

ことで、血清クレアチニン値の上昇を抑制し、その機序に炎症性サイトカイン抑制、NF- κ B 抑制が関与していると報告⁸⁾された。また、Hashiguchi ら⁹⁾は、吸入麻酔薬（イソフルラン）を腎虚血前に投与することで、血清クレアチニンと尿素窒素の上昇が抑制され、この吸入麻酔薬の腎保護作用に分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（MAPK）を介した経路が関与していることを報告した（薬物的プレコンディショニング）。また、デスフルランのポストコンディショニング作用による腎保護に関する報告¹⁰⁾が見られる。

2) 静脈麻酔薬

プロポフォールは虚血再灌流において活性酸素除去薬として働き、ブタの腎虚血モデルで、再灌流後の血清クレアチニン値、NF- κ B の発現、炎症性マーカーの増加をセボフルラン麻酔よりも抑制した報告¹¹⁾が見られる。

麻酔薬の腎循環保護作用は術中の麻酔薬の選択を左右する重要な発見といえ、今後の研究結果が期待される。

■参考文献

- 1) 武田純三監訳. 腎機能モニタリング. ロナルド D. ミラー編. ミラー麻酔科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2007. p.1155-77.
- 2) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
- 3) Argalious M, Motta P, Khandwala F, et al. "Rena dose" dopamine is associated with the risk of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2005; 33: 1327-32.
- 4) Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 43-9.
- 5) Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on acute renal impairment in patients with heart failure after cardiac surgery. *Intensive Care Med* 1996; 22: 230-6.
- 6) Swärd K, Valsson F, Odenrants P, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 2004; 32: 1310-5.
- 7) Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 704-14.
- 8) Lee HT, Ota-Setlic A, Fu Y, et al. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury *in vivo*. *Anesthesiology* 2004; 101: 1313-24.
- 9) Hashiguchi H, Morooka H, Miyoshi H, et al. Isoflurane protects renal function against ischemia and reperfusion through inhibition of protein kinases, JNK and ERK. *Anesth Analg* 2005; 101: 1584-9.
- 10) Obal D, Rascher K, Favocchia C, et al. Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after differing of ischaemia times in rats. *Br J An-*

aesth 2006 ; 97 : 783-91.

- 11) Sánchez-Conde P, Rodríguez-López JM, Nicolás JL, et al. The comparative abilities of propofol and sevoflurane to modulate inflammation and oxidative stress in the kidney after aortic cross-clamping. Anesth Analg 2008 ; 106 : 371-8.

(諸岡 浩明, 坂井 正裕, 澄川 耕二)

はじめに

交感神経作動薬はカテコラミンと非カテコラミンに大別される。ホスホジエステラーゼⅢ (phosphodiesterase Ⅲ : PDE Ⅲ) 阻害薬は、強心作用と血管拡張作用を併せもつ。 β 受容体遮断薬の周術期使用が注目されている。血管拡張薬は硝酸薬とカルシウム拮抗薬に大別される。硝酸薬は一酸化窒素を産生し血管平滑筋を弛緩させる。カルシウム拮抗薬は血管拡張作用と刺激伝導抑制作用をもち、薬物の種類により選択性が異なる。抗不整脈薬の新たな分類として Sicilian Gambit が提唱されている。

交感神経作動薬

心血管系は交感神経系の支配を強く受けるため、その興奮と抑制は直接循環系の生理的变化として反映される。交感神経作動薬はまた、アドレナリン性作動薬とも呼ばれカテコラミンがその代表的なものである。カテコラミンとは、チロシンから誘導されたカテコールとアミンを有する化学種である。チロシンから生合成される内因性カテコラミンとして、ノルアドレナリン、アドレナリン、ドパミンがある (図1-a)。カテコールはフェノール類の一種で、ベンゼン環上のオルト位に2個のヒドロキシ基を有する有機化合物である (図1-b)。一方、アミンとは、アンモニアの水素原子を炭化水素基で1つ以上置換した化合物の総称である (図1-c)。

カテコラミンは、心血管系に対しては主に α および β 受容体を介して作用を発揮するが、腎、腸管動脈にはドパミン受容体も存在し血管拡張作用を現す (表1)。図2に心臓における β 受容体を介した心筋収縮調節機構を示す。 β 受容体にアゴニストが作用すると、GTP結合促進性タンパク質 (GTP-binding stimulatory protein : Gs) を介してアデニル酸シクラーゼ (adenylate cyclase : AC) が活性化され、ATPからcAMPが産生される。cAMPがプロテインキナーゼA (protein kinase A : PKA) を活性化することで、①L型Caチャンネルからの Ca^{2+} 流入促進、②筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離促進、③筋小胞体への Ca^{2+} 取り込み促進、④トロポニンIのリン酸化による収縮タンパクの Ca^{2+} 感受性低下が生じる。その結果、①と②の機序により増加した Ca^{2+} はトロポニンCに結合することでアクチン-ミオシンのクロスブリッジ形成に関与し、心収縮力が増強する。一方、③と④の機序により心筋の弛緩が促進される。

カテコラミンおよび交感神経様作用薬は作用機序に基づき、直接作用型、間接作用型、混合作用型に分類される (図3)。直接作用型は1種類あるいは数種類のアドレナリン受容体に直接的に作用する。一方、間接作用型の薬物は種々の機序によりノルアドレナリンまたはアドレナリンの利用率を増大させることで、アドレナリン受容体を刺激する。混合作用型交感神経作動薬はノルアドレナリンを間接的に交感神経終末から遊離させるとともに、直接的にアドレナリン受容体を活性化する。エフェドリンは、周術期に用いる代表的な混合作用型薬物である。

