

術後高血圧に対する危険因子の探索ならびに
降圧療法の検討

西垣 玲奈

目 次

| | |
|--|----|
| 略語リスト | 1 |
| 序 論 | 3 |
| 第1章 術後高血圧に対する危険因子の探索 | 7 |
| 第1節 緒言 | 7 |
| 第2節 対象と方法 | 8 |
| 第1項 調査対象 | 8 |
| 第2項 解析方法 | 8 |
| 第3節 結果 | 12 |
| 第1項 術後の高血圧性急迫症の発症状況 | 12 |
| 第2項 単因子解析による危険因子の探索 | 12 |
| 第3項 重回帰分析による危険因子の探索 | 12 |
| 第4項 ロジスティック回帰分析による危険因子の探索 | 15 |
| 第4節 考察 | 19 |
| 第2章 術後の血圧上昇に対するニトログリセリンテープ貼付ならびに ニフェジピン舌下投与の降圧効果の検討 | 22 |
| 第1節 緒言 | 22 |
| 第2節 対象と方法 | 23 |
| 第1項 調査対象 | 23 |
| 第2項 解析方法 | 23 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| 第3節 結果 | 26 |
| 第1項 ニトログリセリンテープ貼付の降圧効果 | 26 |
| 第2項 ニフェジピン舌下投与の降圧効果 | 29 |
| 第3項 ニフェジピン舌下投与での降圧効果に影響を及ぼす 因子の探索 | 29 |
| 第4節 考察 | 34 |
| 総括 | 38 |
| 謝辞 | 42 |
| 引用文献 | 43 |
| 論文リスト | 47 |

略語リスト

本論文中では、以下の略語を用いた。

BMI : Body mass index, 体格指数

TNG : Nitroglycerin, ニトログリセリン

NIF : Nifedipine, ニフェジピン

SBP : Systolic blood pressure, 収縮期血圧

DBP : Diastolic blood pressure, 拡張期血圧

MBP : Mean arterial pressure, 平均動脈圧

序 論

近年、高齢者人口の増加、高齢者に対する手術適応の拡大、さらに若年者層における生活習慣病の増加に伴い、様々な背景因子を持つ患者に手術を施行する機会が多くなっている。その結果、高血圧を合併する患者の手術例数が増加している。高血圧患者では種々の潜在的な器質的、機能的臓器障害があると考えられている。したがって、手術、麻酔などの侵襲下では臓器不全が正常血圧者よりも高頻度に生じ易いと考えられている。

術後高血圧の発症機序

術中からの異常血圧上昇の発症機序は、手術や麻酔によりカテコールアミン量の増加、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の不均衡や圧受容体の機能異常が生じ、末梢血管抵抗が増すためと考えられている¹⁾。術後では、低酸素（血）症、高炭酸（血）症、疼痛、麻酔覚醒時の興奮や気管内挿管などによる不快、過剰輸血・輸液、低体温、膀胱充満、脳圧上昇などが原因となるが¹⁻³⁾、主因は疼痛 35%、興奮 17%、高炭酸症 15%で不明が 17%と報告されている⁴⁾。しかし、術前の高血圧の有無が大きく関与するものであり、器質疾患によるものが 53%という報告もある（腎不全：17%、糖尿病：13%、冠動脈疾患：10%、不整脈：9%）²⁾。術後の異常血圧上昇の原因にはこれらの複数の要因が絡んでいることが予想される。

術後高血圧に対する降圧意義

術後高血圧に対する周術期における降圧の主な目的は、術後の著しい圧負荷により生じるうっ血性心不全の予防である。また、高血圧持続例では代償性左室肥大が左心仕事量の増大を促進するうえ、血圧上昇による血管破綻が起きる

可能性がある。さらに、適正な術後の血圧管理がなされていない場合、脳出血、手術野出血、心筋虚血、内臓虚血、心不全、不整脈や腎不全などの術後合併症が起きる可能性がある^{1,3,5-11)}ためにその予防を目的としている。従って、通常の外来患者で異常とされる血圧値とは異なる。

術後高血圧の降圧指標血圧

我が国では、術後収縮期血圧が 180mmHg 以上を示す場合に異常高血圧とする報告²⁾がある。英国では収縮期血圧が 190mmHg、拡張期血圧が 100mmHg を超えると合併症が多くなるという報告³⁾がある。米国では、開心術では収縮期血圧が 140mmHg 以上、拡張期血圧が 95mmHg 以上を降圧対象、非心臓手術では術前血圧の 20%以上の増加で、あるいは収縮期血圧が 140mmHg 以上、拡張期血圧が 95mmHg 以上、あるいは収縮期血圧が 200mmHg、拡張期血圧が 110mmHg 以上とする報告¹⁾がある。また、平均血圧が 130mmHg 以上になると、術前が正常血圧である症例ならば脳血流の自動調節能が失われる可能性があるために降圧療法を行うべきとされている¹²⁾。

術後高血圧の降圧目標血圧

術後高血圧発症において、収縮期血圧が 180mmHg あるいは拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す場合には 160/95mmHg 程度あるいは術前血圧の 20%以内を目安に降圧を試みる。一方で、急激な血圧低下は、組織の血液灌流を低下させ、各種臓器の機能障害を助長する恐れがあるために注意が必要である。

術後高血圧の降圧治療

術後高血圧に対する治療方法として、疼痛のコントロール、in out balance 調節、呼吸管理、血圧管理があげられる。術後は疼痛、不安、興奮などで血圧が

上昇することが多いので鎮痛薬、鎮静薬の投与や神経ブロックの追加で降圧することがある。中心静脈圧が高く循環血漿量の過多が血圧上昇の主因と推測される場合にはフロセミドを投与し、十分な尿量を確保し、血圧を観察しながら尿量を維持させる。

以上の方法で、降圧効果が不十分なときは降圧薬を用いて対処する。ニカルジピン、ジルチアゼムやニトログリセリン（以下 TNG と略す）の静脈内投与では効果の速効性が望める。持続的に降圧の必要な時には降圧薬の静脈内点滴投与を行う。虚血性心疾患を合併する場合には、TNG 静脈内投与が有効である。また、TNG や硝酸イソソルビドの貼付剤も用いられる。ニフェジピン（以下 NIF と略す）の舌下投与は速効性であり、確実な血圧下降をもたらすが、一方で過度な組織灌流の低下をきたさぬように配慮が必要である。また、術後経口摂取が可能となれば速やかに経口薬へと移行する。

手術前に血圧のコントロールが十分に行われている症例もあれば、緊急手術のためコントロールがされていない症例もあり、手術予定患者の血圧をどの程度までコントロールすべきか、あるいは十分コントロールされていない患者のリスクをどのように評価すべきかということは、手術適応患者の血圧管理において重要な課題である。とくに、術前に高血圧を合併している患者は血圧上昇を来しやすいとの報告³⁾があるが、実際に高血圧の術前合併によりもたらされる術後高血圧発症へのリスクはどの程度であるかは未だ明確にされていない。

術後高血圧の指標となる術後最高収縮期血圧と術後高血圧性急迫症に関与する危険因子の探索を行うことにより、個々の患者に応じたリスクを示唆することが可能となると思われる。今回、患者の背景因子から危険因子を明らかにし、それぞれの危険因子のオッズ比を求めることができた。この得られた結果を基に、術後高血圧を防ぐことで術後高血圧に伴う合併症発症のリスクを最小限に

抑え、術後合併症の発症を予防し得るものと考ええる。

さらに、術後高血圧に対する TNG テープの貼付（作用持続時間が長く緩徐な作用）と NIF の舌下投与（発現時間が速く確実な作用）の降圧効果の有効性を明らかにした。また、降圧効果に関与する因子の探索を行うことにより、降圧効果を予測し、NIF 舌下投与でよく問題とされる過度の降圧の予防が可能になると思われる。今回、NIF 舌下投与後血圧に関与する患者背景因子を明らかにした。これらの結果から得られた降圧効果の特性を基に、術後高血圧に対する適切な薬物療法を行うことが可能になると示唆された。

以上のように、本研究は術後高血圧の予防と術後高血圧に対する降圧薬物療法の効果についての探索および検討を目標としたものであり、このような研究を行うことで個々の症例に最適な治療の選択を行う上での情報を臨床の場に提供することになると考える。

第1章 術後高血圧に対する危険因子の探索

第1節 緒言

術後の血圧管理の目的は、脳出血、手術野出血、心筋虚血、内臓虚血、心不全、不整脈や腎不全などの阻止にある^{1,3,5-11)}。とくに、高血圧患者に手術が施行される場合は術後の血圧上昇をきたしやすい。高血圧患者は心、腎、脳などの臓器に種々の合併症を生じていることが多いために、術後の血圧の管理が重要である。高血圧患者は術後の高血圧合併症誘発の危険性が高いため、周術期における的確な血圧コントロールが重要となる。

