

## 血管拡張薬

小松 徹\*, 木村 智政\*, 藤原 祥裕\*  
西脇 公俊\*\*, 島田 康弘\*

## 緒 言

血管拡張薬は高血圧の治療, 虚血性心疾患, 手術中の出血を減少させる目的の低血圧療法, 周術期にみられる異常高血圧に対する降圧薬として用いられている。最近, 種々のカルシウム拮抗薬, プロスタグランジン E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>), ニトロプルシッド (SNP), ニトログリセリン (NTG), ニコランジルなどの静注用新薬が多数登場し, 血管拡張療法は幅広く行われている。血管拡張薬は病態, 手術侵襲の循環系への影響, 血管拡張薬の作用部位 (①静脈系作用, ②動脈系作用, ③混合型, ④心筋抑制作用) を考慮して, 循環管理薬として投与する必要がある。主な, 静脈内投与血管拡張薬の作用機序と作用部位は表 1 の通りである。今回は, SNP, アデノシン三リン酸 (ATP), カルシウム拮抗薬, NTG, ニコランジルの有効性, 副作用, 使いやすさを自律神経活動と密接に関連する心拍・血圧変動解析により検討する。

心拍・血圧変動周波数解析は自律神経系バイオシグナル解析の代表的なものであり, 低域周波数と高域周波成分に分けられ, 各周波数成分の個々の増減が自律神経活動の指標となることが知られている<sup>1,2)</sup>。心拍変動周波数成分の呼吸に一致した高域周波数成分 (0.15–0.5 Hz) は主に副交感神経系により支配されている。それより低い低域周波数成分 (0.15 Hz 以下) は交感・副交感両神経系により支配されている。また, 低域周波数はレニン-アンジオテンシン系とも密接に関連している。血圧変動周波数成分も心拍変動と同様に高

表 1 静脈内投与血管拡張薬 (作用機序と作用部位)

硝酸薬	ニトロプルシッド (動脈=静脈, 混合)
	ニトログリセリン (静脈>動脈)
	ニコランジル (静脈>動脈)
交感神経 $\alpha_1 \cdot \alpha_2$ 受容体遮断:	フェントラミン (動脈>>静脈)
自律神経節遮断	トリメタファン (静脈>動脈)
血管平滑筋弛緩:	ヒドララジン (動脈)
	プロスタグランジン E <sub>1</sub> (動脈, 冠血流, 腎血流)
	アデノシン三リン酸 (動脈)
カルシウムチャネル遮断:	ベラパミール (動脈+心筋抑制),
	ジルチアゼム (動脈+陰性変時作用),
	ニカルジピン (動脈)

域周波数, 低域周波数の 2 成分に分けられる。血圧変動低域周波数成分は交感神経系の指標として知られている<sup>2)</sup>。

## ニトロプルシッド (SNP)

SNP は, 速効性で短時間作用性, 調節性に富み, 抵抗血管, 容量血管を同程度に拡張し心拍出量を変化させない。また, シアン中毒, 脳血流の増加, 血液凝固異常が副作用として知られている。脊椎側弯症手術時の SNP による低血圧麻酔時の動脈圧変動周波数解析を検討した (図 1)。麻酔前は血圧変動周波数解析では低域周波数成分が大きい。高域周波成分は自発呼吸数の変動のために分散している。人工呼吸下インフルラン+亜酸化窒素+酸素麻酔中は交感神経, およびレニン-アンジオテンシンに関連する低域周波数成分は著明に減少をしている。SNP により平均血圧 50 mmHg

