

## 原 著

## 心臓麻酔におけるくも膜下腔モルヒネ投与の応用

館田武志\* 金子敏雄\* 高尾 弘\*  
 高橋俊一\* 山中郁男\* 高橋敬蔵\*  
 曾 清楷\*\*

## 要 旨

モルヒネを腰部くも膜下腔に投与する事が術中の安定した循環動態・術後の鎮痛に有効と考え、開心術の麻酔に応用しその効果を検討した。定時心臓血管手術患者24例にモルヒネ 2 mg を腰部くも膜下腔に投与し、麻酔の導入を行った(併用群)。16例にモルヒネ静脈内投与のみで麻酔を行い、これを対照群とした。併用群では対照群に比べ、モルヒネ静脈内総投与量は3分の1に減少したにもかかわらず、挿管・胸骨切開時の循環動態は安定していた。術後の抜管までの時間は併用群で延長したが、統計学的には有意ではなかった。鎮痛時間は併用群で術後34±12時間、対照群で術後25±8時間と併用群で著明に延長した。又、併用群では術後に麻酔拮抗薬を投与されたものはいなかったが、対照群では3例で投与された。

開心術におけるくも膜下腔のモルヒネ投与は大量モルヒネ麻酔に比べ、術中の循環動態を安定させ、術後の疼痛対策に有効であるが、術中覚醒に対する配慮が必要と考えられた。

## はじめに

開心術に対する麻酔管理としては、術中の循環動態の安定を目的として、心筋抑制の少ない麻酔を主体とした麻酔法が行われている<sup>1)</sup>。しかし、モルヒネを始め現在最も多く使用されているフェンタニールにおいても、手術操作などの刺激により血圧上昇を来す事も稀ではない<sup>2),3)</sup>。また、心

機能の悪い患者では十分な麻酔深度に達するモルヒネの量では著明な血圧低下を来す事<sup>4)</sup>が報告されている。

我々はモルヒネ静脈内投与にくも膜下腔投与を併用する事により、安定した術中・術後の循環動態、良好な術後管理が可能と考え、従来の大量モルヒネ麻酔と比較検討したので報告する。

## 対象と方法

対象は18才から67才までの定時心臓血管手術患者40例である。神経疾患、出血傾向のある患者は除外した。

手術前投薬として手術室入室90分前にジアゼパム 10 mg を経口で、30分前にタラモナル 2 ml 又はモルヒネ 2 mg とアトロピン 0.5 mg またはスコポラミン 0.3 mg を筋注した。麻酔はくも膜下モルヒネ投与を併用した群(併用群)と非投与の大量モルヒネ麻酔群(対照群)に分けた。併用群では麻酔導入前に側臥位でL<sub>3-4</sub>より塩酸モルヒネ 2 mg を生理食塩水 5 ml で希釈しくも膜下腔に投与した。局所麻酔下で橈骨動脈にカニューレションを行い麻酔を導入した。併用群では少量(5-10 mg)、対照群では 0.5 mg/kg の塩酸モルヒネを静注後、ジアゼパム 5-10 mg を投与、意識の消失を待ってパンクロニウム 0.1 mg/kg にて気管内挿管を行った。麻酔の維持は併用群、対照群ともに笑気・酸素で行い、必要に応じてモルヒネ 5-10 mg を追加投与した。

術中の血行動態は、心拍数(HR)、動脈圧(AP)、中心静脈圧(CVP)を測定し、これらの測定値から rate-pressure product (RPP) を計算した。

