

# 麻酔と血管拡張薬の臨床

塩飽善友\*

## I. はじめに

現在広く用いられている麻酔薬は、笑気(N<sub>2</sub>O)を除き、ほとんどが末梢血管拡張作用をもっている。また、麻酔や術後鎮痛の目的で用いられる麻薬も同様に血管拡張作用をもっている。したがって、適当な麻酔が行われていれば、通常麻酔中に血管拡張薬を必要とすることは少ない。しかし、本態性高血圧、うっ血性心不全を合併する患者、褐色細胞腫、解離性大動脈瘤、脳動脈瘤の患者および高血圧性脳症、重症妊娠中毒症などを合併する患者では高血圧、心負荷の増大を避けるために積極的に血管拡張薬を使用して麻酔中と術後の循環管理を行う必要がある<sup>1)</sup>。適当な血管拡張薬を使用することにより、血圧を下降させ、心仕事量を減少させうる。しかも血管拡張により臓器循環が維持されることは、麻酔管理上望ましいことである。血管拡張薬の作用はつねに心機能と密接な相関関係にあり、血管拡張による組織灌流の改善、血圧下降による心仕事量の減少をはかる新しい循環管理法が最近注目をあびているが、血管拡張薬の使用には特別の注意が払われなければならない。本項では血管作動薬と心機能の関係、血管拡張薬の薬理<sup>2)</sup>と実際の投与方法および血管拡張薬投与時の留意点を具体的に述べる。

## II. 血管作動薬と心機能の関係

血管壁の平滑筋は一定の緊張状態において血流

に対する抵抗となっている。その緊張状態は末梢血管抵抗となり、心拍出量との積より血圧を生じている。血圧と心仕事量に対する心の1回拍出量(stroke volume)と末梢血管抵抗(後負荷: afterload)、静脈還流量(前負荷: preload)およびそれらに關与する各種心・血管系作動薬の相関関係は図1のとおりである。

図1で XOZ 面上の A 点は末梢血管抵抗の変化の軌道にあり、血管収縮薬( $\alpha$ -stimulant)の投与により末梢血管抵抗(afterload)は増大し、心拍出量が減少(C点が下降)するが、面 AOC の面積は増大し、血圧上昇、心仕事量の増加をきた

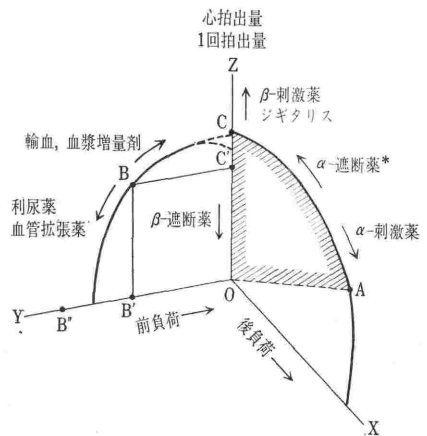


図1. 心仕事量, 血圧に対する心拍出量, 前負荷, 後負荷の相互関係

X軸に血管抵抗(後負荷), Y軸に静脈系血液量(前負荷), Z軸に1回拍出量を示す。心仕事量と血圧は XOZ 面上の AOC の面積(斜線部分)として表わされる。

\*印と矢印は血管拡張薬投与時の前負荷の減少による1回拍出量の減少, または後負荷の減少による心拍出量の増加を示す。A, B, B', C, C' は本文参照。

\* Shiwaku Yoshitomo 岡山大学集中治療部

す。逆に afterload を減少させる血管拡張薬（降圧薬）を投与すると、A点は上って、同時に心拍出量が増大（C点が上昇）するが、面 AOC の面積は減少し、血圧下降と心仕事量の減少をきたす。このように血圧と心仕事量を面積で表わせば、AOC の同一面積を得るときにA点が上方にあり、末梢血管抵抗はできるだけ少なく、かつ心拍出量はできるだけ多い方が、同一心仕事量でありながら、組織灌流は効率が良いことになる。そのため  $\alpha$ -blocker と  $\beta$ -stimulant, digitalis の併用も考慮され、臨床的にも応用されている。

一方、心拍出量（1回拍出量）には図1、Y軸の preload が大きく関与している。すなわち YOZ 面上のB点は静脈還流量  $B'' \rightarrow B'$  における心拍出量  $C'$  に対応する点である。B点の位置で重要なことは、輸液輸血による preload の増加（ $B'$  点の右方移動）は、ある点までは心拍出量の増加（ $BB'$ ,  $C'O$  の増加）をもたらすが、preload の増加が心拍出量の増加を伴わなくなる点（図1、弧 BC の破線部分）が必ず存在することである。この preload の著明な増加は左心不全と肺水腫をもたらす。これに対処するためには、 $\beta$ -stimulant, digitalis の投与による心拍出量の増大をはかる（実線部分を延長する）か、脱血、利尿薬投与、血管拡張薬投与などを行い preload を減少させなければならない。このように心不全を伴っているときの血管拡張薬の投与（preload の減少、 $B'$  点の左方移動）は1回拍出量をむしろ増加させる結果となりうる。心不全時の血管拡張薬投与は静脈還流量の減少と左室拡張終期圧の減少をもたらすし、肺のうっ血を除き、