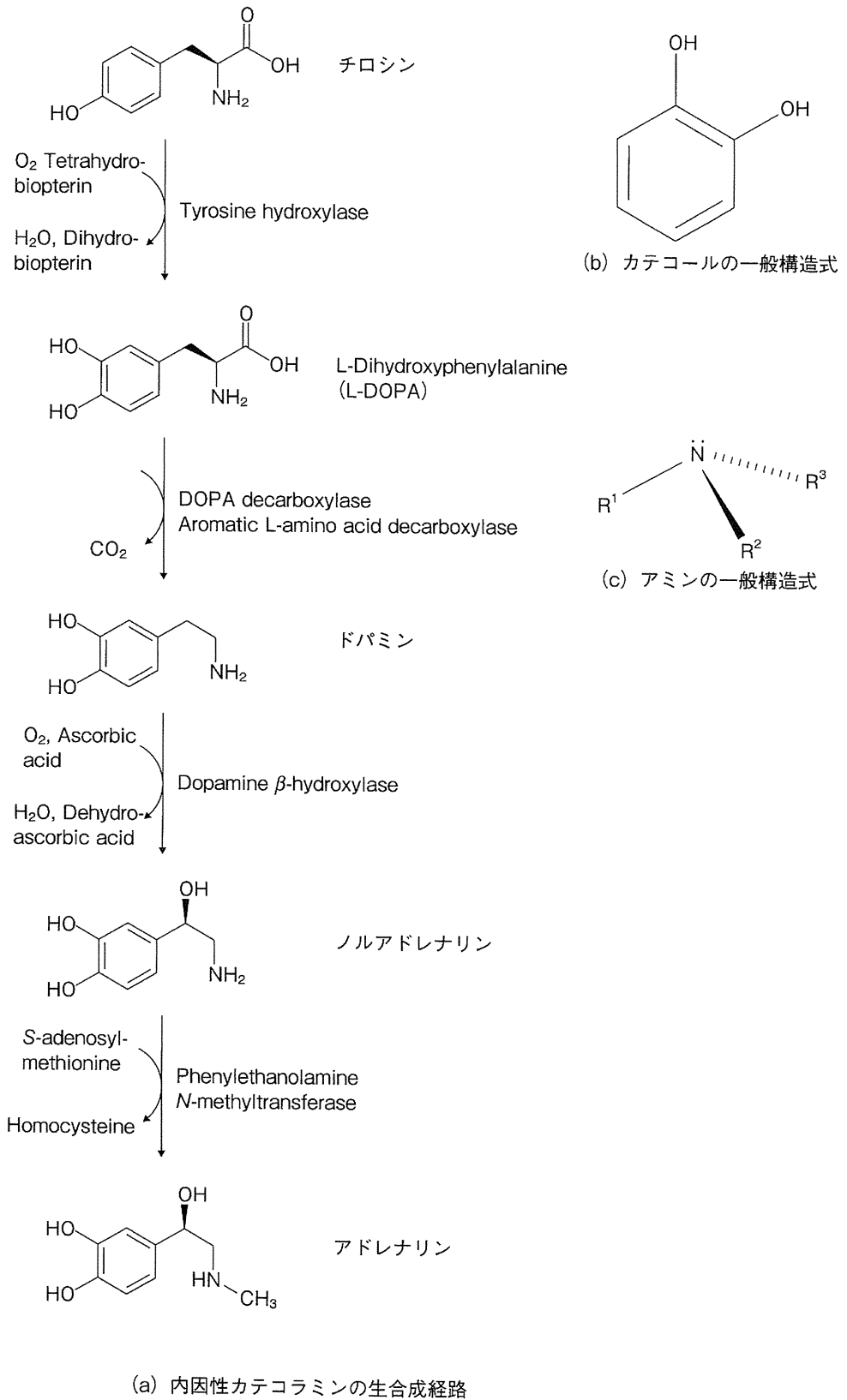


図 1 内因性カテコラミンの生合成経路と構造式
 カテコラミンは、チロシンから誘導されたカテコールとアミンを有する化学種である。内因性カテコラミンの生合成経路 (a)、およびカテコール (b) とアミン (c) の一般構造式を示す。

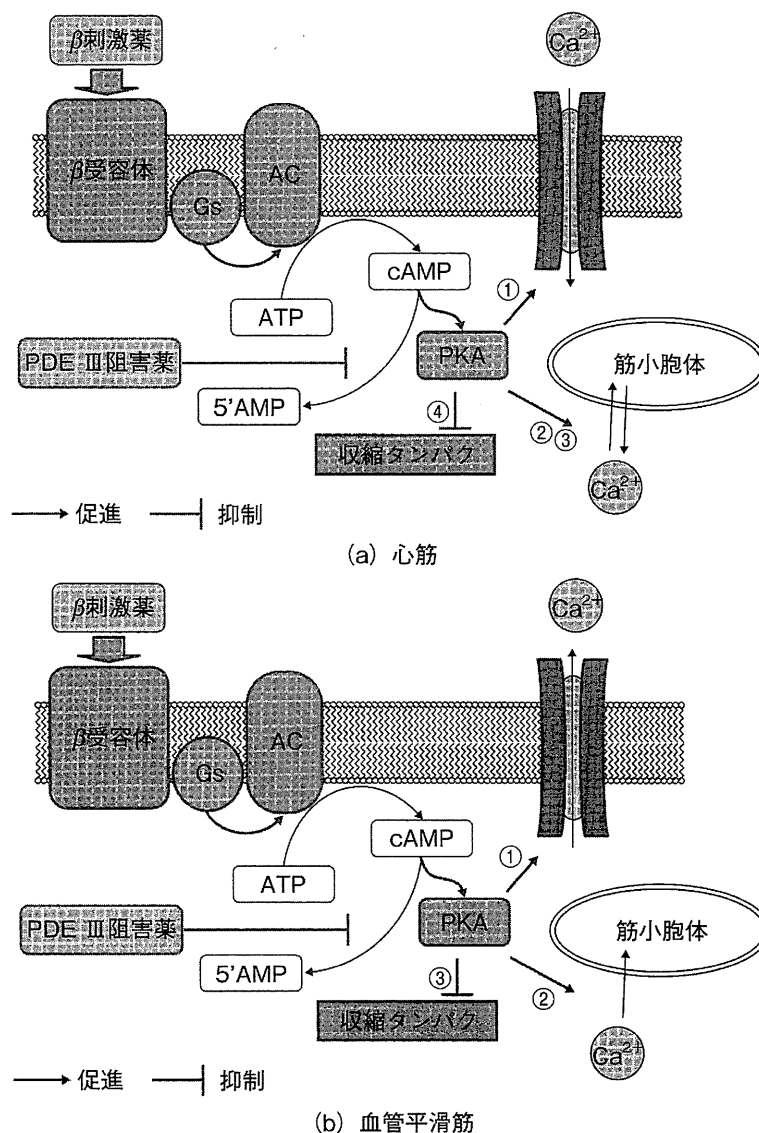


図2 心筋と血管平滑筋それぞれにおける β 受容体刺激薬およびPDE III阻害薬の作用機序

(a) 心筋における β 受容体刺激薬およびPDE III阻害薬の作用機序

β 受容体刺激薬はGsを介してACを活性化することによりATPからcAMPの合成を促進することで、PDE III阻害薬はPDE IIIを阻害することによりcAMPの5'AMPへの分解を抑制することで、いずれもcAMPの濃度を上昇させる。cAMPの上昇によりPKAが活性化し、①L型 Ca^{2+} チャネルからの Ca^{2+} 流入促進、②筋小胞体からの Ca^{2+} 遊離促進、③筋小胞体への Ca^{2+} 取り込み促進、④収縮タンパクの Ca^{2+} 感受性低下が生じる。その結果、①と②の機序により増加した Ca^{2+} はトロポニンCに結合することでアクチン-ミオシンのクロスブリッジ形成に関与し、心収縮力が増強する。一方、③と④の結果、心筋の拡張能も改善する。

