

原 著

ニカルジピン長期持続投与が交感神経系に及ぼす影響

西山友貴* 平崎盟人* 尾高康夫*
荒木淳一* 瀬戸甲蔵* 後藤 勇*

要 旨

脳血管外科手術後患者で血圧管理に長期間ニカルジピン持続静注を施行した症例8例を対象として、ニカルジピン長期持続静注が交感神経系に及ぼす影響について、循環動態、血中カテコラミン濃度を指標として検討した。血圧は投与開始6時間後以降低下し、血圧の変動幅は3日後以降減少し、心拍数は6時間後には増加し1日後以降回復した。血中カテコラミン濃度は1日後以降漸減した。3日後、5日後のニカルジピン投与量あるいは血中ニカルジピン濃度と血中ノルエピネフリン濃度は正の相関傾向を示した。以上より、ニカルジピンは、投与量依存性に交感神経系を賦活する作用を有するが、長期持続静注による血圧管理下では、循環動態の改善により、2次的に交感神経系の過緊張は緩和すると考えられた。

序 文

カルシウム拮抗薬ニカルジピンを bolus で静注¹⁾、あるいは短時間持続静注²⁾ すると、血圧低下による反射性の交感神経系の緊張を生じ、頰脈、血中カテコラミン濃度の上昇を招くと言われている。またニカルジピンを経口で長期投与すると、2-3日で圧反射の reset を生じると報告されている³⁾。

今日、ニカルジピンは、集中治療室 (ICU) において血圧コントロールのため長期にわたり持続静注される機会が増加してきている。しかしニカルジピンの長期持続静注が交感神経系に及ぼす影響については明かでない。そこで今回われわれは、

ニカルジピンを長期持続静注した症例の血中カテコラミン濃度を測定し、循環動態と併せて交感神経系に及ぼす影響について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、脳血管外科手術後、ICU に入室し、高血圧 (原則として収縮期血圧 170 mmHg 以上) に対してニフェジピンの点鼻、舌下投与、ニカルジピンの bolus 投与を行なっても血圧のコントロールが難しく、ニカルジピンの持続静注を行った症例8例とした。

ニカルジピンの持続静注は、症例により適当量から投与を開始し、各々の症例の目標血圧 (脳外科医師より指示) を維持するように適宜投与量を調節した。

観察項目は、観血的動脈圧、心拍数、ニカルジピン投与量、血中ニカルジピン濃度、血中カテコラミン濃度とした。血中濃度は、ニカルジピン投与開始翌日、3日後、5日後の、原則として午前8時-10時に動脈血を採血し、血清あるいは血漿を採取、-20°C で凍結保存し、両者とも高速液体クロマトグラフィー法で測定した。

統計学的処理は、paired-T 検定を用いて、相関係数はスピアマンの順位相関係数を用いて算出し、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。各測定値は、平均値±標準誤差で表わした。

結 果

1. 対象の背景 (Table 1)

対象症例は45-88歳の男4例、女4例で、脳内出血に対する血腫除去あるいは脳動脈瘤クリッピング術施行後の患者であった。観察期間中の輸液量、併用薬剤は各症例間に大差なく、全例十分な

*香川県立中央病院麻酔科

Table 1 Characteristics of subjects and rates of nicardipine infusion

No	age (years)	sex M : male F : female	body weight (kg)	operation H : removal of hematoma C : clipping of aneurysm	mean fluid infusion rate (ml/kg/h)	mean urine volume (ml/kg/h)	used drugs G : glycol® B : betamethasone P : phenytoim	rates of nicardipine infusion (μg/kg/min)				total dose (mg)	total period of infusion (h)
								at the beginning of infusion		days after the beginning of infusion			
								1	3	5	5		
1	60	M	60	H	2.1	1.6	G.B.P.	1.67	1.67	0.50	1.67	841.0	165.5
2	49	F	50	H	2.1	2.0	G.B.P.	0.67	1.17	1.17	1.17	977.2	280.0
3	88	M	55	C	1.9	1.6	G.B.P.	0.61	1.21	0.91	0.20	320.0	99.0
4	71	F	53	H	1.9	1.1	G.B.	0.31	0.31	0.47	0.63	178.1	136.0
5	67	M	65	H	1.8	1.1	G.P.	0.77	1.03	1.03	1.03	1007.0	688.0
6	45	F	45	C	2.3	1.2	G.B.P.	1.48	1.48	0.56	0.19	369.1	266.0
7	73	F	50	H	2.2	1.6	G.P.	1.00	1.00	0.33	0.33	217.0	111.0
8	65	M	52	H	2.2	2.2	G.B.P.	0.96	0.64	0.16	0.06	84.0	112.0
mean	64.7		53.7		2.1	1.5		0.93	1.06	0.64	0.66	499.2	232.2
SD	12.8		5.9		0.16	0.38		0.42	0.41	0.33	0.54	354.9	184.3
SE	1.60		0.7		0.02	0.05		0.05	0.05	0.04	0.07	44.4	23.0

