

局所麻酔薬中毒への対応プラクティカルガイド

2017年6月制定
公益社団法人 日本麻酔科学会

I.はじめに

このプラクティカルガイドは、本会会員が行う麻酔管理に限らず、わが国で行われるすべての局所麻酔薬を用いた手技において発生しうる、あるいは発生した局所麻酔薬中毒への対応について、現場における判断がこの内容を参考に行われることを推奨するが、局所麻酔薬中毒への対応の標準化を意図したものではなく、記載内容に沿った診療が患者の予後を保証するものではない。したがって、現場の各々の判断や、このプラクティカルガイドに沿っていない診療行為を否定するものではなく、法的責任の判断に用いることを目的に策定はされていない。

このプラクティカルガイドの記載内容は作成時点（2017年6月）のもので、局所麻酔薬中毒の知識や治療方法は今後も移り変わる可能性があるため、適宜修正される必要がある。

なお、このプラクティカルガイドの作成に係わったメンバーには何れも開示すべき利益相反（COI）はない。

A. 本プラクティカルガイド制定の経緯

覚醒の速やかな全身麻酔薬の発達により、術後鎮痛の重要性があらためて再認識されている。一方、心疾患、脳血管病変を合併していたり、深部静脈血栓予防のため周術期に抗血小板薬、抗凝固薬を投与している患者が増加し、硬膜外麻酔よりも末梢神経ブロックが選択される機会が増えている。また、重症合併症を有する患者で、区域麻酔のみで限局した麻酔域を得て手術を安全に遂行できたとする報告も多い。超音波ガイド下末梢神経ブロックは針先と神経の正確な解剖学的位置関係を視認できるため、神経ブロックの成功率向上に寄与しており、その施行は麻酔科医にとどまらず、特に整形外科医の間でも著しい普及を遂げている。

局所麻酔薬中毒の頻度は、局所麻酔薬中毒の定義が一定しないことやブロック手技や部位で発生率が異なることから約 1/10,000～1/500 と広い幅があり、正確な数値は不明であるが、稀に循環虚脱に至るような重篤な例がある。局所麻酔薬を用いるあらゆる場面で局所麻酔薬中毒は起こりうる。超音波ガイド下末梢神経ブロックは局所麻酔薬中毒の発生頻度を減少させるという報告もあるが、局所麻酔薬の性質とその毒性を充分理解せずに安易に大量の局所麻酔薬を用いて神経ブロックを行うことは非常に危険であり、局所麻酔薬中毒の予防、早期発見、適切な治療の標準的なプロトコルを定めておくことは意義がある。

これまで日本では局所麻酔薬中毒の対応についての独立したガイドラインがなかった。2010年6月にEBA（European Board of Anaesthesiology:ヨーロッパ麻酔科医協会）とESA（European Society of Anaesthesiology:ヨーロッパ麻酔科学会）が共同で提唱しWHO（世界保健機関）、WFSA（世界麻酔科学会連合）、そしてEPA（ヨーロッパ患者連合）が支持した「麻酔安全のための Helsinki 宣言」[1]に日本麻酔科学会(Japanese Society of Anesthesiologists : JSA)は2015年6月に署名した。その中で麻酔安全に関係した各種プロトコルの作成が必須要項と定められており、日本麻酔科学会のガイドライン整備事業の一環として、この「局所麻酔薬中毒への対応プラクティカルガイド」が作成された。

これまで、海外ではASRA（American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine:米国区域麻酔学会）[2]やAAGBI（The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland:英国・アイルランド麻酔科医協会）[3]で局所麻酔薬中毒に対するガイドラインが策定されており、本プラクティカルガイドも内容的には概ね海外のガイドラインを踏襲してい

る。これらガイドラインが推奨する治療法として、脂肪乳剤を用いた局所麻酔薬中毒の治療法がある。この治療法の有効性のエビデンスレベルは高くない[4]ものの、簡便な方法である上に救命成功症例が多く報告されており、試みる価値はあると考える。