\*名古屋大学医学部麻酔学講座

\*\*名古屋第一赤病院

## 麻酔前    麻酔導入後    低血圧    低血圧後

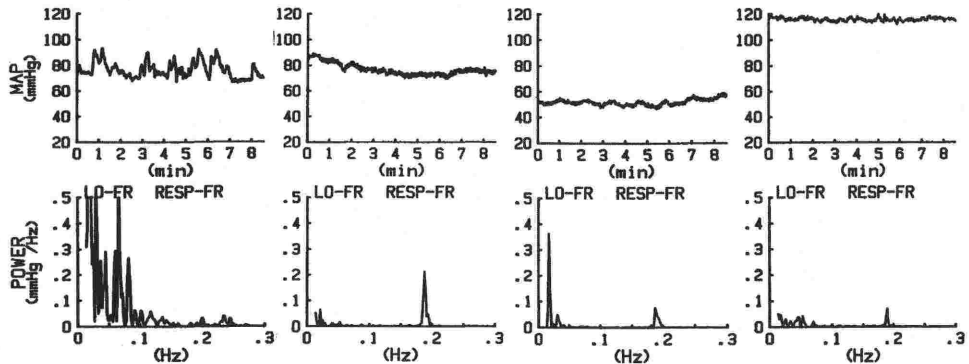


図1 ニトロプルシッド (SNP) 低血圧の血圧変動周波数解析に与える影響

18歳, 男, 脊椎側弯症手術, 上段は平均血圧変動を下段はその周波数解析を示す。麻酔前は血圧変動が大きく, 周波数解析では低域周波数成分が大きい, 高域周波数は自発呼吸のために分散している。パントバルビタールにより麻酔導入後, イソフルラン+亜酸化窒素+酸素で麻酔を維持, 人工呼吸をしている。麻酔後, 交感神経, および, レニン-アンジオテンシンに関連する低域周波数成分は著明に減少している。SNPにより平均血圧50 mmHgに維持すると, 血圧変動トレースにもみられるように低域周波数成分の増加があり, 交感神経活動とレニン-アンジオテンシン賦活化が推察される。SNP投与中止により平均血圧は上昇し, 120 mmHgと rebound 高血圧を呈している。

に維持中, 血圧変動トレンドでもわかるように, 低域周波数成分の増加があり, 交感神経活動増加とレニン-アンジオテンシン系の賦活化が推察される。SNP投与を中止した後, 平均血圧は上昇し120 mmHgとなり rebound 現象がみられ, 全体として各周波数成分が低くなっている。SNPによる低血圧は末梢交感神経活動, レニン-アンジオテンシンと血中カテコラミンを増加させる。SNP低血圧後の rebound 高血圧はレニン-アンジオテンシン系の賦活化と密接に関与する。BernardらはジルチアゼムによりSNPの交感神経応答を抑制でき, 同時にSNP投与量を減少できることを報告している<sup>3)</sup>。また, SNPによる交感神経応答は筋遮断薬のトリメタファン併用あるいは $\beta$ 遮断薬の併用により抑制できる<sup>4)</sup>。

### アデノシン三リン酸 (ATP)

ATPは抵抗血管を拡張させ心拍出量や各種臓器への血流を増加させる。SNPに比して副作用が少なく, タキフィラキシーが認められない。平均血圧40-50 mmHgの低血圧では脳灌流・酸素化

に悪影響は認められない<sup>5)</sup>。ATPによる低血圧はレニン放出を抑制し, 糸球体輸入細動脈を収縮し腎血流と糸球体濾過量を著明に減少させる<sup>6)</sup>。このために, ATPを長期投与すると尿量の減少が著明である。急速投与により著しい低血圧, 房室ブロックが発症する。効果は数分間持続する。子宮筋腫の手術患者に, 麻酔導入後, 亜酸化窒素+酸素下でATPの自律神経系への影響を心拍変動周波数解析を行い検討した(図2)。ATP投与によりRR間隔は大きくなり心拍数の減少が起きた。同時に高域周波数成分の増加と低域周波数成分の減少がみられた。これよりATPにより副交感神経優位になったことが推察された。

