

特 集

血管収縮薬の使用状況とその問題点

中島 幹夫*, 十時 忠秀*

はじめに

血管の収縮や弛緩には、血管平滑筋自体の調節機構をはじめとして神経性調節や内皮細胞性調節も直接・間接に関与している¹⁾。抵抗血管はおもに交感神経によって支配され、伝達物質として神経終末より norepinephrine や ATP などを放出する。内皮由来収縮物質(因子)としては endothelin, thromboxane A₂ 様物質や angiotensin II などが知られている。このうち、現在血管収縮薬として麻酔領域で頻用されているのは、直接的に血管収縮をきたすカテコラミン類や、間接的に α 受容体を刺激する ephedrine, etilefrine などである。カテコラミン類は、 β 作用のない methoxamine や phenylephrine などを除き、多くは強心作用も有し、濃度や部位によっては血管を拡張させる作用を合わせ持つ。ここでは我々麻酔科医が臨床で使用頻度の高い ephedrine, etilefrine などに加え、主に血管収縮を目的として使用される epinephrine や norepinephrine などのカテコラミンについて触れる。

血管収縮薬の適応

麻酔、集中治療領域における血管収縮薬の適応として

- 1) 麻酔時の低血圧
- 2) アナフィラキシーショックや敗血症性ショック時の hyperdynamic state,
- 3) ファロー四徴における術中の anoxic spell
- 4) 上室性頻脈発作に対する治療
- 5) 心肺蘇生時
- 6) 局所麻酔薬への添加

などがあげられる。ここでは、麻酔科医の立場か

ら 1) 麻酔中の低血圧および 2) ショックの治療について、現状とその問題点について著者らの施設での経験をもとに述べてみたい。4) の発作性上室性頻拍に関しては、過去に phenylephrine により一過性の血管収縮を起し圧受容体反射を介し洞調律に戻す方法が行われたが、最近では disopyramide, verapamil などの抗不整脈薬の投与が主体となった。

血管収縮薬の手術中の使用状況と問題点

臨床使用にあたってのカテコラミンの選択は、施設による採用薬物の相違ないし各医師の薬物に対する知見ないし使用経験により左右されることが多い。従って、血管収縮薬の使用動向についての他施設間の単純な比較は困難である。ここでは、佐賀医科大学附属病院手術部における過去10年間の血管収縮薬の使用状況からその問題点について

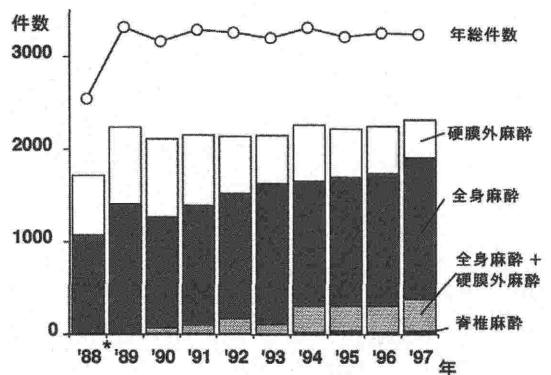


図1 年間手術件数の推移(佐賀医科大学附属病院手術部 1988.4.01~1997.12.31)

過去10年間に佐賀医科大学附属病院において行われた全手術症例と各麻酔法別患者数の推移を示す。

(* ; 1988年は4月1日以降の9ヶ月間の総数)

*佐賀医科大学附属病院手術部

検討を行った。

当院手術部における年間手術症例数は過去10年間約3200~3300例とほぼ横這いの状況で、麻酔科医管理下の手術症例も年間約2,100例前後と一定であるが、全般的傾向として硬膜外麻酔単独で行われた症例が減少し、全身麻酔あるいは全身麻酔・硬膜外麻酔併用症例が増加しつつある(図1)。

