

# 塩酸リドカイン代謝産物 monoethylglycinexylidide 測定による肝機能評価

千葉大学第2外科

貝沼 修 浅野 武秀 榎本 和夫  
久保田 亨 磯野 可一

肝のミクロゾーム機能評価法として、塩酸リドカイン(以下リドカイン)の代謝産物である monoethylglycinexylidide (以下 MEGX) 濃度を測定した。方法はリドカインを1mg/kg 静注して15分後に採血し fluorescent polarization immunoassay (以下 FPIA) 法にて測定した。正常肝 $66.8 \pm 19.0$ ng/ml に比べ硬変肝 $32.4 \pm 17.9$ ng/ml および閉塞性黄疸肝 $34.8 \pm 18.2$ ng/ml は有意に低下していた ( $p < 0.01$ )。また MEGX 濃度は indocyanin green 試験15分値 (以下 ICGR<sub>15</sub>) や choline esterase (以下 ChE) とも有意に相関した。リドカインの代謝は肝細胞のミクロゾーム中のチトクローム P-450量に依存しており、MEGX 濃度は肝の機能容量すなわち機能肝細胞総数を表わしており、本試験は簡便かつ迅速に測定できることから肝機能評価法として極めて有用と考えられた。

**Key words:** lidocaine, monoethylglycinexylidide, functional liver mass, cytochrome P-450, fluorescent polarization immunoassay

## I. 目的

手術手技の進歩により肝胆膵領域の悪性腫瘍に対して、肝切除を含む積極的な拡大手術が行われてきており、安全な手術を施行するための術前肝機能評価として各種肝機能検査が行われている。特に硬変肝においては indocyanin green 試験15分値 (以下 ICGR<sub>15</sub>) が比較的肝機能を反映していると考えられるが、閉塞性黄疸肝においては信頼性に乏しい。またミクロゾーム機能を測定する方法としてはアミノピリン呼吸テスト<sup>1)</sup>やアンチピリン負荷試験<sup>2)</sup>などが知られており、黄疸肝にも有用であるが試薬が高価であったり、検査時間が長いのが難点である。

塩酸リドカイン (以下リドカイン) は肝障害があると代謝が遅延することが知られており<sup>3)</sup>、Oellerichらは肝移植のドナーにリドカインを投与しその代謝産物である monoethylglycinexylidide (MEGX) を測定して、ドナー肝の肝機能評価を行い、移植後の生着率と相関すると報告している<sup>4)</sup>。

今回われわれは MEGX を短時間で測定し、硬変肝および閉塞性黄疸肝の肝機能評価を試みたので報告す

る。

## II. 対象と方法

対象は1990年2月から1991年2月に当科に入院した患者のうち53例であり、正常11例、肝硬変(肝細胞癌合併例を含む)23例、閉塞性黄疸10例、肝硬変を伴わない肝腫瘍9例である。年齢は38~77歳、性別は男性39例、女性14例である。正常例は血液化学検査にて肝機能異常を認めず、肝腫瘍のないものとした。肝硬変は Child 分類の A または B である。閉塞性黄疸は total bilirubin (以下 T-Bil)  $\geq 5$ mg/dl の症例とし、内訳は胆嚢癌3例、胆管癌2例、胆管細胞癌2例、膵頭部癌2例、再発胃癌1例である。

方法は2%リドカイン1mg/kg を1分間かけ静注し、5、10、15、30分後に採血した。得られた検体は血清分離し MEGX assay kit (Abbott Laboratories) を用い、TDx analyzer(ダイナボット社)により fluorescent polarization immunoassay (FPIA) 法で測定した<sup>5)</sup>。1回の測定に要する時間は約20分である。

統計学的検定は t 検定によった。

測定前には心電図異常およびリドカインショックの既往のないことを確認し、文書または口頭で患者の同意を得た。

<1991年5月8日受理> 別刷請求先: 貝沼 修  
〒280 千葉市亥鼻1-8-1 千葉大学医学部第2  
外科

III. 結 果

1) リドカイン濃度の変化

リドカイン静注後の血中リドカイン濃度は30分間の測定では、正常肝、硬変肝、閉塞性黄疸肝いずれも差がみられなかった (Fig. 1).

2) MEGX 濃度の変化

MEGX 濃度は正常肝では10分後には急速に上昇し15分後にはほぼプラトーに達した。硬変肝、閉塞性黄疸肝では血中濃度の上昇は緩徐で30分後でもプラトーに達していなかった (Fig. 2).