短時間作用で副交感神経優位にする特徴より, 発作性上室性頻脈に対する pharmacological defibrillation drug としての投与方法が米国FDAより認められている<sup>7)</sup>。また, ATPは超短時間作用であるため大血管ステント留置術時に必要な一過性の心停止, 低血圧を得るために有効な薬物である<sup>8)</sup>。しかし, 長期間の投与の是非はまだ, 結論が出ていない。

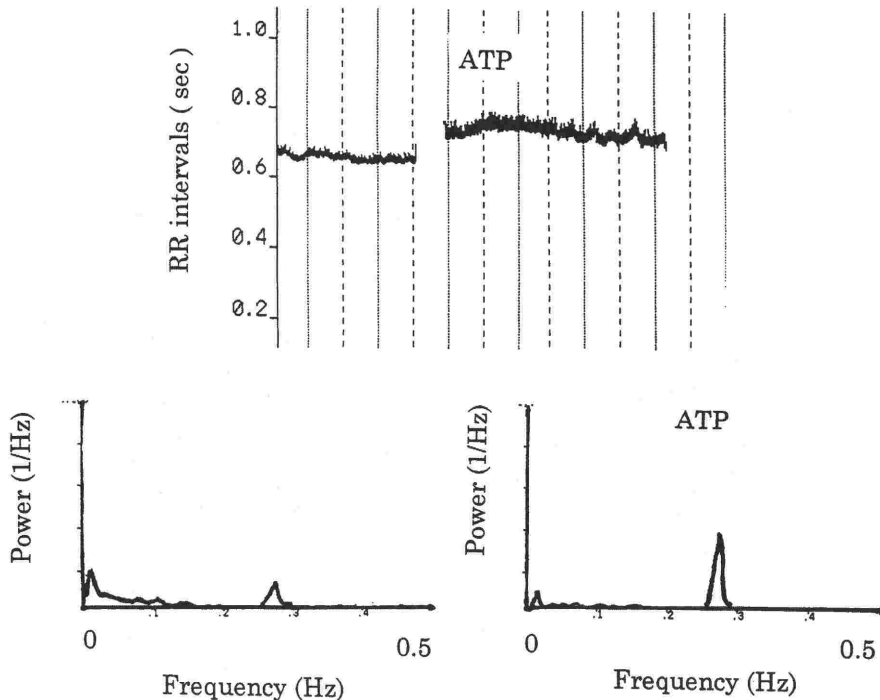


図2 アデノシン三リン酸 (ATP) の心拍変動周波数解析に与える影響

42歳，女，子宮筋腫手術，チアミラールで麻酔導入後，亜酸化窒素＋酸素維持麻酔中に ATP を投与した。上段は RR 変動，下段はその周波数解析を示す。ATP 投与により RR 間隔は増大し，心拍数減少が起きている。同時に心拍変動高域周波成分の増加と低域周波数成分の低下がある。これより ATP により副交感神経優位になったことが推察される。

### カルシウム拮抗薬

現在，静脈内投与可能なカルシウム拮抗薬は，ベラパミール，ニカルジピン，ジルチアゼムの3薬がある。これらは麻酔前，中，後に上室性不整脈の抑制，冠動脈や脳血管攣縮の軽減，高血圧のコントロール，低血圧麻酔を行うために用いられている。カルシウム拮抗薬が血管拡張薬として普及した理由は2つある。1つは降圧効果が速やかであること，もう1つは重篤な副作用をもたないことである。欠点としては心筋収縮力抑制や反射性の交感神経の賦活がある。交感神経の緊張は，心筋虚血の誘発，不整脈誘発につながり心血管疾患の危険因子となる。著者らは整形外科手術患者36名でジルチアゼム，ニカルジピン，あるいはジルチアゼム＋ニカルジピン併用投与時の心拍・血圧変動に対する影響を調べた。ニカルジピン単独投与により交感神経活動とレニン－アンジオテン

