

# 救急/ICUの薬に強くなる！

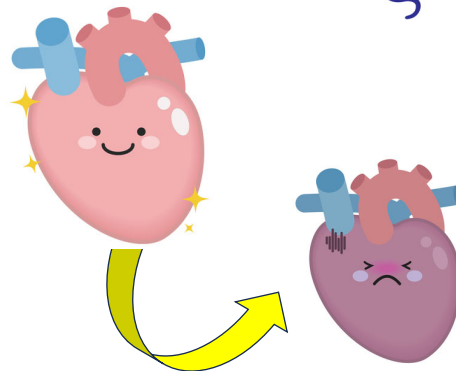
## ～カテコラミンなど 心血管作動薬～

横浜動物救急診療センター  
杉浦洋明

### 最初に

#### 心血管作動薬

- ◇心拍数を上げる
- ◇心拍出量を上げる
- ◇末梢血管を収縮させる



過剰な作用は**不整脈**を誘発、**心臓の空打ち**を起こす可能性  
血管抵抗が高過ぎても**心拍出量は減る**可能性

## 最初に



例えば・・・

- ひどく不整脈を起こしている症例に  
β作用の強い薬を使うと不整脈が悪化するかもしれない
- 循環血液量不足の症例に心血管作動薬を使っても  
心臓の空打ちがひどくなるだけかもしれない
- 血管収縮薬には心拍出量を増やす薬を組み合わせの方が  
良いかもしれない

## 最初に

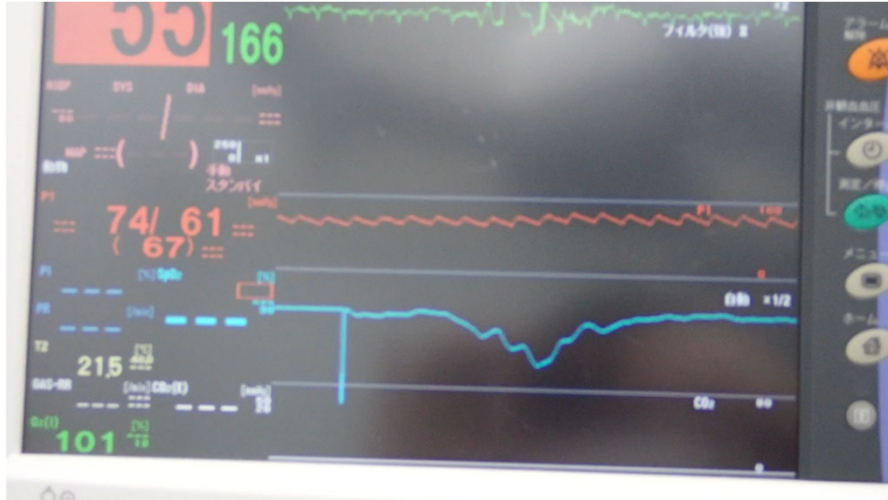


- ◇CRI（定量持続点滴）で投与する薬剤が多い
- ◇不用意な輸液ラインフラッシュや早送りに注意  
⇒急な不整脈・血圧急上昇・頻脈・徐脈・心停止
- ◇短時間でも投与が止まると血圧が急低下する可能性



