

原 著

冠動脈再建術におけるアムリノンの血行動態、
肺ガス交換能への影響

立花千秋*

要 旨

本研究は、冠動脈再建術 (CABG) におけるカテコラミン投与量減量を目的として人工心肺 (CPB) 内に投与されたアムリノンの血行動態と肺ガス交換能に対する影響を、CPB 離脱直前の CPB 回路内にアムリノン $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を投与した A 群と投与しなかった C 群で比較した。各パラメータの測定は麻酔導入後と CPB 離脱後 15 分、30 分、60 分、90 分に行った。CI は 90 分で A 群が C 群より高値を示した。SVRI, PVRI は 15 分と 90 分で A 群が C 群より低値を示した。SVI は両群間では差がなかったが、A 群で麻酔導入後に比べ CPB 後有意に増加した。A-aDo₂ は 60 分以降で、Q_s/Q_T は 30 分以降で、A 群が C 群より高値を示した。PaO₂ は 90 分で A 群が C 群より低値を示した。CPB 後のカテコラミン投与量は両群間に差がなかった。A 群でのアムリノン血中濃度は、CPB 回路血の返血により 90 分後でも最小有効血中濃度の $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上を保持していた。CPB 離脱時のアムリノン投与は、離脱後のカテコラミン投与量減量はできなかったが、血行動態の安定に有用であった。

はじめに

人工心肺 (CPB) 離脱時の低心拍出量症候群 (LOS) を未然に防ぐために、カテコラミンの投与が一般的であるが、これらの薬物は心収縮力を高める一方で、心仕事量を増加させ、心筋酸素消費量を増加させる傾向がある¹⁾。アムリノンは米国で開発された陽性変力作用と血管拡張作用を有

する循環作用薬で、主に心不全の治療薬として用いられている。冠動脈バイパス術 (CABG) 患者に対しても、動脈グラフトの攣縮予防、血小板凝集の抑制効果など心筋虚血の保護に有用であると報告されている²⁾。本邦でも、冠動脈拡張作用を有し、虚血患者の血行動態改善に有効であるという報告がなされている³⁻⁷⁾。しかし、開心術に伴う CPB 後の LOS に対する予防的投与に関しては意見が分かれている⁸⁻¹⁰⁾。

著者は CPB 離脱時のアムリノン投与が、その後の血行動態を改善し、カテコラミンの使用頻度、投与量を減量できるのではないかと考えた。そこで本研究では、CPB 離脱直前の CPB 回路内にアムリノンを投与してその後の血行動態、肺ガス交換能への影響とカテコラミンの投与状況について検討した。また、アムリノンの効果は血中濃度との関連が深いとされており¹¹⁾、アムリノン投与症例において返血した回路血濃度と CPB 離脱後の血中濃度を測定した。

対象および方法

対象は、平成 6 年 2 月から平成 7 年 9 月までに東京女子医科大学附属第二病院において無輸血で CABG を予定された患者のうち、本研究の目的を説明し同意が得られた虚血性心疾患患者 24 例とした。対象患者をランダムにアムリノン投与群 (A 群) 12 例と、非投与群 (C 群) 12 例に分けた。周術期に大動脈バルーンパンピングを行った症例は除外した。

麻酔は、前投薬として手術室入室 30 分前にベチジン $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、スコポラミン 0.5 mg を筋注し、導入はフェンタニール $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、ドルミカム 2.5

*東京女子医科大学附属第二病院麻酔科

ー5 mg, パンクロニウム $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, で行い, 維持は笑気31, 酸素31, イソフルラン0.5–1% にフェンタニール, パンクロニウムを随時追加投与した. CPB中はCPB回路内からモルヒネは初回に20 mg, 60分ごとに10 mg, パンクロニウムは初回に8 mg, 120分後に4 mgを, 投与した. 全例に麻酔導入時よりイソソルピド $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ とジルチアゼム $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ を投与し, 必要に応じてリドカインとドパミン, ドブタミン, ノルエピネフリンが投与された. これら薬物の投与量, 投与方法は担当麻酔科医に任せた.

麻酔導入後に橈骨動脈と大腿動脈に圧測定用20 Gカテーテルを, 内頸動脈より右室駆出率測定用肺動脈カテーテル(バクスター社製オキシメトリ-右室駆出率サーモダイリューションカテーテル 8 F)を挿入し, 測定と採血に用いた. CPBは膜型肺(テルモ社製Capiox-SXまたはCapiox-E)を用い, 充填量は1000–1500ml, 流量は $2.3 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ とし, 直腸温で31–33℃の中等度低体温で行った. CPBからの離脱は, 大腿動脈の収縮期血圧が80 mmHg以上, 直腸温が35℃以上で, 足底深部温の上昇を確認してから行った. CPB回路血はヘモコンセントレーター(JMS社製LH-840P)で濃縮後, 患者に返血した.

