

特集

長期連用薬剤の循環器に及ぼす影響

心大血管手術患者における長期連用薬剤と術中、術後急性期の問題点

今井康晴* 高田勝美** 白井希明**

心大血管手術術前に種々の薬剤を長期連用している場合がある。心大血管手術の術中、術後の管理には、血行動態および心疾患に関する深い知識を必要とするのみでなく、長期連用している薬剤の心大血管に対する作用、副作用も熟知する必要がある。また術中麻酔管理にも、各種の心疾患の特有な血行動態をよく考慮して最も安全な薬剤を使用することが必要である。ここでは心大血管疾患患者で普通に長期連用している薬剤を中心として術中、術後の急性期管理の注意点を略述する。

1. digitalis 製剤

digitalis 製剤は心不全治療の目的で最も多く術前に使用されている薬剤である。本剤では不全心で心筋の収縮力をたかめ、心拍出量を増加させる。エネルギー産出の指標として酸素消費量をみると、digitalis は心筋の酸素消費量を増加を来すことはないが、細胞内の遊離カルシウムイオン濃度を高めることで心筋の収縮力を増加させると考えられる。したがって、その主な作用はカテコールアミンの作用とは独立して、心筋を直接刺激し心筋収縮力を増加し、心拡大の減少、心拍出量の増加をきたす。本剤の刺激伝導系に対する作用は迷走神経刺激による房室結節と His 束の伝導抑制で房室伝導を遅延させ、高濃度では刺激伝導系への直接抑制で房室ブロックを生じる。digitalis 製剤の中で現在最も多用されるものは、digoxin で作用時間が短く、血中濃度が測定出来る利点がある。その排泄は腎臓で、クレアチニン・クリアランス値に影響を受ける。腎機能が正常であ

れば、40%が腎から排泄される。したがって腎機能が低下する術中、術後では排泄遅延が起り、digitalis 中毒の傾向になりやすい。digitalis は心筋の興奮性を高め、被刺激性が亢進するから開心術では、術前より投与している利尿剤の副作用も加わって血清K濃度が低下することが多く、digitalis 中毒に陥りやすい。術後の junctional tachycardia、房室ブロックを伴った上室性頻脈 (PAT with block) などは、digitalis 中毒症状として頻度が高く、容易に低心拍出量症候群を引き起す。また術後の陽性変力作用を必要とするときは、通常の inotropic agent を点滴投与することで目的を達するから、術直後の digitalis 作用を期待する必要はない。したがってわれわれは、術前48時間前に digitalis を中止している。術後は症例により異なるが、一般的に48時間以上経過してから維持量で開始する。digitalis 中毒を診断するのに digoxin の血中濃度を測定するが、2 ng/ml 以上が中毒量とされている。しかし測定に時間がかかるため、急性期の診断には役立たない。

術前に投与を中止しても完全に digitalis 中毒が予防できるものでなく、心室性期外収縮、2段脈、上室性不整脈、房室刺激伝導障害などが発生するときは、常に中毒の可能性を考慮する必要がある¹⁾。心室性期外収縮に対しては、リドカインが適応であり、1 mg/kg を静注し、有効ならば持続点滴する。リドカインは心筋収縮力を低下せず、房室刺激伝導障害を来さずに、異所性ペースメーカーを抑制し、また15分程度で代謝されるので安全な薬剤である。上室性不整脈に対してはフェニトインを点滴静注して有効な場合もあるが²⁾、術中、術後の急性期には心臓ペースングが安全であ

*東京女子医科大学循環器小児外科

**同麻酔科

る。急性期の頻脈は低心拍出量症候群となり致命的となるので、有効な抗不整脈剤を見いだすのに時間をかけるより、直流除細動器を用い cardioversion を考慮すべきである。除細動は digitalis 中毒では危険とする意見もあるが³⁾、われわれは経験していない。上室性不整脈に対する β -遮断剤使用は、その negative inotropic action に十分注意して慎重にすべきである。digitalis 中毒が疑われる場合には、血中K濃度に注意し低下していれば、KCl を点滴する。開心術直後には細胞K欠乏があり、血中K濃度が正常でも GIK 溶液 (glucose-insulin-potassium) の点滴で不整脈が消失する強合が多く、常に考慮すべき方法である。

