

4. 静注で使用するカテコラミンの使い分けを教えてください

若竹春明, 藤谷茂樹

Point

- ・カテコラミンの種類および各々の薬理作用を理解する
- ・カテコラミンの合併症を知る
- ・敗血症の際の昇圧薬使用方法を把握する

はじめに

本章では、昇圧薬に関する一般的薬理作用、各薬剤の特徴、実際の使用方法について解説する。

多くの昇圧薬が広く臨床現場で汎用されているが、比較試験や予後改善を証明する臨床治験は多くは存在しない。

われわれが医療現場で昇圧薬を使用するケースは、臓器への血流分配不全を起こす低血圧、いわゆる「ショックバイタル」である。その定義は、①通常収縮期血圧より 30 mmHg 以上低下、② MAP (mean arterial pressure : 平均動脈圧) が 60 mmHg を欠く、のいずれかである。これらに対して、われわれは適切な昇圧薬を選択する必要があるとともに、**ショックの鑑別を迅速に考え、原因治療を並行して行い、適正な循環血液量を保つことが、何より前提となる。**

症 例

35 歳 男性、救急外来より敗血症性ショックと診断され、ICU に入室された患者。外来から 3 L 近くの大量輸液を行われているが、MAP 60 mmHg 程度と血圧保持が困難な状況。救急外来よりドパミンが 10 μ g にて投与されている。

Q. 今後の輸液、昇圧薬対応の方針は？

1. 各受容体の生理学

血管収縮に直接関与するアドレナリン受容体は $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ 受容体が存在し、ほかにドパミン受容体が存在する (表)。

■ α アドレナリン受容体 (以下、 α 受容体)

$\alpha 1$ 受容体は血管壁に存在し、主に血管収縮を発生する。

$\alpha 2$ 受容体はカテコラミンの作用上あまり意義をもたないが、消化管平滑筋を弛緩させる作用を有する。

表 カテコラミンの作用

受容体	$\alpha 1$	$\beta 1$	$\beta 2$	ドパミン	臨床作用のまとめ
存在部位	血管	心臓	血管・気管支	腎・内臓血管等	CO：心拍出量
作用	血管収縮	心収縮力増強 心拍数増加	拡張	血管拡張	SVR：末梢血管抵抗
DOA 1～5 γ	—	+	+	++	腎血流増加，尿量増加
5～10 γ	+	++	+	++	CO↑，SVR↑
10 γ ～	++	++	+	++	CO↑，SVR↑↑
DOB	+	+++	++	—	CO↑，SVR→ or ↓
Nor	+++	+	—	—	CO→ or ↑，SVR↑↑
Epi 低用量	++	+++	++	—	CO↑↑，SVR→
高用量	+++	+++	++	—	CO↑↑，SVR↑
Isopro	—	+++	+++	—	CO↑，SVR↓

DOA：ドパミン，DOB：ドブタミン，Nor：ノルアドレナリン，Epi：エピネフリン，Isopro：イソプロテレノール，CO：cardiac output.

2 β アドレナリン受容体（以下， β 受容体）

$\beta 1$ 受容体は主に心臓に存在し，心陽性変力作用（心収縮力増強）と陽性変時作用（心拍数増加）を有する。

$\beta 2$ 受容体は血管壁や気管支に存在し，ともに拡張作用をもたらす。

3 ドパミン受容体（以下，D 受容体）

D 受容体は，腎，内臓，冠動脈，脳の各々の血管に存在し，血管拡張を起こす。

2. 各薬剤の特徴，使用方法

1 ドパミン

内因性カテコラミンであり，体内では神経伝達物質として働くほか，ノルアドレナリンの前駆物質ともなる．75%はモノアミン酸化物質（MAO）で代謝，25%はノルアドレナリンに変化する．薬理作用は，**用量依存性**にさまざまな受容体を活性化させることで役割が異なる．ゆえに，受容体作用を意識した用量投与を行うことが必要である．

