

## 原著

プロスタグランディン E<sub>1</sub>, ニトログリセリン, トリメタファンによる低血圧麻酔の腎機能に及ぼす影響

堂崎 信一\* 岡村 篤\* 佐藤 賢一\*  
 山村 剛康\* 劔物 修\*

## 要 旨

低血圧麻酔に使用できる薬物の種類により, 低血圧麻酔中の腎機能に差があるかどうかを検索する目的で, 26例の腹部手術以外の手術症例で低血圧麻酔の適応のある患者を, プロスタグランディン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>:14例), ニトログリセリン (TNG:5例) およびトリメタファン (TMP:7例) 投与群の3例に分けた. 各群とも, 各薬物の投与前, 投与中の30分, 60分, および投与後の30分, 60分の時点で血中および尿中の  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -M),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M), N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) 濃度と, クレアチニン・クリアランス (Ccr) を測定し, 比較検討した. 血中および尿中酵素濃度には各群間で差はなかったが, 投与中の30分における TNG 群の Ccr は, 他の2群に比較して有意に減少した (TNG 43±17 ml/min, PGE<sub>1</sub> 104±15 ml/min, TMP 107±18 ml/min, mean±SEM, p<0.05). また, TMP 群において投与後の  $\beta_2$ -M と NAG が異常高値を示した. これらの成績から, PGE<sub>1</sub> による低血圧麻酔では, TNG や TMP と比較して腎機能がよく保持されることが示唆された. また, 低血圧麻酔中の腎機能検査は,  $\alpha_1$ -M や  $\beta_2$ -M よりも Ccr および NAG の方が有用と思われた.

## はじめに

手術中の出血量減少や術野の乾燥維持, ひいては輸血量の減少および輸血に伴う合併症の軽減の目的で, 近年, 低血圧麻酔の適用範囲が著しく拡

大している<sup>1-2)</sup>. 低血圧麻酔中に多く経験する尿量の減少は, 主に腎血流量減少によるものと考えられている. 現在使用されている低血圧麻酔に用いる薬物のうち腎機能の保護作用を有するものとして, プロスタグランディン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) が挙げられる<sup>3-11)</sup> が, 麻酔管理中の詳細な検討はほとんどなされていない. また, 腎機能の評価としては, 尿量, 電解質, 尿素窒素 (BUN),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M)<sup>12)</sup> およびクレアチニン・クリアランス (Ccr) が主流を占めていたが, 反応性が鈍いとされている.

今回, PGE<sub>1</sub>, ニトログリセリン (TNG) およびトリメタファン (TMP) 投与による低血圧麻酔の腎機能に及ぼす影響を, より反応が鋭敏かつ迅速といわれる  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -M)<sup>13)</sup> および N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG)<sup>14)</sup> も加え, 全身麻酔管理中に測定し, 比較検討した.

## 1. 対象および方法

対象は ASA 1~2度の低血圧麻酔の適応のある患者26人で, 全例患者の同意を得てから研究を行った. 腎疾患を有する症例および腹部手術症例は除外し, PGE<sub>1</sub> 群14人, TNG 群5人および TMP 群7人の3群に分けた. 前投薬はジアゼパム 10 mg およびラニチジン 150 mg を麻酔導入の2時間に経口的に投与した. 麻酔はサイアミラル 5 mg/kg 静注で導入し, ベクロニウム 0.1 mg/kg 静注で気管内挿管した後, エンフルレン (1.5%) 笑気 (4 L/分) 酸素 (2 L/分) で維持した. 麻酔中のモニタリングは観血的動脈圧, 中心静脈圧, 心電図, 動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>), 呼吸終末炭酸ガス濃度 (FETCO<sub>2</sub>), 体温, 尿量に加え,

\*北海道大学医学部麻酔学講座

必要に応じて血液ガス分析, 電解質検査を適時施行した. 収縮期血圧が 80-90 mmHg となるように, PGE<sub>1</sub>, TNG ないし TMP を投与した. 投与直前, 投与中30分・60分, 投与後30分・60分の各時点における血中および尿中  $\alpha_1$ -M,  $\beta_2$ -M, NAG, BUN および Ccr を測定した.

