

講座

# 麻酔とアルファ2受容体作動薬

西川 俊昭\*

本稿では、アルファ2受容体作動薬であるクロニジンに関する著者らの研究結果を概説し、主にその循環作用における有用性と問題点を再考したい。

### 投与目的

クロニジンの麻酔前投与は、主に吸入・静脈麻酔薬の必要量の減少、循環の安定化、及び鎮静・鎮痛を目的としている<sup>1)</sup>。

### 全身麻酔導入・気管内挿管における効果

経口クロニジン 5 μg/kg および 2.5 μg/kg の麻酔前投与は、著明な徐脈や低血圧を来すことなく、麻酔導入に必要なチアミラル量を各々約 21 %、16 % 減少させる (図 1)<sup>2)</sup>。また、経口クロニジン 5 μg/kg の麻酔前投与は気管内挿管操作に伴う血圧上昇を約 35 % 軽減し (図 2)、異常高血圧の発生頻度を有意に抑制する (図 3)<sup>3)</sup>。

### 硬膜外麻酔および脊椎麻酔における効果

硬膜外麻酔において10万倍または20万倍クロニジンを添加したリドカイン溶液を投与した場合、20万倍エピネフリン添加リドカイン溶液投与時と比較して、麻酔効果発現時の血圧低下が軽微で (図 4)、心拍数の増加はなく (図 5)、鎮静効果が認められる<sup>4,5)</sup>。しかし、硬膜外麻酔において、硬膜外または経口クロニジン投与は静注エフェドリンの昇圧作用<sup>4,6)</sup>、肝臓でのリドカイン代謝<sup>4,7)</sup>、テストドースの効果<sup>8)</sup>などには影響しないが、血中へのリドカイン吸収を促進する可能性がある (図 6)<sup>4,7)</sup>。

硬膜外クロニジンとモルヒネ併用の術後疼痛に

対する効果に関して、一致した結果は得られていないが (図 7)<sup>9,10)</sup>、低血圧の発生 (図 8) に留意する必要がある<sup>10)</sup>。同様に、クロニジンを併用したテトラカイン脊椎麻酔においても、正常血圧患者・高血圧患者を問わず、長時間の低血圧が持続する (図 9)<sup>11)</sup>。また、経口クロニジン前投薬はクモ膜下腔モルヒネの術後鎮痛作用を増強する<sup>12)</sup>との結果を得ている。

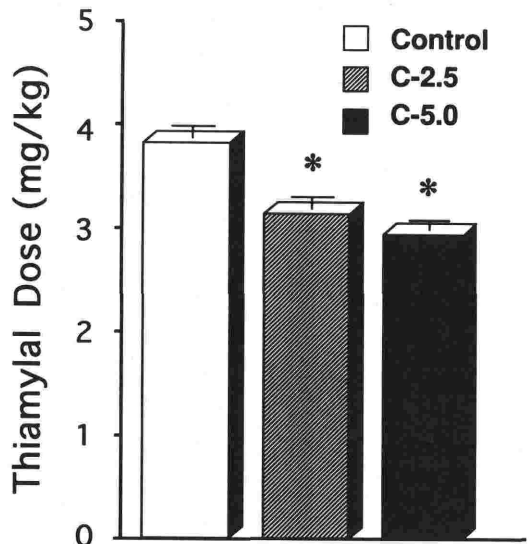


図 1 経口クロニジン非投与群 (Control, n=55)、クロニジン 2.5 μg/kg 投与群 (C-2.5, n=55)、およびクロニジン 5 μg/kg 投与群 (C-5, n=51) におけるチアミラル麻酔導入必要量 (平均 ± 標準誤差)。\* P < 0.05 vs. クロニジン非投与群。