\*聖マリアンナ医科大学麻酔学教室

\*\*高雄医学院麻酔学教室

測定は次の時期におこなった。

- ① 麻酔導入前
- ② 執刀 2-3分後
- ③ 胸骨切開 5分後

表1 対象症例と術前心機能

|                           | 併用群     | 対照群     |
|---------------------------|---------|---------|
| 症例総数                      | 24      | 16      |
| 年齢                        | 48±10   | 50±14   |
| 性                         |         |         |
| 男性                        | 17      | 9       |
| 女性                        | 7       | 7       |
| 身長 (cm)                   | 160±9   | 156±6   |
| 体重 (kg)                   | 52±10   | 51±9    |
| 体表面積 (m <sup>2</sup> )    | 1.5±0.2 | 1.5±0.2 |
| 疾患 (症例数)                  |         |         |
| 虚血性心疾患                    | 7       | 5       |
| 弁疾患                       | 10      | 7       |
| 先天性心疾患                    | 6       | 2       |
| 胸部大動脈瘤                    | 1       | 2       |
| ASA 分類 (症例数)              |         |         |
| P. S. 2                   | 9       | 3       |
| P. S. 3                   | 15      | 13      |
| 術前心機能                     |         |         |
| NYHA 分類 (症例数)             |         |         |
| I                         | 6       | 5       |
| II                        | 13      | 7       |
| III                       | 5       | 4       |
| C. I. (l/m <sup>2</sup> ) | 3.1±0.6 | 2.8±0.6 |
| E. F. (%)                 | 69±13   | 69±11   |
| PCWP (mmHg)               | 16±9    | 11±5    |

併用群と対照群の間に有意差なし。

血行動態の測定とともに、橈骨動脈より採血を行い、血液ガスと血清ヒスタミンの測定を行った。ヒスタミンの定量は採血後直ちに氷づけの管に入れ保存後血清を分離し RIA にて分析した。

統計処理は Student t-test とカイ二乗検定を用い、p<0.05 を有意とした。

結 果

1) 術前状態：両群間に年齢・性別・疾患・ASA 分類・術前心機能などに差を認めなかった。(表1)

また、手術時間・麻酔時間・大動脈遮断時間・人工心肺時間・術中の筋弛緩投与量にも両群間で差は認められなかった。(表2)

麻酔導入・維持に必要とした静脈内モルヒネ投与量は併用群で 0.5±0.2 mg/kg, 対照群で 1.8±0.5 mg/kg であり併用群では対照群に較べ

表2 術中の麻酔薬投与量, 手術・麻酔・大動脈遮断・人工心肺時間

|                    | 併用群      | 対照群      |
|--------------------|----------|----------|
| モルヒネ静脈内投与量 (mg/kg) | 0.5±0.2  | 1.8±0.5* |
| パンクロニウム総投与量 (mg)   | 13.4±4.1 | 12.9±3.9 |
| ジアゼパム総投与量 (mg)     | 10.7±3.1 | 8.6±2.3* |
| 手術時間 (hr)          | 6.5±2.1  | 6.4±1.7  |
| 麻酔時間 (hr)          | 8.1±2.2  | 8.0±1.7  |
| 大動脈遮断時間 (min)      | 78±39    | 70±25    |
| 人工心肺時間 (min)       | 147±74   | 120±59   |

\* : p<0.05 で併用群と対照群の間に有意差あり。

表3 術中の血行動態, ヒスタミン値

|               | 導 入 前                | 手術開始直後     | 胸骨切開直後    |             |
|---------------|----------------------|------------|-----------|-------------|
| 併用群<br>n = 24 | HR (beats/min)       | 89±19      | 75±15     | 85±15       |
|               | SAP (mmHg)           | 120±20     | 96±13     | 117±18      |
|               | DAP (mmHg)           | 69±14      | 62±11     | 71±11       |
|               | RPP (beats·mmHg/min) | 10823±3748 | 7211±1849 | 9790±1922   |
|               | histamine (ng/ml)    | 4.7±1.0    | 4.0±1.0   | 4.6±0.7     |
| 対照群<br>n = 16 | HR (beats/min)       | 82±18      | 74±16     | 94±26*      |
|               | SAP (mmHg)           | 120±19     | 103±20    | 135±24*     |
|               | DAP (mmHg)           | 71±14      | 64±12     | 84±19*      |
|               | RPP (beats·mmHg/min) | 9924±3006  | 7753±2539 | 12906±4662* |
|               | histamine (ng/ml)    | 3.5±0.7    | 3.5±1.0   | 3.9±0.3     |

