



糖尿病患者における麻酔中の圧受容器反射機能

武士, 昌裕

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1995-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲1335

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1001335>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・（本籍）	たけ し まさ ひろ 武 士 昌 裕	（静岡県）
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）	
学位記番号	博い第923号	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当	
学位授与の日付	平成7年3月31日	
学位論文題目	糖尿病患者における麻酔中の圧受容器反射機能	

審 査 委 員	主査 教授	尾 原 秀 史
	教授	岡 田 昌 義 教授 横 山 光 宏

論 文 内 容 の 要 旨

糖尿病患者における突然死や周術期の突然の呼吸循環虚脱の一因として、糖尿病性自律神経障害が重要視されている。全身麻酔が圧受容器反射を抑制することは周知であり、一方、糖尿病患者においても圧受容器反射が障害される。しかし、全身麻酔が糖尿病に合併する自律神経障害にどのような影響を及ぼすかを検討した報告はない。そこで我々は、糖尿病患者における覚醒時、及び全身麻酔時の圧受容器反射機能を検討したので報告する。

〈対 象〉

全身麻酔下に予定手術をうける成人43例（ASA 1-3）を対象とした。26例はインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）患者であり（DM群）、立ちくらみ、胃腸症状、尿閉、失禁、イスポテンスなどの自律神経症状を自覚するものはいなかった。また脳梗塞、一過性脳虚血、虚血性心疾患、高血圧、腎機能障害、および心房細動などの不整脈をもつ症例は除外した。

他の17例は手術対象となる疾患以外に合併症をもたない症例（C群）とした。

〈方 法〉

麻酔前投薬は投与しなかった。手術室入室後心電図を装着し、上肢に末梢静脈路及び橈骨動脈にカテーテルを留置した。心電図および橈骨動脈圧のモニターの出力をカセットテープに記録した。

まず、患者に続けて強く咳をするように命じた（咳実験）。さらに1分後に圧受容器反射試験としてニトログリセリン5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、メトキシミン20-30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ のうちどちらかを無作為に経静脈的に急速投与し、反射性心拍変化の終了より5分以上経過してからもう一方の薬剤を投与した（降圧試験、昇圧試験）。

麻酔導入挿管はサイアミラル5 mg/kg 、ベクロニウム0.2 mg/kg により行った。麻酔維持には酸素、60%笑気、およびイソフルレン（I）0.4-0.6%またはセボフルレン（S）0.8-0.9%を使用した。吸入麻酔薬の違いによりC群、DM群をさらに各々C-I群、C-S群、DM-I群、DM-

S群のサブグループに分けた。麻酔導入から約15分後に再び圧受容器反射試験を施行した。

カセットテープに記録された心電図と動脈圧のアナログ信号にデジタル変換を加え、心電図R-R間隔(RR, msec)および一心拍毎の平均動脈圧(MAP, mmHg)の数値群を得た。

上記のデータを元に以下の検討を行った。咳試験において一過性の心拍数(HR, bpm)の増加がおこるが、この変化量(Δ HR)を求めた。麻酔導入前および導入後における圧受容器反射試験直前の安定時のMAPとHRをベースライン値とした。圧受容器反射試験時に変化するMAPと対応するRRを抽出し、MAPをX軸、PRをY軸とする座標軸上にプロットし、得られた一回帰直線の傾きを圧受容器反射感度(baroreflex sensitivity, BRS, msec/mmHg)とした。さらにサイアミラル投与直前(a)、投与後(b)、挿管直前(c)、および挿管後(d)の4ポイントにおけるMAP、HRを比較し、またサイアミラル投与あるいは挿管によるMAPの変化量(Δ MAP)およびHRの変化量(Δ HR)を比較した。

統計学的検討としては、背景因子の比較にはunpaired T testを使用し、MAP、HRとこれらの変化量およびBRSに関しては、群間比較はWilcoxon rank-sum test、群内比較はWilcoxon signed rank-sum testを使用した。有意水準は5%とした。

