

## 総説

## 心蘇生の薬理

平川方久\*

## 1. はじめに

生体にとって、非常に重篤な状態である、心停止に対する治療、すなわち、蘇生を実施するときには、多くの重要な問題点を、考慮しなければならない。心停止により、組織への酸素の供給が停止し、生体には、anoxiaによる多くの変化を生じる。

蘇生とは、酸素供給のなくなった組織に対して、何らかの方法で、酸素を供給し、組織の本来の機能を、回復させることである。したがって、組織への酸素を供給すること、および組織での供給された酸素の有効な利用、この2点が解決されて、はじめて蘇生は成功する。前者は、呼吸および循環の再開であり、後者は、組織での代謝の改善である。

これらの目的を、達成するために、蘇生にさいしては、循環系に対して作用する薬剤、組織での代謝を、改善するための薬剤、さらには、脳保護のための薬剤など、多くの薬剤が用いられる。そして、これらの薬剤の使用にあたっては、その薬剤の薬理作用を、十分に熟知しておくことは当然である。また、心停止のように、時間とともに病態の変化するときには、そのとき、そのときの病態を、適確に把握し、適切な薬剤の投与を、行うことが重要である。

このような観点から、本稿においては、心停止により発生する生体の変化、とくに、末梢循環と代謝の変化について概説し、心蘇生において、もっとも、重要である心筋の代謝の変化、使用され

る薬剤について、その薬理作用を述べる。

## 2. 心停止に伴う生体の変化

1) 末梢循環の変化 心停止により、各臓器、組織は anoxia に陥り、急激な変化を生ずる。末梢循環の変化は、もっとも急激であり、蘇生を実施するさいには、末梢循環の改善が、その予後を左右する大きな因子のひとつである。

原因は何であれ、心停止を含む重篤なショックに陥ると、末梢循環不全を生ずる。正常時には、組織血流は、組織において産生される代謝産物——炭酸ガス、乳酸などによって、前毛細収縮筋の緊張が調節され、生理的な血流を保っている<sup>1)</sup>。しかし、心停止時においては、組織で産生された代謝産物の除去を、行うことができないため、前毛細収縮筋の緊張の調節は、破壊される<sup>2)</sup>。さらに、血圧低下により、増加する内因性カテコラミンは、前毛細収縮筋、後毛細収縮筋の収縮を起こし、たとえ、心マッサージなどにより、見かけ上は循環が保たれていても、毛細管領域の血流は停滞する<sup>3)</sup>。

したがって、心蘇生の施行時においては、循環再開後においても、組織への酸素の供給は、十分ではなく、組織においては、嫌気性代謝が進行し、アシドーシスに陥る。このような状態が、長時間にわたり持続すると、アシドーシスに対して、抵抗性の弱い前毛細収縮筋の緊張は減弱し、毛細管床への血液の流入を生じる。一方、後毛細収縮筋は、比較的アシドーシスに対して抵抗性を有するため、緊張は持続する。このため、毛細管内への血液の貯留、毛細管内静水圧の上昇により、血漿成

\*高知医科大学麻酔学教室

分は、血管外に漏出し、血液の濃縮を起し、血栓形成などにより、末梢循環不全は一層増悪する<sup>3)</sup>。このような、悪循環の形成は、いわゆる、不可逆性ショックへと移行し、蘇生を成功させることはできなくなる。

以上を、まとめると、心停止を含む重篤なショックのときには、末梢循環不全をきたす結果、①動静脈の圧差の減少、②毛細管および後毛細管細静脈部における血流速度の減少、③後毛細管細静脈部における血液粘度の上昇、④ plasma skimming の発生、⑤ 開存した毛細管の減少など、が起こる。心蘇生を実施するときには、単に心筋に対する蘇生を行うだけでなく、このような末梢循環の改善についても、考慮しなければならない。

このような変化は、すべての組織において、進行するわけであるが、臓器により障害の程度は異なる。ヒトにおいては、腎における変化が著明であり、ついで、腸、肺、肝などで発生する。脳血管、冠血管は、カテコラミンの作用を強く受けなため、障害の発生はみられず、比較的豊富な血液を受けることができる。

