

原 著

AC bypass 手術におけるカルシウム拮抗薬の 血行動態に及ぼす影響

—ニトログリセリン単独投与とディルチアゼム
併用投与との比較—

辻本三郎* 瀬尾憲正* 川崎道朗*
南ちひろ* 白永潤* 山崎和夫*
加藤浩子* 宮本覚** 庄村東洋**

はじめに

虚血性心疾患に対する外科的治療としての大動脈—冠動脈バイパス手術（以下AC bypass 手術と略す）は、我が国でも近年増加しており、心臓手術の中でもポピュラーな手術となってきた。

AC bypass 手術の術中術後管理上、心筋虚血の予防は最も重要な問題であり、心筋酸素需要供給のバランスをいかにして適正に保つかが最大の要点である。最近では、AC bypass 手術に際して多くの施設で、心筋虚血の予防の目的にニトログリセリン（以下TNGと略す）やカルシウム拮抗薬（以下Ca拮抗薬と略す）が単独または併用して投与されるようになったが、術後早期の血行動態にこれら2剤の及ぼす影響を詳細に比較検討した報告は少ない。今回、我々はAC bypass 手術術後早期の血行動態を中心にTNG単独投与群とCa拮抗薬であるDiltiazemの併用投与群とを比較検討し、TNGとDiltiazemの併用投与により術後の血行動態は良好に維持でき、心筋虚血の予防に有用であると思われたので報告する。

研究方法

1981年4月より1984年3月までの3年間に行

なわれた61例のAC bypass 手術症例を対象にretrospective studyを行なった。症例を年代順に3期に分け、それぞれI群、II群、III群に分類した。即ち、I群はTNG 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のみの投与群、II群はTNG 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とDiltiazem 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の併用投与群、III群はTNG 0.2~0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ とDiltiazem 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の併用投与群とした。直接動脈圧カテーテルを橈骨動脈に留置し、Swan-Ganzカテーテルを内頸静脈または鎖骨下静脈より肺動脈に挿入、これらより体血圧(BP)、肺動脈圧(PAP)、右房圧(RAP)、心拍出量(CO)を測定した。心拍出量は熱希釈式心拍出量計(Edwards社製COC 9520A)により求めた。そして、血行動態のパラメーターとして以下のものを測定あるいは次式に従って算出した。

- (1) 心拍数 (HR) (beats/min)
- (2) 平均体血圧 ($\overline{\text{BP}}$) (mmHg)
- (3) 平均肺動脈圧 ($\overline{\text{PAP}}$) (mmHg)
- (4) 平均右房圧 ($\overline{\text{RAP}}$) (mmHg)
平均血圧 = (収縮期血圧 + 2 × 拡張期血圧) / 3
- (5) 心係数 (CI) ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)
= 心拍出量 (CO) / 体表面積* (BSA)
- (6) 1回拍出量係数 (SVI) (ml/m^2)
= CI / HR

*神戸市立中央市民病院麻酔科・集中治療部

** 同 胸部心臓血管外科

- (7) 左室1回仕事量係数 (LVSWI) $(g \cdot m/m^2)$
 $= SVI \times BP \times 0.0136$
- (8) 右室1回仕事量係数 (RVSWI) $(g \cdot m/m^2)$
 $= SVI \times PAP \times 0.0136$
- (9) 体血管抵抗係数 (SVRI) $(dynes \cdot sec \cdot m^2/cm^5)$
 $= 79.92 \times (BP - RAP) / CI$
- (10) 肺血管抵抗係数 (PVRI) $(dynes \cdot sec \cdot m^2/cm^5)$
 $= 79.92 \times (PAP - \text{拡張期 PAP}) / CI$
- (11) Rate Pressure Product (RPP)
 $= \text{収縮期体血圧} \times HR$

$$* \text{体表面積(BSA)} = \frac{3.2 \times \text{体重(g)}^{0.728 - 0.0188 \times \log(\text{体重})} \times \text{身長(cm)}^{0.3}}{1000}$$

