

## 大動脈瘤手術中のジルチアゼムによる血圧管理について

高木 治\*, 谷 仁介\*, 安宅 一 晃\*  
嶋岡 英輝\*, 佐谷 誠\*, 北村 豊\*

## 要 旨

胸部または腹部大動脈瘤手術症例9例の血圧管理にジルチアゼムを用いた。著明な徐脈・心抑制はなく、血圧調節が可能であった。内頸静脈酸素飽和度 ( $S_{jv}O_2$ ) は血圧低下時にも著明な変動はなく、比較的急速な低血圧への移行時にも脳血流量 (CBF) は保たれている可能性が考えられた。また、術後神経学的合併症も認められなかった。至適投与量など、今後さらに詳細な検討が必要と考えられた。以上より、大動脈瘤症例のように、脳や冠動脈などの血流障害を合併している恐れのある症例の血圧管理に、ジルチアゼムは有用と考えられた。

## 緒 言

胸腹部の動脈硬化性大動脈瘤では、大動脈だけではなく、他の臓器の動脈硬化性病変を伴い、高血圧や脳・心臓・肝臓などの動脈硬化性病変が問題となることが少なくない<sup>1,2)</sup>。従って、手術中の管理では、大動脈瘤手術中の血圧管理が重要な課題となる。その目的で、多くの薬剤が用いられているが、それぞれ長所・欠点がある。とくに、合併頻度が高く、患者の予後を決定する可能性のある冠動脈および脳動脈病変を伴った症例では、血管拡張薬の選択には注意が必要である。ジルチアゼムは、冠および脳血管障害の急性期の治療薬として近年再評価されている<sup>3-5)</sup>。また、ジルチアゼムを大動脈瘤の血圧管理の目的で用い、脳血流量 (以下 CBF) に対する影響を検討した報告はない。そこで、本研究では、大動脈瘤手術時の

血圧管理にジルチアゼムを用い、CBFの指標として内頸静脈酸素飽和度 (以下  $S_{jv}O_2$ ) を測定したので、その結果とジルチアゼムによる血圧管理の有用性と問題点について若干の考察を加えて報告する。

## 対象および方法

対象は、当センターにおける胸部または腹部大動脈瘤の予定手術症例9例であった。性別では全例男性で、年齢は $70.4 \pm 6.5$  (60~78) 歳であった。術前の循環器系合併症としては、冠動脈疾患6例、高血圧5例、糖尿病1例であった。ただし、術前に心不全症状があった症例は除外した。麻酔方法は全例笑気併用の全身麻酔で、イソフルラン6例、NLA 2例、セボフルラン1例を使用し筋弛緩薬には、マスキュラックスまたはパンクロニウムを用いた。術中モニターとしては、心電図、動脈圧 (橈骨動脈)、中心静脈圧 (以下 CVP)、尿量、パルスオキシメータ、吸入酸素濃度、呼気中炭酸ガス濃度、換気量、換気回数、呼吸器回路内圧、 $S_{jv}O_2$ 、動脈血中ガス分析、血清電解質、体温 (膀胱温、前額部深部体温) を用いた。 $S_{jv}O_2$  は、内頸静脈球部に光ファイバーカテーテル (4 Fr Opticath®, Abbott 社製) を挿入し、 $S_{jv}O_2/CO$ 測定用コンピュータシステム (Oximetrix® System, Abbott 社製) を用いて連続モニタリングを行った。

血圧管理の方法としては、収縮期血圧が150 mmHg 以上に上昇した場合、ジルチアゼム (50mg/20 ml) を中心静脈路から持続投与を開始し、状況に応じて2.5~10 mg の bolus 投与を追加し、150 mmHg 以下に調節した。輸血・輸液は、CVP をできるだけ一定に保つように必要に応じて行った。

\*大阪市立総合医療センター 麻酔科, 集中治療部

呼吸管理は、PaO<sub>2</sub>が100 mmHg 以上となるように吸入酸素濃度を一定に保ち、呼気終末炭酸ガス濃度が30~40 mmHg となるように換気量を調節した。測定項目は、収縮期血圧、心拍数、SjvO<sub>2</sub>、CVPとした。測定時点は、ジルチアゼム投与直前、投与後最も血圧が低下した時と投与中止後血圧が安定した時の3点とした。統計学的検討は、Bartlett test, One-factor ANOVA および Bonferroni/Dunn test を用いて、危険率5%で有意差判定を行った。値は平均値±標準偏差で示した。

