

氏名 (本籍)	大 島 博 人 (岐阜県)
学位の種類	博 士 (医学)
学位授与番号	甲第 391 号
学位授与日付	平成 10 年 7 月 15 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	The Optimal Test Dose of Epinephrine for Epidural Injection with Lidocaine Solution in Awake Patients Premedicated with Oral Clonidine
審査委員	(主査) 教授 土 肥 修 司 (副査) 教授 恵 良 聖 一 教授 植 松 俊 彦

論 文 内 容 の 要 旨

麻酔前投薬として、 α_2 アドレナリン受容体アゴニストであるクロニジンの使用は、鎮痛・鎮静作用はもとより麻酔・手術中の循環安定作用など様々な利点がある。また、クロニジンを前投薬に用いた患者では、種々の心血管作動薬（エフェドリン、フェニレフリン、イソプロテレノール、ノルエピネフリン）の反応性が増強すること、一方でアトロピンの効果が減弱することが報告されている。

硬膜外麻酔を手術中・後の患者管理に使用した場合、硬膜外腔に留置したカテーテルの血管内迷入の有無の確認のために、エピネフリン $15\mu\text{g}$ を添加した 1.5% リドカイン 3mL が試験投与量として従来用いられている。この量のエピネフリンが、クロニジン前投薬下の患者の硬膜外腔の血管内に迷入したカテーテルから注入された場合、過剰な循環系の反応を示すことが推測される。本研究は、クロニジン前投薬患者に硬膜外麻酔を施行する際の、リドカイン試験投与溶液に添加するエピネフリンの至適投与量を検討した。

[対象と方法]

麻酔・手術前に本研究に同意を得られた予定手術患者88名（ASA1あるいは2）を対象とした。患者を無作為に2群に分けた [対照群；前投薬なし ($n=40$)、クロニジン群；クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 入室90分前に内服 ($n=48$)]。手術室入室後、心電図、観血的動脈圧、経皮的酸素飽和度のモニターを行った。投与前の基準値（心拍数、血圧）を測定した後、各群で 1.5% リドカイン 3mL にエピネフリン（0, 1.25, 2.5, 5, 7.5, $15\mu\text{g}$ ）を添加した溶液を静脈内投与した（各群 $n=8$, $15\mu\text{g}$ 投与は対照群のみ）。投与後、心拍数と血圧を15秒毎に3分間、連続的に測定記録した。各エピネフリン投与群で心拍数および収縮期血圧の最大変化量（心拍数および収縮期血圧の最大値とそれぞれの基準値の差）の95%信頼区間を計算した。統計学的解析には、一元または二元分散分析と t -test (Bonferroni's correction) を用い行った。

[結果]

エピネフリン（ $1.25\sim 7.5\mu\text{g}$ ）の添加は、用量依存的に心拍増加反応を示し、これは、クロニジンの前投薬を受けた患者でより著明であった。クロニジン群の $7.5\mu\text{g}$ エピネフリン投与は、心拍数および収縮期血圧の最大変化量を同量のエピネフリン（ $7.5\mu\text{g}$ ）を用いた対照群と比較して有意に増加させた（心拍数；クロニジン群 $36\pm 6\text{bpm}$, 対照群 $25\pm 9\text{bpm}$, 収縮期血圧；クロニジン群 $21\pm 11\text{mmHg}$, 対照群 $12\pm 6\text{mmHg}$ ）。また、クロニジン群の $7.5\mu\text{g}$ エピネフリン投与における心拍数最大変化量の95%信頼区間（ $31\sim 41\text{bpm}$ ）と対照群の $15\mu\text{g}$ エピネフリン投与における95%信頼区間（ $25\sim 42\text{bpm}$ ）は、ほぼ同じ範囲であった。一方、同様のエピネフリン投与量における収縮期血圧の最大変化量の95%信頼区間はクロニジン群で $12\sim 30\text{mmHg}$, 対照群で $20\sim 38\text{mmHg}$ であった。

[考察]

クロニジンが心血管作動薬の反応を増強するメカニズムについては、いまだ解明されておらず、不明な点が多いが、以下のような推測がなされている。1) シナプス前 α_2 アドレナリン受容体刺激による交感神経終末でのノ

ルエピネフリン貯蔵量の増加, 2) 効果器におけるアドレナリン受容体の感受性増強, 3) 中枢性 $\alpha 2$ アドレナリン受容体刺激作用による末梢アドレナリン受容体のup-regulation, 4) $\alpha 1$ アドレナリン受容体刺激による直接的な血管収縮作用, などが単独に, あるいは組み合わせることにより, 心血管作動薬の反応を増強する原因となっていると考えられる。

今回研究に用いたクロニジンは, その鎮静効果をはじめ, 麻酔薬効果の増強作用, 全身麻酔薬の使用量の減少, 手術中の血行動態の安定化作用などの多くの利点から麻酔前投薬としての有用性が報告されている。さらに, 心血管系に合併症を有した患者や高齢者における使用も, 硬膜外麻酔の使用と同様にその有効性が報告されてきている。今後は, こういった症例における至適投与量を検討していく必要があると思われる。

また, 今回の結果から, クロニジン前投薬患者に, 従来推奨されている $15\mu\text{g}$ のエピネフリンを硬膜外麻酔のリドカイン試験投与溶液に添加して用いた場合, 予測しがたい心血管系反応が生じる危険性のあることが示唆された。

[結論]

クロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ は, エピネフリン $7.5\mu\text{g}$ の心拍数, 血圧の上昇反応を増強した。麻酔前投薬としてクロニジン $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を用いた場合, 硬膜外麻酔のリドカイン試験投与溶液に添加するエピネフリンの至適投与量は $7.5\mu\text{g}$ (従来より推奨されている投与量の半分) であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

申請者 大畠博人は, クロニジンの前投薬が心血管作動薬の反応に与える影響を検討し, 少量のエピネフリンの心拍増加作用, 血圧上昇作用を増強することを明らかにした。また, クロニジン前投薬患者において硬膜外麻酔を行う際に用いるリドカイン試験投与溶液の至適エピネフリン量は, 従来推奨されている投与量の $1/2$ であるという結論に達した。本研究の成果は, クロニジン前投薬患者における至適エピネフリン投与量を検討した初めての知見であり, また, より安全な麻酔・患者管理を進展させる研究として麻酔学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

[主論文公表誌]

The Optimal Test Dose of Epinephrine for Epidural Injection with Lidocaine Solution in Awake Patients Premedicated with Oral Clonidine

ANESTHESIA & ANALGESIA 86 (5) : 1010~1014, 1998