

原 著

術中、麻酔覚醒期および抜管後の血圧上昇に 対するジルチアゼム (CRD-401) 持続 点滴静注法による降圧効果の検討

外 須美夫* 佐々木 剛** 相島 和子**
高橋成輔* 吉武潤一**

要 旨

静脈内投与が可能な Ca 拮抗剤、ジルチアゼム (CRD-401) を用いて、術中、麻酔覚醒期および抜管後の血圧上昇に対する降圧効果の検討を行なった。持続点滴法にてジルチアゼムを投与した結果、覚醒期高血圧群では20~30 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ の投与量にて収縮期血圧の約20%の降圧が得られた。術中高血圧群では、より大量を要し、降圧効果が前2群より得られにくかった。全体として降圧効果の判定結果は著効47%、有効43%、無効10%であった。副作用として30例中2例に房室解離が認められた。

以上より静脈内ジルチアゼム投与法は周術期の血圧上昇に対して有用であると思われる。

はじめに

Ca 拮抗剤は現在、抗狭心症薬、抗不整脈剤および降圧剤として広く臨床に使用されており、最近では脳血管攣縮や肥大型心筋症に対しても、その有効性が報告されている。¹⁾²⁾ また手術中の高血圧に対し Ca 拮抗薬を口腔内注入あるいは舌下投与で用い、その効果について検討した報告もみられる。³⁾⁴⁾

われわれは Ca 拮抗薬の一種であり、静注用として使用可能なジルチアゼム (CRD-401) の手術中および麻酔覚醒期の高血圧に対する適応を次の

3点において検討した。すなわち、1) ジルチアゼム静注法が術中、麻酔覚醒期および抜管後の高血圧に対し有効な降圧効果をもたらすか、2) ジルチアゼム投与にて十分な降圧効果が得られた時点の至適投与維持量、あるいは総投与量はいくらか。更に 3) 副作用の種類、出現頻度はどの程度か、について検討した。

対象と方法

対象は昭和59年7月より昭和60年1月の間に九州大学医学部附属病院手術部において全身麻酔下に手術を施行された患者で、開頭術、開腹術、開胸術を含む30症例である。以下の3群に対してジルチアゼムの持続点滴静注を行ない、血圧、心拍数および心電図の変化を観察した。なお持続注入は IVAC 530 を使用した。ジルチアゼムの投与速度は原則として $5 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ より開始し、血圧、心拍数をみながら徐々に増量した。十分な降圧効果が得られるまで増量を行なったが、 $50 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 以上の使用は避けた。

なお、次に該当するものは対象から除外した。

- (i) うっ血性心不全、伝導障害、徐脈のもの
- (ii) 心筋梗塞後2カ月以内のもの
- (iii) 重篤な糖尿病、肝、腎、脳血管障害のあるもの
- (iv) ジギタリス剤使用中のもの
- (v) 妊婦および妊娠している可能性のあるもの

I) 術中高血圧群

麻酔開始前の収縮期血圧が145 mmHg 以下、

*九州大学医学部附属病院手術部

**九州大学医学部麻酔科

拡張期血圧が90 mmHg以下で、術中に収縮期血圧が麻酔開始前値に比べて120%以上の上昇を示した患者で、麻酔による血圧の調節が困難であった症例7例に対してジルチアゼムを投与した。年齢は19~60歳、平均39歳であり、麻酔法はGOE 3例、GO-NLA 2例、大量フェンタニール麻酔1例、GO-Epidural 1例であった。ジルチアゼム投与前後において麻酔深度の変化および手術操作の大きな変動はなかった。この群の麻酔開始前の血圧は収縮期 121 ± 18 mmHg、拡張期 79 ± 11 mmHg、心拍数は 88 ± 24 であった。(平均 \pm SD)術前高血圧の既往例は含まれていなかった。

II) 麻酔覚醒期高血圧群

手術終了後の麻酔からの覚醒期に収縮期血圧が165 mmHg以上に上昇した患者で、覚醒刺激、抜管操作あるいは気管内洗浄によってさらに血圧の上昇が危惧された症例14例にジルチアゼムを投与した。ジルチアゼムにより降圧が得られ、投与を中止した後に抜管操作を行なった。年齢は28~77歳、平均61歳であり、麻酔法はGOF 3例、GOE 11例であった。この群の麻酔開始前の血圧は収縮期 143 ± 17 mmHg、拡張期 82 ± 8 mmHg、心拍数は 91 ± 17 であった。術前高血圧の既往例は14例中7例であった。

