

重度慢性閉塞性肺疾患患者に対して全身麻酔中に投与した アミノフィリンにより心室性期外収縮が発生した一例

四戸 豊, 佐藤 雅仁, 三浦 大輔
畠山 忠臣, 久慈 昭慶*, 城 茂治

岩手医科大学歯学部歯科麻酔学講座

(主任: 城 茂治 教授)

*岩手医科大学歯学部障害者歯科診療センター

(主任: 城 茂治 教授)

(受付: 2002年6月10日)

(受理: 2002年6月24日)

Abstract : Aminophylline, which is a potent and effective bronchodilator, is most useful for the treatment of bronchial spasms in pre- and intraoperative management. But it is well-known that the combination of aminophylline and inhalation often cause a severe ventricular arrhythmia. We reported that we suspected a premature ventricular constraction (PVC) was caused by administering intravenously aminophylline for controlled ventilation of a patient with severe chronic obstructive lung disease during general anesthesia.

A 77-year-old male (height 155 cm, weight 54 kg) patient, diagnosed with right maxillary cyst, was scheduled for a right maxillary cyst extirpation under general anesthesia. Anesthesia was induced with thiopental sodium and maintained with N₂O, O₂ and sevoflurane. During the operation the patient was kept on controlled ventilation monitoring by percutaneous SpO₂, arterial blood gas analysis, etc. without any complications. But it was suspected PVC occurred about five minutes after the intravenous administration of aminophylline given to prevent hypoxemia. It is important to take great care in administering medication, because drug-induced reactions, anesthetic stage and operative invasion may coincide to cause unexpected events.

Key words : aminophylline, premature ventricular constraction (PVC), general anesthesia

緒 言

アミノフィリンは、気管支拡張薬で、周術期における気管支喘息発作の予防や治療のために用いられる。また、肺気腫などの慢性閉塞性肺

疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 以下 COPD) においても、症状改善を期待して用いられている¹⁾。しかし、術中に用いられる種々の薬剤との相互作用によって時に重篤な心室性不整脈を惹起することが知られて

Aminophylline-induced premature ventricular constructions in a chronic obstructive pulmonary disease patient during general anesthesia

Yutaka SHINOHE, Masahito SATO, Daisuke MIURA, Tadaomi HATAKEYAMA, Yoshiaki KUJI* and Shigeharu JOH

Department of Dental Anesthesiology, School of Dentistry, Iwate Medical University

*Department of Dental Center for the Disabled, School of Dentistry, Iwate Medical University

1-3-27 Chuo-dori, Morioka, Iwate, 020-8505 Japan

Table 1. Perioperative laboratory data.

Items	Postponement of Op.	Preop.
FVC (L)	2.80	3.16
%FVC	94.9	103.6
FEV _{1.0} (L)	1.02	1.58
FEV _{1.0} % (L)	37.2 ↓ ↓	50.0 ↓
PEFR (L/S)	1.82	3.35
V ₅₀ (L/S)	0.39	0.77
V ₂₅ (L/S)	0.16	0.33

FVC : forced vital capacity, %FVC : forced vital capacity as the percentage of the predicted value, FEV_{1.0} : one-sec forced expiratory volume, FEV_{1.0}%: forced expiratory volume in one second as the percentage of the predicted value, PEFR : peak expiratory flow rate, V₅₀ : 50 percent of vital capacity, V₂₅ : 25 percent of vital capacity.

おり、これを避けるため術前から術中のアミノフィリンは、慎重に投与すべきであるとも言われている²⁾。

今回、われわれは重度のCOPDの患者に対して笑気・酸素・セボフルレンによる全身麻酔中に、アミノフィリン（ネオフィリン注；エーザイ株式会社）を予防的に投与したところ、心室性期外収縮が発生した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，男性，身長155cm，体重54kg

臨床診断：右側上顎嚢胞

家族歴：特記事項なし

既往歴：45歳時，虫垂炎にて虫垂切除術。60歳ごろより軽い労作においても呼吸困難を自覚していたが，通院歴はなく内科的な治療は行われていなかった。

現病歴：某歯科医院でのパノラマ X 線写真にて右側上顎に嚢胞様透過像を認めたため，本学第二口腔外科へ紹介された。同年1月，上記診断により全身麻酔下での嚢胞摘出術が予定された。

術前検査所見：

1) 理学所見：体格中等度で，栄養状態良好。樽状胸郭を呈し，聴診上呼吸音の減弱，呼気時



Fig. 1. Preoperative chest X-ray.
Cardio-thoracic ratio was 42.0%.

