

総説

褐色細胞腫患者の循環制御

天方 義邦* 澄川 耕二*
石坂 信子* 吉田 耕志郎*

はじめに

周知のように、褐色細胞腫の麻酔管理にさいしては腫瘍に含まれているカテコールアミンが麻酔ならびに手術の操作によって過剰に分泌され、高血圧、期外収縮などを発生し、さらには摘除直後の著しい血圧低下を起こすなどのきわめて危険な循環器合併症が出現する。これらに対しては薬物コントロールをきわめて迅速に行って循環制御を実施しなければならないが、必ずしも容易なことではない。

さて、1940年ごろまではこの術中の血圧上昇を完全に除くことは不可能であった。その後も、1950年末期より1960年初期にかけてのわが国における褐色細胞腫の診断は大変未熟であり、しかもその手術は非常に危険であった。たとえば、血管撮影によってショック死を起こしたり、危険を犯して一側の副腎の摘出を行っても手術の効果がなかった例などがみられ、時には高血圧として入院中に死亡する例がよくみられたのである¹⁾。

さて、この疾患には薬物による治療法が未完成である。わずかに、カテコールアミンの生合成を阻害する物質の経口投与による治療が試みられてはいるが²⁻⁵⁾、その効果は不十分である。したがって、現在では最初に述べたような危険を犯しながらも、摘出術を行うことが唯一の根治療法であることには変わりない。しかし、この危険性は術前に十分な管理を行うことによって、術中の合併

症を大いに減少させることができ、より完全な循環制御をえることができるものである。

また、麻酔管理にさいしては、十分なモニターを実施しながら薬物ならびに輸血、輸液などを迅速かつ綿密に実施する必要がある。

この稿では、この制御を完全に行うために必要な条件、つまり術前管理法ならびに麻酔管理などについて新しい知見を中心にして述べたい。

また、イヌを用いて大量のノルアドレナリンの静脈内注射によって高血圧を起こさせ、これを現在この疾患に使用されている各種の遮断薬によって抑制させる実験の結果⁶⁾についても引用紹介したい。これは、当科においてなされた実験である。

その結果から、薬剤の特性を知って、褐色細胞腫の麻酔時の管理に生かすことができればと願っている。

1. 循環制御の発展

現在実施されている麻酔管理に必要な循環制御は、術前から始められるのが原則である。その理由は、アドレナリンによる β 作用が血圧上昇と心刺激ならびに末梢血管、冠動脈などの拡張を引き起こし、さらに全身性の代謝に及ぼす効果によって、グリコーゲンの分解、血糖上昇、脂肪分解、酸素消費量の増大などを引き起こすのである。さらに、ノルアドレナリンによる α 、 β 作用が末梢血管収縮による高血圧と心刺激の増強を引き起こす。さらには、長い経過のあいだには、高血圧が引き金になって本態性高血圧と類似の動脈硬化性病変⁷⁾と cardiomyopathy^{8,9)}を引き起こしながら

*滋賀医科大学麻酔科

ら経過するのである。

したがって、症状は非常に複雑であるのが特徴であるが、要は高血圧、不整脈、代謝亢進などが軸となるといえる。これらに対して、交感神経遮断剤の使用はまことに的をえた効果を期待することができる。

それは、1952年に Gifford ら¹⁰⁾ による α -遮断薬フェントラミンの使用に始まっている。この疾患の高血圧を著明に低下させることから診断のために有用であることが報告されたのが最初である。以後この薬剤は麻酔管理のさいにも大いに使用されてきたことは周知のとおりである。

その後、 α 、 β -遮断薬の使用が、この疾患には必要なものであることが確認され始めた¹¹⁾。

1964年にプロプラノロールが臨床に登場しているが¹²⁾、その薬効は強力かつ確実な作用があり、しかも薬量によって調節性に富む。この薬剤は早速この疾患の対症療法に応用され始め、前記のフェントラミンとともに有力な治療薬になってきたのである。

その後、フェノキシベンザミンが出現し、長時間有効性 α -遮断薬として最近まで大いに賞用された^{11, 13~17)}。その α 遮断性は強力で、まず拡張期血圧が降下し、緩徐に末梢血管が拡張する。その結果、全血管抵抗が減少し、収縮期血圧も確実に降下することが知られている。一方、ほぼ同時期に褐色細胞腫の症例の中には自己のカテコールアミンによる血管収縮のために循環血液量が減少していることが提唱され、これが原因となって腫瘍摘除後の急激な低血圧を起こすと考えられるようになった^{18~22)}。この場合、フェノキシベンザミンを投与しつつ輸血を行えば血液量の補正が容易であり、大いに注目されたのであった^{15, 21, 22)}。この術前処置によって、麻酔管理が大変容易になり、摘出に伴う急激な血圧の変動はみられなくなった。このように、褐色細胞腫の麻酔管理法はほぼ完全に行えるようになった。

しかし、この数年前よりフェノキシベンザミンの臨床使用が認められなくなり、現在では、全く入手することもできなくなった。

したがって、褐色細胞腫の術前管理にもっとも適した薬剤の出現と、その使用法の確立が望まれているのが現況である。

2. 麻酔薬、麻酔法の発展

循環制御を完全に実施するため各種の薬剤と方法が比較検討されて現在に至っている。

1) 1950~1960年頃：エーテル、笑気、サイオペンタールの使用

かなり以前の Thompson²³⁾ の総説によれば、サイオペンタール、笑気、エーテルの使用が好ましく、フェントラミン、アドレナリン、フェニレフリンなどの使用がすすめられている。さらに、経験上少なくとも500mlの輸血を腫瘍が摘除されるまでに行い、総量1,000mlの輸血を行うことが循環制御に非常に有効であると書かれている。これは先に述べたような理論に基づく輸血必要説と一致しており、その先見性に注目したいものである。