\*筑波大学臨床医学系麻酔科

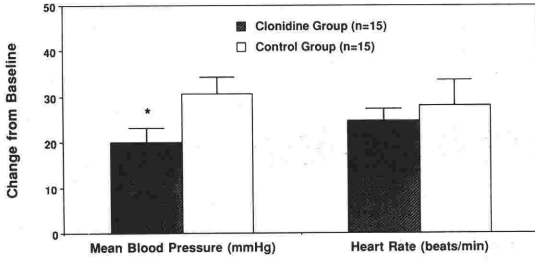


図2 経口クロニジン投与群 (5  $\mu$ g/kg, clonidine group) とクロニジン非投与群 (control group) における喉頭展開・気管内挿管後の平均血圧および心拍数の変化 (平均±標準誤差). チアミラル4-5 mg/kg で麻酔導入, エンフルラン吸入濃度2%, ベクロニウム0.2 mg/kg 投与3分後に喉頭展開・気管内挿管. \* $P < 0.05$  vs. クロニジン非投与群.

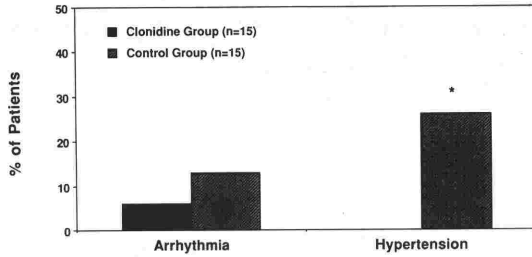


図3 経口クロニジン投与群 (5  $\mu$ g/kg, clonidine group) とクロニジン非投与群 (control group) における喉頭展開・気管内挿管時および後の不整脈・高血圧の頻度. 高血圧=収縮期血圧 > 180 mmHg. \* $P < 0.05$  vs. クロニジン投与群.

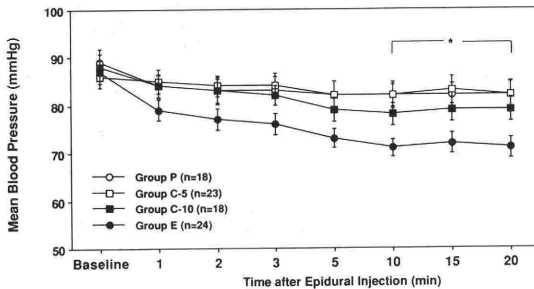


図4 リドカイン単独群 (group P), 20万倍クロニジン添加群 (group C-5), 10万倍クロニジン添加群 (group C-10), および20万倍エピネフリン添加群 (group E) における2%リドカイン18 ml の硬膜外投与後の平均血圧変化 (平均±標準誤差). \* $P < 0.05$ : リドカイン単独群 vs. エピネフリン添加群, 10万倍クロニジン添加群 vs. エピネフリン添加群.

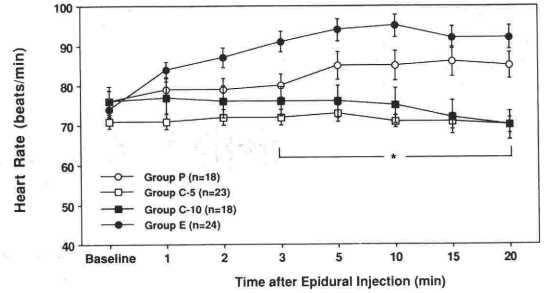


図5 リドカイン単独群 (group P), 20万倍クロニジン添加群 (group C-5), 10万倍クロニジン添加群 (group C-10), および20万倍エピネフリン添加群 (group E) における2%リドカイン18 ml の硬膜外投与後の心拍数変化 (平均±標準誤差). \* $P < 0.05$ : 20万倍クロニジン添加群 vs. エピネフリン添加群, 10万倍クロニジン添加群 vs. エピネフリン添加群.

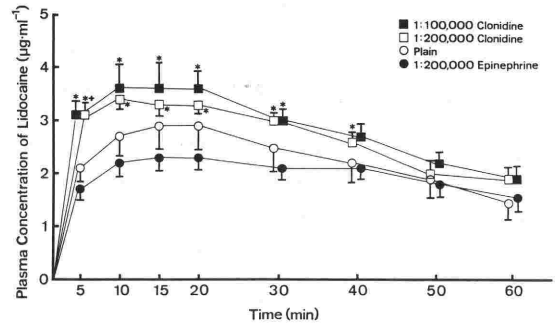


図6 リドカイン単独群 (group P, n=7), 20万倍クロニジン添加群 (group C-5, n=7), 10万倍クロニジン添加群 (group C-10, n=7), および20万倍エピネフリン添加群 (group E, n=7) における2%リドカイン18 ml の硬膜外投与後の血漿リドカイン濃度変化 (平均±標準誤差). \* $P < 0.05$ : 20万倍クロニジン添加群 vs. エピネフリン添加群, 10万倍クロニジン添加群 vs. エピネフリン添加群. + $P < 0.05$ : 20万倍クロニジン添加群 vs. リドカイン単独群.

