

特集Ⅱ

ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の冠動脈再建術に対する経験

若山茂春*, 大嶋重則*, 杉原一穂*
松木明知**

要 旨

冠動脈再建術47例を対象に、ドロペリドール、フェンタニール、ケタミン（以下DFKと略す）麻酔施行群と、中等量フェンタニールと低濃度イソフルラン併用麻酔群に分け臨床的に検討を加えた。DFKで麻酔導入後体外循環開始までの間心拍数は増加した。体外循環中の灌流圧上昇はDFKの方が軽度で、冷却および復温も円滑であった。体外循環離脱から手術終了までの循環動態は比較的安定していたが、代謝性アシドーシスはDFKでより軽度であった。麻酔からの覚醒、術後合併症の発生頻度は両群で差がなかった。DFKは従来の麻酔法に比し、術中心拍数が増加しやすいが、末梢循環を良好に保つ利点があるため、本法は開心術の麻酔管理に応用できると考えられる。

はじめに

DFKによる完全静脈麻酔は、開頭術や開心術を除く一般外科手術を中心にすでに2000例以上に行なわれ臨床的な有用性が確立されつつある^{1)~3)}。開心術に対する麻酔は大量フェンタニール麻酔、吸入麻酔薬を主体にした方法が施行されている。ケタミンを用いる方法は、1976年のHatanoら⁴⁾の報告以来、未だ一般に広く普及するまでに至っていない。今回、冠動脈再建術（以下CABG）の麻酔にケタミン持続投与によるDFKを使用し、本麻酔法が開心術の麻酔管理に応用できるか否かを検討したので報告する。

1. 方 法

青森労災病院でCABGを受けた成人患者47名を対象にした。これらの患者を無作為にDFK麻酔と中等量フェンタニール、低濃度イソフルラン併用麻酔（以下F+I群）の2つに分けた。術前に麻酔に関する説明を患者に行ない承諾を得た。対象となった患者はASA分類3が最も多く、術者は研究期間中同じで、麻酔管理には著者ら同一の麻酔科医が従事した。麻酔前投薬は、手術前夜にロキサチジン75 mgとトリアゾラム0.25 mgを、麻酔導入90分前にロキサチジン75 mgを経口投与、45分前に塩酸モルヒネ0.15~0.2 mg·kg⁻¹とアトロピン0.5 mgを筋注した。①DFK麻酔法：麻酔導入はドロペリドール2.5~5 mg、ケタミン1.5~2 mg·kg⁻¹、フェンタニール5~10 μg·kg⁻¹を緩徐に分割静注した。ベクロニウムで気管内挿管した後ケタミン2 mg·kg⁻¹·hr⁻¹を持続静注し、体外循環中も継続、手術終了と同時に投与を中止した。胸骨切開までにフェンタニールは30 μg·kg⁻¹、ドロペリドールは総量で0.25 mg·kg⁻¹を目標に投与した。以後必要に応じてフェンタニールを50~100 μgずつ追加した。②F+I麻酔：フェンタニール5~10 μg·kg⁻¹、入眠量のチアミラール、ベクロニウムで麻酔導入し、麻酔維持は1%以下の低濃度イソフルラン吸入とフェンタニール50~100 μgずつの分割静注で行なった。体外循環中には0.5%以下のイソフルランを投与した。両群とも麻酔導入前より冠血管拡張薬としてニトログリセリンまたはイソソルビド0.5 μg·kg⁻¹·min⁻¹を投与し、患者の状態により適宜加減しながら術後ICUまで続けた。また、血管拡張薬としてブ

*青森労災病院麻酔科

**弘前大学医学部麻酔科学教室

ロスタグランジン E1 0.01~0.04 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ を術後まで投与した。利尿薬にはフロセミドを使用し、体外循環中に灌流圧が100 mmHg 前後になった場合にはトリフルプロマジンで対処した。体外循環後の循環維持には原則としてドブタミンを使用し、必要ならドーパミンなどを併用した。手術終了後は人工呼吸を施行した。統計学的な検討には Student unpaired t-test, χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありとした。