当時のわが国のおもな麻酔法は脊椎麻酔とエーテル麻酔であった。前者によるものは1955年にその記載²⁴⁾があり、1957年には両者併用による成功例が報告されている²⁵⁾。

笑気麻酔で行われた1例では²⁶⁾、術中の血圧の上昇、下降は著しいことが述べられていて、よほどきめ細かく薬剤を使用して循環制御の努力をしても、これのみでは循環系を安定させることは困難であろうことが分かる。

その他の方法として、エーテル深麻酔による低体温法が行われている²⁷⁾。その意図は、高血圧の発生防止にある。その結果は、収縮期血圧170 mmHg程度に止まっていて、しかも期外収縮は出現していなかったため、その目的はほぼ達しているともいえよう。

2) 1965年頃：ハロセンの使用

その後、1965年ごろからハロセンの強力な血圧降下作用を応用することが考えられた。本来、ハロセンは不整脈を発生しやすいうえに、アドレナリンによる心筋感作作用の問題も重要であった。しかしながら、麻酔前より前記の交感神経遮断薬を投与することがハロセンの使用を容易にさせたのである^{28~33)}。

3) 1970年頃：メトキシフルレンの使用

この麻酔薬は、心筋感作作用もないため不整脈を起こしがたいことから、褐色細胞腫に賞用されたことがあった^{13, 22, 34~36)}。しかし、現在は使用

されていないのは周知のとおりである。

4) 1975年頃：エンフルレンの使用

現在のところ、褐色細胞腫に賞用されつつある麻酔薬である³⁷⁻⁴²⁾、臨床的には心筋感作作用^{41, 42)}も強度の抑制作用もみられない³⁹⁾。

3. 麻酔および手術前後の循環器機能の把握

循環器機能の測定法が進歩し、その余力をも相当の内容を数量化して知ることができる。

まず、褐色細胞腫は大量の体内カテコールアミンによって動脈系抵抗が増大し、大きな後負荷を有していることが考えられる。

これについて必要なモニター法の大要について述べたい。

1) 血圧測定

いうまでもなく、頻回に測定してもなお不十分であることがある。これにきわめて便利であるのは動脈内カテーテルを用いた直接測定法である。正確かつ持続的に測定が可能であるため、時時刻刻血圧が変化するこの疾患の麻酔管理に有用である。測定部位は橈骨動脈、上腕動脈が便利である。血液ガスの測定のための採血も随時行える利点もある。

2) 中心静脈圧

血液量、大静脈容量などが関連し、右房圧、右室圧を反映するものであって、右房右室の吸引力、拍出量の変化などから右心機能を知ることができる。

出血、脱水などによって静脈帰来が減少した場合の良い指標になる。中心静脈圧の上昇あるいは、少量輸血で上昇する場合は、右心不全の発生を疑うことができる。カテーテルの先端を正確に右房近辺に置くのが最善であるが、内頸、外頸、大腿、鎖骨下などの各静脈圧でも代用しうる。

3) 心電図

血行動態についての間接的な情報をえられるにすぎないが、ST、Tの変化、不整脈などを容易に知りうるのが最大の利点である。

4) Swan-Ganz カテーテル

心機能の計測には必要である。とくに肺動脈圧、同楔入圧は左房圧、左室充満圧と相関性があり、前負荷の状態を知りえて左室不全の早期発見に役立つ。

合併症として、バルーンの破裂による空気による脳、心筋への空気栓塞が起こりうる。長時間設置した場合、肺栓塞、感染、血栓形成などが起こりうることは周知のとおりである。

4. 術前管理の実際

表1は循環管理のために使用されている各種の遮断薬ならびに降圧薬である。これらを使用して、少なくとも、術前1週間、あるいは、数週間を要して治療を行う。

1) α -遮断薬

これに属する薬剤は化学構造の一連性がないが、薬理作用が共通であることが特徴である。そのため α 遮断作用以外の薬効をも有している⁴³⁾。現在、使用することのできる薬剤は、フェノキシンベンザミンよりも弱力であるためか、治療の期間が長くなっている傾向がある。

i) クロールプロマジン α -遮断薬^{44, 45)}であるが、神経遮断効果⁴⁶⁾も強力である。以前に、強化麻酔に使用されたカクテルM₁の一成分である。

臨床薬理： α -遮断性はかなり複雑であって、アドレナリンに対する血圧上昇は抑制できるが、ノルアドレナリンに対してはむしろ増強することが述べられている⁴⁷⁾。これはノルアドレナリンがアドレナリンよりも多量に分泌される通常のタイプの褐色細胞種に使用するには、合理的でないといえよう。

しかし、大量に投与することによって、この疾患に対する降圧効果と鎮静をうることが期待できる。術前に200mg/日、3日間使用し適度な鎮静効果と交感神経遮断効果がえられた報告がある⁴⁸⁾。その他、心拍数増加を起こすこと、冠血管の拡張作用と心室細動防止作用などの欠点、利点がある。

ii) フェントラミン 静脈内注射による α -遮断薬である。短時間作用性であるため、持続点滴注射によるか、あるいは繰り返し静脈内注射を行う必要がある。臨床的には連続的にノルアドレナリンの血中濃度を測定することはできないので、血中濃度に応じてフェントラミンを静脈内注射することもできない。したがってこれ単独で完全に対処することは無理である。