図2に、当院手術部に常備する各昇圧薬(図2A)および血管拡張薬(図2B)を使用した症例数の10年間の推移を示す。1992年以降、昇圧薬では ephedrine, dopamine, dobutamine の使用症例が、血管拡張薬では nitroglycerin, nicardipine の使用症例が増加傾向にあった。このうち ephedrine の増加は、同様の作用を有する etilefrine の同時期からの使用頻度減少の影響を考慮に入れてもその増加率は著しく、1997年の時点では全手術件数3,260件中862件(26.4%)を占め、1990年の3,183件中67件(2.1%)の約10倍以上に増加している。

過去10年間における昇圧薬の使用状況を麻酔法別にみると全身麻酔および全身麻酔・硬膜外麻酔併用症例において ephedrine の使用増加が顕著であり、1990年および1997年との比較では、全身麻酔で1,201件中8件(0.7%)から1,533件中413件(26.9%)に増加、全身麻酔・硬膜外麻酔併用においても49件中6件(12.2%)から331件中255件(77.0%)へと使用件数、頻度ともに著しく増加している(図3)。硬膜外麻酔においては1992年

以降、子宮収縮に影響を及ぼす etilephrine が敬遠され、ephedrine へ移行する形で使用頻度が増加したものと考えられ、1997年では412件中186件(45.4%)に増加している。硬膜外麻酔においても ephedrine 使用の増加傾向が認められるものの絶対数の上からは影響は少ない(図3)。

心臓血管手術症例数も過去10年間に年間110例前後から約150例近くまで増加するに伴い昇圧薬使用症例も増加してきた(図4)。ここでも ephedrine の使用頻度の増加が顕著であり、最近の3年間では50~60%の症例に投与されていた。

以上の如く当院における ephedrine 使用急増の主な要因は、全身麻酔時の低血圧(および徐脈)に対する使用頻度の増加とりわけ全身麻酔・硬膜外麻酔併用症例数の増加に関連していることが明らかとなった。これにはおそらく、過去10年間に急速に普及した propofol 使用時の低血圧への ephedrine 使用頻度の増加²⁾、あるいは血管拡張作用を有する PDEⅢ阻害薬の使用頻度の増加が要因の一つとして挙げられよう。しかも、心臓・大血管手術時における使用頻度の増加に比べ、いわゆる非心臓手術において使用頻度の増加は著しい。

以上のように、ephedrine の使用増加は血管拡張作用を有する併用薬物あるいは麻酔時に血圧コントロールの簡便で即効的手段として頻用していることの現れであろう。しかし、血管収縮薬使用の急激な増加は、低血圧の原因を熟考する事なく

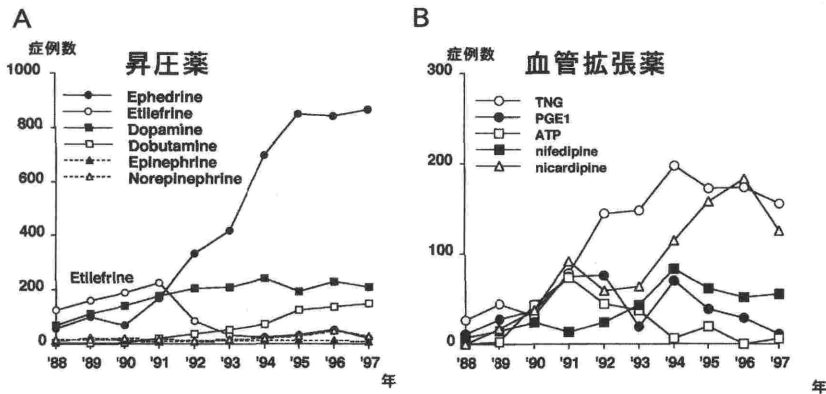


図2 血管作動薬の使用症例数の推移(佐賀医科大学附属病院手術部 1988.4.01~1997.12.31)
過去10年間における各昇圧薬(A)および血管拡張薬(B)を使用した症例数の推移。各血管作動薬の選択は担当麻酔科医の判断によりなされた。各昇圧薬および血管拡張薬の総数には他の同種薬物の重複使用例も含まれる。(※;1988年は4月1日以降の9ヶ月間の総数)