(b) 血管平滑筋における β 受容体刺激薬およびPDE III阻害薬の作用機序

血管平滑筋では、心筋細胞とは異なりcAMP濃度の上昇に伴うPKAの活性化により、①細胞外への Ca^{2+} 汲み出し促進、②筋小胞体への Ca^{2+} 取り込み促進、③収縮機構の不活性化を生じ、血管が拡張する。

カテコラミンの作用は、①神経終末への再取り込み、②接合部間隙からの拡散、③酵素による代謝により消失する。代謝経路の初期段階で重要な酵素として、モノアミン酸化酵素 (monoamine oxidase : MAO) とカテコール-O-メチル転移酵素 (catechol-O-methyltransferase : COMT) がある。

表 1 カテコラミン類の用量依存性反応

薬物	受容体	持続投与速度
アドレナリン	β_2	1 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{min}$
	$\beta_1 + \beta_2$	2 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{min}$
	α_1	> 10 $\mu\text{g}/\text{min}^*$ (ボース 2 ~ 10 μg ; 0.5 ~ 1.0 mg)**)
ノルアドレナリン	$\alpha_1, \beta_1 \gg \beta_2$	4 ~ 12 $\mu\text{g}/\text{min}^*$
ドパミン	ドパミン作動性	0 ~ 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
	α	> 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$
	β	3 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$
ドブタミン	$\beta_1 \gg \beta_2, \alpha$	2.5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}^*$
イソプロテレノール	$\beta_1 > \beta_2$	0.5 ~ 10 $\mu\text{g}/\text{min}$

* : 臨床的にはより高用量で使用されている, ** : アナフィラキシーあるいは心停止に対して (Glick DB. Chapter 12 — The autonomic nervous system. In : Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2010. p.282, Table 12-9 より改変引用)

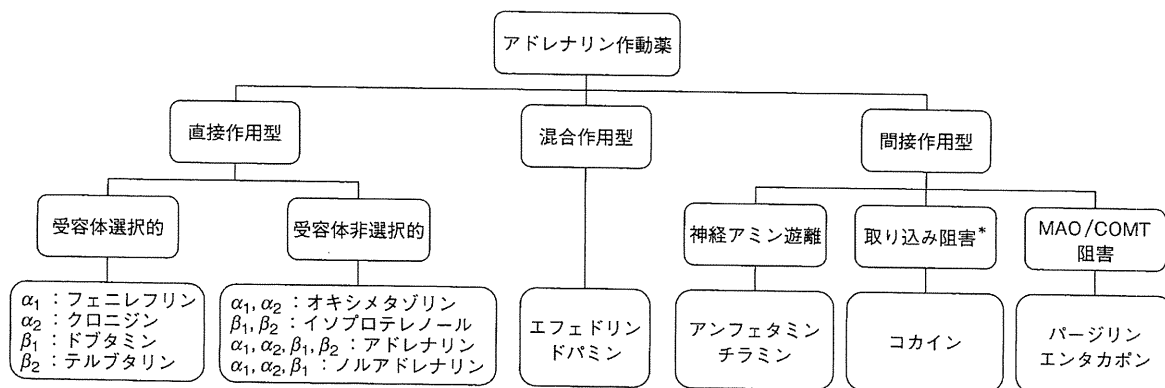


図 3 アドレナリン受容体作動薬 (交感神経様作用アミン) および交感神経様作用に類似した作用を発揮する薬物の分類

カテコラミンおよび交感神経様作用薬は作用機序に基づき、直接作用型、間接作用型、混合作用型に分類される。直接作用型は、1種類あるいは数種類のアドレナリン受容体に直接的に作用する。間接作用型は、ノルアドレナリンまたはアドレナリンの利用率を増大させることにより、アドレナリン受容体を刺激する。混合作用型は、ノルアドレナリンを間接的に交感神経終末から遊離させるとともに、直接的にアドレナリン受容体を活性化する。

* : 実際には交感神経様作用薬ではないが、交感神経様作用に類似した作用を発揮する。

(Westfall TC, Westfall DP. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀ほか監訳. 第10章 アドレナリン作動薬および拮抗薬. グッドマン・ギルマン薬理書. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p.290 より改変引用)

1 カテコラミン

a. 内因性カテコラミン

1) アドレナリン

アドレナリンは α および β 受容体の両方に対して強力な刺激作用を示す。心臓に対しては β_1 受容体刺激により心拍数と収縮力が増加し、心拍出量が増える(図2)。血管に対しては、投与量に応じて二相性の変化を示す(表1)。血管弛緩作用に関連する β_2 受容体は、血管収縮作用をもつ α 受容体よりもアドレナリンに対する感受性が高いため、アドレナリンの少量投与では、血圧降下を来す場合がある。アドレナリンは腎血管抵抗を増大させ、腎血流量を減少させる。肺では動静脈圧とも上昇する。これは肺血管の直接的な収縮作用よりも、体血管の収縮により血液が体循環から肺循環へ移行することのほうが、主因と考えられている。大量投与で頻脈や不整脈が発生し、また肺毛細管圧の上昇から肺水腫を来す。心停止に対する蘇生に必須であり、0.5～1.0 mgを静注する。アナフィラキシーショックの治療には第一選択薬であり、0.1 mgを静注する。

2) ノルアドレナリン

ノルアドレナリンは、哺乳動物の交感神経節後線維末端から遊離される主要な化学伝達物質である。心臓の β_1 受容体に対してはアドレナリンと同程度の効果を示すが、血管に対する α 作用はカテコラミンのうち最も強く、末梢血管収縮による血圧上昇を来し心拍数は減少する。一方、 α_2 受容体に対する感受性は低い。心原性ショックや敗血症性ショックに対し低血圧の治療および冠血流の維持を目的に投与する。ヒトにおけるアドレナリンとノルアドレナリンの持続静脈内投与の効果の比較を示す(表2)。

3) ドパミン

ドパミンは生体内ではノルアドレナリンおよびアドレナリンの直接的な代謝前駆体である(図1-a)。ドパミン受容体をはじめ、 α 、 β 受容体に作用するほか、交感神経終末でのノルアドレナリン遊離作用をもつ混合作用型交感神経刺激薬である。特徴的なのは、用量によって主に作用する受容体異なる点である(表1)。3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下の少量では主に血管の D_1 受容体、特に腎、腸間膜、冠血管床の D_1 受容体に作用する。ACの活性化とcAMP濃度の上昇により、 D_1 受容体刺激は血管拡張を来す。腎においては腎血流や子宮体濾過速度の増加に加えて、尿細管への作用と見られる尿中へのナトリウム排泄促進作用があり、この結果、利尿効果を発揮する。しかし、最近の報告は、低用量ドパミンの腎保護作用については否定的なものが多く¹⁾、むしろ有害であるとするものもある²⁾。中等量(3～10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)では、 β_1 受容体に作用し、心筋の陽性変力作用を發揮する。また、神経終末からのノルアドレナリンの遊離もこの作用に寄与している。この程度の投与量では、全末梢血管抵抗は変化しない。さらに高用量(10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以上)となると α_1 受容体の活性化が生じ、腎血管も含め全般的に血管収縮を引き起こす。

