

パネルディスカッション

第7回循環制御研究会
「長期連用薬剤の問題点」

昭和61年4月9日

於国立京都国際会館

座長（稲田・東京大学医学部麻酔科）：では、長期連用薬剤の問題点に関するパネルを始めたいと思います。

厚生省の人口動態統計によりますと、日本人の死因の第2位は脳卒中でありまして、第3位が心臓病であります。さらに最近は働き盛りのうつ病が非常に増加してきております。こういう疾患では数種類の薬物が長期間連用されます。したがって、長期連用自体による副作用の発生、さらに他剤との併用による相互作用の発生が問題になります。このパネルでは主として循環器系に及ぼす影響について論じたいと思います。

では、第1番目に今井先生、お願いします。

長期連用薬剤と心大血管手術：
術中、術後急性期の問題点

- 1) digitalis 製剤：
- 2) 利尿剤
- 3) β -遮断剤
- 4) 亜硝酸製剤
- 5) Ca-拮抗剤
- 6) 抗凝固剤
- 7) prostaglandin E1
- 8) 血圧降下剤

今井（東京女子医科大学循環器小児科）：心臓大血管手術前に種々の薬剤を長期連用している場合がございます。心大血管手術後の管理には、血行動態及び心疾患に対する深い知識が必要とされるばかりではなく、長期連用している薬剤の心大血管に対する作用、副作用も熟知している必要がございます。また、術中麻酔管理にも各種の心疾患の特有の血行動態をよく考慮して、最も安全

な薬剤、または方法を使用することが必要です。私は、心臓大血管手術前に長期連用している薬剤、このスライドに上げてあるような薬剤について、実際臨床上どのようにルーティーンに対処しているかということをお話ししたいと思います。

1) digitalis 製剤：

適応：慢性心不全、心房細動、上室性頻脈
 適応疾患：後天性—弁疾患
 先天性—高肺血流量疾患
 常用薬剤：digoxin 作用時間が短い
 血中濃度測定が容易
 digitoxin 殆ど使用しない

まず第1にジギタリスでございますが、ジギタリスは、ご存じのように心不全の治療または頻脈の治療に非常に多数の例で術前投与している場合がございます。ジギタリスの作用は、当然のことながら、細胞の遊離カリシウム濃度を上げて、それでカテコールアミンの作用とは独立して、心筋を直接刺激して収縮力を増加し、心拍出量の増加を来す薬剤でございますが、同時に刺激伝導系に対する抑制作用もございまして、また多彩な不整脈なども出るために、術前の使用が術中に問題を起こすことがございます。適応疾患として一番多いのは、後天性では弁疾患でございますし、先天性心疾患では、高肺血流量疾患の心不全が一番多い対象でございます。常用薬剤としましては、ほとんどが現在ジゴキシンを使っております。これは、ショートアクティングであるということと、それらから血中濃度測定が一番初めに可能になった薬剤でございますので、そのようにいたしております。ジギトキシンはほとんど使用していません。

1) digitalis 製剤:

術前投与：術前48時間前に投与中止
 理 由：腎機能低下による排泄遅延
 血清K濃度の低下による中毒
 digitalis 中毒による不整脈
 術前対策：心不全—安静，利尿剤増量

原則といたしまして、私どもはすべての疾患において術前48時間前に投与を中止しております。その理由といたしましては、術前術後急性期にはどうしても腎機能の低下が見られますし、ご存じのようにジギタリス剤は腎からの排泄でございますので、腎機能の低下する術中術後にはどうしても過量となりやすいということがございます。第2の理由は、主に開心術でございますが、血清K濃度の低下によりましてジギタリス中毒に容易になりやすいということがございます。第3番目には、ジギタリス中毒による多彩な不整脈というもの非常に治療が困難であるため、原因を単純化するためにもジギタリス中毒というものを除外するためにも、ジギタリスを使っていないという方が有利なように思われます。術前対策としましては、48時間ぐらいのジギタリスの中止ではほとんど問題にはなりません、安静を保つことと、現在まで投与していた利尿剤をやや増量する程度で対処できます。

1) digitalis 製剤:

術中、術後の急性期：
 心不全—catecholamine 投与
 IABP 使用
 不整脈—血清K濃度正常化
 成人 3.5 mEq/L 以上
 小児 2.5 mEq/L 以上
 temporary pacing
 直流除細動器
 術後投与：48時間以上経過後—維持量で再開
 血中濃度測定—2 ng/ml 以下
 乳児期早期は維持量でも中毒

術中術後の急性期に関しましては、当然心臓の手術ですと、かなり高い容量のカテコールアミンを投与いたしますので、ジギタリスの心不全に対する心筋収縮力増強というような作用に対してはカテコールアミンで十分対処できるということで

ございます。したがって、ジギタリスの作用を急性期に期待する必要はございません。また、心不全が非常に強いローアウトプットであれば、成人の場合では IABP を術中でも術後でも多用いたしております。不整脈に関しましては、対処の方法として、まず血清K濃度を正常化するという事はルーティーンにやっておりますが、その目標としている値が、大体成人では 3.5 mEq/l, 小児では心室性期外収縮の頻度がかなり少ないものですから、2.5 mEq/l 以上あればいいと考えております。一番問題になるのは、tachyarrhythmia でございますが、必ずテンポラリーペースングを常用いたしまして、心室性期外収縮、心房性の頻脈に対してはオーバードライブサプレッションをまず第一義的に使います。もし致命的な、非常に危険な心室性期外化縮などが起こりますれば、まず第1に抗不整脈剤として使用したい薬剤はリドカインでございます、1 mg/ml をワンショットで打つてみて、きくようでしたらそれを持続点滴で使用するようにいたしております。普通と違いますのは、術中術後急性期では、私どもはかなりDC コンバージョンというのを多用いたしまして、不整脈がかなり tachyarrhythmia であって、低心拍出量症候群が非常にひどいというときには、一番有効な抗不整脈剤を探す時間というのを惜しむあまり、直流除細動をよくやることがございます。ジギタリス中毒のときには直流除細動をやる就非常致命的であるというような文献も昔はよくあったのでございますが、私どもの経験ですと、このように48時間とめていて、しかもいろいろな不整脈が出て、DC コンバージョンをやつてあまり問題になったことはございません。上室性不整脈に対してはカルシウムブロッカーであるベラパミールを使ってみたりしております。それから、先ほどのお話のような洞性頻脈というのはよく起こるのでございますが、私ども術中では洞性頻脈というのは簡単に直視下手術でありますれば、洞結節を氷で冷却することで簡単に対処できますし、また術後でも体温の上昇をかなり注意深く見るということで、もし洞性頻脈が体温上昇によるものでしたら低体温なども常用いたします。術後の投与は48時間以上経過してから維持量で再開するというようなことがルーティーンでございます。血中濃度測定というのは、2 ng/l 以下に

保つようにということでございますが、これは時間がかかりますので、ジギタリス中毒になっているかどうか、急性の判定にはもちろん役立ちませんが、頻回になるべく測定して、そういう疑いがあるときにはレトロスペクティブに判断して、それからの投与量を調節するというところでございます。乳児期早期では、維持量でも術後急性期では中毒になることがよくございますので、ことに乏尿のときには注意して、あまりジギタリスに頼らないようにいたしております。

2) 利尿剤：

術前投与：継続して問題ない
 常用薬剤：Lasix (Furosemide) Aldacton
 対 策：低K血症—GIK, KCL
 成人 3.5-4 mEq/L 以上
 小児 2.5 mEq/L 以上
 低 Na 血症—乳児期早期では 130 mEq/L 以下で乏尿
 低 Cl 血症—KCL, アミノ酸
 術後投与：術中、術後の急性期
 Lasix 静注
 Ethacrin 酸 胃内注入

次は利尿剤でございますけれども、これはもちろん術前から術中術後に継続して投与して問題ございません。常用薬剤としてはラシックス、アルダクトンというのが多いのでございますが、これの合併症として注意すべきは、やはり電解質のアンバランスでございまして、低カリウム血症に対しては、先ほども申し上げましたが、GIK ソリューション、または KCL の点滴で対処しております。成人では不整脈の出方にもよりますが、3.5から4以上、5以下ぐらいのところでおさめて、小児では 2.5 mEq/L 以上、それから低ナトリウム血症というのは、当然心不全の患者でほとんどの場合低ナトリウム血症ですが、乳児期早期では 130 mEq/L になりますと非常に乏尿傾向になりますので、こういうときにはナトリウムの補正を、高濃度の10%ナトリウム液を点滴に入れて補正しております。低クロール血症に関しては、それがあまりひどければ KCL, アミノ酸ということで、アミノ酸製剤の投与で補正をいたします。術後の利尿剤の投与は、術中術後の急性期ももちろんやりますし、それから静注でやりますし、それから

術後に乏尿がひどいときにはエサクリン酸を胃内注入して、これは術当日ぐらいからでもやって、多少効果があるように思っております。

3) β -遮断剤：

作 用： β -アドレナリン受容体で競合
 陰性変力作用、陰性変時作用
 適 応：心筋酸素需要減少—虚血性心疾患
 心筋収縮力減少—Fallot 四徴症
 高血圧症

常用薬剤：Propranolol

作用持続時間：経口—24時間

48時間で、心筋組織から消滅

β 遮断剤でございますが、 β 遮断剤の作用というのは、 β アドレナリン受容体でアドレナリンと競合して陰性変力作用に陰性変時作用を起こしまして、適用は心筋酸素需要の減少ということの効果から虚血性心疾患、それから心収縮力減少という作用を来まして、ファロー四徴症だとか、高血圧症に適用がございまして、常用薬剤としてはいろいろございますが、一番ポータントで問題になるのがプロプラノロールなのでこれに絞ってお話いたします。この作用時間は、経口では24時間ぐらい、48時間で心筋組織からも完全に消滅されると言われております。

3) β -遮断剤：

Fallot 四徴症：術中管理
 導 入：Ketamine 静注
 挿 管：Pancronium 静注
 維 持：GO Morphine
 対 策：血圧降下防止
 Acidosis 補正
 発作時：大動脈一時的閉塞
 昇圧剤
 7%重曹液
 体外循環移行

ファロー四徴症で術中管理をどうやるかということで、私どもは β 遮断剤をファロー四徴症の低酸素発作に関しては、7日前に切りまして、それからルミナル、それとアタラックスPというもので防止するわけですが、術中管理としてはケタミンの静注をいたしまして、systemic resistance なるべく下がらないように注意して、そ

れで導入いたしまして、挿管はパンクロニウムで筋弛緩を得て挿管して、維持は GO モルフィンでやっております。対策としては、血圧の低下防止、それからアシドーシスをメイロンでときどき補正するというように注意しております。発作が起こったらどうするかということがございますが、開心術でしたら、大動脈を用手で一時的に閉塞して、30秒ぐらいたって、かなり hypoxic spell が劇的に治ることがございます。あとは昇圧剤を使います。アシドーシスを補正することも重要ですが、どうしても治らない場合は、体外循環に即時に移行いたします。

3) β -遮断剤:

Fallot 四徴症: 低酸素発作
 常用量: Propranolol 1-4 mg/kg/day
 術前投与: 7日前より中止 (開心術)
 4-7日前 (短絡術)

術前対策:

- 1) relative anemia の補正
color index 0.8 以上
- 2) Atarax-P 1-2 mg/kg/day
(Hydroxyzine pamoate)
Luminal 5-10 mg/kg/day
(Phenobarbital sodium)
- 3) 点滴確保-脱水予防 (重症例)
5%糖, 電解質液 50 ml/kg/day
7%重曹液 1-2 ml/kg 朝投与
- 4) Morphine 0.1-2 mg/kg (重症例)

これは β 遮断剤のいま申し上げたようなことですが、低酸素発作のときは、術前対策は7日前より中止して、短絡術とか非開心術の場合には4日から7日前に中止して、対策としては貧血の補正、これは血色素係数で0.8以上に保つようにして、アタラックスP、それからルミナル、もちろん酸素もやりますが、非常に重症の場合には点滴を確保しまして、脱水を予防して、hemoconcentration になると viscosity が上がってよけい発作を起こしやすいために、それを予防する目的で点滴をいたします。朝こういう発作が起きますので、予防的に1~2 mg/kg の重曹を投与します。最重症の例ではもちろんモルフィンを使用しましてそれに対処するようにいたしております。そういうことをいたしまして、術中にも低酸素発作が

起こった例がありまして、その例でございますけ

3) β -遮断剤: 術中低酸素発作例

症 例: 3歳♂ 15 kg Fallot 四徴症
 在胎39週 3280 g にて出生、生直後より Cyanosis
 術前血液検査: RBC 112万, Hb 19.5 g/dl, Ht 70.4%
 血液ガス: pH 7.4
 PO₂ 24.5 mmHg
 PCO₂ 34.8 mmHg
 B. E. -2.3 mEq/L
 術前経過: 低酸素発作 4-5回/日
 投 薬: 術前5日前迄 Propranolol 40 mg/day P.O.
 Atarax-P 15 mg/day P.O.
 Phenobal 15 mg/day P.O.
 術当日迄 Luminal 3-5 mg/kg/day
 Atarax-P 3 mg/kg/day
 Tricloryl 1 ml/kg/day
 発作治療 7%重曹液
 Morphine

れども、これは3歳の男児で15 kg で、ファロー四徴症で、出生時は問題なくて、出生直後から cyanosis がございました。術前検査ではヘマトクリットが70%、PO₂ は24%ぐらいで、術前経過はプロプラノロールを切っていく段階で低酸素発作を4~5回起こしているというような状態です。投薬はプロプラノロールを5日前まで投与せざるを得ませんで、それにアタラックスP、ヘノベルビタールを使っておりました。術当日はルミナル、アタラックス、トリクロロールを使って seda-

