

Fig. 7. Visual representation of logical processing used to extract 20-, 2-, and <2-kHz frequency components of digital signals.

range (5, 7) (Table 2). Dual-frequency derived  $G_p$  values from the rats in group 3 ranged from 1.8 to 3.3 mS (mean  $2.3 \pm 0.4$  mS). The dual-frequency method slightly underestimated  $G_p$  in that range compared with the saline injection method (Fig. 4B). This might result in an apparent reduction of EF. To settle the discrepancy between EF and other functional parameters, it is necessary to compare the telemetric EF with the EF determined by other independent methods, such as echocardiography.

We were able to estimate  $\rho$  in the LV cavity in normal-sized rats with the present catheter design (Fig. 1B, inset). However, the catheter design may not be applicable to smaller rats or mice, where the current distribution volume probably distributes outside the LV cavity. To apply our system to these small animals, further reduction of the interelectrode distance is required for measurement of  $\rho$ .

Conclusion

A novel telemetry system was developed for measurements of LV pressure, volume, and ECG in conscious, freely moving rats. The system enabled us to accurately measure the LV pressure-volume relation with good reproducibility and without the harmful effects of anesthesia or acute surgical trauma in rats.

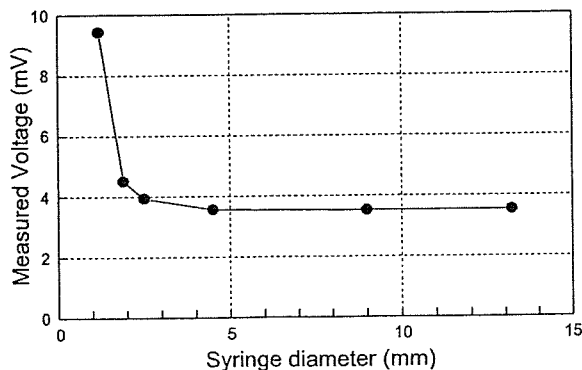


Fig. 8. Relation between syringe diameter and voltage as measured by sensing electrodes of our conductance catheter designed for blood resistivity measurement. Voltage reaches a minimum at a syringe diameter of ~4 mm. This indicates that current distribution volume is confined to within a 4-mm diameter around the catheter.

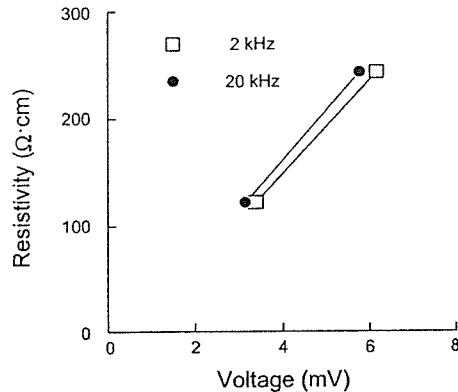


Fig. 9. Relation between measured voltage and saline resistivity.

APPENDIX

Logical processing of digital signals to extract frequency components. We extracted frequency components of 20 kHz, 2 kHz, and low frequency (<2 kHz) by logical processing of digital signals. The analog signals were converted to digital signals at a sampling rate of 40 kHz. Twenty serial digital values were processed simultaneously (Fig. 7). We obtained the 20-kHz component on the basis of the difference between even- and odd-numbered digital values. We calculated an average of every 10 digital values. We obtained the 2-kHz component on the basis of the difference between the two averaged values of the former half and the latter half (average of 10 values each). We obtained the low-frequency component by averaging all 20 digital values. All this logical processing was performed by the programmable logic device (Fig. 1C).

Estimation of intraventricular  $\rho$ . First, we experimentally determined the current distribution volume of the four small electrodes for estimation of  $\rho$ . We placed our pressure-conductance catheter at the center of plastic syringes of various sizes filled with diluted saline. Saline resistivity was matched to that of the blood ( $122 \Omega \cdot \text{cm}$ ). We injected a constant current (20 kHz, 20  $\mu\text{A}$  RMS) into the excitation electrodes (0.6 mm apart; Fig. 1B, inset) and measured voltage via the sensing electrodes. We present the relation between the measured voltage and the syringe diameter in Fig. 8. As demonstrated, with increasing syringe diameter, the voltage signal decreased and reached a minimum at a syringe diameter of ~4 mm. This implied that most (>95%) of the current was confined to within the cylindrical diameter at which the voltage reached a minimum. From these data, we concluded that the current distribution volume was confined to within a 4-mm diameter around the catheter.

Second, the resultant voltage signal was converted to  $\rho$  by a conversion formula. We determined the conversion formula experimentally by placing the catheter at the center of a plastic syringe with a diameter of 9 mm. Syringes were filled with diluted saline solutions with known resistivities in the range of those expected in rat blood (122 and 244  $\Omega \cdot \text{cm}$ ). Constant currents (20 and 2 kHz, 20  $\mu\text{A}$  RMS) were injected between the excitation electrodes. We linearly related the measured RMS voltage to saline resistivity and used this relation as a conversion formula (Fig. 9).

ACKNOWLEDGMENTS

This study was presented in part at the Scientific Sessions of the American Heart Association, Orlando, FL, November 2003.

GRANTS

This study was supported by Ministry of Health Labour and Welfare of Japan Health and Labour Sciences Research Grants for Research on Advanced Medical Technology 13090401 and H14-Nano-002 and Japan Society for the Promotion of Science Grants-in-Aid for Scientific Research A 15200040, C

14570707, and C 15590786, by a Ground-Based Research Grant for space utilization promoted by the National Space Development Agency of Japan and the Japan Space Forum, and by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan.

## REFERENCES

- Applegate RJ, Cheng CP, and Little WC. Simultaneous conductance catheter and dimension assessment of left ventricle volume in the intact animal. *Circulation* 81: 638–648, 1990.
- Asanoi H, Ishizaka S, Kameyama T, Nozawa T, Miyagi K, and Sasayama S. Serial reproducibility of conductance catheter volumetry of left ventricle in conscious dogs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 262: H911–H915, 1992.
- Baan J, Jong TT, Kerkhof PL, Moene RJ, van Dijk AD, van der Velde ET, and Koops J. Continuous stroke volume and cardiac output from intra-ventricular dimensions obtained with impedance catheter. *Cardiovasc Res* 15: 328–334, 1981.
- Baan J, van der Velde ET, de Bruin HG, Smeenk GJ, Koops J, van Dijk AD, Temmerman D, Senden J, and Buis B. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation* 70: 812–823, 1984.
- Cingolani OH, Yang XP, Cavin MA, and Carretero OA. Increased systolic performance with diastolic dysfunction in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 41: 249–254, 2003.
- Feldman MD, Mao Y, Valvano JW, Pearce JA, and Freeman GL. Development of a multifrequency conductance catheter-based system to determine LV function in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H1411–H1420, 2000.
- Francis J, Weiss RM, Wei SG, Johnson AK, and Felder RB. Progression of heart failure after myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R1734–R1745, 2001.
- Gawne TJ, Gray KS, and Goldstein RE. Estimating left ventricular offset volume using dual-frequency conductance catheters. *J Appl Physiol* 63: 872–876, 1987.
- Georgakopoulos D and Kass DA. Estimation of parallel conductance by dual-frequency conductance catheter in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 279: H443–H450, 2000.
- Gopakumaran B, Osborn P, Petre JH, and Murray PA. A new technique to measure and track blood resistivity in intracardiac impedance volumetry. *J Clin Monit* 13: 363–371, 1997.
- Hettrick DA, Battocletti JH, Ackmann JJ, Linehan JH, and Warltier DC. Effects of physical parameters on the cylindrical model for volume measurement by conductance. *Ann Biomed Eng* 25: 126–134, 1997.
- Heyen JR, Blasi ER, Nikula K, Rocha R, Daust HA, Friedrich G, Van Vleet JF, De Ciechi P, McMahon EG, and Rudolph AE. Structural, functional, and molecular characterization of the SHHF model of heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283: H1775–H1784, 2002.
- Hoit BD, Ball N, and Walsh RA. Invasive hemodynamics and force-frequency relationships in open- versus closed-chest mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273: H2528–H2533, 1997.
- Ito H, Takaki M, Yamaguchi H, Tachibana H, and Suga H. Left ventricular volumetric conductance catheter for rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 270: H1509–H1514, 1996.
- Kubota T, Mahler CM, McTiernan CF, Wu CC, Feldman MD, and Feldman AM. End-systolic pressure-dimension relationship of in situ mouse left ventricle. *J Mol Cell Cardiol* 30: 357–363, 1998.
- Lapointe N, Blais C Jr, Adam A, Parker T, Sirois MG, Gosselin H, Clement R, and Rouleau JL. Comparison of the effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vasopeptidase inhibitor after myocardial infarction in the rat. *J Am Coll Cardiol* 39: 1692–1698, 2002.
- Litwin SE, Katz SE, Morgan JP, and Douglas PS. Serial echocardiographic assessment of left ventricular geometry and function after large myocardial infarction in the rat. *Circulation* 89: 345–354, 1994.
- Lou E, Fedorak MV, Hill DL, Raso JV, Moreau MJ, and Mahood JK. Bluetooth wireless database for scoliosis clinics. *Med Biol Eng Comput* 41: 346–349, 2003.
- Mills PA, Huetteman DA, Brockway BP, Zwiers LM, Gelsema AJ, Schwartz RS, and Kramer K. A new method for measurement of blood pressure, heart rate, and activity in the mouse by radiotelemetry. *J Appl Physiol* 88: 1537–1544, 2000.
- Mur G and Baan J. Computation of the input impedances of a catheter for cardiac volumetry. *IEEE Trans Biomed Eng* 31: 448–453, 1984.
- Murphy AM, Kogler H, Georgakopoulos D, McDonough JL, Kass DA, Van Eyk JE, and Marban E. Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science* 287: 488–491, 2000.
- Price HL and Ohnishi ST. Effects of anesthetics on the heart. *Fed Proc* 39: 1575–1579, 1980.
- Sato T, Shishido T, Kawada T, Miyano H, Miyashita H, Inagaki M, Sugimachi M, and Sunagawa K. ESPVR of in situ rat left ventricle shows contractility-dependent curvilinearity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 274: H1429–H1434, 1998.
- Sato T, Shishido T, Miyashita H, Yoshimura R, and Sunagawa K. Single-beat estimation of end-systolic elastance ( $E_{es}$ ) in rats (Abstract). *Circulation* 96 Suppl I: I-518, 1997.
- Shishido T, Hayashi K, Shigemori K, Sato T, Sugimachi M, and Sunagawa K. Single-beat estimation of end-systolic elastance using bilinearly approximated time-varying elastance curve. *Circulation* 102: 1983–1989, 2000.
- Steendijk P, Mur G, Van Der Velde ET, and Baan J. The four-electrode resistivity technique in anisotropic media: theoretical analysis and application on myocardial tissue in vivo. *IEEE Trans Biomed Eng* 40: 1138–1148, 1993.
- Uechi M, Asai K, Osaka M, Smith A, Sato N, Wagner TE, Ishikawa Y, Hayakawa H, Vatner DE, Shannon RP, Homcy CJ, and Vatner SF. Depressed heart rate variability and arterial baroreflex in conscious transgenic mice with overexpression of cardiac  $G_{\alpha}$ . *Circ Res* 82: 416–423, 1998.
- Uemura K, Sugimachi M, Shishido T, Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Sato T, and Sunagawa K. Convenient automated conductance volumetric system. *Jpn J Physiol* 52: 497–503, 2002.
- Uemura K, Sugimachi M, and Sunagawa K. Self-calibratable ventricular pressure-volume telemetry system for rats (Abstract). *Circulation* 108 Suppl IV: IV-37, 2003.
- Vatner SF and Braunwald E. Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293: 970–976, 1975.
- Wood JW. Stray-capacitance neutralisation for high-resistance microelectrodes—a simple analysis. *Med Biol Eng Comput* 19: 230–236, 1981.