心拍出量を増加させ、心機能の著しい改善をもたらす<sup>9)</sup>（図2）。

血管拡張薬投与は、従来の単なる低血圧をうるという目的から発展して、現在は十分な組織灌流をえて、しかも心機能を改善する目的で行われているのである。すなわち、血管拡張薬は種々の治療に反応しない心不全の治療や心筋虚血の治療にも応用され、収縮期負荷の軽減による循環機能の改善をもたらさう。

したがって、血管拡張薬の使用にあたっては、つねに preload, afterload, 心拍出量の相関関係を考慮しておくことが重要であり、適度の preload（静脈還流の維持）と心拍出量の確保がなされていなければならない。

### III. 血管拡張薬の薬理とおもな血管拡張薬<sup>1,2,4-6)</sup>

#### 1. 血管拡張薬の薬理

一般に血管拡張薬は心臓への直接作用はなく、末梢血管に直接作用する。その作用点が動脈側の抵抗血管（precapillary resistance vessel）であるか、静脈側の容量血管（postcapillary capacitance vessel）であるか、または双方を同程度に拡張させるかということは血管拡張薬の選択上重要である。そして、心機能との相関関係において、左室駆出抵抗（afterload）を減少させるべきか、左室充満圧（preload）を減少させるべきかを考慮しなければならない。すなわち、主として動脈系血管に作用する phentolamine, hydralazine, phenoxylbenzamine, chlorpromazine, hexamethonium は、afterload を減少させ、左室収縮時の emptying を増大させ、その結果心拍出量を増大させる。主として静脈系血管に作用する nitroglycerin, isosorbide dinitrate は静脈系に血液を pooling することにより心臓への血液還流量を減少させ、その結果左室充満圧（left ventricular filling pressure）、左室拡張終期圧（left ventricular end-diastolic pressure: LVEDP）が低下し肺うっ血は軽減される。動脈系・静脈系双方の血管に作用する sodium nitroprusside, prazosin は afterload と preload をバランスよく減少させ、肺うっ血を減少させ、かつ心拍出量を増す。したがって、心収縮力の減少による低心拍出量が主症状であれば動脈系血管に、肺うっ血が主症状であれば静脈

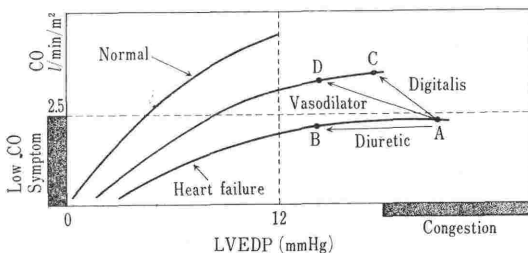


図2. Frank-Starling curve

うっ血性心不全時（A点）に血管拡張薬を投与するとA点がD点に移り、左室拡張終期圧（LVEDP）が低下し、心拍出量（CO）が増加する。（文献3）より引用

表 1. 血管拡張薬のおもな作用部位

血管拡張薬	動脈系血管	静脈系血管
Phentolamine (レギチン)	+	
Phenoxybenzamine (ダイベンジリン, POB)	+	
Hydralazine (アプレソリン)	+	
Hexamethonium (メトプロミン)	+	
Chlorpromazine (コントミン, ウインタミン)	+	
Reserpine (レゼルピン, アポプロン)	+	+
Trimetaphan (アルフォナド)	+	+
Sodium nitroprusside	+	+
Nitroglycerin		+
Other nitrates, Dinitrates		+

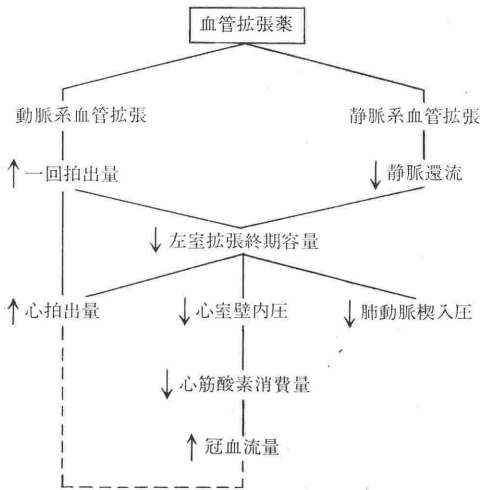


図 3. 血管拡張薬による循環動態の変化  
(文献 5)より変更引用)

系血管に作用する薬剤を用いるのが原則である<sup>5)</sup> (表 1, 図 3). 高血圧の原因が catecholamine, angiotensin の分泌過剰による動脈系血管の異常収縮による場合 (悪性高血圧, 褐色細胞腫, 妊娠中毒症など) および解離性大動脈瘤, 脳動脈瘤などには動脈系に作用する血管拡張薬が適応となる。それに対して, 単に手術中の一過性の低血圧を目的とする場合には動脈系, 静脈系にこだわらずに短時間作用性で調節性の良い血管拡張薬を使用しよ。

