

原 著

麻酔中の高血圧に対する Diltiazem
の心行動態に及ぼす影響田中行夫* 宮地隆治*
阿部文明* 熊沢光生*

要 旨

一般手術に対して各種麻酔法で術中管理を行っていた間に発症した高血圧に対して、塩酸ジルチアゼムを投与し、その降圧効果と心行動態に及ぼす影響を検討した。

患者をジルチアゼム 10 mg 一回静注群と持続点滴群に分け、投与前後の血圧、心拍数、を測定した。また一回静注群のうち6例に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、より詳細な心行動態を検討した。

両群共ジルチアゼム投与後速やかに血圧が下降したが、持続点滴群の方が、降圧効果に持続性があり、心拍数も減少させず、より安全で好ましいとの印象を受けた。またジルチアゼムは、一回静注により血圧は下降するものの心係数や一回拍出量係数は上昇し、RPP、末梢血管抵抗は下降した。これらのことはジルチアゼムは、虚血性心疾患を持った高血圧患者に対しても安心して使用できることを示唆するものと思われる。

はじめに

Ca 拮抗薬の臨床適応はその作用機序の分析が進むにつれ抗狭心症薬、抗不整脈薬、抗高血圧薬と臨床上的使い分けが進み新しい薬物も次々と開発されつつある。麻酔中にしばしば遭遇する血圧上昇に対して、従来より使用されて来た交感神経遮断薬や血管拡張薬に加えて Ca 拮抗薬の一つである Nifedipine は、その強力な血管拡張作用から降圧薬として使用され始めその有効性と安全性

が確かめられ¹⁾ 臨床上広く用いられるようになった。今回我々は、抗狭心症薬であると共に降圧薬としての評価も得ている塩酸ジルチアゼム (Diltiazem) を麻酔中に発症した高血圧に対して投与し、その降圧効果と心行動態に及ぼす影響を検討した。

対象と方法

山梨医科大学附属病院において昭和59年6月～昭和61年4月の間に麻酔中発症した緊急高血圧患者32例を対象とした。内訳は、男性12例、女性20例で術前の physical status の分類は ASA-I およびⅡが31例、Ⅲが1例であった。

患者を2群に分け、一方を Diltiazem 一回静注群 (I 群: 24例)、他方を Diltiazem 持続点滴群 (II 群: 8例) とした。それぞれの背景因子を表1に示した。性別は、両群共女性が多く年齢、体重はほぼ同様であった。I 群では、開腹手術が最も多く次にその他 (体表、四肢) の手術であったが、II 群ではその他 (体表、四肢) が最も多かった。麻酔方法は、GOE が両群共多かった。硬膜外麻酔に吸入麻酔薬を併用した例は、全て吸入麻酔薬の項に組み入れた。術前よりの全身合併症は、I 群では24例中14例 (58%)、II 群では8例中7例 (88%) でそのうち高血圧症は、I 群で10例、II 群で5例で両群共合併症保有例の71%を占めた。その他は糖尿病、肝機能障害、慢性肺疾患、胃潰瘍であった。明らかな虚血性心疾患は32例中1例であった。高血圧症例のうち約半数は、降圧薬の内服を続けていたが血圧のコントロールの良好なものは、3例であった。

Diltiazem を必要とする高血圧であるか否か、

*山梨医科大学麻酔科

表1 背景因子

		I 群 (1回静注群)	II 群 (持続点滴群)
性別	男	10	2
	女	14	6
年齢 (歳)	mean±SD	61.6±12.5	58.5±13.9
体重 (kg)	mean±SD	51.4±7.9	51.3±9.5
術式	開 腹	13	2
	開 胸	0	1
	開 頭	3	0
	そ の 他	8	5 *
麻酔	GOE	16	4
	GOF	2	0
	NLA	2	1
	Spinal	1	1
	Epidural	2	2
	Local	1	0
合併症 有		14	7
高血圧症		10	5
そ の 他		4	2

および Diltiazem の投与を bolus injection にするか、持続投与にするかの判断は、担当麻酔科医にまかせた。Diltiazem の投与方法は、I 群では Diltiazem 10 mg を bolus injection し、II 群では、Diltiazem を 10~20 µg/kg/min で持続的に静注した。