各測定値は平均値±標準誤差で表わし, 統計学的検定は分散分析と Student's t-test で行い, 危険率 5%以下を有意差とした.

## 2. 結 果

年齢, 体重, 身長, 手術時間, 麻酔時間, 尿量および輸液量については 3 群間に差異はなかったが, 出血量と輸血量は PGE<sub>1</sub> 群で少ない傾向にあ

った (Table 1).

血中  $\alpha_1$ -M,  $\beta_2$ -M, NAG および BUN は 3 群間で差異は認められなかった (Table 2).

尿中  $\alpha_1$ -M では, 3 群間に差は認められなかったが, 各群とも投与中は減少する傾向にあった. なかでも TMP 群の投与中60分値は投与前値に比較して有意に減少した. また, TMP 群において投与中60分値と投与後60分値との比較で有意の差を認めた (Table 3).

尿中  $\beta_2$ -M は, 3 群間ではとくに差異はなかったが, TNG 群の投与中の60分値は投与前値に比較して有意に減少し, TMP 群の投与後の30分および60分においては投与前値に比較して有意に増加した. しかも, TMP 群の投与後の60分値は異

Table 1 Clinical features of patients, operation and anesthesia

	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP
Sex (M/F)	10/4	2/3	3/4
Age (yr)	49.4 ± 16.8	51.6 ± 16.1	39.9 ± 16.4
Weight (kg)	58.6 ± 8.7	58.1 ± 8.4	56.6 ± 6.4
Height (cm)	159.5 ± 9.5	155.4 ± 6.0	157.6 ± 7.8
Operating Time (min)	271 ± 167	282 ± 130	279 ± 99
Anesthesia Time (min)	369 ± 182	366 ± 141	390 ± 117
Blood Loss (ml)	613 ± 598	834 ± 938	806 ± 599
Urine Output (ml)	758 ± 689	714 ± 461	626 ± 278
Infusion Volume (ml)	2886 ± 1500	2750 ± 1060	2673 ± 1519
Transfusion Volume (ml)	243 ± 429	526 ± 866	657 ± 573

Data are expressed as mean ± SD.

PGE<sub>1</sub>: prostaglandin E<sub>1</sub>, TNG: trinitroglycerin, TMP: trimethaphan. There were no differences between groups.

Table 2 Plasma concentrations of  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -M),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M), N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) and BUN

	$\alpha_1$ -M (mg/l)			$\beta_2$ -M (mg/l)			NAG (U/l)			BUN (mg/dl)		
	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP
Pre	15.2±0.8	13.9±1.2	13.1±1.6	1.50±0.15	1.14±0.09	1.13±0.11	6.41±0.58	6.58±0.93	6.93±0.48	12.7±1.0	13.9±2.7	11.1±0.9
D-30	14.4±0.9	13.6±1.3	13.5±1.5	1.41±0.14	1.20±0.10	1.07±0.10	6.49±0.64	6.96±0.82	5.90±0.78	12.5±1.0	14.2±2.8	11.1±1.0
D-60	14.0±0.8	12.9±1.5	14.0±1.7	1.40±0.14	1.16±0.07	1.10±0.08	5.96±0.74	6.36±0.82	5.63±0.68	12.4±1.0	14.2±2.8	11.4±1.1
P-30	14.4±1.0	12.6±1.8	14.0±1.9	1.31±0.12	1.12±0.09	1.04±0.09	6.61±0.58	5.64±0.48	5.40±0.46	11.6±1.0	13.5±2.8	10.7±0.9
P-60	14.4±1.1	12.4±1.5	13.5±2.3	1.25±0.12	1.08±0.08	0.97±0.11	6.58±0.52	5.68±0.38	5.65±0.79	10.9±0.8	13.6±2.7	10.4±1.0

All values are shown as mean ± SEM. Pre means the period before administration, D-30 and D-60 mean as 30 minutes and 60 minutes during administration, respectively. P-30 and P-60 mean as 30 minutes and 60 minutes after administration.

