

原 著

開心術後症例におけるアムリノンの脳循環に及ぼす影響

原 智子*, 倉迫敏明**, 武藤 純***
鷹取 誠***, 多田 恵一***

要 旨

開心術後症例に対しアムリノンを持続静注し、その脳灌流に及ぼす影響について酸素摂取率の変化より検討した。対象は開心術後症例11例、麻酔は大量フェンタニール麻酔にて行い、麻酔終了2時間後よりアムリノンを $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ にて持続投与した。投与開始前より開始後3時間まで心拍出量測定及び動脈血、混合静脈血、内頸静脈血の血液ガス分析を行い、体酸素摂取率 (OER)、脳酸素摂取率 (Br-OER)、脳体酸素摂取率比 (OERratio) を算出した。アムリノン持続投与にて、OER は心係数の変化に伴って変化するも、Br-OER はほぼ一定に保たれ、アムリノンにより体循環に及ぼされる影響に関わらず、脳循環は維持されると考えられた。

緒 言

アムリノンは phosphodiesterase III 型の特異的阻害薬であり、その陽性変力作用と血管拡張作用のため、近年心不全の治療薬として使用されている¹⁾。アムリノン投与時の血行動態変化については既に多数の報告^{2~4)}があるが、脳血流に関する報告は少ない。今回我々は開心術後症例に対し、アムリノンを持続静注し、その脳灌流に及ぼす影響について、酸素摂取率の変化より検討したので報告する。

方 法

開心術後症例11例を対象とした。患者には口頭

で同意を得た。麻酔は大量フェンタニール麻酔にて行い、導入後右内頸静脈に肺動脈カテーテルを留置、左内頸静脈に、逆行性穿刺により内頸静脈球部まで、カテーテルを挿入留置した。アムリノンは麻酔終了2時間後より投与開始し、loading dose なしに $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の維持量にて持続投与した。各症例ともアムリノン投与開始時は未覚醒で人工呼吸中であったが、投与中は呼吸条件の変更は行わず、またカテコラミン等の持続投与薬剤の量も変更しなかった。投与開始前、開始後30分、60分、120分、180分の5回測定を行い、それぞれ、心拍出量測定及び、動脈血、混合静脈血、内頸静脈血について血液ガス分析を行い、循環動態に関する各パラメータ及び体酸素摂取率 (OER)、脳酸素摂取率 (BrOER)、脳循環指数 (CCI) を次式より算出した。

$$\text{OER} = (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2$$

$$\text{Br-OER} = (\text{CaO}_2 - \text{CjO}_2) / \text{CaO}_2$$

$$\text{CCI} = \text{CBF} / \text{CMRO}_2 = 1 / (\text{CaO}_2 - \text{CjO}_2)^{0.5}$$

CCI は武下らによって提唱された指標で、脳血流量 (CBF) と脳の酸素代謝率 (CMRO₂) の比である。正常値は14~18であり、非病的状態ではこの比は通常厳密に保たれている。CCI の低下は酸素需要の増加あるいは CBF 減少による酸素供給の減少を意味し、上昇は逆に酸素需要の減少もしくは供給の増加を意味する⁶⁾。

結 果

症例は、CABG 7例、弁置換 4例、年齢は 62 ± 17 歳であった。手術時間は 262 ± 35 分、麻酔時間は 371 ± 37 分であった。併用薬物としては、ドパ

*国家公務員共済組合連合会呉共済病院 麻酔科

**岡山大学医学部麻酔・蘇生学教室

***社会保険広島市民病院麻酔・集中治療科

表1 患者背景

症例	年齢	性別	術式	手術時間(分)	麻酔時間(分)	併用薬剤
1	70	F	CABG	240	360	DOA,NTG,DTZ
2	70	M	CABG	230	345	DOA,NTG,DTZ
3	72	F	CABG	265	370	DOA,NTG,DTZ
4	53	M	MVR,TAP	300	435	DOA,DOB
5	65	F	AVR	312	425	DOA,DOB
6	65	M	CABG	245	360	DOA,NTG,DTZ
7	55	M	CABG	200	300	DOA,NTG
8	39	M	MVP	255	345	DOA,NTG
9	76	M	CABG	235	345	DOA,NTG,DTZ
10	47	F	MVR,TAP	325	405	DOA,DOB,NTG
11	73	M	CABG	275	390	DOA,NTG,DTZ