術前管理にさいしては、高血圧性緊急時に用いることができる。

表 1. 褐色細胞腫の循環管理

| | 薬 物 | 基 準 投 与 量 | 作 用 部 位 | 効 果 |
|---------|-----------|---|---|---|
| α-遮断薬 | クロールプロマジン | 100~200mg 経口的分服又は筋注 | 動脈系 中枢神経系 | 抗不整脈性 鎮静作用 長時間有効性 |
| | フェントラミン | 0.1~2mg/分 静脈内点滴 (5~50mg/500mlに溶解) 1~2mg 静注 | 動脈系 カテコールアミンと競合的 | 短時間有効性 |
| | プラゾシン | 1~20mg以上/日 経口的分服 | 動脈系 静脈系 | 長時間有効性 |
| α・β-遮断薬 | ラベタロール | 20~150mg 静注又は 200~3000mg/日 経口的分服 | α遮断性は フェントラミンの1/4 β遮断性は プロプラノロールの1/2 | 約4時間有効 (未発売) |
| β-遮断薬 | プロプラノロール | 20~90mg 経口的分服 1~2mg 静注 | 心筋 単独投与によって末梢血管抵抗を増大 | 抗洞性頻脈 抗不整脈性 |
| | ピンドロール | 30~60mg 経口的分服 2~10μg/kg 静注 | 心筋 | 同上 |
| | ブラクトロール | 50~100μg/kg 静注 | 心筋 | 同上 (未発売) |
| その他 | ニトロプルシド | 3μg/kg/分 点滴静注 (約150μg/分) 800μg/(分速度リミット) 3~3.5mg/kg(極量) | 動脈系 静脈系 | 過高血圧抑制 超短時間作用性 脈拍数増大傾向あり (未発売) |
| | ニトログリセリン | 1~10μg/kg/分 静注 | 動脈系 静脈系 | メトヘモグロビン生成あり (未発売) |

臨床薬理：強力なα-遮断作用による血管拡張作用である⁴⁹⁾。注意すべきことは、心拍数の増加、不整脈、狭心症性疼痛を引き起こすことがある⁵⁰⁾。

イヌを用いたノルアドレナリンの昇圧作用に対する抑制効果⁶⁾

低濃度血中ノルアドレナリンに対しては、4 μg/kg/分のフェントラミンの投与量で抑制できる。ノルアドレナリンを増量することに応じて、たとえ、それがかなり大量であっても、フェントラミンを増量すれば血圧の上昇反応に競合的に抵抗させることができる。これは、手術中における大量ノルアドレナリン血中濃度に対しても、十分に降圧させることが可能であることを意味する(図1)。

なお、手術時の血中濃度は図の横軸中央部(0.1 mg/10kg) 近辺に相当するものである。

iii) プラゾシン 最近、ファイザー社より降

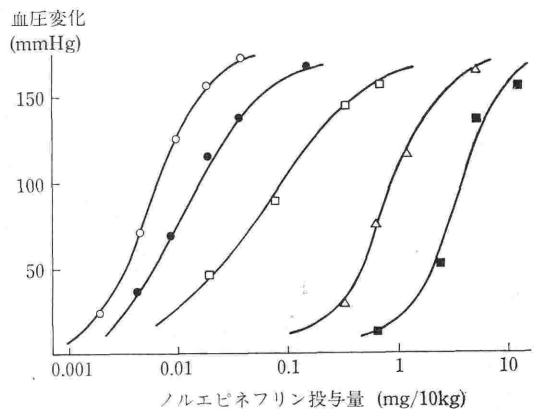


図 1. NEの昇圧作用に対するフェントラミンの抑制効果

- : コントロール
- : フェントラミン 4μg/kg/分
- : フェントラミン 12μg/kg/分
- △—△: フェントラミン 100μg/kg/分
- : フェントラミン 500μg/kg/分

庄薬ミニプレス®として発売されている。褐色細胞腫の術前管理にも使用され始めている^{51~53}。経口薬は長時間作用性であるため、使いやすい。臨床的に使用できる注射薬がないのは不便である。

臨床薬理：初め、実験的高血圧動物を用いて降圧作用が認められたものである。臨床的にも本態性高血圧に対してよく降圧効果をもたらすことができる。

降圧機作は、主としてシナプス後部 α 遮断性である⁵⁴。実験的には、プラゾシン投与によって、全末梢抵抗が減少し、約1時間持続する⁵⁵。このことは末梢血管抵抗の増大による後負荷の増大を起こしている褐色細胞腫に対して合理的な治療薬であるといえよう。

すでに定められている用量によれば、1~1.5 mg/日より始め、効果が不十分な場合は1~2週間の間隔をおいて増量する。まれに15mg/日まで、漸増することができる⁵⁶とされている。褐色細胞腫に対する用法は以下のように、文献的にこれよりも大量である。

最初、褐色細胞腫に用いられた報告によれば、初回1 mgの投与によって200/130mmHgから、1時間以内に110/80mmHgに低下したこと、つまり初回投与によって急激に降下させることが認められている⁵¹。他の疾患ではこのような低下を認めなかった⁵²ので、褐色細胞腫の診断に応用することができるのではないかと述べられている。

その他の報告においても初回量は少量から始め、漸次増量しているのが普通の方法である。時にはフェノキシベンザミンを投与する必要があったこと^{52,53}、つまり強力な遮断薬ではない。

タキフィラキシー性⁵⁷があって、増量する必要がある場合がある。

イヌを用いたノルアドレナリンの昇圧作用に対する抑制効果⁶⁾

低濃度のノルアドレナリンに対しては0.04mg/kgで効果が認められたが、手術中に起こる大量のノルアドレナリン放出に対しては0.5mg/kgを用いても十分拮抗できなかった。

したがって、術前に十分量を投与することは結構であるが、その後の麻酔管理にさいしては血圧の上昇が起こりうることを意味するものである。

やはり、フェントラミンの用意が必要であろう(図2)。

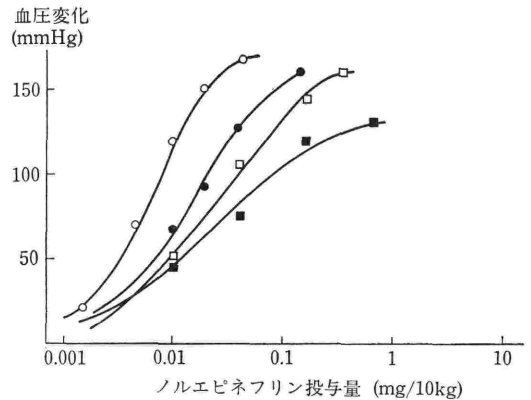


図2. NEの昇圧作用に対するプラゾシンの抑制効果

- : コントロール
- : プラゾシン0.04mg/kg
- : プラゾシン0.08mg/kg
- : プラゾシン0.5mg/kg

iv) ラベタロール α ならびに β -両遮断性を持つ特異的な薬剤である⁵⁶。褐色細胞腫にはすでに使用されていて、良好な術前管理がなされている^{57,58}。