B. 目的

このプラクティカルガイドは麻酔科医だけでなく、神経ブロックに携わる全ての医療従事者に局所麻酔薬中毒の予防、診断、治療について共通の認識をもっていただく意図を持って作成した。このプラクティカルガイドの内容は科学的に検討され、日本麻酔科学会がその内容を担保し、学会員ならびに全ての読者に対して情報を共有し、各々の診療レベルの向上に寄与するものである。従って、局所麻酔薬中毒の発生を予防し、発症を早期に診断し治療するために局所麻酔薬を使用する区域麻酔がこのプラクティカルガイドを参考に施行されることを推奨するが、あくまで臨床の現場においては、直面する各読者の判断に委ねられるものである。末尾にチェックリストを付したが、局所麻酔薬中毒発生時の危機的な状況で治療を躊躇なく自信を持って行えるように、読みやすく、実践的なパニックカードとして手術室内に常置し、ご活用いただきたい。

今後、局所麻酔薬中毒の発生機序、治療法において新たな知見が得られた場合、このプラクティカルガイドは改変されていくことになるが、このプラクティカルガイドは患者安全を向上させるため、局所麻酔薬を使用する全ての医療従事者の知るべきものであると考えている。

C. エビデンスレベル

理想的には高いエビデンスレベルに基づいたガイドラインが作成されるべきであるが、重篤な局所麻酔薬中毒の発生自体が稀であることと、ヒトを対象とした重篤な局所麻酔薬中毒治療の無作為化された比較臨床試験などは行われていない。根拠となる文献はいずれも動物実験の結果や症例報告、総説、専門家による推奨等である。従って、このプラクティカルガイドでは引用文献のエビデンスレベル・推奨度については記載せず、カテゴリーのみ記載した。

II.局所麻酔薬中毒の予防

A. 局所麻酔薬の薬理学

局所麻酔薬中毒は重大な障害を引き起こす可能性のある合併症であり、まず発生の予防に努めるべきである[5]。局所麻酔薬中毒の発生を予防するために、まず局所麻酔薬の薬理学について整理する。

1)局所麻酔薬とイオンチャネル

神経細胞膜はリン脂質の二重膜で構成されており、糖蛋白が埋め込まれている。その一部は、特定のイオンを通過させるイオンチャネルとしての働きを持っており、活動電位の発生と伝播に、NaチャネルとKチャネルが関与している。局所麻酔薬はこのNaチャネルを非特異的にブロックすることによって、末梢神経細胞の活動電位の発生と伝播を抑制する働きを持つ。しかし、非特異的であるため、末梢神経細胞以外の様々な細胞膜にも影響を与え、多彩な臨床症状をもたらす。

2)局所麻酔薬とタンパク質

局所麻酔薬は、血漿中で $\alpha 1$ -糖タンパクや、アルブミンと結合している。薬理学的活性を持つのは、細胞膜を通過するタンパク非結合分画のみで、血漿中のタンパク非結合分画濃度が上昇することによって、中枢神経系や心臓に対する作用を生ずる。局所麻酔薬の種

類によってタンパク結合率に差があり、短時間作用型に比べ、長時間作用型の局所麻酔薬の多くはタンパク結合率が高い。多量の投与によって血中濃度の上昇が生じた場合、とくに長時間作用型の局所麻酔薬については、タンパク非結合局所麻酔薬の割合が急激に増加することにより、中毒症状が生じやすくなる点に注意すべきである。

3) 局所麻酔薬と酸塩基平衡

局所麻酔薬のほとんどは、脂溶性の置換ベンゼン環と水溶性のアミン基を有し、その間が中間鎖でつながれた構造を取る。局所麻酔薬はほとんどが弱塩基であり、水溶性に乏しい。局所麻酔薬は溶液の中で塩基型とイオン型の平衡状態にある。局所麻酔薬には固有の解離定数(K_a)があり、ある一定の pH 下では、平衡状態における塩基型とイオン型の局所麻酔薬の濃度比に等しい。 pK_a (解離定数の常用対数) は塩基型とイオン型の局所麻酔薬が等しくなるときの pH と定義される。神経細胞膜を通過するのは塩基型であり、生体 pH が低下する (アシドーシスになる) と、イオン型が増加するため局所麻酔薬は神経細胞膜を通過し難くなるが、タンパク結合率が低下して非結合分画が増加するため、中毒症状が生じやすくなる。

