

## 特集

## 長期連用薬剤の術中・術後の循環

稲 田 豊\*

今年厚生省が発表した「58年簡易生命表」によると、男性の平均寿命は74.20歳と前年を0.02歳下回ったのに対し、女性は79.78歳と前年を0.12歳上回っている。又、「58年人口動態統計」によると、死亡率は人口1000対6.2であり、死因別では、悪性新生物が23.8%、脳血管疾患患者が19.7%、心疾患が17.9%と上位3位を占めている。以上の事実は手術症例にも反映されており、心血管系疾患を伴う高齢者の手術患者が増加してきていることは既に御承知の通りである。従って、心血管系疾患に対して術前連用されている薬物と麻酔及び手術中に投与される薬物との間の相互作用は重要な問題である。このような薬物の相互作用が麻酔中に循環面に表われるという報告が発表されたのは1955～1965年の間で、1960年代には降圧薬の投与は術前1～3週間中止するのが安全であると勧告された。しかし、1967年にはこの見解に対して疑問が投げられ、降圧薬は手術迄続いて用いた方がよいという現在の方針に変わった。このような全く正反対の見解や方針の交代は医学の進歩によるものであり、臨床医学では珍しいことではない。本稿ではこれらのことについて簡単に述べてみたい。

## 1. 強心配糖体

心不全は存在しないが、心疾患がある患者、心臓予備力が減少している患者などにおいては、侵襲が大きい手術の場合、手術前に予め強心配糖体を投与し、麻酔薬などによる陰性変力作用に対抗させようとする所謂予防的 digitalization が勧められることがある。これに関しては、現在も尚賛

否両論があるが、否とするものが多いようである。反対する理由は、①術後うつ血性心不全の発生を防止しない、②過量になる危険がある、③術後不整脈の治療の危険を増す、④術中発生する不整脈の診断を困難にする、などである。

心不全のために強心配糖体が投与されている患者では、同時に利尿薬が併用されていることが多く、カリウム補給に留意しないと、低カリウム血症を起し、ジギタリス中毒発生の危険を増す。更に、術中過換気による低炭酸血症や不注意な輸液は血漿カリウム値を低下させるし、麻酔薬による不整脈発生を亢進させることもあるので、手術の半減期（強心配糖体の半減期を意味し、例えばジゴキシンでは36～48時間となる）前に強心配糖体の投与を中止することを奨める麻酔科医が多い。体外循環後24時間はジギタリスの毒性効果に対する心筋の感受性が亢進することが報告されている。

術前ジギタリスが投与されている患者にサクシニルコリンを静注すると心室性不整脈がしばしば発生するが、この不整脈は d-ツボクラリン静注によって消失する、と Dowdy ら<sup>1)</sup>が報告している。心筋梗塞発生後ジゴキシンの連日投与されていた上皮小体機能亢進症（血消カルシウム値は高い）の63歳女子に、サイアミラール-サクシニルコリンを静注した所心室性期外収縮が頻発したので、リドカインによってこれを消失せしめた後、再度サイアミラール-サクシニルコリンを用いて気管内挿管を行った所心室細動が発生したが、容易に心蘇生に成功した、と Smith ら<sup>1)</sup>が報告している。機序は不明であるが、サクシニルコリンが心筋細胞からカリウムを急速に除去するので、ジギタリスの毒性による不整脈の発生が促進され、更に気管内挿管によるカテコラミン放出が拍車を

\*東京大学医学部麻酔学教室

かけるのではないかと説明するものがある。

ベラパミル、ニフェジピン、アミオダロン、エリスロマイシン、及びテトラサイクリンはジゴキシンの血清中濃度を上昇させるので注意する必要がある。

## 2. 利尿薬

サイアザイド系剤、ループ利尿薬、抗アルドステロン薬などの利尿薬はうつ血性心不全や高血圧などの治療によく用いられている。利尿薬による高度の低カリウム血症は重篤な不整脈を誘発することがある。従って、血清中カリウム濃度を、ジギタリス治療患者では  $3.5 \text{ mEq/L}$ 、その他の患者では  $3.0 \text{ mEq/L}$  以上に保つことが奨められている。利尿薬の中では抗アルドステロン薬だけが例外であり、高カリウム血症を招来する可能性があり、これはサクシニルコリンの投与によって増強され、心室性不整脈を起す。定時手術症例では血清カリウム値の上限界を  $5.5 \text{ mEq/L}$  とするのがよい。

