

ノルエピネフリン, メトキサミン (フェニレフリン)

林 行雄*

はじめに

ノルエピネフリンおよびメトキサミン (フェニレフリン) の主な薬理作用は $\alpha 1$ 受容体を介した血管収縮作用と考えられる。しかしながら、術中循環管理においてノルエピネフリンおよびメトキサミンを使用した場合、両者には多くの共通点と同時にいくつかの相違点もみられる。本稿では最初にこれらの薬物が作用するアドレナージック受容体の特性について触れた後、これらの薬理学的特性と相違点を我々の臨床データをもとに述べたいと思う。

アドレナージック受容体

循環作動薬の中でアドレナージック受容体の作動薬ならびに拮抗薬は現在でも最も頻用される薬物であろう。アドレナージック受容体については1948年に Ahlquist が2種類の異なる受容体の存在を仮説として提唱したのが最初であり¹⁾、それ以降2つの受容体は α 及び β 受容体として多くの研究者の関心と呼んできた。循環系では当初はこの2つの受容体はその存在部位により分類され α 受容体は血管に存在し血管収縮に関与、 β 受容体は心臓に存在し心収縮の増強に関与すると考えられた。その後これらの受容体にいくつかのサブタイプが存在することおよびその局在も複雑でその存在部位による分類では説明できなくなった。例えば心臓にも α 受容体のサブタイプである $\alpha 1$ 受容体の存在が確認され心収縮の増強に関与していること、 β 受容体のサブタイプである $\beta 2$ 受容体が血管に存在し血管拡張作用に関与す

ることなどがあげられる。また中枢神経には $\alpha 2$ 受容体が存在し、中枢性の循環制御に関与している事が知られている。現在 α 受容体は $\alpha 1$ および $\alpha 2$ の2つに、また β 受容体は $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 、および $\beta 3$ の3つの受容体に分類され、その後これらはさらに詳細なサブタイプの分類が提唱された。これらの詳細な分類は最近の分子生物学の進歩によりこれらサブタイプの受容体のクローニングがなされる事で証明されている²⁾。

メトキサミン, ノルエピネフリンの薬理作用 ; その共通点

ノルエピネフリンおよびメトキサミンはいずれも主として $\alpha 1$ 受容体に作用することで血圧の上昇を促す薬物である。施設によってはメトキサミンの代わりにフェニレフリンが常置されている場合もあるが、メトキサミンとほぼ同様の特徴を有する薬物である。血圧上昇の機序はおそらく血管収縮によるところが大きいと思われるが、直接の心臓への作用も否定できない。いずれにしろ術中の循環管理にあつては血圧低下時の血圧改善および重要臓器への灌流圧の維持を目的として用いられる。特に麻酔薬により引き起こされる血管拡張にともなう血圧低下には容量負荷とともに有効であると考えられる。しかしながら血管収縮に伴う後負荷の増加は心拍出量の低下等の心機能の低下を招く恐れがあり、特に患者が基礎疾患に心疾患を持つケースではその基礎疾患の重症度を考慮する必要があると思われる。すなわち血圧低下に対する対処として後負荷の増加が患者の心機能に好ましくないと思われるケースではむしろ β 作動薬が考慮されるべきであろう。

*国立循環器病センター麻酔科
(現:大阪大学医学部麻酔学教室)

メトキサミン, ノルエピネフリンの相違点

この2剤はよく似た薬理作用を有すると考えられているが, 一方では薬理的にもまた臨床における使用方法においても少なからず異なる点がある (表1). いずれの薬物もアドレナージック受

表1 メトキサミン, ノルエピネフリンの相違点

	メトキサミン	ノルエピネフリン
受容体	$\alpha 1$	$\alpha 1, \alpha 2, \beta$
投与方法	bolus 投与	持続投与
投与ルート	主に末梢ルート	原則として中枢ルート

