

原著

心血管手術麻酔における Dobutamine の効果

—統計学的検索と臨床の接点—

白井希明* 西山圭子* 松本克平*
 横川すみれ* 福岡靖介* 高田勝美*
 勝田昌雄*

要 旨

心血管手術の麻酔中の血行動態維持にカテコラミンは欠かせないものである。各種のカテコラミンの効果は結果のみでその有効性が評価される傾向が強い。本研究は有効性の背景因子を麻酔記録およびその他に記載された情報を統計学的に検索し臨床上の接点について考察した。対象は DOB が使用された149例（男：82，女：67）で、年齢は2月から78才（平均：46.0）である。解析に使用した要因は背景因子が5項目、病態因子が9項目、血液因子が12項目、血行動態因子が14項目、手術因子は4項目、そして治療因子の3項目である。血行動態因子は麻酔導入前と後、体外循環開始（CPB; cardiopulmonary bypass）15分後、CPB 終了前15分、CPB 終了後15, 30, 60, 90, 120分時点である。これらから麻酔中の全経過より主治医判定として著効・有効・無効の3段階に判定分類した。これは奇異性が高くなる危険性があるが統計学的に判定されると考えた。治療効果に及ぼす因子の評価は投与患者の病態因子の治療効果に与える影響を項目毎に評価した。同時に連続的に測定されている項目の評価には、その項目を説明変数、主治医総合判定効果を応答変数とするロジック回帰解析を適応した。DOB を代表とするカテコラミンの有効性の背景には術前の血行動態の評価、そして麻酔および体外循環中に使用された塩酸モルヒネその有効性に最も寄与しているこ

とが判明した。DOB は末梢血管床の極端な緊張下ではその有効性は期待出来ないことが示唆された。DOB などのカテコラミンの効果は交換神経の緊張に与える諸因子とそのバランスが重要な条件であると言える。

緒 言

急性循環不全に対する薬物治療の進歩は目覚ましいものがあり、重症の循環不全の救命率の上昇にもその効果が認められる。心不全の治療にはジギタリス薬、利尿薬などが代表であったが、これに心収縮力増強作用を持つ種々の血管作動薬や血管拡張薬の登場に、心機能にたいして抑制作用の少ない麻酔薬が加わり重症の心機能不全症患者の麻酔管理が可能になった。また新しいカテコラミンの出現は我々麻酔医にとって強力な助け舟でもある。理想的なカテコラミンは心収縮力のみを増強させ、心拍数や末梢血管抵抗に及ぼす影響は少なく、しかも心筋酸素消費量を増加させないものが理想である。このような作用に近いカテコラミンの一つが Dobutamine（以下 DOB）である。

DOB は薬理的には心筋収縮力が強く心拍数の増加作用や不整脈誘発作用も少なく、alpha 効果がほとんど無いとされ、beta-2 作用に因って末梢血管拡張作用を軽度持つカテコラミンである¹⁾²⁾。また DOB は心拍出量の増加、左室拡張期終末期圧を下げる効果が確認がされている。麻酔中、特に心血管手術後の低心拍出症候群（LOS）の治療に有効な手段として確立している。薬剤効果は結果がよければ『よかった』とされる傾向が

*東京女子医科大学麻酔学教室

強い。しかし現実には多くの背景因子の上に薬剤が併用される為に特定の薬剤効果を特定することは困難であるが、有効性に寄与した因子が存在するはずである。DOB の有効性を検討するために心血管手術の麻酔中の DOB 使用症例を選択してその効果判定の統計学的検索を行なった。