血管拡張薬使用時にとくに注意しなければならないのは, 急性心不全時の心仕事量を減少させる目的で血管拡張薬を使用する場合である。心原性ショックでは低血圧が存在するため, 血管拡張薬の使用はむずかしい。心原性ショックで低血圧で, 冷汗, 四肢冷感など末梢循環不全の症状が出現し, 左室充満圧の上昇, 心拍出量の低下などがみられるときには, まず catecholamine (心筋梗塞の場合には noradrenalin) で昇圧をはかり, 血圧が維持されてから注意して血管拡張薬を併用する。それにより心収縮力の増大 (図 1 の Z 軸上 C 点の上昇), 組織灌流圧の維持とともに, 心負荷の減少 (図 1 の X 軸上の A 点の左方移動) により心機能は改善され, かつ catecholamine 単独投与時のような心筋酸素消費量の増大はみられない。大林ら<sup>5)</sup> (1979) は心筋梗塞症例に dobutamine と isosorbide dinitrate (5~10 mg 舌下投与) を行って pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) の著明な低下と肺水腫の改善, および心筋酸素消費量 ( $M\dot{V}O_2$ ) の示標となる double product (心拍数と収縮期血圧の積) の著明な減少をみている<sup>5)</sup>。

2. おもな血管拡張薬と投与方法, 副作用<sup>4,7,8)</sup>

1) Phentolamine (レギチン Regitine®, 1 mg/1 ml) イミダゾリン (imidazoline) 誘導体で抗アドレナリン作用は中等度であるが, 持続が短い。

循環系に対する作用では, 少量 (1~2 mg) を静脈内に投与すると, 末梢動脈に対する直接作用により速やかに (30秒) 著明な血圧下降, 心拍数増大, 冠血管の拡張をきたす。大量 (10 mg 以上) 静注では, 頸動脈洞反射による血管収縮をも抑制する。血管運動中枢に対する作用はない。静注時の作用時間は 2~5 分であるため 10~30 mg/時となるように持続点滴静注する。調節性に富むため褐色細胞腫の術前および術中の血圧調節に用いられる<sup>9)</sup>。

その他, 注意すべき非特異的な作用としては, (1) 交感神経  $\beta$ -receptor 刺激作用, すなわち心筋興奮作用, 冠血管拡張作用など, (2) 副交感神経刺激作用すなわち消化管運動亢進, 発汗など, (3) ヒスタミン遊離様作用, すなわち胃液分泌促進作用, 末梢血管拡張作用など, がある。また,

(4) insulin の血糖下降作用を増強する。

2) **Phenoxybenzamine** (ダイベンジリン, Dibenzyline®, POB, 25 mg/1 ml)  $\beta$ -haloalkylamine 誘導体で他の  $\alpha$ 型抗アドレナリン薬 (imidazoline, ergot alkaloid など) にくらべ特異性が高く, adrenergic receptor に安定な共有結合をしていると考えられ, また脂溶性が高く, 脂肪組織に蓄積して徐々に放出されるため作用時間が非常に長い (50% 排泄は約12時間, 80% 排泄は約24時間). 末梢動脈拡張作用は phenoxybenzamine が ethylene imonium  $R_2N^+ \begin{matrix} CH_2 \\ | \\ CH_2 \end{matrix}$  の形になってはじめて現われるが, この中間代謝産物を生ずるまでに時間がかかるので作用発現に数分かかるとある。したがって, 点滴静注で緩徐な速度で投与しなければならぬ。通常 50 mg を 5% 糖液 500 ml に希釈して使用され, 0.5~1.0 mg/kg で効果が最高に達する。とくに四肢, 肺の動脈拡張が著明である。また, 中枢神経系に対する興奮作用を有し, 悪心, 嘔吐, 痙攣などを起こすことがある。代償性頻脈, 体位性低血圧をきたしやすい。とくに循環血液量が減少しているときには著明な低血圧をきたしやすいが<sup>9)</sup>, 循環血液量が増加しているときには比較的安全に使用できる<sup>9,10)</sup>。

3) **Hydralazine** (アプレソリン Apresoline®, 20 mg/1 ml) フタラジン phthalazine 誘導体で, 細動脈に対する直接拡張作用を有する。内臓とくに腎の血流量を増加させる。中枢性の交感神経興奮により心拍出量, 心拍数の増加をみるが, 血管に対する直接作用の方が大きい。心臓に対する作用は神経節遮断薬,  $\beta$ -blocker により抑制され得るので,  $\beta$ -blocker との併用が推奨される<sup>5)</sup>。効果の発現は静注によっても緩徐で, 作用時間は数時間持続する。やや調節性に乏しい。頻脈, 心拍出量増加をきたすため冠不全, 解離性大動脈瘤には投与しない方がよい。副作用は多く, 頭痛, 悪心, 嘔吐, 便秘, 排尿困難, 粘膜皮膚紅潮, 発疹などが現われやすい<sup>6)</sup>。0.2 mg/kg 静注または 0.5~1.0 mg/kg 筋注とする。