### 心臓血管系作動薬の作用の修飾

クロニジンは中枢性交感神経活動を抑制する他, 交感神経終末からのノルエピネフリン遊離を抑制するため, 麻酔前投与した際の徐脈と低血圧が問題となる<sup>1)</sup>. 著者らの臨床研究結果によれば, 経口クロニジンを投与された患者において様々な心

臓血管系作動薬の作用の変化が認められている。

副交感神経遮断薬であるアトロピン10 $\mu$ g/kg 静注による心拍増加作用は経口クロニジン5 $\mu$ g/kg 投与された意識下<sup>13)</sup>および全身麻酔下患者<sup>14)</sup>で減弱するが、クロニジン2.5 $\mu$ g/kg 投与患者では影響されない(図10)<sup>13)</sup>。しかも、このクロニジンによるアトロピンの正の変時作用減弱はアトロピンの投与量を増加しても必ずしも回復しない(図11)<sup>13)</sup>。また、経口クロニジン5 $\mu$ g/kg

投与された患者では、ネオスチグミン-アトロピン混合液投与後初期の心拍増加が抑制される<sup>15)</sup>。

一方、静注エフェドリン0.1 mg/kg の昇圧作用は経口クロニジン5 $\mu$ g/kg 投与された意識下および全身麻酔下患者において増強される(図12)<sup>16)</sup>が、このクロニジンによるエフェドリン昇圧作用の増強には血漿カテコラミン濃度上昇は認められていない<sup>17)</sup>。さらに、経口クロニジン5 $\mu$ g/kg 投与患者で静注フェニレフリンの昇圧作用

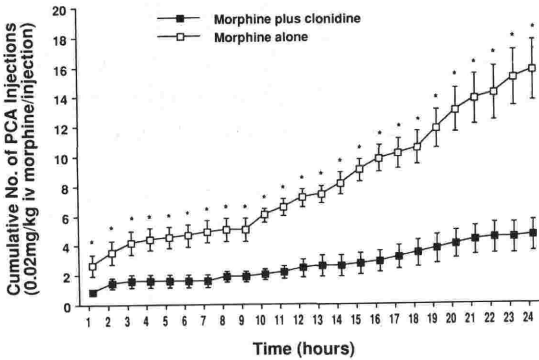


図7 胃切除後、硬膜外モルヒネ(0.05 mg/kg)単独群 (n=10) および硬膜外モルヒネ(0.05 mg/kg)・クロニジン(3 $\mu$ g/kg)併用群 (n=10)におけるPCAポンプを介した静注モルヒネの累積投与回数(平均 $\pm$ 標準誤差)。\*P<0.05:モルヒネ単独群 vs.モルヒネ・クロニジン併用群。

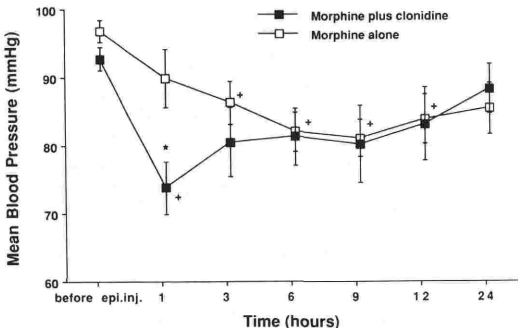


図8 胃切除後、硬膜外モルヒネ(0.05 mg/kg)単独群 (n=10) および硬膜外モルヒネ(0.05 mg/kg)・クロニジン(3 $\mu$ g/kg)併用群 (n=10)における平均血圧の変化(平均 $\pm$ 標準誤差)。\*P<0.05:モルヒネ単独群 vs.モルヒネ・クロニジン併用群。+P<0.05 vs.硬膜外投与前値。