3) β -遮断剤: 術中低酸素発作例

導 入: Ketamine 20 mg i.v.
 挿 管: Pancronium 4 mg i.v.
 維 持: GO Morphine (胸骨正中切開まで 16 mg 投与)
 胸骨正中切開時より術野の cyanosis 増強
 心膜切開後、主肺動脈に thrill なし
 治 療: 7%重曹液 10 ml
 昇圧剤 いずれも無効
 体外循環に移行、根治手術
 体外循環離脱後: DOA 8 γ /kg/min
 DOB 8-10 γ /kg/min
 ISOP 0.005-0.01 γ /kg/min
 手術時間: 5時間10分 麻酔時間6時間10分
 体外循環: 115分 大動脈遮断: 60分
 術当日抜管、翌日病棟帰室

3) β -遮断剤：

虚血性心疾患：

術前投与：3日前迄に投与中止

重症不安定狭心症：術当日迄投与

術前対策：Nitrol 8-36 tab/day

(isosorbide dinitrate)

Ca-拮抗剤 4 tab/day

術中管理：Fentanyl 麻酔 30 μ /kg

軽症では 20 μ /kg 追加

最重症例では導入前 IABP 使用

挿管：Diazepam 5-15 mg

Pancronium 0.1 mg/kg

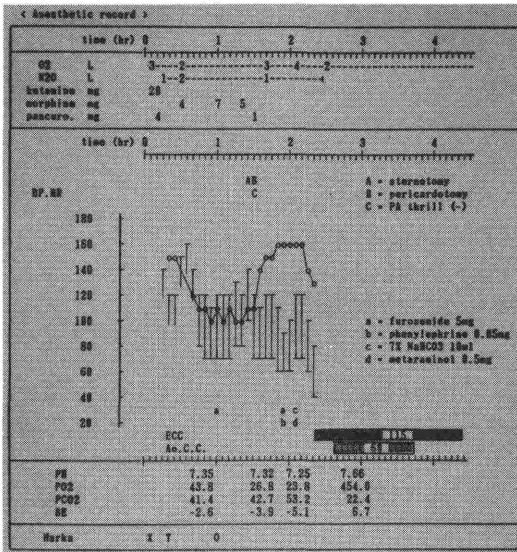
Lidocain 1-2 mg/kg

維持：Halothane 0.5-1%

TNG 原液 5-10 ml/hour

術後投与：術中、術後の急性期使用せず

運動負荷で ST 下降あれば使用



tion をしております。

これが術中経過でございますけれども、導入してから胸骨正常切開をしたときに、すでに色が非常に悪くて、肺動脈のところ thrill が完全にふれないというような状態です。大動脈を用手的に遮断してみましたけれども緩解しないということがございまして、昇圧剤を投与しても緩解しないということで、導入から挿管ぐらいまでのときには PO₂ が下にありますように 43 ぐらいございましたけれども、それが発作を起こしてから 26、23 というふうになりましたが、アシドーシスの方は重曹水を頻回に投与しておりますのでこのくらいでおさまっております。それで、血圧も発作と同時に 100 を切るぐらいに下降いたしまして 90 程度になりまして、昇圧剤をやっても PO₂ がよくなるということでございます。それで対外循環に移行いたしまして、それで大動脈遮断 60 分、体外循環 115 分で根治手術をいたしております。

いまの患者は術後経過は非常に順調でございます。当日に抜管いたしまして、翌日に病棟に帰室しております。虚血性心疾患では多少やり方が違いまして、プロプラノロールの投与は 3 日前まで投与中止ということに原則的にしております。しかし、重症の不安定狭心症の場合には、やむを得ず術当日まで投与しております。術前対策とし

ては、ニトロールを非常に増量いたしまして 8 から 36 錠ぐらい 1 日のますということでございます。カルシウム拮抗剤を 4 tab/day ぐらいで、このプロプラノロールをこれらの薬剤で置きかえるようにいたします。術中管理としては、ペンタニール麻酔を術開始まで 30 μ /kg、軽症ではそれから 20 μ /kg ぐらい追加をするということで、最重症例では非常に狭心症の発作が頻発するとか、低心拍出量症候群がひどいという例では、一番極端な例では、局麻で IABP を挿入して、それで導入をするということがございますし、中等症ぐらいですと、導入をしてから IABP を挿入して、それで開心術になるまで IABP の補助をすることもございます。挿管にはディアゼパム、パンクニウム、リドカインなどを使いながら挿管をいたしまして、維持は、血圧が高くなればハロセンも入れますし、それからニトログリセリン原液とこのをこのくらい使って管理いたします。術後の投与は、術中術後の急性期には使用しないということで、あと病室に帰って、運動負荷試験ができるようになって、coronary bypass をやったにもかかわらず ST 下降があるような例ではまた再使用する例もわずかながらあるということになっております。

今度は亜硝酸剤でございますけれども、亜硝酸剤はニトロールとか、ニトログリセリンでございますが、これは術前からずっと継続して使用しておりますし、術中術後の急性期にも後負荷減少の

4) 亜硝酸剤:

術前投与: 継続して問題ない

術中, 術後の急性期: 後負荷減少に常用

TNG 原液-点滴

Nitrol tape 貼付

適 応: 虚血性心疾患, 左心不全, 高血圧症, 肺高血圧症

目的で非常に頻用されております。その目的には、経口摂取ができないときには TNG, ニトログリセリンの原液をインフュージョンポンプで非常に少量ずつ点滴いたしますし、それからニトロールテープとか、そういうテープを使用することもございます。適用は虚血性心疾患, 左心不全, 高血圧症ということが適用でございまして、小児の場合では肺高血圧症の術後の huyperntensive crisis に、たとえば完全大血管転移症の II 型の術後急性期管理に非常に汎用しております。

5) Ca-拮抗剤:

作 用: Ca⁺⁺ 細胞膜通過阻害

陰性変力作用, 陰性変時作用

血管拡張作用, 刺激伝導遅延

適 応: 上室性不整脈, 不安定狭心症

常用薬剤: Vasolan (Verapamil)

主に洞結節に作用

Adalat (Nifedipine)

主に血管作動性

Herbessar (Diltiazem)

主に心筋作用

術前投与: 継続して問題ない

術中投与: 不安定狭心症では点滴

カルシウム拮抗剤は、作用としましてはカルシウムの細胞膜通過の阻害ということであれになりますが、これもプロプラノロールと同じように陰性変力作用, 陰性変時作用, 血管拡張作用, 刺激伝導遅延などという作用がございまして、術前から投与を中止しないでそのまま手術を行っております。適用は上室性不整脈とか狭心症に常用しております。常用薬剤としてはベラパミール, これは主に洞結節に主に作用しますし、アダラートというのは血管拡張作用が強いニフェディピンです。ヘルベッサは主に心筋にネガティブな作用がございまして、できるならこれは術前に中

止する方がいいといいますが、実際はそのまま使っております。術前投与は継続して問題ないということで、術中投与は不安定狭心症なんかではベラパミールを術中点滴することもございます。

6) 抗凝固剤:

Prothrombin 生成抑制: Warfarin

弁 疾 患-7日前減量開始,

4日前に中止

虚血性心疾患-3日前に中止

抗血小板剤: Persantin, Aspirin

弁 疾 患-14日前に中止

虚血性心疾患-7日前に中止 (血小板半減期に相当)

術 前: 必要ならば Vitamine K 静注

術 後: Urokinase, Persantin 静注

2-3日後 Warfarin 再開

今度は抗凝固剤でございまして、抗凝固剤を弁の手術、それから虚血性心疾患などに術前から連用している場合がございますが、弁疾患では必ず弁の再手術ということになりますので、癒着がひどいので、7日前から減量を開始して、4日前に中止するという方法を原則的にとっております。虚血性心疾患では再手術がまだまだわれわれの施設では少ないものですから、3日前に中止ということにしております。抗血小板製剤としてペルサンチンとかアスピリンとか、それからチクロピジンなんかを使っておりますが、弁疾患に対しては14日前に中止するというようにしています。それから、虚血性心疾患では、血小板のほぼ半減期に相当する7日前に中止ということをしております。術前は必要ならばビタミンKを静注いたしますけれども、これは凝固能が非常に上がる場合がございますので、できるなら使用しないということにしております。術後急性期にはウロキナーゼ、ペルサンチンを静注いたしまして、2~3日後、ドレーンからの出血がほぼきれいになってからワーファリンを再開するというようにしております。

小児では動脈管の開存の目的のためにプロスタグランディンを長期連用、長期といってもせいぜい2~3週間でございますが、使っている患者に対してその手術をする場合がございます。動脈管依存性のチアノーゼ性心奇形, 大動脈縮窄症, 離断症, それから純形肺動脈閉鎖症, ファロー四徴

7) Prostaglandin E1:

作用:	動脈管の開存
適応:	動脈管依存性心奇形 大動脈離断症, 縮窄症 純型肺動脈閉鎖症 Fallot 四徴症極型
術前投与:	継続して問題ない
副作用:	低 Na, 低 Cl 血症 下痢, 利尿効果
術後:	徐々に減量する

ことを使用しますが、結論から申し上げますと、持続しても全然問題はございません。この薬剤の副作用として電解質のアンバランスで低ナトリウム、低クロール血症が起きますし、下痢、利尿効果ということがございますが、かえってこれを術後急性期に切ると乏尿になることがございますので、私どもは2~3日かけて徐々に減量するようにしております。

8) 血圧降下剤:

常用薬剤:

- 1) Angiotensin 拮抗剤: Fruitran, captopril
 - 2) 血管拡張剤: Prazosin (Minipres): α 2-blocker
Hydralazine (Aapresoline): 血管平滑筋弛緩
 - 3) 中枢性血圧降下剤: Methyldopa (Aldomet)
 - 4) β -遮断剤: Propranolol (Inderal)
術前投与: β -遮断剤以外は継続使用
 β -遮断剤術前継続投与の例外:
- 1) 動脈瘤で非開心術
 - 2) 不安定狭心症の重症例
 - 3) Fallot 四徴症で重症の低酸素発作の緊急短絡手術

血圧降下剤ですが、いろいろな常用薬剤がございしますが、プロプラノロールを除いては、ほとんど術前にそのまま継続して使用しております。 β 遮断剤をどうしても術前に切らない場合の例外というのはこの三つでございまして、動脈瘤で非開心術を行って非常に高血圧の者、それから不安定狭心症の重症例を先ほど申し上げました。それからファロー四徴症で重症の低酸素発作を起こして、そのために緊急に短絡手術をする、これも非開心術でございしますが、こういう場合にはやむを得ずプロプラノロールを投与したままで手術をいたします。

これがいまのまとめでございますが、これらの

長期連用薬剤と心大血管手術:

連用薬剤	術前投与と中止
1) digitalis 製剤:	2日前
2) 利尿剤:	継続
3) β -遮断剤:	3-7日前
4) 亜硝酸製剤	継続
5) Ca-拮抗剤:	継続
6) 抗凝固剤 Warfarin	3-4日前
抗血小板剤	7-14日前
7) prostaglandin E1:	継続
8) 血圧降下剤:	継続

薬剤のうちで、術前に切るというのをルーティーンにしておりますのは、ジギタリス製剤が2日前、 β 遮断剤が3~7日前、それから抗凝固剤ではワーファリンが3~4日、抗血小板製剤が7~14日前ということでございます。

どうもありがとうございました。

座長: どうもありがとうございました。

引き続きまして内科の面から、国府先生、願います。

国府(愛媛大学医学部第2内科): 循環器領域で使われます薬は大体長期間使用するものが多いんですが、更にその有効域値が非常に狭いということで、元来あります疾患とは別個に副作用という点で非常に問題になってまいります。きょうは、降圧薬、抗狭心症薬、抗不整脈薬を中心として、内科的立場から、長期間使用する場合にどういう支障が来るか、どういう点に気をつけるかということについて簡単に述べさせていただきたいと思えます。最後に、最近、特に降圧薬あるいは抗狭心症薬につきましては、長期間、30年、40年使われますので、Quality of life という言葉がはやってきておりますが、そういうことについて最後にまとめさせていただきたいというふうに考えております。

まず降圧薬であります、現在では、WHO なり米国の合同委員会が提案しました Stepped care treatment に準じて行われています。作用機序の異なる薬剤の併用療法を原則としております。いままでたとえば第一選択剤にサイアザイド利尿剤を使い、そしてこれがきかない場合には量を上げていって、どんどん量を上げていって、それできない場合に第二選択剤としてレゼルビン

なり、そういう交感神経抑制剤を使うということになっておりましたけども、最近、そうしますと利尿剤の副作用が非常に問題になってまいりまして、特に代謝面における副作用が非常に問題になってまいりまして、少量使うという方向になってきております。少量で作用機序の異なるものを上のせする。最近では、まず利尿剤、あるいは β ブロッカー(β 遮断剤)を第一選択剤として使い、それできかない場合には、量をあまり上げないで、次に交感神経抑制剤から一つ選ぶ。それできかない場合には血管拡張剤(ヒドララジン)を選んでいく、それできかない場合には、交感神経の末端遮断剤を使うということになっております。最近、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、あるいはカルシウム拮抗剤というようような新しい薬が出てまいりまして、これらの選択の方法というのが非常に問題になってきております。最近冠動脈心疾患が非常にふえてまいりまして、利尿剤は血中脂質を上げるということで、20~30年親しまれた薬でございますがむしろ第二選択薬として用いる傾向にあります。そして利尿をつけて、血管拡張剤、カルシウム拮抗剤、 β ブロッカー、あるいはアンジオテンシン変換酵素の降圧をききやすくするというような方向で使われてきております。本講演では、特に現在、第一選択剤として考えておりますこの四つにつきまして述べさせていただきますと思います。