表2 ヒトにおけるアドレナリンおよびノルアドレナリン静脈内持続注入の効果の比較*

効果	アドレナリン	ノルアドレナリン
心臓		
心拍数	+	-
1回拍出量	++	++
心拍出量	+++	0, -
不整脈	++++	++++
冠血流量	++	++
血圧		
収縮期動脈圧	+++	+++
平均動脈圧	+	++
拡張期動脈圧	+, 0, -	++
平均肺動脈圧	++	++
末梢循環		
総末梢血管抵抗	-	++
脳血流量	+	0, -
骨格筋血流量	+++	0, -
皮膚血流量		
腎血流量	-	-
内臓血流量	+++	0, -
代謝作用		
酸素消費	++	0, +
血中グルコース	+++	0, +
血中乳酸	+++	0, +
好酸球減少反応	+	0
中枢神経系		
呼吸	+	+
自覚的感覚	+	+

* : 0.1 ~ 0.4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, + : 増加, 0 : 変化なし, - : 減少

(Westfall TC, Westfall DP. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀ほか監訳. 第10章 アドレナリン作動薬および拮抗薬. グッドマン・ギルマン薬理書. 第11版. 東京: 廣川書店; 2007. p.296 より改変引用)

b. β アドレナリン作動薬

1) イソプロテレノール (図 4-a)

強力な非選択的 β アドレナリン受容体作動薬で α アドレナリン受容体に対する親和

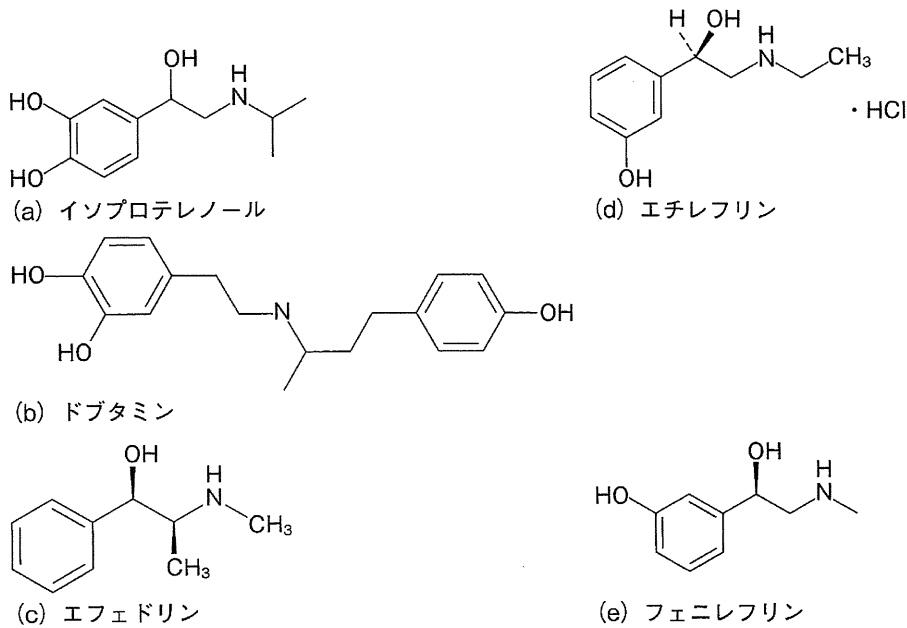


図4 各種陽性変力薬の一般構造式

イソプロテレノール (a) とドブタミン (b) は、カテコラミンの特徴を有する。ドブタミンはドパミンと類似しているが、アミノ基上に大きな芳香族置換基を有する。エフェドリン (c)、エチレフリン (d)、フェニレフリン (e) は、カテコール核を欠き、非カテコラミン作動薬に分類される。

性は非常に低い。カテコラミンのうち心刺激作用は最も強い。主として、骨格筋、腎、腸間膜の血管を拡張させて末梢血管抵抗減少と静脈容積増加を来す。小児心臓手術に際して陽性変力および変時効果と肺動脈圧低下を目的に使用される。完全房室ブロックの徐脈に対して心室レートを増やすのにも有効である。

2) ドブタミン (図4-b)

構造的にはドパミンに類似しているが、アミノ基上に大きな芳香族置換基を有する。しかし、作用基序としては直接的 β 受容体刺激作用が中心で、 α 作用は少なく、ドパミン受容体を介した作用や交感神経終末からのノルアドレナリン遊離作用はないと考えられている。心臓に対しては、陽性変時作用と陽性変力作用を有するが、イソプロテレノールと比較すると心拍数をあまり増加させずに心収縮力を増強する特徴がある。肺血管抵抗の上昇はあまり見られず、肺動脈圧を上昇させずに心拍出量を増加させることができる。開心術、心筋梗塞、うっ血性心不全などの低心拍出量症候群の治療に有効である。

2 非カテコラミン昇圧薬

a. エフェドリン (図4-c)

カテコール核を欠く交感神経作動性アミンで、カテコラミンより作用は弱い^がMAOやCOMTで代謝されないため作用時間は長く、経口投与も可能である。 α 、 β 両受容体に作用するが、 β 作用が強い。さらに交感神経終末からのノルアドレナリン遊離促進作

用も有する。エフェドリンを反復投与すると、神経終末のノルアドレナリンが枯渇してしまい、タキフィラキシーを生じるとされる。子宮動脈収縮作用が少ないことから、帝王切開時の低血圧などで好んで使用される。成人の1回投与量は4～10 mgである。

b. エチレフリン (図4-d)

α_1 、 β_1 作用を有し、 β_2 作用はほとんどない。血圧上昇は主に末梢血管収縮による体血管抵抗増加による。エフェドリンと異なり、間接作用はないためタキフィラキシーはないといわれている。成人での1回投与量は1～2 mgである。

c. フェニレフリン (図4-e)

α 作用が強く、末梢血管抵抗を増加させ昇圧効果が著しい。直接作用薬であり、MAOにより代謝されるが、COMTによる代謝は受けない。体血管抵抗の減少時に投与すると、脳・心臓・腎臓の灌流圧を上昇させる。低血圧時に使用すれば、心収縮力を増加させることなく冠灌流圧を上昇させる。大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症での使用が勧められる。成人の1回投与量は0.1～0.2 mgである。

