

原 著

肺高血圧合併患者におけるケタミンの
有用性に関する研究

近 藤 泉*

要 旨

肺高血圧を伴う僧帽弁疾患患者を対象として、ジアゼパム 2.5 mg, ケタミン 1 mg/kg, フェンタニール 20 μ g/kg, パンクロニウム 0.15 mg/kg, さらに執刀後 10 μ g/kg を静注 (KF 群) し, 導入から胸骨切開後までの血行動態及び内因性カテコラミンを測定した. 対照群として, 就眠量のジアゼパム 5~10 mg, フェンタニール 15 μ g/kg, パンクロニウム 0.15 mg/kg, 執刀後フェンタニール 15 μ g/kg を静注した群 (F 群) を同様に測定し, KF 群と比較検討した.

KF 群では, 平均動脈圧, 平均肺動脈圧は変化がなかったが, F 群では, 挿管後に平均動脈圧の低下傾向が見られた. 導入後の血中ノルエピネフリン濃度は, KF 群では変化がなかったが, F 群では有意に低下していた. ジアゼパム, ケタミン, フェンタニールによる導入方法は, 肺高血圧を伴う僧帽弁疾患患者において, 有用な導入方法の 1 つであると考えられた.

はじめに

大量フェンタニールの心臓麻酔における有用性は確認されており, 冠血行再建術患者の麻酔管理に広く応用されている. しかし, 肺高血圧を伴う僧帽弁疾患患者は心機能が悪い症例が多く, 麻酔導入時に著しい血圧の低下を生じる事がある. また心房細動などの不整脈の合併が多いため, フェンタニールを減量すると外科的刺激による高度の頻脈や不整脈が経験される. そこで血行動態に変

動が少なく, 比較的短時間に導入が終わることを目的に, ケタミン, フェンタニールの併用による麻酔導入を行ない, その有用性を検討した.

対 象

1987年10月から1988年9月までに僧帽弁置換術を予定された患者19症例であった (Table 1). 両群間における有意差は見られなかった. 術前内服薬として全例にジギタリス, 利尿剤が投与されていた.

方 法

前投薬は, 就前にトリアゾラム 0.5 mg 経口投与, 導入1時間前にペントバルビタール 50 mg を経口投与した. 入室30分前にスコポラミン 0.4 mg, 塩酸ペチジン 1 mg/kg を筋注した. 入室後心電図(四肢誘導)および V₅ 誘導によるモニター後, 局麻下に動脈圧測定のため右橈骨動脈, 右内頸静脈よりスワングアンツカテーテル®をセルジンガー法にて挿入した.

KF 群は, ジアゼパム 2.5 mg, ケタミン 1mg/kg, フェンタニール 20 μ g/kg, パンクロニウム 0.15 mg/kg を急速静注後, 気管内挿管した. 執刀直後フェンタニール 10 μ g/kg を追加投与した. F 群は, ジアゼパム 5~10 mg を静注して就眠を確認した後, フェンタニール 15 μ g/kg を点滴静注し, パンクロニウム 0.15 mg/kg を静注後気管内挿管した. 執刀直後にフェンタニール 15 μ g/kg を追加投与した. 両群共胸骨切開まで純酸素で維持し, PaCO₂ を30~40 mmHg になるように換気量を調節した. 平均動脈圧 (MAP), 心拍数 (HR) の他に, スワングアンツカテーテル®により,

*東京女子医科大学麻酔学教室

Table 1 Age, Weight, Diagnosis, Hemodynamic data of Study Patients Preoperatively.