**Table 3** Urine concentrations of  $\alpha_1$ -M,  $\beta_2$ -M, NAG and Creatinine clearance (Ccr)

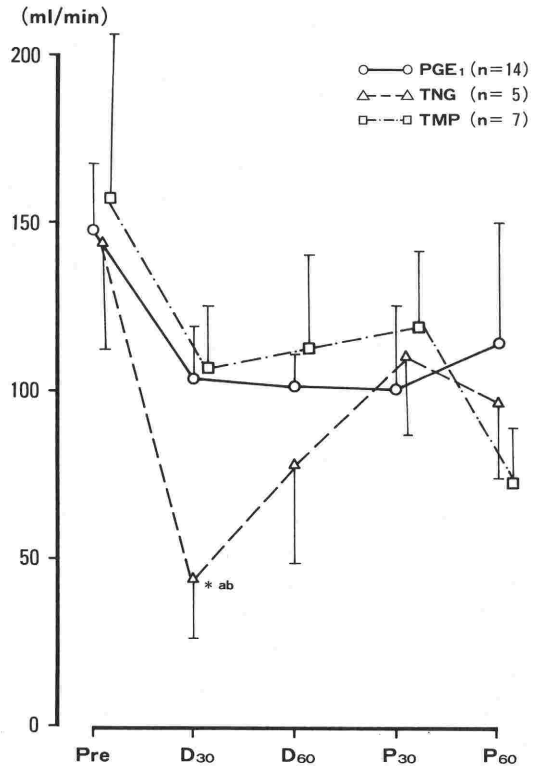
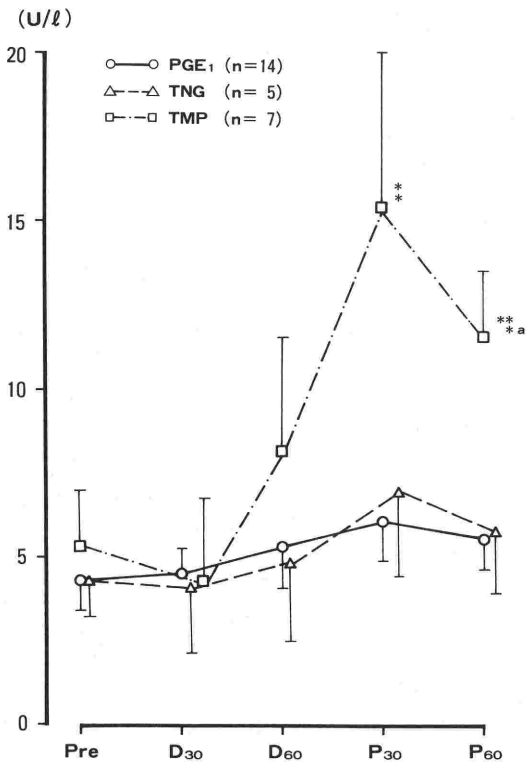
	$\alpha_1$ -M (ng/l)			$\beta_2$ -M ( $\mu$ g/l)			NAG (U/l)			Ccr (ml/min)		
	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP	PGE <sub>1</sub>	TNG	TMP
Pre	3.90±0.77	2.58±0.85	3.16±0.85	125±29	90±15	110±47	4.40±0.87	4.45±1.15	5.34±1.65	148±19	143±31	157±49
D-30	2.70±0.72	3.28±1.60	1.39±0.75	105±25	55±21	75±40	4.65±0.66	4.23±2.10	4.24±2.58	104±15	43±17 <sup>†*b</sup>	107±18
D-60	2.04±0.46	1.03±0.42	0.99±0.32 <sup>†</sup>	100±24	32±17 <sup>†</sup>	75±24	5.33±1.23	4.87±2.35	8.17±3.39	102±9	78±29	113±27
P-30	2.21±0.49	1.46±0.21	3.21±1.19	126±36	114±65	216±103 <sup>‡</sup>	6.12±1.16	7.08±2.63	15.40±4.54 <sup>‡</sup>	101±24	111±24	128±14
P-60	3.10±0.59	1.65±0.54	5.72±1.99 <sup>*</sup>	153±42	81±32	316±238 <sup>**†</sup>	5.50±0.85	5.73±1.75	11.25±2.23 <sup>†*a</sup>	115±35	97±23	72±17

