

原著

## 心血管手術における fentanyl (<50 $\mu$ /kg) 麻酔時の血中カテコラミンの推移と血行動態

白井希明\* 藤田昌雄\* 西山圭子\*  
 松本克平\* 福岡靖介\* 曾根衣子\*  
 横川すみれ\* 野村実\* 高田勝美\*

### 要 旨

心疾患患者に対する麻酔法は fentanyl が使用されるようになって従来より安全に行なえる様になった。Stanley らによる大量 fentanyl 麻酔は重症の心血管手術の麻酔に適応され、これに関する報告も非常に多くみられる。しかし、fentanyl の使用量は報告によっても差があり、その結果に対する評価も微妙な違いを認めるが、血行動態の安定性から見る fentanyl 麻酔の有用性は十分に評価されている。我々は従来より fentanyl の使用量は 50  $\mu$ g/kg を最大使用量として心血管手術の麻酔を行なって来た。この方法の有効性を検討する為に現在おこなっている麻酔導入時より胸骨切開時まで使用する fentanyl 30  $\mu$ g/kg 投与時の血行動態と血中カテコラミン濃度の推移を見た麻酔導入時の fentanyl 30  $\mu$ g/kg は冠動脈再建術群で多少の Rate Pressure Product (RPP) の増加が認められたが臨床的に危険性は認めなかった。血中カテコラミン濃度の推移から見ても外科的ストレスに対して交感神経系の緊張は十分に制御されていたと判断された。

**Key Ward:** fentanyl, 心血管手術, 血中カテコラミン, 液体高速クロマトグラフィー法

### 緒 言

生体が受けるストレス反応は交感神経系の緊張とゆう言葉で代表される。この事実は臨床的に血中カテコラミンや ACTH の増加などを確認することによって認められる。このことは現在確立され、我々にとって有用な情報であると言える。麻酔管理上このストレス反応をいかに制御するかが絶えず議論され、この目的の為に色々な麻酔薬を用いた麻酔法が行なわれてきた。現在最も多用されている麻酔法の一つに大量の麻薬を使用する全身麻酔が特に心疾患を代表とする重症例に適応され手術中良好な血行動態の維持が期待出来、いわゆる stress free の麻酔が行なえる方法と考えられている。心疾患患者で心血管手術、及び弁置換術に対する麻酔法で大量 fentanyl (<50  $\mu$ /kg) 使用し交感神経由来の内分泌ホルモン濃度の推移と血行動態について論じられてきた。心疾患患者の交感神経系緊張度は心機能障害の程度に依存することが認められており、麻酔薬に対する反応にもその違いを認める。このような症例において fentanyl 麻酔下で血中カテコラミンと血行動態の推移を測定し、現在、我々がおこなっている fentanyl (<50  $\mu$ /kg) 麻酔法の有用性を検討し、考察を加えて報告する。

### 対 象

当麻酔科で管理した成人の心疾患患者38症例である。その内訳は、冠動脈再建術症例 (CABG

\*東京女子医科大学麻酔学教室

群) 14例, 僧房弁置換術症例 (MVR 群) 14例, 大動脈弁置換術 (AVR 群) 10例の3疾患群である. 各群における年齢, 体重, 性別 (表1) に示し, また術前の主要な心カテーテル計測値を図1に示めた.

方 法

血中カテコラミン (pCA;NA, A. DA) 測定用検体は手術室にて fentanyl 麻酔施行経過中に, 1. 麻酔導入直前, 2. 気管内挿管後3分以内, 3. 執刀時, 4. 胸骨切開後3分以内の4時点で動脈留置カニューレより採集した. 同時に血圧, 心拍数, などの血行動態の推移も合わせて収集した. 胸骨切開時までは fentanyl-O<sub>2</sub> で麻酔維持をおこなった. なお, 気管内挿管に必要な筋弛緩薬として pancuronium bromide (0.01 mg/kg) を使用した. pCA 測定に必要な検体は, 所定の前処理後 (図2) -70°C に保存し, その後, 高速液体クロマトグラム・電気化学法 (HPLC=ECD) にて測定をおこなった. クロマトグラム測定時の各々の条件は以下の如くである. 使用機種, 検出器は増幅