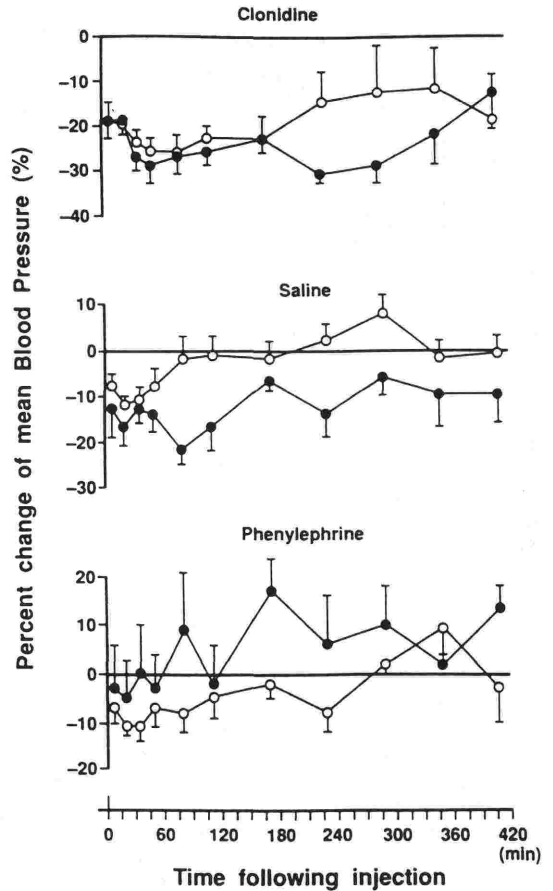


図9 クロニジン0.15 mg 添加群 (n=25)、生食1 ml 添加群 (n=25)、およびフェニレフリン3 mg 添加群 (n=25)における0.5%テトラカイン2 ml クモ膜下腔投与後の平均血圧の変化率(平均 $\pm$ 標準誤差)。各群には9名の高血圧患者と16名の正常血圧患者が含まれている。黒丸=高血圧患者、白丸=正常血圧患者。クロニジン添加群の平均血圧は生食添加群に比べ7時間にわたり約20%低値(P<0.05)を示した。

も増強された結果 (図13)<sup>18,19</sup>から, これら昇圧薬の作用増強の機序として, クロニジン投与後のアルファ1受容体を介した血管収縮反応の亢進が推測される. さらに, 経口クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  前投与を受けた患者において静注ケタミン 1  $\text{mg}/\text{kg}$  の昇圧作用が減弱する (図14)<sup>20</sup>事を観察している. これはクロニジンによる中枢性交感神経活動抑制のためと考えている.