まず利尿剤であります、これは非常に最近問題になってまいりましたのは、こういうデータからであります。Fig. 1 はアメリカで行われた調査でありまして、35歳から57歳の男性約1万人を選びまして、いわゆる虚血性心疾患の危険因子、特に拡張期血圧が90 mmHg以上ある者、それから血清総コレステロール値が高い者、喫煙者、こういうふうな危険因子をもつ人を選びまして、これを二つの群に分けます。SI群(スペシャルインターベンション)では、サイアザイド利尿剤を第一選択薬として、次にレセルピン、第三にヒドララジン、その次にグアネチジン、こういうようなStepped care treatmentをきっちりやっていく。しかも同時に、食事指導を行い、たばこをのまないように注意を厳重にいたしまして、きっちりインターベンション、ケア・トリートメントをやっていく、これはSIであります。それに反しまし

Fig. 1 Multiple Risk Factor Intervention Trial (JAMA 248:1465, 1982)

7年間観察中の累積死亡率(35~57才, 男性, 12, 866名 high risk, DBP 90 mmHg 以上)

年	1000名当りの累積死亡率					
	CHD		CVD		All causes	
	SI	UC	SI	UC	SI	UC
1	1.7	1.4	2.2	1.6	3.0	2.6
2	3.4	4.5	4.4	5.1	6.4	7.5
3	5.9	7.3	7.0	8.2	10.9	13.2
4	8.4	9.8	9.8	11.1	16.2	19.3
5	11.7	12.2	13.8	14.0	24.3	25.6
6	14.4	16.3	17.5	19.2	32.8	34.0
7	17.9	19.3	21.5	22.5	41.2	40.4

SI: special intervention
stepped care treatment → (サイアザイド利尿剤+レセルピン
+ヒドララジン+グアネチジン
+その他)

UC: usual care

DBP, TC, 煙草の Rlsk は有意に SI 群では UC 群に出し低下している。

てユージョアル・ケア(UC群)というのは、適当に治療して、少なくとも拡張期血圧値の下がり方、血清総コレステロールの下がり方、たばこのやめ方はSI群に比べますと、有意の差をもって悪い。このような2つの群に分けて、どちらが心筋梗塞死がたくさん起こったかということをも7年間観察したデータであります。残念ながら、両群の間で差がなかったのであります。血圧は下がっており、TCも下がっており、たばこもやめておるといふ群でも、それをやめない群と何ら有意差はないというデータが出てまいりまして、これはサイアザイドを第一選択剤に使っている所に問題点があるということになってきたわけでありませう。

そこで、各種降圧剤の脂肪、尿酸、あるいは糖の代謝面に及ぼす影響をみますと、サイアザイド剤はTCを上げる、TGを上げる、HDLコレステロールは下げる、虚血性心疾患にとっては悪い方向に作用します。したがって、こういう降圧剤を30年、40年の長期にわたりのましますと冠動脈性心疾患の危険因子を促進する方向に働くこととなります。アメリカでは、日本と多少違うんですが、虚血性心疾患死が死亡者の第1位になってきておりますから非常に神経質になってまいりまして、日本もいずれは、10年、20年後には同じ状態になる可能性がありますから、いまからサイア

ザイドの単独大量療法は避けた方がよろしいという考えであります。

そこで、サイアザイド降圧利尿剤の最近の使い方は、基礎剤として用いてもいいけども、少量用いる。それから他の降圧剤の効果を高める、たとえば血管拡張剤、交感神経抑制剤、 β ブロッカーなどの効果を高めるのが主な目的であるという考え方になっております。副作用防止のために大量の単独療法、いままで行われましたような療法は避けるべきであるという方向になっております。

その次はカルシウム拮抗剤ですが、これは元来狭心症薬、特に異型狭心症に用いられた特効薬ですが、降圧薬として用いられるようになってまいりました。現在売られておりますのにニフィジピン、ディルチアゼム、ベラパミール、ニカルジピンの4種類ありますが、いずれも残念なことにショートアクティングであります。最近緩徐でロングアクティブのものが開発されてきております。これらのCa-拮抗剤の夫々の血管拡張作用、刺激伝導系に対する効果、降圧効果、心拍数に対する作用は、三つとも多少違うわけであります。

Fig. 2 は狭心症を伴った高血圧にニフィジピンの長期投与を行った例であります。平均血圧は下がっております。もちろん心拍数は長期間使

ますと変わりありません。知期間の方の急性期ではむしろ心拍数は、血圧が下がるため、交感神経が刺激されて増加しますが、長期間になるとあまり差はございません。

しかしながら、この場合気をつけていただかなければならないのは、駆出時間 (ET) はあまり変わりませんが、前駆出時間 (PEP) が多少延長するという傾向にあります。したがって、心収縮力をあらわす ET/PP は下がります。故にニフィジピンなどのカルシウム拮抗剤というのはやはり高血圧の患者に長く使う場合には、心収縮力を減らす傾向があるということに今後注意を傾ける必要があります。

次は β ブロッカーであります。現在のところどうして降圧効果があるのかはつきりしておりませんけれども、主な降圧作用は負の inotropic, chrernotropic の作用であります。一般的な副作用としては血液脳関門を通るものは、頭痛、デプレッション、悪夢あるいは逆に不眠ということな中樞神経障害を訴える場合があります。しかし、長期間使いますという、 β_1 , β_2 の選択性があったとしても、これは絶対的なものではありませんから、気管支ぜんそくあるいは潜在性の心不全、除脈、房室ブロックの患者には使用するこ

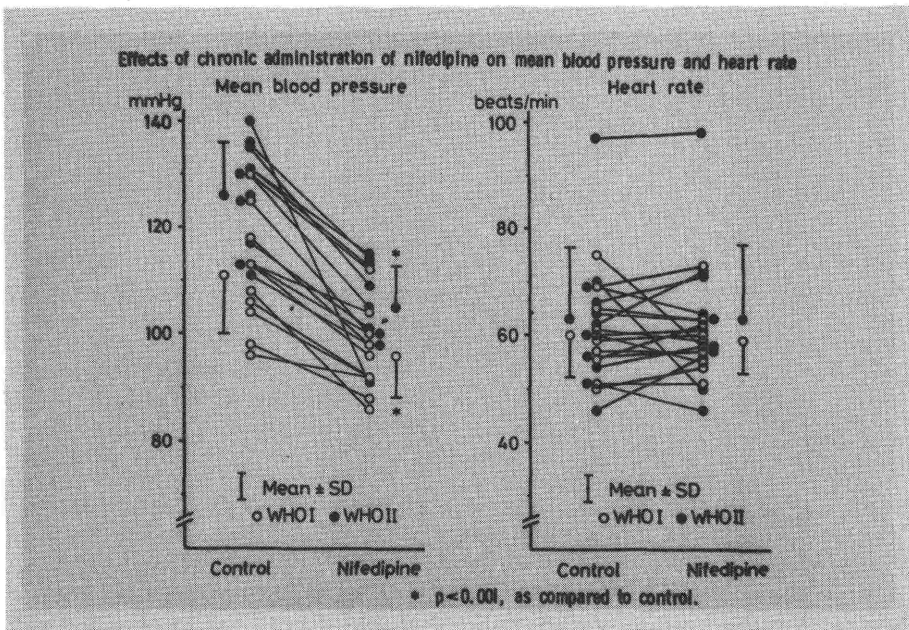


Fig. 2(a)

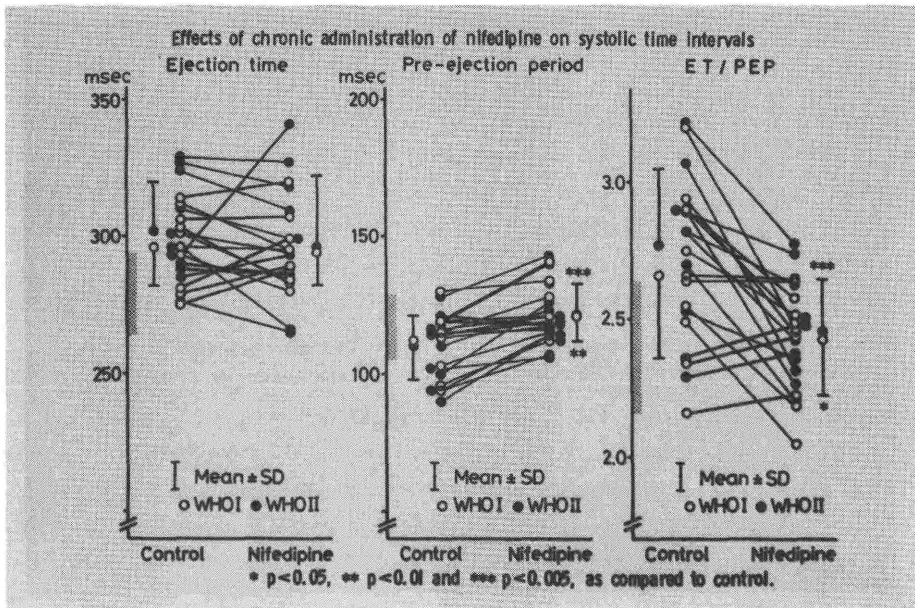


Fig. 2(b)

とは出きません。また、老年者の高血圧が非常にふえてまいってきておりますが、β ブロッカーを使う場合には、特に閉塞性の肺疾患の場合が多いですので注意をする必要があります。また心機能の問題であります。前もって心不全が疑われますときには、利尿剤、ジギタリスを十分やって、そしてそれからβ ブロッカーを使うという注意が必要です。

次に交感神経抑制剤の一つであるメチルドパについての副作用ですが、アレルギー性の副作用がよく報告されておりました。特にアレルギー性の肝炎をおこすことがあります。著者はメチルドパ発熱と同時に、胸部写真および心エコー図にて、心陰影の拡大と左室腔の一時的な拡張をみとめた一例を経験しました。アレルギー性のメチルドパ心筋炎と考えています。

アンジオテンシン変換酵素であります。これは比較的新しい、売られてからまだ2年余りあります。その代表はカプトプリルであります。

カプトプリルの降圧機序は、アンジオテンシン変換酵素を阻害したアンジオテンシンIからIIへのブロック、その結果アルドステロンの生成分泌が減少する。それからキニン作用を増強して血管拡張、PGの生成を促進して、結局血管拡張的に

働き末梢血管機能を低下させます。これを長期間使っておりますという、特殊な副作用がありまして、SHを含んでおりますので、多少免疫学的な副作用もあります。しかし少量では、(日本では1日量37.5~75mg)殆んど副作用はないようであり。更に、急性期と慢性期とで体液性因子、循環動態に対する作用が多少異なります。急性期では、特にレニアジオテンシン系がブロックされ、慢性期ではむしろカリクレイン・キニン系の方が働いてくるというふうにも言われております。それからもう一つは、後で時間があればディスカッションのときでも述べさせていただきますが、腎不全のある患者で使いますと、高カリウム血症が来ますので、特に手術のときには非常に問題になろうかと思ひます。

4~5年間長期間の投与により血圧を正常域にコントロールしても、心拍数はあまり変わりはない。そのときの体液性因子であります。アンジオテンシンIからIIへブロックされますので、アンジオテンシンIIのレニンに対するネガティブフィードバックが取れますので、レニンはむしろ投与初期では上がります。しかしながら慢性投与しておりますとだんだん下がってくる傾向にあります。それから、アルドステロンはもちろん減りま

すが、長期投与では除に復する傾向にあります。血行動態面では、全末梢血管抵抗は、減少しますが、心拍出量は殆んど変化しません。

話を狭心症に移しますが、狭心症の場合には二つに割り切って考えますと、異型狭心症、いわゆる冠動脈の穹縮による場合と、動脈硬化性アテロームによる狭窄があつておこる労作狭心症の二つに分けることができます。実際の場合には両者からんでいる場合も多々あるわけでありす。実際の臨床面では、スパズムアンジナ、いわゆる安静時の狭心症（あるいは異型狭心症）におきましては、ナイトレートは両方とも使いますけれども、カリシウム拮抗剤を主体とし、労作狭心症の場合には心筋酸素消費量を減らす目的でβブロッカーを第一選択剤として使います。

そこで、亜硝酸剤、ナイトレートでございますが、最近長時間持続性の亜硝酸剤が出ておりました、発作の予防薬にわれわれは使っておるわけでありす。発作自身そのものにおいてはこういうふうなものを従来どおり使っておりますが、問題になりますのは、眼圧上昇作用がありますために、緑内障の患者には特に注意を要します。それからもう一つは肥大型心筋症 HCM というのがあるわけですが、これは狭心症とよく似た発作を起してまいりますので、よく狭心症と間違われてニトログリセリンあるいはナイトレートの舌下錠をやられるわけでありす、そのときは心拍数が非常に減つてまいりまして、ショック状態を起すということがありますので、特に肥大型心筋症の場合にはナイトレートは使用はさけるべきです

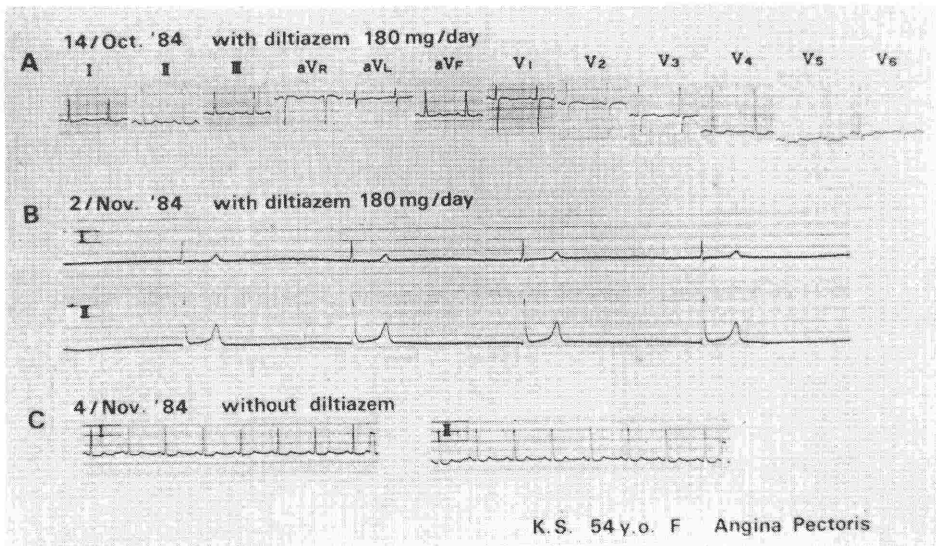


Fig. 3(a)