ホスホジエステラーゼ (PDE) Ⅲ阻害薬

PDE Ⅲ阻害薬は、カテコラミンと異なり β 受容体を介さずに、cAMPを増加させる。具体的には、PDE Ⅲを阻害することによりcAMPの5'-AMPへの分解を抑制することでcAMPの濃度を上昇させる。心筋に対しては β_1 刺激薬と同じ作用を、血管に対しては β_2 刺激薬と同じ作用を示し、心筋収縮力の増加 (inotropic agent) と末梢血管の拡張 (vasodilator) を生じる。このため inodilator とも呼ばれる。心筋ではcAMPの上昇によりPKAを活性化することで上述の β 刺激薬と同様の作用を示す (図2-a)。一方、血管平滑筋に対しては、①L型カルシウムチャネルから細胞外への Ca^{2+} 汲み出し促進、②筋小胞体への Ca^{2+} 取り込み促進、③収縮機構の不活性化により血管拡張を来す (図2-b)。

カテコラミンと比較したPDE Ⅲ阻害薬の利点としては、① β 受容体を介さないため、カテコラミンの長期投与で見られるような β 受容体の減少作用³⁾が生じないため、耐性を来しにくいこと⁴⁾、②心拍数の増加や不整脈を生じにくいこと、③心筋酸素消費量の増加が少ないこと⁵⁾が挙げられる。

適応となる病態としては、虚血性心疾患を有する急性心不全症例、肺高血圧症例、人工心肺からの離脱時、開心術後の低心拍出量症候群などが挙げられる。さらに近年では、off-pump冠動脈バイパス (coronary artery bypass graft : CABG) での投与方法についても検討されている⁶⁾。ミルリノンやオルプリノンは、冠動脈やCABGのグラフト血管に対する拡張作用をもつ⁷⁾⁸⁾とされ、CABGや虚血性心疾患を有する非心臓手術においても有用であると考えられる。さらにオルプリノンには、肝血流⁹⁾や腸管粘膜血流¹⁰⁾を増加させる作用も報告されている。

表3 PDE III阻害薬の比較

	ミルリノン	オルプリノン
初期投与量	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 10 分で静注	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 5 分で静注
維持投与量	0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注 0.25 ~ 0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で適宜増減	0.1 ~ 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続静注
総投与量	1.13 mg/kg/day を超えない	0.6 mg/kg/day を超えない
作用持続時間	50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与後 0.5 ~ 1 時間	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回投与後 1 ~ 2 時間
半減期	2 ~ 3 時間	約 1 時間

PDE III阻害薬は有効血中濃度を得るために、添付文書に記載された投与方法には負荷量を設定してある(表3)。しかし、負荷量を投与すると、血管拡張作用が先行することによる血圧低下が顕著となる場合がある。このため、臨床的には負荷量を投与せずに、持続静脈内投与のみを行う場合もある。このような投与方法では血圧低下の程度は小さくなるものの、薬物の有効血中濃度に到達するまでの時間を要するため、早期の投与開始が必要となる。

交感神経遮断薬

交感神経を遮断する薬は3種類に大別できる。 α 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、交感神経節遮断薬である。

1 α 受容体遮断薬

フェントラミンは競合的 α 受容体遮断薬である。 α_1 受容体遮断により全身および肺血管が拡張する。一方、 α_2 受容体遮断作用も有するため、交感神経末端からのノルアドレナリンの遊離が増え、頻脈を生じる。褐色細胞腫の手術中には10~100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続投与すると循環血中カテコラミンによる血圧上昇が防止できる。低心拍出量症候群に対する後負荷減少療法には2~10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続投与する。

2 β 受容体遮断薬

β 受容体遮断薬は高血圧、虚血性心疾患、うっ血性心不全、および頻脈性不整脈の治療に関して、臨床的に使用されてきた。 β 受容体には β_1 と β_2 のサブタイプがある。 β_1 受容体は心に存在し変力作用と変時作用を現す。 β_2 受容体は気管支や血管の平滑筋に存在し弛緩作用を現す。 β 受容体遮断薬は β_1 受容体の遮断を期待するものである。副作用として過度の心抑制と β_2 受容体遮断による気管支痙攣がある。

術期の β 受容体遮断薬の投与に関しては、2006年のAmerican College of Cardiol-

ogy/American Heart Association (ACC/AHA) のガイドラインにおいて、条件付きで非心臓手術における β 受容体遮断薬の投与を推奨しており、良好な周術期予後を得るための目標心拍数を65～70 beats/min未満としている¹¹⁾(表4)。有用性が示されているのは、中等度以上の心リスク症例や高侵襲手術症例に対するものであり、低リスク症例や周術期のルーチン投与に関しては依然として議論が続いている¹²⁾。

近年、本邦では短時間作用型であるエスモロールとランジオロールの登場により、麻酔科医が周術期、特に麻酔中および術後の集中治療室において β 受容体遮断薬を使用する機会が増えた(表5)。

a. エスモロール (ブレビブロック[®])

血球中のエステラーゼでの加水分解による代謝を受けるため血中半減期が約10分程度と短く¹³⁾¹⁴⁾、緊急的な短時間使用に適している。手術時の上室性頻脈性不整脈に対する緊急処置が適応となり、1 mg/kgを30秒程度かけて緩徐に静脈内投与する。さらに、2008年には急速静脈内投与後の持続投与による使用が認可され、添付文書では、“引き続き持続投与を行う場合は、0.9 ml/kg/hr (150 μ g/kg/min)の投与速度で持続静脈内投与を開始し、適宜投与速度を調節し、目標とする心拍数を維持する”とされる。

b. ランジオロール (オノアクト[®])

構造中にエステル結合を有するため血中および肝臓中のエステラーゼを介してすみやかに非活性体に代謝される。健康成人に0.125 mg/kg/minで1分間投与後、0.04 mg/kg/minで60分間静脈内持続投与すると、全血中濃度は投与後2分で最高に達し、投与終了後の血中半減期は3.47分である¹⁵⁾。イヌを用いた実験では β_1 に対する遮断作用は β_2 受容体に対する遮断作用の251倍とされている¹⁶⁾。これは、前述の塩酸エスモロールと比較しても高い値である。ランジオロール、エスモロールとも β_1 選択性が高いため、喘息症例でも安心して使用できるとされる¹⁷⁾。塩酸ランジオロールは変時作用が変力作用に先行し、変時作用がきわめて優位であることが特徴である¹⁸⁾。

