

症 例

体外循環離脱時のアムリノンの使用経験

白井 希明*, 原 芳樹*, 横川 すみれ*
野村 実*, 鈴木 英弘*

要 旨

フォスホジエステラーゼ阻害薬の一つであるアムリノンを弁置換術麻酔15例を対象に、体外循環離脱時に使用し、血行動態及び、血漿サイクリック AMP、血漿アムリノン濃度に与える効果を検討した。

アムリノン非使用群と比較検討した。その結果、アムリノン使用で平均動脈圧は非使用群に比較して低く、心係数は血漿アムリノン濃度と高い相関が認められ、CPB 離脱時から離脱後の心係数を高め、体血管抵抗を下げる効果を認めた。また、アムリノンは血漿サイクリック AMP 濃度を高め、カテコラミン使用量と使用時間を短縮させることが期待できると考えられた。

今回の研究では得られなかったが、血漿サイクリック AMP 濃度と心筋サイクリック AMP 濃度との関係についても検索が必要であると考えられる。

はじめに

血管作動薬は生体内各臓器に存在する交感神経受容体を介して薬理学的効果を発揮するとされている。

しかし、これらの薬物は長期連用による弊害も報告されている。この観点から今回、臨床使用されるようになったフォスホジエステラーゼ (PDE) 阻害薬は細胞内サイクリック AMP の濃度を上昇させる作用を持ち、心筋内では Ca チャンネルを介して Ca の細胞内への流入を増加させ、心筋の収縮力を増強させる作用が特徴である。

Katz¹⁾らの報告では、PDE 慢性的使用はエネル

ギー消費を増加させ基礎疾患を進行させる危険性も考慮しなければならないが、心不全の新しい治療薬としてその有効性が認められている。

本報告は心血管麻酔とくに弁置換術麻酔時の体外循環離脱時にアムリノンを使用し、体外循環終了後の血行動態に及ぼす効果の検討を行いその結果を報告する。

対象と方法

対象は弁置換術が施行された15例である。その内訳は大動脈弁置換および僧帽弁置換例である。アムリノンの使用量は極端な血圧低下を来さない量とし、平均0.48 mg/kg を体外循環回路内に充填した。体外循環離脱後は3.0 μ g/kg/min で投与した。同様の手術麻酔例でアムリノン非使用18例を比較対称群とした。麻酔の導入はジアゼパムにフェンタニールの併用で行い、維持はフェンタニールの追加投与に低濃度の吸入麻酔薬を併用した。

観測項目は、血行動態として心拍数 (HR : bpm)、血圧 (ABP : mmHg)、心係数 (CI : ml/min/m²)、体血管抵抗 (SVR : dynes/sec/cm⁵) および血漿カテコラミン、血漿アムリノン濃度 (pg/ml)、血漿サイクリック AMP 濃度 (pmol/ml) の測定を行った。血漿カテコラミン濃度の測定は高速液体クロマトグラフィー法で、そして血漿アムリノン濃度はガスクロマトグラフィー法で行った。

血漿サイクリック AMP 濃度の測定はサイクリック AMP キット「ヤマサ」を用いてラジオイムノアッセイ法で測定した。但し、血漿アムリノン濃度とサイクリック AMP 濃度が同時に測定された症例は10例である。上記の項目について、麻酔導入前、気管内挿管後血行動態安定時、体外循環離脱後 5、15、30および、60分の各時点で行った。

*東京女子医科大学麻酔科学教室

結 果

症例での年齢, 体重, 体外循環時間, 大動脈遮断時間は, アムリノン使用群で, それぞれ, 55.90 ± 7.50(yrs.), 53.20 ± 10.50(kg), 178.60 ± 32.20 (min), 102.60 ± 19.50 (min) であり, アムリノン非使用群でのそれは52.50 ± 9.50(yrs.), 54.50 ± 6.90(kg), 172.40 ± 37.10(min), 112.30 ± 34.90 (min) であった. それぞれにおいて両群間に有意差はなかった.

麻酔導入に使用したジアゼパムは, アムリノン群で134.60 ± 38.51 μg/kg, アムリノン非使用群で124.30 ± 61.06 μg/kgで, フェンタニールは, それぞれ11.72 ± 3.86 μg/kg, 13.63 ± 4.31 μg/kgであった. ジアゼパム, フェンタニール使用は両群間に有意差を認めなかった. また, 体外循環回路内に充填されたアムリノンの量は, 極端な血圧下降を招かない量を血圧を監視しながら投与し

た. その平均投与量は0.48 ± 0.31 mg/kg で体外循環離脱後の維持量は3.0 ± 10.0 μg/kg/minであった.