シン系の指標とされる低域周波数成分の上昇がみられた (図3)。これはニカルジピン投与により交感神経活動の亢進とレニン－アンジオテンシン系の賦活化を示している。ジルチアゼム単独あるいはジルチアゼム＋ニカルジピン併用では低域周波数成分の上昇はみられなかった。ジルチアゼムによる低域周波数上昇の抑制は，心伝導系と自律神経系へ影響によるためと考えられる。ジルチアゼムを冠動脈疾患患者に投与すると心拍変動の高域周波数成分が増加し副交感神経活動を高めることが報告されている<sup>9)</sup>。このジルチアゼムの心拍に対する効果は冠動脈疾患患者には好ましいものである。

図4は10時間に及ぶ長時間低血圧麻酔の一症例である。ニカルジピン単独で平均血圧60 mmHgの低血圧麻酔を開始した。開始の2時間後，低血圧は維持できているが，交感神経活動の亢進と血液希釈によると思われる心拍出量，心拍数の増加が

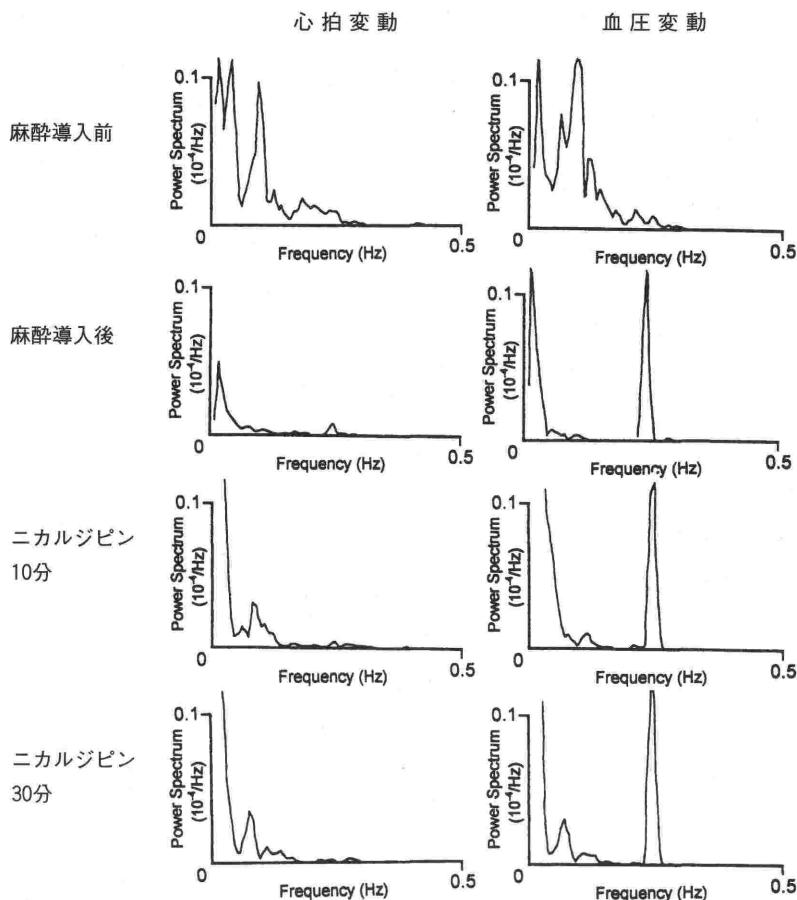


図3 カルシウム拮抗薬ニカルジピンの心拍・血圧変動周波数解析に与える影響

22歳，女，寛骨臼回転骨切術，チアミラールで麻酔導入後，亜酸化窒素—酸素—セボフルラン維持麻酔中にニカルジピン低血圧麻酔をおこなった．麻酔導入後，心拍変動は低下し，血圧変動は低域周波数成分の低下と人工呼吸による高域周波数成分の増加がみられた．ニカルジピン投与10分後，30分後ともに，心拍変動および動脈変動の低域周波数成分の増加がおきた．ニカルジピンによる交感神経活動の亢進とレニン—アンジオテンシン系の賦活化が推測される．