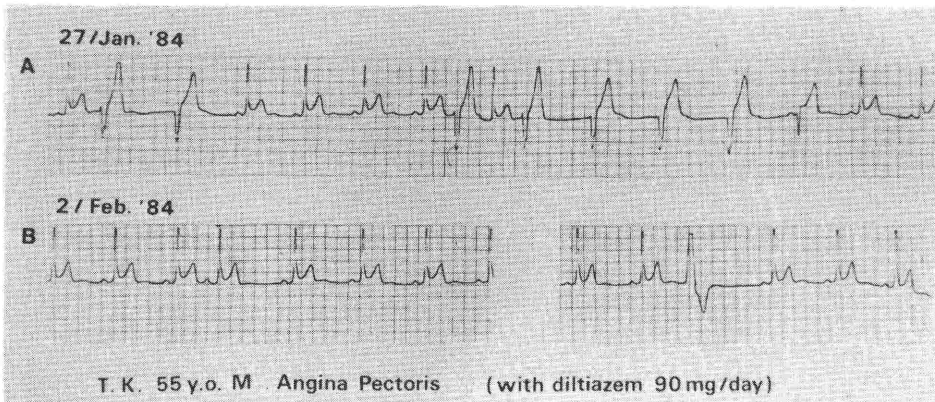


Fig. 3(b)

ので特に注意を要します。

ジルチアゼムは特に刺激運動系を抑制いたします。Fig. 3(a)の患者は狭心症でかなり長期間ジルチアゼム投与をした例であります。180 mg/dayで除脈を起こしております。ジルチアゼムを中止すると正常リズムに復しています。

ベラパミールも同じであります。Fig. 3(b)もジルチアゼム投与例で、1年半ぐらい投与した患者であります。動悸不快感を訴えてまいりまして、洞あるいは房室結節がおさえられて、心室の方からこういうふうな自動性が高まった不整脈(心室性期外収縮)が出ています。これはもちろんやめるとだんだん減ってまいります。

次は抗不整脈剤ですが、内科的に使いますのは、クラスI, II, とIVに属する薬剤です。クラスIはファーストチャンネル、ナトリウムチャンネルをブロックする薬剤であります。その代表的なものとしてIA群:キニジン, プロカインアミド, ジソピラマイドと、リドカインがあります。それからクラスIIというのは β ブロッカー、クラスIIIはあまり使いません。IVはカリシウム拮抗剤、これはスローチャンネル、カリシウムチャンネルブロッカーであります。これらが内科的には主として使われる抗不整脈剤であります。まずその特徴であります。 (Fig. 4)キニジンは心房性、心室性の不整脈によく使われるわけですが、少量から開始する。QT時間が非常に延長してくる場合があります。特にSSSとかあるいは除脈の患者にこれを使っておりまして、特にQT時間が延長してきて、そして心室性頻脈に移行してくる。これはキニジンショックと言われているものであり

ます。それからまたキニジンはジギタリス剤の血中濃度を上昇させるということで、この両者の併用には特に気をつける必要があります。また、クマリン系の抗凝固剤の作用も増強するという作用がありますから、長期間使用する場合にはこういう点をよく注意する必要があります。

β 遮断剤は先ほども出ておりましたが、閉塞性呼吸性疾患には禁忌で、また心機能抑制、除脈作用がありますから特に注意を要する。カルシウム拮抗剤(ベラパミール、ジルチアゼム)も先ほど申しましたとおり、発作性の上室性の頻脈症には第一選択剤に用いられるお薬でございますけれども、やはり除脈、房室伝導障害があり、ベラパミールとジギタリス剤との併用は特に注意を要する。ジギタリスの血中濃度を高める作用があるということで注意を要すると思います。これらの代表的な例を一遍お目にかけたいと思います。

ジソピラマイドでトルサドポイント(キニジンシンコープ)をおこした例を経験しております。SSSの患者であります。ジソピラマイド投与により、QTが延長してきて、R on Tの形をとって、異型的なVTの形をとります。こういう場合がありますので、ジソピラマイドでも注意をしなければなりません。

上室性の発作性頻脈及びmitral valve prolapseと診断された患者で、ジゴキシンとベラパミール120 mgを併用しており、コントロールを得たあとであります。患者自身が勝手にベラパミールを倍量のもので、そして2週間して、動悸を頻発し、上室性頻拍症をおこした例があります。これはジギタリス効果がベラパミールによって助長された

Fig. 4 主な抗不整脈剤長期使用時の注意点

	適 応	注 意 点
キニジン	心房性、心室性不整脈	<ul style="list-style-type: none"> ・ 少量から開始 ・ QT 時間25%以上延長した時は心室性頻脈に進展(キニジン失神) ・ ジギタリス剤の血中濃度を上昇 ・ クマリン系抗凝固剤の作用を増強
β 遮断剤	交感神経過緊張による洞頻脈 β 受容体機能亢進 甲状腺機能亢進症	<ul style="list-style-type: none"> ・ 徐脈、心機能抑制 ・ 呼吸器疾患に注意
Ca 拮抗剤 ベラパミール ジルチアゼム	発作性上室性頻拍症 (PSVT)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 徐脈、房室伝導障害 ・ ベラパミールとジギタリスとの併用時には要注意(ジギタリス血中濃度↑)

Fig. 5 QUALITY OF LIFE
各種降圧剤投与によりもたらせる sexual dysfunction

(Stevenson, J. G. ら, 1984)

	Impotence	Decreased libido	Impaired ejaculation	Gyneco- mastia	Decreased vaginal lubrication	Priapism
サイアザイド系利尿剤	+	+	-	-	+	-
フロセミド	-	-	-	-	-	-
スピノロラクトン	+	+	-	+	+	-
β 遮断剤	+	+	-	-	-	-
メチルドパ	+	+	+	+	-	-
クロニジン	+	+	+	+	-	-
グアナベンツ	+	+	+	+	-	-
レセルピン	+	+	+	-	-	-
ブラソシン	+	-	-	-	-	+
ヒドララジン	+	-	-	-	-	+
グアナチジン	+	+	+	-	-	-
カプトプリル	-	-	-	-	-	-

ものだというふうに解釈しております。こういうことがありますので、ジギタリス剤とベラパミールの併用には特に注意をしなければならないと思います。

最後に、降圧剤についての最近の考え方について述べましょう。Fig. 5 はあらゆる除圧剤について、sexual dysfunction という面からみた報告であります。カプトプリルはまだ歴史が浅いもので何ともまだわかりませんが、一応あらゆる降圧剤、サイアザイドにおいてすらこういうふうなインポテンツが起こってまいります。われわれは、高血圧患者あるいは狭心症患者におきまして、こういうふうな薬剤を長期間投与いたします。したがって、日常生活、特に患者の中には日常社会的な重要なポジションにある患者もあり、また一家を支えている患者もあり、特に長生きしている時代でありまして、高齢化とともに老年者を対象とした狭心症患者あるいは高血圧患者を長期間治療していく必要があります。しかもこの薬はたとえば30歳代、40歳代からのまずと40年、50年とのまかななければならない可能性があるわけです。したがって、日常生活の活動性を落とすような治療法はよくない。特にうつ病、特に外国で言われていることなんです。老年者の自殺の中で半分はレセルピンをのんでおるといことがいわれている位で、こういうふうなセックス、日本人はわりあい謙虚な国民ですから、あまりセックスというようなことは言いませんけれども、外国人で

はこのセックスが非常に問題でありまして、離婚訴訟の問題になるくらいであります。こういうふうなセックスだけではなく、日常生活のアクティビティないし快適さを少なくとも減らすようなお薬の使い方、循環器領域においては、特に長期間使うお薬が多いわけでありまして、その点、われわれ医師としては特に考えておく必要があると思います。その点は十分に配慮を置いて、患者さんの身になって治療しなければならないということが非常に大事でありまして、それがいわゆるQuality of lifeを保っていく、改善していくということが非常に大事な課題に最近なっておるわけでありまして。

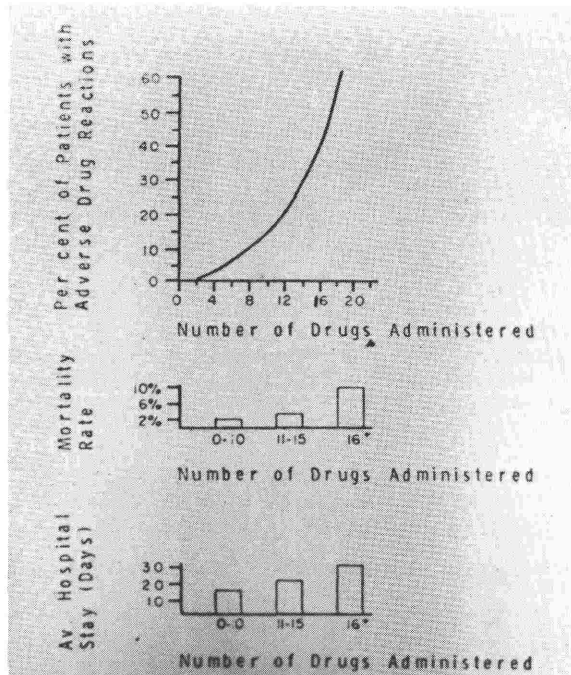
以上、内科領域の方からいろいろ私の日常考えていることをお話させていただきまして、責任を果たさせていただきたいと思っております。どうもありがとうございました。

座長：どうもありがとうございました。

続きまして、麻酔の面に関しまして、福島先生、お願いします。

福島（防衛医科大学校麻酔科）：すでに演者の方々から各症例についていろいろと説明されましたので、私は長期連用薬剤と麻酔科領域の薬剤の相互作用ということで、総括的なお話をしてみたいと思います。

入院患者が平均大体10種類の薬を受けるとどのくらい反応が起こるかということ、大体7.4%、21種類の薬を受けるとどのくらい相互作用が起こ



図(1)

るかということの説明したものです。

これは指数関数的な増加がみられる。また死亡率も増加してくる。あと入院日数が多くなればなるほど使用する薬剤も多くなってくるということを説明しております。麻酔施行前、患者がどのような薬剤を常用しているか十分把握することによって患者に安全な麻酔を施行することが出来ます。図(1)

薬剤を投与した場合の有害反応ということですが、けれども、いろいろと原因がありまして、本日問題になるのがこの薬剤相互作用であります。これが有害反応の原因の中で最も多い頻度であります。

2種類以上の薬剤が反応した場合、その効果は一つはアディション、2+2が4になる。シネルギスムス、2+2が5になったりする。ポテンシエーション、0+2が3になる。もう一つは拮抗効果で2+2が4以下の効果として現われる現象です。

いま述べたことをアイソボルグラムであらわした表であります。二つの薬、AというドラッグのED₅₀を横軸にとりまして、Bという薬のED₅₀を縦軸にとって、その線を結び、この結んだ線上

がいわゆる相加効果として表現される。この線の内側に出るものがいわゆる相乗作用、この線の外側に出るものが拮抗作用としてあらわれるわけがあります。

薬物の相互作用がどこで起こるか、その部位によって簡単にまとめてみました。生体の内外で起こります。経口、静注時、または血漿の中で起きます。腸管でも起きます。または腎、また肝臓の中でも薬剤の相互作用が起こります。

それで、薬剤の相互作用を考える場合に、一つは薬物側から考える場合、化学的な問題、吸収の問題、蛋白結合、体内分布、代謝、及び排泄といったこういったいろいろな問題があります。

もう一つは、患者側の因子を考える。年齢、体格、体重、遺伝的、または病態生理、そういったことを考えなければいけない。それで、個々の症例について簡単に総論的に述べてみます。

まず薬剤側の因子として、皆さんよく使うオピオスタン、これはpH 3.5、でアルカリ性のサイオペンタールとこれを一緒にまぜれば当然沈澱を生ずる。ここでも相互作用が起こる。プロタミンは塩基でありまして、これはヘパリンの酸と反応する

と塩を作り、そして抗凝固作用が低下することが考えられます。

次は吸収に関係して、エピネフリンと局所麻酔薬、これを一緒に使えば局所麻酔剤の作用が延長するとか、また効果という麻酔ガスの問題で、ハローセンと笑気はセカンドガス効果という問題があります。

次は蛋白結合があります。特に問題になるのは、たとえば代表的なバルビチュレイトと造影剤を併用すると、バルビチュレイトの作用が変わってくることがあります。

次は受容体結合で受容体部位でお互いに競合する。最も簡単な例を挙げますと、クラレとアセチルコリンがお互いに競合して筋弛緩作用をあらわす。また抗コリンエステラーゼをやれば、今度はクラレが追い出されて、レセプターでお互いに反応し合うということが代表的な例であります。

代謝に関係することで薬剤の相互作用により代謝を変えます。たとえばエコチオホステート、眼科領域の点眼薬に用いる、これはコリンエステラーゼを阻止するのでサクシニールコリンの作用が延長するというようなことが一つです。ハローセンによる肝炎の発生についても説明できる可能性があります。

次は排泄の問題ですけれど、摂取された薬物の排泄は胆道とか腎、肺から排泄されます。非イオン化型のは膜を容易に通過して、尿細管から再吸収される。たとえばバルビタール剤の場合、酸の場合はあまり排泄されませんが、塩基の場合には、たとえば重曹のようなものが加われば早く腎臓から排泄される。またオピスタンのようなものをやれば呼吸が当然抑制されるから、吸入麻酔剤の排泄はおそくなる。

以上、総論的なことを述べましたが、続いて、本学会が循環制御研究会ということで、少し循環器系の薬剤と麻酔科領域の薬剤について各論的に簡単に述べてみたいと思います。

麻酔中に問題になる薬として、中枢性に働くものと心臓管系に働く主な薬をここに分けてみました。これらの中から麻酔中問題になることをこれから取り上げてみたいと思います。