2. 成績

1) 患者の背景, DFK 麻酔に関して: 対象症例数は DFK 24例, F + I 群23例であった。表1に示すように年齢, 体重, 全身麻酔時間, グラフト数は群間で差はなかった。術前の CI に関しては DFK が F + I 群より有意に低値であった。DFK のフェンタニールの総投与量は 32.3 ± 2.1 (平均 \pm SE) $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ で, F + I 群の $46.2 \pm 1.9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ よりも有意に少なく, ベクロニウムの使用量にも差があり, 各々 $15.7 \pm 0.7 \text{ mg}$, $18.8 \pm 1.2 \text{ mg}$ であった。しかし手術終了から呼名開眼までの時間は, DFK 196 ± 27 分, F + I 群 170 ± 23 分で差はなかった。呼名に開眼した時点での体温をみると, 中枢温はいずれも平均値で 37°C 前後であったが, 末梢温は DFK が $35.1 \pm 0.1^\circ\text{C}$, F + I 群 $33.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$ で差があった。中枢末梢温度較差も同じ様に $2.1 \pm 0.2^\circ\text{C}$, $3.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$ ($P < 0.01$) と差があり, DFK の方が末梢温の回復が速やかで, 末梢循環が良好であった。術後気管内

チューブ抜管までの時間は, 各々 29.6 ± 6.2 時間, 25.3 ± 6.2 時間, 抜管24時間後の PaCO₂ は $43.9 \pm 2.4 \text{ mmHg}$, $45.8 \pm 1.4 \text{ mmHg}$, また PaO₂/FiO₂ は平均値が $135 \sim 140 \text{ mmHg}$ で, 群間に差はなかった。

2) 麻酔の導入から体外循環開始までの循環動態: DFK の収縮期血圧は (図1) 気管内挿管直後, 手術開始時にやや低下し, 胸骨切開時に麻酔導入前値と同じになった。F + I 群の収縮期血圧も DFK と同じように変動した。心拍数は (図1) DFK で麻酔導入前 $75.9 \pm 2.9 \text{ bpm}$, 気管内挿管直後には導入前値とほぼ同じであったが, 手術の開始により 80 bpm , 胸骨切開時にはさらに上昇した。これに対し F + I 群の心拍数 (麻酔導入前に $72.6 \pm 3.6 \text{ bpm}$) は気管内挿管直後, 手術開始時, 胸骨切開時にも平均値で 80 bpm を越えなかった。すなわち手術刺激による心拍数増加は DFK で顕著であった。また, 頻脈 (120 bpm 以上) を起こした頻度は F + I 群で23例中1例だったのに対し DFK では24症例中8例 (33.3%) で, 統計学的に有意差があった。DFK では心拍数増加を起しやすことが分かった。しかし, 低血圧, 高血圧, 徐脈の発生頻度には群間で差はなかった。すなわち 80 mmHg 以下の低血圧を示した症例は, DFK で37.5%, F + I 群では21.7% であり, 180 mmHg 以上の高血圧はそれぞれ12.5%, 17.4% であった。50 bpm 以下の徐脈はそれぞれ7例 (29.1%), 6例 (26.1%) に起こった。

3) 体外循環に関して: 体外循環時間 (表1)

表1 Patient Characteristics

	DFK	F + I	
No.	24	23	
Age (yr)	65.3 ± 1.3	61.7 ± 1.8	NS
Body Weight (Kg)	57.9 ± 1.8	57.4 ± 1.8	NS
Body Surface Area (m ²)	1.57 ± 0.03	1.56 ± 0.03	NS
Ane time (min)	357 ± 20	391 ± 21	NS
CPB time (min)	128 ± 11	145 ± 10	NS
No. of grafts	2.0 ± 0.2	2.3 ± 0.2	NS
Fentanyl ($\mu\text{g}/\text{Kg}$)	32.3 ± 2.1	46.2 ± 1.9	$p < 0.05$
Pre-Op. Cl (l/min/m ²)	2.91 ± 0.16	3.54 ± 0.19	$p < 0.05$

