of teratogenic effects of lidocaine in rat embryos cultured in vitro. *Anesthesiology* 1998; 89(6): 1553-8
- 5) Morishima HO, Pedersen H, Finster M, Sakuma K, Bruce SL, Gutsche BB, Stark RI, Covino BG. Toxicity of lidocaine in adult, newborn, and fetal sheep. *Anesthesiology* 1981; 55(1): 57-61

- 6) Morishima HO et al., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162(5): 1320–4
- 7) Nguyen et al., *Invest. Radiol.* 1991; 26(8): 745–7
- 8) Hashimoto K, Sakura S, Bollen AW, Ciriales r, Drasner K. Comparative toxicity of glucose and lidocaine administered intrathecally in the rat. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1998; 23(5): 444–50
- 9) Kirihaara Y, Saito Y, Sakura S, Hashimoto K, Kishimoto T, Yasui Y. Comparative neurotoxicity of intrathecal and epidural lidocaine in rats. *Anesthesiology* 2003; 99(4): 961–8
- 10) Judge AJ, Najafi K, Lee DA, Miller KM. Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. *Ophthalmology* 1998; 105(7): 1126–7
- 11) Liang C, Peyman GA, Sun G. Toxicity of intraocular lidocaine and bupivacaine. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 125(2): 191–6
- 12) Werner LP, Legeais JM, Obsler C, Durand J, Renard G. Tpxicity of Xylicaine to rabbit corneal endothelium. *Cataract Refract Surg.* 1998; 24(10): 1371–6
- 13) Eggeling P, Pleyer U, Hartmann C, Rieck PW. Corneal endothelial toxicity of different lidocaine concentrations. *Cataract Refract Surg.* 2000; 26(9): 1403–8
- 14) Schmidt SH et al., *Eur. Arch Otorhinolaryngol* 1990; 248(2): 87–94
- 15) Dawling S et al., *Hum. Toxicol.* 1989; 8(5): 389–92
- 16) Jonville AP et al., *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 1990; 28(1): 101–6
- 17) Villada G et al., *Dermatologica* 1990; 181(1): 38–40