術後の異常な血圧上昇ならびに術後の高血圧性急迫症の発症に関与する危険因子を探索し検討を行うことで、術後高血圧ならびに術後高血圧に伴う合併症を最小限に抑え、予防することが可能になるとと思われる。

第2節 対象と方法

第1項 調査対象

東京女子医科大学病院消化器外科に1999年2月12日から2000年3月15日の間に入院し、胃切除術、肝葉切除術、胆嚢切除術などの消化器手術を行った患者189症例(Table 1)を対象とし、術後の血圧に対する後ろ向き(retrospective)研究を行った。さらに、術後から経口薬投与開始までの期間内に、収縮期血圧が180mmHg以上の高値を示した症例を高血圧性急迫症発症症例として解析を行った。また、同期間内における最高収縮期血圧を術後最高収縮期血圧とした。189症例の年齢は 65 ± 11 歳(平均 \pm 標準偏差)、性別は男性135例、女性54例であった。患者背景を要約したものをTable 2に示した。

上腕動脈血圧(以下、血圧と略す)は、電子血圧計(テルモ ES-H51)を用い測定された。

第2項 解析方法

カルテ上に記載された術前・術中因子のうち、血圧に影響を与える可能性のある9つの術前因子と2つの術中因子の計11因子について統計解析を行った。年齢、性別、BMI (body mass index)、術前平均収縮期血圧および5つの術前合併症(高血圧、糖尿病、心血管障害、脳血管障害、腎障害)の9因子を術前患者背景因子として用いた。喫煙および飲酒の有無は、現在の各習慣の有無によって判定した。入院直後から手術直前までの期間(13 ± 7 日)の収縮期血圧平均値を術前平均収縮期血圧とした。さらに、Total water balanceと手術侵襲度グレードの2因子を術中因子として用いた。Total water balanceは術中に投与した薬液ならびに輸液量と輸血量の合計から術中に排泄された尿量と出血量の合計を差し引いた量とした。手術侵襲度グレードは、手術部位、切除範囲、手術時

Table 1. 対象患者疾患分類

| 疾患 | 主な術式 | 症例数 | 比率 (%) |
|-----|-----------------------|-----|--------|
| 食道 | 開胸・後縦隔経路・食道胃吻合術 | 14 | 7.4 |
| 胃 | 胃切除術 (ピルロート I 法による再建) | 41 | 21.7 |
| 腸 | 低位前方切除術 | 26 | 13.8 |
| 肝臓 | 肝葉切除術 | 38 | 20.1 |
| 胆嚢 | 胆嚢切除術 | 28 | 14.8 |
| 膵臓 | 膵頭十二指腸切除術 | 19 | 10.1 |
| その他 | | 23 | 12.2 |
| 計 | | 189 | 100 |

Table 2. Patient characteristics.

| | | |
|---|----------|--|
| Number of patients | | 189 |
| Preoperative mean systolic blood pressure (mmHg) | | 123 ± 15 ^a (82 ^b ~ 168 ^c) |
| Preoperative mean diastolic blood pressure (mmHg) | | 73 ± 8 (47 ~ 106) |
| Age (years) | | 65 ± 11 (29 ~ 86) |
| BMI (kg/m ²) | | 21.7 ± 3.44 (14.1 ~ 37.5) |
| Sex | Male | 135 |
| | Female | 54 |
| Smoking | | 62 |
| Alcohol intake | | 96 |
| Hypertension | | 92 |
| Diabetes mellitus | | 41 |
| Cardiovascular disease | | 33 |
| Cerebrovascular disease | | 15 |
| Renal disease | | 7 |
| Grade of surgical stress | Mild | 47 |
| | Moderate | 85 |
| | Severe | 57 |
| Total water balance (L) | | 2.18 ± 1.19 (-0.53 ~ 6.08) |

^aMean ± SD; ^bMinimum; ^cMaximum

間、輸血量などから総合的に3段階のグレード（軽度：Mild、中度：Moderate、重度：Severe）に分類した。主に、胆嚢切除術は「軽度」、胃切除術、肝葉切除術、低位前方切除術は「中度」、臍頭十二指腸切除術、開胸・後縦隔経路・食道胃吻合術は「重度」と分類した。

単因子解析において、連続変数の比較には、分散の均一性を Levene test によって確認した後、Student's t-test を行った。カテゴリー変数の比較には Fisher's exact test を用いた。

多変量解析として重回帰分析とロジスティック回帰分析を行った。重回帰分析では、変数選択法としてステップワイズ変数増加法 (stepwise forward selection method) を用いた。ステップワイズの基準として F 値確率を、投入は 0.05、除外は 0.1 とした。多変量解析を行うにあたり、カテゴリー変数（性別、合併症の有無、手術侵襲度グレード）をダミー変数に置き換えて解析を行った。事象の無い場合と男性の場合にはダミー変数として「0」を、事象の在る場合と女性の場合には「1」とした。また、手術侵襲度グレードは3変数であるためダミー変数を2つ設け (grade 1, grade 2)、手術侵襲度グレードが「軽度」の場合には grade 1 = 0, grade 2 = 0、「中度」の場合には grade 1 = 1, grade 2 = 0、「重度」の場合には grade 1 = 0, grade 2 = 1 とした。

統計学的検討は SPSS 株式会社の SPSS 9.0J for Windows (SPSS Advanced Statistics、SPSS Regression Models) を用いて処理した。値は平均値および標準偏差で表し、危険率 5%を有意水準とした。

第3節 結果

第1項 術後の高血圧性急迫症の発症状況

189 症例中 37 症例 (19.6%) が術後高血圧性急迫症を発症していた。また、術後の高血圧性急迫症の発症時間を術後から 1 時間未満、1 時間以上 12 時間未満、12 時間以上 24 時間未満、24 時間以上 48 時間未満、48 時間以上の 5 つに分類すると、各発症率はそれぞれ約 16%、30%、16%、16%、22%であった (Table 3)。

第2項 単因子解析による危険因子の探索

術後の高血圧性急迫症に関与する因子の探索のために、9 つの術前因子と 2 つの術中因子を併せた 11 因子について単因子解析を行った (Table 4)。

術後の高血圧性急迫症発症の有無により 2 群に分け、比較検討を行った。その結果、術前合併症として高血圧 (84% vs. 40%, $p < 0.001$)、腎障害 (11% vs. 2%, $p = 0.03$)の有無に関して有意な差が認められた。

また、術前平均収縮期血圧 (139 ± 13 mmHg vs. 119 ± 13 mmHg, $p < 0.001$) と年齢 (72 ± 8 歳 vs. 63 ± 11 歳, $p < 0.001$) において有意な差が認められた。高血圧性急迫症を発症した群の方が、それぞれの値と比率がともに有意に高かった。他の因子に関しては有意な差は認められなかった。

第3項 重回帰分析による危険因子の探索

術後から経口薬投与開始までの期間内における最高収縮期血圧を従属変数とし、9 つの術前因子と 2 つの術中因子を併せた 11 因子を独立変数として、ステップワイズ変数増加法により重回帰分析を行った。

ステップワイズの過程の第 1 段階目に術前平均収縮期血圧、第 2 段階目に年

Table 3. Time of occurrence of postoperative hypertensive urgency.

| Time after surgery (hr) | Number of patients | Incidence of postoperative urgency (%) |
|-------------------------|--------------------|--|
| ~ 1 | 6 | 16.2 |
| 1 ~ 12 | 11 | 29.7 |
| 12 ~ 24 | 6 | 16.2 |
| 24 ~ 48 | 6 | 16.2 |
| 48 ~ | 8 | 21.6 |

Table 4. Univariate analysis of risk factors for postoperative hypertensive urgency.

| | Patients with postoperative hypertensive urgency (n = 37) | Patients without postoperative hypertensive urgency (n = 152) | <i>p</i> value |
|--|--|--|----------------|
| Preoperative mean systolic blood pressure (mmHg) | 139 ± 13 ^a | 119 ± 13 | <0.001* |
| Age (years) | 72 ± 8 | 63 ± 11 | <0.001* |
| BMI (kg/m ²) | 21.1 ± 2.61 | 21.9 ± 3.61 | 0.24 |
| Sex (male/female) | 30/7 | 105/47 | 0.16 |
| Hypertension | 31 | 61 | <0.001* |
| Diabetes mellitus | 11 | 30 | 0.19 |
| Cardiovascular disease | 9 | 24 | 0.23 |
| Cerebrovascular disease | 5 | 10 | 0.18 |
| Renal disease | 4 | 3 | 0.03* |
| Grade of surgical stress (mild/moderate/severe) | 11/17/9 | 36/68/48 | 0.63 |
| Total water balance (L) | 2.07 ± 1.01 | 2.20 ± 1.23 | 0.55 |

**p* < 0.05; ^aMean ± SD

齡、第3段階目にBMI、第4段階目に手術侵襲度グレードが抽出され、その他の因子は除外された。解析の結果、術前平均収縮期血圧、年齢、BMIと手術侵襲度グレードの4因子が術後最高収縮期血圧に有意に関与する因子として抽出された (Table 5)。術後最高収縮期血圧に対して、術前平均収縮期血圧、年齢と手術侵襲度グレードは正の相関を示し、BMIは負の相関を示した。