各諸量の測定は, 麻酔導入後, CPB離脱後15分, 30分, 60分, 90分の5点で行った. 両群の麻酔導入後に対するCPB離脱後の変化を調べ, 各測定時点における2群間の比較を行った. また, CPB離脱後のカテコラミンの使用状況を調査した. A群では冠動脈グラフト吻合後, CPB加温中の除細動施行時にアムリノン $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ をCPB回路内に一回投与した. C群では何も投与しなかった. 血中アムリノン濃度測定は, A群でCPB離脱後のCPB回路内血と患者の動脈血で行った.

血行動態の検討項目は, 左心系諸量(体循環)として, 心拍数(HR), 平均動脈圧(mAP), 肺動脈楔入圧(PCWP), 心係数(CI), 一回拍出量係数(SVI), 体血管抵抗係数(SVRI), 左室一回仕事量係数(LVSWI), 左心仕事量係数(LCWI)を, 右心系諸量(肺循環)として, 中心静脈圧(CVP), 平均肺動脈圧(mPAP), 右室駆出率(REF), 肺血管抵抗係数(PVRI), 右室拡張終期容量係数(RVEDVI), 右室収縮終期容量係数(RVESVI), 右室一回仕事量係数(RVSWI), 右心仕事量係数

(RCWI)を測定あるいは算出した. 肺ガス交換能の検討項目は, 動脈血酸素分圧(PaO_2), 動脈血二酸化炭素分圧(PaCO_2), 混合静脈血酸素飽和度(SvO_2), 肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2), 肺内シャント率(Q_S/Q_T), 酸素運搬係数($\text{D}_{\text{O}_2\text{I}}$), 酸素消費量係数($\text{V}_{\text{O}_2\text{I}}$), 酸素摂取率(O_2ER), 換気血流係数(VQI)を測定あるいは算出した. また, ヘモグロビン(Hb)を測定し, 末梢循環不全の指標としてpH, BEを測定した. 各諸量の測定は, 日本電気三栄社製ポリグラフ, エドワーズ社製マルチパラメーター血行動態モニター(Explorer:モデルEXP-N), マリンクロット社製血液ガスアナライザー(GEM premier)を用いた. なお, 測定時の換気は F_{IO_2} を1.0, 終末呼気二酸化炭素濃度(ETCO_2)を25–35 mmHgの調節呼吸で行った.

各諸量の値を平均値 \pm SDで表し, 統計処理はWilcoxon検定と χ^2 検定を用い, $P < 0.05$ を有意差ありとした.

結 果

年齢, 体表面積, 麻酔薬の使用量, 体外循環状況, 手術状況など背景因子にはA群とC群で差はなかった(表1). 周術期に大動脈バルーンパンピングを行った症例はなかったが, 術前から軽度貧血があったA群2例とC群3例に同種血輸血が

表1 背景因子

	A群 (n=12)	C群 (n=12)	有意差
年齢(years)	59 \pm 9	64 \pm 8	NS
性別(M/F)	9/3	9/3	NS
体表面積(m^2)	1.7 \pm 0.2	1.6 \pm 0.2	NS
術前心拍出量($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	5.4 \pm 0.8	5.2 \pm 1.9	NS
麻酔時間(min)	385 \pm 35	403 \pm 40	NS
手術時間(min)	296 \pm 29	322 \pm 36	NS
CPB時間(min)	98 \pm 21	98 \pm 22	NS
大動脈遮断時間(min)	58 \pm 14	57 \pm 14	NS
DC施行からのCPB時間(min)	17 \pm 5	17 \pm 7	NS
グラフト本数(n)	2 \pm 1	2 \pm 1	NS
グラフト血流($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)	73 \pm 36	61 \pm 37	NS
フェンタニール($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	36 \pm 7	40 \pm 4	NS
ミダゾラム($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	15 \pm 4	15 \pm 6	NS
水分バランス(ml)	2287 \pm 1037	2556 \pm 981	NS
血液バランス(ml)	-349 \pm 298	-497 \pm 264	NS
返血量(ml)	1086 \pm 373	1149 \pm 395	NS

