

原 著

カテコラミン感受性低下に対するメチルプレドニソロンの有効性の検討

関 純彦* 土田 英昭* 並木 昭義*
 氏 家 良人* 表 哲夫* 宮部 雅幸*
 久米田 弘幸* 一宮 尚弘*

要 旨

カテコラミン持続投与中の循環不全患者を対象とし、カテコラミン感受性低下に対するコハク酸メチルプレドニソロン（以下 MP）500 mg の一回静注投与の効果を検討した。MP 投与6時間後のカテコラミン投与量減量の成否によって有効群および無効群の2群に分けた。対象患者15例中10例でカテコラミンの投与量を減量できた。特に感染性ショック症例の有効率が高く、8例中7例で有効であった。有効群では MP 投与1時間後から血圧と左室一回拍出仕事量係数の有意な上昇を示し、MP のカテコラミン感受性改善作用が示唆された。無効群は有効群に比べて MP 投与前より時間尿量、動脈血中ケトン体比の低値を示し、代謝性アシドーシスを呈していた。以上より、MP の有効性にはそれまでの臓器血流の良否が関与している可能性が推察された。

はじめに

循環不全患者の管理において、循環動態を維持するためにカテコラミンを持続的に投与することは今日では一般的な治療である。しかし、次第にカテコラミンに対する反応性が低下し、カテコラミンからの離脱が困難となる症例も珍しくない。これは、カテコラミンによる持続的な刺激によって、 β 受容体の脱感作¹⁾や受容体数の減少(down-regulation)²⁾が生じることによると説明さ

れている。近年、このようなカテコラミンの感受性低下がステロイドによって回復することが注目されており³⁾、臨床での有効性も報告されている⁴⁻⁷⁾。しかし、実際に脱感作や down-regulation が生じているかどうかの判断は臨床的には難しく、ステロイドがどのような症例に対して有効なのかは検討の余地があると思われる。そこで、カテコラミン投与中であつたカテコラミンに対する感受性低下が疑われた患者に対しコハク酸メチルプレドニソロンを投与し、循環動態の変化から有効群および無効群の2群に分けるとともに、臓器血流や原因疾患等についても検討した。

研究 方法

1990年4月より1991年5月までに札幌医科大学および関連施設のICUに入院した15症例を対象とした。対象症例は、各種ショック症例、開心術後の低心拍出量症候群、慢性心不全など、カテコラミンによる循環維持が必要で、かつカテコラミンに対する感受性低下が疑われた症例であった。手術中の患者は除外した。

対象患者はドパミン(DOA)やドブタミン(DOB)などのカテコラミンを24時間以上投与継続後、なおカテコラミンの増量が必要と判断された時点で、メチルプレドニソロン(MP)500 mg の一回静注を施行し、経過観察を行った。その後必要に応じてカテコラミン投与量の増減を行なった。カテコラミンの増減は主治医の判断に任せ、輸液輸血、血管拡張薬投与などの必要な処置は通常どおり行なった。

*札幌医科大学麻酔学教室

表1 対象症例

	No.	年齢	性別	病 態	原 疾 患
有 効 群	1	74	M	感染性ショック	急性膵炎
	2	46	M	感染性ショック	肺塞栓症
	3	71	F	感染性ショック	膿胸
	4	60	M	低心拍出量症候群	ASD patch closure 術後
	5	71	M	感染性ショック	食道癌
	6	68	M	感染性ショック	胸部下行大動脈瘤
	7	59	M	感染性ショック	解離性大動脈瘤
	8	56	M	感染性ショック	僧帽弁置換術後
	9	67	M	慢性心不全	肺性心
	10	80	M	低心拍出量症候群	急性心筋梗塞
無 効 群	11	64	M	急性循環不全	脊髄損傷 (蘇生後)
	12	66	M	感染性ショック	肺塞栓症
	13	75	M	低心拍出量症候群	CABG 術後
	14	54	M	急性循環不全	脚気心 (蘇生後)
	15	76	M	急性循環不全	低血糖性昏睡 (蘇生後)

