

質疑応答

筋弛緩薬は循環器系にどのような影響を 及ぼすか？ 教えてください

福 島 和 昭*

各種弛緩薬の循環器系に及ぼす影響は(1)末梢自律神経系に対する興奮及び抑制作用, (2)ヒスタミン遊離作用, (3)神経筋接合部の脱分極作用にもとづく血漿カリウムの変化, などが反映されることが多い。以上のことが原因となって末梢血管抵抗, 静脈容積, 心筋収縮力, 心拍数, 及び心律動に変化をもたらす, それが単独または重なり合って循環器症状となって現れる。¹⁾²⁾

I. 循環器系の症状

(1) 末梢自律神経遮断作用

筋弛緩薬の多くの循環器系の作用は自律神経系のニコチン及びムスカリン受容体の興奮及び抑制のいずれかに基づく。例えばサクシニールコリン(S.C.C)はコリン受容体においてアセチルコリン(Ach)の作用を助長し, 非脱分極性筋弛緩薬はAchの作用を阻止するように働く。筋弛緩薬の循環器系に及ぼす影響はそれらの化学構造がAch分子とよく似ていることから説明出来る。S.C.Cのコリン受容体部位に於ける刺激作用は, S.C.CはAchの2分子をアセテートメチル基で連結していることにより, またパンクロニウム(PCB)は化学構造上もっともよくAchと似ており, PCBのステロイド核は丁度Achに相当するものと考えられることから迷走神経遮断作用及びコリンエステラーゼ阻止作用をもつものと理解されている。³⁾

クラール分子に関しては三級アミンの存在が自律神経節遮断作用とヒスタミン遊離作用をもたらすものと思われる。メトクリンはクラールの三級

アミン及び水酸基の部位をメチル化したものである。そのためにメトクリンはクラールに比較して節遮断作用及びヒスタミン遊離作用は弱い。2・4級アンモニウム化合物は節遮断作用及びヒスタミン遊離作用はない。ガラミンは3個の陽性荷電窒素原子があるために迷走神経遮断作用がある。

クラールのみが臨床使用量において節遮断作用及びヒスタミン遊離作用がみられる。所謂自律神経安全域 (autonomic margin of safety) は狭い。それに反しメトクリンは臨床使用量では自律神経節に及ぼす影響はみられずその幅は広いことになる。

Savareseら⁴⁾ 筋弛緩薬の自律神経に及ぼす影響を自律神経安全域として, 即ち猫に於ける自律神経に及ぼすED₅₀量を人間の筋弛緩薬を来すED₉₅量で割った値で表現している。各種筋弛緩薬の自律神経安全域は表(1)の如くである。

表(1) 自律神経安全域値

| 筋弛緩薬 | 迷走神経 | 自律神経節 | ヒスタミン | ED ₉₅ 量 |
|---------|------|-------|-------|--------------------|
| クラール | 0.6 | 2.9 | 1.1 | 0.51 |
| メトクリン | 2.9 | 18.6 | 5.1 | 0.28 |
| ガラミン | 1 | — | — | 0.50 |
| パンクロニウム | 2.9 | 329 | — | 0.07 |
| アトラクリウム | 8.7 | 35.7 | 3 | 0.28 |
| ヴェクロニウム | 40.6 | 89.2 | — | 0.06 |
| アルクロニウム | 1.8 | 18.0 | — | 0.25 |

$$\text{安全域値} = \frac{\text{自律神経節遮断のED}_{50}\text{量(猫)}}{\text{神経節遮断のED}_{95}\text{量(人間)}}$$

Beaven, D. R. and Donati, F.: Neuromuscular relaxants: complications

Seminars in Anesthesia 4:70, 1985 より引用

* 防衛医科大学校麻酔科

PCB 及びガラミンは交感神経系のムスカリン受容体の遮断を介して交感神経の伝達を刺激する。PCB はカテコールアミンの遊離を促し、そして交感神経によるそれらの取り込みを抑え、ガラミンは心筋内のその遊離を促すといわれている。⁵⁾ アトラクリウム及びヴェクロニウムは投与量が多くても末梢自律神経系に影響がない。

(2) ヒスタミン遊離作用

筋弛緩薬によるヒスタミンの遊離は免疫機構によるものでなく肥肝細胞からの遊離による非特異的なものであり、その遊離の如何はその投与量及びその投与方法に左右されている。⁶⁾⁷⁾ 人でのクラレの血圧下降作用は主にヒスタミン遊離作用によるもので、臨床使用量内では節遮断作用は殆んどない。メトクリンはクラレに較べヒスタミン遊離は1/3であり、⁸⁾ またアトラクリウムはメトクリンに比較してヒスタミン遊離作用は1/3といわれている。⁹⁾ PCB 及びヴェクロニウムは高濃度でもヒスタミン遊離作用は全くない。¹⁰⁾¹¹⁾ ヒスタミン遊離による症状としては末梢血管抵抗減少による血圧の低下、上半身の皮膚の紅斑、H₂受容体を介しての心臓に対する正変力及び正変時の効果、冠状動脈流量の増加、気道抵抗の増加等である。表(2)