DFK; Droperidol, Fentanyl, Ketamine

F + I; Fentanyl, Isoflurane

NS; Not significant DFK vs F + I

(Mean \pm SEM)

は群間で差がなかった。体外循環30分後の灌流圧は58~59 mmHgで、食道温27℃までの冷却所要時間は15分前後、大動脈遮断解除から心肺ポンプ停止までの時間は29分内外で2群間に差がなかつ

た。尿量、利尿薬の使用量にも差はなかつた。図2に示すように、(R2-R1)/T1は患者全身のおおよその冷却難易度を反映すると考えられ、その傾きはDFKが-13、F+I群が-11、逆に患者の

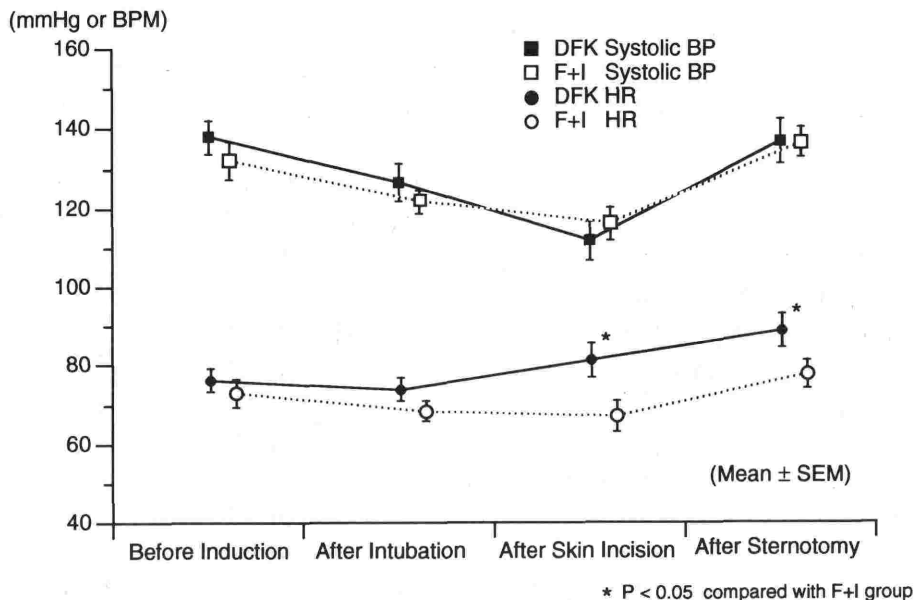
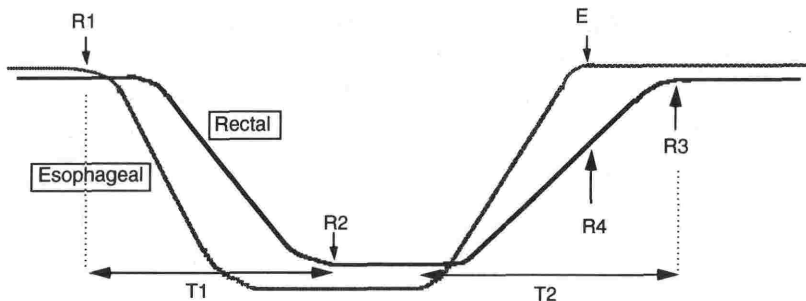


図1 Changes in systolic blood pressure (BP) and heart rate (HR) before cardiopulmonary bypass



R1; Rectal temperature before cooling
 R2; Lowest rectal temperature
 T1; Time between R1 and R2
 R3; Stable rectal temperature while rewarmed
 T2; Time from the start of rewarming to R3
 E; Stable esophageal temperature while rewarmed
 R4; Rectal temperature at E