Group KF	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Disease	EF (%)	LV EDP (mmHg)	CI (L/min/M ²)	MPAP (mmHg)
1	49	F	43	MSR	59	10	3.5	40
2	59	M	42	MSR	45	8	2.8	44
3	60	F	57	MSR TR AR	64	10	3.1	32
4	69	M	69	MS	57	14	2.3	33
5	53	F	53	MSR TR	50	10	2.5	30
6	53	M	70	MS AR	42	10	2.2	28
7	53	F	51	MSR TR AR	66	9	2.2	18
8	40	F	55	MSR	55	9	2.9	28
9	41	F	48	MSR	69	10	2.0	21
Mean	53.0		54.2		56.3	10.0	2.6	30.4
SD	9.2		10.0		9.3	1.7	0.5	8.2
Group F	Age (yr)	Sex	Weight (kg)	Disease	EF (%)	LV EDP (mmHg)	CI (L/min/M ²)	MPAP (mmHg)
1	54	M	55	MSR	70	6	2.7	33
2	62	F	47	MS	50	10	3.6	48
3	60	M	40	MSR AR	51	11	3.6	25
4	39	F	52.5	MSR	57	6	3.7	16
5	59	F	41	MR	50	10	2.3	29
6	50	F	50	MR	51	14	3.0	42
7	33	M	61.5	MSR AR	59	14	4.7	28
8	62	F	56	MS		9	2.2	17
9	53	F	49.5	MS	51	10	2.0	25
10	64	F	64	MS	48	10	2.9	24
Mean	54.5		51.7		54.1	10.0	3.1	28.7
SD	11.3		7.9		6.9	2.7	0.8	10.1

F, female; M, male; EF, ejection fraction; LV EDP, left ventricular end-diastolic pressure, CI, cardiac index; MPAP, mean pulmonary artery pressure; MS, mitral stenosis; MR, mitral regurgitation; MSR, mitral stenosis and regurgitation; TR, tricuspid regurgitation; AR, aortic regurgitation.

Group KF; the patient's administered ketamine and fentanyl.

Group F; the patient's administered fentanyl.

平均肺動脈圧 (MPAP), 中心静脈圧 (CVP) を測定した。心拍出量は 0 度の 5% ぶどう糖 10 ml 注入による熱希釈法を用い, 心拍出量計 COM1® (バクスター社製) により 3 回測定し, 近似した 2 回の測定値の平均値を測定値とした。

心係数 (CI), 一回拍出量係数 (SVI), 末梢血管抵抗係数 (SVR) は, 下記の計算式にて求めた。

$$CI = \text{心拍出量 (L/min)} / \text{体表面積 (M}^2\text{)} \\ (\text{L/min/M}^2\text{)}$$

$$SVI = CI / \text{心拍数 (beats/min)} \times 100 \\ (\text{ml/beats/M}^2\text{)}$$

$$SVR = (\text{平均動脈圧} - \text{中心静脈圧}) \\ / \text{心拍出量} \times 80 \quad (\text{dynes} \cdot \text{sec/cm}^5)$$

血行動態の測定時点は, 1. 導入前, 2. 導入後, 3. 挿管後, 4. 執刀後, 5. 胸骨切開後とした。

血中カテコラミン濃度の測定は, 導入後を除く 4 点において動脈採血を行ない, 直ちに遠心分離した後 -70°C で保存し, 後日高速液体クロマトグラフィー法 (ECD 法) により測定した。使用機種は, YANAKO VMD-501 EIKOME EC-100 型を, 分離カラムはケムコソルブ-5-ODS-H を使用した。

Table 2 Hemodynamic Finding (mean±SD) for Each Group.

Group KF					
	control	induction	intubation	incision	sternotomy
HR	94	105	104	90	94
(beats/min)	±28	±29	±21	±27	±33
MAP	86	90	85	89	88
(mmHg)	±15	±14	±16	±14	±15
MPAP	40.4	37.1	33.2	27.6	30.6
(mmHg)	±12.4	±29.0	±10.8	±10.5	±10.5
CVP	10.9	10.1	9.9	8.0	10.8
(cmH ₂ O)	±7.3	±4.0	±5.3	±4.7	±4.9
CI	2.2	2.1	2.1	2.3	2
(L/min/M ²)	±0.6	±0.4	±0.4	±0.6	±0.5
SVI	25.3	20.9	19.8	24.4	24.9
(ml/beats/M ²)	±10.2	±5.7	±6.6	±8.1	±13
SVR	1628	1909	1730	1805	1928
(dynes·sec/cm ⁵)	±281	±387	±524	±115	±530
NE	362		501	318	526
(pg/ml)	±202		±379	±274	±663
EPI	261		180	97	143
(pg/ml)	±126		±117	±121	±135
Group F					
	control	induction	intubation	incision	sternotomy
HR	91	93	85	75	77
(beats/min)	±27	±23	±24	±16	±17
MAP	88	77	78	81	90
(mmHg)	±22	±10	±18	±19	±16
MPAP	29.8	31.2	27.3	25.6	25.3
(mmHg)	±8.8	±9.1	±6.7	±9.7	±7.2
CVP	12.3	11.4	11.9	11.1	11.2
(cmH ₂ O)	±8	±10.3	±6.4	±7.2	±7.3
CI	2.3	2.6	2.7	2.3	2.3
(L/min/M ²)	±0.7	±0.8	±0.8	±0.6	±0.7
SVI	27.8	29.1	34.1	31.9	31.8
(ml/beats/M ²)	±12.4	±11.2	±16.4	±12.5	±14.8
SVR	1776	1378	1414	1792	1984
(dynes·sec/cm ⁵)	±590	±530	±732	±837	±945
NE	454		335	224	306
(pg/ml)	±243		±213	±135	±64
EPI	345		281	229	139
(pg/ml)	±342		±319	±344	±108