部 YANAKO VMD-501, 検出部 YANAKO VMD-501 (参照電極は Ag/AgCl, 作用電極はグラッシカーボン) と EIKOME EC-100 型 (参照電極は Ag/AgCL, 作用電極はグラフアイト) を使用した. 分離カラムはケムコソルプ-5-ODS-H(4.6×150 mm) 使用した. 移動層の流量は 1.0 ml/min で圧力は 120-140 kg/m<sup>2</sup> であ

表1 3疾患群における年齢, 体重, 性別  
ただしFは女, Mは男

	AVR 群	CABG 群	MVR 群
Age (yrs)	51.40±9.20	58.10±7.20	49.10±10.90
BW (kg)	53.40±9.90	59.20±10.40	53.60±9.30
N (F/M)	10(3/7)	14(4/10)	14(6/8)

(mean±SD)

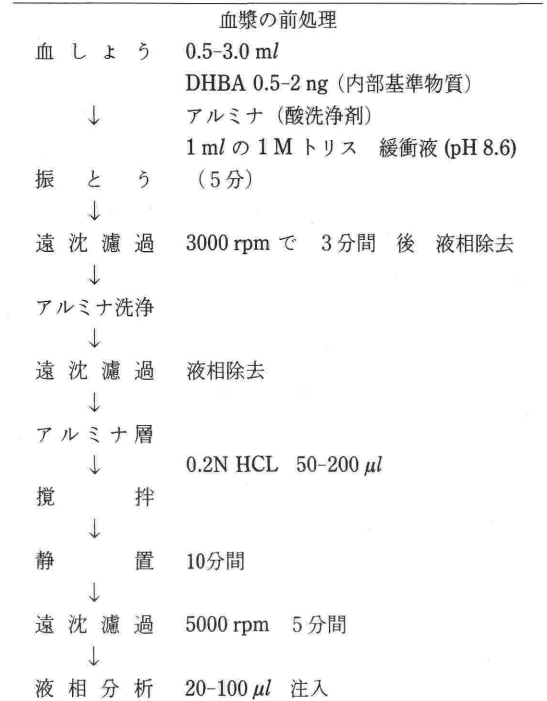


図2 HPLC 用検体処理過程

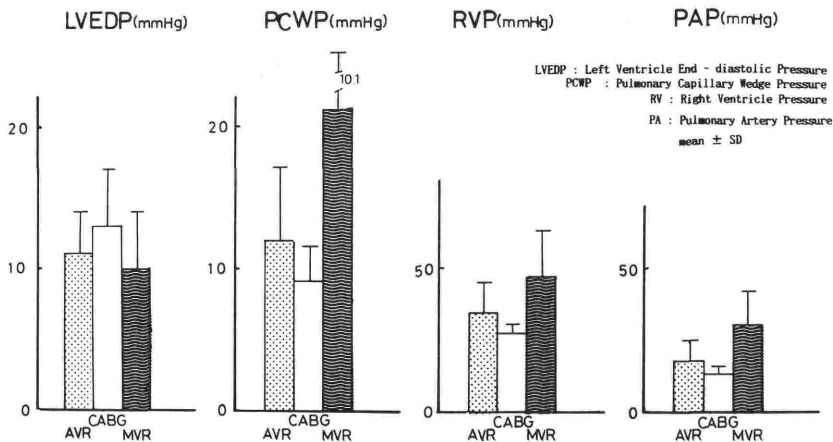


図1 3疾患群における術前の血行動態の違い

る。設定荷電圧は前者が +750 mV+780 mV で後者では +700 mV である。移動層の成分は 0.1 M  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (PH 3.1 関東化学), MeOH (関東化学), 1-octanesulfate Na (半井), EDTA-2Na (第一化学薬品) である。各疾患別の fentanyl の使用量は表 2 に示すごとくである。データの統計学的検討は次の如くおこなった。各疾患群において麻酔導入前値をコントロール値として麻酔導入後、執刀時、胸骨切開後の各測定値との間で有意差検定を行なった。また各群において麻酔導入直前の pCA 値と術前の血行動態との関連性についても検討した。

