

## 原 著

## 僧帽弁置換術 (MVR) 施行患者の術前服用薬と麻酔中の血中カテコラミン濃度 (pCA) の推移とその評価

白井希明\* 横川すみれ\* 松本克平\*  
西山圭子\* 福岡靖介\* 高橋 薫\*  
近藤 泉\* 小泉博子\* 野村 実\*  
藤田昌雄\*

## 要 旨

僧房弁置換術の麻酔中の血中カテコラミン濃度 (pCA) 推移より, 患者の服用薬の効果を検索した。対象症例52例, 平均年齢は49.12才平均体重は52.70 kg であった。服用薬を作用の違いによって4群に分類した。麻酔法は Fentanyl+Diazepam+O<sub>2</sub> (orAIR)+Pancuronium である。各パラメーターは麻酔前 (S<sub>0</sub>), 気管内挿管後 (S<sub>1</sub>), 皮膚切開後 (S<sub>2</sub>), 胸骨切開後 (S<sub>3</sub>) の4点で採取した。S<sub>0</sub> をコントロールとして経時的に統計比較検討を行なった。pCA の検出は液体高速クロマトグラフィー法でおこなった。全症例で利尿剤を服用していた。digitalis, 血管拡張薬, 抗不整脈剤3剤服用群で S<sub>0</sub> において他の群に比較して pCA は高い濃度を示していた。pCA の中で血中ドパミソの推移は多薬剤服用群ほど検出率が低下する注目すべき所見を認めた。またこの傾向は麻酔, 外科的ストレスの影響を殆ど受けず維持されていた。しかし, 使用麻酔薬の量および血行動態にも各群間で統計的に有意差は認めなかった。これは薬剤の治療効果が交感神経緊張のバランスに微妙な影響を与えていることが示唆され, また, 術前の血行動態で肺動脈圧 (mPAP) と pCA との関係を見ると, 血中エピネフリン濃度との関係が高い所見が認められた。服用薬剤の血中濃度及び代謝経路における活性・不活性と pCA の関係の検索

は麻酔薬との相乗効果も含めて薬理的にも有用であると考えられる。

## はじめに

弁疾患の中で血行動態的にみて特徴がある疾患の一つが僧帽弁疾患であると思われる。それは, 繰り返す心不全とこれに対する薬物治療との関係であろう。心機能障害に呼吸機能障害, 腎機能の低下などを合併していることが多く, 外科的治療の適応はこれらの治療薬による効果が限界に達した時であり麻酔管理を行なうのも同時期である。我々が麻酔を行なう時, 患者は十分な薬物治療を受け心機能を含めて血行動態も改善されていることが多い, しかし, 心機能改善のために服用してきた薬物の影響は特に交感神経系に対して潜在的に影響を与えていると推測される。これら薬物の内容は, digitalis 薬, 血管拡張薬, 抗不整脈薬, Ca<sup>++</sup>拮抗薬, などが含まれている。これらの薬は単剤でなく, 薬物動態的相互作用を期待して2~3薬の併用が一般的である。薬理的に特徴を持つ薬物の併用時の血行動態下で麻酔薬がどのような影響を与えるかについての検討の報告は少ない。本報告はこの点に注目して検索をおこなった結果である。

## 対象と方法

症例は僧帽弁置換術 (MVR) の施行を受けた52例である。年齢は 49.21±10.81 (±SD) 才, 平均体重は 52.70±9.85 (±SD) kg, 性別, 男21, 女31

\*東京女子医科大学麻酔学教室

例である。麻酔法は Fentanyl (total 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  以下) に就眠量の diazepam (0.12~0.14  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), pancuronium に酸素または空気を併用した。血行動態は心拍数 (HR), 平均血圧 (mABP) と血中カテコラミン (pCA:pNE, pE, pDA) である。これらのデータ収集は以下の時点でおこなった。すなわち, 1) 麻酔導入前 ( $S_0$ ), 2) 気管内挿管後 3分 ( $S_1$ ), 3) 皮膚切開後 3分 ( $S_2$ ), 4) 胸骨切開後 3分 ( $S_3$ ) の 4 時点である。血中カテコラミン測定用血液は動脈血採取をおこない, pCA の測定は検体を所定の前処理後, 高速液体クロマトグラフ・電気化学検出法 (HPLC-ECD) で行なった。服用薬の種類は特に循環動態に直接影響を及ぼす作用がある薬剤を主に次の様に分類した。