みられ，おのおのが10 L/min, 100 bpm以上となったのでジルチアゼムを2回投与した．しかし，更に心拍出量，心拍数の上昇がみられたため，プロプラノロールを投与した．その後，心拍出量・心拍数の上昇は抑えられている．出血量を減らすためには血圧低下と心拍数増加の抑制，過度の心拍出量の抑制が必要であるので，血管拡張と心拍出量調節の両者のバランスをとることが望まれる．

カルシウム拮抗薬による異常高血圧のコントロールに関するいくつかの研究が報告されている．高血圧患者においてニカルジピン (30  $\mu$ g/kg) とジルチアゼム (0.3 mg/kg) を比較した報告では，

気管内挿管の刺激に対する循環系の反応はジルチアゼム (0.3 mg/kg) 投与群が少なかった<sup>10)</sup>．ニカルジピンは，抜管時高血圧の治療には有効だが，抜管時頻脈には無効で，逆に頻脈を遷延<sup>11)</sup>することが知られている．麻酔覚醒後，抜管に対する影響をジルチアゼムとリドカインで比較した報告ではジルチアゼムはリドカインと同等あるいはより循環系反応を抑制するのに有効である<sup>12)</sup>．褐色細胞腫の術中血圧管理にニカルジピンは有効である<sup>13)</sup>．

これらの所見はカルシウム拮抗薬のジルチアゼムは心臓作用型，ニカルジピンは血管作用型で，

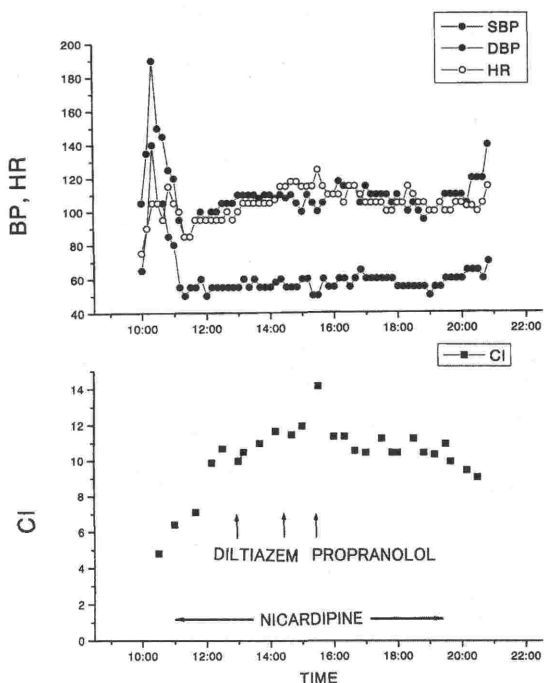


図4 カルシウム拮抗薬による長時間低血圧麻酔

23歳, 男, 頸椎手術, motor evoked potentialを術中モニターするために, ケタミン/プロポフォール麻酔を行った。ニカルジピン単独により低血圧を維持していると, 徐々に心係数が4 L/min/m<sup>2</sup>から10 L/min/m<sup>2</sup>となった。ここでジルチアゼムを10 mg/kg投与すると心係数増加が平行に達した。しかし, 2時間経過したところ, 心係数は14 L/min/m<sup>2</sup>となったために, プロプラノロールを1 mg/kg投与した。これにより, 徐々に心係数は低下している。このようにニカルジピンのみでは出血に伴い, normvolemicあるいはhypervolemicなhemodilutionが行われるために, 心拍数および心係数は著明に増加する。

心臓交感神経に対してジルチアゼムは抑制的に作用し, ニカルジピンは促進的に作用するとする, それぞれの特徴的な薬理作用と一致する。また, 血管作用に関して, ジルチアゼムは不変, ニカルジピンは拡張とそれぞれの特徴的な薬理作用がある。このように, ジヒドロピリジン系薬物ニカルジピンとその他では薬理作用が異なるので, 適切な投与方法が望まれる。