4) 局所麻酔薬の代謝

局所麻酔薬は、アミド型は肝ミクロソームで、エステル型は血漿コリンエステラーゼで分解される。リドカインやロピバカイン、(レボ) ブピバカインはいずれもアミド型であり、肝機能が代謝に影響を与える。なおリドカインについては、肝血流量がもっとも代謝に影響するため、心不全等で心拍出量が減少している場合には中毒症状を生じやすくなる。局所麻酔薬中毒は、局所麻酔薬の血中濃度が中毒域を超えた場合に発生するものである。動脈もしくは静脈への意図しない直接投与、血管外組織からの緩徐な吸収のいずれでも発生する[6]。硬膜外ブロックでは、血管内への意図しない直接投与の危険性が潜在的に高く、局所麻酔薬中毒の発生頻度は 10,000 症例あたり 1.2 から 11 症例と報告されている[7][8]。他方、末梢神経ブロックは硬膜外ブロックに比べて、局所麻酔薬の投与量が多いため、血管内への意図しない投与、緩徐な吸収のいずれも起こりえる。中毒発生頻度はおよそ 10,000 人あたり 2.5 症例と報告されている[9]。

B. 局所麻酔薬中毒の予防

局所麻酔薬の特性や、投与経路、使用目的を踏まえて、局所麻酔薬中毒の予防策を講ずる。

1) 局所麻酔薬を投与する患者の背景にある病態を把握する

患者の状態によって局所麻酔薬の効果発現や中毒閾値が変化する。アシドーシス状態では陽イオン型が増加し、細胞膜を通過し難くなるため効果の発現が遅れる。一方タンパク結合率が低下し、非結合分画が増加する結果全身毒性を生じやすくなる。乳児は年長児や成人に比べ肝臓の代謝酵素活性が低い。また肝障害を生じた場合も代謝酵素活性が低下する。これらの場合は局所麻酔薬中毒を生じやすくなる点に注意すべきである。

また、肝障害を有する患者への投与は、血漿コリンエステラーゼ活性の低下によって、遊離塩基型局所麻酔薬の血中濃度が上昇するため、エステル型局所麻酔薬を大量に投与する状況では注意が必要である[10]。心不全患者では循環時間が遅延し組織の局所麻酔薬濃度が上昇しやすい[2]。

2)局所麻酔薬の投与量を減らす

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA)がもっとも推奨する中毒発生予防策は、投与量を制限することである[6]。皮下浸潤麻酔、硬膜外ブロックや末梢神経ブロックに、高濃度の局所麻酔薬を大量に用いることは推奨されない。また、局所麻酔薬の最大耐容量が製薬会社から提示されているが、患者要因により変化するため、注意が必要である[11]。局所麻酔薬の血中濃度を推定することは難しく、単純に体重あたりの最大耐容量のみを参考にして投与することは望ましくない。提示されている最大耐容量よりも少ない量を投与すべきである。

3)少量分割投与

局所麻酔薬を投与する際は、少量 (3-5 mL) ずつ、分割して投与し、投与するたびにしばらく時間をおいて観察する。投与速度が速く、高圧をかけて一気に注入すると、血管内へ局所麻酔薬を誤って投与してしまう可能性があるうえ、神経損傷を引き起こす可能性もある[12]。

4)局所麻酔薬中毒の発症リスクが少ない局所麻酔薬を使う

高用量の局所麻酔薬を用いる場合、薬剤の選択は、ラセミ混合物のブピバカインよりも、(S)-異性体であるロピバカインやレボブピバカインの方が中毒症状は出にくく、望ましい[13]。

5)穿刺後の吸引テストの実施

穿刺針やカテーテルからの吸引テストを行い、血管内に局所麻酔薬を投与していないかを確認しながら投与することが望ましい。ただし、吸引テストをすれば確実に血管内投与が避けられるわけではない。持続硬膜外カテーテル挿入時に吸引テストで血液の逆流を認めなかったにもかかわらず、局所麻酔薬の血管内投与が発生したことが報告されている[14]。

6)血管内投与を検知する手段

目的とする量の局所麻酔薬を投与する前に、テストドーズ (試験投与) として少量の局所麻酔薬を投与することで、血管内やくも膜下腔への誤った投与を未然に防止しうる。持続硬膜外カテーテルからの 10 から 15 μg のアドレナリン (小児の場合、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与の後、脈拍数が 10 回/分もしくは収縮期血圧が 15 mmHg 以上上昇した場合、血管内投与が発生している可能性が高い[15]。ただし、脈拍数を減少しうる β 遮断薬を内服している患者、高齢者、鎮静されている患者など、脈拍数の増加による検知ができない可能性がある。アドレナリン添加局所麻酔薬の投与は、穿刺針やカテーテルの血管内投与を未然に防止する策として有用ではあるが、試験投与が局所麻酔薬中毒を未然に防止できるかのエビデンスは未確定である。