(3) 頻脈

投与量に比例してガラミン及び PCB では頻脈がみられるが、これは迷走神経遮断によるものである。間接的な交感神経刺激作用にもとづき時には心拍数の増加に伴い不整脈を来すこともある。

(4) 低血圧

クラレ及びメトクリンによる低血圧はヒスタミン遊離によるものと考えられる。節遮断による

低血圧は少ない。

(5) 心拍出量

クラレによる心拍出量の低下は末梢血管抵抗の減少によるもので、心拍数及び一回拍出量の増加によって代償されることはない。PCB 及びガラミンは心拍出量の増加がみられるが、同時に心拍数も増加する。¹²⁾¹³⁾ これは PCB の交感神経の間接的刺激による。⁵⁾ ヴェクロニウム及びアトラクリウムは全く心拍出量に及ぼす影響はないと報告されている。⁹⁾¹¹⁾ メトクリンは、心拍出量は余り影響はないが、心拍数の一過性の上昇と末梢血管抵抗の減少がみられた。¹⁴⁾

(6) 不整脈

不整脈をもっとも起こし易い筋弛緩薬の代表的なものは S.C.C で、交感神経及び副交感神経節のコリン作働性(ニコチン)受容体を刺激し、また心臓の洞結節のムスカリン受容体刺激作用がある。S.C.C 投与による徐脈の出現は心臓のムスカリン受容体の刺激のためである。また脱分極作用にもとづく骨格筋からのカリウムの遊離により S.C.C 投与後に心室性不整脈の発生をみる。このような現象は正常人で S.C.C 1 mg/kg の投与により血漿カリウムが 0.5 mEq 上昇するが特に火傷、外傷及び中枢性疾患による脱神経、腹腔内感染症の場合著しく、危険な時期は火傷及び脱神経では受傷後数日、外傷では数時間といわれている。更に心室性の拍動のぬけたリズムが S.C.C の繰返し投与により洞結節及び房室結節の緩慢化の結果出現することがある。ガラミン及び PCB も迷走神経遮断及び交感神経系の間接的刺激により、洞性頻脈及び心室性不整脈を来すことがある。しかし、アトラクリウム及びヴェクロニウム

表(2) ヒスタミン遊離

| 筋弛緩薬 | 投与量 mg/ug | ×ED ₉₅ | ヒスタミン | 血圧(%) | 心拍数(%) | ヒスタミン遊離 の安全域値 |
|---------|--------------|-------------------|-------|-------|--------|------------------|
| クラレ | 0.5 | 1 | 318 | 78 | 116 | 1 |
| メトクリン | 0.5 | 2 | 212 | 79 | 119 | 2 |
| アトラクリウム | 0.6 | 3 | 192 | 80 | 106 | 3 |
| ヴェクロニウム | 0.1 | 1.7 | 117 | 100 | 99 | 高い |
| ヴェクロニウム | 0.2 | 3.5 | 87 | 99 | 102 | 高い |
| パンクロニウム | 0.7 | 1 | 110 | 105 | 120 | 高い |

ヒスタミン遊離の安全域 = $\frac{\text{ヒスタミン遊離の ED}_{50} \text{量(人)}}{\text{神経筋遮断の ED}_{95} \text{量(人)}}$

Scott, R. P. F and Savarese, J. J.: The Cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents, Seminars in Anesthesia 3: 325, 1984 より引用

(PCB の脱メチル化)ではそれ自体による不整脈はみられない。

II. 心疾患における筋弛緩の選択

筋弛緩薬の循環器に及ぼす作用を一番考慮する場合は心臓疾患患者に、麻酔を行う場合にどのような筋弛緩を適すべきかである。冠動脈疾患、弁疾患、心肥大、先天性心疾患などに使用する場合、その病態生理と筋弛緩薬の循環器系に及ぼす作用を十分理解して適切な筋弛緩薬を選ぶべきである。

1. 冠動脈疾患の場合

この場合心筋の酸素供給と消費のバランスに考慮すべきである。血圧、心拍数、心筋収縮力を増加する筋弛緩薬は心筋の酸素消費を増加することになる。一方、拡張期血圧の低下を伴う末梢抵抗の減少は冠動脈流量の減少を来し、心筋の酸素供給に危険をもたらすことになる。従って筋弛緩の選択に当たっては心筋の酸素の需要と供給に及ぼす影響を十分理解すべきである。

