

原著

人工心肺を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術におけるジルチアゼムによる心拍数のコントロール

田嶋 実*, 堀部 まゆみ*, 黒田 真彦*

要 旨

人工心肺を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術において、吻合操作を容易にするために心拍数を低下させる方法としてジルチアゼム (DTZ) の効果を検討した。対象症例は8例で、平均年齢は70歳であった。胸骨正中切開後よりDTZを $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、心拍数に応じて投与速度を決定した。その結果投与前は心拍数 $84 \pm 20 \text{ bpm}$ であったが、DTZ最大投与 $3.3 \pm 1.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ にて冠動脈遮断前は $63 \pm 12 \text{ bpm}$ に有意に低下 ($P < 0.05$) させることが可能であった。また心拍数低下にもかかわらず遮断前、遮断中にも血圧、心係数、混合静脈血酸素飽和度は維持され、我々のDTZ投与法は心拍数を低下させる方法としては安全かつ有用と考えられた。しかし直ちに心拍数を低下させる必要がある場合、DTZには速効性の点で問題があり、他剤の併用投与が必要と考察された。

はじめに

冠動脈バイパス術 (以下CABG) では人工心肺を使用し、心筋保護液を使用した心停止下に吻合を行うことが一般的である。しかし冠動脈狭窄部位、術前合併症、出血のコントロールを考慮した上で、人工心肺を使用せずに自己心拍で循環を維持しながらCABGを行う方法 (以下心拍動下CABG) が報告されている¹⁻⁷⁾。麻酔管理上は心拍動下CABGを選択するに至った基礎にある重篤な合併症、あるいは心筋保護液を使用した心停

止下に行わないため冠動脈の直接の遮断による心筋虚血に対する注意が必要である。さらに吻合操作を容易にするため心拍数を低下させ、良好な術野を提供する管理が心拍動下では要求される^{1,8,9)}。徐脈にするため種々の薬剤が試みられているが^{8,9)}、今回我々はジルチアゼムの投与を行いその効果を検討したので報告する。

対象と方法

1994年6月~1996年7月までに当院で心拍動下CABGが予定された8例を対象とした。前投薬として手術室入室30分前に塩酸モルヒネ10mg、およびアトロピンまたはスコポラミン $0.4 \sim 0.5 \text{ mg}$ を筋肉内投与した。麻酔はフェンタニール $40 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、ジアゼパム $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 、パンクロニウム $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ で導入し、維持は酸素-亜酸化窒素あるいは空気、適宜イソフルランを使用した。またニトログリセリンを $0.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で持続投与した。さらに回路内を充填した状態で人工心肺をスタンバイした。胸骨正中切開後よりジルチアゼム (DTZ) を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始し、心拍数の反応に応じてDTZの投与速度を増加させた。また直腸温で 35°C 以下にならない範囲でblanketによる体表面冷却を行なった。DTZの投与速度は冠動脈遮断時より減少させ、遮断解除までには投与を中止した。また冠動脈遮断時に同時に復温を行った。これらの方法の有効性について、以下の項目にて検討した。①DTZの冠動脈遮断までの投与時間ならびに最大投与速度、②(a)血圧、(b)心拍数、(c)心係数、(d)混合静脈血酸素飽和度、(e)直腸温の5項目を、投与前 (胸骨正中切開後)、冠動脈遮断前、遮断中、遮断解除後、手術終了時に測

*あかね会土谷総合病院麻酔科

定, ③血清 CPK, LDH, GOT, HBD 値を冠動脈遮断前, ICU 入室時, 術後 1 日目に測定, 以上の結果について, 数値は平均値±標準偏差で示した. また検討項目②は, 投与前ならびに冠動脈遮断前を対照値とし比較検討し, 統計処理は paired Student t 検定を使用し, 危険率 5%未満を有意差ありとした.

結 果

(1) 患者背景 (表 1)

男:女=7:1, 年齢69±8歳(62~85)であった. 心拍動下 CABG の選択理由は, 脳血管障害 3 例, 内頸動脈病変 3 例, 1 枝病変 3 例, 再 CABG 術 2 例, 心, 腎, 呼吸機能障害各 1 例であった. 冠動脈バイパス本数は平均 1.3 枝 (1~2) で, 冠動脈遮断時間は 1 枝につき 31±15 分 (18~65) であった. 手術時間は 279±56 分 (240~390) であった.

