

# Vasopressin は最強の昇圧剤か

平成 14 年 7 月 1 日

## 目次

<b>1</b>	<b>はじめに</b>	<b>2</b>
1.1	心停止に対する昇圧剤の使用 . . . . .	2
1.2	エピネフリンは生命予後を改善するか? . . . . .	2
<b>2</b>	<b>より強力な昇圧剤</b>	<b>2</b>
2.1	vasopressin . . . . .	2
2.2	人体でのスタディー . . . . .	3
<b>3</b>	<b>vasopressin の作用機序</b>	<b>3</b>
<b>4</b>	<b>vasopressin は理想的な昇圧薬か</b>	<b>4</b>

## 1 はじめに

近年、エピネフリン静注を軸とした心配蘇生のプロトコールは広く流布しているにもかかわらず、その成果は限定されたものに止まっている。

アメリカでは現在でも、心停止で発見された人の蘇生率は5%未満である。

広く用いられているにもかかわらず、エピネフリンの心停止症例にたいする効果は動物実験でしか証明されていない。

### 1.1 心停止に対する昇圧剤の使用

すべての人体に対するストレスは、エピネフリンの放出を促す。心停止は人体に対する最も大きいストレスの一つであるが、人体および動物実験において、内因性のエピネフリン放出が高まることが分かっている。

これにより全身の血管抵抗が高まり、心臓、中枢神経系への血液の再分布が生じる。この動物実験での発見が、心停止症例でのエピネフリンの使用を広めた。

この結果ここ30年間、エピネフリンは心停止での第一選択薬となっている。

### 1.2 エピネフリンは生命予後を改善するか?

1992年の、エピネフリンに関する人体でのトライアルでは、エピネフリンは心停止においては、プラセボと比較して余命の改善を示し得なかった。

別のトライアルでは、高容量と従来量の2種のエピネフリンの使用法を比較しているが、どちらも生命予後の改善を証明できなかった。

以上の結果からすると、心停止症例は未だに生命予後は極めて悪く、またエピネフリンの使用は生命予後を改善してはいないように見える。

## 2 より強力な昇圧剤

### 2.1 vasopressin

エピネフリンの代わりとなる薬剤については、現在のところ最も有望なのが vasopressin である。

カテコラミンと同様、心停止時にはコルチゾール、レニン、そして vasopressin の放出が亢進する。

また、CPR となった患者では、血中 vasopressin 濃度と心拍再開率との間に正の相関が見られる。一方でカテコラミンについてはこうした相関関係は逆転し、カテコラミン血中濃度が高いほど、蘇生率が低くなる。

こうした観察を受け、vasopressin の心肺蘇生への応用は、まずは動物実験

から始まった。動物でのデータからは、vasopressin はエピネフリンに比べて作用時間が長く、重要な臓器への血流をより多く増やすことが分かった。さらに vasopressin は、蘇生後の不整脈の発生頻度が低く、蘇生自体の成功率もエピネフリンに比べて高かった。

こうした結果は、vasopressin が低酸素血症、低 pH 環境ではエピネフリンよりも有効に働くこととも関係すると思われ、動物実験レベルでは、vasopressin はエピネフリンよりも有効な蘇生薬である、という結論になった。

## 2.2 人体でのスタディー

こうした実験結果を受けて、近年になって vasopressin は治療抵抗性の心停止症例に対して試みられるようになってきた。

最初の報告はケースシリーズであったが、8 人の定型的な CPR (エピネフリンの静注を含む) を受けても回復しなかった心停止の患者に 40 単位の vasopressin を静注し、すべての症例について回復が見られたというものであった。

この結果を受けて 40 人の心停止症例に vasopressin とエピネフリンとの比較が試みられたが、蘇生率は vasopressin 群の方が 2 倍高く、さらに退院できる割合も高くなったという。

## 3 vasopressin の作用機序

エピネフリンと違い、vasopressin はより作用時間が長く、また心肺蘇生時に良く見られるアシドーシスの環境下でも強力な血管収縮効果を生じる。

また、エピネフリンは  $\beta_1$  受容体を介して心筋酸素需要を上げるのに対し、vasopressin は心筋酸素供給量を上げ、心筋収縮力を上昇する一方で、心筋酸素需要を変えないという性質がある。