結 果

麻酔前における疾患群別血行動態を見ると、各疾患の特長が反映されていることが認められた。左室拡張期終末期圧 (LVEDP) は、AVR 群をコントロールとして比較するとき、CABG 群との間には有意差は認められなかった。しかし、CABG 群と MVR 群との間には有意差 ( $p<0.05$ ) を認めた。すなわち MVR 群では左室機能障害が軽度であることが認識される。肺動脈圧 (PAP) および肺動脈きつ入圧 (PCWP) は MVR 群において有意に高い ( $P<0.01$ ) ことが認められた。右室圧 (RVP) も同様に MVR 群で有意に高い値を認めた ( $p<0.01$ )。MVR 群において肺循環動態が血行動態に与える影響の大きいことを認識出来る。AVR 群と CABG 群は類似した血行動態であることが再認識出来た。しかし LVEDP と同様に左室圧 (LVP) は AVR 群が他の疾患群に比べて有意に高い値を示した ( $P<0.01$ )。麻酔導入前の pCA 値は麻酔前投薬の影響を無視することは出来ないが、3 群においてそれぞれ注目すべき特長を認めた。その結果を次の表に示す (図 3)。MVR 群で NA と A が最も高い値を示した。また DA の値は AVR 群で高値なのが注目すべき所見である。DA の値は CABG 群が 3 群の中で最も

低値を示した。この事実は各疾患について術前服用薬、血行動態と pCA の代謝との関係に興味を持たれるところである。次に麻酔導入前から各時点の血行動態の推移を各群についての推移を示す。動脈圧に関しては平均動脈圧の変動を見た。AVR 群、MVR 群の 2 群では 4 時点の経過では統計的に有意な変動は認めなかった。しかし CABG 群では麻酔導入前をコントロールとする執刀時 ( $p<0.05$ ) と胸骨切開時 ( $p<0.01$ ) で有意に上昇した (図 4)。心筋酸素受給バランスの指標である RPP (Rate Pressure Product) は CABG 群で執刀時と胸骨切開時の間で有意な増加 ( $P<0.05$ ) が認められた (図 5)。次に各時点における pCA 濃度の推移を見ると、NA 濃度の変動は CABG 群の麻酔導入前に比較して執刀時に著明な減少 ( $p<0.02$ ) が認められた (図 6)。また A 濃度は CABG 群において、麻酔前に比較して執刀時と胸切開時に有意な減少 ( $p<0.01$ ) を認めた (図 7)。DA 濃度の変動は参考値ではあるが CABG 群で胸骨切開時の値は麻酔前に比べて有意な増加 ( $p<0.02$ ) が認められた。AVR 群でのそれは経過中の変動が大きく、他の 2 群とは異なる推移を認めたが統計的有意差は認められなかった (図 8)。3 群における全測定時点での NA と A の相関を見ると MVR 群が  $r=0.561$  と

表 2 3 疾患群における Fentanyl ( $\mu$ /kg) 使用量

	Intubation	Sternotomy
AVR group	16.98±7.64	29.91±2.48
CABG group	13.04±6.67	30.31±2.18
MVR group	16.85±2.30	29.36±1.56

(mean±SD)