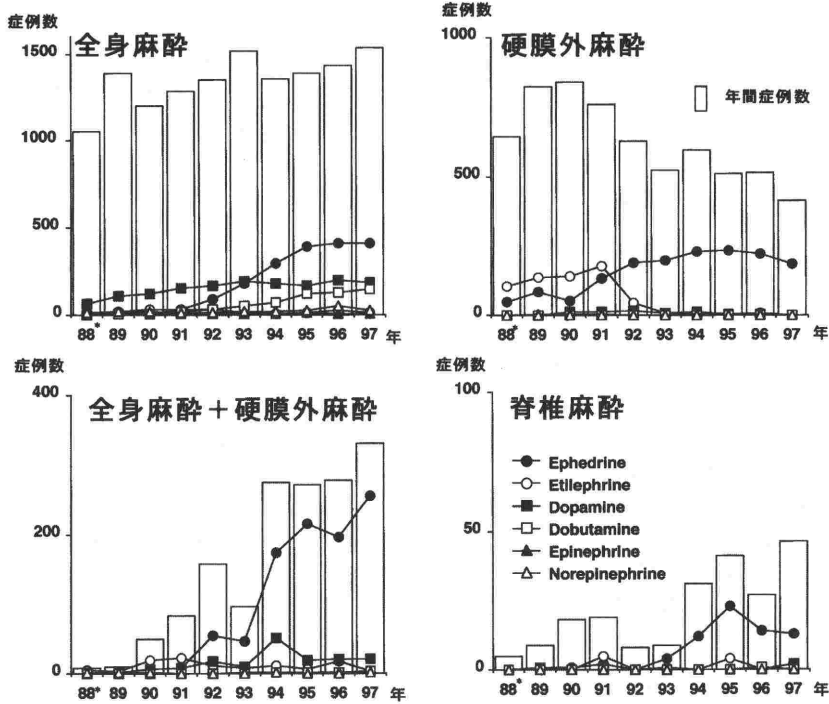


図3 麻酔法別手術件数と各昇圧薬使用症例の推移 (佐賀医科大学附属病院手術部 1988. 4. 01~1997. 12. 31)
各昇圧薬を使用した症例数の推移を麻酔法別に示す。各昇圧薬は担当麻酔科医の判断により使用された。(*; 1988年は4月1日以降の9ヶ月間の総数)

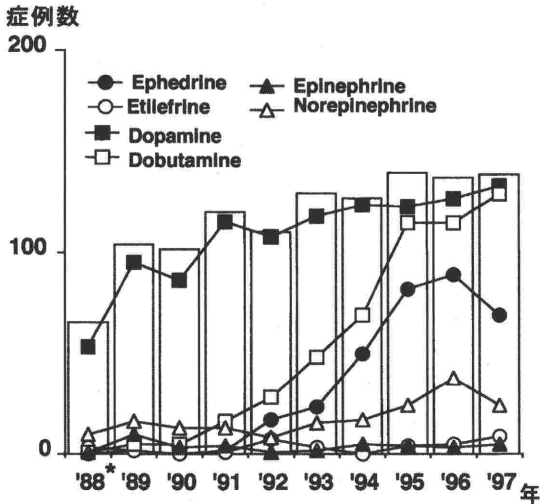


図4 人工心肺使用症例数と各昇圧薬使用頻度の推移 (佐賀医科大学附属病院手術部 1988. 4. 01~1997. 12. 31)
各昇圧薬を使用した人工心肺症例数の推移を示す。各昇圧薬は担当麻酔科医の判断により使用された。(*; 1988年は4月1日以降の9ヶ月間の総数)

安易に多用されているのではないかとという疑問も抱かざるをえない。近年、ephedrine と冠動脈攣縮との関連が注目され^{3,4)}、麻酔中に ephedrine 等の血管収縮薬投与を契機に冠動脈攣縮が発生したと考えられた症例も高齢者の非心臓手術において報告されている^{5~10)}。周術期における冠動脈攣縮の機序は不明であるが、血液 pH の上昇¹¹⁾、副交感神経刺激¹²⁾、冠状動脈への機械的刺激¹³⁾、血小板から遊離される血管収縮物質¹⁴⁾などのほか α 受容体の過剰興奮^{11,15)}もその誘因とされており、我々麻酔科医は血管収縮薬投与に伴う重要臓器の血流低下や後負荷増大による心機能抑制をも含め、血管収縮薬の功罪につき認識を新たにする必要がある。