必須の観察項目は収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数, 中心静脈圧, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 心拍出量などの循環諸量の他に尿量, 動脈血ガス分析, 動脈血ケトン体比, 血中カテコラミン濃度とし, 観察時期は MP 投与時および投与 1, 2, 3, 6 時間後とした。また, 得られた循環諸量より左心室一回拍出仕事係数 (LVSWI) と末梢血管抵抗係数 (SVRI) を求めた。

MP 投与がどのような症例において効果的に働くのかを検討するために, カテコラミン投与減量の成否によって有効群, 無効群の 2 群に分けて検討した (表 1)。MP 投与 6 時間後にカテコラミン投与量を減量できた症例は有効, MP 投与によってもなおカテコラミンの増量が必要であった症例は無効とした。また, カテコラミン投与量が不変であった症例については, MP 投与 6 時間後の収縮期血圧が MP 投与前に対して 20% 以上上昇したものを有効とした。

結果は平均値±標準誤差で示した。平均値の差の検定は Student-t test を用い, $p < 0.05$ をもって有意差とした。

成 績

表 1 に有効群および無効群それぞれの年齢, 性別, 病態と原疾患を示した。両群間で年齢, 身長, 体重に有意差はなかった (表 2)。感染性ショックは 8 例中 7 例が有効と高い有効率 (87.5%) を

表 2 各群の背景因子

	年 齢 (歳)	性 別 (男/女)	身 長 (cm)	体 重 (kg)
有効群 (N=10)	65.2±3.2	9/1	162.8±2.8	57.0±3.5
無効群 (N=5)	67.0±4.0	5/0	159.8±3.5	53.4±4.0

mean±SE

示した。低心拍出量症候群は 3 例中 2 例が有効であった。肺性心による慢性心不全が 1 例あり, 有効であった。急性循環不全は 3 例すべてが心肺蘇生後の症例であったが, いずれも無効であった。

図 1 に両群の血圧, 心拍数, 心拍出量, 左心室一回拍出仕事係数 (LVSWI) の経時変化を示す。無効群では血圧に有意な変化は生じなかったが, 有効群では収縮期血圧が MP 投与 1 時間後から, 拡張期血圧が MP 投与 2 時間後から有意に上昇した。この血圧上昇は MP 投与 6 時間後においても維持され, 両群間の収縮期および拡張期血圧に有意な差が生じた。心拍数は両群でやや減少の傾向がみられた。心拍出量は, 有効群で増加, 無効群では減少の傾向がみられた。LVSWI は無効群では有意な変化を示さなかったのに対し, 有効群では MP 投与 1 時間後より有意に上昇し, MP 投与 6 時間後には両群間に有意差が生じた。両群の中心静脈圧, 肺動脈圧, 肺動脈楔入

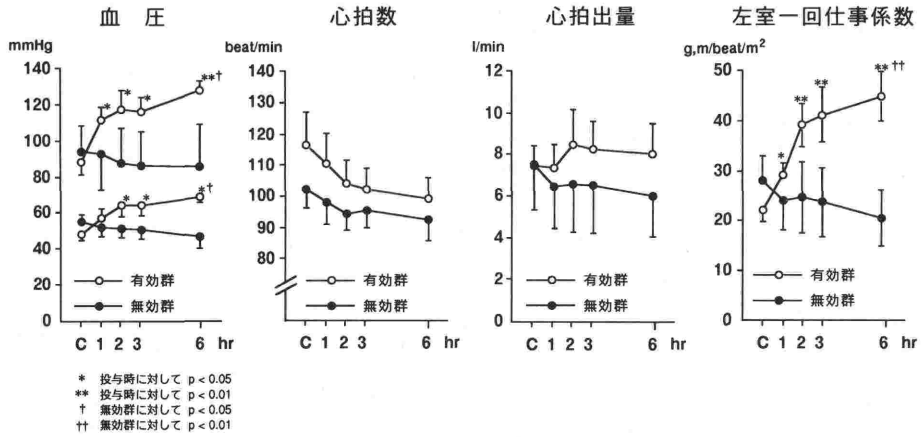


図1 メチルプレドニソロン投与後の血圧, 心拍数, 心拍出量, 左室一回拍出仕事係数の変化 (mean±SE)

