

全身麻酔中の心機能に対する O-Butyrylthiamine Disulfide (BuTDS) の治療効果

——特にECG所見の改善について——

金沢大学医学部 麻酔学教室

村 上 誠 一・荒 川 竜 夫

金沢大学医学部 第一外科教室

中 川 正 昭

(原稿受付：昭和41年5月30日)

Therapeutic Effect of O-Butyrylthiamine Disulfide (BuTDS) on Cardiac Function under General Anesthesia

——with Reference to Improvement of ECG Findings——

by

SEIICHI MURAKAMI and TATSUO ARAKAWA

From the Department of Anesthesiology, School of Medicine, Kanazawa University

MASAAKI NAKAGAWA

From the 1st Department of Surgery, School of Medicine Kanazawa University

A new vitamin B₁ derivative, O-Butyrylthiamine disulfide (BuTDS), was injected intravenously to patients of cardiac dysfunction encountered during general anesthesia.

The effect of BuTDS was evaluated on 10 patients whose ECG was continuously recorded before and after the therapy.

The results revealed that abnormal findings of ECG were improved by BuTDS, no matter whether anoxic state presented or not.

The mechanism of the action is considered to be that BuTDS activates each cycle of chemical reactions which produce necessary energy for contraction of myocardium and thereby cardiac dysfunction is improved along with normalization of cardiogenic hypotension. The mechanism involved in this problem remains to be determined more in detail.

結 言

従来から、術中、術後を通じて心機能の低下を認めた場合の対策としては、digitalis 製剤、臓器抽出心臓 hormone、冠拡張剤或は昇圧剤などの投与が行われてきた。然し乍ら、動脈硬化性変化が冠動脈に及んでいような老人症例などでは、出血その他の原因で血圧

が下降した場合、合理的な冠動脈の拡張は期待し得ないのみならず、冠拡張剤や昇圧剤に対する反応性も不定なために、時として重篤な状態に立ち至る場合が少なくなかった。また、老人症例でなくてもこのような際には、従来から用いられてきた各種薬剤に加うるに、心筋の収縮運動の energy 産生面を賦活、改善せしめて心拍出量を増加させるという意味で、最近、活

性 V. B₁ 剤が脚光を浴びるようになり、術中、術後の血圧下降や不整脈の予防及び治療に著効をおさめたという報告も少ない。

私共は、今回、田辺製薬株式会社によつて内服用活性 V. B₁ 剤 Beston の基本型である TDS (thiamine disulfide) の誘導体の中で、中性附近の pH で易水溶性であり、しかも従来の活性 V. B₁ 剤に比してはるかに長時間にわたつて高血中 B₁ 濃度が維持されるという優れた特徴を有するものとして研究、開発された O-Butyrylthiamine Disulfide (以下 BuTDS と略称する) の提供を受けたが、これは術中、心機能の低下を認めた症例に投与した結果若干の知見を得たので報告する。

症例及び投与方法

昭和41年3月より約2ヵ月間にわたつて、私共が全身麻酔を行つた症例のうち、著明な動脈硬化がみられる老人症例、術前から ECG 上異常所見をみとめた症例或は手術侵襲が大きく、心機能に悪影響を及ぼすことが危惧される症例など22例を選んで、麻酔開始前より ECG の連続記録を行い、術中何等かの変化を認めた場合に BuTDS を投与し、その効果を経時的に追跡、記録した。BuTDS は全例とも、導入前に確保してある静脈点滴経路に、5%葡萄糖液20 ml中に BuTDS 50mgを含むものを1回2筒宛注入投与した。

今回は、このうち BuTDS の効果が ECG 上に明瞭にみとめられた10例について、説明の便宜上、ST・T 群に改善をみとめ

表1 第I群 BuTDSの投与により、ST・Tの所見の改善を認めたもの

No.	患者名	性別	年齢	病名	術前状態	麻酔			酔		手術名	術中		効果
						前	投	薬	導入	維持	備考	備	考	
1	加○コ○エ	♀	52	子宮頸癌(第Ⅱ期)	ECG上、左型、左肩により上T ₁ 、 ₂ 、 ₃ 平低化、室性期外収縮を認める。	ラボナ オオビスタン 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O- ラボナール 筋弛緩剤	術中終始 調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸 癌根治手術	手術時間 出血量 最終骨盤高位	50分 250ml	ST・Tの所見の改善
2	東○枝○	♀	46	子宮頸癌(第Ⅰ期)	ECG上、右型、右肩により上T ₁ 、 ₂ 、 ₄ 平低化、心尖部より前動脈にかけて収縮期雑音。	ラボナ オオビスタン 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O- ラボナール 筋弛緩剤	術中終始 調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸 癌根治手術	手術時間 出血量 最終骨盤高位	55分 200ml	ST・Tの所見の改善 全身状態安定化
3	宮○菊○	♀	44	子宮頸癌(第Ⅱ期)	ECG上、左型、左肩により上T ₁ 、 ₂ 、 ₃ 平低化、心尖部より前動脈にかけて収縮期雑音。	ラボナ オオビスタン 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O- ラボナール 筋弛緩剤	術中終始 調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸 癌根治手術	手術時間 出血量 最終骨盤高位	50分 160ml	ST・Tの所見の改善 血圧安定、その後上昇
4	坂○百○枝	♀	39	子宮頸癌(第Ⅰ期)	ECG上、左型、左肩により上T ₁ 、 ₂ 、 ₃ 平低化、心尖部より前動脈にかけて収縮期雑音。	ラボナ オオビスタン 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O- ラボナール 筋弛緩剤	術中終始 調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸 癌根治手術	手術時間 出血量 最終骨盤高位	50分 180ml	ST・Tの所見の改善 血圧の上昇
5	山○弘○	♂	42	食道癌	脱水症状を認める。	ラボナ オオビスタン 硫アト	100mg 70mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O-E 筋弛緩剤	術中殆んど 補助呼吸 (I.P.P.B.)	食道癌根治手術 (胸壁前食道開胸、その後仰臥位・胃吻合術)	手術時間 出血量 初め左側臥位で右側臥位	3時間 50分 1000ml	ST・Tの所見の改善 (ベルサンチンの併用)
6	岡○長○	♂	59	胃癌	ECG上、左型、左肩により上T ₁ 、 ₂ 、 ₃ 平低化、心尖部より前動脈にかけて収縮期雑音。	ラボナ オオビスタン 硫アト	100mg 70mg 0.5mg	ラボナール 迅速	G-O-E 筋弛緩剤	術中殆んど 補助呼吸 (I.P.P.B.)	胃癌根治手術	手術時間 出血量	2時間 10分 560ml	ST・Tの所見の改善 全身状態の安定化

表2 第II群: BuTDSの投与により, ST-T以外のECG所見の改善を認めたもの

No.	患者名	性	年令	病名	術前状態	麻	前	投薬	導入	維持	備考	手術名	備	術考	効果
1	原 ○代	♀	46	子宮頸癌(第Ⅱ期)	ECG上、左肥大、 負荷によりⅠV ₁₋₃ 平低化。	ラボナ オオビスタ 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 筋弛緩剤	G-O- 筋弛緩剤	術中終始調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸癌根治手術	手術時間 60分 出血量 230ml 終始骨盤高位	SI・Iの所見の改善 二段脈消失		
2	稲 ○外	♀	54	子宮筋腫	ECG上、左型、 性徐脈	ラボナ オオビスタ 硫アト	50mg 70mg 0.5mg	ラボナール 筋弛緩剤	G-O- 筋弛緩剤	術中終始調節呼吸 (I.P.P.B.)	腹式単純子宮全剝術	手術時間 18分 出血量 40ml 終始骨盤高位	SI・Iの所見の改善 心室性期外収縮消失。		
3	辻 ○枝	♀	39	子宮頸癌(第Ⅰ期)	特異体質(ベニシリン、 ピリン等禁忌)	ラボナ オオビスタ 硫アト	50mg 105mg 0.5mg	ラボナール 筋弛緩剤	G-O- 筋弛緩剤	術中終始調節呼吸 (I.P.P.B.)	岡林式子宮頸癌根治手術	手術時間 40分 出血量 120ml 終始骨盤高位	心室性期外収縮消失。		
4	松 ○洋	♀	16	大動脈狭窄を伴うボタロー氏管腔閉存症兼心室中隔欠損症	ECG上、右型、心カテにて肺高血圧症(楔入圧52.8 mmHg)	ラボナ オオビスタ 硫アト	50mg 70mg 0.5mg	ラボナール 筋弛緩剤	G-O-F 筋弛緩剤	術中補助乃至調節呼吸 (I.P.P.B.→I.N.P.B.)	ボタロー氏管腔閉存症根治術	手術時間 2時間 出血量 4515ml 右側臥位にて左開胸大出血のため死亡	心室性期外収縮消失。		

たもの6例と、それ以外のも4例の2群に分けて、1例毎にECG所見の推移と麻酔経過を併せて提示説明する。なお、麻酔については全例とも術前2時間にRavona錠50~100mg内服、1時間前にOpistan 35~70mg、30分前にOpistan 35mgと硫酸atropine 0.5mgを皮下注射し、導入はRavonal 250~400mgで迅速導入、維持麻酔は笑気4~6 l/min、と酸素2 l/min。の他にRavonalの分割投与を行うか或いはEtherやFluothaneを混じており、この他必要に応じて筋弛緩剤としてS・C・Cの分割投与も行われている。

10例の疾患名, surgical risk 及び麻酔内容などは表 1, 2 の如くである (表 1, 2).

治 療 效 果

次に治療効果について説明する。

第I群: ST・Tの所見の改善を認めたもの.