現時点での適応は、術中・術後の心房細動、心房粗動、洞性頻脈である。手術中に頻脈の治療が必要になった場合には、血圧低下の少ないランジオロールのほうが使用しやすい場合が多い¹⁹⁾。しかし、off-pump CABGを受ける症例のうち、術前の駆出率が50%未満と低下している低心機能症例においては、ランジオロール投与により血圧低下と心拍数減少に一致して心係数が減少することが明らかにされた²⁰⁾。さらに、術中、術後管理および集中治療領域などでは、薬物添付文書による推奨投与量よりもかなり低い投与速度での使用が多く、用法や用量の再検討が必要と考えられている²¹⁾²²⁾。

3 交感神経節遮断薬

交感神経のみならず副交感神経を含むすべての自律神経節を遮断するが、機能的に優位なほうの遮断効果が現れる。動静脈は交感神経支配が強いため血管拡張による血圧低下が起こり、心臓、瞳孔は副交感神経優位であるため心拍数増加、瞳孔散大が起こる。

表4 周術期の β 受容体遮断薬投与の推奨クラス

Class I (benefit >>> risk)

1. 狭心症, 症状のある不整脈, 高血圧に対し β 受容体遮断薬を投与されていた症例
2. 術前検索で虚血所見が明らかとなった症例の血管手術

Class II a (benefit >> risk)

1. 術前検索で冠動脈疾患が明らかとなった症例の血管手術
2. 術前検索で複数の臨床的高リスク因子が明らかとなった(心リスクの高い)症例の血管手術
3. 術前検索で複数の臨床的高リスク因子が明らかとなった(心リスクの高い)症例の中あるいは高リスク手術

Class II b (benefit > risk)

1. 術前検索で単一の臨床的高リスク因子が明らかとなった(心リスクは中等度の)症例の中リスクあるいは高リスク手術, または血管手術
2. 術前に β 受容体遮断薬を使用しておらず, 心リスクも低い症例の血管手術

[Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Writing committee to revise the 2002 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery) : developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. Circulation 2007 ; 116 : e418-99 より改変引用]

表5 エスマロールとランジオロールの比較

	エスマロール(プレビブロック®)	ランジオロール(オノアクト®)
用法・用量	1 mg/kg を 30 秒で投与後 150 μ g/kg/min で持続投与	0.125 mg/kg/min で 1 分間 投与後 0.01 ~ 0.04 mg/kg/ min で持続投与
β_1 選択性 (β_1/β_2)	112* ¹ (44.7* ²)	251* ¹
半減期	約 4 分* ³ (約 11 分* ²)	約 4 分* ⁴
代謝・排泄	血球中エラスターゼ	血漿・肝エラスターゼ
血圧降下作用	強い	弱い
内因性交感神経刺激作用	弱いがある* ²	なし* ¹

*¹: 代谷 務, 市岡由美子, 吉田耕三ほか. 超短時間作用型 β_1 受容体選択的遮断剤, ONO-1101 の薬理学的研究. 基礎と臨床 1997 ; 31 : 2913-23 より引用

*²: 西川 淳, 高田文行, 吉村昌和ほか. Esmolol hydrochloride の薬理学的特性. 薬理と治療 2003 ; 31 : 21-30 より引用

*³: 立野政雄, 中村 幹, 田頭 勲ほか. 短時間作用型 β_1 遮断剤塩酸エスマロール注射剤. 超短時間作用型 β_1 遮断剤; 塩酸エスマロール注(MR5H3)の薬物動態非高齢者及び高齢者における検討. 麻酔と蘇生 2002 ; 38 : 79-86 より引用

*⁴: 中島光好, 金丸光隆. 超短時間作用型 β_1 遮断薬, ONO-1101 の臨床第 I 相試験静脈内持続投与試験. 臨床医薬 2000 ; 16 : 1531-56 より引用

薬物としてはトリメタファンやヘキシメトニウムがあるが、麻酔科領域では主としてトリメタファンが使用される。トリメタファンはすべての自律神経節を遮断し、動静脈血管の拡張により血圧低下と心拍出量の減少が起こる。作用は1～2分で発現し約10分間持続する。高血圧発作に対して有効であり、また手術時の低血圧麻酔にも使用される。0.5～5 mg/min で持続静脈内投与する。

副交感神経遮断薬

代表的な薬物としてアトロピンとスコポラミンがあり、いずれも天然アルカロイドである(表6)。副交感神経効果器のムスカリン性アセチルコリン受容体を遮断する。主な作用として、心臓の副交感神経を遮断して心拍数を増加させる。迷走神経活動亢進による徐脈には第一選択である。その他、気道分泌抑制作用、消化管運動抑制作用、中枢神経抑制作用などを発揮する。心拍数増加作用はアトロピンのほうが強く、他の作用はスコポラミンのほうが強い。低用量のアトロピンは、延髄および高位脳中枢を刺激する結果わずかな迷走神経性の興奮を引き起こし、軽度徐脈を来す場合がある。アトロピンは臨床用量では中枢神経系にほとんど効果はないが、高齢者では注意が必要である。麻酔前投薬に抗コリン薬を用いることは、口腔内分泌物の抑制や有害な迷走神経反射の予防的として、特にエーテル麻酔の時代には必須であったが、近年はその必要性が減少している。

血管拡張薬

血管拡張薬は高血圧の治療、低血圧麻酔、難治性の心不全、心筋虚血の治療に用いられる。それぞれの血管拡張薬は作用機序が異なり、動脈と静脈のどちらに強く作用するかも大きく異なる。動脈の拡張、すなわち後負荷低下は心拍出量の増加、左室仕事量を減ずる。静脈の拡張、すなわち前負荷低下は肺うっ血を防ぐとともに左室の心筋酸素消費量を減少させる。また、Ca拮抗薬や硝酸薬には冠血管を拡張し心筋虚血を改善する作用もある(表7)。

1 硝酸薬

周術期に静注薬として使用できる硝酸薬としてはニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニトロプルシド、ニコランジルがある(ニコランジルは作用機序に特徴があるため、別の項目で解説する)。

a. ニトログリセリン(ミリスロール®)

血管壁のSH基と反応して一酸化窒素(NO)を遊離し、血管平滑筋を弛緩させる。

表6 ムスカリン様抗コリン作動薬

薬物	作用時間	中枢神経系作用*	抗唾液分泌作用	心拍数
アトロピン	短	刺激	+	++
グリコピロレート	長	0	++	+
スコボラミン	短	鎮静	++	0/+

*：臨床使用ではアトロピンの作用は限られるが、高齢者では顕著になりうる。0：作用なし，+：軽度の作用，++：中等度の作用

(Glick DB. Chapter 12 — The autonomic nervous system. In : Miller RD, editor. Miller's anesthesia. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone ; 2010. p.293 より改変引用)

表7 血管拡張薬の作用部位と血圧低下作用

薬物名	作用部位	血圧低下作用	肺動脈への作用
ニトログリセリン	静脈, 冠動脈, 動脈*	++	+
ニトロプルシド	静脈, 細動脈	++++	+
ニカルジピン	細動脈	+++	+
ニコランジル	静脈, 細・太冠動脈	+	±