測定は、I、II 群共麻酔前、麻酔安定時、緊急高血圧発症 Diltiazem 投与前、投与後は5分間隔に行なった。測定項目は収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、心拍数 (HR) とし、心電図は持続的にモニターした。また SBP, HR より RPP を算出した。I 群24例のうち6例に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、BP, HR に加えて肺動脈圧 (PAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、中心静脈圧 (CVP)、心拍出量 (CO) を測定し、これらより心係数 (CI)、一回拍出量係数 (SVI)、左室仕事係数 (LVSWI)、全末梢血管抵抗 (SVR)、肺血管抵抗 (PVR) を表2の計算式により算出した。また I 群10例に Diltiazem 投与前と投与後に IL 1302 により血液ガス分析を行なった。PAP, PCWP は、

表2 パラメーター計算式

1. CI (心係数) CI=CO/BSA (l/min/m ²)
2. SVI (1回拍出量係数) SVI=CI/HR×BSA (ml/m ²)
3. LVSWI (左室仕事量係数) LVSWI=(BP-PCWP)×SVI×0.0136 (g·m)
4. SVR (全末梢血管抵抗) SVR=(MAP-CVP)/CO×80 (dyne·sec·cm ⁻⁵)
5. PVR (肺血管抵抗) PVR=(PAP-PCWP)/CO×80 (dyne·sec·cm ⁻⁵)

肺動脈内に挿入した Swan-Ganz カテーテルにより測定し、CO は、Output computer (Edwards Model 9520A) により、thermodilution method で測定した。統計解析には paired t-test を用い、p<0.05 を有意とした。

結 果

高血圧と判断し、Diltiazem を投与した時期は、I 群で入室時5例、麻酔維持中15例、抜管覚醒時4例であった。Diltiazem 10 mg 静注前の収縮期血圧 (mmHg) は、160~215 の範囲で 184±13.5 (mean±SD) であった。II 群での高血圧発症の時期は、麻酔維持中4例、覚醒抜管時4例で、Diltiazem 投与前の収縮期血圧は171.8±22.8であった。また II 群での Diltiazem の投与速度 (µg/kg/min) は、10~16.4 の範囲で13.6±2.30 であり、総投与量 (mg) は31.7±21.2、投与時間 (分)は25~80の範囲で43.8±18.3であった。

(I) I 群 (Diltiazem 10 mg bolus injection 群)

Diltiazem 10 mg 静注群24例の各パラメーターの経時的变化を、図1 a~c に示した。

Diltiazem 10 mg bolus injection により収縮期血圧 (SBP mmHg) 184.8±13.5 (mean±SD) は投与5分後には155.5±22.5と有意に低下し20分後にも155.9±27.2と有意に低値のままであった。拡張期血圧 (DBP) も投与後5分から20分の間ですべて有意に低下した。投与による SBP の減少率 % (mean±SD) は、5分後16.0±8.60、10分後17.3±9.60であり DBP のそれは、5分後

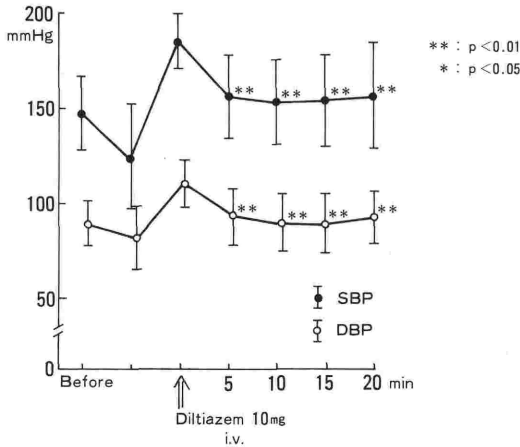


図 1-a 収縮期血圧・拡張期血圧の変化

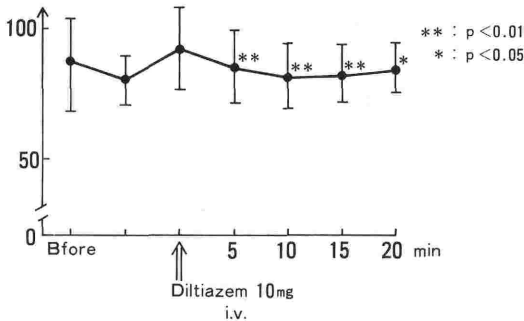


図 1-b 心拍数の変化



図 1-c RPP の変化

15.6±11.2, 10分後18.6±12.6であった。

心拍数 (HR beats/min) は、投与前平均91.7±15.4に対して5分後には平均84.5±13.9と有意に減少し20分時においても有意に減少していた。RPP は、投与前に比較し、5分より20分の間の各時間で有意に低下した。