本群中No. 1 から No. 4 までは子宮頸癌の症例で、何れも術前 ECG 上に何等かの異常所見を認めたものばかりである。手術は極端な骨盤高位で行われ、腹筋の充分な弛緩を必要とする関係上 S・C・C の分割投与が行われており、この間終始調節呼吸が行われたことは言うまでもない。異常所見の発現は麻酔導入より 30~40 分後であり、この際 BuTDS の投与がなされたわけである。その後における ST・T の所見の改善と麻酔経過は夫々図 1 から図 8 迄に示した如くである (図 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)。

No. 5 の症例は食道癌の患者であるが、図 9, 10 に示すように、右開胸 40~50 分後に徐々に頻脈の傾向があらわれ、これとともに ST の下降、T の平低化をみとめた。直ちに BuTDS を投与したが、その後は脈拍数は減少し、ST・T 群の所見も改善を認めた例である (図 9, 10)。本例では、約 70 分間にわたる開胸操作ののち、体位を仰臥位にかえて腹部の操作にうつった際に P の消失とともに再び T の平低化をみとめたので冠拡張剤 Persantin を投与し、一応 P の出現をみたが、これにひきつづいて 2 回目の BuTDS 投与を試みたところ明らかな ST・T 群の所見の改善をみている。

No. 6 は図11, 12に示す如く、術前心房細動を認めた胃癌例であるが、麻酔導入後20分前後でSTの下降がみられたのでBuTDS投与を行い、一旦所見の改善をみたが、約35分後に再びST・Tに下降の兆をみとめたので更に第2回目のBuTDS投与を行った症例である(第11, 12図)。

第Ⅱ群：ST・T以外のECG所見の改善を認めたもの。

本群のNo. 1 から No. 3 までは子宮頸癌乃至子宮筋腫の婦人科疾患の症例であるが、第Ⅰ群と同様術前 ECG に異常を認めた例が多い。何れも図13から図18までに示すように、Ravonal による迅速導入、挿管の後、手術開始直後に期外収縮を認めたものであるが、これに対して BuTDS を投与したところ速かに正常

調律に復するとともに著しく下降していたST・T群も明らかに改善している(図13, 14, 15, 16, 17, 18).

No. 4は大動脈絞窄を伴う Botallo 氏管開存症兼心室中隔欠損症の患者であるが(図19)開胸後60分, Botallo氏管の遊離操作中出血を来したので術者の手指で該部を圧迫止血したが, この操作が心臓に負荷となつたものようで, 図20に示すような二段脈が出現し, 圧迫を除去し経過を視察せるも依然として改善の兆なきため約10分後に BuTDS 100mg 宛2回にわたつて注入を行つた. 二段脈は初回注入直後に劇的に消失し, その後は略々正常の ECG 所見に回復している.

本例は, その後再度にわたり大出血を来したため結局死亡した(図20).

以上, 第I群, 第II群について説明を行つたが, 両群を通じて, ECG 上に異常所見が出現した場合には大部分の例で血圧の下降がみられた. これに BuTDS を投与すると, ECG 所見の改善とともに, 全例において血圧の上昇がみられた. このことは, 本剤が ECG 所見の改善のみならず心筋の収縮力をも回復, 増強せしめ得るものであることを示唆しているものであり, 注目すべき点と考えている.

図1 加○コ○エ 早 52才 子宮頸癌術中経過

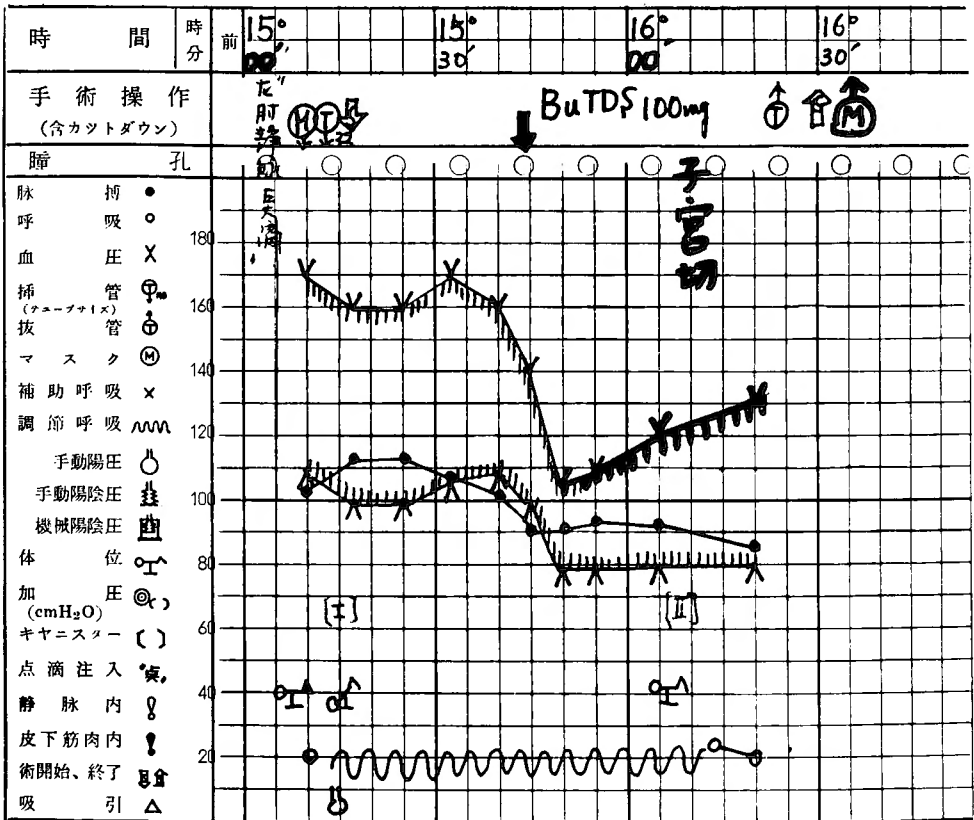


図2 加○コ○エ 早 52才 子宮頸癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec.)

