

質疑応答

【問】麻薬拮抗薬・ナロキシンの
循環器への作用について

【答】

ナロキソンはアメリカでは1971年から、日本では1985年から主として麻薬性鎮痛薬を用いた麻酔時の呼吸抑制の拮抗薬として臨床で用いられている。ナロキソン、0.1~0.4 mgの正常人への投与は呼吸、循環に対して無影響であり、有効時間が短い(約30分間)ためによる呼吸抑制の再発に注意すれば安全性は非常に高いとされている。しかし、1974年のTanaka¹⁾の報告以来、麻薬性鎮痛薬を用いた麻酔終了時のナロキソン投与が高血圧、致死性不整脈、急性肺水腫等の循環器副作用を惹起し、死亡例もあることが報告されており、^{2~6)} ナロキシンの循環器への作用が注目されている。日本においてもナロキシンの臨床研究が行なわれているが、因果関係ありとされた高血圧の発生頻度は8.1%と低く、また幸いにして重症例の報告は未だされていない。解答者もナロキソンを0.2~0.4 mg使用しているが重症副作用の経験はこれまでない。

このような麻薬性鎮痛薬を用いた麻酔終了時のナロキソン投与による循環器への作用に関する機序は未だよく解明されていない。一般的には麻薬性鎮痛薬の拮抗を含めた麻酔覚醒による交感神経系の亢進を伴う全身的な反応としての血圧上昇ととらえられている。このため鎮痛反応を拮抗しすぎないように0.1mgまたは1 μ g/kgを2, 3分毎に滴定して投与することが勧められている。^{7,8)} また初期の報告例が背景に高血圧、冠疾患、輸液過多などを持っているため、このような症例においてはナロキソン投与による作用が極端に出ることが考えられるため注意が必要であろう。しかし、最近Proughら⁹⁾は17歳の健康な少年の膝関節鏡の麻酔終了時において、0.1 mgのナロキソン投与が著明な血圧上昇を伴わない

急性肺水腫をひき起こしたことを報告し、0.1 mgという少量でも起こり得ること、およびナロキソン投与後の経過観察の重要性を報告している。この報告では前記の背景なしで急性肺水腫が発生していることが重要で、Proughらはこの原因として中脳水道周囲領域を介するナロキソンによる内因性オピオイド鎮痛機構と関連した交感神経刺激が原因と考えている。Patschkeら⁹⁾は犬の実験でGOF麻酔下でのナロキシンの投与が循環系の亢進をもたらすことより、鎮痛作用の拮抗だけが原因でないと推定している。このように、ナロキシンの循環器への作用を単に鎮痛作用の拮抗の結果のみに求めず、中枢性調圧系への関与を重視する考え方が最近強くなってきている。Laubieら¹⁰⁾は、フェンタニールの血圧低下作用において、圧受容器反射路の第1次ニューロンが終わるとされている孤束核が重要であるとしている。Pettyら¹¹⁾はナロキロンが圧受容器反射の感受性を増加するとしている。小山ら¹²⁾はLaubieら、Pettyらの報告を肯定しつつ、内因性オピオイド、カテコラミン、サブスタンスPが中枢神経内、特に血圧調節に多分に関与する圧受容器反射路の一つである孤束核にそれぞれが同時に分布存在することより、ナロキシンの昇圧作用において、それらの相互作用を重要視し、今後解明されるべきであるとしている。以上の如く、麻酔終了時のナロキソン投与の血圧上昇を主とした循環器に及ぼす作用の機序としては、臨床的には麻酔よりの覚醒が一番大きな比重を占められると思われるが、そのみではなく、ナロキシンのもたらす調圧系への作用も重視すべきである。

またナロキソンはショック、脊髄損傷、脳卒中において循環器を介して改善作用があることが知

られており治療面への応用が研究されている。1978年, Holaday と Faden¹³⁾ はエンドトキシンによる低血圧においてナロキソンが血圧を上昇させることを最初に報告した。Hypovolemic Shock を含むショックにおいて、この後動物実験¹⁴⁾、臨床実験¹⁵⁾ においても同様な報告が多くみられる。何故有効であるかについては不明な部分も多いが、Faden と Holaday¹⁶⁾ はストレス時に下垂体から ACTH と同時に放出される β -エンドルフィンの低血圧作用をナロキロンが拮抗するためとしており、これを支持する報告も多い。しかし、下垂体副腎系ではなく、脳幹部の心血管反応に関与する部分に及ぼすナロキシンの作用を重視する考え方もある。¹²⁾¹⁷⁾ 注意すべきはこれらショック時の研究で用いられているナロキシンの量が大量なことである、(1.0 mg/kg~10 mg/kg) 大量を要するのはショックに関与するオピオイドリセプタへの親和性がナロキソンに対して低いからと考えられている。ただし、ナロキソンは従来考えられていたような pure なアンタゴニストとはいえないので、大量投与によるナロキシンの作用が全てオピオイドリセプタにおけるオピオイドの拮抗作用とは限らない可能性もある。¹³⁾