	DFK	F+I	
$\frac{R2 - R1}{T1}$	-13.20 ± 1.35	-11.51 ± 0.96	NS
$\frac{R3 - R2}{T2}$	14.18 ± 1.07	13.16 ± 0.74	NS
E - R4	2.58 ± 0.64	3.12 ± 0.36	NS

NS; Not significant DFK vs F+I

(Mean ± SEM)

図2 Changes in body temperature during cardiopulmonary bypass

全身の復温の難易を反映すると考えられる (R3-R2)/T 2 は DFK 14, F + I 群 13 であった。灌流圧の上昇に対して使用したトリフルプロマジン、DFK がわずか 2.2 ± 1.2 mg であったのに対し F + I 群は 14.4 ± 3.2 mg で有意に多かった ($P < 0.01$)。これは DFK では末梢血管拡張が良好であることを示唆する。

4) 体外循環離脱から手術終了までの循環動態：離脱直後のドブタミンの使用頻度は当然のことながら、DFK は 95.8%, F + I 群は全例であったが、投与量に差はなかった。循環動態が安定したと判定されてからそれ以降に、80 mmHg 以下の低血圧や 180 mmHg 以上の高血圧を示した血圧不安定例は、DFK では 17%, F + I 群では 22%, また心室性不整脈の発生頻度は各 8.3%, 13% であった。これらの発生頻度はいずれも群間で有意差がなかった。心肺離脱後にアルカリ化薬を使用しないため、Base excess (BE) はマイナスに傾いた。体外循環離脱から手術終了までに F + I 群の BE は -6.09 ± 0.36 mEq \cdot l $^{-1}$ まで低下したが、DFK は -4.28 ± 0.39 mEq \cdot l $^{-1}$ で、F + I 群が有意に ($P < 0.01$) 低値を示した。

5) 術後経過および合併症：術後には手術の影響が強いため、麻酔法の差異による循環動態の比較は困難であるが、DFK 麻酔後の 180 mmHg 以上の高血圧例は 4.8%, 80 mmHg 以下の低血圧ないし LOS の頻度は 19.0%, 多発性多源性心室性期外収縮を主体にした不整脈は 23.8% の患者に認められた。F + I 麻酔後の高血圧、低血圧はそれぞれ 37.5% の発生頻度で、心室頻拍、難治性心室性期外収縮を含む不整脈は 25% の症例にみられた。術後ドブタミンは呼名開眼時に、DFK 症例の 90%, F + I 群では全例に使用されていたが、気管内チューブ抜管時には使用頻度が各々 38%, 56% に減少した。術後 24 時間の尿量、出血量、補液量 (晶質液) も群間で差がなかった。術後鎮静はほぼ良好であった。鎮静薬を必要とした症例は DFK が 28.6%, F + I 群が 32.2%, 使用したジアゼパム量は DFK 27.5 ± 9.1 mg, F + I 群が 32.0 ± 10.6 mg で群間に差はなく、この量が術後翌日までの人工呼吸を施行できた。術後興奮を生じた症例は、DFK で 19.0%, F + I 群で 18.8% であった。ケタミンによると思われる麻酔覚醒時の興奮や手術中の覚醒、記憶の症例はなかった。