I 群中10例に Diltiazem 投与前後の血液ガス分析を行なったが、前後間に有意な差を認めなかった。(表3)

(II) II 群 (Diltiazem 持続点滴静注群)

II 群 8 例の各パラメーターの変化を、図 2 a ~

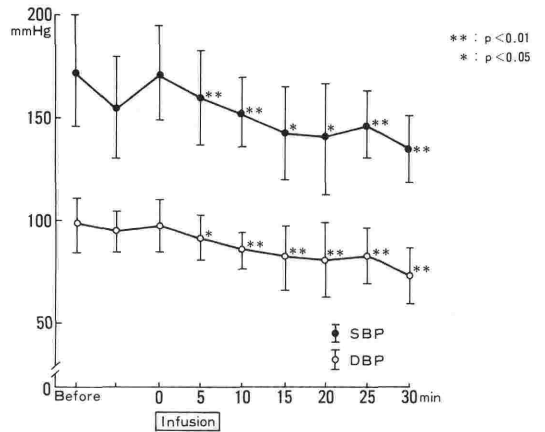


図 2-a 収縮期血圧・拡張期血圧の変化

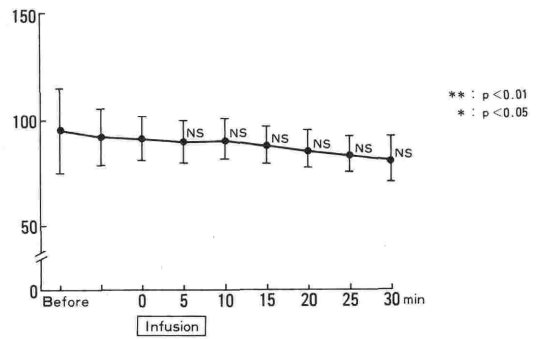


図 2-b 心拍数の変化

表 3 血液ガス分析

項目	例数	投与前	投与後	前 - 後	検定
pH	10	7.423±0.047	7.392±0.054	0.031±0.074	NS
PaCO ₂	10	31.11 ± 4.79	38.08 ± 4.42	-3.97± 7.51	NS
PaO ₂	10	172.62±46.60	143.51±43.92	29.11 ±65.65	NS
BE	10	-2.47 ± 1.91	-2.96 ± 2.21	0.49 ± 2.53	NS

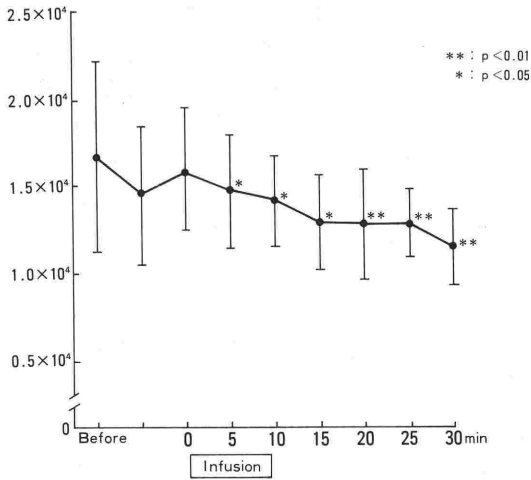


図 2-c RPP の変化

c に示した、Diltiazem 持続点滴開始後 5 分から 30 分の各時間で SBP の有意な低下を認めた。その減少率も I 群と大きな差は認められないが、投与後 5 分においてのみ II 群で少なかった。DBP も投与後の各時間で有意に低下した。心拍数は減少傾向を示したが I 群と異なり統計学上有意な低下を認めなかった。RPP は投与後有意に低下した。

(iii) I 群中 Swan-Ganz カテーテル挿入による血行動態の測定群

Diltiazem 10 mg 投与前後の各パラメーターの変化を図 3 a ~ d に示す。Diltiazem 10 mg の投与で CI, SVI は、有意に上昇し、SVR, PVR は有意に低下した。PCWP, CVP に変化はなかった。LVSW は、低下傾向を示したが有意差はなかった。