## 短 報

## 腹臥位での手術中に冠動脈攣縮から心室頻拍へ移行した 1 症例

真 鍋 渉\* 横 山 武 志\* 山 下 幸 一\* 北 岡 智 子\*  
 真 鍋 雅 信\* 山 崎 文 靖\*\* 西 山 友 貴\*\*\*

キーワード：心室頻拍，冠動脈攣縮，腹臥位

心室頻拍は心室細動に移行しやすい重症の不整脈であり，心筋の虚血や心筋症により生じやすい。今回，長期にわたる高血圧の既往を有し，腹臥位での脊髄腫瘍切除術中に冠動脈攣縮と考えられる心電図上の ST 低下に続いて，心室頻拍を生じた症例を経験したので報告する。

## 1. 症 例

55 歳，男性，身長 158.1 cm，体重 57.2 kg

25 歳時より高血圧を指摘されておりアンジオテンシン II 阻害薬（ロサルタンカリウム 50 mg）を内服中であったが，胸部痛や心電図異常は認められなかった。入院後の血圧は 130-150/70-80 mmHg であった。49 歳時に気管支喘息の診断により 2 年間に内服治療が行われたが，その後は喘息発作を認めず，治療は受けていなかった。術前検査では，心電図，心エコー，血算・生化学検査に異常は認めなかったが，呼吸機能検査では 1 秒量 2410 ml，1 秒率 67.5% と軽度低下していた。1 年前から左下肢の夜間痛を認めるようになり，MRI 検査により第 1 仙骨の脊髄腫瘍と診断され，腫瘍切除術が予定された。

麻酔前投薬として，導入 1 時間前にジアゼパム 10 mg を経口投与した。入室時の血圧は 124/82 mmHg，心拍数 76 beats・min<sup>-1</sup> であり，経皮的

酸素飽和度は空気呼吸下で 92% であった。心電図の II 誘導類似誘導の連続モニタリングを開始したが洞調律であり，異常は認めなかった。ヒドロコルチゾン 100 mg の点滴静注を行い，ミダゾラム 10 mg，フェンタニル 0.2 mg，ベクロニウム 10 mg で麻酔を導入，気管挿管を施行した。その後，腹臥位とした。

麻酔維持は，酸素 3 l・min<sup>-1</sup>，セボフルラン 1.5-2%，フェンタニル（総量 0.4 mg）で行った。手術開始前に局所浸潤麻酔として 20 万倍エピネフリン含有 1% リドカインを 40 ml 使用したが，血圧および心拍数の変化は認められなかった。

執刀から約 1 時間後，血圧 80-95/45-55 mmHg，心拍数 65-75 beats・min<sup>-1</sup> と安定していた。しかし，棘上靭帯切開時に著しい ST 低下を約 1 分間認めたのちに心拍数約 200 beats・min<sup>-1</sup> の多形性心室頻拍へと移行した（図）。ST 低下時，血圧は 81/48 mmHg，心拍数 68 beats・min<sup>-1</sup> であった。ただちに手術操作を中止し，リドカイン 60 mg を静脈内投与した。投与後約 30 秒で心室頻拍は消失，洞調律に回復し，ST 低下も認めなかった。仮閉創を行い，患者をただちに予備ベッドに移し仰臥位として，12 誘導心電図を施行したが，異常は認めなかった。この時点で麻酔開始より酢酸リンゲル（Veen F®）が約 2000 ml 輸液されており，時間尿量は 70-100 ml であった。心室頻拍直後の検査で，動脈血血液ガス分析では吸入酸素分画 1.0，1 回換気量 500 ml，呼吸数 10 回・min<sup>-1</sup> の条件下で pH 7.43，Paco<sub>2</sub> 36 mmHg，PaO<sub>2</sub> 586 mmHg，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 23.8 mmol・l<sup>-1</sup>，BE 0.4 mEq・l<sup>-1</sup> であった。電解質は血清カリウム値

\* 高知大学医学部，器官制御医学講座麻酔・救急・災害医学教室

\*\* 高知大学医学部附属病院検査部

\*\*\* 東京大学大学院医学系研究科外科学専攻生体管理医学講座麻酔学教室

2003 年 9 月 1 日受領：2004 年 3 月 18 日掲載決定

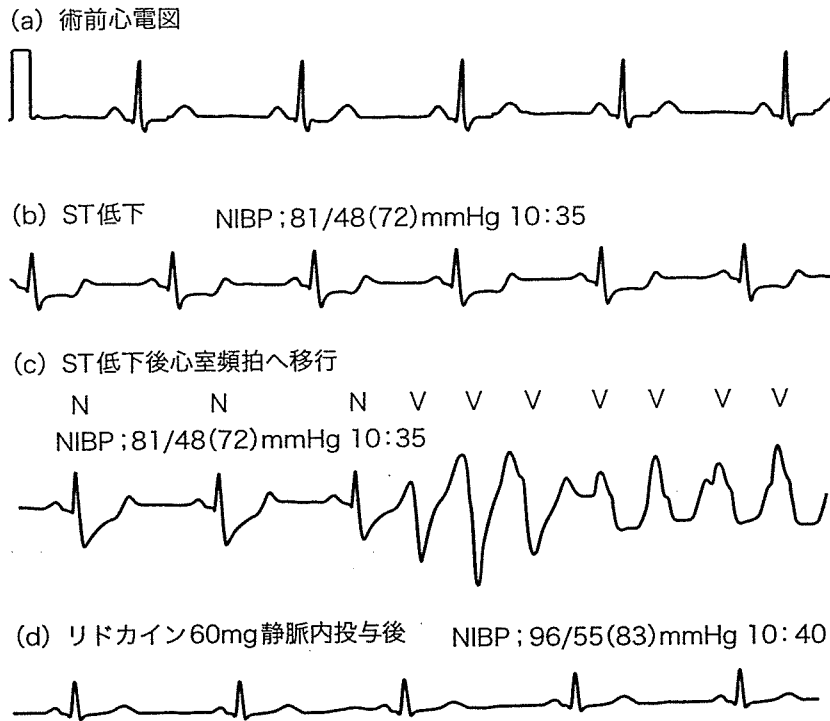


図 心電図経過

約1分間のST低下を認めたのち(b), 心室頻拍に移行した(c)。ただちにリドカイン60mgを静脈内投与し, 約30秒で心室頻拍は消失し洞調律に回復し, ST低下も消失した(d)。