2. 利尿剤

心不全、高血圧に対し thiazide 系薬剤、loop 利尿剤、抗アルドステロン剤などの利尿剤を長期連用する症例は心大血管手術症例には多い。一般的に利尿剤の長期連用は低ナトリウム、クロール、カリウム血症を来す。低カリウム血症は術中、術後に心筋の被刺激性を亢進し、digitalis 中毒や重篤な不整脈を発生する危険がある。殊に開心術ではこの傾向が強いから、血清K濃度を頻回に測定し成人では3.5-4 mEq/L 以上に保つようにする。小児では心室性不整脈の頻度が少ないので、2.5 mEq/L 以上で十分である。乳児例では低 Na 血症で 130 mEq/L 以下になると、乏尿になるので注意が必要である。低 Cl 血症で高度の代謝性アルカローシスとなれば KCl 溶液または、アミノ酸製剤で補正する。一般に利尿剤の連用による重篤な副作用はない。

3. β -遮断剤

β -遮断剤は心臓にたいし陰性変力作用 (negative inotropic action) と陰性変時作用 (negative chronotropic action) を示す。したがって心臓に対する作用は心拍数の減少と心筋収縮力の減少により心筋の酸素需要を低下させるが、同時に左心室容積の増加と、駆出時間の延長による酸素需要の増加もある。しかし総合作用は心筋酸素需要の減少を来すため、虚血性心疾患治療に使用される。 β -遮断剤は種々あるが、代表的なプロプラノロールについてのべると、その薬理作用はアドレナリンに類似した構造をもち、 β -アドレナリン受

容体 (adrenergic effector site) に結合するが、adenyl cyclase を活性化しないため、アドレナリンと競合して β -遮断作用を示す。

プロプラノロール (インデラル) は経口投与では、肝臓を通過するときに90%程度が代謝され、24時間で完全に代謝される。血中濃度の半減期は経口投与では3-6時間、静脈投与では2-3時間とされる^{4,5)}。また心筋からの排泄も24時間で完全に行われるとされている。長期連用の場合にも18時間後には心筋にたいする β -遮断作用は証明できず、48時間では完全に β -遮断作用が消失するとされる^{6,7)}。したがって現在では β -遮断剤を中止せずに手術を施行するべきとする意見が多い。

しかしながら開心術の場合は、 β -遮断剤の作用が手術中に持続すると、低血圧、徐脈、心停止などが発生することがあり極めて危険である。また β -遮断剤の作用に拮抗するためには、大量の陽性変力作用剤が必要であり、心停止からの蘇生は非常に困難となる。現在では β -遮断剤投与中の患者でも高血圧患者では麻酔にも安定して耐えられるとして、中止せずに手術とする意見もあるが、心臓手術では陰性変力作用が問題となるため、われわれは術前に投与を中止している。

β -遮断剤は、高血圧症、狭心症に対し長期連用する場合があります。またチアノーゼ性心疾患の分野では、Fallot 四徴症の低酸素発作予防の為にプロプラノロールを連用することがある。

対策としては、術前4-7日間投与を中止する。高血圧症、狭心症に対しては、他の薬剤で治療する。低酸素発作の予防には、フェノバルビタールを経口投与し安静を保つようにする。必要ならば酸素テントも使用する。

β -遮断剤投与中でも、低酸素発作が重積して緊急手術が必要とする場合がある。開心術は陰性変力作用剤投与下では体外循環終了時に、心機能が不良で低心拍出量症候群となりやすく危険であるから、この場合は短絡手術を施行する。われわれは血圧低下を予防する目的で心抑制作用の少ないモルフィン麻酔、またはケタミン麻酔を用い、イソプロテレンールの点滴を用意して低血圧と徐脈に対処している。短絡手術としては、血行動態が最も安定する Blalock-Taussig 手術が適応となる。ハロセン麻酔は β -遮断剤投与下では1.5倍の

心筋抑制が見られるので使用する場合には低濃度とする。筋弛緩剤は血圧低下の少ないバンクロニウムが安全である。プロプラノロールによる低血圧、徐脈にたいしてはアトロピン、アドレナリン、ドーパミン、Ca も有効であるから、術中に準備する。

高血圧症にたいしては、やはり β -遮断剤を術前4-7日で中止し他の薬剤で血圧を管理して手術を施行している。狭心症にたいしては、同様に術前1週間程度投薬を中止して、Ca-拮抗剤やニトロールなどにより管理する。術後の一過性高血圧にたいしてはニトログリセリン点滴が管理しやすい。