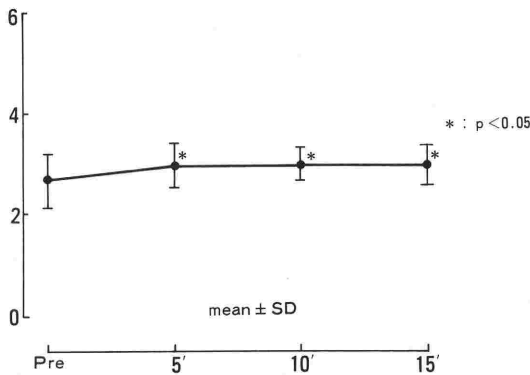


図 3-a CI の変化

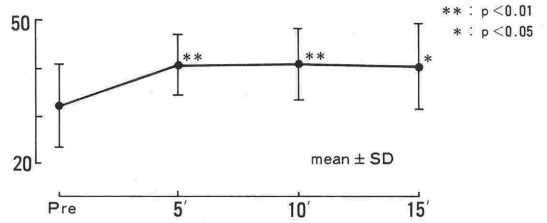


図 3-b SVI の変化

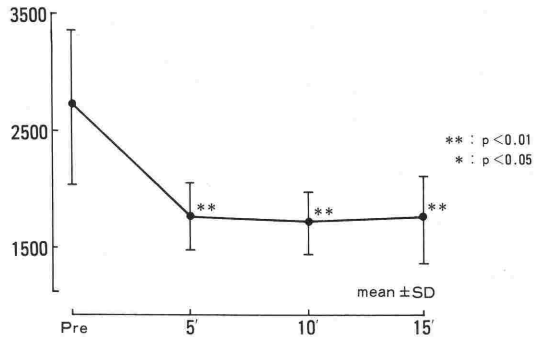


図 3-c SVR の変化

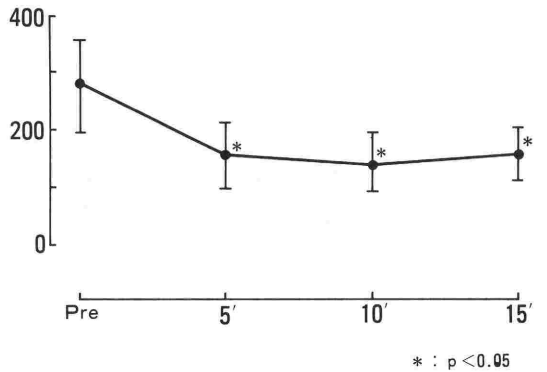


図 3-d PVR の変化

(iv) 副作用

I, II 両群共、心電図上の PR の延長、著明な徐脈、A-V ブロックを認めなかった。また術中、術後を通じて Diltiazem が誘因と考えられるようなアレルギー反応、脱力感、頭痛、肝機能障害を認めなかった。

考案

近年高令者の手術増加に伴い高血圧症が多くなっていることと、NLA 麻酔や硬膜外+全麻などの比較的浅い麻酔が多くなっているために術中高血圧が発症しそれに対処する機会が増加している。麻酔中の高血圧は、術野よりの出血量を増加し脳内出血の危険性を増大し、高血圧にしばしば

伴われる虚血性心疾患においては、急激な心筋酸素消費量の増大により心筋虚血におちいりやすいとされている²⁾。このような高血圧に対して従来より使用されて来た血管拡張薬に加えて最近では Ca 拮抗薬、特に Nifedipine がその強力な血管拡張作用と心筋抑制作用のないこと³⁾、また十分な降圧効果とその持続時間の長さに加えて麻酔法による降圧効果に差のないこと¹⁾、口腔内あるいは鼻腔内投与の他、注腸投与による有効性も報告⁴⁾され、臨床上広く使用されている。Nifedipine が作用の点において高い血管選択性を持っているのに対して、Diltiazem は、心収縮力を抑制し心拍数を低下させ房室伝導を延長させる作用を有し、心臓への作用が比較的強いとされている⁵⁾。今回の我々の結果は、10 mg 一回投与は速やかに降圧効果が現われ5分後には、収縮期血圧を有意に低下させ投与約10分後に最大効果を発現することを示した。しかし効果の持続時間は、投与後20分においても統計学上有意に投与前より低いことを示しているが、10 mg 静注後15分以内に血圧の再上昇を示す例が、24例中9例(37%)に達し Diltiazem が速効性はあるが、10 mg bolus injection では、十分な降圧効果を持続させることは困難であるという印象を持った。また24例中1例に10 mg 静注にて収縮期血圧、拡張期血圧、ならびに心拍数に何ら変化を及ぼさない全くの無効例を認めた。

