

蘇生後脳症の予防・軽減

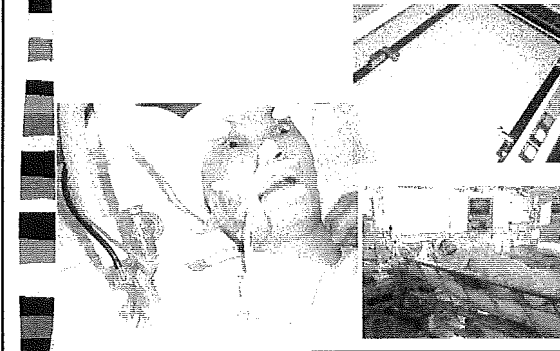
脳低体温療法

- 脳温の低下は脳の活動・酸素需要が抑制
- 再灌流障害の進行を予防、抑制
- 免疫や血液凝固機能の低下による合併症
- 軽度低体温は積極的な加温を避ける
- 37℃以上の体温は予防、解熱を図る

血糖値

- 蘇生後の高血糖は蘇生後脳症を悪化させる
- 蘇生開始後BS300mg/dl以上では神経的予後が悪い
- 蘇生後はブドウ糖を含む輸液製剤は控える

蘇生の遅れは脳障害・脳死となる



薬剤投与に必要な人体の構造と機能
“循環の制御”

国士舘大学
救急医学

田中秀治

循環の制御

- 生命を維持し、臓器や細胞の機能を正常に維持するためには、血液供給を行うための重要なシステムである循環系が正しく制御されていないといけない
- 末梢組織への血流を規定し、循環が良いか悪いかを決定する最も重要な因子は平均血圧であるため、血圧の制御は特に重要である

循環の制御 = 血圧の制御

脳灌流圧と冠灌流圧

脳灌流圧 = 平均血圧 - 頭蓋内圧

冠灌流圧 = 平均血圧 - 右房圧

平均血圧が臓器の灌流圧、すなわち循環の良し悪しを決定する重要な因子であることがわかる

血圧を規定する因子

平均血圧 = 心拍出量 × 全末梢血管抵抗

心拍出量 = 1回心拍出量 × 脈拍

前負荷
後負荷
心収縮性

循環は、心(心収縮性)、血管(血管抵抗)、血液(循環血液量)の三要素で規定される

循環調節に係わる因子

■ 循環調節に係わる因子

自律神経(カテコラミン)
レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系
バゾプレッシン
ナトリウム利尿ペプチド(ANPやBNP)
などの多くの因子が関与する

循環を規定する三要素とカテコラミン

心臓(心収縮性)

血管(血管抵抗)

血液(循環血液量)

カテコラミン

カテコラミンは、循環を規定する三要素に影響を与えるが、薬剤および使用量による差異がある

1. 自律神経系

- 生体内部環境の恒常性を保つ
- 自律神経系によって調節される血圧、脈拍、呼吸、体温、瞳孔径、消化管運動、腺分泌などは自律機能と呼ばれ、これらの調節は意識的な制御は受けず、不随意的である

1) 交感神経と副交感神経

- 自律神経は、基本的に交感神経と副交感神経に分けられ、内臓器官の多くはこの両神経の二重支配を受けている
- 交感神経と副交感神経は、多くの場合において互いに拮抗し合いながら自律機能を調節する
- 例えば血圧が低ければ交感神経が亢進して血圧をあげるが、血圧が上がりがすぎるとむしろ副交感神経が亢進して血圧の上昇を抑える、といったように、両者はお互いにうまくバランスをとりながら自律機能を微細に調節しているのである

自律神経による調節

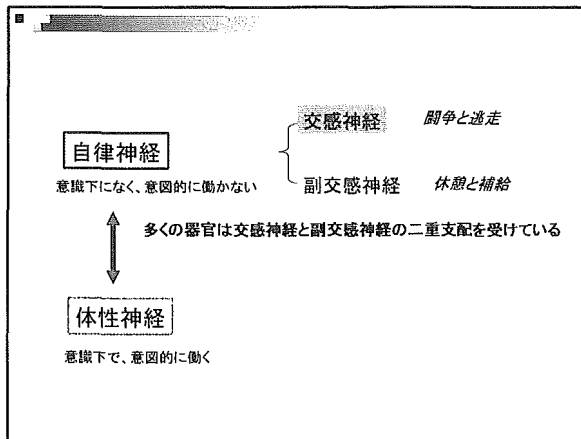
	心拍数	血圧	瞳孔	消化管運動
交感神経	↑	↑	散大	↓
副交感神経 (迷走神経)	↓	↓	縮瞳	↑