間の延長を認めたが，連続性ラ音など異常呼吸音は聴取されなかった。

2) 術前血液検査所見：アルブミン (Alb) 3.9 g/dlと低値を示し，チモール混濁試験 (TTT) 7.4U，硫酸亜鉛混濁試験 (ZTT) 14.0U，総ビリルビン (T-Bill) 1.3mg/dlと軽度高値を認めた。
3) 肺機能検査所見：1秒量1.02L，1秒率37.2%と低値を示し，重度閉塞性換気障害が疑われた (Table 1)。

4) 胸部 X 線写真所見：心胸郭比42.0%，肺野所見では末梢血管陰影の狭小化，減少に伴う肺野透過性の亢進，肺門陰影の増強が認められた (Fig. 1)。

5) 術前心電図所見：心拍数60回/min，電気軸+80°で，特に異常は認められなかった。

術前経過：

1秒率の低下に伴う閉塞性換気障害の精査を本学医学部付属病院第三内科に依頼したところ，慢性肺気腫と診断された。肺機能検査において肺活量は2.80Lと充分にあるものの緊急を要する手術ではないことから，第二口腔外科，第三内科との対診のうえ，まず呼吸訓練を行うこととし，手術を延期した。以後，1週間のスワフル®による腹式呼吸訓練を行い，1秒量1.58L，1秒率50.0%と著しい改善がみられたため全身麻酔下にて嚢胞摘出術を施行することとした

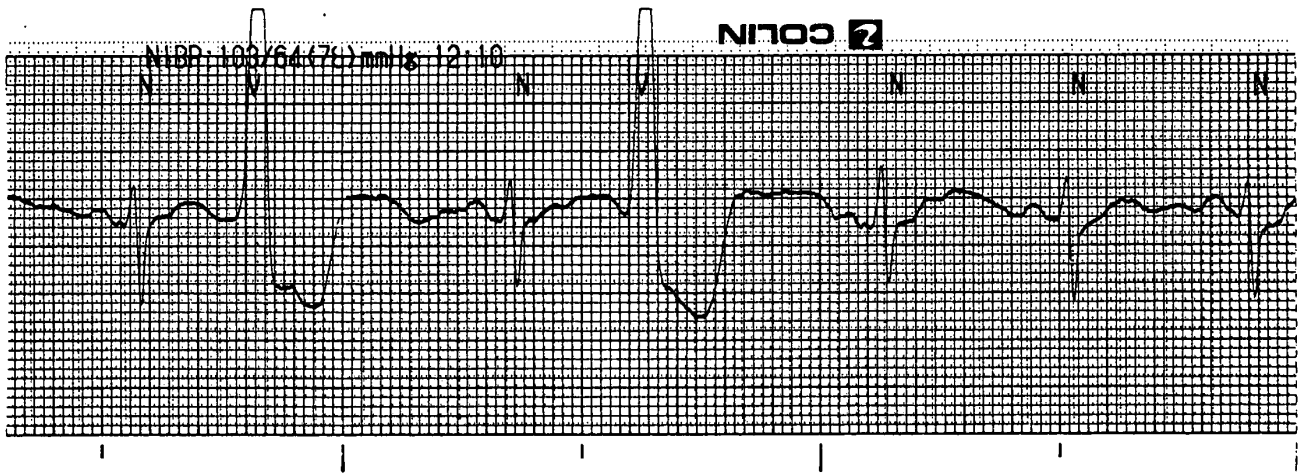


Fig. 2. Intraoperative electrocardiogram.
PVC was observed in modified leads II of the ECG, 103-64BP/mmHg, 75HR beats/min.

