

リドカイン眼内投与の白色家兎眼に対する影響

西出 忠之¹⁾, 門之園一明¹⁾, 伊藤 典彦¹⁾, 矢間 太²⁾
遠藤 要子¹⁾, 澤田 元²⁾, 大野 重昭¹⁾

¹⁾横浜市立大学医学部眼科学教室

²⁾横浜市立大学医学部第一解剖学教室

要 約

目 的：点眼麻酔白内障手術に併用されるリドカイン前房内灌流麻酔は日本でも実施施設が増えつつある。我々は白色家兎眼を用いて、防腐剤の添加されていない静注用リドカインが眼組織に及ぼす影響を検討した。

方 法：一群には前房内に0, 0.02, 0.2, 2% リドカイン10 mlを前房内に灌流し、1週間後の角膜内皮細胞数を測定した。他の一群には0, 0.02, 0.2, 2% リドカイン0.2 mlを硝子体内に注入し、経時的に網膜電図を記録した。また、両群とも形態学的検討を行った。

結 果：2% リドカインを灌流した家兎の角膜内皮細

胞数は有意に減少($p < 0.05$)した。そして、角膜内皮細胞に形態学的変化もあった。2% リドカインを硝子体内に注入した網膜には、網膜電図でb波の振幅の低下($p < 0.05$)とb波の潜時の延長($p < 0.05$)が有意にあった。

結 論：0.2% 以下の濃度では角膜内皮細胞と網膜に対する影響はなかった。(日眼会誌 104:214—220, 2000)

キーワード：リドカイン前房内灌流麻酔, 角膜内皮細胞数, 網膜電図, 形態学的変化, 白色家兎眼

The Effect of Intraocular Lidocaine in White Rabbit Eyes

Tadayuki Nishide¹⁾, Kazuaki Kadonosono¹⁾, Norihiko Itoh¹⁾, Futoshi Yazama²⁾,
Youko Endoh¹⁾, Hazime Sawada²⁾ and Shigeaki Ohno¹⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

²⁾Department of Anatomy, Yokohama City University School of Medicine

Abstract

Purpose : Recently, intraocular lidocaine anesthesia has been used in cataract surgery. We studied the toxicity of intraocular unpreserved lidocaine for corneal endothelial cell and retina using Japanese white rabbits.

Method : They were divided into two groups. One group was injected intracamerally and the other group was injected intravitreally with 0.2 ml of unpreserved lidocaine of 0%, 0.02%, 0.2%, or 2% concentration. The number of corneal endothelial cells was measured 1 week after the injection. The rabbits were killed after measurements, and their corneas were studied histologically. The retina was examined by electroretinogram from before the injection through 1 week after the injection.

Results : There was no significant change in number of corneal endothelial cells after injection of

0.2% lidocaine. However, histological abnormality was seen in corneal endothelial cells after 2% lidocaine injection. There was also significant change in electroretinogram with 2% lidocaine injection. No histological abnormality was seen in the retina 1 week after the injection.

Conclusion : The rabbit cornea and retina manifested no serious changes after the injection of lidocaine at less than 0.2% concentration functionally and histologically. (J Jpn Ophthalmol Soc 104 : 214—220, 2000)

Key words : Intraocular lidocaine anesthesia, Corneal endothelial cell, Electroretinogram, Histologic abnormality, Japanese white rabbits

I 緒 言

Gills ら¹⁾, Koch²⁾, Garcia ら³⁾により紹介されたリドカ

イン前房内麻酔は、近年米国では新しい麻酔法として通常の白内障手術に用いる術者が増加している。日本でもリドカイン眼内麻酔は新しい麻酔法として実施施設が増

別刷請求先：236-0004 横浜市金沢区福浦 3—9 横浜市立大学医学部眼科学教室 西出 忠之
(平成 11 年 3 月 5 日受付, 平成 11 年 9 月 28 日改訂受理)

Reprint requests to: Tadayuki Nishide, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Hukuura, Kanazawa-ku, Yokohama 236-0004, Japan

(Received March 5, 1999 and accepted in revised form September 28, 1999)