All values are shown as mean ± SEM. Pre means the period before administration, D-30 and D-60 mean as 30 minutes and 60 minutes during administration, respectively. P-30 and P-60 mean as 30 minutes and 60 minutes after administration.

†: p<0.05 vs Pre, ‡: p<0.05 vs D-30, #: p<0.05 vs D-60, a: p<0.05 vs PGE<sub>1</sub>, b: p<0.05 vs TMP.

**Urine NAG**

**Ccr**



**Fig. 1** Changes of urine NAG

All values are shown as mean±SEM. P30 value of TMP increased significantly compared with D30 value. P60 value of TMP increased significantly compared with Pre, D30 and PGE<sub>1</sub>. \*: p<0.05 vs Pre, ‡: p<0.05 vs D30, a: p<0.05 vs PGE<sub>1</sub>.

**Fig. 2** Changes of Ccr

All values are shown as mean±SEM. D30 value of TNG decreased significantly compared with Pre value, PGE<sub>1</sub> and TMP. \*: p<0.05 vs Pre, a: p<0.05 vs PGE<sub>1</sub>, b: p<0.05 vs TMP.

常高値であった (Table 3).

尿中 NAG については, TMP 群の投与後の30分値は投与中の30分値に比較して有意の増加を示し, 投与後の60分値においては投与前値, 投与中の30分値および PGE<sub>1</sub> 値と比較して有意の高値を示した. また, 投与後の30分および60分値は異常高値を示した (Table 3, Fig. 1).

Ccr は3群とも投与中は減少し, とくに TNG 群の投与中の30分では, 投与前および他の2群と比較して有意に減少した (Table 3, Fig. 2).

### 3. 考 察

従来より, 低血圧麻酔中の尿量減少は低血圧麻酔を目的に使用した薬物の種類を問わず回避できないものと考えられ, 輸液量の増加や利尿薬の投与などにより対処されてきた. しかしながら, 近年, 低血圧麻酔に應用されてきている PGE<sub>1</sub> は, 他の薬物とは異なり腎機能の保護作用があるとされ, 尿量保持作用を有することが報告されている<sup>3-11)</sup>.

一方, 腎機能の評価には種々の検査法があるが, その大部分は結果を知るまでに時間を要し, 必ずしも精度が高いわけではない. またこれまでは,  $\beta_2$ -M (正常値: 血中 0.8-2.4 mg/kg, 尿中 250  $\mu$ g/l 以下), BUN (同: 血中 6-20 mg/dl) や Ccr (70-130 ml/min) によって評価されてきた. しかし, 最近, より鋭敏な検査法として,  $\alpha_1$ -M (血中  $\sigma$  10-18 mg/l,  $\phi$  8-15 mg/l, 尿中 0.75-5.9 mg/l) や NAG (尿中 7.0 U/l 以下) が注目されてきている. 麻酔中の腎機能検査法としては, 迅速に結果が出るものでなければその有用性は低いことになり, 現時点ではこの条件を満たす検査法は少なく, 精度にも問題がある.

$\beta_2$ -M,  $\alpha_1$ -M および NAG は, いずれも尿管障害に際して尿中に大量に排出されるという特徴を有する<sup>12)</sup> が, なかでも前二者は, クレアチニン濃度とは正の相関, Ccr とは負の相関があり, 糸球体濾過率を反映するとされている<sup>13)</sup>. さらに,  $\beta_2$ -M が肝障害時にも増加するのに対して,  $\alpha_1$ -M は正常範囲内であることから, より腎障害に特異性があるとされている<sup>12,13)</sup>. 一方, NAG は糸球体濾過機能よりはむしろ近位尿管機能も反映することがわかっている<sup>14)</sup>.