が術前検査時の3.8から, 5.6 mmol・l<sup>-1</sup>と上昇していた。そこで速効型インスリン3単位・hr<sup>-1</sup>と5%ブドウ糖100ml・hr<sup>-1</sup>の静脈内投与を開始した。腫瘍切除は中止し, 右側臥位に体位を変換して閉創した。仰臥位で十分覚醒したのちに気管チューブを抜管し, 回復室に入室した。回復室では心電図異常も認めず, 胸部症状の訴えもなかった。内科医によって心エコーが施行されたが, 壁運動異常も認めなかった。4時間にわたり経過観察を行ったのちに, 帰室した。後日, 冠動脈造影が施行されたが, 狭窄部位は確認できなかった。1カ月後に再手術を行ったが, 導入時よりニトログリセリン0.1 μg・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>, ニコランジル1 μg・kg<sup>-1</sup>・min<sup>-1</sup>, リドカイン60 mg・hr<sup>-1</sup>の持続静脈内投与を行い, 問題なく手術は終了した。

## 2. 考 察

周術期の心室頻拍は, 麻酔導入時および覚醒時に多く報告<sup>1)~3)</sup>されている。そのなかには心電図上のSTの低下に引き続いて生じる症例がみられる<sup>4)</sup>。心電図上のSTの低下は, 心内膜下梗塞や

冠動脈攣縮など心筋の虚血で生じる。また, 心室頻拍は心筋の虚血や心筋症に合併して生じる病態で, 心室細動に移行しやすい重症不整脈である。機序としては, ヒス束以下の心室に発生したリエントリーや心室の自動能亢進が挙げられる。本症例でも心電図II誘導類似誘導上で著しいSTの低下を認め, 続いて心室頻拍に移行したことから, まず冠動脈の前下行枝に攣縮が生じ, 前壁の一過性虚血から心室頻拍に移行した可能性が示唆された。

本症例で冠動脈攣縮を生じた要因としては, 30年来の高血圧があり動脈硬化が進行していた可能性が挙げられる。また, 術中の血圧を血圧80-95/45-55 mmHgと低く維持していたことによる心筋組織灌流の低下も考えられた。さらに, 一般的に血清カリウム値が6.0 mEq・l<sup>-1</sup>を超えると心電図上不整脈を生じやすいとされる<sup>5)6)</sup>が, 本症例では心室頻拍が生じた直後の血清カリウム値は5.6 mmol・l<sup>-1</sup>であった。また, 血液ガス分析結果から過換気は否定できる。

冠動脈攣縮は, 細胞内Caイオンの増加により

引き起こされる<sup>7)</sup>ことが知られているが、この細胞内 Ca イオンと拮抗するものとして、水素イオンと Mg イオンがある。したがって、過換気により pH が上昇し水素イオン濃度が減少すると冠動脈攣縮が誘発されうる<sup>7)</sup>。同様に、Mg イオンも細胞内 Ca イオンと拮抗しており、硫酸マグネシウムが冠動脈攣縮の抑制に有効であること<sup>8)</sup>、Mg イオンの欠乏が冠動脈攣縮と関連すること<sup>9)</sup>が明らかにされている。本症例では血清マグネシウム値は測定しておらず、Mg イオンを含まない酢酸リンゲルを約 2000 ml 輸液しており、血清マグネシウム濃度が低下していた可能性も考えられた。

本症例では、病歴、理学的所見、心電図、心エコーなど通常の術前検査において明らかな基礎疾患の存在を認めず、coronary risk index の評価<sup>10)</sup>で冠動脈に有意な狭窄が存在する可能性は 5%以下であった。そのため術前に周術期の心合併症の発生を予測することは困難であった。本症例は心室頻拍に対してリドカインの静脈内投与が有効であったが、腹臥位の手術中は心臓マッサージ、除細動も困難で心肺蘇生は容易ではない。したがって、術前に全身状態について十分検討し、循環動態の維持や過換気を避けるなどの適切な麻酔管理が重要である。

#### 引用文献

- 1) 三宅実砂, 高野研一郎, 水上 智, 高野義人, 佐藤 勲. 胃切除中心室頻拍, 心室粗動発作の 1 症例. 臨床麻酔 1994; 18: 1295-6.
- 2) 一万田正彦, 岩坂日出男, 谷口一男. 麻酔導入時に生じた特発性心室頻拍の 1 症例. 臨床麻酔 1997; 21: 263-4.
- 3) 佐藤よう一, 小坂橋俊哉, 滝野善夫. 麻酔導入直後に心室頻拍をきたした 1 例. 臨床麻酔 1997; 21: 1753-4.
- 4) 有山 淳, 古野英典, 青野 允. 抜管時に ST 低下より心室頻拍に移行した 1 症例. 臨床麻酔 1998; 22: 1171-2.
- 5) Cohen HC, Rosen KM, Pick A. Disorders of impulse conduction and impulse formation caused by hyperkalemia in man. Am Heart J 1975; 89: 501-9.
- 6) 川人伸次, 北畑 洋, 木村英之. 高カリウム血症により心室性頻拍が生じた 1 症例. 臨床麻酔 1994; 18: 669-70.
- 7) Yasue H, Nagao M, Omote S, Takizawa A, Miwa K, Tanaka S. Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Trisbuffer infusion. Circulation 1978; 58: 56-62.
- 8) Miyagi H, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Goto K, Oshima S. Effects of magnesium on angina attack induced by hyperventilation in patients with variant angina. Circulation 1989; 79: 597-602.
- 9) Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K, Miyagi H, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina. Am J Cardiol 1990; 65: 709-12.
- 10) 関 誠, 石黒俊彦, 行田泰明, 大里彰二郎, 横田美幸. 術前, 冠動脈造影を行なった症例よりみた Coronary Risk Index の有用性の検討. 日臨麻会誌 1998; 18: 271-6.

#### ABSTRACT

#### A Case of Ventricular Tachycardia Induced by Coronary Spasm during Surgery in Prone Position

Wataru MANABE, Takeshi YOKOYAMA, Koichi YAMASHITA, Noriko KITAOKA, Masanobu MANABE, Fumiyasu YAMASAKI\*, Tomoki NISHIYAMA\*\*

*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Kochi Medical School, Nankoku 783-8505*

*\*Department of Clinical Laboratory, Kochi Medical School, Nankoku. 783-8505*

*\*\*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655*

A 55-year-old man with hypertension was scheduled for resection of spinal tumor at S 1 in the prone position. Anesthesia was induced with midazolam 10 mg, fentanyl 0.2 mg and vecuronium 10 mg, and maintained with sevoflurane 1.5-2% in oxygen  $3\text{ l} \cdot \text{min}^{-1}$  and fentanyl 0.4 mg. When the interspinal ligament was handled, severe ST depression on the ECG was observed for 1 minute, followed by ventricular tachycardia (VT). Immediately, 60 mg of lidocaine was administered intravenously, and ventricular rhythm recovered to sinus rhythm with normal ST level within a few minutes, but the surgery was postponed.

In the preoperative examinations, the patient had been evaluated as a low risk case except for a long history of hypertension. Coronary spasm was suspected to have induced VT, because it followed severe ST depression. This experience taught us that in order to avoid critical arrhythmia, patients under general anesthesia, especially those undergoing surgery in the prone position, require particular attention because of the difficulty in cardiac resuscitation.

**key words:** ventricular tachycardia, coronary vasospasm, prone position

---

# 病的肥満を伴うレノックス症候群 患者の麻酔経験

横山 武志\*

山下 幸一 真鍋 雅信

高知大学医学部器官制御医学講座麻酔・救急・災害医学

山崎 文靖

高知大学医学部附属病院検査部

西山 友貴

東京大学大学院外科系専攻生体管理医学講座麻酔学

## 要 旨

病的肥満による睡眠時無呼吸症候群を合併したレノックス症候群患者の扁桃摘出術に対する麻酔管理を経験した。精神発達遅滞があり静脈路の確保が困難であることから酸素-亜酸化窒素-イソフルランによる緩徐導入を行った。導入開始後、経皮的酸素飽和度の低下を認めため亜酸化窒素を中止した。術中100%酸素下で $P_{aO_2}$  117 mmHgと低下したが、痙攣発作を生じることなく管理し得た。

(臨床麻酔, 28: 1811-1814, 2004)

キーワード：レノックス症候群, 病的肥満,  
イソフルラン

レノックス症候群は小児期に発症する難治性の痙攣発作、脳波異常および精神発達遅滞を主徴とする予後不良な疾患である。今回、肥満を伴うレノックス症候群患者の睡眠時無呼吸に対する扁桃摘出術の麻酔管理を経験した。

## 症 例

32歳の女性。身長163 cm, 体重89 kg。

既往として4歳時に無菌性髄膜炎を発症し、脳

波異常を指摘された。以後、精神発達遅滞が認められ、10歳時に全身性痙攣を発症し、レノックス症候群と診断された。複数の抗痙攣薬を内服したが、1日数回の小発作および1週間に数回の大発作が認められた。18歳時および24歳時に痙攣重積発作で入院し、チアミラール持続投与により改善した。22歳時にIgA腎症を発症した。23歳時に子宮内膜症のため全身麻酔下に子宮全摘術および付属器切除術を受けており、その後1年間卵胞ホルモン製剤および黄体ホルモン製剤を服用した。