1) digitalis (D) のみ (D-1), 2) D+血管拡張薬 (V) (D-2), 3) D+V+抗不整脈薬 (A) (D-3), 4) D+A (D-4) の 4 群である。

また術前の平均肺動脈圧 (mPAP) の違いによ

る pCA 濃度の違いとその関係を検討するために全症例における術前 mPAP の平均値を求めた。

その結果は,  $30.32\pm 10.38$  ( $\pm\text{SD}$ ) mmHg であった。この結果から 30 mmHg を境界線としてこの前後で, 麻酔薬の使用量の差, 血行動態の違いと, pCA 値の関係についても検討をおこなった。

結 果

各群における血行動態について

1. 観測時点における心拍数, 平均動脈圧は 4 群間において統計的有意差は認められなかった (Fig. 1)。また Fentanyl, Diazepam の使用量にも有意差を認めなかった (Fig. 2)。
2. 麻酔導入前における各群の pCA 値を見ると D3 群において pNE, pE が他の群より高い値を示した。また pE 値は D2 と D4 群の間で有意差 ( $p<0.10$ ) を認めた。(Fig. 3)
3. 次に 4 群における  $S_0$ - $S_3$  での pCA の推移

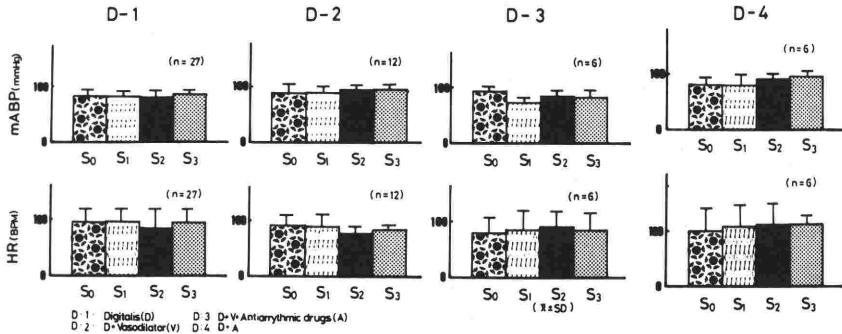


Fig. 1 mean arterial blood pressure and heart rate in 4 groups

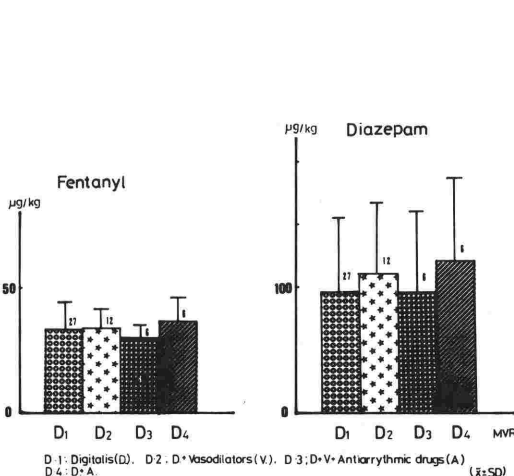


Fig. 2 Dose of fentanyl and diazepam in 4 groups

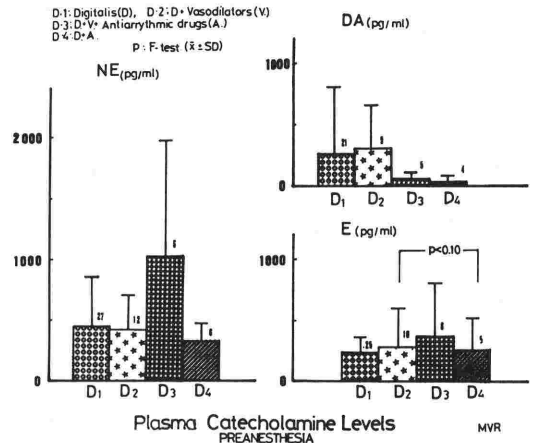


Fig. 3 Plasma catecholamine levels on preanesthesia in 4 groups

について,

a) DA の推移 (Fig. 4) D1 群では, S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> で著明な上昇を認めたが統計的には有意差は存在しなかった. D2 群では DA が特徴的な変動を示した. すなわち, S<sub>0</sub> から S<sub>3</sub> において DA の検出は極端に少なく注目される所見であった. D3 群でも DA の検出は少なく D4 群では DA の検出率はほとんど認めなかった. これらの結果より血管拡張薬が含まれている群において DA の検出率が低い結果が得られた. 血管拡張薬が DA の産出及び代謝過程において重量な役割をしていることが示唆された.