1) 作用

厳密には個人差が生じるため，低用量，中等量，高用量と分けることはできないが，ここでは一般的な記載をする．

- ・低用量〔1～5 γ （ $\mu\text{g/kg/分}$ ）〕は，腎，内臓，脳血管，冠動脈に存在する D 受容体に作用し，各血管を拡張し血流増加を起こす．腎血流量や糸球体濾過量を増加させ尿量を増やすが，臨床的意義は証明されていない．低用量使用下では，血圧低下を起こす可能性もある．
- ・中等量（5～10 γ ）は，心臓の $\beta 1$ 受容体を刺激し，心筋収縮力や心拍数を増加する．一方，末梢血管に存在する $\beta 2$ 受容体を刺激し，血管拡張を起こす．総合的に心拍出量増加が主な作用となる．また， α 受容体を軽度刺激し，SVR（systemic vascular resistance：末梢血管抵抗）を増加させ MAP が上昇する．
- ・高用量（10 γ 以上）では， α 受容体を刺激し，血管収縮を起こし SVR を増加させる．しかし

ながら、ドパミンの α 受容体刺激による血管収縮作用は、ノルアドレナリンと比べると弱い。
 β 受容体刺激による心拍出量増加、心拍数増加も発生する。

2) 投与量と投与方法

0.1 %、0.3 %、0.6 %製剤のプレフィルドシリンジ製剤、バック製剤と2 %アンプル製剤がある。
0.3 %製剤（例 プレドパ[®] - ドパミン 600 mg/200 mL 製剤）が使われることが多く、体重 50 kg の
低血圧患者に対して3～5 γ を目標とし、3～5 mL/時にて投与を開始する。

3) 副作用

多い副作用は、頻脈性不整脈および血管外漏出の際に発症しやすい組織壊死である（後述）。

2 ドブタミン

合成カテコラミンであり、**血管拡張を起こしながら強心作用を示す薬剤**である。 β 1受容体刺激による陽性変力・陽性変時作用を発生し、心拍出量を増加させる。また、 α や β 2受容体にも多少作用し、血管拡張を起こす。そのため、心拍出量は増加するが、血管拡張作用により血圧は変動しないか軽度低下する。

重症の難治性心不全や心原性ショックといった心拍出量低下を認める症例が適応となる。低血圧が発生しうるため、敗血症では決まって使用される薬剤ではない。ドパミンと異なり、容量依存性に作用が変化することはない。

1) 投与量と投与方法

0.1 %、0.3 %のバック製剤、0.3 %、0.6 %のプレフィルドシリンジ製剤、2 %アンプル製剤がある。ドパミンと同様、0.3 %製剤（例：ドブトレックス[®] - ドブタミン 600 mg/200 mL 製剤）を使うことが多く、3～10 γ を目標とし、3～10 mL/時で投与する。

2) 副作用

主な副作用は、頻脈と心室性期外収縮である（後述）。また、肥大型心筋症の患者では使用禁忌である。

3 ノルアドレナリン

内因性カテコラミンであり、 α 1と β 1受容体の両方に作用し、特に α 作用が強い。そのため、陽性変力・陽性変時作用による**心拍出量増加は軽度ながら、強力な血管収縮が起きる**。血管拡張を起こす β 2受容体刺激作用がなく、血圧上昇は強力である。

本薬剤は、敗血症性ショックでの使用が最も多く、ほかにもアナフィラキシーショックや神経原性ショックでも使用される。

1) 投与量と投与方法

本薬剤は1 mg/mLのアンプル製剤のみ存在する。当院では、5 mgを生理食塩液 45 mLに混注（計 50 mL）し、3 mL～10 mL（0.1 γ ～0.3 γ ）を目安に初期投与を行う。敗血症性ショックでは0.1～0.6 γ が有効な投与速度とされるが、場合によってはさらに高容量の投与量を必要とすることもある¹⁾。

2) 副作用

主に、血管外漏出に伴う局所組織壊死、全身血管収縮に伴う臓器機能悪化があげられる。

4 エピネフリン

内因性カテコラミンで、強力な β 1受容体活性と中等度の β 2、 α 1受容体作用を有する。本薬剤

の低用量投与は、 $\beta 1$ 作用による陽性変力・陽性変時作用により、心拍出量増加を起こす。その一方、 α 作用による血管収縮が $\beta 2$ 作用による血管拡張を相殺する。 α 作用は用量依存的に働き、より高用量の投与で優位となり、心拍出量増加に加え SVR も増加させる。