来院時、抗痙攣薬としてフェニトイン4.5 g分3, エトスクシミド1.8 g分3, クロバザム4 g分2, フェノバルビタール0.75 g分2を内服していたが1日2, 3回の小発作および1, 2週に1度の大発作を認めており、痙攣発作のコントロールは不良であった。また、知能水準は簡単な日常会話を理解する程度であった。

23歳時には体重が52 kgであったが、31歳で80 kgを越え、今回の入院時には89 kgに増加し、Body-Mass-Indexは $33.5 \text{ kg/m}^2$ であった。31歳時より睡眠時無呼吸症が出現し、無呼吸低呼吸指数63.2であった。扁桃肥大度III度で扁桃摘出術を予定した。術前の呼吸機能検査は施行しなかった。

\*Takeshi Yokoyama

〒783-8505 南国市岡豊町小蓮

高知大学医学部器官制御医学講座麻酔・救急・災害医学 (教授：真鍋雅信)

## 〈麻酔経過〉

手術当日、抗痙攣薬は通常どおり内服したが、前投薬は投与しなかった。

手術室入室時、血圧 125/75 mmHg、心拍数 78/min、SpO<sub>2</sub> 93~94%であった。酸素 4 l/min 投与下に亜酸化窒素を徐々に増加させ、酸素 2 l/min、亜酸化窒素 4 l/min とした後にイソフルラン投与を開始し、徐々に 5% まで上昇させ補助換気を開始したところ、SpO<sub>2</sub> が急激に 80% に低下した。そのため亜酸化窒素を中止し、酸素 8 l/min に切り換え、約 1 分で SpO<sub>2</sub> は 100% に改善した。足背部の皮静脈に静脈路を確保し、咽喉頭に 4% リドカインを 2 ml スプレーした後、気管挿管を行った。酸素 3 l/min 下にイソフルラン 1~3% で維持した。1 回換気量 400 ml、呼吸回数 16/min、気道内圧 24 cmH<sub>2</sub>O で調節呼吸を行った。手術開始直前に大腿動脈より採血し動脈血血液ガス分析を行ったところ、pH 7.43、Paco<sub>2</sub> 40 mmHg、Pao<sub>2</sub> 117 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 26.2 mEq/l、BE 2.3 mEq/l であった。手術は扁桃摘出術が行われた。

手術終了後、1 回換気量約 300 ml、呼吸回数 21 回/min と頻呼吸ではあるが規則的な自発呼吸が得られるようになり、動脈血血液ガス分析で pH 7.39、Paco<sub>2</sub> 43 mmHg、Pao<sub>2</sub> 326 mmHg、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 25.9 mEq/l、BE 1.2 mEq/l であった。開眼し、離握手が可能になり、吸引による咽喉頭の反射がみられたので、気管チューブを抜管した。マスクにより酸素 5 l/min を投与し SpO<sub>2</sub> 99~100% であったため病棟へ帰室させた。病棟では帰室後 2 時間程度は痙攣発作を認めなかった。酸素 2 l/min 経鼻カニューレ投与下で SpO<sub>2</sub> は覚醒時には 98~100% で推移したが入眠時には 90~95% と低下し、術前よりも痙攣発作の頻度は増加した。術後 2 週間で入眠時 SpO<sub>2</sub> および痙攣発作の頻度も改善し、術後 3 週間で退院した。

## 考 察

レノックス症候群は脳波上鋭徐波結合と抗痙攣薬が奏効しない多様な痙攣発作を特徴とする小児

の難治性てんかんである<sup>1)</sup>。その 90% 以上で精神発達遅滞が認められ、また約半数に脳性麻痺が合併する。とくに異常脳波は睡眠で誘発されやすく、意識レベルの低下が痙攣発作の誘因となっていると考えられている<sup>2,3)</sup> が、本症候群に対する全身麻酔管理の報告は本邦では少ない<sup>4)</sup>。

本症例ではこの数年間に体重が著しく増加し、それに伴い睡眠時無呼吸が出現した。術前には Body-Mass-Index 33.5 kg/m<sup>2</sup> と病的肥満状態であり<sup>5)</sup>、1 時間当たりの無呼吸 (10 秒以上の呼吸停止) と低呼吸 (4% 以上の SpO<sub>2</sub> 低下を伴う 50% 以上の換気量の低下) を合わせた回数で表される無呼吸低呼吸指数<sup>6)</sup> は 63.2 と高値であった。肥満の改善目的に運動療法が勧められていたが痙攣発作のコントロールが不良であるため十分には実施できていなかった。閉塞性睡眠時無呼吸は難治性のてんかん患者でよくみられること、および睡眠中の痙攣発作と関連することが報告されている<sup>7)</sup>。また、睡眠時無呼吸症候群の改善が痙攣発作の軽減につながったとの報告<sup>8)</sup> がある。睡眠時無呼吸の治療の第一選択は CPAP 療法であるが、本症例では精神発達遅滞があり不可能であるため扁桃摘出術が施行された。

レノックス症候群の麻酔管理において重要なことは痙攣発作のコントロールである。代表的な抗痙攣薬であるベンゾジアゼピンの静脈内投与により逆に痙攣が誘発されたとの報告<sup>9)</sup> もある。本症例でも以前に 2 度にわたり痙攣重積発作を生じたため集中治療室で管理された既往があり、チアミラール以外の多くの抗痙攣薬が無効であった。そこで実際の麻酔管理に際してチアミラールによる静脈麻酔も考慮したが、精神発達遅滞があること、術前検査の静脈血採血時に非常な困難があったことから静脈路は入眠後に確保することとし、吸入麻酔薬による緩徐導入を選択した。しかし、セボフルランには痙攣誘発作用<sup>10,11)</sup> があるため、てんかん患者には使用すべきでない<sup>12)</sup>。また、レノックス症候群でハロタンにより痙攣発作を生じたという報告<sup>9)</sup> もある。そこで導入は酸素-亜酸化窒素-イソフルランで開始した。導入後プロポフォルにより維持することも考慮したが、プロポフォルにより痙攣発作を生じたという報告<sup>13)</sup>



もある。また、導入中に痙攣発作を生じなかったため、導入後も麻酔薬は変更せずにそのまま酸素-イソフルランで維持することにした。挿管困難の可能性があること、また短時間手術であることから筋弛緩薬は使用しなかった。

イソフルランには気道刺激性があるため、まず亜酸化窒素を緩徐に66%まで上昇させた後にイソフルランの投与を開始した。導入開始後補助呼吸を行った際に、SpO<sub>2</sub>が80%に低下した。ただちに亜酸化窒素を中止し酸素-イソフルランにより導入を続けたところSpO<sub>2</sub>は速やかに99~100%に改善した。しかし、導入後の動脈血血液ガス分析ではFI<sub>O<sub>2</sub></sub> 1.0でPao<sub>2</sub> 117 mmHgであった。動脈血酸素分圧が低かった理由として、本症例では病的肥満状態であるため横隔膜の弛緩に伴い機能的残気量が低下し、closing volumeが増加したこと、および血流の多くなる下背側ほど圧迫により換気が障害され換気血流比の不均衡が増大したことが主な原因と考えられた<sup>14,15)</sup>。しかし、手術終了後、安定した自発呼吸の下では動脈血酸素分圧は326 mmHgに改善した。

術後、睡眠時の痙攣発作の頻度は術前に比較して増加した。しかし、術直後の覚醒時には痙攣発作を認めておらず、咽頭部の腫脹の軽減に伴い入眠時SpO<sub>2</sub>および睡眠時の痙攣発作の頻度も改善した。したがって、一時的な痙攣発作の増加が酸素-イソフルラン麻酔による可能性は低いと考えられた。

本症候群の麻酔管理での重要な点は痙攣発作の予防と早期発見であり、そのため術中脳波連続モニタリングの必要性が指摘されている<sup>16)</sup>。われわれも脳波の連続モニタリングを予定し準備していたが機器に問題を生じ実施できなかった。また、導入時に短時間ながらも低酸素状態を招いたことは痙攣発作を誘発する可能性もあり今回の反省点である。

#### 文 献

- 1) 前川喜平：第3部3. 臨床小児神経学（第1版）。東京，南山堂，1990；205-6

- 2) Bittencourt PRM, Richens A: Anti-convulsant-induced status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1981; 22: 129-34
- 3) 梶谷 喬: Lennox-Gastaut 症候群 (I). *臨床脳波* 1985; 27: 394-402
- 4) 里 康光, 藤田 智, 小出明知, 他: Lennox 症候群の麻酔経験. *臨床麻酔* 1988; 12: 335-6
- 5) Roizen MF: Anesthetic implications of concurrent diseases. In *Anesthesia* (Vol 1. 5th ed). Edited by Miller RD, New York, Churchill Livingstone, 2000; 903-1015
- 6) 高崎雄司: 呼吸器疾患. 山口 徹, 北原光夫 編: 今日の治療指針 2004. 東京, 医学書院, 2004; 226
- 7) Mallow BA, Levy K, Maturen BA, et al: Obstructive sleep apnea is common in medically refractory epilepsy patients. *Neurology* 2000; 55: 1003-7
- 8) 水島 豊, 大平徹郎, 田中 弘, 他: 睡眠時無呼吸症候群の治療によりてんかん発作が著明に改善した1例. *呼吸* 2002; 21: 941-4
- 9) Tassinari CA, Dravet C, Roger J, et al: Tonic status epilepticus precipitated by intravenous benzodiazepine in five patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1972; 13: 421-35
- 10) Saitoh K, Tsukamoto N, Mitsuhata H, et al: Convulsion associated with epidural analgesia during sevoflurane anesthesia. *Paediatr Anaesth* 1996; 6: 495-7
- 11) Komatsu H, Izumikawa N, Yoda K, et al: Clonic convulsive movements during and on emergence from sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 1996; 10: 72-5
- 12) Akesson J, Didriksson I: Convulsions on anaesthetic induction with sevoflurane in young children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 405-7
- 13) 三島剣太郎, 坂本恵美, 松尾 信, 他: プロポフォルによる導入直後に痙攣を生じた1症例. *日歯麻会誌* 2001; 29: 85-6
- 14) 和田浩輔, 川股知之, 其田 一, 他: 病的肥満患者に対する帝王切開の麻酔経験. *麻酔* 2003; 52: 903-5
- 15) Yoshino J, Akata T, Takahashi S: Intraoperative changes in arterial oxygenation during volume controlled mechanical ventilation in modestly obese patients undergoing laparotomies with general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 742-50
- 16) 傳田定平, 富田美佐緒, 下地恒毅: Lennox-Gastaut 症候群の全身麻酔中の脳波. *臨床脳波* 1992; 34: 406-10