これらのパラメーターを術前、術後1時間、同3時間、同6時間、同1日目、同2日目に測定ならびに算出し、各群間で比較検討した。

麻酔方法は酸素-笑気-モルヒネ麻酔(総量1~2 mg/kg)または酸素-大量フェンタニール麻酔(総量50~75 μg/kg)で行ない、術後短時間は Servo 900B または 900C Ventilator にて機械的人工呼吸を行なった。呼吸条件の設定は原則として、吸入気酸素濃度40%、呼吸数12~20回/分、一回換気量10 ml/体重(kg)、I/E比1対2とし、PaO₂ 100 mmHg以上、PaCO₂ 35~40 mmHgを目標とした。そして、術後第1日目に人工呼吸器よりウィーニングを行なった。体外循環下心停止中の心筋保護法は、心筋保護液としてGIK液あるいはカリウム付加の cold blood を用い、ice slush による局所冷却および中等度低体温法(28°C前後)を併用した。TNG および Diltiazem は、術前は経口的に投与されており、麻酔導入時より持続点滴静注を開始した。そして、術後、経口摂取の開始(術後2~3日目)と同時に経口投与に切り換えた。

得られた各群のデーターは平均±標準偏差(mean±SD)で表わし、各時期における各群間の有意差検定には Student unpaired t test を用い、5%以下(p<0.05)の危険率で有意差の検定を行なった。

結 果

1) 対象症例の内訳

I群は7例で年齢は17~60歳、平均47.2歳、II群は10例で35~98歳、平均56.6歳、III群は44例で36~76歳、平均54.4歳であり、群間で年齢に有意差はなかった。男女比はそれぞれ5対2、8対2、37対7で男性に多く、また各群とも2枝バイパス手術の症例が多かった。(表1)

表1 症例の内訳

	I 群	II 群	III 群
症 例 数	7	10	44
年 齢 (平 均)	17~66 (47.2)	35~68 (56.6)	36~67 (54.5)
性 差 (♂/♀)	5/2	8/2	37/7
グ ラ フ ト 数	1 枝	2	10
	2 枝	5	27
	3 枝	0	7

(S.56.4~S.59.3)

2) 血行動態

表2は各群において得られたデーターを平均±標準偏差でまとめたものである。また、図1, 2, 3は各パラメーターをそれぞれの術前値に対する百分率変化(%)で示し、3群間で比較した図である。

① HR, BP, PAP, RAP の変動 (表2, 図1)

HRは、3群ともに術前に比べ術後は増加した。しかし、I群に比べII群およびIII群ではその増加率が小さく抑えられ、このことは、II群よりもIII群で著しかった。BPは、3群ともに術後低下したが、I群ではBPの変動は小さかった。一方、II群とIII群では、術前に比べてBPの低下が大きく、この傾向は術後2日目まで続いた。PAPは、I群、II群で術後しばらくの間は術前に比べ高値であり、III群では変動が小さかったが、特に著明な変化はなかった。RAPは、3群ともに術前に比べ術後は上昇した。

② CI, SVI, LVSWI, RVSWI, SVRI, PVRI の変動 (表2, 図2)

CI, SVIは、I群では術前値に比べ術後、著明に低下した。一方、II群とIII群では変動が小さく、特にIII群では術後もほぼ一定に保たれてい

表2 各群の血行動態

<I 群>

	術 前	術後 1 hr	同 3 hr	同 6 hr	同 1 日目	同 2 日目
HR	72.7±13.4	95.0±18.1	97.1±22.0	96.0±18.9	93.8±16.8	90.4±16.2
BP	92.0±7.8	89.5±13.4	90.0±20.4	90.5±12.2	93.4±10.7	81.0±7.6
PAP	12.8±3.3	16.4±3.2	16.0±1.8	15.2±2.3	13.5±3.9	12.3±2.2
RAP	6.0±2.2	7.5±2.0	7.5±1.1	7.7±1.5	7.7±2.2	7.0±3.4
CI	3.74±1.01	2.11±0.28			2.74±0.62	
SVI	52.5±18.1	23.8±3.2			29.6±7.1	
LVSWI	76.3±24.8	28.2±6.5			38.6±13.3	
RVSWI	17.0±6.3	5.6±1.5			5.5±2.3	
SVRI	2995±602	2977±312			2594±384	
PVRI	93.4±29.8	214.8±63.0			106.1±43.8	
RPP	10014±1754	11642±3020	12135±5104	12005±2188	12181±2714	10485±2250