ところで、最近調圧系における中枢内 α -アドレナジック受容体が注目されている。小山ら¹²⁾ はエンドトキシンショック時の低血圧の発生は、孤束核を中心とした調圧反射経路に関する中枢神経内 α -アドレナジック受容体がエンドトキシンにより刺激された結果であろうとしている。また Flacke ら¹⁹⁾ は、フェンタニールと α -刺激薬であるクロニジンを併用しての循環抑制にはナロキソンは無効で、 α -遮断薬であるトラゾリンの併用が有効であることよりフェンタニールによる循環抑制は中枢性の α -受容体の関与が重要であるとしている。麻薬性鎮痛薬およびナロキソンと α -受容体の調圧系への関係は従来から知られている古典的脳内神経伝達物質との一つの関係であり、この他の伝達物質との相互作用も十分考えられるわけで、この観点から為されている研究による解明が待たれる。

この他、脊髄損傷、脳卒中にもナロキソンは循

環器を介して効果があるとする報告があるが、詳しくは Milne らの Review を参照されたい。²⁰⁾

以上、ナロキシンの循環器への作用を、麻酔時およびショック時の投与を中心に述べた。

文 献

- 1) Tanaka, G. Y.: Hypertensive reaction to naloxone. JAMA 228 : 25-26, 1974.
- 2) Flacke, J. W., Flacke, W. E., Williams, M. D.: Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia. Anesthesiology. 47 376-378, 1977.
- 3) Azar, I., Turndorf, H.: Severe hypertension and multipul atrial premature contractions following naloxone administration. ANESTH. ANALG. 58 : 524-525, 1979.
- 4) Andree, P. A.: Sudden death following naloxone administration. ANESH. ANALG. 59 : 782-784, 1980.
- 5) Estilo, A. E., Cottrell, J. E.: Naloxone, hypertension, and ruptured cerebral aneurysm. Anesthesiology. 54 : 352, 1981.
- 6) Prough, D. S., Roy, R., Bumgarner, J., Shannon, G.: Acute pulmonary edema in healthy teenagers following conservative doses of intravenous naloxone. Anesthesiology. 60 : 485-486, 1984.
- 7) Tigerstedt, I., Tammisto, T.: Effect of naloxone reversal on CO₂ output, oxygen uptake and cardiac index during recovery from fentanyl-supplemented anaesthesia. Acta. anaesth. scand. 22 : 158-166, 1978.
- 8) Desmonts, J. M., Bohm, G., Couderc, E.: Hemodynamic responses to low doses of naloxone after narcotic-nitrous oxide anesthesia. Anesthesiology. 49: 12-16, 1978.
- 9) Patschke, D., Eberlein, H. J., Hess, W., Tarnow' J., Zimmermann, G.: Antagonism of morphine with naloxone in dogs: Cardiovascular effects with special reference to the coronary circulation. Br. J. Anaesth. 49 : 525-533, 1977.
- 10) Laubie, M., Schmitt, H., Drouillat, M.: Central sites and mechanisms of the hypotensive and bradycardic effects of the narcotic analgesics, fentanyl. Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 296 : 255-261, 1977.
- 11) Petty, M. A., Reid, J. L.: The effect of opiates on baroreceptor reflex sensitivity in the normotensive rabbit. Br. J. Pharmacol. 18 : 64-65, 1980.
- 12) 小山省三, 清野誠一: ナロキシンの心血管作用とその病態生理。麻酔。31 : 1050~1057, 1982.
- 13) Holaday, J. W., Faden, A. I.: Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. Nature. 275 : 450-451,

- 1978.
- 14) Vargish, T., Reynolds, D. G., Gurll, N. J., Ganes, E. M., Lutz, S. A.: The interaction of corticosteroids and naloxone in canine hemorrhagic shock. *J. Surg. Res.* 32: 289-295, 1982.
- 15) Peters, W. P., Johnson, M. W., Friedman, P. A., Mitch, W. E.: Pressor effect of naloxone in septic shock. *Lancet.* i(8219): 529-532, 1981.
- 16) Faden, A. I., Holaday, F. W.: Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock. *Science* 205: 317-318 1979.
- 17) Santiesteban, H. L., Koyama, S., Ammons, W. S.: The effects of naloxone on the peripheral sympathetics in endotoxin shock. *Fed. Proc.* 40: 574, 1981.
- 18) 藤村 一, 丹羽雅之: オピオイド拮抗物質—ナロキシソンおよびナルトレキシソンの薬理作用, 藤村 一, 高木博司編: エンケファリンとエンドルフィン—痛みの制御をめぐる. 講談社サイエンティフィック, 東京, 134-153頁, 1981年
- 19) Flacke, J. W., Flacke, W. E., Bloor, B. C., Olewine, B. S.: Effects of fehtanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. *ANESTH. ANALG.* 62: 305-313, 1983.
- 20) Milne, B., Jhamandas, K.: Naloxone: New therapeutic roles. *CAN. ANAESTH. SOC. J.* 31: 272-278, 1984.

曾根健之 岐阜大学医学部麻酔学教室

* *

* *

* *

* *

* *

* *