利尿薬療法によって血液量は  $5 \sim 10\%$  減少する。これは利尿薬の長期間投与後には正常に戻るが、麻酔中は低血圧が発生する危険性がある。循環血液量を正常に回復させるために、術前  $24 \sim 48$  時間利尿薬の投与を中止するものがある一方、休業しないものもある。Estafanous<sup>3)</sup> は前者の立場をとっている。術前  $1 \sim 2$  日に利尿薬の投与を中止すると、体内に水分が反跳的に貯留するので、術中及び術後に腎合併症が発生する危険性が少ないという。水分を過剰に投与した患者の方が、水分や電解質が欠乏している患者に比べて、腎に対する仕事量の負荷がずっと少なくて済むし、脱水状態で手術を受けるよりは術中・後に尿量をよく維持した方が腎合併症発生の危険性が非常に少ないためである。Stanley<sup>4)</sup> は休業しない立場をとっている。うつ血性心不全を治療するのに比べて、血液量減少症を矯正する方が遥かに容易なためであるという。従って、術中血液量減少症を補正するために輸液を行うのを常にしている。この方が、術中に突然出現するうつ血性心不全を治療しようと試みるよりはずっと合理的なように思われると述べている。

## 3. モノアミンオキシダーゼ阻害薬

緒言で述べたように、現在では降圧薬の連用を手術迄続けることが原則になっているが、唯一の例外がこのモノアミンオキシダーゼ阻害薬であり、術前  $2 \sim 3$  週に投与を中止し、他の降圧薬に切替えることが奨められている。幸いなことに、日本医師会雑誌第90巻・第7号の付録「高血圧一病態生理から治療まで」には、モノアミンオキシダーゼ阻害薬は最早治療薬として挙げられていない。世界的にみても、これが降圧薬として用いられることは稀である。

モノアミンオキシダーゼ阻害薬は昇圧薬（特にメトアンフェタミン、エフェドリン、メフェンターミン）、阿片性麻薬（特にペチジン）、バルビツレート、催眠薬、アルコール、精神安定薬（特にフェノチアジン）の効果を増強する<sup>5)</sup>。ペチジンの使用により高血圧性クライゼが起ることがある。

## 4. 交感神経抑制薬

### A. ラウオルフィア製剤とグアナチジン

レセルピン及びグアナチジンは交感神経末端からノルエピネフリンを枯渇させるので、麻酔・手術中に、①ハロセンのような吸入麻酔薬（心筋抑制及び末梢血管拡張を起し得るもの）に対する過剰反応、②血圧の血管内容量の変動（出血によって循環血液量は減少するし、又、筋肉が弛緩して筋肉のトーンが低下すると静脈還流も減少する）への異常な依存性、③カテコラミン系昇圧薬に対する著明な感受性、などの変化が認められる。従って、以前は交感神経終末のノルエピネフリン貯留を回復させるために、術前  $1 \sim 2$  週間休業することが奨められた訳である。術前  $1 \sim 2$  日投与を中止したくらいでは、交感神経系の機能の面からみると、矢張り除神経された状態のままに留まっている。

現在は、治療により血圧が適正に調節されている高血圧症患者が多方面からみて理想的であるという観点に立ち、麻酔時迄必要な降圧療法を続けるのが普通である。降圧薬の投与を中止することは、術前  $2$  週間糖尿病患者にインスリンを与えない暴挙に匹敵すると極言するものさえある。しかし、①血圧は主として血管内容量の制御によって左右される。②カテコラミンに対する過敏性があるので、非常に少量を用いるか、他の血管収縮薬

に切り換える、という2つの大事なことは銘記しておく必要がある。

### B. メチルドーパ

メチルドーパは上位交感神経、即ち血管運動中枢において抑制路を亢進させて作用するものであるが、末梢性の交感神経抑制薬であるラウオルフィア製剤について述べたことが該当する<sup>9)</sup>。プロプラノロール投与によって血圧が著明に上昇することがある。

### C. クロニジン

クロニジンは $\alpha_2$ 受容体作用薬で、 $\alpha$ -メチルノルエピネフリンのように延髄の血管運動中枢の $\alpha_2$ 受容体に作用する。

クロニジンは半減期が短いので、投与中止後8~24時間で禁断症状(発汗, 不安, 頭痛, 潮紅, 振戦, 不眠, 不穏, 頻脈, 軽度の散瞳など)が出現する。特に1日1.2 mg以上の大量が投与されているもので禁断症状が強い。重症例では高度の発作性高血圧, 狭心痛, 心筋虚血の徴候, 及び心筋梗塞が認められ, ジアゾキサイドやヒドララジン+ $\beta$ 受容体遮断薬の静注を必要とする。メチルドーパ, ヒドロクロロサイアザイド, 及びクロニジン(1日2回, 0.1 mg 宛内服)により収縮期圧が130~150 mmHg, 拡張期圧が80~100 mmHg, 脈拍数が70~100拍/分に安定していた体重100 kg, 年齢59歳の男子において, 手術当日の朝クロニジン0.1 mgの内服を中止し, 笑気ハロセン麻酔下に左膝部再建手術を行った所, 回復室入室後2時間に血圧が200~250/120~160 mmHg, 脈拍数が116拍/分に上昇・増加したが, ニトロプルシドの静注と, クロニジン0.1 mgの内服により, 140~180/70~96 mmHgに血圧が低下し安定した, と Brodsky ら<sup>7)</sup>が報告している。この症例から分るように, 朝内服を中止すると, 午後迄に, 或いは, 間違いなく翌日迄には血圧, 心拍数が上昇・増加する。従って, 午後か, 手術の翌日にクロニジン投与が再開できない場合には, 他の降圧薬を用いる必要がある。