表 1 角膜内皮細胞減少率

リドカイン濃度	0%	0.02%	0.2%	2%
内皮細胞減少率	2.9±1.7%	2.5±1.5%	4.1±2.4%	5.6±2.7%*

* : p<0.05 平均値±標準偏差

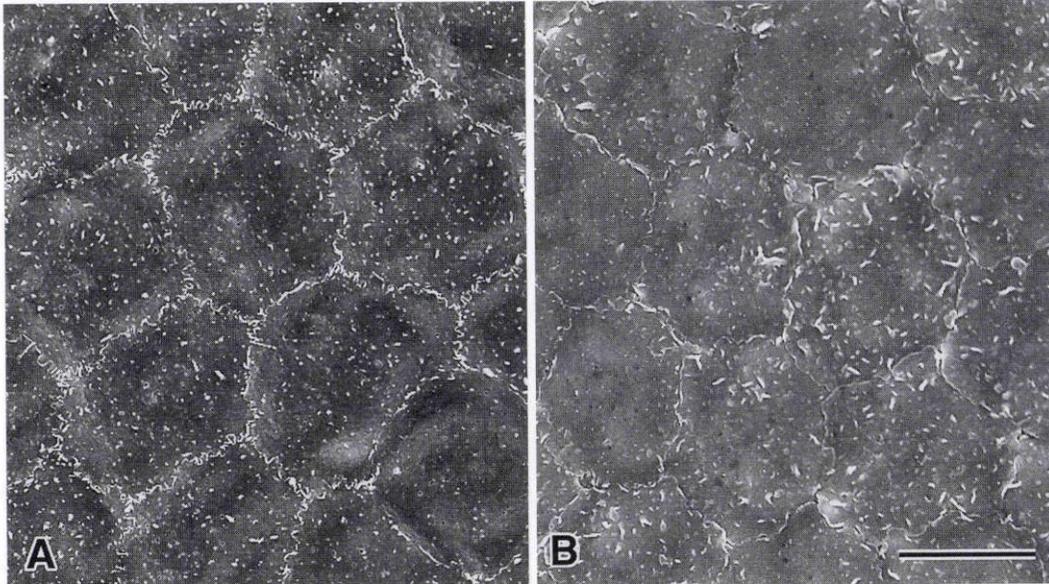


図 1 A 0.2% リドカイン注入 1 週間後の角膜内皮細胞の走査型電子顕微鏡像。
角膜内皮細胞表面の微絨毛は均一である。細胞の境界は明瞭で六角形構造がみられる。

図 1 B 2% リドカイン注入 1 週間後の角膜内皮細胞の走査型電子顕微鏡像。
角膜内皮細胞表面の微絨毛は不均一である。細胞の境界は不明瞭で六角形構造も不整である。バーは 10 μm