b) NE の推移 (Fig. 5) S<sub>0</sub> から S<sub>3</sub> における推移は S<sub>2</sub> の時点で D3 において有意に上昇した

( $p < 0.05$ ). しかし D3 における S<sub>0</sub> との間では有意差は存在しなかった.

c) E の推移 (Fig. 6) S<sub>0</sub> の時点で D<sub>1</sub> と D<sub>2</sub> の間で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認め S<sub>1</sub> では D<sub>3</sub> の間にも有意差 ( $p < 0.05$ ) が出現した. この傾向は S<sub>2</sub>, S<sub>3</sub> でも認められ血行動態の安定度とは関係のない推移であった.

4. 次に術前の平均肺動脈圧 (mPAP) の違いと pCA の関係を検索した. 麻酔導入前 S<sub>0</sub> における pNE は mPAP が 30 mmHg より高い群で有意 ( $p < 0.005$ ) に高い値を認め, また S<sub>3</sub> においても有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた (Fig. 6). pE では S<sub>0</sub> おいて mPAP が 30 mmHg 以上の群で有意に高い値を認めた ( $p < 0.005$ ). が麻酔導入後は一

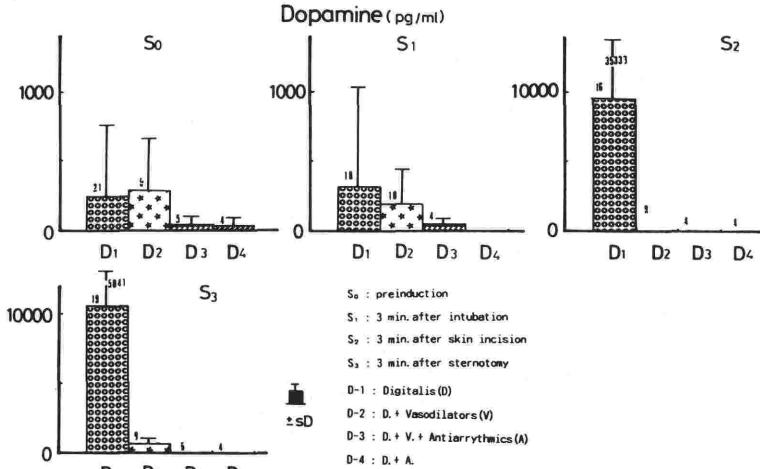


Fig. 4 changes of plasma dopamine levels

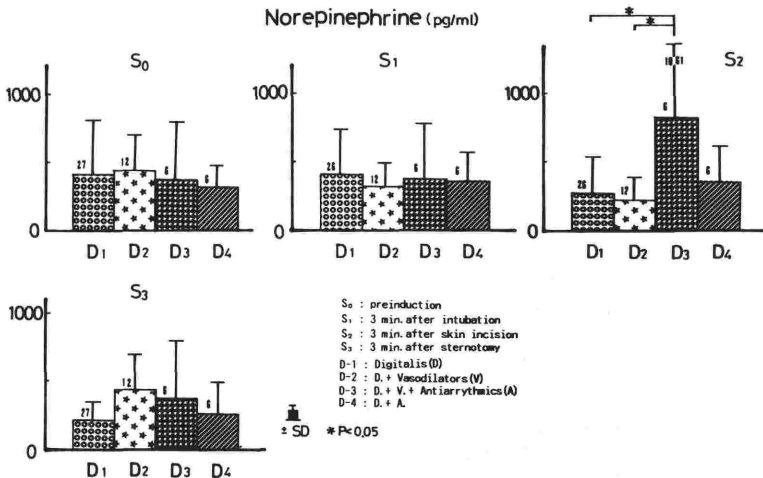


Fig. 5 changes of plasma norepinephrine levels in 4 group

定濃度に制御されていた。この結果より mPAP が高い時、交感神経系の緊張が存在することを裏付ける結果が得られた。麻酔導入に必要とした diazepam, Fentanyl の量には有意差を認めなかった (Fig. 7), が mPAP が 30 mmHg 以上の群において Fentanyl 使用量が少ない傾向を認めた。麻酔導入に必要とした Diazepam, Fentanyl の使用量にはいずれの群間においても有意差は認めなかった (Fig. 8)。この結果より血管拡張薬を主とする薬剤の服用は交感神経系の緊張を拮抗的に維持しようとする生体機能が働いていることが考えられる。