mean±SD, 血清ヒスタミン値の測定は各々の群で n = 6

\* : p<0.05 で併用群と対照群の間に有意差あり。

表4 術後の反応、鎮静薬・鎮痛薬の投与

|                | 併用群        | 対照群        |
|----------------|------------|------------|
| 手術終了からの時間(hrs) |            |            |
| 呼名に反応するまで      | 3±1        | 4±2*       |
| 痛みを訴えるまで       | 34±12      | 25±8*      |
| 抜管するまで         | 19±6       | 16±8       |
| 薬剤を投与された症例数(%) |            |            |
| 鎮静薬            | 17/24(71%) | 11/16(69%) |
| 鎮痛薬            | 2/24(8%)   | 7/16(44%)* |
| 麻薬拮抗薬          | 0/24(0%)   | 3/16(19%)* |

\*:  $p < 0.05$  で有意差あり。

約3分の1に減少した(表2)。

2) 血行動態: 両群を比較すると心拍数, 血圧, RPP は導入前, 執刀時には差を認めなかったが, 胸骨切開時には, 対照群の方が併用群より有意に上昇した ( $p < 0.05$ )。対照群および併用群とも麻酔導入により, 有意な心拍数減少・血圧低下を来した。しかし, 胸骨切開時には併用群では有意な変動を来さなかったが, 対照群では有意な血圧上昇・心拍数増加を来した ( $p < 0.05$ ) (表3)。

3) 血清ヒスタミン値: 各群および両群間の導入前・皮膚切開時・胸骨切開時の血清ヒスタミン値に有意な差は認められなかった。なお, 当施設における血清ヒスタミン値 (RIA) の正常範囲は  $2.9 \sim 9.7 \text{ ng/ml}$  である (表3)。

4) 術後経過: 呼名反応は対照群の方が併用群より延長していたが, 術後疼痛を訴えるまでの時間は併用群では  $34 \pm 12$  時間, 対照群では  $25 \pm 8$  時間と併用群で有意に延長していた。術後に気管内挿管下で管理されていた時間は両群で有意な差を認めなかった。ジアゼパムなどの鎮静薬の投与は両群間で差は認められなかった (対照群61%, 併用群71%) が, 麻薬などの鎮痛薬を投与された症例は対照群の方が多かった (対照群44%, 併用群8%)。また, 覚醒遷延などによりナロキソン・ロルファンなどの麻薬拮抗薬の使用は併用群では認められなかったが, 対照群では16人中3人で投与されていた。

5) 合併症: 両群とも術後脳神経障害を起こしたものはなかった。

## 考 察

Lowenstein ら<sup>5)</sup> によって提唱されたモルヒネ

麻酔は吸入麻酔薬に比して心筋抑制作用の少ない事, 覚醒の遷延・呼吸抑制はむしろ術後の呼吸管理を容易にさせるなどで1960年代後半の開心術の麻酔法として広く用いられてきた。しかし, モルヒネ大量投与によるヒスタミン遊離・過度の中樞性交感神経の抑制などで, 麻酔導入直後にしばしば重篤な低血圧を惹起し, 過剰な輸液の負荷, カテコラミンの投与を余儀なくされた<sup>4)</sup>。逆に少量のモルヒネでは気管内挿管・胸骨切開時に著明な血圧上昇, 術中覚醒などを来しやすいために, 心機能不良症例や虚血性心疾患症例のモルヒネ麻酔は循環管理が非常に困難となった。1970年代後半に Stanley ら<sup>6)</sup> が提唱した大量フェンタール麻酔はこれらモルヒネ麻酔の欠点を十分に補うものであり現在の開心術麻酔の主流となっている。即ち, ヒスタミン遊離がない事, 導入・挿管時の安定した血行動態, 交感神経系・内分泌系のストレス反応の抑制など<sup>7)</sup> が重症心疾患患者, 特に虚血性心疾患患者の麻酔に有利とされ広く普及する事となった。しかし, フェンタールの血中動態の研究が進歩するにつれ新たな問題点も浮かび挙がってきた。つまり, フェンタールは挿管時の刺激反応は抑制するが, その後血中濃度が急速に低下する為, 胸骨切開などの手術侵襲に対する反応が抑制されなかったり, 術中覚醒による血圧上昇を来し易い事である<sup>7)</sup>。

