

原著

フェンタニール麻酔下でのジアゼパム, ミダゾラムが
循環動態に及ぼす影響小堀正雄*, 山本 登**
斉田清彦**, 細山田明義*

要 旨

冠動脈再建術患者16名に対し, フェンタニール $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 50 % 笑気, パンクロニウム $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ で麻酔導入, 挿管後 50 % 笑気で維持した。循環動態が安定するのを待ち対照 (S_1) を測定した。対象をジアゼパム (A) 群, ミダゾラム (B) 群に分け, 各群とも $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_2), $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_3) 投与時の循環系変化を S_1 と比較した。 $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では A 群は LVSWI で, B 群は MAP, LVSWI, RPP で有意に低下した。 $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では A 群は LVSWI, RPP で有意に低下したが, MAP, CI は有意な変化は認められなかった。B 群は MAP, CI, LVSWI, RPP で有意に低下した。以上より, フェンタニール麻酔下ではジアゼパムよりミダゾラムのほうが循環抑制が大きく, とくにミダゾラム $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では著しい循環抑制が認められた。そして心疾患患者ではミダゾラムとフェンタニールとの安易な併用は危険であることが示唆された。

緒 言

フェンタニールは循環動態に及ぼす影響が少ないため冠動脈再建術の麻酔方法として広く用いられている。しかし, フェンタニール単独使用は術中記憶の問題があるため静脈麻酔薬を併用することが多い。

今回は, フェンタニール麻酔中にジアゼパム,

ミダゾラムを投与した時の循環動態に及ぼす影響を比較検討した。

方 法

対照は冠動脈再建術予定患者16名で静脈麻酔薬の種類によりジアゼパム (A) 群 8 例, ミダゾラム (B) 群 8 例の 2 群に分けた。全症例とも本研究の目的, 内容, 方法を説明して, 施行についての承諾を得た。対象はいずれも左室駆出率 (EF) 50 % 以上の良好な症例とした。また, 術前より昇圧薬, 冠拡張薬などの持続投与を受けている症例や大動脈内バルーンパンピング (IABP) 使用症例は除外した。両群の平均年齢, 身長, 体重, バイパス本数, EF は, A 群 60.7 ± 2.0 歳, 158 ± 4 cm, 57 ± 2 kg, 2.3 ± 0.2 本, 64.1 ± 4.6 %, B 群 61.9 ± 3.5 歳, 162 ± 4 cm, 59 ± 5 kg, 2.6 ± 0.2 本, 55.7 ± 5.1 % で両群間に有意差は認められなかった。

前投薬: 手術室入室 1 時間前にスコポラミン 0.3mg , ペチロルファン 50mg を筋注した。

麻酔方法: 導入はフェンタニール $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 50 % 笑気で行い, パンクロニウム $0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ で, 挿管した。麻酔維持は 50 % 笑気とし, ETCO_2 モニターで $30 \sim 40 \text{mmHg}$ となるように換気した。

測定時期: 麻酔導入後 30 分以上経過し, 循環動態が安定した時期に動脈カテーテル, 肺動脈カテーテルにより循環諸量を測定し対照 (S_1) とした。次に, A 群はジアゼパム $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, B 群はミダゾラム $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ をそれぞれ静注して 5 分後に循環諸量を測定した (S_2)。さらに, A 群はジアゼパム, B 群はミダゾラムを $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

*昭和大学医学部麻酔学教室

**菊名記念病院

追加静注して、合計 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ となった時点から5分後に循環諸量を測定した (S₃)。麻酔導入開始から循環諸量測定終了までに用いた輸液は3号維持輸液 (ソルデム 3 A[®]) とし、300 ml 以内の使用量とした。

測定項目：心拍数 (HR)、平均動脈圧 (MAP)、平均肺動脈圧 (MPAP)、肺動脈楔入圧 (PCWP)、心拍出量 (CO) を測定し、心係数 (CI)、体血管抵抗 (SVR)、左室仕事量係数 (LVSWI)、Rate pressure products (RPP) を計算式より求めた。

統計学的処理は、paired t-test で行い、両群とも対照 (S₁) に対し、 $P < 0.05$ のとき有意と判定した。

結果 (表)