mean \pm SD

行われた。

左心系諸量において、麻酔導入後の値に対するCPB後の変化では、HR、CI、LCWIはA群、C群とも有意 ($P < 0.05$) に増加し、mAP、SVRIは有意 ($P < 0.05$) に減少したが、LVSWIは変化しなかった。PCWPはA群では60分以降で、C群では15分以降で有意 ($P < 0.05$) に増加した。SVIはA群でCPB後有意 ($P < 0.05$) に増加したが、C群では変化しなかった。A群とC群と比較すると、HR、PCWP、SVI、LVSWIは差がなかった。mAPは15分と90分でA群が有意 ($P < 0.05$) に低値を示した。CIは90分でA群が有意 ($P < 0.05$) に高値を示した。SVRIは15分と90分でA群が有意 ($P < 0.05$) に低値を示した (表2)。

右心系諸量において、麻酔導入後の値に対するCPB後の変化では、mPAP、RVSWI、RCWIはA群、C群とも有意 ($P < 0.05$) に増加した。CVPはA群では60分以降で、C群では15分以降で有意 ($P < 0.05$) に増加した。PVRIはA群では30分と90分で有意 ($P < 0.05$) に減少したが、C群では変化しなかった。RVEDVIはA群では60分以降で増加したが、C群では変化しなかった。REF、RVESVIはA群、C群とも変化しなかった。A群とC群と比較すると、CVP、mPAP、REF、RVEDVI、RVSWI、RCWIは差がなかった。PVRIは15分と

90分でA群が有意 ($P < 0.05$) に低値を示した (表3)。

肺ガス交換能に関する諸量において、麻酔導入後の値に対するCPB後の変化では、 P_{aO_2} はA群の90分で有意 ($P < 0.05$) に減少したが、C群では変化しなかった。 P_{aCO_2} はA群、C群とも15分以降、 $S\bar{v}O_2$ はA群では30分以降で、C群では60分で有意 ($P < 0.05$) に増加した。A-a Do_2 はA群では90分で増加し、C群では変化しなかった。 Q_s/Q_T はA群では60分以降で、C群では15分と60分で有意 ($P < 0.05$) に増加した。 Do_2I 、 $\dot{V}O_2I$ 、 $\dot{V}QI$ はA群では15分以降で増加し、C群では Do_2I が30分以降、 $\dot{V}O_2I$ が15分と30分で、 $\dot{V}QI$ が30分と60分で有意 ($P < 0.05$) に増加した。 O_2ER はA群では15分で有意 ($P < 0.05$) に増加したが、60分、90分では有意に減少し、C群では60分で有意 ($P < 0.05$) に減少した。 P_{aCO_2} 、 $S\bar{v}O_2$ 、 Do_2I 、 $\dot{V}O_2I$ 、 O_2ER 、 $\dot{V}QI$ は差がなかった。A群とC群と比較すると、 P_{aO_2} は60分と90分でA群が有意 ($P < 0.05$) に低値を示した。A-a Do_2 は60分と90分で、 Q_s/Q_T は30分以降でA群が有意 ($P < 0.05$) に高値を示した (表4)。

Hb、pH、BEは、麻酔導入後の値に対するCPB後の比較ではA群、C群とも有意 ($P < 0.05$) に減少した。A群とC群の比較では差がなかった。

表2 血行動態の経時的变化—体循環・左心系

		CPB後				
		麻酔導入後	15分	30分	60分	90分
HR (beat·min ⁻¹)	A群	67±10	102±11 ^a	106±15 ^a	102±13 ^a	102±15 ^a
	C群	64±8	103±16 ^a	101±22 ^a	97±20 ^a	96±19 ^a
mAP (mmHg)	A群	89±14	60±9 ^{ab}	67±9 ^a	72±11 ^a	70±7 ^{ab}
	C群	92±13	67±8 ^a	71±9 ^a	76±11 ^a	77±8 ^a
PCWP (mmHg)	A群	12±4	13±3	14±3	15±3 ^a	15±3 ^a
	C群	10±2	13±3 ^a	12±2 ^a	15±2 ^a	15±2 ^a
CI (ℓ·min ⁻¹ ·m ⁻²)	A群	2.3±0.6	4.6±0.9 ^a	4.8±1.1 ^a	4.7±1.1 ^a	4.9±0.9 ^{ab}
	C群	2.6±1.1	4.4±1.1 ^a	4.4±1.1 ^a	4.3±1.1 ^a	4.0±1.1 ^a
SVI (mℓ·beat ⁻¹ ·m ⁻²)	A群	34±8	46±10 ^a	46±9 ^a	47±10 ^a	47±9 ^a
	C群	36±9	44±12	47±16	45±11	43±12
SVRI (dyne·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	A群	2907±876	898±195 ^{ab}	994±288 ^a	1058±258 ^a	964±189 ^{ab}
	C群	2943±780	1084±247 ^a	1140±250 ^a	1232±258 ^a	1338±411 ^a
LVSWI (g·m·m ⁻²)	A群	35±11	29±10	33±9	38±17	35±7
	C群	42±14	33±10	38±14	39±13	36±12
LCWI (kg·m·m ⁻²)	A群	2.7±0.9	4.0±0.8 ^a	4.3±0.8 ^a	4.7±1.8 ^a	4.6±1.0 ^a
	C群	3.1±1.1	4.1±1.2 ^a	4.5±1.4 ^a	4.6±1.4 ^a	4.3±1.2 ^a

