

## 座談会

## 血管拡張療法—POB後を考える

## 出席者（発言順）

- |         |                     |
|---------|---------------------|
| 吉 矢 生 人 | 大阪大学医学部麻酔科          |
| 岡 源 郎   | 徳島大学医学部薬理学          |
| 木 全 心 一 | 東京女子医科大学日本心臓血圧研究所内科 |
| 田 中 一 彦 | 国立循環器病センターICU       |
| 岡 田 和 夫 | 帝京大学医学部麻酔科          |
| 大 村 昭 人 | 帝京大学医学部麻酔科          |
| 劔 物 修   | 北里大学医学部麻酔科          |
| 岸 義 彦   | 国立循環器病センター麻酔科       |
| 斎 藤 隆 雄 | 徳島大学医学部麻酔科          |
| 岡 憲 史   | 大阪大学医学部麻酔科          |
| 光 藤 努   | 京都府立医科大学麻酔科         |

---

会場 大阪リバーサイドホテル  
昭和56年2月1日開催

吉 矢 (座 長)：本日は貴重な時間をさいてお集まりくださいまして有難うございました。ただいまから、誌上シンポジウム“POB 後を考える”の締めくくりとして座談会を開かせていただきます。

本誌上シンポジウムは、代表的な adrenergic  $\alpha$ -receptor blocking agent ( $\alpha$ -blocker) である phenoxybenzamine がわが国で入手困難になりましたことを機会に循環制御誌の特集として企画されたものであります。



吉 矢 生 人 (大阪大学医学部麻酔科)

Phenoxybenzamine (以下 POB) は、1970年過ぎから FDA が薬効の再評価を行い始めまして、一昨年あたりから、出だした判定では末梢血管疾患の血管拡張薬としては必ずしも有効であるといえないということになったようであります。そのほか、tolazolin などもそういう範疇に入っております。

Pheochromocytoma には現在でも非常に有用な薬剤と考えられますが、そういうわけで POB の錠剤が入手困難になりました。また、POB 自体は、実験的には非常によく研究されておりますのに、静注用の製剤が米国でも市販されておられません。

そこで果たして  $\alpha$ -blocker のが血管拡張薬として適当なのかどうか、ひいては血管拡張療法そ

のものが現在循環管理法のなかでどのような位置を占めているかということを考えてみたいと思います。

それでは、まず血管拡張薬を薬理作用の面から考えていきたいと存じます。本誌上シンポジウムの冒頭に、徳島大学薬理の岡 (源郎) 教授に薬理学者から見た血管拡張薬の薬理をお書きいただいておりますので、まずイントロダクションとして、岡 (源) 先生に誌上で書き足らなかった点、あるいは裏話などがございましたら、補足していただきたいと存じます。

岡 (源) 先生お願いいたします。

岡 (源)：一概に血管拡張薬と申しましても多種多様でありまして、薬理学の成書にも「血管拡張薬」という項目でまとめたものはそれほど多く見当たりません。あるときには降圧薬のなかに入っておりますし、あるときには冠血管薬とか平滑筋弛緩薬、あるいは利尿薬のなかに見当たる程度でありますので、本特集号には、「血管拡張薬の薬理」として私なりに血管拡張薬をまとめてみました。



岡 源 郎 (徳島大学医学部薬理学)

その基本としては、どういう作用を持っておれば血管拡張薬になりうるかということで、これはいくつかに分類できます。ひとつは交感神経系の抑制薬、このなかには中枢の抑制薬、自律神経節

遮断薬, 交感神経末の遮断薬, receptor-部位での blocker が含まれております。二つ目に, 血管平滑筋自身に作用して血管拡張作用を持つ薬物, 三つ目に, いわゆるカルシウム拮抗薬と呼ばれている薬物, それからその他というふうに大別できると思います。

第一の交感神経系の抑制剤を考える場合に, 基本的には放出された noradrenaline の量を減らす方法, もうひとつは, 量は減らなくても receptor-部位で noradrenaline の作用を遮断してしまふ, この二つの方法があります。

最近, この receptor に関して postsynaptic などどころだけでなく, presynaptic などところもあり, Noradrenaline の遊離機構を調節しているといわれております。

Noradrenaline の合成を阻害するには tyrosine から noradrenaline ができるのですから, そのステップをどこか抑制すればいいわけです。

そのひとつは noradrenaline の late limiting step であるチロジン水酸化酵素を block することです。たとえば,  $\alpha$ -methylparatyrosine を投与すると, noradrenaline 量が下がります。これは, 一部 pheochromocytoma などに使った例がありますが, いまのところ余り使われておりません。

今後, このステップを抑制する,  $\alpha$ -methylparatyrosine にかわるような薬物の開発は, 薬理学的には非常におもしろいところでもあります。

つぎに dopamine から noradrenaline の合成を抑制するものとして diethyl dithiocarbamate があります。これは antabuse というアルコールがきらいになる薬と同じ物質で, 銅の chelator ですから, ある意味では大変こわい薬物であります。

Fusaric acid も dopamine から noradrenaline のステップを抑制して, 交感神経系の機能を抑制

するということではありますが, 最近, これ自身が血管拡張作用を持っているという意味で興味が持たれております。

Dopa から dopamine のステップを抑制しても noradrenaline が減るわけで, その代表的なものが  $\alpha$ -methyldopa であります。

しかし, 体のなかで  $\alpha$ -methyldopa からできた  $\alpha$ -methylnoradrenaline が false transmitter として作用するという考え方がありますし, 最近では  $\alpha$ -methylnoradrenaline が脳内で  $\alpha$ -receptor を刺激して血圧を下げるといった説が出ております。

つぎに noradrenaline の合成は抑制しなくても, 刺激がきても noradrenaline が出なくなればいいわけです。Noradrenaline は放出されて大部分が reuptake されます。これは noradrenaline の賦活化機構として大事な機構であります。

神経終末のところで noradrenaline の reuptake を block すると, それだけ多くの noradrenaline が receptor の方へ行きまして, 本日の話とは逆ですが, 交感神経系の機能が增強されます。この代表的な薬物として強心の配糖体の ouabain があります。最近では, 向精神薬がかなりこのステップに作用し, とくに dopaminergic neuron の dopamine の reuptake を抑制して, dopamine の作用を強めるといわれております。

本日問題になるのは reserpine で, これは noradrenaline が貯蔵されるのを抑制する薬であります。つまり, noradrenalin は reuptake されるんですが, 貯蔵されないために mitochondria の MAO によってたたかれます。したがって, reserpine を投与すると, 尿中に MAO にたたかれた noradrenalin 代謝産物が非常に多くなってくるのも当然であります。

合成や貯蔵を抑制すると noradrenaline 量が減ってまいりますが, 神経刺激がきても noradre-

naline が出来ないようにする、薬理的に anti-releaser といわれている薬物があります。この代表的なものとして bretylium とか bethanidine guanethidine, prostaglandin 類等があります。Noradrenaline が遊離されないために交感神経系の機能が抑制されるということでもあります。

このなかで guanethidine は reserpine 様の作用も持っております。

つぎは、遊離された noradrenaline が receptor に到達して、ということでもあります。

血管壁を考えますと、 $\alpha$  は vasoconstrictor として働き、 $\beta$  は vasodilator として働きます。

この例としてどの教科書にも載っておりますように、adrenaline の血圧 reversal 反応というのがあります。Adrenaline を投与すると、血管が収縮し、血圧が上がるわけですが、 $\alpha$ -blocker である phenoxybenzamine や dibenamine を投与すると、ふつうはこれが逆転してきます。つまり adrenaline がその方に作用して血管が拡張されるのであります。

交感神経が刺激された場合は遊離された noradrenaline がこの  $\beta$ -receptor を刺激して、さらに noradrenaline の遊離を促進します。一方、noradrenaline がたくさん出てくると、これが presynaptic な  $\alpha$ -receptor を刺激して noradrenaline の遊離を抑えてしまいます。

$\alpha$ -receptor は最近 presynaptic な  $\alpha_2$ -receptor と postsynaptic な  $\alpha_1$ -receptor に分けられておりまして、 $\alpha$ -stimulant あるいは  $\alpha$ -blocker のあるものは  $\alpha_1$  に作用し、あるものは  $\alpha_2$  に作用しやすいのであります。

たとえば、 $\alpha$ -stimulant のうち、methoxamine や phenylephrine は、従来からいわれているように  $\alpha_1$  に親和性が強い。ところが、よく使われている clonidine とか、 $\alpha$ -methyldopa からでき上がった  $\alpha$ -methylnoradrenaline は、 $\alpha_2$

に比較的親和性が強い。いいかえますと noradrenaline の遊離を阻害する方向に働いているということでもあります。

これは blocker についてもいえまして、たとえば  $\alpha_2$  の presynaptic などところを block するものとしては yohimbine や phentolamine が挙げられます。Phenoxybenzamine は、 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  ともに作用しますが、とくに  $\alpha_1$  の方が強い。Prazosin については、現在のところ  $\alpha_1$  specificity が非常に強いといわれております。

したがって、presynaptic か postsynaptic かという点で、かなり薬理的にはおもしろい問題が出てまいります。

こういった  $\alpha$  とか  $\beta$  とかいう receptor は中枢にもあるため話が少し複雑になりますが、中枢にある  $\beta$ -receptor が刺激されると交感神経系を介して血圧が上がってくる、つまり血管が収縮してきます。そして、peripheral vascular resistance が高まってくると、これが反射的に中枢の  $\alpha$ -receptor に作用します。 $\alpha$ -receptor は血圧を下げる方ですから、中枢では  $\alpha$  と  $\beta$  がお互いに血圧を下げる方向、上げる方向に働いているということでもあります。

$\alpha$ -methyldopa を投与すると、脳の中で  $\alpha$ -methylnoradrenaline ができます。Clonidine とかモノアミン酸化酵素の inhibitor などの  $\alpha$ -stimulant は、中枢の  $\alpha$ -receptor を刺激して血圧を下げます。

また、内科で降圧剤として脚光を浴びている  $\beta$ -blocker は、中枢の  $\beta$ -receptor を block して血圧を下げる作用も考えられています。

$\alpha$ 、 $\beta$  というのは薬理的には非常に整理しやすいんですが、従来からいわれている効果器細胞だけでなく、presynaptic にも、脳内にもあって、血管の収縮や弛緩に関与しているというかなり複雑な面が出てきております。

$\alpha$ -blocker 薬を取り上げてみますと、一般的には phenoxybenzamine, dibenamine あるいは phentolamine などがありますが、血管を拡張させることによって、反射的に交感神経機能が促進されて、拍出量が増えたり、速脈が起こったり、心拍数が増えたりします。同時に renin の分泌が上昇してくるといった副作用があります。

$\alpha$ -blocker は、交感神経系の反射だけでなく交感神経終末からの noradrenaline の遊離を促進したり、noradrenaline が reuptake される機構を阻害する作用も持っています。これはいろいろな意味で  $\beta$ -receptor が亢進してくる結果であろうと考えます。

$\beta$ -stimulant が  $\beta$  に作用すると血管は拡張します。最近  $\beta_2$  の stimulant がかなり開発されておりますが、現在のところ、一般的には気管支筋の弛緩を目的にしており、血管を拡張させるという意味では余り使われておりません。

逆に、 $\beta$ -stimulant でなく  $\beta$ -blocker が降圧薬として使われております。これはもちろん心臓の機能を抑制しますし、交感神経終末からの noradrenaline の遊離も block します。また、先ほど申しましたように中枢性の  $\beta$ -receptor を block する作用もありますし、腎臓からの renin の分泌を抑制する作用もあります。

そういった意味で、一見逆ですが、 $\beta$ -blocker の方が血管を拡張し、血圧を下げるといわれております。

$\beta$ -blocker は、みな isoproterenol とよく似た構造をしておりますので、内在的に  $\beta$ -stimulant の効果は多少なりともありますし、膜の安定作用もあります。そういったことも  $\beta$ -blocker の血管拡張作用に関与しているのだらうと思われま

つぎに、主として血管平滑筋に作用するという薬剤があります。しかし、こういうものを投与すると、血管拡張によって逆に交感神経系の機能が亢

進し、あるいは renin 活性が上がります。したがって、降圧剤として使うときには、多くは  $\beta$ -blocker とか thiazide 系の降圧利尿剤とを併用して使います。

血管平滑筋に作用する降圧剤の例として hydralazine があります。

私どもが学生に講義をする場合に、薬の構造、つまり顔を見て判断せよとよくいいますが、この hydralazine は非常にこわそうな顔をしているもののひとつであります。

それを少し mild にしたのが ecarazine で、これは腎血管が余り低下しないという特徴があります。

そのつぎに、diazoxide というのがありますが、国内ではふつうのルートでは市販されていないと聞いております。Diazoxide は thiazide の誘導体で、hydralazine よりも強い血管拡張作用があります。

Minoxidil とか guaneydine というのは、かなり強い降圧作用、血管拡張作用を持っておりまして、いま盛んに試み中のものであります。

Sodium nitroprusside や nitroglycerin は、作用もかなり早く出ますが、持続時間が非常に短いという欠点があります。

$Ca^{++}$ -antagonist というのはドイツのフレンケスタインがいい出したもので、非常に美しい言葉であります。われわれ薬理を専門にしている者にとっては少し疑問があります。たとえば phenoxybenzamine も、薬理作用からいうと  $Ca^{++}$ -antagonist なのです。ここでいうのは“いわゆる  $Ca^{++}$ -antagonist”と呼ばれている薬物です。