どのラインに何が流れている？  
後で混乱しないよう書いておく！  
理想は1ライン1薬剤だが・・・

## 最初に



観血的血圧測定が理想

## 主な心血管作動薬



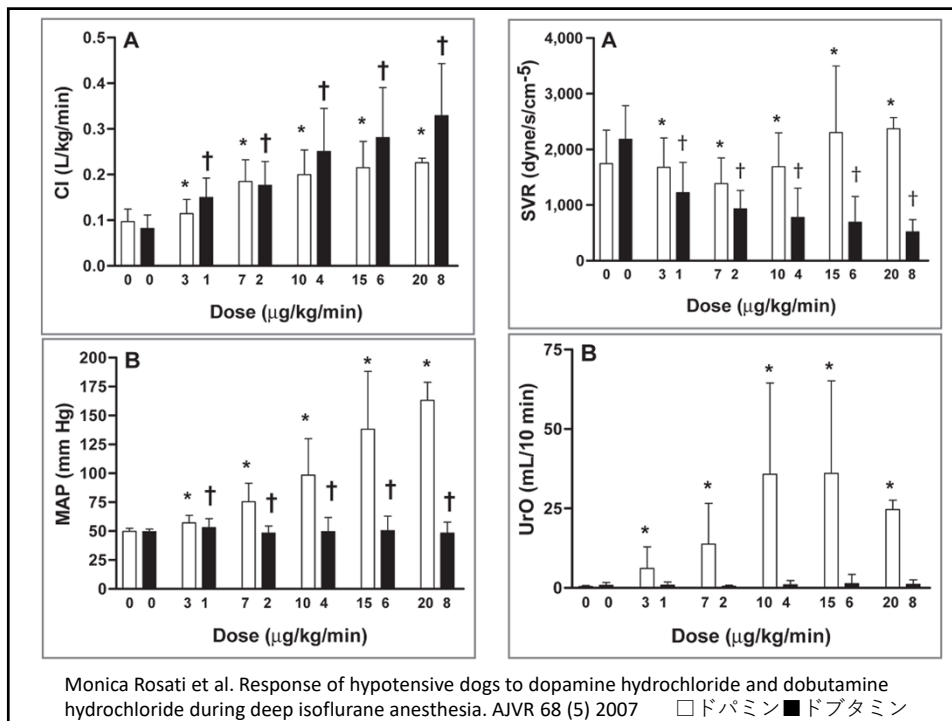
# 主な心血管作動薬



## 主な心血管作動薬の効果等一覧

	作用する受容体			効果					用量
	$\beta 1$	$\beta 2$	$\alpha 1 \& \alpha 2$	心収縮	心拍数	心拍出量	血管緊張	血圧	
ドブタミン	++	+	+	↑↑	↑	↑↑	↓	様々	5~20 $\mu$ g/kg/min
ドパミン	++	+	++	↑↑	↑↑	様々	↑↑	↑↑	5~20 $\mu$ g/kg/min
エピネフリン (アドレナリン)	+++	+++	+++	↑↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	0.05~1 $\mu$ g/kg/min
ノルエピネフリン (ノルアドレナリン)	+	0	+++	↑↑	様々	様々	↑↑↑	↑↑↑	0.1~2 $\mu$ g/kg/min
フェニレフリン	0	0	+++	0	↓	↓	↑↑↑	↑↑↑	0.5~5 $\mu$ g/kg/min
バンブプレシン	0	0	0	0	↓	↓	↑↑	↑↑	0.5~5mU/kg/min

Controversies regarding choice of vasopressor therapy for management of septic shock in animals  
 Deborah C. Silverstein and Kari A. Santoro Beer, Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 25(1) 2015 を改変



## 敗血症とノルエピネフリン



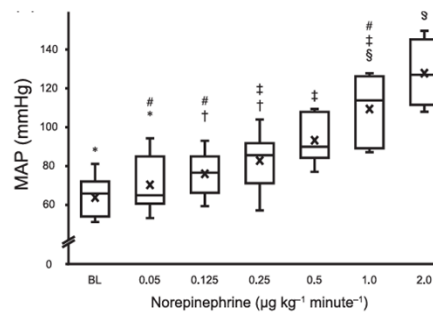
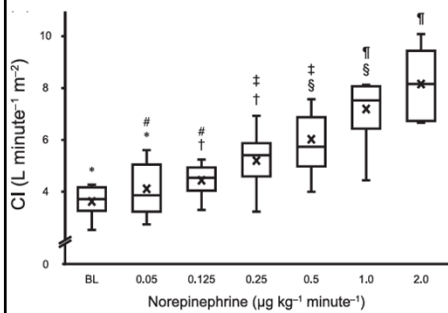
### Vasoactive agents

#### Recommendations

37. For adults with septic shock, we **recommend** using **norepinephrine** as the **first-line agent** over other vasopressors. *Strong recommendation*  
 Dopamine. *High quality evidence*  
 Vasopressin. *Moderate-quality evidence*  
 Epinephrine. *Low-quality evidence*  
 Selepressin. *Low-quality evidence*  
 Angiotensin II. *Very low-quality evidence*

Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021

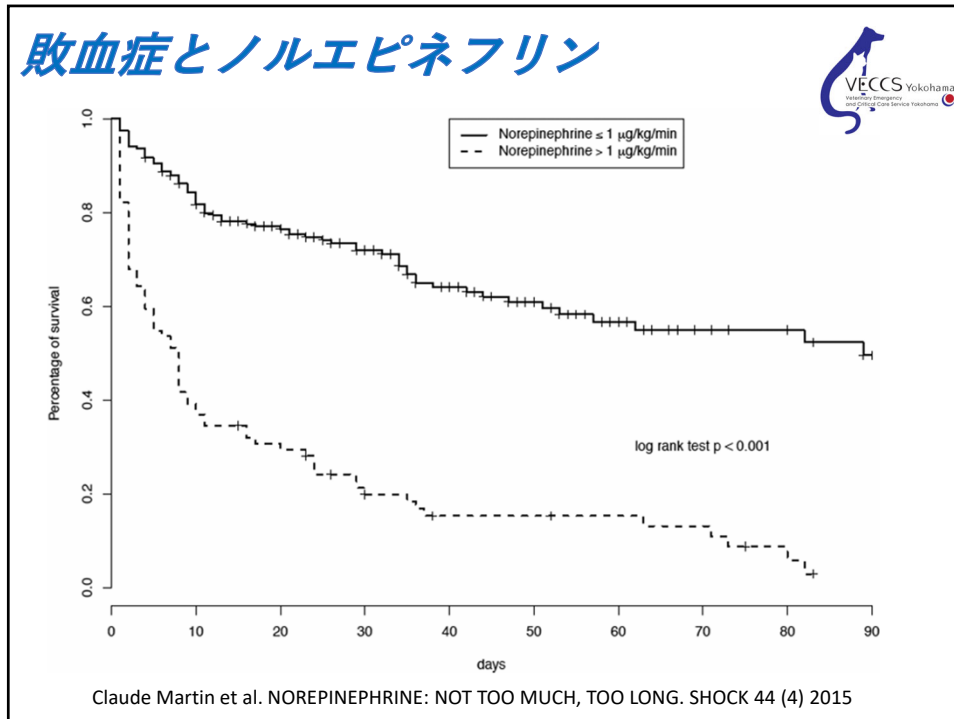
## 敗血症とノルエピネフリン



### イソフルラン麻酔下の犬での研究

ノルエピネフリンは用量依存性に心拍出量と血圧が上昇  
 一方、全身血管抵抗はさほど大きな変化を見せないし、  
 心拍数は高用量領域で増加する  
 →実は犬ではノルエピネフリンはβ作用の方が昇圧に寄与している??

Kojima K et al, Cardiovascular effects of dose escalating of norepinephrine in healthy dogs anesthetized with isoflurane, 2021



## 敗血症とドパミン

De Backer et al.  
Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock.  
The New England Journal of Medicine 362 (9) 2010

十分な輸液をしているにも関わらず、  
平均血圧が70mmHgもしくは収縮期血圧100mmHgを下回り  
意識レベル低下、0.5ml/kg/hr未満の乏尿、乳酸値2mmol/l未満等  
組織低灌流の兆候があるショックの患者を対象とし、

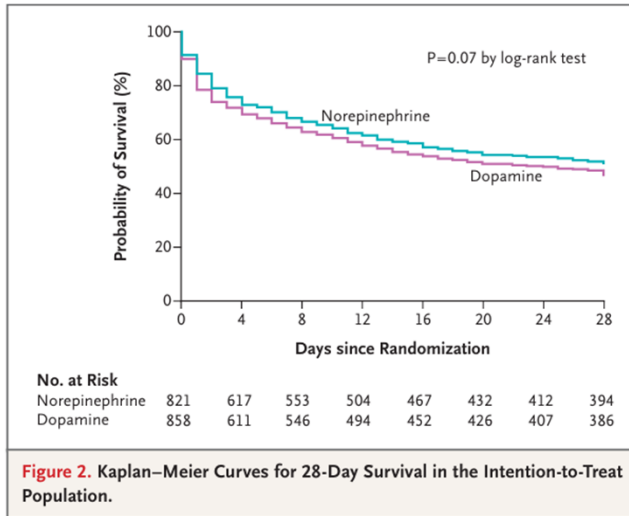
第一の昇圧薬として・・・

**ドパミン群** 858名  
2µg/kg/minずつ増量し、最大20µg/kg/min

**ノルエピネフリン群** 821名  
0.02µg/kg/minずつ増量し、最大0.19µg/kg/min

## 敗血症とドパミン

De Backer et al.  
Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock.  
The New England Journal of Medicine 362 (9) 2010



28日後の死亡率  
 ・ドパミン群52.5%  
 ・ノルエピネフリン群  
 48.5%

28日後の死亡率に  
 差はみられなかったが・・・

Figure 2. Kaplan–Meier Curves for 28-Day Survival in the Intention-to-Treat Population.

## 敗血症とドパミン

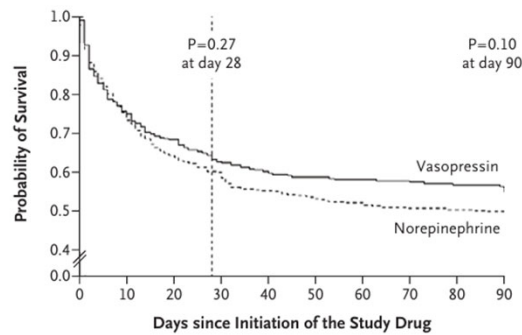


De Backer et al.  
Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock.  
The New England Journal of Medicine 362 (9) 2010

	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)	P Value
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001
Atrial fibrillation	176 (20.5)	90 (11.0)	
Ventricular tachycardia	21 (2.4)	8 (1.0)	
Ventricular fibrillation	10 (1.2)	4 (0.5)	

ドパミンはノルアドレナリンと比較し有意に不整脈を発症しやすい

## 敗血症とバソプレシン



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
Vasopressin	397	301	272	249	240	234	232	230	226	220
Norepinephrine	382	289	247	230	212	205	200	194	193	191

敗血症性ショックの患者に

ノルエピネフリン

5~15 $\mu$ g/min

or

バソプレシン

10~30単位/分

28日後、90日後の  
死亡率に差は無し

Russell JA et al. Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock  
The New England Journal of Medicine 358 (9) 2008

## 敗血症とバソプレシン

ノルエピネフリンと併用したバソプレシンは腎臓病リスクのある敗血症患者の腎不全の進行や死亡率を減らす可能性がある

Anthony C. Gordon. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock.  
Intensive Care Med (2010) 36:83-91

5~15 $\mu$ g/minのエピネフリンに  
10~30mU/minのバソプレシンを併用

早期のバソプレシン投与が  
敗血症性ショックの患者の腎代替療法需要を減らす可能性がある

Anthony C. Gordon et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock The VANISH Randomized Clinical Trial.  
JAMA 2016 16 (5)