4) **Hexamethonium bromide** (メトプロミン Methobromine®, 25 mg/1 ml) Methonium 化合物 (メチレン- $CH_2$ -の直鎖の両側に2個の4級

アンモニウム構造を有する) は直鎖が6個のもの (C<sub>6</sub>) がもっとも神経節遮断作用が強い。C<sub>6</sub> は動脈系血管に作用し, 手術中, succinylcholine chloride (SCC) の acetylcholine 様作用 (交感神経節刺激作用) による高血圧にとくに有効であるが, 拡張期圧はあまり変化しない。骨格筋の血流量は不変であり, 内臓領域の血流はむしろ減少する。これは副交感神経節の遮断が同時に起こるためである。神経節遮断薬であるため, 副作用の腸管麻痺, 尿貯留などは節後線維の効果器官に作用する adrenaline, noradrenaline, あるいは cholinester 類, neostigmine によって拮抗される。効果に個人差があるので, 希釈して 2.5~5 mg 静注して, 効果が現われるまで増量して差支えないが, 本薬は年令とともに感受性が増加するので [(100-age)/2]mg を投与量の目安とする<sup>7)</sup>。また, 若年者では頻脈を伴った tachyphylaxis をみることがあり, 調節性はやや乏しい。

5) **Chlorpromazine** (コントミン Contomin®, 10 mg/2 ml, 25 mg/5 ml) フェノチアジン phenothiazine 誘導体で主として向精神薬として使用されている。循環系に対する作用は, 直接作用と中枢神経系および血管運動反射を介する間接的な作用があり複雑である。心筋に対しては直接抑制作用, 末梢動脈系血管には直接の拡張作用と抗アドレナリン作用を有し, 血圧下降をきたす。抗アドレナリン作用により臓器灌流はよく保たれる。しかし, 心・血管に対する作用機序が複雑で, 過量投与時低血圧に対する昇圧薬がなく, しかも長時間作用性で調節性に乏しい点から, 降圧薬としては用いるべきではない。

6) **Reserpine** (レゼルピン Reserpine® 0.1%; アポプロロン Apoplone®, 0.5 mg/1 ml) ラウアルフィア アルカロイド rauwolfia alkaloid で, adrenalin 作動性神経における伝導物質 (sympathin) を放出させ, 消失涸渇 depletion をきたし, 貯蔵部位に再摂取されるのを抑制する。その結果 adrenalin 作動性神経における興奮伝達の遮断をきたす。これは中枢神経では抑うつ状態, 静穏状態に働き, 相対的な迷走神経緊張をきたし, 徐脈, 心拍出量低下, および交感神経遮断による血管拡張, 頸動脈洞を介する昇圧反射抑制などにより低血圧をきたす。しかし, reserpine

投与後でも noradrenalin や adrenalin のように synapse 後膜に直接作用する薬物の作用は失われぬか、むしろ増強される。したがって、褐色細胞腫には無効である。Reserpine は長時間作用性で、効果発現も緩徐であり、現在高血圧患者にもっとも多く使用されている。Reserpine で高血圧治療中の患者の麻酔では、適量の reserpine が使っており血管が十分に拡張した状態で、しかも循環血液量が足りておれば麻酔薬による血圧下降も軽度であり、組織循環はかえって良好となっていると思われる。しかし、麻酔中に低血圧となった場合には血管床を輸液で満たし、atropine 0.25~0.5 mg を投与する必要がある。さらに必要に応じて noradrenalin, adrenalin, dopamine などの投与により血圧は回復しうる。

問題となるのは動脈硬化症が存在して、reserpine などの投与によっても血管が拡張しえない場合（悪性高血圧症）の心筋抑制、循環血液量不足による低血圧である。この場合には血圧下降による組織灌流減少をきたさないような麻酔管理を行い、適量の輸液、輸血、体位による静脈還流の確保などを考慮しなければならない<sup>11)</sup>。

7) **Trimetaphan camsylate** (アーフオナド Arfonad® 250 mg/バイアル) スルフォニウム sulfonium 構造の自律神経遮断薬であり、作用発現が速く、持続も短いため、治療目的よりもむしろ手術時の血圧下降に用いられる。

動脈系血管を拡張し血圧を下げるが、反射性脈拍増加は少ない。また、静脈系血管も拡張し静脈還流量を減少させるため心拍出量は減少する。したがって、悪性高血圧、高血圧性脳症、急性左心不全、脳出血、解離性大動脈瘤の救急治療に適している。生食水または 5% 糖液 500 ml に 0.5~1.0 g (2~4 バイアル) の割合で溶解し、持続点滴で投与する。降圧反応は個人差が大きいので 0.5~1.0 mg/分の少量から投与する。効果発現は 1~2 分後で、作用時間は短く、調節性に富む。投与中止後約 10 分で血圧は回復する。

Trimetaphan は pseudocholinesterase を抑制するので succinylcholine の作用は延長する<sup>12)</sup>。