(2) DTZ 投与の効果についての検討

① DTZ を冠動脈遮断までに投与した時間は 72±42 分 (30~148), 最大投与速度は 3.3±1.3 μg/kg/min (1.7~5.7) であった. 冠動脈遮断までに DTZ により房室ブロックを生じた症例や, 血行動態の悪化を来し投与速度を減少あるいは投与を中止した症例はなかった.

② (図 1) (a) 血圧は変化がなかった. (b) 心拍数は投与前 84±20 bpm であったが, 冠動脈遮断前には 63±12 bpm へ有意に低下した. 遮断解除後には 54±15 bpm と遮断前よりもさらに低下した. しか

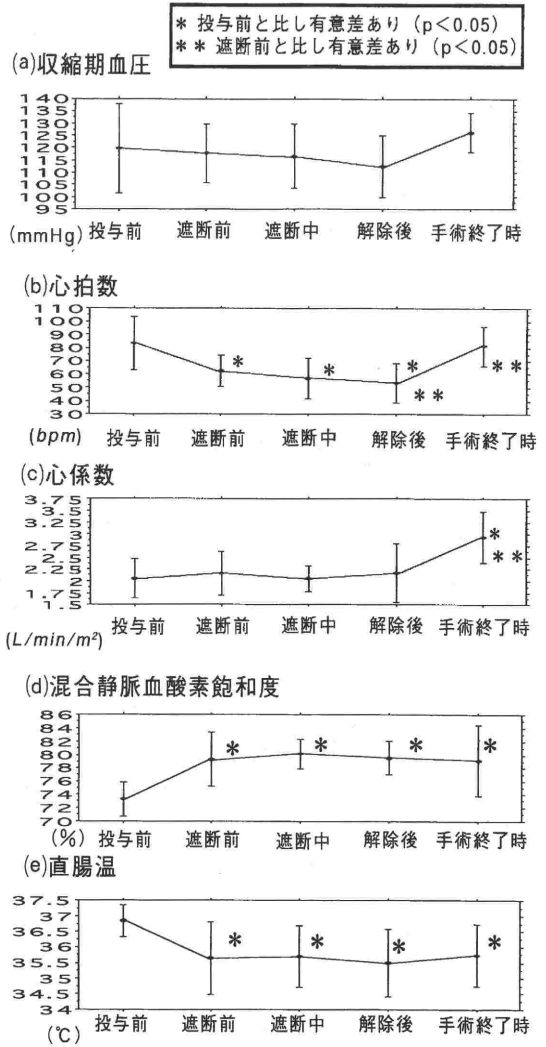


図 1 測定項目の変動

表 1 患者背景

症例	年齢 (歳)	性	心拍動下 CABG を選択した理由	術式	冠動脈遮断時間 (分)	手術時間 (分)
1	85	男	高齢、両側内頸動脈石灰化	RITA-RCA	65	295
2	71	男	1 枝病変、再 CABG	RITA-RCA	23	280
3	62	女	1 枝病変	RITA-RCA	25	240
4	68	男	上行大動脈石灰化、両側内頸動脈狭窄、脳血管障害	LITA-D ₁	30	345
				RGEA-LAD	35	
5	64	男	心機能低下 (ドパミン 5 μg/kg/min 投与下 EF=44%)、両側内頸動脈石灰化、脳血管障害	LITA-D ₁	44	390
				SVG-LAD	42	
6	66	男	呼吸機能低下 (% VC = 52.0, FEV 1.0% = 43.8%)	SVG-LAD	49	260
7	76	男	腎機能低下 (Ccr = 15.3 ml/min)	RITA-RCA	19	360
				LITA-LAD	18	
8	62	男	1 枝病変、再 CABG、脳血管障害	RITA-RCA	23	270

* RITA: 右内胸動脈, LITA: 左内胸動脈, RGEA: 右胃大網動脈, SVG: 大伏在静脈グラフト, RCA: 右冠動脈, LAD: 左前下行枝 D₁: 第 1 対角枝