II 群(持続点滴静注群)は、平均投与速度(mean±SD)で13.6±2.3 μg/kg/min で投与後5分以降、血圧を減少させ投与速度の増減により血圧を良く調節できた。持続点滴の投与速度について風間ら⁶⁾は、術中投与量として70±20 μg/kg/min、術後投与量17±2 μg/kg/minにて投与前の平均血圧を30%減少することができたと報告している。今回の我々の結果は、平均投与速度13.6±2.3 μg/kg/min で約21%収縮期血圧の減少で、風間らの降圧効果とほぼ同じ程度と思える。持続投与がI群と同じ程度の降圧効果を示したのにもかかわらず、I群と異なって有意な徐脈作用を認めなかったのは興味深い。その機序については、Baro-reflex の違いなどが考えられるが不明である。Diltiazem は、Verapamil と同様に洞結節の抑制、房室伝導抑制作用があり、Nicardipine や Nifedipine が有する心拍数増加作用は

ないとされる⁷⁾⁸⁾。Fujimoto らは⁹⁾ Diltiazem は、血圧や末梢血管抵抗の有意な低下を起こさせるのに必要な投与量に比較し A-H 間隔を延ばし A-V node の不応期の延長を出現させる量の方がはるかに少ないので Diltiazem 投与中の心伝導系の監視は怠ってはならないとしている。このことの我々の結果からも心拍数の減少を最少に食い止めるためには、Diltiazem は、bolus injection よりも持続点滴の方が好ましいと思える。また Ito ら¹⁰⁾は、Diltiazem は交感神経末端からの化学伝達物質遊離の抑制作用を有すると報告しており交感神経遮断薬や血管拡張薬を投与されている例では、その投与に注意が必要である。

I 群中 Swan-Ganz カテーテルを用いた血行動態の変化測定により、Diltiazem 10 mg の静注は、速やかな血圧の下降と心拍数の減少と共に CI, SVI を有意に上昇させ、SVR, PVR を有意に低下させることを示した。青木ら⁷⁾は、本態性高血圧症患者に Diltiazem 90 mg を経口投与したところ CO, SV, HR の増加、SVR の減少がみられ血圧は下降したと報告し、斉藤ら¹¹⁾は中等ないし重症の本態性高血圧症例に対して Diltiazem 2 mg/min、5分間の静注により CI, SVI の上昇と SVR の低下する降圧効果を認めたと報告している。風間ら⁶⁾も麻酔中 Diltiazem 持続投与により SVI の上昇と SVR の低下をもたらす降圧効果を報告している。

また Diltiazem 10 mg 静注により肺血管抵抗を有意に低下せしめた。Kambara ら¹²⁾は、原発性肺高血圧患者に Diltiazem 10 mg を静注し、肺動脈圧の低下と心係数、一回拍出量の増加を認めた症例を報告しており肺高血圧症に対する Vasodilator としての有効性を示唆している。

Diltiazem は、末梢血管抵抗を下げることにより血圧を下げるが、心係数や一回拍出量係数はむしろ上昇させる⁸⁾。しかし結果的には心の仕事係数を減少させている。このことは、Diltiazem は心臓の後負荷(afterload)を減少させ一回拍出量や心拍出量は増加し、各臓器血流を良く保つ事が示唆され¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、動脈硬化症のある患者にも安心して使用できることを示唆している。加えて RPP の有意な低下をもたらすことより Diltiazem は、従来言われて来た冠血管スパズム阻止の効果¹⁶⁾¹⁷⁾に加えて虚血性心疾患を有する患者の麻

酔中の高血圧に対する使用に際しても心拍数増加作用のある他の Ca 拮抗薬に比較し有望であると思われる。

まとめ

麻酔中の高血圧に対して Diltiazem は、一回静注、持続点滴両群共良好な血圧の降下を来した。持続点滴の方が、降圧効果も良く心拍数も減少させなかった。Diltiazem の一回投与は血圧は下降しても、心係数や一回拍出量係数は上昇させ、RPP の減少と末梢血管抵抗の下降をもたらすことを認めた。Diltiazem は、麻酔中の高血圧に速やかに効果を発現し、虚血性心疾患を持った高血圧症例にも安心して使用できることが示唆された。