III) 抜管後高血圧群

麻酔からの覚醒を確認し気管内チューブを抜去した後に、収縮期血圧が170 mmHg以上の高血圧を認めた症例9例にジルチアゼムを投与した。年齢は44~77歳、平均62歳であり、麻酔法はGOF 4例、GOE 5例であった。麻酔開始前の血圧は収縮期 159 ± 30 mmHg、拡張期 87 ± 14 mmHg、心拍数は 79 ± 14 であった。術前高血圧の既往例は9例中6例であった。

降圧効果の判定は以下の基準に従い、それぞれ

の症例の降圧効果をその症例の麻酔担当医が判定した。

- 著効: 血圧が目標値以上に下降した場合
- 有効: 血圧は下降したが目標値までは下降していない場合
- 無効: 血圧の下降を認めない
- 悪化: 血圧の上昇を認める。

結 果

術中高血圧群、覚醒期高血圧群、抜管後高血圧群の3群におけるジルチアゼム投与時間、収縮期血圧でみた最大降圧効果、最大降圧効果発現時の投与維持量およびジルチアゼム総投与量を表1に示す。また図1~3には3群における麻酔開始前、ジルチアゼム投与直前およびジルチアゼム持続点滴により降圧が得られた時点、さらに投与中止後約30分の収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数の変化を示した。

I) 術中高血圧群

図1に示すように、術中に収縮期血圧 162 ± 14 mmHg、拡張期血圧 91 ± 12 mmHg、心拍数 109 ± 30 が認められたが、ジルチアゼムの投与により収縮期血圧 112 ± 19 mmHg、拡張期血圧 65 ± 10 mmHg、心拍数 89 ± 25 と、高血圧時に比較してそれぞれ30% ($p < 0.01$), 28% ($p < 0.01$), 19% ($p < 0.01$)と有意な減少が認められた。ジルチアゼムの平均投与時間は44分、最大降圧効果時の平均投与維持量は $36 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 、平均総投与量は $0.78 \text{ mg}/\text{kg}$ であった(表1)。投与中止後約30分の血圧は収縮期 120 ± 13 mmHg、拡張期 72 ± 12 mmHg、心拍数 90 ± 24 であり、降圧効果が持続していることが認められた。

II) 覚醒期高血圧群

麻酔覚醒期の高血圧に対しジルチアゼムを投与した結果、収縮期血圧が 185 ± 19 mmHg から139

表1 3群の平均投与時間、最大降圧効果、投与維持量、総投与量

対 象	症例数	平均投与時間(分)	最大降圧効果(%)	投与維持量($\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$)	総投与量(mg/kg)
術中高血圧群	7	44 ± 25	30 ± 12	36 ± 21	0.78 ± 0.54
覚醒期高血圧群	14	27 ± 16	25 ± 10	28 ± 13	0.58 ± 0.26
抜管後高血圧群	9	23 ± 16	21 ± 7	22 ± 13	0.50 ± 0.54

(mean \pm S. D)

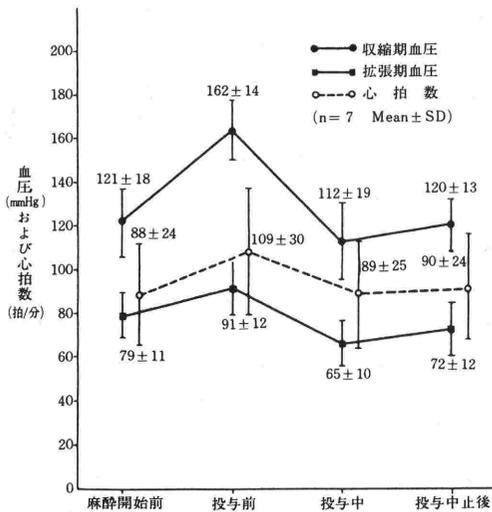


図1 術中高血圧群の血圧，心拍数の推移

±21 mmHg ($p < 0.01$)へ，拡張期血圧が93 ± 8 mmHg から68 ± 8 mmHg ($p < 0.01$)へ，心拍数が93 ± 21から83 ± 23 ($p < 0.01$)とそれぞれ25%，26%，11%の有意な減少が認められた(図2)。この降圧を認めたのちに投与を中止して抜管操作を行なった。抜管操作による血圧の変動は軽度であり，投与中止後約30分の血圧は中止直後の血圧と有意な変化はなく降圧効果の持続が認められた。ジルチアゼムの平均投与時間は27分で最大降圧効果時の平均投与維持量は28 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ，平均総投与量は0.58 mg/kgであった(表1)。