a: 麻酔導入後に対する有意差 $P < 0.05$, b: A群のC群に対する有意差 $P < 0.05$

mean ± SD

表3 血行動態の経時的変化—肺循環・右心系

		CPB 後				
		麻酔導入後	15分	30分	60分	90分
CVP(mmHg)	A 群	10±2	10±2	10±2	12±2 ^a	12±2 ^a
	C 群	9±1	10±2 ^a	10±2 ^a	13±3 ^a	13±3 ^a
mPAP(mmHg)	A 群	17±4	20±4 ^a	22±3 ^a	24±3 ^a	22±6 ^a
	C 群	16±3	21±3 ^a	21±3 ^a	24±4 ^a	25±4 ^a
REF (%)	A 群	38±11	42±9	43±9	42±8	41±6
	C 群	39±14	41±8	42±6	40±5	40±8
PVRI(dyne·sec·cm ⁻⁵ ·m ⁻²)	A 群	213±108	121±55 ^b	125±32 ^a	155±46	138±43 ^{ab}
	C 群	185±66	156±50	155±42	193±112	214±94
RVEDVI(ml·m ⁻²)	A 群	94±26	108±13	106±14	112±14 ^a	115±18 ^a
	C 群	111±22	108±22	112±35	114±25	108±14
RVESVI(ml·m ⁻²)	A 群	60±26	62±12	60±13	65±12	69±14
	C 群	73±23	64±16	65±21	69±17	65±8
RVSWI(g·m·m ⁻²)	A 群	3.2±1.3	5.9±2.6 ^a	7.2±2.8 ^a	7.4±2.4 ^a	7.0±2.3 ^a
	C 群	3.7±1.8	6.7±2.9 ^a	7.5±3.5 ^a	7.4±3.0 ^a	7.2±3.7 ^a
RCWI(kg·m·m ⁻²)	A 群	0.6±0.2	1.2±0.4 ^a	1.4±0.3 ^a	1.5±0.3 ^a	1.5±0.3 ^a
	C 群	0.5±0.2	1.3±0.4 ^a	1.3±0.4 ^a	1.7±1.1 ^a	1.4±0.5 ^a

a: 麻酔導入後に対する有意差 P<0.05, b: A 群の C 群に対する有意差 P<0.05

mean ± SD

表4 肺ガス交換能の経時的変化

		CPB 後				
		麻酔導入後	15分	30分	60分	90分
PaO ₂ (mmHg)	A 群	438±102	463±112	387±129	356±120 ^b	360±84 ^{ab}
	C 群	441±126	432±153	465±117	439±95	441±76
Paco ₂ (mmHg)	A 群	28±2	34±3 ^a	36±3 ^a	34±3 ^a	34±2 ^a
	C 群	31±3	36±5 ^a	35±3 ^a	34±4 ^a	34±3 ^a
SvO ₂ (%)	A 群	83±5	83±8	85±6 ^a	88±5 ^a	88±4 ^a
	C 群	83±6	80±19	85±8	88±5 ^a	86±6
A-aDo ₂ (mmHg)	A 群	247±102	217±112	290±129	323±121 ^b	318±83 ^{ab}
	C 群	242±125	246±150	205±113	231±95	229±76
Q _s /Q _T (%)	A 群	18±8	18±7	24±8 ^b	28±8 ^{ab}	27±5 ^{ab}
	C 群	16±7	21±11 ^a	17±7	21±5 ^a	20±6
D _{O₂} I(ml·min·m ⁻²)	A 群	381±107	536±162 ^a	628±173 ^a	696±202 ^a	731±179 ^a
	C 群	422±121	556±223	604±173 ^a	607±186 ^a	603±198 ^a
V _{O₂} I(ml·min·m ⁻²)	A 群	85±29	130±28 ^a	127±19 ^a	117±26 ^a	123±19 ^a
	C 群	93±24	123±28 ^a	124±15 ^a	106±26	112±20
O ₂ ER(%)	A 群	23±6	26±7 ^a	21±5	17±4 ^a	17±4 ^a
	C 群	23±5	24±8	22±6	18±4 ^a	20±5
V _{QI} (%)	A 群	46±8	59±10 ^a	56±9 ^a	59±9 ^a	56±7 ^a
	C 群	45±10	56±11	58±16 ^a	58±13 ^a	53±12