方法と対象

麻酔中の全経過より DOB の効果に三段階の評価を付けた。それは、著効・有効・無効である。これを主治医判定と呼び、これは麻酔経過中のパラメーターより著者が判定を行なった。一人の判定者による結果は偏奇性が高くなる危険性があるが、統計的判定によって意味づけが出来ると考えた。心血管手術の麻酔症例で DOB, Dopamine (DA), Noradrenaline (NA), Isoproterenol (IPS) のカテコラミンが投与された153例を検討対象にしたが主治医判定で検索対象にならないとした4例を除いた149例(男:82例, 女:67例)を対象とした。その年齢は2月から78才までの範囲でありまたその平均は46.0才であった。解析に使用した要因は以下の項目である。観測項目は背景因子が5項目、病態因子が9項目、血液検査因子は12項目、血行動態因子は14項目、手術因子4項目、そして治療因子の3項目である。これらの内訳は以下の表に示す(表1)。血行動態因子は麻酔導入前と後、体外循環開始15分後、体外循環終了前15分体外循環終了後15・30・60・90・120分の9時点で観測した。カテコラミンの効果は麻酔中の血圧、心拍数、中心静脈圧、尿量、などの推移より前述した3段階に評価した。治療薬であるカテコラミンの種類と経時的投与の方法の違いによって4群に分類した。それは以下の如くである。1) DBX 単独投与群, 2) DA 単独投与群, 3) DBX と DA が一度でも併用投与された群, 4) DOB+ISP, DA+ISP, DA+NA DOB+DA+ISP, DOB+DA+NA の組み合わせで一度でも投

与された群である。治療治療に及ぼす因子の評価は投与患者の病態因子の治療効果に与える影響を項目ごとに評価した。同時に連続的に測定されている項目の評価には、その項目を説明変数、主治医総合判定効果を応答変数とするロジスティック回帰解析を適応した。性疾患, NYHA, 麻酔薬が主治医総合判定に与える大きさを評価するためにそれぞれのカテゴリー間で比較した。

結 果

性, 疾患, NYHA, モルヒネ (M) に関する主治医総合判定の変動の大きさを評価した結果を表2に示す。この結果よりモルヒネの使用, 非使用でカテコラミンの治療効果に差があることが示唆された。ここで使用されたモルヒネは体外循環(cardiopulmonary bypass; CPB) 中で血管拡張効果と麻酔作用を得るために使用されたものである。即ちモルヒネが使用された症例にカテコラミン治療効果が高いことが認められた。次にロジスティック回帰解析結果(表3)をみると年齢, 身長, 体重, BSA, 手術時間, 麻酔時間, の6項目で回帰係数が有意であった。即ち年齢が高いほど, また手術時間, および麻酔時間が短い程治療効果が悪いことが示唆された。次に患者層を4層に分けた。前述の解析より年齢と麻酔時間が重要な判定因子と考え、この二つを各々2つのカテゴリーに分け、それぞれを組み合わせで4個の患者層を構成した。年齢構成は大血管転位症, 先天性心疾患が未成年に含まれ, 虚血性心疾患, 弁疾患などは成人に偏っているため, 20才未満と20才以上の2つのカテゴリーに分けた(表4)。患者層3, 4で症例全体の8割を占め, 反対に患者層1では5例であった。これらの層での著効と有効率は層2の著高率が81.8%で最も高く, 層1が40.0%で最も低かった。すなわち, 層2はカテコラミンの最も適応が高い層であることが示唆された。層2と4は未成年と成人との差であるが, どちらも麻酔薬が治療効果に影響を与える因子であることが示唆された。また, ロジスティック回帰解析の結果より麻酔時間が短いほどカテコラミン治療効果が悪い傾向が認められたため, 症例数がすくない層1を除外して, 麻酔時間が他の3層で違いがあるか否かを検討した。これにはベキ正規分布上で階層仮説系列に基づき要因解析をおこなった(表5)。

表1 観測項目

背景因子: 性, 年齢, 身長, 体重, 体表面積 (BSA)
病態因子: 疾患, NYHA, CO, sPAP, pPAP, mPAP, LVEDP (EF)
血液検査因子: 赤血球, Hb, 血小板数, TP, GOT, LDH, U-N, Cre, Na, K.
循環動態因子: PaO ₂ , PaCO ₂ , pH, BE, Ht, sBP, dBP, HR, LAP, CVP, 尿量
手術因子: 体外循環時間, 手術時間, 麻酔時間, 維持麻酔薬の種類
治療因子: カテコラミンの種類と量, 抗不整脈剤の種類と量, 利尿剤の種類とその量.