5. 同時に測定された 3・4-dihydroxyphenyl Acetic Acid (DOPAC) および, L-dihydroxyphenylamine (L-DOPA) の検出結果をみると S<sub>0</sub> 値では D-1, D-2 で高い値を示した。時間経過での推移は D-3 において極端に低値であったが, 計測された全体の DOPAC と L-DOPA と

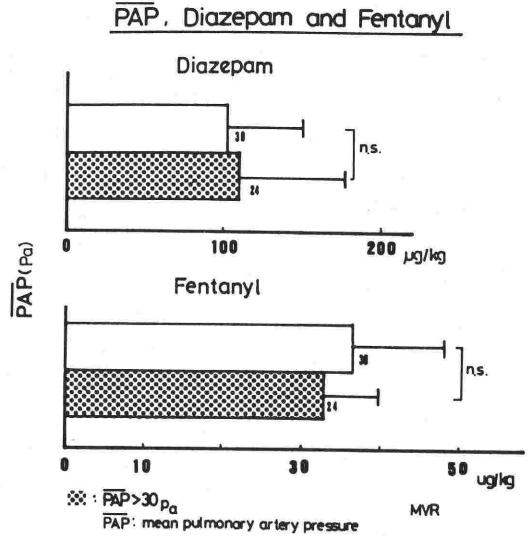


Fig. 8 mean pulmonary artery pressure in preanesthesia and amount of fentanyl-diazepam

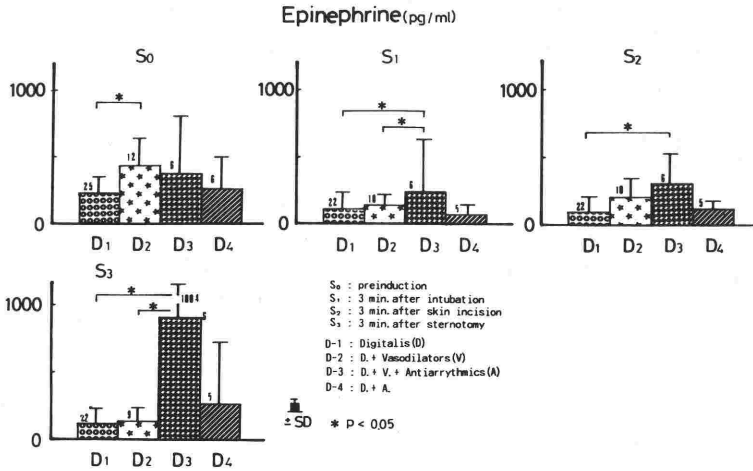


Fig. 6 changes of plasma epinephrine levels in 4 group

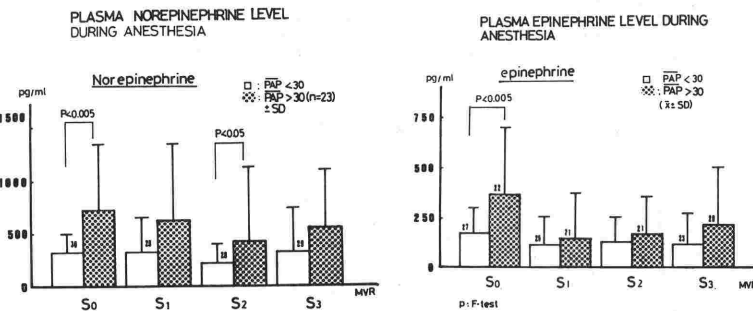


Fig. 7 mean pulmonary artery pressure and plasma catecholamine levels

の間には高い相関関係 ( $r=0.696 \cdot p<0.0001$ ) を認めた. この両者の血中レベルの推移の役割は明らかでない. しかしこの結果からも DA の代謝経路において抗不整脈剤や血管拡張薬が交感神経の緊張維持になんらかの形で影響をあたえる重要な因子であることが推測される. (Fig. 9)