術後最高収縮期血圧と術前平均収縮期血圧の相関を Fig. 1 に示す($r = 0.66$, $p < 0.001$)。

第4項 ロジスティック回帰分析による危険因子の探索

さらに、術後の高血圧性急迫症発症の有無を従属変数とし9つの術前因子と2つの術中因子を併せた11因子を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。

解析の結果、術前平均収縮期血圧 (調整オッズ比: 1.16, 95%信頼区間 (CI): 1.09 - 1.24, $p < 0.001$)、年齢 (調整オッズ比: 1.14, 95% CI: 1.05 - 1.25, $p = 0.003$) と BMI (調整オッズ比: 0.82, 95%CI: 0.68 - 0.99, $p = 0.034$) の3因子が術後の高血圧性急迫症発症に有意に関与する因子として抽出された (Table 6)。高血圧性急迫症発症に対して、術前平均収縮期血圧と年齢は正の相関を示し、BMIは負の相関を示した。

Table 5. Multiple regression analysis for maximum preoperative systolic blood pressure.

| Variable | Coefficient | Standard error | <i>p</i> value |
|--|-------------|----------------|----------------|
| Preoperative mean systolic blood pressure (mmHg) | 0.964 | 0.076 | 0.000 |
| Age (years) | 0.303 | 0.098 | 0.002 |
| BMI (kg/m ²) | -1.011 | 0.325 | 0.002 |
| Grade of surgical stress ^a | | | |
| Moderate | 10.952 | 2.635 | 0.000 |
| Severe | 8.443 | 2.893 | 0.004 |

^aGrade of surgical stress; Mild : grade 1=0, grade 2=0; Moderate : grade 1=1, grade 2=0; Severe : grade 1=0, grade 2=1; $r^2 = 0.54, p < 0.001$.

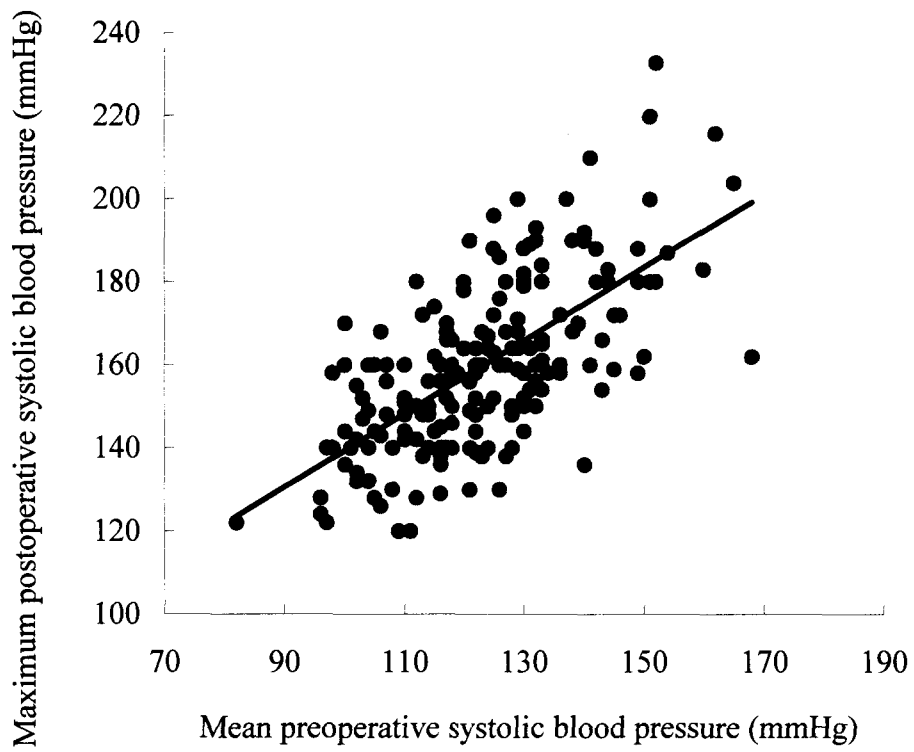


Fig.1 Linear correlation between mean preoperative systolic blood pressure and maximum postoperative systolic blood pressure. $r = 0.66, p < 0.001$.

Table 6. Logistic regression model of risk factors for postoperative hypertensive urgency^a.

| Variables | Coefficient | Standard error | Wald test | <i>p</i> value | AOR ^b | 95%CIs for odds ratio |
|--|-------------|----------------|-----------|----------------|------------------|-----------------------|
| Preoperative mean systolic blood pressure (mmHg) | 0.15 | 0.03 | 23.56 | 0.000* | 1.16 | 1.09 – 1.24 |
| Age (years) | 0.14 | 0.05 | 9.09 | 0.003* | 1.15 | 1.05 – 1.25 |
| BMI (kg/m ²) | -0.20 | 0.10 | 4.50 | 0.034* | 0.82 | 0.68 – 0.98 |
| Sex | -0.46 | 0.61 | 0.57 | 0.452 | 0.63 | 0.19 – 2.10 |
| Hypertension | 0.23 | 0.67 | 0.12 | 0.730 | 1.26 | 0.34 – 4.70 |
| Diabetes mellitus | -0.48 | 0.57 | 0.70 | 0.403 | 0.62 | 0.20 – 1.90 |
| Cardiovascular disease | -0.04 | 0.63 | 0.00 | 0.946 | 0.96 | 0.28 – 3.30 |
| Cerebrovascular disease | 0.60 | 0.83 | 0.52 | 0.470 | 1.81 | 0.36 – 9.15 |
| Renal disease | -0.10 | 1.20 | 0.01 | 0.931 | 0.90 | 0.09 – 9.41 |
| Grade of surgical stress | | | | | | |
| Moderate | 1.06 | 0.76 | 1.96 | 0.162 | 2.88 | 0.65 – 12.65 |
| Severe | 1.20 | 0.85 | 2.01 | 0.156 | 3.33 | 0.63 – 17.60 |
| Total water balance (L) | 0.12 | 0.26 | 0.19 | 0.660 | 1.12 | 0.67 – 1.87 |

**p* < 0.05; ^aCategorical variables (0: not present or male, 1: present or female). Grade of surgical stress: Mild : grade 1 = 0, grade 2 = 0; Moderate: grade 1 = 1, grade 2 = 0; Severe: grade 1 = 0, grade 2 = 1; ^bAdjusted odds ratio.

第4節 考察

術後高血圧の発現頻度は、患者の術前合併症、疾病、手術内容によって異なるために5%から75%と幅広い^{1,3,5-9)}。本研究においては、術後の高血圧性急迫症としての発症症例は約20% (=37/189)であった。

術後高血圧の発症時期は2期に分かれるという報告¹²⁾がある。早期は、術後の麻酔の覚醒後30分から60分以内に発症し、これは低酸素(血)症、高炭酸(血)症、疼痛、麻酔覚醒時の興奮や気管内挿管などによる不快、過剰輸血・輸液によるものとされている³⁾。後期は術後24時間から48時間であり、回復が順調であれば、この時期に術中・術後に貯留した体液が血管内に戻り始め、利尿期が始まる時期に一致する⁴⁾。

本研究において、高血圧性急迫症は術後48時間以内に約78% (=29/37)が発症していた。Table 3に示したように1~12時間における発症率を除けば、ほぼ同比率で発症していることから、術後高血圧の発症原因には複数の要因が関与し、発症時期もそれに応じて長期間にわたる可能性が示唆された。術後高血圧発症時期に関与する因子、またそれらの詳細な相互作用と仕組みを解明するためには、更なる検討が必要と思われる。

20年以上前から術中ならびに術後の血圧の変動を最小限にするための議論がなされてきた。本研究の目的は、術後高血圧の指標となる術後最高収縮期血圧と術後高血圧性急迫症に関与する危険因子の探索を行うことにより、術後高血圧ならびに術後高血圧に伴う合併症を最小限に抑え、予防することである。

9つの術前因子と2つの術中因子を併せた11因子について探索解析を行った結果、術後最高収縮期血圧に対しては、術前平均収縮期血圧、年齢、BMI、手術侵襲度グレードの4因子が危険因子として関与していることが認められ、術前平均収縮期血圧、年齢と手術侵襲度グレードは正の相関を示し、BMIは負の

相関を示した。また、術後高血圧性急迫症の発症には、術前平均収縮期血圧、年齢と BMI の 3 因子が危険因子として関与していることが認められ、術前平均収縮期血圧と年齢は正の相関を示し、BMI は負の相関を示した。