2) 代謝の変化 心停止により、組織への酸素の供給が停止すると、組織においては、嫌気性代謝が亢進する。さらに、嫌気性代謝により生じた乳酸などは、血流障害のため排除されず、蓄積する。この乳酸の蓄積が、おもな原因となって、代謝性アシドーシスが発生する。代謝性アシドーシスの原因としては、このほかに蛋白分解、蛋白合成の阻害などによる、アミノ酸の増加、あるいは脂肪酸の不完全酸化によって、起こるケトン体の増加も、原因として考えられる<sup>4)</sup>。

代謝性アシドーシスが、蘇生を実施しているときに、長時間持続するのは、その原因が、排除されていないことを意味し、さらに、アシドーシスによる悪循環を形成し、重篤な結果をもたらす。したがって、重症の代謝性アシドーシスの補正は、心蘇生を行うときには、必ず行うべきである。また、アシドーシスの存在は、心筋の被刺激性を、抑制する<sup>5)</sup>ため、蘇生のときに用いられるカテコラミンの効果を、抑制することも考えられる。

### 3. 心筋における代謝の変化

心筋はエネルギー源として、ブドウ糖、乳酸、ピルビン酸、脂肪酸、アミノ酸、ケトン体など、を利用することができる。健常時の心筋は、おもに脂肪酸を代謝している<sup>6)</sup>が、低酸素の状態になると、当然嫌気性代謝がはじまり、糖の利用が促進される<sup>7)</sup>。このため、急速に乳酸、無機リン、 $\alpha$ グリセリンリン酸などが増加し、心筋細胞は酸性に傾く。

低酸素状態においては、心筋はブドウ糖を利用するわけであるが、重篤なショック時には、ブドウ糖の細胞内への取り込みも障害される。ブドウ糖の細胞内への摂取には、インスリンを必要とすることは当然であるが、重篤なショック時には、膈への血流の障害のため、インスリンの分泌は抑制される<sup>8)</sup>。また、血圧低下によって生ずる、血中カテコラミンの増加によるインスリン分泌の抑制も生ずる。とくに、血圧下降時に、増加する $\alpha$ カテコラミンによるインスリンの著明な抑制が、報告されている<sup>8,9)</sup>。

いずれにしても、心停止あるいは重篤なショック時には、そのおもなエネルギー源であるブドウ糖の摂取が、著明に抑制されるため、心筋の収縮力は、改善されず心蘇生は困難となる。これに対する対策として、ブドウ糖とインスリンの投与が行われている<sup>10)</sup>。また、インスリン分泌の促進、心筋に対する陽性変力作用などを期待して、グルカゴンを投与し、代謝の改善をえた報告もある<sup>11,12)</sup>。

### 4. 心蘇生に用いられる薬剤

心停止あるいは重篤なショックのときには、すでに述べたように、末梢循環不全、代謝異常を、発生するから、単に心筋の収縮を起し、循環を再開するだけでは、蘇生は成功しない。したがって、心蘇生を実施するときには、心筋の収縮力の増強、末梢循環不全の改善、代謝の改善を目的とした薬剤を使用するとともに、重症ショック時に遊離される物質 (MDF など) の産生抑制などについても、考慮しなければならない。心蘇生時に使用される、おもな薬剤をその効果により分類したものを、表1に示す。

表 1. 心蘇生に用いられる薬剤

- |             |                          |
|-------------|--------------------------|
| I. 心筋収縮力の増強 |                          |
| 1.          | カテコラミン                   |
| 1)          | Norepinephrine           |
| 2)          | Epinephrine              |
| 3)          | Isoproterenol            |
| 4)          | Dopamine                 |
| 5)          | Dobutamine               |
| 2.          | カルシウム剤                   |
| 3.          | グルカゴン                    |
| II. 末梢循環の改善 |                          |
| 1.          | カテコラミン ( $\beta$ 受容体刺激剤) |
| 2.          | 末梢血管拡張剤                  |
| 1)          | $\alpha$ 受容体遮断剤          |
| 2)          | ニトログリセリン                 |
| 3)          | SNP                      |
| III. 代謝の改善  |                          |
| 1.          | 重炭酸ナトリウム                 |
| 2.          | ステロイドホルモン                |
| 3.          | インスリン                    |
| 4.          | グルカゴン                    |

1) カテコラミン ショックの場合は、その原因により、カテコラミンの使用の是非が、問題となることも多いが、心停止をきたしたときは、大部分の症例において、カテコラミンとくに $\beta$ 刺激性カテコラミンは投与される。