a: 麻酔導入後に対する有意差 P<0.05, b: A 群の C 群に対する有意差 P<0.05

mean ± SD

表5 ヘモグロビンと pH, BE の経時的变化

		CPB 後				
		麻酔導入後	15分	30分	60分	90分
Hb (g·dℓ ⁻¹)	A 群	11±1	7±1 ^a	8±1 ^a	10±1 ^a	10±1 ^a
	C 群	12±1	7±1 ^a	9±1 ^a	9±1 ^a	10±1 ^a
pH	A 群	7.51±0.04	7.38±0.04 ^a	7.36±0.04 ^a	7.38±0.04 ^a	7.38±0.03 ^a
	C 群	7.51±0.04	7.38±0.05 ^a	7.37±0.03 ^a	7.38±0.04 ^a	7.40±0.05 ^a
BE (mM·ℓ ⁻¹)	A 群	0.3±3.2	-4.2±1.7 ^a	-4.2±1.6 ^a	-4.0±1.6 ^a	-3.7±1.1 ^a
	C 群	0.9±2.4	-3.6±1.5 ^a	-4.2±1.4 ^a	-4.0±1.8 ^a	-3.2±1.9 ^a

a: 麻酔導入後に対する有意差 P<0.05, b: A 群の C 群に対する有意差 P<0.05

mean ± SD

(表5).

カテコラミンの使用状況は、CPB 離脱後全例にドパミンまたはドブタミンの単独か両薬物が投与されていた。ノルエピネフリンの併用は A 群で 2 例、C 群で 1 例であった。カテコラミンの投与量は DOA + DOB ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) は 15 分で A 群 5.8±2.8, C 群 7.4±3.5, 90 分で A 群 5.2±2.2, C 群 6.8±3.0 と有意 (P<0.05) に減少していたが、両群間に差はなかった (表6)。

CPB 離脱後の血中アムリノン濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mℓ}^{-1}$) は 15 分 2.0±0.6, 30 分 1.6±0.4, 60 分 1.4±0.5, 90 分 1.2±0.3 と経時的に漸減していたが、全時点で $1\mu\text{g}\cdot\text{mℓ}^{-1}$ 以上であった (図1)。返血用回路血のアムリノン濃度は $3.5\pm 1.1\mu\text{g}\cdot\text{mℓ}^{-1}$ であった。

術後合併症は、C 群に心電図上の ST 低下が 1 例、心房粗動が 1 例あったが、A 群にはアムリノンの副作用や合併症はなかった。

考 察

アムリノンはホスホジエステラーゼⅢを阻害し、心筋と血管平滑筋細胞内のサイクリック AMP 濃度を上昇させ、A キナーゼを活性化する薬剤で、心筋では細胞膜のカルシウムチャネルの開口確立が上昇し、一心拍毎のカルシウム流入が増加する。また、A キナーゼが活性化されると筋小胞体カルシウムポンプ機能が高まり、筋小胞体のカルシウム貯蔵が増加して、細胞内カルシウム濃度が上昇し、心筋収縮力が増大する。末梢血管では活性化 A キナーゼが血管平滑筋のミオシン軽鎖キナーゼとカルシウム・カルモジュリン複合体との親和性を低下させ、血管拡張が生じる。

アムリノンの臨床効果について、慢性心不全患者や CABG 術後の患者を対象とした報告では、

表6 カテコラミン使用状況

	A 群 (n=12)	C 群 (n=12)	有意差
DOA (n)	8	6	NS
DOA+DOB (n)	2	5	NS
DOA+DOB+NE (n)	2	1	NS
15分 DOA+DOB ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	5.8±2.8	7.4±3.5	NS
90分 DOA+DOB ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	5.2±2.2 ^a	6.8±3.0 ^a	NS