そこで正常例で MEGX 濃度の安定する15分値 (以下 MEGX15) で比較した。

3) MEGX15の比較

正常肝の MEGX15は $66.8 \pm 19.0 \text{ ng/ml}$  ( $n=11$ )であるのに対し、硬変肝では $32.4 \pm 17.9 \text{ ng/ml}$  ( $n=23$ ), 閉塞性黄疸肝では $34.8 \pm 18.2 \text{ ng/ml}$  ( $n=10$ )と有意に低値であった (Fig. 3).

4) MEGX15と ICGR<sub>15</sub>, ChE の関係

黄疸肝をのぞく37例について MEGX15と ICGR<sub>15</sub>と関係を見ると  $r = -0.59$  ( $p < 0.001$ )と有意に相関した (Fig. 4).

また同様に黄疸肝を除く42例について choline esterase (以下 ChE)との関係を見ると  $r = 0.42$  ( $p < 0.001$ )と有意に相関した (Fig. 5).

5) MEGX15と減黄率“b” group

閉塞性黄疸 5 例について減黄前に測定した

Fig. 1 Changes of lidocaine levels in serum in persons with normal livers, patients with cirrhosis and patients with obstructive jaundice.

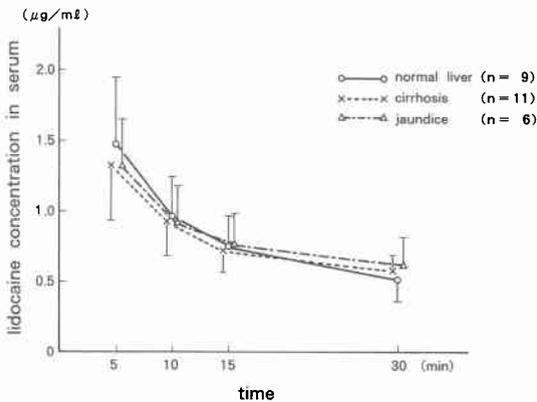


Fig. 2 Changes of MEGX levels in serum in persons with normal livers, patients with cirrhosis and patients obstructive jaundice.

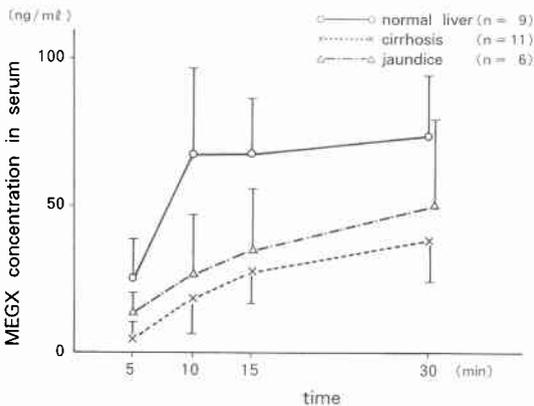


Fig. 3 Serum levels of MEGX15 in patients with cirrhosis and patients with obstructive jaundice were significantly decreased, compared to persons with normal livers.

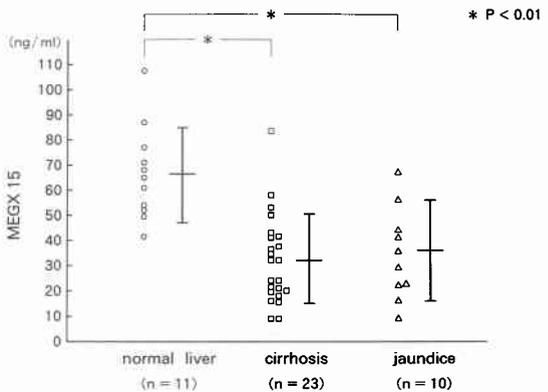
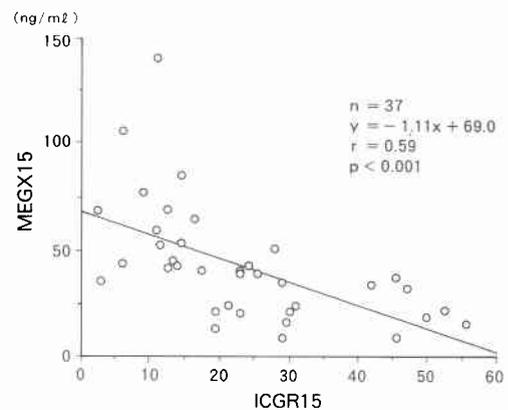
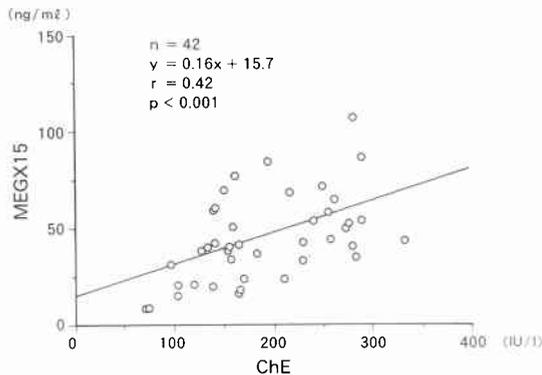


Fig. 4 Relationship between MEGX15 and ICGR<sub>15</sub>.