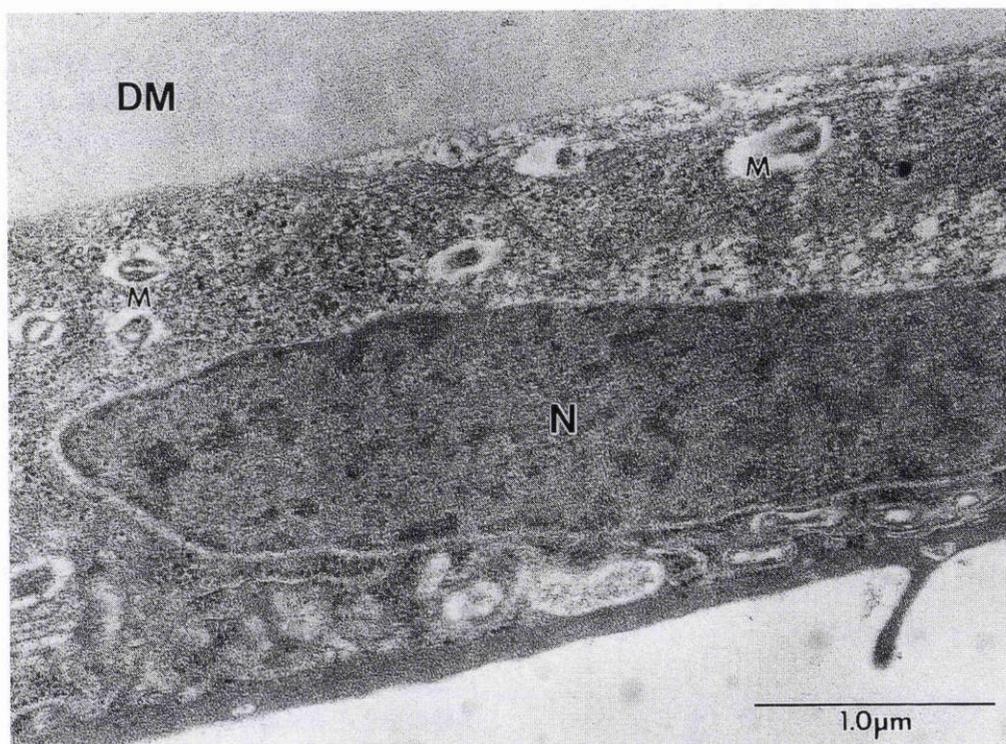


図 2 2% リドカイン注入 1 週間後の角膜内皮細胞の透過型電子顕微鏡像。
角膜内皮細胞の核やミトコンドリアに変化はない。N：核, M：ミトコンドリア, DM：デスメ膜

表2 測定値の比率

測定項目	リドカイン濃度	注入前	注入後5分	15分	30分	1時間					6時間	24時間	1週間
						1時間	2時間	3時間	6時間	24時間			
a 波の振幅比	0%	1	1.12±0.11	1.00±0.14	1.07±0.03	1.07±0.06	1.08±0.06	1.06±0.08	1.00±0.13	0.91±0.12	1.05±0.15		
	0.02%	1	1.07±0.09	1.07±0.06	1.03±0.04	0.94±0.06	0.89±0.15	0.91±0.11	0.92±0.16	0.96±0.07	1.08±0.08		
	0.2%	1	1.10±0.11	1.09±0.09	1.05±0.08	1.00±0.16	0.99±0.12	0.99±0.16	0.93±0.17	0.93±0.06	1.07±0.10		
	2%	1	1.00±0.12	1.13±0.15	0.98±0.20	1.09±0.24	0.91±0.19	0.90±0.16	0.84±0.16	1.08±0.21	1.13±0.13		
	0%	1	1.10±0.10	1.14±0.12	1.15±0.15	1.02±0.10	1.17±0.15	1.16±0.13	1.12±0.18	1.17±0.18	1.09±0.12		
a 波の潜時延長率	0.02%	1	1.09±0.08	0.90±0.08	1.09±0.08	1.03±0.12	1.03±0.08	1.00±0.07	0.98±0.05	1.03±0.07	0.96±0.08		
	0.2%	1	1.01±0.12	0.93±0.15	0.95±0.08	1.00±0.15	1.11±0.09	1.14±0.18	1.10±0.18	1.01±0.15	1.15±0.10		
	2%	1	1.06±0.10	0.99±0.10	1.06±0.15	1.01±0.12	1.10±0.17	1.10±0.22	1.07±0.23	1.07±0.16	1.07±0.08		
	0%	1	1.06±0.06	1.05±0.04	1.13±0.13	1.04±0.07	1.03±0.08	0.96±0.17	1.02±0.10	0.90±0.15	0.98±0.08		
	0.02%	1	0.92±0.09	0.87±0.19	0.99±0.13	0.95±0.12	0.96±0.09	0.95±0.11	1.02±0.11	0.87±0.13	1.00±0.04		
b 波の振幅比	0.2%	1	1.06±0.07	1.02±0.11	0.94±0.10	0.83±0.14	0.88±0.12	0.80±0.16	0.89±0.11	0.87±0.12	1.16±0.15		
	2%	1	0.96±0.12	0.89±0.14	0.82±0.17	0.89±0.18	0.68±0.19*	0.71±0.12*	0.67±0.11*	1.06±0.16	1.14±0.12		
	0%	1	1.07±0.08	1.09±0.15	1.11±0.13	1.06±0.14	1.14±0.14	1.09±0.16	1.09±0.09	1.11±0.10	1.08±0.12		
	0.02%	1	0.99±0.11	0.99±0.17	1.00±0.18	1.06±0.17	1.07±0.16	1.07±0.13	1.15±0.13	1.00±0.12	0.95±0.19		
	0.2%	1	1.21±0.15	1.41±0.25	1.19±0.18	1.34±0.20	1.32±0.23	1.37±0.10	1.06±0.10	1.10±0.16	1.23±0.08		
b 波の潜時延長率	2%	1	1.22±0.22	1.65±0.16*	1.68±0.12*	1.65±0.20*	1.70±0.23*	1.60±0.18*	1.33±0.19	1.38±0.28	1.10±0.11		