DOA: ドパミン, DOB: ドブタミン, NA: ノルエピネフリン
a: 15分との有意差 mean ± SD

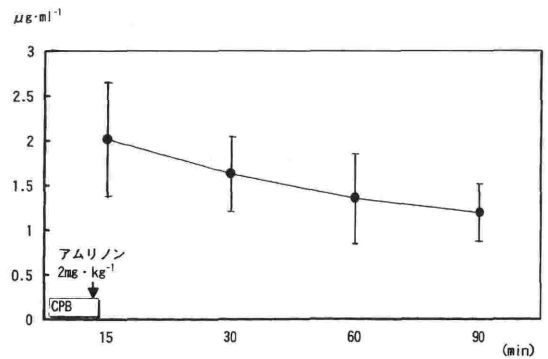


図1 アムリノン血中濃度の変動

心拍出量の増加はアムリノンの血中濃度と正の相関を示すとしている^{12,13}。Edelson らは、血中濃度 $1\mu\text{g}\cdot\text{mℓ}^{-1}$ で CI が 25% 増加したと報告している¹²。国元らは開心術患者の重症例と軽症例と比較し、軽症例群では心拍出量が増加したが重症例群では増加を認めなかったと報告している。また、CPB 直後のアムリノン投与は内科的治療中の心不全患者に比べ反応性が低下するとしている。その理由として CPB 中の心筋は虚血状態におかれており、CPB 離脱早期では心筋内のサイクリ

ック AMP 濃度が上昇していないか, もしくは A キナーゼ活性化以降の反応性が低下しているため CI の増加がみられないと報告している¹⁴⁾. 本研究では, アムリノンを投与した A 群で CPB 離脱 90 分後に CI の増加を認めた. 国元らの報告と同様, 本研究でも離脱早期における心拍出量の増加は認められず, CPB 回路内に投与しても心筋に対する早期の効果は期待できなかった.

一方, mAP の低下, SVRI と PVRI の減少は CPB 離脱後 15 分で認め, 90 分まで持続しており, 血管平滑筋に対する反応は CPB 離脱早期から保たれていた. この理由として, CPB 中に心筋は一定時間虚血に陥るが, 血管平滑筋は虚血に陥らず, 血管平滑筋に対するアムリノンの効果が表面に打ち出されたことが考えられた. しかし, 過度の血圧低下は臨床上問題となる. Royster らは, エピネフリンとの組み合わせで効果的に心機能を増加させることができたことと報告している¹⁵⁾. また, ノルエピネフリンとの組み合わせが有効だという報告もある^{16,17)}. A 群での血圧低下は統計的には 15 分後と 90 分後で C 群より有意であったが, 正常値を逸脱するような値ではなかった. このように A 群での血圧低下が軽度であったのは, アムリノンを CPB 離脱前に投与していたので, 血管拡張に対する循環血液量の不足分を離脱時に CPB からの返血量を増量することで対処できたためと思われる.

右心系に対する感受性が左心系より鋭敏であるとの報告¹⁸⁾もあるが, 本研究の結果からは A 群と C 群で差がなく, 右心系への好影響は認められなかった. しかし, 時間とともにアムリノンの心筋に対する反応が得られ, CPB 離脱後の血行動態改善に役立つことは知れた.

CPB 離脱後の肺ガス交換能に関しては, 一般に肺間質への一過性の水分貯留による肺内シャント増加のため P_{aO_2} の低下, $A-aDO_2$ の増加, Q_s/Q_T の増加が起こるといわれており, 血管外肺水分量 (EVLW) のピークは CPB 離脱後 120 分との報告がある^{19,20)}. アムリノンの肺ガス交換能への影響については, 用量依存的に肺血管を拡張させ肺ガス交換能を悪化させることが知られている^{13,14,21)}. 本研究では, C 群には著明な変化が見られなかったが, A 群では 30 分以降で Q_s/Q_T の増加を, 60 分以降で P_{aO_2} の低下と $A-aDO_2$ の増加

を認めた. A 群では CPB 離脱後の PVRI 低下が著明なことから, 肺内シャントの増加が肺ガス交換能を低下させた原因の一つであると考えた. 肺ガス交換能の低下は組織における低酸素症の引き金になると懸念されたが, CI の増加により酸素運搬能は保たれていたため, 臨床的に問題となるような低酸素症はみられなかった.