カルシウムは、心筋の収縮や骨格筋の収縮はもちろん、神経の transmitter, noradrenaline や acetylcholine の transmitter にも非常に大事なものであります。確かに  $Ca^{++}$ -antagonist を投与したときの臓器の特異性というのは問題になりま

すが、生体機能にとって非常に大事なカルシウムの作用を block するという事は、ある意味では非常に怖い薬物であります。

それから、臨床的な血管拡張薬の使い方として dopamine を、sodium nitroprusside と一緒に心不全に使うというケースがかなり報告されております。Dopamine の特徴は、収縮力を高めるが拍動数を高めないということでありませう。

最近、catecholamine を研究している代表的な学者でシューマンというドイツの薬理学会の会長がかなりきれいなデータを出しております。それによると、 $\alpha$ -receptor が心臓にあって、その  $\alpha$ -receptor に dopamine が特異的に作用するという事です。そうしますと、 $\beta$ -receptor と違い、収縮はするが拍動数は増えないという説明が薬理学的にできるわけでありませう。

最後に“POB 後を考える”ということで、今後どんな薬剤が有望かということでありませうが、「Pharmacological Basis of Therapeutics」というグットマン・ギルマンの薬理の教科書には、hypertensive emergency のときにどういふものを使うかということで、diazoxide, sodium nitroprusside, trimethaphan の3つが挙げてあります。

これに私が追加したいのは、hydralazine と prazosin です。Hydralazine は作用の発現はゆっくりしておりますが、持続が長い。Prazosin は、 $\alpha_1$  を specific に block するという意味で評価していい薬物だと思います。

それから、 $\alpha$  と  $\beta$  の両方を block する labetalol というのがあります。 $\alpha$ -blocker で残っている  $\beta$ -receptor が興奮して心機能の亢進や renin の活性が上がるのを防ぐために、両方の作用を持っているものを使うという手もあると思ひます。

以上、薬理の立場からみた血管拡張薬に対する考え方を述べさせていただきます。

吉矢 (座長)：どうもありがとうございます。頭のなかさが綺麗に整理されましたところで、まず、血管拡張療法そのものについてご討論をいただきたいと存じます。まず、本誌上シンポジウムでは各先生方に臨床データをもとにしていろいろな適応症に対する血管拡張療法をお書きいただいたわけですが、それを全部まとめる意味で、現在どういふ適応があるかをもう一度お話し合ひいただきたいと存じます。

まず心不全についてですが、急性の心筋梗塞に対する血管拡張療法は木全先生が簡潔にまとめて下さいました。これ以外に内科領域で血管拡張療法の適応になる心臓疾患にはどういふものがあるでしょうか。

木全：血管拡張療法の効果には大きくいつて二つあると思ひます。



木全心一 (東京女子医科大学附属  
日本心臓血圧研究所)

ひとつは後負荷を減らすことによって心拍出量を増やし、それと同時に心筋の酸素消費量も減らそうという発想です。もうひとつは、逆に前負荷を減らすことによって肺動脈圧を下げ呼吸困難を抑止しようという発想です。

実際には、急性の心筋梗塞だけではたして、慢性の心疾患でも体内の水分が増加し、両心不全が急性増悪した場合は後負荷、前負荷がともに下が

る薬を用いますし心拍出量が著明に減少した場合は catecholamine と同時に後負荷の下がる薬を用います。また一時的に効果の発現をねらって使うこともあります。たとえば、慢性の心疾患で心臓の収縮力がかなり落ちてしまって心拍出量が減っている場合、利尿剤を余り使い過ぎると、心拍出量が少なくなってしまうために日中動けなくなつてしまいます。そこまで水分はひかないでおいで、夜寝るとき下肢などの血液がもどり息苦しくなるのを isosorbite dinitrate を 10 ml を寝る前に用いてとることも行います。また、原発性の肺高血圧、あるいは高安動脈炎などの場合に咯血することがありますので、その咯血をある程度とめるのに isosorbite dinitrate も使っておりまして、最近は多少使用範囲が広がっております。

吉 矢 (座 長)：慢性の心不全でも、手術的な repair をする前に、弁疾患に対して血管拡張を行っているという岸先生の論文でございますが、弁疾患に関して適応はあるのでしょうか。

木 全：弁疾患を考える場合の問題点は、各弁ごとに血行動態にかなり差があることを意識して使わなければならないということです。

たとえばうっ血性心筋症のように、心臓の収縮性だけの問題というときには、いままでの話がそのまますっきりと成り立ちますが、弁疾患のなかには逆流性の弁疾患と狭窄性の心疾患とがございます。

逆流性の弁疾患、たとえば大動脈弁閉鎖不全症とか僧帽弁閉鎖不全症の場合に血管拡張薬を使いますと、心臓から出ていく、forward flow が非常に増えるというメリットがありますし、また逆に逆流量が増えるから肺の血圧も下がるというメリットもあります。

ところが狭窄性の心疾患、たとえば僧帽弁狭窄症などの場合は、僧帽弁のところの血流を通すために、ある程度の左房圧がないと十分流れないと

いうことがありまして、むやみやたらに肺動脈へ圧を下げると心拍出量が減ってまいります。その点は十分考慮して使わなければならないと思います。

吉 矢 (座 長)：心臓の術後に対しては適応をどういうふうに考えておられますか。

田 中：開心術後の LOS に対して血管拡張薬を用いています。術前では preload, 術後ではおもに afterload を下げるために血管拡張薬を使用



田 中 一 彦 (国立循環器病センター ICU)

するというので、術前と術後である程度の違いがあると思います。もちろん術後でも preload をとりたいこともあるんですが、ほとんど afterload をとるために血管拡張薬を使用しています。

吉 矢 (座 長)：心不全に対する用い方に関しては、いままでもずいぶん研究されておりますし、いい論文もたくさん出されておりますが、心原性ショックを除くショックに対して血管拡張療法の適応はあるのでしょうか。

岡 田：私も文献的にしか存じませんが、たとえば出血性ショックをたどってみますと、hypovolemia が basic にある場合に vasodilator を使うのは非常に危険です。補液が十分なされた上で末梢血管収縮をとるといって、末梢循環に主眼を置いた使われ方がされています。



岡田和夫 (帝京大学医学部麻酔科)

それから endotoxin shock, 敗血症ショックは難治性ですが hyperdynamic state が初期にあるときに vasodilator が必要かということ、必ずしもそうではないと思います。それよりも、敗血症ショックの stage が進んで cardiogenic component が強くなり、心不全の像がメーンに出てきたときに、vasodilator と dopamine というような、心臓をたたきながら末梢血管の血流を維持して、afterload もとるという使い方もあるのではないかと思います。やはりショックイコール vasodilator というふうに簡単にはいかないと思います。

木全：岡田先生ご指摘のとおり、ショックというのは心臓の立場からいうと二つあると思います。ひとつは、心臓に戻ってくる血液量が少なくなってくるショックで、hypovolemic shock がその代表だと思いますが、それと心臓の収縮性が落ちたために起きる心原性ショックとは、分けて考えた方がいいと思っています。

心臓の収縮性の低下が原因で起こってくる心原性ショックには、われわれは血管拡張薬をかなり使っております。その使い方はショックのときには血圧が下がっておりますから、最初どうしても dopamine その他の catecholamine をかなり使います。そして、血圧とか血行動態のパラメー

ターが落ちついてきて30分ぐらい経ちますと、われわれのみている症例のほとんどとっていいぐらい血管拡張薬を入れることにしております。それによって明らかに心拍出量が増えてきますし、末梢の血管の締まることもなくなって、アシドーシスの改善もみられますから、私としては非常にいい使い方だと思っています。

岡田：全く同意見ですが、そのパターンとしては、septic shock の cardiogenic component がメーンに出てきて、心抑制がくるような stage になってしまったのではだめですから、その前のあたりから使い afterload を下げてやることはいいと思います。

吉矢(座長)：術中、術後の血圧上昇というのは、hypertensive crisis に属するような状況かと思っています。これに関して、高血圧が起こった事態に対処する場合がありますが、劔物先生は、予防的な意味も含めて、あらかじめ硬膜外にチューブを挿入して血管拡張を図っておられます。このように、予防に術前から処置をするということはどういうふうにお考えでしょうか。

大村：術前の血圧をコントロールすることは非常に大事なことであり、そういうデータは Prys-Roberts を中心として過去にいくつでもあります。ただ、彼の一連の仕事のなかで、非常に状態の悪い高血圧でコントロールされていたものは、これは循環血漿量が減っているとか、いろいろな理由がありましようが、麻酔導入時あるいは麻酔中に低血圧をきたすというデータが出ています。ですから、コントロールをしなくてはなりません。

ところが mild な、あるいは moderate な高血圧に関しては、もちろんコントロールした方がいいと思いますが、してもしなくても余り差がないらしいというデータが2年前に“Anesthesiology”に出ております。結局、コントロールさ





大村 昭人 (帝京大学医学部麻酔科)

れているかいないかということはもちろん大事なことです。挿管時の高血圧を日常よく経験しますし、非常に高い血圧に達することがしばしばありますので、こういうものはあらかじめ予防するという姿勢で臨んだ方がいいと思います。

術中の高血圧というのは予想できないことがしばしばありますし、ある程度高くなった状態で治療することの方が多いいと思います。

1976年の“Anesthesiology”のeditorialに出ておりましたが、われわれ麻酔科医は、術中の高血圧とか、心臓が悪くて血圧が高いという患者に麻酔をかけるときにどうしたらいいかということをよく問われます。これについては、できるだけ心筋を抑制しないで、血圧を下げない麻酔剤を使うのがいいとかなり長いあいだいわれてきたし、またそう信じてきた人も多いと思うんです。

それは、心筋を抑制しない、心筋の末梢組織に酸素を送り込む oxygen transport を確保するという点では間違っていないんですが、逆にいえば、酸素消費量をできるだけ少なくしてやらなければならないのではないかとということで、いままでの考え方が見直されてきて、術中の血圧をコントロールすることが非常に大事だといわれているのだらうと思います。

劔 物：術前の血圧のコントロールというのは

確かに大事だと思いますし、それをコントロールしてあるのとしてないのとは、術中の血圧の変動にかなり差が出てきているように思いますが、今回、私が調べたところでは、術前から血圧が高かったものとそうでないものとのあいだに余り差がなかったというおもしろい結果が出ております。



劔 物 修 (北里大学医学部麻酔科)

術後の高血圧についてですが、私どもは実は硬膜外麻酔もかなり併用しておりまして、ただ単に硬膜外麻酔だけでなく、それに笑気を併用して気管内挿管をして管理をするという、いわばバランス麻酔の考え方を取り入れて対応しております。実際に硬膜外麻酔でコントロールしやすいケースがずいぶんあるわけです。この場合、血管拡張療法からみれば、話は全然違うわけですが、やはり unloading ということで、私はとても有効な手段ではないかと思っております。

吉 矢 (座 長)：硬膜外チューブを入れてということになりますと、手術前・中・後だけでなく、もっと適応の範囲は広がらないでしょうか。

また全身的な薬剤を使わないでやるという点にも硬膜外注入の意義があると思いますが、たとえば ICU で1週間ぐらいの心不全の治療をするといつたときにも使いうるものでしょうか。

劔 物：その考え方は低血圧麻酔にもずいぶん応用されていると思いますが、コントロールが必

ずしも容易でないというところに問題があるのだと思います。とくに血圧の変動の大きいものはかなり下がったりしますし、そのときに昇圧薬を使えばいいのですが、それが果たして適当な量かどうかということ、そのためにまた rebound 的に上がってしまう。そういう考え方からしますと、ICU での使用はいまひとつ問題があるのではないのでしょうか。もちろんこの場合、使う局所麻酔薬の濃度と種類、量が非常に大事だと思います。

私どもは、今回の報告では bupivacaine を使っておりますが、たとえば低濃度の lidocaine 等を使えばもう少しうまくコントロールできるかもしれません。実際にそういう症例には使っておりませんので、ここではなんとも申し上げられません。

吉矢（座長）：術中のもうひとつの応用として、岸先生は弁疾患に対して、術中あるいは麻酔導入時に血管拡張をやっておられますが、それをおやりになっていなかったときには、心機能が悪くなってトラブルが起こったということですか。

岸：弁膜症の開心術での循環動態といいますのは、術前にほとんど心不全を示していない状態であっても、われわれは弁膜症には morphine 麻酔をしますが、morphine 麻酔導入後 cardiac index が 2.1 ぐらいになり、執刀開始後かなりの頻度で血圧上昇が加わりますので、さらに循環

動態が悪化いたします。

僧帽弁狭窄症に対しては、血管拡張剤は indication ではないという考え方が一般的ですが、血圧上昇によって楔入圧や肺動脈圧の上昇を示して、stroke index が低下します。それに対して血管拡張薬を使って血圧をコントロールしてやれば、さほど悪化はみられません。逆流症に対しての血管拡張薬の有用性は一般的に認められているものと思いますが、僧帽弁狭窄症に対しても、開心術中には血管拡張療法の適応はあるのではないかと思います。

木全：先ほど、僧帽弁狭窄症は心拍出量を減らすからというので、やや否定的にいつてしまいましたが、ご指摘のとおり、僧帽弁狭窄症は麻酔導入時にかなり肺動脈圧が上がります。とくに重症例では、その時期に左心不全に近くなることがありまして、その時期にはわれわれも血管拡張薬をかなり使います。