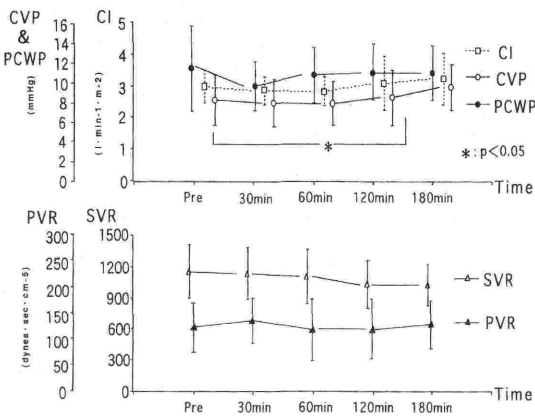


図1 アムリノン投与時の体循環系の変化

C.I. は、投与開始前と比べ開始後60分で低下傾向を示し、以後上昇するも有意の変化ではなく、個々の症例において一定傾向は認めなかった。CVPは軽度上昇傾向、PCWPは、投与開始後30分で軽度低下するも有意な変化は認めなかった。SVRは低下傾向なるも有意差なく、PVRは一定傾向は認められなかった。

ミン (DOA) が全例に $3 \sim 9 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、ドブタミン (DOB) が3例に $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、ニトログリセリン (NTG) が8例に $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 、ジルチアゼム (DTZ) が6例に $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で投与されていた。

アムリノン投与により、C.I. は、投与開始前と比べ開始後60分で低下傾向を示し、以後上昇するも有意の変化ではなく、個々の症例において一定傾向は認めなかった。CVPは軽度上昇傾向、PCWPは、投与開始後30分で軽度低下するも有意な変化は認めなかった。SVRは低下傾向なるも

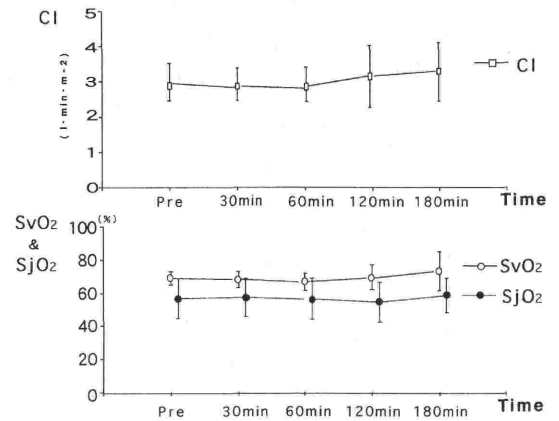


図2 心係数及び SvO₂・SjO₂ の変化

SvO₂はアムリノン投与開始後60分まで低下、以後上昇し、SjO₂は投与開始後60分まで殆ど変化なく、開始後120分で軽度低下するも180分後には再び上昇した。

有意差なく、PVRは一定傾向は認められなかった。混合静脈血酸素飽和度 (SvO₂) は開始後60分まで低下、以後上昇傾向を示し、後半の上昇傾向は心係数が開始後60分以降上昇した症例では全例に認められた。個々の症例で心係数の変化が最も大きかった時点での SvO₂ の変化は有意であった。一方、内頸静脈血酸素飽和度 (SjO₂) は投与開始後60分までほとんど変化なく、開始後120分で軽度低下するも180分後には再び上昇しており、心係数の変化とは無関係に推移する傾向にあった。

酸素飽和度の変化を反映し、OERは心係数とは逆にアムリノン投与開始後60分で上昇、180分で低下傾向を示し、開始前と開始後60分、開始後

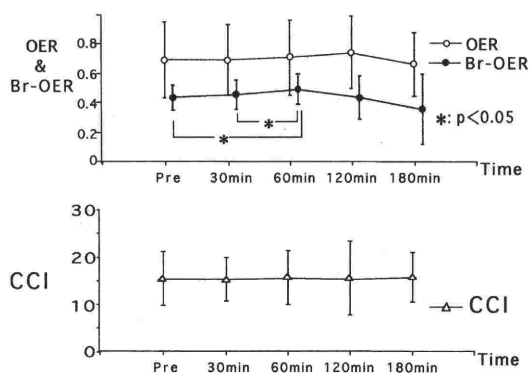


図3 OER・Br-OER及びCCIの変化

OERはアムリノン投与開始後60分で上昇、180分で低下傾向を示し、開始前と開始後60分、開始後30分と60分との間のみそれぞれ有意差を認められた。一方Br-OERおよびCCIは、アムリノン投与前後で殆ど変化なく一定に保たれた。

30分と60分との間でのみそれぞれ有意差を認めた。一方Br-OERは心係数の変化に関係なくほぼ一定に保たれる傾向があった。CCIは、アムリノン投与前後で殆ど変化無く一定に保たれた。