交感神経の分布

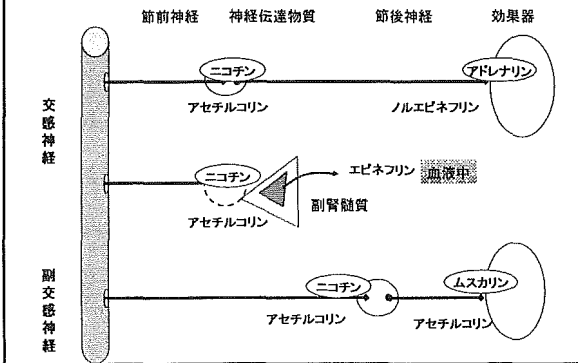
- 交感神経は胸髄から腰髄にいたる脊髄の前根から起始し、交感神経節(星状神経節や腹腔神経節など)でニューロンを乗り換えて全身の臓器や平滑筋、腺などに分布する
- 臓器や平滑筋、腺など実際に自律神経が分布して何らかの効果を現す器官のことを効果器と呼ぶ

交感神経の作用

- 交感神経が亢進すると、心臓では心拍出量の増加、心拍数増加、瞳孔では散瞳、消化管では消化管運動の低下などが認められる他、膵臓ではグルカゴン分泌、副腎髄質ではアドレナリン分泌、腎臓ではレニン分泌、肝臓ではグリコーゲン分解が促されるなど、体液性因子や代謝にも影響を与える
- 交感神経の神経終末における神経伝達物質は一般にノルアドレナリンである



自律神経の概念図



迷走神経の分布

- 脳幹に起始する迷走神経および副交感神経機能を併せ持つ動眼神経、顔面神経、舌咽神経は、瞳孔、涙腺、唾液腺、心臓、気管、消化管、肝臓などの効果器に分布する
- 仙髄から起始する副交感神経は、骨盤神経を經由して神経節でニューロンを乗り換えた後、直腸や膀胱、生殖器に分布している
- 副交感神経の神経終末における神経伝達物質は一般にアセチルコリンである

硫酸アトロピン Atropine sulfate

迷走神経のムスカリン受容体に働くアセチルコリンを拮抗することにより、迷走神経をブロックする抗コリン剤である

心停止やPEA(pulseless electrical activity)に使用する際は、最初に1.0mgを静注し、3~5分毎に繰り返す(最大0.04mg/kg)

心筋酸素需要量を上昇させるために、使用には注意を要する

気管からもよく吸収される

LEAN、LANE

- 気管から吸収されやすい薬剤

L:Lidocaine

E:Epinephrine

A:Atropine sulfate

N:Naloxon

内臓求心性線維

- 自律神経系には効果器に命令を伝達する遠心性線維である交感神経、副交感神経の他に、血管壁や胸腔・腹腔の器官内において動脈圧や心肺圧、消化管や膀胱の充満圧などといった物理的情報や酸性度、電解質濃度などといった化学的情報を中枢に伝達する内臓求心性線維がある
- 内臓求心性線維により効果器の効果発現程度が瞬時にモニターできるため、即時の反射的な反応が生じ、より微細な調節が可能となっている

2) 循環調節機構としての自律神経

- 循環調節機構には種々の機構が存在するが、中でも最も重要な役割を担っているのが自律神経系、特に交感神経である
- 例えば、末梢に存在する動脈圧受容体、心肺圧受容体などの受容体が血圧低下を感知すると内臓求心性線維を介して情報が送られ、その結果交感神経が亢進する

循環調節機構としての自律神経

- 交感神経が亢進すると、心では心収縮性増大、心拍数増加が生じて心拍出量が増し、平均血圧が上昇するし、末梢血管抵抗も増加する(末梢血管が収縮する)ためやはり血圧は上昇する
- 末梢血管抵抗の増加は、下肢静脈のいわゆるサードスペース部分の血液も心臓に還流させて有効な循環血液量を増すことになり、心臓にとっては前負荷が増えることになるため血圧は上昇する