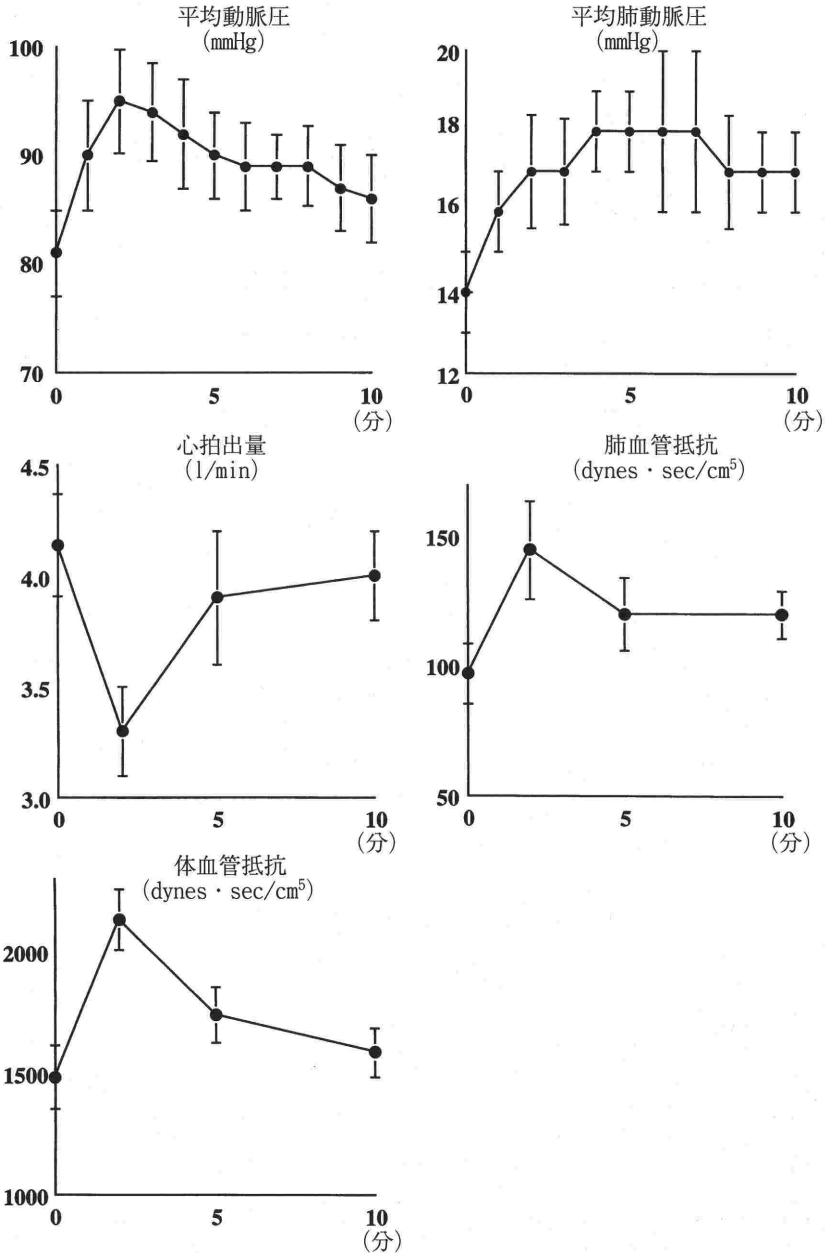


図1 メトキサミン bolus 投与 (0.02 mg/kg) 時の平均動脈血圧, 平均肺動脈圧, 心拍出量, 体血管抵抗, 肺血管抵抗の経時変化

容体を介してその薬理作用が発揮されるが、メトキサミンが臨床で使用可能な最も選択的な $\alpha 1$ アゴニストであるのに対してノルエピネフリンは強力な $\alpha 1$ アゴニストであるもののメトキサミンほどの選択的でなく、 β 受容体および $\alpha 2$ 受容体に対する作用も有する。もっともノルエピネフリンは脳-血液関門を通過しないため静脈内に投与した時は $\alpha 2$ 受容体の豊富な中枢神経系に

作用を及ぼさない。従って最近麻酔領域で注目されている $\alpha 2$ 受容体を介する中枢性の循環制御に関わることはない。一方臨床における投与方法においてはメトキサミンがbolusにて投与されるのがほとんどであるのに対してノルエピネフリンは持続投与が主であり、ノルエピネフリンのbolusによる投与は一般的でなく緊急時(例えばcoronary spasmなど)に限られている点である。

