

<麻酔科>

① プロポフォールの注入時血管痛に対するリドカイン投与法の検討
— 標的濃度調節持続静注を用いた麻酔導入時について —

② 梶山誠司*

③ 大澤恭浩、岡田泰典*

④ 麻酔

⑤ 第 58 巻、P891-896、2009 年

プロポフォールの注入時血管痛に対する リドカイン投与法の検討

—標的濃度調節持続静注を用いた麻酔導入時について—

梶山 誠司* 大澤 恭浩** 岡田 泰典*

キーワード▶▶ プロポフォール, 血管痛, リドカイン

要 旨

プロポフォールの血管痛に対するリドカインの効果を、I群(生食)、II群(リドカイン)、III群(輸液停止+生食)、IV群(輸液停止+リドカイン)、V群(輸液停止+生食+プロポフォールが血管に入る直前に輸液再開)、VI群(輸液停止+リドカイン+プロポフォールが血管に入る直前に輸液再開)で比較した。疼痛度を0:なし、1:軽い、2:中等度、3:強いで評価し、就眠時間と循環動態を記録した。中等度以上の血管痛の頻度は、それぞれ46.6%、20.0%、51.6%、6.7%、45.0%、1.7%で、VI群がもっとも低かった。就眠時間はIII・IV群が長く、循環動態には有意差がなかった。輸液を停止してリドカインを先行投与した後、プロポフォールが血管に入る直前に輸液を再開する方法は簡便で臨床的に有用である。

近年、プレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤や標的濃度調節持続静注(target controlled infusion: TCI)機能付きシリンジポンプなどの普及により、TCIを用いたプロポフォールによる麻酔導入・維持が一般化してきている。プロポフォール製剤は他の麻酔薬と比べて注入時に血管痛を発現しやすいことが問題^{1)~3)}で、リドカインを混合投与することによってこの血管痛が予防・軽減されるとの報告^{1)~4)}がある。しかしながら、プレフィルドシリンジタイプの製剤ではプロ

ポフォールの正確な濃度の予測が困難になるだけでなく、混合させるリドカインの量と時間経過に依存してプロポフォールを含んだ乳濁粒(emulsion)が不安定になる²⁾³⁾などの理由で臨床応用が困難である。そこで今回われわれは、プレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤を用いたTCIによる麻酔導入時の血管痛に対するリドカイン先行投与の効果について、輸液停止の有無などにより6群に分類して比較検討したので報告する。

1. 対象と方法

マツダ病院の臨床研究倫理委員会の承認のもと、術前診察時に本研究の主旨を文書で説明し、同意の得られたASAリスク分類I・IIの待機的手術を予定された成人の全身麻酔症例を対象とした。血管痛発現に影響を与える可能性のある精神神経疾患や血管性病変ならびに糖尿病性神経症を合併している症例は対象から除外した。対象の360症例を無作為割り付け法により、それぞれ60症例ずつ以下の6群に分類した。すなわち、I群:生理食塩液2mlを先行投与する群、II群:2%リドカイン2mlを先行投与する群、III群:輸液を停止した状態で生理食塩液2mlを先行投与する群、IV群:輸液を停止した状態で2%リドカイン2mlを先行投与する群、V群:輸液を停止した状態で生理食塩液2mlを先行投与しプロポフォールが血管に入る直前に輸液を再開する群、VI群:輸液を停止した状態で2%リドカイン2mlを先行投与しプロポフォールが血管に入る直

* マツダ病院麻酔科(現:独立行政法人労働者健康福祉機構 中国労災病院麻酔科)

** マツダ病院麻酔科

2008年5月15日受領:2008年7月29日掲載決定

表 1 各群の背景因子

	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群	VI 群
年齢 (歳)	50±19	51±17	50±17	51±17	53±15	54±18
性別 (男:女)	36:24	42:18	34:26	40:20	42:18	43:17
ASA (I:II)	24:36	22:38	23:37	24:36	18:42	14:46
身長 (cm)	162±9	163±8	162±9	163±9	162±16	163±9
体重 (kg)	62±11	62±12	61±11	63±10	66±13	62±10

(平均値±標準偏差)