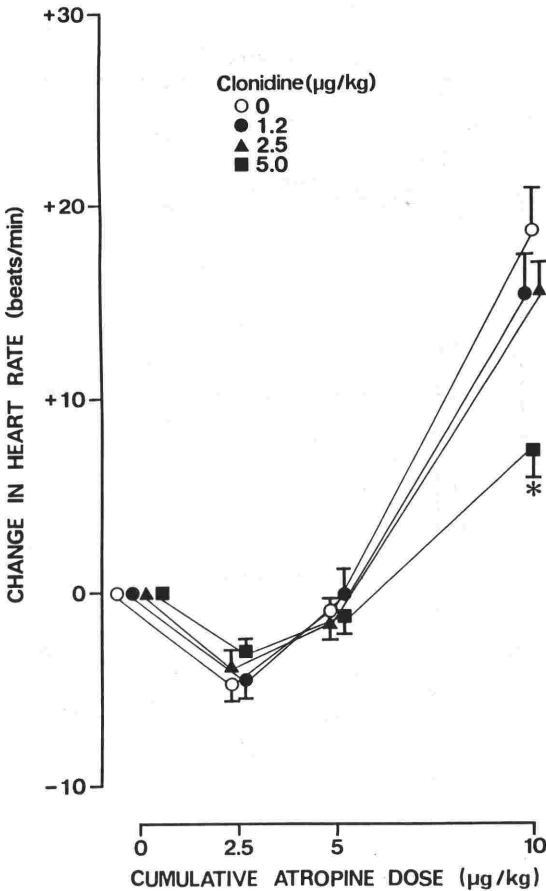


図10 経口クロニジン 0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=20), 1.2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=20), 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=20), および 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (n=20) の投与を受けた患者におけるアトロピン累積静脈内投与2.5, 5, および10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  後の心拍数の変化(平均 $\pm$ 標準誤差). 経口クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を投与された患者におけるアトロピン10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静注後の心拍増加程度は他の3群と比較して減弱した(P < 0.05).

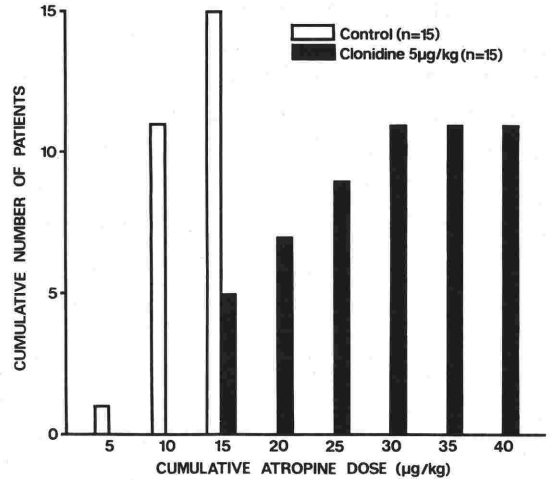


図11 経口クロニジン 0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (control group) および 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (clonidine group) の投与を受けた患者において, アトロピン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静脈内反復投与後に心拍数20/分以上増加した累積患者数. アトロピン15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後, 対照群の全員で心拍数が20/分以上増加したが, クロニジン群では15名中5名(33%)にとどまり, アトロピン40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後でも4名は心拍数20/分以上の増加を示さなかった.

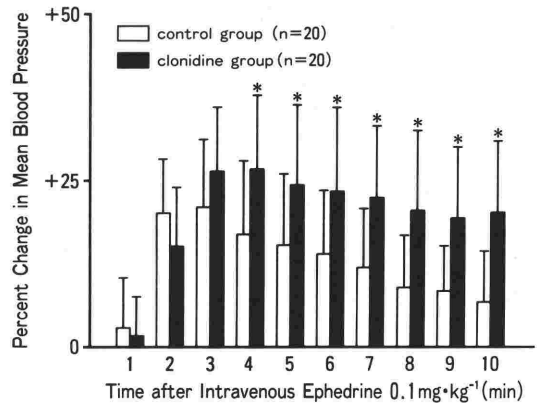


図12 エンフルラン・笑気麻酔下のクロニジン群(経口クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) および対照群におけるエフェドリン0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  静注後の平均血圧の変化率(平均 $\pm$ 標準偏差). P < 0.05 vs. 対照群.

その他

小手術を受けるイソフルラン、笑気全身麻酔下の患者において、クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  あるいは 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の経口投与はクロニジン用量依存性に尿量 (図15) 及び尿中電解質排泄を増加させる<sup>21)</sup>。ニカルジピンによる低血圧麻酔時にも同様な利尿効果が観察されているが<sup>22)</sup>、プロスタグランジ

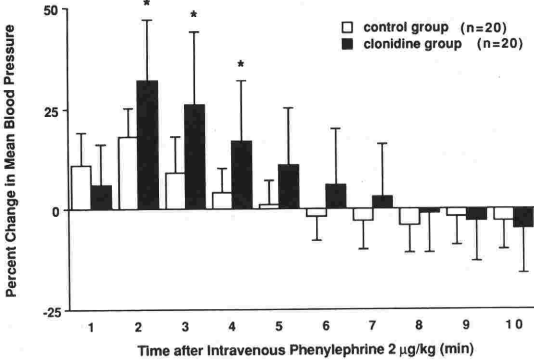


図13 エンフルラン・笑気麻酔下のクロニジン群 (経口クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) および対照群におけるフェニレフリン 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  静注後の平均血圧の変化率 (平均  $\pm$  標準偏差).  $P < 0.05$  vs. 対照群.