6. 全測定項目間において相関性の高い因子を検索した結果では, まず術前の mPAP と pCA 濃度の間で pNE, pE でそれぞれの相関係数  $r$  は 0.089, と 0.264 であったが, mPAP の違いによる pE との関係は mPAP が 30 mmHg 以上の群において高い相関を認めた ( $p<0.05$ ). すなわち pE と mPAP との間には常に重要な均衡が存在することも示唆する結果が得られた.

## 考 察

交感神経の緊張と血行動態との関係については非常に多く論じられ, 研究報告がされている. 特に最近の検索はより精度の高い手法による結果には注目すべきものがある. 一般にはこの両者の間には特に高い相関性は確認されていない. 麻酔管理上, 麻酔薬, 手術ストレスの観点からも交感神経系との関係は重要視されている. 我々は過去にも, 心血管手術の麻酔と交感神経系の問題について検討してきた<sup>1)</sup>. これら一連の検索の中で薬物と交感神経の緊張について, 特に, 長期服用している心機能改善のための薬剤が麻酔管理上どのような影響を与えているのか, 今回麻酔中の pCA 濃度を測定しその結果から検討した. この目的の対象として病態生理学的に, また血行動態的に特徴がある僧帽弁疾患を取り上げた. 一つの薬物が他の薬物と併用された時予期しない結果を招くことがある. 一般に MVR 施行患者は長期服用薬患者でありその内訳は心不全の治療と予防の為に digitalis 剤を主体に血管拡張薬, 抗不整脈薬, 利尿剤などが併用されている. 血行動態の改善を促す薬剤は薬理的には生体の交感神経に対して拮抗効果を招くことがある. これは結果として交感神経の緊張を来し, 血中カテコラミン濃度の上昇を招く, 言い返れば治療によって制御させられた結果の循環動態でもある. MVR 施行症例は慢性的肺循環障害を伴い, 腎機能や甲状腺機能低下を合併することが多い. 心機能と pCA 濃度の推移から見て特に麻酔中の経時的な pNE pE pDA の

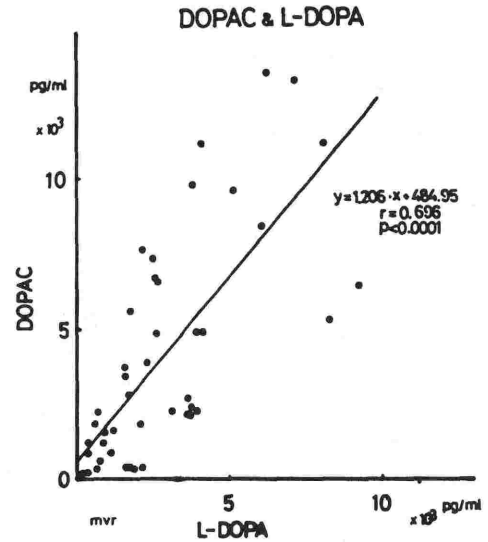


Fig. 9 DOPAC and L-DOPA levels

変動から服用薬剤の関係に注目し循環動態との関係を検索した. Thomas ら<sup>2)</sup> による心不全 (CHF) では左室機能障害と pNE とは高い相関性を持ち, 心機能の指標である PEPT の延長とも高い相関性あると述べている. また isopreterenol を負荷した時, cAMP を一定に保つ機能も失っていたと報告している. cAMP はカテコラミンの作用機序において重要な役割を持つ物質であり注目すべき所見であると思われる. Viquerat ら<sup>3)</sup> は, 血行動態と pCA 濃度の関係について, CHF と狭心症の患者を比較すると pNE と pDA が CHF で有意に高かったが, 心機能係数 (CI) PCWP, 平均動脈圧, 末梢血管抵抗との相関性は認めなかった, しかし CHF は交感神経活動を拮抗的に高め, pNE, pDA 濃度を高めると報告している. 我々の結果でも pNE, pE, pDA と血行動態との間に特に高い相関性を認めなかったが, 血行動態の悪い症例ほど pCA 濃度が高い傾向が確認された. 我々の経験から服用薬剤に血管拡張薬を併用している群において pDA が低かったことは見解によっては有効な治療効果が得られていた結果とも考えられる. CHF での循環動態は特に末梢血管動態が心機能の保持に重要な働きをしていることが認められている. Davis<sup>4)</sup> らは CHF 症例では静脈血中の NE 濃度は非常に高く, 心機能は左室機能障害, CI の低下, 左室駆出率の低下が著明でありこの様な病態下での NE の代