製剤は注射薬、経口薬ともに作られているので、褐色細胞腫の術前処置に使用しやすい。

麻酔管理にさいして、静注によって急速な降圧効果がえられている^{57~59}。

その他、一般手術時の低血圧麻酔の降圧薬としても使用されている⁵⁸。

臨床薬理： α 遮断作用はシナプス後性である⁶⁰。

α 遮断作用はフェントラミンの1/3.6~1/5.9、 β_1 遮断作用はプロプラノロールの1/1.4~1/3.6、 β_2 遮断作用は1/6である⁶¹。したがって、臨床上的印象では β 遮断作用 $>$ α 遮断作用であって、いずれの効果も強力ではない。

効果発現は非常に速く、半減期4時間である。

ラベタロールとハロセンは相乗効果を示し、18カ月前に心筋梗塞を起こした腎移植術の麻酔に使用して、完全ブロックを起こして心停止を起こした報告もある⁶²。これはラベタロールが1回拍出量の減少を起こし、心拍出量を減少させること⁶³によるものであろう。

イヌを用いたノルアドレナリンの昇圧作用に対する抑制効果⁶⁾

低濃度のノルアドレナリンに対しては、0.5 mg/kg で効果が認められた。しかし、大量のノルアドレナリンに対しては3.0mg/kg を用いても十分拮抗できなかった。したがって、プラゾシンとよく似た程度の効果を持つものと考えられる(図3)。

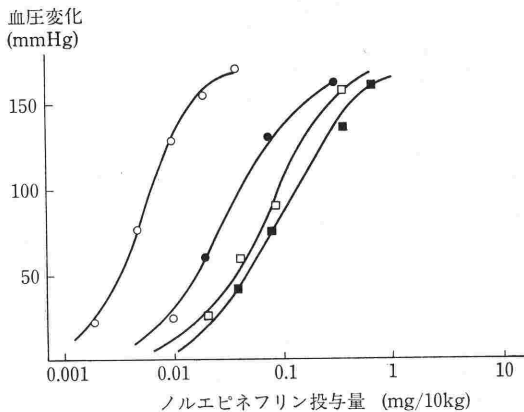


図3. NEの昇圧作用に対するラベタロールの抑制効果

- : コントロール
- : ラベタロール0.5mg/kg
- : ラベタロール1.5mg/kg
- : ラベタロール3.0mg/kg

2) β -遮断薬

プロプラノロールの臨床応用が始まってから、临床上、ひとつのエポックメーカーングをもたらした。その後も10指にあまる薬剤が入手できるようになった¹⁷⁾。これらの β -遮断薬は従来の循環系のコントロール薬に比してややニュアンスが異なった薬効をもち、強力かつ確実な作用があることが特徴的である。プロプラノロールより発生した化学構造を有し、イソプロピール基で置換されたアミンである。

臨床薬理: カテコールアミンの作用を β レセプターにおいて末梢性に遮断する性質を有する。その遮断作用は特異的であって、カテコールアミン以外の、たとえばCa、テオフィリンなどの作用物質には無効である⁶⁴⁾。

心臓に対して、inotropism と chronotropism の両心機能を抑制する⁶⁵⁾。あたかもキニジン様の作用であり、徐脈化作用、抗不整脈作用が著しい。

ただし、冠拡張作用はない。

代謝作用として、カテコールアミンの代謝に及ぼす作用を明らかに抑制する作用を有する。たとえば、血糖、血中遊離脂肪酸などを下降させる⁶⁶⁾。

褐色細胞腫の術前処置に使用する場合、注意することは β 遮断薬のみを使用すると、末梢血管に対する α 作用が残るために高血圧が発生することがあり^{11,67,68)}、その反対に α -遮断薬によって心拍数増加と期外収縮の発生が現われることがある¹¹⁾ため、両薬を併用する注意が必要である。

3) その他

i) ニトロプルシッド 臨床的使用は1951年に発表されているのでとくに新しい薬剤ではない⁶⁹⁾。わが国では未発売である。

その薬効は確実に有効であり、短時間有効性であるため、褐色細胞腫の術前であれば、高血圧性緊急時に用いて好都合であり、術中管理にも用いられている^{70~74)}。

臨床薬理: 動脈圧、中心静脈圧、末梢抵抗を低下させるが、心拍量と心拍数は増加させる⁷⁵⁾。末梢性の血液停留を起こさせるため、前負荷の減少を起こさせることになる。その機作は容量血管の平滑筋弛緩によるものであって、自律神経、中枢神経などの抑制を介するものではない。

注射されたニトロプルシッドはシアン化物にまで代謝される^{76,77)}。そのため、大量の投与によってシアン中毒が発生するおそれがあり、電子伝達系障害⁷⁶⁾と強度のアチドーシス^{78~90)}が発生することが知られている。

報告によれば致死量は一定でないが、400mg⁸¹⁾、750mg⁷⁹⁾、1g⁸¹⁾などである。したがって、この薬剤によって降圧し難い症例、ないし長時間の必要性のある症例には、他剤への切り換えが必要である。

なお、シアン中毒のさいには確実な解毒剤はないが、ビタミンB₁₂が有効であるとの報告がある⁷⁶⁾。

イヌを用いたノルアドレナリンの昇圧作用に対する抑制効果⁶⁾

低濃度のノルアドレナリンに対しては、3 μ g/kg /分で強い抑制が認められた。しかし、大量のノルアドレナリンに対しては、16 μ g/kg /分を必要とした。しかしこの投与量は、臨床使用量を逸脱し