7)超音波画像による穿刺針やカテーテル位置の評価

末梢神経ブロックにおける超音波画像での穿刺針や持続カテーテルの位置確認は、血管内投与を防止する策として有用である。ただし超音波法を併用したとしても、平行法による穿刺 (超音波プローブと穿刺針を平行に位置させて穿刺針を明瞭に描出する手法) を行ったとしても、必ずしも血管内投与を完全に防止できるわけではない[16]。

Ⅲ局所麻酔薬中毒の診断

局所麻酔薬中毒の診断は、局所麻酔薬の使用後に発現する臨床症候に基づいて行われ

る。そのためにも十分な患者観察とモニタリングが重要である。

A. 区域麻酔施行時には、日本麻酔科学会のモニタリング指針に準じたモニタリングを行う。また早期治療のためには局所麻酔薬中毒の症状への十分な対応の準備が必要である[2][17]。

- 1)酸素投与、気道確保がすぐに可能な体制で行うこと。麻酔器またはバッグ・マスクなどの人工呼吸が可能な器具。喉頭鏡、気管チューブなど気管挿管器具がすぐに使えるようにしておくこと。
- 2)心電図モニター、パルスオキシメータを装着すること。
- 3)血圧測定を原則として5分間隔で行うこと。
- 4)静脈路を確保すること。
- 5)痙攣に対する薬剤を準備すること。ミダゾラム、ジアゼパム、またはバルビタールのいずれか。
- 6)脂肪乳剤を施設に常備しておくこと。
- 7)体外循環が可能な一番近い施設を把握しておくこと。
- 8)局所麻酔薬中毒発生時はすみやかな処置の開始と応援要請が必要となるので、区域麻酔は複数の医療スタッフがいる環境で施行すること。

B. 徴候、症状[3][10][12][18]

1) 中枢神経系の症候

局所麻酔薬の中枢神経系への作用は、初期には大脳皮質の抑制系の遮断に伴う刺激症状から生じる。舌、口唇のしびれ、金属様の味覚、多弁、呂律困難、興奮、めまい、視力、聴力障害、ふらつき、痙攣などである。その後、興奮経路の遮断が生じると、抑制症状としての譫妄、意識消失、呼吸停止などが引き続く。同じく約60%の症例においては、典型的な神経症状が緩徐に悪化する経過をとるが、直接に痙攣や心停止で発見されることもある。

2) 心血管系の症候

初期の神経症状に伴って、高血圧、頻脈、心室性期外収縮が生じる。その後、洞性徐脈、伝導障害、低血圧、循環虚脱、心静止などの抑制徴候が生じる。しかしながら、局所麻酔薬の直接の血管内への注入の場合などは、神経症候なしで循環虚脱を生じる。心電図上は、PR延長、QRS幅の増大が特徴的である。

3)局所麻酔薬中毒発症までの時間[18]

局所麻酔薬中毒の発症時間は様々である。半数の症例では投与後50秒以内、また4分の3の症例では使用後5分以内に症状が発現する。血管内への直接の注入による即時型と、組織からの移行や活性型の代謝物の蓄積に伴う遅延型とがある。即時型は頸動脈や椎骨動脈など頭頸部動脈内注入により生じる。遅延型は過量投与の場合に徐々に血中濃度が上昇して生じる。また持続注入の場合は、開始後数日を要する場合もある。単回投与の場合においても、投与後15分以上の経過に発症することもあるので、大量に使用した場合は少なくとも30分間は観察することが必要である。

4)非典型的症候[18]

先駆症状を呈する症例は16%しかなく、また41%の症例では、症候の発現の遅延または神経症候なしでの循環症状の出現がみられている。これらの非典型的な症候例には術前からの心血管系、神経系疾患などの基礎疾患の存在と関係している。また全身麻酔下や深鎮