#### ニトログリセリン (NTG), ニコランジル

虚血性心疾患, 鬱血性心不全, 肺浮腫の場合のように血圧と脈拍数を変えずに前負荷のコントロールが望まれる場合はNTG, ニコランジルが適応

となる。冠動脈疾患患者で, NTGにより心拍・血圧変動の低域周波数成分と低域周波数/高域周波数が増加するが<sup>14)</sup>, ニコランジルでは心拍変動に変化がみられないこと<sup>15)</sup>が報告されている。これは, NTGは交感神経系活動の亢進をおこすが, ニコランジルは自律神経活動に影響を与えないことを示唆している。

#### 血管拡張薬の週周期への適応と実際

- 1) 麻酔・手術侵襲による血圧上昇時の血管拡張薬
  - a) 循環系に異常が無く心機能良好症例: 麻酔深度を適切にしてカルシウム拮抗薬のジルチアゼム単独, さらに降圧が必要な時はニカルジピンを追加する。頻脈をさけるためにジルチアゼムとニカルジピンを併用する。
  - b) 心機能抑制を避けて, 降圧したい場合: 低濃度吸入麻酔薬または麻薬を主体にした麻酔下に, 動脈系拡張薬が適応。
  - c) 虚血性心疾患の場合: 血圧と脈拍数を変えずに前負荷のコントロールが望まれる症例では静脈系拡張薬ニトログリセリンあるいはニコランジルが適応となる。頻脈があるときは少量のβ遮断薬を併用する。

#### 2) 低血圧麻酔

従来より, 脳動脈瘤や大動脈瘤手術での低血圧の目的は, 調節性に富んだ血圧管理をすることが主目的であった。最近, 輸血の副作用が大きな問題となり, 脊椎や股関節手術でも低血圧麻酔が多く行われるようになった。これらの手術での低血圧麻酔の特徴は, 血圧調節は緩徐でよく, 長時間の安定した低血圧と同時に臓器血流維持が重要と考えている。著者らは前者の低血圧麻酔をrapid and short-term hypotension, 後者の低血圧麻酔をlong-term hypotensionと分類し, それぞれに適した血管拡張薬を選択している。

##### a) Rapid and short-term hypotension

理想的な低血圧麻酔薬は作用が即効性で, 短時間作用性かつ調節性に富み, 回復が速く, 再現性があり, タキフィラキシーがなく, 血圧低下以外の作用はできるだけないことが望まれ, ニトログリセリン (NTG), ニトロプルシッド (SNP), アデノシン三リン酸 (ATP), トリメタファン (TMP)

が用いられてきた。著者らは ATP あるいは SNP 単独あるいはジルチアゼム+SNP が現在の選択と考える。

#### b) Long-term hypotension

長時間低血圧麻酔薬としては、NTG, SNP, ATP, TMP は理想的血管拡張薬ではない。著者らは各々特徴をもった2種類のカルシウム拮抗薬ジルチアゼムとニカルジピンを併用している。ニカルジピン単独投与では頰脈と心拍出量増加を生じ、長時間の人為的低血圧維持は困難となるので、ジルチアゼム 5-10 mg投与後、ニカルジピンの持続投与を行っている。また、頰脈や10 L/min以上の高心拍出量を示すときはジルチアゼムあるいは、 $\beta$ 遮断薬を追加投与している(図4)。さらに、組織灌流維持を考慮して、プロスタグランジンE<sub>1</sub>を投与する場合もある。生体の循環調節が適応できるように緩徐な血圧調節が望ましい。出血量を抑えるためには必要以上に心拍数、心拍出量を増加させないことである。抵抗血管拡張作用のみの血管拡張薬は、容量血管拡張作用を持つ血管拡張薬より出血量を減少させる<sup>16)</sup>。血管拡張薬による容量血管床増加がおこるために、相対的hypervolemic hemodilutionがおこるので前負荷調節、血液希釈を適切にし、麻酔覚醒時の急激な循環動態の変化をさけるようにすることが重要である。