*: p<0.05

えてきている。しかし、眼組織に対する影響が懸念されており、我々を含めた数グループが角膜に対する組織学的検討^{4)~6)}を行っている。一方、水晶体囊破囊時の前房内リドカインによる網膜への機能障害を報告⁷⁾したのもあり、網膜に対する影響が危惧されている。

我々はリドカインの角膜内皮細胞への組織学的検討を行うとともに、網膜の機能的、組織学的検討を白色家兎眼を用いて調べたので報告する。

II 実験方法

1. 対象

実験動物は、日本系成熟白色家兎 48 匹 48 眼を用いた。週齢は 20~32 週、体重は 2.0~3.0 kg であった。

2. 方法

1) 角膜

角膜に対する影響を調べるために前房内にリドカインの灌流を行った。リドカインは防腐剤の添加されていない静注用リドカインを用いた。これをオキシグルタチオン溶液に溶解し、0.02, 0.2, 2% のリドカイン溶液を作った。対照として、オキシグルタチオン溶液のみの 0% リドカイン溶液を用いた。これらを白色家兎眼の角膜輪部の対側に 27 ゲージ針を用い作製した 2 か所のサイドポートの一方から注入し、10 分間で 10 ml の灌流を行った。灌流後、前房内にオキシグルタチオン溶液 5 ml を灌流し、前房内のリドカインを置換した。もう一方のサイドポートは灌流液の排出に用いた。

1 週間後にスぺキュラマイクロスコープを用いて角膜内皮細胞数を測定し、灌流前の角膜内皮細胞数と比較した。それぞれの濃度について 7 匹 7 眼、計 28 匹 28 眼を用いた。統計学的検定には paired t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

測定後は白色家兎に塩酸ケタミン(ケタラル®)を用いたのち眼球を摘出し、2% パラホルムと 2% グルタルで固定した。角膜内皮細胞表面を走査型電子顕微鏡と透過型電子顕微鏡を用いて角膜の形態学的変化を検討した。

2) 網膜

次に、網膜に対する影響を調べるために硝子体内に 0, 0.02, 0.2, 2% のリドカイン溶液を注入した。それぞれの濃度について 5 匹 5 眼、計 20 匹 20 眼を用いた。24 時間以上暗順応を行った白色家兎を筒型固定器に固定し、開瞼器を取り付け、コンタクト型電極を角膜輪部に接するように家兎眼に装着し、不関電極は剃毛した頭頂部においた。ミドリン P® 点眼を行い、十分に散瞳させた。検査時には塩酸オキシプロカイン(ベノキシール®)を用い、注入時の眼圧上昇を避けるため前房水 0.2 ml を吸引し、毛様体扁平部から硝子体内に 0, 0.02, 0.2, 2% のリドカイン溶液 0.2 ml をそれぞれ注入した。注入は 27 ゲージ針を用いて水晶体後極直下で注入した。そして、経時的(注入直後, 5, 15, 30 分後, 1, 2, 3, 6, 24 時間後, 1 週間後)に網

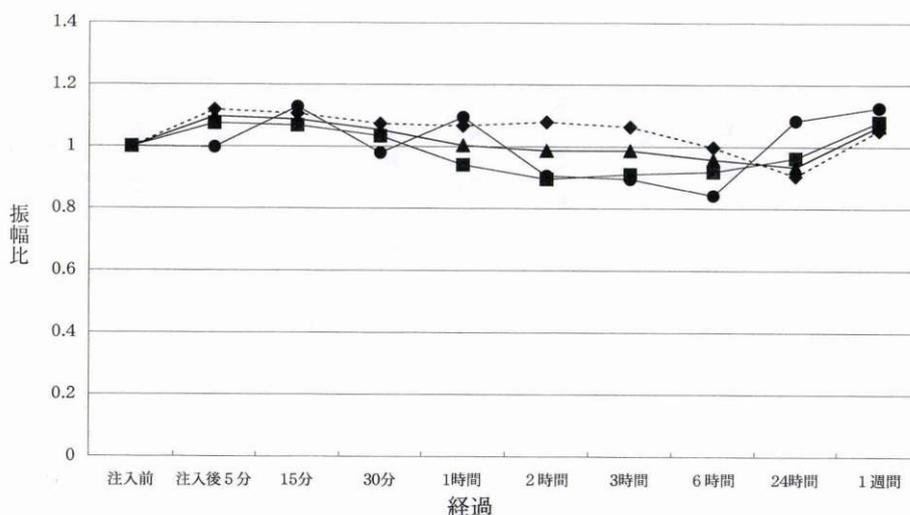


図 3 a 波の振幅比.