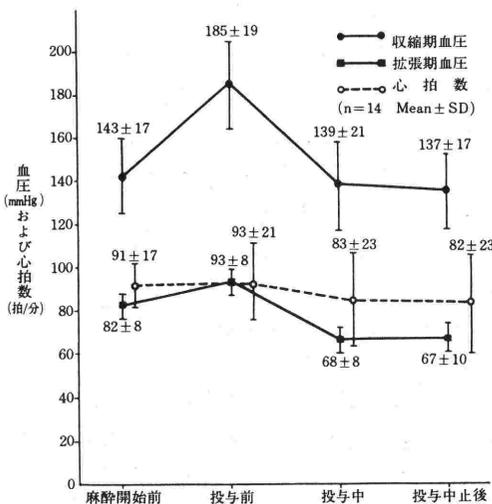


図2 覚醒期高血圧群の血圧，心拍数の推移

III) 抜管後高血圧群

抜管後の高血圧に対しジルチアゼムを投与した

結果，収縮期血圧が196 ± 16 mmHg から155 ± 21 mmHg ($p < 0.01$)へ，拡張期血圧が96 ± 12 mmHg から74 ± 9 mmHg ($p < 0.01$)へ，心拍数が87 ± 18から77 ± 12 ($0.025 < p < 0.05$)へと，それぞれ21%，22%，11%の有意な減少が認められた(図3)。投与中止後約30分の血圧および心拍数に有意な変化はなく，降圧効果の持続が認められた。ジルチアゼムの平均投与時間は23分で，最大降圧効果時の平均投与維持量は22 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ，平均総投与量は0.50 mg/kgであった。

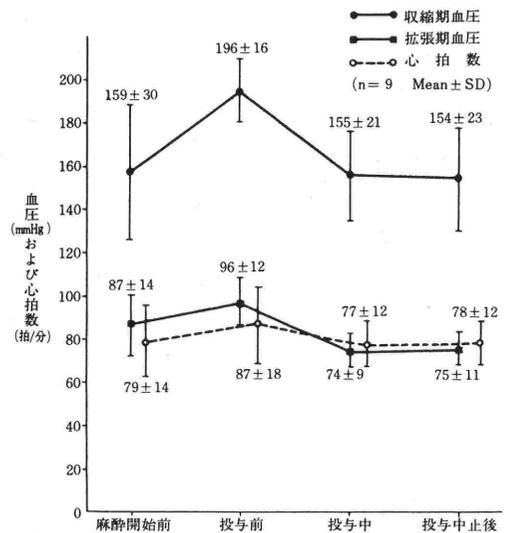


図3 抜管後高血圧群の血圧，心拍数の推移

IV) 降圧効果

各3群のそれぞれの降圧効果の判定結果を表2に示す。各群に1例ずつ無効と判定された症例があったが，それ以外は著効あるいは有効と判定された。とりわけ覚醒期高血圧群では著効が約60%を占めた。全体では著効率47%，有効率43%，無効率10%であった。

表2 3群の降圧効果

対象	症例数	著効(%)	有効(%)	無効(%)	悪化(%)
術中高血圧群	7	3(43)	3(43)	1(14)	0
覚醒期高血圧群	14	8(57)	5(36)	1(7)	0
抜管後高血圧群	9	3(33)	5(56)	1(11)	0
計	30	14(47)	13(43)	3(10)	0

V) 副作用, その他

覚醒期高血圧群で心電図上, 房室解離 1 例, 1 度房室ブロック+房室解離が 1 例認められた。その時の投与維持量は, それぞれの $50 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$, $40 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ であった。いずれの心電図変化も一過性であり, 投与量の減少で正常化した。ジルチアゼム投与による過度の血圧低下は, 術中高血圧群で 1 例認められた。すなわち, エンフルレン 2% で麻酔中, 血圧上昇に対しジルチアゼムを $35 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ まで増量したところ, 収縮期血圧が 170 mmHg から 80 mmHg へ, 拡張期血圧が 100 mmHg から 60 mmHg まで低下した。血圧の低下は一過性であり, ジルチアゼムの投与中止により, 10 分後には収縮期血圧, 拡張期血圧それぞれ 100 mmHg , 70 mmHg へ, 18 分後には 140 mmHg , 90 mmHg に戻った。その他の症例ではジルチアゼムの増量によっても血圧は正常化するのみで, 過度の低下は認められなかった。