最初に、降圧剤について取り上げたいと思います。まず問題になるのはレセルピン、アルファメ

チルドバ、こういったものは、麻酔の必要量を減少すると言われています。大体昔は、私が麻酔を習ったころは、1週間ぐらい前からレセルピンの投与をやめよというようなことが言われて、最近では手術やる前まで投与した方がのぞましい。また、サイアジンの利尿剤は、先ほどもご説明ありましたように、電解質の異常が問題になる。次はクロニジン、これも急にやめるとリバンドの高血圧が出てくるので、外科のその日まで薬を維持することが現代の考えです。そして、この薬はたぶん麻酔量を減少させるというように考えられています。

次に降圧剤であるレセルピンは吸入麻酔剤のMACを少なくするとか、バルビチュレイトによる睡眠時間を増加するとか、交感神経系アミンに対して特に間接的に作用するもの、エフェドリンには反応しない。特にエピネフリンに対しては感受性が高い。

レセルピンとメチルドバの降圧剤はMACをある程度減少する。グアナチジンはあまりMACにいい関係ない。

プロプラノロール即ち β 遮断剤は、先ほどから何回もいろいろとご説明がありましたように、麻酔剤の心筋の抑制作用をさらに増強すると考えられている。しかしながら、MACにはあまり関係ないということでもあります。ピンドールのような β 遮断剤、術前まで使用した方がよいというような考えがいまの趨勢だと考えられます。

これは β 遮断剤を長い間使っていると、今度やめたときたくさんレセプターがふえます。急性投与のときは問題ないんですけど、今度は長期間使ってやめるとレセプターがふえるためにカテコールアミンに対する感受性が増加します。特にエフェドリンに対して非常に著しい反応が見られる。

これはプロプラノロールの使い方について若干絵で説明したわけです。正常な健康人はたくさんリザーブがあります。心臓は三つの重さのものを持ち上げられる。健康人にプロプラノロールを使っても状態を示します。それから、プロプラノロール使用者にアドレナリン刺激を与えた場合には、このノルマルでプロプラノロールを使ったものと比べると、全然重さに耐えられないような現象が起こるわけでありまして。(図2)

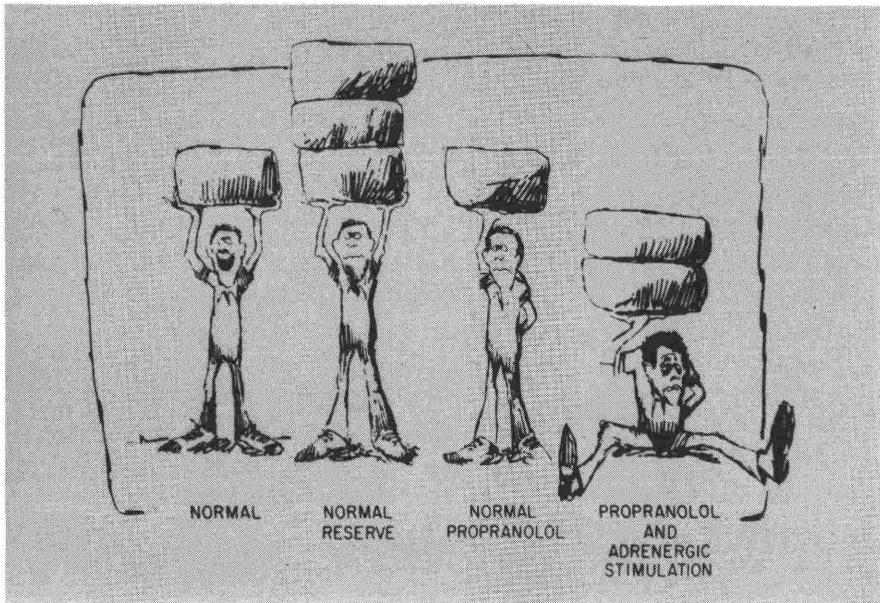
ところが、狭心症の患者でプロプラノロールを

使った場合には正常な人と同じように重量に耐えられるということでありませう。(図3)

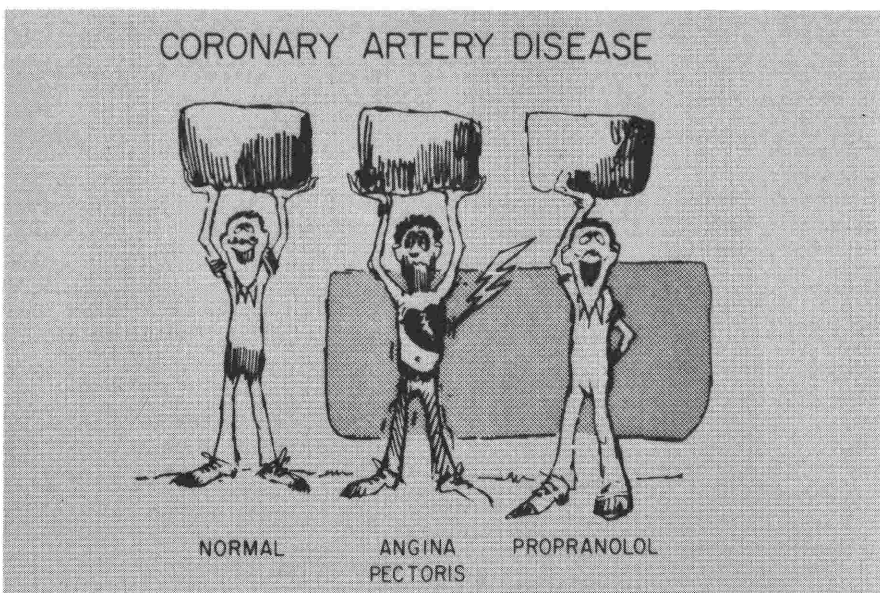
これは、心不全の患者が重量にやっと耐えているような状態に、この心不全の患者にプロプラノロールを使ったらもう全くノックダウンされ重さに耐えられない。このことは心不全のときわずか

の α 刺激剤、カテコールアミンで支えられていたことになり、プロプラノロールの投与でそれが全くブロックされるのでノックダウンしてしまうわけでありませう。(図4)

いろいろとプロプラノロールを使いますと、先ほど2人の先生から説明がありましたように、徐



図(2)



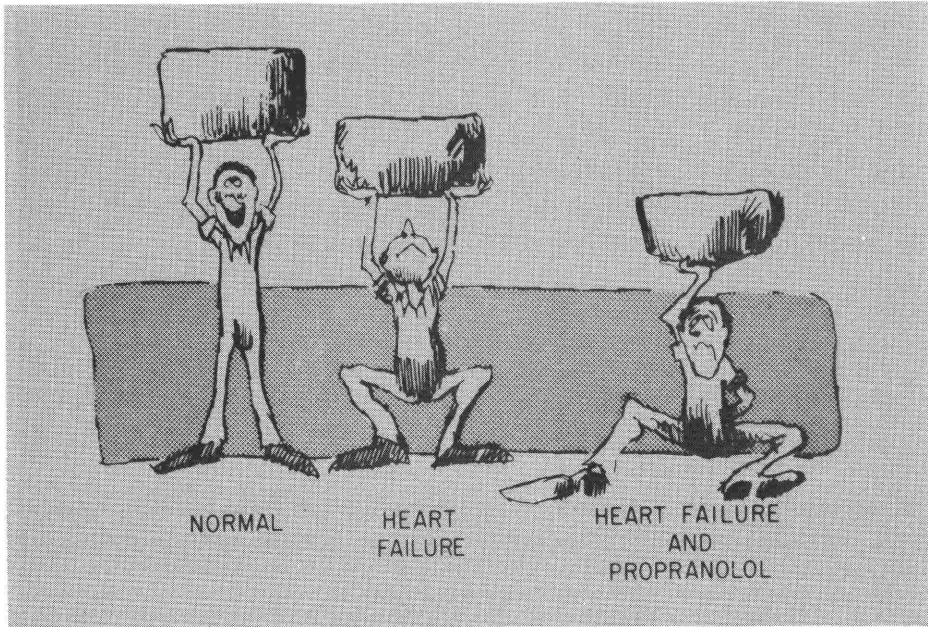
図(3)

脈とか、またいろいろとジキタリスとかカルシウムと併用したとき、いろいろな問題があります。あとエフェドリンに対しては、感受性が増しているので、いろいろその使用上に注意しなければいけない。

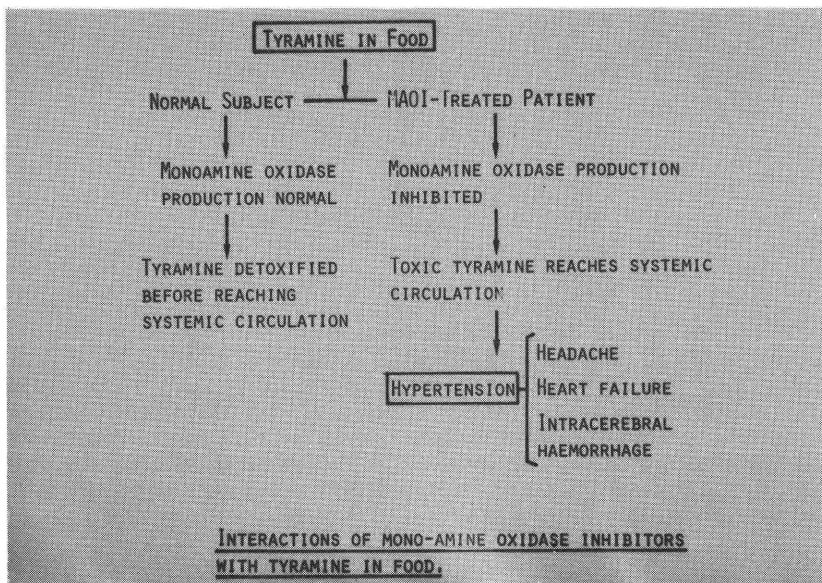
それで β ブロック剤を使っているときどんな

麻酔薬が実際にいいのかと、特に心臓の手術の場合に問題になります。メトキシフルレンはあまりよくないということです。一番いいのはアイソフルレンがいいのじゃないかというのが現在の考えのようであります。図(5)

なぜいいかというと、この図が示すように、心



図(4)



図(5)

拍出量, 血圧, 末梢血管抵抗など, いろいろ調べた結果アイソフルレンを使った場合, アイソフルレン 2 MAC でそのときプロプラノロールを 0.1 mg 使っても, 全くコントロールと比べて変化がないということから, アイソフルレンが循環器系の抑制作用が少ないという結論であります. 図(6)

次に, 抗不整脈剤であります. 不整脈剤にはリドカイン, プロカインアミド, キニジン, カリシウムチャンネルブロッカー, ジギタリスとかいろいろあります. こういった薬が筋弛緩薬の作用を非常に増強するとか, やはりカリシウム拮抗剤も *in vitro* の実験データですけど, 筋弛緩薬の遮断作用を強める. ジギタリスについては先ほど多く説明がありましたけど, ハロタンの耐性を増加するとか, またはサクシンの作用に対して感受性を増加して不整脈を起こすとか, そういったことが上げられています. プロプラノロールについては, MAOI を併用した場合, またはほかの降圧剤と一緒に併用した場合には, 低血圧, 又一方非常に高血圧を生じるというような報告があります.

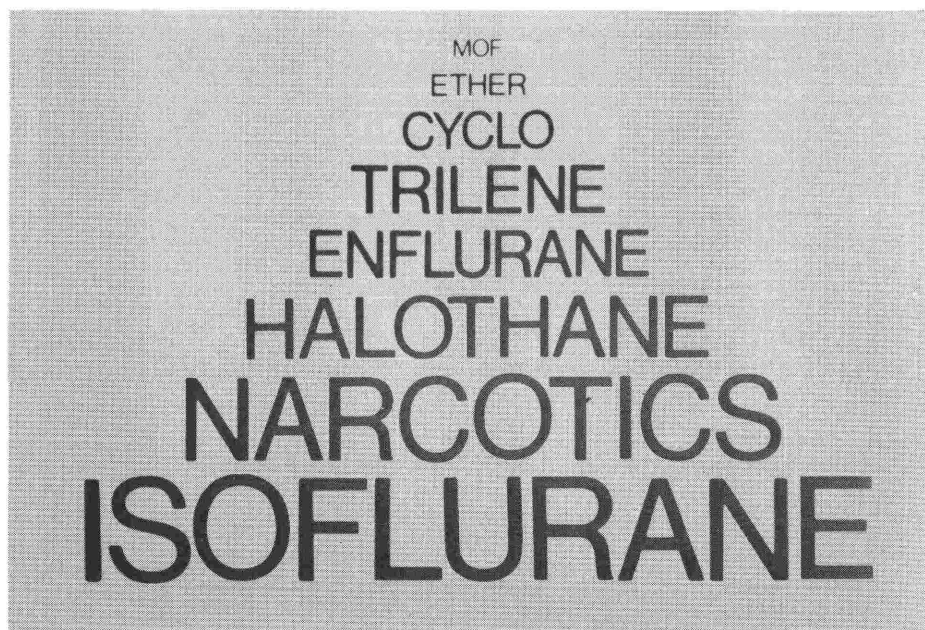
ジギタリスは麻酔剤によってその毒性が変わることもあります. 昔は麻酔前にジギタリスを投与することが麻酔剤による心筋の抑制, また循環虚脱に対していろいろ予防的に役立つかどうかということが問題になっていましたけど, 私として

は心不全のようなときにのみ有用だというような考えであります. 麻酔前の心筋抑制の予防, そういったものには無意味ではないかという考えであります.

次に, レボドーパ, これはパーキンソンの病気にいろいろ使われて, これは血液, 脳関門を容易に通過して, 基核核に入りまして, ドーパミンとなります. ドーパミンになると, 当然心筋感受性の麻酔薬を使いますと不整脈を起こしたり, またブチロフェノン系の誘導剤と一緒に使うと錐体外路症状として筋肉の硬直を起こすこともあります. しかしながら, このレボドーパは非常に半減期が短いので, 麻酔直前に投与を中止すれば問題は無いものと考えられます.