静下では症状の発現の発見が遅れるので注意が必要である。

5)鑑別診断

症状や施行した区域麻酔の種類、薬液の量などから、以下の疾患の可能性も考慮すること。病態名と症候の特徴を記載した。

血管収縮薬への反応—頻脈、高血圧、頭痛、不安感

迷走神経反射—急激な徐脈、低血圧、蒼白、失神

アレルギー—アナフィラキシー（低血圧、気管支痙攣、浮腫）

高位脊髄くも膜下麻酔、高位硬膜外麻酔—徐々に発現する徐脈、低血圧、呼吸停止
併発症—喘息、脳卒中、心筋梗塞など

鎮静薬使用—ベンゾジアゼン系の脱抑制による多弁、呂律困難

過量投与による傾眠、意識消失、呼吸停止

IV.局所麻酔薬中毒の治療[2] [3]

局所麻酔薬を使用する施設では、施設内の薬局に 20%脂肪乳剤（イントラリポス®、以下、脂肪乳剤）を常備すること。また使用頻度が高い部署（例、手術室や分娩室）には、直ちに使用できるよう脂肪乳剤を常備すること（常温保存）。

A. 局所麻酔薬中毒が疑われた場合、まず下記を実施

1)局所麻酔薬の投与を中止

2)応援の要請

3)血圧・心電図・パルスオキシメータの装着

4)静脈ラインの確保

5)気道確保および 100%酸素投与、必要に応じて気管挿管、人工呼吸

6)痙攣の治療（ベンゾジアゼピンが推奨。血圧・心拍が不安定な場合はプロポフォールの使用は不可）

7)（余裕があれば）血中濃度測定のための採血

B. 重度の低血圧や不整脈を伴う場合

1)下記の方法に従って脂肪乳剤を投与

2)標準的な手順に従って蘇生を開始

3)体外循環の準備

重度の低血圧や不整脈が認められない場合は、注意深い観察のもとで、脂肪乳剤の投与を考慮しつつ対症的な治療を行う[3]。何れの場合も患者を監視と直ちに治療ができる場所に移し、観察を続けること。

C. 脂肪乳剤の投与方法（ ）内は体重 70 kg の場合の概算

1)1.5 mL/kg (100 mL)を約 1 分かけて投与。その後 0.25 mL/kg/min (17 mL/min ≈ 1,000 mL/h) で持続投与開始

2)5 分後、循環の改善が得られなければ再度 1.5 mL/kg (100 mL)を投与するとともに持続投与量を 2 倍の 0.5 mL/kg/min (2,000 mL/h) に上昇。さらに 5 分後に再度 1.5 mL/kg (100 mL)を投与（bolus 投与は 3 回が限度）

3)循環の回復・安定後もさらに 10 分間は脂肪乳剤の投与を継続すること

4)多くの報告[19]で、総投与量 10 mL/kg 以下で蘇生効果が報告されており、最大投与量の目安は 12 mL/kg[3]

D. 注意点

- 1)頻脈・不整脈の治療目的でリドカインを用いないこと
- 2)痙攣に対しては、ベンゾジアゼピン、チオペンタールやプロポフォールが使用可能であるが、いずれも少量ずつ投与すること[3]
プロポフォールの溶媒は脂肪乳剤であるが、その濃度は 10%と低く、プロポフォールの投与量増加による直接心抑制が生じるため、脂肪乳剤による治療の代用として使用してはならない[2][3][10]。
- 3)アドレナリンの投与量は、American Heart Association (AHA) の蘇生ガイドライン等に従い、ASRA の基準[2]である $< 1 \mu\text{g}/\text{kg}$ にはこだわらないこと
- 4)局所麻酔薬中毒からの蘇生には長時間を要する必要があることを念頭におくこと
- 5)小児に対しても成人と同程度の体重当たり投与量で脂肪乳剤の効果が報告されている[19]
- 6)脂肪乳剤の投与開始後は、投与前に比べて局所麻酔薬の血中濃度が一時的に上昇する場合がある[20]
- 7)動物実験に基づき計算された、ヒトにおける脂肪乳剤の致死量は 67 mL/kg である[21]

E. 脂肪乳剤の副作用

脂肪乳剤を局所麻酔薬中毒の治療目的で用いた場合、ほとんどの症例で上述の最大投与量以下で、副作用なく効果が認められている[19]。近年、脂肪乳剤の副作用について多くの報告[22]がなされているが、ほとんどは局所麻酔薬以外の薬物による中毒の治療後に生じたものである。