さらに、ロジスティック回帰分析の結果より、術後の高血圧性急迫症発症に有意に関与する因子である術前平均収縮期血圧が 10mmHg 上昇することによるオッズ比は約 4.4 ($=1.16^{10}$)、年齢が 10 歳加齢されることによるオッズ比は約 3.7 ($=1.14^{10}$) になり、術前平均収縮期血圧の上昇および加齢が発症の危険性を増加させることが認められた。

術後高血圧性急迫症に対する単因子解析において、術前合併症として高血圧ならびに腎障害の有無が大きな影響を及ぼすことを認めたが、重回帰分析およびロジスティック回帰分析上では影響を及ぼす因子としては認められなかった。これは、高血圧の患者では術前平均収縮期血圧が高い症例が多かったこと、また腎障害の症例数が少なかったために検出力が不足することによると考えられる。このように、本研究において術後高血圧に関与する因子として術前合併症の影響は認められなかった。

肥満は、高血圧発症の危険性を増加させると考えられているが、本研究において、術後高血圧に対して BMI は負の相関を示した。これは、術後の高血圧に対する検討であり、消化器疾患を持つ手術適応患者という特殊な集団が対象であるために得られた結果であると思われる。

本研究において、術前平均収縮期血圧と術後最高収縮期血圧との間には著しい相関が認められた。さらに、術後高血圧性急迫症に最も関与する危険因子は術前平均収縮期血圧であった。術後高血圧を発症した患者には有意に術前合併症として高血圧を持っていたとの報告³⁾があるが、今回の研究結果からは、術前合併症としての高血圧の有無よりも術前の血圧コントロールこそが重要であることが示唆された。これは、重症の高血圧（拡張期血圧 110mmHg 以上）で

は手術の前に血圧を十分にコントロールすべきであるが¹³⁾、 中程度の高血圧のみでは手術の危険因子ではないとの報告¹⁴⁾から示唆される内容と一致するものであると思われる。

本研究の結果から、術後高血圧およびそれに伴う術後合併症の発症を防ぐためには術前血圧のコントロールが重要であると思われる。とくに、術後高血圧性急迫症の発症に関与する危険因子ならびにそのオッズ比が明らかになったことは、術前に得られる患者背景因子（術前平均血圧、年齢と BMI）が発症の危険性を予測するのに有用であることを示唆している。

第2章 術後の血圧上昇に対するニトログリセリンテープ貼付ならびにニフェジピン舌下投与の降圧効果の検討

第1節 緒言

術後の血圧コントロールに対して、ニトログリセリン (TNG) や Ca 拮抗薬の静脈内投与¹⁵⁻¹⁷⁾、舌下投与¹⁸⁾、鼻腔内投与¹⁹⁾、テープ貼付²⁰⁾、経口投与²¹⁾が応用されてきた。これらはそれぞれ作用発現時間、効果持続時間に一長一短があり、疾患や病態の領域別に使い分けられている。また、同一製剤でも投与経路により作用発現時間、血中濃度、効果持続時間に相違があるので使用時期、目的に応じた適切な投与が望まれる。静脈内投与の場合、微妙な調節が必要であり、安定した血圧を得るには熟練を要する。また、TNG の舌下投与は迅速で効果が確実であるが、唾液分泌の少ない患者では、効果発現に時間がかかることがある。今回、われわれは、TNG と Ca 拮抗薬の多種多様な投与方法のなかでも、取り扱いが簡便であるうえに長時間にわたり作用が緩徐に持続し、剥離すればそれ以上に降圧することが少ないといわれている TNG テープ²⁰⁾ の貼付と、投与方法が簡便で、速効性を期待して繁用されているニフェジピン (NIF) の舌下投与に着目した。そこで、術後の血圧上昇に対する経口投与不可時の降圧を目的として TNG テープの貼付、または NIF の舌下投与が行われた症例を対象に、その降圧効果について検討を行った。

NIF 舌下投与による効果は迅速かつ確実であるとされてきた一方で、降圧度の予測がつき難いために調節が困難であるといわれていることも事実である。そのために、本研究において NIF 舌下投与による降圧効果に関与する因子の検討と降圧効果の予測を試みた。

第2節 対象と方法

第1項 調査対象

東京女子医科大学病院消化器外科に1999年2月12日から2000年3月15日の間に入院し、胆嚢摘出術、胃部分切除、結腸部分切除、肝部分切除などの消化器手術を行った患者のうち、術後に血圧上昇を示したために降圧療法を行った29症例に対して、後ろ向き（retrospective）に研究を行った。29症例の年齢は71 ± 8歳（平均 ± 標準偏差）、性別は男性22例、女性7例、術前合併症として高血圧を持つ患者は24例であった（Table 7）。

術後の血圧上昇に対して、TNGテープ貼付患者の11症例またはNIF舌下投与の18症例を対象として解析を行い、血圧に対する効果を検討した。

TNGテープ（ミリスロールテープ[®]，4×4.5 cm，TNG 5 mg 含有，日本化薬）は、経口内服薬開始または降圧効果が得られるまで、1～12日（平均7日）間、血圧値に応じて1回1枚を、1日1枚もしくは2枚を連日貼付した。

NIF（アダラート[®]，1カプセル中NIF10 mg 含有，バイエル薬品）舌下投与は、軟カプセルの内容液を注射筒に吸引し、全量（10mg）を9症例に、また、半量（5mg）を9症例に口腔内へ投与した。

上腕動脈血圧は、電子血圧計（テルモ ES-H51）を用い測定された。

第2項 解析方法

TNGテープ1枚貼付患者について、貼付直後から2時間後（平均0.9時間）（a）、2時間から6時間後（平均4.1時間）（b）、6時間から12時間後（平均8.9時間）（c）の各期間内平均血圧値を算出し比較することにより、貼付後12時間までの血圧の経時的推移の検討を行った。

また、NIF舌下投与による降圧効果は、投与前血圧と投与後30分以内の血圧

Table 7. Patient characteristics.

| | | |
|--|----------|---|
| Number of patients | | 29 |
| Preoperative mean systolic blood pressure (mmHg) | | 138± 11 ^a (119 ^b ~162 ^c) |
| Preoperative mean diastolic blood pressure (mmHg) | | 77 ± 9 (64~96) |
| Preoperative mean of mean arterial pressure (mmHg) | | 97 ± 8 (85~115) |
| Age (years) | | 71±8 (50~86) |
| BMI (kg/m ²) | | 22.1 ± 2.55 ^d (17.4~27.6) |
| Sex | Male | 22 |
| | Female | 7 |
| Smoking | | 9 |
| Alcohol intake | | 19 |
| Hypertension | | 24 |
| Diabetes mellitus | | 7 |
| Cardiovascular disease | | 7 |
| Cerebrovascular disease | | 6 |
| Renal disease | | 4 |
| Grade of surgical stress | Mild | 6 |
| | Moderate | 13 |
| | Severe | 10 |
| Total water balance (L) | | 2.23 ± 1.06 (0.75~4.46) |

^aMean ± SD; ^bMinimum; ^cMaximum; ^dN = 28

の比較により検討した。

なお、平均動脈圧は拡張期血圧に脈圧の 1/3 を加えることにより算出した。

統計学的検討は SPSS 株式会社の SPSS 9.0J for Windows (SPSS Advanced Statistics、SPSS Regression Models) を用いて処理した。TNG テープ貼付後の経時的な血圧推移を反復測定による一元配置分散分析を用いて検討した。有意差が存在した場合には多重比較に Dunnett の方法を用いた。NIF 投与前後の血圧については、Student's paired t-test を用いた。また、NIF 舌下投与後の平均動脈圧を従属変数とし、重回帰分析において、変数選択法としてステップワイズ変数増加法 (stepwise forward selection method) を用いて NIF 舌下投与の降圧効果に關与する因子の解析を行った。

値は平均値および標準偏差で表し、危険率 5%を有意水準とした。

第3節 結果

第1項 ニトログリセリンテープの降圧効果

TNGテープ貼付前の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧はそれぞれ 160 ± 15 mmHg、 76 ± 10 mmHg、 104 ± 8 mmHg であった。貼付後12時間までの血圧の経時的推移は、貼付0～2時間後(a)においてそれぞれ 148 ± 14 mmHg、 73 ± 8 mmHg、 98 ± 8 mmHg、2～6時間後(b)においてそれぞれ 139 ± 22 mmHg、 74 ± 13 mmHg、 96 ± 14 mmHg、6～12時間後(c)においてそれぞれ 143 ± 24 mmHg、 74 ± 12 mmHg、 97 ± 15 mmHg であった。

TNGテープ適用症例の血圧推移について反復測定による1元配置分散分析を行ったところ、収縮期血圧は、(a)において投与前と比較して有意な低下は認められなかったが、(b)と(c)においては有意な低下が認められた。拡張期血圧ならびに平均動脈圧についてはいずれの時間においても投与前と比較して有意な変動はみられなかった (Fig. 2)。また、各患者の収縮期血圧の経時推移を Fig. 3 に示した。