考 案

今回、アムリノン投与による循環動態の変化が脳・体それぞれの酸素摂取率に与える影響を検討するため、 SvO_2 及び SjO_2 の変化を比較した。 SvO_2 は、動脈血酸素飽和度(SaO_2)、体酸素消費量、Hb量及び心拍出量にて決定される体全体の酸素需給の指標である。一方、 SjO_2 はCCIとともに脳の酸素需給の指標であり、 SaO_2 、 $Paco_2$ 、脳酸素消費量、Hb量、脳血流量によって決定される⁵⁾。ここで、 SvO_2 及び SjO_2 に影響する因子について個々に検討する。まず第一に、酸素消費量についてみると、今回の測定は麻酔後未覚醒の状態で行われ、体温の変化や覚醒時のシバリング等による体酸素消費量の変化は少ないと考えられる。脳酸素消費量は脳血流との間に脳組織 $Paco_2$ を介しての自動調節が存在するとされているが、麻酔薬による脳酸素消費量の抑制により、測定時間内では体酸素消費量と同様変化は少ないと思われる。第二に、 $Paco_2$ についてみると、これは脳血管抵抗を変化させることで脳血流の化学的調節を主に担っているが、測定中は呼吸条件は変更せず

normocapiaに保たれ、 SjO_2 の変化に影響したとは考えにくい。第三に、 SaO_2 及びHb量について、これらの数値も測定中は殆ど変動なく保たれていた。このように、脳血流の変化を惹起し得る因子がほぼ一定に保たれていた状態で、 SvO_2 は心係数の変化に類似した傾向を示すも SjO_2 は同様の変化を示さなかった。これは、脳血管及び体血管の血管平滑筋レベルでの血流調節と、それに対するアムリノンの影響が異なるためではないかと思われる。

血管平滑筋の収縮・弛緩反応はそれぞれ血管平滑筋細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇・下降による⁷⁾が、細胞内への Ca^{2+} 流入は、膜の脱分極による電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性化、及び種々のアゴニスト(ノルアドレナリン、アセチルコリン、ヒスタミン等)による受容体依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性化による⁸⁾。カテコラミン受容体のうち、 α 受容体への刺激は Ca^{2+} 上昇を、 β 受容体への刺激はcyclicAMPの上昇を引き起こす⁹⁾。血管平滑筋細胞ではcyclicAMPの上昇は細胞内 Ca^{2+} を流出させ、細胞内 Ca^{2+} の減少を引き起こす¹⁾。また、アセチルコリンによるムスカリン受容体刺激は細胞内 Ca^{2+} の増加を引き起こし⁹⁾、これは血管内皮細胞においては内皮細胞依存性弛緩因子(endothelium derive relaxing factor: EDRF)、即ちNOを放出し、guanylate cyclaseを活性化してcyclicGMPを産生するという⁸⁾。脳血管壁にも自律神経線維は分布していることが証明されており、交感神経支配に関わる α 受容器及び β 受容器も存在する。しかし、いずれも受容器の分布は少なく、 α 作用による収縮反応は最大で末梢動脈に比し20~30%であり、 β 受容器効果も他の血管床に比較して最も弱いといわれる¹⁰⁾。アムリノンはphosphodiesterase III型(以下、PDE III)を特異的に阻害することで、 β 受容体を介さずにcyclicAMP濃度を上昇させる¹⁾ため、受容器の分布が異なる脳血管においても体血管と同様の拡張作用が期待される。しかし、脳血管の特性として、内皮細胞による調節が末梢血管と同様またはそれ以上に強い⁹⁾ことが挙げられる。アムリノンの内皮細胞に対する作用は未だ明らかではないが、動物実験においては、前述の2種類の Ca^{2+} チャンネルのうち受容体依存性チャンネルに影響していると考えられ¹¹⁾、その血管拡張作用は腎・脳血管

に比べ冠血管により効果が大きいと報告されている¹²⁾。よって、アムリノン投与時、脳血管においては、平滑筋細胞内の cyclicAMP 増加よりも内皮細胞での受容体依存性 Ca^{2+} チャンネル開口による EDRF の放出の影響を、より強く受けていると考えられる。このことから、 SvO_2 が C.I. に類似した変化を示しても SjO_2 は変化しなかったという結果の裏付けとして、アムリノンにより体循環に及ぼされる影響に関わらず脳循環の autoregulation は保たれていると思われる。

しかし、今回の我々の測定結果には問題点もいくつか挙げられる。まず第一に、対象症例はいずれも開心術後ながら、低心拍出量症候群 (LOS) には該当していない。アムリノンの強心作用は、左心不全患者を対象とした調査では、投与前血中カテコラミンレベルの高い群でのみ SVR 低下とともに認められたという結果が得られている¹³⁾。よって、非 LOS 症例を対象とした今回の測定では、強心作用及び血管拡張作用は顕著に発現しなかった可能性がある。第二に、アムリノンの効果はその血中濃度に依存しているが、loading dose なしで $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ という投与量で治療域に達するには、投与開始から10時間以上を要する¹⁴⁾。よって、今回の測定中はアムリノンの作用が十分に現れていない可能性も否定できない。