a 波の振幅はいずれの濃度でも注入 1 週間後まで有意な変化はない. ◆ : 0% ■ : 0.02% ▲ : 0.2% ● : 2%

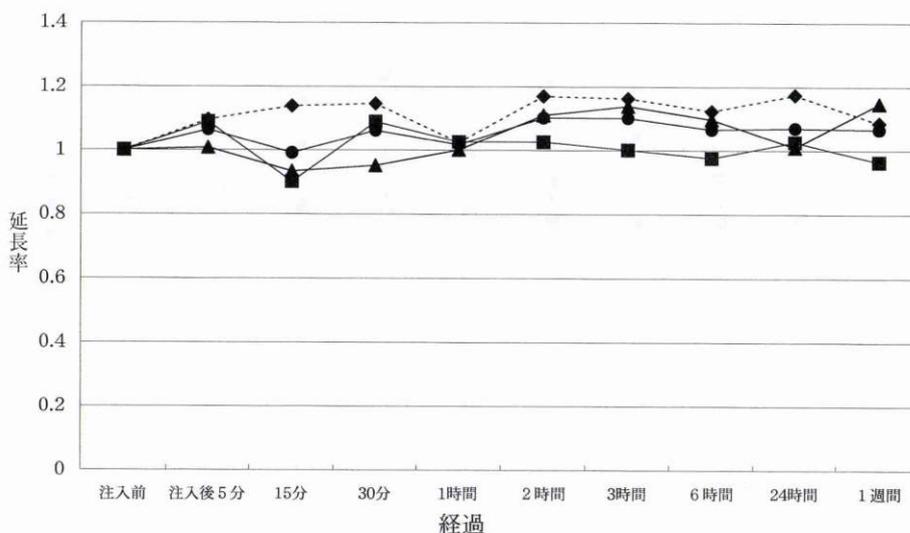


図 4 a 波の潜時延長率.

a 波の潜時はいずれの濃度でも注入 1 週間後まで有意な変化はない.

膜電図(フラッシュ ERG)を測定し, a 波, b 波の振幅とそれぞれの潜時を記録し, 注入前と比較した. 網膜電図の経時変化は注入前の網膜電図の値を 1 とし, その後の波形の振幅比, 潜時の延長率を算出し, 比較した. 統計学的検定には paired t-test を用い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

測定後は白色家兎に塩酸ケタミン(ケタラール®)を用いたのち眼球を摘出し, 2% パラホルムと 2% グルタルで眼球を固定した. 後極部から約 45° の位置で網膜の切片を作製し, 光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用いて網膜の形態学的変化を検討した.

III 結 果

1. 角 膜

各濃度ともサイドポートからリドカインを注入後, 前

房内に明らかな出血やフィブリンの析出はなかった. また, 角膜の混濁もなかった. 角膜内皮細胞数の減少率はリドカイン濃度の変化とともに増加し, 0% 群と 2% 群の間には統計学的に有意差 ($p < 0.05$) があった(表 1).

リドカイン溶液灌流 1 週間後に摘出した 0, 0.02, 0.2% の群では角膜内皮細胞表面の微絨毛が均一にみられた. また, 細胞外形の六角形構造は保たれており(図 1 A), 形態学的変化はなかった. 一方, 2% の群では微絨毛数が不均一に減少し, 細胞外形の六角形構造が崩れている細胞があったり, 細胞間隙の凹凸の減少や歪みなどの変化(図 1 B)があった. リドカイン溶液灌流 1 週間後に摘出した角膜の形態学的検査では, 0, 0.02, 0.2, 2% のいずれの濃度でも角膜内皮細胞の細胞内小器官に変化はなかった(図 2).