また、各患者の貼付終了までの貼付期間内での経過をみると、貼付後12時間以降に最高収縮期血圧が180mmHg以上を示した症例(貼付開始後18～96時間、平均最高収縮期血圧186mmHg)が11症例中3症例(27.3%)みられた。この3症例は、著明な血圧上昇のためにNIF舌下投与(貼付後平均3.4日、平均NIF舌下投与前収縮期血圧184mmHg)が行われたが、投与後1～2日後に再度血圧上昇がみられたためにNIF舌下投与の再投与が1～4回行なわれた。

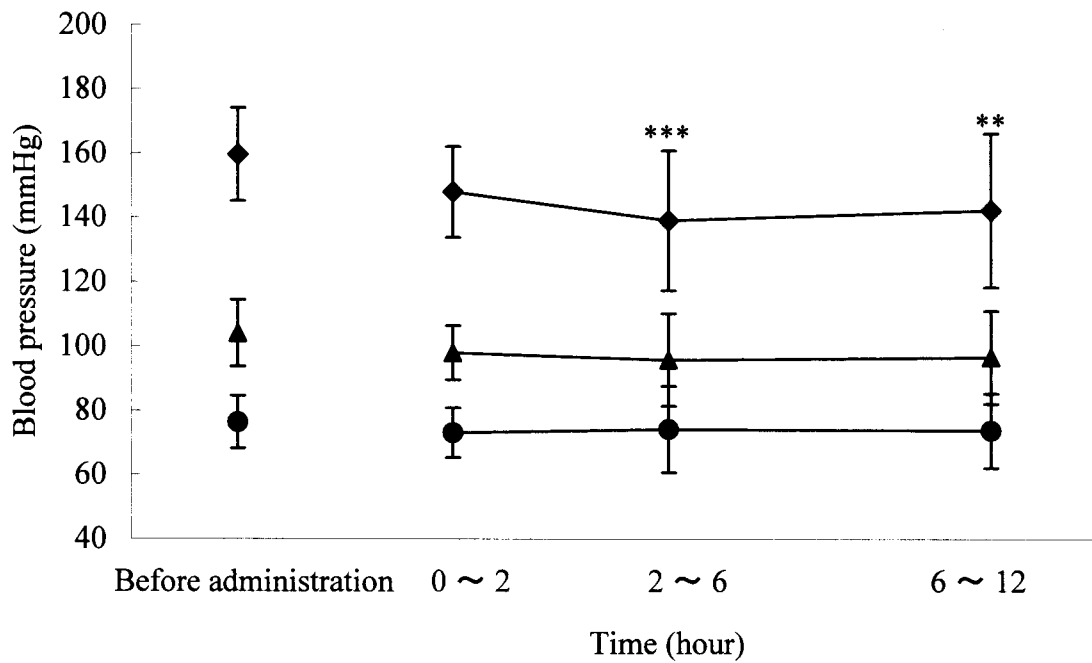


Fig. 2 Changes in mean arterial pressure (MAP : ▲), systolic blood pressure (SBP : ◆) and diastolic blood pressure (DBP : ●) after the administration of nitroglycerin patch. Mean \pm SD, N=11. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. before administration.

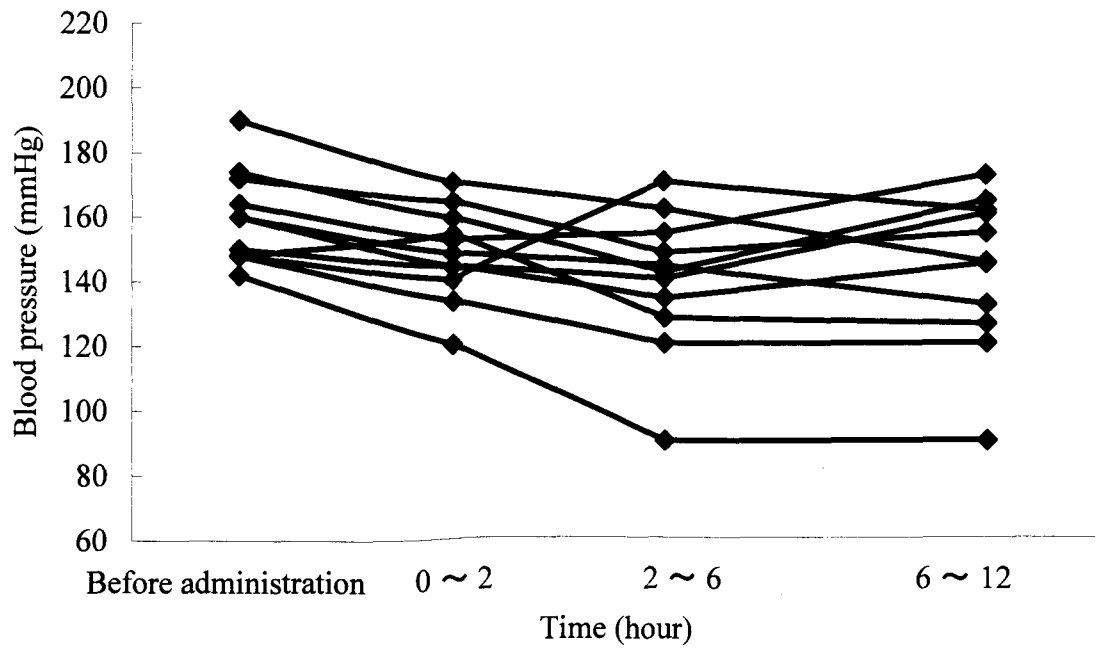


Fig. 3 Changes in systolic blood pressure after the administration of nitroglycerin patch in all 11 patients.

第2項 ニフェジピン舌下投与の降圧効果

NIF 5mg 舌下投与前の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧はそれぞれ 187 ± 21 mmHg、 97 ± 18 mmHg、 127 ± 17 mmHg であり、投与後はそれぞれ 166 ± 15 mmHg、 83 ± 18 mmHg、 111 ± 11 mmHg であった (Fig. 4)。また、NIF 10mg 舌下投与前の収縮期血圧、拡張期血圧、平均動脈圧はそれぞれ 189 ± 12 mmHg、 88 ± 13 mmHg、 122 ± 12 mmHg であり、投与後はそれぞれ 153 ± 17 mmHg、 69 ± 12 mmHg、 97 ± 12 mmHg であり (Fig. 5)、いずれにおいても、投与後は有意な低下が認められた。

第3項 ニフェジピン舌下投与での降圧効果に影響を及ぼす因子の探索

NIF 舌下投与後の血圧に影響を与える可能性のある術前・術中の 10 因子 (年齢、性別、BMI、術前合併症 (高血圧, 糖尿病, 心血管障害, 脳血管障害, 腎障害) の有無、Total water balance、手術侵襲度グレード) と投与前平均動脈圧 (mmHg) と NIF 投与量 (mg) の 12 因子において投与後平均動脈圧 (mmHg) を従属変数として単回帰分析を行った。得られた有意確率が低い順に因子を選択して重回帰分析モデルに加え、4 項目目の因子を入れ替えた 3 モデル (Model 1~3) において、4 因子でのステップワイズ変数増加法による重回帰分析を行った。その結果、最も有意確率が低くかつ相関係数が高いモデルを最適モデル (Model 3) として検討を行なった (Table 8)。

投与後平均動脈圧を従属変数とし、性別、年齢、NIF 投与量、投与前平均動脈の 4 因子を独立変数として、ステップワイズ変数増加法により重回帰分析を行った結果、年齢、NIF 投与量、投与前平均動脈圧の 3 因子が抽出された (自由度調整済み $r^2=0.82$) (Table 9)。投与後平均動脈圧は、投与前平均動脈圧と正の相関を示し、年齢と NIF 投与量はいずれも負の相関を示した。

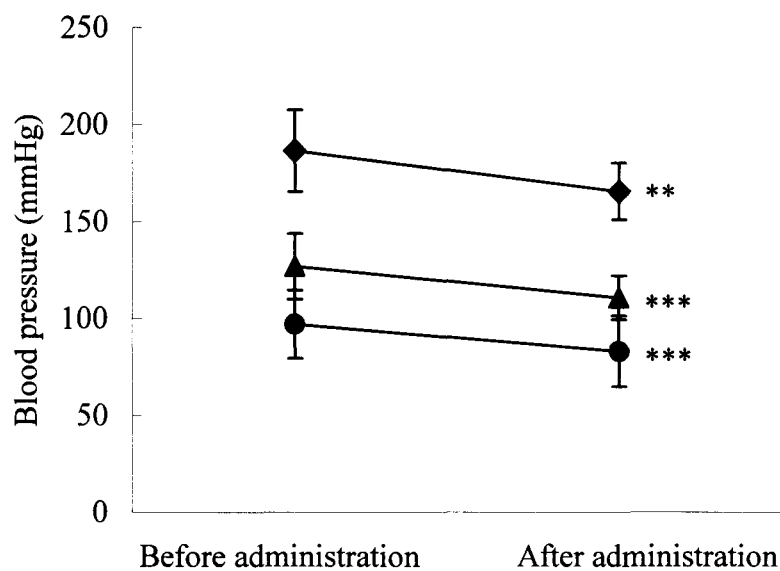


Fig. 4 Changes in mean arterial pressure (MAP : ▲), systolic blood pressure (SBP : ◆) and diastolic blood pressure (DBP : ●) after the administration of nifedipine (5mg). Mean \pm SD, N=9. ** p < 0.05, *** p < 0.01 vs. before administration.