心拍数 (HR) では、両群とも S₂, S₃ で有意な変化は認められなかった。平均動脈圧 (MAP) では、A 群は対照 (S₁) に比べ、S₂ 97 %, S₃ 93 % と有意な変化は認められなかった。B 群は S₁ に比べ、S₂ 88 %, S₃ 80 % と有意に低下した。平均肺動脈圧 (MPAP) については、A 群は S₁ に比べ、S₂ 95 %, S₃ 93 %, B 群は S₂ 90 %, S₃ 88 % と有意な変化は認められなかった。肺動脈楔入圧 (PCWP) については、両群とも全経過で有意な変化は認められなかった。心係数 (CI) では、A

表

		S ₁	S ₂	S ₃
HR (beat·min ⁻¹)	A群	65±2	64±3	63±3
	B群	73±4	71±3	68±3
MAP (mmHg)	A群	103±5	100±5	96±5
	B群	126±7	109±6**	99±7**
MPAP (mmHg)	A群	17.7±1.2	16.9±1.0	16.3±1.2
	B群	14.3±2.0	12.3±1.1	11.6±0.6
PCWP (mmHg)	A群	11.3±2.1	10.1±1.5	10.3±1.5
	B群	8.0±0.8	6.3±0.3	6.3±0.3
CI (l·min ⁻¹ ·m ⁻²)	A群	3.07±0.65	2.86±0.60	2.72±0.57
	B群	3.54±0.29	3.32±0.22	2.97±0.21**
SVR (dyn·sec·cm ⁻⁵)	A群	1924±317	2010±306	2039±328
	B群	1233±93	1138±86	1162±91
LVSWI (g·m·beat ⁻¹ ·m ⁻²)	A群	57.3±8.0	52.3±7.5*	48.6±7.3**
	B群	56.8±7.9	47.0±4.5*	40.8±6.1**
RPP (beat·mmHg)	A群	9013±384	8517±441	8144±508*
	B群	9141±677	7756±466**	6647±381**

mean ± SE

S₁ に対し： ** : P < 0.01, * : P < 0.05

群は S₁ に比べ、S₂ 95 %, S₃ 90 % と有意な変化は認められなかった。B 群は S₂ 96 % と有意な変化は認められなかったが、S₃ 85 % と有意に減少した。体血管抵抗 (SVR) では、A 群は S₁ に比べ、S₂ 107 %, S₃ 108 % と上昇傾向を示したが、B 群は S₂ 93 %, S₃ 95 % と低下傾向を示した。しかし、両群とも有意な変化は認められなかった。左室仕事量係数 (LVSWI) では、A 群は S₁ に比べ、S₂ 91 %, S₃ 84 %, B 群は S₂ 87 %, S₃ 71 % と有意に低下した。

Rate pressure products (RPP) については、A 群は S₁ に比べ、S₂ 95 % と有意な変化を示さなかったが、S₃ 90 % と有意に低下した。B 群は S₂ 85 %, S₃ 73 % と有意に低下した。

考 案

ベンゾジアゼピン系静脈麻酔薬であるジアゼパム、ミダゾラムは広く臨床で用いられており、特にミダゾラムはジアゼパムと異なり血管刺激性が少なく、半減期が短いことなどから麻酔導入に適している。ミダゾラムはチオペンタールに比べ循環抑制が軽度であるため¹⁾、高齢者など循環予備力の乏しい症例の麻酔導入に有効であると思われる。チアミラールとミダゾラムの併用はチアミラール単独による麻酔導入と比べ、安定した循環動態が得られることが報告されている²⁾。本研究で用いたジアゼパム、ミダゾラムとも左室駆出率 (LVEF) で検討したところ影響は軽度で³⁾、心疾患症例の麻酔導入に適していると考えられる。ジアゼパムは血圧、心拍出量が低下するのに対し、ミダゾラムは血圧は同様に低下するものの心拍数は増加し心拍出量が保たれることが報告されている⁴⁾。ミダゾラムの心拍数増加は心筋酸素消費量を増加させる可能性があるため心疾患症例で問題となるが、現実にはジアゼパム、ミダゾラムとも単独使用による麻酔導入では挿管操作の刺激を抑制できず、一時的な心拍数、血圧、体血管抵抗の増加が報告されている⁵⁾。このため、心疾患症例の麻酔導入にはフェンタニールと併用することが多い。フェンタニール自体は軽度循環抑制を認めるが⁶⁾、他の麻酔方法と比べ術中安定した循環動態が得られるため心臓外科領域では中心的役割をはたしている。