8) **Sodium nitroprusside** (Nipride®, 50 mg/10 ml) 化学構造は  $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  でシアン基 (CN-) を含む。自律神経、中枢神経を

遮断抑制せず、直接動脈系、静脈系血管に作用し血管拡張をきたす<sup>13)</sup>。[Sodium nitroprusside (SNP) は投与後直ちに hemoglobin (Hb, Fe<sup>2+</sup>) を methemoglobin (Met-Hb, Fe<sup>3+</sup>) に変える。不安定化した SNP は 5 個の CN- を放出し、その 1 個は Met-Hb と結合して cyanmethemoglobin (CN-Met-Hb) となる。他の 4 個の CN- は、一部は肝、腎、赤血球中の rhodanase により thiocyanate (SCN-) となり弱毒化されるが、一部はミトコンドリアの cytochrome oxydase の Fe<sup>3+</sup> と結合して青酸 (CN-) 中毒の原因となりうる<sup>14)</sup>。CN 中毒は SNP の急速投与、長時間投与、過量投与によって起こる<sup>15)</sup>。血中の SCN- 濃度が 10 mg % 以上になって、疲労、嘔気、指南力喪失、伸筋強直などの症状が現われたら SNP の投与を中止する。血漿中または尿中に測定可能な CN が現われたら投与を中止する。シアン中毒時には、① amyl nitrate (® 0.25 ml アンプル) の鼻孔吸入または sodium nitrate (300 mg/10 ml) を 1~5 mg/kg の割合で数分かけて静注し、CN-Hb を CN-Met-Hb に変えてから、② sodium thiosulfate ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , ハイポ) を 100~200 mg/kg 静注して、rhodanase による CN- から SCN- への変換を促進させ、SCN-Met-Hb を作り解毒する。SCN- は徐々に腎から排泄される。また、CN の解毒には hydroxocobalamin (VB<sub>12</sub>, 1 mg/1 ml) の静注 (0.1 mg/kg) が有効である。これは CN- を cyanocobalamin として抱合するからである<sup>16)</sup>。CN- 中毒では histotoxic anoxia の状態となり、交感神経系が緊張状態となって SNP の直接血管拡張作用が阻止されやすくなる。そのために SNP 投与増量の悪循環が生じる。

SNP は脳血管、冠血管の拡張もきたす。また、低酸素性肺血管攣縮 hypoxic pulmonary vasoconstriction を reverse するため、肺機能不全時の肺シャント率を増大させるが<sup>17,18)</sup>、麻酔中の患者管理上問題になるほどではない。また、SNP は心筋収縮力には影響しないが、軽度の心拍数増加をきたす<sup>19,20)</sup>。SNP は後負荷を前負荷以上に軽減するため、心拍出量を増加させる。したがって、SNP は低心拍出症候群に対してとくに有効とされる<sup>3)</sup>。また、SNP は冠血流量を改善して、しかも心筋酸素消費量を減少させることから、虚

血性心疾患を合併している患者の麻酔中に投与しても安全であることが確認されている<sup>21)</sup>。少量(0.2~1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ )の SNP はうっ血性心不全を著明に改善する。SNP は 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下の投与速度が安全域とされている<sup>22)</sup>。血圧回復は投与中止後 5 分以内である<sup>23)</sup>。

イヌの実験で、著明な低血圧をきたさないで大量の SNP 3 mg/kg を 45 分間 (67  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) で投与したとき、心筋細胞と肺毛細血管内皮細胞に cyanide による変化が認められているので<sup>24)</sup>、SNP 大量投与によるシアン中毒は注意しなければならない。

9) Nitroglycerin (5 mg/10 ml) 硝酸剤、亜硝酸剤の代表的薬剤である。少量で静脈系血管、冠血管をとくに選択的に拡張する。血液の末梢貯留をきたし、静脈還流減少、左室拡張終期圧 (LVEDP) の低下、左室拡張終期容量の減少をきたす。その結果、心筋壁張力を減少させ、心筋酸素消費量を減少させる。Nitroglycerin は 32~64  $\mu\text{g}/\text{分}$  (0.5~1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) の少量投与では用量-反応関係が保たれ、静脈容量系血管にのみ作用する。96~128  $\mu\text{g}/\text{分}$  (1.5~2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) の大量投与では細動脈系抵抗血管にも作用し、全末梢血管抵抗減少、血圧低下をきたす<sup>3)</sup>。

冠血管病変がある場合の血管拡張薬としては nitroglycerin がもっとも良い選択となる<sup>25)</sup>。その理由として、① 希釈溶液で点滴静注し、量の調節が容易である。② overshoot、血圧下降がわずかである。③ 心拍数増加が著明でない。④ 冠血流への効果が確実で intracoronary steal 現象が起こらない。⑤ 毒性がないために長期間投与できる。

冠動脈病変を有する患者の麻酔中の nitroglycerin 投与は、むしろ積極的に行われるべきであるといえる<sup>26)</sup>。その適応は<sup>3)</sup>、