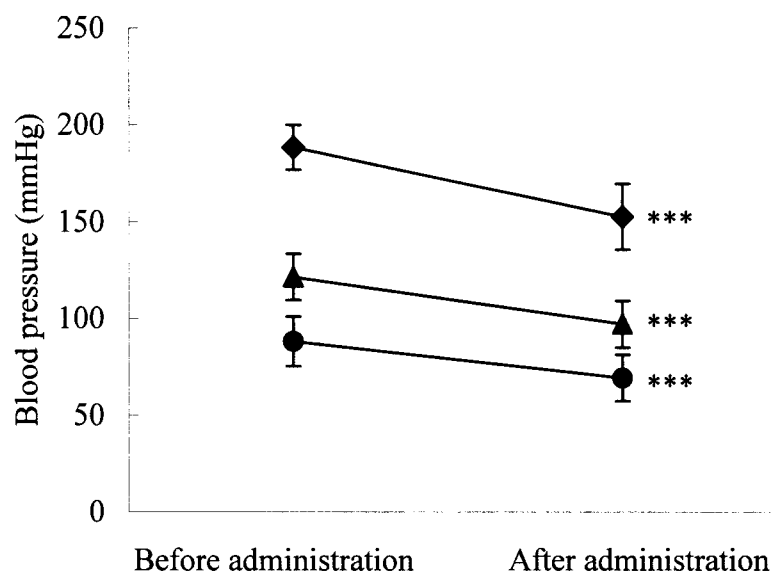


Fig. 5 Changes in mean arterial pressure (MAP : ▲), systolic blood pressure (SBP : ◆) and diastolic blood pressure (DBP : ●) after the administration of nifedipine (10mg). Mean \pm SD, N=9. *** $p < 0.001$ vs. before administration.

Table 8. Comparison of multiple regression analysis models for mean arterial pressure after the administration of nifedipine.

| Model | Variable | Adjusted r^2 | p value |
|---------|--|----------------|-----------|
| Model 1 | Mean arterial pressure (before administration, mmHg) | 0.77 | 0.000 |
| | Dose of nifedipine (mg) | | |
| | Sex | | |
| | Hypertension | | |
| Model 2 | Mean arterial pressure (before administration, mmHg) | 0.77 | 0.000 |
| | Dose of nifedipine (mg) | | |
| | Sex | | |
| | Cerebrovascular disease | | |
| Model 3 | Mean arterial pressure (before administration, mmHg) | 0.82 | 0.000 |
| | Dose of nifedipine (mg) | | |
| | Sex | | |
| | Age (years) | | |

Table 9. Multiple regression analysis for mean arterial pressure after the administration of nifedipine.

| Variable | Partial regression coefficient | Standard error | Standardized partial regression coefficient | <i>p</i> value |
|--|--------------------------------|----------------|---|----------------|
| Mean arterial pressure (before administration, mmHg) | 0.704 | 0.098 | 0.767 | 0.000 |
| Dose of nifedipine (mg) | -1.520 | 0.586 | -0.294 | 0.021 |
| Age (years) | -0.441 | 0.199 | -0.247 | 0.044 |
| Constant | 58.305 | 17.188 | | 0.004 |

$r^2 = 0.82, p < 0.001.$

第4節 考察

術後の高血圧の持続は、心筋酸素消費量を増加させ、予備力の乏しい心臓においてはとくに負担となり得る。さらに、術後の出血を増加させ、左心不全、狭心症や心筋梗塞、脳出血などの術後合併症の誘因となり得るために適正な治療が必要である。

TNG は、狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患や心不全の治療などとともに、手術中の血圧上昇への対処や低血圧麻酔などに用いられている。また、TNG は従来、舌下投与、静脈内投与などにより使用されてきた。しかし、それらの投与方法は作用持続時間や取り扱いに関する技術的な問題が多く、それらの問題を解決する目的で TNG テープが使用されるようになった。

本研究において、術後の高血圧に対する TNG テープの治療効果を貼付後 12 時間まで検討した結果、貼付後 2 時間以降に有意な収縮期血圧の低下を認めたが、拡張期血圧の有意な低下は認められなかった。収縮期血圧において、2～6 時間後では 13% の降下率を、6～12 時間後では 11% の降下率を示した。

健常人を対象とした TNG テープ貼付試験では、貼付 30 分後には TNG の血漿中濃度は上昇し、2 時間でピークに達し、その後漸次低下している。収縮期血圧は 30 分後には低下し始め、1～4 時間では有意に低下するという²²⁾。心不全患者を対象とした試験では、貼付 2 時間後に、収縮期血圧、平均血圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、rate pressure product (収縮期血圧×心拍数) などの低下がみられている^{23,24)}。また、TNG 5mg を含有するテープ製剤の血中濃度は、最高値に達するまでに 2～3 時間を要するという報告²⁵⁾がある。さらに、TNG テープ貼付後にみられる拡張期血圧の低下は収縮期血圧の低下に比べて軽度であるといわれている²⁶⁾。これらのことは、今回の研究結果を裏付けるものである。

また、貼付後 12 時間以降において 11 症例中 3 症例で収縮期血圧が 180mmHg

以上を示し、一部の症例で血圧のコントロールが不良であることを示していると思われる。

一般に TNG には心筋抑制作用がなくカテコールアミンなどの血管作動性物質の作用を直接的に阻害しないために、TNG の作用はこれらの物質の遊離状態によって大きな影響を受けることが知られている²⁷⁾。つまり、交感神経の緊張状態がある場合には十分な血管平滑筋の弛緩が得られなかったり、反射性の頻脈が著明となる場合がある。TNG に対するこれらの生体反応は、円滑な血圧の低下を妨げさらには心筋仕事量を増加させる原因となる場合があるので重要である^{16,27)}。野見山²⁸⁾は、TNG に対する耐性はカテコールアミンなどのストレスホルモンが多量に放出されるために血圧が上昇し、より多量の TNG を必要とする状態であることから、単に TNG を投与すれば血圧の低下が得られるというのではなく、ストレスや血圧の低下に対する過剰な生体の反応を抑制する適切な麻酔（局所麻酔および精神鎮静法も含めて）が施されていないと、安定した血圧の低下ならびに循環動態は得られないものとしている。

本研究で使用した TNG テープには冠動脈拡張作用があり、術後経口投与不可時に使用できることが特徴と考えられる。とくに、消化器系疾患患者で降圧薬を内服できない場合に適していると思われる。また、TNG テープの貼付は、静脈内投与、舌下投与と比較して、血中濃度の上昇が緩徐であるために効果発現までの時間は長い。このことは TNG テープの作用が緩徐であることを意味し、急速な降圧を必要としない場合や、むしろ急速な降圧が危険性を伴う場合に適していると考えられる。しかし、一部の患者が TNG テープ貼付期間中に 180mmHg 以上の高い血圧を示したことから、TNG テープ貼付により降圧効果は認められるものの、常に血圧をモニターし、著明な血圧上昇には NIF や TNG の舌下投与といった作用発現の速い剤形の薬剤を併用し、個々の患者の状態に応じた血圧コントロールが必要であると考えられる。

NIF5mg および 10mg 舌下投与により有意な血圧下降が認められ、術後の異常高血圧への対応として NIF の舌下投与が有効であることが示された。

半田ら²⁹⁾は手術中の偶発的な血圧上昇に対して NIF 10mg を舌下投与し、収縮期血圧は 25.5% 下降したと報告しており、国分ら³⁰⁾は手術直後に高血圧を併発した患者に NIF 10mg を経口投与したところ、収縮期血圧は最大 25.9% 低下したと報告している。また、楢山ら³¹⁾は、歯科治療時の高血圧に対して NIF 10mg の舌下投与は、収縮期血圧ならびに平均動脈圧を投与後 20 分でいずれも平均 20% 下降したと報告しており、これは今回、NIF 10mg を舌下投与後 30 分以内でそれぞれ平均 19% 下降した結果とほぼ一致するものである。

NIF は全末梢血管抵抗を低下させて後負荷を軽減することにより、心筋の酸素消費量を減少させるといわれている³²⁾。さらに NIF は冠血管平滑筋に作用して冠血管を拡張させる。TNG が主として太い冠血管を拡張させるのに対して、NIF は比較的細い冠血管を拡張させる³³⁾。このように、NIF は心筋の酸素消費量を減少させながら他方で心筋酸素供給量を増加させるので、虚血性心疾患を合併している高血圧患者の血圧調節にはきわめて有用であると思われる。しかしながら、先にも述べたように、拡張期血圧の著しい低下は冠灌流圧を低下させ、冠血流量を減少させるので、拡張期血圧が低下し過ぎないように注意しなければならない。