フェンタニールは強力な鎮痛効果の反面、催眠

作用に乏しく、単独使用では術中記憶が問題となるため、他の静脈麻酔薬と併用して用いることが多い。ジアゼパムをフェンタニールと併用すると、それぞれ単独で用いた場合より循環抑制が著しいことが報告され、これは血中カテコラミン値減少、前負荷減少、心抑制などが関与していると考えられている^{7,8)}。ミダゾラムも同様に、フェンタニールとの併用で循環抑制が報告されているため^{9,10)}、冠疾患症例で安易に併用することは避けなければならない。本研究ではフェンタニール $50\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 使用下でジアゼパム (A 群)、ミダゾラム (B 群) を併用した場合の循環動態変化を同一量で比較したところ、投与前 (S_1) に比べ、 $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では MAP, RPP, $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では MAP, CI で B 群は有意に低下したが、A 群では有意な変化は認められなかった。ところが、ミダゾラムのカ値はジアゼパムの 2 ~ 4 倍と考えられているため^{11,12)}、本研究では A 群 $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_3) と B 群 $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_2) を対照 (S_1) と比較した。その結果、MAP は B 群で有意に低下したが、CI は両群とも有意な変化は認められなかった。LVSWI, RPP は両群とも有意に低下した。以上より、フェンタニール $50\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 使用下でのミダゾラム $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ は MAP 低下を示したがジアゼパム $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ と同程度の循環抑制を有すると思われる。しかし、ミダゾラムは蛋白結合率が高いため使用量に個人差が大きく、通常の麻酔導入量として $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では少なく、 $0.15\sim 0.3\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 程度は必要と考えられている¹¹⁾。本研究から、ミダゾラム $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ でもフェンタニール使用下では MAP, LVSWI が有意に低下したことから、ミダゾラム、フェンタニール併用は十分な注意が必要であると考えられた¹⁰⁾。

冠動脈再建術症例の麻酔導入にフェンタニールと静脈麻酔薬との併用以外に吸入麻酔薬を併用することもある。とくに術後早期抜管を行う場合、フェンタニールや静脈麻酔薬の使用量軽減に有効と思われる。笑気はジアゼパム、ミダゾラムとの併用でも循環系への影響は軽度であることが報告されている^{5,13)}。さらに揮発性麻酔薬は、その優れた調節性により麻酔維持に有効である。しかし、体外循環中の麻酔維持は人工心肺回路に気化器の設置が必須であり、吸入麻酔薬は濃度依存的に循環抑制をきたす恐れがあるため、結局はフェンタ

ニール、静脈麻酔薬を中心とした麻酔法は避けられないと思われる。

本研究の結果、ミダゾラムはジアゼパムより SVR は低下傾向を示したが、体外循環を用いて両薬物の血管拡張作用を比較したところ、ジアゼパムのほうが強力であることが報告されている¹⁴⁾。内分泌的検討で比較したところ、ジアゼパムよりミダゾラムのほうが血中カテコラミン値抑制が大きいことが報告されている¹⁵⁾。このように両薬物ともベンゾジアゼピン系であるものの作用機序は一樣でないと思われた。一方、血圧と血中濃度の関係でもジアゼパムは繰り返して投与するとしだいに耐性が生じ、血中濃度が高くても血圧は維持されるが、ミダゾラムは血中濃度に応じ血圧が変化することが報告されている¹²⁾。つまり、ジアゼパムのほうが追加投与した場合でも突然の血圧低下を未然に防止できる可能性がある点で有利と考えられた。

ま と め

冠動脈再建術予定患者に対し、フェンタニール使用下でジアゼパム、ミダゾラムをそれぞれ $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 投与した時の循環動態に及ぼす影響を両薬物とも投与前と比較して検討した。その結果、ジアゼパムよりミダゾラムのほうが循環動態に及ぼす影響が大きく、とくにミダゾラム $0.2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ では著しい循環抑制が認められた。このため、フェンタニールとの安易な併用の危険性が示唆された。