次には三環系抗うつ薬であります. 代表的なものにイミピラミンとかアミトリプチンとか, そういったものがあります. これはノルエピネヒンの再摂取をおさえます. それで循環血液中のノルエピネフリンが多くなって, 不整脈とか, または心疾患を来たします. またはノルエピンの再摂取をおさえると考えられているパンクロニウム, そういったものと併用すると不整脈を起こしやすと考えられます.

麻酔に対しては, 鎮痛作用の増加, 呼吸抑制を増すとか, バルビタール剤の睡眠時間を増します.



図(6)

抗コリン薬に対して中枢性の活動をし、こうした
 いろんな問題点があります。

今後は MAOI ですけれども、代表的なフェネ
 ルジンとかニオラマイドとか、そういった薬があ
 ります。特に麻薬、オピスタントを使用すると、
 心障害が起こる。またはチラミンを含有している
 植物を食べたりすると、また心障害として、血圧
 が高くなったりする。また、麻酔からの回復・覚
 醒を延長するとも言われております。

いろいろと MAOI でどんな作用が起こるか
 いろのを一覧表にしてみました。

先ほども言いましたが、チラミン含有食物、た
 とえばバナナとかチーズとかキャンティワインと
 か、そういったものに含有しています。それが腸
 管より吸収されて、腸管に MAO、肝臓にも
 MAO がありますね。こういった阻止薬が入って
 くと、血圧が上昇します。

この図は血圧が、上昇し頭痛、心不全、または
 血圧上昇のために脳内出血が起こる課程を示した
 ものです。普通の患者では正常に代謝されるわけ
 ですけど、MAOI を服用している患者さんだと、
 このような経過をたどって高血圧になります。図
 (7)

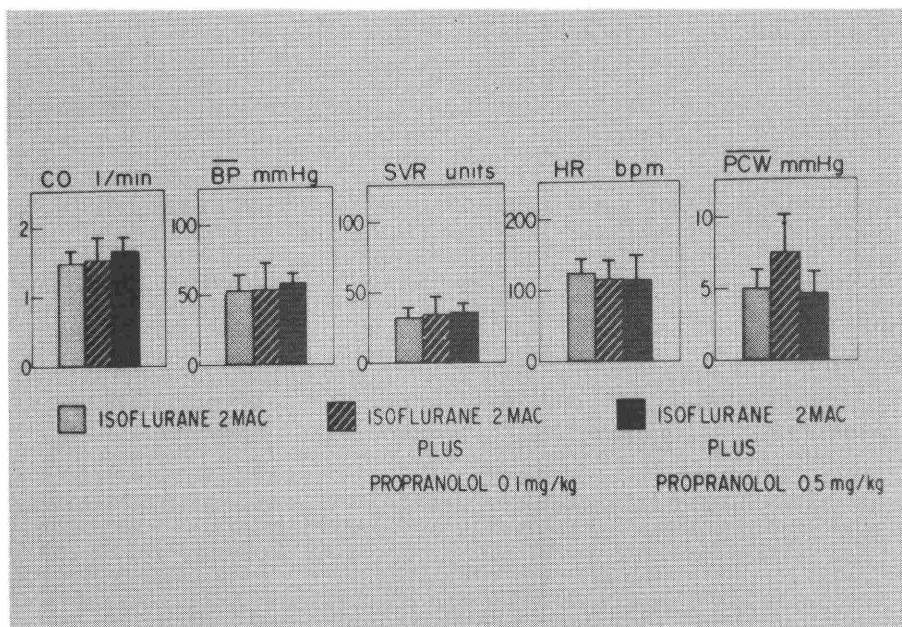
エピネフリンは皆さんご存じのように、ハロセ

ンやサイクロの心筋感受性の麻酔剤では心室不整
 脈を起こしやすい。吸入麻酔剤で起しにくいのは
 エンフルレンとかアイソフルレンだと言われてい
 ます。これはハロセンまたはエンフレン、アイソ
 フルレンでエピネフリンによる不整脈を起こす量
 でありますけど、エンフレンやアイソフルレンに
 比べてハロセンの場合は 2 mcg/kg ぐらいで起こ
 ってしまいます。

アンタビユース、これはアルコールの中毒患者
 の治療に用いますけど、麻酔時低血圧、心臓血管
 系の虚脱が起こったりします。大体体内から排泄
 されるのに2週間以上かかると言われておりま
 す。

血管拡張薬としては、ニトログリセリン、また
 はニトロプロシッド、トリメタファン、これはい
 ずれもパングロニウムの作用を増強すると言われ
 ています。こっちはサクシンコリンの作用を増強
 する麻酔科領域では言われています。

最近問題になっていますカルシウムチャネル阻
 止薬、代表的なのはベラパミール、ニヘジピン等
 です。これは先ほどの演者の方々も報告してい
 るように、大体手術前まで続けるというのが一般
 の考えであります。吸入麻酔剤の作用を増強する。
 それから β ブロッカーと併用した場合には心筋



図(7)

抑制作用を起こす。または AV ブロックも起こします。犬の実験ですけど、大体フロセンの MAC を25%ぐらいおさえるというような報告があります。ベラパミールはまた後でちょっと説明しますが、麻酔科領域で神経筋遮断効果をそれ自体持っていることで、筋弛緩薬と併用するとその作用を増強するのではないかと。または、ワーファリンなどを受けている患者の場合、抗凝固の作用を増強するというような考えがあります。

麻薬または非麻薬性の鎮痛薬を吸入麻酔剤等を用いた場合、たぶん排泄がおそくなる。オピオイドと MAOI を用いると高血圧を起こすことがあります。トランキライザー、そういったものも麻薬の作用を増強します。ブタファノール、またはペンタゾシンは禁断症状を起こす可能性があります。またナロキサンとの場合も禁断症状を起こすことも考えられます。

静脈麻酔剤としてケタミンとハロセンとの作用で循環作用はどうかというと、ハロセンとケタミンを一緒に使った場合は、低血圧を来す可能性がある。またはケタミンとハロセンを同時に使うと、エピネフリンの不整脈の発生を強める可能性がある。また、ケタミン、ハロセンを同時に使った場合は、非脱分極性の筋弛緩の作用を増強するといわれている。

次にフェノサイアジンとかブチロフェノンと吸入麻酔剤、麻薬、バルビタール、抗コリン剤、交感神経アミンとどういう作用があるかということでもあります。血圧の下降呼吸抑制の増加がみられます。

先ほどジギタリスの問題でいろいろポタシウムの問題が話題に上り、手術をやる前にポタシウムはどのぐらいのレベルが適切かという問題であります。細胞外カリウムに比べて細胞内カリウムは大体40倍ぐらいの相違があります。慢性の過カリウム症のとき、大体 3 mEq/l ぐらいをレベルとして、それ以下になると心虚脱を起こす可能性があるということで、特にジギタリスの治療をやっているような場合には、少なくとも 3.5 mEq/l ぐらいが必要である。カリウム不足の場合治療としては、10%のブドウ糖に0.5ユニットのインシュリンを2gのデキストローゼに対して投与する。そして大体 0.5 mEq/HRS ぐらいで、24時

間で 24 mEq/l 以上にならないような投与方法がいいというのがこの間の ASA のリフレッシュコースからのデータであります。

これはハロセンのパーセントを変えた場合、血圧はどのように変わるかということでありませう。濃度が濃くなれば血圧が低下し、脈拍も落ちていくということでありませう。それと同時にクラレを一緒に併用している場合、ハロセンの濃度が増せばクラレによる低血圧が著明に出てきます。

これはパンクロニウムの場合どうかということでもあります。パンクロニウムの投与量フローセン麻酔下パンクロニウムの投与量の増加につれて心拍数の増加がみられるのが特徴的です。

先ほど諸先生の報告で、先天性心臓の疾患、または後天的な虚血心の手術時にいろいろ筋弛緩薬が使われておりましたけど、筋弛緩薬の循環器系に及ぼす影響も非常に大切ではないかと思えます。いろいろ私、一覧表にまとめてみましたところ、ムスカリン作用、迷走神経遮断作用、ヒスタミンの遊離とか、また末梢血管に対する作用、心拍出量、または血圧、心拍数そういったことから考えると、大体虚血心などはあまりパンクロニウムは使わない方がよい。むしろ最近のベクロニウムとかクラレ、メトキュリンなどが心筋の酸素消費、供給の面からも一応良いと考えられるような気がします。

循環器系にあまり関係ないけど、先ほどカリシウムチャンネルブロッカーと筋弛緩薬の関係について、サクシンコリンとベラパミール、ニヘジピンを用いた場合、一応サクシンの作用が増強され、またネオスチグミンではもちろんサクシンの作用は拮抗されませんが、何回も洗っても、もとに戻らない現象がみられます。例えば何十年と数年間もカリシウムチャンネルブロッカーを服用しているような患者は、なかなか組織から洗い出せないというよいことも考えられます。

パンクロニウムを単独で与えた場合、これを緩衝液で洗えば簡単にもとに戻りますが、一応パンクロニウムにベラパミールを与えますと、ネネステグミンでもあまりよく拮抗しないです。ところが、洗えば何とかもとに戻る。ニヘジピンを用いた場合、比較的4-アミノピジンという薬がよく効きます。これは *In vitro* の実験結果で、臨床

的には何とも言えませんが、長期間カリシウム拮抗薬を受けている患者は麻酔中筋弛緩を使うときはその作用が増強される可能性のあることを頭においていただきたい。また特にベースに呼吸機能不全がある場合には注意したい。

以上、麻酔科領域で特に循環器に関係した薬剤の相互作用について簡単に述べさせていただきました。どうもありがとうございました。

座長：どうもありがとうございました。

引き続きまして、ちょっと方面を変えまして向精神薬につきまして渡辺先生、お願いします。

渡辺（川崎医科大学精神科）：1950年ごろからは精神科の治療は薬物療法の時代を迎えまして、各種の精神疾患に対してさまざまな薬剤が登場してまいりました。向精神薬の中には、主として精神分裂病あるいはその病の治療に用いられている抗精神病薬、躁病の治療及び予防に用いられているリチウム、うつ病の治療に用いられる抗うつ薬、抗てんかん薬、抗不安薬、催眠薬、その他がございます。いずれの薬剤も対象疾患の経過が非常に長いことから、通常長期連用されることが常識的になっております。さらに難治例につきましては、これらの薬剤の使用範囲を越えて使用されます。たとえば難治性うつ病に対しては、抗うつ薬と抗精神病薬が併用されるというように併用療法も日常頻般に行われております。今回の向精神薬の長期連用にもなる問題点として循環器系に対する副作用と悪性症候群をとりあげたいと思います。この点で問題になります薬剤は抗精神病薬、リチウム、抗うつ薬であります。

このうち心臓血管系に対する副作用が問題になる薬剤はこの3種類の薬剤であり、ほぼ共通した異常所見がみられております。副作用の種類はスライド②にみられるように起立性低血圧あるいは高血圧、頻脈、血栓、栓塞、静脈炎、心電図変化、伝導障害、突然死、その他であります。

表1 心臓血管系に対する副作用

a	起立性低血圧又は高血圧
b	頻脈
c	血栓、栓塞、静脈炎
d	心電図変化
e	刺激伝導障害
f	突然死
g	その他

私は、15年ぐらい前、岡山大学の循環器の先生の指導のもとに、某精神病院に入院中で50歳未満の入院患者の心電図検査を行いました。加齢にともなう変化を除外するために50歳未満、既歴に心疾患を持たない患者を選びました。該当患者198名に対して心電図検査を行ったことがあります。このうち何らかの心電図の異常が認められた症例数は138名、約70%に相当しました。この異常の判定は内科の専門の先生の判断によったわけでありまして、これを年齢別に見ますとしても、あまり年齢区分による異常率の差は見られません。また、男女差はございません。

ところが、在院期間と心電図の異常の頻度を見ますと、1年未満の患者につきましては40%、それから1年ないし5年の在院期間ではほぼ80%、5年ないし10年になりますとそれが85%、10年以上になりますとほぼ100%という高い率でありました。（表2）それで、対象患者が服薬しておる抗精神病剤の服薬の種類や期間と心電図異常の発

表2 在院期間と異常心電図出現頻度

在院期間	0～1 (%)	1～5 (%)	5～10 (%)	10年以上 (%)	合計 (%)
異常	26 (40)	54 (79.4)	39 (84.8)	19 (100)	138 (69.7)
正常	39 (60)	14 (20.6)	7 (15.2)	0 (0)	60 (30.3)
計	65	68	46	19	198

生頻度に何らかの相関があるということをご当時推定いたしました。

心電図所見としましては、QTの延長、STの変化、頻脈、U波、T波などの変化であります。

在院期間とともにその心電図所見の内容がどのように変化するかということを見たのがこの表3であります。在院期間の短い患者で起こる心電図変化の多いものとしましては、頻脈5年以上になりますとST、QTの延長、T波の変化、U波の出現などでありまして、頻脈はむしろ減っていき、除脈がふえていく結果を得ました。

多数の抗精神病薬を服用している患者の心電図異常所見は多くの研究報告から表3と同様とSTの変化、QTの変化あるいはU波、T波などというような心筋膜の細分極あるいはその完成期の正静脈電位に回復しないために起こってくる所見並