し手術終了時には 82 ± 15 bpmへ回復し、投与前と有意差はなかった。(c)心係数は投与前は 2.1 ± 0.4 L/min/m²であった。遮断前は 2.2 ± 0.5 L/min/m²、遮断中は 2.1 ± 0.3 L/min/m²と共に投与前と有意差はなかった。しかし手術終了時には 2.9 ± 0.6 L/min/m²に増加した。(d)混合静脈血酸素飽和度は投与前に比しすべての時点で有意に高値となった。(e)直腸温は投与前 36.9 ± 0.5 °Cであったが、冠動脈遮断前には 35.7 ± 1.2 °Cに有意に低下し、手術終了時にも変化はなかった。

③心筋逸脱酵素の変動 (図2)

症例2では心電図上でnew Qの出現はなかったが、血清CPK, GOT, LDH, HBD値がすべて上昇した (ICU入室時, 術後1日目)。

④合併症

冠動脈遮断前までに血行動態が悪化し、カテコラミンの投与やペーシングを必要とする徐脈を生じた症例はなかった。術中1例では吻合操作が困難で、直ちに心拍数低下を低下させる必要があったため、冠動脈遮断中にプロプラノロール0.2mgを投与した。この症例では遮断解除後に心房ペー

シングを行ない、ICU入室後6時間にはペーシングを中止した。冠動脈遮断中1例で心電図上虚血性変化を認めたが遮断解除により回復した。その他の症例では遮断中血行動態の悪化は認めなかった。遮断解除後新たに5例にドパミンを 3.1 ± 0.8 μg/kg/min (2.7~4.5)で投与した。中枢神経系合併症, 低心拍出量症候群, 呼吸不全, 腎不全などの重篤な術後合併症を認めた症例はなかった。

考 察

人工心肺を使用しない心拍動下冠動脈バイパス術 (心拍動下CABG) は、①左前下行枝や右冠動脈に狭窄を有する1枝ないし2枝病変例, ②左心機能低下, 腎不全, 呼吸不全, 脳血管障害, 石灰化大動脈などを有し人工心肺使用により高い死亡率や合併症発生率が予測される症例, ③再CABG術, が適応とされている。そして従来の人工心肺を使用したCABGの安全性をさらに向上させ、適応を拡大させる方法として有用な方法であるとされている^{1,2,7)}。