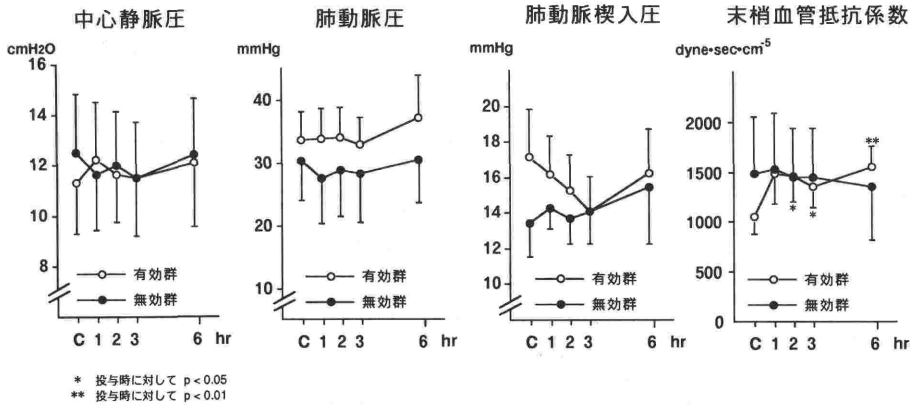


図2 メチルプレドニソロン投与後の中心静脈圧, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 末梢血管抵抗係数の変化 (mean±SE)

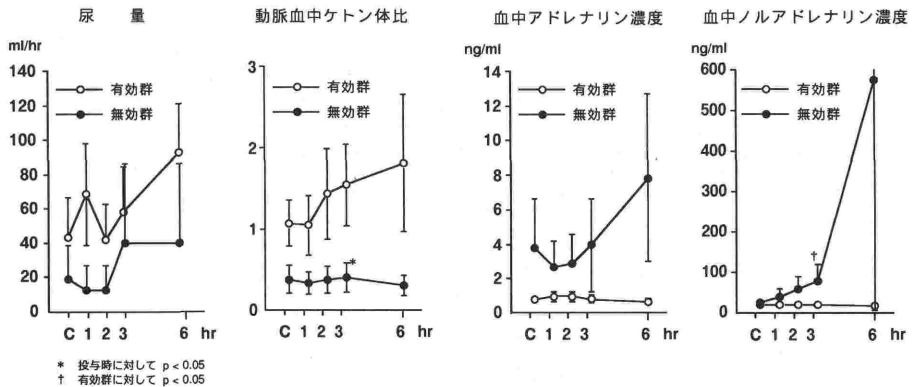


図3 メチルプレドニソロン投与後の尿量, 動脈血中ケトン体比, 血中カテコラミン濃度の変化 (mean±SE)

圧はいずれも有意な変化を示さなかった(図2).末梢血管抵抗係数(SVRI)は,無効群では有意な変化は示さなかったが有効群ではMP投与2時間後から有意に上昇した(図2).

酸塩基平衡の経時的变化を図4に示す.動脈血pHおよびbase excess(BE)は,MP投与1時間後から6時間後において無効群は有効群に比べて有意に近い値を示した.動脈血炭素ガス分圧(PaCO₂)にはいずれの時点においても群間差は認められなかった.

