

## 原 著

## ドパミンとアムリノンが麻酔中の肺内シャント率に及ぼす影響

唐澤 富士夫\*, 高松 功\*, 森 和久\*, 足立 裕史\*  
橋本 賢\*, 内橋 慶隆\*, 佐藤 哲雄\*

## 要 旨

肺内シャントに及ぼすドパミンとアムリノン併用投与の影響を呼吸器系の合併症のない麻酔症例で検討した。低用量のドパミン ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) またはアムリノン ( $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1} + 1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  静注) は心係数を増加させたが、肺内シャント率には有意の変化を及ぼさなかった。両薬物の併用投与により心係数は更に増加傾向を示し、平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数、体血管抵抗係数は低下し、肺内シャント率は  $11.4 \pm 3.0\%$  に有意に増加した。従って、ドパミンとアムリノンの併用は循環系に対する増強作用と共に肺内シャントを増加する作用があると考えられ、呼吸不全のある症例ではガス交換が低下する可能性が示唆された。

## 緒 言

ピペリジン誘導体のひとつであるアムリノンは強心作用と血管拡張作用とを合わせ持つ循環作動薬である<sup>1)</sup>。アムリノンの作用機序は、フォスホジエステラーゼⅢ型を特異的に抑制することにより細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、心収縮力の増強作用と血管平滑筋拡張作用を示すとされる<sup>2)</sup>。カテコラミンに比してアムリノンは心拍数の増加作用が少なく、心筋酸素消費量の増加も少ない特徴があり、重症心不全の治療に有効であることが認められている<sup>1,3)</sup>。また、アムリノンの血管拡張作用は全身の血圧を低下させると共に肺高血圧の治療にも有効であることが報告されている<sup>4)</sup>。

しかし、肺血管拡張作用により肺内シャントが増加する可能性があることが示唆されている<sup>5,6)</sup>。

一般にアムリノンの心血管系への作用はカテコラミンと併用することにより増強すると考えられている<sup>7,8)</sup>。このアムリノンとカテコラミンの併用は心拍出量の増加をもたらすなど、循環系には利益をもたらすと考えられるが、肺内シャントなどのガス交換機能への影響は明らかではない。更にドパミンは呼吸不全の患者の肺内シャントを増加させることが報告<sup>9)</sup>されており、肺血管拡張作用のあるアムリノンとの併用は呼吸系には不利益をもたらす可能性がある。そこで今回の研究では、低用量のドパミンとアムリノンを併用投与することにより、循環系の増強作用と共に肺内シャントに対しても増強作用が見られるか否かをイソフルラン麻酔の手術症例で検討した。

## 方法及び対象

対象は ASA リスク分類 I または II の予定手術 6 症例 (肝部分切除術 3 例、臍頭十二指腸切除術 3 例) で、平均年齢 69 歳 (54~83 歳)、男性 3 例、女性 3 例であった。研究の目的や危険性を十分に説明し、口頭による同意を得た上で実施した。前投薬にはヒドロキシジジン 25~50 mg、アトロピン 0.5 mg を筋注した。麻酔導入はチオペンタール  $2.5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  とベクロニウム  $0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  を用い、気管内チューブ (7.5 または 8.0 Fr) を挿管した。麻酔は酸素・笑気・イソフルランで維持し、吸入酸素濃度はガスモニター (Ultima<sup>®</sup>, Datex) を用いて 33% に維持した。左橈骨動脈を穿刺して観血的動脈圧の測定と血液ガス分析の採血に用いた。

\*防衛医科大学校麻酔学教室

筋弛緩薬はベクロニウムを適宜投与して人工呼吸を行い、血液ガス分析により  $\text{Paco}_2$  が  $35 \sim 40 \text{ mmHg}$  となるように換気量を調節した。右内頸静脈より肺動脈カテーテル (7.5 Fr) を挿入して中心静脈圧、肺動脈圧、熱希釈法による心拍出量の測定に用いた。また、肺動脈血を採血して混合静脈血のガス分析を行った。