3) 交感神経受容体

- 効果器には自律神経の命令を受け取る受容体が存在するが、交感神経の受容体(adrenoreceptor)には α 受容体と β 受容体があり、 α 受容体には α_1 受容体と α_2 受容体、 β 受容体には β_1 受容体と β_2 受容体がそれぞれ存在する
- 効果器によってこれらの受容体のうちのどの受容体が主に存在するかが異なっている

交感神経 α 受容体

- α_1 受容体が刺激されると末梢血管、特に細動脈が収縮する
- α_2 受容体が刺激されると、セロトニンやドパミンの遊離が抑制されるために血圧は低下するが、 α_2 受容体は主に消化管に存在し、循環に及ぼす影響は強くない
- 循環調節を考える際には α_2 受容体の作用は無視できる

交感神経 β 受容体

- β_1 受容体が刺激されると、陽性変力作用（心収縮能増大）、陽性変時作用（心拍数増加）が出現するが、陽性変時作用が強すぎると心室細動など致死的不整脈を含む頻脈性不整脈が発生する危険も増すこととなる
- β_2 受容体が刺激されると、気管支平滑筋や特に細動脈の血管平滑筋が拡張する

アドレナリン受容体と主な薬理作用

受容体	薬理作用
α_1 受容体	末梢血管収縮 散瞳
α 受容体 α_2 受容体	臨床 特に関心とはならない
β_1 受容体 β 受容体	陽性変力作用（心収縮能増大） 陽性変時作用（心拍数増加） 房室伝導促進
β_2 受容体	気管支平滑筋拡張（気管拡張） 末梢血管拡張（血圧低下）

4) カテコラミン

- 交感神経に作動する物質を総称してカテコラミンと呼ぶ
- 主として交感神経末端や副腎髄質から分泌されるノルアドレナリン（ノルエピネフリン）と、主に副腎髄質から分泌されるアドレナリン（エピネフリン）がその代表である

エピネフリン

- 副腎髄質から分泌されるホルモン
- アドレナリン受容体に非選択的に作用
- 強力な $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 刺激作用を有す
- 心停止の第一選択薬
- 心筋の酸素需要を増大し不整脈の原因となる
- 末梢血管収縮による血圧上昇
- $\beta 2$ 受容体を介して気管支拡張作用
- 気管支喘息、アナフィラキシーショックに使用

ノルエピネフリン

- 交感神経末端における神経伝達物質
- $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 作用を有する
- 特に α 作用が強い
- 末梢血管抵抗が低下した低血圧・ショックの治療に使用
- 生理食塩水、5%ブドウ糖液に溶解して持続点滴で使用

イソプロテレノール

- $\beta 1$ 、 $\beta 2$ 刺激作用を示す
- α 作用は有さない
- 不整脈などの副作用が多く、近年では使用が減少している

ドパミン

- 生体内でノルエピネフリンの前駆物質
- 中枢神経では神経伝達物質として機能
- β 刺激作用(特に心収縮力、心拍数増加)
- 大量投与で $\alpha 1$ 作用
- ドパミン受容体により腎臓や腹部臓器への血流量を増加させる
- 徐脈、心拍再開後の低血圧やショックに使用
- 生理食塩水、5%ブドウ糖液に溶解して持続点滴される

ドブタミン

- β 刺激作用(特に $\beta 1$ 受容体に)
- α 受容体、ドパミン受容体刺激作用はない
- $\beta 1$ を刺激し心収縮力を増強
- 他の β 刺激薬に比べ心拍数の増加が少ない
- 心不全や心原性ショックに使用
- 生理食塩水や5%ブドウ糖液に溶解して持続点滴される

交感神経遮断薬

- 1) α 受容体遮断薬
 - ・抹消血管の $\alpha 1$ 受容体を遮断
 - ・血管平滑筋を弛緩させ血管抵抗が減少し血圧を下げる 降圧剤として使用
- 2) β 受容体遮断薬
 - ・主に心臓の $\beta 1$ 受容体を遮断
 - ・心収縮力、心拍数の減少により、心筋の酸素需要を低下
 - ・虚血性心疾患、高血圧などの治療、抗不整脈薬
 - ・心不全や気管支喘息を悪化させることがある