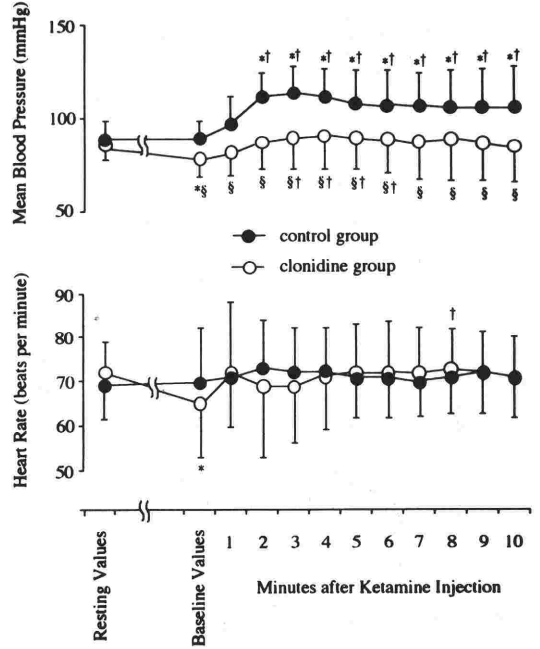


図14 クロニジン群 (経口クロニジン 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,  $n = 20$ ) および対照群 ( $n = 20$ ) における静注ケタミン 1  $\text{mg}/\text{kg}$  投与後の平均血圧と心拍数の変化 (平均  $\pm$  標準偏差). Resting values = 術前日の測定値. Baseline values = ケタミン投与前値. \*  $P < 0.05$  vs. resting values. +  $P < 0.05$  vs. baseline values. §  $P < 0.05$  vs. 対照群.

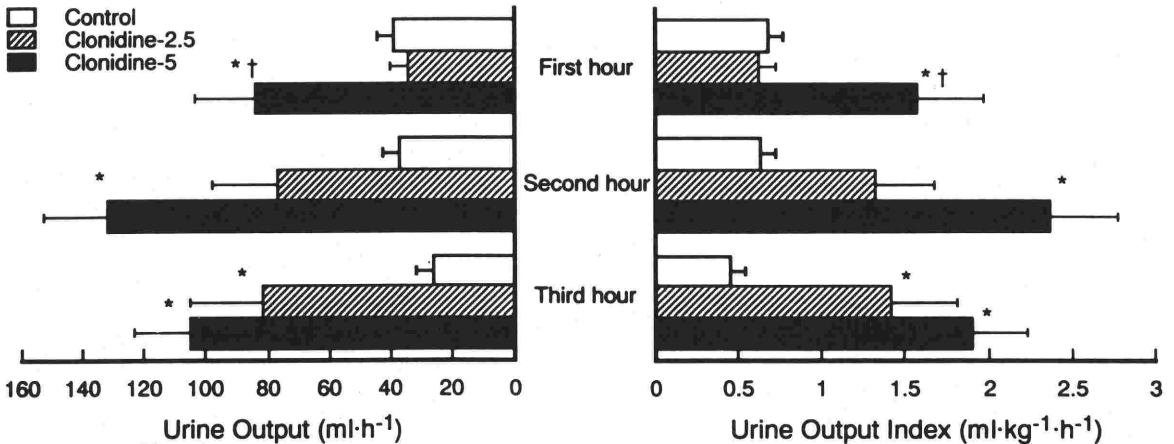


図15 イソフルラン・笑気麻酔中の対照群 (control,  $n = 19$ ), 経口クロニジン 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群 (clonidine-2.5,  $n = 19$ ), および 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群 (clonidine-5,  $n = 19$ ) における尿量と尿量指数 (平均  $\pm$  標準誤差). First hour = 麻酔導入から 1 時間. Second hour = 麻酔導入 1 時間から 2 時間. Third hour = 麻酔導入 2 時間から 3 時間. \*  $P < 0.05$  vs. 対照群. +  $P < 0.05$  vs. 経口クロニジン 2.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与群.