手術開始後、循環動態が安定しているところで循環動態の測定と血液ガス分析を行い、薬物投与前の対照値とした。さらにドパミン  $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  投与20分後、投与中断20分後に循環動態の測定と血液ガス分析を行った。その後、アムリノン投与 ( $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  単回投与及び  $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  持続静注) 20分後、及び、ドパミンとアムリノンを併用投与して20分後に再度循環動態の測定と血液ガス分析を行った。

結果は平均値±標準誤差で表した。統計処理は Student's paired t-test を用いて行い、 $P < 0.05$  を有意とした。

結 果

循環動態に対する作用

平均動脈圧はドパミン投与により増加したが、有意の変化ではなかった (図1:A)。ドパミン投与中断後、平均動脈圧は対照値に回復し、アムリノン単独投与後は有意の変化はなかった。アムリノンとドパミン併用投与により僅かに低下したが、有意の変化ではなかった ( $P = 0.2$ )。平均肺動脈圧はドパミンまたはアムリノン投与では有意の変化はみられなかった (図1:B)。しかし、アムリノンとドパミンの併用投与により平均肺動脈圧は有意に低下した ( $P < 0.05$ )。心拍数はア

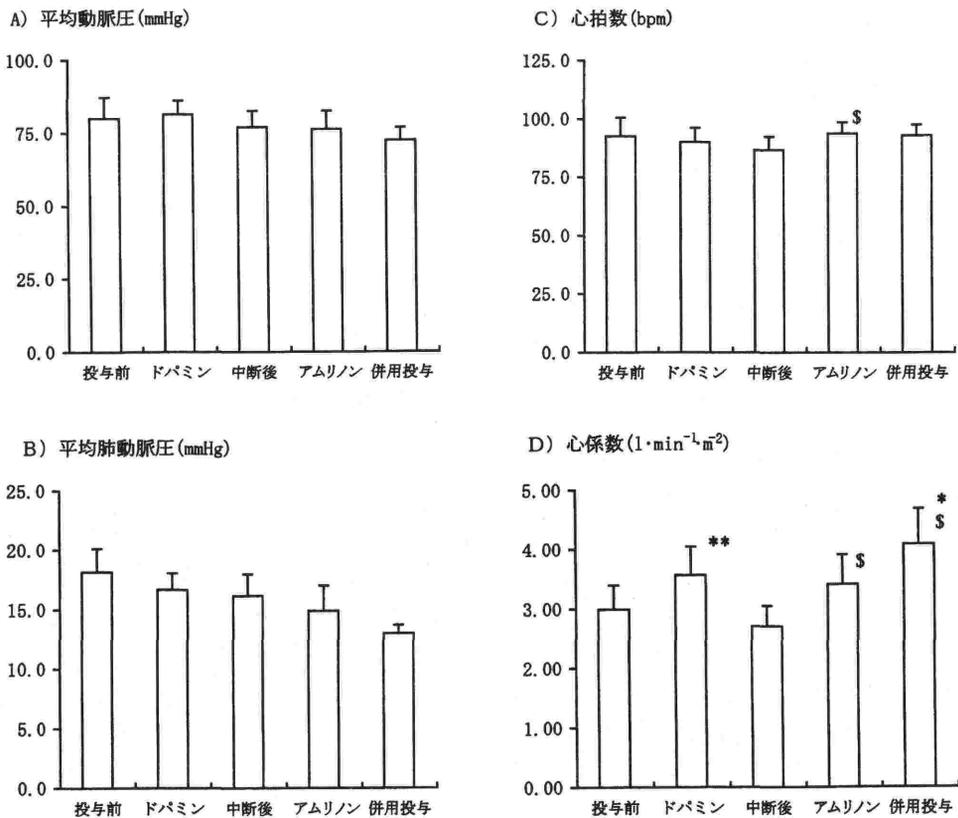


図1 ドパミンとアムリノンが平均動脈圧 (A)、平均肺動脈圧 (B)、心拍数 (C) 及び心係数 (D) に及ぼす影響。  
 \* ;  $P < 0.05$  vs 投与前 \*\* ;  $P < 0.01$  vs 投与前 \$ ;  $P < 0.05$  vs 中断後

ムリノン投与により僅かではあるが増加し、ドパミン投与中断後、即ち、アムリノン投与直前に比しては有意の変化であった ( $P < 0.05$ , 図1:C). 心係数はドパミン投与により増加し ( $P < 0.01$ ), ドパミン投与中止後は対照値に回復した (図1:D). アムリノン投与により心拍出量はアムリノン投与前に比しては有意に増加した ( $P < 0.05$ ), ドパミンの併用投与によりアムリノン単独よりは増加する傾向が見られた ( $P < 0.067$ ).

