

## 症例報告

## アンギオテンシン II 受容体拮抗薬の関与が疑われた術中難治性低血圧の 1 例

岡田 修 井上 荘一郎 中川 雅史  
瀬尾 憲正

## はじめに

アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) はアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) に引き続き降圧薬として臨床に用いられるようになった。両者ともに高血圧および慢性心不全治療に有効である。ACE-I はアンギオテンシン II 変換酵素とともにキナーゼも阻害することからブラディキニンの蓄積を来す結果、空咳の合併症が少なくない。一方、ARB はその降圧作用がアンギオテンシン II 受容体自体での拮抗作用によることから、このような副作用がない。最近では空咳の副作用がない ARB が ACE-I より広く用いられるようになってきている。

全身麻酔を受ける場合、ACE-I の内服を継続すると術中の難治性低血圧の発生頻度が高いことは広く知られている。その原因は上述のブラディキニンの蓄積によると考えられている。したがって、術直前の ACE-I の内服は慎重にすべきで、内服している患者の全身麻酔の導入時には低血圧に対する準備をするようにと成書に記載されている<sup>2)</sup>。

しかし、ARB の周術期の投与方法については、まだコンセンサスが得られていない<sup>3)4)5)</sup>。今回、連続して 4 回の麻酔を受けた患者で、2 回目の麻酔で難治性低血圧を来し、その原因が ARB による考えられた症例を経験したので報告する。

## 症例

52歳の男性、身長170cm、体重80kg、職業 消防士

火災現場で2.5mの高さから転落し、右上腕骨開放骨折を来し、午後3時に当院救命救急セ

ンターに搬送されてきた。46歳より高血圧治療を受けており、ARBであるロサルタン・カリウム (ニューロタン®)  $\alpha$ 1受容体プロッカーであるメシル酸ドキサゾシン (カルデナリン®)、 $\beta$ 1選択的プロッカーである塩酸セリプロロール (セレクトール®)、を内服中であった。

【第一回目麻酔】当日午後11時35分より緊急の創部デブリドメントが仰臥位で行われた。麻酔導入はプロポフォール200mg、ベクロニウム10mgで行なった。一過性に収縮期圧58mm Hg、心拍数60/分に低下したがエフェドリン 8mgにて速やかに収縮期圧130mm Hg、心拍数80/分まで改善した。以後亜酸化窒素-酸素-セボフルラン (1.5~1.7%) にて維持し、収縮期圧130~140mm Hg、心拍数80/分台に安定した。

【第2回目麻酔】(図-1)第6病日目に右上腕骨骨折に対し観血的整復固定術が予定された。入院中収縮期血圧が160~170mm Hgであったため、当日朝7時に降圧薬をすべて内服させた(ロサルタン50mgドキサゾシン 2mgセリプロロール

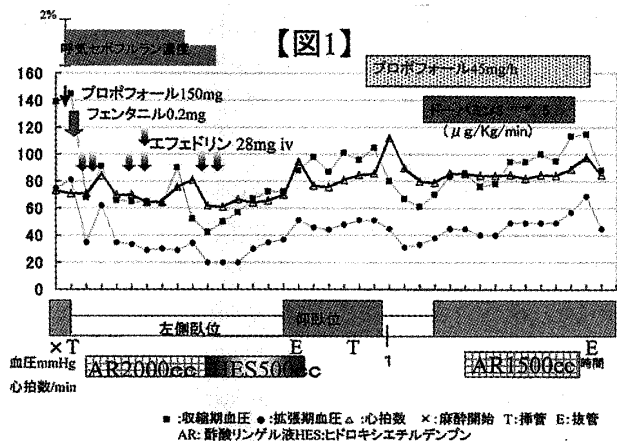


図 1

200mg)。朝8時40分入室。入室時血圧は150/80 mm Hg 心拍数70/分であった。プロポフォール150mg, ベクロニウム8 mgに麻酔を導入した。導入直後, 収縮期血圧は80mm Hg となったが挿管にて回復した。空気-酵素-セボフルラン(0.5~1.8%)にて維持した。手術のため左側臥位にしたが, 体位変換後, 徐々に血圧が低下し, 収縮期圧40mm Hg まで低下した。心拍数60/分, 心電図波形は洞調律で虚血性変化は認められなかった。エフェドリンを投与すると一時的に収縮期血圧90mm Hg, 心拍数80/分程度まで改善するがすぐに低下した。エフェドリンを合計28mg投与しながら輸液負荷(ヴィーン F2000ml, ヘスパンダー500ml)を行ったが, 血圧低下傾向は改善されなかった。そのため, 仰臥位に戻し, 一旦麻酔を中止し覚醒させた。麻酔からの覚醒では神経学的異常認めず収縮期血圧90~100mm Hg 心拍数80~90/分と回復した。低血圧の原因としてセボフルランによる血管拡張を疑い, 麻酔法を全静脈麻酔に変更し再度麻酔を行った。プロポフォール45mg/hr 持続投与を開始し, 就眠後仰臥位で血圧低下がないことを確認し, 左側臥位とした。左側臥位にて再び血圧が60mm Hg まで低下した。ヴィーン F1500ml を負荷したが血圧が回復しないことから, 手術施行は危険であると判断し手術を延期した。麻酔からの覚醒は問題なく血圧も再び回復した。麻酔終了後に行った心臓超音波検査では左室異常壁運動や弁異常は認められなかった。