しかし心筋保護液を使用した心停止下に吻合を

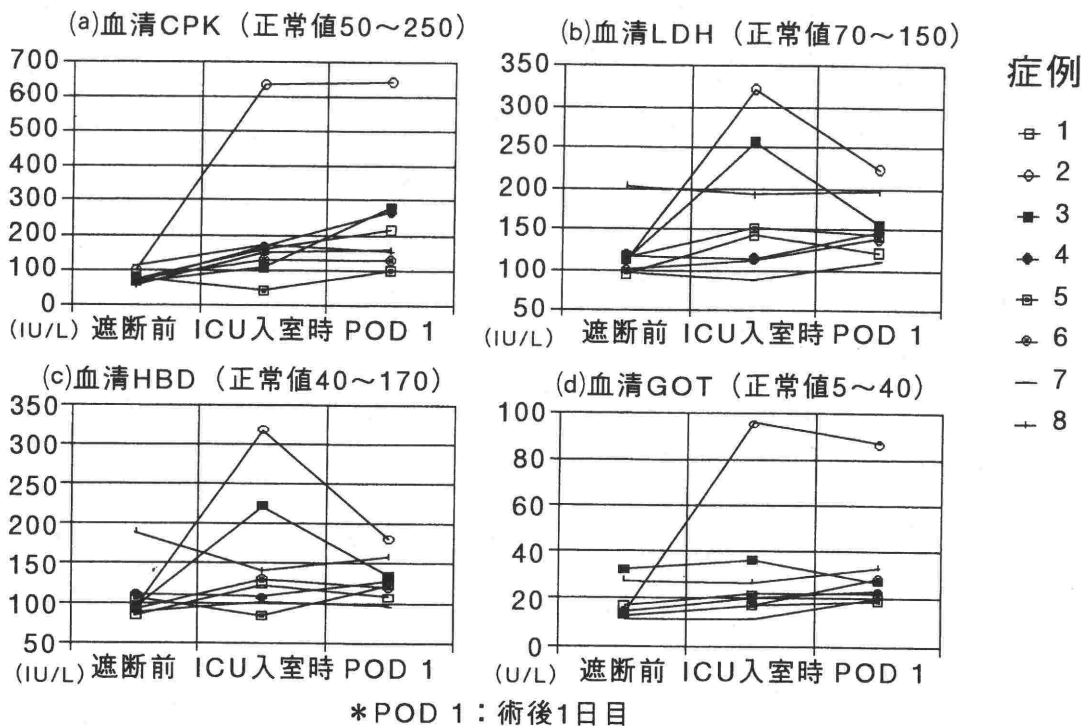


図2 心筋逸脱酵素の変動

行わないために、外科的には吻合血管の質、回枝病変へのバイパスが問題とされている^{1,2)}。さらに麻酔管理上は基礎にある重篤な合併症、冠動脈遮断に伴う心筋虚血に対する管理に加えて、吻合操作を容易にするために心拍数を低下させる必要がある^{1,8,9)}。心拍動下 CABG において徐脈にする薬剤としてはプロプラノロール、エスモロールなどの β 遮断薬の使用が報告されている^{8,9)}。しかしプロプラノロールは長時間作用性でしかも血圧の低下が大きく、血行動態の悪化が大きいと報告されている⁸⁾。これに対しエスモロールは心選択性が強く、しかも短時間作用性で調節性に富み有用であったと報告されており⁹⁾、本邦での発売が期待される。

ジルチアゼム (DTZ) は、冠血管および末梢血管の血管平滑筋細胞に作用し血管を拡張させるため、狭心症や高血圧の治療薬として使用されている^{10,11)}。また心臓電気生理学的に洞房結節の活動電位を抑制する作用、ならびに房室結節の不応期を延長させる作用を有するため、後者の作用を期待して頻脈性不整脈の治療にも使用される^{12,13)}。しかし洞房結節に対する作用により確かに心拍数は低下するが、心拍数を低下させる目的のみで使用されることはない。我々は①冠血管拡張作用を有する¹²⁾、②吻合操作による冠動脈スパズムの予防になる^{1,12,14)}、③心拍数を低下させる濃度では血圧低下、心拍出量低下といった血行動態の悪化が少ない^{15,16)}といった3つの理由にて心拍動下 CABG において基礎に使用する利点が大きいと判断した。また同じカルシウム拮抗薬のベラパミルも心拍数を低下させる作用を有するが、DTZ に比し房室結節の不応期を延長させる作用が強く房室ブロックを生じやすいこと^{12,13)}、また洞房結節に対する作用は DTZ の方が強いこと¹²⁾により DTZ の方が適切と考えた。次に投与方法であるが、bolus 投与を行った場合心拍数の高度に減少に加え血圧低下が生じる可能性があり、血行動態の悪化を防止するためにも低濃度から持続注入を行うほうが望ましいとされている¹⁰⁾。また DTZ の洞房結節や房室結節に作用する血中濃度は、末梢血管に作用する濃度の25~50%程度と報告されている¹⁷⁾。よって高血圧に対して使用する際には3~5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ が開始速度とされているため^{10,11)}、我々は約25%の0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を開始速

度とした。以上の方法にて DTZ を投与し遮断前、遮断中には血圧、心係数、混合静脈血酸素飽和度は維持され、血行動態に悪影響を及ぼすことなく心拍数を減少させることが可能であった。

DTZ の洞房結節に対する作用発現時間は投与3分後とされているため、投与後直ちに心拍数は低下しないと考えられる¹⁸⁾。また血漿半減期は約1.9時間で、さらに代謝産物が活性を有するため作用持続時間は血漿半減期よりさらに長いとされている¹²⁾。今回の検討でも冠動脈吻合中に直ちに心拍数低下を要求される場合には DTZ には速効性の点で問題があった。このように速効性が要求される場合、今回の DTZ 投与方法では対処が困難であり、我々は他の薬剤の投与が必要と考えている。今回は DTZ よりも速効性を有するプロプラノロールを使用した^{19,20)}。しかしこの症例では高度の徐脈を呈しペーシングが必要で、さらに術後にも長時間必要とした。よって併用投与する薬剤については今後検討する必要がある。次に我々は DTZ の長時間作用性を危惧して、遮断時から DTZ の投与速度を低下させたが、遮断前に比し遮断解除後にも心拍数が低下した。しかし血行動態の悪化を生じることはなく、遮断時より早い時期から投与速度を低下させる必要はないと考えている。