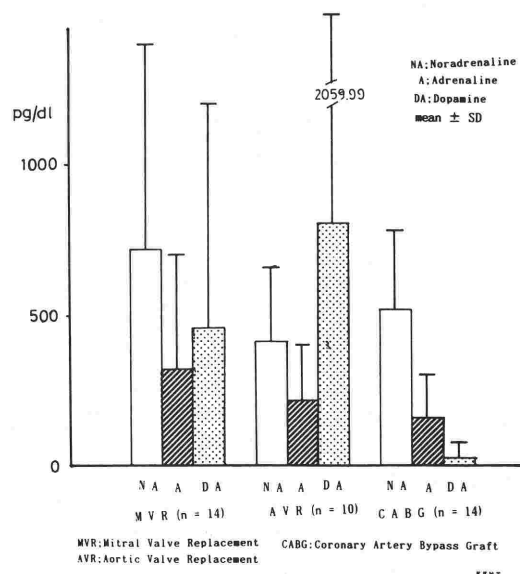


図 3 3 疾患群における麻酔導入前の NA, A, DOA の値

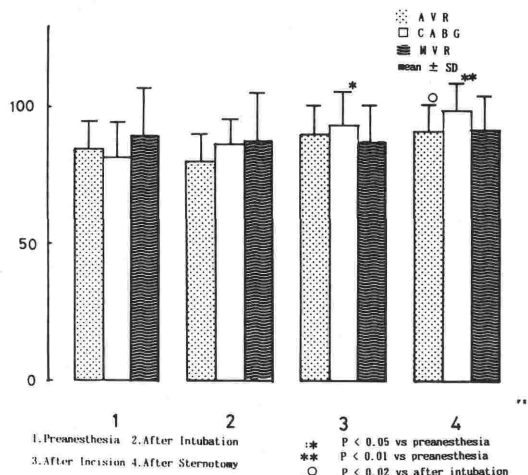


図4 3疾患群における各時点での平均動脈圧 (mmHg) の推移

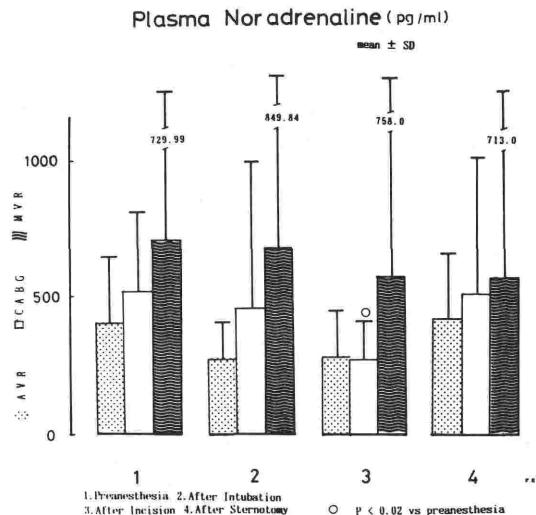


図6 各時点での血漿 noradrenaline (pg/ml) の推移

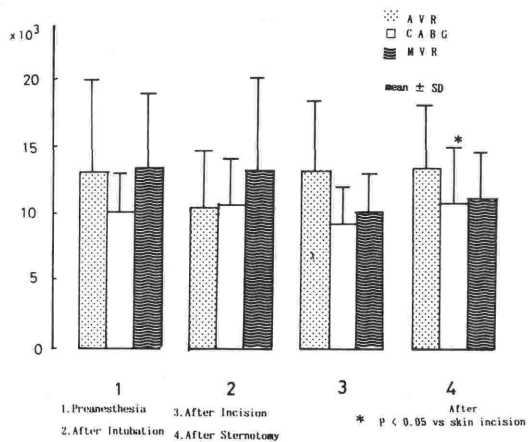


図5 3疾患群における各時点でのRPPの推移

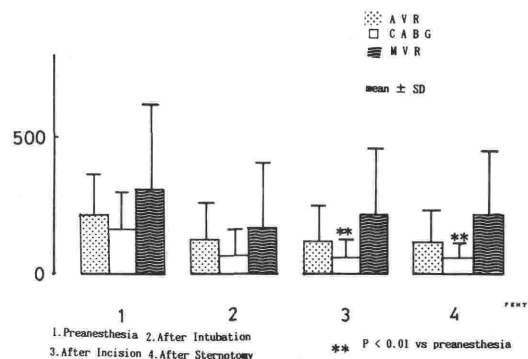


図7 各時点での血漿 adrenaline (pg/ml) の推移

最も高い値を示し、我々が行なっている方法では、術前の血行動態での交感神経の緊張が術中にも持続されていることが示唆された (図9)。

考 察

現在、心血管手術の麻酔法では fentanyl を主とする麻酔法が多用されその安全性の高いことが認められている<sup>1,2,3</sup>。これは循環器系に対する安定性が高いからであろう。しかし、むやみに使用量を増加させる事は心機能を抑制を招く危険性がある<sup>4,5</sup>。我々が行なっている fentanyl 麻酔でのその使用量は決して大量ではない。本報告はこれ