血圧低下の原因として術当日朝の降圧薬内服が考えられたため, 降圧薬の術前内服は中止して翌日再手術を行うこととした。

【第3回目麻酔】術当日の朝は, 降圧薬の内服を中止した。チオペンタール300mg, ベクロニウム10mgで導入し, 亜酸化窒素-酸素-セボフルラン(2.0~3.0%)で維持した。左側臥位においても収縮期血圧120~140mm Hg と維持され低血圧の発生はなく, 手術は無事終了した。

【第4回目麻酔】4ヵ月後の4月17日に4回目の抜釘術が予定された。高血圧が持続していたため, 当日はメシル酸ドキシゾシンのみ内服した。麻酔はプロポフォール100mg, ベクロニウム10mgにて導入した。血圧は, 入室時140/80mm Hg であったが導入後収縮期圧が60mm Hg まで低下

した。エフェドリン4 mgにて収縮期圧70~80mm Hg に回復した。亜酸化窒素-酸素-セボフルラン(2.0~3.0%)で維持し, 左側臥位においても血圧は低下せず, 手術は無事終了した。

## 考察

本症例では合計4回の全身麻酔が行われた。いずれの麻酔においても低血圧が発生したが, 第二回目の麻酔時の低血圧以外は一過性でありエフェドリンの少量投与で回復した。第二回目の麻酔時の低血圧は, エフェドリン大量投与と大量輸液にかかわらず回復しない難治性低血圧であった。

血圧に影響する因子には, 前負荷, 心収縮力, 後負荷の三つがある。

前負荷の低下が本症例の低血圧の主原因であるとは考え難い。その理由として以下の事が挙げられる。第一回目の麻酔以外は予定手術であり, 術前の補液は十分行われ, 尿量も維持されていたので, 術前の脱水状態は否定できる。また, 左側臥位による静脈還流の低下は, 第二回目を除き第三回目と第四回目には低血圧を来たさなかったことから, 低血圧の原因とは考えられない。さらに, 第二回目の麻酔時の低血圧では大量輸液による容量負荷にも反応しなかった事も挙げられる。心収縮力低下による低血圧も低血圧発生時の心電図ではST変化を認めず, 心エコー検査でも心筋の壁運動は正常であったことから除外できる。以上のことから, 本症例の低血圧の原因は後負荷の低下が一番考えやすい。

本症例の後負荷の低下は硬膜外麻酔を併用しない全身麻酔単独で行われたことから, 交感神経遮断によるものは考え難い。したがって, 周術期に用いられた薬剤(プロポフォール, セボフルラン, ロサルタン, ドキシゾシン, セリプロロール)の関与が疑われる。

プロポフォールは低血圧を呈した2回目と4回目の手術の導入に用いられた。プロポフォールの作用時間は短い。プロポフォールは3コンパートメントモデルによりその半減期が理解されており, bolus投与時のcentral compartment distribution half-timeは1.8~4.1分である<sup>5)</sup>。したがってプロポフォールではアナフィ

ラキシージャック以外に長時間その作用が持続するのではないと考えられた。2回目の難治性低血圧の発症時、まずセボフルランによる血管拡張を疑った。

セボフルランは全ての手術で使用された。しかし2回目の麻酔以外では難治性低血圧を来たさなかった。したがって2回目の麻酔時の難治性低血圧の原因であったとは考えられない。

2回目の麻酔では術前に高血圧が持続していたため、ロサルタン25mgドキサゾシン1mgセリプロロール100mgが内服された。第三回目の麻酔では、降圧薬が第二回目の麻酔時の難治性低血圧の原因と考えられたため、すべての降圧薬の内服を中止した。第四回目の麻酔では、高血圧が持続していたためドキサシミン1mgのみを内服した。本症例で内服していたARBは導入直後に低血圧を来たし、その低血圧が難治性であると言う症例報告はこれまでも散見されている<sup>2)-4)</sup>。また、ARBやACEIや $\beta$ ブロッカーやCa拮抗薬により加療されている高血圧内服治療中の患者において、麻酔導入後の低血圧の発生頻度がARB内服中の患者群に有意に多いという報告がある<sup>2)</sup>。その中では、治療に用いられたエフェドリン、フェニレフリンの投与量がARB内服中の患者群に有意に多かったことも明らかにされている。Bertrandらは、前向き無作為にARBの術当日内服中止薬と内服継続群に分け、エフェドリンまたはフェニレフリン抵抗性の低血圧の発症頻度と低血圧の持続時間を比較した。その結果、内服群で低血圧の発生頻度が有意に多く、低血圧の持続時間も長いことが明らかにされた。