局所麻酔薬中毒を生じた 10 症例に対して脂肪乳剤を用いた場合は副作用が生じなかったが、それ以外の薬物による中毒の 30 症例に投与後に、血清アミラーゼの上昇（投与量 1,000 mL）、高脂血症（同 1,000 mL）、気管支痙攣（同 4.5 mL/kg）が各々 1 症例で生じたとされる[23]。この原因として、神経ブロック等の目的で用いられた局所麻酔薬は、局所からの吸収が比較的急速に生じ、血中濃度の上昇も比較的短時間であるのに対し、局所麻酔薬以外の中毒薬物は経口摂取される場合が多く、消化管からの吸収が長時間にわたって持続するため、より多量の脂肪乳剤が長時間にわたって投与される場合が多いためと考えられる。

重篤な副作用として、多量の循環作動薬による中毒症例に対し、脂肪乳剤の投与後まもなく高度の徐脈や心停止を生じた症例が報告[24]されているが、脂肪乳剤が原因であるとは特定されていない。この他、局所麻酔薬以外による未成年者の薬物中毒症例に対して脂肪乳剤の投与後に、肺障害（同 100 mL）[25]や膵炎（同 10.5 mL/kg）[26]が報告されているが、前者については蘇生の際に用いられたアドレナリンが影響している可能性がある。また脂肪乳剤の投与後に血液濾過を試みた際に、濾過フィルターの目詰まりが生じたことが報告されている[27]。脂肪乳剤の投与後は呼吸状態や胸部レントゲン写真に注意するとともに、リパーゼ、アミラーゼ等の検査を行うことが望ましい。

参考文献

1. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK, Smith AF. The Helsinki Declaration on patient safety in anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010; 27:592-7 (ヘルシンキ議定書)
2. Neal JM, Mulroy MF, Weinberg GL. American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Checklist for managing local anesthetic systemic toxicity: treatment of local