血行動態 (図1).

平均動脈圧はアムリノン使用群においてCPB離脱後アムリノン非使用群に比較して低い値で経過した. 心拍数の推移は両群において有意な変化は認められなかった.

アムリノン投与は体血管抵抗を下げる作用を認めた. (図2).

血漿アムリノンの濃度はアムリノン投与後時間の経過に伴い上昇し, 同時に血漿サイクリックAMPの濃度はアムリノン非使用群に比較して, CPB離脱後15, 30, および60分で有意に高い値を示した (図3).

アムリノン使用群で体外循環後の血漿ノルエピネフリン濃度が高い傾向で推移したが, 有意な変化ではなかった (図4).

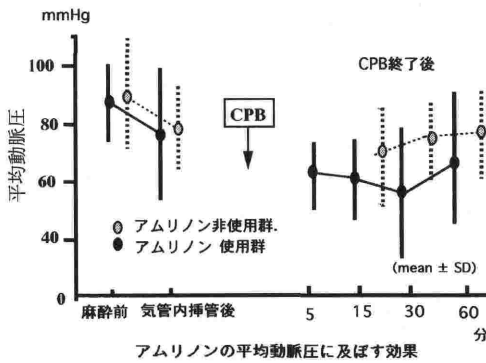


図1 アムリノンが平均動脈圧および心拍数に与える影響

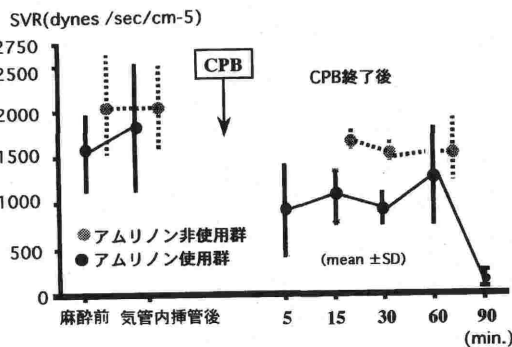
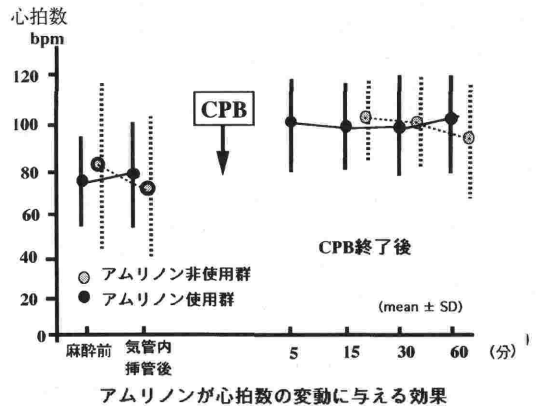