時間尿量は有効群においてMP投与時43±24 m/hrであったが,MP投与6時間後には93±28 m/hrと上昇した.MP投与時のAKBRの平均値は,有効群で1.02±0.29,無効群では0.32±0.15と,有効群で高い値を示した.MP投与後もいずれの時点でも無効群に比べて有効群で高い値を示した.無効群ではMP投与3時間後に有意に上昇したものの,MP投与6時間後には前値に戻った(図3).

MP投与時の両群の血中アドレナリン濃度は,有効群 0.52±0.16 ng/ml,無効群 3.54±2.55 ng/ml,血中ノルアドレナリン濃度は有効群 7.8±3.0 ng/ml,無効群 12.6±7.2 ng/mlと正常値を大きく上回っていた.無効群ではMP投与後も上昇の傾向を示し,MP投与3時間後における血中ノルエピネフリン濃度に両群間で有意差が生じた(図3).

考 案

カテコラミン感受性低下は,カテコラミン刺激の濃度と量に依存して起こるといわれている⁹⁾.

しかし,重症心不全¹⁰⁾やエンドトキシン血症¹¹⁾,出血性ショック¹²⁾などカテコラミン投与を必要とする病態では,すでに内因性カテコラミン濃度の上昇に起因するβ受容体数の減少が生じていると考えられる.本研究ではカテコラミン感受性低下を想定し,カテコラミン投与24時間以上の各種ショック患者を対象とした.MP投与時の両群の血中カテコラミン濃度は正常値を大きく上回っており,患者は長時間にわたって高濃度のカテコラミンに暴露されていたと考えられる.

副腎皮質ステロイドの循環系への影響として,1)心筋に対する直接陽性変力作用,2)カテコラミン増強作用,3)α受容体遮断による血管拡張作用,4)平滑筋直接作用による血管拡張作用,5)心筋抑制物質(MDF)の産生抑制作用が考えられてきた⁸⁾.しかし,ステロイドの生体への作用は複雑であり,循環動態への影響やその機序については一致した見解がない.近年,ステロイドがカテコラミン感受性低下に対して拮抗的に働くことが報告されている^{4-7,13-16)}.ヒトの顆粒球やリンパ球を用いた研究ではβ刺激薬によるβ受容体数減少がステロイドによって回復することが示されている¹³⁻¹⁶⁾.また,down-regulationの機序としてβ受容体に特異的なmRNA濃度が低下すること¹⁷⁾,ハムスター平滑筋を用いた実験ではステロイドはmRNA濃度低下を回復させる¹⁸⁾ことなどが知られている.すなわちステロイドは遺伝子転写の調節によってβ受容体数を回復させると考えられている¹⁹⁾.

ショックに対するステロイドの効果をみた臨床的研究では,これまでSchumer²⁰⁾の報告に代表

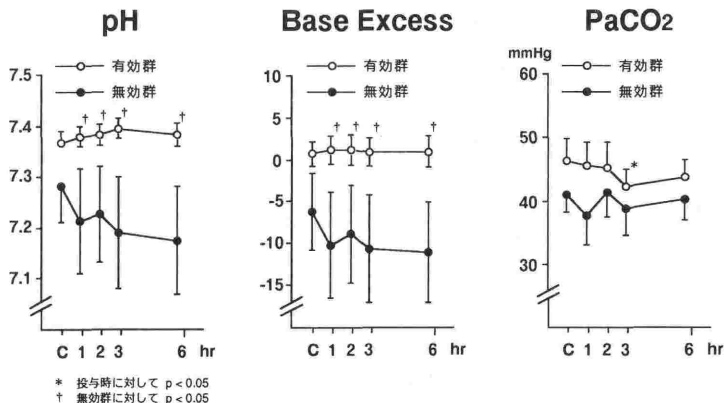


図4 メチルプレドニゾン投与後の動脈血pH, base excess, PaCO₂の変化(mean±SE)