開心術中に投与されるアムリノンの量は, その投与時期によって異なり, CPB 離脱後に投与した場合には, $0.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ で有効であったという報告^{22,23)}と離脱前に投与し無効であったという報告がある²⁴⁾. CPB 中の投与に関して, Baily らは CPB 離脱後の有効血中濃度を $1.0-4.0 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ とし, 投与量は $1.6-2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ が必要であると報告している¹¹⁾. 田中らは日本人の健康成人における最小有効血中濃度を $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ としている²⁵⁾. これらの報告を参考にして本研究でのアムリノン投与量を $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ とした. さらに, アムリノンを含有している CPB 回路内の残血を離脱後持続的に返血したことにより, CPB 離脱後 90 分まで血中濃度が $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 以上に保たれていた.

当施設では, CPB 回路内残血をヘモコンセンレーターで濃縮して返血している. ヘモコンセンレーターは分子量 10000 以下の物質を約 85% ふるい落とすので, 分子量 187.2 のアムリノンはほとんどが除去されることになる. 今回の測定結果では, $3.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ のアムリノンが含まれていた. これは CPB 回路内血が濃縮されているので, 相対的にアムリノンの濃度が高くなったためと思われる.

本研究結果から, CPB 離脱早期における血行動態改善が C 群に比べて A 群で顕著でなく, 本来の目的であるカテコラミンの減量にはいたらなかった. しかし, 離脱後 90 分の CI は A 群で C 群に比べ有意に高く, CPB 離脱後に LOS が予測される症例にはアムリノンを積極的に使用すべきだと思われた.

CABG における CPB 回路内アムリノン投与は, カテコラミン投与量を減量しなかったが, CPB 離脱後の血行動態を良好に保った. しかし, アムリノンは肺ガス交換能を一過性に低下させることを念頭に置いて投与しなければならない.

結 語

CABGにおけるCPB離脱直前のCPB回路内アムリノン $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 投与は、CPB離脱早期におけるカテコラミン投与量を減量し得なかった。CPB回路内血を返血することにより、CPB離脱後のアムリノン血中濃度が $1\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上に維持され、CPB離脱後の血行動態を良好に保つことができた。酸素需給バランスには影響を与えなかったが、肺ガス交換能を低下させたので、その使用には注意が必要であった。

稿を終わるにあたり、ご懇篤なる御指導ならびに御校閲を賜った大江容子教授、古谷幸雄教授、佐藤啓子助教授に深甚なる感謝の意を捧げるとともに、御協力いただいた深田智子先生、長谷川里砂先生、塚崎容子先生、ME川名由浩氏に深謝の意を表す。

(本論文の要旨は第14回日本蘇生学会総会および第43回日本麻酔学会総会において発表した。)