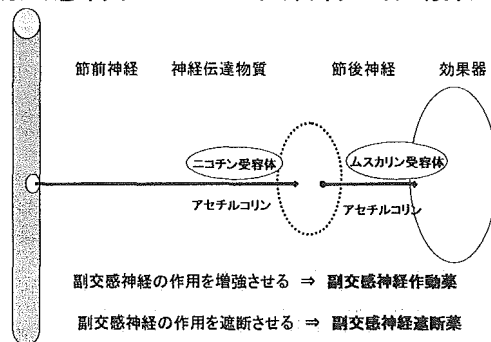
交感神経遮断薬

- 交感神経刺激を減弱させる
- 多くはアドレナリン受容体を遮断させ作用を発現する
- α 受容体遮断薬と β 受容体遮断薬に分類される

交感神経遮断薬

- 1) α 受容体遮断薬
 - ・末梢血管の $\alpha 1$ 受容体を遮断
 - ・血管平滑筋を弛緩させ血管抵抗が減少し血圧を下げる 降圧剤として使用
- 2) β 受容体遮断薬
 - ・主に心臓の $\beta 1$ 受容体を遮断
 - ・心収縮力、心拍数の減少により、心筋の酸素需要を低下
 - ・虚血性心疾患、高血圧などの治療、抗不整脈薬
 - ・心不全や気管支喘息を悪化させることがある

副交感神経のコリン受容体と作動薬



副交感神経作動薬

- アセチルコリン受容体を直接刺激

ニコチン拮抗薬

- コリンエステラーゼを阻害する

有機リン系・チオエーテル系薬

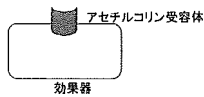
コリン作動薬

アセチルコリン受容体を直接刺激し
副交感神経を緊張させる

心拍数の減少、低血圧

消化管ぜん動運動の亢進

縮瞳、唾液腺・汗腺の分泌亢進

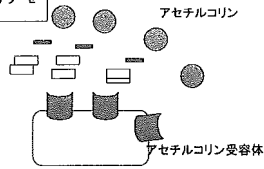


コリンエステラーゼ阻害薬

アセチルコリンはコリンエステラーゼによって分解

コリンエステラーゼの働きを阻害し、アセチルコリンの濃度を上げる

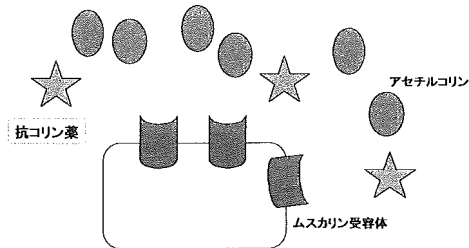
コリンエステラーゼ
阻害薬



副交感神経遮断薬

通常、アセチルコリンはムスカリン受容体と結合して作用する

ムスカリン受容体に結合し、アセチルコリンの結合を遮断する



副交感神経が遮断された結果、交感神経が刺激された状態に類似した作用が出現

抗コリン作用薬

- 心 臓 ⇒ 迷走神経抑制
房室伝導を促進 心拍数増加
- 消化管 ⇒ 緊張、ぜん動を抑制
- 気管支 ⇒ 気管支平滑筋の弛緩
- 瞳 孔 ⇒ 散瞳

硫酸アトロピン

有機リン中毒の治療

徐脈治療の第一選択薬
胃腸、胆嚢などの痙攣性の疼痛緩和
唾液、気道分泌抑制 ⇒ 全身麻酔の前投薬

カテコラミンの種類による差異

- カテコラミンは種類やその量によって α 受容体、 β 受容体を刺激する強さが異なるため、結果的にどの効果器に影響を及ぼすかも種類やその量によって異なることとなる

α	$\alpha 1$	末梢血管収縮(血圧上昇)
	$\alpha 2$	セロトニン、ドパミン遊離抑制(血圧低下)*
β	$\beta 1$	陽性変力作用(心収縮能増大)、陽性変時作用(心拍数増加)
	$\beta 2$	気管枝平滑筋弛緩(気管拡張)、末梢血管弛緩(血圧低下)

5) 循環の三要素と交感神経受容体

- 心臓(心拍出量)においては
 $\beta 1$ 受容体刺激により心拍出量が増加する
- 血管(末梢血管抵抗)においては
 $\alpha 1$ 受容体刺激により末梢血管抵抗が上昇する
- 血液(循環血液量)においては
腎からのレニン分泌が促進されることにより、後述するようにレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が賦活化され、水、ナトリウムが貯留される方向に働いて循環血液量が増すさらに、交感神経 $\alpha 1$ 作用を介する血管収縮により皮膚、筋肉、骨、腹部臓器などへの血流は制限され、重要臓器(脳、心など)への血流再配分が行われるため、やはり重要臓器への循環血液量は増す