< 2004. 9. 受付 >

**Anesthetic Management of a Morbidly Obese Patient with Lennox-Gastaut Syndrome**

Takeshi Yokoyama, Koichi Yamashita  
and Masanobu Manabe

*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine,  
Kochi Medical School*

Fumiyasu Yamasaki

*Department of Laboratory, Kochi Medical School Hospital*

Tomoki Nishiyama

*Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

A 32-year-old woman (height 163 cm, weight 89 kg) with Lennox-Gastaut syndrome and mental retardation was admitted with the diagnosis of sleep apnea syndrome, which had appeared within the past few years parallel to the increase in body weight. Tonsillectomy was scheduled. Anesthesia was induced and maintained with oxygen and isoflurane. Nitrous oxide was also employed for a few minutes at the beginning of the induction of anesthesia, but it was stopped because of a sudden decrease of SpO<sub>2</sub> of 80%. Although SpO<sub>2</sub> increased to 100% in one minute, arterial blood gas analysis showed a low Pao<sub>2</sub> of 117 mmHg (F<sub>I</sub>O<sub>2</sub> 1.0), which increased to higher than 300 mmHg after surgery with the recovery of spontaneous breathing. No convulsion was observed during surgery.

*(J. Clin. Anesth. (Jpn.) 28 : 1811-1814, 2004)*

**Key words :** Lennox-Gastaut syndrome, Morbid obese, Isoflurane

\* \* \*

# 高血圧治療における塩酸ベニジピンと A II 受容体拮抗薬併用療法の検討

高知大学医学部

佐藤 恭子<sup>1</sup>・山崎 文靖<sup>2</sup>

古野 貴志<sup>1</sup>・佐藤 隆幸<sup>3</sup>

杉浦 哲朗<sup>2</sup>・土居 義典<sup>1</sup>

---

## 要 旨

本態性高血圧患者に対する塩酸ベニジピンとA II受容体拮抗薬併用療法の有用性と安全性を検討した。両剤の併用により良好な降圧効果が得られた。また、降圧による反射性頻脈や検査データの重篤な悪化、投薬を中止するような自覚症状の出現などの副作用も見られず、両剤の併用は高血圧治療において有用かつ安全であると考えられた。さらに、塩酸ベニジピンとA II受容体拮抗薬の投与順序による薬効差は認めず、また、併用するA II受容体拮抗薬の種類による降圧の程度および試験期間中を通じての脈拍にも差はなかった。以上より、塩酸ベニジピンとA II受容体拮抗薬との併用療法は単剤で効果不十分な症例において有用性が高く、安全性にも優れていると考えられた。

## Combination Treatment with Benidipine Hydrochloride and Angiotensin II Receptor Blocker for Hypertension

Kyoko Sato<sup>1</sup>, Fumiyasu Yamasaki<sup>2</sup>, Takashi Furuno<sup>1</sup>,  
Takayuki Sato<sup>3</sup>, Tetsuro Sugiura<sup>2</sup>, Yoshinori Doi<sup>1</sup>

*Kochi Medical School*

1 : *Department of Medicine and Geriatrics*

2 : *Department of Clinical Laboratory*

3 : *Department of Cardiovascular Control*

---

1 : 老年病科・循環器科    2 : 検査部    3 : 循環制御学

連絡先 : 高知大学医学部老年病科・循環器科 〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮

Tel : 088-880-2352 Fax : 088-880-2349 e-mail address:satok@med.kochi-u.ac.jp

## I はじめに

これまで我が国では高血圧患者の治療において、降圧効果が確実であり、禁忌とされる疾患が少ないことから長時間作用型のCa拮抗薬が多く使用されてきた。しかし近年、合併症を伴う高血圧患者を対象とした心・脳血管事故発症に対する研究で、ACE阻害薬がCa拮抗薬より優れているという結果が報告<sup>1)2)</sup>され、またACE阻害薬と降圧効果や臓器保護効果が同等で、咳などの副作用が少なく安全性に優れたAII受容体拮抗薬が第一選択薬として使用される頻度が増加している<sup>3)~6)</sup>。

近年の大規模臨床試験において、十分な降圧が心血管イベントだけでなく脳血管障害のリスクを低下させることが明らかにされ<sup>7)8)</sup>、いくつかの高血圧診断治療指針でも1剤での降圧効果が不十分な場合、降圧の効率を高め、かつ副作用を軽減することができることより、少量多剤併用療法が推奨されている<sup>9)~13)</sup>。Ca拮抗薬は降圧効果が強力であることから、今後は単剤による治療だけでなくACE阻害薬やAII受容体拮抗薬と併用される機会が多くなることが予測される。実際、我が国ではCa拮抗薬やACE阻害薬が汎用されており<sup>3)~6)</sup>、その併用療法の有用性は多く報告<sup>14)~18)</sup>されている。

一方、Ca拮抗薬とAII受容体拮抗薬の併用時の有効性、および安全性についての検討はあまり見られない。そこで今回、ジヒドロピリジン系長時間作用型Ca拮抗薬である塩酸ベニジピンとAII受容体拮抗薬併用における高血圧治療の有用性と安全性を検討した。

## II 方 法

### 1. 対象と方法

収縮期血圧140mmHg以上、拡張期血圧90mmHg以上のどちらか一方を満たす外来通院中の本態性高血圧症患者に2週以上の観察期間を設け、その後、各薬剤の承認された通常投与量、すなわち塩酸ベニジピン4mg/日または

AII受容体拮抗薬（ロサルタン；50mg/日、カンデサルタン；8mg/日、バルサルタン；80mg/日、テルミサルタン；40mg/日）のいずれか一方を4週以上投与した。この時期を1剤投与期とし、血圧、脈拍、体重の測定、血液生化学検査および自覚症状の調査を実施した。1剤投与期の血圧が収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上であった患者に、先行投与薬剤の用法・用量を変えず、もう一方のクラスの薬剤を追加投与してこの時期を2剤併用期とした。併用開始後2週以上が経過した時点で1剤投与期と同様に血圧、脈拍、体重の測定、血液生化学検査および自覚症状の調査を実施した。観察期間にすでに投与されていた降圧薬は用法・用量を変更せずに継続した。継続した降圧薬の内訳はCa拮抗薬3例、ACE阻害薬1例、 $\beta$ 遮断薬1例、利尿薬1例、 $\alpha$ 遮断薬1例であった。

重症高血圧（拡張期血圧120mmHg以上）患者、重症心不全患者、過去6カ月以内に発生した急性冠症候群および脳血管疾患患者、HbA<sub>1c</sub>が7%以上の糖尿病患者は除外した。

### 2. 検討項目

血圧は座位にて医師または看護師が上腕動脈よりコロトコフ法にて測定し、同時に脈拍数、体重を測定した。

血液学的検査として、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数を、生化学検査として、総蛋白、アルブミン、血糖、AST、ALT、総ビリルビン、CPK、総コレステロール、中性脂肪、BUN、クレアチニン、尿酸、Na、K、Cl、CRPを測定した。

可能な症例において胸部正面エックス線像を撮影、心胸郭比を計測し、心拡大の指標とした。

自覚症状は、観察期間に認められた症状の推移および試験期間中に新たに出現した症状を患者本人から聞き取った。

### 3. 副作用

試験期間中に新たに発現し、主治医が投薬を中止する必要があると判定した自・他覚症状を

表1 患者背景

		全例	A II受容体拮抗薬 先行群	塩酸ベニジピン 先行群	
n		38	27	11	
年齢 (歳)		67±12	65±12	72±11	n.s.
性別 (男性)		19	15	4	n.s.
収縮期血圧 (mmHg)		168±21	167±19	170±26	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)		89±12	89±11	91±15	n.s.
脈拍数 (/分)		74±10	75±10	73±10	n.s.
1 剤投与期間 (週)		36.1±36.1	31.3±30.0	39.1±49.7	n.s.
2 剤併用期間 (週)		36.3±44.4	35.1±34.6	39.1±64.6	n.s.
A II受容体拮抗薬の 種類 (例数)	・ロサルタン	21	14	7	
	・カンデサルタン	9	7	2	
	・バルサルタン	7	6	1	
	・テルミサルタン	1	0	1	