NIF 舌下投与は急速かつ過度の血圧低下といった降圧作用の調節性に乏しいといわれている。NIF 舌下投与の降圧効果に影響を及ぼす因子の検討を、検出力の限界を考慮し 4 因子のモデルを用いて、重回帰分析により解析した。その結果、年齢、NIF 投与量、投与前平均動脈圧の 3 因子は、NIF 舌下投与後 30 分以内の平均動脈圧を予測するのに有用であると考えられた。得られた重回帰式より、年齢が 70 歳、投与前平均動脈圧が 125mmHg の症例の場合、投与後平均動脈圧は NIF 投与量が 5mg では 108mmHg (降下率 14%)、10mg では 100mmHg

（降下率 20%）になると推測された。平均動脈圧の降下率が 20%以上になる場合や術前・術後合併症のため急速な降圧により臓器不全を生じる危険性が高い患者には、NIF 投与量の調節によって、降圧の程度をコントロールできる可能性が示唆された。

総 括

本研究は術後高血圧の予防と術後の血圧上昇に対する降圧薬物療法の効果についての探索および検討を目標とし、術後高血圧性急迫症の発症と術後最高収縮期血圧に關与する因子の探索と、術後の血圧上昇に対するニトログリセリン (TNG) テープとニフェジピン (NIF) 舌下投与による降圧療法について検討した。

東京女子医科大学病院消化器外科に入院した手術適応患者 189 症例を対象として、術後高血圧の指標となる術後最高収縮期血圧と術後高血圧性急迫症に關与する危険因子の探索解析を行った。術後から経口薬投与開始までの期間内に、収縮期血圧が 180mmHg 以上の高値を示した症例を高血圧性急迫症発症症例とした。189 症例中 37 症例 (19.6%) が術後高血圧性急迫症を発症していた。また、同期間内における最高収縮期血圧を術後最高収縮期血圧とした。

術前因子として年齢、性別、BMI、術前平均収縮期血圧および 5 つの術前合併症 (高血圧、糖尿病、心血管障害、脳血管障害、腎障害) の 9 因子を用いた。術中因子として Total water balance と手術侵襲度グレードの 2 因子を用いた。これら計 11 因子を用いて探索解析を行った。その結果、術後最高収縮期血圧に対しては、術前平均収縮期血圧、年齢、BMI、手術侵襲度グレードの 4 因子が危険因子として關与していることが認められ、術前平均収縮期血圧、年齢と手術侵襲度グレードは正の相関を示し、BMI は負の相関を示した。また、術後高血圧性急迫症の発症には、術前平均収縮期血圧、年齢と BMI の 3 因子が危険因子として關与していることが認められ、術前平均収縮期血圧と年齢は正の相関を示し、BMI は負の相関を示した。

さらに、ロジスティック回帰分析の結果より、術後の高血圧性急迫症発症に關与する術前平均収縮期血圧が 10mmHg 上昇することによるオッズ比は約 4.4

($=1.16^{10}$)、年齢が 10 歳加齢されることによるオッズ比は約 3.7 ($=1.14^{10}$) になり、術前血圧上昇および加齢により発症の危険性が増加することが認められた。このように術後高血圧発症に対する危険率が明確になったことで、発症の予測に対する情報を具体的に数値化して検討することが可能となった。

本研究において、術前平均収縮期血圧は、術後最高収縮期血圧との間に著しい相関を示し、術後高血圧性急迫症に最も関与する危険因子であることが認められた。一方、術前合併症としての高血圧の有無は、術後高血圧性急迫症発症に関与する因子としては認められなかった。術後高血圧を発症した患者では術前合併症として高血圧を有する患者が多いとの報告³⁾があるが、今回の研究結果からは、術前合併症としての高血圧の有無よりも術前の血圧コントロールこそが重要であることが示唆された。また、年齢が正の危険因子であることから、手術適応の拡大に伴い将来増加すると考えられる高血圧を合併した高齢者に手術を施行する場合には、必要に応じて術前に降圧薬を投与し安定した血圧コントロールを行っておく必要があると考えられる。

術後の血圧上昇に対しては、その高血圧の誘因の除去と降圧療法を行う。本研究における降圧療法では、術後経口投与不可時における降圧薬物療法のうち投与方法が簡便である 2 剤を選択した。効果が緩徐で効果持続時間が長い TNG テープと、速効性で確実な降圧効果が期待される NIF 舌下投与に着目し検討を行った。作用発現時間、効果持続時間と有効性の程度が異なる 2 剤における各降圧効果を検討することにより、術後の血圧上昇の状況に対して適切な薬物療法を選択するための幅広い情報の提供が可能になると考えられる。

消化器外科で手術適応の入院患者のうち、術後高血圧に対し TNG テープ、または NIF の舌下投与患者 29 症例を対象として、術後の血圧上昇に対する治療効果と有用性に関する検討を行った。29 症例中 TNG テープ貼付患者の 11 症例、NIF 舌下投与患者の 18 症例に対してそれぞれ解析を行った。NIF 5mg 舌下

投与は 9 症例、10mg 舌下投与は 9 症例であった。

術後の高血圧に対する TNG テープの治療効果を貼付後 12 時間まで検討した結果、貼付後 2 時間以降に有意な収縮期血圧の低下を認めたが、拡張期血圧の有意な低下は認められなかった。また、貼付後 12 時間以降に約 27% の症例が TNG テープ貼付期間中に 180mmHg 以上の高い血圧を示した。TNG テープ貼付により持続的な降圧効果は認められるものの、効果発現までに時間を要し、常に有効な血圧コントロールが得られるわけではなかった。高血圧歴が長く細動脈病変が進んだ高齢者では脳血流量の自動調節能が低下し、短時間の急激な降圧に適応できない場合があるため、このような緩徐な血圧下降が望ましい症例には、過度の降圧作用のない TNG テープは有用であると思われる。また、容量負荷や、虚血性心疾患を伴った高血圧症例の場合には、TNG の心疾患に対する作用との両効果を期待して使用することもできると思われる。ただし、常に血圧をモニターし、著明な血圧上昇には NIF や TNG の舌下投与といった作用発現の速い薬剤を併用し、個々の患者の状態に応じた血圧コントロールが必要であると考えられる。

NIF 舌下投与による降圧効果は、5mg および 10mg 投与ともに有意な血圧下降が認められ、術後の異常高血圧への対応として有効であることが示された。さらに、今回得られた結果とすでに報告されている結果³¹⁾を併せると、NIF 10mg により舌下投与後 20~30 分以内で約 20% の収縮期血圧の下降が期待できると思われる。

NIF 舌下投与は血圧下降作用の調節性に乏しいといわれているが、重回帰分析の結果から、年齢、NIF 投与量、投与前平均動脈圧の 3 因子は、NIF 舌下投与後 30 分以内の平均動脈圧を予測するのに有用であると考えられる。得られた重回帰式により、投与後平均動脈圧は、投与前平均動脈圧を 10mmHg 下降させることにより 7.0mmHg、年齢が 10 歳加齢すると 4.4mmHg、NIF 投与量を 5mg

増加すると 7.6mmHg 下降することが推測される。術後高血圧発症において、収縮期血圧が 180mmHg あるいは拡張期血圧が 110mmHg 以上を示す場合には 160/95mmHg 程度あるいは術前血圧の 20%以内を目安に降圧を試みるとされていることから、求めた投与後の平均動脈圧から降下率が 20%以上になる患者や術前・術後合併症をふまえ急速な降圧により臓器不全を生じる危険性が高い患者には、NIF 投与量の調節によって、降圧の程度をコントロール出来る可能性があると思われる。

以上の結果は、臨床現場において適正な薬物療法を行うためのみではなく、予防医学的な見地からも意義のあるものと思われる。

疾病および薬物療法に対する評価、検討を行うことにより、薬物治療も含めた治療方法の有効性、安全性を評価すると同時に、医療コストの削減、さらに治療指針の標準化による適正かつ効率的な治療効果の増大という医療の最適化を測ることが可能となる。このように、臨床の現場から得られる情報を収集し、根拠の整理ならびに解析・評価を行い、臨床に適用する時の評価・判断指針を見出す。その結果、得られた根拠を医療現場にフィードバックし、患者に適用した後の臨床評価を行う。あるいは患者に適用した時に発生するであろう事象を予測するといった研究は、Evidence-Based Medicine (EBM) の推進に伴い、これから必要性を増すであろうと思われる。

謝 辞

本研究に際し、御指導、御鞭撻を賜り、本論文を御校閲頂きました星薬科大学 生物活性学研究室 高橋 朋子教授に謹んで、心から深謝致します。

本研究に際し、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜りました東京女子医科大学薬剤部副薬剤師長 伊東 明彦博士に謹んで、心から深謝致します。