Aminophylline

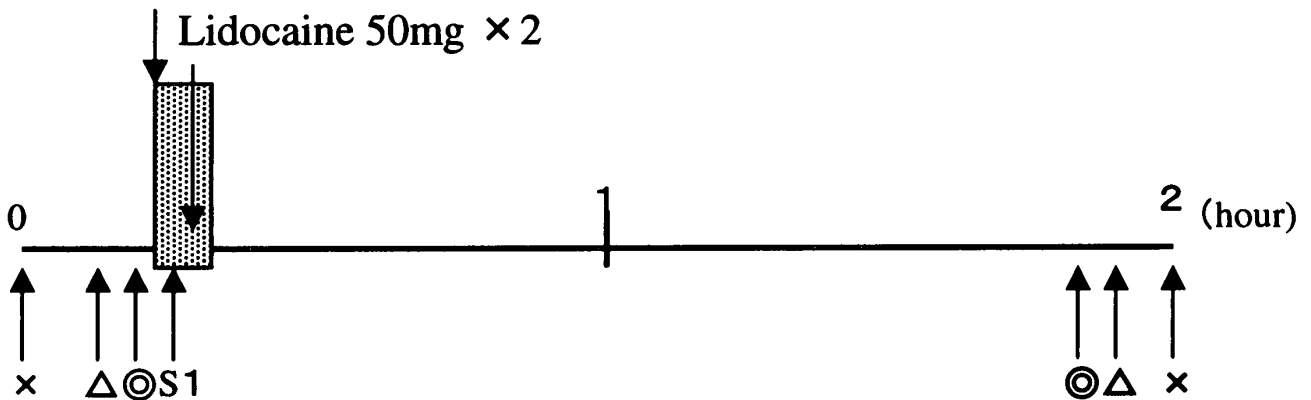


Fig. 3. Schematic diagram.
Shaded area denotes duration of Aminophylline.
x: Anesth. start, Δ: Intubation, ◎: Ope. start, S1: PVC was observed in modified leads II of the ECG, ◎: Ope. end, Δ: Extubation, x: Anesth. end.

(Table 1)。

麻酔経過:

麻酔導入30分前に前投薬として、ミダゾラム 2 mg, 硫酸アトロピン0.2mgを静脈内投与した。麻酔導入はチオペンタールナトリウム150mg, 臭化ベクロニウム6.0mgにより急速導入し, 経口挿管した。麻酔維持は, 笑気 4 l/min, 酸素 2 l/min, セボフルレン 1~1.5%にて行い, フェンタニールを50μgずつ適宜投与した。挿管10分後の血液ガス分析では, 吸入酸素濃度 (FiO₂) 33%で動脈血酸素分圧 (以下 PaO₂) 176.4mmHg, 動脈血炭酸ガス分圧 (以下 PaCO₂)

42.7mmHg, 動脈血酸素飽和度 (SaO₂) 98.7%, 肺胞気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) 27mmHgであった。手術開始5分後から, 換気の予備能力を改善し, 術中の低酸素症を回避するため, 予防的にアミノフィリンを10mg/minで持続投与を開始した。その約5分後, 心室性期外収縮の単発が認められ, さらに8回/min程度の頻度で出現したため, リドカイン50mgを静脈内投与したところまもなく消失した (Fig. 2) (Fig. 3)。さらに数分後再び心室性期外収縮が出現したためリドカイン50mgで対処し, アミノフィリン誘発性不整脈も考慮して投与を中止した。投与中止までのアミノフィリンの総投与量は80

mgであった。以後は術中、術後とも心室性期外収縮の発生は認められなかった。

術中の循環動態は血圧100～110/55～70mmHg, 心拍数60～70回/minと安定して経過し、覚醒状態も良好で特に問題なく終了した。手術時間1時間20分, 麻酔時間2時間, 術中輸液900ml, 尿量400mlであった。

考 察

COPDの患者は、高齢化社会を迎えた現在年々増加しており、また在宅酸素療法の一般化により、比較的質のよい日常生活を送っている。このため近年、COPDを合併した患者が手術を受ける機会も増えてきている³⁾。

COPDを合併した患者の全身麻酔管理に関しては、その予備力や病期の進行変化に応じて内科的薬物療法が変更されたり、新たに不整脈などの合併症を生じてくる可能性もあるため、経過時点毎の病態を十分に把握し、それにみあった適切な管理を行うことが必要である。

本症例は、慢性肺気腫のため、1秒率が37.2%と低下しており、重度の閉塞性換気障害を呈していた。一般的に1秒率40%未満では、%分時最大換気量（以下%MVV）が著しく低下し、周術期の呼吸不全や術後の肺合併症の発生率が著しく高くなるとされている³⁾。このことから、本症例で、手術予定をいったん延期し、術前の呼吸訓練を実施したことは適切であったと考える。COPDを合併した患者では、呼吸困難のため運動を回避する傾向があり、そのため呼吸筋の廃用性萎縮が起り、一層呼吸困難を増悪させるという悪循環が起る³⁾。これを防ぐため、術前の腹式呼吸、口すぼめ呼吸、催咳法などによる呼吸訓練が推奨されている。本症例でも、1週間のスウフル®を用いた腹式呼吸訓練によって1秒率50.0%にまで回復し得た。