(a) クラーレは心拍数及び心筋収縮力に余り影響しないために心筋の酸素需要を増加しない。しかし、低血圧が長びくと心筋の酸素供給を阻害する。

(b) バンクロニウム。血圧の変動は余りないので酸素供給の面では問題点はないが、心拍数の増加は心筋の酸素需要を増やすので余り好ましくない。総合的にはバンクロニウムは循環動態に僅かに影響するが一緒に併用する麻酔薬の陰性変力、変時効果に拮抗する。

(c) メトクリン。血圧は最小限の下降をみる。心拍数には余り影響ないので心筋の酸素需要及び供給の変動は少ない。メトクリンは冠動脈疾患に好んで使用される筋弛緩薬の一つである。

(d) アトラクリウム。ED₉₅量の2倍量までは循環動態に影響はない。⁹⁾ ヒスタミン遊離による血圧の下降をさけるために、投与する場合に1分間位時間をかけることが望ましい。¹⁵⁾ 投与量を考慮すれば冠動脈疾患の場合にも使用しうる薬である。

(e) ヴェクロニウム。ED₉₅量の3倍を投与しても全く循環動態に影響はみられない。A-Cバ

イパス手術には最も理想的な筋弛緩薬といわれている。¹⁶⁾

(f) S.C.C 心拍数の増加と血圧の下降を認めるが、これは余り顕著でないが S.C.C による自律神経節刺激作用によると考えられる。また不整脈及びコリン作働性受容体の刺激により徐脈を来す。冠動脈疾患患者の長時間手術の場合には不適である。

2. 心臓弁膜疾患の場合

(a) 大動脈弁狭窄 大分な心拍出量を維持するために心拍数と血圧を保持することが必要であり、そのために PCB は若干血圧と心拍数を増加するが、本疾患に受け入れることが出来るが、心筋虚血の起こらないように注意する必要がある。血圧の下降と末梢抵抗の減少を来すクラーレは冠動脈血流量を減少させる。ヴェクロニウム及びアトラクリウムが本疾患に適切であるが、若しそれらが入手出来ない場合にはメトクリンも使用の対象となりうる。

(b) 大動脈弁逆流 クラーレのように拡張期圧を減らして、末梢血管拡張作用のものは逆流を減らして、左室拍出量 (VLSV) を改善することになる。しかし、急な血圧下降と末梢血管の拡張は冠血流量を減少させるので危険である。反面バンクロニウムのように心拍数がある程度増加させるものは LVSV を改善する方向にあるので好ましい選択と考えられる。勿論アトラクリウム及びヴェクロニウムも循環動態に変化を及ぼさないので使用することが出来る。

(c) 僧帽弁狭窄症 左心室の充填が障害されているような場合には心拍数に余り影響しないものがよい。この点バンクロニウム及びガラミンはさけた方がよい。また多くの患者はジギタリス及び利尿剤を使用している場合が多いので低カリウム症、循環血液量の減少を伴うために末梢血管拡張による低血圧をもたらすクラーレはさけるべきである。また S.C.C もジギタリスを使用しているときは不整脈を誘発し易い。アトラクリウム及びヴェクロニウムをこのような症例にすすめたいが、若し麻酔が長時間のような場合にはクラーレ、PCB よりメトクリンが好ましいと考えられる。

(d) 僧帽弁逆流 この場合、左心室に血液量

表(3) 各種筋弛緩薬の循環系に及ぼす影響

| 筋弛緩薬 | 節遮断 | (ムスカリン) 迷走神経遮断 | ヒスタミン 遊離 | 麻酔下 | | | |
|-----------|-----|-------------------|-------------|-----|----|----|----|
| | | | | SVR | CO | BP | HR |
| ツボクラリン | ** | — | *** | ↓ | ↓ | ↓ | — |
| メトクリン | * | — | ** | ↓ | — | ↓ | — |
| パンクロニウム | — | ** | — | — | ↑ | ↑ | ↑ |
| ガラミン | — | *** | — | — | ↑ | ↑ | ↑ |
| アルクロニウム | * | * | — | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| ファザァディニウム | ** | ** | — | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ |
| ヴェクロニウム | — | — | — | — | — | — | — |
| アトラクリウム | — | — | — | — | — | — | — |
| サクシニールコリン | * | * | * | — | — | — | — |

* 軽度 CO: 心拍出量 HR: 心拍数
 ** 中等度 SVR: 末梢血管抵抗 BP: 血圧
 *** 顕著

の過度な負荷がかかる状態と考えられるので、LVSLを改善する意味で心拍数を適度に増すPCBあるいは末梢血管拡張作用のあるクラレでもよいが、若し長時間の麻酔の場合にはメトクリンがもっとも適当と考えられる。勿論アトラクリウム及びヴェクロニウムも最善の選択である。