HR, heart rate; MAP, Mean arterial pressure; MPAP, mean pulmonary artery pressure; CVP, central venous pressure; CI, cardiac index; SVI, stroke volume index; SVR systemic vascular resistance; NE, norepinephrine; EPI, epinephrine.

Group KF; the patient's administered ketamine and fentanyl.

Group F; the patient's administered fentanyl.

測定結果は、導入前をコントロールとして student paired T-test により有意差検定し、危険率 5%以下を有意差ありとした。両群間の検定は、一元配置分散分析において行ない、危険率 5%以下を有意差ありとした。

結果 (Table 2)

HR は、F 群において導入前 91 ± 27 beats/min に対して、執刀時のみ 75 ± 16 と有意に低下した。KF 群には有意な変動はなかったが、導入前 94 ± 28 beats/min に対して、導入後 105 ± 29 、挿管後 104 ± 21 と上昇傾向を示した。

MAP は、KF 群では有意な変動は見られなかった。F 群では、導入前 88 ± 22 mmHg に対し、導入後 77 ± 10 、挿管後 78 ± 18 と低下傾向を示したが、有意ではなかった。KF 群の導入後の MAP は 90 ± 14 mmHg であり、F 群の 77 ± 10 に対して有意差を認めた (Figure 1)。平均肺動脈圧 (MPAP) は、F 群において導入前 29.8 ± 8.8 mmHg に対して、執刀後 25.6 ± 9.7 と有意に低下した (Figure 2)。また、同様に KF 群は、導入前 40.4 ± 12.4 mmHg に対して、執刀後 27.6 ± 10.5 と有意に低下した。CVP には有意差は認められなかった。それぞれの症例の MPAP の変化を示す (Figure 3, 4)。

心係数 (CI) は、F 群において導入後、挿管後に上昇傾向が見られたが、有意差はなかった。一回拍出量係数 (SVI) は、各群に有意差は見られなかったが、挿管後において F 群 34.1 ± 16.4 ml/M²、KF 群 19.8 ± 6.6 と両群間に有意差があった (Figure 5)。SVR は、F 群では導入前 1776 ± 590 dynes·sec/cm⁵ に対して、導入後 1378 ± 530 、挿管後 1414 ± 732 と低下傾向を示し、KF 群では、導入前 1628 ± 281 dynes·sec/cm⁵ に対して、導入後 1909 ± 387 、挿管後 1730 ± 524 と上昇傾向にあった (Figure 6)。執刀後、胸骨切開後の SVR は、導入前と比較すると両群とも同様な上昇傾向にあったが、有意差は見られなかった。また、導入後においてのみ両群間において有意差があった。

血中ノルエピネフリン濃度は、F 群において、導入前 454 ± 243 pg/ml に対して、挿管後 335 ± 213 、執刀時 224 ± 135 、胸骨切開後 306 ± 64 とすべて有意な低下があった (Figure 7)。KF 群においては、有意な変化はなく、両群間における有意差