3. 考 察

ケタミンは直接的には心筋抑制作用を持つが、中枢を介する交感神経刺激作用で心血管系を特に、心拍数、心係数、平均動脈圧、肺および体血管抵抗を増大させる。これらは心筋酸素消費量を増加させる。冠血流量も増える。ベンゾジアゼピン誘導体など多くの薬剤がケタミンの心血管系刺激作用を抑えるべく試みられたが、冠動脈疾患があって冠血流を増加させられない患者にはケタミンは望ましくない薬剤と考えられてきた⁶⁾。ケタミンを開心術に用いた報告は、Hatano ら⁴⁾のケタミン・ジアゼパム法以来で、Tuman ら⁷⁾は冠動脈再建 8000 例に対しケタミン・ジアゼパム麻酔を施行し、本法が術後管理や合併症の点から大量ないし中等量フェンタニール、スフェンタニール麻酔と比較して劣っていないとしている。Raza らは⁵⁾CABG 患者に対してミダゾラム、ケタミン、スフェンタニール、笑気非使用による完全静脈麻酔を行ない、麻酔手術中の循環動態に有意かつ有害な変動は見られず、ケタミンを持続投与することで術中覚醒の問題は解決され、スフェンタニールを減量できたと報告した。石原らは⁸⁾、ドロペリドール・フェンタニール・ケタミン使用の DFK 麻酔を CABG、弁置換を受ける開心術の麻酔管理に応用し、中等量フェンタニールとエンフルランを併用した麻酔に比較し、高血圧に陥りやすいものの、循環動態は比較的安定し、開心術の麻酔に応用できると報告した。冠動脈疾患と弁膜疾患では循環動態が同一でないため、本研究では成人の CABG 症例のみを対象にして、DFK の開心術麻酔への応用の可能性を検討した。DFK での血圧の変動は麻酔導入から体外循環前後を含め手術終了までの間、フェンタニール・イソフルラン麻酔と比べて差がなく、術後循環系合併症の発生頻度も両群間で差がなかったため、循環動態としては比較的安定していると考えられた。

フェンタニールの総使用量が、本研究のほぼ半分の $16 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 程度の DFK 麻酔では⁸⁾挿管前後や胸骨切開時に対照群よりも有意に血圧が上昇していた。DFK 麻酔は一般に心拍数が増加しやすい傾向にあり、本研究でも手術開始後体外循環前までの間、F + I 群よりも DFK の方が心拍数が有意に多く、頻脈の発生頻度も高かった。これは、

DFKのフェンタニール総投与量 ($32.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) がF + I群 ($46.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) より明らかに少なかったことが一因と思われた。DFK麻酔中の高血圧対策として、頰脈を伴う場合にはジルチアゼムを、徐脈にはニカルジピン、ニフェジピンの使用が推奨されており¹¹⁾、今後はこの頰脈対策を講ずるとともに、フェンタニール投与量の差でDFK麻酔中の血圧、心拍数の変動が異なる可能性があり、症例を重ねて適性を検索する必要がある。しかし皮膚胸骨切開などの刺激の抑制に必要なフェンタニールの血中濃度は4~10倍と個人差が大きく、最終的には pharmacokinetics ではなく pharmacodynamics の問題になってしまう¹⁾。

一般外科手術を対象に中枢末梢温度差を指標として末梢循環を評価した研究では⁹⁾、DFK麻酔は吸入麻酔に比較して全経過中、温度較差があまり拡大せず、また温度較差によると考えられる覚醒時のシバリングがほとんどない。これは、ドロペリドールの交感神経遮断作用、ケタミンの循環賦活と末梢血管拡張作用、代謝産物による鎮痛効果と考えられる。浅麻酔下では手術刺激で末梢血管が収縮し、これが血圧上昇のみならず手術開始に伴う末梢温の低下の一因となる。この末梢温の低下は、DFK麻酔中にはフェンタニールの追加投与で改善する⁹⁾。このようにDFKは、末梢循環維持の点から特に長時間の手術に有用な麻酔である。開心術は、侵襲の多い長時間手術の部類に入り、体外循環による体温の変動も激しい。体外循環中、復温時のみならず冷却時にも末梢循環を良好に維持することは、体外循環後の後負荷および組織虚血防止上重要である。体外循環中の末梢循環不全を回避するため、クロロプロマジン、 α 遮断薬、プロスタグランジンE₁の投与や麻酔深度調節などの対策がなされている⁶⁾。中枢抑制作用と直接的な血管拡張作用を持つチオペンタールも¹⁰⁾、体外循環中の末梢循環維持に有用で、術後の心機能にも好影響を及ぼす。本研究でも体外循環中および離脱後の末梢循環を検討した。体外循環中には中枢温も激しく変動し、復温時に中枢および末梢温度曲線が交叉するため、中枢末梢温度較差だけで体外末梢循環を評価するのは不適當で、中枢温変化に対する末梢温変化の遅れを推奨する報告がある¹⁰⁾。本研究では、図2に示した(R2-R1)/T1すなわち冷却時の傾きと、(R3-R2)/T2