謝経過を見ると NE クリアランスが悪いと報告している。これらの報告からも治療法の一つとして確立されている血管拡張療法の重要性が伺われる。Zeils ら<sup>5)</sup>も CHF では代償的機能として細動静脈の微妙な緊張と、臓器組織血流量分布の不均等などが pCA 濃度に影響を与えることが考えられると述べている。CHF における交感神経系の緊張が治療薬によって抑制され末梢循環障害の改善をもたらす臓器血流の不均等が改善された病態生理学的検索が必要と考えられる。血管拡張作用を持つ薬剤は Ca<sup>++</sup> 拮抗薬、あるいは Nitrol 薬<sup>6,7,8)</sup>であるが、これらを主体とする治療法は確立され、その有効性も認められている。これらは個々にその作用機序を異にするが、臨床的には非常に類似した結果をもたらす。実際に麻酔中、末梢血管抵抗の上昇を疑うような血行動態の時このような薬剤を使用することが治療上有効であることが多い。心血管手術の麻酔時は同時に使用されるカテコラミン量とその種類、循環血液量、心機能、肺機能、電解質などの条件が整っていることが有効性を高める重要な因子であることは当然と考えられる。この意味でも薬剤の血中濃度と pCA の関係の検討が必要であろう。今回の結果では麻酔経過においても服用薬剤による影響と考えられる pCA 濃度が fentanyl・diazepam 麻酔法や外科的ストレスの影響を殆ど受けないで経過し維持されていたことは興味ある所見である。肺血管抵抗の上昇が必ずしも体血管抵抗の増加を意味する訳ではないと考えられるが、肺循環障害は pCA 濃度に与える影響が高いと思われる。肺高血圧時の肺循環動態での血中カテコラミン濃度は一般に高いとされている。特に生体内ドパミンの代謝とその制御、そしてストレスとの関係は重要であると考えられた<sup>9)</sup>。また肺循環におけるカテコラミンの活性、不活性化は血管作動性薬剤の効果に影響を与える重要な因子の一つであると推測することが出来る。血管拡張薬が有効利用され高い薬理学的効果の検討をする為にはこれらの条件を把握する手段が必要であろう。本麻酔法は心血管手術の麻酔法として確立され、循環動態的にも内分泌学的にも有効性が認められている<sup>10,11,12)</sup>。しかし、使用薬剤の量や併用薬剤との関係と血行動態、血中カテコラミン濃度の推移との検討は今回の MVR の服用薬剤の結果から見ても他の心疾

患についての詳しい検索が必要であると考えられた。

## 結 語

僧房弁置換術の麻酔例において術前服用薬が交感神経に及ぼす影響を血中カテコラミン濃度の推移より検討した。

1. 術前服用薬を作用の違いによって4群に分類し、血中カテコラミン濃度の推移の違いを見た。
2. 血管拡張薬が術前より血中カテコラミン濃度を上昇させる傾向が高いことが確認された。しかし血行動態との間に高い関係は確認されなかった。
3. 4群における術前の血中カテコラミン濃度の傾向は麻酔や外科的ストレス下でも維持されていた。
4. 薬物の血中濃度との関連性の検索が必要であると考えられた。