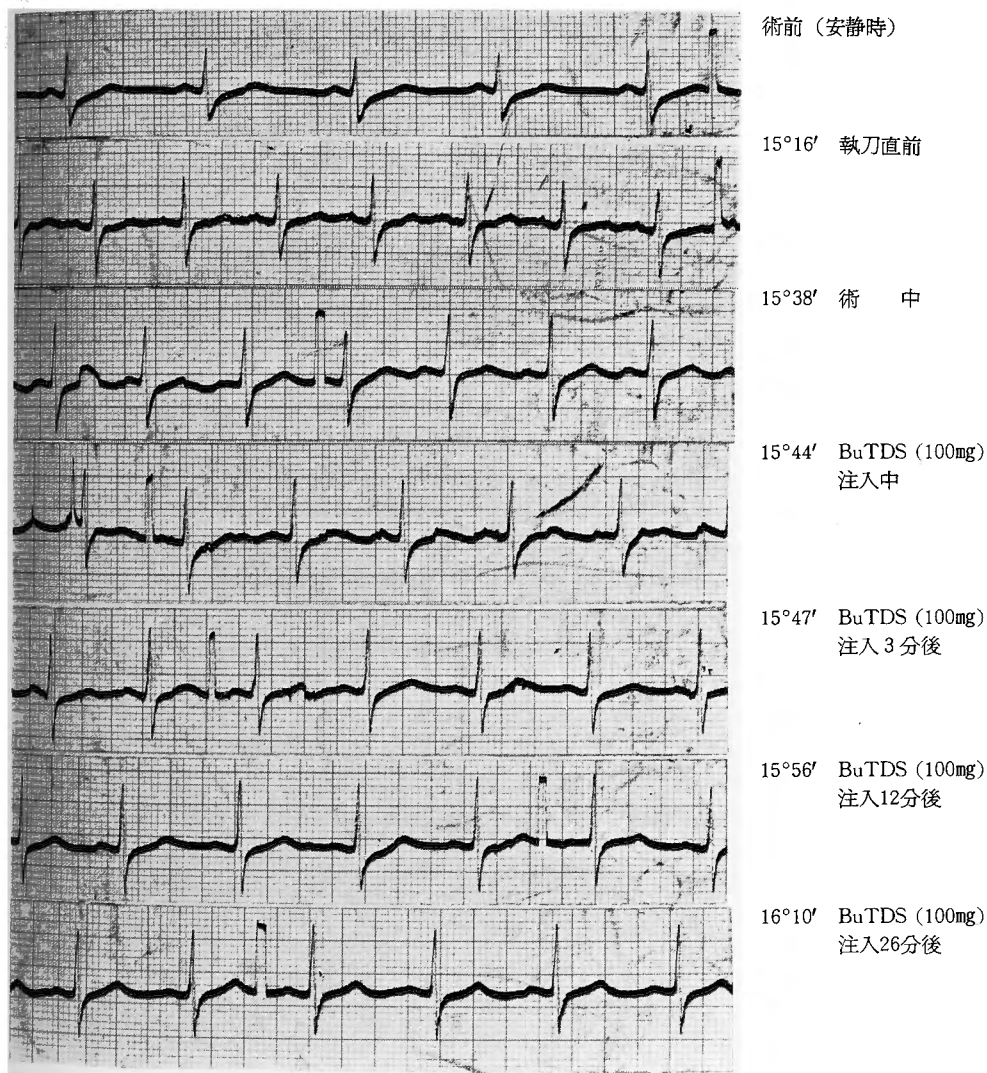


図4 東○枝○ 女 46才 子宮頸癌術中 ECG 所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

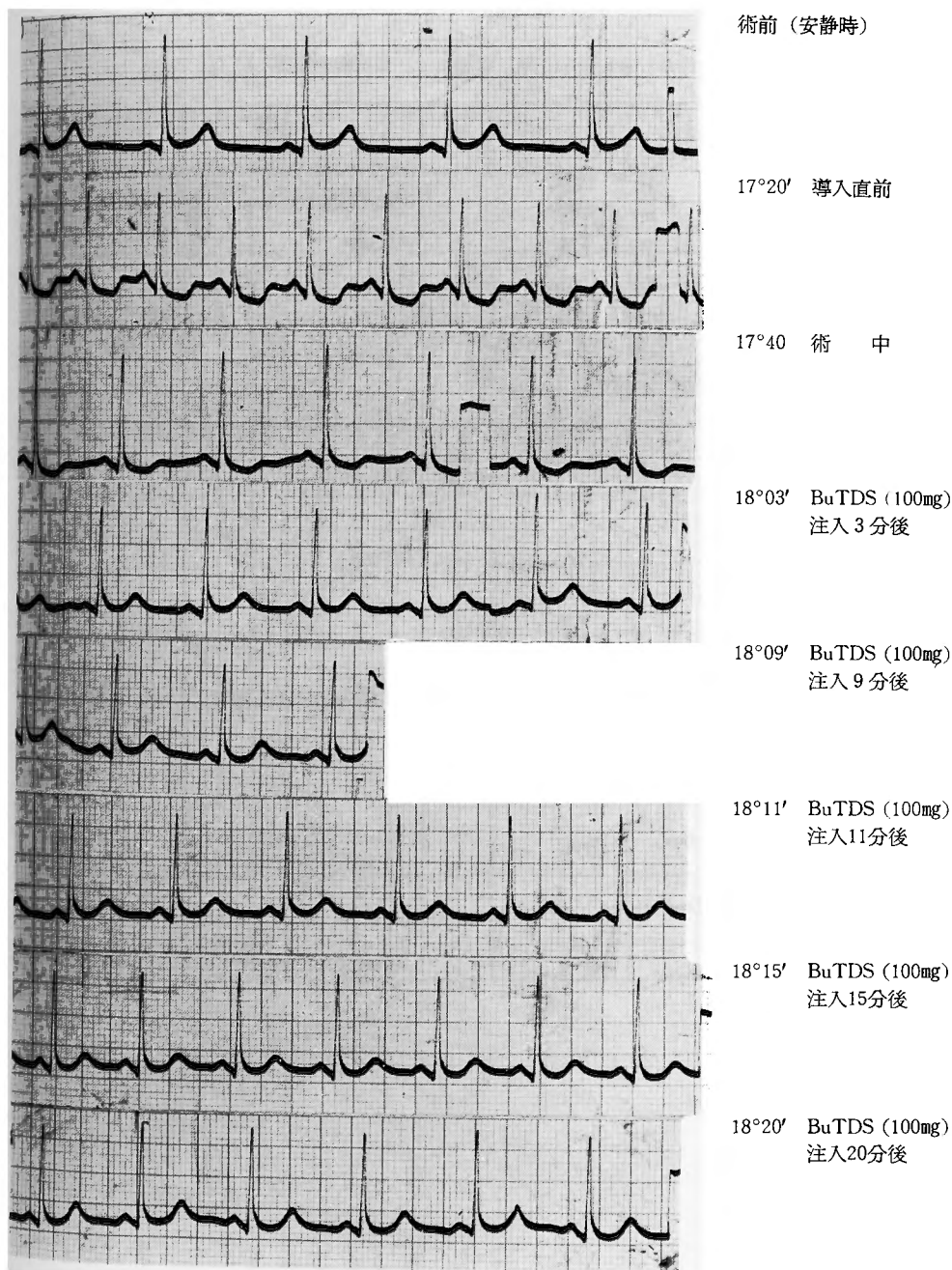


図5 官○菊○ 早 44才 子宮頸癌術中経過

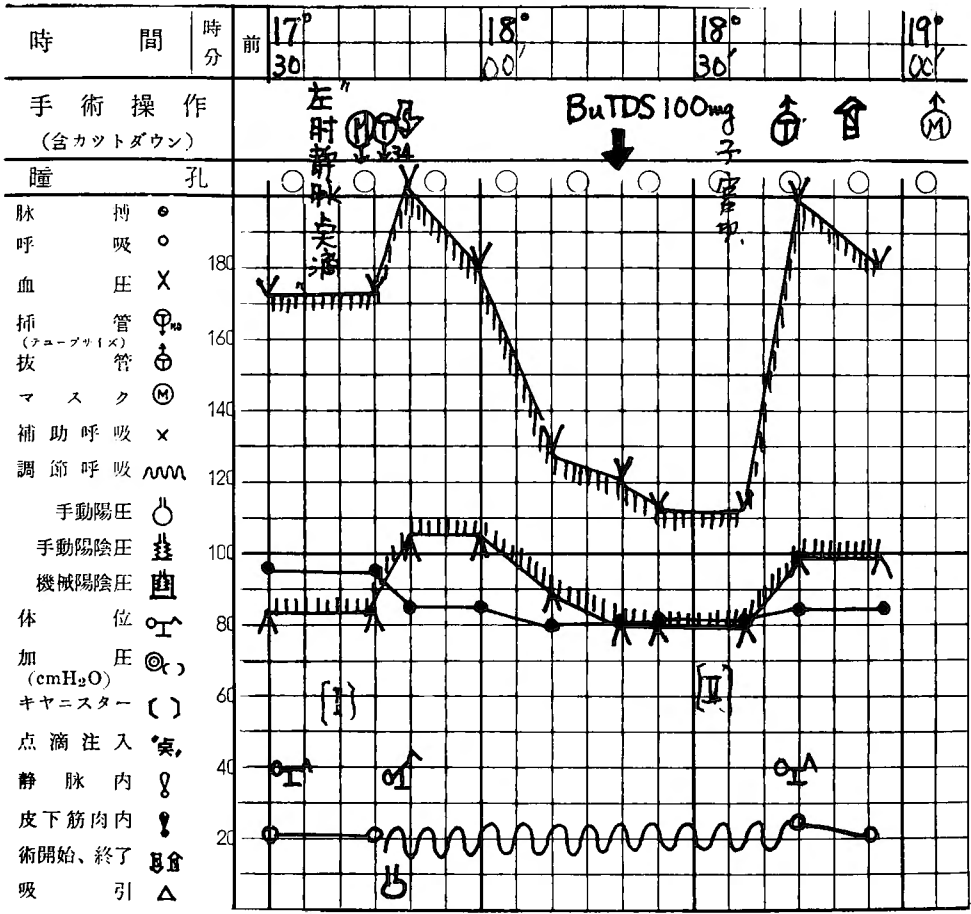


図6 宮○菊○ 早 44才 子宮頸癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

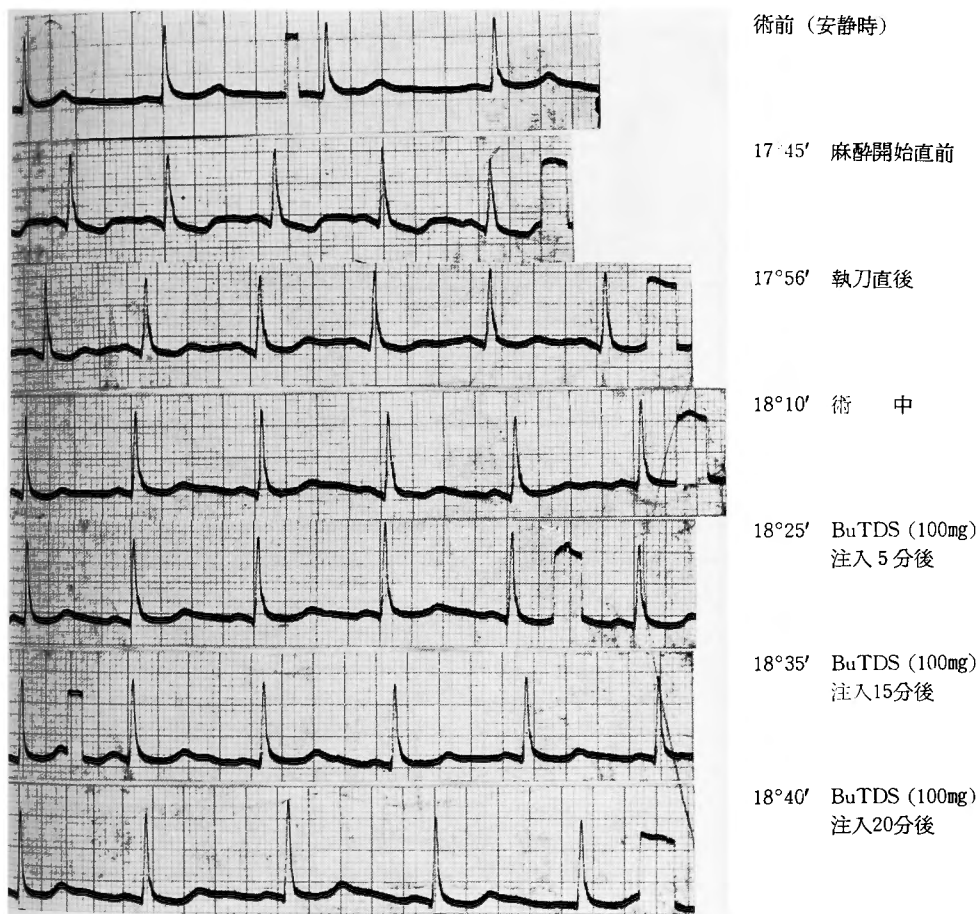