体血管抵抗係数にはドパミン投与による有意の変化は見られなかった (図2:A). アムリノン

投与により体血管抵抗係数はアムリノン投与前に比して有意に増加した ( $P < 0.05$ ). ドパミン併用によりさらに低下したが、有意の変化ではなかった ( $P = 0.13$ ). 肺血管抵抗係数はドパミン投与による有意の変化は見られなかったが (図2:B), 併用投与によりアムリノン投与前に比しては有意に低下した ( $P < 0.05$ ).

### ガス交換への影響

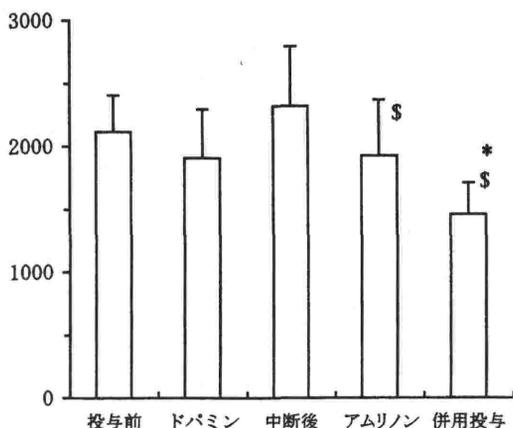
動脈血酸素分圧にはドパミン, アムリノン, および両薬物の併用投与による有意の変化はみられなかった (図3).

酸素・笑気・イソフルラン麻酔中の肺内シャント率は  $8.6 \pm 2.3\%$  であった. ドパミン投与後の肺内シャント率は  $9.0 \pm 2.3\%$  に増加したが、有意の変化ではなかった (図4). アムリノン投与により肺内シャント率は  $10.9 \pm 2.8\%$  に増加したが、有意の変化ではなかった. しかし、ドパミンとアムリノン併用投与により肺内シャント率は  $11.4 \pm 3.0\%$  に増加し、アムリノン投与前に比して有意の増加であった ( $P < 0.05$ ). ドパミンとの併用投与後の肺内シャント率はアムリノン単独による肺内シャント率に比して僅かの増加がみられたが、有意の差ではなかった.

### 考察

今回の研究ではドパミンとアムリノンを低用量で用いた. その結果、単独投与ではいずれの薬物

A) 体血管抵抗係数 ( $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ )



B) 肺血管抵抗係数 ( $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ )

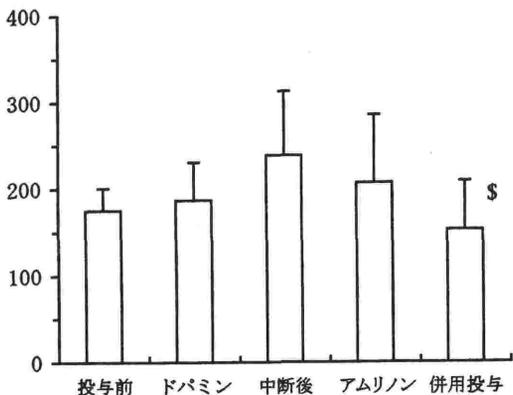


図2 ドパミンとアムリノンが体血管抵抗係数 (A) 及び肺血管抵抗係数 (B) に及ぼす影響.