副作用として扱った。副作用の有無は受診毎に確認した。

また、臨床検査値は、1) 正常値から異常値へ明らかに変化したとき、2) 観察期間から異常値であったが試験期間中に明らかに増悪したとき、のそれぞれにおいて投与した薬剤との関連性が明確に否定された場合を除いて副作用として扱った。

#### 4. 統計手法

結果は平均値±標準偏差で表した。有意差検定は反復測定ANOVAを用い、post hoc testはScheffeの方法を用いて検討した。有意水準は5%未満とした。

### III 結 果

全例、A II受容体拮抗薬先行群および塩酸ベニジピン先行群の背景を表1に示す。A II受容体拮抗薬先行群は27例で、その内訳は、ロサルタン14例、カンデサルタン7例、バルサルタン6例であった。塩酸ベニジピン先行群は11例で、2剤併用期のA II受容体拮抗薬の内訳は、ロサ

ルタン7例、カンデサルタン2例、バルサルタン1例、テルミサルタン1例であった。投与前の年齢、性別、血圧値、脈拍、および1剤投与期間、2剤併用期間はA II受容体拮抗薬先行群と塩酸ベニジピン先行群の間に有意な差は認めなかった。

#### 1. 血圧および脈拍の変化

##### 1) 全例での検討

全例での収縮期血圧は観察期間168±21mmHgに対し、1剤投与期155±9mmHg、2剤併用期134±14mmHgといずれも有意に下降した。拡張期血圧は観察期間89±12mmHgに対し、1剤投与期85±11mmHgであったが、2剤併用期には77±9mmHgと有意な下降を認めた(図1)。また、全例での収縮期血圧/拡張期血圧の降圧度は、1剤投与期でそれぞれ-13±16/-5±14mmHgであったが2剤併用によりさらに-22±12/-7±10mmHg降圧し、最終降圧度は-35±17/-12±16mmHgとなった(表2)。2剤併用により血圧が140/90mmHg未満となったものは23例(61%)であった。脈

図1 全例; A II 受容体拮抗薬先行群および塩酸ベニジピン先行群の血圧および脈拍の変化

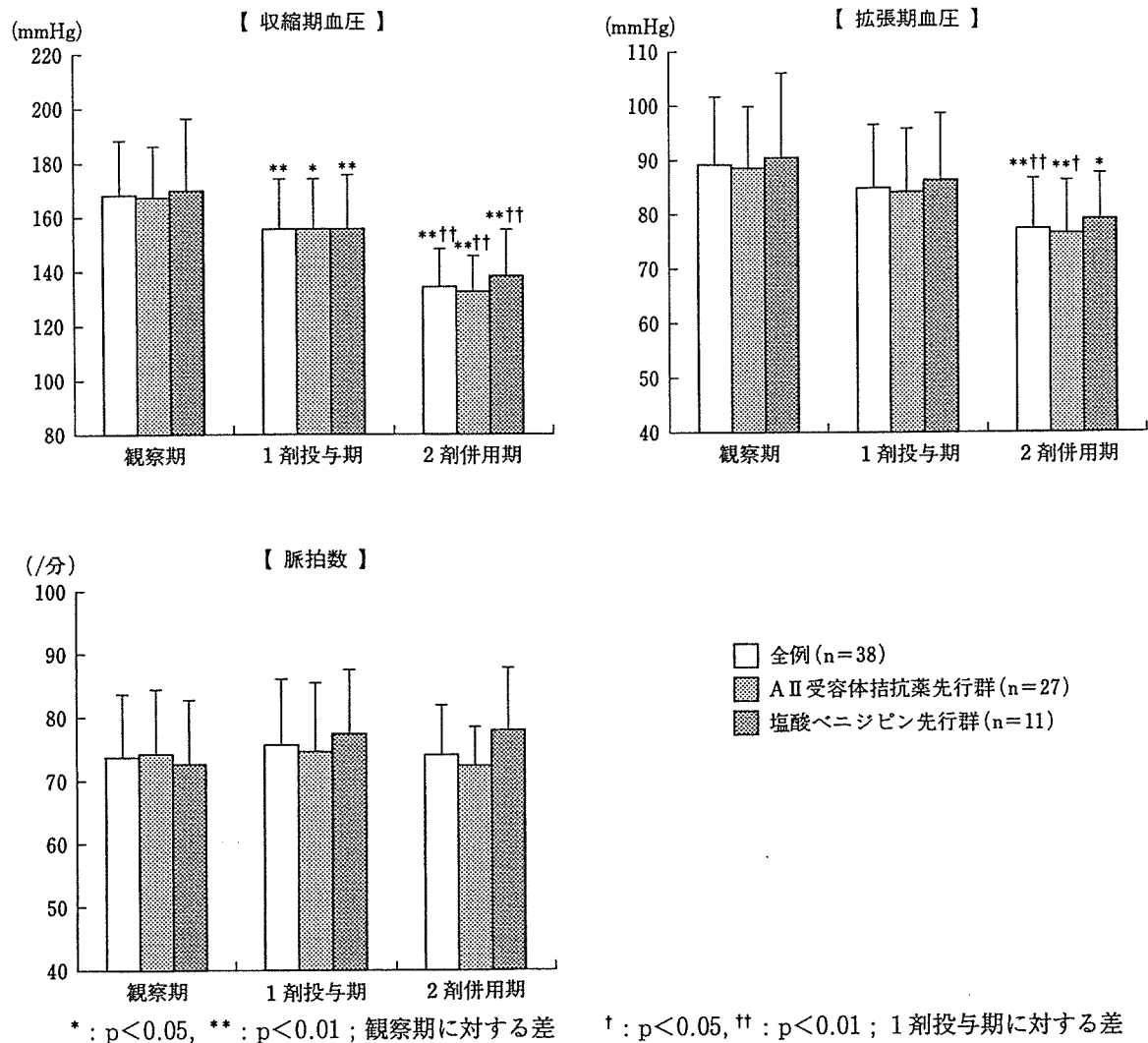


表2 降圧度と脈拍の変化

		全例 (n=38)	A II 受容体拮抗薬先行群 (n=27)	塩酸ベニジピン先行群 (n=11)	
収縮期血圧 (mmHg)	1 剤投与期-観察期	-13±16	-12±15	-15±20	n.s.
	2 剤併用期-1 剤投与期	-22±12	-23±12	-18±11	n.s.
	2 剤併用期-観察期	-35±17	-35±15	-32±21	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	1 剤投与期-観察期	-5±14	-5±15	-4±13	n.s.
	2 剤併用期-1 剤投与期	-7±10	-8±10	-7±12	n.s.
	2 剤併用期-観察期	-12±16	-12±16	-12±15	n.s.
脈拍数 (/分)	1 剤投与期-観察期	2±8	0.1±6	5±9	n.s.
	2 剤併用期-1 剤投与期	-1±8	-2±7	0.5±9	n.s.
	2 剤併用期-観察期	0.4±10	-2±7	6±14	n.s.

表3 A II受容体拮抗薬種類別の降圧度と脈拍の変化

		ロサルタン (n=21)	カンデサルタン (n=9)	バルサルタン (n=7)	
収縮期血圧 (mmHg)	2剤併用期-観察期	-34±16	-34±23	-35±13	n.s.
拡張期血圧 (mmHg)	2剤併用期-観察期	-11±19	-15±14	-11±7	n.s.
脈拍数 (/分)	2剤併用期-観察期	2±11	-4±10	3±4	n.s.

拍数は、観察期間、1剤投与期、2剤併用期を通じて有意な変化を認めなかった(図1)。

### 2) A II受容体拮抗薬先行群と塩酸ベニジピン先行群間での検討

A II受容体拮抗薬と塩酸ベニジピンの投与順序による降圧効果の差は認められず、脈拍も両群で有意差は認めなかった(図1, 表2)。収縮期血圧/拡張期血圧の1剤投与期における降圧度は塩酸ベニジピン先行群の-15±20/-4±13mmHgに対しA II受容体拮抗薬先行群では-12±15/-5±15mmHgであった。2剤併用期では塩酸ベニジピン先行群はA II受容体拮抗薬追加によりさらに-18±11/-7±12mmHg, A II受容体拮抗薬先行群は塩酸ベニジピン追加により-23±12/-8±10mmHgの降圧が見られ、最終平均降圧度は、それぞれ-32±21/-12±15mmHg, -35±15/-12±16mmHgに達した(表2)。2剤併用により140/90mmHg未満となったものはA II受容体拮抗薬先行群で18例(67%), 塩酸ベニジピン先行群で5例(45%)であった。

### 3) A II受容体拮抗薬種類別の検討

今回テルミサルタンを投与した例は1例であったため除外し、A II受容体拮抗薬と塩酸ベニジピンの投与順序を問わず、ロサルタンを投与した21例、カンデサルタンを投与した9例、バルサルタンを投与した7例で、観察期間および2剤併用後において検討した。観察期間および2剤併用後で、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍ともA II受容体拮抗薬の種類の違いによる有意な差は認めなかった(表3)。