*：少量では静脈，投与量の増加に伴い，冠動脈，動脈も拡張させる

少量では静脈を拡張させ，量依存性に冠動脈，動脈も拡張させる。容量血管床は広がり，前負荷が減少し右心仕事量が減るとともに左心系の前負荷が減少するため，左心不全の治療に用いられる。太い冠動脈を拡張し，虚血部位の血流を増加させるため，虚血性心疾患に使用される。ただし，血圧が低下すると反射性頻脈が生じ心筋酸素消費量が増大し，心筋虚血を起こす危険性もある。血中半減期は2分と短い。降圧効果は後述の硝酸イソソルビドより強い。

急性心不全に対しては0.05～0.1 μg/kg/minより開始し，5～15分ごとに0.1～0.2 μg/kg/min ずつ増量して最適投与量を決定する。不安定狭心症に対しては0.1～0.2 μg/kg/min で投与を開始し，発作の経過および血圧をモニターしながら約5分ごとに0.1～0.2 μg/kg/min ずつ増量し，1～2 μg/kg/min で維持する。周術期の使用に関して，ACC/AHA ガイドライン2007¹¹⁾では，狭心症の治療に硝酸薬を使用しているハイリスクの非心臓手術症例に対するニトログリセリンの予防的投与の有効性は不明であるとされており，class II bとしている。

ニトログリセリン静注薬の適応として，急性心不全や不安定狭心症の治療のほかに，低血圧麻酔，手術時異常高血圧の救急処置が認められている。

b. 硝酸イソソルビド (ニトロール®)

ニトログリセリンよりも長時間作用性であるが，血圧降下作用はニトログリセリンより弱い。適応は急性心不全や不安定狭心症の治療である。不安定狭心症に対しては，硝酸イソソルビドとして2～5 mg/hr を点滴静注する。

c. ニトロプルシド (ニトプロ®)

主に赤血球により分解され、NOを遊離する化合物である。血管選択性は低く、動脈および静脈はいずれも拡張する。血管拡張作用は強力で、投与開始後30～40秒で発現し、投与中止後2～3分以内に消失する。静脈容量は増加し前負荷は減少するが、動脈抵抗が減少し心拍出量が増える。反射性頻脈や冠動脈に狭窄部があると冠盗流現象の危険性があるため、冠動脈疾患症例への投与はかぎられる。分解産物としてシアンが放出されるため過量投与でシアン中毒のおそれがある。このため、投与速度を $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下または総投与量 $500\mu\text{g}$ 以下とする。腎機能や肝機能が障害されている場合は、中毒の危険性が高くなるので注意する。また、肺動脈を拡張させることにより低酸素性肺血管収縮を抑制するため、酸素化が悪化する危険性がある。ニトロプルシドは子宮胎盤循環の通過や乳汁中へ分泌されるため、妊婦へ使用は最小限にとどめる。

2 ニカルジピン (ペルジピン®)

Ca拮抗薬の一種である。主に細動脈を拡張し動脈圧を低下させるが、静脈拡張作用はほとんどない。作用発現が早く作用時間が短いので、周術期の循環管理に適している (Ca拮抗薬の項を参照)。

3 ニコランジル (シグマート®)

ニコランジルは硝酸基をもつため、NOを介する血管拡張作用を発揮するとともに、血管平滑筋細胞膜のアデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate : ATP) 感受性Kチャネル開口作用を介する血管拡張作用も有する。前者では太い冠動脈を、後者では細い冠動脈を拡張させる。冠動脈拡張作用と冠攣縮緩解作用がある。細動脈に対する拡張作用は弱く、血圧低下作用も弱い。硝酸薬に見られる耐性も生じにくい。また、ニコランジルは動物実験および臨床研究^{23) 24)}において、心筋保護効果を示すことが明らかにされている。

Ca拮抗薬

冠動脈攣縮や脳血管攣縮の軽減、不整脈、高血圧の治療に用いられる。どの薬物も強い冠血管拡張作用を有する。血管選択性が強い薬物と心臓選択性の強い薬物があるため、目的により使い分ける (表8)。

1 ニフェジピン (アダラート®)

内服薬のみがある。狭心症または高血圧の治療に用いる。末梢血管拡張作用が強く、

表8 カルシウム拮抗薬

薬物名	冠血管拡張	心収縮力抑制	洞房結節抑制	房室結節抑制
ニカルジピン	5	0	1	0
ジルチアゼム	3	2	5	4
ベラパミル	4	4	5	5

(Michel T. Treatment of myocardial ischemia. In : Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York : McGraw-Hill ; 2006. p.833-4 より改変引用)

刺激伝導系への作用や陰性変力作用はない。

2 ニカルジピン (ペルジピン®)

短時間作用性の Ca 拮抗薬である。作用発現が早く作用時間が短いので、周術期の循環管理に適している。主に細動脈に作用し動脈圧が低下するが、静脈拡張はほとんどない。ニフェジピン同様の抗狭心症作用を有する。脳血流と腎血流は増加し、糸球体濾過値が増え尿量も増える。周術期高血圧に対しては1回静注で用いるが、持続静注も可能である。急性心不全(慢性心不全の急性増悪を含む)の治療として、後負荷軽減の目的で使用する場合は0.5～2.0 μg/kg/min を持続静注する。

3 ジルチアゼム (ヘルベッサ®)

主に抗狭心薬、あるいは頻脈性不整脈の治療薬として使用される。房室結節伝導時間および不応期を延長させるため、洞性徐脈をもたらし心拍数は減少する。周術期の冠血管スパズムの治療には1～5 μg/kg/min を持続静注する。末梢血管拡張作用は弱いが、高血圧の治療も適応である。高血圧の治療には10 mg を緩徐に静注、もしくは5～15 μg/kg/min を持続静注する。心機能抑制および高度徐脈や房室ブロックに注意する。

4 ベラパミル (ワソラン®)

血管拡張作用は弱く、主に抗不整脈薬として使用される。房室伝導時間と不応期を延長するため、房室結節が関与するあらゆる型の発作性頻拍症に有効である。特に頻拍型心房細動の心拍数を著しく減少させる。心機能抑制および高度徐脈や房室ブロックに注意する。

ジギタリス (ジゴシン®, ジギラノゲン®)