尚、この研究は本人の承諾および病院内の医薬品市販後調査委員会の許可を得て行った。

結 果

収縮期血圧は、ジルチアゼム投与前値157±9.7 mmHg から112.9±17.5 mmHg へと低下した。ジルチアゼム投与中止後血圧安定時でも、投与開始前までの完全な血圧回復は認められなかった(図1)。統計学的にも、投与開始前と投与後血圧最低時および投与中止後血圧安定時との間に有意な差が認められた。ジルチアゼムの効果発現時間としては、症例ごとでは投与開始から10~30分、平均で19.4±6.3分後に血圧が最も低下した。血圧最低時のジルチアゼムの持続投与量は3.5±3.4 mcg/kg/minであったが、個々の症例では0.74~11 mcg/kg/min と個体間で大きな差があった。

心拍数は投与後徐脈傾向を認めたが、1分間60回前後を推移し、有意な変化を認めなかった(図2)。

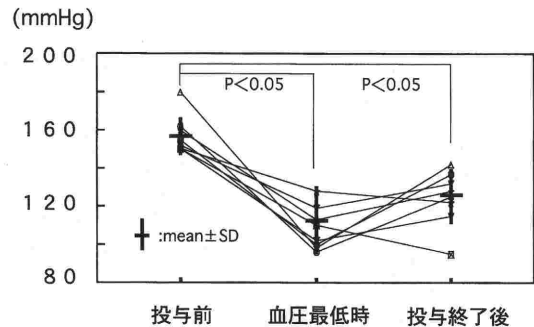


図1 収縮期血圧に対するジルチアゼムの影響  
 ジルチアゼム投与後最低血圧時の収縮期血圧は、投与前と比較して有意に低下した。ジルチアゼム投与を中止しても直ちには投与前までには回復しなかった。

SjvO<sub>2</sub>も投与開始前から70%あたりを推移し、血圧低下によっても50%以下への著明な変化は認めなかった(図3)。

CVPも、著明な変動を認めなかった(図4)。

また、投与中や投与終了後および術後においても、心機能低下を含めた循環器系合併症や神経学的合併症は認めなかった。

考 察

大動脈瘤の手術中において、高血圧は、破裂や不十分な大動脈遮断の原因となるので、避けなければならない。一方、動脈硬化性の大動脈瘤症例では、大動脈病変だけでなく、脳・心臓・腎臓など重要臓器の動脈硬化性病変を合併し、予後の大きな規定因子となることが少なくない<sup>1,2)</sup>。その

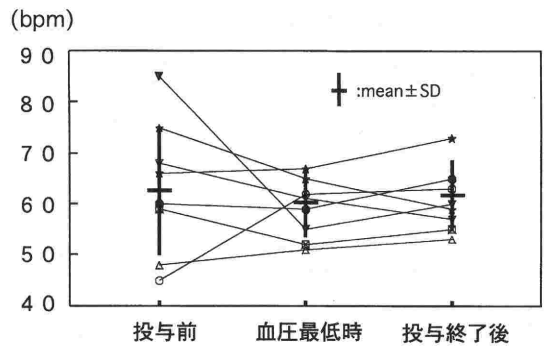


図2 心拍数に対するジルチアゼムの影響  
 ジルチアゼム投与による心拍数の変動は認められなかった。

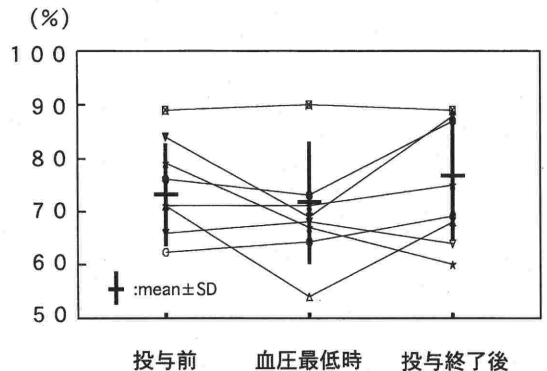


図3 内頸静脈酸素飽和度(SjvO<sub>2</sub>)に対するジルチアゼムの影響  
 ジルチアゼム投与によるSjvO<sub>2</sub>の変動は認められなかった。