\* ;  $P < 0.05$  vs 投与前 \$ ;  $P < 0.01$  vs 中断後

動脈血酸素分圧 (mmHg)

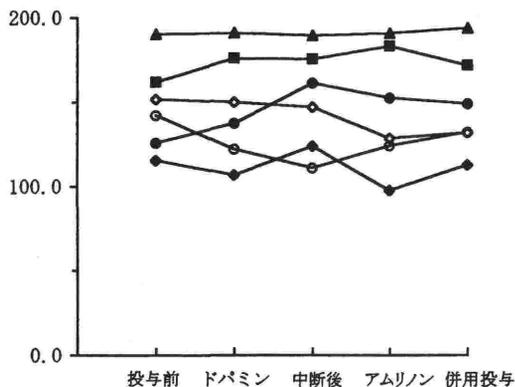


図3 ドパミンとアムリノン投与による動脈血酸素分圧 ( $\text{PaO}_2$ ) の変化.

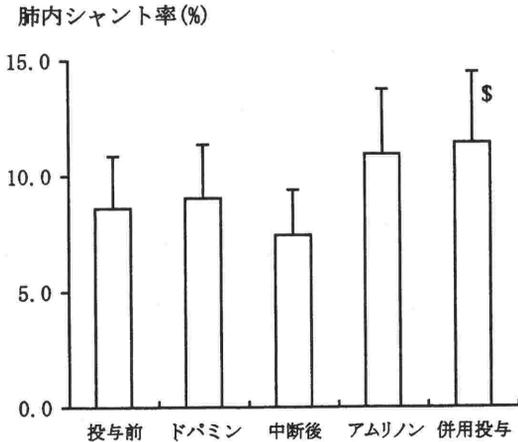


図4 ドパミンとアムリノン投与による肺内シャント率の変化。§；P<0.01 vs 中断後

も心係数が増加したものの、平均動脈圧と平均肺動脈圧には変化がなく、アムリノンが体血管抵抗係数のみを低下させた。しかしドパミンとアムリノンの併用投与により心係数はさらに増加傾向を示し、平均肺動脈圧と体血管抵抗係数及び肺血管抵抗係数は低下した。従って、今回用いた低用量のドパミンとアムリノンの併用投与は、循環系に対して僅かではあるが増強作用を示した。

Woodら<sup>10)</sup>は、ドパミンがヒトの肺内シャント率を増加させたことを報告したが、今回の結果ではドパミン単独投与では有意の変化は見られなかった。この差異の原因は明らかではないが、Woodらの報告<sup>10)</sup>は $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ のドパミン投与が肺内シャントを増加させたとするものであり、今回のドパミン投与量 ( $4 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) に比して高用量である。従って、肺内シャント率に及ぼすドパミンの作用は用量依存性である可能性がある。また、肺内シャントに及ぼすドパミンの影響は呼吸不全の病態により異なるものと考えられる。今回の症例ではイソフルランによる低酸素性肺血管攣縮の抑制<sup>11)</sup>が作用したと考えられ、薬物投与前のシャント率は $8.6 \pm 2.3\%$ であったが、呼吸器系の合併症を持たない手術症例を対象にしたこともWoodらの報告<sup>10)</sup>と異なる結果を得た原因と考えられる。

一方、アムリノンの単独投与は肺内シャント率を有意には増加させなかった。Priellippら<sup>12)</sup>は、

開心術後の症例ではアムリノンは心拍出量を増すと共に肺血管拡張作用により肺内シャント率を増加させたが、こうした作用は量依存性であったことを報告している。彼らの報告では、今回用いた量よりも低用量のアムリノン ( $0.75 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  単回投与及び  $10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  持続静注) でも肺内シャント率を増加させているが、彼らの対象が開心術症例であること、アムリノン投与前のシャント率が  $13 \pm 1\%$  と高かったことなどが、今回の結果と異なった原因ではないかと考えられる。また、肺動脈圧や肺血管抵抗が高いほどアムリノンの肺血管拡張作用は顕著であることが指摘されている<sup>13)</sup>。