- ① 術前血圧の 20% 以上の収縮期血圧上昇があり、麻酔方法のみでは調節できないとき、
- ② 肺動脈楔入圧 > 18 mmHg,
- ③ Rate pressure product (心拍数 × 収縮期血圧) > 12,000,
- ④ Tripple index (心拍数 × 収縮期血圧 × 肺動脈楔入圧) > 150,000
- ⑤ ST の虚血性変化、

⑥ Prinzmetal 狭心症、  
のいずれかが認められるときである。

Nitroglycerin は、sodium nitroprusside にみられる CN<sup>-</sup> の遊離もなく、臨床使用範囲内では methemoglobin 形成も問題にならない<sup>27)</sup>。したがって、nitroglycerin は大量投与、長時間連用が可能である。そのため慢性高血圧患者の afterload を減少させる目的にも使用でき、さらに、急性うっ血性心不全および低心拍出状態にも適応がある。心拍出量が減少して inotropic drugs 単独投与では人工心肺離脱が困難なときに、左室負荷減少のために nitroglycerin を epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, dopamine, dobutamine などの昇圧薬である血管作動薬のうち、適当なものを個々の症例に合わせて選んで併用するとよい<sup>3)</sup>。

#### IV. 血管拡張薬投与時の留意点

血管拡張薬投与による効果は、動脈系、静脈系のそれぞれについて分析し、冠動脈に対する影響も考慮する必要がある。また、血管拡張薬の二次的効果と副作用を知り、投与量、投与速度の示標とし、また血圧維持のための補助的治療法などの併用のためにも循環系のモニターは重要である。不注意な血管拡張薬の投与は非常に危険である。

##### 1. 血管拡張薬の効果<sup>28,29)</sup>

1) 動脈系の拡張はまず平均動脈圧の低下をもたらす。ついで収縮期左室圧減少(左心仕事量の減少)と左室酸素消費量の減少をもたらす。さらに平均動脈圧低下の効果として、動脈瘤破裂の危険性は減少し、手術野からの出血は著明に減少する。また、末梢動脈拡張により組織灌流が改善し、皮膚では紅潮、皮膚温度の上昇がみられる。腎では腎血流量増大により尿量が増加する。肺細動脈拡張により心拍出量が増大すると肺シャントが増加し、肺泡気-動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>) が増大することがある<sup>30-32)</sup>。肺うっ血のあるときには A-aDO<sub>2</sub> が減少する。

2) 静脈系の拡張は、末梢血管内への血液貯留を起こし、心臓への静脈還流量(前負荷)を減少させる。その結果、左室拡張期圧の減少と心筋酸素消費量の減少をきたす。

3) 冠血管の拡張は心筋への酸素供給量を増加

表 2. 血管拡張薬 (降圧剤) の投与量, 投与方法, 作用時間, 副作用

薬品名 (商品名)	投与量 (成人)	投与方法	作用発現時間	作用持続時間	副作用
Phentolamine (レギチン, Regitin®: 1mg/1 ml)	1~2 mg 静注 5~10 mg 筋注 10~30 mg/時 点滴静注	20~30 mg (20~30 A)を5%糖液250 mlに希釈して持続投与する.	30秒 1分	2~5分 3~10分	頻脈, 悪心, 嘔吐
Phenoxybenzamine (ダイベンジリン, Dibenzyline, POB®: 25 mg/1 ml)	0.5~1.0 mg/kg 点滴静注	50 mg(2 A)を5%糖液500 mlに希釈してゆっくり点滴静注する.	2~5分	12~24時間	悪心, 嘔吐, 痙攣, 頻脈
Hydralazine (アプレソリン, Apresolin®: 20 mg/1 ml)	10~20 mg 静注 20~60 mg 筋注	3~6時間ごとに筋注または静注する.	10~20分	3~8時間	頭痛, 顔面紅潮 頻脈
Hexamethonium bromide (メトブロミン, Methobromine®: 25 mg/1 ml)	2.5~10 mg	25 mg (1 A) を生食水で10 mlに希釈して静注する.	2~3分	10~30分	膀胱障害, 麻痺性イレウス, 頻脈
Reser pine (アポプロン, Apoplone®: 0.5 mg/1 ml, レゼルピン Reserpine 局: 0.1%)	0.25~0.5 mg 静注 0.5~5 mg 筋注	4~12時間ごとに静注または筋注.	1.5~2時間	6~24時間	眠気, 抑うつ状態, 胃潰瘍
Trimetaphan camsylate (アーフオナド, Arfonad®: 250 mg パイアル)	1~15 mg/分 (維持量) (0.5~1.0 mg/分 開始投与量)	0.5~1.0 g (2~4 バイアル) を5%糖液または生食水500 mlに溶解して, 少量から点滴静注する.	1~2分	10分	膀胱障害, 麻痺性イレウス, 瞳孔反射障害
Sodium nitroprusside (Nipride®: 50 mg/10 ml)	1~15 µg/kg/分 (維持量) (0.2~1.0 µg/kg/分 開始投与量)	50 mg (1 A) を5%糖液または生食水500 mlに希釈して, 少量から点滴静注する.	30秒	4~5分	シアン中毒, 頻脈
Nitroglycerin (商品未発売, 0.5%溶液に調剤)	0.5~1.0 µg/kg/分(常用量) 1.5~6 µg/kg/分(大量投与)	50 mg(10 ml)を5%糖液または生食水500 mlに希釈して, 点滴静注する.	30秒	4~5分	顔面紅潮, 頻脈 眼圧上昇