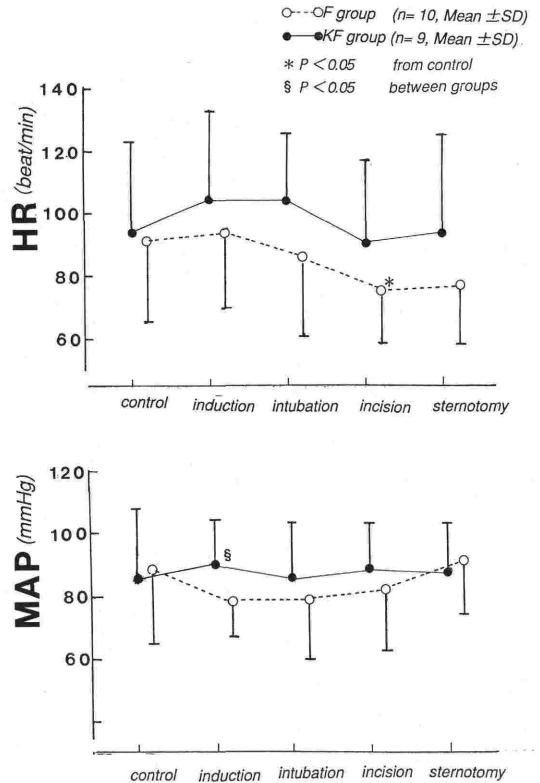


Fig. 1 The change in heart rate and mean arterial blood pressure.

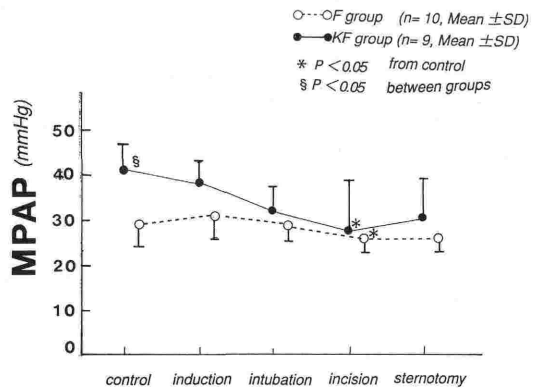


Fig. 2 The change in mean pulmonary pressure.

はなかった。血中エピネフリン濃度は、F 群、KF 群とも有意差は見られなかった。ドパミンについても測定を行なったが、一定の傾向を示さなかった。

考察

Stanley ら¹⁾ による大量フェンタニール

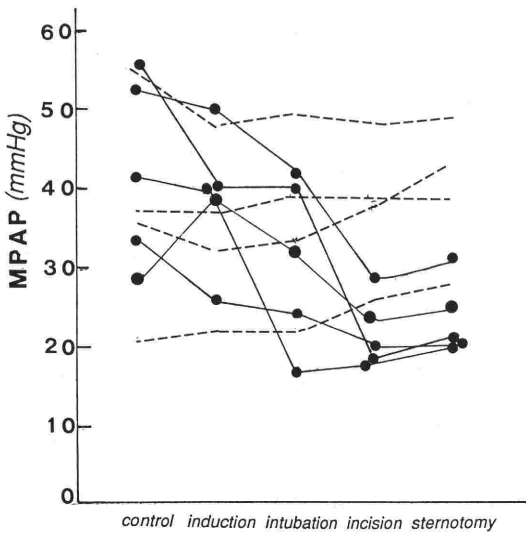


Fig. 3 Individual MPAP data in 9 patients after ketamine and fentanyl anesthesia (KF group).

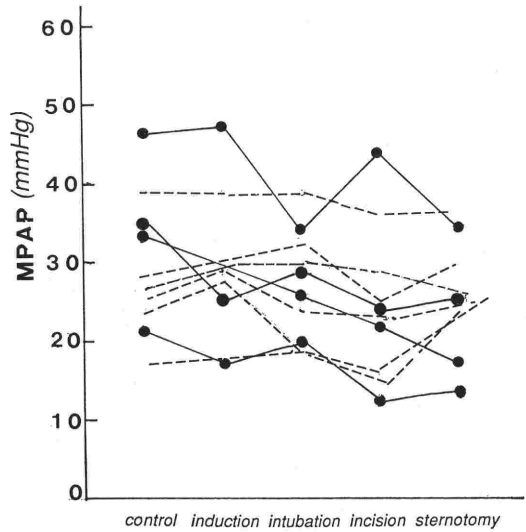


Fig. 4 Individual MPAP data in 10 patients after diazepam and fentanyl anesthesia (F group).