文献

- 1) 塞川孝佳, 土井唯津子, 栗林恒一, 他: 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.
- 2) Wilkinson, P. L., Tyberg, J. V., Moyers, J. R., et al: Correlates of myocardial oxygen consumption when afterload changes during halothane anesthesia in dogs. Anesth. Analg. 59:233-239, 1980.
- 3) Hashimoto, K., Taira, N., Chiba, S., et al: Cardiohemodynamic effects of Bay a 1040 in dog. Arzneim-Forsch Drug Res 22:15-21, 1972.
- 4) 津田喬子, 小松 徹, 吉田玲子, 他: Nifedipine の速効的降圧作用; 注腸投与方法の有効性. 臨床麻酔 5: 785-790, 1981.
- 5) Schwartz, A., Matlib, A., Balwierczak, J., et al: Pharmacology of calcium antagonists. Am. J. Cardiol. 55:3C-7C, 1985.
- 6) 風間富栄, 袖山 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: 1289-1292, 1983.
- 7) 青木久三, 佐藤孝一: Biophysical aspects for Calcium antagonist in the treatment of essential hypertension. 総合臨床 34: 1500-1507, 1985.
- 8) 青木久三: 高血圧の臨床一本態性高血圧症と二次性高血圧一. 青木久三著, 新興医学出版社 1983, pp. 1-167.
- 9) Fujimoto, T., Peter, T., Mandel, W. J.: Electrophysiologic and hemodynamic actions of diltiazem; Disparate temporal effects shown by experimental dose-response Studies. Am. Heart J. 101:403-467, 1981.
- 10) Ito, Y., Kuriyama, H., Suzuki, H.: The effects of diltiazem on the membrane and mechanical properties of vascular smooth muscles of rabbit. Br. J. Pharmacol. 64:503-510, 1978.
- 11) 斉藤俊弘, 稲垣義明: Ca^{2+} 拮抗薬の血行動態への影響. Ca 拮抗薬と高血圧 37-47, 1986.
- 12) Kambara, H., Fujimoto, K., Wakabayashi, A.: Primary pulmonary hypertension beneficial therapy with diltiazem. Am. Heart J. 101: 230-231, 1981.
- 13) 田村康二, 武藤紀男, 本多悌二, 他: 1, 5-Benzothiazepine 誘導体 (CRD-401) のヒトの冠血行動態に及ぼす効果について. 薬理と治療 Vol. 5, No. 1 115~123, 1977.
- 14) 横山正一, 森 典子, 新宮哲司, 坂田和之他: カルシウム拮抗薬 diltiazem 血管内投与の腎血行動態に対する臨床効果, 循環器科 19: 369-376, 1986.
- 15) 山口修平, 小林祥泰, 勝部知子, 他: 脳梗塞患者の局所脳血流に及ぼす Diltiazem の影響. 薬理と治療 11: 277-284, 1983.
- 16) Waters, D. D., Szlachcic, J., Theroux, P., et al: Ergonovine testing to detect spontaneous remissions of variant angina during long-treatment with calcium antagonist drugs. Am. J. Cardiol. 47:179-184, 1981.
- 17) 岸田 浩, 大津文雄, 草間芳樹, 他: 日内会誌 71: 431, 1980.

Influence of Diltiazem on Cardiohemodynamics of patients exhibiting hypertension during anesthesia

Yukio Tanaka, Takaharu Miyaji, Fumiaki Abe and Teruo Kumazawa
 Department of Anesthesiology, Yamanashi Medical College

Diltiazem HCl was administered to patients exhibiting hypertension during operative management with various anesthetic methods in general operation, and the hypotensive and hemodynamic effects of the drug were investigated. Patients were divided into a single intravenous group of diltiazem (10 mg) and a sustained infusion group, and blood pressure and heart rate before and after the administration of the drug were measured. A Swan-Ganz catheter was inserted and more detailed hemodynamics were examined in six patients in the single intravenous group. In both groups, an immediate lowering of blood pressure

was seen after the administration of diltiazem. However, safer and better impressions were obtained in the sustained infusion group than in the single intravenous group, the former showing a longer duration in hypotensive effect and no decrease in heart rate.

Although a single intravenous administration of diltiazem decreased blood pressure it increased cardiac index and stroke volume index, and decreased RPP and peripheral resistance. The results suggest that diltiazem can be used safely in hypertensive patients with ischemic heart diseases.