くも膜下腔, 硬膜外腔に少量の麻薬を投与し鎮痛を得ようとする試みはペインクリニックなどで現在ひろく受け入れられ, また術後の疼痛対策としても優れていると報告されている<sup>8)</sup>。しかし, 術中から積極的に使用したという報告は少ない。Masseu ら<sup>9)</sup> は開心術にくも膜下腔モルヒネ投与を行い, 術後27.5時間と長時間の鎮痛が得られ非常に術後管理が容易になったと報告した。さらに, 柳下<sup>10)</sup> はくも膜下腔への少量のモルヒネ投与が NLA 麻酔におけるフェンタニールの使用量を減少させ, 麻酔補助として有効である事を示した。また, 最近では El-Baz ら<sup>11)</sup> も開心術後の疼痛対策として硬膜外モルヒネ持続注入が術後の鎮痛およびストレス反応の抑制に非常に有効であったとも報告している。

今回, われわれが用いたくも膜下腔モルヒネ併用投与はモルヒネ静脈内単独投与に較べ, 静脈内モルヒネの投与量が約3分の1に減少していたに

も関わらず、胸骨切開時の反応を十分に抑制した。これはモルヒネがより強力に脊髄レベルで鎮痛作用を出現させたものと考えられる。この鎮痛作用は術後もモルヒネ静脈内単独投与より長く持続していた。なお、術後の人工呼吸器による呼吸管理はくも膜下腔併用投与の方で延長していたが単独投与に比して統計学的には有意ではなかった。しかし、Mule<sup>12)</sup>によると静脈内に投与したモルヒネが CNS に移行するのは0.1%にすぎないと報告していることから我々のモルヒネ単独投与群での静脈内平均投与量 91 mg のうち僅か 0.09 mg が CNS に移行していることになり、これはくも膜下腔に投与したモルヒネ 2 mg の約20分の1に相当することになる。また、くも膜下腔に投与されたモルヒネは長時間にわたって CSF にとどまる<sup>13)</sup> ことから、この CSF における量の差が術後の抜管までの時間を延長させたものと考えられる。Cousins<sup>8)</sup> はくも膜下腔投与後の呼吸抑制を促進させる因子として投与量の他に、年齢、水溶性のオピオイド・人工呼吸などによる胸腹腔内圧の変化・耐性・呼吸器疾患の既往・体位・中枢神経抑制薬とか麻薬の併用投与などを挙げている。従って、我々の研究で見られた気管内挿管時間の延長は、モルヒネくも膜下腔投与後さらにモルヒネが静脈内に併用されたことなどの影響があったと推察される。

術後の呼名に反応するまでの時間は静脈内モルヒネの投与量がより少なかった併用投与で有意に短縮していた。これは、術後の脳神経障害を早期に診断するには有利となるが、覚醒が速いという事はむしろ術中に覚醒していたのではないかと危惧される。今回の研究では積極的に術中覚醒について調べてはいないが、とくにこの事を訴えた患者はいなかった。これは、術中・術後にジアゼパムを頻繁に投与していた事によると推察される。しかし、術中覚醒の問題はモルヒネ投与量の減少に応じて十分考慮されなければならない。

開心術後の疼痛はストレス反応を介して循環動態の悪化を来すので十分な鎮痛対策が必要である。鎮痛薬としては麻薬などが一般に用いられているが、術後の循環動態が不良な場合に投与すると著しい血圧の低下を来す事がある。1960年代以降の開心術に対するモルヒネやフェンタニールの静脈内麻酔法では術中・術後の呼吸・循環管理の

利点が強調されて、ややもすると術後鎮痛の面を論ずることが少なかった。しかし、モルヒネ単独投与群に比して併用投与群で術後鎮痛時間が延長しており、かつ鎮痛薬の術後投与症例が明らかに少なかった事は、モルヒネのくも膜下腔投与が術後の鎮痛対策として極めて有効であると言える。

