

1 Vaughan Williams 分類 (表 9)

a. I 群

Na チャネル抑制作用をもつ薬物を I 群と分類する。活動電位 0 相におけるナトリウムの細胞内流入を抑制し、さらに 4 相における自発的脱分極の勾配を減少させる。したがって、この群の薬物の効果は刺激伝導の遅延と自動能の抑制として現われる。活動電位持続時間に対する作用により、a, b, c 群のサブクラスに分けられる。活動電位持続時間の延長は不応期を延長させる。

1) I a 群

活動電位持続時間を延長させることにより不応期を延長させる。心電図上は QT 延長を起こす可能性がある。心房細動、上室性および心室性不整脈に有効である。次に挙げた 3 薬物は K チャネルの抑制作用ももっている。活動電位の延長はこの K チャネルの抑制作用によるものであろう。

キニジン：迷走神経遮断作用と α 遮断作用があるため、副作用として抗コリン作用と血圧低下を起こすことがある。

プロカインアミド：迷走神経遮断作用はない。

ジソピラミド：迷走神経遮断作用があるが α 遮断作用はない。

2) I b 群

活動電位持続時間を短縮させることにより、不応期を短縮させる。QT 間隔は不変であるこのクラスは、循環抑制も少なく心室性不整脈に有効であり、さらに抑制された房室伝導をむしろ改善する作用がある。ジギタリス中毒による心室性期外収縮や房室ブロックにもよい適応となる。

リドカイン：心抑制が少なく低心機能でも比較的安全に使用できるため、心室性不整脈の第一選択となる。大動脈遮断解除後の心室細動の発生予防ために遮断解除前に投与される。

フェニトイン：抗痙攣作用が主であり、抗てんかん薬として使用されている。抗不整脈作用としては Na チャネルを抑制するので I b 群となる。ジギタリス中毒での心室性不整脈の治療に用いる。Sicilian Gambit には記載がない。

メキシレチン：リドカインの類似薬である。作用はリドカインと同様である。

3) I c 群

活動電位持続時間と不応期は不変である。上室性および心室性不整脈に効果がある。特に重篤な心室性不整脈に適応とされる。

フレカイニド (タンボコール)：K チャネル抑制作用がある。心機能抑制作用が強い。うっ血性心不全、高度房室・洞房ブロックには禁忌である。

ピルジカイニド (サンリズム) : フレカイニドよりは心機能抑制作用は弱い、禁忌は同様である。

プロパフェノン : 内服薬のみで、 β 遮断作用がある。

b. II 群

β 受容体遮断薬である。洞性、上室性をはじめとする頻脈の治療に用いる。長時間作用性のプロプラノロールと、超短時間作用性のエスモロールとランジオロールがある (β 遮断薬の項参照)。

c. III 群

K チャネル遮断薬である。心室筋およびプルキンエ線維の活動電位の持続時間を延長させる。QT 時間を延長し、催不整脈作用も強いいため他の抗不整脈薬が無効の際に選択される。心室性不整脈、上室性不整脈いずれにも有効である。心室細動と心室性頻拍に適応とされる。

ニフェカラント : 純粋な K チャネル遮断薬である。心機能抑制は弱い。

アミオダロン : Na, Ca チャネル遮断作用と, α , β 遮断作用を併せもつ。心抑制作用が強い。

d. IV 群

Ca 拮抗薬である。ベラパミルとジルチアゼムが抗不整脈薬として用いられる。主な作用は房室結節における伝導遅延と不応期を延長させる。頻拍型心房細動で心室の反応を低下させ、心拍数の減少や上室性頻拍症の停止に有効である。副作用は高度徐脈や房室ブロックである (Ca 拮抗薬の項参照)。

抗凝固薬 (表 12)