エピネフリンの注意事項

- カテコラミンの中でも代表的なエピネフリンは薬剤として使用する場合、半減期が3-5分と短く超短時間型であり、微細な調節が可能なために使用しやすく、救急領域で頻用される
- しかしその一方で3-5分毎の投与や持続点滴による使用が必要となる
- また、カテコラミンの過剰な放出が遷延したり、長期にわたって過剰に使用し続けると心筋内出血、心筋障害を引き起こし、心機能低下を引き起こすこととなる(カテコラミン心筋症)ため注意を要する

2. 内分泌系およびその他の循環調節

- 循環調節に関与する内分泌系の因子としては、
 - レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系
 - バソプレッシン
 - カリクレイン-キニン系
 - プロスタグランディンなどが知られている

1) 内分泌系の循環調節機構

(1) レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系

- 内分泌系の循環調節の中でも最も代表的なのがレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系である
- 主として腎臓がこれらの産生・分泌場所であり、血圧低下によって交感神経系が亢進して腎動脈が収縮し腎血流量が減少すると、レニン分泌が刺激されてレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が賦活化される
- このために増加するアンギオテンシン II は強力な血管収縮作用を持ち、血圧は上昇する
- またレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系は、水、ナトリウムを貯留する方向にも働いて循環血液量を増し、前負荷が増えることにより心拍出量を増加させる

1) 内分泌系の循環調節機構

(2) バゾプレッシン Vasopressin

- 生体内に抗利尿ホルモンとして自然に存在しているが、作用機序に関してはまだよくわかっていない点も多い
 - 強力な血管収縮作用を持ち、特に血管拡張を主とする血液分布異常性ショックではカテコラミン不応性ショックに対しても劇的な効果を示すことがある
 - 心肺蘇生の際にエピネフリンの代替として使用しうる可能性も報告されている
 - カテコラミンと異なる点は、
 - 作用時間が長い
 - アンドロース環境下でも強力な血管収縮作用を発揮する
 - 冠循環を改善させ、不整脈域値を上げ、且つ心筋酸素消費量を増加させない
 - 一酸化窒素を直接的に拮抗し得る
- 点などである

バゾプレッシンへの期待

- こうしたカテコラミンには無いいくつかの利点により最近では心室細動/無脈性心室頻拍による心停止症例や血管抵抗低下を主体とする血流分布異常性ショックに対する薬剤として用いられるようになってきている
- 半減期が長いため薬剤投与が1回で済むのはとても大きな利点

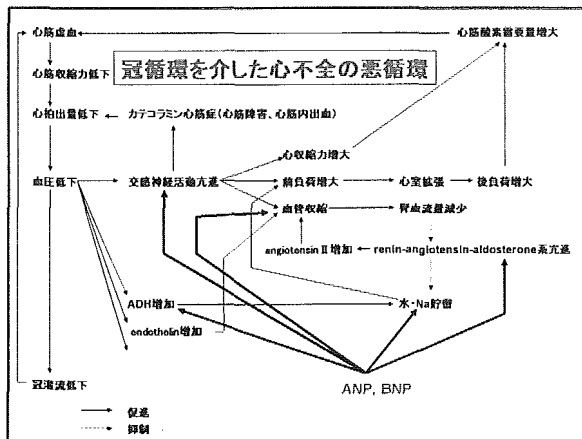
1) 内分泌系の循環調節機構

(3) 心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド

- 交感神経やレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系は、血圧低下時に血管を収縮させ、水、ナトリウムを貯留する方向に働いて血圧を維持しようとする代償機転であるが、これらの代償機転が過剰に働きすぎると、かえって心臓の前負荷、後負荷を増大させて心機能を低下させることがある
- こうした交感神経やレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系の過剰な代償に対して生体はいくつかの対抗機能を持つが、その一つが心臓から分泌される心房性(またはA型)ナトリウム利尿ペプチド(ANP)と脳性(またはB型)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)である

ANPおよびBNP

- ANP、BNPはともに血管拡張、利尿、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系抑制といった作用を持つことが知られている
- 心房性利尿ペプチドは心不全治療薬として既に一般化している



IV 薬剤投与の基礎

I. 心肺停止に用いられる代表的な薬剤

薬剤の種類

- 心肺停止に用いられる薬剤には以下のものがある
- エピネフィリン
- リドカイン
- 硫酸アトロピン
- マグネシウム製剤
- 炭酸水素ナトリウム
- バソプレッシン
- 塩酸プロカインアミド