ている。一般的に小動物であるほど薬量を多く必要とする法則を考えあわせると、ヒトではこれよりも少量で有効であるので、まずは術中の管理に用いて安全ではある。その場合、前記のように配慮をするべきである(図4)。

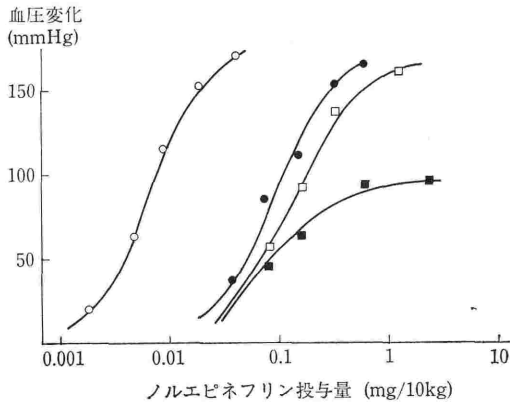


図4. NEの昇圧作用に対するニトロプルシッドの抑制効果

- : コントロール
- : ニトロプルシッド3 μ g/kg/分
- : ニトロプルシッド8 μ g/kg/分
- : ニトロプルシッド16 μ g/kg/分

ii) **ニトログリセリン** 静注用のものを試作し、麻酔管理のさいに0.3 μ g/kg/分速度で静注し、効果が不十分であったためフェントラミンをも追加する必要があった報告⁸²⁾例がある。

臨床薬理: 非特異的な平滑筋弛緩作用を有する。その結果、動脈、静脈ともに拡張し、全末梢血管抵抗が減少する。正常血管については、比較的大きな動脈を拡張させるため、収縮期血圧の低下が起こって、脈圧が減少するのが特徴である。しかし、ノルアドレナリン存在下の場合には、動脈においてより強く拮抗する⁸³⁾。この点が褐色細胞腫に対して合理的である。その他、気管支、胆管、腸管も拡張する。

一般的に、高血圧性緊急時に用いることができ、肺動脈楔入圧、左室拡張期圧などを低下させ、前負荷を減少させる。

大量投与によってメトヘモグロビンを生ずることが知られている⁸⁴⁾ので注意を要する。

5. 麻 酔 薬

術中、高血圧と不整脈の最大の発生因子は、手術操作によって腫瘍よりカテコールアミンが分泌されることに加えて、麻酔による各種の刺激によ

表2. 褐色細胞腫の麻酔薬

| 薬 物 | 基 準 投 与 量 | 作 用 部 位 | 効 果 |
|----------|-----------------|---------------------------------|-----------------------------|
| サイオペンタール | 3~5 mg/kg 導入時静注 | 中枢神経網様体抑制 | |
| エーテル | 5~10%維持濃度 | 中枢性交感-副腎系刺激 | α , β 刺激性 |
| 笑 気 | 通常のとおり | 軽度心筋抑制 | α 刺激性 |
| ハロセン | 0.5~2%維持濃度 | 中枢性交感-副腎系抑制 心筋抑制 血管平滑筋弛緩 | 徐脈, 下整脈 心筋感作作用亢進 血圧低下 |
| エンフルレン | 0.5~3%維持濃度 | 中枢性交感-副腎系抑制 副腎への直接作用 心筋抑制 | 心筋感作作用なし |
| フェンタニール | 0.01mg/kg 初回静注 | 広範中枢抑制 心筋抑制 血管拡張 | 血圧低下 |
| モルフィン | 1 mg/kg 初回点滴静注 | 広範中枢抑制 心筋非抑制 血管拡張 | 心筋感作作用なし |

ドルベリドール: 禁忌

って惹起される神経反射がカテコールアミンを大量に分泌させる。これらを抑制する麻酔薬の選択も大切な循環制御法である。表2はこの目的で使用される麻酔薬である。

エーテル、メトキシフルレン、ハロセン、エンフルレンなどについてはすでに述べたので省略したい。

NLAは、そのドロペリドールの α 遮断作用のため、理論上は血圧降下作用と不整脈防止が期待できるが、実際上は、血圧の異常上昇を発生することが知られている⁸⁵⁻⁸⁸。禁忌と考えるべきである。

フェンタニール⁸⁹、モルフィン⁵²)などはともに使用できる。笑気と使用する。

6. 抗不整脈薬

褐色細胞腫の場合、基礎的合併症があるために不整脈が出現するものではないため、薬物治療を主にして行う。その詳細を述べることはこの稿の目的ではないと思われるので省略する。

すでに述べた β -遮断薬は大いに利用することができる。その薬理作用から、洞性、心房性不整脈、上室性期外収縮など、とくに機能性のものに有効である。その他、リドカインは、プルキンエ線維と心室との伝導を促進し、リエントリーを解消させる作用を有するため、主として心室性不整脈に使用する。

おわりに

褐色細胞腫の麻酔管理を安全に実施するためには、まず、循環状態の安定をはからなければならない。そのためには、術前より交感神経遮断薬を主とした治療を必要とする。現在、 α -遮断薬として、新しいプラゾシンを加えて、フェントラミン、クロールプロマジンなどが、 β -遮断薬としてはプロプラノロール、ピンドロールなどがある。将来、 α 、 β 両遮断性のラベタロールも入手できるようになるであろう。

麻酔管理については、十分なモニターを行いつつながら、フェントラミン、未発売であるがニトロプルシッドなどを用いて過高血圧の防止を行う必要がある。

また、これらの薬物の特性を知るために、実験

的にイヌを使って、ノルアドレナリン昇圧状態を作りこれらの薬物を使用して、抑制実験を試みた。この結果、フェントラミンは確実に有効であるため、常に用意する必要があることを知った。さらに、プラゾシン、ラベタロールは強力ではないが、術前の治療薬として使用できるものである。