〈結 果〉

本文中、および図表中の数値表現にはMean $\pm$ SDを使用した。

背景因子については群間差はなかった。DM群における治療方法、罹病期間、HbA1cに麻酔方法間の差はなかった(表1)。

以下、C-I群とDM-I群とを比較した。咳試験の Δ HRはC-I群が有意に大きかった。(図1-A)。導入前後におけるMAP及びHRのベースライン値には群間差はなく、両群ともに導入後ベースラインMAPは導入前に比較して有意に低かった。ベースラインHRには両群で導入前後の差はなかった。降圧、昇圧試験におけるMAPの変化量には群間差を認めず、導入前と後の比較でも両群ともに差はなかった(表2)。BRSの群間比較では、導入前後の両試験におけるBRSはいずれもDM-I群が有意に低値であった。導入前後の比較では、両群において降圧、昇圧試験の両方で導入後BRSは導入前に対し有意に抑制された。(図2-A, B)。

上記の項目につきC-S群とDM-S群とを比較したところC-I群対DM-I群とほぼ同様の結果を得た(図1-A, 表2, 図2-A', B')。

同様にC-I群対C-S群の比較、およびDM-I群対DM-S群の比較を行った結果、全ての項目で有意差がなかった。

C群とDM群間における咳試験の Δ HRには明らかな差が認められた。(図1-B)。C群を咳試験時の Δ HRが12以上の症例と未満とに分けてBRSを比較した結果、導入前後の降圧、昇圧両試験のすべてで有意差はなかった。同様にDM群を咳試験時の Δ HRが8以上か未満かで分けたところ、すべてのBRSに有意差を得た(表3)。両群を年齢が55歳以上の症例と未満とに分け、咳試験時の Δ HR、BRSを比較した(表4)。C群では咳試験時の Δ HR、導入前の降圧、昇圧両試験のBRSには年齢による有意差はなかったが、導入後両試験のBRSは55歳以上の症例が有意に低値であった。一方、DM群には年齢による差を認めなかった。DM群において治療方法、罹病期間あるいはHbA1cと、咳試験時の Δ HRおよび導入前後のBRSとの間には相関関係はなかった。麻酔導入直前から挿管後にかけて両群間にMAPの差はなかった(図3-A)。HRは挿管直前のポイントでDM群がC群よりも頻脈を呈したが($P<0.0005$)、他のポイントでは差がなかった(図3-B)。サイアミラー

ル投与および挿管による Δ MAPはいずれもDM群がC群よりも大きく（図3-C）、 Δ HRはDM群がC群よりも小さかった。（図3-D）。

〈考 察〉

本研究ではイソフルレン、セボフルレンを単独の場合およそ0.5MACの濃度で使用した。対照患者、糖尿病患者ともに導入後の動脈圧低下の程度、心拍数およびBRSには両麻酔薬の間で差異が見られなかったため、麻酔深度および圧受容器反射抑制の程度に両者の差異はないと考えられる。

覚醒時、麻酔時のいずれにおいても圧受容器反射を施行する直前の平均動脈圧、心拍数に対照患者と糖尿病患者との差がないことから、本試験は同一の条件下で行われた。また降圧、昇圧試験による平均動脈圧の変化量に両者の間で差がなかったことは、圧受容器に対する刺激が同一であったことを意味する。覚醒時、糖尿病患者のBRSは対照患者に比較して降圧、昇圧両試験ともに低値を示し、麻酔薬によらず導入後は両試験でさらに低下した。0.5MACの濃度は手術に必要な麻酔深度としては不十分であり、吸入麻酔の濃度依存性にBRSが低下することは知られている。よって手術可能な麻酔深度における糖尿病患者は心拍反射のみならず圧受容器反射の他の効果器、すなわち心筋収縮力および末梢血管緊張の変化も極度に抑制され、無反応に近い状態になると予想される。圧受容器反射機能の低下した高齢者で、全身麻酔中における肺加圧時迷走神経反射による徐脈が発生しやすいという報告があるが、交感、副交感神経が極度に抑制された状態ではもはや両神経系の統合が失われ、機序は不明であるがparadoxic Bezold-Jarisch reflexなどの通常では起こりえない反射が惹起されやすくなるようである。これが周術期における糖尿病患者の突然の徐脈や血圧低下などの要因かもしれない。

本研究では、咳による心拍増加の程度は、麻酔法によらない対照患者と糖尿病患者との比較では後者が明らかに少なかった。また対照患者で咳試験と圧受容器反射試験との相関性はみられなかったが、糖尿病患者では、咳試験による心拍増加が少ないものは導入前後ともにBRSが明らかに低下していた。対照患者と糖尿病患者との間に強い有意差があった圧受容器反射試験結果からも、咳実験は特に自律神経機能が低下している糖尿病患者のスクリーニングとして有用な可能性がある。