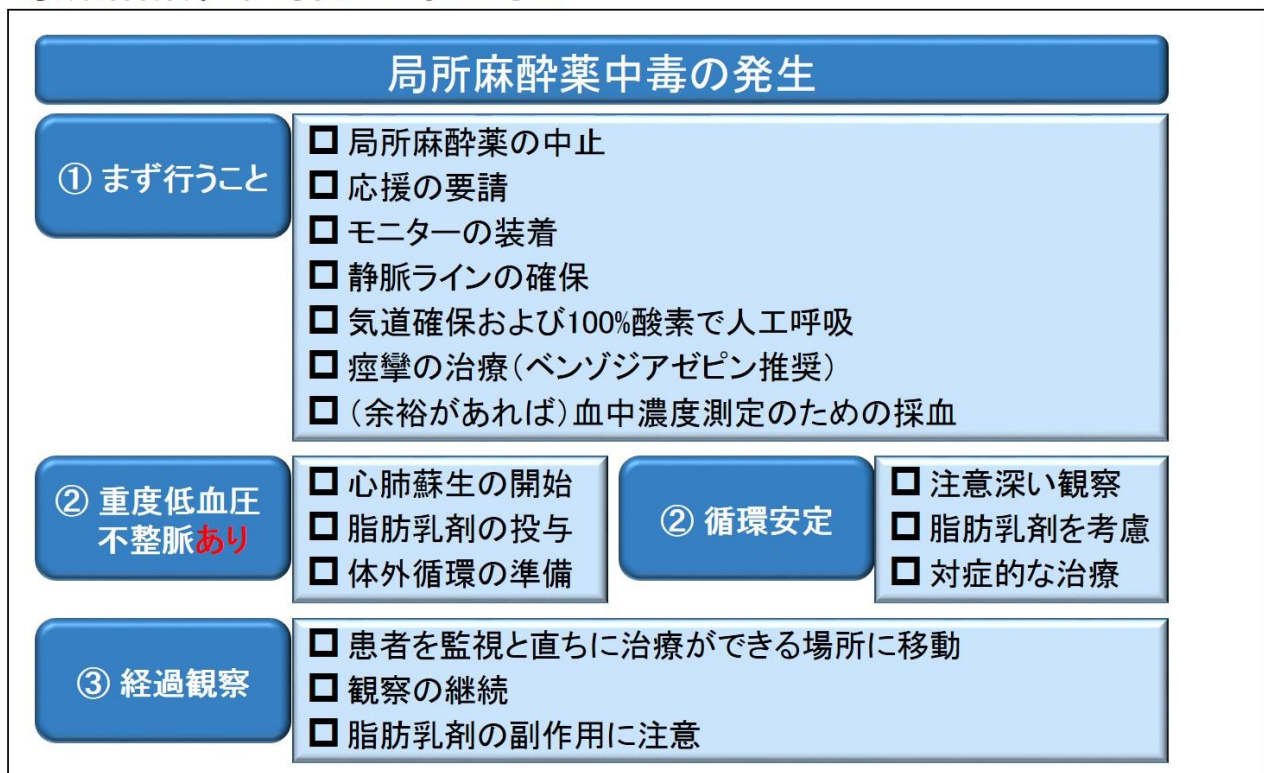
- anesthetic systemic toxicity : 2012 version. Reg Anesth Pain Med 2012; 37:16-8 (ASRAの局所麻酔薬中毒ガイドライン : チェックリスト)
3. Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, Meek T, Picard J, Short T, Weinberg G. AAGBI Safety Guideline : Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. https://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf (AAGBIの局所麻酔薬中毒ガイドライン)
 4. Hoegberg LC, Bania TC, Lavergne V, Bailey B, Turgeon AF, Thomas SH, Morris M, Miller-Nesbitt A, Mégarbane B, Magder S, Gosselin S, Lipid Emulsion Workgroup. Systemic review of the effect of intravenous lipid emulsion therapy for local anesthetic toxicity. Clin Toxicol 2016;54:167-93 (総説)
 5. Cox B, Durieux ME, Marcus MAE. Toxicity of local anaesthetics. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003;17:111-36 (総説)
 6. Mulroy MF, Hejtmanek MR. Prevention of local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010;35: 177-80 (専門家による推奨)
 7. Brown DL, Ransom DM, Hall JA, Leicht CH, Schroeder DR, Offord KP. Regional anesthesia and local anesthetic-induced systemic toxicity: seizure frequency and accompanying cardiovascular changes. Anesth Analg 1995;81:321-28 (総説)
 8. Tanaka K, Watanabe R, Harada T, Dan K. Extensive application of epidural anesthesia and analgesia in a university hospital: incidence of complications related to technique. Reg Anesth 1993;18:34-8 (対照を含まない症例報告)
 9. Auroy Y, Benhamou D, Bagues L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, Bouaziz H, Samii K. Major complications of regional anesthesia in France: the SOS Regional Anesthesia Hotline Service. Anesthesiology 2002;97:1274-80 (対照を含まない症例報告)
 10. Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF 4th, Di Gregorio G, Drasner K, Hejtmanek MR, Mulroy MF, Rosenquist RW, Weinberg GL. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. Reg Anesth Pain Med 2010;35:152-61 (専門家による推奨)
 11. Rosenberg PH, Veering BT, Urmev WF. Maximum recommended doses of local anesthetics: a multifactorial concept. Reg Anesth Pain Med 2004;29:564-75 (総説)
 12. Wolfe JW, Butterworth JF. Local anesthetic systemic toxicity: update on mechanisms and treatment. Curr Opin Anaesthesiol 2011;24:561-6 (総説)
 13. Mather LE, Chang DH. Cardiotoxicity with modern local anaesthetics: is there a safer choice? Drugs 2001;61:333-42 (総説)
 14. Pan PH, Bogard TD, Owen MD. Incidence and characteristics of failures in obstetric neuraxial analgesia and anesthesia: a retrospective analysis of 19,259 deliveries. Int J Obstet Anesth 2004;13:227-33 (対照を含まない症例報告)
 15. Guay J. The epidural test dose: a review. Anesth Analg. 2006;102: 921-9 (総説)
 16. Zetlaoui PJ, Labbe JP, Benhamou D. Ultrasound guidance for axillary plexus block does not prevent intravascular injection. Anesthesiology 2008;108:761 (1例報告)
 17. 「日本麻酔科学会安全な麻酔のためのモニター指針」日本麻酔科学会, 2014年7月
 18. Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW, Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity. A review of published cases, 1979 to 2009. Reg Anesth Pain Med 2010;35:181-7 (専門家による推奨)
 19. Oda Y. Lipid resuscitation: development in basic research and application to clinical practice. J Anesth 2013; 27: 811-4. (総説)
 20. Shi K, Xia Y, Wang Q, Wu Y, Dong X, Chen C, Tang W, Zhang Y, Luo M, Wang X, Papadimos TJ, Xu X. The effect of lipid emulsion on pharmacokinetics and tissue distribution of bupivacaine in rats. Anesth Analg 2013; 116: 804-9. (動物実験)
 21. Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, Ripper R, Edelman L, Boumendjel R, Drasner K, Weinberg GL. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. Reg Anesth Pain Med 2010; 35: 140-4. (動物実験)