(e) 僧帽弁脱出 これは弁を支持している組織の異常欠損によっておこるものである。心室の収縮時、僧帽弁が左房に落ちこむ状態になる。この場合交感神経系を刺激、及び末梢血管抵抗の減少を来すものはさけるべきである。この点 PCBは心拍数を増し、心筋収縮力の増加を助長し、またクラレは一方、末梢血管拡張作用があるのでさけた方がよい。メトクリン、ヴェクロニウム、アトラクリウムの使用が好ましい。作用発現時間が早く、短い持続時間が要求される時はS.C.Cでもよい。

(f) うっ血性肥大性心筋症 この場合、特発性肥大性動脈弁狭窄症とも別名いわれ、心室の中隔の筋肉の肥厚により左心室からの流出が障害される状態である。左心室流出閉塞の圧勾配を出来るだけ最小限にするようにつとめなければならないので、交感神経刺激及び血圧を下げるような末梢血管拡張はさけるべきである。¹⁷⁾ この点パンクロニウム及びクラレは本疾患には適していないがアトラクリウム及びヴェクロニウムがよい。

(g) 先天性心疾患 低酸素症を伴った先天性心疾患の場合はファローの疾患にみられるように心臓内の右から左のシャントの存在を特徴とす

る。この場合、末梢血管抵抗を減少し血圧を下げる薬剤はシャントを増加し動脈血の低酸素症を助長する。この点このような場合にはPCBが末梢血管抵抗と血圧を増加するので好ましい。クラレは理論的には選択の対象とならない。またPCBは右から左のシャントを減少する方向に働くので、この点アトラクリウム及びヴェクロニウムよりすぐれている。メトクリンはクラレとパンクロニウムとの中間に位置する。

最後に現在使用されている主なる筋弛緩薬の循環動態に及ぼす影響を表(3)にまとめた。

引用文献

- 1) Savarese, J. J. and Scott, R. P. F.: The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents, *Seminars in Anesthesia* 3: 319-333, 1984.
- 2) Stoelting, R. K.: Choice of muscle relaxants in patients with heart disease, *Seminars in Anesthesia*. 4: 1-8, 1985.
- 3) Bonta, I. L., Gorissen, W. M. and Derkx, F. H.: Inhibition of vagal receptors in the heart of pancuronium. *Eur. J. Pharmacol.* 4: 83-90, 1968
- 4) Savarese, J. J.: The autonomic margin of safety of metocurine and d-tubocurarine in the cat. *Anesthesiology* 50: 40-46, 1979.
- 5) Segara, D. J., Carios, G. R. and Rodriguez, S. J. M.: Pancuronium bromide: an indirect sympathomimetic agent. *Brit. J. Anaesth.* 48: 1143-1148, 1976.
- 6) Moss, J., Rosow, C. E. and Savarese, J. J.: Role of histamine in the hypotensive action of d-tubocurarine in humans. *Anesthesiology* 55: 19-25, 1981.

- 7) 福島和昭, 日沼和生, 桐原隆治: dTc 投与後の血漿ヒスタミン遊離の機序について. 麻酔 32: 565-570, 昭和58年.
- 8) Stoelting, R. U.: Hemodynamic effects of dimethyl-tubocurarine during nitrous oxide halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* 53: 513-515, 1974.
- 9) Basta, S. J., Ali, H. H. Savarese, J. J.: Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesth. Analg.* 61: 723-729, 1982.
- 10) 宮下 興, 小林武夫, 福島和昭: Pancuronium Bromide の基礎と臨床麻酔 20: 655-664, 昭和46年.
- 11) Booij, L. H. D. J., Edward R. P. and Sohn, Y. J.: Cardiovascular and neuromuscular effects of ORG NC 45, pancuronium, metocurine, a d-tubocurarine in dogs. *Anesth. Analg.* 59: 26-30, 1980.
- 12) Stoelting, R. K.: The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 36: 612-615, 1972.
- 13) Stoelting, R. K.: Hemodynamic effects of gallamine during halothane-nitrous oxide anesthesia, *Anesthesiology* 39: 645-647, 1973.
- 14) 福島和昭, 佐藤哲雄, 野崎藤章: ORG-NC 45, metocurine 及び Pancuronium の循環器系に及ぼす影響臨床麻酔 8: 1235-1240, 1984.
- 15) Philbin, D. M., Machaj, V. R., Tomichck, R. C.: Hemodynamic effects of bolus injection of atracurium in patient with coronary artery disease, *Brit. J. Anaesth.* 55: 1315, 1983.
- 16) Morris, R. B., Cahalan, M. K. and Miller, R. D.: The cardiovascular effect of vecuronium and pancuronium in patients undergoing coronary artery bypass grafting, *Anesthesiology* 58: 438-440, 1983.
- 17) Hilgenberg, J. C.: Cardiomyopathies. in Stoelting R. K., Dierdorf, S. F. (eds): *Anesthesia and Co-Existing Disease*. New York. Churchill Livingstone, 1983. pp. 129-133.