させる。

2. 血管拡張薬の副作用<sup>4,29)</sup>

1) 平均動脈圧の低下とくに拡張期圧の過度の低下は冠動脈灌流圧の減少をもたらす。

2) 静脈還流量の減少に伴う心拍出量, 1回拍出量の減少。

3) 平均動脈圧の低下に伴う頻脈が起こる。頻脈は拡張期圧低下とともに冠動脈灌流量の減少と心筋酸素消費量増大をもたらすのでとくに注意しなければならない。

3. 血管拡張薬投与時の監視と測定<sup>33)</sup>

麻酔領域で使用される血管拡張薬は静注または点滴静注で投与され, 効果の発現が急速であり,

上記の副作用も急激に現われる。したがって, 血管拡張薬を安全に使用するためには十分な監視と測定が必要である。

- 1) 観血的動脈圧のモニターと連続記録。
- 2) 中心静脈圧。
- 3) 肺動脈楔入圧または左房圧。
- 4) 心拍出量 Swan-Ganz カテーテルを使用した熱希釈法がよい。
- 5) 心電図 頻脈の発生と冠血流の減少 (STの変化) に注意する。
- 6) 尿量 持続導尿により経時的に測定する。
- 7) 動脈血液ガス 動脈圧測定回路から採血する。肺のうっ血消失は肺コンプライアンスの増加,

シャントの減少をきたし、もっとも早期に A-aDO<sub>2</sub> の減少となって現われる。

8) 皮膚温度 皮膚温度の上昇と軀幹、四肢末梢温度差の減少などで血管拡張薬の効果を知ることができる。

#### 4. 血管拡張薬としての理想的条件

1) 調節性 投与速度、量により血管拡張作用が調節でき、しかも、短時間作用性で、投与中止により直ちに血圧の回復がえられるものがよい。効果を持続させたいときは持続点滴静注できるものがよい。高血圧治療中の患者は長時間作用性の降圧薬投与を受けていることが多いので、その効果時間を知っておく必要がある(表2)。

2) 蓄積, 耐性 分解が速やかで、しかも投与量に対する効果が一定している必要がある。

3) 毒性 薬物そのもの、または代謝物が中毒作用をもたない。Sodium nitroprusside では CN 中毒を起こす可能性がある。

- 4) 心拍数増加が少ない。
- 5) 投与直後の overshoot がない。
- 6) 投与中止後の rebound がない。
- 7) 冠血流を増加させる。

#### V. ま と め

血管拡張薬は心臓負荷が preload であるか afterload になっているかを考慮して、負荷軽減の目的で使用される。血管拡張に伴う循環動態の変化は急激なことが多く、薬剤個々の薬理作用をよく理解して、注意深い管理のもとに適正な使用量を投与しなければならない。麻酔領域における循環管理においては、組織の灌流維持が基本となっているため、循環異常を認めた場合は、原因を分析した上で、適切な処置とともに、適応を考慮して、循環動態の指標となるパラメーターの十分な監視のもとに血管作動薬を使用すべきである。本項では麻酔管理、集中治療に使われる血管拡張薬の薬理と代表的な血管拡張薬の使用法について述べた。

#### 文 献

- 1) 石井当男: Hypertensive emergency の救急療法. 治療学 1: 191~197, 1978.
- 2) 曾我部博文, 渡辺卓司: 降圧薬の薬理. 治療学

1: 152~175, 1978.