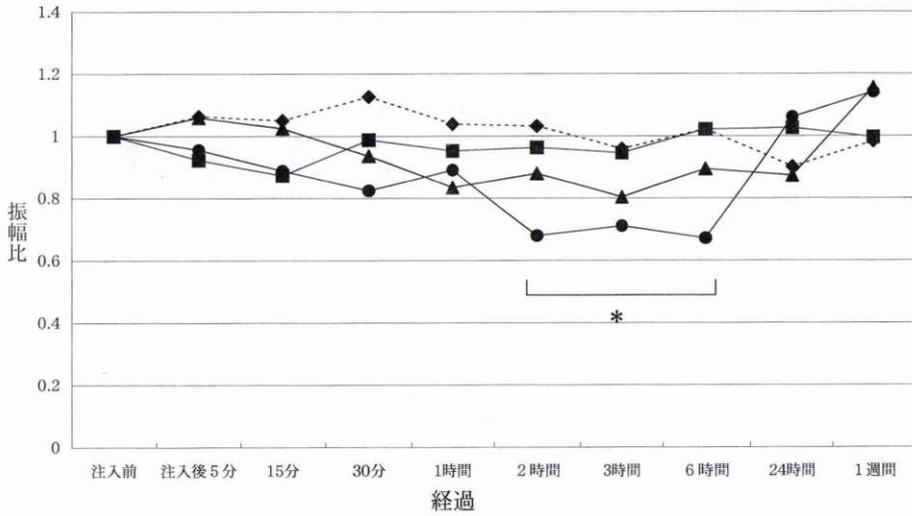


図5 b波の振幅比.

b波の振幅は2%群が注入2時間後から6時間後まで有意に低下した.*: p<0.05

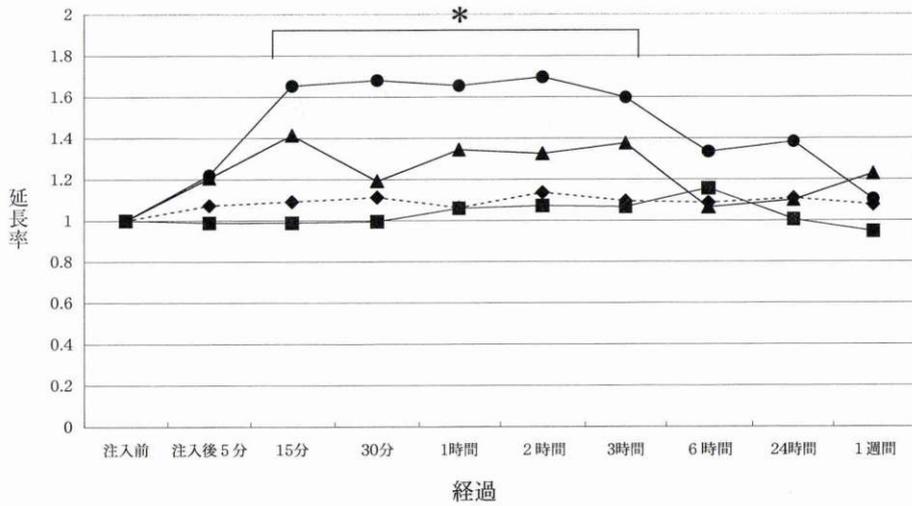


図6 b波の潜時延長率.

b波の潜時は注入15分後から3時間後の間で有意に延長した.*: p<0.05

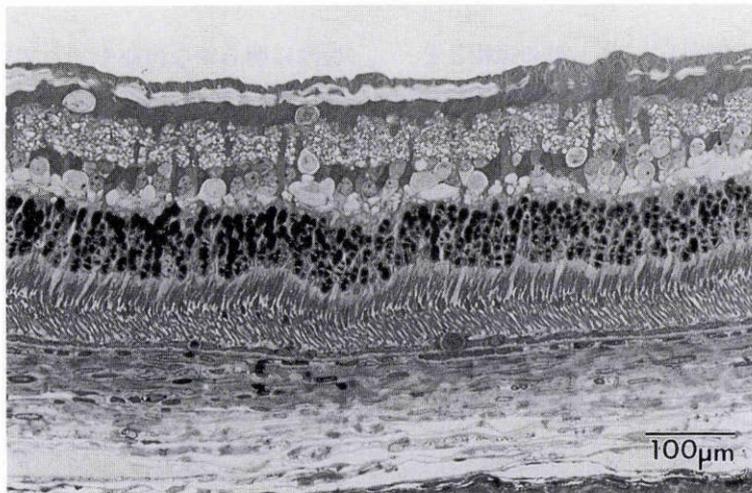


図7 2%リドカイン注入1週間後の網膜全層の光学顕微鏡像.
網膜の層構造は全層にわたり保たれている.