カテコラミンは、アデニールサイクラーゼの刺激により、ATPから3'-5'-cyclic-AMPの産生を増加する。このcyclic-AMPが、細胞膜を通して、Caの細胞内流入を亢進させ、筋小胞体内へのCaの蓄積を増し、収縮にさいして、Ca<sup>++</sup>の放出を増大させることによって、強心作用を発現させる。一般的には、 $\alpha$ 型カテコラミンは、アデニールサイクラーゼに抑制的に働き、 $\beta$ 型カテコラミンは、賦活的に働くといわれている<sup>13)</sup>。また、 $\beta$ カテコラミンは、cyclic-AMPの増量の結果として、インスリンの分泌も亢進させる<sup>9)</sup>。したがって、解糖系の代謝亢進作用も認められ、エネルギー産生の面からも、有効な薬剤である。

① **Norepinephrine** : 本剤は、強い $\alpha$ 受容体刺激作用と、弱い $\beta$ 受容体刺激作用を示す。本剤の $\beta$ 刺激作用は、臓器によりその作用の強さが異なり、 $\beta_2$ 受容体に対しては、ほとんど作用しないが、心臓の $\beta_1$ 受容体に対しては、強力に作用する。したがって、心収縮力の増強は、十分に認められる

が、 $\alpha$ 受容体刺激作用が強力であるため、末梢血管の収縮を示し、脳・心・腎などの、血流を減少させる。このため末梢循環不全を、当然伴う心停止、蘇生直後の処置として、用いることには問題がある。

② **Epinephrine** : Epinephrine も、norepinephrine と同様に $\alpha$ 、 $\beta$ の両受容体に、刺激作用を示すが、norepinephrine に比して、 $\beta$ 受容体刺激作用が強力である前述したように、 $\beta_1$ 刺激作用による、心筋収縮力の増強を示すとともに、 $\beta_2$ 刺激作用による、血管拡張があり、 $\alpha$ 受容体刺激作用による血管収縮と拮抗する。しかし、 $\alpha$ 、 $\beta$ の両刺激作用を有する薬剤は、低濃度では、 $\beta$ 刺激作用が優位となるといわれている<sup>14)</sup>。すなわち、epinephrine は、心筋収縮力の増強とともに、血管拡張作用をも示すため、心停止時の蘇生に用いられる薬剤としては、優れたものであると考えられる。

そのほかの epinephrine の薬理作用としては、 $\beta$ 受容体刺激による、インスリンの分泌の亢進、glycogenolysis 亢進などにより、解糖系を促進し、エネルギー代謝にも、好影響を与えることが考えられる。また、心室細動のときは、除細動閾値を下げ、除細動を容易にする作用もある<sup>15)</sup>。

③ **Isoproterenol** : 本剤は、強力な $\beta$ 受容体刺激作用を有し、主として骨格筋、腹部内臓の血管拡張による心拍出量、心拍数、心筋収縮力の増大、および冠動脈血流量の増加を示す<sup>13)</sup>。一般的には、isoproterenolの投与により、心筋の酸素消費量は増加する。しかし、酸素需要に応じて、冠動脈血流量も増加するので、心臓のポンプ機能を賦活すること、組織血流を改善すること、低酸素状態での組織の代謝を改善することなど、各種のショック時や、心蘇生後のlow cardiac output syndrome に対して、有効であるといわれている<sup>16~18)</sup>。

しかし、本剤は、腎血流量の増加を、ほとんど示さないことなどもあり、心機能がある程度まで、回復した状態では、後に述べるdopamine, dobutamine などによる、維持を行うべきではないかと考える。

④ **Dopamine** : Norepinephrine の前駆物質であるdopamine は、 $\alpha$ 、 $\beta$ 両受容体の刺激効果を示すが、その血管収縮作用は、norepinephrine より

弱く、心筋収縮力の増強作用は、isoproterenolよりも強力であるといわれる<sup>19)</sup>。しかし、心拍数には、ほとんど影響を与えない<sup>19)</sup>ため、心拍出量の増加は、isoproterenolには及ばない<sup>13)</sup>。本剤が、他のカテコラミンと比較して特異な点は、dopamineが選択的に、腎血管を拡張させることである<sup>20)</sup>。この効果は、カテコラミンの受容体では、説明できないものであり、dopamine-receptorの存在も考えられている<sup>20)</sup>。本剤は、維持のためのカテコラミンとしては、もっとも使いやすいが、 $\alpha$ 、 $\beta$ 両受容体の刺激効果を有する薬剤の特徴である、長期間投与による $\alpha$ 刺激効果の発現のため、血管拡張剤の投与が、必要な場合もある。