吻合操作が容易な心拍数は冠動脈の性状や狭窄部位により異なり、心拍数を低下させていく際に目標をいくにするかは症例により異なると考えられる。また今回の検討では DTZ の血中濃度の測定を行っていないため、至適投与速度や投与時間を論ずることはできない。しかし以上の検討より、我々の DTZ の持続投与方法は速効性の点で問題はあがるが、心拍動下 CABG において心拍数を低下させる方法としては安全で有用な方法であると考えられる。

体表面冷却により遮断前に直腸温は平均1.2℃低下し、これによっても心拍数が低下したと考えられる。しかし直腸温1.2℃の低下では心拍数を8~9%程度しか低下させることができない²¹⁾。よって投与前から遮断前への約25%の心拍数の低下に対する体表面冷却の影響は小さいと考察される。しかし体表面冷却は簡便であり、また体温上昇による頻脈を抑制するためにも補助的手段として併用する利点は大きいと考えられる。ただし

体温低下に伴い末梢血管収縮や心筋被刺激性亢進が生じるため35℃以下にはならないように注意が必要であろう⁹⁾。

冠動脈遮断の時間的限界に関する諸家の報告では最長で14分～21分などがあり^{1,3,4)}、いずれも周術期心筋梗塞 (PMI) の発生はなかったとしている。また心筋虚血に及ぼす影響は遮断時間のみならず側副血行路の影響も大きいと考えられる。我々の検討では術後心筋逸脱酵素が上昇した症例が1例あった。よって冠動脈遮断により常に心筋虚血が生じ得ることを念頭に置く必要があると考えられた。また麻酔管理上は側副血行路の血流量を低下させる体血圧低下、頰脈に注意すべきと考えられ、我々のDTZ投与法はこの点で安全と考えられた。

術前に脳血管障害や内頸動脈狭窄病変を認めた症例が多く、術後中枢神経系合併症を生じないように血行動態の変動を最小限にすることが管理上重要である。今回の結果では術後中枢神経系合併症を認めた症例はなかった。我々のDTZ投与法では心拍数を低下させても血行動態に及ぼす影響が小さいため、このような症例でも有用であると考えられる。

結 論

心拍動下CABGにおいて、心拍数を低下させる方法として胸骨正中切開後よりジルチアゼム持続投与を行い、その効果について検討した。結果は心拍数は投与前に比し冠動脈遮断前、遮断中で有意に低下したが、血行動態は安定しておりジルチアゼム持続投与は有用かつ安全な方法と考えられた。しかし直ちに心拍数を低下させる必要がある場合、ジルチアゼムには速効性に問題があり、他剤の併用投与が必要と考察された。

本稿の要旨は第17回日本循環制御医学会総会 (東京, 1996年) にて発表した。

文 献

- 1) 田代 忠 : 人工心肺を用いない心拍動下CABG, 最新胸部外科. 日本胸部外科学会. 卒後教育委員会, 東京, 1996, pp.157-164
- 2) 田代 忠, 藤堂景茂, 春田泰伸ら : 人工心肺を用いない心拍動下冠動脈バイパス術. 日胸外会誌 41 : 598-602, 1993
- 3) Buffolo E, Andrade JC, Succi JE, et al : Direct myocardial

revascularization without extracorporeal circulation. Technique and initial results. Texas Heart Institute Journal 12 : 33-41, 1985

