

原 著

開心術時の血中カテコラミン濃度に
及ぼすミダゾラムの影響

西山友貴* 平崎盟人* 尾高康夫*
戸田成志* 小西英毅* 瀬戸甲蔵*

要 旨

開心術時の胸骨切開，体外循環による血中カテコラミン濃度増加に及ぼすミダゾラムの影響について，弁置換術，冠動脈バイパス術症例を対象とし，コントロール群，ミダゾラム群各7例で検討した．フェンタニール 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，ミダゾラム 0.1 mg/kg で麻酔導入し，胸骨切開前に，フェンタニール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に加え，ミダゾラム 0.1 mg/kg を投与することにより，胸骨切開による血中カテコラミン濃度増加が抑制された．しかし，本投与方法では，体外循環による血中カテコラミン濃度増加は抑制できなかった．

はじめに

開心術では，胸骨切開および体外循環などによるストレスで，血中カテコラミン濃度が増加する．近年，開心術に頻用されている大量フェンタニール麻酔では，この血中カテコラミン濃度の増加が抑制されるという報告¹⁾²⁾と，抑制されないという報告³⁾⁴⁾がみられる．また以前われわれはミダゾラムによる麻酔導入が血中カテコラミン濃度増加を抑制することを報告した⁵⁾．そこで今回は，大量フェンタニール麻酔下での開心術において，ミダゾラムの胸骨切開および体外循環中の血中カテコラミン濃度に及ぼす影響について検討した．

対象と方法

術前，肝・腎障害がなく NYHA 分類 I・II の

開心術（弁置換術，冠動脈バイパス術）14例を対象とし，コントロール群とミダゾラム群の各7例で検討した．なお，採血に関しては，術前訪問時に承諾を得た．麻酔前投薬はモルヒネ 6-10 mg，スコポラミン 0.25-0.5 mg と一部の症例にヒドロキシジン 20-50 mg を加え，手術室入室30-60分前に筋注した．麻酔導入は100%酸素吸入下にフェンタニール 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，ミダゾラム 0.1 mg/kg で行い，ベクロニウム 0.1 mg/kg を用いて気管内挿管を行なった．挿管後は100%酸素で維持し，胸骨切開前にコントロール群ではフェンタニール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，ミダゾラム群ではフェンタニール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ +ミダゾラム 0.1 mg/kg を投与した．以後フェンタニールは適宜投与した．また筋弛緩にはバンクロニウムを適宜用いた．体外循環は気泡型肺を用い，大動脈あるいは大腿動脈送血でおこなった．観察項目は，観血的動脈圧，心拍数，血中ミダゾラム濃度，血中カテコラミン濃度とした．血中ミダゾラム濃度はガスクロマトグラフィ法，血中カテコラミン濃度は高速液体クロマトグラフィ法で測定した．

なお統計的解析は， χ^2 検定，t 検定，paired-t 検定を用いて行い， $p < 0.05$ で有意差あり， $p < 0.1$ で傾向ありと判定した．

結 果

両群の背景 (Table 1) には，麻酔時間においてミダゾラム群の方が短い傾向を示した以外，有意差を認めなかった．

導入開始から胸骨切開および体外循環開始までの時間，血液希釈率，輸液量，フェンタニールお

*香川県立中央病院麻酔科

よびパンクロニウム投与量, 循環作動薬使用例数も両群間に有意差を認めなかった (Table 2).

Table 1 Characteristics of patients

	control group	midazolam group
Age (years)	59.3 ± 3.7	60.0 ± 2.8
Weight (kg)	57.1 ± 2.8	53.6 ± 2.5
Body surface area (m ²)	1.58 ± 0.04	1.53 ± 0.05
Sex (male/female)	5/2	3/4
Valve replacement	3	6
Bypass surgery	4	1
Operating time (min)	292.1 ± 14.7	261.4 ± 22.5
Anesthesia time (min)	380.7 ± 14.3	340.0 ± 22.4 *