要は、各薬物の特性を知って、きめ細かに循環制御を行うことが安全な麻酔管理に通ずるものである。

文 献

- 1) 天方義邦, 内山節夫, 日下部 博, 神前五郎: 本邦における Pheochromocytoma の総症例をめぐって. 泌尿紀要 14:127~145, 1968.
- 2) Sjoerdsma, A., Engelman, K., Waldmann, T. A.: Pheochromocytoma: Current concepts of diagnosis and treatment. *Ann. Int. Med.* 65:1302~1326, 1966.
- 3) Engelman, K., Horwitz, D., Jéquier, E., Sjoerdsma, A.: Biochemical and pharmacologic effects of α -methyltyrosine in man. *J. Clin. Invest.* 47:577~594, 1968.
- 4) Hidaka, H.: Fusaric (5-butylpicolinic) acid, an inhibitor of dopamine β -hydroxylase, affects serotonin and noradrenaline. *Nature* 231:54~55, 1971.
- 5) 新保慎一郎, 坂田香代子, 川下憲二, 神奈木玲児, 大森芳明, 大迫文麿, 中野 裕: フザリン酸によるクローム親和細胞腫の治療経験. ホルモンと臨床24: 571~576, 1976.
- 6) 天方義邦, 澄川耕二, 石坂信子, 則岡美保子, 雨森保憲, 沢井敏安: 褐色細胞腫における高血圧の制御. 第13回麻酔と Réanimation セミナー講演集: 27~32, 1982.
- 7) 神前五郎, 田中健一, 天方義邦, 岩坪治雄, 伊藤忠雄, 谷口春生, 和田 昭: 持続性高血圧を示した褐色細胞腫の一治験例. 最新医学 22:2533~2543, 1967.
- 8) Taylor, F.: Pheochromocytoma with catecholamine cardiomyopathy. *J. Tennessee Med. Assoc.* Dec.: 855~858, 1976.
- 9) Bagnall, W. E., Salway, J. G., Jackson, E. W.: Phaeochromocytoma with myocarditis managed with α -methyl-p-tyrosine. *Postgraduate Med. J.* 52: 653~656, 1976.
- 10) Gifford, R. W. Jr., Roth, G. M., Kvale, W. F.: Evaluation of new adrenergic drug (Regitine®) as test for pheochromocytoma. *JAMA* 149:1628~1634, 1952.
- 11) Ross, E. J., Prichard, B. N. C., Kaufman, L., Robertson, A. I. G., Harries, B. J.: Preoperative and operative management of patients with phaeochromocytoma. *Brit. Med. J.* 1:191~198, 1967.
- 12) Black, J. W., Crowther, A. F., Shanks, R. G.,