尿量が得られていた。また各症例において、ニカルジピン投与前、1, 3, 5日後の輸液量、尿量に差を認めなかった。

手術終了後 ICU 入室時からニカルジピン持続静注開始までの時間は20-300 (116.9±14.1)分、1日後の採血までの時間は、10-23 (16.0±0.5)

時間であった。

2. ニカルジピン投与量 (Table 1)

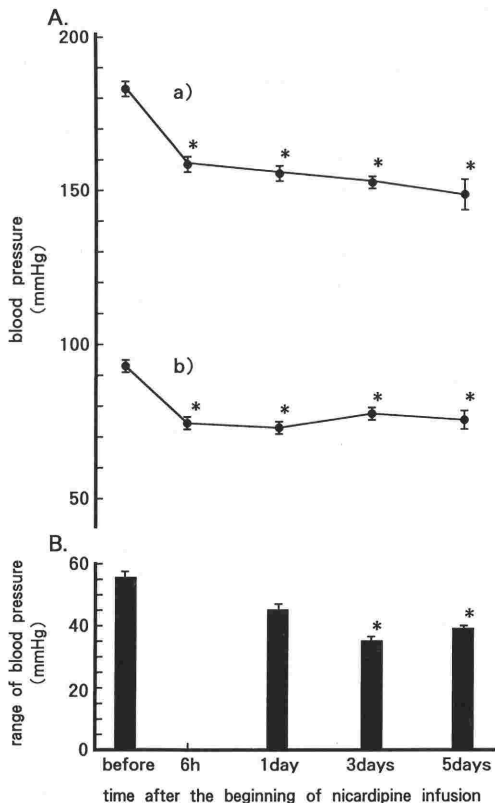
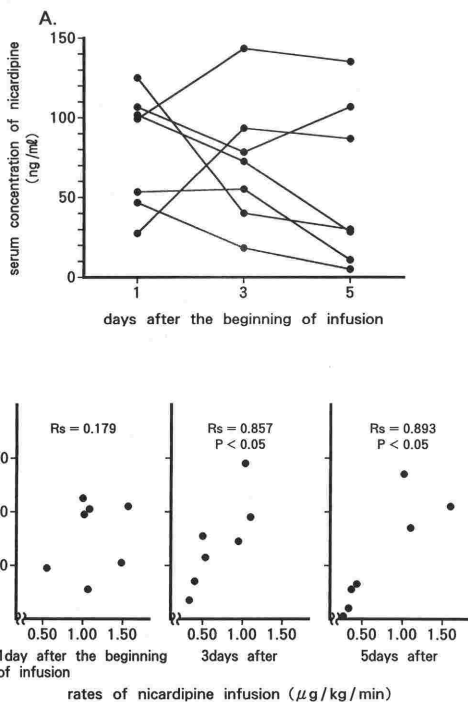


Fig. 1 Serum concentration of nicardipine
 A. Changes of serum concentration of nicardipine in 7 patients. B. Correlation between rates of nicardipine infusion and serum concentration of nicardipine.

Fig. 2 Changes of blood pressure
 A. a) Systolic blood pressure. b) Diastolic blood pressure. B. Range of systolic blood pressure on 1 day. mean±SEM, n=8, *:p<0.05 compared with the values before the beginning of nicardipine infusion.