今回の研究では, 迅速性よりも鋭敏性に重点を

置き, 使用薬物の違いによる低血圧麻酔中の腎機能に及ぼす影響を比較した. その結果, 血中  $\alpha_1$ -M,  $\beta_2$ -M, NAG および BUN 濃度には PGE<sub>1</sub>, TNG, TMP による差異は認められないだけではなく, 低血圧麻酔による変動も少なかった. これは, 第一には, 低血圧の程度としては比較的軽度であり, 持続時間が短かったこと, 第二には, 腎機能の変化は血中酵素濃度の変動からはとらえにくいこと, などが推測される.

しかしながら, 血中濃度とは異なり, 尿中の各測定値は, 使用した薬物の相違によりある程度の差が認められた. TMP 群では,  $\beta_2$ -M と NAG が投与後有意かつ異常に増加しており, 糸球体濾過機能のみならず, 近位尿管機能も障害されたと思われる<sup>15,16)</sup>. また, TNG群では, 投与中の Ccr が他の2群と比較して有意に減少したが,  $\alpha_1$ -M と  $\beta_2$ -M には増加は認められなかったので, 糸球体濾過機能の障害よりはむしろ腎血流量が減少したためと推測される<sup>17,18)</sup>. 今回の3薬物のうち唯一 PGE<sub>1</sub> 群は正常範囲内を維持しえたことから, PGE<sub>1</sub> 投与による低血圧麻酔は, 腎機能を悪化させないことが示唆された. したがって, 術前から腎機能の低下している症例や腎機能の低下を避けたい症例および低血圧麻酔が長時間に及ぶ場合には, PGE<sub>1</sub> が良い選択となると考えられる.

### ま と め

今回, PGE<sub>1</sub>, ニトログリセリン, トリメタファンを用いた低血圧麻酔管理時の腎機能を比較検討したところ, PGE<sub>1</sub> が他の薬物よりも腎機能保持に優れていることがわかった. また, 低血圧麻酔中の腎機能検査は Ccr および NAG が有用と思われた.

### 文 献

- 1) 剣物 修: 低血圧麻酔. 麻酔科学 実践麻酔入門(斎藤隆雄編). pp. 154~160, 1986. 真興交易出版.
- 2) Simpson, P. J.: Blood loss and its reduction. General Anaesthesia 5th Ed. Edited by Nunn JF, Utting JE, Brown BR Jr. pp. 561~569, 1989. Butterworths, London.
- 3) 岡村 篤, 堂崎信一, 剣物 修・他: Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) による人為的低血圧麻酔の臨床的検討—正常血圧症例と高血圧症例の比較—. 循環制御 11: 239~244, 1990.
- 4) 後藤文夫, 藤田達士: プロスタグランジンと腎機能. 臨床麻酔 4: 5~16, 1980.