図2 アムリノンが体血管抵抗に与える効果

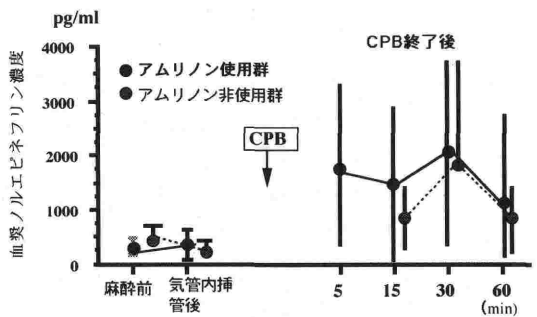


図3 アムリノンが血漿ノルエピネフリン濃度に与える影響

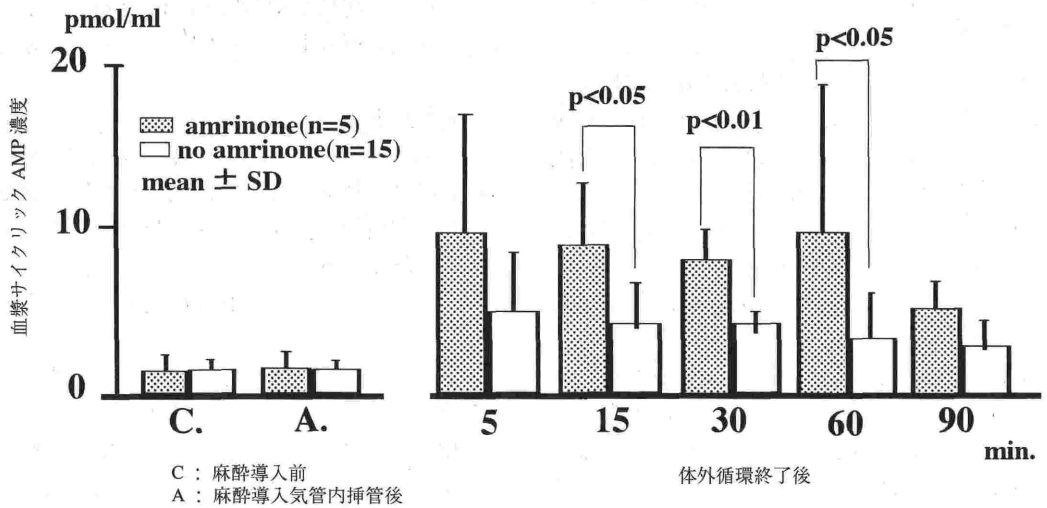


図4 アムリノンが血漿サイクリック AMP に及ぼす影響

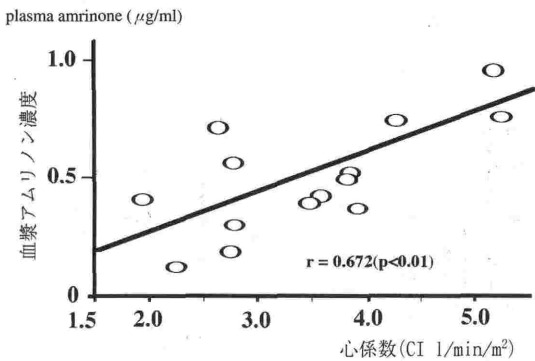


図5 血漿アムリノン濃度と心係数の関係

血漿アムリノン濃度と心係数の間に正の相関が認められた。すなわち血漿アムリノン濃度の上昇は心係数を高めることが認められた (図5)。

考 察

弁置換術 (大動脈弁置換, 僧房弁置換) 症例麻酔においてアムリノンを体外循環離脱時に使用し, 血行動態に与える効果と, 血漿アムリノン濃度の推移に注目して, 血行動態との関係を検討した。術前の心機能低下に伴う影響が体外循環後にも残存し影響を与える。この時期の心機能および血行動態維持に使用される血管作動薬の選択は受容体作用性の薬物が従来の手段であるが, PDE は受容体作用性でないのが特徴である。

心不全の治療薬としての PDE は用量依存的に心筋の収縮力を増強し心筋の酸素消費量を高めないで心機能を改善する作用が期待されている。心内手術操作後の体外循環から離脱時の血行動態の管理には, 従来, ドパミンやドブタミンなどアドレナリン受容体を介する薬物が使用されてきた。しかし, これらの薬物の長期使用はアドレナリン受容体の減少を招き, その結果薬物の感受性の低下, すなわち down regulation 現象が起こる危険性があることが示唆されている²⁾。

報告によるとアムリノンの効果には使用時の条件や使用量によってその有効性の評価に違いが認められている。

Butterworth³⁾らが冠動脈再建術症例で体外循環 (CPB) 離脱時にアムリノン 0.75 mg/kg から 2.25 mg/kg までの幅で CPB 回路内に充填し, CPB 離脱後の維持量も 10-20 μg/kg で使用した結果を報告している。その結果では, アムリノン充填 0.75 mg/kg 後の維持量 10 μg/kg/min での血行動態はエピネフリン 10 μg/kg/min 使用時とほぼ同様であり, 投与量依存性に効果が現われ, 心係数も増加すると報告している。

一方 Prielipp⁴⁾らは多量のアムリノンの使用は他の血管拡張薬の使用と同様に PaO₂ の低下や Qs/Qt の増加を招く危険性があることを指摘している。アムリノンの有効血中濃度は使用量に依存するが, 文献的には 1.0 μg/ml あればよいとされて

いる。Bailey⁵⁾らの報告ではアミノノン0.75 mg/kgの投与で血漿のアミノノン濃度の最高値は4.0 μ g/mlになり、10分以内に約半分の濃度に減少している。本研究でのアミノノン使用量での血漿アミノノン濃度は0.5~1.0 μ g/mlの間を推移していた。これはアミノノンのCPB回路内充填量が一定でなかったことが原因と考えられる。