ショックに対する血管収縮薬の問題点

アレルギー反応によるショックは多くの場合、ショックの程度の軽いアナフィラキシー様ショックであることが圧倒的に多く、この場合は dopa-

mineなどの強心作用を有するカテコラミンの投与により改善する場合が多い。しかし、より重篤なアナフィラキシーショックにおいては、dopamineなどの昇圧薬では十分な効果が得られず、より強力な血管収縮薬を必要とする。アナフィラキシーショックでは著しい血管拡張・浮腫とともに気管支平滑筋の収縮も惹起されることから β_2 作用のないnorepinephrineよりもepinephrineが第1選択となる。

敗血症性ショックにおいても重症例ではdopamine, dobutamineあるいはnorepinephrineなどの投与によっても循環動態が安定せずepinephrineの大量投与を併用することで何とか循環動態を維持できることもある。しかし、昇圧薬による循環動態の維持は対症療法であることには変わりなく、カテコラミンへの耐性が進行する前にすみやかに感染などの原因の除去を行うとともに、早期にエンドトキシン吸着などの血液浄化によって循環動態を安定化させることが重要である。

ここで、術中に心停止をきたし蘇生後敗血症性ショック状態を呈した自験例を提示する(図5)。

症例：59歳，男性，食道癌術後

全身麻酔下に食道癌にて食道亜全摘および結腸による食道再建術を施行中，心原性期外収縮，心

室頻拍，さらには心室細動へ移行し，蘇生に成功するも低血圧状態が持続するため，大量の昇圧薬を投与しながら予定した手術を終了。直ちに集中治療部に収容し，PMXカラムによるエンドトキシンの吸着を行ったところ，次第にepinephrine, norepinephrineの減量が可能となり2時間後のエンドトキシン吸着療法終了時には投与を中止，dopamine, dobutamineの減量が可能となった。

術中の spell 発作に対する血管収縮薬の問題点

ファロー四徴症 (TOF) 根治術中に突然cyanosisと低血圧をきたすいわゆる術中の spell 発作への対処法として，体血管抵抗増加の目的でphenylephrineやmethoxamineなどの α 刺激薬が使用される。しかし，これらの薬物の投与によって逆にPaO₂の低下を招いたり循環動態が悪化する場合もある。従って，この場合も血圧のみに振り回されることなく，体血流と肺血流のバランスという視点に立ち，先ず，純酸素投与により低酸素性肺血管収縮を予防するとともに必要なら輸液負荷を行うことを考慮すべきであ，開胸中であれば術者に大動脈を圧迫してもらい後負荷を増大させたり肝臓を圧迫することで静脈灌流を一時的に増大させることで対処可能なことも多い。

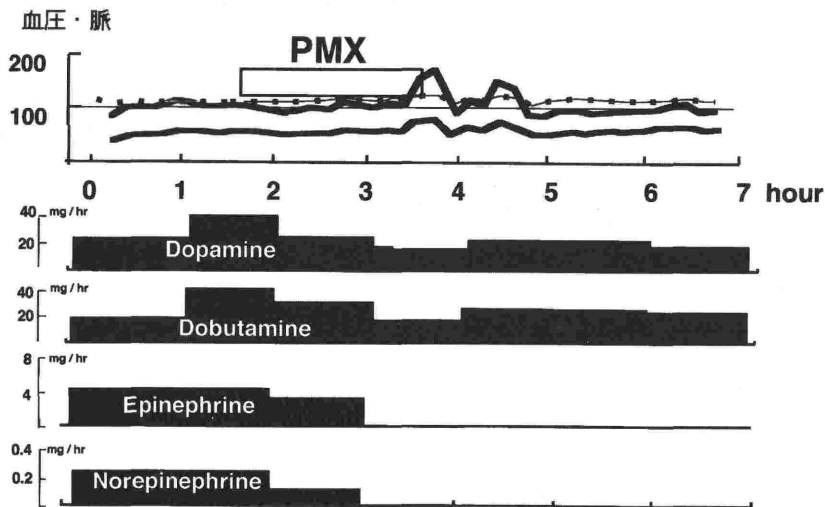


図5 59歳，男性，ICU入室後の経過
2時間のエンドトキシン吸着療法 (PMX)により，epinephrine, norepinephrineの投与を中止することができた。