ニカルジピン投与量は、開始量 $0.93 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、1日後 $1.06 \pm 0.05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、3日後 $0.64 \pm 0.04 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、5日後 $0.66 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で、総投与量 84–1007 mg、投与時間 99–688時間であった。1日後に比べ、3日後、5日後に投与量を増加した症例は2例であった。

3. 血中ニカルジピン濃度 (Fig. 1)

血中ニカルジピン濃度は1例において測定し得なかったため7例で検討した。血中濃度は投与量と平行して動き、3日後、5日後では、投与量と血中濃度の間により正の相関を認めた。

4. 血圧 (Fig. 2)

血圧は、投与前 $184 \pm 1.2/94 \pm 1.7 \text{ mmHg}$ 、6時間後 $159 \pm 1.9/75 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ 、1日後 $157 \pm 1.8/74 \pm 0.9 \text{ mmHg}$ 、3日後 $154 \pm 1.7/79 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ 、5日後 $149 \pm 2.4/76 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ と推移し、収縮期、拡張期ともに、投与開始6時間後以後、投与前値に比べて有意に低下した。1日の収縮期血圧の変動幅も投与前 $55 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ 、1日後 $44 \pm 1.8 \text{ mmHg}$ 、3日後 $35 \pm 1.1 \text{ mmHg}$ 、5日後 $39 \pm 1.2 \text{ mmHg}$ と、3日後、5日後では投与前に比べて有意に減少した。

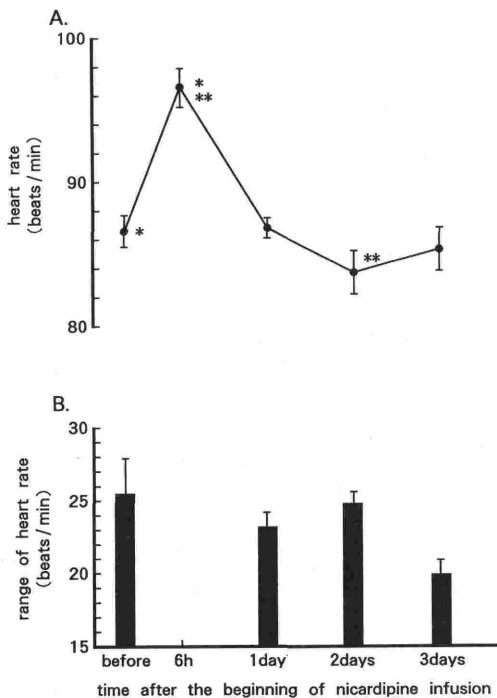


Fig. 3 Changes of heart rate
A. Heart rate. B. Range of heart rate on 1 day. mean \pm SEM, n=8, *, **: p<0.05

5. 心拍数 (Fig. 3)

心拍数は、投与前 87 ± 2.1 回/分、6時間後 96 ± 2.8 回/分、1日後 87 ± 1.5 回/分、3日後 84 ± 2.8 回/分、5日後 85 ± 2.8 回/分と、6時間後に投与前値に比べて有意に増加し、1日後以降は投与前値と同程度となった。1日の心拍数の変動幅は、投与前 26 ± 2.4 回/分、1日後 23 ± 1.1 回/分、3日後 25 ± 0.9 回/分、5日後 20 ± 1.0 回/分と、各時期に差を認めなかった。

6. 血中カテコラミン濃度 (Fig. 4)

血中エピネフリン濃度は1日後 $0.132 \pm 0.013 \text{ ng/ml}$ 、3日後 $0.053 \pm 0.005 \text{ ng/ml}$ 、5日後 $0.051 \pm 0.004 \text{ ng/ml}$ と、1日後に比べて3日後、5日後に有意に低下した。血中ノルエピネフリン濃度は1日後 $0.688 \pm 0.056 \text{ ng/ml}$ 、3日後 $0.505 \pm 0.040 \text{ ng/ml}$ 、5日後 $0.347 \pm 0.048 \text{ ng/ml}$ と漸減した。