表2 各項目における主治医総合判定の変動評価

項目	カテゴリー	著効	有効	無効	検定結果
性	男.	53 (64.6%)	19 (23.2%)	10 (12.2%)	Z=0.0924
	女.	43 (64.2%)	18 (26.9%)	6 (9.0%)	有意確率=0.9263
疾患	虚血性心疾患	13 (52.0%)	9 (36.4%)	3 (12.0%)	$\chi^2=6.4746$ 自由度=5 有意確率=0.2627
	僧房弁疾患	38 (62.3%)	14 (23.0%)	9 (14.0%)	
	大動脈弁疾患	15 (68.3%)	5 (22.7%)	2 (9.1%)	
	二弁疾患	12 (75.0%)	4 (25.0%)	0 (0.0%)	
	先天性心疾患	5 (50.0%)	4 (40.0%)	1 (10.0%)	
	大血管転位症	13 (86.7%)	1 (6.0%)	1 (6.7%)	
NYHA	I	12 (63.2%)	5 (26.3%)	2 (10.0%)	$\chi^2=0.0895$ 自由度=2 有意確率=0.9562
	II	44 (62.9%)	17 (24.3%)	9 (12.9%)	
	III以上	30 (65.2%)	11 (23.2%)	5 (10.9%)	
麻酔維持剤	Mを含む.	47 (58.0%)	22 (27.2%)	12 (14.8%)	Z=1.9479
	Mを含む.	49 (72.1%)	15 (22.1%)	4 (5.9%)	有意確率=0.0514

M:モルネ, χ^2 :カイ二乗統計量(Wilcoxon 順位和検討). Z:正規偏差 (Kruskal-Wallis 検定)

表3 ロジスティック回帰解析の結果

項目	症例数	β	SD(β)	有意確率
年齢	148	0.0014	0.0008	0.0649
身長	143	0.0157	0.0088	0.0747
体重	149	0.0225	0.0108	0.0367
BSA	143	1.2649	0.5772	0.0284
RBC	146	-0.0012	0.0016	0.4755
Hb	144	-0.0658	0.0607	0.2788
Ht	143	-0.0234	0.0210	0.2656
Plt	127	-0.0144	0.2331	0.9508
TP	141	0.0286	0.1772	0.8720
GOT	145	-0.0322	0.1374	0.8144
GPT	144	0.0573	0.1628	0.7251
LDH	143	0.0013	0.0017	0.4185
U-N	140	0.0467	0.0369	0.2059
Cre	142	-0.0538	0.1283	0.6751
Na	145	0.0394	0.0379	0.2981
K	142	0.3824	0.3140	0.2232
体外循環時間	149	-0.0026	0.0033	0.4283
手術時間	149	-0.0028	0.0019	0.1404
麻酔時間	149	-0.0031	0.0019	0.1079

β : 回帰係数の推定値, SD(β): β の標準誤差.
 有意確率: 仮説 $H_0: \beta=0$ に対する検定

この結果, 平均麻酔時間には層間で差がないことが示唆された. また, カテコラミンの有効性の評価について, 前記した4層の患者群を DOB, DOA, DOB+DOA, その他の4薬剤群に分類し, 各薬剤群における主治医総合判定の著効率を求めた. その結果を表6に示す. この結果よりカテコラミンに最も適応の高いのは層2で, 著効率では DOB と DA が高かった. 層3では著効率で DOB が高い著効率を示した. 今回の検索に使用された臨床上の DOB 投与量と血中濃度の検討が必要と考え麻酔中の DOB の投与時の濃度を測定した. DOB は CPB 終了直前より使用されることが多い. この事実を考慮に入れて血中濃度の測定は CPB 回路内での DOB 濃度も必要であると考え, 1) CPB 回路内の脱血回路, 2) CPB 送血回路, 3) 生体内, の3か所より採血を行ない血中濃度の測定をおこなった. 投与 DOB は 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ である. その結果を表に示す(表7).