<II 群>

	術 前	術後 1 hr	同 3 hr	同 6 hr	同 1 日目	同 2 日目
HR	78.1±6.8	92.5±10.4	89.7±8.8	89.3±12.5	93.5±13.6	86.6±14.9
BP	104.5±19.3	87.4±14.7	78.8±15.0	76.3±10.2	86.6±7.4	87.4±8.2
PAP	12.8±2.9	15.8±3.2	14.5±2.7	15.0±2.3	16.8±2.8	16.0±3.6
RAP	5.2±2.9	7.0±3.5	6.1±3.6	6.6±4.1	8.4±1.9	9.3±3.0
CI	3.02±0.33	2.62±0.52			3.08±0.89	2.95±0.48
SVI	38.6±4.76	29.2±8.37			32.8±6.58	35.3±5.3
LVSWI	55.4±8.6	35.9±14.5			38.4±8.1	41.5±8.1
RVSWI	6.3±0.5	6.3±1.7			7.5±2.0	7.3±1.9
SVRI	2732±570	2511±437*			2186±580*	2159±416
PVRI	111.7±37.5	132.4±56.2			123.7±59.3	106.3±33.9
RPP	11887±3267	11051±1634	10466±1848	9985±1953	12223±2761	11250±2484

<III 群>

	術 前	術後 1 hr	同 3 hr	同 6 hr	同 1 日目	同 2 日目
HR	74.6±6.3	84.6±16.2	80.8±17.2	80.5±13.7	83.3±13.5	85.3±12.6
BP	102.4±15.1	79.7±11.8	77.8±9.3	78.0±9.4	83.8±10.0	83.0±8.4
PAP	15.3±4.2	15.0±4.1	15.9±3.8	16.6±3.7	16.2±3.6	14.5±3.9
RAP	5.3±2.1	6.3±2.9	7.1±2.9	8.1±2.7	8.6±3.1	7.3±3.2
CI	2.88±0.56	3.07±0.92			3.05±0.73	3.16±0.57
SVI	38.7±7.8	37.4±11.5			37.0±9.6	36.5±10.0
LVSWI	54.3±13.6	40.6±13.9			42.4±12.0	41.2±11.6
RVSWI	7.8±2.5	7.6±2.9			8.0±2.7	7.2±2.3
SVRI	2794±653	2032±795**			2090±683**	1990±442
PVRI	125.3±33.5	122.5±56.2			103.1±45.3	106.8±42.5
RPP	10765±1847	9953±2545	9483±2534	9503±2030**	10874±2341	10404±1533