1 ヘパリン

分子量の異なる多糖類分子の混合物で未分画ヘパリンともいう。現在は、ブタの腸粘

| 薬物名 | 半減期 | 拮抗薬 | 測定方法 |
|--------------|-----------------|--------------|-----------|
| ヘパリン | 60 分 | 硫酸プロタミン | ACT, APTT |
| 低分子ヘパリン | 2 ~ 3, 4 ~ 6 時間 | 硫酸プロタミン(不完全) | 抗 Xa 活性 |
| メシル酸ナファモスタット | 5 ~ 8 分 | なし | ACT |
| アルガトロバン | 30 分 | なし | APTT |

膜由来のものだけが使用されている。アンチトロンビンⅢと複合体を形成し、トロンビン（Ⅱa因子）、Xa因子などに対する阻害作用を促進し、血液凝固阻止作用を示す。血漿半減期は約60分と短く術前の抗凝固療法や体外循環時に使用される。活性化凝固時間（activated coagulation time：ACT）を指標として管理する。肝硬変や重篤な腎疾患症例では半減期が延長する。中和するにはヘパリン1,000単位に対して硫酸プロタミンを10～15mg投与する。

2 低分子ヘパリン

分子量4,000～5,000の分画部分の低分子量の成分を抽出したものである。アンチトロンビンⅢと複合体を形成し、Xa因子阻害作用を発現する。活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）を延長させない。未分画ヘパリンに比べ半減期が長く（約4～6時間）、急性期では使用しにくい。硫酸プロタミンでは不完全（60%）にしか拮抗できない。

3 メシル酸ナファモスタット（フサン[®]、コアヒビター[®]）

タンパク分解酵素阻害薬で、トロンビン、Xa活性、XIIa活性、血小板活性などを阻害する。半減期が5～8分と短いため、出血性合併症が少なく急性期重症症例に適している。

4 アルガトロバン

選択的抗トロンビン薬で、フィブリンの生成、血小板凝集を強力に抑制する。APTTを指標として投与量を増減する。体外循環時の抗凝固薬としては、ヘパリンと比べ調節性に劣るが、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）Ⅱ型症例の体外循環の際に選択される。半減期は30分である。拮抗薬は存在しない。

利尿薬

1 フロセミド（ラシックス[®]）

ループ利尿薬と呼ばれ、ヘンレループの太い上行脚における $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共輸送体を阻害する。ほとんどの Na^+ が上行脚で再吸収されるため、この部位の阻害は強力な利尿作用を現す（high-ceiling diuretics）。また、遠位尿細管への Na^+ の送達量の増加は K^+ と H^+ の尿中排泄量も増加させる。 Mg^{2+} や Ca^{2+} の再吸収も抑制され排泄が増加する。尿濃縮力も阻害される。

適応として、急性および慢性腎不全による乏尿に対して尿量の維持を目的に用いる。

また、心不全、肺水腫、脳浮腫に対しては、尿量を積極的に増やすことにより、組織の過剰な水分を血管内に移動させ浮腫を軽減させる。1回投与量は5～20 mgである。ループ利尿薬には静脈の拡張作用も認められており、利尿効果と合わせり左室充満圧を低下させるため、肺水腫の治療には有用である。利尿作用による循環虚脱や低カリウム血症、低クロール性アルカローシスに注意する。

2 マンニトール

浸透圧性利尿薬と呼ばれる。腎糸球体で無制限に濾過され、尿細管で再吸収を受けることなく尿中に排泄される。静脈内投与後、細胞外液に分布し血漿浸透圧を上昇させ、細胞内コンパートメントから水を引き抜き、細胞外液量を増加させる。腎では近位尿細管とヘンレループの両方に作用し、非再吸収性の溶質として作用することにより水とナトリウムの再吸収を妨げる。浸透圧性利尿薬はほとんどの電解質の尿中排泄を増加させる。