7. ニカルジピン投与量、血中ニカルジピン濃

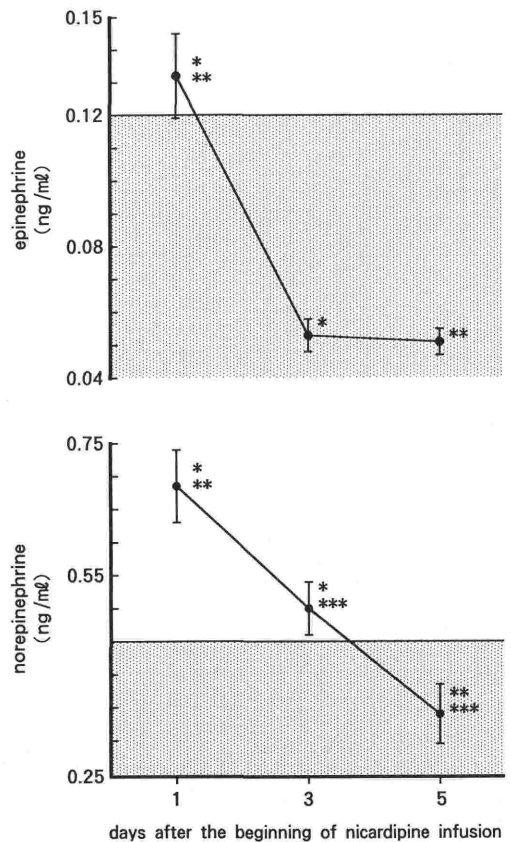


Fig. 4 Changes of plasma concentration of catecholamine mean \pm SEM, n=8, *, **, ***: p<0.05, indicates normal range

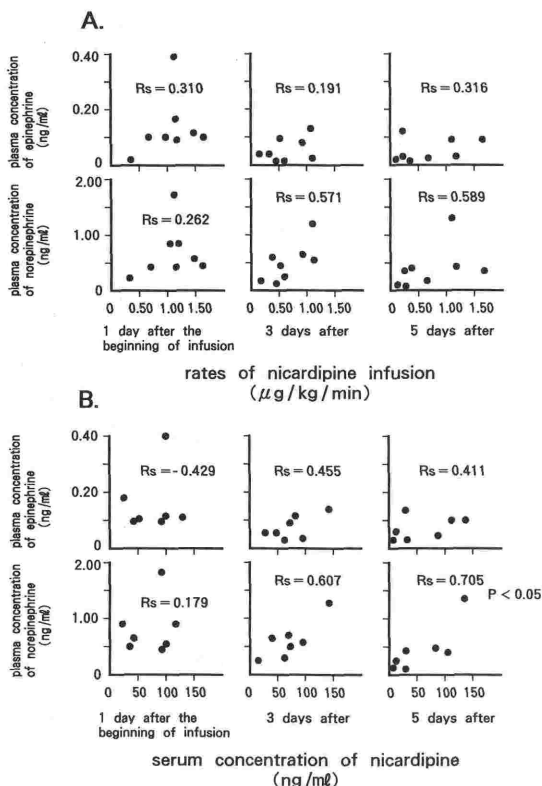


Fig. 5 A. Correlation between rates of nicardipine infusion and plasma catecholamine levels. B. Correlation between serum nicardipine levels and plasma catecholamine levels.

度と血中カテコラミン濃度の関係 (Fig. 5)

3日後, 5日後においてニカルジピン投与量が多い方が, 血中ノルエピネフリン濃度が高い傾向を示した。

5日後の血中ニカルジピン濃度と血中ノルエピネフリン濃度の間には有意な正の相関関係が認められ, 3日後においては, 血中ニカルジピン濃度が高い方が, 血中ノルエピネフリン濃度が高い傾向を示した。

考 案

ニカルジピンは, 速効性で適度な降圧を示し⁴⁾, 蓄積作用がなく⁵⁾, 心⁶⁾, 腎⁷⁾などに及ぼす影響が少ないため, 内科領域では高血圧のコントロールに経口で頻用されている。

一方, 静注製剤は, 麻酔中の異常高血圧に対しては bolus⁸⁾ あるいは持続静注⁹⁾ で, 低血圧麻酔としては持続静注¹⁰⁾ で用いられ, 速やかな, し

かも適度な降圧が得られ, 心係数は増加し有用であると報告されている。これらの利点から現在ニカルジピンは, ICU においても血圧のコントロール目的で持続静注されてきており, われわれの施設でも長期に及ぶ持続静注施行症例が増加している。

しかし, ニカルジピンを長期にわたり持続静注した場合の循環動態などに関する報告は見あたらない。そこでわれわれは, ニカルジピン長期持続静注症例について, 循環動態を検討するとともに, 交感神経系の緊張状態の1指標としての血中カテコラミン濃度について検討を加えた。