図7 坂○百○枝 早 39才 子宮頸癌術中経過

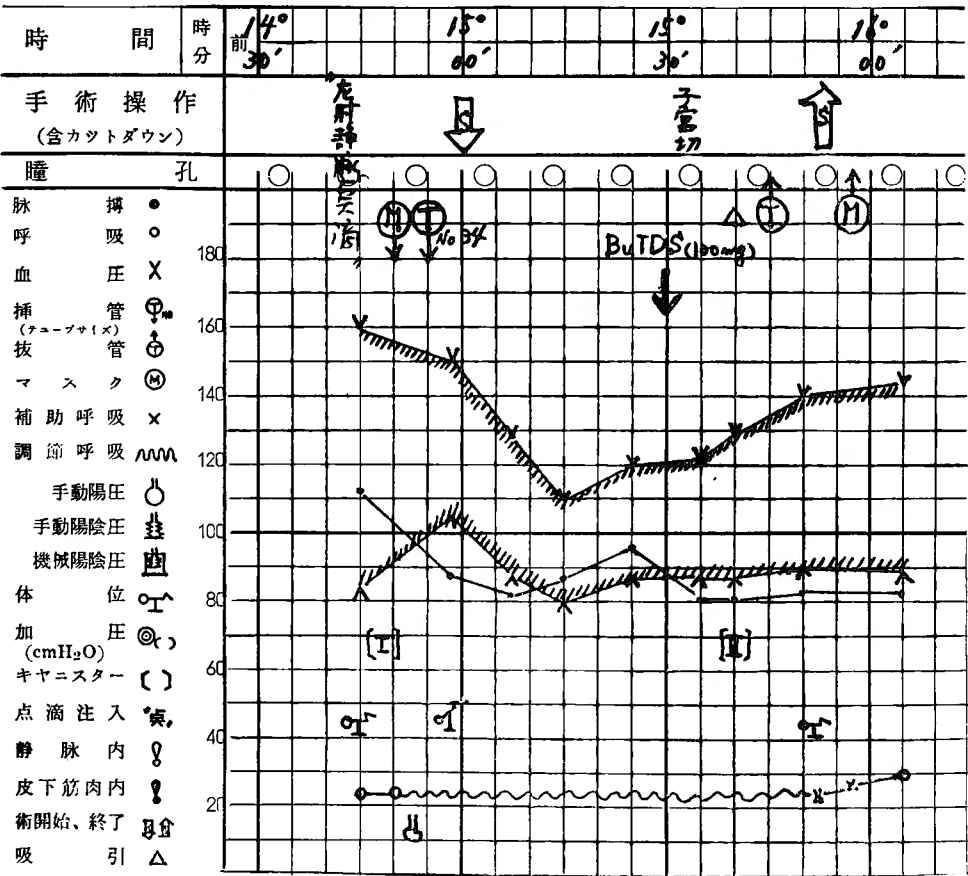


図8 坂○百○枝 早 39才 子宮頸癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

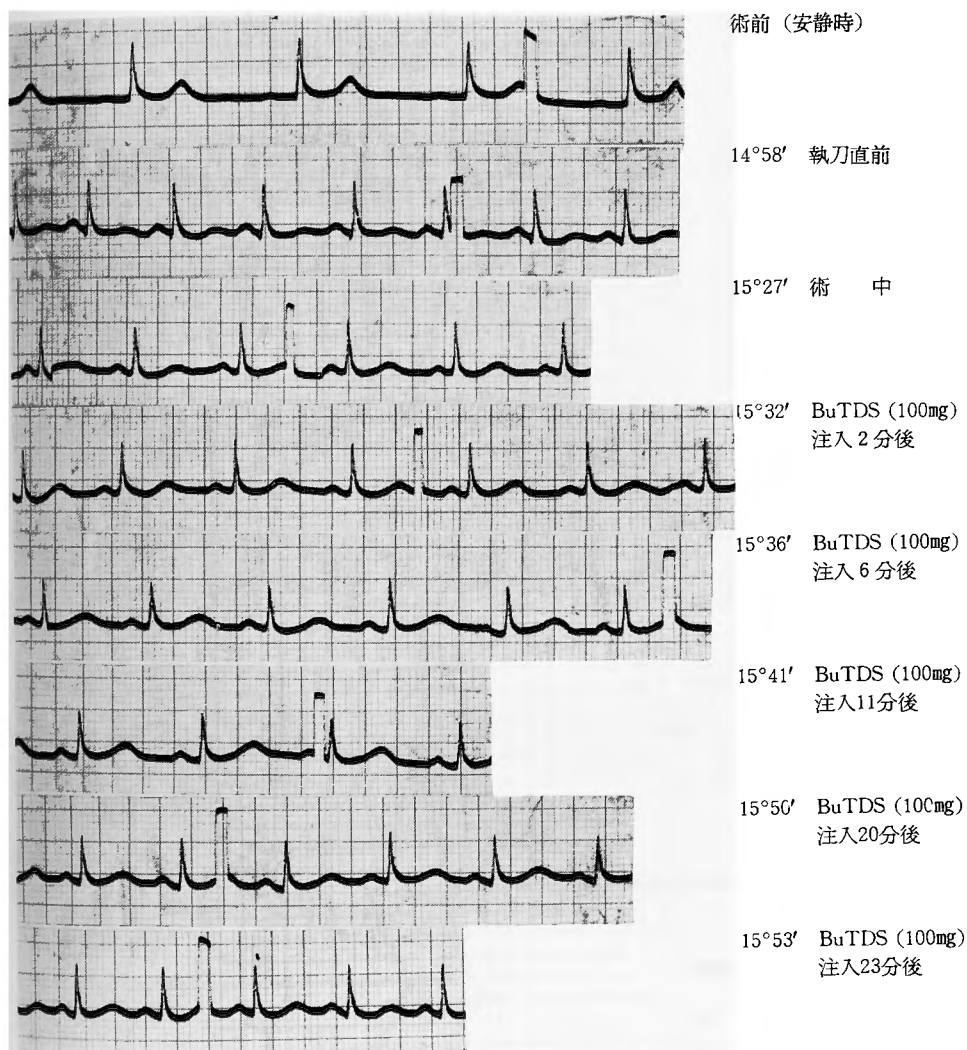
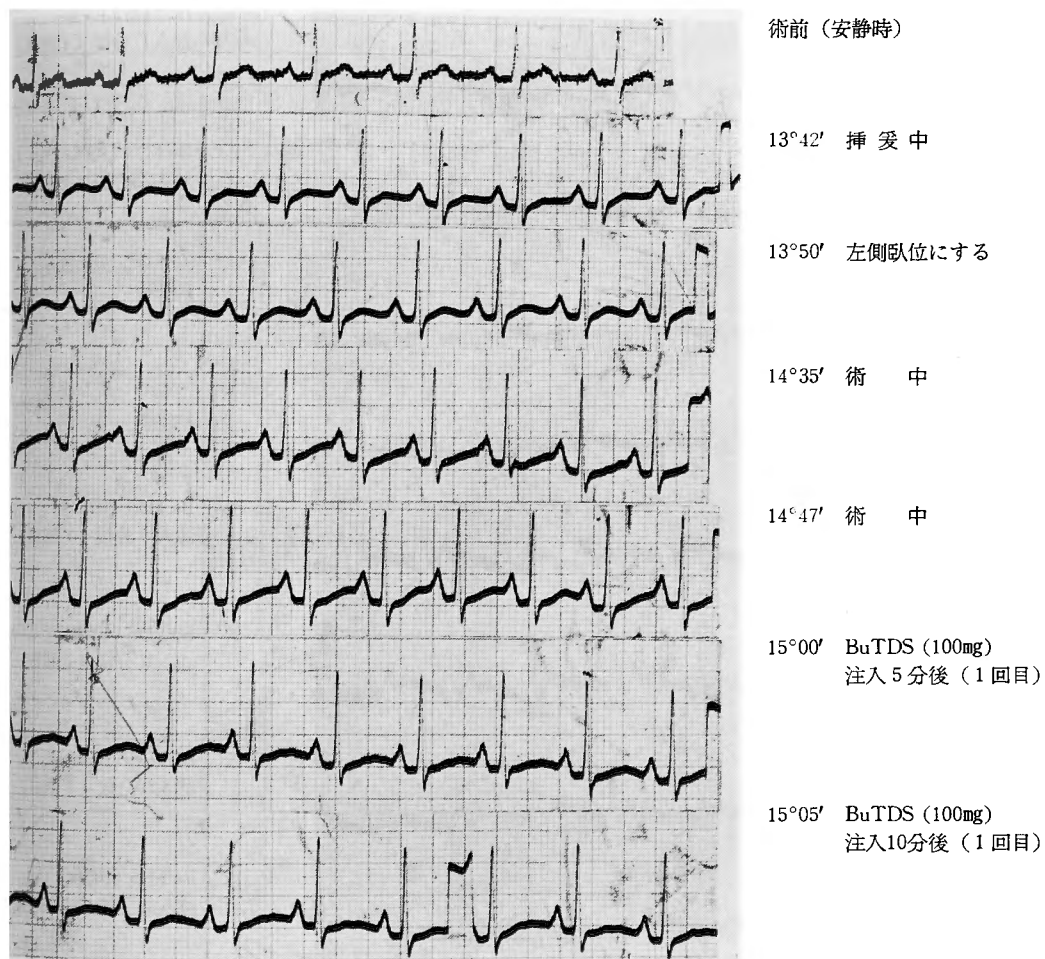
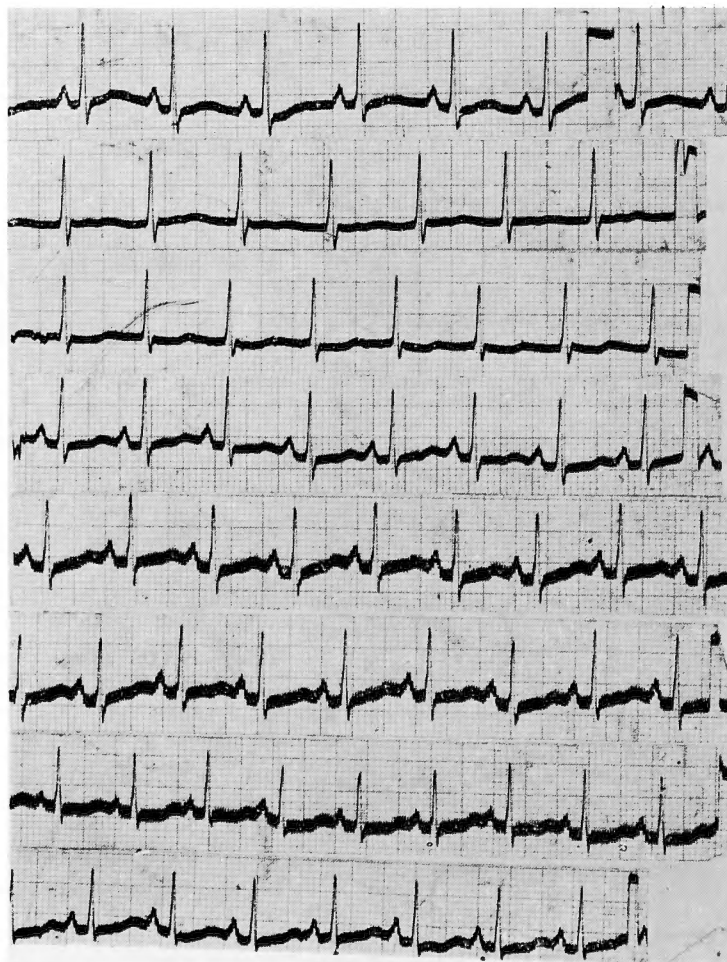


図10 山○弘○ 54才 食道癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec.)