前に輸液を再開する群とした。全症例、麻酔前投薬は投与しなかった。左右いずれかの手背部に 20 G プラスチックカニューレ型静脈留置針 (アンジオカットプラス[®], ベクトン・ディッキンソン, 韓国) を挿入した。輸液は酢酸リンゲル液 (ソルアセット F[®], テルモ, 東京) を使用し, 静脈留置針との間に 50 cm (2.4 ml) の延長チューブ (JMS エキステンションチューブ[®], ジェイ・エム・エス, 広島) と三方活栓 (ニプロ, 大阪) を 2 個接続した。遠位側の三方活栓から I 群, III 群および V 群では生理食塩液 (生食注[®], 大塚, 鳴門) を, II 群, IV 群および VI 群では 2% リドカイン (静注用キシロカイン 2%[®], アストラゼネカ, 大阪) をそれぞれ 2 ml ずつ先行投与した。その直後に近位側の三方活栓から TCI 機能付きシリンジポンプ (テルフュージョン TCI ポンプ TE-371[®], テルモ, 大阪) を用いてプレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤 (1% ディプリバン注キット[®], アストラゼネカ, 大阪) の投与を目標血中濃度 $4.0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ で開始した。プロポフォール製剤は 4°C に冷蔵保存したものを, 投与直前に取り出し使用した。III-VI 群では近位側の三方活栓部で輸液を停止した。そして, プロポフォール注入時の血管痛発現の有無とその強度を患者が就眠するまでの間 20 秒ごとに質問法により以下の 4 段階 (0: 痛みなし, 1: 軽い痛み, 2: 中等度の痛み, 3: 強い痛み) で評価した。麻酔導入は, bispectral index (BIS) 値を参考にしながら, 患者が就眠するまで TCI を用いたプロポフォールの持続静脈内投与のみで行い, 呼名反応および睫毛反射の消失した時間を記録した。また, 麻酔導入中の非観血的動脈圧と心拍数を 1 分ごとに観察・記録した。血管痛を発現した症例については, 術

後回診時に麻酔導入時の血管痛に対する記憶の有無を追跡調査した。さらに, 麻酔導入時の満足度を問診により以下の 3 段階 (1: 満足, 2: ふつう, 3: 不満) で評価した。

統計学的検討は, χ^2 検定と Fisher 検定, あるいは Kruskal-Wallis 検定と Dunn 検定を用いて行い, $P < 0.05$ を有意とした。なお, データは数値 (%), 平均値±標準偏差で表示した。

2. 結 果

表 1 に各群の背景因子を示した。年齢, 性別, 身長, 体重ならびに ASA リスク分類は 6 群間に有意差を認めなかった。

表 2 に各群における血管痛の発現頻度と強度を示した。360 症例中 193 症例に血管痛を認め, 発現頻度は 53.6% であった。生理食塩液を先行投与した I・III・V 群と比較して, リドカインを先行投与した II・IV・VI 群では頻度が有意に低かった。血管痛の強度も, 中等度以上の痛みが I 群: 46.6%, II 群: 20.0%, III 群: 51.6%, IV 群: 6.7%, V 群: 45.0%, VI 群: 1.7% と, II・IV・VI 群で有意に低く, また, II 群に対しても輸液を停止した状態でリドカインを先行投与した IV・VI 群で有意に低かった。

表 3 にプロポフォール麻酔導入中の循環動態を示した。非観血的動脈圧はプロポフォール投与によりすべての群で有意に低下したが, 6 群間に有意差を認めなかった。また, 麻酔導入中に心拍数には変化がなかった。

表 4 に呼名反応および睫毛反射の消失時間を示した。呼名反応および睫毛反射の消失時間とともに輸液を停止した III・IV 群で有意に長かったが, 輸液を再開した V・VI 群では有意差を認めな

表 2 血管痛の発現頻度・強度

	I 群 [n=60 (%)]	II 群 [n=60 (%)]	III 群 [n=60 (%)]	IV 群 [n=60 (%)]	V 群 [n=60 (%)]	VI 群 [n=60 (%)]
血管痛なし	18 (30.0)	36 (60.0)*	12 (20.0)	44 (73.3)*	11 (18.3)	46 (76.7)*
血管痛あり	42 (70.0)	24 (40.0)*	48 (80.0)	16 (26.7)*	49 (81.7)	14 (23.3)*
軽度	14 (23.3)	12 (20.0)	17 (28.3)	12 (20.0)	22 (36.7)	13 (21.7)
中等度	17 (28.3)	10 (16.7)	23 (38.3)	4 (6.7)*	20 (33.3)	1 (1.7)*
強度	11 (18.3)	2 (3.3)*	8 (13.3)	0 (0)*	7 (11.7)	0 (0)*

* : P<0.05 vs I 群

表 3 プロポフォール麻酔導入中の循環動態

	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群	VI 群
収縮期血圧 (mmHg)						
投与前	137±76	134±78	139±79	139±77	148±82	142±79
最低値	119±69*	115±66*	106±61*	111±63*	124±69*	121±68*
心拍数 (beats · min ⁻¹)						
投与前	71±13	74±16	74±15	72±14	70±11	73±16
最低値	70±12	72±11	72±14	72±12	69±10	71±10

(平均値±標準偏差)