〔平均±標準偏差
* : I vs II (p<0.05)
** : vs III〕

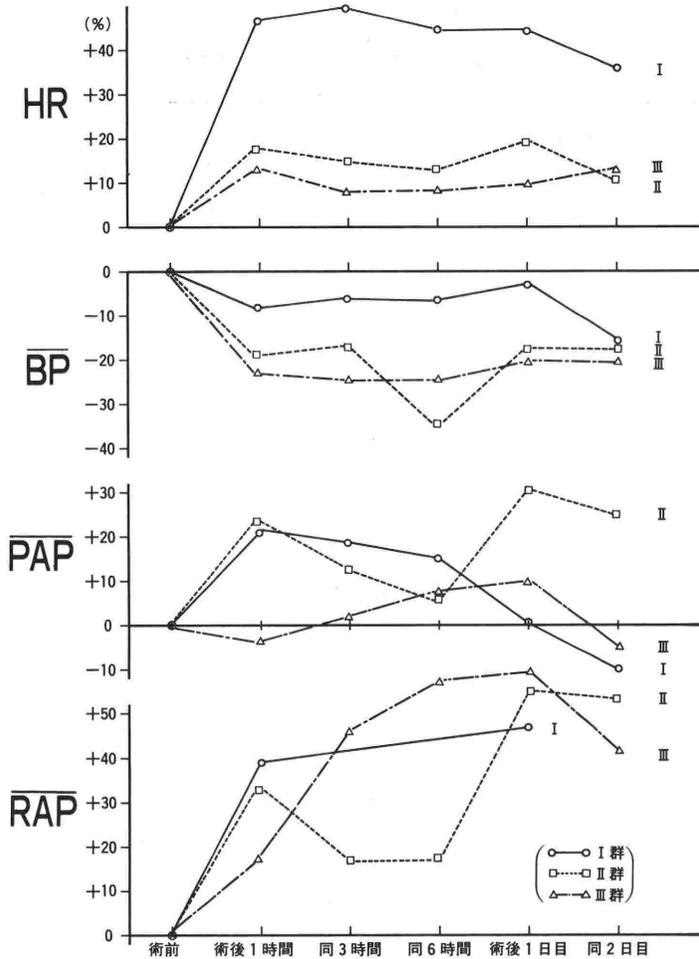


図1 HR, BP, PAP, RAP の変動 (百分率変化)

た. LVSWI, RVSWI でも同様に, I群で著明に低下し, II群とIII群ではその低下は軽度であった. SVRI は, I群では術前に比べ術後は上昇したが, 一方, II群とIII群では逆に低下した. 特に術後1時間目と同1日目でI群とII群, I群とIII群の間で有意差が認められた. PVRI は, I群とII群で術後軽度上昇し, 一方, III群では逆に低下傾向にあったが群間に有意差はなかった.

③ RPP の変動 (表2, 図3)

心筋酸素消費の簡便な指標として RPP の変動を検討した. I群では術後 RPP は増加したが, 一方, II群とIII群ではその変動は小さく抑えられ, 逆に術後1時間目, 同3時間目, 同6時間目は減少した.

3) Catecholamine の投与と転帰

第1選択の Catecholamine として, Dopamine か Dobutamine を用いた. しかし, 無効例には Noradrenaline の投与や IABP を行なった. Catecholamine の投与は, I群で3例(42.8%), II群で6例(60%), III群で24例(54.4%)であった. I群では, Dopamine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, Dobutamine 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与が各1例ずつで, 残り1例は手術直後に Noradrenaline 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を, その後は Dobutamine 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を投与した. II群では, Dopamine 投与例が3例で3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (平均 3.6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の投与, Dobutamine 投与例が2例でともに3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与を行ない, 残り1例では Nora-

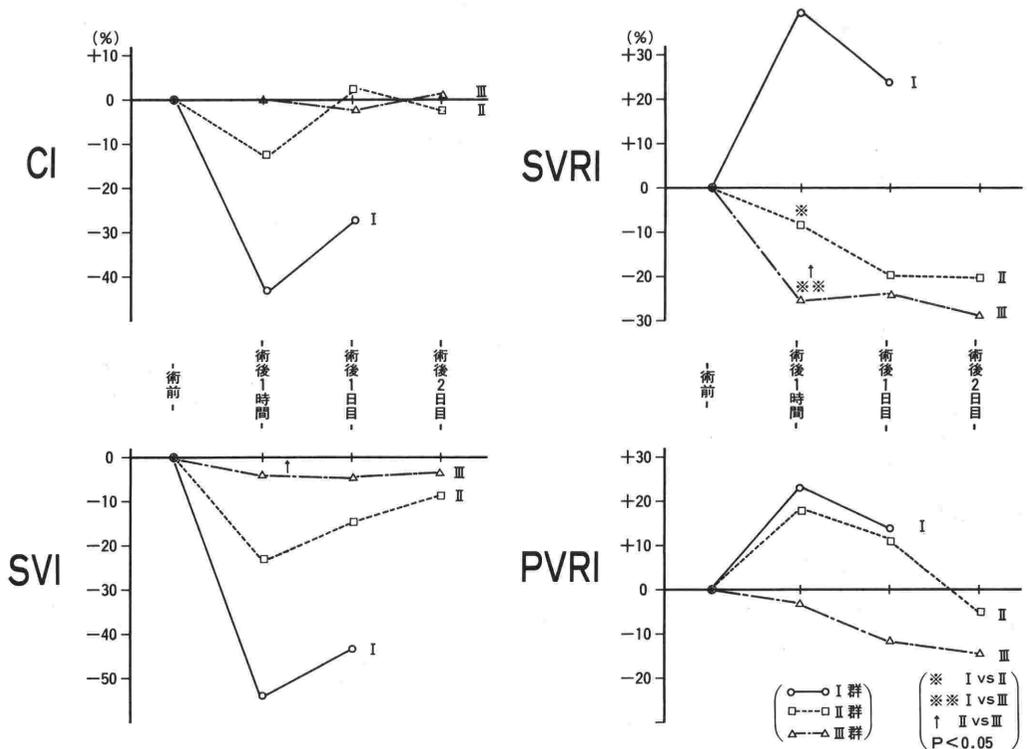


図2 CI, SVI, SVRI, PVRI の変動 (百分率変化)