each group n = 7
 mean ± SEM
 * : P < 0.10 compared with control group

Table 2 Operational and anesthetic data

	control group	midazolam group
Time from anesthesia induction (min)		
sternotomy	63.6 ± 1.8	60.0 ± 2.7
ECC start	118.6 ± 2.4	115.0 ± 1.9
ECC duration (min)	124.1 ± 8.8	93.4 ± 15.5 *
Hemodilution rate (%)	28.0 ± 0.8	29.3 ± 0.8
ECC flow (ml/min/m ²)	1.98 ± 0.02	2.02 ± 0.01 *
Fluid transfusion rate (ml/kg/h)		
before ECC	6.5 ± 1.0	7.2 ± 0.7
during ECC	3.4 ± 1.1	3.4 ± 0.9
Drug doses		
fentanyl (μg/kg)		
before sternotomy	40.6 ± 1.1	42.4 ± 1.7
ECC 30min	60.1 ± 4.5	57.2 ± 3.0
60min	64.9 ± 5.2	60.7 ± 4.2
pancuronium (mg/kg)		
before sternotomy	0.09 ± 0.01	0.10 ± 0.01
ECC 30min	0.15 ± 0.01	0.16 ± 0.02
60min	0.18 ± 0.01	0.18 ± 0.02
Number of cases using other drugs		
prostaglandin E1	4	4
nicardipine	1	0
nitroglycerin	4	1

each group n = 7
 mean ± SEM
 * : P < 0.10 compared with control group
 ECC : extra corporeal circulation

血圧, 心拍数 (Fig.1) は体外循環30分の血圧においてミダゾラム群がコントロール群より高い傾向を示した以外は群間に差を認めなかった. 両群とも血圧が胸骨切開前に導入前より低下し, 胸骨切開後には切開前に比べて上昇し, 上昇度はコントロール群の方が大きかった. ミダゾラム群の心拍数は導入前に比べて胸骨切開前後に減少した.

血中ミダゾラム濃度 (Fig.2) は, 胸骨切開前後ではミダゾラム群が 500 ng/ml 以上, コントロー

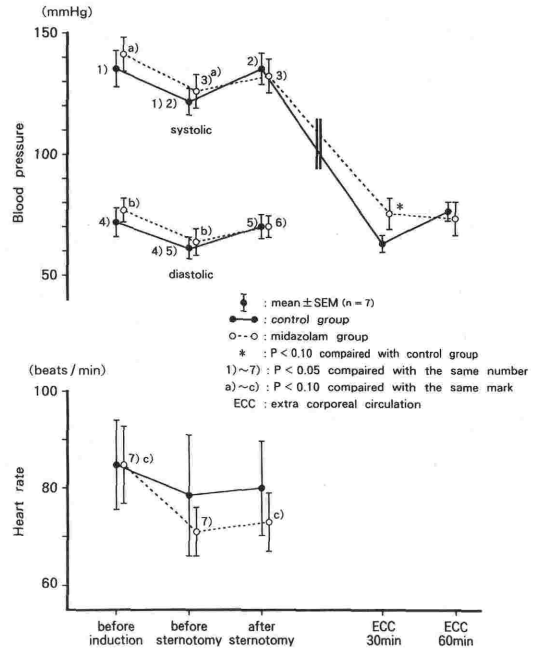


Fig. 1 Blood pressure · Heart rate

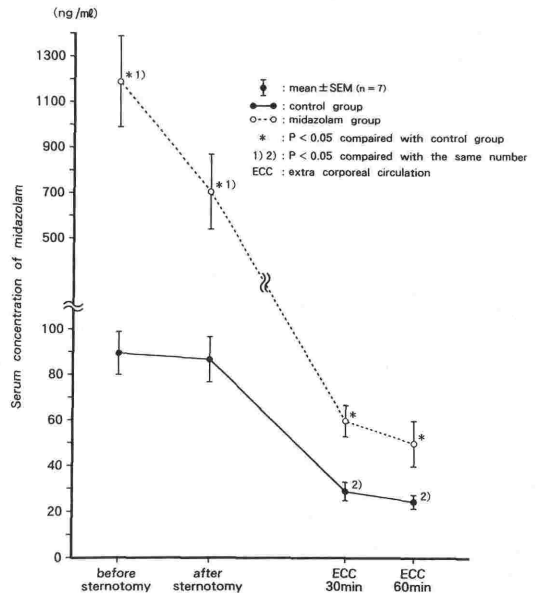


Fig. 2 Serum midazolam level

ル群が 100 ng/ml 以下であった. 体外循環開始により両群とも急速に血中ミダゾラム濃度は低下し, ミダゾラム群が 50-60 ng/ml, コントロール群が 20-30 ng/ml であった. なお術中覚醒症例