- Smith, L. H., Dornhorst, A. C. : A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet* **1**:1080~1081, 1964.
- 13) Fanning, G. L., Dykes, M. H. M., May, A. G. : Anaesthetic management of pheochromocytoma : A case report. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **17**: 261~268, 1970.
- 14) Packman, R. C., O' Neal, L. W., Wesseler, S., Avioli, L. V. : Pheochromocytoma. *JAMA* **212**: 780~784, 1970.
- 15) 天方義邦, 澄川耕二, 高瀬淳子 : 褐色細胞腫とその麻酔. *麻酔* **23**:187~193, 1974.
- 16) 近藤 慧, 野坂修一, 石橋俊元, 天方義邦 : NLA 変法による Pheochromocytoma の麻酔. *麻酔* **30**: 183~188, 1981.
- 17) 天方義邦 : 交感神経遮断剤の選択と使いかた. 今日の臨床外科 **16**:35~52, 1980.
- 18) Brunjes, S., Johns, V. J. Jr., Grane, M. G. : Pheochromocytoma; Postoperative shock and blood volume. *New Eng. J. Med.* **262**:393~396, 1960.
- 19) Schnelle, N., Ferris, D. O., Schirger, A. : The use of blood volume determination in patients undergoing surgery for pheochromocytoma. *Anesth. Analg* **43**:641~645, 1964.
- 20) Murphy, M., Prior, F. N., Joseph, S. : Halothane and blood transfusion for phaeochromocytoma. *Brit. J. Anaesth.* **36**:813~815, 1964.
- 21) Engelbrecht, E. R., Hugill, J. T., Graves, H. B. : Anaesthetic management of pheochromocytoma. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **13**:598~606, 1966.
- 22) 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.
- 23) Thompson, J. E., Arrowood, J. G. : Pheochromocytoma; Surgical and anesthetic management. *Anesthesiology* **15**:658~665, 1954.
- 24) 安斎光男 : 右側大腿部悪性パラガングリオームの1例. *GANN* **46**:236~238, 1955.
- 25) 国友桂一, 松田住蔵 : 褐色細胞腫とその麻酔管理. *麻酔* **6**: 224~229, 1957.
- 26) 天方義邦, 柴田宣彦, 寺沢敏夫 : Pheochromocytoma 剥出術の麻酔経験. *麻酔* **15**:275~281, 1966.
- 27) Norepinephrine 産生を主とする Pheochromocytoma の低体温麻酔. *麻酔* **16**:337~342, 1967.
- 28) Goldfiel, A. : Pheochromocytoma; Diagnosis and anesthetic and surgical management. *Anesthesiology* **24**:462~471, 1963.
- 29) Rollason, W. N. : Halothane and phaeochromocytoma. *Brit. J. Anaesth.* **36**:251~255, 1964.
- 30) 藤田達士 : Phaeochromocytoma に対する Fluothane 麻酔— β -receptor blockade "Inderal" の報告. *麻酔* **14**:594~600, 1965.
- 31) 遊佐津根雄, 片岡敬文, 青葉祐子, 渡部美穂 : 褐色細胞腫の麻酔管理—Inderal 併用フロセソ麻酔の経験—I. *麻酔* **15**:188~193, 1966.
- 32) Gebbie, D. M., Finlayson, D. C. : Use of alpha and beta adrenergic blocking drugs and halothane in the anaesthetic management of phaeochromocytoma. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **14**:39~43, 1967.
- 33) 清野誠一, 坂上泓郎 : 副腎褐色細胞腫に対するフロセソ麻酔の経験. *麻酔* **14**:601~604, 1965.
- 34) 山本道雄, 田嶋幸三, 滝口 守, 森島武子, 関口弘昌, 中村匡信, 天野道之助 : Pheochromocytoma—Inderal 前処置後 Penthrane 麻酔を行なった1症例. *麻酔* **15**:625~628, 1966.
- 35) Watson, R. L., Hansen, H. R. : Pheochromocytoma—cardiac stability during methoxyflurane anesthesia for surgical removal. *Anesth. Analg.* **46**:324~329, 1967.
- 36) Black, G. W., Glasgow, J. F. T., Smyth, B. T. : Management of a phaeochromocytoma in a child. *Brit. J. Anaesth.* **41**:184~188, 1969.
- 37) Kopriva, C. J., Eltringham, R. : The use of enflurane during resection of a pheochromocytoma. *Anesthesiology* **41**:399~400, 1974.
- 38) 殿谷隆一, 太田憲宏, 富野武人, 田中重三, 石田征, 岡崎亀義, 稲垣 稔, 斎藤隆雄 : 褐色細胞腫手術時の enflurane の使用経験. *麻酔* **24**: 1284~1288, 1975.
- 39) Kreul, J. F., Dauchot, P. J., Anton, A. H. : Hemodynamic and catecholamine studies during pheochromocytoma resection under enflurane anesthesia. *Anesthesiology* **44**:265~268, 1976.
- 40) Janeczko, G. F., Ivankovich, A. D., Glisson, S. N., Heyman, H. J., El-Etr, A. A., Albrecht, R. F. : Enflurane anesthesia for surgical removal of pheochromocytoma. *Anesth. Analg.* **56**:62~67, 1977.
- 41) Ortiz, F. T., Diaz, P. M. : Use of enflurane for pheochromocytoma removal. *Anesthesiology* **42**: 495~497, 1975.
- 42) 松井雅之, 谷岡富美男, 伊波 寛, 神 敏郎, 松木明知, 尾山 力 : 硬膜外麻酔と enflurane 併用による褐色細胞腫の麻酔経験. *臨床麻酔* **5**:1325~1328, 1981.
- 43) 岡 源郎, 水口和生 : 血管拡張薬の薬理. 循環制御 **2**: 9~14, 1981.
- 44) Thoenen, H., Hürlimann, A., Haefely, W. : On the mode of action of chlorpromazine on peripheral adrenergic mechanisms. *Int. J. Neuropharmacol.* **4**:79~89, 1965.
- 45) Porter, C. C., Stone, C. A. : Biochemical mechanisms of drug action. *Ann. Rev. Pharmacol.* **7**: 15~38, 1967.
- 46) Domino, E. F. : Sites of action of some central nervous system depressants. *Ann. Rev. Pharmacol.* **2**:215~250, 1962.
- 47) 今井昭一 : 第1章 中枢神経系作用薬, III. 向精神薬, A. 向精神病薬 : 薬理学第1版, 日本医事新報社, 東京, p.100~109, 1977.
- 48) Bingham, W., Elliott, J., Lyons, S. M. : Management of anaesthesia for phaeochromocytoma. *Anaesthesia* **27**:49~60, 1972.
- 49) Taylor, S. H., Sutherland, G. R., MacKenzie, G. J., Staunton, H. P., Donald, K. W. : The circulatory effects of phentolamine in man with