文 献

- Sethna DH, Gray RJ, Moffitt EA, et al: Dobutamine and cardiac oxygen balance in patients following myocardial revascularization, *Anesth Analg* 61: 917-920, 1982
- Hardy JF, Belisle S: Inotropic support for the heart that fails to successfully wean from cardiopulmonary bypass: the montreal heart institute experience. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7: 33-39, 1993
- 藤垣 徹, 橋口順康, 中原 巖ほか: 心室細動反復により発生させた心機能低下犬の体, 冠循環に及ぼすアムリノンの影響. *麻酔* 36: 561-567, 1987
- 藤垣 徹: 冠動脈狭窄域の心筋酸素需給関係に及ぼすドパミン, アムリノンの影響. *麻酔* 38: 41-52, 1989
- 松永 仁, 浅野献一, 鷲尾正彦ほか: 心臓外科領域におけるWin 40680 (アムリノン) の臨床効果および安全性の検討. *臨床と研究* 67: 2879-2892, 1990
- 青柳昭彦, 百村伸一, 高橋利之ほか: アムリノン (Win 40680) 点滴静注の臨床効果は投与前の血中カテコラミンレベルにより異なる. *循環器科* 33: 375-380, 1993
- 野村耕司, 黒澤博身, 橋本和弘ほか: 開心術直後の左心室に対するAmrinone投与効果-左心室圧-容積曲線による検討-*日胸外会誌* 42: 1865-1870, 1994
- Hines R: The choice of inotropes following cardiopulmonary bypass. Pro: Amrinone is a first-choice inotrope following cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5: 181-183, 1991
- Estafanous FG: Con: Amrinone is not a first-choice inotrope following cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5: 184-186, 1991
- 仲田房蔵, 何 胤琳, 山本弘之ほか: 体外循環離脱過程におけるアムリノン投与の心循環系に及ぼす効果. *麻酔* 44: 1632-1638, 1995
- Baily JH, Lery JH, Rogers HG, et al: Pharmacokinetics of amrinone during cardiac surgery. *Anesthesiology* 75: 961-968, 1991
- Edelson J, LeJentel TH, Alousi AA, et al: Relationship between amrinone plasma concentration and cardiac index. *Clin. Pharmacol. Ther* 29: 723-728, 1981
- Prielipp RC, Butterworth JF, Zaloga GP, et al: Effects of amrinone on cardiac index, venous oxygen saturation and venous admixture in patients recovering from cardiac surgery. *Chest* 99: 820-825, 1991
- 国元文生, 荒井賢一, 伊佐之孝ほか: 開心術後患者の肺体血行動態に及ぼすアムリノンの効果-重症心不全群と軽症群の反応性の比較-. *麻酔* 44: 42-50, 1995
- Royster RL, Butterworth JF, Prielipp RC, et al: Combined inotropic effects of amrinone and epinephrine after cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 77: 662-672, 1993
- Robinson RJS, Tchervenkov C: Treatment of low cardiac output after aortocoronary artery bypass surgery using a combination of norepinephrine and amrinone. *J Cardiothorac Anesth* 1: 229-233, 1987
- Hardy JF, Searle N, Roy M, et al: Amrinone, in combination with norepinephrine, is an effective first-line drug for difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 40: 495-501, 1993
- Petry A, Dutschke P: Effects of amrinone on left and right ventricular function in patients with impaired myocardial performance during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 72: 567-570, 1994
- 国吉幸男, 古謝景春, 井波 潔ほか: 血管外肺水分量の変動に関する検討 (変動因子に関する臨床的研究). *人工臓器* 19: 513-517, 1990
- 国吉幸男: 開心術における血管外肺水分量の変動に関する研究-減少因子に関する臨床的, 実験的研究-. *日胸外会誌* 40: 209-217, 1992
- 森永俊彦, 篠崎正博, 小野知美ほか: アムリノンが心血管手術後患者のガス交換, 酸素代謝に及ぼす影響. *日本集中治療医学会雑誌* 3: 29-33, 1996
- Lathi KG, Shulman MS, Diehl JT, et al: The use of amrinone and norepinephrine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5: 250-254, 1991
- Dupuis JY, Bondy R, Cattran C, et al: Amrinone and dobutamine as primary treatment of low cardiac output syndrome following coronary artery surgery: a comparison of their effects on hemodynamics and outcome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6: 542-553, 1992
- Ramsay JG, DeJesus JM, Wynands JE, et al: Amrinone before termination of cardiopulmonary bypass: haemodynamic variables and oxygen utilization in the postbypass period. *Can J Anaesth* 39: 342-348, 1992
- 田中 隆, 遠藤孝雄, 宗像一雄ほか: Win 40680 (Amrinone) の臨床第1相試験-1回静注法-. *臨床薬理* 17: 489-507, 1986

Effects of Amrinone on Hemodynamics and Pulmonary Gas Exchange during Cardiac Surgery

Chiaki Tachibana

Tokyo Women's Medical College Daini Hospital, Tokyo, Japan

The purpose of the present study was to examine the effects of amrinone on hemodynamics and pulmonary gas exchange during cardiac surgery. Twenty-four patients undergoing aortocoronary bypass grafting were studied. Patients received either amrinone ($2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ bolus dose before separation from CPB: group A, $n = 12$) or nothing (control: group C, $n = 12$) in a random single blinded fashion. The patients were anesthetized with fentanyl, midazolam, isoflurane/nitrous oxide and pancuronium. Patients end-expiratory P_{CO_2} was maintained at about 30 mmHg. Oxygenation and hemodynamic variables were evaluated five times: after the induction of the anesthesia (baseline), 15, 30, 60, and 90 min after weaning from CPB.

The values of the two groups were compared.

During the study, patients were ventilated with oxygen ($F_{\text{IO}_2} = 1.0$). There was no significant difference between the demographic data and baseline data of groups A and C. Cardiac index at 90 min in group A was significantly higher than those in group C. Systemic vascular resistance index and pulmonary vascular resistance index at 15 and 90 min in group A were significantly lower than those in group C. Alveolar arterial oxygen difference at 60 and 90 min, pulmonary shunt at 30, 60 and 90 min in group A were significantly higher than those in group C. There was no difference in the oxygen supply/demand balance between the two groups. Amrinone was effective to facilitate weaning from CPB, but it increased pulmonary shunt.

Key Words : Amrinone, Hemodynamic, Pulmonary Gasexchange, Cardiac Surgery

(Circ Cont 17 : 398~405, 1996)