## 敗血症とバソプレシン



実際のところ・・・

最近ではバソプレシンをさっさと投入することも多いし、ノルアドレナリンとバソプレシンを併用するケースも大変多い

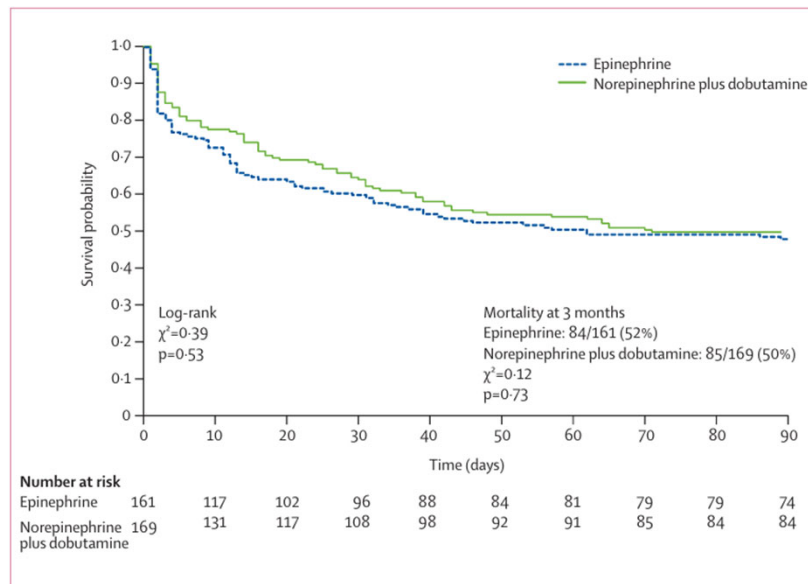
ちなみに・・・

人の敗血症患者でノルアドレナリンとバソプレシン併用時にどちらを先に中止するか？

先に中止する薬剤	重度低血圧発生率
ノルアドレナリン	43.3%
バソプレシン	60.7%

Hammond et al, Effects of Norepinephrine and Vasopressin Discontinuation Order in the Recovery Phase of Septic Shock: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis, 2019

## 敗血症とドブタミン



Djillali Annane et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. Lancet 370 (9588) 2007

## 敗血症とドブタミン

2023年のメタ解析（33のRCT、4966名の患者）では敗血症性ショックの治療でノルエピネフリン&ドブタミンの28日生存率がもっとも高かったことが示された

Lu Jia et al. THE EFFICACY AND SAFETY OF VASOPRESSORS FOR SEPTIC SHOCK PATIENTS: A SYSTEMIC REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS. SHOCK 60 (6) 2023

敗血症性心筋症の存在が背景にあると思われる

治療抵抗性の敗血症治療には

- ・ノルエピネフリン
- ・バソプレシン
- ・ドブタミン

の組み合わせが合理的なのかもしれない・・・

## その他の話題



過度な血管収縮は心拍出量の低下を招くおそれがあるが・・・

出血性ショックの犬に輸液蘇生の前にバソプレシンを投与（0.4 U/kg）したところ、有意な収縮期血圧の上昇や心拍出量上昇を得ることができた

Yoo JH et al. Vasopressor therapy using vasopressin prior to crystalloid resuscitation in irreversible hemorrhagic shock under isoflurane anesthesia in dogs. J Vet Med Sci 69 (5) 2007

◇末梢血管から中枢部へ血液をシフトさせた状態で輸液を開始したことが奏功したのかもしれない

◇ただし、バソプレシン単独で効果が得られるというわけではない

## その他の話題



エピネフリンは普段の治療には使わない??  
心肺蘇生だけ?

◇アナフィラキシーショックを疑う場合  
0.01mg/kg/imで使うことがある

◇敗血症性ショックでノルエピネフリンやバソプレシン  
で改善が認められない場合  
0.05~0.1μg/kg/minで使うことがある

## その他の話題



### ◇イソプロテレノール

- ・非選択的β作動薬
- ・徐脈性不整脈、高度房室ブロックなどで使用
- ・気管支拡張薬としての利用もあると思うが、普段使っていない
- ・カルシウムチャンネルブロッカーの過剰投与にも有効か
- ・0.04~0.08μg/kg/min

### ◇エフェドリン

- ・α1、β1、β2に作用する
- ・ノルエピネフリンの放出を促進する間接作用も
- ・麻酔中の低血圧によく使う（特に短時間で終わる手術）
- ・0.05~0.1mg/kg/iv（40mgアンプルを40mlにメスアップし使用）
- ・効果は15~60分（Plum's Veterinary Drug Handbook 9th）
- ・反復投与で作用減弱か