### 2. 体重, 心胸郭比, 血液検査データの変化

体重は全例, 心胸郭比は17例, 血液検査データは34例で解析可能であった。全例(表4), A II受容体拮抗薬先行群, 塩酸ベニジピン先行群とも、全期間を通じて体重, 心胸郭比, 血液生化学検査所見の有意な変化は認めなかった。

### 3. 自覚症状(図2)

観察期間に自覚症状を有する者は13例(34%)であり、主な自覚症状は頭痛, 肩こり, 動悸, 気分不良, ふらつき等であった。

A II受容体拮抗薬先行群では、観察期間に症状のあった11例中、A II受容体拮抗薬の単独投与で7例が消失し、塩酸ベニジピンの併用投与でさらに2例が消失した。また、このA II受容体拮抗薬の単独投与で症状の消失した7例中1例に塩酸ベニジピンの併用投与で症状を認めた。観察期間に症状のなかった16例中、A II受容体拮抗薬の単独投与で5例に咳, ふらつき等の症状が出現したが、このうち3例は塩酸ベニジピン併用投与で消失した。また、A II受容体拮抗薬の単独投与で症状のなかった11例中、塩酸ベニジピンの併用投与後1例に症状を認めた。

塩酸ベニジピン先行群では、観察期間に症状のあった2例は塩酸ベニジピンの単独投与で消失し、観察期間に症状のなかった9例は2剤併用期まで症状を認めなかった。

全体としては、試験期間中7例に新たに症状が出現した。時期別には1剤投与期に5例, および2剤併用期に2例に発現し、主な症状はふらつき, 立ちくらみ, 咳, 倦怠感等であったが、いずれも軽度であったため投与は継続した。

表4 体重, 心胸郭比, 血液検査データの変化(全例)

	観 察 期	1 剤投与期	2 剤併用期	
体重 (kg)	63±11	61±10	62±10	n.s.
心胸郭比 (%)	49±4	48±6	50±6	n.s.
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	450±54	444±61	425±69	n.s.
Hg (g/dL)	14.0±1.6	13.8±1.9	13.3±2.2	n.s.
Ht (%)	41.9±4.5	40.8±5.3	39.5±6.2	n.s.
WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	6.3±1.3	6.2±1.6	6.0±1.4	n.s.
Plt (×10 <sup>4</sup> /μL)	22.1±5.6	22.5±5.8	21.7±5.3	n.s.
TP (g/dL)	6.9±0.5	6.8±0.6	6.8±0.8	n.s.
Alb (g/dL)	4.3±0.5	4.1±0.5	4.1±0.6	n.s.
BS (mg/dL)	117±49	135±57	120±41	n.s.
AST (IU/L)	25±12	29±17	27±20	n.s.
ALT (IU/L)	28±25	29±22	26±24	n.s.
T.bil (mg/dL)	0.7±0.3	0.6±0.3	0.7±0.3	n.s.
CPK (IU/L)	104±48	116±76	128±71	n.s.
T.cho (mg/dL)	200±35	201±29	202±32	n.s.
TG (mg/dL)	148±73	165±114	163±94	n.s.
BUN (mg/dL)	15.6±4.7	18.2±5.9	17.6±5.0	n.s.
Cre (mg/dL)	0.8±0.2	0.9±0.3	0.9±0.3	n.s.
UA (mg/dL)	5.3±1.5	5.3±1.2	5.4±1.3	n.s.
Na (mEq/L)	141±3	140±6	142±2	n.s.
K (mEq/L)	4.0±0.4	4.2±0.4	4.2±0.4	n.s.
Cl (mEq/L)	104±4	104±4	104±3	n.s.
CRP (mg/dL)	0.1±0.2	0.2±0.3	0.2±0.1	n.s.

RBC=赤血球数, Hg=ヘモグロビン, Ht=ヘマトクリット, WBC=白血球数, Plt=血小板数, TP=総蛋白, Alb=アルブミン, BS=血糖, T.bil=総ビリルビン, T.cho=総コレステロール, TG=中性脂肪, Cre=クレアチニン, UA=尿酸

#### 4. 安全性

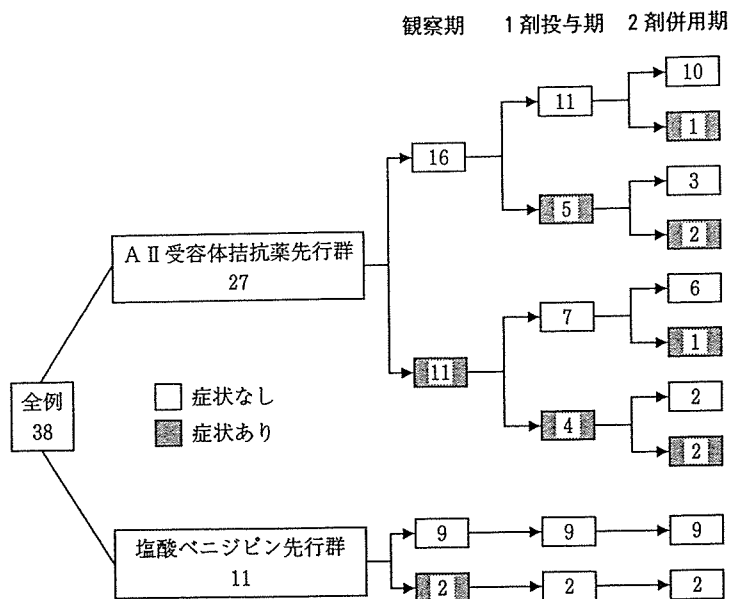
血液検査所見, 体重, 心胸郭比とも全期間を通じて有意差は認めなかった(表4)。AⅡ受容体拮抗薬を2剤目として追加投与後, 血清クレアチニンが1.0から1.3に上昇した例を1例認めたが, 軽度であったため主治医の判断で投薬を継続した。

#### IV 考 察

今回我々は本態性高血圧患者において, 塩酸ベニジピンとAⅡ受容体拮抗薬の併用療法の有用性を検討した。両者の併用により良好な降圧効果が得られた。また, 降圧による反射性頻脈や検査データの重篤な悪化, 投薬を中止するよ



図2 症状の変化



うな自覚症状出現などの副作用もほとんど見られず、両剤の併用は高血圧治療において有用かつ安全であると考えられた。

現在、我が国で最も多く使用されている降圧剤はCa拮抗薬であり、その使用頻度は約70%程度と報告<sup>9)~6)</sup>されている。Ca拮抗薬が多く用いられる理由として、降圧効果が優れていること、副作用が少ないこと、合併症があっても比較的 safely 使用できることが挙げられる。また、我が国の心血管イベントは脳血管障害が多く、STONE<sup>19)</sup>、HOT study<sup>20)</sup>、Syst-Eur<sup>21)</sup>等の大規模介入試験により、Ca拮抗薬は脳血管障害に対しての有用性が確立していることも理由の1つである。

最近発表された ALLHAT<sup>7)</sup> や Staessen らのメタ解析<sup>8)</sup> では、降圧薬の作用機序よりも積極的降圧が重要であることが示唆されており、その結果は JNC7 など診断治療指針にも反映されている。また、十分な降圧効果を得られない場合には多剤併用が勧められており、診断治療指針による違いはあるにしても、合併症のない症例では利尿薬、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、A II受容体拮抗薬、β遮断薬の5剤から、2剤または3剤の併用が推奨されている<sup>9)~13)</sup>。2001

年に行われた我が国でのアンケート調査では、これまで用いた2剤併用の組み合わせとしては、第一位がCa拮抗薬+ACE阻害薬(72.4%)、第二位がCa拮抗薬+A II受容体拮抗薬(16.9%)であったが、将来使用する予定の組み合わせとしては、第一位がCa拮抗薬+A II受容体拮抗薬(56.3%)、第二位がCa拮抗薬+ACE阻害薬(24.7%)であった<sup>9)</sup>。諸外国ではすでに、Ca拮抗薬+ACE阻害薬、利尿薬+ACE阻害薬、利尿薬+A II受容体拮抗薬、利尿薬+β遮断薬などの合剤が販売されており、それらの組み合わせの有用性も報告<sup>12)</sup>されているが、Ca拮抗薬とA II受容体拮抗薬併用についての報告<sup>22)23)</sup>は少なく、塩酸ベニジピンとの併用の評価については今回の報告が初めてである。

今回の検討では、2剤の併用で収縮期血圧 $-35 \pm 17$ mmHg、拡張期血圧 $-12 \pm 16$ mmHgの降圧が得られ、最終的に血圧が140/90mmHgの降圧目標値を達成できた症例は全体の61%であった。これは、我が国の高血圧診療におけるこれまでの報告<sup>9)</sup>と同等であるが、JNC7 およびESH/ECS2003の診断基準を用いた評価であり、今回の結果を我が国の老年者の高血圧治療ガイドライン<sup>11)</sup>にそって年齢別(70歳未満140/

90mmHg未満, 70歳代150/90mmHg未満, 80歳以上160/90mmHg未満)に評価すると, 70歳未満71%, 70歳代67%, 80歳以上100%, 全体では74%と, 十分な降圧が可能であったと考えられた。