本論文要旨の一部は第37回日本麻酔学会にて報告したものである。

## 文 献

- 1) 白井希明, 藤田昌雄, 西山圭子・他: 心血管手術における Fentanyl (<50 μg/kg) 麻酔時の血中カテコラミンの推移と血行動態。循環制御 10: 641-647, 1989.
- 2) Thomas, J. A., Marks, B. H.: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 41:233-243, 1978.
- 3) Viqueret C. E., Daly P., Swedberg K., et al.: Endogenous catecholamine levels in chronic heart failure. *Am J Med* 78:455-460, 1984.
- 4) Davis D., Baily R., Zelis R.: Abnormalities in systemic norepinephrine kinetics in human congestive heart failure. *Am J Physiol* 254: E760-766, 1988.
- 5) Zelis, R., Flaim, S. F.: Alterations in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 24(6):437-459, 1982.
- 6) Carlier, J.: Changes in the drug treatment of chronic congestive heart failure. *Acta Cardiol* 18(5):545-576, 1988.
- 7) Cohn, J. N., Archibald, D. G., Zieshe, S., et al.: Effects of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure; Results of a Veterans Administration Cooperative study. *N Engl J Med* 314:1547-1552, 1986.
- 8) Magorien, R. D., Leier, C. V., Kolibash, AJ et al.: Beneficial effects of nifedipine on rest and exercise myocardial energies in patients with congestive heart failure, *Circulation* 70:884-890, 1984.

- 9) Glen, R., Loon, V., Sale, M. J.: Plasma Dopamine: Source, Regulation and Significance. *Metabolism* 29:1123, 1980.
- 10) Sebel, P. S., Bavill, A. P., Schellekens, M. Hawker, C. D.: Hormonal responses to High-dose Fentanyl Anaesthesia; A study in patients undergoing cardiac surgery. *Brit J Anaesth* 53: 941-948, 1981.
- 11) Weller, J., Hug, C., Nagle, D. M., et al.: Hemodynamics changes during fentanyl oxygen anesthesia for coronary bypass operation. *Anesthesiology* 55:212-217, 1981.
- 12) Bovill, J. G., Sebell, P. S.: Pharmacokinetics of high-doses fentanyl; A study in patients undergoing cardiac surgery. *Brit J Anaesth* 52:795-802, 1980.

## Effects of Drug Therapy on Plasma Catecholamine Levels During Fentanyl-Anesthesia for Mitral Valve Replacemant (MVR).

K. Shirai, S. Yokokawa, K. Matsumoto, K. Nishiyama  
S. Fukuoka, K. Takahashi, I. Kondo, H. Koizumi  
M. Nomura and M. Fujita

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College

The present study was designed to evaluate the effects of drugs which been used preoperatively on plasma catechoalamine levels (pCA) during anesthesia. The drugs were mainly digitalis, vasodilators, and calcium antagonist, which were used for improvement of cardiac function and prevention of CHF.

We evaluated the relations between the hemodynamic changes and the changes in pCA by these drugs during fentanyl anesthesia.

Effects on the sympathetic nerve system of these drugs were evaluated by measurements of pCA (pNE, pE, pDA) during anesthesia with fentanyl-diazepam-O<sub>2</sub> or air. Plasma catecholamine levels were measured by high performance liquid chromatography before anesthesia (S<sub>0</sub>), after intubation (S<sub>1</sub>), after skin incision (S<sub>2</sub>), and sternotomy (S<sub>3</sub>).

At same time, hemodynamic parameters were measured. Fifty-two patients were divided into 4 groups by kind of drugs.

Patient given digitalis (D) only were 27 (D-1), D plus vasidilators (V) were 12 (D-2), D, V plus antiarrhythmics (A) were 6 (D-3) and D plus V

were 6 (D-4). Results of these data were statistically analyzed by Fisher' test and  $p < 0.05$ , or  $p < 0.001$  was considered significant.

In catecholamine levels at S<sub>0</sub>, pNE and pE in D-3 were higher than those of other groups, whereas the pDA in D-1 showed high levels at S<sub>2</sub> and S<sub>3</sub>.

The pDA in D-2, D-3 and D-4 recieving vasodilators was low under sugical stress. It was characteristic in D-2 and D-3 that the pDA levels were diminished at S<sub>2</sub> and S<sub>3</sub>.

These results suggest that vasodilators will effects on reduction of plasma dopamine level.

Effects of vasodilators on sympathetic nerve tone should be remarked. These levels were nearly kept on preanesthesia levels during anesthesia.

A gradual increase in plasma catecholamines was observed in patients receiving may kind of drugs.

It was considered that simultaneously measurement of drugs concentration in blood and changes of pCA levels.

**Key words:** mitral valve disease, drugs therapy, plasma catecholamine, fentanyl anesthesia