## 症例 1



雑種猫 17歳 避妊済雌

既往症：慢性腎臓病でラプロス内服

主訴：呼吸が荒く、ぐったり  
前日から少々元気低下

## 症例 1



### 身体検査

体重2.8kg (BCS 2/9)  
体温35.6°C 心拍数160回/分 呼吸数72回/分  
血圧測定できず

意識混迷  
横臥位起立不可  
皮膚ツルゴール低下  
脈圧弱い  
聴診に異常なし  
努力性呼吸  
口腔粘膜蒼白  
流涎



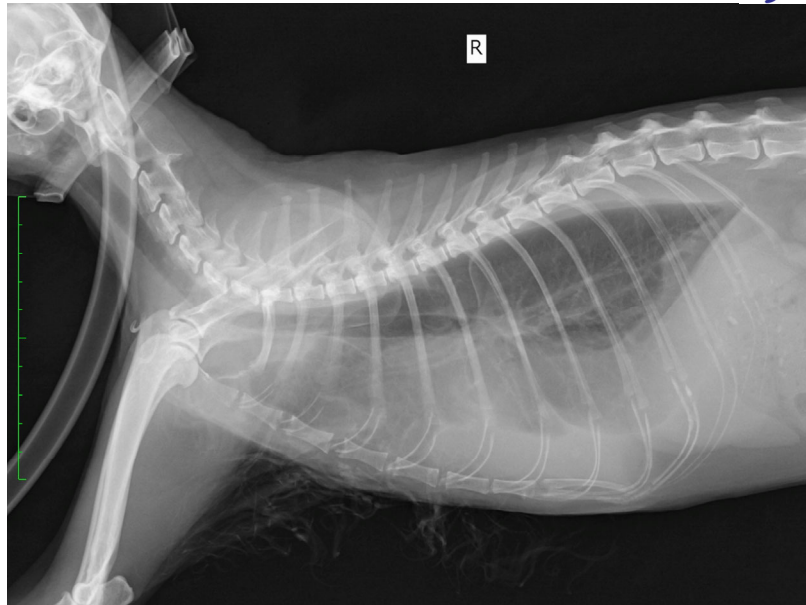
ショック状態  
ただちに酸素吸入、静脈留置針設置

## 症例 1

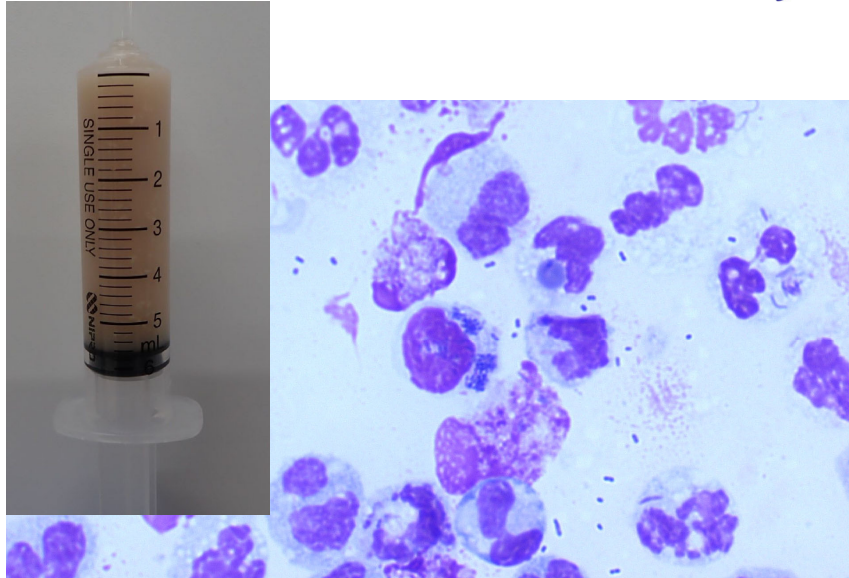


RBC(万/ $\mu$ l)	866	BUN(mg/dl)	55.6
Hb(g/dl)	12.6	Cre(mg/dl)	1.95
MCV(fl)	44.1	Glu(mg/dl)	72
MCH(pg)	14.5	AST(U/l)	112
MCHC(g/dl)	33.0	ALT(U/l)	22
WBC(/ $\mu$ l)	25600	ALP(U/l)	19
PLT(万/ $\mu$ l)	13.5	TP(g/dl)	7.1
PCV(%)	38	ALB(g/dl)	2.0
		Ca(mg/dl)	10.4
pH	7.090	P(mg/dl)	3.9
PvCO <sub>2</sub> (Torr)	38	Tbil	0.8
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	11.5	CPK(U/l)	307
BE(mmol/l)	-18.3	NH <sub>3</sub> ( $\mu$ g/dl)	742
乳酸値(mmol/l)	7.4	Na(mmol/l)	167
		K(mmol/l)	3.5
		Cl(mmol/l)	132
		SAA( $\mu$ g/ml)	>225

## 症例 1



## 症例 1



## 症例 1



診断：膿胸  
敗血症性ショック

### 初期対処

- ・ 胸水80ml抜去
- ・ 乳酸リンゲル30ml/hr
- ・ ABPC/SBT 30mg/kg/iv
- ・ OBFX 5mg/kg/s.c
- ・ ノルエピネフリンCRI (0.2 $\mu$ g/kg/min)
- ・ 尿道カテーテル設置&尿量モニター