- 4) Benetti FJ : Direct coronary surgery with saphenous vein bypass without either cardiopulmonary bypass or cardiac arrest. J Cardiovasc Surg 26 : 217-222, 1985
- 5) Benetti FJ, Naselli G, Wood M, et al : Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 770 patients. Chest 100 : 312-316, 1991
- 6) Pfister AJ, Zaki S, Garcia JM, et al : Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 54 : 1058-1092, 1992
- 7) Fanning WJ, Kakos GS, Williams TE : Reoperative coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 55 : 486-489, 1993
- 8) 五十嵐孝, 曾根原大, 岩橋 健ら : ベーシング機能付 Swan-Ganz カテーテルを用いた開心術の管理. 臨床麻酔 19 : 1147-1151, 1995
- 9) 宮本裕治, 高橋俊樹, 門馬啓司ら : Ultra-short acting β blocker を用いた心拍動下冠動脈バイパス術の経験. 日胸外会誌 44 : 801-805, 1996
- 10) 田中行夫, 宮地隆治, 阿部文明ら : 麻酔中の高血圧に対する Diltiazem の心行動態に及ぼす影響. 循環制御 8 : 245-251, 1987
- 11) 新見正則, 佐久間正祥 : 周術期高血圧, 高血圧性緊急症一病態と治療-(大和田隆監修) 医科学出版社, 東京, 1994, pp57-61
- 12) Hensley JFA, Martin DE (森田茂穂, 新見能成, 高橋秀則監修) : 心血管作動薬, 心臓麻酔ハンドブック, 東京, 1993, pp.90-99
- 13) 今井昭一 : 臨床病理—ジルチアゼム—. 総合臨床 34 : 1453-1459
- 14) 志熊 爾, 小池 龍, 佐藤晴瑞ら : 大動脈—冠動脈バイパス手術における塩酸ジルチアゼム投与の効果—特に長時間点滴投与法の有用性について—. 日胸外会誌 34 : 1903-1908, 1986
- 15) Kates RA, Zaggy AP, Norfleet EA, et al : Comparative cardiovascular effects of verapamil, nifedipine, and diltiazem during halothane anesthesia in swine. Anesthesiology 61 : 10-18, 1984
- 16) Griffin RM, Dimich I, Pratilas V, et al : Cardiovascular effects of diltiazem infusion during fentanyl anesthesia. Anesth Analg 64 : 223, 1985
- 17) Fujimoto T, Peter T, Mandel WJ, et al : Electrophysiologic and hemodynamic actions of diltiazem : Disparate temporal effects shown by experimental dose-response studies. Am Heart J 101 : 403-407, 1981
- 18) Kawai C, Konishi T, Matsuyama E, et al : Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil, and nifedipine on the sinoatrial and atrioventricular nodes. Circulation 63 : 1036-1042, 1981
- 19) Hoffman BF, Lefkowitz RJ : Adrenergic receptor antagonists : Gilman AG, Rall TW, Nies AS eds. The pharmacological basis of therapeutics eighth edition, McGraw-Hill, 1993, pp.229-241
- 20) Chohen ML, Lindsay BD : Cardiac Arrhythmias : Woodley M, Whelan A eds. Manual of medical therapeutics 27th

edition. Little, Brown and Company, Boston, 1992, pp. 153-155

21) 涌沢玲児：低体温麻酔，新麻酔科学（稲田豊編）医歯薬出版株式会社，東京，1984，pp.192-193

Efficacy of Diltiazem to Decrease in Heart Rate in Coronary Artery Bypass Grafting without Cardiopulmonary Bypass

Minoru Tajima*, Mayumi Horibe*, Masahiko Kuroda*

*Department of Anesthesia, Akane Foundation Tsuchiya General Hospital, Hiroshima, Japan

We investigated heart rate (HR) change induced by diltiazem (DTZ) to ease anastomosis manipulations in eight patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) without cardiopulmonary bypass (CPB). The average age was 70 years.

Continuous infusion of DTZ was started at the rate of $0.5 \mu\text{g/kg/min}$ after the sternotomy, the infusion rate was gradually raised up according to the HR change. In a result, at the maximum infusion rate of

$3.3 \pm 1.3 \mu\text{g/kg/min}$, the mean HR was significantly ($P < 0.05$) decreased from 84 ± 20 bpm before the infusion to 63 ± 12 bpm before the clamp without hemodynamic deterioration. We concluded that continuous infusion of DTZ was safe and effective for decrease in HR. However, in case that immediate decrease in HR would be needed, DTZ seemed to have the disadvantage of rapid effect, therefore, other drugs should be needed in addition to DTZ.

Key Words : CABG without CPB, Heart rate, Diltiazem.

(Circ Cont 18 : 56~61, 1997)