ACE阻害薬は, すでに国内外での様々な臨床研究によって生命予後の改善効果が報告<sup>1)24)</sup>されており, 心不全など合併症のある症例には積極的に用いるよう推奨されている。A II受容体拮抗薬も降圧効果がCa拮抗薬, ACE阻害薬と同等で, 副作用の頻度もCa拮抗薬, ACE阻害薬などより少ないこと<sup>25)</sup>, また, LIFE<sup>26)</sup>, CHARM<sup>27)</sup>などの大規模治験でも心血管イベント抑制効果が示されたことから, 合併症のない高血圧症では第一選択薬の1つとして推奨されている<sup>9)~11)13)</sup>。また, これら2剤は弱いながらも交感神経活動を抑制することが報告<sup>28)29)</sup>されており, Ca拮抗薬と併用する場合は, Ca拮抗薬の降圧による反射性交感神経活動性の亢進やレニン-アンジオテンシン系の亢進を抑制することが期待される。

一方, 塩酸ベニジピンは, 降圧効果と安全性について, 単独投与時<sup>30)31)</sup>, および利尿薬・β遮断薬の効果不十分例における併用時<sup>32)</sup>, さらにACE阻害薬の効果不十分例における併用時<sup>36)</sup>について報告されており, 我が国においてよく処方されているCa拮抗薬の1つである。今回の検討では, 塩酸ベニジピンとA II受容体拮抗薬の併用においてそのどちらを先行投与しても十分な降圧が得られ, 脈拍数には有意な変化は認められなかった。1剤投与期ではその降圧効果が十分でなかったため交感神経活性の亢進による反射性の頻脈が見られなかったと考えられるが, 2剤併用期においては, 降圧に対する交感神経活性の亢進をA II受容体拮抗薬と塩酸ベニジピンが抑制した可能性がある。

Singerら<sup>33)</sup>はCa拮抗薬(ニフェジピン20mg徐放剤)とACE阻害薬(カプトプリル25mg)の併用の検討を報告しているが, 単独投与より併用投与の降圧効果が大きく, 平均血圧

で-22~28mmHg降圧し, 投与順序による違いも認められなかったと報告している。しかし, A II受容体拮抗薬はACE阻害薬に比し降圧効果が同等で, 咳などの副作用が少なく, 認容性が大きい点を考慮すれば, A II受容体拮抗薬の併用の方がより有用である可能性がある。今回の検討でも併用後に重篤な副作用はなく, また65歳以上の高齢者が25例(66%)含まれており, 高齢者でも安全に使用できると考えられた。

塩酸ベニジピンと併用したロサルタン, カンデサルタン, バルサルタンはそれぞれ, 降圧効果や組織親和性, 代謝系への影響に特徴が見られるが<sup>34)35)</sup>, 併用後の降圧度や脈拍数, 検査値の変化に有意な差を認めなかった。しかし, 今回の検討では症例数が少なく, 今後症例数を増やしての検討が必要であると考えられる。また, 今回の検討では, 観察開始時に少数例で他の降圧薬を服用していたが, それらの症例においても重篤な副作用や症状の悪化は認めなかった。2剤で降圧が不十分な症例において, 3剤の併用では降圧効果は増大するが, その反面, 副作用も増加すると考えられるので, 今後十分な症例数で3剤併用の検討が必要であると考えられる。さらに, 今回の検討では, 投与期間を限定せず評価したため, 症例によってばらつきがあるが, これも投与期間をそろえたプロトコルを用い評価する必要がある。

## 文 献

- 1) Estacio, R. O., Jeffers, B. W., Hiatt, W. R., Biggerstaff, S. L., Gifford, N., Schrier, R. W.: The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension, *N. Engl. J. Med.* 338, 645, 1998.
- 2) Sowers, J. R.: The fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET) and combination therapies, *Am. J. Cardiol.* 82, 15R~19R, 1998.
- 3) 医薬イヤーブック2001: 新薬市場とR&Dの動向,

- 月刊ミクス増刊, 184, 2001.
- 4) Saito, I., Kawabe, H., Tsujioka, M., Hirose, H., Shibata, H. : Trends in pharmacologic management of hypertension in Japan one year after the publication of the JSH 2000 guidelines. First Japanese Society of Hypertension, *Hypertens. Res.* 25, 175~178, 2002.
  - 5) 上島悦子, 藤本勝博, 黒川信夫ほか : 高血圧患者における降圧薬使用動向 最近の変化, *血圧* 5, 595~600, 1998.
  - 6) 大久保孝義, 小原 拓, 舟橋 仁, 菊谷昌浩, 橋本潤一郎, 今井 潤 : 家庭血圧コントロール状況に関する全国調査研究 (J-HOME研究) 中間報告 2003年4月末における対象患者1533人の家庭血圧状況, *Therapeutic Research* 24, 1849~1855, 2003.
  - 7) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic, The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), *JAMA.* 288, 2981~2997, 2002.
  - 8) Staessen, J. A., Wang, J. G., Thijs, L. : Cardiovascular prevention and blood pressure reduction, a quantitative overview updated until 1 March 2003, *J. Hypertens.* 21, 1055~1076, 2003.
  - 9) Guidelines Subcommittee of the WHO-ISH Mild Hypertension Liaison Committee, 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, *J. Hypertens.* 17, 151~183, 1999.
  - 10) Japanese Society of Hypertension Guidelines Subcommittee for the Management of Hypertension : Guidelines for the management of hypertension for general practitioners, *Hypertens. Res.* 24, 613~634, 2001.
  - 11) 厚生労働省長寿科学総合研究班 : 老年者高血圧治療ガイドライン2002年改訂版, *日老医誌* 39, 322~351, 2002.
  - 12) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr., J. L., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright Jr., J. T., Roccella, E. J. : Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, *Hypertension* 42, 1206~1252, 2003.
  - 13) Guidelines Committee : 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension, *J. Hypertens.* 21, 1011~1053, 2003.
  - 14) de Leeuw, P. W., Notter, T., Zilles, P. : Comparison of different fixed antihypertensive combination drugs, a double-blind, placebo-controlled parallel group study, *J. Hypertens.* 15, 87~91, 1997.
  - 15) Bakris, G. L., Weir, M. R., DeQuattro, V., McMahon, F. G. : Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy, *Kidney Int.* 54, 1283~1289, 1998.
  - 16) 南大阪循環器懇話会 : 塩酸ベニジピンと ACE 阻害薬併用による本態性高血圧症に対する長期投与の有用性の検討, *血圧* 5, 1205~1216, 1998.
  - 17) 佐野博志, 古田 豊, 松岡 彰, 河原 淳, 前橋延光, 池田嘉弘, 金 鐘一 : ACE 阻害薬効果不十分例に対する塩酸ベニジピン (コニール錠) の効果, *Therapeutic Research* 21, 943~

- 954, 2000.
- 18) The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, The National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *Arch. Intern. Med.* **157**, 2413~2446, 1997.
  - 19) Gong, L., Zhang, W., Zhu, Y., Zhu, J., Kong, D., Page, V., Ghadirian, P., LeLorier, J., Hamet, P. : Shanghai trial of nifedipine in the elderly (STONE), *J. Hypertens.* **14**, 1237~1245, 1996.
  - 20) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S., Menard, J., Rahn, K. H., Wedel, H., Westerling, S. : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial, *HOT Study Group, Lancet* **351**, 1755~1762, 1998.
  - 21) Tuomilehto, J., Rastenyte, D., Birkenhager, W. H., Thijs, L., Antikainen, R., Bulpitt, C.J., Fletcher, A. E., Forette, F., Goldhaber, A., Palatini, P., Sarti, C., Fagard, R. : Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators, *N. Engl. J. Med.* **340**, 677~684, 1999.
  - 22) 吉永 馨, 荒川規矩男, 飯村 攻, 阿部圭志, 猿田享男, 矢崎義雄, 荒川正昭, 萩原俊男, 日和田邦男, 終山幸志郎 : 本態性高血圧症に対するアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 CGP48933 (Valsartan) の臨床評価 Ca拮抗薬併用療法, *臨床医薬* **14**, 1837~1857, 1998.
  - 23) Morgan, T., Anderson, A. : A comparison of candesartan, felodipine, and their combination in the treatment of elderly patients with systolic hypertension, *Am. J. Hypertens.* **15**, 544~549, 2002.
  - 24) Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, S. G., Dahlof, B., Elmfeldt, D., Julius, S., Menard, J., Rahn, K. H., Wedel, H., Westerling, S. : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension, principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group, Lancet* **351**, 1755~1762, 1998.
  - 25) Dickstein, K., Kjeksus, J. : OPTIMAAL Steering Committee, for the OPTIMAAL Study Group : Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction, the OPTIMAAL randomised trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan, Lancet* **360**, 752~760, 2002.
  - 26) Dahlof, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E., Julius, S., Beavers, G., de Faire, U., Fyhrquist, F., Ibsen, H., Kristiansson, K., Lederballe-Pedersen, O., Lindholm, L. H., Nieminen, M. S., Omvik, P., Oparil, S., Wedel, H. : LIFE Study Group : Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE), a randomised trial against atenolol, *Lancet* **359**, 995~1003, 2002.
  - 27) Pfeffer, M. A., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., McMurray, J. J., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Yusuf, S. : for the CHARM Investigators and Committees : Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure, the CHARM-Overall programme, *Lancet* **362**, 759~766, 2003.
  - 28) Noll, G., Wenzel, R. R., de Marchi, S.,