本研究に際し、御指導、御鞭撻を賜り、本論文を御校閲頂きました星薬科大学 薬物治療学教室 亀井 淳三助教授に深く感謝致します。

本研究の遂行にあたり、御助言・御協力を頂き、また本論文の作成に際し御校閲頂きました東京女子医科大学薬剤部長 藤井 恵美子助教授に深く感謝致します。

医療薬学コース実務研修中より、御親切なる御助言、御配慮を頂きました慶應義塾大学病院薬剤部 市場 みすず先生に謹んで、心から深謝致します。

また、種々御協力頂きました東京女子医科大学病院薬剤部、星薬科大学生物活性学研究室の方々に心から感謝致します。

本研究の遂行にあたり、データの御提供に御協力くださいました東京女子医科大学病院消化器外科 高崎 健教授に心から深謝いたします。

引用文献

- 1) Halpern N. A., Goldberg M., Neely C., Sladen R. N., Goldberg J. S., Floyd J., Postoperative hypertension : a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside, *Crit. Care Med.*, **20**, 1637-1643 (1992).
- 2) 劔物 修, 田中 亮, 術後異常血圧上昇への対策, *循環制御*, **2**, 27-33, (1981).
- 3) Gal T. J. and Cooperman L. H., Hypertension in the immediate postoperative period, *Br. J. Anaesth.*, **47**, 70-74 (1975).
- 4) Goldman L., Cardiac risks and complications of noncardiac surgery, *Ann. Surg.*, **98**, 504-513 (1983).
- 5) Goldman L., Caldera D. L., Risks of general anesthesia and elective operation in the hypertensive patient, *Anesthesiology.*, **50**, 285-292 (1979).
- 6) Towne J. B., Bernhard V. M., The relationship of postoperative hypertension to complications following carotid endarterectomy, *Surgery.*, **80**, 575-580, (1980).
- 7) Estafanous F. G., Tarazi R.C., Systemic hypertension associated with cardiac surgery, *Am. J. Crdiol.*, **46**, 685-694, (1980).
- 8) McGuirt W. F., Postoperative hypertension associated with radical neck dissection, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, **113**, 1098-1100, (1987).
- 9) Berry E. P., Frolich S. C., Moynahan P., Post-auricular open drainage to reduce postoperative bleeding in rhytidectomy, *Aesthetic Plast. Surg.*, **7**, 83-86, (1983).
- 10) Seltzer J. L., Etiology and prevention of perioperative hypertension, *Surgical Rounds.*, **10**, 50-58, (1987).
- 11) Prys-Roberts C., Anaesthesia and hypertension, *Br. J. Anaesth.*, **50**, 711-724,

- (1984).
- 12) 関 洲二, 術後の血圧管理, 金原出版株式会社, 東京(2000).
 - 13) Eagle K. A., Brundage B. H., Chaitman B. R., Ewy G. A., Fleisher L.A., Hertzner N. R., Leppo J. A., Ryan T., Schlant R. C., Spencer III W. H., Spittell J. A., Twiss Jr, R. D., Guidelines for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery, *Circulation.*, **93**, 1278-1317, (1996).
 - 14) Bedford R. F., Feinstein B., Hospital admission blood pressure: a predictor for hypertension following endotracheal intubation, *Anesth. Analg.*, **59**, 367-370, (1980).
 - 15) 佐久間祝子, 岩月尚文, 加藤正人, 小野勝彦, 天羽敬祐, 回復室における血圧上昇に対するニカルジピンの降圧効果, *臨床麻酔*, **9**, 407-412 (1985).
 - 16) 別部智司, 中島 丘, 和澤雅也, 三浦一恵, 笹尾真美, 佐藤恭道, 高木恵子, 石川佳代子, 蛭間哲雄, 関田俊介, 野口いづみ, 雨宮義弘, 全身麻酔覚醒時期の血圧上昇に対するニトログリセリン静注の効果, *日歯麻誌*, **15**, 381-386 (1987).
 - 17) 梶山加綱, 城 成治, 広田康晃, 清水義隆, 渋谷 徹, 丹羽 均, 澤田孝紀, 伊堂寺良子, 杉村光隆, 堀 智範, 松浦英夫, 高血圧症患者の歯科治療時における静注用ニトログリセリンの使用経験—ニトログリセリン舌下錠との比較—, *日歯麻誌*, **17**, 381-386 (1989).
 - 18) 小谷芳人, 鈴木俊行, 高血圧症患者の歯科治療時におけるニトログリセリン舌下スプレー剤の効果について, *障害者歯科*, **16**, 195-198 (1995).
 - 19) 岩坂日出男, 国東由香里, 山本一嗣, 北野敬明, 木下玲子, 谷口一男, 本多夏生, 静注用ニトログリセリンおよびニトログリセリンスプレー剤の鼻腔内投与による比較検討, *麻酔*, **42**, 1423-1428 (1993).
 - 20) 澤田孝紀, 梶山加綱, 広田康晃, 清水義隆, 渋谷 徹, 丹羽 均, 伊堂寺

- 良子, 杉村光隆, 堀 智範, 鈴木俊行, 松浦英夫, 高血圧症患者の歯科治療時におけるニトログリセリンテープの使用経験, *障害者歯科*, **11**, 21-26 (1990).
- 21) 久保田理恵, 熊澤 淳, 島田英世, 小宮山貴子, 速効性を期待したニフェジピン投与方法の検討—高血圧患者を対象とした臨床試験より—, *病院薬学*, **3**, 264-273 (1999).
- 22) 森本紳一郎, 関口守衛, 広沢弘七郎, 井津源市, 健常人における nitroglycerin テープ貼付試験, *循環器科*, **16**, 290-298, (1984).
- 23) 田中啓治, 高野 照夫, 高田 加寿子, 清野精彦, 加藤貴雄, 早川弘一, ニトログリセリンテープ (NT-1) のうっ血性心不全に対する効果, *ICU と CCU*, **10**, 1113-1120 (1986).
- 24) 広沢弘七郎, 関口守衛, 広江道昭, 本田 喬, 松本直行, 安田寿一, 金沢知博, 三浦 博, 早川弘一, 高野照夫, 谷口興一, 関 清, 町井潔, 村上 暎二, 竹越 襄, 外畑 巖, 河合忠一, 神原 啓文, 平盛勝彦, 戸嶋裕徳, ニトログリセリンテープ (NT-1) の心不全に対する持続性血管拡張薬としての有用性, *呼吸と循環*, **35**, 305-315 (1987).
- 25) 大島 茂, 谷口興一, ニトログリセリン貼付剤「ミニトロテープ®」—他の貼付剤との比較を含めて—, *循環制御*, **16**, 112-117 (1995).
- 26) Nicherman M., (Goodman L. S. and Gilman A. ed), Vasodilator drugs (Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics)., Macmillan Co. New York, 1975, pp. 727-743.
- 27) 野見山延, ニトログリセリンと亜硝酸塩, *臨床麻酔*, **5**, 1465-1471 (1981).
- 28) 野見山延, ニトログリセリン、ニトロプルシッド、トリメタファンによる人為的低血圧法, *循環制御*, **2**, 274-281 (1981).
- 29) 半田祐二郎, 奥秋一成, 安岡 忠, 岡 伸光, 上松治孝, 棚橋徳重, 山本道

- 雄, 術中高血圧に対する Nifedipine の応用と臨床的検討, *日歯麻誌*, **12**, 133-139 (1984).
- 30) 國分正廣, 大友文夫, 栗原延好, 遠藤祐一, 広川千都世, 納屋康男, 新屋 昇,, 術中高血圧に対する Ca⁺⁺拮抗剤 Nifedipine (Adalat[®]) の応用, *日歯麻誌*, **14**, 421-424 (1986).
- 31) 梶山加綱, 水枝谷涉, 西田百代, 広田康晃, 清水義隆, 丹羽 均, 松浦英夫, 歯科治療時の高血圧対処に関する研究, *日歯麻誌*, **19**, 27-37 (1991).
- 32) Reves J. G., Kissin I., Lell W. A., Tomsone S., Calcium entry blockers: uses and implications for anesthesiologists, *Anesthesiology*, **57**, 504-518 (1982).
- 33) 三浦 傳, 中込 晃, Ca 拮抗剤の適応と薬剤の選択, *総合臨床*, **38** , 51-56 (1989).

論文リスト

各章の内容は下記の雑誌に掲載されたものである。

第1章： Nishigaki R., Ito A., Kamei J., Takahashi T. and Fujii E., Risk factors for development of postoperative hypertension, *Methods Find Exp Clin Pharmacol.*, **23**, 203-207 (2001).

第2章：西垣 玲奈、伊東 明彦、亀井 淳三、高橋 朋子、藤井 恵美子、術後高血圧に対するニトログリセリンテープならびにニフェジピン舌下投与の降圧効果の検討, *医療薬学*, **28**, 95-100 (2002).