自律神経機能は加齢とともに低下する。我々は全身麻酔下の対照患者においてこの傾向を認めたが、糖尿病患者では認めなかった。これは糖尿病患者における自律神経障害が年齢と無関係に発症し進行するため、年齢の自律神経機能に及ぼす影響が相殺されるからであろうと考えられる。

糖尿病の罹病期間およびHbA1cと覚醒時の自律神経機能指標（咳実験、導入前BRS）との間に相関関係はなかった。腎症および網膜症の重症度が血糖値や罹病期間とよく相関するのに対し、神経症は血糖や代謝の調節が良好な時期にも発症、進行しうる。さらに自律神経障害は、比較的早期から発症し頻度が高いとされている。周術期の循環虚脱例のなかには術前自律神経症状を訴えず、術後に種々の検査により自律神経障害の合併が明らかとなったものもある。以上より、比較的合併症が少ないと思われる糖尿病患者で自律神経症状を自覚しない場合でも、心血管系の代償機能が著しく低下している可能性がある。

糖尿病患者では麻酔導入挿管時比較的一定の心拍数に対して血圧の変動が大きく、麻酔維持中には自律神経系が統合性を失うほどに極度に抑制され、外科的刺激を引き金として反射性徐脈、血圧低下などが起こりやすい状態となっている。筋弛緩リバース時および術後回復室においても予期せぬ呼吸循環虚脱が報告されている。術前の十分な自律神経機能評価は言うまでもなく、周術期の綿密なモニタリングおよび循環動態の変動を最小限にするため投与薬剤のタイトレーションは必須と思われる。

表1 背景因子

	n (男/女)	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	治療 ^a	罹病期間 (年)	HbA _{1c} (%)
C-I群	9 (6/3)	54.4±7.7	163±8	62.2±8.5	—	—	—
DM-I群	13 (8/5)	56.9±10.8	162±12	57.9±12.7	5/4/4	7.0±5.2	7.7±1.8
C-S群	8 (3/5)	52.5±9.1	158±6	57.8±8.1	—	—	—
DM-S群	13 (9/4)	54.2±11.4	162±9	54.8±10.6	6/4/3	8.6±6.0	8.2±2.0
C群	17 (9/8)	53.5±8.2	160±7	60.1±8.4	—	—	—
DM群	26 (17/9)	55.5±10.9	162±10	56.2±11.4	11/8/7	7.9±5.5	7.9±1.9

^a インスリン/経口血糖降下薬/食事運動療法の順に例数を示す。

表2 麻酔導入前後のベースライン値および降圧・昇圧試験時のΔMAP

	麻酔導入前				麻酔導入後			
	ベースライン		降圧試験	昇圧試験	ベースライン		降圧試験	昇圧試験
	MAP	HR	ΔMAP	ΔMAP	MAP	HR	ΔMAP	ΔMAP
C-I群	109±14	65±9	31±11	22±9	92±14 ^b	68±13	30±7	23±9
DM-I群	105±11	70±18	36±13	24±9	94±11 ^d	73±22	35±10	23±10
C-S群	101±14	75±21	31±5	24±8	96±11 ^a	79±20	38±14	27±11
DM-S群	100±23	76±17	34±13	22±6	88±23 ^c	78±20	37±11	33±19
C群	106±14	70±16	31±9	23±8	94±12 ^e	73±17	34±11	25±10
DM群	103±18	73±17	35±13	23±8	98±22 ^e	75±21	36±11	27±16

導入前のベースラインMAPに対し a P<0.05, b P<0.005, c P<0.001, d P<0.0005, e P<0.0001。

表3 咳実験結果別のBaroreflex Sensitivity

咳試験	ΔHR	n	導入前BRS		導入後BRS	
			降圧試験	昇圧試験	降圧試験	昇圧試験
C群	<12	8	7.2±5.2	7.4±5.3	2.5±1.8	5.6±3.5
	≥12	9	6.5±3.4	12.9±9.6	4.0±1.7	8.4±3.3
DM群	<8	15	2.8±2.0	2.8±1.8	1.0±1.6	1.4±1.5
	≥8	11	4.7±2.8*	6.4±4.1*	2.5±1.4**	3.9±2.9***