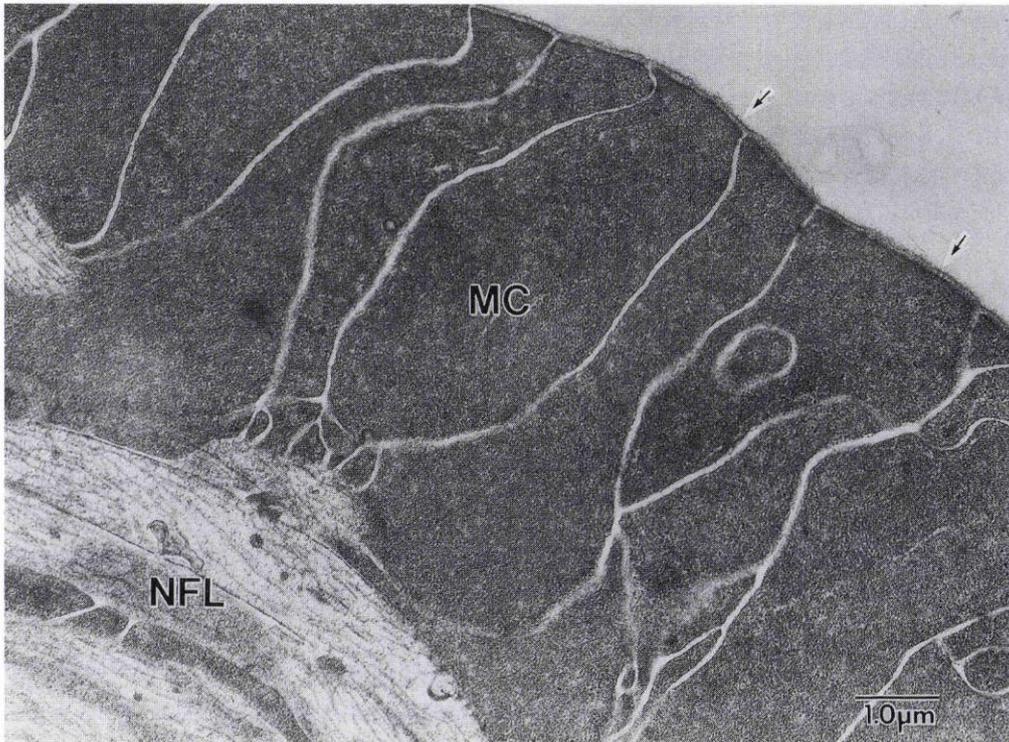


図 8 2% リドカイン注入 1 週間後の網膜内層の透過型電子顕微鏡像。
内境界膜やミュラー細胞に変化はない。矢印：内境界膜, MC：ミュラー細胞, NFL：神経線維層



図 9 2% リドカイン注入 1 週間後の網膜外層の透過型電子顕微鏡像。
視細胞外節の膜円盤や網膜色素上皮細胞のミトコンドリアに変化はない。OS：視細胞外節, M：ミトコンドリア

2. 網 膜

a 波と b 波をリドカイン注入前から注入後 1 週間後ま

で測定し、その振幅比と潜時延長率を算出した(表 2)。

a 波の振幅比は、いずれの濃度でも注入 1 週間後まで

有意な変化はなかった(図3). a波の潜時延長率は、いずれの濃度でも注入1週間後まで有意な変化はなかった(図4). b波の振幅比は、2%群が注入2~6時間後まで有意に低下した(図5). b波の潜時延長率は注入15分後から3時間後の間で有意に延長した(図6). また、いずれの濃度でも注入24時間後にはほぼ注入前の網膜電図に回復していた.

光学顕微鏡では、いずれの濃度でも網膜の層状構造は全層にわたり保たれており、細胞の変形はなかった(図7). 同様に透過型電子顕微鏡での観察では内境界膜やミュラー細胞に形態学的な変化はなく(図8), 視細胞外節の膜円盤や網膜色素上皮細胞のミトコンドリアにも変化はなかった(図9).

IV 考 按

我々は新しい局所麻酔法の一つとして行われつつある、リドカイン前房内灌流麻酔の眼組織に対する解剖学的影響や網膜の電気生理学的影響を白色家兎眼を用いて調べた. そして、白色家兎眼の網膜と角膜において、0.2%以下の濃度のリドカイン眼内灌流では網膜電図と組織学的形態に影響はなかった.