はなかった。

血中カテコラミン濃度 (Fig.3) は、エピネフリン、ノルエピネフリンともに胸骨切開前に比べて、切開後にコントロール群で有意に増加したのに対して、ミダゾラム群では変化なく、胸骨切開後にはミダゾラム群がコントロール群より低い傾向を示した。体外循環中は両群ともにエピネフリン、ノルエピネフリンは増加し、群間には有意差を認めなかった。

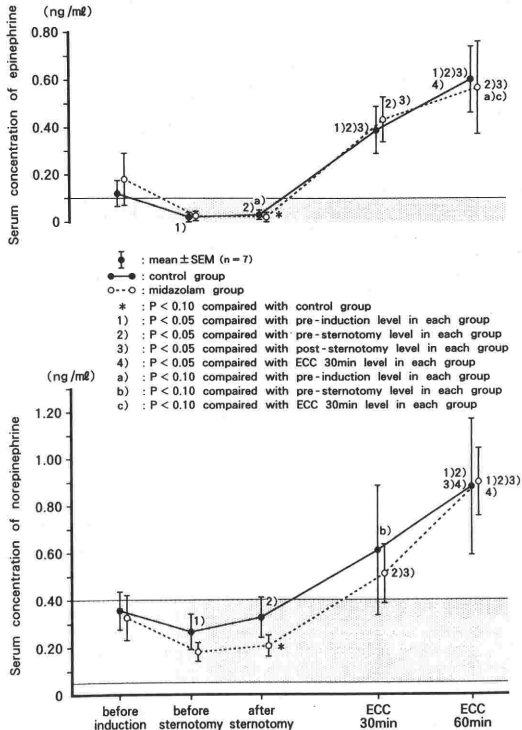


Fig. 3 Serum catecholamine level

考 察

開心術においては、皮膚切開および胸骨切開に加えて、体外循環時に副腎-交感神経系が刺激され血中カテコラミン濃度が増加する⁶⁾。体外循環中の血中カテコラミン濃度の増加はかなり大きく⁷⁾、体外循環が controlled shock と言われ、生体にとって非常に強い侵襲となっていることを裏付けている。一方、大量フェンタニール麻酔は、心筋抑制が少なく⁸⁾、ヒスタミンを遊離せず⁹⁾、安定した血行動態が得られる¹⁰⁾ ことから開心術の麻酔に頻用されている。大量フェンタニール麻酔

下では、胸骨切開による血中カテコラミン濃度の増加が生じないという報告¹⁾と、増加がみられたという報告³⁾があり、体外循環中は血中カテコラミン濃度が増加するという報告が多い⁷⁾¹¹⁾。各報告間の差は、患者の術前状態、前投薬、導入時に併用する筋弛緩薬、ベンゾジアゼピン系薬剤の差異、フェンタニールの投与量の違いによって生じたものと考えられる。従来、大量フェンタニール麻酔の導入時に併用されてきたジアゼパムは、0.12-0.15 mg/kg の投与量で、末梢血管抵抗を減少させ¹²⁾、血中カテコラミン濃度の増加を抑制する¹³⁾とされている。近年麻酔導入に頻用されているミダゾラムは、ジアゼパムに比べて水溶性で血管痛を起こしにくく、鎮静作用が強力、作用時間が短いなどの特徴をもち、ジアゼパムと同様に末梢血管抵抗を減少させ¹⁴⁾、血中カテコラミン濃度増加抑制作用はジアゼパムよりやや強力¹⁵⁾と報告されている。従ってミダゾラムを開心術の麻酔導入に併用することは有用と考えられる。