Morphine も確かによく効きますし、そのほかの静脈系に効く薬である isosorbite dinitrite などを導入時に使うとトラブルが少ないという感じがしますので、これは非常にいい使い方だろうと思います。

吉矢（座長）：最近、冠動脈疾患、あるいははっきりとした冠動脈疾患でなくても、ST が少し下がっていて、負荷をかけるとさらに ST が下がるという症例が非常に多いようです。そういうものに対して予防的に、あるいは術中の管理法として血管拡張療法をやっておられますか。

斎藤：これにお答えにならないかもしれませんが、先ほど劔物先生のいわれた epidural のことを少しお話しさせていただきます。

最近、冠 spasm が麻酔や手術に関連しても起きてくるのではないかとかなりいわれておりますが、たしか Anesthesiology に、epidural をやると大変冠動脈の血管を広げて結果がいいとい



岸 義彦（国立循環器病センター麻酔科）

う論文がありました。



斎藤 隆雄 (徳島大学医学部麻酔科)

しかし、私が冠 spasm の麻酔に関連した論文をいろいろ集めて調べてみましたところ、硬膜外麻酔をしているケースで、術中あるいは術後に冠 spasm を起こしている症例の報告がかなりあるわけです。

その説明のひとつに、心臓促進神経が出ているレベルまで硬膜外麻酔が効いておればいいが、それ以下だと代償性にその上のレベルは交感神経の tonus が高まって、むしろ血管は収縮するのではないかという説明がありました。そうすると、開いている下半身の方に血流が集まる、上の方は還流圧が下がる、そして血管が締まるんではぐあいが悪いのではないかというわけです。

これをひとつのヒントとしていただきまして、心臓手術のさいに冠動脈の血流や心筋の酸素需給のバランスを考えていくのは、なかなか一筋なわけではいかない面があると思います。灌流圧と血流との関係で二重、三重にいろいろなファクターが絡んでおりますので、ただ開けばいいというものでもないし、また締めればいいというものでもない。また、開くにしても縦の方向にながめて太い部分を開くのか、もう少し arteriole のところを開くのかという問題もあると思います。

なかなかむずかしいのですが、要は現状を余り

変えないように持っていくことも大変大事なことのように思います。

木 全：私は、手術および麻酔に関しては全く素人ですが、冠循環をみている立場から二、三ご説明させていただきます。

ご指摘のとおり、冠動脈の血流量というのはいろいろな因子でもって規定されておりますが、いま議論になっている面で一番問題になるのは、冠動脈の灌流圧だと思います。その点で冠動脈系には autoregulation があるものですから、かなりの灌流圧が変わってもほとんど冠血流量が変わらない範囲がありますが、平均動脈圧が 60 mmHg を割ったぐらいから冠血流量は、かなり上がってまいりますので、平均動脈圧が 60 mmHg を割るほど血圧を下げない方がいいと思います。

これは心筋酸素消費量とのバランスですから、心筋酸素消費量について考えると、いくつかのファクターがあります。

まず第一番目に挙げなければならないのは心臓の収縮性だと思います。心臓の収縮性をたとえば 50% 上げますと、50~70% ぐらい心筋酸素消費量が増えてしまいます。

もうひとつ大きなファクターは、心臓の壁にかかっていく張力の大小で、これも 50% ぐらい増やすと心筋酸素消費量が 50% ぐらい増えてしまいます。壁張力に関係するのが左室の内在と容積で preload, afterload とにも関係しますから、心筋酸素消費を考える上に大きい問題といえます。

もうひとつ大事なものは心拍数でありまして、1 回の心拍に要する心筋酸素消費量はほぼ一定ですから、心拍数が増えれば増えるほどその数に見合っただけ酸素消費量も増えます。

皆さん意外と心拍出量を気になさっておられますが、たとえこれが 50% 増えたとしても心筋酸素消費量は 4% 程度しか増えませんが、そこを注目しても余り意味がありません。したがって、

心臓の収縮性、壁張力、心拍数の3つの点に注目されて、増えない形で、しかも灌流圧が一定の限度から下らないというところがひとつの critical point だろうと思います。

いろいろな仕事をみておられますと、そのあたりを明確に考えていないために非常に混乱したデータが山ほど出てきております。

大村：少しつけ加えさせていただきますと、確かに斎藤先生がいわれるようにいろいろなファクターがありますし、いわゆる術中の冠動脈に対してわれわれ麻酔科医は非常に関心が深いですが、実際問題として、wall tension とか収縮力は、日常のわれわれの原始的なモニター——血圧と脈拍ぐらいではなかなかわかりません。

麻酔中は瞬間、瞬間の血圧の変化が非常に大事ですから、一般的にいわれている rate pressure product が収縮期の血圧と脈拍を掛けるだけでいい、しかも実際に心筋の酸素消費量との相関は tension time index のようなむずかしいものよりはずっといいということがわかっておりますので、われわれは手術場では rate pressure product を必要以上に上げないことを第一の目標にして麻酔をかけることが多いんです。もちろん術中の低血圧というのは大変な問題ですが、むしろそれよりも高血圧とか頻脈という rate pressure product が上がった状態に遭遇することが多いものですから、術中の冠動脈の保護という意味では、かなり簡単な方法でできるということを指摘しておきたいと思います。

吉矢(座長):つぎに, pheochromocytoma に関しては当然血管拡張薬を使わないと管理がむずかしいわけですが, pheochromocytoma に対する血管拡張療法の意義を岡(憲)先生要約していただいけませんか。

岡(憲): Pheochromocytoma の場合, われわれ麻酔管理をしていく上で, 従来は, 麻酔剤は何

がいいかということと, 麻酔中に起こりうるいろいろなエピソード——高血圧, 頻脈, 不整脈, 腫瘍を取り除いた後の低血圧といったものにばかり注目していた傾向があるんですが, 例の phenoxybenzamine を術前のコントロールとして使い始めて, 術中の血圧の安定が非常によくえられるようになったことは明らかな事実です。



岡 憲史 (大阪大学医学部麻酔科)

私自身も麻酔剤としてずっと morphine を使っておりまして, 褐色細胞腫摘出術の麻酔管理における morphine の有用性を報告したこともありますが問題はそういうことではなくて, 術前に十分循環血液量を増やして, 血管を拡張し血圧を安定させ, それから手術に移るということが大事なことで, 麻酔剤はいまのところなんでもいいのではないかという気がいたします。

まず問題になりますのは, pheochromocytoma の患者の多くは, 術前に血管が著しく収縮し, 循環血液量が減少しております。これは内因性の catecholamine が非常に増えている結果ですが, そういったこともあって術中の血圧の安定がえられないと同時に, 腫瘍を取って catecholamine が急速に落ちますと, それによって hypovolemic-shock のような状態に陥ってしまいます。それを予防する意味で術前より血管を拡張して血圧を安定させ, 循環血液量も増やしておくわけです。こ

これは pheochromocytoma の麻酔を行う上では、術前管理という面で一番本質的なことであろうと思います。そういう意味では phenoxybenzamine というのは理想的な薬であったと思います。

吉 矢 (座 長): 岡(憲)先生は, prazosin を  $\alpha$ -blocker として pheochromocytoma にお使いになっているわけですが, 結論的にいって, prazosin が POB にかわりうるものでしょうか。

岡 (憲): かわりうるかもしれませんが, ちょっといい方はおかしいですけれども, やはり二軍の選手であって, POB の方が理想に近い Prazosin は, 褐色細胞腫の術前管理の適応としてはもうひとつ十分ではないという印象を持っています。というのは, 効果自身 POB ほど強力に receptor に結合し血管を拡張してくれないような気がします。

効果時間については, 文献上 7~8 時間効くとか, 10 時間ぐらい効くという paper も結構ありますが, 私, 褐色細胞腫の患者 3 例に使って——現在われわれの病院で 4 例目の患者がいるわけですが, 血圧の経過をみますと, まともに効いているのは大体 4 時間ぐらいです。

としますと, たとえば朝 6 時に飲んで 8 時から手術をするにしても, 大体 10 時ぐらいになれば, まさしく多くの場合は, 腫瘍自身の操作で catecholamine の release がもっとも多くなっているときですけれども, その時点では余り効いていないと考えられます。

現に, ここに present した症例 1 では, 300 mmHg の高血圧というエピソードを 1 回起こしています。この症例はかなりの重症例でしたから POB を使えばこういうことがなかったかどうかは, また別問題だと思えますが, 一方, POB については少なくとも 24 時間ぐらい効いてくれますので, そういう意味では理想であるという気がします。

岡 (源): 臨床的に作用の発現とか持続時間は

いかがなものですか。

岡 (憲): 私は, pheochromocytoma しか知らないんですが, 飲んでから 1 時間ぐらいで効き始め, 1.5~2 時間ぐらいでもつとも下がります。このくらいに下がってくれたらいいなあと思うところまで下がっているのが, 大体 4 時間後ぐらいです。

Postsynaptic に特異的に働いて, たとえば phenolamine のように頻脈になったりすることがないという報告が非常に多いんですが, 少なくとも pheochromocytoma の患者に使った場合には, 多少頻脈になる傾向がありました。

岡 (源): Phenoxybenzamine のかわりというのは非常にむずかしいんですね。Phenoxybenzamine というのは化学構造——薬の顔でいいますと, とてもこわい顔をしているわけです。アルキル化剤ですので, nitrogen mustard のようなものですから, ethylene immonium の型になって脂溶性になりますし, 蛋白とか lipid にベタベタ結合すると思います。いいかえれば, 純然たる  $\alpha$ -blocker ではなくて, 化学構造的には別の分類に入るべき顔をしているわけです。

これを  $\alpha$ -blocker と考えて POB のかわりと考えると,  $\alpha_1$  specific な blocker というのが注目を浴びるんですが, 資質的には全く違ったものです。ただ,  $\alpha_1$ -blocker である prazosin をおやりになって, 同時に血管拡張薬としての hydralazine あるいは diazoxide といった強力なものを併用なさるのは, 薬理的にはいいんじゃないかと考えます。

木 全: われわれも, 重症心不全の患者に prazosin を使っておりますが, Swan-Ganz catheter を入れたときの印象では, 心拍出量が最大となるのは投与後 3 時間ぐらいです。その後徐々に減りますが, 6 時間ぐらいまでは確実に効果が残っておりますので, 多少 pheochromocytoma などと

は事情が違うのではないかと思います。

もうひとつ、先ほどから hydralazine が非常に強い薬だというお話が出ていますが、血管拡張薬として使い限りにおいては弱うございます。一般に論文に書かれているほど強力な作用はないという印象をわれわれは持っています。

岡 (憲)：褐色細胞腫の患者には、経験上 hydralazine は全くといっていいくらい効果がないようです。

吉 矢 (座 長)：いろんな適応症に血管拡張療法をやるにさいして、どこまで血管を拡張すれば最適なのか、あるいは生体にとっての限界というものがどの辺にあるのか、それに即して血管拡張薬をどういうふうに使ったらいいのかということが問題になろうかと思います。

まず afterload, preload という二つの目標が血管拡張療法にはあると思いますが、これに関しては先ほど来、各先生がはっきりとお示しくさしましたので、それぞれの適応症を考えて、薬剤を選択すればよろしいかと思います。

ただ、ある薬剤が静脈側を特異的に開くとか、動脈側だけを開くとかいうことであれば、われわれとしてもすっきりしているのですが、データをとった場合、必ずしも同じ結果が出るとは限りません。果たして静脈側だけに効くような薬があるのかどうか、私は疑問に感じております。その点に関しまして、血管拡張薬の作用部位が、静脈側か動脈側かによってどの程度分類が可能なのかをお話いただけたらと思います。

Isosorbide dinitrite あるいは nitroglycerin は静脈側を拡張させると考えられているわけですが、田中先生、nitroglycerin と phentolamine をおくらべになっていかがですか。

田 中：われわれは開心術後でくらべてみましたが、nitroglycerin は preload を減らし、心機能曲線は左下方へ移動します。したがって、cardiac

output は下がり、相対的に stroke work は減ってきます。反対に phentolamine では stroke work は増え、cardiac output も増加してきます。

したがって、心筋酸素消費量自体は nitroglycerin の投与で減り、phentolamine の投与では増やしているのではないかと推測されます。もちろん volume によりけりですけれども、一応 nitroglycerin はより preload を、phentolamine はより afterload を減らすという結果をえております。

吉 矢 (座 長)：Sodium nitroprusside あるいは trimethaphan をお使いになっておられる先生方は、これらが動・静脈両方を開くとお考えになっておられますか。

木 全：われわれのところでは、各種の血管拡張薬を使ってきて、それなりの印象を持っていますが、sodium nitroprusside とか phentolamine は、確かに preload も afterload も下げると思います。Nitroglycerin は、ご指摘のとおり preload の方に効くのですが、afterload にま効いております。これは疾患が違うせいだと思いますけれども、心拍出量をやや増加する方向に動いているように思います。

経口薬では、prazosin は preload, afterload 両方に効きます。Nifedipine は、afterload にかなり specific な感じがしますし、isosorbide dinitrite は preload におもに効いてくるという印象を持っています。