(50~100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 麻酔が冠動脈再建術において報告され有用性が認められて以来、心臓外科手術においてはフェンタニールによる麻酔が主流となった。

僧帽弁疾患においては、フェンタニール 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は軽度の心拍数、平均動脈圧の低下があるが、心拍出量、一回拍出量、中心静脈圧、末梢血管抵抗などに影響がない²⁾と言われている。しかし、フェンタニール単独では術中高血圧、記憶残

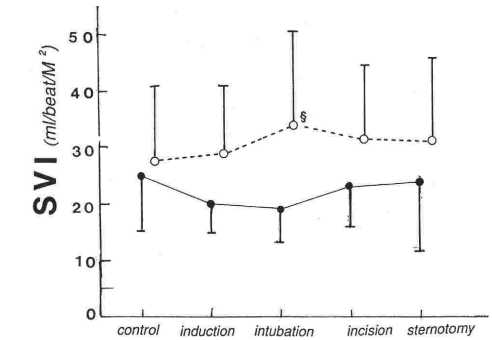
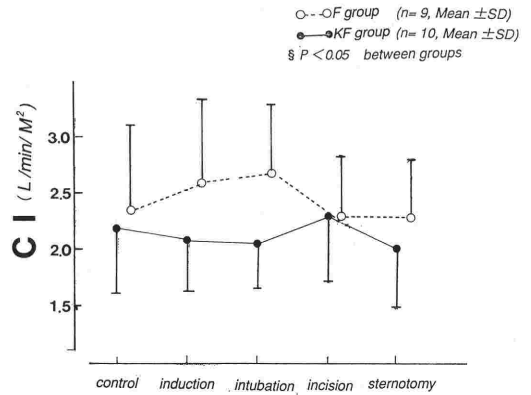


Fig. 5 The change in cardiac index and stroke volume index.

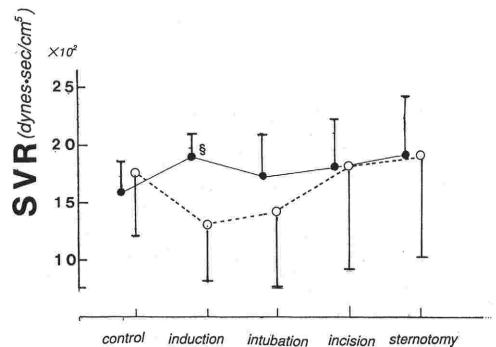
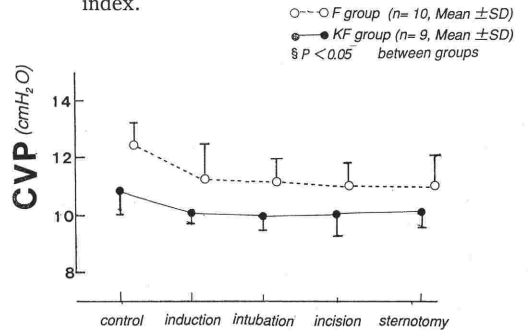


Fig. 6 The change in central venous pressure and systemic vascular resistance.