適応として、急性腎不全を予防するための尿量維持に用いるが、無効の場合は蓄積するおそれがあるため、反応のない症例への繰り返し投与は行わないほうがよい。この場合は0.25～0.5 g/kgを投与する。脳実質の水を引き出すので、脳浮腫や頭蓋内圧亢進症の治療にも用いる。0.5～1.5 g/kgを約30分かけて投与する。一過性に循環血液量が増加するので、心機能低下症例では肺水腫を起こすおそれがあり、注意を要する。

■参考文献

- 1) Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
- 2) Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004; 98: 461-8.
- 3) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205-11.
- 4) Kollef MH. Labetalol overdose successfully treated with amrinone and alpha-adrenergic receptor agonists. *Chest* 1994; 105: 626-7.
- 5) Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al. Effects of amrinone on myocardial energy metabolism and hemodynamics in patients with severe congestive heart failure due to coronary artery disease. *Circulation* 1980; 62: 28-34.
- 6) Jeon Y, Ryu JH, Lim YJ, et al. Comparative hemodynamic effects of vasopressin and norepinephrine after milrinone-induced hypotension in off-pump coronary artery bypass surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 952-6.
- 7) He GW, Yang CQ. Inhibition of vasoconstriction by phosphodiesterase III inhibitor milrinone in human conduit arteries used as coronary bypass grafts. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 208-14.
- 8) Adachi H, Kamata S, Kodama K, et al. Vasorelaxant effect of a phosphodiesterase 3 inhibitor, olprinone, on isolated human radial artery. *Eur J Pharmacol* 2000; 396: 43-7.
- 9) Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, et al. Effects of the phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on hepatosplanchnic oxygen metabolism. *Crit Care Med* 2000; 28: 743-8.

- 10) Satoh T, Morisaki H, Ai K, et al. Olprinone, a phosphodiesterase III inhibitor, reduces gut mucosal injury and portal endotoxin level during acute hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 2003 ; 98 : 1407-14.
- 11) 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.
- 12) Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery : a meta-analysis. *Lancet* 2008 ; 372 : 1962-76.
- 13) 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.
- 14) 立野政雄, 中村 幹, 田頭 勲ほか. 短時間作用型 β_1 遮断剤塩酸エスモロール注射剤. 超短時間作用型 β_1 遮断剤 ; 塩酸エスモロール注 (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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) Yamakage M, Iwasaki S, Jeong SW, et al. Beta-1 selective adrenergic antagonist landiolol and esmolol can be safely used in patients with airway hyperreactivity. *Heart Lung* 2009 ; 38 : 48-55.
- 18) Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, et al. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull* 1992 ; 40 : 1462-9.
- 19) Yamazaki A, Kinoshita H, Shimogai M, et al. Landiolol attenuates tachycardia in response to endotracheal intubation without affecting blood pressure. *Can J Anaesth* 2005 ; 52 : 254-7.
- 20) Goto K, Shingu C, Miyamoto S, et al. The effect of landiolol on hemodynamics and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Clin Anesth* 2007 ; 19 : 523-9.
- 21) Sanui M, Matsuo K, Sunagawa H. Low-dose landiolol for hypertension with tachycardia following neurosurgery. *J Anesth* 2008 ; 22 : 195-6.
- 22) Yoshida Y, Terajima K, Sato C, et al. Clinical role and efficacy of landiolol in the intensive care unit. *J Anesth* 2008 ; 22 : 64-9.
- 23) Kaneko T, Saito Y, Hikawa Y, et al. Dose-dependent prophylactic effect of nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel opener, on intra-operative myocardial ischaemia in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2001 ; 86 : 332-7.
- 24) Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, et al. Cardioprotective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008 ; 22 : 548-53.
- 25) 児玉逸雄, 相澤義房, 井上 博ほか. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003 年度合同研究班報告) —不整脈薬物治療に関するガイドライン—. *Circulation Journal* 2004 ; 68 : 981-1053.

(村田 寛明, 柴田伊津子, 澄川 耕二)