ARBはACE-Iのようにブラディキニンの蓄積は来たさないで、ブラディキニンが難治性低血圧の原因とはならない。ARBの低血圧発生の機序はACE-Iとは異なると言われていたが一致した見解はまだない。異なるブラディキニン、アンギオテンシンII濃度、レンニン-アンギオテンシン系の強い抑制などが難治性低血圧の機序に上げられている。たとえば、ARBはアンギオテンシンII受容体のAT1レセプターのみをブロックするため、増加しているアンギオテンシンIIは血管拡張作用を有するアンギオテンシンII受容体のAT2レセプターに

優位に作用することになり、血圧低下が促進するという説も提案されている<sup>6)</sup>。

2回目の麻酔時に $\beta$ ブロッカーが投与されていたことから難治性低血圧の発生に $\beta$ ブロッカーが少なからず関与していた可能性はある。比較的除脈傾向であったこと、エフェドリン投与による心拍数増加も一過性であったことなどがその関与を示唆していると思われる。しかし $\beta$ ブロッカーが麻酔中に高度な難治性低血圧を呈するという報告は見つける事が出来なかった。

今回の難治性低血圧は左側臥位にて増強した。麻酔中の体位変換に及ぼすアンギオテンシンに関する直接的な文献は見つからなかったが、体位変換時にはアンギオテンシンIIの濃度は上昇するとされており<sup>7)</sup>、ARBが体位変換に伴う自律神経系の反射性循環動態の維持を抑制することは考えられる<sup>8)</sup>。麻酔中は交感神経も抑制されるため、ARBによる交感神経系の抑制により更に血圧が低下しその上投与された交感神経作動薬の効果も弱くなり、難治性低血圧に陥ったと考えられる。ARBの低血圧にはカテコラミンをかえさないバゾプレッシンが有効であるという報告がある<sup>4)</sup>。

1回目の麻酔導入時において難治性低血圧を呈さなかったのは麻酔開始が23時と内服してから半日以上時間が経過した為作用が減弱されたためと思われた。

本症例は1例報告でありしかも複数の薬剤が用いられた。しかし、頻回の麻酔経過と文献的な考察から、本症例の難治性低血圧にARBが寄与していた可能性が示唆される。今後ARBと麻酔の関連について更なる臨床研究が行われる事を期待したい。

## 文 献

- 1) Moser M: angiotensin-converting enzyme inhibitors angiotensin receptor antagonists and calcium channel blocking agents a review of potential benefits and possible adverse reactions. J Am Coll Cardiol.: 1414-1421, 1997.
- 2) Roizen MF: Anesthetic implications of concurrent disease. Anesthesia 5<sup>th</sup> edition, Miller

- RD edi. Churchill Livingstone, Philadelphia 903-1016, 2000.
- 3) Brabant SM, Bertrand M, Eyraud Det al : The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin receptor antagonist. *Anesth Analg*, 81 : 1388-92, 1999.
  - 4) Bertrand M, Godet G, Meerssheat K et al : Should the angiotensin antagonists be discontinued before surgery? : *Anesth Analg* 92 : 26-30, 2001.
  - 5) Eyraud D, Brant S, Nathalie D et al : Treatment of intraoperative refractory hypotension with terlipressin in patients chronically treated with an antagonist of the renin angiotensin system. *Anesth Analg*88 : 980-984, 1999
  - 6) Bryson H M, Bret R, Faulds D : Propofol an update of its use in anesthesia and conscious sedation. *Drugs*50 : 513-559, 1995
  - 7) 堀内正嗣 アンギオテンシン受容体 : 日本臨床62巻 : 29-35, 2004
  - 8) Karlberg B E, Kuylenstierna J, Morales O et al : Hormonal responses to change in posture in hypertensive man evaluation by measurements of prostaglandin E2, renin activity, angiotensin2, and norepinephrine in renal venous blood : *Clin. and exper-theory and practice*7 : 965-983, 1985
  - 9) Licker M, Neidhart P, Lustenberger S : Long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment attenuates adrenergic responsiveness without altering hemodynamic control in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*84 : 789-800, 1996

## Refractory hypotension after induction of anesthesia in a patient treated with an angiotensin receptor antagonist

Osamu Okada, Msasi Nakagawa, Soichiro Inoue, Norimasa Seo

### Abstract

A case of refractory hypotension due to losartan (angiotensin II receptor antagonist, angiotensin receptor blocker, ARB) is reported. Fifty-two year old fireman was scheduled for the elective operation for open correction of his right fractured upper arm. He had been treated hypertension with losartan, doxazosin and seriprorol. Preoperatively the patient took these pills. After induction of anesthesia, the patient was turned to left lateral decubitus position. On the left lateral position, he suffered from refractory hypotension in spite of large volume of fluid replacement and large doses of ephedrine. There were no signs of hypovolemia or myocardial ischemia. The operation was postponed and re-scheduled on the next day. On the second anesthesia, the patient preoperatively took no medication of these anti-hypertensive drugs and the anesthesia was uneventful. These clinical findings suggest that ARB may induce the refractory hypotension and the careful pre-anesthetic evaluation of circulatory status is necessary in the patient with chronically treated by ARB.

(key words: refractory hypotension angiotensin II receptor antagonist anesthesia)