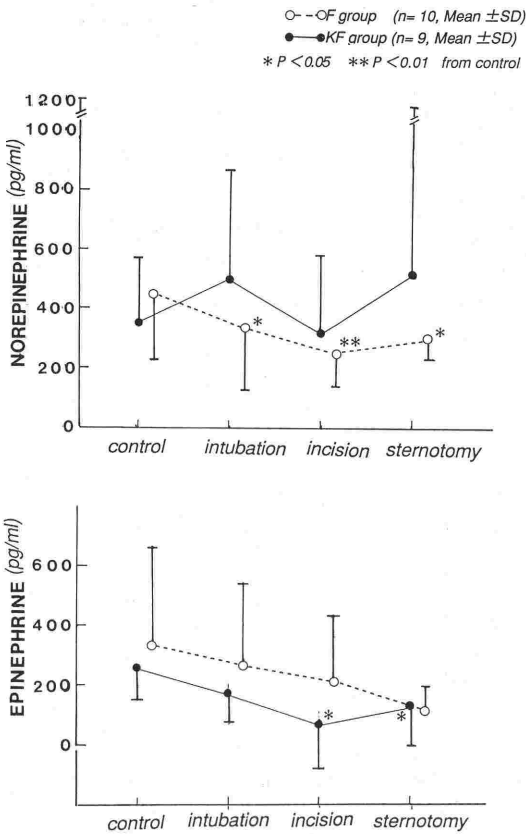


Fig. 7 The change in plasma norepinephrine and epinephrine.

存が起り得るため、鎮静薬としてジアゼパム等の併用が行なわれることが多い。僧帽弁疾患におけるジアゼパムの併用は、心拍数、左室駆出率、平均動脈圧、末梢血管抵抗の低下と中心静脈圧の上昇を認め、両者併用が心抑制を起こす²⁾と報告されている。僧帽弁疾患患者の心機能は様々であり、フェンタニールの投与量や投与速度により、血行動態は大きく変化する。そこで、一般的には血圧を観察しながら少量滴下法により導入を行なう場合が多いが、導入中にフェンタニールによる鉛管硬直現象を起こして換気不全になったり、時間がかかるなどの難点があった。また、血圧を保つためにフェンタニールを減量すると、挿管後や執刀後に、浅麻酔と考えられる頻脈や不整脈の出現の頻度が増加する。そこで、比較的短時間に導入が終わり、フェンタニール、ジアゼパム併用の心筋抑制作用を軽減する目的で、ケタミンを併用投与した。

体循環を見ると、KF 群では心拍数、平均動脈圧、心係数は大きな変動がなく、末梢血管抵抗は上昇した。これは、ケタミンの内因性カテコラミン刺激作用とフェンタニールの交感神経系の抑制作用がよい相乗効果を表わしたと考えられた。一方、F 群では導入後に心拍数、平均動脈圧の低下傾向が見られた。フェンタニール、ジアゼパムの併用が、内因性カテコラミンおよび交感神経の緊張を抑制した結果と考えられる。一方、心係数、末梢血管抵抗は、フェンタニールの末梢血管拡張作用により上昇した。執刀後以後は、両群間において大きな相違は見られず、ケタミンは導入から挿管後における血行動態に大きな影響を与えていると考えられる。交感神経の刺激によるドパミンからノルエピネフリンまでの反応は $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ のフェンタニールにおいて抑制される³⁾としている。心臓麻酔中は、血圧上昇、頻脈、血管スパズムなどの有害な作用を予防するために、カテコラミンの増加を押さえるようなストレスフリーな麻酔が望ましい⁴⁾とされている。Kanteerawa ら⁵⁾は、弁疾患患者と冠血行再建術患者では術中カテコラミンの反応に大きな相違があり、術前ノルエピネフリン、エピネフリンは弁疾患患者の方が冠血行再建術患者よりそれぞれ47%、33%高いと報告している。しかし、弁疾患患者は冠動脈疾患と比較して心不全が強く、病歴も長く内因性カテコラミンの濃度を高く保つことで心収縮力を増加させている。弁疾患のように心機能が低下しているような患者におけるケタミン併用は、内因性カテコラミンを保ち、循環動態の維持に有利であると考えられた。

また、F 群において血中ノルエピネフリンの低下が導入後に見られたが、KF 群においては変化がなかった。今回測定した、血中ノルエピネフリン、エピネフリンの値は、症例によってバラツキが大きく、特に、エピネフリンの値に広がり大きい。これは、弁疾患患者の心不全の程度がかなり異なっているためと考えられる。また、高速液体クロマトグラフィーの測定上の問題として、ノルエピネフリンの peak level は比較的同一しやすいが、エピネフリンはノルエピネフリンの波形と重なったり、基線が斜になっていたりと、濃度を求める基準となる面積計算に誤差が生じやすい (Figure 8)。従って、本研究においては、血行