ま と め

血管収縮薬は麻酔科医が作用に精通した薬物の一つであるが、過去10年間の間に普及した全身・硬膜外併用麻酔や完全静脈麻酔時の低血圧に対する迅速で有効な手段として使用頻度(ことにephedrineの使用)が急激に増加してきた。しかし、血管収縮薬の投与は、重要臓器の血流低下や後負荷増大による心機能抑制のほか、周術期に冠動脈攣縮の誘因の一つとしても注目をあつめており、我々麻酔科医は、低血圧の背後にある病態に対する洞察力を鈍らせてはならない。また、血管収縮薬の大量投与が必要となる重症敗血症性ショックなどの場合、短期間に耐性が出現し効果が著しく減弱するため、原因の除去に加え早期の血液浄化対策を行う必要がある。

文 献

- 1) 中島幹夫, 鐘 完, 栗山 熙: 血管収縮・弛緩とその制御. 治療学 24: 415-418, 1990
- 2) Jensen AG, Granfeldt H, Kalman SH, et al: A comparison of propofol and isoflurane anaesthesia: the need for ephedrine and glycopyrrolate. Eur J Anaesthesiol 12 (3): 291-299, 1995
- 3) Lustik SJ, Chhibber AK, van Vliet M, et al: Ephedrine-induced coronary artery vasospasm in a patient with prior cocaine use. Anesth Analg 84 (4): 931-933, 1997
- 4) Wiener I, Tilkian AG, Palazzolo M: Coronary artery spasm and myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries: temporal relationship to pseudoephedrine ingestion. Cathet Cardiovasc Diagn 20 (1): 51-53, 1990
- 5) Hirabayashi Y, Saitoh K, Fukuda H, et al: Coronary artery spasm after ephedrine in a patient with high spinal anesthesia. Anesthesiology 84 (1): 221-224, 1996
- 6) Krantz E, Viljoen J, Gilbert M: Prinzmetal's variant angina during extradural anaesthesia. Br J Anaesth 52: 945-949, 1980
- 7) 郡山一明, 古賀和徳, 蒲地正幸ら: 左肺上葉切除中冠動脈スパズムを生じた1例. 日本臨床麻酔学会誌 15 (3): 238-242, 1995
- 8) 依田建吾, 斎藤朗子, 千布悦子ら: 麻酔中の冠動脈スパズムの検討. 日本臨床麻酔学会誌 13: 306-313, 1993
- 9) 中村典明, 藤井善隆, 田中弘彦ら: 術中心筋硬塞の1症例. 臨床麻酔 17 (10): 1395, 1993
- 10) Kawamata M, Sumita S, Omote K, et al: 出血性ショック状態を伴う術中冠動脈攣縮. J Anesth 9: 99-102, 1995
- 11) Yasue H, Nagao M, Omote S, et al: Coronary arterial spasm and Prinzmetal's variant form of angina induced by hyperventilation and Tris-buffer infusion. Circulation 58: 56-62, 1978
- 12) Yasue H, Touyama M, Simamoto M, et al: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. Circulation 50: 534-539, 1974
- 13) Luchi R, Chahine R, Raizner A: Coronary artery spasm. Ann Intern Med 91: 441-449, 1979
- 14) Rubenstein M, Wall R, Baim D, et al: Platelet activation in clinical coronary artery disease and spasm. Am Heart J 102: 363-367, 1981
- 15) Crea F, Chierchia S, Kaski J, et al: Provocation of coronary spasm by dopamine in patients with active variant angina pectoris. Circulation 74: 242-249, 1986
- 16) 秦 恒彦: ファロー四徴症—術中のスベル発作!—。麻酔緊急(花岡一雄編)克誠堂, 東京 1998, pp.90-91