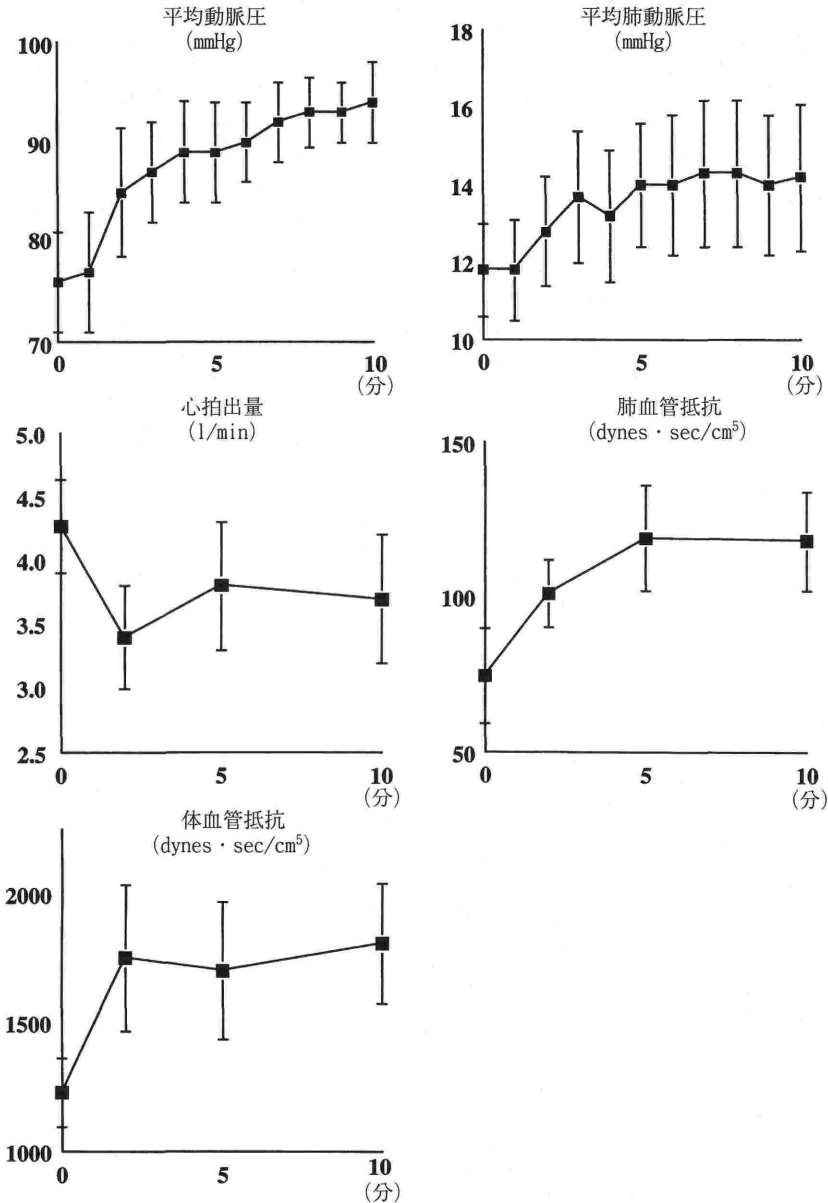


図2 ノルエピネフリン持続投与 (0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) 時の平均動脈圧, 平均肺動脈圧, 心拍出量, 体血管抵抗, 肺血管抵抗の経時変化

またこれら薬物の投与ルートとしてはメトキサミンは一般に末梢ルートからの投与が行われるが、ノルエピネフリンは中枢ルートからの投与が原則である。

冠動脈疾患患者への投与

従来からこれらの血管収縮剤が有効と考えられている疾患としては冠動脈疾患及び大動脈弁狭窄症があげられる。そこでこれらの薬物を実際の臨床使用方法において冠動脈疾患を有する患者に用いたときの循環動態の変化を検討した。国立循環器病センターにおいて冠動脈バイパス術を受ける患者を対象として麻酔導入後（フェンタニールおよびジアゼパム）、メトキサミンを $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ bolusにて静脈内投与した時とノルエピネフリンを $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持続静脈内投与した時の体循環および肺循環への影響を検討した。メトキサミンを静脈内に bolus にて投与した時の体動脈圧、肺動脈圧、心拍出量、体血管抵抗、肺血管抵抗を図1に示す。体動脈圧は投与後2分までに速やかに上昇し、その後ゆっくりと低下する。一方肺動脈圧は体動脈圧に比べて反応が遅く5分後まで上昇し、その後ゆっくりと低下する。心拍出量、および体血管抵抗の変化は体動脈圧の変化に類似する。肺血管抵抗も投与後2分まで上昇するが、その後の低下の程度は体血管抵抗に比してやや緩やかであり、メトキサミンによる $\alpha 1$ 受容体を介する血管収縮反応では体血管系と肺血管系では幾分異なる事が示唆された。次にノルエピネフリンを $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持続投与した時の変化を図2に示す。体動脈圧、肺動脈圧共に時間経過と共に上昇が認められる。これらの変化に対して心拍出量は投与後2分でかなりの低下が見られるものの、その後は回復が認められる。体血管抵抗は投与後2分までは速やかに上昇し、その後はほぼ

一定となる。一方肺血管抵抗は投与後5分までゆっくり上昇する。これらの結果からノルエピネフリンにおいてもメトキサミンと同様に体血管および肺血管抵抗への影響に相違が認められた。この2剤の結果を比較した時の際だった相違点として興味深いのはノルエピネフリンでは血管抵抗の低下が見られないにも拘わらず心拍出量の回復が認められる点であろう。これはメトキサミンにない現象であり、ノルエピネフリンが有する β 作用によるものと思われる。図1および図2の結果は両薬物を薬理学的な等価で比較したわけではないので、これだけでふたつの薬物の相違を述べるには無理があるかもしれない。しかしながら、ここで用いた投与量および投与方法は臨床で一般的に用いている方法であるので、実際の臨床麻酔においての両剤のプロフィールの相違、共通点をみる点で参考になると考える。

ま と め

麻酔中の血圧低下にはメトキサミン及びノルエピネフリンは速やかに血圧を改善するため周術期の血圧維持に有効な薬物である。しかしながら、後負荷が増加して心拍出量が減少するため患者の心機能の評価が重要である。ノルエピネフリンはその持続投与を継続することで血圧の上昇が継続する一方で、減少した心拍出量の改善がみられる。

文 献

- 1) Ahlquist RP : A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153 : 586-600, 1948
- 2) Hoffman BB, Lefkowitz RJ : Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE eds. *The Pharmacological basis of therapeutics*, 9th.ed. New York, McGraw-Hill, 1996, pp. 199-248