動態との相関を考慮するうえで、ノルエピネフリンのみを検討した。

僧帽弁狭窄症の重症度を示す要因としては、肺高血圧や三尖弁閉鎖不全の合併、あるいはこれに伴う心拍出量の減少など重要視されてきた⁶⁾。肺血管抵抗を直接測定することはできないため、一般的には肺動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量等から肺血管抵抗を算出している。しかし、肺高血圧症例においては、肺動脈圧楔入圧は左房圧を表わさない。従って、平均肺動脈圧を肺血管抵抗の指標とし、ケタミンの肺循環に及ぼす影響を検討した。

両群とも、平均肺動脈圧は導入前に比べ有意な上昇はなく、むしろ執刀後に有意に低下した。麻酔導入後は、麻酔薬併用による交感神経の抑制と陽圧呼吸や酸素化能の改善によりむしろ肺動脈圧は低下することが多い。ケタミン単独投与では、ノルアドレナリンの有意な上昇を示す⁷⁾とされている。しかし、ジアゼパム、フルニトラゼパム、ミダゾラムなどのベンゾジアゼピン薬の併用により、ノルアドレナリンの上昇は予防可能であり⁸⁾⁹⁾、フェンタニールがケタミンの血圧および

肺動脈圧上昇を抑制する¹⁰⁾とされている。小児の先天性心疾患に対しては、調節呼吸下におけるケタミン静注は、肺高血圧を悪化させないことが報告¹¹⁾されている。従って、本法のようにフェンタニール、ジアゼパムを併用投与すれば、肺動脈圧を上昇させる可能性は少ないと考えられる。

本研究においては、ケタミンの作用は明らかとなったが、統計学的な有意差は少なかった。その原因として、肺高血圧や心機能等の程度が症例によって大きな相違があるため、有意な差になりにくかったと考えられた。また、術前カテーテル検査において平均肺動脈圧に有意差がないにもかかわらず、導入前に挿入したスワングアンツカテーテル[®]による平均肺動脈圧に有意差が見られた。これは、肺高血圧を伴う僧帽弁疾患患者は前投薬による呼吸抑制等によって、肺動脈圧が変化することを示唆している。同時に術前カテーテル検査の時と比べ、心機能が変化している可能性もあり、このような様々な要因が本研究に影響している。

まとめ

少量ケタミン (1 mg/kg) とフェンタニール (20 μ g/kg+10 μ g/kg) の導入法は、エピネフリン、ノルエピネフリンの交感神経の緊張を保ち、心係数を有意に下げることなく、末梢血管抵抗を適度に維持し、導入後から体外循環に至るまでの血圧の維持が可能である。従って、本方法は肺高血圧を伴う僧帽弁疾患患者における導入法の1つとして有用と考えられる。

稿を終わるにあたり、終始懇切なるご指導ご校閲を賜りました藤田昌雄教授に心から感謝いたします。また、適切な指導をいただきました白井希明助教授、野村実先生に感謝いたします。

本論文の要旨は第8回日本臨床麻酔学会総会において発表した。

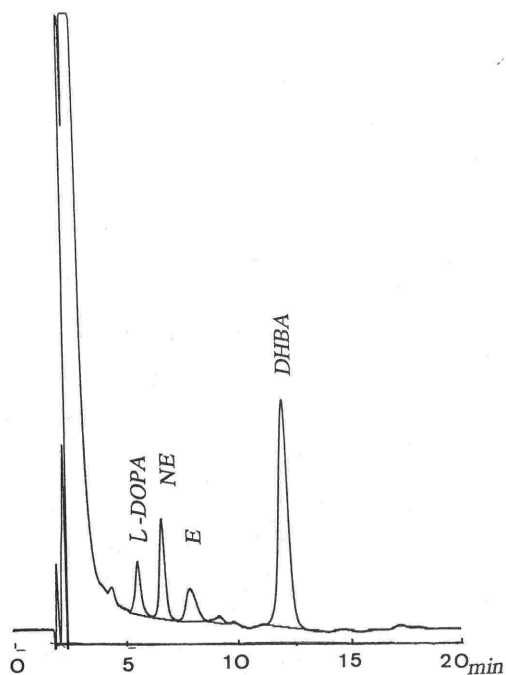


Fig. 8 Chromatogram of catecholamines
NE=norepinephrine E=epinephrine
DHBA=3,4-dihydroxybenzylamine