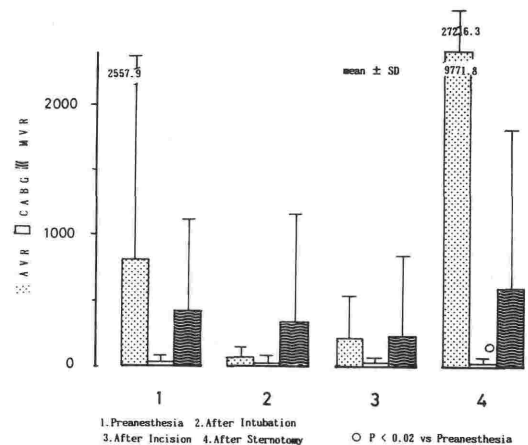


図8 各時点での血漿 dopamine (pg/ml) の推移

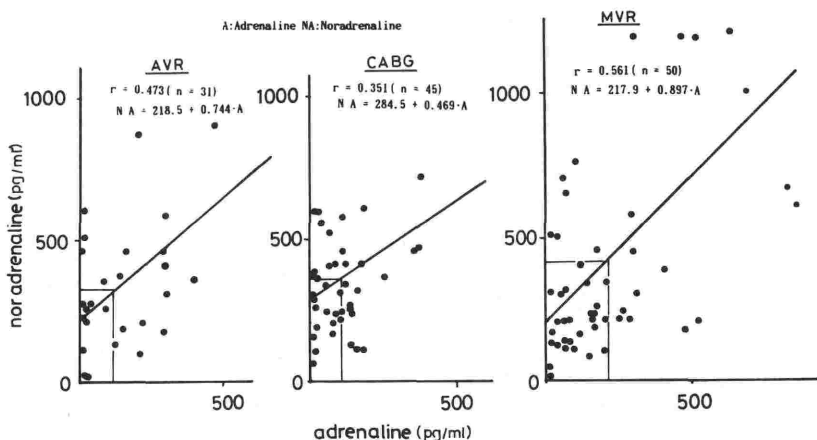


図9 3疾患群における血漿 noradrenaline と adrenaline の関係

らの問題点を踏まえて fentanyl 麻酔の再評価を行なうことを目的におこなった。麻酔や手術が交感神経系に与える影響は重要であり、これに関する報告もその結果を異にするものがある<sup>6,7,8</sup>。ストレスは生体に大量の catecholamine (CA) の動員を強えられる。分泌された CA の多くは交感神経節後繊維や組織に再吸収されたり、肝で MAO, COMT によって代謝され、残りの一部が遊離型 CA として血中に留まり薬理学的活性を示す。この経過でどの時点が薬剤の pCA 遊離に作用する機序に影響を与えるのか解明が必要であると考えられるがこの点に関しては不明な点が多く、議論の絶えないところであろう。この遊離型 CA の血中濃度は特に心疾患の血行動態繊維に重要な役割を果たしている<sup>9</sup>。まず、今回の麻酔法で麻酔導入時に3群において我々は diazepam を併用した。Diazepam が内分泌機能、循環器系に与える効果が大きいとは既に報告されている。Tomichack<sup>10</sup> らは diazepam の使用量を変化させて fentanyl 麻酔に併用する時、fentanyl 単独時より NA や A が有意に減少した。しかし、血行動態は有意な変動は認められなかったと報告している。Reves<sup>11</sup> らの報告にも diazepam の陰性変力作用を証明する報告がある。Diazepam の血行動態に与える影響は McCammon<sup>12</sup>、Stanley<sup>13</sup> の報告にも在る如く一回拍出量を減少させ、同時に末梢血管抵抗の減少をもたらすと述べている。この事実は diazepam が交感神経の緊張を十分に抑制する効果のあることを証明してい

ると言える。臨床的には diazepam の血行動態に与える影響は麻酔前投薬の効果が十分に得られている時 diazepam のみでも血圧低下を経験することがある。我々が今回使用した diazepam の量は平均で 0.12-0.14 mg/kg の範囲である。彼等の報告にある最小量の 0.12-0.15 mg/kg に匹敵する。しかし、これらの報告での fentanyl の使用量は 50  $\mu$ g/kg あるいはこれ以上の使用量であり我々が使用している 30-50  $\mu$ g/kg との違いが結果に差が出たと考えられる。Diazepam の血管拡張効果は後負荷を減少させるが使用量が過剰にならない様にすべきである。我々の今回の結果よりこの程度の diazepam の使用量は内分泌学的検索から見ても有効であると考えられる。また、今回の研究で心機能が極端に悪い症例では術前の強心利尿剤、血管拡張剤などの長期連用によって拮抗的に交感神経の緊張維持を強いられていることが示唆された。このような条件下で血行動態が維持されている時には十分に注意して使用すべき薬剤の一つである。各疾患別にみても fentanyl 麻酔時の血行動態と CA との変動は必ずしも高い相関性を認めなかった。これは同じ疾患群の中でも固体差が大きいことが影響していると思われる。しかし、今回の我々の結果では麻酔導入前の、NA、A 値で MVR 群が他の2群に比較して高い値を示していた。これは前述した術前の長期服用薬、繰り返す心不全などの影響が重要な要因と考えられる。この結果から、交感神経の緊張と PAP (or PCWP) との間を関係を見ると、NA と PAP との間で3