されるように MP 30 mg/kg という大量投与で死亡率を検討する研究が主であった。しかし、近年ではカテコラミン感受性の回復という見地から MP 5-10 mg/kg の投与で循環動態の改善がみられるという臨床報告が相継いでいる^{4-7,14)}。小川⁵⁾は全国多施設試験におけるカテコラミン感受性低下症例141例を対象とし、MP 5-10 mg/kg 投与は全症例の約55%に循環動態の改善をもたらしたと報告している。今回の研究では MP 500 mg の一回投与で、15例中10例(67%)が有効と判定された。有効群では血中カテコラミン濃度および中心静脈圧や肺動脈楔入圧の変化を伴わずに血圧の上昇をみている。また、血圧と LVSWI の時間的経過は一致しており、MP 投与1時間後から上昇し始め投与6時間後には無効群と比べて有意に改善した。以上のことから、血圧上昇は主に MP のカテコラミン感受性改善作用による心収縮力増強によると考えられる。また、有効群では SVRI の上昇もみられ血圧上昇に寄与していると考えられる。有効群10例中7例は感染性ショックでありそのほとんどが hyperdynamic sepsis であった。したがって有効群の SVRI の上昇は、主に hyperdynamic sepsis における SVRI の低下がステロイドによって改善したことによるが、その作用機序は不明である。

このような MP の循環動態に対する効果は投与1時間後においてすでに現れ、これまでの報告^{4-7,14)}と一致した。また、MP 投与6時間後にはほとんどの症例でカテコラミンの減量に成功したが、なおも循環動態は無効群に対して有意に保たれていた。このように MP のカテコラミン感受性に対する効果の発現は意外に早く数時間のうちに現れ、少なくとも6時間は持続する。しかし、MP の投与量や投与間隔についてはなおも検討が必要と思われる。

今回の研究で高い有効率を示したのは感染性ショック症例であった(8例中7例)。小川⁵⁾の報告でも、感染性ショック症例31例中30例(96.7%)で全身状態の改善をみたという。実験的にはエンドトキシン投与がアデニル酸シクラーゼ活性の低下や β 受容体数の減少をもたらすことが知られている²¹⁾。また、hyperdynamic sepsis モデルにおいても同様に down-regulation が生じる²³⁾。このような β 受容体の変化は感染性ショックの心

抑制に関与している可能性があり、治療としてのカテコラミン持続投与は down-regulation をさらに進行させると思われる。エンドトキシンによる β 受容体数の減少は主に血漿カテコラミン濃度の上昇に起因すると考えられている^{11,22)}。しかし、感染性ショックにおいてはサイトカインや活性酸素基の活性化がカテコラミンと異なる機序で β 受容体数に影響を与えている可能性も指摘されている^{23,24)}。したがって、ステロイドの補体活性化抑制作用²⁵⁾ や活性酸素産生抑制作用²⁶⁾ なども β 受容体数に関与している可能性がある。このような作用は β 受容体と無関係に循環動態を改善している可能性も否定できない。

一方、急性循環不全の3症例ではいずれも MP 投与による循環動態の改善はみられなかった。これらの症例はいずれも心肺停止状態で搬入された蘇生後の症例であった。崎尾ら⁶⁾も心筋梗塞による心肺蘇生後の1症例では MP 投与によってもカテコラミン投与量を減量できなかったことを報告しており、急性心筋虚血ではカテコラミンに対する反応性が逆に亢進しているためではないかと推論している。心肺蘇生後の心機能は、虚血による壊死や再灌流による細胞障害の程度によって大きく影響され^{27,28)}、 β 受容体数の変化が直接心機能には反映されにくいと考えられる。

ショックの治療では、循環動態の改善とともに、重要臓器の血流を維持し組織での代謝を円滑にすることが重要である。そこで今回われわれは、組織での代謝や細胞の機能を評価する指標として、尿量、動脈血中ケトン体比(AKBR)および動脈血の pH, base excess (BE) の変動についても検討した。