この理由は良くわかってはいないが、その作用機序の違いによるところが大きいと思われる。

カテコラミンは血管平滑筋細胞表面の Ca チャネルを開き、これにより血管収縮を生じるが、この作用はアシドーシス、低酸素下では減弱し、さらに血管拡張性ショック時に見られる NO による血管拡張作用については、これを拮抗することが出来ない。

このため、血管拡張型のショック症例では、カテコラミン不応の例が存在するが、vasopressin はやはり Ca の細胞内流入を介した血管収縮を生じる一方、NO の作用を直接的に拮抗し得る性質を持つ。

さらにカテコラミン不応性のショック症例において、内因性の vasopressin 産生が低下している症例があり、こうした症例では、少量の vasopressin を補うだけで劇的に血圧が上がる例が報告されており、心停止例でもこうした現

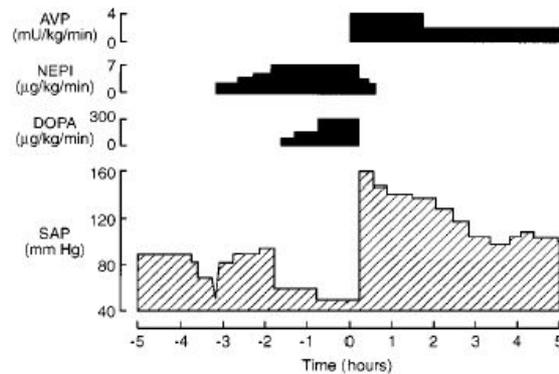


図 1: カテコラミン不応性ショックに対する vasopressin の効果

象が起きている可能性がある。

#### 4 vasopressin は理想的な昇圧薬か

正常血圧の症例に vasopressin 静注を試みても、血圧は変動しない。その一方で、高容量のカテコラミンを用いても血圧の上昇しないショック症例にごく少量の vasopressin<sup>1</sup> を用いるだけで血圧が急速に上昇し、カテコラミンを中止することが出来た症例も多数報告されている。

効果が報告されている症例としては、CABG などの体外循環使用手術後の血管拡張性ショック、敗血症、ミルリノン使用に伴う血管拡張性ショック、治療抵抗性の出血性ショックなど、いずれも血管拡張を主体としたショック症例で、カテコラミンや輸液に反応しないものが対象である。

これらの症例では、いずれも心原性ショックなどと比べて血中 vasopressin 濃度が低いか、あるいは正常血圧時と変わっていないことが報告されている。

治療抵抗性の血管拡張型ショックでは、何らかの機序で vasopressin の産生が阻害されていることが分かる。

この理由が内因性 vasopressin の枯渇によるものなのか、あるいは産生刺激の欠如によるものなのかは分かっていないが、いずれにしてもこうした症例に vasopressin の少量の併用は、効果があるといえそうである。

心肺蘇生に使用する量とは違い、ショック症例に昇圧を期待して用いる vasopressin の量はほぼ生理的な量に等しく、電解質異常や SIADH の合併等は、ほとんど生じないとされる。

一方で vasopressin は不整脈閾値を上げ、また腎の輸出細動脈を収縮させることにより見かけの GFR を上昇し、尿量を増す効果なども報告され、今後一

<sup>1</sup>2~4 単位/h

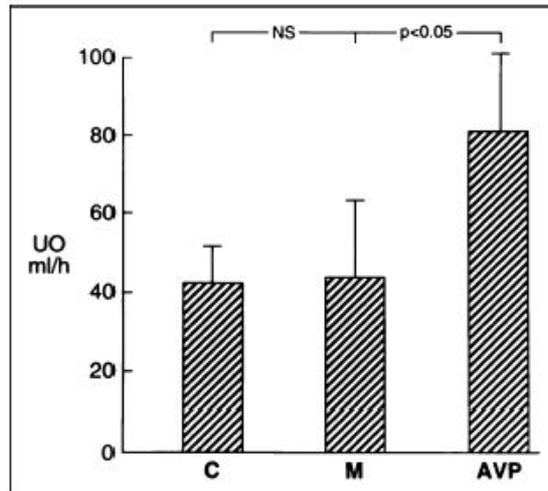


FIGURE 1. Urine output (UO) during control (C), milrinone (M), and vasopressin plus milrinone (AVP) periods. Data are the hourly urine output averaged over 3 hours. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM.

図 2: vasopressin と尿量

部のショック症例については積極的に用いられる可能性がある。