4. 亜硝酸製剤

ニトログリセリンなどの亜硝酸製剤は冠状動脈の血管拡張を来し、冠血行を改善する目的で虚血性心疾患に使用される。本剤には麻酔時に問題となる副作用がなく、麻酔導入時の狭心症発作の予防に、また術後の高血圧の管理に舌下錠、または点滴として使用することが多い。

5. カルシウム拮抗剤

カルシウム拮抗剤はカルシウムイオンが細胞膜を通過するのを阻害することで作用を発現する。このカルシウムイオンの細胞膜通過は slow channel とよばれ、ナトリウムイオンの fast channel と異なっている。Ca-拮抗剤は陰性変力作用、陰性変時作用、血管拡張作用および、心筋の刺激伝導速度を遅くする作用を持っている⁹⁾。この薬剤の適応は上室性不整脈と、冠状動脈の spasm により起る狭心症、すなわち異型狭心症である。

Ca-拮抗剤の長期連用により、理論的には筋弛緩剤、 β -遮断剤の作用増強、麻酔剤による陰性変力作用の増強などが考えられるが、臨床的には著明な副作用がない。

しかしベラパミールの術中、術後の急性期での静注では、完全房室ブロックが見られることもあり、ニフェディピンの投与では血管拡張による一時的な低血圧が予想される。

この副作用には、アトロピン、イソプロテノール、カルシウムの静注が有効である。一般的に使用される Ca-拮抗剤として、ベラパミールは陰

性変力作用、刺激伝導抑制作用共に中等度で、血管拡張作用が軽度であり、他方ニフェディピンは陰性変力作用が軽度、刺激伝導抑制はほとんどなく、血管拡張作用が著明である点が異なる⁹⁾。

6. 抗凝固剤

抗凝固剤として人工弁置換後に一般的に使用される薬剤は、ワーファリンであり、弁置換後の再手術時に問題となる。本剤は肝臓におけるビタミンK依存性の凝固因子の生成過程で競合し、凝固因子生成を抑制する。したがって作用発現には12-24時間の遅延があり、また投薬中止後も凝固能回復に遅れが見られる。主な作用機序はプロトロンビン(第2因子)の生成抑制であり、他に第7, 9, 10因子の減少も見られる。

ワーファリンの長期連用時の再手術は、心膜内の癒着剥離にさいし出血が多く、またヘパリン投与を必要とする体外循環後の毛細血管性出血の止血がむずかしいので、術前に投与を中止することが多い。一般的には術前48時間投与を中止し、術前夜または、当日早朝にビタミンKを静注する。ビタミンKが奏功するには最低3-6時間が必要とされる。もし人工弁の血栓症の危険性のため投与を続行するときは、新鮮凍結血漿で凝固因子を補充するのも良い。

7. プロスタグランディン E1

先天性心疾患の中で、純型肺動脈閉鎖症、偽性総動脈幹症などの動脈管依存性のチアノーゼ性疾患、乳児期早期の大動脈離断症、大動脈縮窄症のように下行大動脈の血行が動脈管を介して保たれている疾患では、術前に比較的長期に亘ってプロスタグランディン E1 を投与し、動脈管の開存をはかる場合がある。ことに純型肺動脈閉鎖症の場合は術中、術後の急性期も含めて投与することが多い。

プロスタグランディン E1 は乳児では副作用として下痢、利尿効果があり、その結果として低Na, 低Cl血症がみられる。術中、術後の急性期に低血圧、乏尿の原因となるから、適切な電解質補給が必要となる。

8. 血圧降下剤

心大血管系の疾患で、高齢者では血圧降下剤を

長期連用していることも稀ではない。この場合、術中、術後の急性期の管理で注意すべき点を概説する。

中枢性の血圧降下剤としては、クロニディン、アルファメチールドーバがある。これらの薬剤は鎮静作用があるため、麻酔薬は一般的な用量よりも少なくすむ。クロニディンは中枢神経系の α_2 受容体に作用して末梢への交感神経刺激を抑制して、末梢血管抵抗を低下させる。この薬剤は経口投与のみであるから、術中、術後の急性期には不適當である。また投与中止により rebound hypertension をきたすので¹⁰⁾、手術が予定されるときは余裕をもってヒドララジンなどの薬剤に変更すべきである。メチールドーバも同様に中枢神経系の交感神経抑制と筋後交感神経終末部でアルファメチールノルエピネフリンとなってノルエピネフリンと競合する。この薬剤で注意すべきことは、肝臓障害、Coombs 試験陽性となるものがある点、麻酔中プロプラノロール投与で高血圧となる点である¹¹⁾。