Brown<sup>8)</sup>は以下の方針を奨めている。術後間もなくに内服薬を服用できる可能性が大きい場合には, 麻酔導入前1時間前後にクロニジンを少量の水を用いて内服させ, 術後可及的早期に内服を再開する。消化管手術などのように術後数日間内服薬の服用ができない場合には, 術前に非経口的

投与による降圧薬に切り換える必要があり, 従って手術延期を余儀なくされる。

## 5. $\beta$ 受容体遮断薬

プロプラノロールのような $\beta$ 受容体遮断薬を連用している患者では, 麻酔中に治療に不応性の低血圧が発生するのではないかと恐れられている。しかし Prys-Roberts ら<sup>9)</sup>が臨床的検討を行い,  $\beta$ 受容体遮断薬が投与されている高血圧症患者はよく麻酔に耐えることを明かにした。急に投与を中止すると, 内因性エピネフリンやノルエピネフリンに対する感受性が亢進し, 高血圧, 頻脈, 及び心筋虚血が起ることがある。従って, 現在,  $\beta$ 受容体遮断薬は術前に投与を中止すべきではなく, 手術日迄含めて投与を続けるべきであり, 術後可及的早く投与を再開するという事で意見が一致している。

麻酔管理は細心の注意の下に行う。十分な量のアトロピンを投与して心拍数を60拍/分以上に維持すれば, 麻酔を安全に行い得るといふ<sup>9)</sup>。術中, 高血圧や頻脈といったストレスの徴候が出現すれば, 何時でも少量のプロプラノロールを静注するというもの<sup>10)</sup>があるが, 先ず麻酔深度を検討し, 麻酔を深くするという手段をとる方が安全であろう。麻酔と $\beta$ 受容体遮断薬の効果は相加的であり, そのために低血圧と徐脈が発生することがある。この際は, 先ずアトロピンを0.4 mg 静注し, 必要であれば5分毎に反復し, 最大2.0 mg 迄用いてよい。これで問題が解消しなければ, 10%塩化カルシウム液を10分毎に5 ml 宛静注する。アトロピンと塩化カルシウムが無効に終われば, 心臓ペースングを行うが, 反応をみながらイソプロテレノール2~20  $\mu\text{g}/\text{min}$ の点滴静注を行う<sup>11)</sup>。 $\beta$ 受容体遮断薬連用患者における麻酔薬としては, イソフルレンが最もよく, 次いで麻薬, ハロセンがよい。トリクロロールエチレン, サイクロプロペイン, エーテル, 及びメトキシフルレンは, 絶対適応がない限り, 用いるべきではない。エンフルレンの是非に関しては未解決である。

$\alpha$ ,  $\beta$ の両受容体を遮断するラベタロールは, 投与中止によってカテコラミン分泌を増加させるし, 又, ラベタロールの血圧下降作用はハロセンによって増強される<sup>12)</sup>。

## 6. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬は術前にその投与を中止すべきではないが、麻酔薬との相互作用が考えられるので、麻酔科医は注意すべきであるとされている。

Reves ら<sup>13)</sup>は、彼等の経験によれば、ニフェジピン及びベラパミルは手術当日の朝夕投与を続けても安全である、と述べている。術前にニフェジピンを投与している心臓手術患者では、フェンタニール 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を用いて導入した場合、ニフェジピン非投与の同様の患者に比べて、末梢血管抵抗及び血圧が有意に低く、より大量の輸液を必要とした、と Freis ら<sup>14)</sup>が報告している。Henling ら<sup>15)</sup>は、カルシウム拮抗薬、 $\beta$  受容体遮断薬、或いは両薬物を連用している冠動脈バイパス手術予定症例において、ハロセン或いはエンフルレン麻酔を行い、必要に応じて笑気、フェンタニール (10~15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、及びチオペンタール (2~5  $\text{mg}/\text{kg}$ ) を併用したが、①体外循環前、カルシウム拮抗薬単独は P-R 間隔の延長を齎したが、心拍数には変化を来さず、体外循環後、カルシウム拮抗薬の効果は認められなかった。②  $\beta$  受容体遮断薬単独或いはカルシウム拮抗薬との併用は、治療なしの対照群やカルシウム拮抗薬単独群に比し、術周期全体を通じて、より少い心拍数とより長い P-R 間隔を招来した、③完全心ブロックは発生しなかった、④対照群の1例は体外循環後一過性の第2度ブロックを示した、⑤第1度ブロックは麻酔導入後に5%、体外循環離脱時に15%で一過性に出現したが、薬物療法とは無関係であった、⑥  $\beta$  受容体遮断薬の効果は体外循環後10時間迄持続した、ことなどを認め、カルシウム拮抗薬の連用は術周期を通じて刺激伝導には僅かの効果しか及ぼさないと結論している。