吉 矢 (座 長)：劔物先生、硬膜外の場合はどちらに効いているのでしょうか。

劔 物：表に出てくるのは、血圧がどんどん下がるということなんですけれども、その場合、後負荷の軽減か、前負荷の軽減かと分けて考えるのは非常にむずかしいんじゃないかと思います。しかし、もともと hypovolemia がベースにあれば、前負荷の軽減が案外著明に出てしまう。実際に

wedge pressure を測ったり、CVP をみていると、それが著明に低下してくるわけですが、麻酔中に十分輸液もされていて、術後もそうであったとすれば、私どもはむしろ後負荷の軽減を期待しています。必ずしも期待どおりでない場合もありますが。

**木 全**：いまご指摘のように、循環血液量というのは非常に重要だと思います。われわれのところでも血管拡張薬を使ってトラブルの起こるのは、ほとんどといっていいくらい循環血漿量の少ない場合です。心筋梗塞などの場合水が飲めないものですから、hypovolemia である患者がいます。そういうとき使くと、血圧は急激に下がります。逆に慢性心疾患患者が、心不全である患者は、体液がかなり増えておりますから、ほとんどトラブルが起こらないという印象を持っています。

われわれの世界で、体液量と同時にもうひとつ問題なのは右室梗塞です。これは、左室側から見ると preload が十分かからない状態で、本来もう少し proload をかけてもらいたいのに十分に肺から血液を戻してもらえないということですから、その段階に血管拡張薬を使いますと、心拍出量の低下が起こります。どちらかというと、水を負荷して dopamine などを使う方が賢明だと思います。

**斎 藤**：木全先生にお伺いしたいのですが、右心系の血管つまり肺動脈、肺静脈、それからその前の静脈系というものは、いろんな薬剤に対して違った態度をとるのでしょいか、preload というのはそのあたりを大体一緒に考えるものでしょうか。

**木 全**：厳格には、各心室ごとに preload, afterload を考えた方がいいと思います。したがって、いま問題になっているのは左室側なのか右室側なのかを考えて、たとえば左室に対しての preload はどうかを考える。ただし、右室梗塞を除いて

大部分の疾患では肺循環より大静脈側はずっとつながっていると考えて大過ないと思います。しかし常に頭のなかではっきりどちらの問題だということに分けないと、いろんなトラブルが起こります。

**斎 藤**：理論的にはそのとおりなのですが、ただ薬の問題を論じます場合には、preload に効くというものの中には PaO<sub>2</sub> を著明に下げることがあるわけです。Nitroglycerin もそうですし、isoproterenol もそうです。PaO<sub>2</sub> が下がるということは大変大事な問題ですから、右心系のいろんなものと静脈系とは薬剤に対して似たような態度をとるのか、それとも左心系、右心系、そして静脈というふうに分けて考えた方がいいのか、理論的に、あるいは実際面でどうなのかを伺いたいわけです。

**木 全**：いま血管拡張薬として使われている薬の大半は、肺血管系にはそう強い作用を持っていません。全身の静脈系への作用を間接的にみているのではないかと思います。

**斎 藤**：手術で実際に nitroglycerin をやりますと、PaO<sub>2</sub> はいままで 100 mmHg ぐらいあったのが 60~70 mmHg に急降下することがあります。Isoproterenol などでも、20~30mmHg の PaO<sub>2</sub> の低下というのは popular にあるように、私は思っております。これは、木全先生がごらんになっている患者と、われわれがみている患者と少し違うのかもしれませんが、少なくとも麻酔科が扱っている患者ではかなり著明な低下がみられます。

**木 全**：われわれのところでは逆の印象でして、左心不全などのときには PaO<sub>2</sub> が下がっておりますけれども、肺動脈圧を下げてやりますと、nitroglycerin などでも PaO<sub>2</sub> は上がってきます。

**大 村**：木全先生のおっしゃったように、私の知る限り一般的な血管拡張剤というのは、肺動脈に対しては作用がほとんどないといわれているの

は事実です。ただ、特殊な状態で作用があるかどうかという点、たとえば左房に balloon を入れて肺動脈圧を上げたような場合に、血管拡張剤を使っても余り差がない。拡張したというのは、肺動脈圧が下がった状態なのか、あるいは肺動脈血管抵抗が下がった状態なのか、どちらをとるかによりますけれども、一般的には肺動脈血管抵抗が下がった状態です。

そういう点でみれば、正常状態か、あるいは balloon で肺動脈圧を上げた場合には下がらないけれども、hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV)——肺の低酸素攣縮の場合は specific に、一般的な血管拡張剤はこれを拡張することははっきりわかっているわけです。

ですから、そういう場合、 $\text{PaO}_2$  が下がっても不思議はない。ただ、木全先生のおっしゃった  $\text{PaO}_2$  が上がる場合というのは、preload afterload が非常に増えていて、心不全の状態で心拍出量が減っているとき、たとえば血管拡張剤でそれをとって、心拍出量が増えれば、肺の低酸素攣縮抑制というマイナスのファクターに拮抗するわけです。そういうマイナスのファクターと、心拍出量を増やして  $\text{PaO}_2$  を上げてやるというプラスのファクターのバランスによるのではないかと思います。

齋藤：大村先生はひとつの理論としてご説明をされたと思うんですが、以前日本化薬が主催して行った nitroglycerin の全国シンポジウムでは、ほとんどの先生方が異口同音に、nitroglycerin の静注で  $\text{PaO}_2$  が下がるとおっしゃっていますので、決して私が特別なことを申し上げているのではないと思います。

これは、 $\text{PaO}_2$  がそもそも下がっていて、肺に hypoxic な負担をかけた状態で nitroglycerin を作用させているのではない症例でも大分下がっているように私は受け取っています。ですから、いま

のご説明ばかりではいかぬのではないのでしょうか。

田中：開心術後は人工心肺をかけていることもあって、かなり肺は damage をうけております。先ほど大村先生がおっしゃった hypoxic vaso-constriction が起こっているとき、nitroglycerin  $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を投与し機械呼吸、 $\text{FIO}_2 = 1.0$ 、 $\text{PEEP} = 0$  の状態でガス測定をしますと、 $\text{A-aDO}_2$  は約20%、 $\text{Qs}/\text{Qt}$  は約30%増加、 $\text{PaO}_2$  に関しては約15%の低下が起こります。Phentolamine [をはじめとして、血管拡張剤あるいは catecholamine 類はシャント量を増やしますけれども、nitroglycerin ほどではありません。

齋藤：LOS のある状態、あるいは体外循環後については、当然先ほどの大村先生のご説明でいいわけですが、動物実験でも、シャントが増えて  $\text{PaO}_2$  が上がってくるというのは、程度の差こそあれ、きちんと有意の差で出てまいります。文献的にどういわれているか、私、詳しくは調べておりませんが、そういうファクターはご考慮なさらなければいかぬのじゃないかと思えます。

大村：齋藤先生のおっしゃることは、確かに本当だと思います。 $\text{PaO}_2$  が一見正常と思われる。つまり HPV——肺の低酸素攣縮がはっきりしないような状態ではそうです。ただ、麻酔中は換気血流比が非常に不均等になるというのはよく知られた事実ですし、実際問題として、肺の正常な人を寝かせて麻酔をかけた状態でも、若くて全く健康で問題のない人の場合にははっきりわかりませんが、みんなある程度換気血流比の不均等分布で、肺の低酸素攣縮というのは大なり小なり起こっているんじゃないかという気がするんですが、そういう感じはどうでしょう。

木全： $\text{PaO}_2$  が明らかに上がるとの印象をもっているのは、おそらくわれわれがみている患者の多くが左心不全の患者でというのは、肺動脈圧が高過ぎて体液が血管外に出ってしまったために



O<sub>2</sub>の diffusion がうまくいかないのだと思います。その状態では、肺動脈圧を下げてやると、diffusion がある程度よくなるせいか PaO<sub>2</sub> は上がります。そういう状態がない状態でお使いになると、シャントの問題がきくのかもしれません。

田 中：Phentolamine で以前やったことがあるんですけども、A-aDO<sub>2</sub>が高い、いわゆる開き切っている症例は余り開かない。ところが、300 mmHg 前後の症例では明らかに開く。LOS も関係し、種々な状態の差で種々のデータが出てくると思います。

吉 矢（座 長）：いまの問題を整理させていただきますと、まず PaO<sub>2</sub> と肺のシャント率というものとは別に考えないといけない。木全先生のおっしゃった、心不全が改善された場合に PaO<sub>2</sub> が上がるというのは、もともと混合静脈血が非常に黒い、つまり混合静脈血の酸素含量が少ない状態から、混合静脈血の酸素含量が上がった状態になるわけですから、シャント率が同じであれば、PaO<sub>2</sub> は上がるわけです。

ただ、心拍出量が正常より増えますと、肺のシャント率自体が増えるわけですから、それが逆に働く。ですから、心不全の程度、あるいは心拍出量の増加の程度と、もうひとつ斎藤先生のおっしゃった、実際に肺血管を開いて、それがシャント血流を増やすという問題、この3つが複雑に絡むので、これは一概にいけない問題ですが、皆さんのご意見でかなりそれが浮き彫りにされたように思います。

つぎに、臓器血流分布がどうなるかという問題です。これは正常の人の血圧を下げた低血圧麻酔の場合と、心不全の状態で血管拡張を行って心機能が改善した状態とでは大いに違うと思うのですが、これはどこまで血管を拡張させるかという問題に関しても非常に重要ですので、少しコメントをいただきたいと思います。

岡田先生、いまの肺の問題は、肺血管だけが特

異的に拡張するという事は余りないと考えてもよろしいわけですか。

岡 田：私もいまお話を聞いていまして、output dependent にシャント率が増えるという因子と、HPV がとれるという因子の両方が関係しているんじゃないかという気がします。Output が増えれば圧が上がる、圧が上がれば HPV で閉じた部分を広げていくということで、シャント率が増えてくるのではないのでしょうか。

それから、正常と思われる人においても麻酔中に PaO<sub>2</sub> が著明に下がるというのは、かなり大きな問題だと思います。HPV が麻酔中に著明に存在するとは思っていませんでした。

Organ blood flow が一体どうなるかということについては、私どもは microsphere 剤を使って、全身の organ blood flow をみてきましたが、血流分布は output dependent にかかなり変わってくるんじゃないかというのが、私の感じです。

たとえば、output が減ったとき、どういう現象が起こるかと申しますと、centralization というか、重要な vital organ に、血流が preferential に流れるというのが生体のホメオスタシスとしてあると思うのです。Coronary とか脳血流が、どの辺の圧まで維持できるかということも非常に問題だと思います。私どもが行った実験では、血圧を 50 mmHg ぐらいに保ったところでは、cerebral および coronary の flow は preferential に維持されていて、血流が犠牲になるところは余り important でない臓器でした。

そこで、同じような状態をつくるというので、以前 trimethaphan を使って、正常なイヌでやってみたんですけども、血管を広げ血圧を下げましたので、output はかなり下がった状態です。その辺 nitroglycerin などとは若干差があるんじゃないかと思うんですけども、output が下がった状態においては、いわゆる出血性ショックと

か、そのほかのショックのパターンと同じように、重要な臓器の血流を維持するような血管の拡張状態がみられました。逆にいえば、選択性は残っているという感じがいたしました。

Nitroglycerin とか sodium nitroprusside に関しては、私、知らないんですが、斎藤先生、何かご存じないですか。

斎藤：イヌを使って、左室壁内外の層別血流比というのをみたんですが、拡張期圧で見ますと、大体 30 mmHg あたりが border になりますので、そこまでは 1.0 以上の I/O ratio いわゆる Endo/EP ratio は保てるようです。

ですから、どんな薬を使っても、全身麻酔中で 1% halothane をかがせて、動脈血中の halothane 濃度が 10~15 mg/dl の麻酔深度で、拡張期圧が大体 30 mmHg ぐらいまでならば、余り内外層別比は狂ってこない。1 前後に維持していきけるということです。

ただ、phentolamine, trimethaphan, sodium nitroprusside のあいだには、僅差ではありますが多少差があります。

岡田：心筋内の血流ですね。

斎藤：そうです。Nitroglycerin といえども、arteriole つまり細小動脈を拡張してくる venodilator の範疇を越えて少しよけいにやると、動脈の方が開いてくるのだらうと、私は思っています。そうすると、先ほどおっしゃった重要臓器への centralization というものも、そちらの方へ少し像が崩れてくるような気がします。

吉矢（座長）：拡張期圧が critical point を決めうるものだというので、いま 30 mmHg というお話が出たんですが、これに関してはいかがですか。

木全：論文をみていますと血管拡張薬を使って冠血流を量を測っている仕事は結構多いですが、大半が下がっています。これは大変危ないなあ

と思いますけれども、同時にやっている局所における虚血判定——判定法としては心電図の ST とか RI を使ったものが大部分ですけれども——を見ますと、一応いい方向に向いています。

したがって、薬によって差がありますけれども、平均動脈圧が 70 mmHg を割らない限りにおいては大丈夫じゃないかと思っております。

劔物：低血圧麻酔をずっとやっています、critical な血圧のレベルは一体どの辺かというのがいつも問題になるわけですが、従来の経験では、術前に動脈硬化などが無い患者の場合、平均動脈血圧で 60 mmHg までならば、いくら長くても大丈夫だろう。

その根拠は、先ほど木全先生がおっしゃったこともありますけれども、麻酔が全体の酸素消費量を減らしているために、心筋の働き、冠血流量もそれにあっただけ低下しても良いということです。