* : P<0.05 vs 投与前

表 4 呼名反応・睫毛反射の消失時間

	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群	VI 群
呼名反応	118±89	127±101	263±157*	238±117*	138±93	112±78
睫毛反射	131±80	143±99	281±152*	261±115*	168±89	130±89

(平均値±標準偏差)

* : P<0.05 vs I 群

表 5 血管痛の記憶と満足度

	I 群	II 群	III 群	IV 群	V 群	VI 群
血管痛あり	42	24*	48	16*	49	14*
記憶あり	24 (57.1)	8 (33.3)*	32 (66.7)	5 (31.3)*	37 (75.5)	5 (35.7)*
満足	50	53	43	59	53	59
普通	10	7	5	1	7	1
不満	0	0	2	0	0	0

* : P<0.05 vs I 群

かった。

表 5 に麻酔導入時の血管痛の記憶と満足度を示した。プロポフォールの注入時に血管痛を発現した 193 症例のうち 109 症例で血管痛の記憶を

認めたが、43.5%の症例では術後回診時に麻酔導入時の血管痛について記憶していなかった。リドカインを先行投与した II・IV・VI 群で血管痛の記憶の頻度が有意に低かった。また、患者の満足度

は高く、不満と回答したのはⅢ群の2症例のみであった。

3. 考 察

現在のところ、プロポフォール製剤による注入時血管痛の発現機序は明確には解明されていない。しかしながら、基剤の脂肪乳剤に溶解せず水相中に存在する遊離プロポフォール分子が血管内皮に接触して血管痛を発現するという説⁵⁾⁶⁾が有力になりつつある。また、血管痛はプロポフォールの注入直後には発現せず、少し時間をおいてから発現する症例が多い¹⁾ことから、非生理的な浸透圧や pH を起因とする直接的な血管内皮への刺激作用よりも、メディエータの遊離による間接的な血管内皮への刺激作用が主体であり、キニン・カスケードが関与しているとの報告⁷⁾⁸⁾がある。つまり、基剤の脂肪乳剤によって血漿カリクレイン・キニン系が活性化され、これにより産生されるブラジキニンにより血管内皮細胞が刺激され一酸化窒素の産生が促進される。そして、一酸化窒素により血管内皮細胞の収縮と細胞間隙の拡張、さらに末梢血管の拡張と血管透過性の亢進などが引き起こされ、最終的に血管内皮外側の神経終末に接触する水相中の遊離プロポフォール分子が増えることにより血管痛が発現すると考えられている。近年、基剤として長鎖脂肪酸トリグリセリド以外に中鎖脂肪酸トリグリセリドを約 50%含有したプロポフォール製剤では長鎖脂肪酸トリグリセリドのみを基剤とするプロポフォール製剤よりも水相中の遊離プロポフォール分子が約 30%少なく、血管痛の発現頻度や強度が有意に低いことが報告⁶⁾され、このことも水相中の遊離プロポフォール分子が血管痛の原因であるという説⁵⁾⁶⁾を支持している。

本研究では、プレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤を用いた TCI による麻酔導入時の血管痛について、輸液停止の有無などによりリドカイン先行投与の効果に違いが認められるか否かを 6 群に分けて比較検討した。その結果、まずリドカインを先行投与した群では生理食塩液を投与した群と比べて血管痛の発現頻度・強度がともに有意に低いという結果が得られ、他の報告¹⁾

と同様にプロポフォールの注入時血管痛に対するリドカイン先行投与の有用性が明確に示された。また、輸液を停止してリドカインを先行投与した群では輸液を停止せずに投与した群と比べて、その血管痛軽減効果がさらに増大するという大変興味深い結果が得られた。プロポフォール製剤を輸液とともに投与した場合、プロポフォールの濃度は低下するが容積が増大するため、血管痛の責任部位である血管内皮との接触面積が増すことにより血管痛が発現しやすくなるとの報告⁹⁾もあり、本研究の結果を支持すると考えられた。また、輸液を停止した状態で先行投与されたリドカインがプロポフォールにより後押しされながら血管に投与されるためタイムラグが少なく、リドカインの局所麻酔作用が失効しにくかったことも寄与していると考えられた。さらに、延長チューブ内ではリドカインとプロポフォールの一部は混ざり合いながら投与されるため、混合投与方法²⁾³⁾と同様の機序も考えられた。