ンE 1による低血圧麻酔では認められていない<sup>23)</sup>。これらの研究では麻酔・手術操作に伴う血漿抗利尿ホルモン濃度の上昇が認められないか、あるいはクロニジン投与患者において部分的な抑制しか認められないため、動物実験結果とは異なり、ヒトでのクロニジンの利尿作用には血漿抗利尿ホルモンの分泌やその作用の抑制は関与していないと推測している。

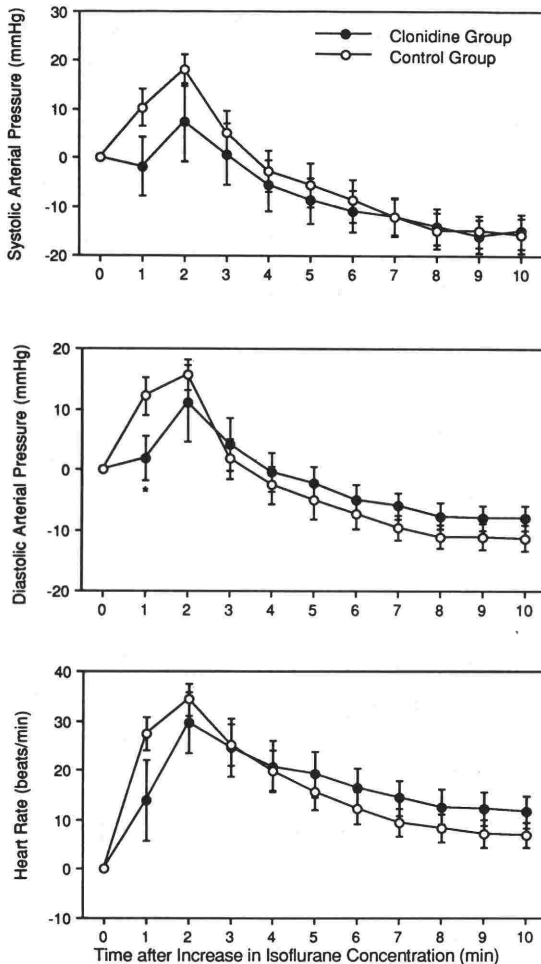


図16 終末呼気イソフルラン濃度を1.3%から急激に2.6%まで上昇させた時の、対照群(control, n=13)および経口クロニジン5 μg/kg投与群(clonidine, n=12)における収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数の変化(平均±標準誤差). \*P<0.05 vs. 対照群.

腰部硬膜外麻酔とフェンタニル・笑気麻酔下の患者を対象とした研究では、経口クロニジン5 μg/kg投与はベクロニウムの筋弛緩作用を増強しない事を観察している<sup>24)</sup>。また、急激なイソフルラン吸入濃度上昇時の血漿カテコラミン濃度上昇および血圧上昇・心拍数増加に対して、経口クロニジン5 μg/kg投与による部分的な抑制効果しか認められない(図16)<sup>25)</sup>。しかし、クロニジンの全身投与が低酸素血症や高炭酸ガス血症に伴う血漿カテコラミン濃度上昇および循環変化を修飾するとの動物実験結果を得ている<sup>26)</sup>。