drenaline $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と Dopamine $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を併用投与した. III群では, Dopamine 投与例が11例で $2\sim 8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (平均 $3.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の投与, Dobutamine 投与例も11例で $2.5\sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (同 $3.6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) の投与を行ない, 残り2例では, Noradrenaline をそれぞれ $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に加えて Dopamine $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ か Dobutamine $8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を併用投与した. IABP の使用は, I群で1例, II群で2例, III群で4例であった. 死亡例は, I群では無くII群で1例(10%), III群で3例(6.8%)であった. このうち, II群の1例およびIII群の1例は冠スパズムが死亡原因と考えられた.

考 察

AC bypass 手術の術中術後管理上, 心筋虚血の予防は最も重要な問題であり, 心筋酸素需要供給のバランスをいかにして適正に保つかが最大の要点である. ハイポキシア, 低血圧, 頻脈, 不整

脈などは心筋への酸素供給を減少させ, また, 前負荷や後負荷による心室壁張力の増加や頻脈は心筋の酸素需要を増大させる. 特に, 頻脈と拡張期心室容量の異常な増加が最も心筋虚血を起こしやすいといわれている.¹⁾ これに対して, TNG が前負荷軽減や冠血管拡張による冠血流増大効果を有するため, AC bypass 手術を始め虚血性心疾患患者の治療に広く用いられ, その有効性は確立されている.²⁾

また, Ca 拮抗薬も虚血心筋に対して有効に作用することがわかってきた. その作用機序は, ①冠動脈の拡張, ②末梢血管拡張による後負荷の軽減, ③心筋収縮力の抑制による心筋酸素需要の減少などがあげられる.³⁾ そして, 冠疾患手術近接期に冠スパズムが発生し, 心筋梗塞や重篤な不整脈あるいは心停止に発展することが報告され,⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 冠スパズムは AC bypass 手術の大きな問題点であり, この対策として, 冠スパズム発生の予防や軽減の目的に Ca 拮抗薬が使用されてきた. 現在使用されている代表的な Ca 拮抗薬に