## 7. 血管拡張薬

ヒドララジン及びブラゾシンは手術日を含め投与を続け、術後可及的早期に投与を再開する。血管拡張性麻酔薬との併用により低血圧を来す危険性がある。

## 8. アンジオテンシン1変換酵素阻害薬

1MAC ハロセン麻酔下、無処置の自然発生高

血圧ラットでは平均動脈圧が  $121.5 \pm 5.2 \text{ mmHg}$  であるのに対し、カプトプリル前処置群では  $66.0 \pm 8.2 \text{ mmHg}$  と有意に低い値を示すし、出血ショックに対する耐性はカプトプリル前処置によって著しく損われる<sup>16)</sup>。カプトプリル連用患者が術中・術後にどのような循環状態を示すかについて追究した研究はまだないようであり、今後の発展に期待したい。

以上、心血管疾患に対して術前よく連用される薬物によって、術中、術後の循環がどのように修飾されるかについて簡単に述べた。ジギタリス剤やモノアミノオキシダーゼ阻害薬以外のものは手術前に投与を中止する必要はないが、麻酔薬、血管作動薬などとの相互作用はあるので、細かな麻酔管理が必要なことが御理解できたことと思う。

## 文 献

- 1) Dowdy, E. G., Fabian, L. W.: Ventricular arrhythmias induced by succinylcholine in digitalized patients. *Anesth. Analg.* **42**: 501-513, 1963.
- 2) Smith, R. B., Petruscak, J.: Succinylcholine, digitalis, and hypercalcemia. *Anesth. Analg.* **51**: 202-205, 1972.
- 3) Estafanous, F. G.: Preoperative hypertension. In Stanly, T. H., Petty, W. C. (eds.): *Anesthesia and the cardiovascular system*. Martinus Nijhoff Publishers. Boston, p. 37-49, 1984.
- 4) Stanley, T. H.: Anesthesia for cardiac surgery. In Benumof, J. L. (ed.): *Clinical frontiers in anesthesiology*. Grune & Stratton, New York, p. 67-76, 1983.
- 5) 稲田 豊: 医原病の麻酔. *麻酔* **23**: 581-588, 1974.
- 6) Stockley, I. H.: *Drug interactions*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, Edinburgh, 1981.
- 7) Brodsky, J. B., Bravo, J. J.: Acute postoperative clonidine withdrawal syndrome. *Anesthesiology* **44**: 519-520, 1976.
- 8) Brown, B. R., Jr.: Anesthetic considerations in essential hypertension. In Brown, B. R. Jr.: *Anesthesia and the patient with heart disease*. F. A. Davis Company, Philadelphia, p. 89-99, 1980.
- 9) Prys-Roberts, C., Foëx, P., Biro, G. P., Roberts, J. G.: Studies on anaesthesia in relation to hypertension. V: Adrenergic beta-receptor blockade. *Brit. J. Anaesth.* **45**: 671-681, 1973.
- 10) Kaplan, J. A.: *Cardiac anesthesia*. Grune & Stratton, New York, 1979.
- 11) Reid, D., Aylmer, A.: Hypertension in anaesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* **31**: 222-230, 1984.
- 12) Kaufman, L., Summer, E.: Medical problems and

- anaesthetist. Edward Arnold, London, 1979.
- 13) Reves, J. G., Kissin, I., Lell, W. A., Tosone, S.: Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists. *Anesthesiology* **57** : 504-518, 1982.
  - 14) Freis, E. S., Lappas, D. G.: Chronic administration of calcium entry blockers and the cardiovascular responses to high doses of fentanyl in man. *Anesthesiology* **57** : A295, 1982.
  - 15) Henling, C. E., Slogoff, S., Kodali, S. V., Arlund, C.: Heart block after coronary artery bypass-effect of chronic administration of calcium-entry blockers and  $\beta$ -blockers. *Anesth. Analg.* **63** : 515-520, 1984.
  - 16) Kaukinen, S., Kataja, J., Ylitalo, P.: Circulatory effects of renin-angiotensin system antagonists during halothane anaesthesia in hypertensive rats. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **27** : 81-86, 1983

\*\*\*

\*\*\*

\*\*\*

\*\*\*

\*\*\*

\*\*\*