臨床上、心肺蘇生やアナフィラキシー治療などで多く使用される。

1) 投与量と投与方法

原則的に単発投与が基本で、持続投与は稀である。持続投与では、ボスミン[®] 10A (10 mg) / 5 % ブドウ糖溶液 100 mL を 1 ~ 10 mL/時 (0.03 ~ 0.3 μ) にて投与する。

2) 副作用

頻脈性不整脈や、臓器還流障害、局所組織障害などさまざまな合併症を起こす。

その他の薬剤

5 バソプレッシン

本薬剤は、尿崩症や食道静脈瘤の管理に使用される ADH 類似物質である。

臨床上、エピネフリンの代用薬として心肺蘇生の場面で使用される。また現時点では、敗血症性ショックに対して、ノルアドレナリンとの併用は生存率に影響しないものの、安全に投与可能であることが臨床治験でも証明されている²⁾。

推奨投与量は、0.01 ~ 0.04 単位/分である。われわれの施設では、1 A (20 単位/mL) を生理食塩液で希釈し計 20 mL とし、0.5 mL/時 (0.008 単位/分) から開始、徐々に投与量を増やし、2 mL/時 (0.033 単位/分) で使用している。

合併症として、狭心症や腸管虚血、末梢循環不全からの皮膚壊死に注意する。

6 イソプロテレノール

本薬剤は、主に陽性変力・変時作用をもたらす。 $\beta 1$ 受容体に作用するが、ドブタミンとは異なり、著明な変時作用をもたらす。一方、 $\beta 2$ 受容体に高い親和性を示し、血管拡張を起こし、MAP を減少させる。

その結果、適応は徐脈からくる低血圧患者に限られる。

3. 起こりうる合併症

1 低還流

昇圧薬の過剰投与や不適切な循環血流量持続は、各臓器の還流異常を作り出す。腎血流量低下による急性腎障害、内臓還流障害での胃・肝障害、腸管虚血、腸管細菌叢の菌交代現象による菌血症、また末梢動脈疾患を有する患者では急性下肢虚血を起こし、四肢末端の壊死発生の危険性が増す。

しかし、臨床上は上記合併症を考慮しながらも、昇圧薬を使用した MAP 維持は、MAP が低下するよりも、腎・内臓血流量を維持するのにより効果的と考えられている。

2 催不整脈作用

多くの昇圧薬が、 $\beta 1$ 受容体を刺激することにより、強力な変時作用を起こす。洞性頻脈が最も一般的であるが、心房細動や PSVT (paroxysmal supraventricular tachycardia : 発作性上室頻拍)、心室性不整脈の危険性を高める。これらの脈拍変化が薬剤の最大投与量を規定し、 $\beta 1$ 作用の少ない

薬剤に変更する必要がある。強力な $\beta 1$ 受容体刺激作用を有する、ドブタミンやエピネフリンで発症しやすい。

3 心筋虚血

$\beta 1$ 受容体刺激による陽性変力作用は、心筋酸素消費量を増やす。結果、心筋が相対的虚血状態になり、狭心症や心筋梗塞を発生する可能性もある。

4 局所組織障害

昇圧薬が血管外漏出を起こすと、過剰な局所血管収縮が発生し、組織壊死を起こす。そのため可能な限り、昇圧薬は中心静脈からの投与が望ましい。もし浸潤が発生した場合、フェントラミン（5～10 mgを生食10 mLに溶いて）を皮下注入する局所治療がある³⁾。

5 高血糖


高血糖はインスリン分泌阻害により発生する。昇圧薬を使用する間、血糖モニタリング施行が望ましい。

6 薬剤相互作用と禁忌

状況により、昇圧薬のなかには使用困難なものがある。例えば、褐色細胞腫を有する患者では、昇圧薬使用が自律神経の過剰刺激を起こす危険性がある。また、ドブタミンは閉塞性肥大型心筋症では禁忌である。MAO阻害薬を投与される患者では、極端に昇圧薬に感受性が高く、非常に少量での投与が必要となる。また、すべてのカテコラミンは、アルカリ環境で不活化するため、炭酸水素ナトリウム（メイロン[®]等）のような薬剤との混注は禁忌である。