本論文の要旨は、第16回日本循環制御医学会総会 (京都市) において発表した。

文 献

- 1) Lebowitz PW, Cote ME, Daniels AL, et al: Comparative cardiovascular effects of midazolam and thiopental in healthy patients. *Anesth Analg* 61: 771-775, 1982
- 2) 西山友貴, 平崎盟人, 尾高康夫ほか: ミダゾラムとサイアミラール併用による麻酔導入法の検討. *麻酔* 43: 818-822, 1994
- 3) Lepage J-Y, Blanloeil Y, Pinaud M, et al: Hemodynamic effects of diazepam, flunitrazepam and midazolam in patients with ischemic heart disease: Assessment with a radionuclide approach. *Anesthesiology* 65: 678-683, 1986
- 4) Kawar P, Carson IW, Clarke RSJ, et al: Haemodynamic changes during induction of anesthesia with midazolam

- and diazepam (Valium) in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesia* 40:767-771, 1985
- 5) Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, et al : Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 60:802-809, 1981
 - 6) Hicks HC, Mowbray AG, Yhap EO : 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
 - 7) Tomicheck RC, Rosow CE, Philbin DM, et al : Diazepam-fentanyl interaction-hemodynamic and hormonal effects in coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62:881-884, 1983
 - 8) 岡元和文, 小松 徹, 渋谷欣一:大量フェンタニールとジアゼパムによる麻酔導入が低血圧を起こす機序—冠動脈バイパス術患者において—. *麻酔* 35 : 1633-1638, 1986
 - 9) Schulte-Sasse U, Hess W, Tarnow J : Hemodynamic responses to induction of anesthesia using midazolam in cardiac surgical patients. *Br J Anaesth* 54 : 1053-1059, 1982
 - 10) Heikkilä H, Jalonen J, Arola M, et al : Midazolam as adjunct to high-dose fentanyl anesthesia for coronary artery bypass grafting operation. *Acta Anaesthesiol Scand* 28 : 683-689, 1984
 - 11) 百瀬 隆, 伊東和人, 山田 満ほか:ミダゾラムの麻酔科領域における応用—第1報—. *臨床医薬* 1 : 281-291, 1985
 - 12) Sunzell M, Paalzow L, Berggren L, et al : Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam. *Br J Clin Pharmac* 25 : 561-569, 1988
 - 13) Mc Cammon RL, Hilgenberg JC, Stoelting RK : Hemodynamic effects of diazepam and diazepam-nitrous oxide in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 59:438-441, 1980
 - 14) Samuelson PN, Reves JG, Smith LR, et al : Midazolam versus diazepam : Different effects on systemic vascular resistance — A randomized study utilizing cardiopulmonary bypass constant flow—. *Arzneim Forsch* 31 : 2268-2269, 1981
 - 15) Marty J, Gauzit R, Lefver 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

A Comparison of Diazepam and Midazolam as Adjunct to High-dose Fentanyl Anesthesia for Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Masao Kobori, Noboru Yamamoto*, Kiyohiko Saida*, Akiyoshi Hosoyamada

Department of Anesthesiology, School of Medicine, Showa University Tokyo, Japan

*Kikuna Memorial Hospital, Yokohama, Japan

Sixteen patients scheduled for a coronary artery bypass graft surgery were equally and randomly divided into diazepam and midazolam groups. The usefulness of diazepam and midazolam as an adjunct during high-dose fentanyl anesthesia was studied by changes in hemodynamics after an intravenous injection of $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_2) and $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (S_3) of either diazepam or midazolam during the induction by fentanyl ($50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and 50 % nitrous oxide in oxygen anesthesia for coronary artery bypass graft surgery. These responses were then compared to changes in patients receiving the same fentanyl and 50 % nitrous oxide in oxygen anesthesia before intravenous administration of either diazepam or midazolam (control value : S_1). Diazepam ($0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) produced significant decreases in left ventricular stroke work index. Mida-

zolam ($0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) produced significant decreases in mean arterial pressure, left ventricular stroke work index and rate pressure products. There was a significant decrease in left ventricular stroke work index and rate pressure products following administration of both drugs ($0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$). Despite decrease in mean arterial pressure and cardiac index received midazolam ($0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), mean arterial pressure and cardiac index were maintained in patients who received diazepam ($0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$).

This study suggests that diazepam is more advantageous than midazolam as an adjunct to high-dose fentanyl anesthesia. Meticulous caution should be required when midazolam in doses as small as $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ is combined with high-dose fentanyl anesthesia.

Key Words : Diazepam, Midazolam, High-dose fentanyl

(Circ Cont 17 : 15~19, 1996)