## 症例 1



2時間後 乳酸値4.5mmol/lまで低下したが  
体温低下  
血圧 53/41(46)mmHg

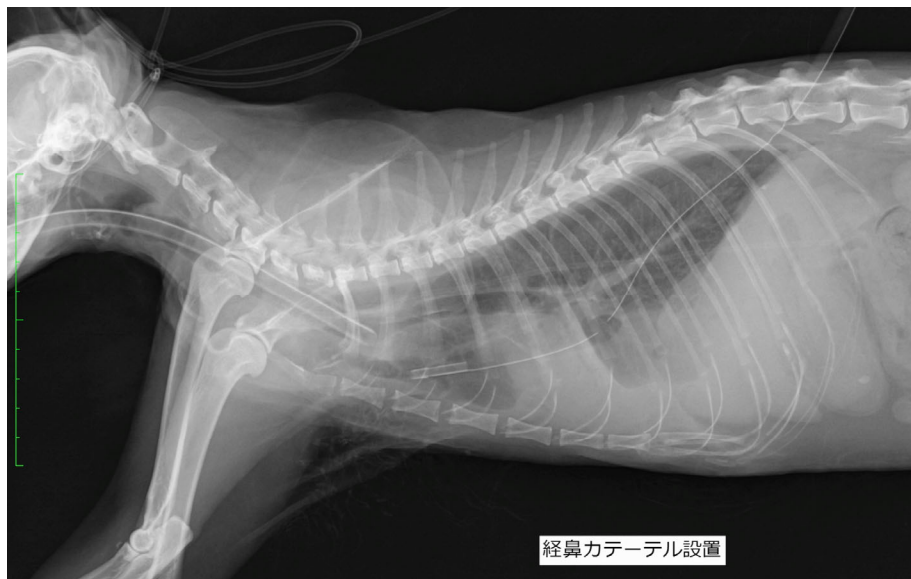
⚡ バソプレシンCRI (2mU/kg/min)

1時間後

足背動脈に24Gカテーテルを設置  
⇒酸素化十分 (P/F430)  
血圧 56/41(52)mmHg

さらにバソプレシンを増やし、CT & 胸腔ドレーン設置  
・麻酔はプロポフォール導入で気管挿管  
・以後プロポフォールCRI  
・エフェドリン0.05mg/kg/ivを2回投与

## 症例 1



## 症例 1



- ・プロポフォール投与は40分弱
- ・導入から60分の時点で平均血圧32mmHg



- ・輸液負荷をかけても血圧変わらず
- ・バソプレシン4mU/kg/min
- ・ノルエピネフリン0.4 $\mu$ g/kg/min



- ・エピネフリンCRI (0.05 $\mu$ g/kg/min) を開始

## 症例 1



エピネフリン開始後60分で血圧69/55 (61) mmHg  
最大用量は0.1 $\mu$ g/kg/min  
漸減しながら投与開始後50時間で中止

ノルエピネフリンはさらに30時間継続 (最大0.6 $\mu$ g/kg/min)  
ノルエピネフリン中止後8時間でバソプレシン中止

胸腔洗浄  
アルブミン製剤  
マグネシウムCRIなども実施  
(ステロイドは投与せず)