群中, MVR 群において最も高い相関性を認めた。PAP, 肺血管抵抗の上昇は NA の産出を抑制的に働くとの報告もあり麻酔薬の種類等との検討の余地がある<sup>14)</sup>。また, 長期服用薬と拮抗的 pCA 値の上昇傾向を認めたがこの関係については別の機会に報告する。AVR 群における高い DA 値は参考値ではあるが注目すべき所見と言える。大動脈弁疾患と DA 濃度との関係に関する報告は殆ど見られず今後の検討が必要であるが, AVR 群では, 一般に高血圧症, 動脈硬化症, 腎機能障害を合併することしばしばである。CABG 群においても同様のことが認められる。DA の作用として交感神経終末からの NE 放出抑制作用, アルドステロン分泌抑制作用<sup>15)</sup>, などが指摘されているが, これらの関係についても現在検索中である。DA の放出機序に及ぼす麻酔薬, ストレスなどの関係も究明する必要がある。3群における血行動態と pCA 濃度との関係は fentanyl 麻酔において RPP や平均動脈と関連性が得られたが高い相関性は認められなかった。しかし, 心筋酸素受給バランスの指標である RPP の増加は心機能に対してプラスにはならない。CABG 施行症例や AVR 施行症例では十分に RPP の増加を抑制すべきである。また, 血行動態の推移と pCA の推移に時間的差があることが示唆された。血圧の制御と pCA との関係は生体内ではなくてはならないものである。しかし臨床的に CA 代謝に及ぼす薬剤の効果, CA 代謝に関係する酵素に与える薬剤効果などの関係に関する報告は殆ど見られず, 今後の追究が必要であると考えられる。我々の今回の結果から fentanyl 麻酔が内分泌学的反応と血行動態の関係からみて必ずしも満足出来る stress free を得る方法とは考えていないが, 今回の中等量 fentanyl 麻酔法では特に悪影響を与える危険性は無いと考えられた。しかし pCA 濃度の推移は必ずしも全ての血行動態と高い相関性を認めなかったが各疾患の持つ変動範囲内で十分に交感神経の反応を制御できたと考えられる。我々が理想とする stress free の麻酔は術前の血行動態の変動を最小限度の変動に留め, 同時に内分泌反応の安定性を維持することにあると考えている。今後も麻酔薬, ストレス, 心機能維持改善のための服用薬剤, その他の血管作動性薬物と CA 代謝に関してより精度の高い検討が必要である。

## 結 語

1. 中等量 fentanyl 麻酔 (<50  $\mu$ /kg) で血中カテコラミンと血行動態の推移について成人の心血管手術症例にて検討をした。
2. 症例は CABG 群, AVR 群, MVR 群の3群にわけた。共に気管内挿管までは我々が行なっている fentanyl 使用量で血中カテコラミン及び血行動態の推移からみて満足出来る結果が得られた。
3. 麻酔導入時に併用された diazepam はカテコラミン遊離抑制に大きな影響をあたえていることが示唆された。
4. 我々が行なっている胸骨切開までの 30  $\mu$ /kg の fentanyl は時に RPP の上昇を来すことがあるが, 一過性の現象であり, 50  $\mu$ /kg までを目標に fentanyl を追加投与することによって十分な麻酔が維持出来ると考えられる。
5. 麻酔薬, 各種血管作動性薬剤, ストレスなどが与える生体内カテコラミン特に dopamine 代謝とその関連酵素との関係に注目するところである。