#### 結 語

周術期心血管合併症は交感神経系と内分泌系の機序が深く関与している。 $\beta$ 遮断薬は周術期の心血管合併症の予防に効果があることが知られている<sup>17)</sup>。心拍数減少により、副交感神経優位になることにより合併症の減少がもたらされたと考えられる<sup>18)</sup>。そのため、心拍変動周波数解析により示された、血管拡張薬によりおこる交感神経系の亢進を適切に治療することが重要である。静脈内投与可能な血管拡張薬が多数あるが、各薬品の作用機序、効果時間を知ることがもとより、個々の症例により最良の拡張薬を選んで、適宜、適所に適量の薬物をきめ細かく投与することが望まれる。

#### 文 献

1) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al : Assessment of autonomic function in human by heart rate spectral

analysis. *Am J Physiol* 248 : H151-153, 1985

2) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59 : 178-193, 1988

3) Bernard JM, Moren J, Demeure D, et al : Diltiazem reduces the dose requirement for nitroprusside-induced hypotension. *Anesth Analg* 77 : 318-323, 1993

4) Wildsmith JA, Sinclair CJ, Thorn J, et al : Haemodynamic effects of induced hypotension with a nitroprusside-trimetaphan mixture. *Brit J Anaesth* 55 : 381-389, 1983

5) Lagerkranser M, Bergstrand G, Gordon E, et al : Cerebral blood flow and metabolism during adenosine-induced hypotension in patients undergoing cerebral aneurysm surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 33 : 15-20, 1989

6) Zall S, Eden E, Winso I, et al : Controlled hypotension with adenosine or sodium nitroprusside during cerebral aneurysm surgery. *Anesth Analg* 71 : 631-636, 1990

7) Stemp L : Adenosine for the cardioversion of supraventricular tachycardia during general anesthesia and open heart surgery. *Anesthesiology* 76 : 849-852, 1992

8) 平田雅子, 岩下真之, 谷戸康人ら : 慢性大動脈解離に対するステントグラフと留置術の麻酔経験. *J Anesthesia* 12 (Suppl) : 282, 1998

9) Frey AW, Muller C, Dambacher M, et al : Increased vagal activity after administration of the calcium antagonist diltiazem in patients with coronary heart disease. *Zeitschrift für Kardiologie* 84 : 105-111, 1995

10) Yoshitaka F, Tanaka H, Saitoh Y, et al : Effects of calcium channel blockers on circulatory response to tracheal intubation in hypertensive patients: nicardipine versus diltiazem. *Can J Anaesth* 42 : 785-788, 1995

11) 高橋伸二, 藤井善隆, 豊岡秀訓 : ニカルジピンが抜管時の血行動態に及ぼす影響. *J Anesthesia* 12 (Suppl) : 279, 1998

12) Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, et al : Attenuation of cardiovascular response to extubation with diltiazem. *Anesth Analg* 80 : 1217-1222, 1995

13) Poeye C, Thevenin P, Cecat P, et al : Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery* 106 : 1149-1154, 1989

14) Cloarec BL, Funck BC, Lipski M, et al : Repeatability of spectral components of short-term blood pressure and heart rate variability during acute sympathetic activation in healthy young male subjects. *Clinical Science* 93 : 21-29, 1997

15) Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al : Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiology* 80 : 32-38, 1997

16) Hersey SL, O'Dell NE, Lowe S, et al : Nicardipine versus nitroprusside for controlled hypotension during spinal surgery in adolescents. *Anesth Analg* 84 : 1239-1244, 1997

17) Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al : Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med* 335 : 1713-1720, 1996

18) Cook JR, Bigger JT Jr., Kleiger RE, et al : Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons. *J Am Coll Cardiol* 17 : 480-484, 1991