DM群において咳実験のΔHRが8 bpm未満の症例に対し★P<0.05, ★★P<0.01, ★★★P<0.005。

表4 年齢別の咳実験およびBaroreflex Sensitivity

	年齢 (歳)	n	咳試験 ΔHR	導入前BRS		導入後BRS	
				降圧試験	昇圧試験	降圧試験	昇圧試験
C群	<55	9	12.6±5.4	6.5±2.5	12.3±9.9	4.2±1.6	9.3±3.2
	≥55	8	12.1±5.9	6.9±5.2	10.2±7.8	2.9±2.0*	5.6±2.9*
DM群	<55	13	7.8±3.5	3.6±2.1	4.8±4.2	1.8±1.7	2.6±2.4
	≥55	13	8.2±5.4	3.6±2.9	3.9±2.5	1.6±1.7	2.2±2.1

C群において55歳未満の症例に対し * P<0.05。

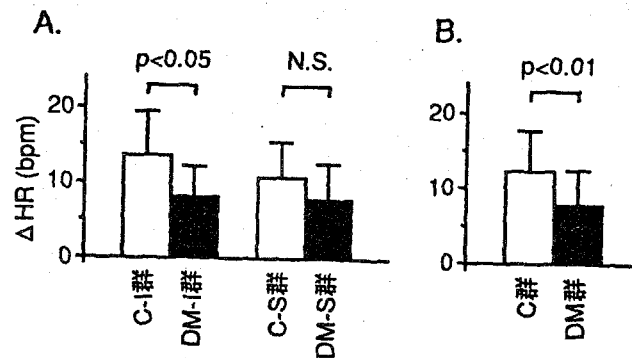


図1 咳実験における心拍増加反応(ΔHR)の比較

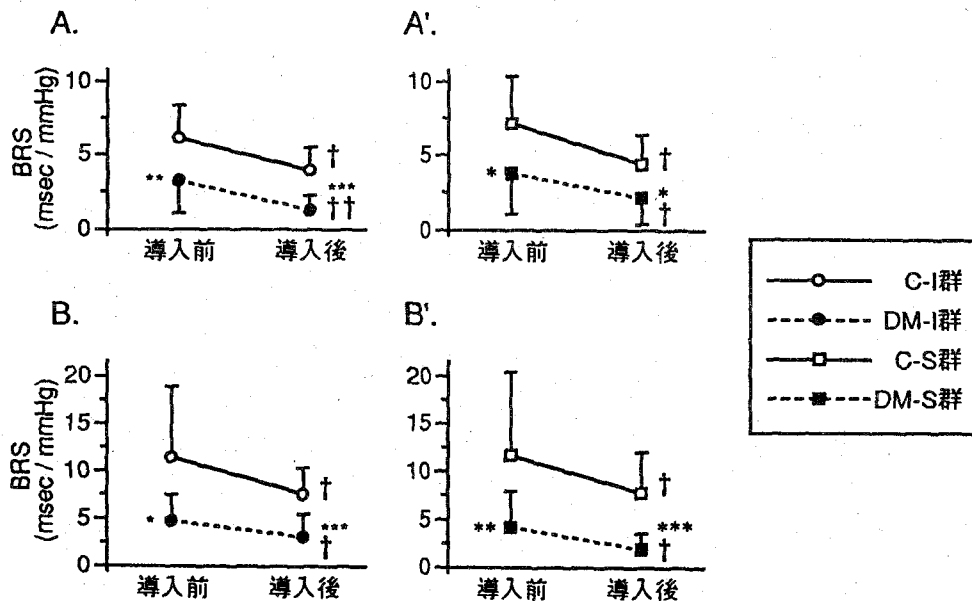


図2 Baroreflex Sensitivity (BRS) の比較

A: 降圧試験C-I群対DM-I群, B: 昇圧試験C-I群対DM-I群, A': 降圧試験C-S群対DM-S群, B': 昇圧試験C-S群対DM-S群, C-I群に対して★P<0.05, ★★★P<0.01, ★★★★★P<0.005, C-S群に対して* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.005。導入前値に対して† P<0.05, †† P<0.01。