- 5) 吉嶺孝和, 小田利通, 吉村 望: Prostaglandin E<sub>1</sub> の低血圧麻酔への応用. 麻酔 30: 664~671, 1981.
- 6) 大谷英祥, 後藤文夫: PGE<sub>1</sub> による人為的低血圧麻酔法の研究. 臨床麻酔 5: 1291~1298, 1981.
- 7) Goto F, Otani E, Kato S, et al.: Prostaglandin E<sub>1</sub> as a hypotensive drug during general anaesthesia. Anaesthesia 37: 530~535, 1982.
- 8) 山村秀夫, 稲田 豊, 藤田達士・他: 低血圧麻酔におけるプロスタグランディン E<sub>1</sub> (G511) の虚血性心疾患合併症例における安全性について. 麻酔 36: 527~541, 1987.
- 9) 小田切徹太郎, 成田昌広, 朝木千恵・他: PGE<sub>1</sub> の血圧調節性と術後肝, 腎機能に及ぼす影響. 現代医薬 21: 2611~2615, 1989.
- 10) Carlson, L. A., Ekelund, L. G., Oro, L.: Circulatory and respiratory effects of different doses of prostaglandin E<sub>1</sub> in man. Acta Physio. Scand. 75: 161~169, 1969.
- 11) 後藤文夫, 藤田達士: プロスタグランジンと循環. 循環制御 1: 139~146, 1980.
- 12) 杉野信博, 中西祥子, 安藤明利・他: 最近の腎機能検査—診断的意義. 総合臨牀 33: 1679~1683, 1984.
- 13) 鈴木宗弥, 草野英二, 村山直樹・他: 腎機能検査としての  $\alpha_1$ -microglobulin 測定の意義. 腎と透析 13: 37~40, 1982.
- 14) 宇野恵美子, 佐野紀代子: 尿中 N-Acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) 活性に関する研究. 第2報 腎疾患患者における NAG 活性と腎機能検査の関連性について. 臨床病理 32: 419~424, 1984.
- 15) 中川 洵: トリメタファン, ニトロプルシッド, ニトログリセリンの臓器血流に及ぼす影響. 麻酔 30: 1301~1309, 1981.
- 16) 後藤文夫, 藤田達士, 山村秀夫・他: 低血圧麻酔ならびに術中血圧管理におけるプロスタグランディン E<sub>1</sub> (G511) とトリメタファンの比較臨床試験. 麻酔 32: 199~212, 1983.
- 17) 和田裕治, 飯島一彦, 米沢利英: ハロセン麻酔下におけるニトログリセリン低血圧麻酔の各種臓器血流に及ぼす影響. 麻酔 34: 1208~1215, 1985.
- 18) 水間謙三: 静注用ニトログリセリンによる低血圧麻酔時の組織血流量の研究—GOF 麻酔下での検討. 麻酔 37: 1498~1509, 1988.

## Renal Function during Controlled Hypotensive Anesthesia with either prostaglandinE<sub>1</sub>, trinitroglycerin or trimethaphan in Humans

Shinichi Dozaki, Atsushi Okamura, Kenichi Sato,  
Takeyasu Yamamura and Osamu Kemmotsu

Department of Anesthesiology, Hokkaido University  
School of Medicine, Sapporo, 060 Japan

It has been widely accepted that hypotensive anesthesia deteriorates renal function in humans. The comparative effects on renal function of prostaglandinE<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), trinitroglycerin (TNG) and trimethaphan (TMP) were evaluated in 26 patients, who were scheduled for hypotensive anesthesia after institutional approval and informed consent. Patients were divided into 3 groups, 14 patients for PGE<sub>1</sub>, 5 for TNG and 7 for TMP.

Measurements of both plasma and urine  $\alpha_1$ -microglobulin ( $\alpha_1$ -M),  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -M) and N-acetyl- $\beta$ -glucosaminidase (NAG) concentrations together with creatinine clearance (Ccr) were performed at the following 5 points: before administration of either PGE<sub>1</sub>, TNG and TMP, 30 min and 60 min during administration

of drugs, and 30 min and 60 min after cessation of drug administrations.

While plasma and urine enzyme concentrations were not different between groups, Ccr value of TNG 30 min during administration decreased significantly compared with other 2 groups (TNG  $43 \pm 17$  ml/min, PGE<sub>1</sub>  $104 \pm 15$  ml/min, TMP  $107 \pm 18$  ml/min, mean  $\pm$  SEM,  $p < 0.05$ ). Although there were no differences between groups, urine  $\beta_2$ -M and NAG of TMP group increased more than normal limits after administration.

These results indicate that PGE<sub>1</sub> may not deteriorate renal function during hypotensive anesthesia, and that Ccr and NAG might be more useful renal function tests than  $\alpha_1$ -M and  $\beta_2$ -M during hypotensive anesthesia.

**Key words:** hypotensive anesthesia, renal function, prostaglandin E<sub>1</sub>, trinitroglycerin, trimethaphan