の復温時の傾きから検討した結果、DFKでも冷却復温が容易で、クロロプロマジン系薬剤の使用が少なかった。また術後呼名開眼時の中枢末梢温度較差はDFKの方がF + I麻酔よりも小さく、末梢温の回復も速やかであった。BEは腎、肝、代謝疾患がなければ末梢循環に起因するアシドーシスの良好な指標である。本研究では体外循環後のBEはマイナスに傾いたが、DFKの方がアシドーシスが軽度であった。以上のことはDFKが従来の麻酔法よりも末梢循環を良好に保つことを示し、本法が開心術の麻酔管理に有用であることが分かった。

まとめ

DFKは従来行なわれている麻酔法と比較し、術中に心拍数の増加を起しやすいが、体外循環中の灌流圧上昇は少なく、冷却および復温も円滑、体外循環離脱後のアシドーシスは軽度で、麻酔からの覚醒や気管内チューブ抜管までの時間も遷延せず、術後の末梢温度の回復はより速やかであった。DFKでは末梢循環が良好に保たれる利点があるため、心拍数の増加対策に考慮すれば、本法は開心術、特にCABGの麻酔管理にも応用できると考えられる。

文献

- 1) 松木明知：完全静脈麻酔に関する最近の知見。麻酔 40：684-690, 1991
- 2) 木村太，橋本禎夫，下館勇樹ほか：ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の臨床的検討 第8報：10時間以上の長時間手術時の肝腎機能に及ぼす影響。麻酔 40：1371-1375, 1991
- 3) 窪田武，高木芳人，橋本泰典ほか：ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の臨床的検討 第13報：年長小児に対する臨床的検討。麻酔 40：1843-1851, 1991
- 4) Hatano S, Keane D M, Boggs R Y, et al：Diazepam-ketamine anesthesia for open heart surgery: A "micro-mini" drip administration technique. Can Anaesth Soc J 23：648, 1976
- 5) Raza S M A, Masters R W, Zsigmond E K：Haemodynamic stability with midazolam-ketamine-sufentanil analgesia in cardiac surgical patients. Can Anaesth Soc J 36：617, 1989
- 6) 奥村福一郎：冠動脈疾患と麻酔。南江堂，東京，106-107頁，1987年。
- 7) Tuman K J, Ivankovich A D：The role of ketamine in cardiac anesthesia, Status of Ketamin in Anesthesiology. Edited by Domino, E.F., NPP Books, Ann Arbor pp441-451, 1990

- 8) 石原弘規, 松木明知, 橋本浩ほか:ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の臨床的検討 第15報:成人開心術に対する臨床応用. 麻酔 41:1474-1481, 1992
- 9) 大川浩文, 岩川力, 大友教曉ほか:ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の臨床的検討 第18報:中枢温と末梢温の較差を指標とする末梢循環の評価. 麻酔 42:557-561, 1993
- 10) 伊藤彰師, 田中明美, 荒川もとみほか:体外循環下心臓手術におけるチオペンタール投与の末梢循環に及ぼす影響. 麻酔 41:59-66, 1992
- 11) 洪浩彰, 橋本禎夫, 高木博之ほか:ケタミン・フェンタニールによる完全静脈麻酔の臨床的検討 第16報:術中高血圧に対するニカルジピン, ジルチアゼムおよびニフェジピンの効果の比較. 麻酔 42:557-561, 1993