4. 実際の使用方法

1 敗血症性ショックにおける薬剤の選択

現在、昇圧薬において生存率改善を示した比較臨床試験は存在しない。ゆえに、薬剤選択は作用機序をもとに考慮される。敗血症ではショック初期から、十分な輸液を行うことで昇圧がある程度期待できる。EGDT（)⁴⁾は敗血症性ショックに対する十分な輸液を推奨したショック蘇生のプロトコルであり、2008年度SSCG（Surviving Sepsis Campaign Guideline）⁵⁾でも強い推奨を得ている。また、2008年度SSCGでは、ノルアドレナリンやドパミンが第一選択として推奨されている。これらの薬剤が不十分な際、ドブタミンやバソプレッシンが有効な可能性がある。

敗血症の際、高心拍出性が低心拍出性により薬剤を使い分ける必要がある。

高心拍出性では、四肢が血管拡張に伴い熱感を帯びる傾向がある（warm shock）。このような状況では、血管収縮作用が強い薬剤（ノルアドレナリン等）が最も効果的である。実際、より早期の血行動態安定を目的とした、ドパミンとノルアドレナリンを比較する2重盲検試験でも、後者の有用性が実証されている⁶⁾。

低心拍出性では、末梢血管の低還流が主である（cold shock）。このような状況では、SVR増加とともに心拍出量を増加させる作用のあるドパミンが好まれる可能性がある。しかし、単一の薬剤で治療目標が達成できないときには、ノルアドレナリン等の併用が必要である。