一方、COPDを合併した患者においてアミノフィリンは、その気管支拡張作用により1秒量、MMVを増加させ、呼吸筋の肋間筋や横隔膜に作用して収縮力を増強し、さらに中枢神経刺激、抗炎症作用などにより呼吸予備力を改善

させるとされている⁴⁾。本症例でも、換気の予備能力を改善し、術中の低酸素症を回避するためアミノフィリンを予防的に投与した。この間、心拍数、血圧などモニターしながら投与しており、本症例において投与量、投与速度については問題なかったと考えられた。

しかし、アミノフィリンは過量投与（20mg/ml以上）によって熱感、不整脈、低血圧、過呼吸、まれにショックなどが出現する可能性があるほか²⁾、吸入麻酔薬、血管収縮薬など術中使用薬との併用により重篤な不整脈を発症したという報告も多い⁵⁾。その作用機序としては、吸入麻酔薬による心筋のカテコラミン感受性の上昇、およびアミノフィリンのホスホジエステラーゼ阻害による細胞内c-AMPの増加との相乗効果などが挙げられる⁵⁾。また、もともとCOPDの患者では、健常者に比して、心房性・心室性不整脈の発生頻度が高いとも言われている⁶⁾。

一方、術中の心室性不整脈の発生原因として、一般的に1)低酸素症、2)酸・塩基平衡や電解質の異常、3)薬物、4)自律神経系の変化や遊離されたヒスタミン、感染症などが挙げられる⁶⁾。1)および2)の原因については、本症例では調節呼吸により経皮的動脈血酸素飽和度（以下SpO₂）99%、呼気終末炭酸ガス分圧（以下EtCO₂）35～37mmHgとなるよう管理しており、血液ガス分析でも、pH7.36, PaCO₂42.7mmHg, PaO₂176.4mmHg, K⁺3.62mmol/Lと、全て正常範囲内であり否定できた。3)については、本症例では術前は、もとより術中・術後ともアミノフィリン以外の循環作動薬は投与されていなかった。4)については、自律神経系は麻酔や外科的侵襲により変動しやすいが、本症例では術中を通じて血圧100～110/55～70mmHg, 心拍数60～70回/min, SpO₂/EtCO₂99/35～37と比較的安定して経過していたことから循環器系からみる限り自律神経系の変動は大きくなかったと考えられるが、その関与については不明である。いずれにせよ術開始直後よりアミノフィリンを投与し、さらにその約5分後より心室性期外収縮が発生したことから、手術操作開始によ

り血中カテコラミンの上昇, さらに内因性カテコラミンの放出促進作用を持つアミノフィリンの投与, そして吸入麻酔薬による心筋カテコラミン感受性の上昇などいくつかの要因が重なり, それらの相乗作用により心室性不整脈が誘発されたものと推測した。

結 語

今回, 重度閉塞性肺疾患(慢性肺気腫)を合併した患者の全身麻酔中に心室性期外収縮が発生した1例を経験した。その原因として, 換気効率の改善を期待して予防的に投与したアミノフィリンの関与が示唆された。全身麻酔中に種々の薬剤を併用する際は, その薬剤に対する反応性の個体差のみならず, 麻酔深度, 麻酔薬との相互作用, 手術侵襲により予期せぬ生体反応が発生することがあり, 特に高齢者は生理機能が低下しており肝, 腎などの機能障害を伴う

ことが多いので, 投与速度(50mg/min以内)を緩徐にし投与量(最大量:12mg/kg/day以内)²⁾を減量するなど十分注意する必要があると思われる。

文 献

- 1) Nagai, A., and William, W.: The National Institutes of Health Intermittent Positive Pressure Breathing Trial: Pathology Studies. *Am. Rev. Respir. Dis.* 132: 946-953, 1985.
- 2) 森田 寛, 浦部昌夫, 灰田美知子, 工藤三恵子, 水島 裕, 宮本昭正: 今日の治療薬, 1998年版, 南江堂, 東京, 487-501ページ, 1998
- 3) 目黒和子, 山田雅子: 慢性閉塞性肺疾患合併症患者の周術期管理, *臨床麻酔*, 23: 1864-1870, 1999.
- 4) Stirt, J. A., and Sullivan, S. F.: Aminophylline. *Anesth. Analg.* 60: 587-602, 1981.
- 5) Roizen, M. F., and Stevens, W. C.: Multifocal ventricular tachycardia due to the interaction of aminophylline and halothane. *Anesth. Analg.* 57: 738-741, 1978.
- 6) 藤森尚子, 上田慶二: 慢性閉塞性肺疾患における不整脈, *Modern. Physician.* 8: 11-14, 1988.