MP 投与時の時間尿量は、有効群で無効群よりも高い値を示した。MP 投与後は両群で尿量が増加する傾向を示したが、特に有効群でその傾向が強かった。これは MP 投与による循環動態の改善によって腎血流量が良好に保たれたためと考えられる。

AKBR は、肝ミトコンドリアの酸化還元状態を反映するといわれており、肝血流量の低下や低酸素血症、出血性ショックなどで低下することが知られている²⁹⁾。MP 投与時の AKBR の平均値は有効群で高い値を示した。有効群では MP 投与後も AKBR は保たれ、むしろ上昇する傾向に

あった。これは MP 投与によって循環動態が改善し、カテコラミン投与量の減量も可能となったため、肝動脈血流が良好に保たれた結果と推察できる。無効群では、AKBR は MP 投与3時間後に上昇したものの、投与6時間後には前値に戻った。AKBR が0.4以下に低下した場合は、肝ミトコンドリアにおける TCA サイクルの回転が抑制され、代謝産物が蓄積する²⁹⁾。また、MP 投与時の AKBR が0.25以下の症例はいずれも無効群に属したが、このような状態では肝ミトコンドリアに不可逆的变化がおり、現時点では有効な治療法はないと考えられている²⁹⁾。

動脈血 pH および BE は、有効群ではほぼ正常値で推移した。これに対し無効群では、MP 投与前より代謝性アシドーシスを呈し、MP 投与後も改善することなくむしろ進行する傾向にあった。アシドーシスの down-regulation やそれに対するステロイドの作用への影響についてはまだ知られていない。しかし、アシドーシス時には心筋のカテコラミン感受性が低下することが知られている³⁰⁾。また、pH の低下は直接心収縮力を抑制する³⁰⁻³²⁾。以上のように、MP 投与前の血圧は両群で差がないのにも関わらず、無効群では有効群に比べて重要臓器や末梢組織の血流を反映する検査の値が低値を示し、MP 投与後の改善も芳しくなかった。重要臓器や末梢組織の血流が障害された病態では反射性の交感神経緊張が起り、血中カテコラミン濃度が上昇しホメオスタシスが保たれる。しかし、交感神経が過度に緊張すると、ますます臓器組織血流の減少を招き悪循環に陥る。ショック状態ではこのような病態の重症度が大きく予後を左右し、これが結果として今回の有効群無効群の分類につながったものと考えられる。

感染性ショックに対するステロイドの効果は、1987年に Bone ら³³⁾ や Hinshaw ら³⁴⁾ による対照群を設けた多施設間の prospective study で有効性が疑問視された。しかし、これらの研究はいずれも MP 30 mg/kg の大量投与であること、また、ショック状態に陥ってない症例を含む敗血症早期の段階での投与でありカテコラミンに対する down-regulation の有無については不明である点で本研究と異なる。今後は MP の投与量や長期的な予後について対照群を設けた厳密な検討が必要である。

まとめ

15例のカテコラミン投与患者に対し、メチルプレドニゾン (MP) 500 mg 静注によるカテコラミン感受性低下に対する効果を検討したところ10例であった。特に感染性ショック症例で高い有効率 (87.5%) を示した。心肺蘇生後の2症例ではいずれも無効であった。無効であった症例は MP 投与前より代謝性アシドーシスおよび動脈血中ケトン体比が低値を示し、MP 投与による改善は認められなかった。

なお、当研究を実施した施設は札幌医科大学救急集中治療部 (氏家良人)、旭川赤十字病院 (表哲夫)、市立釧路総合病院 (宮部雅幸)、市立小樽病院 (久米田幸弘)、市立旭川病院 (一宮尚弘) である。