主な作用は心筋収縮力の増加と心拍数の減少である。膜 Na-K-ATPase 活性抑制に

より、細胞内 Ca^{2+} を増加することにより心筋収縮力が増加する。中枢性の迷走神経刺激作用と、洞房結節および房室結節への直接的抑制作用により、心拍数が減少する。したがって、慢性心不全と頻拍型心房細動が適応である。慢性心不全では収縮力増強に伴い、心拍出量が増加することにより利尿作用が現れ、拡張した心臓径は縮小する。頻拍型心房細動の心拍数を減少するのに有効であるがウォルフ・パーキンソン・ホワイト (Wolff-Parkinson-White : WPW) 症候群に合併する頻拍型心房細動では、副伝導路の速度が増し頻拍が助長されるので禁忌である。また、副作用として過量投与または低カリウム血症、低マグネシウム血症、高カルシウム血症の存在でジギタリス中毒が発生することがある。心室性期外収縮、房室ブロック、特にブロックを伴う発作性心房頻拍症 (PAT with block) などの、異所性自動能亢進と房室ブロックの組み合わせは典型的である。治療は低カリウム血症の補正とともに、リドカインまたはフェニトインなど Ib 群の抗不整脈薬の静注を行う。カルシウムの投与は不整脈を誘発するおそれがあり禁忌である。ジギタリスの血中濃度が上昇している状態での直流除細動は、心室細動を誘発する危険性がある。

抗不整脈薬

現在使用されている抗不整脈薬は、特異的にイオンチャネルを通る電流を抑制あるいは自律神経機能を変化させて不整脈を治療する。しかし、抗不整脈薬には心抑制や催不整脈作用があるため、抗不整脈薬の投与においては、不整脈の正確な診断、誘発原因の治療 (虚血、電解質異常) が必要である。

抗不整脈薬の選択の指標として抗不整脈薬の分類がある。分類法には古典的な Vaughan Williams 分類 (表 9) と、1990 年に欧米の不整脈学者が提唱した Sicilian Gambit (表 10)²⁵⁾ がある。Vaughan Williams 分類は薬理学的特徴を簡便に分類し一般的でよく知られているが、複数の作用をもつ薬物はこの枠組みでは分類できないなどの問題がある。Sicilian Gambit では薬物ごとに作用するイオンチャネル、受容体、臨床効果、心電図変化について表になっており、特別なグループ分けはされていない。

本章では周知されている Vaughan Williams に沿って分類し、Sicilian Gambit で述べ

表 9 Vaughan Williams 分類

分類	作用機序	薬物名
a	活動電位持続時間延長	キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド
I	b Na チャネル遮断	活動電位持続時間短縮
	c	活動電位持続時間不変
II	β 受容体遮断	プロプラノロール, エスモロール, ランジオロール
III	K チャネル遮断	活動電位持続時間延長
		アミオダロン, ニフェカラン
IV	Ca チャネル遮断	ベラパミル, ジルチアゼム

表 10 Sicilian Gambit が提唱する薬物分類枠組 (日本版)

薬物	イオンチャンネル					受容体					ポンプ	臨床効果			心電図所見		
	Fast	Na Med	Slow	Ca	K	I _f	a	b	M ₂	A ₁	Na-K-ATPase	左室機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
リドカイン	○											→	→	●			↓
メキシレチン	○											→	→	●			↓
プロカインアミド		A			●							↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			A		●				○			↓	→	●	↑↓	↑	↑
キニジン		A			●		○		○			→	↑	●	↑↓	↑	↑
プロパフェノン		A										↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		I		○	○	○						→	→	●	↑	↑	→
シベンゾリン			A	○	●				○			↓	→	○	↑	↑	→
ピルメノール			A		●				○			↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			A		○							↓	→	○	↑	↑	
ピルジカイニド			A									↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	●							?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			●					↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				●								↓	↓	○	↑		
ソタロール					●				●			↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		●	●				→	↓	●	↑		↑
ニフェカルント					●							→	→	○			↑
ナドロール									●			↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○								●			↓	↓	○	↑		
アトロピン										●		→	↑	●	↓		
ATP										■		?	↓	○	↑		
ジゴキシン										■	●	↑	↓	●	↑		↓

遮断作用の強さ：○低, ●中等, ●高。A：活性化チャンネルブロッカー, I：不活性化チャンネルブロッカー, ■：作動薬

表 11 本邦で使用可能な主な抗不整脈薬（注射薬）の用量

分類	一般名（商品名）：規格	用量
	塩酸プロカインアミド（アミサリン） 100 mg/1 ml, 200 mg/2 ml	0.2～1 g を 50～100 mg/min で静注。総量 1 g まで。
I a 群	リン酸ジソピラミド（リスモダンP） 50 mg/5 ml	1～2 mg/kg を 5 分で静注
	コハク酸シベンゾリン（シベノール） 70 mg/5 ml	1.4 mg/kg を 2～5 分で静注
I b 群	塩酸アプリンジン（アスペノン） 100 mg/10 ml	1.5～2 mg/kg を 5～10 mg/min で静注。総量 100 mg まで。10 倍希釈で使用（1 mg/ml）。
	塩酸リドカイン（キシロカイン） 100 mg/5 ml	1～2 mg/kg 静注。5 分後に再投与可。1 時間内の基準最高投与量は 300 mg。
	塩酸メキシレチン（メキシチール） 125 mg/5 ml	2～3 mg/kg 静注または 0.4～0.6 mg/kg/hr 持続静注。
	フェニトイン（アレビアチン） 250 mg/5 ml	125～250 mg を、1 l/min を超えない速度で徐々に静注。
I c 群	酢酸フレカイニド（タンボコール） 50 mg/5 ml	1～2 mg/kg を 10 分間で静注。総量 150 mg まで。
	塩酸ピルジカイニド（サンリズム） 50 mg/5 ml	0.75 mg/kg（期外収縮）または 1 mg/kg（頻拍）を 10 分間で静注。
III 群	塩酸ニフェカラント（シンビット） 50 mg（要溶解）	0.3 mg/kg を 5 分で静注。0.4 mg/kg/hr を持続静注。
	塩酸アミオダロン（アンカロン） 150 mg/3 ml	1 日最大投与量は 1,250 mg を超えない。投与濃度は 2.5 mg/ml を超えない。 初期急速投与、負荷投与、維持投与と個別に投与方法あり。
ジギタリス	ジゴキシシン（ジゴシン） 0.25 mg/1 ml	急速飽和療法（飽和量 1.0～2.0 mg）：0.25～0.5 mg 静注を 2～4 時間ごと。 維持療法：1 日 1 回 0.25～0.5 mg を静注。
	デスラノシド（ジギラノゲン） 0.4 mg/2 ml	急速飽和療法（飽和量 0.8～1.6 mg）： 初回 0.4～0.6 mg、以後 0.2～0.4 mg を 2～4 時間ごとに静注（筋注）。 維持療法：0.2～0.3 mg/day を静注（筋注）。

II 群 β 遮断薬と IV 群 Ca 拮抗薬は別項参照。

られているイオンチャネルや受容体への作用について補足していく。本邦で使用できる主な静注用抗不整脈薬を一覧に示す（表 11）。