15°12' BuTDS (100mg)
注入17分後 (1回目)

15°23' BuTDS (100mg)
注入28分後 (1回目)

15°35' ベルサンチン投与
10分後

15°40' ベルサンチン投与
15分後

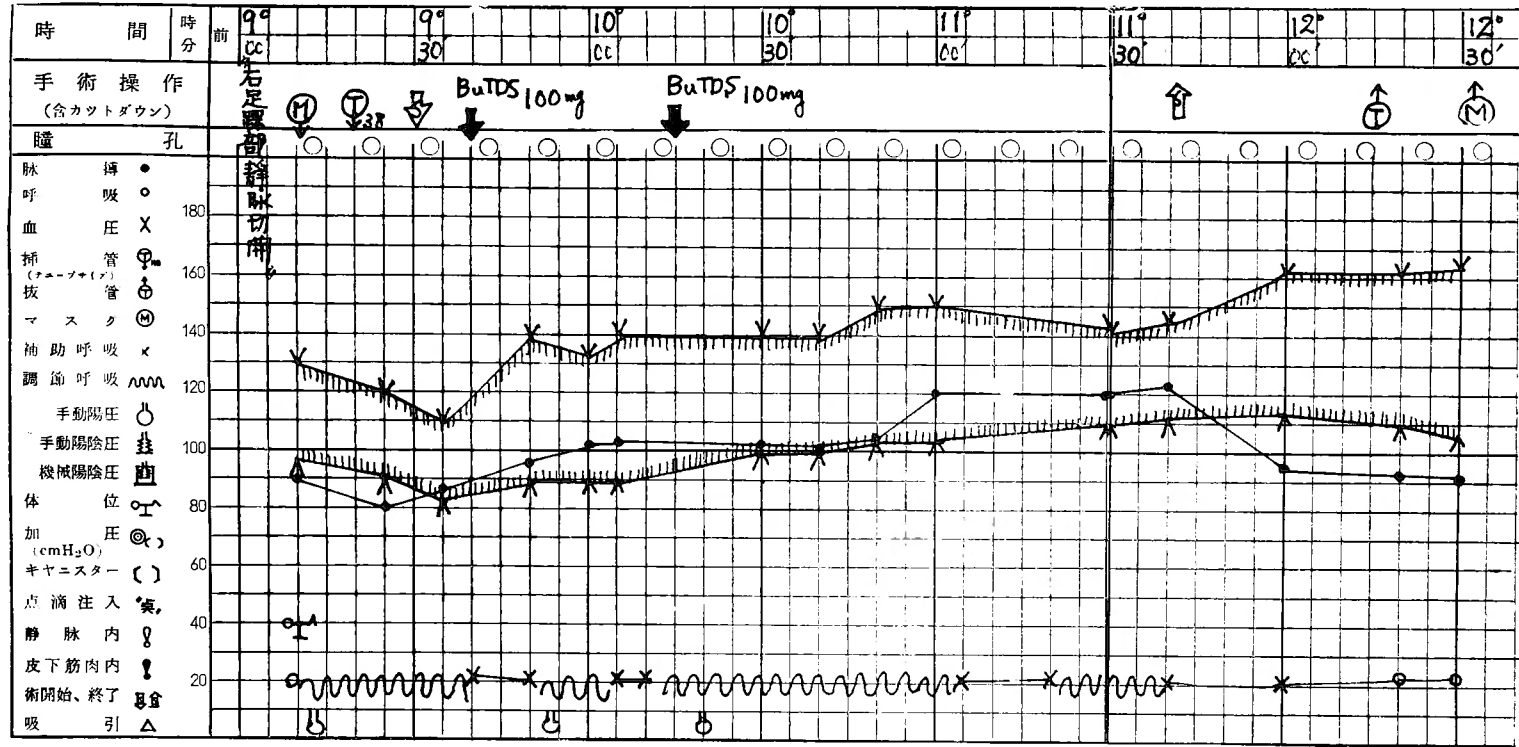
15°45' BuTDS (100mg)
注入 5分後 (2回目)

15°50' BuTDS (100mg)
注入10分後 (2回目)

16°00' BuTDS (100mg)
注入20分後 (2回目)

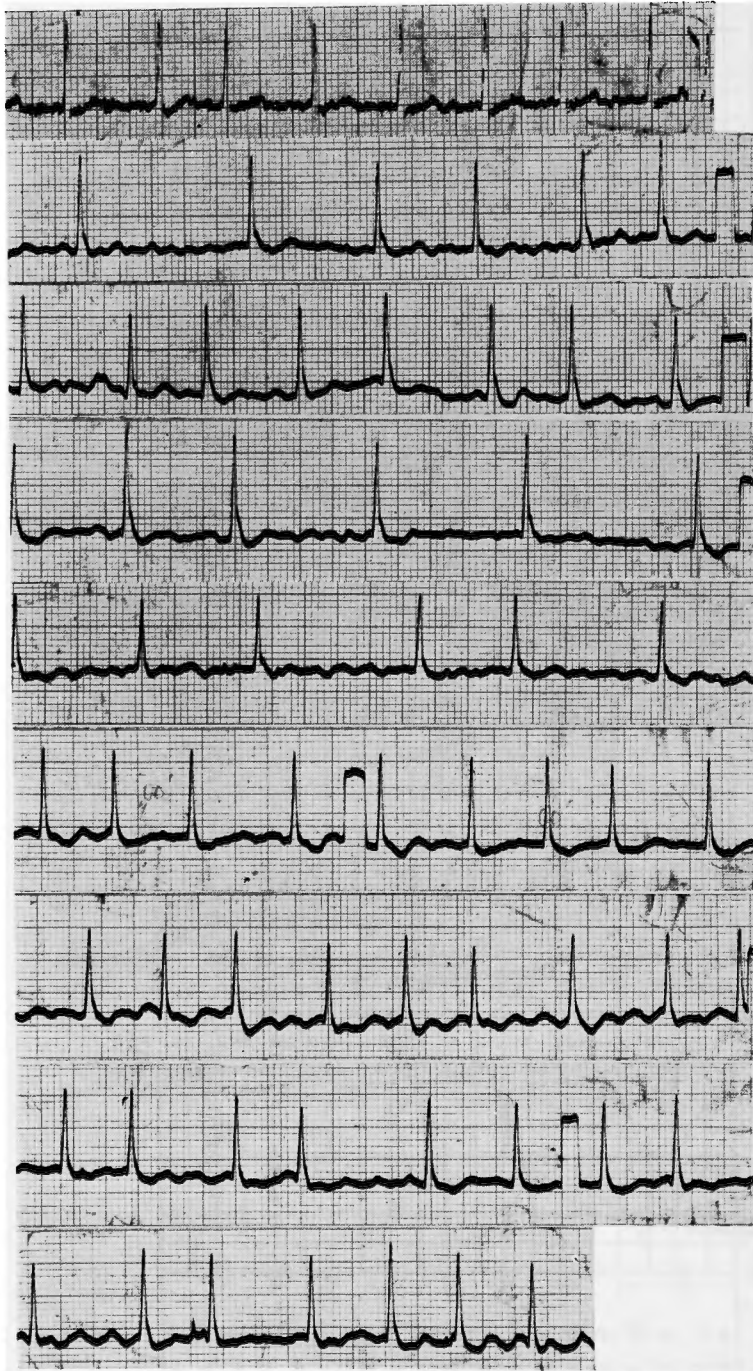
16°12' BuTDS (100mg)
注入32分後 (2回目)

図11 岡○長○ 59才 胃癌術中経過



全身麻酔中の心機能に対する O-Butyrylthianine Disulfide (BuTDS) の治療効果

図12 岡○長○ 59才 胃癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec.)



術前 (安静時)

9°23' 挿管直後

9°26' 挿管後

9°32' 挿管後調節呼吸中

9°45' BuTDS (100mg)
注入 5 分後 (1 回目)

10°12' BuTDS (100mg)
注入 32 分後 (1 回目)

10°20' BuTDS (100mg)
注入 5 分後 (2 回目)

10°35' BuTDS (100mg)
注入 20 分後 (2 回目)

10°48' BuTDS (100mg)
注入 33 分後 (2 回目)