文 献

- 1) Chang, H. Y., Klein, R. M., Kunos, G.: Selective desensitization of cardiac beta adrenoceptors by prolonged in vivo infusion of catecholamines in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 221:784-789, 1982.
- 2) Vatner, D. E., Vatner, S. F., Nejima, J., et al.: Chronic norepinephrine elicits desensitization by uncoupling the β -receptor. *J Clin Invest* 84: 1741-1748, 1989.
- 3) Svedmyr, N.: Action of corticosteroids on beta-adrenergic receptors. Clinical aspects. *Am Rev Respir Dis* 141:S31-S38, 1990.
- 4) 御村光子, 久米田幸弘, 金谷憲明, 他: カテコラミン依存性の肺性心患者におけるステロイドの昇圧効果. *ICU と CCU* 15: 1305-1309, 1991.
- 5) 小川 龍: カテコラミン感受性低下症例に対するメチルプレドニゾンの効果. *麻酔* 41: 421-433, 1992.
- 6) 崎尾秀彰, 佐藤友則, 寺尾一木, 他: カテコラミン依存症例に対するメチルプレドニゾンの効果. *ICU と CCU* 16: 757-763, 1992.
- 7) 水本一弘, 篠崎正博, 前田 浩, 他: 糖質コルチコイドによるカテコラミン感受性回復作用の臨床的検討—血行動態および血中カテコラミン濃度との関連. *ICU と CCU* 16: 877-881, 1992.
- 8) 小川 龍: 副腎皮質ステロイドの循環系への影響. *循環制御* 13: 1-2, 1992.
- 9) Su, Y., Harden, T. K., Perkins, J. P.: Isoproterenol-induced desensitization of adenylate cyclase in human astrocytoma cells. *J Biol Chem* 254:38-41, 1979.
- 10) Fowler, M. B., Bristow, M. R.: Rationale for beta-adrenergic blocking drugs in cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 55:120D-124D, 1985.