もうひとつ、これは未発表データですが、脳の還流圧と平均動脈圧を測り、sodium nitroprusside, nitroglycerin, trimethaphan を使ってやってみますと、それぞれ、平均動脈血圧が 40 mmHg を下回るときわめてよくないようです。その場合、脳の還流圧は非常に落ちますし、脳波の上でも変化が出てきます。また、回復が遅くなるという事実もありますので、心臓のことも大事ですけれども、こちらの方も非常に重要となります。脳の還流圧が 25 mmHg を下げないようにすることが大切で、頭蓋内圧が 30 mmHg とすれば平均血圧は 55 mmHg が限界ということになります。

もうひとつ、末梢の骨格筋の血流が増える場合があります。Trimethaphan で長く低血圧麻酔をやっていると、出血量が増えるという指摘が過去にありましたが、それは骨格筋の血流、あるいは皮膚の血流が増えるからで、その辺が、臓器血流ということを考える場合問題になってくるので

はないかと思えます。

岡田：血圧がどの辺で autoregulation の破綻がくるということは、臓器ごとに差があるのではないかという気がします。その辺で、いまのデータを分析しないと、いろんな discrepancy ができてくるんじゃないでしょうか。

吉矢（座長）：心臓に関して、先ほど木全先生が平均動脈 70 mmHg、劔物先生が 60 mmHg とおっしゃいました。心臓疾患とそうでない場合では違うと思いますが、この場合、心筋の酸素消費ということからいって、心拍数は考慮に入れなくてもよろしゅうございますか。

木全：血圧が下がって心拍数が増える状態の方が心筋酸素消費にはよけい効いてきますから、当然考慮しなきゃならないと思います。

吉矢（座長）：心拍数が 60~80 というあたりでの限界というふうに解釈して、120 であればまた話が変わるということですか。

木全：はい。

吉矢（座長）：いまの臓器血流分布に関しましては、病態生理学的な問題と、実際にどういうモニターをするかという問題との 2 点があると思います。そのうち、病態生理学的な方では、あと肝臓と腎臓が非常に問題だろうと思います。腎血流あるいは肝血流に関して、心不全で血管拡張療法をやって心拍出量が増えた場合には、重要臓器の血流が増えているということで安心してよろしいものでしょうか。

木全：実際のところ腎臓の血流量は毎回測っているわけではありません。尿量でしかみていないものですから、非常に不正確な話になると思いますが、静脈系を拡大する血管拡張薬を使っても、印象としては余り尿量は増えません。とくに、isosorbide dinitrite ではほとんど尿量の増加がみられません。

また、動脈系を開いて afterload をとる薬に関

しましては、どのくらい増えているのかわからないのですが、実験的には心拍出量と腎臓の血流量はかなり parallel だということになっていますので、増えるだろうという予想を立てています。しかし、drastic に増えるという印象は必ずしもありません。Dopamine などがよほど drastic に効きますから、60~70 mmHg という平均動脈圧を守っている限りにおいては、さほど悪さはしていないだろうという印象を持っていますけれども、あくまでも印象でしかありません。

吉矢（座長）：田中先生、心臓の術後に関しましては、心機能の改善と尿量の増加は並行するのでしょうか。

田中：並行しているようです。術後の血圧では、腎機能にとって収縮期血圧が大事ですが、大人の場合、収縮期血圧で 70 mmHg 以下になれば、腎血流に影響してくるようです。子供の場合は、60 mmHg でもまずまず腎血流量は保てるであろうということで、大人と子供では腎血流に影響を与える血圧が違うようです。

それと、腎うっ血——腎静脈をうっ血させることにより、腎血流を減らすことになります。とくに子供の場合、静脈圧を上げるということは、腎血流にとってはもちろん、腎機能にとっても悪い。そういう意味では、静脈系に効く dilator が腎機能にとっていいことをしているか、悪いことをしているかといえば、極端なことをいえば悪いことをしているのではなかろうかと思っております。

吉矢（座長）：岡田先生、腎臓、肝臓に関して、心腎患のない症例で血圧を上げた場合に、どのくらいの血圧が安全域と考えておられますか。

岡田：腎臓に関しましては、出血やショックによって血圧が下がったときの血流と血管拡張薬による低血圧とではかなり態度が違うと思います。どちらかといえば、後者では血流が良く保たれる傾向にある。ただ、腎機能を考えると、そこへ酸

素を送るという血流量と、そこでいろんなものを排泄するという機能とでは、血流量の grade が違うと思うんです。ふだん私たちの血流は、混合静脈血とくらべ腎静脈の酸素分圧はかなり高い。酸素 supply に関しては十分行っているんだけど、いろんなものを排泄する excretion の機能からいえば、十分でないというギャップがある。肝に関しては代謝能を維持することが大切ですが、一応、心、脳の血流が維持できる圧ならよいと思います。

血管拡張薬を使い腎、肝血流の維持するのは、いま先生方が心または脳において必要といわれる critical pressure があれば十分ではないか。これは一般論ですが、私はそのように思っています。

吉矢(座長):どこまで血管を拡張させるかということに関して、血圧の許容限界というのが各臓器に関して出てきたわけですが、実際のモニターとしてはどういうものが必須なのでしょう。いやしくも血管拡張療法をやる場合には、これだけの monitoring は最低限必要だとか、重症度によって、あるいは血管拡張の程度によってここまでは必要だなどという先生方のお考えを伺いたいと思います。

光藤先生、たとえば phentolamine の持続注入で、注入量を制御してやっておられますが、こういう静脈内投与の場合にどの程度のモニターが必要と考えておられますか。

光藤:こういうものを使う場合、高血圧の制御よりもむしろ低血圧麻酔が中心になるわけですが、その場合、血圧、尿量程度で cardiac output を測るといようなことはしていません。しかし、動物実験もしくは臨床例から、各薬剤に対して、これならここまで血圧を下げて output はそれほど下がらないというベースがない場合は使いにくいわけです。

Sodium nitroprusside などの場合は、非常に



光藤 努 (京都府立医科大学麻酔科)

afterload を下げてくれて、output が増える場合が多いので、そういう場合は安心して mean pressure を 60 mmHg ぐらゐまで下げられます。しかし trimethaphan の場合は、動物実験では少しも vascular resistance は下がらないで、output と血圧が正比例している場合があります。そういう場合は mild にしか下げられません。しかしいづれにしても、血圧を第一目標にしております。

また、心筋の方に対してハートスコープでモニターするのはもちろんですが、従来の経験では、ST 下降とか虚血性の変化はみられません。中心になるのが尿量のチェック——利尿剤の投与です。

吉矢(座長):薬剤によって違うかもしれませんが、CVP はモニターとしてはどういった意義があるのでしょうか。

光藤:現在やっていますけれども、従来いわれていたように、静脈系を開く場合、nitroglycerin などを使って、急激に下がるということはございませぬ。実際臨床で使う場合、開頭術などでもかなり循環血液量の補正もできていますし、とくに極端な変化はございません。

吉矢(座長):血圧というのは、この場合動脈内にカテーテルを入れた直接法ですね。

光 藤：そうです。

吉 矢（座 長）：血圧をコントロールする場合のモニターについて、大村先生はどんなお考えでしょうか。

大 村：先ほどの各臓器の血流がどうなるかということに関連して、臓器機能をひとつひとつモニターしなくちゃいけないと思うんですけども、じゃ、どういう臓器モニターをするかという、われわれ低血圧麻酔のときにやっていることは、せいぜい血圧と尿量です。理想をいえば、たとえば心筋の低酸素状態がきていないかそうかという意味で、心電図をモニターすることは非常に大事だと思います。

ただ、ふつうわれわれがモニターしている第Ⅱ誘導というのは、いわゆる前側壁梗塞を余り反映しないし、ST・Tの変化が、それが原因でよく起るにもかかわらず出てこないということで、V<sub>5</sub>誘導を勧めて、実際にKaplanなどもやっているわけですけども、それは実際問題としてなかなかやりにくい点があります。したがって、安全点を知って、それ以内で低血圧麻酔をやるということが大事だと思います。

脳の場合、脳の虚血が一番問題になるんですけども、脳波をモニターできればベストだということはだれもが認めることだと思います。

たとえば、内頸静脈のモニターを新潟大学などでやっておられます。これは非常にいいことだと思うんですけども、ただ、乳酸というのは非常に敏感なデータでして、それがirreversibleな虚血であるかどうかは非常に疑問ですので、一番いいモニターはもし術中測定が可能であれば理論的には脳波だろうと、私は思っています。

翫 物：私どもは、最低、観血的な動脈圧、中心静脈圧、心電図、尿量を考えています。できればSwan-Ganz catheterを入れてoutputもみて、wedge pressureもとる。また、そのほかに動脈

血ガス分析もとても大事なことだと思っていて、低血圧麻酔を施行するときは、これを全部ルーチンに行うことにしています。

心電図については、確かにV<sub>5</sub>、V<sub>6</sub>誘導はふだんなかなかとりにくんですが、2点誘導をうまく使うと、それに近い波形が出ると思います。脳波をなぜとらないかという、実際の手術で脳波というのは双極でしかとれませんですけども、ノイズが入るし、なかなかむずかしい。また、かなり血圧が下がってひどくならなければ、脳波の変化に出てこないということもわかっております。

したがって私どもは、適切な尿量が保たれて、血液ガス分析でPao<sub>2</sub>もいい、Paco<sub>2</sub>もいいとすれば、脳を含めて他の血流もうまくいつているだろうと判断しております。

吉 矢（座 長）：モニタリングの問題は、もちろん適応にもよりますが、血管拡張療法をどこで行うか、つまり一般病棟でやっていいものかどうか、あるいはCCUとかICUでないと行えないものか、あるいは外来患者にも行いうるものかというような問題も絡んでくると思います。いまのお話ですと、少なくとも手術場で循環系のそれほど異常のない患者に対してのモニターとしては、観血的動脈圧がminimum requirementに達していると解釈してよろしいかと思います。

心疾患たとえば心筋梗塞に関してはいかがでしょうか。これにSwan-Ganzをお入れになっていることが多いと思いますが。

岸：われわれのモニターは動脈圧、CVP、Swan-Ganz、心電図等でやっております。

動脈圧に関しては、開心術の症例でしばしば内頸動脈閉塞とか、脳の合併症を持っている症例があって、問題になることがあります。したがって、術前にtrimethaphanで降圧テストをして、どのくらいまでが許容範囲であるかを調べますが、それによりますと、autoregulationというのは、

術前に血圧の高い症例ではかなり高いところで *disautoregulation* は起こり、血圧のそれほど高くない症例は、高血圧にくらべるとかなり低いところまで *autoregulation* が残っています。

したがって、血管拡張剤を入れるときには、動脈圧モニターとか Swan-Ganz, 心電図, 等のモニターをしているんですが、どのくらい血圧を下げるかというのは、術前の *habitual* な血圧を指標にして、それくらいか、あるいは少し下げるくらいにしています。

吉矢 (座長): 岸先生のところは、脳外科の手術も非常に多いと思いますが、脳に関してはモニターしておられますか。

岸: 開心術で、脳の虚血性疾患がある症例では、内頸静脈を穿刺して脳血流あるいは内頸静脈の  $PO_2$  を測っています。脳波は、*artifact* が多くてなかなかモニターできませんので、それほどやっていません。

吉矢 (座長): 内頸静脈といいますと、どこまでカテーテルが入っているかによって  $PO_2$  がずいぶん違うかと思いますが、かなり奥まで入れられるわけですか。

岸: Bulbus の辺まで入れてあります。

吉矢 (座長): それで、脳の *hypoxia* を反映する  $PO_2$  はどのくらいでしょうか。

岸: 大体 30 mmHg 以上に保つようにしております。

吉矢 (座長): 心臓術後に関して、田中先生、ほかにつけ加えることはございませんか。

田中: モニターに関しては、確かに血圧と尿量さえあれば管理できますが、それは別にしまして、われわれの ICU の入室症例では開心術後で心臓をあけていますから、左房チューブや Swan-Ganz カテーテルはほぼ全例入れてあります。また症例別に至適な血行動態、パラメーターが存在します。われわれは血管拡張剤を使うにあたって、

なにはともあれまず容量負荷をしております。そして、子供のファロー四徴症の術後であれば、左房圧が 10 mmHg ぐらい、心室中隔欠損の術後であれば 5 mmHg ぐらい、僧帽弁術後であれば、総体約 13 mmHg ぐらいまで入れてみる。また大動脈弁術後であれば、10 mmHg ぐらいまでまず volume 負荷をする。そこで、*cardiac output* は測りますが、子供であれば、 $2.5 \text{ l/min/m}^2$ 、大人であれば  $2 \text{ l/min/m}^2$  が *critical point* です。また、SVR が  $1,200 \text{ dyne}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$  以上になってくると、これはもう血管拡張剤をやるということに投与し、子供であれば *cardiac index* で  $2.5 \text{ l/min/m}^2$  以上、大人であれば少なくとも  $3 \text{ l/min/m}^2$  以上に持っていく。血管拡張剤をやった、なおかつ至適血行動態までいかない場合は、*catecholamine* を使用する。一応このように、LA 圧あるいは *cardiac output*, SVRV 等を測定し、血管拡張剤の投与量、投与基準を決めています。

ただ、A-C bypass の術後は *nitroglycerin* を使います。ひとつには、冠動脈の flow を増やすためですが、どんどん増やせば、それだけ冠血流が増えるかというところではない。あとは肺内シャントを増やすだけです。