今回の研究では、モルヒネくも膜下腔投与の併用群では気管内挿管下の呼吸管理が術後平均19時間行われていたが、鎮痛時間が術後34時間とそれ以上であったことから、抜管後心肺機能に問題がなければ、ICU の滞在時間を短縮出来る可能性が考えられる。

脊椎穿刺や硬膜外麻酔は開心術ではヘパリンを使用する為に、硬膜下血腫や硬膜外血腫を発生する可能性がある<sup>14), 15)</sup>。しかし、Stanley<sup>16)</sup> は大動脈再建術の麻酔に硬膜外麻酔を用い、術中ヘパリンを使用したのが硬膜外血腫の発生は見られず、術前から投与されている場合を除き、抗凝固薬が術中に投与された場合はこれを中和した後に注意深くカテーテルを抜去すれば安全であると述べている。硬膜外麻酔に較べ腰部脊椎穿刺は手技的にも容易であり、血腫発生の可能性は低いものと考えられる。しかし、この合併症の重篤性を考慮すると、術前に出血傾向や神経疾患を有する症例では避けた方が良く考えられ、また、慎重な脊椎穿刺が必要である。

Rossei<sup>17)</sup> はモルヒネの静脈内投与量が 0.5 mg/kg 以上でヒスタミンの遊離が起り血清ヒスタミン値は上昇するが、少なくとも10分以内にこの上昇した血清ヒスタミン値は低下すると報告した。我々の単独投与群では平均 1.8 mg/kg のモルヒネを静脈内に投与していたにも関わらず異常高値を示したものはなく、モルヒネの投与量が少なくも膜下腔投与群でも同様であった。異常高値を示さなかった原因としては、採血がモルヒネ投与30分以上経過後であった事も挙げられる。なお、ヒスタミンを測定した6例で著明な低血圧、頻脈を示したものがなかった事から、モルヒネによるヒスタミンの遊離は強いものではなかったと考えられた。