- 11) Silverman, H. J., Lee, N. H., El-Fakahany E. E.: Effects of canine endotoxin shock on lymphocytic beta-adrenergic receptors. *Circ Shock* 32: 293-306, 1990.
- 12) Mizumachi, K., Yahagi, M., Kawabata, H., et al.: Decreased beta-adrenergic receptor density in rat myocardium during hemorrhagic shock. *J Anesth* 5:404-411, 1991.
- 13) Skubitz, K. M., Hammerschmidt, D. E.: Corticosteroids reversibly inhibit chemotactic peptide-receptor binding and granulocyte response, yet allow desensitization and receptor down-regulation. *Blood* 68:830-836, 1986.
- 14) 小川 節, 新宮 興, 曲淵達雄, 他: ドパミン投与患者におけるメチルプレドニソロンの顆粒球 β 受容体数増加作用. *麻酔* 39: 1694-1700, 1990.
- 15) Hui, K. K. P., Conolly, M. E., Tashkin, D. P.: Reversal of human lymphocyte β -adrenoceptor desensitization by glucocorticoids. *Clin Pharmacol Ther* 32:566-571, 1982.
- 16) Brodde, O. E., Brinkmann, M., Schemuth, R., et al.: Terbutaline-induced desensitization of human lymphocyte β_2 -adrenoceptor. Accelerated restoration of β -adrenoceptor responsiveness by prednisolone and ketotifen. *J Clin Invest* 76: 1096-1101, 1985.
- 17) Hadcock, J. R., Malbon, C. C.: Down-regulation of β -adrenergic receptors. Agonist-induced reduction in receptor mRNA levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 85:5021-5025, 1988.
- 18) Collins, S., Caron, M. G., Lefkowitz, R. J.: β_2 adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J Biol Chem* 263:9067-9070, 1988.
- 19) Fraser, C. M., Venter, J. C.: Beta-adrenergic receptors, Relationship of primary structure, receptor function, and regulation. *Am Rev Respir Dis* 141:S22-S30, 1990.
- 20) Schumer, W.: Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 184:333-341, 1976.
- 21) Shepherd, R. E., McDonough, K. H., Burns, A. H.: Mechanism of cardiac dysfunction in hearts from endotoxin-treated rats. *Circ Shock* 19: 371-384, 1986.
- 22) Shepherd, R. E., Lang, C. H., McDonough, K. H.: Myocardial adrenergic responsiveness after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am J Physiol* 252:H410-H416, 1987.
- 23) 矢萩真弓, 本多とも子, 水町勝子, 他: 細菌性ショック時の兎心筋 β 受容体数の変化—Hyperdynamic sepsis モデルにおける down regulation およびサイトカイン投与の影響—. *呼と循* 39: 1209-1213, 1991.
- 24) Kramer, K., Rademaker, B., Rozendal, W. H. M., et al.: Influence of lipid peroxidation on β -adrenoceptors. *FEBS Lett* 198:80-84, 1986.
- 25) Hammerschmidt, D. E., White, J. E., Craddock, P. R., et al.: Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation: A possible mechanism for their efficacy in shock state. *J Clin Invest* 63:798-803, 1979.
- 26) Korchak, H. M., Weissman, G.: Changes in membrane potential of human granulocytes antecede the metabolic responses to surface stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 75:3818-3822, 1978.
- 27) 目野 宏, 金出英夫: カルシウム過剰負荷と心筋細胞障害. *蛋白質核酸酵素* 35: 1845-1953, 1990.
- 28) 葛谷恒彦, 藤 久和, 五島喜興太, 他: 心筋酸素パラドックスと活性酸素. *蛋白質核酸酵素* 35: 1854-1863, 1990.
- 29) 薦原康行, 木内哲也, 徳永行彦, 他: 肝臓の Redox 理論. *ICU and CCU* 12: 953-962, 1988.
- 30) 浅野 泰, 田部井薫: Acidosis の心血管系への作用. *臨床水電解質* 5: 11-14, 1986.
- 31) Orchard, C. H., Hamilton, D. L., Astles, P., et al.: The effect of acidosis on the relationship between Ca^{2+} and force in isolated ferret cardiac muscle. *J Physiol* 436:559-578, 1991.
- 32) Reber, W. R., Weingart, R.: Ungulate cardiac purkinje fibres: the influence of intracellular pH on the electrical cell-to-cell coupling. *J Physiol* 328:87-104, 1982.
- 33) Bone, R. C., Fisher, C. J., Clemmer, T. P., et al.: A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 317: 653-658, 1987.
- 34) Hinshaw, L., Peduzzi, P., Young, E., et al.: (The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group): Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. *N Engl J Med* 317:659-665, 1987.

Effects of methylprednisolone in patients suspected desensitization to catecholamines

Sumihiko Seki, Hideaki Tsuchida, Akiyoshi Namiki
Yosihito Ujike, Tetsuo Omote, Masayuki Miyabe
Hiroyuki Kumeta and Takahiro Ichimiya

Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College

The effect of methylprednisolone (MP), 500 mg, administered intravenously, was evaluated in 15 patients with circulatory failure who had been dependent on catecholamine infusion for more than 24 hours. Ten patients (group A) showed circulatory improvement (increase in systolic blood pressure, left ventricular stroke work index and urine output) within 6 hours of the injection, allowing a reduction of their dose of catecholamine. Their plasma catecholamine levels were unchanged after the MP injection, indicating that it had improved sensitivity to catecholamine. Five patients (group B) did not show any amelioration in their circulatory status

after the MP injection and needed a further increase of catecholamine infusion. Seven out of 8 septic patients responded positively to the MP, whereas none of 3 patients in post-reanimation circulatory shock appeared to benefit. Urine output, arterial ketone body ratio, arterial pH, and arterial base excess were within normal range in group A at the time of MP injection, while they were out of normal limits in group B. The results suggest that MP injection is beneficial for some patients with circulatory failure whose tissue perfusion has not greatly deteriorated.

Key words: steroids, methylprednisolone, catecholamines, β -adrenergic receptor, desensitization