22. Fettiplace MR, Akpa BS, Rubinstein I, Weinberg G. Confusion about infusion: Rational volume limits for intravenous lipid emulsion during treatment of oral overdoses. *Ann Emerg Med* 2015; 66: 185-8. (総説)
23. Cave G, Harvey M, Willers J, Uncles D, Meek T, Picard J, Weinberg G. LIPAEMIC report: results of clinical use of intravenous lipid emulsion in drug toxicity reported to an online lipid registry. *J Med Toxicol* 2014; 10: 133-42. (対照を含まない症例報告)
24. Cole JB, Stellpflug SJ, Engebretsen KM. Asystole immediately following intravenous fat emulsion for overdose. *J Med Toxicol* 2014; 10: 307-10. (対照を含まない症例報告)
25. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008; 51: 412-5. (対照を含まない症例報告)
26. Levine M, Brooks DE, Franken A, Graham R. Delayed-onset seizure and cardiac arrest after amitriptyline overdose, treated with intravenous lipid emulsion therapy. *Pediatrics* 2012; 130: e432-8. (対照を含まない症例報告)
27. Rodriguez B, Wilhelm A, Kokko KE. Lipid emulsion use precluding renal replacement therapy. *J Emerg Med* 2014; 47: 635-7. (対照を含まない症例報告)

局所麻酔薬中毒の診断

観察とモニタリング	局所麻酔薬中毒の診断は、局所麻酔薬の使用後に発現する臨床症候に基づいて行われるため、十分な患者観察とモニタリングが重要である。
中枢神経系の症候	<ul style="list-style-type: none"> 初期: 大脳皮質の抑制系の遮断に伴う刺激症状(舌、口唇のしびれ、金属様の味覚、多弁、呂律困難、興奮、めまい、視力、聴力障害、ふらつき、痙攣など) その後: 興奮経路の遮断による抑制症状(譫妄、意識消失、呼吸停止など) 典型的な神経症状が緩徐に悪化する経過をとらず、直接にけいれんや心停止で発見されることもあるため注意
心血管系の症候	<ul style="list-style-type: none"> 初期の神経症状に伴った、高血圧、頻脈、心室性期外収縮 その後、洞性徐脈、伝導障害、低血圧、循環虚脱、心静止などの抑制徴候 局所麻酔薬の直接の血管内への注入の場合などは、神経症状なしで循環虚脱 心電図上は、PR延長、QRS幅の増大が特徴的
非典型的症候	<ul style="list-style-type: none"> 先駆症状を呈する症例は16% 症候の発現の遅延または神経症状なしでの循環症状の出現がみられる症例は41% 全身麻酔下や深鎮静下では症状の発現の発見が遅れるので注意
発症までの時間	発症までの時間は様々であり、状況に応じて十分な観察が必要である。

局所麻酔薬中毒発生時の対応



局所麻酔薬中毒発生時の脂肪乳剤の投与法

20% 脂肪乳剤の投与法

1.5 mL/kg (100 mL) を約1分かけて投与

0.25 mL/kg/min (17 mL/min \approx 1,000 mL/h) で持続投与開始

5分後

循環の改善が得られなければ、再度1.5 mL/kg (100 mL) を投与
同時に持続投与量を2倍の0.5 mL/kg/min (2,000 mL/h) に上昇

さらに5分後

再度1.5 mL/kg (100 mL) を投与 (bolus投与は3回が限度)

循環の回復・安定後もさらに10分間は脂肪乳剤の投与を継続
最大投与量の目安は12 mL/kg

()内は体重70 kgの場合

謝辞

このプラクティカルガイドは、日本麻酔科学会 局所麻酔薬中毒へのガイドライン WG によって作成された：西川精宣，小田裕，土井克史，酒井規広，祖父江和哉