モルヒネのくも膜下腔投与は静脈内投与量を減少させ、術中の循環動態を安定させた。さらに、術後の鎮痛時間を延長させ、疼痛対策として有効

であった。しかし、モルヒネ静脈内投与量の減少は術中覚醒の可能性を有するので対策が必要と考えられる。

なお本論文の一部は第30回日本麻酔学会および第8回循環制御学会において発表した。

### 参考文献

- 1) 増田純一, 巖 康秀: 開心術に対する麻薬と揮発性麻酔薬の適応. 臨床麻酔 10: 561-565, 1986.
- 2) Kistner, J. R., Miller, E. D., Lake, C. L., Ross, W. T.: Indices of Myocardial Oxygenation during Coronary-artery Revascularization in Man with Morphine Versus Halothane Anesthesia. Anesthesiology. 50:324-330, 1979.
- 3) Waller, J. L., Hug, C. C., Nagle, D. M., Craver, J. M.: Hemodynamic Changes during Fentanyl-Oxygen Anesthesia for Aortocoronary Bypass Operation. Anesthesiology. 55:212-217, 1981.
- 4) Arens, J. F., Benbow, B. P., Ochsner, J. L., Theard, R.: Morphine Anesthesia for Aortocoronary Bypass Procedures. Anesth & Analg. 51:901-909, 1972.
- 5) Lowenstein, E., Hallowell, P., Levine, F., Daggett, W. M., Austen, W. G., Laver M. B.: Cardiovascular Response to large doses of intravenous morphine in man. New Eng J Med 281:1389-1393, 1969.
- 6) Stanley, T. H. & Webster, L. R.: Anesthetic Requirements and Cardiovascular Effects of Fentanyl-Oxygen and Fentanyl-Diazepam-Oxygen Anesthesia in Man. Anesth Analg 57:411-416, 1978.
- 7) 新見能成, 茅 稽二: A-Cバイパス術の麻酔—特に大量フェンタニール麻酔の問題点について—. 臨床麻酔 10: 497-502, 1986.
- 8) Cousins, M. J. & Mather, L. E.: Intrathecal and Epidural Administration of Opioids. Anesthesiology 61:276-310, 1984.
- 9) Mathews, E. T. & Abrams, L. D.: Intrathecal Morphine in Open Heart Surgery. Lancet 1:543, 1980.
- 10) 柳下芳寛: モルヒネくも膜下腔注注入鎮痛法に関する研究. 麻酔 32: 316-324, 1983.
- 11) El-Baz, N. & Goldin, M.: Continuous Epidural Infusion of Morphine for Pain Relief after Cardiac Operations. J Thorac Cardiovasc Surg 93: 878-883, 1987.
- 12) Mule, S. J.: Physiological Disposition of Narcotic Agonists and Antagonists, Clouet DH edited: Narcotic Drugs. p. 99-121, Plenum Press, NY, 1971.
- 13) Nordberg, G., Hender, T., Mellstrand, T., Dahlstrom, B.: Pharmacokinetic Aspects of Intrathecal Morphine Analgesia. Anesthesiology 60:448-454, 1984.
- 14) Sadjadpour, K.: Hazards of Anticoagulation Therapy Shortly after Lumbar Puncture. JAMA 237:1692-1693, 1977.
- 15) DeAngelis, J.: Hazards of Subdural and Epidural anesthesia during anticoagulant Therapy: A Case Report and Review. Anesth Analg 51:676-679, 1972.
- 16) Stanley, T. H. and Lunn, J. K.: Anticoagulants and Continuous Epidural Anesthesia. Anesth Analg 59:394-395, 1980.
- 17) Rosow, C. E., Moss, J., Philbin, D. M., Savarese, J. J.: Histamine Release during Morphine and Fentanyl Anesthesia. Anesthesiology 56:93-96, 1982.

## Intrathecal Administration of Morphine for Cardiac Surgery

Takeshi Tateda, Toshio Kaneko, Hiroshi Takao  
Shunichi Takahashi, Ikuo Yamanaka, Keizo Takahashi  
and Chin-Kai Tseng\*

Department of Anesthesiology, St. Marianna University School  
of Medicine, Kawasaki 213, Japan and \*\*Kaoh-Shin Medical  
College, Kaoh-Shin, R. O. C.

Hemodynamic changes and histamine release associated with intrathecal and intravenous administration of morphine were studied in 40 patients undergoing cardiovascular surgery. The cases were divided into two groups.

In group A, 24 of patients were received morphine intravenously soon after the administration of 2 mg morphine intrathecally. In group B, the patients were anesthetized with morphine intravenously only. Anesthesia was induced with small increments of i. v. morphine (5-10 mg) and diazepam, until unconsciousness occurred, followed by the administration of pancuronium and intubation. Hemodynamic measurements were recorded continuously and arterial blood samples were collected for determination of plasma histamine levels (radioimmunoassay): pre-induction, post-incision and post-sternotomy.

Patients in group B required more morphine intravenously than those in group A during operation ( $1.8 \pm 0.5$  mg/kg vs  $0.5 \pm 0.2$  mg/kg). In both group, heart rate and blood

pressure decreased post-incision and increased post-sternotomy significantly. All these variable significantly lower post-sternotomy in group A compared with group B. Throughout the study, there were no differences in levels of plasma histamine between group A and group B. Postoperative analgesia was of longer duration in group A than group B ( $34 \pm 12$  hr vs  $25 \pm 8$  hr). Patients in group B required more analgesics and narcotic antagonist than those in group A. As was the case in other studies, high dose morphine failed to block hemodynamic response to noxious stimulator. In contrast, use of i. v. morphine with intrathecal administration produced relatively minor hemodynamic changes at the time of sternotomy. Administration of intrathecal morphine gave excellent analgesia and required no further analgesics during recovery period. In conclusion, the intrathecal administration of morphine is a valuable and safe method for cardiac surgery in adult patients.

**Key words:** Analgesics: morphine. Anesthetic techniques: intrathecal.  
Anesthesia: cardiovascular.  
Histamine: release.