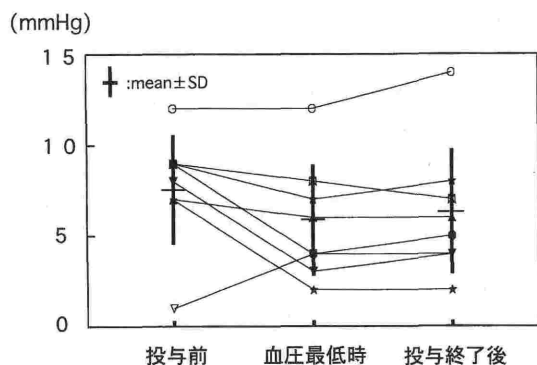


図4 中心静脈圧 (CVP) に対するジルチアゼムの影響  
ジルチアゼム投与による CVP の変動は認められなかった。

ような症例では、低血圧はそれぞれの臓器血流障害の増悪因子となる恐れがある。従って、大動脈瘤手術中の血圧管理は、非常に重要な問題である。

近年、内科領域での、生命予後に対する循環器治療薬剤の大規模臨床試験により各種薬剤の再検討が行われている<sup>3,4,6-8)</sup>。その中で、ACE 阻害薬や $\beta$ 遮断薬は長期の生命予後改善に有効であるが、多くの抗不整脈薬や強心薬の長期の予後改善効果には疑問視されている<sup>6-8)</sup>。しかし、麻酔管理のような急性期管理では、それらの有用性は明らかである。ただし、急性期と慢性期という時期は異なるにしても、患者の長期予後改善効果を考慮した内科的な薬剤の選択の考え方は麻酔管理上でも参考にすべきと考えられる。したがって、麻酔管理上で、薬剤を選択するには、症例、病態や個々の薬剤の特性を考慮し、さらには出来る限りその血中濃度を測定し投与することが理想的と考えられる。

大動脈瘤手術中の血圧管理のための薬剤選択の基準として、後負荷軽減作用があり心抑制が少なく、効果が確実で、即効性かつ短時間作用性であることが重要である。薬剤としては、カルシウム拮抗薬を比較的多用している。しかし、カルシウム拮抗薬でも、血管や心機能に対する効果は薬により異なる<sup>9)</sup>。例えば、ニフェジピンやニカルジピンは、血管拡張性が強く、心抑制は軽度で、急性期の血圧管理には多用されている<sup>10)</sup>。一方、ジルチアゼムは、経験上、他のカルシウム拮抗薬と

比較して、降圧効果や効果発現時間が遅く、作用時間も長い、また症例により至適投与量が大きく異なる<sup>11-14)</sup>。従って、従来の大動脈瘤手術中の血圧管理の薬剤選択の基準から考えると、ジルチアゼムはニカルジピンなどに比較して選択順位としては後になっている。しかし、ニフェジピンは反射性頻脈を生じやすいが、ジルチアゼムの特徴として脈拍数減少作用がある。さらに冠動脈狭窄症例では、ニフェジピンなどは steal 現象を生じる恐れがあるが、ジルチアゼムには側副血流を増加させ steal 現象を生じないという利点がある<sup>15)</sup>。従って、冠動脈狭窄症例では、ジルチアゼムの方が優れていると考えられる。一般的に、ジルチアゼムによる血圧管理時には、徐脈・心抑制・至適投与量が問題とされている。今回の結果では、著明な徐脈・心抑制はなかった。その理由としては、今回の投与が短時間でかつ少量投与であったためと考えられた。しかし、ジルチアゼム投与中止後でも、投与開始前値までの血圧回復や、徐脈傾向が継続したことからジルチアゼムの作用の遷延化が考えられた。血圧管理の容易さについては、投与量に個体差があり、適宜 bolus 投与が必要であったが、ジルチアゼム単独で血圧調節が可能であった。

カルシウム拮抗薬の CBF に対する作用としては、ニフェジピン・ニカルジピン・ベラパミールなどと比較して、ジルチアゼムは脳血管拡張作用は強くなく、頭蓋内圧亢進を生じにくい<sup>5,16)</sup>。従って、人工心肺後など脳浮腫により頭蓋内圧が上昇している恐れのある症例では<sup>17)</sup>、ジルチアゼムの使用が望ましい。脳動脈硬化症のある症例では、ジルチアゼムは CBF の自動調節能に影響を及ぼさず、また虚血部位の steal 現象を生じないので、脳虚血症例の血圧管理時にも適していると考えられる<sup>18)</sup>。しかし、大動脈瘤手術中にジルチアゼムによる血圧管理を行った症例で、CBF について検討した報告はない。今回、CBF の指標として  $SjvO_2$  を測定し、ジルチアゼムの CBF に対する影響について検討した。CBF の指標としての  $SjvO_2$  の意義について、局所性の虚血は反映しないなど問題点はあるが、値として 50% 以下を示した場合は脳虚血が生じたと考えられている<sup>19,20)</sup>。今回の  $SjvO_2$  の測定結果から、比較的急速な低血圧への移行時にも  $SjvO_2$  は 50% 以上を保たれたこと

から、CBFは保たれている可能性が考えられた。

以上より、同じカルシウム拮抗薬でも薬剤により作用が大きく異なっている可能性があり、それぞれの病態に応じた薬剤の選択が必要となる。とくにジルチアゼムは、至適投与量など今後さらに詳細な検討が必要ではあるが、脳や冠動脈など臓器血流障害の恐れのある大動脈瘤症例の血圧管理に有用と考えられた。