グアナチヂンは選択的に交感神経節後繊維に作用し神経終末部に取りこまれる。このため交感神経刺激でノルエピネフリンが遊離されずに血管拡張を来す。動物実験では脾、心、血管のカテコールアミンが減少する。麻酔中に血圧変動が激しく、麻酔による下降または、カテコールアミンにたいする過敏による高血圧がみられる。また前投薬としてアトロピンを使用し、副交感神経優位とカテコールアミン拮抗による心停止を予防する。低血圧にたいしては過敏性を考慮して少量の昇圧剤を使用することは当然である。またエフェドリン、ケタミン、 α -遮断剤は神経末梢部でのグアナチヂン取りこみを抑制するので、血圧上昇を来す可能性がある¹²⁾。

血管拡張剤としては、ヒドララジン、プラゾシンがあり、前者は動脈の平滑筋のカルシウムイオンの移動を阻害することで血管拡張を来し、プラゾシンは血管平滑筋に直接作用して血管拡張し、交換神経節後繊維の α 受容体をブロックすることで血圧降下を起す。手術中特に注意点はないが、他の血管拡張剤の使用にさいして過剰な血圧下降が起る可能性があるのみである。

9. ま と め

心大血管疾患で最も重要なことは、術中管理の影響が術後の心機能、腎機能に多大な影響を与え、患者の予後をも左右することである。開心術では他の手術では見られぬほど、陰性変力作用剤の使用は危険であり、殊に体外循環より離脱直後は容易に心停止、低心拍出量症候群の原因となる。そのためにプロプラノロール、キニチン、プロカイナムドなどの薬剤を使用して不整脈を control するよりも、ペースメーカーによる overdrive suppression, リドカイン点滴、除細動などの比較的安全な方法を選択することになる。いずれにせよ使用薬剤は short-acting で dose-dependant であることが望ましい。また血管拡張療法の使用にも厳密な適応があり、虚血性心疾患、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全のように左心室拡大を伴う心不全には有効であるが、逆に大動脈弁狭窄、僧帽弁狭窄の場合には低血圧が冠循環の減少を招き有害なことが多い。同様にフォロー四徴症などの低肺血流量性疾患では、末梢血管拡張が肺血流量をさらに減少させ、低酸素血症、アシドーシスによる状態悪化を来す。したがって術中、術後の急性期の管理には、深い薬理学の知識とともに、心大血管疾患に関する病態生理と血行動態の理解が不可欠である。

文 献

- 1) Irons GV, Orgain ES: Digitalis induced arrhythmias and their management. *Prog Cardiovasc Dis* 8: 539-69, 1966.
- 2) Chung DC: Anesthetic problems associated with the treatment of cardiovascular disease. I. Digitalis toxicity. *Can Anaesth Soc J* 28: 6-15, 1981.
- 3) Lown B: Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 29: 469-89, 1967.
- 4) Fitzgerald JD, O'Donnel SR: Pharmacology of 4-hydroxy-propranolol, a metabolite of propranolol. *Br J Pharmacol* 43: 222-35, 1971.
- 5) Shand DG: Propranolol. *N Eng J Med* 293: 280-5, 1975.
- 6) Faulkner SL, Hopkins JT, Boerth RC: Time required for complete recovery from chronic propranolol therapy. *N Eng J Med* 289: 607-9, 1973.
- 7) Romagnoli A, Keats AS: Plasma and atrial propranolol after preoperative withdrawal. *Circulation* 52: 1123-7, 1975.
- 8) Merin RG: Slow channel inhibitors, anesthetics, and cardiovascular function. *Anesthesiology* 55:

- 198-200, 1981.
- 9) Check WA: Calcium antagonists: long-awaited new therapy for heart disease. *JAMA* **245** : 807-16, 1981.
- 10) Bruce DL, Croley TF, Lee JS: Preoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* **51** : 90-2, 1979.
- 11) Nies AS, Shand DG: Hypertensive responses to propranolol in a patient treated with methyldopa-a proposed mechanism. *Clin Pharmacol Ther* **14** : 823-6, 1973.
- 12) Mitchell JR, Oates JA: Guanethidine and related agents. I. Mechanism of the selective blockade of adrenergic neurons and its antagonism by drugs. *J Pharmacol Exp Ther* **172** : 100-7, 1970.

**

**

**

**

**

**