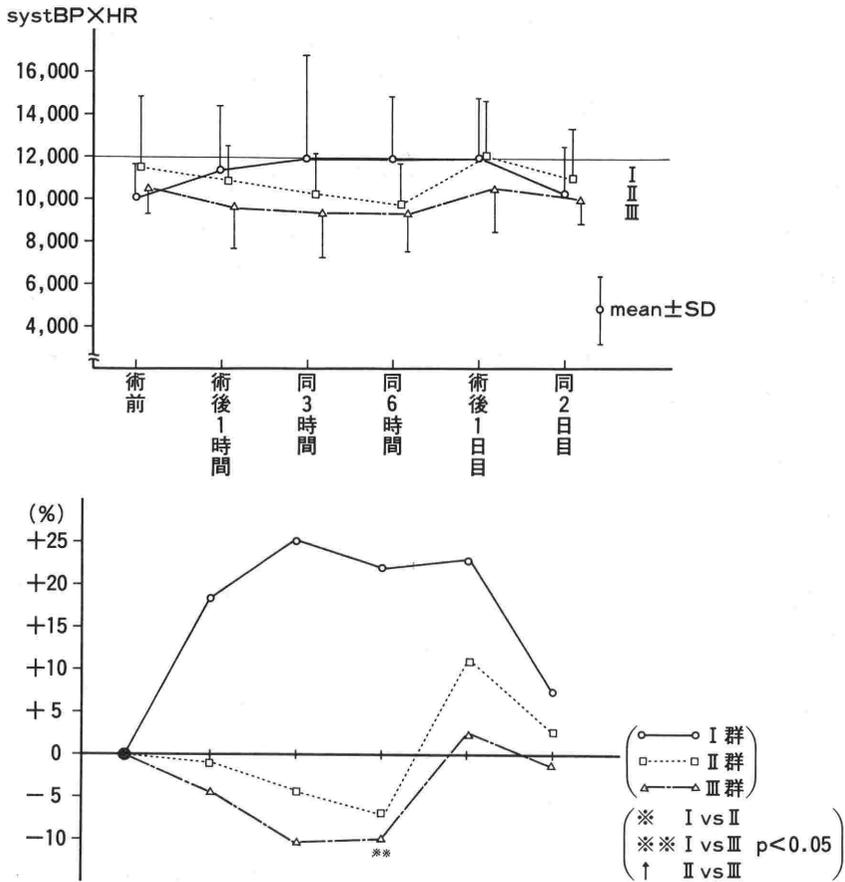


図3 RPPの変動(百分率変化)

は Verapamil, Nifedipine, Diltiazem の3つがある。これら薬物の構造上の類似性はなく、それぞれの薬理作用も多少異なっている。このうち、Diltiazem は安定狭心症などのいわゆる ‘Vasospastic angina’ に有効であるとされ、点滴静注したり、心筋保護液中に付加したりして用いられている。⁷⁾⁸⁾⁹⁾

今回の検討では、TNG 単独投与群に比べ、TNG, Diltiazem の併用投与群では、術後のBPの増加は小さく抑えられた。また、 \overline{BP} は併用投与群で術後低下傾向にあったが、最低値でも76 mmHg前後であって、冠血流を減少させる程の低下ではないと考えられた。SVRIはTNG単独投与群で上昇したが、併用投与群では逆に低下した。CI, SVIはTNG単独投与群に比べ併用投与群では術後の低下は小さく抑えられた。LVSWIやRVSWIでも同様に併用投与群で変

動は小さかった。しかも、Diltiazemの投与量が0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ よりも1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ のⅢ群でより良好な結果が得られた。このように、TNG単独投与群よりもTNG, Diltiazem併用投与群の方が心機能の低下もなく術後早期の血行動態は概して良好に維持された。これには、(1)末梢血管抵抗の減少による末梢循環の改善、(2)心拍数の増加が小さく抑えられたこと、(3)血圧の異常な上昇がなかったこと、などより心筋の過剰な酸素消費が抑えられたことが大きく関与したものと考えられた。AC bypass手術時の冠スパズムの制御に対するDiltiazemの至適血中濃度は100~200 ng/mlであり、このためには1.5~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下の投与量が有効であるといわれており、⁷⁾⁸⁾ 我々の行なった投与量もこれに一致していた。一方、TNG単独投与のⅠ群に比べ、TNG, Diltiazem併用投与のⅡ群、Ⅲ群でCatechola-

mine を投与した症例や一時的にペースメーカーを用いた症例が多かった。しかし、II群、III群における Catecholamine の投与量は、一部の症例を除いて、大部分の症例では少量であった。これには Diltiazem の投与によって心拍数が著明に減少したり、末梢血管抵抗の減少により血圧の低下をきたした症例が多かったことが主な原因と考えられた。また、TNG, Diltiazem の併用投与による血行動態の改善も Catecholamine の投与量が少なく済んだ理由としてあげられるかも知れない。しかし、逆に、Catecholamine の投与が少量であっても Catecholamine の術後の血行動態に及ぼす影響は無視できず、従って、我々の今回の結果も Catecholamine の影響がある程度加味されたものであって、厳密には Catecholamine の影響を除外する必要があったと思われる。

AC bypass 手術近接期の冠スバズムの発生の報告は数多くあり、種々の誘因が検討されているが、発生機序は現在も不明である。我々は、Diltiazem を冠スバズムの予防の目的で投与したが、II群(投与量 $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) および III群(同 $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) でそれぞれ 1 例ずつが冠スバズムを発生した。前者は、59歳女性で労作性狭心症に対して 2 枝バイパス手術を行なった。術中特に問題なく経過したが、ICU 入室後に大量出血をきたし再開胸止血術を行なった症例であった。本例は大量出血に伴なう急激な血行動態の悪化による二次的なものと思われた。一方、後者は、59歳男性で術前より頻回に狭心痛発作をくり返していた不安定狭心症例で、2 枝バイパス手術が行なわれた。人工心肺からの離脱までは順調に経過したが、胸骨閉鎖時に突然冠スバズムを発生し死に至った。これらの症例が示すように、Diltiazem の投与は冠スバズムの予防手段の一方ではあるが完全に阻止できるものではなく、冠スバズムの予防には、TNG と Diltiazem を代表