そういうことで、*nitroglycerin* は  $0.2\sim 0.3 \mu\text{g/kg/min}$  に維持して、なおかつ *cardiac output* が十分上がらない、SVR が高いというときには *phenolamine* を併用します。Dilator も、静脈側に効く dilator と動脈側に効く dilator との併用療法がかなり有効ではなからうかと考えます。

吉矢 (座長): 木全先生、急性心筋梗塞で *critical* な状態で外来へ運び込まれ、ポンプ失調になっている場合には非常に急を要するわけですが、どの程度のモニターを必須と考えておられるでしょうか。

木全: いままでのお話で大体出尽くしていると思いますが、急性心筋梗塞で入ってきた患者の

場合、われわれのところは、急性期のポンプ失調があるかないかで大きく分けています。

急性期のポンプ失調がない例に関しましては、比較的 loose な看視をし、ふつうの cuff を用いた血圧測定と心電図のモニターが大半です。大部分は中心静脈圧が入ると思います。急性期のポンプ失調を伴う左心不全とか心原性ショックになりますと、ほとんど直接動脈圧を測定しまして、中心静脈圧は必須です。心電図はもちろん入ります。心臓関係に関しては、心電図と圧が主ですけれども、可能なら Swan-Ganz catheter を入れることも、しています。

また、周囲の臓器にもかなり注意を払っております。われわれ麻酔をしていまして、意識がありますから、頭の問題に関しては意識をかなり大事にしておりますし、腎臓に関しては、尿量が非常に reliable だと思っております。

われわれモニターしながら感じますことは、モニターの値はどちらの方向に向いていくかという動的には非常に有効ですけれども、その人にとって至適かどうかというのは、一般的臨床症状の方がはるかに正確ではないかということです。どちらかといいますと、その人ごとに四肢末梢の器官の冷たさとか、冷や汗などを重要視しながら、それらがなくなり呼吸困難などならないところに動脈圧も静脈圧もセットしていくという方針が大局を決めます。

吉 矢 (座 長): 深部体温計というのが最近普及しておりますが、これに関してはいかがでしょうか。

私ども、末梢血管拡張薬の効果を深部体温計でみておりますと、たちまち、末梢温が上がってきて中核温との差がなくなってきました。それで非常に満足するわけなんです、果たして末梢が温くなったならそれでいいのかという疑問にいつもとらわれます。東京女子医大の外科の先生は、差が7℃

以上、あるいは5℃以下の方がいいということをおっしゃっておられますが、深部体温に関して如何でしょうか。

木 全: われわれのところも使っていて、心拍出量が非常に減っている場合においては、温度差が10℃ぐらい開くものも結構あります。それが一定の治療でよくなってきますと、急速に縮むことは明らかです、非常に敏感な指標であるとは思っています。

ただ、使っていると、しだいに自分で患者の手足の温度感覚を覚えてまいりまして、手でも十分モニターできるような気もしないではありません。

岸 : われわれのところでも深部体温計で末梢温と中核温の測定をやっているんですが、心拍出量あるいは SVR と、中核と末梢との温度較差をみた場合には全く相関がない。個々の症例で見れば、非常に末梢温が上がって心拍出量が上がってくる、末梢血管の抵抗も下がってきて、有効と思われるときがあるんですが、overall でみると、深部体温計での温度較差というのはそれほど有用でないと思います。

劔 物: たとえば、直腸内の体温と皮膚の表面の体温をみるだけでもずいぶん役に立つことがあります。実際、そういう critical な患者で使ってみますと、最初あった較差が減ってくると同時に、循環動態も落ちついてくるというのがずいぶんあります。

いまの岸先生のお話で、core temp を中核と末梢でというのはどこどこですか。

岸 : 中核は前額部、末梢は手掌です。足でとりますと、覆布をかぶったりするとかなり違ってくると思いますので、なるべく覆布の外に出しているところをとるようにしています。

吉 矢 (座 長): これは血管拡張薬がどこを開いているかということにも関連があると思いますが、それはむずかしい問題で、たとえば、皮膚や

筋肉は血流が増えていて、一見よくみえるが、実際それほど循環状態の改善はないということもありうるかと思えます。

臨床的な話に移ってまいりましたので、投与方法の問題を先にやらせていただきたいと思えます。

光藤先生は、phentolamine や sodium nitroprusside の注入量の自動制御をやっておられますが、こういう非常に作用発見の早い、あるいは作用の持続の短い薬剤をそういう形で使うのがいいのか、あるいは diazoxide や hexamethonium のように、持続のある程度長い方がいいのか。これは症例によっても違うかと思えますが、光藤先生のお考えはいかがでしょうか。

光藤：術前からの高血圧などで、術中はもちろん、術後も長期にコントロールを要する患者であれば、当然経口のコントロールの方がいいわけですね。

ただ、術中に予期せぬ hypertension がきた場合、麻酔中ですから経口薬は使用できません。かろうじて舌下とか注腸投与ができるだけなので、どうしても静注に頼らざるをえない。静注薬なら非常に強力な、作用時間の短い薬剤がありますので、そういうものが中心になると思えます。

また、低血圧麻酔などでは、手術操作が終わると、急速に血圧を前の状態に戻してやる必要がありますので、作用時間の短い薬剤を使うのは当然です。

吉矢（座長）：点滴静注の場合 tachyphylaxis がひとつの問題だと思います。Tachyphylaxis の強い薬剤も、それほど気にならない薬剤もあると思えますが、光藤先生のお使いになっている例では、どんどん投与量が増えていくという現象がありますでしょうか。

光藤：それはどの薬剤においても多少なりともみられますし、症例にもよりますが、とくに phentolamine や nitroglycerin は、分単位で tachy-

phylaxis が出て、投与速度が非常に上昇することがあります。

吉矢（座長）：岡（源）先生、tachyphylaxis の問題は、局所的な薬剤の作用というよりは、内分泌系とか、renin-angiotensin 系とか、いろいろいわれているようですが、血管拡張薬の作用部位によって tachyphylaxis が起こりやすい、起こりにくいということはあるでしょうか。

岡（源）：いわゆる血管平滑筋に作用する薬剤に関しては、私は余り evidence を持っていないんですが、diazoxide などでも臨床的にはかなり tachyphylaxis が起こりやすいんですか。

大村：私は、diazoxide は使った経験がありませんが、sodium nitroprusside などではそういう傾向があります。

岡（源）：薬理の成書を見ていて不思議に思ったんですが、sodium nitroprusside は非常に個体差が大きいですね。0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  とか、6~10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ぐらいで perfusion するとか書いてあります。ところが、nitroglycerin はかなり使用範囲が狭くて、sodium nitroprusside にくらべて個体差は少ないと成書には書いてあります。

投与方法の問題、tachyphylaxis の問題から少し離れているかもしれませんが、もしご経験があればお聞きしたいんですが。

田中：Sodium nitroprusside の効果は確かに個体差が大きいと思います。

岡（源）：私には sodium nitroprusside 非常に使いにくいような感じがするんです。

田中：臨床面においても、術後の dilator としては、nitroglycerin あるいは phentolamine の方がずっとコントロールしやすいようです。Tachyphylaxis も、nitroglycerin や phentolamine では余りみられません。Sodium nitroprusside はコントロールしにくいという印象で、



このごろは使っておりません。

大村：私はnitroglycerinをまだ使ったことがありませんので、アメリカではsodium nitroprussideをルーチンに使っておりました。確かに個体差が大きいので、術後とか、低心拍出量症候群を治療するという意味ではいろいろ問題があるかもしれませんが、低血圧麻酔に関しては、私はsodium nitroprussideが一番使いやすい薬だと思います。

確かにmildなtachyphylaxisはありますけれども、危険量まで使わなければ血圧が下がらないというようなことは、人ではまずないのではないかと思います。私はずいぶんたくさん例に使いましたが、そういう例を経験したことはありません。

吉矢（座長）：アメリカでは大変たくさん使われていまして、そのひとつの理由は、安いからだそうですが、シアン中毒に関してはいかがでしょうか。

大村：人間では過去に3例、明らかにシアン中毒で死亡したという例が報告されていますけれども、使った量はかなり大きな量で、総量を最低33mg/kgです。

安全量としては、Michenfelderらは、1mg/kgを上限とすればまず問題ないだろうとっております。Niprideというアメリカの安い粉の製品ですが、1バイアルが50mgなんです。低血圧麻酔で、私自身、それを1バイアル以上必要としたことは一度もありません。

たとえば、Harringtonの脊椎側弯症の手術などは大出血しますし、長時間に及びますので、人によっては非常にたくさん使わなければ下がらないという場合もありますけれども、ああいう手術に関しては、それだけ長時間持続性に血圧を下げているかどうかは非常に問題があると思います。とくに、脊椎を伸ばすことによって、虚血が起こ

る可能性が強いため、術中に患者を起こしてチェックするぐらいですから、必要最低限度の時間にとどめることと、平均血圧を必要以上に下げないことが非常に大事です。それさえ注意すれば問題はないと思います。

岡（憲）：これは去年の内分泌学会で発表したデータですが、低血圧麻酔でsodium nitroprussideとtrimethaphanとおのおの6例ずつに使って、血漿中のcatecholamineの変動をみました。その結果sodium nitroprussideを使った場合はcatecholamineが増える傾向にあり、trimethaphanの場合は減る傾向にある。ただし以前に京都府立医大で似たような研究をされて、ここでは異なる結果が出ていたように思います。私達のデータについても有意かどうかは、症例数が少ない関係で、はっきりしたことはいまのところいえませんが。

その辺のことが、responseの違いや個人差に関係してくるかもしれないという気がします。

岡（源）：臨床の先生方の参考にはならないと思いますが、私たち基礎の方でsodium nitroprussideの非常に興味ある点は、cyclic GMPが非常に上がるということなんです。細胞内のcyclic GMPを上げるひとつのtoolとしてsodium nitroprussideを使っているぐらいです。

Cyclic GMPは、ご存じのように、acetylcholineのmuscarinic receptorの刺激で上がります。これはacetylcholineの血管の拡張と結びついているかもしれません。Sodium nitroprussideの血管拡張が、cyclic GMPの上昇と結びつくかどうかはまだ問題点がありますが、basalな実験では、sodium nitroprussideはもっともcyclic GMPを上げます。あるいはこのような点がtachyphylaxisと結びついているかもしれません。

血管平滑筋にしても、収縮、弛緩は細胞内のカルシウムの問題だというふうに割り切りますと、

cyclic GMP が上がることがカルシウムの movement になんらかの影響を与えている。Sodium nitroprusside を連続投与して、cyclic GMP が上がり切って持続するということが、あるいは tachyphylaxis に関連があるかもしれません。これは全く基礎的なスペキュレーションですが。

吉矢(座長): Tachyphylaxis の問題が少し出ましたので、ご意見があればもう少し伺いたいのですが、renin angiotensin 系の刺激が tachyphylaxis の原因ではないかという意見もあります。Trimethaphan と  $\beta$ -blocker を併用するという文献もあったように思いますが、tachyphylaxis に対して renin-angiotensin 系の抑制剤を組み合わせさせてお使いになっておられる方がおられますか。

翷物: 確かに trimethaphan が一番 tachyphylaxis の多い薬だと思います。しかし、私はその方法になれているせいもありまして、長時間の手術はとくに trimethaphan でやっております。

その場合に、個体差が大きいことは事実ですし、麻酔を始める前の患者の状態が非常に問題になってきて、tachycardia があるものはなかなかそれがとれないということもあります。また、麻酔の深度によってもずいぶん違はずですが、そういうことは別として、確かにしだいに量が増えてきますね。それで tachycardia も起きてくる。

そういう場合、私は propranolol を少量使うことにしています。そうすると、とてもよくコントロールされる。これはあくまでも経験的なことですが、ただいま吉矢先生がいわれたようなことがおそらく関与しているのだと思います。

ひとつ伺いたいのですが、先ほど岡(源)先生が説明なさったときに、catecholamine は trimethaphan では下がり、reserpine では上がって

いるとおっしゃいましたが、その場合、ganglion blocker としての trimethaphan は、 $\beta$ -blocker 的な作用があるのでしょうか。

岡(源): 薬理的に考えまして、ganglion blocker をやると、catecholamine—norepinephrine の遊離は ganglion のレベルで block されますので、血中 noradrenaline のレベルが上がって当然だと思います。

それから、交感神経を各部位で遮断しないような薬物、receptor の blocker は別ですけれども、 $\alpha$ -blocker を含めていわゆる血管拡張薬では、一般に二次的、反射的な交感神経系の興奮は当然起こってきます。したがって、norepinephrine の量は増えてくると思います。しかし、receptor のところで block していますので、血管は拡張のままです。

ただし、norepinephrine の量が増えますから、 $\beta$ -receptor の方は健全です。これはあくまで薬理的な思考ですが、 $\beta$ -receptor の方は残っていますので、たとえば心機能は亢進してきます。あるいは renin の分泌は juxtaglomerular apparatus での  $\beta$ -receptor を介したものですから、norepinephrine が増えると renin 活性が上がってくる。

したがって、一般的な血管拡張薬も、二次的に神経系の興奮によって効かなくなってくる可能性はあると思います。とくにカルシウム拮抗薬などは、基礎的な実験ですけども、norepinephrine の作用にはあまり拮抗しないともいわれていますので、効きにくくなる可能性は強いと思います。