びに頻脈、除脈、ブロック、期外収縮などの伝導系の異状、この二つに大別することができます。ことに後者の所見は突然死との関連において大変興味を持たれていることであります。このような心電図異常を起こす頻度につきましては、われわれの報告では約70%という高い値になりましたけれども、報告によりまして50%ないし70%というようにいづれも非常に高い心電図の異常を向精神薬を長期連用している患者に見られることがはっきりしております。それで、この異常を示した患者の服薬している薬剤の種類との関係を調べてみましたけれども、特定の薬剤との因果関係は認められません。当時の報告では、チオジダリンが非常に高い頻度で心電図の異常を起こしやすいたということが報じられていたのでありますけれども、その後の追跡調査はございません。最近認められていますことは、フェノチアジン系薬剤よりもブチロフェノン系抗精神病薬を使った場合には心電図異常の発生が少ないということが多く報告されております。抗精神病薬による心電図の異常発生の機序については推測の域を出ませんけれども、カリウム剤、環状動脈の拡張剤などによつての改善は見られないことは確かであります。そこで、抗精神病薬そのものによる心筋内のミトコンドリアの細胞呼吸酵素の抑制によつて起こることが考えられておまして、これに対してはC₀Q₁₀が有効であります。向精神病薬投与に見られる各種ブロックあるいは伝導障害の発生機序につきまし

表3 異常心電図の種類と在院期間別出現頻度

	1年未満	1年～5年	5年～10年	10年以上	合計
頻脈	15 (34.9)	19 (17.6)	8 (8.4)	2 (3.3)	44 (14.4)
徐脈	0	5 (4.6)	2 (2.1)	3 (5.0)	10 (3.5)
期外収縮	1 (2.3)	2 (1.9)	1 (1.1)	0	4 (1.3)
洞性不整脈	2 (4.7)	0	2 (2.1)	1 (1.7)	5 (1.6)
ST sagging horizontal	6 (14.0)	23 (21.3)	27 (28.4)	11 (18.3)	67 (22.9)
ST junctional (through)	2 (4.5)	19 (17.6)	18 (19.0)	11 (18.3)	50 (16.3)
T wave change low or flat	0	5 (4.6)	3 (3.2)	4 (6.7)	12 (3.9)
T wave change negative	1 (2.3)	4 (3.7)	3 (3.2)	4 (6.7)	12 (3.9)
QT prolongation	9 (20.9)	25 (23.1)	21 (22.0)	16 (26.7)	71 (23.2)
U wave 出現	4 (9.3)	6 (5.6)	10 (10.5)	8 (13.3)	28 (9.2)
右軸偏位>+110°	3 (7.0)	0	0	0	3 (1.0)
合計	43	108	95	60	306

ても、推測の域を出ませんが、抗精神病薬が心筋に蓄積されやすいことから、直接的な毒性によるものと考えられております。三環抗うつ薬、あるいは後で述べますリチウムによつても同様の伝導障害の報告が多数ございます。

近年、精神科の薬剤の治療におきまして、薬剤の血中濃度情報をその有効性を高め副作用防止す

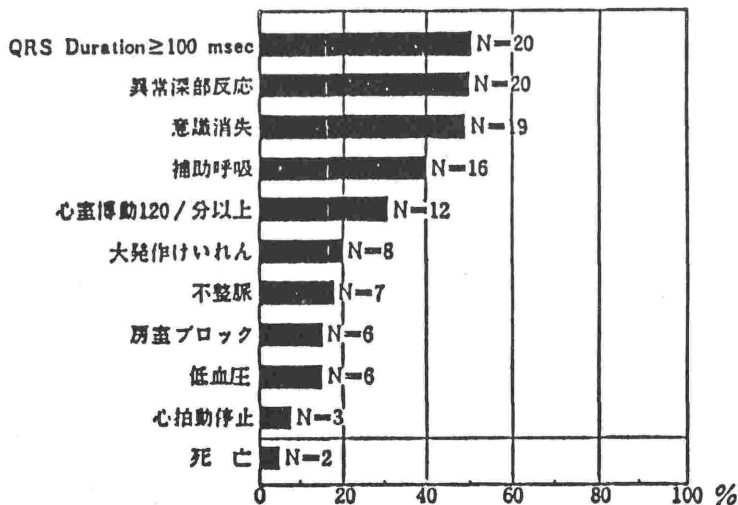


図1 三環抗うつ薬過剰使用で入院した40名患者の副作用の種類と頻度

るために利用されておりますが、抗うつ薬の場合には、その効果と血中濃度との関連はあまりはつきりしておりません。むしろ副作用防止について薬剤の血中濃度が利用できるようであります。この図1はアメリカの Biggs の報告であります。自殺の目的で大量の抗うつ薬を服用して、救急センターに搬入された40名の患者の臨床所見と、その頻度が書かれてあります。これで一番上に見られますように、心電図の QRS の 100 msec 以上の延長が見られた例が40例中半分、20例ございました。

その全例につきまして薬剤の血中濃度をはかりましたところ、1,000 ng/ml 以上の濃度であったと報告しております。そして治療によって薬剤の血中濃度が減少するに従って、QRS の延長は正常化されていき QRS の回復を一つの指標として退院を決定出来ると述べております。このように三環抗うつ薬の血中濃度は、副作用防止に、より有用に使えるのではないかと考えております。

次はリチウムについてのべます。リチウムはアルカリの金属であり、躁病の治療あるいは予防に使われております。リチウムに関する血中濃度と有効性あるいは副作用の関係はもっともよく解明されている薬剤の一つであります。リチウム服用下に見られる心臓血管系に対する変化を表4に示しました。症例報告としてよくみられる例は洞柱

ません。特に先ほど述べましたように、高い心電図の異常、頻度から見ますと、やはり何か突然死の症例に関連しているのではないかという推測が出来るのであります。

次に、悪性症候群について少し申し上げますと、精神科関係では、1960年ごろ、抗精神病薬の使用と関連して起こる持続性の高熱あるいは錐体外路症状、昏迷などの意識障害あるいは強い自律神経症状をとともなう症候群の報告が出てまいりました。この状態は、麻酔科領域における悪性高熱と大変類似しております。わが国では悪性症候群の症例報告は60数例に及びます。(表5)

ご覧のように死亡率は、23%という程度でございます。最近は、こういう悪性症候群の不全型といった軽症例の報告もときにございますので、悪性症候群としての症例報告はこれだけなのでありますけれども、その実態はこれよりはるかに多い頻度で起こっているのではないかと考えられます。

精神科領域におきましては、悪性症候群の病態を考えます場合に、以前から精神分裂病の一亜型としまして急性致死性緊張病との類似性が終始問題になっておりました。カネルらが示した急性致死性緊張病の病態もやはり、不緩多動、衝動行為

表5 悪性症候群の報告例

		症例数	死亡例
古賀ら	1974	7	0
久郷ら	1976	2	1
岩瀬	1976	1	0
伊藤ら	1976	14	4
今枝ら	1977	3	0
浜副ら	1977	4	2
山田ら	1977	2	1
住吉	1978	1	0
融ら	1978	5	4
塚本	1978	2	0
洲脇ら	1978	4	1
市川	1979	1	0
宮原ら	1983	2	0
長友ら	1984	1	0
小片ら	1984	1	0
山脇ら	1985	2	0
須藤ら	1985	6	1
有田ら	1985	2	0
		60	14(23%)

表4 心臓血管系に対するリチウムの副作用

(1) 心電図にみられるT波の変化
(2) 伝導障害(洞房ブロックなど)
(3) 心筋収縮障害(心筋炎など)
(4) 血圧、脈拍に対する影響
(5) リチウム中毒にみられる心毒性

能障害を潜在的に持っている患者にリチウムが併用されて発症した洞房ブロックの症例であります。心臓の機能障害を持っている患者に対するリチウムの使用は注意を要するといえましょう。

次は突然死の問題でありますけれども、1965年ごろ北海道大学の諏訪先生が北海道の精神病院の医師にアンケート調査をして、突然死の症例を集められた、症例20数例の報告があります。突然死に関しては精神科領域においてときどき見られる所見でありながら、あまり病態が解明されてお

と、緊張病性の激しい興奮状態とともに意識障害が起こる。同時に発熱とチアノーゼが起こったり、自律神経症状がつよく起こり、数日のうちに死亡に至る症例を指しているのであります。これをシュタウダーらは致死性緊張病と、こう命名しております。日本におきましても致死性緊張病の症例報告が33例あり、死亡率は実に64%に及んでおります。果たしてこの悪性症候群と致死性緊張病は、その病態あるいは経過から、共通するところが多く病理所見を見ましても、特異的な所見は得られておりません。

村崎の研究(向精神薬の正しい使い方と問題点—副作用を中心として、ライフサイエンスセンター, p. 7-11, 1980.)によると、悪性症候群と致死性緊張病との鑑別を表6の如く示しておりますが、抗精神病薬の関与があるかないということは別としまして、臨床的あるいは病態生理学的にはほとんど同じ病態であると考えざるを得ないと思うのであります。

悪性症候群につきまして多数の症例から考察されますことは、発症に及ぶ背景としましては、個体側の要因としては、精神薄弱だとか慢性アルコール中毒だとか、老年期あるいは非定型精神病というように、非常に運動興奮の強い疾患に多くみられます。そして分裂病でも、破瓜型のように精神運動興奮の少ない症例が少ないということ。それから2番目には、弱年者あるいは初老期、老年者に多いこと、そして精神症状として非常に錯乱、興奮状態というふうな身体的な疲弊状態に多くの症例に見られるということが上げられるかと思えます。

薬剤側の方から言いますと、いろいろな薬剤による報告がございまして、それをまとめてみますと、mg 力値の強い抗精神病薬に報告例が多いということでもあります。その代表がハロペリドールであります。ハロペリドールは、精神運動興奮を抑制する作用が強くまたフェノチアジン系薬剤よりも心臓血管系に対する副作用が少ないので、大変有用な薬剤であり多用されております。rapid neurleptigation といいまして、とくに興奮を急速に鎮静させる場合に、筋肉注射等で使用される頻度が多く、悪性症候群の症例もまたハロペリドール起因による症例報告が多いようであります。薬剤の投与量との関係では、抗精神病薬の投与量はやはり少量よりは大量投与量が関係し、投与の方法は、筋肉注射、注射などの非経口投与によって誘発される例が多いと言われております。

次に、そういう起因薬剤になった向精神薬の脳モノアミンに対する作用特性を見ますと、Seeman らによるラジオレセプターアッセーによる抗ドーパミン作用の力価で薬剤を並べますとある配列に薬剤が並んでまいります。悪性症候群を起こしやすい薬剤がどこかに集中するかといいますと、全くそういう傾向は認められません。

次に、抗精神病薬は抗ドーパミン作用があると同時に、抗ノルアドレナリン作用、抗セロトニン作用、あるいは抗アセチルコリン作用などがあり、抗ドーパミン作用が全くない薬剤でも悪性症候群の発症報告もございまして。岡崎らによる抗ノルアドレナリンに対する抗ドーパミン作用の力価の比をもって各薬剤の特徴をプロットした薬剤の配列から悪性症候群を起こしやすい薬剤が特定の

表6 悪性症候群と致死性緊張病の鑑別

	悪性症候群	致死性緊張病
原病	精神分裂病とは限らず、ある病態への neuroleptica による治療中に出現してくる。	精神分裂病ないし、非定型精神病の概念の中で論じられている
neuroleptica との関係	neuroleptica 投与と症状群発現の間に時間的因果関係あり、neuroleptica による症状の再現性がある。	なし
神経学的所見	常に強力な筋強剛を中心とする錐体外路症状がある。	一定しない。
高熱時の状況	発熱時の無動・減黙から昏迷状態への定型さがある。	精神運動興奮の持続することが稀でない。
治療への反応	neuroleptica の即時中止、補液などで回復することが多い。	いかなる治療にも反応しないことが多い。

表7 悪性高熱症, 悪性症候群, 抗うつ薬による類似症状群の病像比較

	麻酔時悪性過高熱症	抗精神病薬による悪性症候群	抗うつ薬による類似症状群
発熱	+++ 急激, 高熱	+	+
筋強剛	+	+	+
嚔下障害	+? 顎筋, 咽喉頭筋のスパズムで挿管困難	+	+
頻脈	+	+	+
血圧変動	+ 一過性上昇, 末期↓	+ 一過性上昇, 末期↓	-
チアノーゼ	+	+	+
発汗	+	+	+
尿糖, 尿蛋白	+	+	+
酸, 塩基障害	+	+	+
	(PaO ₂ ↓PaCO ₂ ↑) アシドーシス	(PaO ₂ ↓PaCO ₂ ↓) アルカロージス?	?
凝固亢進	+ D.I.C.	+ 肺梗塞	+? 静脈内膜炎?
CPK↑	+	+	+
LDH↑	+	+	+
GOT, GPT↑	+	+	+
白血球数増加	+	+	+
電解質異常	+	+	+
	K↑Ca↓→Ca↑?	K↑?Na↑Cl↑Ca?	+
			Na↑Cl↑ 症状群後半 Ca↓
けいれん発作	+	+	-
血糖上昇	+	+	+

参考文献 荻田和宏: Syndrome Malin, 表2. 精神医学 22;1233, 1980.

グループに集中しているかを見ましたが, 全くそういう特徴はないのであります.

このことから見ますと, どうも悪性症候群の起因薬剤として知られている抗精神病薬の薬理作用特性とし, 抗ドーパミン作用の強い薬剤, あるいは抗コリン作用の強い薬剤というように, 一つのモノアミンに対する特性では性質を特定できないということになります.

すなわち, 悪性症候群を起こす脳内の神経メカニズムは単一のモノアミンの障害に基づいた異常状態とは考えられないということになります.

リチウムもまた用量の増加, 血中濃度にもなつて急性あるいは慢性的の脳症候群を起こします. そして悪性症候群との鑑別が精神科関係では問題になっております.

この表はリチウム中毒として報告された症例を詳細に検討してみますと, その中にはリチウム中毒だけでは説明できないいろいろ臨床所見があり悪性症候群を合併していると判断せざるを得ません. この図の右側が悪性症候群特有の症状, 左がリチウム中毒の症状初期症状を二重丸にして, 残遺した症状を三角印であらわしてみますと両者の合併例が多数みられる点が注目されます. また,

リチウム中毒になればまた併用した抗精神病薬による悪性症候群を併発しやすくなるとともに悪性症候群が発症すればリチウム中毒を誘発しやすくなります. ということになるかと思えます.