ニカルジピンの唯一欠点になり得る点として, 頻脈¹¹⁾ があげられる。一般に血圧が低下すると圧反射により反射性の頻脈が生じるが, カルシウム拮抗薬による血圧下降時にも同様に頻脈が発生することが知られており¹²⁾, ニカルジピンによる頻脈は, bolus 静注後5分で, 経口投与後30分で生じ, 約3時間持続すると報告されている¹³⁾。また低血圧麻酔としてニカルジピンを短時間持続静注した場合, 投与中止後30分では頻脈が持続していると報告されている¹⁴⁾ が, いつまで持続するかは検討されていない。長時間の投与における報告としては, 椎名ら¹⁵⁾, Young ら³⁾ のものがある。椎名らは, 健康成人に1日1回2時間のニカルジピン持続静注 (8 mg/日) を5日間行い, 3日め, 5日めの心拍数増加は, 1日めよりは軽度で, いずれの投与日にも投与中止後約1時間で投与前値に復したと述べている。Young らの報告は経口投与によるもので, 本態性高血圧患者に1日3回のニカルジピン経口投与 (60-120 mg/日) を2か月あまり行い, 2-3日後には圧反射の reset が生じ頻脈が認められなくなると述べている。われわれの今回の研究では, 長期間の検討ということで時間単位の細かい測定は行なっていないが, ニカルジピンを持続静注した場合, 6時間後には投与前に比べて血圧は低下し, 心拍数は増加しており, 反射性の頻脈を呈していた。しかし, 1日後には血圧は6時間後と同様に低下していたものの, 心拍数は投与前値と同程度にまで減少しており, 3日後, 5日後も同様であった。すなわち, 1日後以降は反射性の頻脈は認められず, 圧反射の reset が生じているものと考えられた。

ニカルジピン投与後の圧反射による頻脈には,

交感神経系の過緊張が関与していると言われていた¹³⁾。福崎ら²⁾、武田ら¹⁶⁾は、ニカルジピンによる低血圧麻酔中は血中カテコラミン濃度が上昇し、交感神経系が賦活された状態であると述べ、谷岡ら¹⁷⁾は、ニカルジピン bolus 投与60分後にも血中ノルエピネフリン濃度が増加傾向を示したと報告している。本研究では、3日後、5日後に、ニカルジピン投与量が多い、あるいは血中ニカルジピン濃度が高い方が血中ノルエピネフリン濃度が高い傾向を示し、5日後の血中ニカルジピン濃度と血中ノルエピネフリン濃度の間に有意な正の相関が認められたことから、ニカルジピンは、長期持続静注時にも量依存性に血中ノルエピネフリン濃度を増加させる、すなわち交感神経系を賦活する可能性が示唆された。そこで、経時的に見てみると、1日後に異常高値を示した血中エピネフリン、ノルエピネフリン濃度が3日後、5日後には低下した。1日後の採血時が、少なくとも手術後10時間以上経過しており、直接手術、麻酔の影響は少ないと考えられたが、脳浮腫などがストレスとなり、1日後の血中カテコラミン濃度が高かった可能性は否定できない。しかし、3日後、5日後には血圧は低下したのみならず、変動幅も減少したことから、ニカルジピンの持続静注による降圧が循環動態の安定をもたらしたと思われ、これが2次的に交感神経系の緊張緩和をもたらし、血中カテコラミン濃度が低下したものと考えられた。

以上より、ニカルジピンは、投与量依存性に交感神経系を賦活する作用を有するが、長期持続静注による血圧管理下では、循環動態の改善により、交感神経系の緊張は緩和すると考えられた。