とする血管拡張療法とともに、手術手技、体外循環、心筋保護法などにおける細かな注意が重要であると考えている。

今回の研究において、AC bypass 手術近接期には、TNG 単独投与よりも TNG と Diltiazem の併用投与の方が用量依存性に血行動態の安定と心筋仕事量の軽減をもたらすことが判明した。

なお、本稿の要旨は第 4 回日本臨床麻酔学会総会(1984.11.大阪)において口演発表した。

参考文献

- 1) 井上清一郎: 大動脈—冠動脈バイパス手術の麻酔. 臨床麻酔 6 : 1245-1254, 1982.
- 2) 奥村福一郎, 岸 義彦: 心臓麻酔と Nitroglycerin 循環制御 1 : 7-15, 1980.
- 3) Theroux P, Waters DO, Debaisieux JC, Szlachcic J, Mizgala HF, Bourassa MG; Hemodynamic effects of calcium ion antagonists after acute myocardial infarction. Clin. Inv. Med. 3 ; 81-85, 1980.
- 4) Buxton AE, Goldberg S, Harken AH, Hirshfeld JW Jr, Kastan JA; Coronary artery spasm immediately after myocardial revascularization. N Engl J Med 304 ; 1249-1253, 1981.
- 5) Richard AD, Ambrose J, Mindich B, Midwall J, Gordin R, Litwak RS, Herman MV; Coronary artery spasm and perioperative cardiac arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 80 ; 249-254, 1980.
- 6) Sharvan K, Graedel E, Hasse J, Stulz P, Pfisterer; Coronary artery spasms after coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 61 ; 323-327, 1984.
- 7) 島本光臣, 秋山文弥, 篠崎 拓, 千原幸司, 岡田賢二, 平岩卓根, 泰江弘文, 表 信吾, 滝沢明憲, 永尾正男; AC bypass 術前後の Spasm 制御の試み. 胸部外科 34 : 795-799, 1981.
- 8) 堀尾俊治, 藤原康典, 岡林 均, 神崎義雄: 冠動脈外科における Diltiazem の使用経験. 胸部外科 37 : 47-51, 1984.
- 9) Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ, Kolta RJ, Barner [HB]; Cold blood potassium diltiazem Cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 87 ; 201-212, 1984.

Early Postoperative Hemodynamics after Coronary Artery Bypass Surgery: Effects of Combined Continuous Infusion of Nitroglycerin and Diltiazem

Saburo Tsujimoto*, Norimasa Seo*, Michiro Kawasaki*,
Chihiro Minami*, Eijun Haku*, Kazuo Yamazaki*,
Hiroko Kato*, Satoru Miyamoto**, Touyou Shoumura**

*Department of Anesthesia and ICU,

**Department of Thoracic Cardiovascular Surgery,
Kobe Central Municipal Hospital

(4-6 Minatojima-Nakamachi, Chuo-ku, Kobe 650 Japan)

TNG and Diltiazem were infused continuously during and in early postoperative period of CABG operations. The early postoperative hemodynamics were compared to that of administration of TNG alone. 61 patients were grouped into: I = TNG 0.2—0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($n=7$); II = TNG 0.2—0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + Diltiazem 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($n=10$); III = TNG 0.2—0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + Diltiazem 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($n=44$).

The results obtained were as follows.

(1) Compared to group I, bradycardia and

mild hypotensive tendency were observed in group II and III, however, less peripheral vascular resistance and increase in cardiac output were observed with the latter groups. (2) RPP was increased in group I but decreased in both group II and III. (3) The above results were more prominent in group III than in group II. Therefore, we concluded that combined administration of TNG and Diltiazem would improve the postoperative hemodynamics and reduce myocardial work.

Key Words: CABG operation, Nitroglycerine (TNG), Diltiazem Hemodynamics.