## 症例 1



## 症例 2



雑種犬 12歳 避妊済雌

既往症：僧帽弁粘液腫様変性  
心原性肺水腫  
ピモベンダン  
トラセミド  
スピロラクトンを内服中

主訴：悲鳴を上げぐったり  
その直前まで元気に過ごしていた

## 症例 2



### 身体検査

体重2.8kg (BCS 3/9)  
 体温36.9°C 心拍数132回/分 呼吸数30回/分  
 血圧測定 95/46(57)mmHg

意識沈鬱  
 起立は可能だが不活発  
 脈圧弱い  
 聴診にて心雑音顕著  
 軽度努力性  
 口腔粘膜蒼白 & 冷感



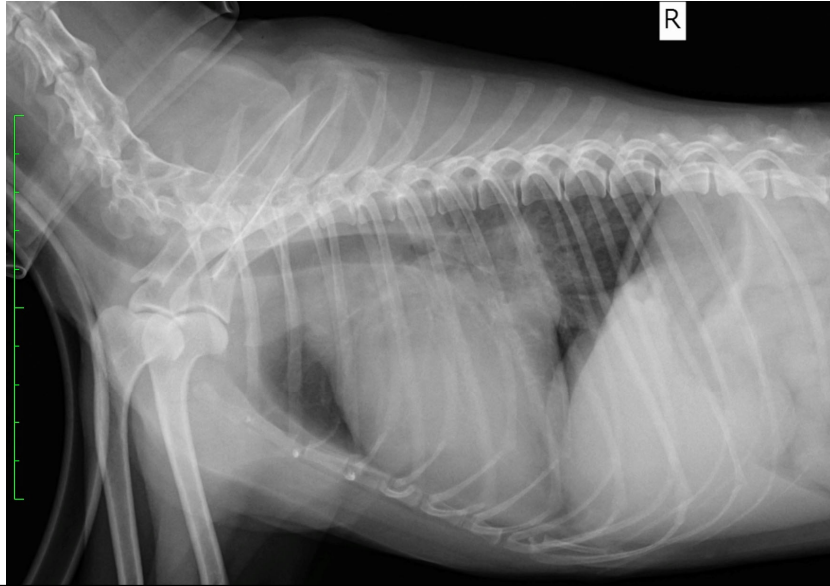
ショック状態  
 ただちに酸素吸入  
 静脈留置針設置

## 症例 2



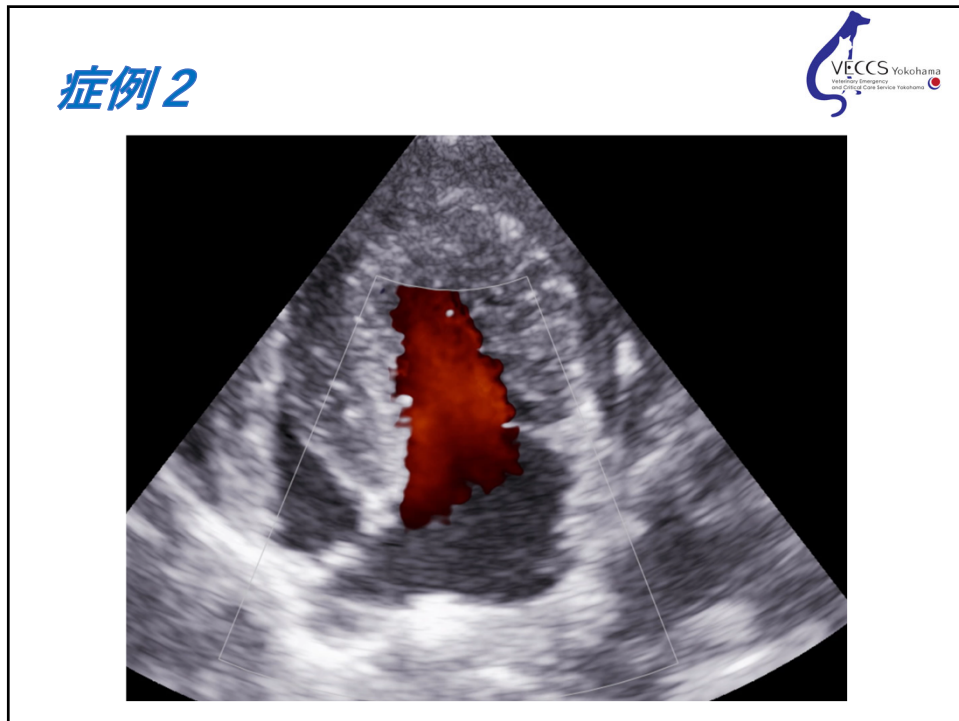
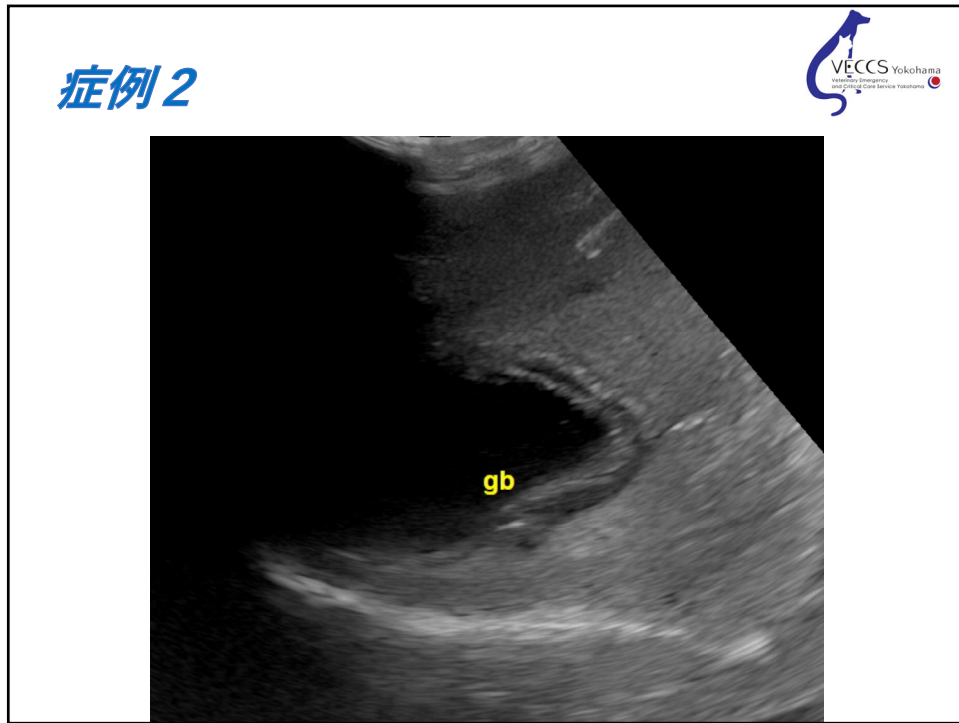
RBC(万/ $\mu$ l)	557	BUN(mg/dl)	68.3
Hb(g/dl)	12.8	Cre(mg/dl)	2.08
MCV(fl)	65.0	Glu(mg/dl)	556
MCH(pg)	23.0	AST(U/l)	219
MCHC(g/dl)	35.4	ALT(U/l)	196
WBC(/ $\mu$ l)	6000	ALP(U/l)	32
PLT(万/ $\mu$ l)	24.6	TP(g/dl)	4.2
PCV(%)	39	ALB(g/dl)	2.3
pH	6.970	Ca(mg/dl)	10.0
PvCO <sub>2</sub> (Torr)	46	P(mg/dl)	12.7
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)	10.6	Tbil	0.2
BE(mmol/l)	-20.5	CPK(U/l)	253
乳酸値(mmol/l)	10.1	NH <sub>3</sub> ( $\mu$ g/dl)	96
		Na(mmol/l)	142
		K(mmol/l)	3.3
		Cl(mmol/l)	101
		CRP(mg/dl)	0.4