今回の実験では、角膜内皮細胞の測定時期を1週間後とした. 再生力の強い白色家兎の角膜内皮細胞の変化はいずれ修復されると考えられるが、1週間ではまだ修復されておらず⁵⁾、角膜内皮細胞の変化も注入直後よりも固体差が少なく安定していると考えたため、測定は1週間後とした.

2%リドカイン溶液で角膜内皮細胞表面の微絨毛に減少を来したのはリドカイン溶液のpHによる影響も考えられる. リドカイン溶液をpHメータで測定したところ、2%リドカイン溶液のpHは6.4前後であった(表3). 角膜内皮細胞のバリアー機能は前房内のpHが6.6~8.2の範囲であれば影響は少なく、2%リドカイン溶液はこの範囲をやや逸脱していたため、バリアー機能が障害され細胞膜が障害を受け細胞外形に変化があったと考えられた. 角膜に対する影響を少なくするにはpHを調整するか、濃度の低いリドカインを用いることが望ましいと考えられる.

これに対し、網膜ではいずれの濃度のリドカイン溶液でも形態学的な変化がなかった. これは毛様体扁平部から注入された0.2mlのリドカイン溶液が硝子体腔の中で拡散しつつ、内境界膜に到達する時にはリドカイン溶液がかなり希釈されたためと考えられた.

2%リドカイン群の網膜電図でb波の振幅が注入2~6時間後まで有意に低下し、b波の潜時は注入15分~3時間後まで延長した. しかし、a波の振幅やa波の潜時には有意な変化はなかった. このb波の変化を、Liangら⁷⁾は硝子体に注入したリドカインによるナトリウムチャンネルの変化に注目して説明しており、それらはdose-de-

表3 リドカイン溶液のpH

リドカイン濃度	0%	0.02%	0.2%	2%
pH	7.4±0.04	7.3±0.02	7.1±0.02	6.4±0.06

pendentな変化としている. また、その他にb波の起源といわれるミュラー細胞がa波の起源といわれる視細胞層よりも硝子体側にあるためと考えられる. すなわち、注入の後に希釈され、網膜面に到達したリドカインが内境界膜を通過し、ミュラー細胞に作用して、b波に影響を及ぼしたのであろう. しかし、視細胞層までは到達せず、a波に影響を与えなかったと考えられる. また、ミュラー細胞に作用したリドカインも形態学的な変化を起こすほど高濃度ではなく、一時的な機能の低下を起こしたと考えられる. より高濃度のリドカインを注入すれば、恒常的な機能の低下や形態学的な変化を起こす可能性があると考えられる.

臨床において、リドカイン前房麻酔は灌流法と注入法が行われている. 灌流法では0.012~0.2%までの濃度が用いられており、注入法では前房内滞留時間が短いため、より高濃度の0.5~1%の濃度が用いられている. 今回の実験から、臨床でリドカイン前房内灌流麻酔を用いる場合、効果の点からある程度の薬剤濃度は必要であるが、角膜に影響を及ぼさないよう濃度に注意しなければならないと考えられた.

文 献

- 1) Gills JP, Cherchio M, Raanan MG: Unpreserved lidocaine to control discomfort during cataract surgery using topical anesthesia. J Cataract Refract Surg 23: 545-550, 1997.
- 2) Koch PS: Anterior chamber irrigation with unpreserved lidocaine 1% for anesthesia during cataract surgery. J Cataract Refract Surg 23: 551-554, 1997.
- 3) Garcia A, Loureiro F, Limao A, Sampaio A, Ilharco J: Preservative-free lidocaine 1% anterior chamber irrigation as an adjunct to topical anesthesia. J Cataract Refract Surg 24: 403-406, 1998.
- 4) Kadonosono K, Ito N, Yazama F, Nishide T, Sugita M, Sawada H, et al: Effect of intracameral anesthesia on the corneal endothelium. J Cataract Refract Surg 24: 1377-1381, 1998.
- 5) Judge AJ, Najafi K, Lee DA, Miller KM: Corneal endothelial toxicity of topical anesthesia. Ophthalmology 104: 1373-1379, 1997.
- 6) Kim T, Holley GP, Lee JH, Broecker G, Edlhauser HF: The effect of intraocular lidocaine on the corneal endothelium. Ophthalmology 105: 125-130, 1998.
- 7) Liang C, Peyman GA, Sun G: Toxicity of intraocular lidocaine and bupivacaine. Am J Ophthalmol 125: 191-196, 1998.