⑤ **Dobutamine** : Dobutamineは、Tuttleら<sup>21)</sup>によって、合成されたカテコラミンであり、心臓に対する $\beta_1$ 作用は、norepinephrineとほぼ同様であるが、末梢への $\alpha$ および $\beta_1$ 作用は、norepinephrineよりも弱い。また、本剤のchronotropicの作用は、isoproterenolの1/4であり、不整脈発現作用も少ない<sup>22)</sup>。すなわち、dobutamineは、他のカテコラミンに比して、より選択的に心筋収縮力を高めることができる。しかし、dobutamineの使用において、注意を要する点は、dopamineと異なり腎血流の増加はなく、逆に腎、腸管への相対的血流減少により、骨格筋への血流増加をきたす点である。

以上、心蘇生にさいして、用いられるカテコラミンの循環系に対する薬理作用を、簡単に述べたが、これらのカテコラミンの構造式は、図1に示すとおりである。また、循環動態に及ぼす影響を、

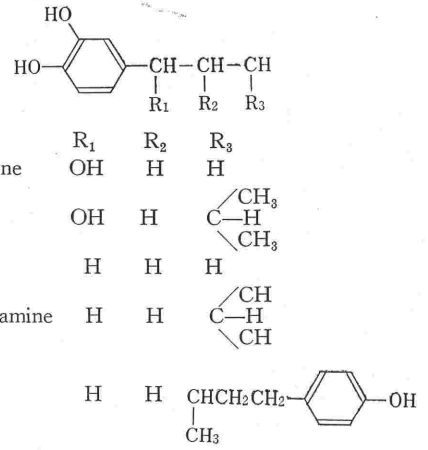


図1. カテコラミンの構造

表2にまとめた。心蘇生を行うときに、これらのカテコラミンのいずれを用いるべきであるかは、その病態により一概には断定できない。しかし、心停止をきたしているときには、norepinephrineあるいはepinephrineを、まず用いるべきであり、しかも $\alpha$ 受容体刺激作用の強いnorepinephrineよりも、末梢血管拡張作用も示すepinephrineを、第一選択として用いる方が、心停止、低酸素状態の生体の反応により適していると考える。そして、心拍再開後は、isoproterenolによる心収縮力の増強を期待する。また、心機能が、ある程度回復した状態においては、dopamineあるいはdobutamineの投与によるカテコラミンの維持投与が、有効ではないかと考える。

2) **カルシウム剤** カルシウムイオンは心筋内において、アクチン、ミオシンの結合を高め、心筋の収縮力を増強し、収縮期を延長させ、心室興奮性を高める。心停止時の電気調律を回復させ、電気的除細動を容易にする。カルシウム剤は、ジギタリスの効果を、増強させるので、ジギタリスで飽和された患者に投与すると、洞刺激の発生を抑制し、死亡することがあるので注意を要する。

3) **重碳酸ナトリウム** 心停止時に生ずる末梢循環不全、酸素の供給不足による乳酸、その

表2. カテコラミンの作用

|         | Norepinephrine  | Epinephrine     | Isoproterenol | Dopamine          | Dobutamine        |
|---------|-----------------|-----------------|---------------|-------------------|-------------------|
| 受容体     | $\alpha, \beta$ | $\alpha, \beta$ | $\beta$       | $(\alpha), \beta$ | $(\alpha), \beta$ |
| 心拍数     | → ↓             | ↑               | ↑             | → ↑               | → ↑               |
| 平均血圧    | ↑               | ↑ ↓             | ↑ ↓           | ↑ →               | →                 |
| 肺毛細管圧   | ↑               | ↓               | ↓             | → ↓               | ↓                 |
| 心係数     | ↑ ↓             | ↑               | ↑             | ↑                 | ↑                 |
| 1回拍出量   | ↑               | ↑               | ↑             | ↑                 | ↑                 |
| 全末梢血管抵抗 | ↑               | ↓               | ↓             | ↓                 | ↓                 |
| 末梢循環    | ↓ ↑             | ↑               | ↑             | ↑                 | ↑                 |
| 冠血流量    | ↑               | ↑               | ↑ ↓           | ↑                 | ↑                 |
| 腎血流量    | ↓               | ↓               | ↓ →           | ↑                 | →                 |
| 心筋酸素消費量 | ↑               | ↑               | ↑             | ↑                 | ↑                 |
| 不整脈の出現  | ↑               | ↑               | ↑             | ↑ →               | ↑                 |