なお, 高血圧の既往の有無による血圧降下度の差違について覚醒期高血圧群で検討したが両群に有意な差は認められなかった。麻酔法によるジルチアゼムの降圧効果の差違についても検討したが, 本研究では有意な差違は認められなかった。

考 察

麻酔による術中患者管理の目的の一つに, 外科的侵襲に対する生体の有害な反応を抑えることが挙げられるが, 手術中の異常な血圧上昇に対する管理もその一つである。また手術終了後の麻酔からの覚醒時においては, 痛みや興奮, あるいは気管内吸引や抜管操作による刺激が重なって血圧が過度に上昇することが多い。とりわけ, 術前より高血圧症を合併している患者では麻酔覚醒時の血圧の変動は大きく制御しがたい血圧上昇が起これ, その対処に苦慮することが時に起きる。このような術中, 術後の高血圧に対し, 麻酔深度の調節や鎮痛薬の投与, あるいは血管拡張薬の投与などがなされているが, 一長一短があり満足すべき方法とは言い難い。すなわち, 麻酔薬や鎮痛薬の投与は麻酔覚醒の遅延をもたらし, 血管拡張薬の投与は時に極端な血圧低下がおこるだけでなく, 投与中止後の反跳性高血圧が発生するなどの問題点がある。

ジルチアゼムは Ca 拮抗薬の一種で Ca^{++} の細胞内流入を抑制することにより, 細胞内遊離 Ca^{++} 濃度を減少させ, 血管平滑筋の弛緩作用を有する。ジルチアゼムは同じ Ca 拮抗薬であるニフェジピンと比較すると降圧作用は軽度であるといわれる。また副作用として房室伝導抑制作用が強いといわれる。しかしニフェジピンに比較して非特異的交感神経拮抗作用を持ち, 心拍数を減少させる作用もあることから, 術中および術後の高血圧に対して使用しやすい面を有している。⁵⁾⁶⁾

これまでジルチアゼムを麻酔中に静注法で使用したときの投与量は, 高血圧に対し一回静注法で $10 \text{ mg}^{7)}$ あるいは $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$,⁸⁾ 持続静注法で $2\sim 6 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{8)}$ あるいは術中低血圧の目的で $5\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}^{9)}$ を使用し効果を検討した報告がある。しかし循環調節におけるジルチアゼム静注法による至適投与量は未定であり, 降圧効果の検討は不十分である。本研究ではジルチアゼムの点滴静注法を用い, 原則として $5 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ より開始して降圧効果が得られるまで最大 $50 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ まで増量し, 至適投与量および副作用について検討した。

本研究ではジルチアゼム投与対象群を術中高血圧群, 麻酔覚醒期高血圧群, 抜管後高血圧群の 3 群に分けて検討した。なぜなら, 血圧上昇の原因, 麻酔開始前血圧の程度, および投与中の外的刺激の程度にそれぞれ違いがあり, ジルチアゼム投与による降圧効果の判定や投与量の検討に差違が生じると思われたからである。

術中高血圧群はジルチアゼムの投与維持量は平均 $36 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ にて最大降圧効果が得られ, 他の 2 群に比べると $30\sim 60\%$ 多く, 総投与量も覚醒期高血圧群より 34% 多い。すなわち術中の高血圧に対しては覚醒期, 抜管後の高血圧よりも降圧効果が得られにくく, より大量の投与を要することが認められた。

覚醒期高血圧群, 抜管後高血圧群ではそれぞれ平均 $28 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$, $22 \mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ で十分な降圧が得られた。これらの量はこれまで報告された量に比べるとかなり大量であるが過度の血圧低下は認められなかった。⁷⁾⁸⁾ Ca 拮抗薬は一般に tonus の上昇した血管, すなわち血管抵抗が異常に増大した血管は拡張させるが, 正常な tonus の状態