- particular respect to changes in forearm blood flow. *Clin. Sci.* 28:265~284, 1965.
- 50) Nickerson, M., Collier, B.: Drugs inhibiting adrenergic nerves and structures innervated by them., Edited by Goodman, L. S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 5th Ed., Mac-Millan Publishing Co., Inc., New York, p. 541~543, 1975.
- 51) Wallace, J. M., Gill, D. P.: Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *JAMA* 240:2752~2753, 1978.
- 52) 岡 憲史, 辻本俊弥, 太城力良, 吉矢生人, 井上督三, 後藤精司: 褐色細胞腫患者に対するプラゾシン療法. 循環制御 2:59~65, 1981.
- 53) 宇野武司, 加藤雅俊, 元本昭一, 諸富康行: Neuroleptanesthesia による pheochromocytoma の術中管理—Prazosin の術前投与, および術中の血漿 catecholamine, aldosterone 濃度と血漿 renin 活性の変化—. 麻酔 29:1651~1656, 1981.
- 54) Cambridge, D., Davey, M. J., Massingham, R.: Prazosin, a selective antagonist of post-synaptic α -adrenoceptors. *Brit. J. Pharmacol.* 59:514~515, 1977.
- 55) 大槻勲夫, 石河醇一, 野口晏弘: 降圧薬 Prazosin Hydrochloride の薬理. 応用薬理 17: 403~422, 1979.
- 56) Farmer, J. B., Kennedy, I., Levy, G. P., Marshall, R. J.: Pharmacology of AH 5158; a drug which blocks both α - and β -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 45:660~675, 1972.
- 57) Rosei, E. A., Brown, J. J., Lever, A. F., Robertson, A. S., Robertson, J. I. S., Trust, P. M.: Treatment of Pheochromocytoma and of clonidine withdrawal hypertension with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 3(4 suppl. 3):809~815, 1976.
- 58) Kaufman, L.: Use of labetalol during hypotensive anaesthesia and in the management of pheochromocytoma. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 8:229S~232S, 1979.
- 59) 梅村 敏, 上岡博史, 後藤英司, 小松公也, 栃久保修, 塩之入洋, 金子好宏, 築山久一郎: 悪性高血圧を呈した褐色細胞腫の一例—Labetalol の使用経験. 日腎誌 21: 1345, 1979.
- 60) Blakeley, A. G. H., Summers, R. J.: The effects of labetalol (AH 5158) on adrenergic transmission in the cat spleen. *Br. J. Pharmacol.* 59: 643~650, 1977.
- 61) 片野由美, 武田敬介, 仲川義人, 橋本豊三, 仲沢幹雄, 今井昭一, 塚田徳昌, 大鳥居健: Labetalol の α および β 遮断作用と冠循環, 心機能, 心筋エネルギー代謝に対する作用について. 日薬理誌 74:819~832, 1978.
- 62) Hunter, J. M.: Synergism between halothane and labetalol. *Anaesthesia* 34:257~259, 1979.
- 63) Gustafson, C., Ahlgren, I., Aronsen, K.-F., Rosberg, B.: Haemodynamic effects of labetalol-induced hypotension in the anaesthetized dog. *Br. J. Anaesth.* 53:585~590, 1981.
- 64) Fitzgerald, J. D.: Perspectives in adrenergic beta-receptor blockade. *Clinic. Pharmacol. Therap.* 10:292~306, 1969.
- 65) Grandjean, T.: Les effets aigus bloqueurs adrenergiques- β . *Schweiz. Med. Wschr.*, 97:1559~1564, 1967.
- 66) Hunninghake, D. B., Azarnoff, D. L., Waxman, D.: Drug inhibition of catecholamine-induced metabolic effects in humans. *Ann. New York Acad. Sc.* 139:971~980, 1967.
- 67) Prichard, B. N. C., Ross, E. J.: Use of propranolol in conjunction with alpha receptor blocking drugs in pheochromocytoma. *Am. J. Cardiol.* 18: 394~398, 1966.
- 68) Teply, J. F., Lawrence, G. H.: Pheochromocytoma. *Am. J. Surg.* 140:107~111, 1980.
- 69) Page, I. H.: Treatment of essential and malignant hypertension. *JAMA* 147:1311~1318, 1951.
- 70) Nourook, D. S., Gwinup, G., Hmwi, G. J.: Phentolamine-resistant pheochromocytoma treated with sodium⁷⁰ nitroprusside. *JAMA* 183:841~844, 1963.
- 71) Darby, S., Prys-Roberts, C.: Unusual presentation of pheochromocytoma. —Management of anaesthesia and cardiovascular monitoring. *Anaesthesia* 31:913~916, 1976.
- 72) Csányi-Treels, J. C., Lawick Van Pabst, W. P., Brands, J. W. J., Stamenkovic, L.: Effects of sodium nitroprusside during the excision of pheochromocytoma. *Anaesthesia* 31:60~62, 1976.
- 73) Chandra, W., 野坂修一, 石橋俊元: Sodium Nitroprusside を用いた褐色細胞腫の麻酔経験. 臨床麻酔 1:370~375, 1977.
- 74) Daggett, P., Verner, I., Carruthers, M.: Intra-operative management of pheochromocytoma with sodium nitroprusside. *Br. Med. J.* 29:311~313, 1978.
- 75) Wildsmith, J. A. W., Marshall, R. L., Jenkinson, J. L., MacRae, W. R., Scott, D. B.: Haemodynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous oxide/halothane anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 45: 71~74, 1973.
- 76) Vesey C. J., Cole, P. V.: Nitroprusside and cyanide. *Br. J. Anaesth.* 47:1115, 1975.
- 77) Tinker, J. H., Michenfelder, J. D.: Sodium nitroprusside: Pharmacology, toxicology and therapeutics. *Anesthesiology* 45:340~354, 1976.
- 78) MacRae, W. R., Owen, M.: Severe metabolic acidosis following hypotension induced with sodium nitroprusside. *Br. J. Anaesth.* 46:795~797, 1974.
- 79) Merrifield, A. J., Blundell, M. D.: Toxicity of sodium nitroprusside. *Brit. J. Anaesth.* 46: 324, 1974.
- 80) Jack, R. D.: Toxicity of sodium nitroprusside. *Brit. J. Anaesth.* 46:952, 1974.
- 81) Davies, D. W., Kadar, D., Steward, D. J., Munro, I. R.: A sudden death associated with the use of sodium nitroprusside for induction of hypotension during

- anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.* **22**:547~552, 1975.
- 82) 田上 正, 杉浦良啓, 垣内康之, 江崎公明, 森岡亨, 飛野幸子, 大石誠一, 崎山 仁, 宮崎久義: 静注用ニトログリセリンを用いた褐色細胞腫の麻酔経験. *臨床麻酔* **4**:1165~1170, 1980.
- 83) Moulds, R. F. W. Jauernig, R. A., Shaw, J.: A comparison of the effects of hydrallazine, diazoxide, sodium nitrite and sodium nitroprusside on human isolated arteries and veins. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* **1**:57~61, 1981.
- 84) 小方明子, 山下九三夫, 大原悟楼, 川田健一: メトヘモグロビン血症と麻酔. *麻酔* **22**:586~591, 1973.
- 85) 森川定雄, 疋田邦彦, 丸川征四郎, 岩井誠三: Droperidol の α -block 作用と抗不整脈作用について—Neuroleptanesthesia による Pheochromocytoma の麻酔. *麻酔* **21**:1268~1273, 1972.
- 86) 遊佐津根雄, 橋本保彦, 嶋 武, 岩月賢一, 村上衛: Droperidol と褐色細胞腫. *麻酔* **22**:474~479, 1973.
- 87) 澄川耕二, 天方義邦: NLA による pheochromocytoma の麻酔. *麻酔* **23**:1242~1248, 1974.
- 88) Bittar, D. A.: Innovar-induced hypertensive crises in patients with pheochromocytoma. *Anesthesiology* **50**:366~369, 1979.
- 89) Darby, S., Prys-Roberts, C.: Unusual presentation of phaeochromocytoma. *Anaesthesia* **31**:913~916, 1976.