他の代謝産物の蓄積などにより、代謝性アシドーシスが、発生することは前述した。この代謝性アシドーシスを補正するために、心蘇生のときには、重炭酸ナトリウムの投与は、行うべきである。本剤は、心蘇生にさいして、直接的に心筋収縮力を、強化するものではないが、アシドーシスの存在は、カテコラミンの効果を、減弱すること、組織での代謝の悪循環を断つ意味で用いる。注意すべきことは、過量投与によるアルカローシスの発生、 $\text{Na}$ の蓄積、滲透圧上昇などである。ときには、アルカローシスによる心筋の被刺激性の亢進のため、カテコラミンの効果と重なり重篤な不整脈を起こしたという報告<sup>15)</sup>もあり、補正にさいしては、ややアシドーシス気味の方が、よいという意見もある<sup>5)</sup>。

4) **ステロイドホルモン** ショック時のステロイドホルモンの作用機序は、十分には解明されていない。循環系に直接作用すること、代謝過程に作用すること、が考えられる。循環系への直接作用としては、血管平滑筋に直接作用して、あるいは、 $\alpha$ 受容体遮断作用により血管拡張を示し、末梢循環を、改善するという<sup>18)</sup>。また、心筋収縮力の賦活作用もあるといわれる。

代謝系への作用では、低酸素状態、アシドーシスにより発生する lysosome 膜の安定化を示し、MDF を、はじめとする shock factor の遊離の抑制、TCA cycle を介しての、エネルギー代謝

表 3. ステロイドホルモンの作用

|                       |                                   |
|-----------------------|-----------------------------------|
| 1. 循環の正常化             | 心拍出量を改善し、末梢血管抵抗を正常化し、末梢循環障害を改善する。 |
| 2. lysosome 膜安定化      |                                   |
| 3. shock factor の産生防止 |                                   |
| 4. 網内系機能の維持           |                                   |
| 5. cyclic AMP の増加     |                                   |

の亢進などがある。すなわち、ステロイドホルモンは、i) 血管拡張作用、ii) 心筋増強作用、iii) lysosome 膜の安定化作用、により心蘇生のときに用いうる薬剤である。

5) **血管拡張剤** 血管拡張剤としては、表1に示した薬剤が用いられるが、本剤は、心蘇生にさいして、第一義的に用いられる薬剤ではなく、蘇生の第一段階が、成功したのちに用いべきであ

る。早期の血管拡張剤の使用は、病態を悪化させる原因ともなるので、十分に注意しなければならない。

6) **その他の薬剤** 心蘇生時に、主として使用される薬剤は、以上であるが、蘇生後の不整脈、とくに頻脈、心室性期外収縮、心室性頻脈などに対して、 $\beta$ 受容体遮断剤、リドカインなどの抗不整脈剤が、投与されることがある。

また、近年心不全に対して、用いられはじめたグルカゴンも、心蘇生時に使用して、効果があるのではないかと考える。グルカゴンの生理的作用としては、肝細胞に作用し、glycogenolysis, gluconeogenesis を促進する。脂肪細胞に作用し、lipolysisを促進する。副腎髄質に作用して、カテコラミンの分泌を促進する。心筋に作用して、inotropic effect, chronotropic effect を示す。膵の $\beta$ 細胞に刺激を与え、インスリンの分泌を促進する<sup>23)</sup>。

グルカゴンの作用機序は、アデニールサイクラーゼの活性を高め、ATP から cyclic-AMP の産生を増加させる。心筋への作用も、cyclic-AMP を介して行われる。これらの作用は、心蘇生を行うときにも、十分効果を期待できるのではないかと考える。しかし、epinephrine に代わるものではなく、やはり一応の心蘇生の成功後に、維持として用いべきであろう。