プロポフォールの注入時血管痛に対するリドカイン混合投与法の疼痛軽減効果の主な機序として、局所麻酔薬としての作用以外に、プロポフォール製剤の pH 低下作用⁴⁾、キニン・カスケードの安定化作用³⁾、プロポフォール製剤の水相中の遊離プロポフォール濃度の低下作用¹⁾³⁾⁴⁾など、多くのメリットのあることが知られている。しかしながら、プレフィルドシリンジタイプの製剤ではプロポフォールの正確な濃度の予測が困難になるだけでなく、混合させるリドカインの量と時間経過に依存してプロポフォールを含んだ乳濁粒(emulsion)が不安定になる²⁾³⁾などの理由で臨床応用が困難である。本研究においてプロポフォールの注入時血管痛をもっとも軽減したⅥ群では、煩雑な手間を有することなくリドカインの血管痛軽減効果を有意に高めることが確認された。さらに、輸液を停止しなかった群との比較で就眠時間などがほとんど延長しなかったという結果を合わせて考えると、プレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤を使用する場合には、臨床的に大いに活用されうる方法であることが示唆された。

本研究では、血管痛を認めた 193 症例に対し、血管痛の記憶の有無を術後回診時に問診し、さら

にプロポフォール注入時の血管痛によって、患者の満足度が低下したかどうかも確かめた。その結果、麻酔導入時に血管痛を認めた症例のうち術後回診時に血管痛の記憶がなかった症例はリドカインを先行投与した症例に有意に多いことが示され、リドカインによって血管痛の強度が緩和されたことが貢献していると考えられた。今回の結果では患者の満足度には有意差を認めなかったが、術後の血管痛の記憶も患者満足度を低下させる要因となりうる¹⁾ため、リドカインなどを併用してプロポフォール製剤の注入時血管痛を軽減する意義は大きいと考えられた。

プレフィルドシリンジタイプのプロポフォール製剤を用いた TCI による麻酔導入時に、輸液を停止してリドカインを先行投与した後、プロポフォールが血管に入る直前に輸液を再開する方法は簡便で臨床的に有用である。

本論文の要旨は、日本麻酔科学会第 52 回大会 (2005 年、神戸市) で発表した。

引用文献

- 1) Tan CH, Onsiong MK. Pain on injection of propofol. *Anaesthesia* 1998 ; 53 : 468-76.
- 2) Lilley EMM, Isert PR, Carasso ML, Kennedy RA. The effect of the addition of lignocaine of propofol emulsion stability. *Anaesthesia* 1996 ; 51 : 815-8.
- 3) Park JW, Park E-S, Chi S-C, Kil HY, Lee K-H. The effect of lidocaine on the globule size distribution of propofol emulsions. *Anesth Analg* 2003 ; 97 : 769-71.
- 4) Eriksson M, Englesson S, Niklasson F, Hartvig P. Effect of lignocaine and pH on propofol-induced pain. *Br J Anaesth* 1997 ; 78 : 502-6.
- 5) Klement W, Arndt JO. Pain on injection of propofol : effects of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991 ; 67 : 281-4.
- 6) Doenicke AW, Roizen MF, Rau J, Kellermann W, Babl J. Reducing pain during propofol injection : the role of the solvent. *Anesth Analg* 1996 ; 82 : 472-4.
- 7) Scott RPF, Saunders DA, Norman J. Propofol : clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988 ; 43 : 492-4.
- 8) Drey A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *TINS* 1993 ; 16 : 99-104.
- 9) Huang C-L, Wang Y-P, Cheng Y-J, Susetio L, Liu C-C. The effect of carrier intravenous fluid speed on the injection pain of propofol. *Anesth Analg* 1995 ; 81 : 1087-8.

ABSTRACT

Effects of the Injection Method of Lidocaine on Preventing the Injection Pain during Anesthesia Induction by Target Controlled Infusion with Propofol

Seiji KAJIYAMA, Yasuhiro OSAWA,
Yoshinori OKADA

*Department of Anesthesiology, Mazda Hospital,
Hiroshima 730-8585*

Background : We conducted a prospective randomized study to assess the effects of preceding lidocaine on the incidence and intensity of propofol-induced pain.

Methods : A total of 360 ASA 1-2 adult patients were randomly allocated to one of six groups of 60 patients each : Group I pretreated with 2 ml saline, II pretreated with 2 ml lidocaine 2%, III pretreated with saline without infusion, IV pretreated with lidocaine without infusion, V pretreated with saline without infusion and restart infusion before propofol into a dorsal hand vein, or VI pretreated with lidocaine without infusion and restart infusion before propofol into a dorsal hand vein. Propofol-induced pain was assessed as none, mild, moderate, or severe. Anesthetic induction time and the hemodynamics were also recorded.

Results : Group IV and VI receiving lidocaine without infusion had a significantly lower incidence and intensity of moderate to severe pain compared with the other groups. Anesthetic induction time in Group III and IV was significantly longer than the other groups. There were no differences among all the groups in the hemodynamics during the induction.

Conclusions : We conclude that pre-administration of lidocaine without infusion and restart infusion before propofol injecting into a dorsal hand vein is clinically useful.

key words : propofol, injection pain, lidocaine