## 結 語

結論として、至適投与量の決定などの問題点があり、今後さらに詳細な検討が必要ではあるが、大動脈瘤症例の血圧管理にジルチアゼムは有用と考えられた。

## 文 献

- 1) Domaingue CM, Davies MJ, Cronin DK: Cardiovascular risk factors in patients for vascular surgery. *Anesth Intens Care* 10: 324-327, 1982
- 2) Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al: Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 17: 357-370, 1993
- 3) The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Research Group: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 319: 385-392, 1988
- 4) Goldstein RE, Bocuzzi SJ, Cruess D, et al: Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. *Circulation* 83: 52-60, 1991
- 5) Hirayama T, Katayama Y, Kano T, et al: Control of systemic hypertension with diltiazem, a calcium-antagonist, in patients with a mildly elevated intracranial pressure: A comparative study. *Neurol Res* 16: 97-99, 1994
- 6) The Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 153: 154-183, 1993
- 7) CONSENSUS Trial Study Group: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 316: 1429-1435, 1987
- 8) Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit; a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 84: 1831-1851, 1991
- 9) 池田こずえ, 友池仁暢: 心筋虚血とカルシウム拮抗薬. *Clinical Calcium* 4: 202-207, 1994
- 10) Opie LH: Sublingual nifedipine. *Lancet* 338: 1203, 1991
- 11) Kaplan NM, Opie LH: Antihypertensive Drugs. In: Opie LH ed, *Drugs for the Heart*, 4th ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 1995, pp174
- 12) 外須美夫, 佐々木剛, 相島和子ほか: 術中、麻酔覚醒期および抜管後の血圧上昇に対するジルチアゼム(CRD-401)持続点滴静注法による降圧効果の検討. *循環制御* 6: 339-344, 1985
- 13) 田中真司, 鈴木 照, 上松治孝ほか: 術中高血圧に対するカルシウム拮抗薬CRD-401(ジルチアゼム)の応用とその臨床的検討. *新薬と臨床* 35: 240-243, 1986
- 14) 風間富栄, 池田和之: 術中高血圧に対するジルチアゼムの持続投与による降圧効果の検討. —ニトログリセリンとの比較において—. *新薬と臨床* 36: 85-89, 1987
- 15) Zyvoloski MG, Brooks HL, Gross GJ, et al: Myocardial perfusion distal to an acute or chronic coronary artery occlusion: Effects of diltiazem and nifedipine. *J Pharmacol Exp Ther* 222: 494-500, 1982
- 16) Mazzoni P, Giffin JP, Cottell JE, et al: Intracranial pressure during diltiazem-induced hypotension in anesthesia dogs. *Anesth Analg* 64: 1001-1004, 1985
- 17) McDaniel LB, Nguyen T, Zwischenberger JB, et al: Hypertonic saline dextran prime reduces increased intracranial pressure during cardiopulmonary bypass in pigs. *Anesth Analg* 78: 435-441, 1994
- 18) 山口修平, 小林祥泰, 勝部知子ほか: 脳梗塞患者の局所血流に及ぼすDiltiazemの影響. *薬理と治療* 11 (Suppl 1): 277-284, 1983
- 19) Bullock R, Stewart L, Raffery C, et al: Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation and the effect of drugs acting on cerebral metabolism. *Acta Neurochir* 59 (suppl): 113-118, 1993
- 20) Sikes PJ, Segal J: Jugular bulb oxygen saturation monitoring for evaluating cerebral ischemia. *Crit Care Nurs Q* 17: 9-20, 1994

## Evaluation of Diltiazem for Control of Systemic Hypertension during Aortic Aneurysm Surgery

Osamu Takaki, Yoshiyuki Tani, Kazuaki Atagi  
Hideki Shimaoka, Makoto Satani, Yutaka Kitamura

Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

In patients with aortic aneurysm, the incidence of co-existing myocardial or cerebral ischemia is high. In this regard, the selection of drugs to control blood pressure during aortic aneurysm surgery is important. In this study, diltiazem was administered to control systemic hypertension in 9 patients with thoracic or abdominal aortic aneurysm during the surgery. Systolic blood pressure was decreased from  $157 \pm 9.7$  to  $112.9 \pm 17.5$  mmHg by a continuous infusion ( $3.5 \pm 3.4$  mcg/kg/min) and an additional bolus administration (2.5, 5 or 10 mg) if necessary. However, heart rate and central venous pressure

were not significantly changed by the administration, and episodes of severe bradycardia, reflective tachycardia, hypotension and ST-T wave changes were not observed in this study. Internal jugular venous hemoglobin oxygen saturation was maintained above 50% in this study, and was not significantly changed by diltiazem-induced hypotension. Complications of the cardiovascular and/or neurological systems were not observed during or after surgery. In conclusion, diltiazem may be useful for control of blood pressure in patients, care during aortic aneurysm surgery.

**Key Words :** Aortic aneurysm, Diltiazem, Internal jugular venous saturation

(Circ Cont 17 : 578~582, 1996)