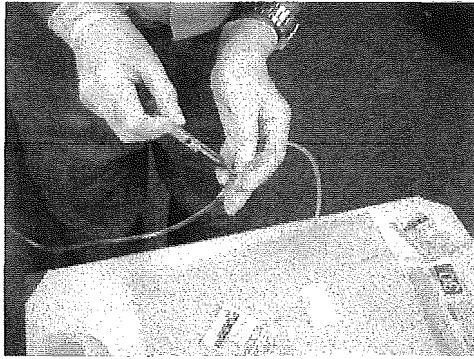
ガイドライン2000における勧告のクラス分類

クラス分類	エビデンスのレベル	専門家の見解	実際の応用の解釈
I	1つ以上の無作為対象試験	確実に勧告できる	常に応用でき安全も証明されている
II a	レベルの高い研究論文数が多い	有用	標準的な治療
II b	レベルが低い研究論文数が少ない	有用	標準的な治療の中にあると考えてよい
クラス未確定	結果が一致していない	害はないが利益もない	未確定のクラスには治療法にしてよい勧告がある 将来の期待がある治療
III	論文がまったくない あるいは有害	受け入れられない 利点はなく有害	利点の報告がない 害を示す研究がある

心肺停止の蘇生に用いられる代表的薬剤と適応病態

	VF/VT	Asystole	PEA
エピネフリン	○	○	○
バソプレシン	○		
アトロピン		○	○
リドカイン	○		
プロカインアミド	○		
マグネシウム	○		

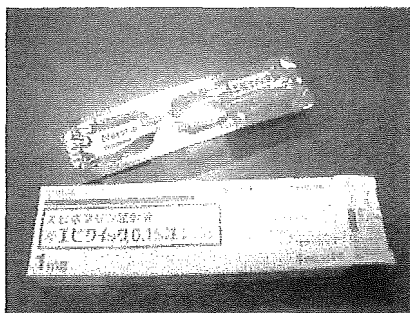
エピネフリンの特徴



エピネフリン

- 薬効分類
副腎髄質ホルモン カテコラミン 血管作動薬
 $\alpha 1 \beta 1 \beta 2$ アドレナリン受容体を介して作用する
- 商品名
ホスミン注1アンプル0.1%液1ml(1mg)エピクイック0.1%注シリンジ1ml
- 心肺停止に対する適応と作用機序
心拍再開を目的 asystole VF/VT PEAに使用(クラス未確定)
 α 受容体を刺激 \Rightarrow 脳、冠動脈以外の体血管を収縮させ血管抵抗を増やす
心臓マッサージによる血流 \Rightarrow 脳、心臓に優位に分布させる
冠灌流圧の増加 \Rightarrow 冠血流量の増加
大動脈圧の増加 \Rightarrow 心臓拡張期圧増加 \Rightarrow 冠血流量の増加
半減期が短い \Rightarrow 1mgを3~5分の間隔で静脈内に反復投与

エピクイック(0.1%注射液1ml)



エピネフリンの副作用

- 副作用は不整脈の発生、心停止、肺水腫、
抹消代謝不全、代謝の亢進をおこす。
- 心停止以外では $\alpha 1$ 作用によって血管収縮から抹消循環不全を起こす
- 心筋虚血が起因の場合には $\beta 1$ 作用によって心筋酸素消費量を増加させる
- 過度の抹消血管抵抗上昇による後負荷の増加によって肺水腫を来す

エピネフリン

- 心停止以外での適応と作用機序
 - アナフィラキシーショックの第一選択薬
気管支収縮の寛解 末梢血管抵抗の増加
 - 気管支喘息（他の喘息治療薬に反応しない場合）
 $\beta 2$ 受容体を介して、気管支拡張作用を有する
- 副作用
 - 不整脈、心停止、肺水腫、末梢循環不全、代謝亢進
 - 出血性ショックなどの循環血液量減少性ショック
 $\alpha 1$ 作用による血管収縮作用で末梢循環不全を起こす
心停止に陥る可能性が高い場合以外は使用しない
 - 心筋酸素消費量を増加させる
 - 過度な末梢血管抵抗の上昇 \Rightarrow 後負荷増加 \Rightarrow 肺水腫
エピネフリン肺水腫