## 参考文献

- 1) Walsh, E. S., Paterson, J. L., Oriordan, J. B. A., et al.: Effects of high-dose fentanyl anesthesia on the metabolic and endocrine response to cardiac surgery. *Br. J. Anaesth.* 53:1155-1165, 1981.
- 2) Murkin, J. M., Moldenhauer, C. C., Hug, C. C.: High-dose fentanyl for rapid induction of anaesthesia in patients with coronary artery disease. *Can. Anaesth. Soc. J.* 32:325-335, 1985.
- 3) Wynands, J. E., Wong P., Whalley, D. G., et al.: Oxygen-fentanyl anesthesia in patients with poor left ventricular function: Hemodynamics and plasma fentanyl concentrations. *Anaesth. Analg.* 62:476-482, 1983.
- 4) Wynands, J. E., Townsend, G. E., Wong, P., et al.: Blood pressure response and plasma fentanyl concentration during high and very-high dose fentanyl anesthesia for coronary surgery. *Anesth. Analg.* 62:661-665, 1983.
- 5) McClain, D. A., Hug, C. C.: Intravenous fentanyl kinetics. *Pharmacol. Ther.* 28:106-114, 1980.
- 6) Longnecker, D. E.: Stress Free: To Be or Not To Be? *Anesthesiology* 61:643-644, 1984.
- 7) Amdt, J. O., Mikat M., Parasher, C.: Fentanyl's analgesic, respiratory and cardiovascular actions in relation to dose and plasma concentration in unanesthetized dogs. *Anesthesiology* 61:355-361,

- 1984.
- 8) Fragen, R. J., Shanks, C. A., Moheni, A. et al.: Effects of etomidate on hormonal response to surgical stress. *Anesthesiology* 60:652-656, 1984.
  - 9) 小松栄一, 山口一郎, 宮沢光端: 心疾患とカテコールアミン. *臨床病理* 37: 13-16, 1989.
  - 10) Tomicheck, R. C., Rosow, C. E., Philbin, D. M., et al.: Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamics and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth. Analg.* 62:881-884, 1983.
  - 11) Reves, J. G., Kissin, I., Fournier, S. E., et al.: Additive negative inotropic effect of a combination of diazepam and fentanyl. *Anesth. Analg.* 63: 97-100, 1984.
  - 12) McCammon, R. L., Hilgenberg, J. C., Stoelting, R. K.: Hemodynamic effects of diazepam and diazepam-nitrous oxide in patients with coronary artery disease. *Anesth. Analg.* 59:438-441, 1980.
  - 13) Stanley, T. H., Webster, L. R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effects of fentanyl-oxygen anesthesia in man. *Anesth, Analg.* 57:411-416, 1978.
  - 14) Sole, M. J., Drobac, M., Schwartz, L., et al.: The extraction of circulation catecholamines by the lung in normal man and patients with pulmonary hypertension. *Circulation* 60:160-163, 1979.
  - 15) Sakker, S. R., Kuchel, O.: Dopamine; an important neurohormone of the sympathoadrenal system, Significance of increase peripheral dopamine release for the human stress response and hypertension. *Endocr. Rev.* 4:291-309, 1983.

### Plasma Catecholamine Levels during moderate-dose Fentanyl Anesthesia for Cardiac Surgery

Kimei Shirai, Masao Fujita, Keiko Nishiyama  
 Kappei Matsumoto, Keisuke Fukuoka, Yoriko Sone  
 Sumire Yokokawa, Minoru Nomura and Katsumi Takada

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College

Changes in release of plasma catecholamines (pCA) in response to induction of anesthesia and surgical stimulation, which might remarkably affect cardiovascular functions, were studied to evaluate differences in patients with ischemic disease and valvular heart disease.

Infusion of fentanyl 30  $\mu$ g/kg continued up to sternotomy. Total 38 patients consisted of 14 patients for mitral valve replacement, 14 patients for coronary-aorto bypass grafting and 10 patients for aortic valve replacement were randomly sized to the this study. pCA were measured by high performance liquid chromatography=electrochemical detector methode (HPLC=ECD), and in-

vestigated of collerations during hemodynamic changes and pCA levels.

There were no collerations between pCA and hemodynamic changes. Stimulations, such as endtracheal intubation and sternotomy under this moderate does fentanyl anesthesia did not increase pCA. In patients for coronary-aorto grafting bypass, Rate Pressure Product (RPP) was increased during sternotomy. However, this was able to treated by increasing dose of fentanyl up to 50  $\mu$ g/kg. It is conculuted that moderate fentanyl in this study was sufficient to controlled changes in hemodynamics during cardiovascular surgery.