図14 原○代○ 早 46才 子宮頸癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

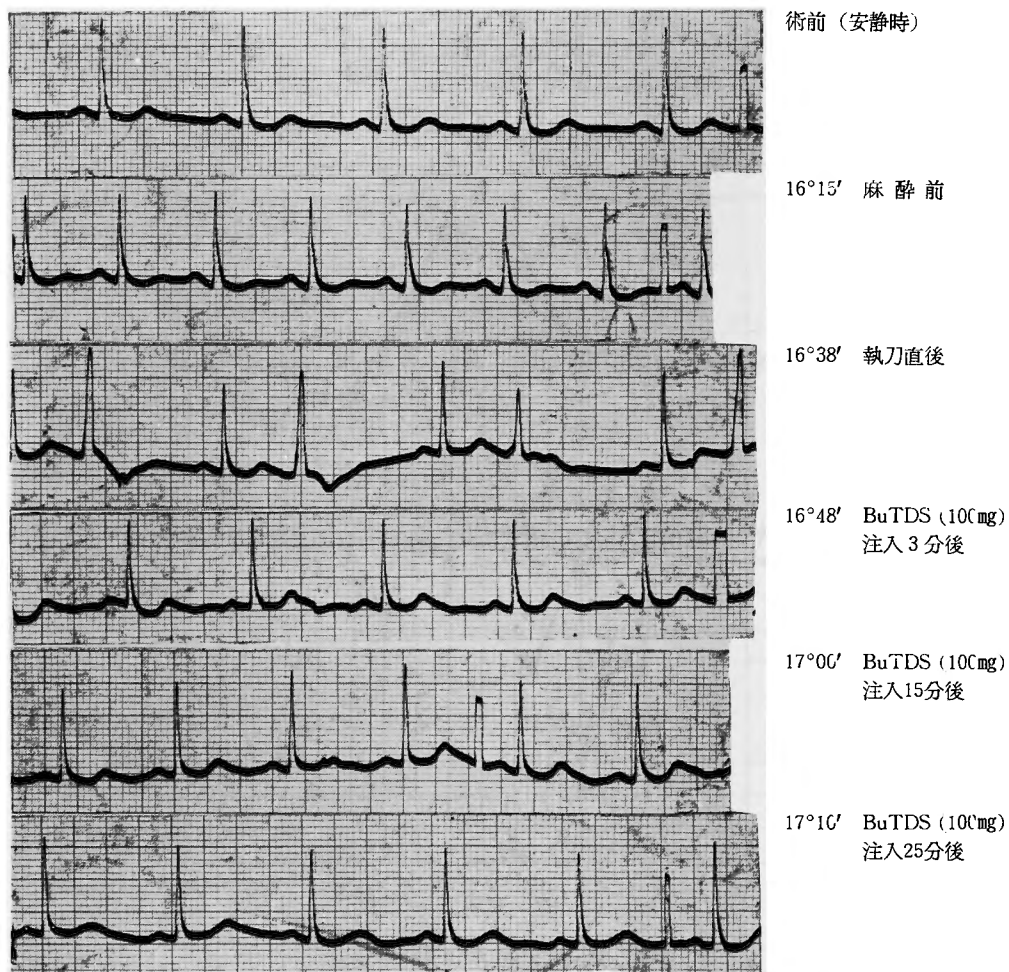


図15 稲〇外〇子 早 54才 子宮筋腫術中経過

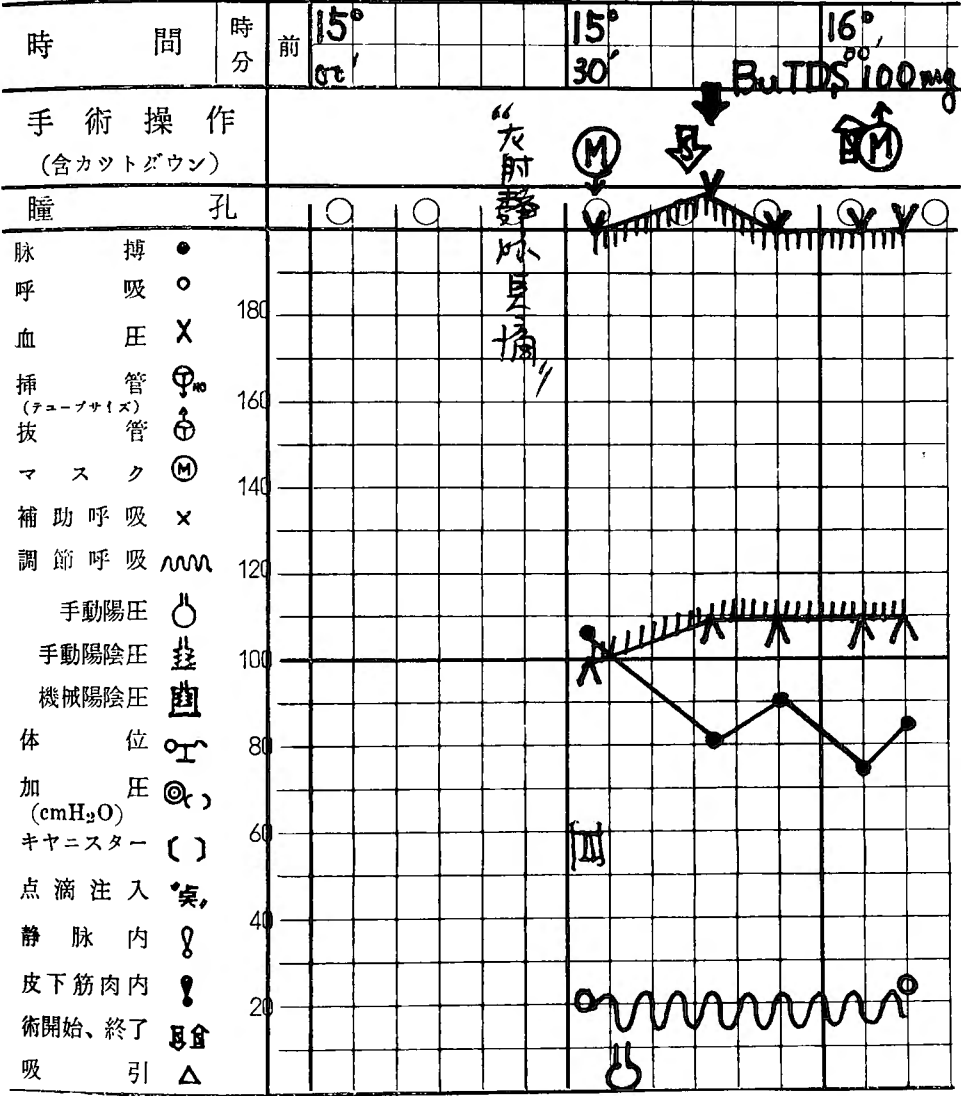


図16 稲○外○子 早 54才 子宮筋腫術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

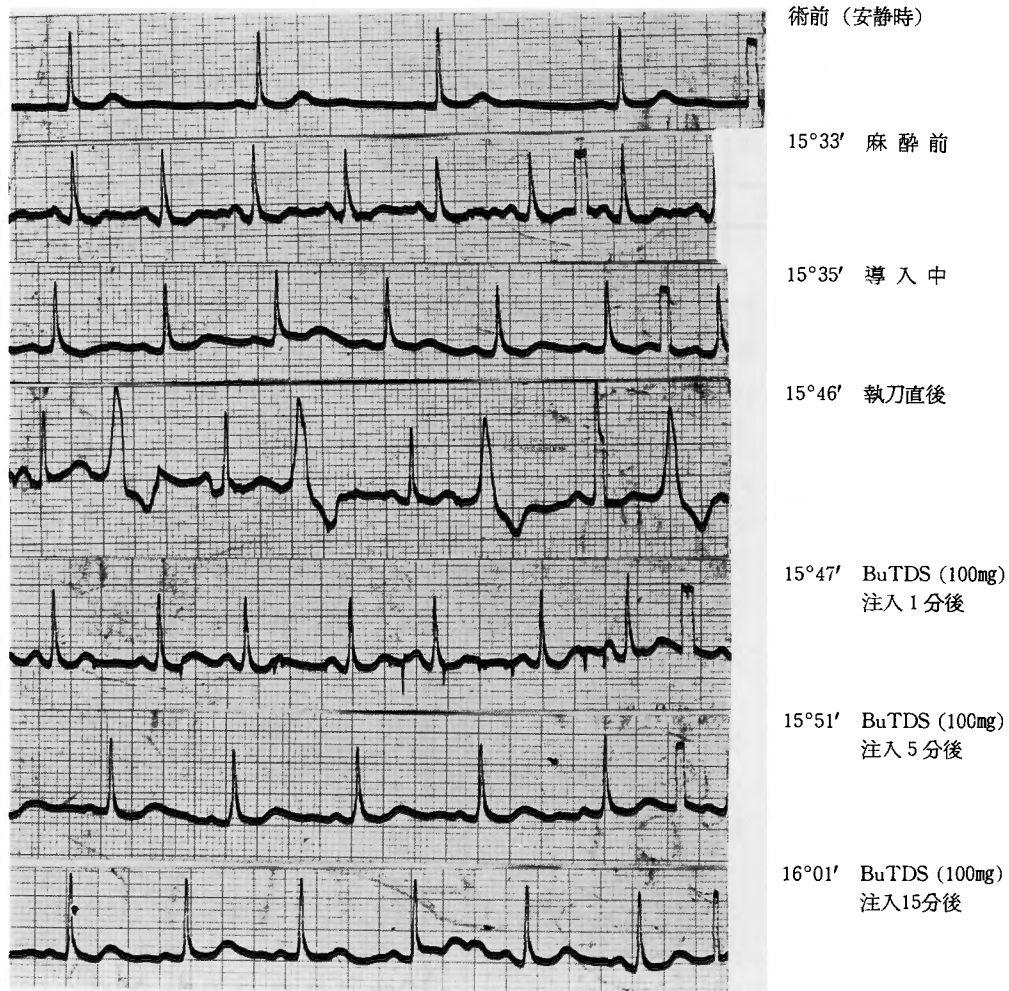