CPB 中の DOB の濃度は平均で 33.00 から

表4 4個の患者層の構成頻度と対応する主治医総合判定

患者層	年 令 yr.		麻酔維持剤		症例数 (%)	主治医総合判定	
	< 20	>20	含む	含まず		著効 (%)	有効 (%)
1.	●		●		5 (3.4)	40.0	20.0
2.	●			●	22 (14.9)	81.8	18.2
3.		●	●		75 (50.7)	60.0	28.0
4.		●		●	46 (31.1)	67.4	23.9

表5 ベキ正規分布上での階層仮説系列に基づく要因解析の結果

仮説	A I C	尤度比	自由度
H _N	1324.945		
H _u	1323.718	2.773	2
H _o	1320.678	0.760	2
H _L	1317.608	0.243	1

H_N : 3層の麻酔時間は互いに独立にベキ正規分布に従う。

H_u : H_Nの成立のもとで、麻酔時間に対するベキ変換パラメータは3層の間で等しい

H_o : H_uの成立のもとで、麻酔時間の分散(変換後)は3層のあいだで等しい。

H_L : H_oの成立のもとで、麻酔時間の平均(変換後)は3層の間で等しい。

この4仮説を構成して、AIC基準により最適仮説を選定した

44.75 ng/ml であり、CPB 停止後は 50.33 から 65.33 ng/ml で安定した血中濃度は10分後位で達成された。

考 察

開心術麻酔症例より DOB の効果を統計学的方法によって効果判定を行なった。我々が使用する血管作動性カテコラミンにはそれぞれ薬理学的特性が確認がされている。これらの特性を熟知の上で選択使用している。しかし、時にその効果を疑う様な結果が現われることがある。このような現象の背景にある多くの要因を検索のために麻酔薬、麻酔中に使用された薬剤、体外循環、術前の検査データなど可能な限り収集し、この結果を主治医判定とゆう条件を設定することによってこの判定の有意性の検討を試みた。今回の症例では成人に関しては麻酔薬はフェンタニール、ジアゼパム^{3),4)}法であり、乳幼児の麻酔法は塩酸モルヒネと塩酸ケタミンで占められていた。これらの使用法による差が殆ど無いと考えた。麻酔薬は一般に交換神経の緊張を招く効果を持つと考えられる。この作用は心機能の程度によっては時に重篤な血行動態の合併症を招く危険性がある。このような条件下で生体は交換神経の緊張の結果血中カテコラミンを遊離し増量することで対処する⁵⁾。しかし心機能障害の程度によっては拮抗作用は乏しい場合も考えられる。この様な時、生体が不足しているカテコラミンを補う必要がある。

DOB, DA に関する血行動態に対する薬理学的検索の報告で TYDEN⁶⁾らは cross over 法によって左房圧と尿量に対する作用を検討している。この結果では DA は左房圧を上昇させ尿量も増加させるが DOB は左房圧下げる効果を認めている。HENRY⁷⁾らも DOB は左室終末拡張期圧(LVEDP)を下げ平均大動脈圧に変化を与えず、

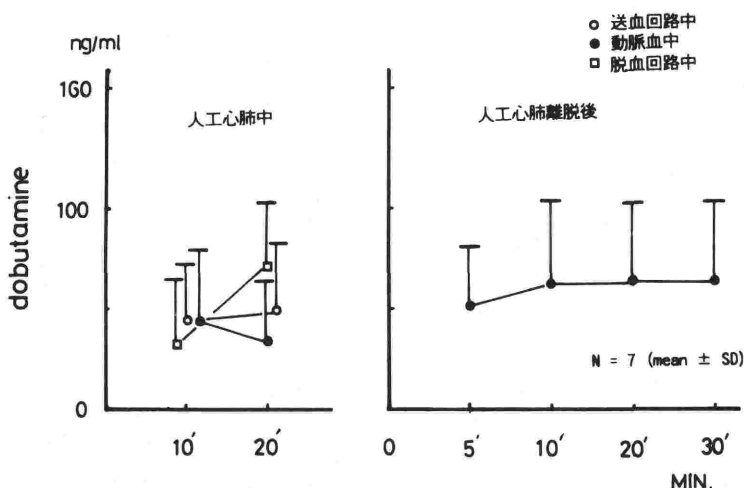
表 6 各層での薬剤別著効と症例数

層	DOB	DA	DOB+DA	その他
1	50.0 (2)	-	33.3 (3)	-
2	100.0 (5)	100.0 (2)	70.0 (10)	80.0 (5)
3	71.4 (21)	50.0 (24)	59.3 (27)	66.7 (3)
4	60.0 (10)	42.9 (7)	80.0 (25)	50.0 (4)