しかし、ミダゾラムの末梢血管抵抗減少作用は、術前より脱水傾向にある開心術症例においてはしばしば血圧低下を招くため、われわれは一般手術の麻酔導入に用いる量⁵⁾より少量の 0.1 mg/kg 前後を用いている。またフェンタニールの導入量は、白井ら¹⁶⁾も述べているように、ベンゾジアゼピンと併用すれば 30 µg/kg で十分ストレスに対する交感神経系の反応を抑制でき、さらに胸骨切開前に追加投与を行わない場合、しばしば血圧上昇、頻脈を経験するため、10 µg/kg の追加投与を行なった。すなわち本検討のコントロール群は、現在われわれがルーチンに行なっている麻酔法に近い方法を選んだ。これに対してミダゾラム群では、胸骨切開後の血圧低下を惹起しないために、胸骨切開前の投与量を 0.1 mg/kg と少量にとどめた。従って両群の麻酔薬の差は、胸骨切開前のミダゾラム 0.1 mg/kg のみで少量であり、このため各パラメータの群間差があまり明かにならなかったものと考えられた。コントロール群はフェンタニールのみとし、ミダゾラム群のミダゾラム投与量を増加すれば、群間差が明白になったと思われた。

今回の結果から、胸骨切開前にフェンタニール 10 µg/kg を投与することで、胸骨切開による血中カテコラミン濃度の増加をかなり抑制でき、さ

らにミダゾラム 0.1 mg/kg を加えることで抑制が増強され、血圧の上昇も抑えることができることが示唆された。しかし本投与方法では体外循環により血中ミダゾラム濃度が低下するためか、体外循環中の血中カテコラミン濃度増加は抑制できず、これを抑制するためには体外循環中にミダゾラムの追加投与が必要と考えられた。

また今回の検討では、体外循環中ミダゾラムの血中濃度が、一般に鎮静に必要と言われる 200 ng/ml¹⁷⁾ をかなり下回ったにもかかわらず、覚醒は生じなかった。これは、大量フェンタニール麻酔、低体温体外循環下での鎮静には 20-30 ng/ml の血中濃度を示すミダゾラムの投与で十分であるのか、あるいはミダゾラムが脳の受容体に結合した後の、体外循環によって希釈された血中濃度を測定したために生じた現象であるのかは明らかではなく、今後の検討が待たれる。

ま と め

開心術時の胸骨切開、体外循環による血中カテコラミン濃度増加に及ぼすミダゾラムの効果について検討した。胸骨切開前にミダゾラム 0.1 mg/kg を投与することにより、胸骨切開による血中カテコラミン濃度増加が抑制された。しかし、体外循環による血中カテコラミン濃度増加は抑制できなかった。

本稿の要旨は第13回日本循環制御医学会総会(1992, 東京)において発表した。

稿を終えるにあたり、血中濃度測定にご協力いただいた香川県立中央病院検査室スタッフ一同ならびに山之内製薬株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) Uefuji, T.: Comparison of anesthesia by halothane-nitrous oxide, enflurane-nitrous oxide, morphine-nitrous oxide and high dose fentanyl-diazepam for coronary artery bypass surgery. —Hemodynamic and hormonal study—. J. Kyoto Pref. Univ. Med. 97:391-400, 1988.
- 2) Zurick, A. M., Urzua, J., Yared, J. P., et al.: Comparison of hemodynamic and hormonal effects of large single-dose fentanyl anesthesia and halothane/nitrous oxide anesthesia for coronary artery surgery. Anesth. Analg. 61:521-526, 1982.
- 3) 中村正人, 竹田貴美代, 泉 貴文, ほか: 大量