**Fig. 5** Relationship between MEGX15 and serum choline esterase.



**Table 1** MEGX15 before biliary drainage and serum bilirubin decreasing rate "b" group.

No.	age	sex	diagnosis	T-Bil (mg/dl)	MEGX15 (ng/ml)	"b" group
1	77	M	pancreatic carcinoma	19.4	67.2	II
2	59	M	bile duct carcinoma	10.2	44.4	III
3	70	M	recurrent gastric cancer	19.4	41.8	III
4	51	F	carcinoma of gallbladder	14.9	23.3	III
5	41	M	cholangiocellular carcinoma	13.4	22.8	IV

MEGX15と、清水ら<sup>6)</sup>の提唱した減黄率"b" groupと比較すると、MEGX15が67.2ng/mlと高値であったNo. 1は減黄良好な group IIであったが、MEGX15が低くなるにつれ、減黄が不良であり、22.8ng/mlしかないNo. 5は group IVであった (Table 1)。

#### IV. 考 察

リドカインは97%が肝臓のマイクロゾーム中のチトクローム P-450によって脱エチル化されMEGXに代謝され、残りの3%が24時間で尿中に排泄される<sup>5)</sup>。

リドカインの副作用としては徐脈、ショック、めまい、耳鳴りなどが知られているが、今回の検査では投与直後に軽い耳鳴りを訴えたほかは、特に異常を認めなかった<sup>7)</sup>。

リドカインの消失曲線は2相性に推移し初期の30分間は正常肝、硬変肝、閉塞性黄疸肝ともに急峻に低下するが消失率に差はみられない。30分以降は硬変肝では血中クリアランスの低下からリドカインの持続高値が認められているが<sup>8)</sup>、血中からの消失率をみることは肝細胞内の代謝を正確にみているとはいいがたく肝機能検査の指標としては不向きである。

これに対し代謝産物である MEGX の15分後の濃度は、正常肝では硬変肝や閉塞性黄疸肝に比べ有意に高値をとり、障害度を把握する鋭敏な指標となる。さらに MEGX15は従来の肝機能検査である ICG<sub>15</sub>や ChE とよく相関し、十分信頼性のある検査法であり、同じ薬物代謝をみるアミノピリン呼気テストやアンチピリン負荷試験と比較して簡便かつ短時間に施行できる特徴がある。

MEGX15は肝血流およびマイクロゾームの量に左右され、肝血流が低下しているといわれる硬変肝や閉塞性黄疸では<sup>9)</sup>リドカインの代謝速度は低下する。さらにこれら障害肝で低下しているといわれる肝マイクロゾーム量の減少、すなわち機能肝細胞総数の低下も表していると考えられることから総合的な肝機能評価といえる。

ICG<sub>15</sub>は硬変肝の障害度を把握するには比較的よい指標であるが、ICG 排泄異常症の存在や、胆汁中へ排泄されるため黄疸肝の場合には信頼性に欠けるといった問題があった。閉塞性黄疸肝においては T-Bil が障害度の一指標と考えられているが、同じビリルビンの値でも黄疸期間の長短で障害度は異なり、ビリルビン値からの機能評価は困難で、機能容量を把握することが重要である。清水らは減黄率 b を提唱し、I (良好群)  $b < -0.09$ , II (比較的良好群)  $-0.09 \leq b < -0.05$ , III (比較的不良群)  $-0.05 \leq b < -0.025$ , IV (不良群)  $-0.025 \leq b$  の4つに group 化して、閉塞性黄疸例の術後合併症の頻度、手術死亡の頻度とよく相関したと述べており、黄疸肝機能の1つの目安と考えられる<sup>6)</sup>。今回、MEGX15の値が高いほど減黄率が良好な傾向にあったことから、黄疸肝においても有用な機能評価法になりうると思われる。今後症例数を増やし、黄疸期間などについても詳細に検討する必要があると思われる。