図17 辻 ○枝 早 39才 子宮頸癌術中経過

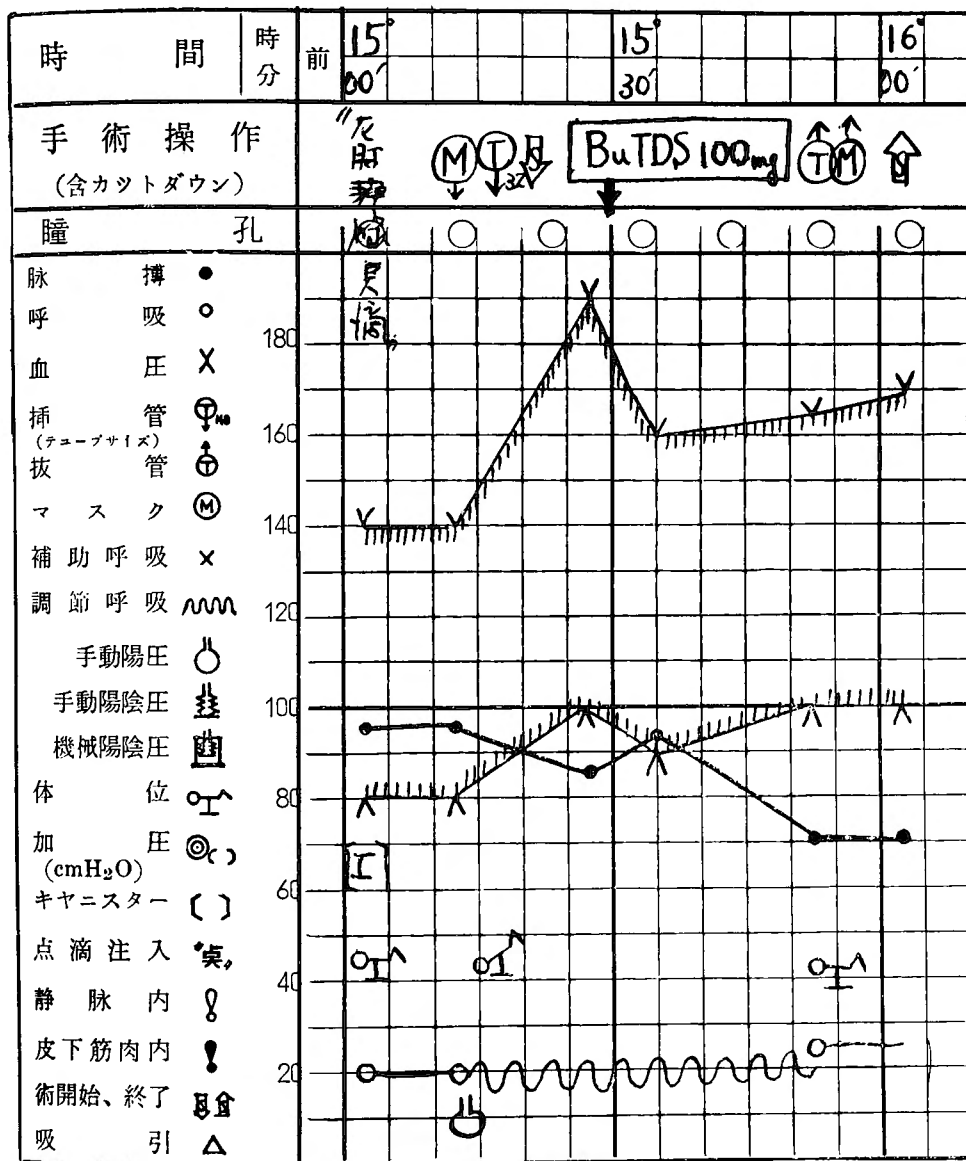


図18 辻 ○枝 早 39才 子宮頸癌術中 ECG所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)

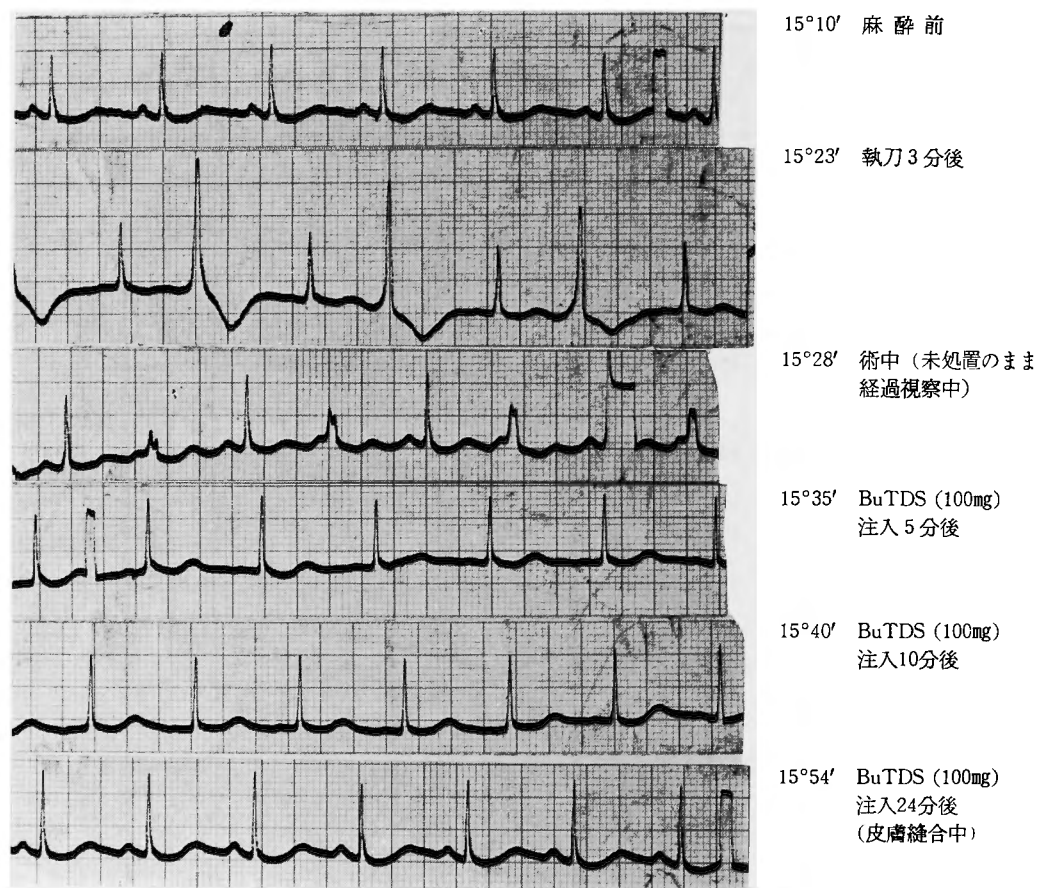
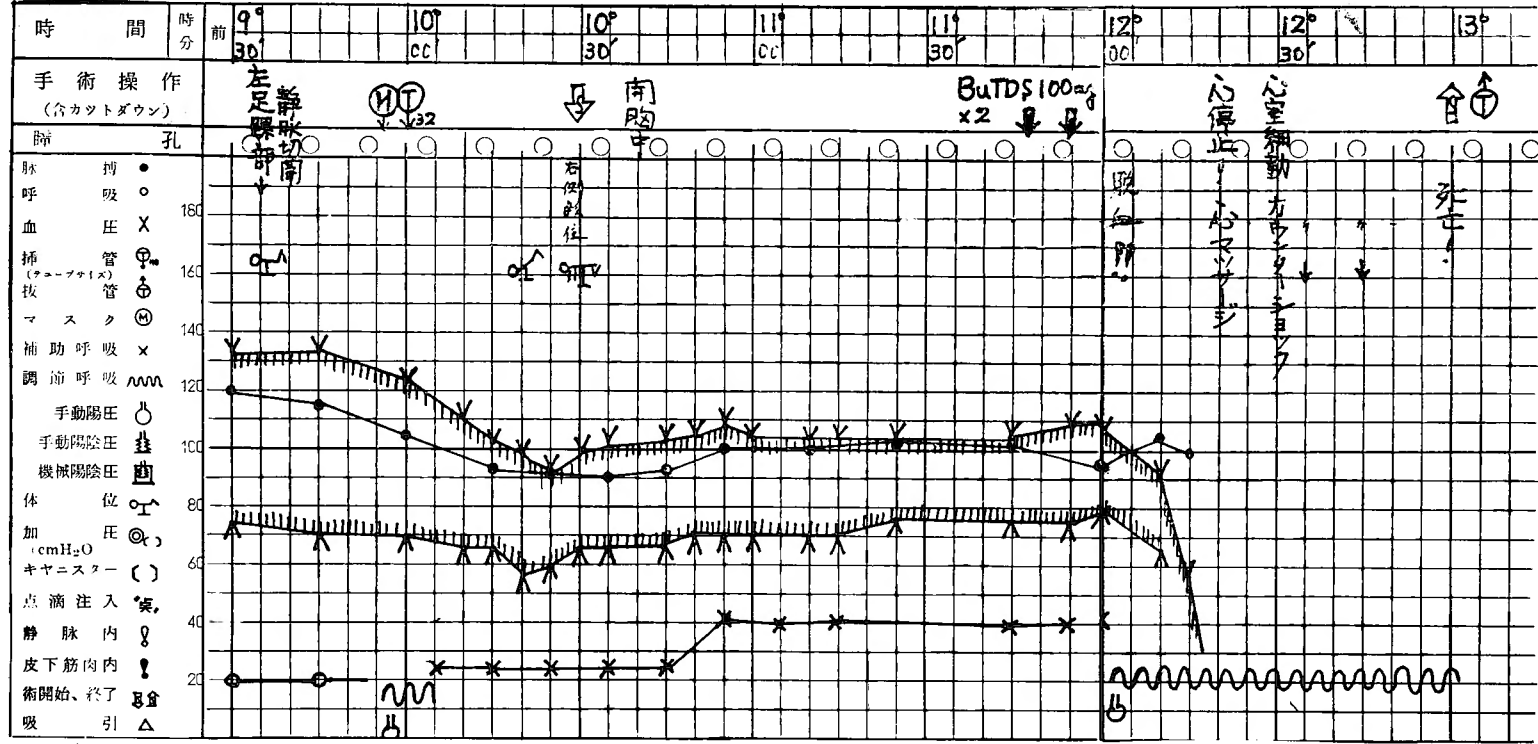
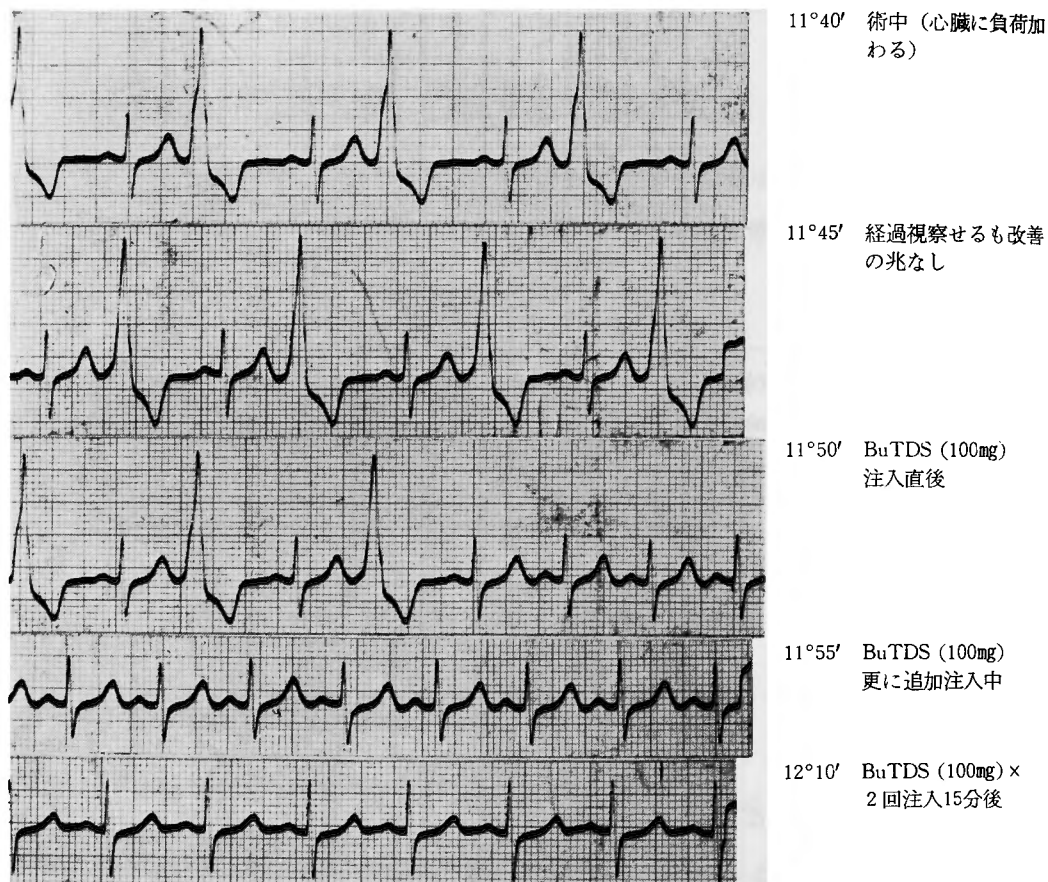