- fentanyl—酸素麻酔および diazepam-morphine 麻酔による開心術中の血漿 catecholamine 濃度. 近畿大医誌 11: 153-157, 1986.
- 4) Hicks, H. C., Mowbray, A. G., Yhap, E. O.: Cardiovascular effects of and catecholamine responses to high dose fentanyl-O₂ for induction of anesthesia in patients with ischemic coronary artery disease. Anesth. Analg. 60:563-568, 1981.
 - 5) 西山友貴, 平崎盟人, 尾高康夫, ほか: ミダゾラムによる麻酔導入が血中カテコラミン濃度に及ぼす影響. 麻酔 39: 613-618, 1990.
 - 6) Engelman, R. M., Haag, B. Lemeshow, S. et al.: Mechanism of plasmacatecholamine increases during coronary artery bypass and valve procedures. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 36:608-615, 1983.
 - 7) 一色 淳, 浜田勝男, 仁木博史, ほか: 開心術麻酔中のカテコラミン, 補体の変動. 麻酔 36: 32-38, 1987
 - 8) Ostheimer, G. W., Shanahan, E. A., Gyton, R. A., et al.: Effects of fentanyl and droperidol on canine left ventricular performance. Anesthesiology. 42:228-291, 1975.
 - 9) Rosow, C. E., Moss, J., Philbin, D. M., et al.: Histamine released during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology. 56:93-96, 1982.
 - 10) Stanley, T. H., Webster, L. R.: Anesthetic requirements and cardio-vascular effects of fentanyl-oxygen and fentanyl-diazepam-oxygen anesthesia in man. Anesth. Analg. 57:411-416, 1978
 - 11) 松倉裕美, 竹田治士, 立木利一, ほか: 体外循環侵襲とアドレナリン血中濃度の関係. 日胸外会誌 34: 1126-1133, 1986
 - 12) McCammon, R. L., Hilgenberg, J. C., Stelting, R. K.: Hemodynamic effects of diazepam and diazepam-nitrous oxide in patients with coronary artery disease. Analg. 59:438-441, 1980.
 - 13) Tomichack, R. C., Rosow, C. E., Philbin, D. M., et al.: Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamics and hormonal effects in coronary artery surgery. Analg. 62:881-884, 1983.
 - 14) Sasse, U. S., Hess, W., Tarnow, J.: Haemodynamic responses to induction of anaesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. Br. J. Anaesth. 54:1053-1058, 1982.
 - 15) Marty, J., Gauzit, R., Lefevre, P., et al.: Effects of diazepam and midazolam on baroreflex control of heart rate and on sympathetic activity in humans. Anesth. Analg. 65:113-119, 1986.
 - 16) 白井希明, 藤田昌雄, 西山圭子, ほか: 心血管手術における fentanyl (<50 r/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
 - 17) 西山友貴, 多賀直行, 小坂二度見, ほか: 脊椎麻酔の際に用いたミダゾラムの作用と血中濃度に関する研究. 臨床麻酔 13: 901-904, 1989.

Effects of Midazolam on Catecholamine responses in Open Heart Surgery

Tomoki Nishiyama, Akihito Hirasaki, Yasuo Odaka,

Narushi Toda, Hideki Konishi and Kozo Seto

Department of Anesthesiology, Kagawa Prefectural Central Hospital,

5-4-16 Bancho Takamatsu-shi, Kagawa 760

In open heart surgery serum catecholamine levels were elevated at sternotomy and during extra corporeal circulation (ECC). The effects of midazolam on catecholamine responses during cardiac surgeries were studied. Fourteen patients were divided into 2 groups, control group and midazolam group. In both groups anesthesia was induced with midazolam 0.1 mg/kg, fentanyl 30 μ g/kg and vecuronium 0.1 mg/kg. Before sternotomy, fentanyl 10 μ g/kg was given in both groups and midazolam 0.1 mg/kg was administered only to midazolam group. There were no significant differences

between 2 groups in blood pressure and heart rate. But during sternotomy, blood pressure in midazolam group increased less than control group. After sternotomy serum concentrations of epinephrine and norepinephrine increased significantly in control group, but not in midazolam group. During ECC serum catecholamine levels in both groups increased significantly and no difference was seen between 2 groups. It was concluded that midazolam decreased catecholamine response to sternotomy but not to ECC.

Key words: Midazolam, Catecholamine, Open heart surgery