大村: 交感神経が刺激され catecholamine が出てきた場合は抑える方法とあると思います。それから、renin angiotensin も当然出てきます。これは出てくるという証拠もあるし、angiotensin II 拮抗剤である saralasin をやって血圧をさらに下げることができたとか、rebound hyper-

tensionを予防することができたというデータもありますから、それもはっきりしていると思います。

ただ、sodium nitroprusside でユニークに違う可能性があるのは、シアン中毒というか、シアンが組織にたまって、それが receptor level で、いわゆる sodium nitroprusside の血管拡張作用に拮抗するのではないかというデータがあるんです。非常におもしろいデータだと思うんですが、ほかのデータとくらべると、とても臨床では考えられないようなものすごい量を使っているんです。そうすると、これは致死量ですから、われわれが日常臨床で経験する tachyphylaxis とは少し違うような気がするんですが、その辺が私もよくわからないんです。

吉 矢 (座 長): 内科的な患者の場合、経口薬でもそういうことがあるんでしょうか。

木 全: 最初に注射薬の方から申しますと、ご指摘のとおり、phentolamine も、trimethaphan も、sodium nitroprusside も tachyphylaxis を起こしてきます。われわれは、大部分の症例でさほど長期間使わない方針ですのと、これを経験する症例は多くないのですが、使わざるをえないときは、徐々にほかの薬に切りかえることにしております。1回切りかえてしばらく使うと、また前の薬が使えることがありますので、われわれは一応そういう対応をしています。

経口薬に関しては、長期的に経口薬を使うことはさほど多くありませんが、どうしてもやむをえない場合がありますので、そのときは prazosin などを使います。ただ、prazosin は静脈サイドもかなり拡張するせいか、静脈への血液の pool を長びかせさせてしまって、へたをすると、利尿剤の効かない浮腫をつくることがあります。このときはやめると同時に消えてきます。

したがって、tachyphylaxis は、薬に対する反応と同時に、静脈サイドをずっと広げておくと、

もうそれ以上広がらないという意味でも起こってくる可能性はあるだろうと思います。

吉 矢 (座 長):  $\beta$ -blocker との併用とか、saralasin を使うことは余りお考えになりませんか。

木 全: われわれが扱っている患者は、心臓の収縮性が非常に落ちていますから、 $\beta$ -blocker は大部分禁忌ということもあると思います。

Angiotensin の転換酵素に関しては、かなり使ったことがあります。確かに renin aldosterone 系が活性化されている症例には非常に有効です。ですから、もし tachyphylaxis が renin angiotensin 系に関係している状態をつかんだならば、これに加えることは非常に有効だろうと思います。

大 村: renin angiotensin 拮抗剤の静注薬というのは、出る可能性はないんですか。

木 全: 欧州では試供品では手に入ります。

吉 矢 (座 長): 作用部位と血管拡張薬の選択に関しまして  $\alpha$ -blocker がとくに適応がある場合と、直接血管壁を弛緩させる方がいい場合があるのか、あるいは ganglion blocker でなければいけないのかという点についてはいかがでしょうか。もちろん pheochromocytoma に対しては、 $\alpha$ -blocker が理屈に合っているわけですが、そのほかの血管拡張を目標とする場合に、 $\alpha$ -blocker でなければいけない理由があるのかどうかという点ですが、POB 後を考えるということに少し関連すると思います。

岡 (憲): 岡(源)先生にお聞きしたいんですが、 $\alpha$ -receptor、 $\beta$ -receptor とわれわれはみてきたようなことをいっておきまして、確かに  $\alpha$ -blocker らしきものが pheochromocytoma の術前管理あるいは術中管理に著効を示すわけですが、 $\alpha$ -receptor、 $\beta$ -receptor というのはこれだという目でみた証拠は挙がっているんでしょうか。

岡 (源): 一言でいいますと、挙がっていない

と思います。Receptor というのは前から重要視されているんですが、手のつけようがなかったわけです。ところが最近、 $\alpha$ -blocker や  $\beta$ -blocker のアイソトープでラベルしたものがかなり手に入るようになりましたので、binding assay で、いわゆる receptor の数や動きをみることができるようになりました。

Binding assay だけでみますと、receptor も日内変動をしていることがわかってきました。平たくいえば、ある薬を朝やるのと夕方やるのとではずいぶん違ってきます。これは receptor 部位での receptor の数の変動として説明できる。目ではみえませんが、放射性的 agonist や blocker を使って、binding の量的な変化で追跡できるところまではきています。

一方、これは非常におもしろいんですが、 $\alpha$ -receptor と  $\beta$ -receptor はお互いに変換しうるものである。つまり、薬理的には  $\alpha$ 、 $\beta$ 、あるいは presynaptic などところは  $\alpha_2$  といい、postsynaptic などところは  $\alpha_1$  というとか、 $\beta$  でも  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  というふうに分けて考えられています。これは、薬理的に agonist や blocker を分類し、説明するにはいいわけですが、機能的には、もしかすると、 $\alpha$  と  $\beta$  というのはお互いに変換しうるものではないか。つまり、ある生体の環境においてはあるいは病的な状態では、いままで  $\alpha$  であったものが  $\beta$  に変わり、 $\beta$  であったものが  $\alpha$  に変わる可能性はあるかもしれないと思っています。

大村：いまの receptor のことに関して、いわゆる opiate receptor の場合には、くっつく morphine とか endogenous な polypeptide の結びつく構造が非常に類似しているの、どうも receptor と specific に結びつくところがあるのではないかと思うんですが、 $\alpha$ 、 $\beta$  stimulant とか blocker の場合には、そういう構造的なものがあるんでしょうか。

岡（源）：Morphine というのは、ご存じのように、非常に強力な鎮痛薬ですが、exogenous に与えているので、薬理的には morphine receptor を考えなければいけない。そういう exogenous なものに対する receptor を生体がすでに持っているものかどうか、この問題が endorphine, enkephalin などの発見の出発点になっていると思うんです。Morphine のような外来性のもは receptor を持っているはずがないのだから、morphine にかわるようなものが生体にあるのではないかというところが研究の出発点になって、非常に発展したわけです。

話は飛びますが、たとえば、向精神薬などでも特殊な結合がありますね。ところが、それはあくまで exogenous ですから、endogenous に enkephalin, endorphine にかわるような新しい物質が脳内にあるのではないかということで、いま盛んに研究されております。

$\alpha$ 、 $\beta$  の receptor になってきますと、これらは endogenous な物質の receptor です。Transmitter として noradrenaline がありますし、副腎髄質から血中に放出される adrenaline があります。Catecholamine receptor というのは endogenous ですから、生体は備えていると思うんです。

ところが、blocker になりますと、 $\beta$ -blocker は確かに  $\beta$ -receptor に結合しているだろう。なぜなら、構造的にベンゼン核のところいろいろ付けたものがありますけれども、側鎖はイソプロピール基です。 $\beta$ -blocker は数多くあれど、基本的には isoproterenol と類似の構造を待っているわけです。したがって内在性交感神経刺激作用があるといっていますけれども、実際はそれ自身が isoproterenol のような作用を持っているわけです。

ところが、 $\alpha$ -blocker は、構造的にみると、な

んら共通的なところはみあたらないのです。ですから、phenoxybenzamine は本当に  $\alpha$ -blocker の分類に入れていいかどうかという問題があるわけですね。

たとえば、phentolamine と phenoxybenzamine は、構造をみればわかりますように、全く類似性がない。しかも、noradrenaline に類似しているかという点、決してそうではない。麦角アルカロイドなども昔から  $\alpha$ -blocker といわれていますけれども、全然別の構造をしています。 $\beta$ -blocker のようにお互いに構造の類似性がないところが  $\alpha$ -blocker の特徴です。したがって、POB などはアルキル化剤のような大変面白い薬物であるというのが私の考えなんです。

そういう点では prazosin なんかは  $\alpha_1$ -blocker としてかなりおとなしくて、なかなかいい顔をしていると思います。

吉 矢 (座 長) : 結局、 $\alpha$ -blocker というものの概念自体をもう一度考え直さねばならないということも含めてのお話だと思いますが、われわれ臨床家は、 $\alpha$ -blocker とか、ganglion blocker とか、あるいは直接血管壁に働く薬剤とか、そういう作用部位による分類で血管拡張薬を使い分けなくてもいいということになるかと思います。むしろ実際に使って望ましい結果がえられるもの、たとえば afterload を主に下げるものとか、preload を主に下げるものを選ぶという使い方ではないかという気がいたしました。それでよろしいでしょうか。

それでは最後に、今後の血管拡張薬について、prazosin は比較的新しいものですが、それ以外に  $Ca^{++}$  antagonist とか prostaglandins などが考えられると思います。 $Ca^{++}$  antagonist はいまディスカッションの対象になっている血管拡張療法に適当かどうかは問題がありますが、こういうものが今後の可能性を秘めていると思います。

Prostaglandin に関しては、岸先生が prostaglandin  $E_1$  をお使いになっておられますが、ほかに適当な prostaglandin はありませんでしょうか。Prostaglandin は種特異性もあると聞いておりますし、同じ prostaglandin でも、拡張と収縮という二面性もあると聞いておりますが。

岸 : そもそも prostaglandin を使い始めたのは開心術の症例で、最初、胸骨切開あるいは開心術中の高血圧に確実に効く薬を探していたんです。それで、phentolamine がもっとも手に入りやすいので、phentolamine を使っていたんですが、なかなか血圧をコントロールできないので、prostaglandin を使い出したわけです。Prostaglandin  $E_1$  では確実に血圧がコントロールできるということと、short acting で onset が早く、controlable であるという特徴があります。

開心術の場合、術前に LVEDP が上昇しているような症例は比較的少なく、血圧上昇によって LVEDP が上昇し、血圧をコントロールすれば上昇を抑えられる症例が多い。また、prostaglandin  $E_1$  は、ほとんど resistance vessel に作用して、conductance vessel には、われわれのデータでは作用しません。心拍出量を増加させる効果は、他の薬剤とくらべて大きいと思います。肺内のシャントにもほとんど影響しない。

Prostaglandin  $E_1$  は、Bürger とか PDA では使われている症例が多いんですが、それ以外にはほとんど使われておりません。

最初は副作用を心配していたんですが、いままでのところ、ほとんど副作用は経験しておりません。

吉 矢 (座 長) : 他の prostaglandins、たとえば  $A_2$  あるいは  $I_2$  などは肺で代謝されないということですが、可能性はどうなんでしょうか。

岸 : 他の prostaglandin については検討していないので、よくわかりません。

岡 (憲) : Prostaglandin  $I_2$  は、生体内では投与後30分以内に消失し、半減期については2~3分間といわれています。凝固抑制に関しては  $E_1$  の30~40倍ぐらいで、体外循環の最中に用いる vasodilator としては、非常に血管拡張作用も強いし、いいのではないかと思います。

ただ問題は、非常に不安定で、製品になりにくい。pH10.5, 25℃の条件でやっと100時間の半減期しかありません。たとえばあの構造の一部をメチル化すれば安定した製品にできるとか、そういう可能性はないでしょうか。

岡 (源) : Prostaglandin  $I_2$  とか thromboxane  $A_2$  とかいうのは、いわゆる prostaglandin E タイプの precursor として、薬理的には非常にいいと思いますが、半減期が非常に短いものだと聞いています。ですから、あれの何か derivative ができればと思っているんですが……。

岡 (憲) : 適応として、たとえば体外循環などに用いますと、末梢血管を拡張するとともに、凝固も抑えて、しかも heparin のように protamine で reverse する必要がない。生理的なものですから、生体内で勝手に消失していきます。以上のように今後、とくに体外循環などに用いるには有利な点が多いと考えられ検討しているのではないかと思います。実際にやられているところもあるようです。

現在  $E_1$  を使っておりますが、問題は、たとえば  $E_2$  であれば、同じように平滑筋の拡張作用もありますが、代謝されて  $F_{2\alpha}$  などになっていく。そういうちょっと悪いものになってしまう可能性があります。  $E_1$  に関しては現在問題ないといわれていますが、今後もやはり検討を要する必要があると思います。

もうひとつ E で問題になるのは、中枢に入っていくって発熱することはないかということですが……。

岸 : いままでの経験で発熱したことはありません。

せん。

吉 矢 (座 長) : Prostaglandin  $E_1$  そのものの製剤としては、これは非常に分離がむずかしいのではないかと思います。安定した製剤にできるのでしょうか。

岡 (憲) :  $E_1$  はできているんじゃないでしょうか。

吉 矢 (座 長) : 副作用に関しては、私どもの ICU で新生児2例に30日使って、レントゲン上骨吸収像の像が出たことがあります。これは PDA を開いておこうということで、ほかの療法ができなくて、やむなく使っていた例です。

もうひとつ、prostaglandin に関しては値段の問題があります。現在のところは高価すぎて使いにくいように思いますが、安くなる可能性はあるのでしょうか。

岸 : PDA の場合に長期使用すると、中には apnea がくるものがありますね。

吉 矢 (座 長) : 大体予定したことをお話しいただいたんですが、いままでのところとくにくい残されたことなどがございましたら……。どうぞ発言ください。

木 全 : 経皮的に使う nitroglycerin の話が出ておりませんが、最近、製剤がたくさんありまして、簡単でべたつかない非常に便利なものも出ております。経口薬ですと、飲んでしまうと、悪いとき至急出せないのにくらべて、表面から貼るものですと、血圧が下がりすぎた場合は至急はがして、しかも両足を持ち上げれば、ほとんどずっと血圧は戻ってくるということが多いので一応話題には入れておく必要があるのではないかと思います。