Goenen⁶⁾らの報告では開心術後の症例にアミノノン2.0 mg/kgの一回単独使用後、アミノノン単独の持続投与20 μ g/kg/minで12時間持続投与の結果、肺血管抵抗、右室圧、そして末梢血管抵抗が減少し、心係数が増加している。我々の結果でもアミノノン使用群でCPB離脱後の平均動脈圧は非使用に比較して低い経過を示した。また、CPB中の灌流圧が高い値で経過した症例において、CPB離脱時のアミノノンのCPB回路内填のみでも血圧下降と頻脈を招く症例を経験した。CPB中の循環動態維持に関しては施設による違いも考慮しなければならないが、この現象はアミノノンの末梢血管拡張作用によるbaroreceptor mediated responseの上昇が原因であり、カテコラミン使用時に見られるreceptor-mediated-tachycardiaではないと考えられる。

血漿サイクリックAMP濃度はアミノノン使用群で非使用群より高い値を示していた。

また血漿アミノノン濃度と心係数との間の高い相関性はアミノノンの使用量依存性に薬理学的効果が期待できることを裏付けていると考えられる。

血漿サイクリックMAP濃度と心筋のサイクリックMAP濃度の関係は明らかではないが、今回測定した結果から血漿サイクリックAMP濃度と心係数との関係は正の相関を認めたことから、心筋組織内のサイクリックAMP濃度の上昇も推測できるが、今回は確認できなかった。しかし、体血管抵抗の減少はアミノノンが心筋の収縮力増強を高める効果が大きいことが示唆された。

アミノノンはカテコラミンと比較して血中濃度の安定維持時間を必要とするためにCPB離脱時の使用タイミングは血圧、心係数肺動脈圧、中心動脈圧などの血行動態の監視を行いながら使用することが重要である。

このような点に注目の上でのCPB離脱時のアミノノン使用は併用カテコラミン使用量を減少させることができ、血行動態の改善維持に有効である。

結 語

体外循環離脱時の血行動態維持のためのアミノノンの使用はカテコラミンの使用量を減少させることが期待できる。

文 献

- 1) Katz AM: Cellular mechanism in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 62: 3A-8A, 1988
- 2) Debra AS, Bruce JL, Donat RS, et al: Desensitization of myocardial β -adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 84: 2559-2567, 1991
- 3) Butterworth JF, Royster RL, Roberties PG, et al: Hemodynamic effects of amrinone in patients recovering from aortocoronary bypass. *Anesth Analg* 90: s45, 1990
- 4) Prielipp RC, Butterworth JF, Zalago CP, et al: Effects of amrinone on cardiac index, venous oxygen saturation and venous admixture in patients recovering from cardiac surgery. *Chest* 90(4), 820-825, 1991
- 5) Colley PS, Cheney FW: Sodium nitroprusside increases Qs/Qt in dogs with regional atelectasis. *Anesthesiology* 47: 388-341, 1977
- 6) Geonen M, Pedemonte O, Baele P, et al: Amrinone in the management of low cardiac output after heart surgery. *Am J Cardiol* 56: 33B-38B, 1985
- 7) Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al: Hemodynamic assessment of amrinone: a new inotropic agent. *N Engl J Med* 299: 1373-1377, 1979
- 8) Joseph G, Howard R, David L, et al: Additive effects of dobutamine and amrinone on myocardial contractility and ventricular performance in patients with severe heart failure. *Circulation* 74: 367-373, 1986

Effects of Amrinone on Disconnecting from Cardiopulmonary Bypass.

Kimei Shirai, Yoshiki Hara, Sumire Yokokawa
Minoru Nomura and Hidehiro Suzuki

Department of Anesthesiology, Tokyo Women's Medical College,
Tokyo, Japan

We have demonstrated that the increases in cardiac output following amrinone are directly related to plasma concentration. In patients of valve surgery mean amrinone doses of 0.48 ± 0.31 mg/kg was administered into the cardiopulmonary bypass (CPB) circuit, and maintained doses of amrinone after CPB was $3.0 \sim 10.0 \mu\text{g/kg/min}$.

Hemodynamic variables and plasma concentrations of cyclic AMP following amrinone measured after

CPB. Amrinone produced decreases of mean artery blood pressure, mean systemic vascular resistance and an increase of cardiac index.

Also, a good correlation between cardiac index and plasma amrinone levels was observed.

In conclusion, Our results suggest that amrinone during and after CPB may decrease the use of catecholamines in cardiac surgery.

Key Word : Amrinone, Cyclic AMP, Cardiopulmonary bypass

(Circ Cont 17 : 598~602, 1996)