欧米においては Oellerich らが肝移植を待機中の recipient 候補に施行し、MEGX15は移植を受けられない場合の120日後の生存率と相関しており、ICG やカフェインクリアランスより末期肝硬変患者の予後推定に有用であったと述べている<sup>8)</sup>。さらに donor 肝の評価にも応用し、MEGX15が $90 \mu\text{g/l}$ 以上の場合 graft の viability は良好で生着率が高かったと述べており<sup>4)</sup>、肝移植の分野での有用性を報告している。

問題点としては barbiturates などの薬剤によっても酵素誘導が起こることである<sup>10)</sup>。われわれの経験した症例でも長期間 Halcion を服用していた症例では

ICGR<sub>15</sub>が66.5%と機能低下を表しているにもかかわらずMEGX<sub>15</sub>は53.5ng/mlと見かけ上機能良好となった。マイクロゾーム機能を指標とするほかの検査と同様薬剤投与の有無を確認し、酵素誘導の可能性を否定してからでないことと正確な機能判定とはならないことに注意を要する。

また肝腫瘍がリドカインを代謝する可能性もあるが、佐野は抗P-450抗体を用いて免疫染色法を行い、肝癌は染まらなかったと報告していることからこれは否定的と考えられる<sup>11)</sup>。

#### 文 献

- 1) 宮崎 勝, 菅沢寛健, 神野弥生ほか: アミノピリン呼吸テストによる肝障害患者の耐術能評価の可能性有用性. 日消外会誌 19: 29-34, 1986
- 2) 川崎誠治, 別府倫兄, 梅北信孝ほか: 肝硬変症における Antipyrine Plasma Clearance の検討. 日消病会誌 82: 2917-2922, 1985
- 3) Thomson P, Melmon K, Richardson J et al: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans. Ann Intern Med 78: 499-508, 1973
- 4) Oellerich M, Burdelski M, Ringe B et al: Lignocaine metabolite formation as a measure of pre-transplant liver function. Lancet 1: 640-642, 1989
- 5) Oellerich M, Raude E, Burdelski M et al: Monoethylglycinexylidide formation kinetics: A novel approach to assessment of liver function. J Clin Chem Clin Biochem 25: 845-853, 1987
- 6) 清水武昭, 吉田奎介: 減黄率 b 値の評価. 胆と膵 10: 583-590, 1989
- 7) Benowitz NL, Meister W: Clinical pharmacokinetics of lignocaine. Clin Pharmacokinet 3: 177-201, 1978
- 8) Oellerich M, Burdelski M, Lautz H et al: Lidocaine metabolite formation as a measure of liver function in patients with cirrhosis. Ther Drug Monit 12: 219-226, 1990
- 9) 藤谷恒明, 大内清昭, 大和田康夫: 閉塞性黄疸における肝腎組織血流及びエネルギー代謝について. 肝臓 29: 1389-1396, 1988
- 10) Perrot N, Nalpas B, Yang C et al: Modulation of cytochrome P450 isozymes in human liver, by ethanol and drug intake. Eur J Clin Invest 19: 549-555, 1989
- 11) 佐野公昭: ヒト肝組織におけるチトクローム P-450 の臨床病理学的研究—慢性肝疾患を中心として—. 北海道医誌 64: 363-372, 1989

### Measurement of the Lidocaine Metabolite, Monoethylglycinexylidide, as a Liver Functional Test for Cirrhosis and Obstructive Jaundice

Osamu Kainuma, Takehide Asano, Kazuo Enomoto, Toru Kubota and Kaichi Isono  
Second Department of Surgery, Chiba University School of Medicine

Serum levels of the lidocaine metabolite, monoethylglycinexylidide (MEGX) were measured, 5 to 30 min after bolus injection of lidocaine, by fluorescent polarization immunoassay method, MEGX concentrations 15 min after injection (MEGX<sub>15</sub>) in patients with cirrhosis ( $32.4 \pm 17.9$  ng/ml) and in patients with obstructive jaundice ( $34.8 \pm 18.2$  ng/ml) were significantly decreased, compared to persons with normal livers ( $66.8 \pm 19.0$  ng/ml) ( $p < 0.01$ ). Serum levels of MEGX<sub>15</sub> significantly correlated with indocyaninegreen retention rate after 15 minutes and serum choline esterase. Lidocaine metabolism is mainly dependent on hepatocyte cytochrome P-450 activity, therefore, MEGX<sub>15</sub> is an index of the functional liver mass. This method is not influenced by a bilirubin concentration of 15 mg/dl and is easy and accurate. The measurement of MEGX<sub>15</sub> is recommended as a method of assessing liver function in cirrhosis and obstructive jaundice.

**Reprint requests:** Osamu Kainuma Second Department of Surgery, School of Medicine, Chiba University  
1-8-1 Inohana, Chiba, 280 JAPAN