岡 (源) :  $\alpha$ ,  $\beta$  両方の遮断作用をもつといわれている labetalol をお使いになったご経験があれば教えていただきたいんですが。

岡 (憲) : ここへ present した症例1で最初使ったことがありますが、やはり tachyphylaxis

が強い。それと、prazosin もそういう感じがしたんですが、pheochromocytoma に対してはもうひとつ強力でないという感じがしました。

斎藤：どなたか diazoxide をお使いになられたご経験がありましたら……。

吉矢（座長）：私のところで以前使っていました。これも製剤は市販されていないと思います。

岡（源）：まだ国内では、正式には出ていないと思います。

斎藤：われわれのところでも、多分サンプルを使っているのだらうと思います。10例ほど、Hyperstat® の静注用のものを使っておりますが、血糖値はどれくらいまでいきますか。

岡（憲）：300 mg/dl 前後までは上昇したと記憶しています。

斎藤：われわれのところでも、投与前値100 mg/dl ぐらいからスタートして、全部とっていいくらい200以下で、150どまりが大半です。大体投与前値の+50%程度の値を示しています。持続時間は、程度によりますけれども、90~120分は大体収縮期圧が70~80ぐらいのところをずっと維持されます。

私、これは POB のスタイルによく似ているのではないかと思って、ちょっとねらってみたのですが、使い味という点ではどうも2軍選手という感じがいたします。

岡（源）：実験的には、非常に強いインシュリンの分泌阻害というデータが出ていますね。

斎藤：300 というのは私どもの経験からは考えにくいですね。

劔物：投与量には関係ありませんか。

斎藤：私どもの投与量は一律に5mg/kgです。

岡（憲）：私は一律に300 mg使っていました。

斎藤：説明書きには大体5m/kgと書いてありますので、そのとおりにやってみて、それで大体

200どまりですから、まあ、似たようなところですね。確かにその点が一番いやな副作用です。

吉矢（座長）：血管拡張薬は、現在日本で市販されていないものが非常に多く、たとえば、sodium nitroprusside にしても、あるいは nitroglycerin の静注薬も現在市販されておられません。そういうものを皆さん比較的たくさんお使いになっておられますが、どういふものを現在一番に市販してほしいかというようなことも含めて、今後の血管拡張薬として望ましい点をお1人ずつおっしゃっていただきたいと思います。

大村：いま皆さんが治験薬として使っている nitroglycerin の静注薬は、私も早く使ってみたいし、アメリカではすでに静注薬として販売されているらしいですね。

Sodium nitroprusside がシアン中毒とか、今日は余り話題に出ませんでした。coronary steal とか、そういうことでかなり偏見をもたれているような気がしますが、私自身 sodium nitroprusside をかなり使ってみて、速効性で調節性がいいという点で、非常に使いやすかったんです。それで、今回できるだけ sodium nitroprusside のことを強調して書いたつもりなんですが、これがもし出れば、私にとっては非常にありがたいことだと思います。

岡田：目的によると思います。循環器の心不全の場合と、controlled hypotension の場合とでは変わるとは思います。血圧を下げてやることを目的にして使う場合は、これでなきゃいけないという1対1の対応でなくてもいいのではないかという気がします。

それから、日本でカルシウム拮抗剤が coronary の方から注目されて、それが hypertension の治療に使われているという現状を考えると、そのなかでもう少し controlable なものが出てこないか。たとえば、nifedipine などは非常にい

い薬だと思っんです。将来の展望として、カルシウム拮抗ということが血管の収縮に直接つながるのであれば、その辺の薬の開発は、薬理の方からみて興味があると思うし、またそういうものを期待していいのではないかという気がします。

岡 (源) : Nifedipine は血管拡張作用がとくに強いということで、注目を集めておりますね。

岡 田 : 同じ  $Ca^{++}$  antagonist であって、どうしてほかの、たとえば diltragem とかわソランなどと違うんでしょうか。

岡 (源) : もうひとつ、cinnarizine というのも、私は悪くないと思います。いま脳血管拡張薬の分類に入っていますけれども、あれも明らかにカルシウム拮抗薬でして……。

岡 田 : 同じカルシウム拮抗剤でありながら、なぜ organ specificity というものがあるんでしょうか。

岡 (源) : organ specificity を考えなければ、これは非常にこわい薬だと思います。やはり何か臓器 specificity があるからうまく使えるのであって、どの臓器にも平等にカルシウム拮抗薬として作用すると、これはこわい薬になる。

現に心臓などに対しても、強心薬の反対で、われわれは“弱心薬”とも呼んでいます。カルシウム拮抗薬は、一言でいえば弱心薬になると思います。心筋の収縮に必要なカルシウムの influx を抑えるし、 $Ca^{++}$  を必要とするいろんな transmitter の遊離またホルモンなどの分泌も抑えるわけですから、考えてみればこれほどこわい薬はないと思います。臓器 specificity という言葉でうまく表現できるような何かがあるんじゃないでしょうか。

岡 田 : それは常々私も疑問に思っていましたので、そのお話は改めてぜひ聞きたいと思います。

剣 物 : やはり nitroglycerin はかなり有用性を認められているし、使いやすい薬ですから、これ

が使えるようになればいいんじゃないかと思いません。

Prostaglandin  $E_1$  はいま手に入りますが、高いということがありますので、もう少し量産するか何かで安くしてほしい。

しかし、実際な自分が使うとすれば、市販され、十分に評価された薬で期待する効果がえられるということもあるのではないかと思います。というのは、薬というのはやはり使い方でして、私がおこがましくいうことはなんですが、そういうことも忘れてはいけないと思います。

光 藤 : もちろん、目的によって異なるのは確かですが、短時間作用性であれば、sodium nitroprusside が低血圧麻酔に対しては非常に便利な薬ですから、それを望みます。

Prostaglandin  $E_1$  なども、症例は少ないですが、使ってみると、肺動脈圧が著明に下がりますので、疾患を選べば非常にいい薬だと思います。

長時間の場合は tolerance が出てくることがあるので、まず短時間使ってみる。その後 nifedipine を用いて血圧を control できる症例がよくあります。これは市販されておりますが、静注があればいいと思います。舌下でも、一応 15~30 分あれば効きますので、いい薬だと思っております。

木 全 : 薬に関しては、さしあたっては nitroglycerin の点滴薬がいいだろうと思っておりますが、問題は、合成樹脂に吸着して値が不安定になりますので、使い方がかなり大事であるという感じがします。Nitroglycerin は、とくに afterload に対しては mild な感じがします。

Sodium nitroprusside もどうしても考えていかなければならないのですが、同じような作用で余り問題のない薬が出てくればより有がたいと思います。

それから、血圧を下げる目的で、われわれは trimethaphan を使っていますが、腸管の動きを



とめたりする作用があるので、そのような副作用の少ない薬が開発されれば大変ありがたいと思います。

岡（憲）：この会は“POB 後を考える”というテーマでもたれたんですが、私自身の意見としては、褐色細胞腫の術前管理に関する限り、やはり POB をもう一度検討していただきたいと思います。

ただし、化学構造が nitrogen mustard に類似している点で、どうしても発癌物質ではないかという疑問が消えないわけです。もしこの点が完全に否定できたとしたら、やはり褐色細胞腫の術前管理に関する限りは、いまのところ POB にまさるものはないという考えを持っています。

褐色細胞腫の術中管理に関しては、いまのところ、私自身は phentolamine を使っておりますが、phentolamine といえども30分、あるいは報告によっては60分間効果があるわけですから、sodium nitroprusside のように非常に代謝が速くて、しかも理想をいえば postsynaptic に特異的に効く、ごく短時間作用する  $\alpha$ -blocker が欲しい。

術中に使うという面では、褐色細胞腫は別として、少なくともすぐ麻酔を覚まさないかならないような症例では、POB にしても tranquilizing effect が強いように思いますので、意識レベルの問題が起こらないような降圧剤、trimethaphan などとはそうですが、そういうものの開発。

それから、生体内に生理的に存在する物質を動かすような薬が本当は理想ではないかと思しますので、そういう面では prostaglandin の開発などは、今後もっともっと検討する価値があると思います。

田中：Septic shock のときは hyper-dynamic になっており、確かに末梢は暖かい。しかし、末梢でのシャントが増えているだけで BE がマイ

ナスである。このような、シャントを減らして末梢循環を良くするような血管拡張剤がなかなかない。

ひとつは、POB がそうではないかといわれていたんですが、それもなくなってしまったので、septic shock で hyper dynamic になったときに、有効な末梢血管拡張剤が欲しいと思います。

岸：血管拡張剤は、患者の状態などによって使い分ける必要がありますので、いまできているサンプルなどが市販されて、手軽に使えるようになったらいいと思います。

岡（源）：薬という側に立ちますと、これは生体にとって exogenous な異物ですから、必ず長所と短所を持っているわけですから、短所を補うようなひとつの薬物というのではなくて、何か併用効果でうまく POB の後を考えられないかとは思っています。

POB の後としては、候補としてひとつは diazoxide が浮かんでくるのではないのでしょうか。ただ、これの短所は、インシュリンの分泌を抑制するという事です。

Sodium nitroprusside も確かにいいでしょうが、これも thiocyanate のような問題が起こってきますし、また個体差がかなりあるようです。

これにかわるものとしては nitroglycerin があります。Nitroglycerin は、点滴で使われる場合は preload も軽減させる。つまり静脈、動脈両方も開くということがありますので、今ひとつ候補として挙がるような気がします。これは作用が一過性ですので、もちろん点滴静注という形になると思います。

さらに prazosin とか、 $\alpha$ ,  $\beta$  両方の blocker である labetalol なども、候補としては挙がるのではないかという感じがしています。

吉矢（座長）：それでは最後に、循環制御誌編集室を代表して斎藤先生にコメントをいただきたいと思ひます。

齋藤：今日は私の知らないいろいろなことを勉強させていただきましてありがとうございます。

吉矢先生をお願いして、いわゆる「誌上シンポジウム」というものを企画させていただきましたのは、私どもに関する限りは、POBが大変よく使われておりました、使用中止あるいは禁止になったことが使用者側に変な困惑を与えているという認識に立ってのことです。

そうお考えにならないとおっしゃれば少し話が違ってまいります、そういう認識が動機であると一応ご認識いただきたいと思います。

それではどんな症例に不自由しているかということですが、先ほど阪大の岡先生がおっしゃましたように、褐色細胞腫の術前準備に錠剤として投与したいということは当然あるわけです。また、術中も静注で使えればなおいい。それから、心臓の手術で、体外循環の前あるいは最中や後に灌流症候群の予防というようなことも考えて静注で使いたい。そのほか人為低血圧法とか、術中、術後の異常な血圧上昇の制御などにももう少し使いたかった。また、ある種のショックの症例に使いたかったということもあつたと思います。

先ほど来お話に出ました数多くの血管を開く薬があるのに、なぜ POB をことさら上げなければならなかったかということですが、そのひとつの理由としては、使い味ということもあるわけですが、その使い味のひとつの構成因子として、長時間作用性であること。1回やると相当時間ずっと効いてくれる。これは欠点でもあります、頻回にやらなければならないものにくらべて便利な場合もかなりあるわけです。

もうひとつは、少量の single shot でいいということ。

いい薬はたくさんあります。たとえば sodium nitroprusside にしても、nitroglycerin にしても、

trimethaphan にしてもいい薬ではありますが、水と一緒に点滴でやらなければいけないので、「水は余りやりたくない、薬だけやりたい」という場合には困ると思います。この点はやはり格段に違うわけです。

Single shot で長時間効いて、しかもかなり効果があつて使い味がいいという点で POB は評価されていたと私は思います。

薬理的にいいと、大変面白い顔をした薬とのことですが、臨床家の使い味という面からみれば、大変いい面があつたということで惜しまれているわけです。

それに匹敵するものを何とか考えていただきたいというのが本シンポジウムを企画した素朴な動機であつたわけですが、それにかわるものがお話の中に登場したかといいますと、似たようなものはあるんですが、どうもそれらしいものはないのではないかと思います。

たとえば prazosin や diazoxide などがお話の中に出てまいりましたが、そういうものは、これは総合的な、非常に素朴な表現ですが、使い味からみると、二線級あるいは第二流という表現が出てくるのではないかと思います。やはりこれは将来に問題を残して、血管拡張療法全体のなかでもその分野が少し弱くなったという認識で私はとらえております。できればそういうようなものを開発して市場に供給していただきたいというのがこの方面をご研究の方々への私なりの注文です。

血管拡張療法全体についての私の感想——これはコメントとかまとめと申し上げるのは大変僭越でありますので、感想としてお受け取りいただきたいんですが、やはり効くということは、長所であるとともに一面での欠点でもあります。必要なところには血管を開いて血液をたくさん送りたいわけですが、それがいわゆる steal につながる危険も常にあります。また、収縮と拡張の両方を使

い分けてうまく持っていくことも大切です。循環の究極の目的が、結局は、要るところに要るものをやり、要らなくなったものをきれいに運び去るというところにあることを踏まえますと、やはり拡張というものにはおのずから限界があるのではなからうかという気がいたします。

いともあたりまえの結論になってしまうのです

が、いつもそこに返ってくるような気がいたします。

本日はどうもありがとうございました。

吉 矢 (座 長): どうも長時間ありがとうございました。司会として大変不適格であったことをお詫びいたしまして、終わらせていただきます。