- 3) Kaplan, J. A.: Pharmacology and use of vaso-pressors and vasodilators. 第27回日本麻酔学会総会講演集, 1980年5月, 名古屋, p. 52~63.
- 4) 金子好宏, 大塚啓子: 降圧薬の副作用とその対策. 治療学 1: 210~214, 1978.
- 5) 大林完二, 本多勇一郎, 杉 隆洋, 遠藤孝雄, 菊池 仁, 高野照夫: 血管拡張薬と心不全(1)急性心不全. 医学のあゆみ 108: 1060~1066, 1979.
- 6) 安田寿一, 西島宏隆, 伊藤一輔, 村上林児: 血管拡張薬と心不全(2)慢性心不全. 医学のあゆみ 108: 1067~1074, 1979.
- 7) 田中章生, 森 秀麿: Sodium nitroprusside, ATP, ハロセン投与による低血圧麻酔の循環動態に及ぼす影響. 麻酔 26: 739~746, 1977.
- 8) 丸野仁久, 橋本 温, 斉藤憲輝, 岡崎直人, 藤井昭, 青野 允: ATP, sodium nitroprusside, trimetaphan による人為的低血圧時の脳循環, 脳代謝. 麻酔 27: 1525~1532, 1978.
- 9) 植田咏佐, 古谷 生, 若林隆信, 黒田友則, 太田吉夫, 塩飽善友, 小坂二度見: Pheochromocytoma の術前, 術中, 術後管理. 臨床麻酔 1: 143~152, 1977.
- 10) 澄川耕二, 天方義邦, 吉矢生人, 戸崎洋子: Pheochromocytoma 14例の検討. 麻酔 25: 84~89, 1976.
- 11) 武下 浩, 奥田佳明, 鴛淵孝雄, 宮内善豊: 高血圧患者の麻酔. 臨床麻酔 2: 759~768, 1978.
- 12) Sklar, G. S. and Lanks, K. W.: Effects of trimetaphan and sodium nitroprusside on hydrolysis of succinylcholine in vitro. Anesthesiology 47: 31~33, 1977.
- 13) Moroca, P. O.: Clinical evaluation of sodium nitroprusside as a hypotensive agent. Anesthesiology 23: 193~199, 1962.
- 14) McDowall, D. G., Keaney, N. P., Turner, J. M., Lane, J. R. and Okuda, Y.: The toxicity of sodium nitroprusside. Brit. J. Anesth. 46: 327~332, 1974.
- 15) Vesey, C. J.: Cyanide and thiocyanate concentrations following sodium nitroprusside infusion in man. Brit. J. Anesth. 48: 651~660, 1976.
- 16) Posner, M. A.: Nitroprusside-induced cyanide poisoning: additional effect of hydroxocobalamin. Anesthesiology 44: 330~335, 1976.
- 17) Colley, P. S. and Cheney, F. W.: Sodium nitroprusside increases  $\dot{Q}_s/\dot{Q}_t$  in dogs with regional atelectasis. Anesthesiology 47: 338~341, 1977.
- 18) Wildsmith, J. A. W.: Blood gas changes induced by hypotension with sodium nitroprusside. Brit. J. Anesth. 47: 1205~1211, 1975.
- 19) Adams, A. P.: The effects of sodium nitroprusside on myocardial contractility and hemodynamics. Brit. J. Anesth. 46: 807~817, 1974.
- 20) Ross, G. and Cole, P. V.: Some cardiovascular actions of sodium nitroprusside in the dog. Anesthesia 28: 400~406, 1973.
- 21) Simpson, P.: Electrocardiographic studies dur-



- ing hypotensive anesthesia using sodium nitroprusside. *Anesthesia* **31**: 1172~1178, 1976.
- 22) Greiss, L.: The toxicity of sodium nitroprusside. *Canad. Anesth. Soc. J.* **23**: 480~485, 1976.
- 23) 田中 亮, 野見山 延, 村上雅子: 低血圧麻酔—とくに Sodium nitroprusside について. 呼吸と循環 **26**: 251~256, 1978.
- 24) 宇都宮高賢, 寺崎秀則, 須加原一博, 森岡 亨, 本田五男: Sodium nitroprusside による臓器反応—2. 心肺組織の微細構造について. 麻酔 **27**: 1083~1089, 1978.
- 25) 菊池 裕: 抗狭心薬の臨床 a) ニトログリセリン系. 治療学 **4**: 50~54, 1980.
- 26) 山村佳江, 川真田美和子, 瀬尾かがね, 古谷幸雄, 藤田昌雄: 全身麻酔中のニトログリセリン点滴静注による血圧管理について. 麻酔 **27**: 151~157, 1978.
- 27) 山村佳江, 長柄光子, 藤田昌雄: ニトログリセリン静注時の血中メトヘモグロビン値および赤血球メトヘモグロビン還元酵素活性値. 麻酔 **29**: 558~568, 1980.
- 28) 古谷幸雄, 田中 聡, 大江容子, 長柄光子, 福内明子, 藤田昌雄: 血管作動性薬物の腎循環に及ぼす影響—その 2.  $\alpha$ -adrenergic blockers—. 麻酔 **28**: 899~906, 1979.
- 29) 森本文子, 福本純雄, 中村征夫, 吉武潤一: ニトログリセリンによる低血圧麻酔の循環動態および代謝に及ぼす影響. 麻酔 **29**: 246~253, 1980.
- 30) Marin, J. L. B.: Orchard, C., Chakrabarti, M. K. and Sykes, M. K.: Depression of pulmonary hypoxic vasoconstriction in the dog by dopamine and isoprenaline. *Brit. J. Anesth.* **51**: 303~312, 1979.
- 31) Skene, D. S., Sullivan, S. F. and Patterson, R. W.: Pulmonary shunting and lung volumes during hypotension induced with trimetaphan. *Brit. J. Anesth.* **50**: 339~344, 1978.
- 32) 滝野恵介, 大高道夫, 永野剛蔵, 永野 修, 高木康, 小林建一: Trimetaphan による人為的低血圧下, 体位変換の肺内ガス交換に及ぼす影響. 麻酔 **28**: 371~376, 1979.
- 33) 塩沢 茂: 心・血管系薬剤の選択と使い方. 臨床外科 **34**: 47~54, 1979.