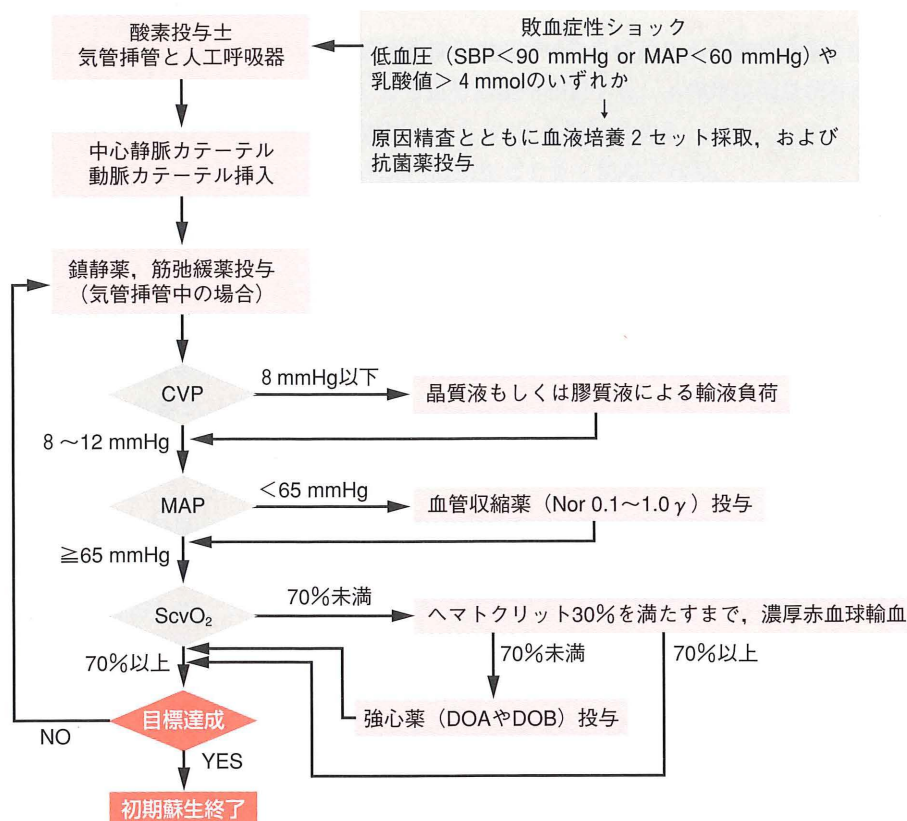


図 救命救急部門で最初の6時間に行う治療 (EGDT)
文献4より引用。

2 血行動態モニタリングの解釈について

われわれは、血行動態を前負荷、心収縮力、後負荷の3つの要素に分けて整理する必要がある。臨床上、平均動脈圧 (MAP) や中心静脈圧 (CVP : central venous pressure), スワンガンツカテーテルを用いた CO 測定, PCWP (pulmonary capillary wedge pressure : 肺動脈楔入圧) 測定を行い、各々の指標にて病態を把握する。

一般的に、敗血症管理をはじめ末梢血管抵抗を直接的に示すものと考えられている SVRI 値を慣習的に重視される施設もあるかもしれない。しかし、SVR や SVRI は 計算上 $SVR = 80 (MAP - CVP) / CO$, $SVRI = SVR / BSA$ (body surface area : 体表面積) で算出される値である。また、 $CO = HR$ (心拍数) \times SV (stroke volume : 1 回心拍出量) の計算式を踏まえると、SVR や SVRI はあくまで SV や MAP, CVP の数値により成立するものである。

以上の理由から、われわれがモニタリングで重要視すべき項目は、血圧 (MAP) や尿量のほか、SV や CVP の推移、ScvO₂ 測定があげられる。SV に関しては、心臓超音波を使用することで、volume status の評価 (適正体液量が保たれているか) が可能となる。また、CVP の値は人工呼吸管理の PEEP 値に影響をうけるが、その推移をみることや ScvO₂ を測定することが、同様に volume status の評価に有用である。

3 低用量（腎用量）ドパミン

ドパミンは、健常者や敗血症モデルの動物実験では、腎血流量が選択的に増加することが証明されている。しかしながら、敗血症や他の重症患者での臨床的效果はほとんど証明されておらず、ときには害になる報告もある^{7, 8)}。

現在、急性腎障害や腸管虚血を治療するために低用量ドパミンを決まって使用することは推奨されない。一般的に、敗血症の状況で腎臓を保護する方法として最も効果的なのは、適切な循環血液量の維持の下、MAP 65 mmHg 以上（可能であれば、MAP 70 mmHg 以上）を目標とし、一方で過剰な血管収縮を避けることである。

おわりに

ショックバイタルに対する昇圧薬使用はわれわれにとって欠かせない治療手段であるが、必ずショックの鑑別やその原因治療、また適正な循環血液量を維持する輸液調整を並行して行う必要があることを忘れてはならない。

参考文献

- 1) Beale, R. J., et al. : Vasopressor and inotropic support in septic shock : an evidence-based review. Crit care Med, 32 (suppl) : S455-465, 2004
- 2) Russell, J. A., et al. : Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med, 358 (9) : 877-887, 2008
- 3) Peters, J. I. & Utset, O. M. : Vasopressors in shock management: Choosing and using wisely. J Crit Illness, 4 : 62, 1989
- 4) Rivers, E., et al. : Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med, 345 (19) : 1368-1377, 2001
- 5) Dellinger, R. P., et al. : Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med, 36 (1) : 296-327, 2008
- 6) Martin, C., et al. : Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock ? Chest, 103 (6) : 1826-1831, 1993
- 7) Bellomo, R., et al. : Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Lancet, 356 : 2139-2143, 2000
- 8) Friedrich, J. O., et al. : Meta-analysis: Low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. Ann Intern Med, 142 : 510-524, 2005

参考図書

- ・ The ICU book (Marino, P. L.) , Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006
- ・ UpToDate®
<http://www.uptodate.com>

プロフィール

若竹春明 (Haruaki Wakatake)

聖マリアンナ医科大学 救急医学

2001 年 北里大学卒

卒後、沖縄県立中部病院にて初期・後期研修を履修。2008 年より、ICU 専科研修のため上記施設に所属。

藤谷茂樹 (Shigeki Fujitani)

聖マリアンナ医科大学 救急医学 救命救急センター 副センター長