## 症例 2



## 症例 2





## 症例 2



診断：僧帽弁粘液腫様変性に続発する左心房破裂  
心タンポナーデ

初期対処：心膜穿刺 & 静脈輸液 & 強心



- ◇すでに心膜液は凝固しており穿刺抜去は断念
- ◇静脈輸液は肺水腫を起こす可能性があるが、  
乳酸リンゲル8ml/hrで開始
- ◇ピモベンダン0.15mg/kg/iv

## 症例 2



### 追加の処置

ドパミンCRI 5 $\mu$ g/kg/min  
ドブタミンCRI 5 $\mu$ g/kg/min

来院後5時間で体温37.7 $^{\circ}$ Cに上昇  
血圧は非観血的測定で152/85 (103) mmHgに上昇



この時点でドパミンCRIと輸液を中止  
ドブタミンは漸減しながら3日後の退院まで継続

## ノルエピネフリン漏出



当院で胆嚢摘出後、2日で皮膚の変色  
厳密にはノルエピネフリンの影響という証拠はない

## ノルエピネフリン漏出

その6日後



本症例では術後24時間、橈側皮静脈よりノルエピネフリンを0.2 $\mu$ gで投与（63 $\mu$ g/ml）

## ノルエピネフリン漏出



Vasquez MP, Daly M, Boyd CJ, et al.

Journal of Veterinary Emergency and Critical Care 35 2025 pp : 73-80

Multicenter retrospective evaluation of norepinephrine extravasation in dogs and cats (2015-2021) : 14 cases

- ◇米国、カナダ、豪州の他施設間回顧的研究
- ◇13頭の犬と1頭の猫（事例としては16例）
- ◇犬猫のノルエピネフリンの血管外漏出について初めての報告
- ◇発生数と転機、症例背景などを記述


## ノルエピネフリン漏出



薬剤希釈濃度	n =	
<16 $\mu$ g/ml	1	◇軽度傷害例で 濃度中央値100 $\mu$ g/ml
16~32 $\mu$ g/ml	4	
> 32 $\mu$ g/ml	9	◇重度障害例で 濃度中央値42.5 $\mu$ g/ml
不明	2	

- ◇血管外漏出までの時間：5~60時間（中央値27時間）
- ◇16事例中15事例で12時間以上
- ◇その内12事例で重度の症状が出た
- ◇症状が軽度の場合11時間、重度の場合30.5時間（中央値）
- ◇投与速度0.075~2.0 $\mu$ g/kg/min

## ノルエピネフリン漏出



症状		n =
無し		1
軽度	皮膚の変色	1
	腫脹	3
	肢端冷感	1
重度	皮膚の変色	7
	腫脹	4
	浮腫	1
	皮膚壊死	10
	壊疽	4
	深部壊死	3
皮膚脱落	2	

漏出直後に死亡


**漏出部位**

頸静脈 11  
 サフェナ静脈 4  
 胸郭内に達しない短い頸静脈カテーテル1


**カテーテルサイズ**

18G	44%
20G	22%
22G	33%

## ノルエピネフリン漏出



### フェントラミン



◇非選択的 $\alpha$ 受容体遮断薬

◇褐色細胞腫の手術時など

PLUMB'S VETERINARY DRUG HANDBOOK 9TH  
 にはノルアドレナリン・フェニレフリンの  
 血管外漏出時に使用すると書いてある

## ノルエピネフリン漏出



### 用いられた局所治療

- ◇ただちに投薬中止
- ◇局所に漏れた薬剤を吸引した上で留置針は抜去
- ◇漏れた領域をマークして観察しやすいように
- ◇1mg/mlのフェントラミンを10ml調整
- ◇それぞれ0.5～1.0mlのフェントラミンを5か所に注入
- ◇用いる針は25Gまたは27G
- ◇ニトログリセリンを漏出局所に塗布

Cardenas-Garcia J et al. Safety of Peripheral Intravenous Administration of Vasoactive Medication  
Journal of hospital medicine 10 (9) 2015

## ノルエピネフリン漏出



ノルエピネフリンの長期投与には中心静脈カテーテル経路が望ましい