## 5. 結 語

心蘇生の薬理としては、多少的を射ていないとも思われるが、心蘇生に、おもに用いられる薬剤について、その薬理作用に関することを、述べるとともに、蘇生を実施するさいに、必要と思われる循環、代謝における変化の一部を述べた。心蘇生を行うさいには、その病態の変化を適確にとらえ、もっとも有効な薬剤を、投与することが原則である。すなわち、心筋に対して十分な、酸素を供給するとともに、心筋の酸素消費量を、できるだけ抑え、しかも、心筋収縮力を、最大にすることが理想であろう。しかし、これは非常に困難なことである。

心蘇生を薬理的に考え、心停止時の生体の変化に、対応させるためには、原則的には、まず epinephrine の投与が最適であろう。ついで、心

拍動が再開後は, isoproterenol, dopamine, dobutamine などのカテコラミンを主体とし, 病態に応じて, 血管拡張剤の投与を, 考慮しながら, 心筋収縮力, 末梢循環, 代謝を維持すべきであると考える。

#### 文 献

- 1) Zweifach, B. W.: Local regulation of capillary pressure. *Cir. Res.* (Suppl. 1) **28**: 129, 1971.
- 2) Stalker, A. I.: The microcirculation in shock. *Am. J. Pathol.* (Suppl 4) **23**: 10, 1970.
- 3) Lillehei, R. C. *et al.*: The modern treatment of shock based on physiologic principle. *Clin. Pharmacol. Therp.* **5**: 63, 1964.
- 4) 吉竹 毅: ショックと酸塩基平衡. *臨床生理* **1**: 279, 1971.
- 5) 平野禎造: 心蘇生に関する生理と薬理 (I). *麻酔* **25**: 1237, 1976.
- 6) Bing, R. J.: Cardiac metabolism. *J. Physiol. Rev.* **45**: 171, 1965.
- 7) Ballinger, W. F., Vollenweider, H.: Anaerobic metabolism of heart. *Circulation Res.* **11**: 681, 1962.
- 8) 本城 繁: 代謝蘇生の対策, ショックの基礎と臨床 (三枝正裕編), p. 309, 真興交易, 1969.
- 9) 繁田幸男: インスリン分泌とカテコラミン. *総合臨床* **20**: 1182, 1970.
- 10) 岡田一敏ほか: インスリンが奏効した低心拍出量症候群の2例. *麻酔* **24**: 621, 1975.
- 11) 山田崇之ほか: Glucagon の心筋代謝並びに血行動態におよぼす影響, (I) 開心術後急性期における検討. *日胸外会誌* **28**: 1855, 1980.
- 12) 山田崇之ほか: Glucagon の心筋代謝並びに血行動態におよぼす影響, (II). Insulin 動態からみた Glucagon の心筋陽性変力作用機序に関する検討. *日胸外会誌* **28**: 1866, 1980.
- 13) 平野禎造: 心蘇生に関する生理と薬理 (2). *麻酔* **25**: 1331, 1976.
- 14) Innes, I. R., Nickerson, M.: Drugs acting on postganglionic adrenergic nerve endings and structures innervated by sympathomimetic drugs. The pharmacological basis of therapeutics (4th ed.), Edited by Goodman & Gilman, Macmillan, NY, p. 478 1970.
- 15) 小柳 仁: 心蘇生. 集中治療医学 (青地修ら編), p. 443, 医歯薬出版, 1979.
- 16) 吉田 剛ほか: 出血性ショックにおける心循環系の血行力学的解析. *麻酔* **19**: 123, 1970.
- 17) 清水礼寿: 心血管作動性薬剤によるショックの治療. *麻酔* **19**: 129, 1970.
- 18) 宮崎正夫: ショックの病態生理と臨床. 金原出版, 1974.
- 19) Black, W. L., Relett, E. L.: Cardiovascular adrenergic activity of dopamine in the dog. *Amer. Heart J.* **75**: 233, 1968.
- 20) Goldberg, L. I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine, Potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* **24**: 1, 1972.
- 21) Tuttle, R. R., Mills, J.: Dobutamine. *Circ. Res.* **36**: 185, 1978.
- 22) 大林完二ほか: うっ血性心不全—新しい $\beta$ 刺激剤と血管拡張剤—. *総合臨床* **28**: 109, 1979.
- 23) 豊田正輝: グルカゴンについて. *治療* **59**: 2165, 1977.
- 24) 山田崇之: 開心術後の低拍出量症候群とグルカゴン. *循環制御* **1**: 191, 1981.