アムリノン投与にて SvO_2 が変化しても SjO_2 は保たれ、酸素摂取率の面からアムリノンが体循環系に及ぼす影響に関わらず脳循環の autoregulation は維持されると考えられた。心不全症例を対象としてアムリノンを投与した場合の脳血流の変化は今後の検討課題である。

結 論

1. 開心術後症例におけるアムリノンの脳循環に及ぼす影響を、酸素摂取率の変化より検討した。
2. アムリノン $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の持続投与時、体酸素摂取率は心係数に伴って変化するも、脳酸素摂取率はほぼ一定に保たれる傾向があった。
3. これは、脳・体血管の血管平滑筋レベルでの血流調節とそれに対するアムリノンの影響が異

なり、脳血管においては内皮細胞による調節が強いと考えられた。

本稿の要旨は、第41回日本麻酔学会総会 (1994年, 東京) にて発表した。

文 献

- 1) 市川 隆, 平盛勝彦: ホスホジエステラーゼ阻害薬. *Medicina* 30: 1044-1046, 1993
- 2) John F, Butterworth IV: Use of amrinone in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 7: 1-7, 1993
- 3) Keith P, Lewis: The Use of Amrinone in Noncardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 4: 34-41, 1990
- 4) Jerrold H, Levy, James Ramsey, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of phosphodiesterase-III inhibitors. *J Cardiovasc Vasc Anesth* 4: 7-11, 1990
- 5) 立石彰男, 副島由行, 前川剛志ら: 内頸静脈球部血酸素飽和度および近赤外線スペクトロスコピーによる脳モニター. *集中治療* 5: 113-121, 1993
- 6) John D. Michenfelder: 覚醒時の脳, 麻酔と脳. 武下浩ら訳. 東京, 真興交易(株)医書出版部, 1991, pp. 4-10
- 7) 植松大輔, 福内靖男: 脳循環と Ca 拮抗剤. *脳神経* 42: 17-31, 1990
- 8) 西江英一郎, 鈴木 聡, 栗山 照ら: 脳血管と Ca 拮抗剤. *脳神経* 42: 5-15, 1990
- 9) 日高弘義, 金丸憲司, 伊藤正明: CyclicAMP と Ca^{2+} . *最新医学* 40: 253-259, 1985
- 10) 氏家 弘, 加川瑞夫, 谷藤誠司ら: 虚血性脳血管障害に対する Dobutrex (Dobutamine) の臨床応用. *最新医学* 40: 364-375, 1985
- 11) 下村 敦, 伊藤宏雄, 草川真弓ら: ホスホジエステラーゼ (PDE) 阻害作用を有する強心薬における血管弛緩反応とその作用機序について. *Therapeutic Research* 14: 1728-1731, 1993
- 12) Alex L, Harris, Alison M. Grant, et al: Differential vasorelaxant effects of milrinone and amrinone on contractile responses of canine coronary, cerebral, and renal arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 13: 238-244, 1989
- 13) 青柳昭彦, 百村伸一, 高橋利之ら: 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* 33: 375-380, 1993
- 14) 津崎晃一, 中木敏夫: アムリノン. *Lisa* 2: 13, 1995

Effect of Amrinone on Cerebral Circulation after Open Heart Surgery

Tomoko Hara*, Toshiaki Kurasako**, Jun Muto***, Makoto Takatori*** and Keiichi Tada***

*Department of Anesthesiology, Kure Kyosai Hospital, Kure, Japan

**Department of Anesthesiology and Resuscitology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

***Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hiroshima City Hospital, Hiroshima, Japan

We discussed on the cerebral circulation by measuring change of oxygen extraction ratio after administration of amrinone. We administrated amrinone to 11 patients who underwent open heart surgery.

Five $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ of amrinone was started by continuous infusion 2 hours after the end of the operation. We measured cardiac output, gas analysis, of arterial, mixed venous, and internal jugular blood sample at following 5 points (Before, and 30min, 1hr, 2hr, 3hr after the amrinone infusion). Whole body oxygen extraction ratio (OER), cerebral oxygen ex-

traction ratio (Br-OER), OER ratio (Br-OER/OER) were calculated from these measured parameters. Throughout this study period, change of OER was consistent to the change of cardiac output (0.3 ± 0.04 to 0.27 ± 0.11). Whereas, Br-OER remained relatively constant (0.43 ± 0.12 to 0.42 ± 0.10). We conclude that cerebral oxygen demand/supply ratio is maintained constant during the amrinone infusion, suggesting that amrinone may preserve autoregulatory mechanism of cerebral circulation.

Key Words : Amrinone, Cerebral circulation, Oxygen extraction ratio, Autoregulatory mechanism.

(Circ Cont 18 : 15~19, 1997)