文 献

- 1) Maze M, Tranquilli W : Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology* 74: 581-605, 1991
- 2) Kimura T, Nishikawa T, Sato K, et al : Oral clonidine reduces thiамyl requirement for induction of anesthesia in adult patients. *J Anesth* (in press)
- 3) 西川俊昭, 田口雅一, 木村 哲ほか: 前投薬クロニジンの急速導入および気管内挿管時の循環変動に対する効果. *麻酔* 40: 1083-1088, 1991
- 4) Nishikawa T, Dohi S : Clinical evaluation of clonidine added to lidocaine solution for epidural anesthesia. *Anesthesiology* 73: 853-859, 1990
- 5) 西川俊昭, 春国いずみ, 浅倉信明ほか: リドカイン硬膜外麻酔におけるクロニジン添加の効果—鎮痛・鎮静薬必要量に及ぼす影響—. *麻酔* 40: 717-720, 1991
- 6) 西川俊昭, 田島啓一, 木村 哲ほか: 腰部硬膜外麻酔における経口クロニジン前投薬の効果. *日本臨床麻酔学会誌* 14: S215, 1994
- 7) Nishikawa T, Goyagi T, Kimura T, et al : Oral clonidine preanaesthetic medication does not alter plasma lidocaine elimination during epidural anaesthesia in lightly anaesthetized patients. *Can J Anaesth* 39: 521-522, 1992
- 8) Tanaka M, Nishikawa T, Yamamoto S, et al : Efficacy of an epidural test dose in adult patients anesthetized with isoflurane: Effects of oral clonidine premedication (Abstract). *Anesthesiology* 81: A989, 1994
- 9) 西川俊昭, 田口雅一: 術後鎮痛・鎮静薬の必要量に対する硬膜外クロニジン投与の効果. *麻酔と蘇生* 26: 387-391, 1990
- 10) Anzai Y, Nishikawa T : Thoracic epidural clonidine and morphine for postoperative pain relief. *Can J Anaesth* 42: 292-297, 1995
- 11) Fukuda T, Dohi S, Naito H : Comparisons of tetracaine spinal anesthesia with clonidine or phenylephrine in normotensive and hypertensive humans. *Anesth Analg* 78: 106-111, 1994
- 12) Goyagi T, Nishihawa T : Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth Analg* (in press)
- 13) Nishikawa T, Dohi S : Oral clonidine blunts the heart rate response to intravenous atropine in humans.

- Anesthesiology 75:217-222, 1991
- 14) 西川俊昭, 木村 哲, 池村 明ほか: 全身麻酔患者における静注アトロピンの心拍増加作用に及ぼす経口クロニジンの影響. 麻酔 41:1450-1454, 1992
  - 15) Kimura T, Nishikawa T: Effect of oral clonidine on heart rate changes after neostigmine-atropine administration (Abstract). Anesthesiology 83:A60, 1995
  - 16) Nishikawa T, Kimura T, Taguchi N, et al: Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. Anesthesiology 74:705-710, 1991
  - 17) Tanaka M, Nishikawa T: Enhancement of pressor response to ephedrine following clonidine medication: Effects of repeated administrations of ephedrine on pressor responses and plasma catecholamines. Anaesthesia (in press)
  - 18) Inomata S, Nishikawa T, Kihara S, et al: Enhancement of pressor response to intravenous phenylephrine following oral clonidine medication in awake and anaesthetized patients. Can J Anaesth 42:119-125, 1995
  - 19) Tanaka M, Nishikawa T: Effects of clonidine premedication on pressor response to  $\alpha$ -adrenergic agonists. Br J Anaesth 75:593-597, 1995
  - 20) Tanaka M, Nishikawa T: Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. Br J Anaesth 73:758-762, 1994
  - 21) Hamaya Y, Nishikawa T, Dohi S: Diuretic effect of clonidine during isoflurane, nitrous oxide and oxygen anesthesia. Anesthesiology 81:811-819, 1994
  - 22) Harukuni I, Nishikawa T: The effects of oral clonidine on requirement of vasodilator, plasma ADH level, and urine output during hypotensive anesthesia (Abstract). Anesth Analg 80:S174, 1995
  - 23) Tajima K, Nishikawa T: The effects of oral clonidine on plasma ADH level and urine output during prostaglandin E1 induced hypotensive anesthesia (Abstract). Anesthesiology 83:A61, 1995
  - 24) Takahashi H, Nishikawa T: Oral clonidine does not alter vecuronium neuromuscular blockade in anaesthetized patients. Can J Anaesth 42:511-515, 1995
  - 25) Nishikawa T, Satsumae T, Uemura A, et al: Oral clonidine medication partially suppresses transient pressor response to a rapid increase in isoflurane concentration. Circ Cont(in press)
  - 26) Nishikawa T, Naito H: Clonidine modulation of hemodynamic and catecholamine responses to hypoxia or hypercapnia. Anesthesiology (in press)