引用文献

- 1) Stanley, T. H., Berman, L., Green, O., et al: Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology* 53:250-253, 1980.
- 2) Stanley, T. H., Websdter, L. R.: Anesthetic requirements and cardiovascular effect of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. *Anesth Analg* 57:411-416, 1978.
- 3) 白井希明, 西山圭子, 藤田昌雄他: 心血管手術における Fentanyl (50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 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.
- 4) Boulanger, M.: Stress-free cardiac anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 32: S20-21, 1985.
- 5) Takki S., Nikki, P., Tammisto, T.: Ketamine and plasma catecholamines. *Br J Anesth* 44: 1318-1322, 1972.
- 6) Appelbaum, A., Kouchous, N. T., Blackstone, E. H.: Early risks of open heart surgery for mitral valve disease. *Am J Cardiol* 37:201-209, 1976.
- 7) Tarnow, J., Hess, W., Schmidt, D., et al: Narkoseeinleitung bei Patienten mit koronärer Herzkrankheit: Fulnitrazepam, diazepam, ketamin, fentanyl. Eine hamodynamische untersuchung. *Der Anesthesist* 28:9-19, 1979.
- 8) Dundee, J. W., Bovill, J. G., Clarke, R. S. J., et al: Problems with ketamine in adults. *Anaesthesia* 26:86, 1971.
- 9) Zsigmond, E. K., Kothary, S. P., Martinez, O. A., et al: Diazepam for prevention of the rise in plasma catecholamines cause by ketamine, *Clinical pharmacology and Therapeutics* 15:223-224. 1974.
- 10) Tarnow, J., Hess, W.: Plumonale hypertone und Lungenödem nach ketamin. *Anesthesist* 27: 486-487, 1978.
- 11) Hickey, P. R., hausen, D. D., Cramolini, G. M.: Pulmonary and systemic hemodynamic responses ketamine in infants with normal and elevated pulmonary vascular resistance. *Anesthesiology* 62:287-293, 1985.

Hemodynamic Effects of Ketamine during Induction of Anesthesia for Pulmonary Hypertention

Izumi Kondo

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College

We have studied the hemodynamic effects of ketamine in 19 patients with mitral valve disease and pulmonary hypertension.

Nine patients (KF group) were administered diazepam 2.5 mg, ketamine 1 mg/kg and fentanyl 20 μ g/kg at induction and an additional 10 μ g/kg of fentanyl after incision. The remaining 10 patients were (F group) administered diazepam 5-10 mg, fentanyl 15 μ g/kg at induction and an additional 15 μ g/kg of fentanyl after incision. In both groups the hemodynamic changes and plasma catecholamine concentration were measured at the control state (preanesthetic levels), after induction, intubation, incision and sternotomy.

In the F group, the HR, MAP, and MPAP decreased significantly from 91 ± 27 (Mean \pm SD) at the control state to 75 ± 16 beats/min after incision, and from 88 ± 22 at the control state to 77 ± 10 mmHg after induction, and from 29.8 ± 8.8 at the control state to 25.6 ± 9.7 mmHg after incision ($p < 0.05$). The

SVR decreased from 1776 ± 590 at the control state to 1378 ± 530 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ after induction. Also the plasma catecholamine concentration decreased significantly from 454 ± 243 at the control state to 335 ± 213 after the incision, to 224 ± 135 at incision and to 306 ± 213 pg/ml after sternotomy.

In the KF group, the HR, MAP did not significantly increase. However the MPAP decreased from 40.4 ± 12.4 at the control state to 27.6 ± 10.5 mmHg after incision, and the SVR increased from 1628 ± 281 at the control state to 1909 ± 387 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ after induction. Also the plasma catecholamine concentration did not change. The values of CVP, CI and SVI did not change in both groups.

These results suggest that the combined administration of fentanyl, ketamine and diazepam during induction is useful for the patients with mitral valve disease and pulmonary hypertension.

Key words: ketamine, pulmonary hypertension, mitral valve disease, plasma catecholamine.