図19 松○洋○ 男 16才 大動脈絞窄を伴うボタロー氏管開存心室中隔欠損症術中経過



全身麻酔中の心機能に対する O-Butyrylthiamine Disulfide (BuTDS) の治療効果

図20 松○洋○ 男 16才 大動脈絞窄を伴うボタロー氏管開存心室中隔欠損症術中
ECG 所見の変化 (II誘導, 5cm/sec)



考 按

充分な腹筋の弛緩が要求される婦人科系統の手術に際しては、大量に筋弛緩剤が使用され、この間、当然調節呼吸が続けられるわけであるが、加うるに、極端な骨盤高位のもとで手術が行われるので、適当な換気量を確保するためには一般外科の症例に比較して、ややもすれば強い陽圧が加えられることになる。このため胸腔内圧の上昇、惹いては静脈血の心臓への還流阻害が起り、心拍出量の低下、冠血流量の減少を来し、屢々心筋の酸素欠乏症状を呈するものと考えられる。第Ⅰ群のNo. 1からNo. 4までは、何れもこのような症例と考えられる。

また、Barbiturateで迅速導入を行い、その後笑気及び酸素で維持する麻酔方法は、筋弛緩剤が投与されて

いる場合、一見麻酔深度が深いように誤認されることが多い。このように麻酔の不安定な時期にメスが加えられた場合には、時として調律異常や血圧下降を来することがあり得る。特に冠動脈硬化の著明な症例や導入の前後に何等かの原因によつて hypercapnea 或いは hypoxia におかれている症例ではこの傾向が強いと考えられ、第Ⅱ群のNo. 1からNo. 3まではこのような症例と考えられる。

なお、第Ⅰ群No. 5は、開胸下に長時間補助乃至調節呼吸が続けられたことのほかに、手術中、心臓を圧迫したりすることが直接に心臓の負荷となつたものと考えられ、第Ⅱ群No. 4と共に、ECG 異常所見発現の原因をなしたものと考えられる。

第Ⅰ群No. 6は、著者等⁹⁾が以前から度々指摘してきたように、Barbiturateによる迅速導入の後、自発呼

吸未発現のまま調節呼吸を続けた末に出現した心筋の酸素欠乏状態である。

このようにして、今回私共がとり上げた症例では、異常所見発現の基盤には何れも心筋の酸素欠乏が存在している。

偕、心臓は絶えず拍動を続けて血液の循環にあづかっているのであるが、このためには莫大な energy が必要であり、木村⁵⁾らによれば、その energy 源は ATP で、心臓が持続的に正常な機能を営むためには、この energy を発生させるための一連の化学反応 cycle の完全な回転が不可欠なわけである。若し、心臓の仕事量に応ずるだけの energy 生産が行い得ないときは、心臓は機能不全に陥るのであり、これが所謂代謝障害性心機能不全である⁶⁾。

全身麻酔下では、種々の原因によつて心筋の酸素欠乏状態が生じ得るが、この場合には、当然 ATP の合成が低下し、心筋不全乃至心臓衰弱が出現する。このような場合、漫然と digitalis 剤や冠拡張剤を用いることは必ずしも妥当な策とは云い難い。寧ろ、V. Bi 療法によつて、心筋の代謝賦活とその異常性の改善を企図することが合理的であり、従来からその有効性について数多くの報告がなされている所以である³⁾¹²⁾。

斎藤¹¹⁾らは V. Bi 誘導体のこのような効果は、心筋収縮のための energy 生成間の改善の他に冠血流量の増大も関与すると述べており、服部¹²⁾は高齢者の麻酔に当つては特に大量に V. Bi 誘導体や ATP 製剤を用いることをすすめている。

私共は¹⁰⁾先きに TDS の誘導体で静注可能な TMPDS (VMT-908) を用いて動物実験並に臨床例で検討を加えた結果、この薬剤が、無酸素状態に対する心筋の抵抗性を増大せしめるとともに、無酸素状態で、心臓に代謝障害による機能不全が起つた際の回復過程で有効に働くことを知つた。また石井⁴⁾らや小坂⁸⁾が述べている如く、他の V. Bi 誘導体と同じく麻酔中の不整脈の治療にも有効であることについても臨床的に確めることができた。

今回、私共が入手した BuTDS は中性附近の pH 域で易水溶であり、内服用活性 V. Bi 剤 Beston の基本型である TDS の各種誘導体中では、優れた血中 Bi 量および CoC 量の持続性を有しており⁷⁾、更に血球膜透過性も最も大きい¹¹⁾と云われている薬剤であるが、全身麻酔中に使用した場合、心機能不全に対して有効であり、このうち ECG で投与前後の所見を連続的に記録し得た 10 例について記述した。

結 語

私共は、今回、田辺製薬株式会社によつて研究、開発された V. Bi 誘導体 BuTDS を、全身麻酔中に心機能の低下を来した症例に投与したが、そのうち、投与前後の ECG 所見を連続記録することができた 10 例について検討を加えた。その結果、本剤は酸素欠乏状態の有無に拘らず、種々の ECG 上の異常所見を改善せしめ得ることを知つた。

この作用機転については、心筋の収縮に必要な energy を発生する一連の化学反応 cycle を賦活することによつて、心機能不全を改善し、同時に心原性低血圧もよく是正するものと考えられるが、詳細については未だ不明の点が少なくないので、今後更に検討すべきものと考えている。

稿を終るに臨み、婦人科系統の症例について御好意を辱うした内田病院々長内田 一博士に対して深謝するとともに BuTDS の提供をいただいた田辺製薬株式会社に感謝します。

文 献

- 1) 原田 清, 河野啓一, 大良 勇, 斎藤一文字, 内海 勇: Thiamine disulfide にかんする研究 (Ⅲ) 各種 O-Acylthiamine disulfide 類の体内貯留性ならびに O-Butyrylthiamine disulfide の性質. ビタミン, **32**: 464, 1965.
- 2) 服部昭夫: 麻酔とくに老人の麻酔とビタミン B₁ 代謝. ビタミン, **29**: 123, 1964.
- 3) 久田忠男, 加藤 勲, 寺岡昭彦: 高単位 V. Bi 剤「ベストン」錠の使用経験. 新薬と臨床, **13**: 675, 1964.
- 4) 石井 奏, 浅利 遙, 浦部伸方: 新しい術中不整脈の治療方法. 実験治療, **391**, **12**, 1964.
- 5) 木村 登, 西本昭二: 心臓疾患の生化学とその対策 [臨床篇 (臨床生化学の新しい動向)]. 日本臨床, **15**: 62, 1957.
- 6) 木村 登, 西本昭二: 最新医学, **17**: 36, 1962.
- 7) 甲和良夫, 安田晃三, 能勢尚志: O-Butyrylthiamine disulfide にかんする研究 生物学的ならびに薬理学的検討. ビタミン, **32**: 584, 1965.
- 8) 小坂二度見: 手術と不整脈, 実験治療, **393**, **14**, 1965.
- 9) 村上誠一, 上山武史, 浅野英博, 竹内 靖: 全

- 身麻酔における心機能変化に関する研究. 金大結研年報, **21**: 351, 1964.
- 10) 村上誠一, 木谷正樹, 関川 博, 寺内 捷: 静注用活性ビタミン剤「VMT-908」の全身麻酔中の心機能に及ぼす治療効果. 診療と新薬, **2**: 1029. 1965.
- 11) 斉藤隆雄, 岡崎亀義, 平野禎造, 脇坂賢一, 弓立恒善: 冠および体循環におよぼすTTFDの影響 特に長時間のフローセン麻酔後の使用について. 麻酔, **14**: 297. 1965.
- 12) 内田茂美: 新持続性活性ビタミン「ベストン」の大量療法. 新しい医院, **3**: 74, 1962.