カテコラミンに最も適応の良い層 2では、著効率で DOB と DA が高く、いずれも 100% であった。層 2 の次は層 4 であり、著効率で DOB + DA、次ぎは DOB 単独であった。カテコラミンに適応が悪い層 3 では著効率で DOB が高い率を示した。

表 7

Dobutamine 5 μ g/kg/min. 投与時の血漿 Dobutamine 濃度の推移



心係数を著明に改善すると報告している。心血管手術の麻酔中に使用する DOB, DOA は心臓の非刺激性が非常に高い条件下である。少なくとも循環血液量、代謝機能、電解質、体温、血液ガス、などの条件が正常範囲に維持されていることが必要条件である。しかしカテコラミンの効果としてこれらのデータが不揃な条件下で治療効果を期待する時もある。また循環動態の維持では肺循環と心機能との関係は切り離せない関係にある。DOB 肺循環への効果を、ISP と比較検討した報告によると⁸⁾ DOB は cardioselective なカテコラミンであり、ISO が持つ頻脈や不整脈の誘発作用を抑制する効果も有すると述べている。カテコラミン使用時、不整脈の発現を招かないように努め、電解質の維持や代謝障害のないように配慮する必要がある。この報告によると DOB の末梢血管に

対する作用は軽度であり、弱い肺血管拡張作用を認めたが、正常の肺血管ではこの作用は認められていない。Disesa⁹⁾ らの結果によると DOB は 5.0 μ g/kg/min で心拍数増加作用があるが、これは心拍出量の増加によるものであり末梢血管拡張効果や肺血管抵抗の減少作用は DA より強いと述べている。種々の報告に微妙な違いを認めるがほぼ DOB の薬理効果を捕えていると思われる。本報告では DOB+DA の併用が65%を占めていた。これは症例中に僧房弁疾患が多いことが原因であろう。即ち、この疾患では常に血行動態に肺血流が及ぼす影響が大であることがこのような組み合わせ使用になった理由であると考えられる。Schwenzer¹⁰⁾ らの報告によると僧房弁置換術後の DOB の効果はその使用量と体血管抵抗指数は正の相関があり CO および心係数が増加するに

もかわらず、肺動脈圧には変動を認めず、 Q_s/Q_t を有意に増加させる効果があると報告している。これは肺血管に対する β_2 作用であり、換気されていない肺胞野における血管拡張作用の結果であると述べている。体外循環後の肺は肺循環および肺換気から見ても不均衡な状態であり、この意味から DOB は有効であると考えられる。我々のデータでも肺血管抵抗が高い疾患ほど DOB の使用が目立つが、これは術前の心カテテル検査データを確認することによって意識的に使用する傾向が背景にあると思われる。統計学的検索でもこの傾向が確認された。また、DOB が有効であったと判定された背景にはその因子に血管拡張作用薬物の存在を認めた。それは血管拡張作用を持つ薬剤はモルヒネである。これはモルヒネが持つ麻酔効果とヒスタミン遊離作用を代表とした血管拡張効果（後負荷の減少）を期待したものであるが、この結果からカテコラミンの効果は血管床が極度の緊張状態では薬理学的効果は期待出来ないことが示唆された。麻酔薬や麻酔補助薬の影響を含めて DOB の効果を検討したが、生体は常に血行動態を恒常的に維持しようとする機構が働いている。しかしこの機構が崩れた時、外からのカテコラミンの適量は必要でまた有効である。今後、DOB 投与量とその時の血行動態や血中カテコラミン濃度の推移などの検索を行なう必要がある。

結 語

心血管手術の麻酔におけるカテコラミンの効果を統計学的手法によって検索し、その結果と臨床上の接点について報告した。

- 1) カテコラミンの使用は術前の心行動態の情報が重要な指標になり得る。
- 2) カテコラミンの効果は末梢血管抵抗が極度に高い血行動態下ではその効果が期待出来ないことがある。
- 3) 麻酔時間や手術時間の短い時、カテコラミンの効果が悪いとする結果であったが、DOB その他のカテコラミンが本来必要であったかどうか