結 語

ニカルジピン長期持続静注症例の循環動態、血中カテコラミン濃度について検討した。

ニカルジピン投与後1日以降、血圧は低下、安定し、頻脈を認めず、血中カテコラミン濃度は漸減した。

以上より、ニカルジピン長期持続静注では、投与開始1日後以降、交感神経系の過緊張は持続しないことが示唆された。

なお本稿の要旨は、第12回日本循環制御医学会

総会(1991, 東京)において発表した。

稿を終えるにあたり、血中濃度測定にご協力いただいた香川県立中央病院検査室スタッフ、山之内製薬株式会社に深謝いたします。

引用文献

- 1) Tran, M. A., Blanquart, G. S., Valet, P., et al.: Is adrenal medulla involved in the antihypertensive effect of nicardipine? *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **244**:1116-1120, 1988.
- 2) 福崎 誠, 新谷貞代, 島田真由美, 他: ニカルジピン持続投与による人為血圧制御時の血漿カテコラミン濃度—ニカルジピン単独およびエンフルラン併用時—. *麻酔と蘇生* **24**: 309-313, 1988.
- 3) Young, M. A., Watson, R. D. S., Littler, W. A.: Baroreflex setting and sensitivity after acute and chronic nicardipine therapy. *Clin. Sci.* **66**: 233-235, 1984.
- 4) Krakoff, L. R.: Nicardipine monotherapy in ambulatory elderly patients with hypertension. *Am. Heart J.* **117**:250-255, 1989.
- 5) Brown, III, S. T., Freedman, D., DeVault, G. A., et al.: Safety, efficacy and pharmacokinetics of nicardipine in elderly hypertensive patients. *Br. J. clin. Pharmacol.* **22**:289S-295S, 1986.
- 6) 安富栄生, 御幡千里, 西庵克彦, 他: 虚血性心疾患に対する Ca⁺⁺ 拮抗剤, 塩酸ニカルジピンの効果—血行動態, 冠循環, 局所心筋代謝について—. *臨床と研究* **62**: 2268-2274, 1985.
- 7) Effects of nicardipine on blood pressure and renal function in elderly hypertensive patients with renal dysfunction. *Am. Heart J.* **117**:243-249, 1989.
- 8) Kishi, Y., Okumura, F., Furuya, H.: Haemodynamic effects of nicardipine hydrochloride. Studies during its use to control acute hypertension in anaesthetized patients. *Br. J. Anaesth.* **56**: 1003-1007, 1984.
- 9) 萩谷雅人, 飯島一彦, 水口公信, 他: 塩酸ニカルジピンの手術時異常高血圧に対する降圧作用. *臨床麻酔* **14**: 650-654, 1990.
- 10) 福崎 誠, 島田真由美, 後藤 裕, 他: ニカルジピン持続投与とエンフルレン併用による人為血圧制御のさいの血行動態に及ぼす影響. *麻酔* **37**: 327-333, 1988.
- 11) Hiramatsu, K., Yamagishi, F., Kubota, T., et al.: Acute effects of the calcium antagonist, nifedipine, on blood pressure, pulse rate, and the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* **104**: 1346-1350, 1982.
- 12) 元村 成: Ca 拮抗薬による反射性頻脈における Circulating Catecholamines の関与. *薬理と治療* **12**: 1359-1366, 1984.
- 13) Sorkin, E. M., Clissold, S. P.: Nicardipine. A review of pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy, in the treatment of angina pectoris, hypertension and related

- cardiovascular disorders. *Drugs*. **33**:296-345, 1987.
- 14) 武田昭平, 稲田 豊, 田代典子, 他:ニカルジピンによる低血圧麻酔の血行動態に及ぼす影響. *麻酔* **39**: 1586-1596, 1990.
- 15) 椎名 明, 細田 瑛一, 樋口三朗, 他:健常人に対する塩酸ニカルジピンの連続静脈内持続注入一血行動態および薬物体内動態の検討一. *基礎と臨床* **20**: 1114-1124, 1986.
- 16) 武田昭平, 森本冬樹, 茂澤典子, 他:ニカルジピンによる低血圧麻酔の内分泌系に及ぼす影響. *麻酔* **37**: S 348, 1988.
- 17) 谷岡富美男, 長尾博文, 尾山 力, 他:ニカルジピンの術後内分泌機能に及ぼす影響. *麻酔* **37**: 180-183, 1988.

Changes of sympathetic tone during long-term nicardipine infusion

Tomoki Nishiyama, Akihito Hirasaki, Yasuo Odaka
Junichi Araki, Kozo Seto and Isamu Goto

Department of Anesthesiology, Kagawa Prefectural
Central Hospital, Takamatsu, 760

Effects of long-term nicardipine infusion on sympathetic tone were studied in 8 patients, who had been infused nicardipine for more than 5 days in order to control blood pressure. Blood pressure and heart rate were measured at 6 hour, on 1st, 3rd and 5th day after the beginning of nicardipine infusion. Plasma catecholamine levels were measured on 1st, 3rd and 5th day after that. Systolic and diastolic blood pressure decreased significantly from 6 hours to 5 days of nicardipine infusion. Range of systolic blood pressure in a day reduced markedly on 3rd and 5th day. At 6 hour heart rate in-

creased significantly, but on 1st, 3rd and 5th day heart rate decreased to the level of preinfusion. Plasma concentration of epinephrine and norepinephrine decreased significantly on 3rd and 5th day compared with on 1st day. On 3rd and 5th day nicardipine infusion rate or serum concentration of nicardipine correlated well with plasma norepinephrine level. It was concluded that nicardipine might activate sympathetic system, but during long-term infusion nicardipine might decrease sympathetic tone by improvement of hemodynamics.

Key words: nicardipine, long-term infusion, plasma catecholamine level