にある血管に対する作用は少ないといわれている。¹⁰⁾

このような Ca 拮抗薬の作用の特徴は高血圧治療薬として大きな利点である。また心拍数の変化はいずれの群においても有意な減少が認められたが、術中、術後には交感神経系の刺激により頻脈になる傾向にあるので、このジルチアゼムの徐脈作用は降圧効果に加えて循環調節に有利に作用していると思われた。

副作用に関しては全30例中1例に房室解離と1度房室ブロック、1例に房室解離が認められた。いずれも 40 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 以上の高濃度の投与量であり、投与の減量によって正常化した。ジルチアゼムには房室伝導抑制作用があるといわれているが大量使用は慎重を要すると思われた。¹⁰⁾

結 論

1) ジルチアゼムの静注投与が術中、麻酔覚醒期および抜管後の高血圧に対して有効な降圧効果をもたらすかを検討した結果、持続点滴静注にて有効な血圧の下降が得られた。同時に心拍数の有意な減少も認められた。

2) 覚醒期および抜管後の高血圧には平均20~30 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ の投与量にて、収縮期血圧は約20%の降圧効果が得られた。術中高血圧に対しては平均投与量が 36 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ と降圧を得るのに大量を要した。

3) ジルチアゼム投与では過度の血圧低下を生

じることは稀であるが、心電図上で房室解離を呈することがあり、大量投与は慎重を要すると思われた。

文 献

- 1) Murata S, Nagao T, Nakajima H; Cerebral Vasodilation and Spasmolytic Activity of Diltiazem in Anesthetized Animals Jpn. J. Pharmacol. 32; 1033-1040, 1982
- 2) Lovell BH, Paulus WJ, Grossmann W, Wynne J, Cohn PF; Modification of abnormal left ventricular diastolic properties by Nifedipine in patients with hypertrophic cardiomyopathy Circulation 65; 497-507, 1982
- 3) 寒川孝佳, 土井唯津子, 栗林恒一: 麻酔時高血圧に対する Nifedipine の適応に関する臨床的検討, 臨床麻酔 6 : 145-151, 1982
- 4) 上山英明, 田中陽一, 寒川孝佳, 太田又夫: 術中の血圧, 循環管理と Ca 拮抗薬, 循環制御 3 : 306-312, 1982
- 5) 上田慶二, 桑島 巖: 高血圧の治療と Ca 拮抗薬, 循環制御 3 : 288-296, 1982
- 6) 荒木春夫, 中村元臣: Ca 拮抗薬の臨床薬理, 治療学 6 : 187-191, 1981
- 7) 風間富栄, 神山 修, 池田和之: カルシウム拮抗薬塩酸ジルチアゼムの術中、術後の血行動態に及ぼす影響, 臨床麻酔 7 : 1287-1292, 1983
- 8) 謝 宗安, 漢 那頭, 坂西信映, 松本 勲, 池園悦太郎: 血圧コントロールのためのカルシウム拮抗薬, ICU と CCU 7 : 601-613, 1983
- 9) 榎木直子, 行岡秀和, 西村清司, 藤森 貢: 乳癌根治術に対する塩酸ジルチアゼムによる低血圧麻酔法臨床麻酔 8 : 703-706, 1984
- 10) 平 則夫: Ca 拮抗薬のプロフィル, 木村栄一, 平則夫編集, カルシウム拮抗薬—基礎と臨床— pp 13-30, 1983 (医薬ジャーナル社)

**Antihypertensive effect of continuous infusion of diltiazem (CRD-401)
on the elevation of blood pressure observed during perioperative stages.**

Sumio Hoka*, Takeshi Sasaki**, Kazuko Aishima*
Shosuke Takahashi* and Junichi Yoshitake**

Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine** and
Operating Rooms*, Kyushu University, Fukuoka, 812

This study was designed to examine the antihypertensive effect of intravenous diltiazem (CRD-401) on the elevation of blood pressure observed during three perioperative stages:

- 1) during surgical operation under anesthesia (group I, n=7),
- 2) on awaking from general anesthesia (group II, n=14),
- 3) after extubation of the endotracheal tube (group III, n=9).

Continuous infusion of diltiazem 20~30

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ significantly decreased systolic blood pressure by approximately 20% both in group II and group III. In group I, higher doses of diltiazem were needed to obtain an effective reduction of blood pressure. Two out of 30 patients developed A-V dissociation, which terminated spontaneously after reducing the rate of infusion. These results suggest that an intravenous infusion of diltiazem is effective in treating high blood pressure in perioperative patients.