かについて再検討を行なう必要があると考えられた。

- 4) DOB が持つ β 効果は体外循環後の末梢血管抵抗が高い時、有効なカテコラミンであると考えられた。

本検索における統計学的手法に関して塩野義製薬・解析センター 余田明夫、寺西孝司並びに後藤昌司諸氏に詳細なご指導とご指示をいただきました。また血中 DOBUTAMINE 濃度測定は同社医化学研究所のご協力にて行なわれた。

文 献

- 1) Tuttle, R. R., Mills, J.: Dobutamine development of a new catecholamine to selective increase cardiac contractility. *Circ Res* 36:185-195, 1975.
- 2) Fuchs, R. M., Rulten, D. L., Dowell, W. J. Jr.: Effects of dobutamine on systemic capacity in the dog. *Circ Res* 46:133-137, 1980.
- 3) Richard, C., Tomichek, et al.: Diazepam-Fentanyl induction Hemodynamic and humoral effects coronary artery surgery. *Anesth Analg* 62:881-884, 1983.
- 4) Hug, C. C. Jr., Moldenhauer, C. C.: Pharmacokinetics and dynamics of fentanyl infusion in cardiac surgery. *Anesthesiology* 57(3):A45, 1982.
- 5) Derbyshire, D. R., Smith, G.: Sympathoadrenal responses to anesthesia and surgery. *Brit J Anaesth* 56:725-739, 1984.
- 6) Tyden, H.: Dopamine versus Dobutamine after open heart surgery. *Acta Anaesth Scand* 27:193-198, 1983.
- 7) Henry, S. L., John, B., Rolf, M. G.: Superiority of dobutamine over dopamine for argumentation of cardiac output in patients with chronic low output cardiac failure. *Circulation* 55:357-381, 1977.
- 8) 飛世克之, 小野寺壮吉, 羽根田俊. 他: Dobutamine の肺循環に対する影響: Isoproterenol と dobutamine との比較. *脈管* 20:177-184, 1980.
- 9) Disesa, V. J., Brown, E., Midge, G. H., et al: Hemodynamic comparison of dopamine and dobutamine in the postoperative volume load, pressure load and normal ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:256-263, 1986.
- 10) Shwenzer, K. J., Miller, E. D., et al.: Hemodynamic effects of dobutamine in patients undergoing mitral valve replacement. *Anaesth Analg* 66(S1-191):p. 152, 1987.

Effects of dobutamine (DOB) during cardiovascular anesthesia: Stastical analysis and clinical considerations

Kimei Shirai, Keiko Nishiyama, Kappei Matsumoto
Sumire Yokokawa, Seisuke Fukuoka
Katsumi Takada and Masao Fujita

Department of Anesthesia, Tokyo Women's Medical College

Catecholamines are necessary for control of hemodynamics during anesthesia in cardiovascular surgery. The effects of various catecholamines tend to be evaluated only from results or impression. In the present study, the recorded data in the anesthesia chart and other parameters were analyzed statistically and background factors of effects, and clinical points were considered. The patients were 149 (82 males and 67 females) ranging in age from 2 months to 78 years (average 46) who were administered DOB during anesthesia.

The factors used in the analysis consisted of five background; 9 pathological factors, 14 hemodynamic factors, 4 operative factors, 14 hematological factors, and 3 therapeutic factors.

The hemodynamic parameters were measured before and after induction of anesthesia, after 15 minutes of beginning cardiopulmonary bypass (CPB), 15 minutes before the end of CPB, and 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutes after the end of CPB. The evaluation by physician charge was into three grades:

excellent, good and poor, from the overall course during anesthesia based on these measurements. The factors related to therapeutic effects were each evaluated by the effects of the treatment on the pathological of factors in the patients administered DOB.

In the evaluated factors measured continuously as same time, logical regression analysis using these factors as explanatory variables and the results of the evaluation by the physician in charge as response variable applied. It was clear that the evaluation of preoperation hemodynamics, the Hcl-morphine used during anesthesia, and CPB are the important factor which contribute most to the effects of catecholamines such as DOB.

It was suggested that the effects of DOB cannot be anticipated under conditions of high degree vasoconstriction. These results mean that the balance of sympathetic tone is an important factors in the effects of catecholamines during anesthesia.