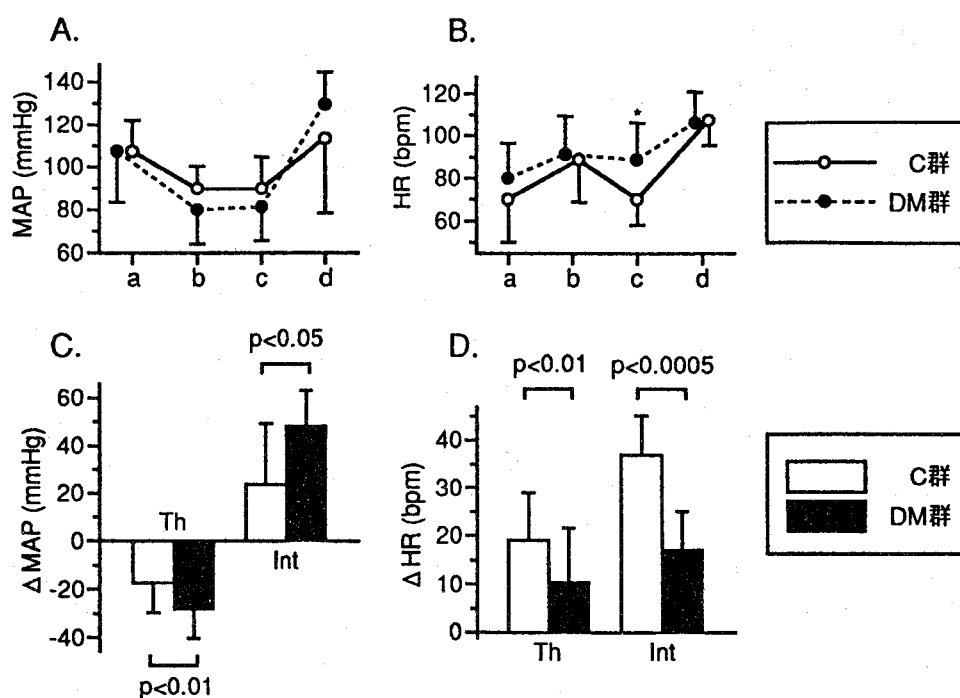


図3 麻酔導入・挿管時における血行動態

A, B: サイアミラル投与直前 (a), 投与後 (b), 挿管直前 (c), 挿管後 (d)におけるMAPおよびHRの推移。★C群に対して $P<0.0005$ 。

C, D: サイアミラル投与時 (Th), 挿管時 (Int) のMAP, HRの変化量

論文審査の結果の要旨

糖尿病はしばしば突然死をおこす疾患として知られ、その原因として、虚血性心疾患の他に自律神経障害が強く関与するとされる。さらに糖尿病患者にみられた突然の徐脈、血圧低下および心呼吸停止に関する多数の報告は、術中術後の時期に集中している。全身麻酔自体が自律神経活動を抑制する事実から、このような呼吸循環虚脱との関連が示唆されてきたが、全身麻酔が糖尿病に合併する自律神経障害にどのような影響を及ぼすかを検討した報告はない。本研究者は、全身麻酔中にも評価が可能な自律神経機能試験として、動脈圧受容器を介した心拍反射に着目した。

全身麻酔下に手術を受ける症例43例中、糖尿病を合併しない対照患者17例と自律神経症状を自覚しない糖尿病患者26例について、麻酔導入前および導入後において降圧試験（ニトログリセリン）、昇圧試験（メトキサミン）による圧受容器反射感度を比較した。吸入麻酔薬としてイソフルレンとセボフルレンの比較を同時に行った。また、麻酔導入前、咳による心拍数増加反応を両群で比較した。

咳実験の心拍反応および導入前の降圧、昇圧両試験による圧受容器反射感度は糖尿病群が対照群に比較し有意に低かった。導入後両試験の圧受容器反射感度は導入前に比較し両群ともに抑制され、糖尿病群は対照群に比較し有意に低く無反応に近い状態となった。麻酔導入および気管内挿管による平均動脈圧の変動は糖尿病群が有意に大きかったのに対し、心拍数の変動は有意に少なかった。また同一の麻酔深度におけるイソフルレンとセボフルレン間の比較では、上述の指標間に差を認めなかった。

以上より、本研究者は、糖尿病患者における自律神経障害が全身麻酔中にさらに抑制されることを明らかにし、周術期の呼吸循環虚脱の一因である可能性を示唆した。また糖尿病患者では麻酔導入時

の循環動態変動が大きいことを示した。さらに術前の自律神経機能評価として咳実験の有用性を確認した。

本研究は、糖尿病患者について、その圧受容器反射機能を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった全身麻酔との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。