さて, 麻酔時に見られる悪性高熱との関連であります. 荻田の報告(精神医学, 22, 1229, 1980)によると麻酔時の悪性高熱の症候と精神科関係における悪性症候群との症候的特徴の類似性を表7の如く明らかにしてあります. これを詳細に見ますと, 両者の臨床所見はほとんど一致しております. 鑑別不能のようにみえます. ただ, 相違点は, 悪性高熱の場合には明らかに経過が早く, 数時間というような急性発症するのに対して, 悪性症候群はそれよりは少し長い経過で発症すること, 次に起因薬剤の種類が明らかに違っているということ, それから予後の点で悪性症候群の方が少し良いのではないかと. われわれの今迄の悪性症候群の統計によると致死率は23%でありました. 両者の症状の重とく度と関係しているかもしれません. 最後に, CPK の異常との関連をあげることが出来ます. 麻酔時の悪性高熱では CPK の異常は頻発あるいは高い頻度で出てくることをお聞きしましたが悪性症候群の場合には CPK の異常所

見が報告されていない症例,あるいは報告されていてもその異常所見のない症例も明らかにございますし,筋張剛のほとんどない悪性症候群の病態があるという症例報告もございまして,筋肉細胞の代謝障害との関連性が麻酔時の悪性高熱の方が,より関与が強いといえますか,その関連がより明らかにされている点が少し違うのではないかと思います。しかし,両者の病態とは,意識の問題,自律神経の問題,錐体路の問題,そういう問題が急激に起こってくるころからは,やはり病態の場所としましては中枢性を非常に考えたいわけでありませう。

本日は向精神病薬の長期投与による副作用,ことに循環器系に及ぼす影響並びに悪性症候群について精神科の立場から概略をお話しさせていただきました。循環器系に対する影響は,抗精神病薬,リチウム,抗うつ薬が関係します。またそれら薬剤の併用によって一層その問題は大きくなってきます。心電図の異常につきましては脱分極障害,刺激伝導障害が見られるということでありませう。次に致死性緊張病,悪性症候群,悪性高熱の類似性と相違性につきまして少しく考察いたしました。

座長:どうもありがとうございます。

すでに時間でありませうけど,会長のお許しを得まして,若干の延長をさせていただきます。全く討論しないというパネルというのはありませんので。

ポスターの中で関連の演題が二つありました。その第1は野村さんのワーファリンですが,5分と申し上げましたけれども,もう時間が過ぎていきますので結論だけお願いします。

古谷:ちょっと野村先生は出張していますので,私,かわります。古谷でございます。

結論だけだということで,一番最後のスライドを1枚出してください。時間がないのでそれだけ見ていただきます。まとめだけで申しわけないんですが,これは読むまでもないと思いますので,あとであちらで見ていただきたいと思います。

これで結構です。

座長:要するに,48時間前にやめても10例中3例ぐらいしかいいトロンボテスト値にならないということになるんですね。この点,今井先生,どうですか。手術中に出血が多くて困るとか,そ

のときにどういう対応をなさっていますか。

今井:結局手術に関係なくて外来で一先懸命コントロールしていても,トロンボテスト値というのはなかなか変動するものでございまして,一応そういうことで切って,手術時にトロンボテストがまた高いということでも,結局体外循環を回してからの止血段階でもって新鮮凍結血漿で理論的にはかなりこれがコンバージョンできますし,それから後どうしてもしょうがないときには血小板なんかを使ってもいいとは思いますが,実際のところは FFP ぐらいでどうやらコントロールできるように思います。

座長:福島先生のところではどうですか。どれぐらい前におやめになりますか。

福島:大体 PPT を2から2.5倍,トロンボテストを10から25%にコントロールし,あとプロトロンビンタイムを対象値の大体1.5から2.5倍にして,それを手術時,特に術前36時間ぐらい前から投与を中止するというような考えでやっております。

座長:大体女子医大の方式と同じですね。

福島:はい。

座長:もう一つ,ジゴキシンの報告がありましたね。神戸大学の〇〇先生ですか。

〇〇:私どもは開心術中の術中術後のジゴキシンの濃度ははかりまして,投与法の検討を行いました。

スライドの4番目をお願いいたします。一番上にいきますカーブが術前まで投与を続けておりまして,第1病日から投与を続けたものです。その下に出てきます太く線を引きましたのが,術前48時間前に切りまして,術後は第1病日から投与を続けたもので,ICU から下の方に出てきますのは,術前は続けておったが,術後はゆっくりと投与したものです。それで2群と3群をいろいろ検討しまして,一番最後のスライドお願いします。

48時間前に投与を中止するのが望ましい。その理由としまして,中止していないと,術後早期の投与によって急激に濃度が上昇するというです。それから,もし投与する場合の目安としまして,体外循環4時間後の血中濃度が目安になりまして,1.0以下であれば維持濃度を投与して,ほどほどの濃度に保てられると,そういう結論です。

座長:先生の結果では第4群がいいわけです

ね、48時間前にやめて第2病日より投与を始めるというものです。

〇〇：4群の場合は、濃度的に有効濃度に達しませんので、濃度から見たら少ないと思っております。だから、もし48時間前に切つてあれば、術後早期に維持量程度を投与していても問題は無いと、そういうふう考えております。

座長：むしろ第3群の方ですね。

〇〇：そうです。

座長：今井先生のところは少し早いようですね。その点、いかがですか、今井先生。

今井：術後の投与が大体48時間ぐらいからなのでございますけども、ただ一つは、こういう術後急性期で血中濃度だけで必ずしもジギタリス中毒量があらわせないということがございまして、やはり臨床経過でいきますと、非常に高くても何でもない人もございますし、それから非常に低くても中毒を起こすとか考えられない症状もございまして、やはりほかの薬剤でやって、ジギタリスにあんまり頼らないということがいいんじゃないかと思っております。

座長：いまの今井先生のお考えに対してどうですか。

〇〇：手術が済みましてICU帰室のとき、早期のときにどうしてもタイカルディアで血脈効果を望みたいというときに、投用法として濃度から見たらこの程度が望ましいと、そういうふうな考えです。

座長：福島先生のところではどうなさいますか。

福島：昔からよく術前のジギタリス投与の問題が上がっていますが、特に術前、心不全のない患者への予防的なジギタリゼーションということはいろいろ問題があると考えられます。心予備力の少ない患者では、手術中のストレスで心不全となりやすい可能性がありますけど、そこで副作用、中毒作用等のいろいろ考えた面からどの程度メリットがあるかどうかということが僕は非常に問題になる点だと思うんですけど、したがって、心不全の程度によってそれを行うということで、はっきり言ってケース・バイ・ケースでやっている次第であります。若し心不全がないときは予防的に原則としてジギタリスを術前から投与しない。

座長：国府先生、この問題について何かコメントがございしますか。

国府：内科として考えるならば同じような考えになろうかと思えます。やはり心機能と原疾患の種類とを念頭において、それに対してケース・バイ・ケースでジギタリスは切るなり続けるなり、量を減らすなりした方がいいんじゃないかと思えます。

座長：それからβブロッカーですけど、今井先生のところでは不安定狭心症を含め三つの疾患ですか、それ以外のときには大体4日か、1週間前にやめるというお話ですけど、その点について国府先生、いかがでしょうか。

国府：私は原則として心不全のない患者で、特に私の分野では、βブロッカーは特に高血圧症、降圧剤として用いる場合、それから狭心症薬として用いる場合が多いわけなので、こういう場合は急にやめるとwithdrawal syndromeを起こしますし、手術前日まで続けております。ただし問題は、過去に心不全があるとか、心機能不全のある場合には、もちろんβブロッカーの使用は差し控えなければならないのですが、やむを得ずやっている場合には、そういう場合には切る。しかし、原則論としては続ける方向でいま行っております。

座長：福島先生のところはいかがですか。

福島：大体安定型の狭心症では術前48時間ぐらい徐々に減量する。不安定の狭心症の場合にはそのまま続行して続けるというような考えでやっております。

座長：その点は今井先生のところと大体似ておられるわけですね。

今井先生、反論とか何かありますか。

今井：結局長い臨床経過で、非常に強い心筋抑制が起こったケースを外科医ですと1~2例ずつ持っておりますので、そういうときの経験から、なるべくそういう陰性変力作用のあるプロプラノロールのような薬剤は切りたいということが本音でございまして、実際非開心術でやむを得ず使いながらやった例でも、大体は無事には経過するんですが、ただ、開心術の場合とかいろいろな心疾患の場合で、われわれの麻酔科の中にも術中にストレス状態を避けるという意味で少量のプロプラノロールを秘そかに投与する方がいまして、それ

がオベをしていて、私どもまだ開胸するぐらいのところでございますけれども、明らかにわかるくらい徐脈で低血圧になりますので、皆さんがおっしゃるほどは安全なことではないと思っております。

座長：隠れて使ってもすぐわかるわけですね。

今井：はい。

座長：国府先生、アンジオテンシンの転換酵素阻害薬について触れていただけますか。

国府：先ほど少し申し上げたんですが、最近出た新しい薬なので、実は時間の関係上スライドは省略いたしますが、長期間使う上に二つあるいは三つ注意する必要があるかと思えます。これは外科の方の先生方にも重要なことでありまして、特にこれはレニアンジオテンシン系をブロックするという理論のもとに出た薬剤ですが、逆にレニンが高い高血圧ではこれをいきなり比較的大量に使いますと、きき過ぎて低血圧ショックを時には失神を起こすということを私も経験しております。したがって、高血圧の患者はナトリウム制限を長い間しておりますり、あるいはサイアザイドを長い間やっているという患者で、食塩制限が厳重に行われてレニンが高いという患者には非常に注意を要するという点第1点です。

それから第2点は、腎不全のある患者でこれを使いますと、高カリウム血症が来ますので、特にジギタリス剤、そのほかのものと一緒に使っている場合は特に注意を要する。

それから第3点は、両方の腎血管性高血圧を外科の先生は手術なさると思うんですが、両側の腎血管性高血圧があるような場合、あるいは腎機障害があるような場合には、これを使いますとかえって腎機能を障害し、かつ副作用も高頻度に出現します。クレアチニンが上がってくるというようなことがあります。皮肉なもので、レニアンジオテンシン系が非常に亢進している状態ではかえって危険で、注意を要するということが最近の見解で、私自身経験しているところであります。

座長：今井先生、何かご意見ございますか。

今井：際立ってそれで私どもまだ合併症を起こしたいというようなことはございませんで、一応術前からカプトプリルなんかは使ったままで手術しております。

座長：福島先生、いかがですか。

福島：特に開心術などを行う場合、術中術後にレニン、アンジオテンシンが増加するというデータがたくさんありますので、そういったときにはカプトプリルを使用することはよい。特にカプトプリルは全身末梢血管の抵抗とか、尿のクリアランスの増加とか、また腎血流量の増加とか、そういったいろいろのメリットの点がありますので、特に心臓不全とか、そういったものがないような場合には使用することにメリット腎があるんじゃないかというふうに考えております。

座長：渡辺先生、悪性症候群と悪性高熱症はCPKの方からの御意見ですけど、ダントローレンなんかはいかがでしょうか。

渡辺：先ほどスライドで60例の報告を示しましたけども、その下の三つの報告はダントローレンの使用例でありまして、いずれも成功例として報告されております。両者の鑑別におきましても、そのダントローレンの有効率が悪性症候群と悪性高熱とでどのように違うかをはっきりさすことで明らかにする一つの手がかりになるのではないかと考えております。

座長：パネリストの間で何かあれば、2～3おっしゃっていただけますか。

フロアの方から1～2名どなたかパネリストに質問なされたいという方がいらっしゃれば。

国府：今井先生なり福島先生にお聞きたいんですが、手術そのものが心疾患に対する開心術の手術と、われわれ内科医としては、たとえば弁膜症なり狭心症あるいは高血圧を持った患者で、たとえばお腹の手術をするという場合でちょっと違うと思うんですけども、その点どうなんでしょうか。開心術をやる手術とほかの手術をやる場合とではやはり前もって内科的に考えるならば、そういうふうな循環器系のお薬なりをやっておく場合に中止するかせんか、あるいは量を減らすかやめるか、その点いかがでしょうか。

座長：では、今井先生。

今井：やはりおっしゃるとおりかなり違うと思います。心臓外科というのは心臓を治そうと思って多少は術前より術後の血行動態の方がよくするようにするわけでございますから、そういう点で、必ずしも術前に使っていた薬を使う必要がないという場合がございますし、それから腹部の手

術とか、ほかの部分の手術では β ブロッカーにしろ降圧剤にしろ、そのままあまり心臓に関係なく、血行動態に関係なく執行できる手術がだいぶございますので、そういう場合ですと、あまりそれほど神経質にならなくてもいいということはあると存じます。

座長：福島先生、麻酔科の方からどうですか。

福島：さっき述べた凝固薬とか、そういった特別な薬の場合いろいろ問題があると思いますけど、私はそれほど神経質にならずに、麻酔をかける人が、この患者がどんな薬を術前に使用していたということをよく知っていれば、特に対処できるものと思っております。

座長：そのほかパネリストの間ではございませんか。

フロアからいかがでしょうか。

杉本：渡辺先生に一つ教えていただきたいんですけど、ドーパミン強化剤を使っている場合に小量投与で精神症状が出たというような報告がございましたが、どう考えればよいのでしょうか。教えていただきたい。

渡辺：脳のアミン仮説から説明しますと精神分裂病状態は mesocortical area におけるドーパミンニューロンのハイパーアクティビティと非常に強い関連性があります。この仮説からみますとそういう症例は仮説を裏づけるものとして興味を持たれます。

杉本：ありがとうございました。

座長：そのほかございますか。

ないようでございますから、どうも延長しまして申しわけございませんでした。

ご清聴ありがとうございました。(拍手)