ドパミンやドブタミンなどのカテコラミンとアムリノンの併用投与が有効であることは数多く報告<sup>14,15)</sup>されているが、これらの併用投与が肺内シャントに及ぼす影響を検討した報告は見られない。今回、ドパミンとアムリノンの併用投与は循環系に対しては増強作用を示した。さらにドパミンとアムリノンの併用投与により肺内シャント率は有意に増加した。今回の対象は呼吸器系の合併症を持たない手術症例であったが、呼吸不全症例ではドパミンやアムリノンの単独投与が肺内シャント率を増加させることが知られているので、両薬物の併用投与は呼吸不全症例の肺内シャントを一層増悪することが推察される。しかし、今回の症例では動脈血酸素分圧の変化は有意ではなかった。このことはPriellippらの報告<sup>12)</sup>でも同様であった。従って、シャント率の増加はガス交換に悪影響を与えるが、動脈血酸素分圧の悪化を検証するにはより多くの症例数が必要なものと考えられる。

## まとめ

呼吸器系合併症のない患者におけるイソフルラン麻酔では、ドパミンまたはアムリノンの単独投与は肺内シャントを増加させなかったが、ドパミンとアムリノンの併用投与は肺内シャント率を増加させた。従って、ドパミンとアムリノンの併用投与は循環系に対する増強作用と共に肺内シャントに対しても増強作用があるものと考えられる。また、呼吸器系合併症を伴った症例ではドパミンとアムリノンの併用投与は肺内シャントの増加作用によりガス交換を低下させる可能性があることが示唆された。

文 献

- 1) Benotti JR, Grossman W, Davolos DD, et al : Hemodynamic assessment of amrinone : a new inotropic agent. *N Eng J Med* 299 : 1373-1377, 1979
- 2) Endoh M, Yamashita S, Taira N : Positive inotropic effect of amrinone in relation to cyclic nucleotide metabolism in the canine ventricular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 221 : 775-783, 1982
- 3) Konstam MA, Cohen SR, Weiland DS, et al : Relative contribution of inotropic and vasodilator effects to amrinone-induced hemodynamic improvement in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 57 : 242-248, 1986
- 4) Hess W, Arnold B, Veit S : The haemodynamic effects of amrinone in patients with mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 7 : 800-807, 1986
- 5) Pearl RG, Rosenthal MH, Ashton JP : Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid-induced pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 58 : 514-518, 1983
- 6) Goenen M, Pendemonte O, Bael P, et al : Amrinone in the management of low cardiac output after open heart surgery. *Am J Cardiol* 56 : 33B-38B, 1985
- 7) Gage J, Rutman H, Lucido D, 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
- 8) Olsen KH, Kluger J, Fieldman A : Combination high dose amrinone and dopamine in the management of moribund cardiogenic shock after open heart surgery. *Chest* 94 : 503-506, 1988
- 9) McFarlane PA, Mortimer AJ, Ryder WA, et al : Effects of dopamine and dobutamine on the distribution of pulmonary blood flow during lobar ventilation hypoxia and lobar collapse in dogs. *Eur J Clin Invest* 15 : 53-59, 1985
- 10) Wood LDH, Prewitt RM : Cardiovascular management in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Cardiol* 47 : 963-972, 1981
- 11) Marshall C, Lindgren L, Marshall BE : Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology* 60 : 304-308, 1984
- 12) 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
- 13) Robinson BW, Gelband H, Mas MS : Selective pulmonary and systemic vasodilator effects of amrinone in children : New therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 21 : 1461-1465, 1993
- 14) 国元文生, 荒井賢一, 伊佐之孝ら : 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
- 15) Lathi KG, Shulman MS, Diehl JT, et al : The use of amrinone and norepinephrine support during emergence from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5 : 250-254, 1991

## Effects of Dopamine and Amrinone on Pulmonary Shunt in Patients Anesthetized with Isoflurane

Fujio Karasawa\*, Isao Takamatsu\*, Kazuhisa Mori\*, Yushi Adachi\*,  
Ken Hashimoto\*, Yoshitaka Uchihashi\*, and Tetsuo Sato\*

\*Department of Anesthesiology, National Defense Medical College, Tokorozawa,  
Saitama, Japan

The effects of dopamine and amrinone on pulmonary shunt were evaluated in patients undergoing major abdominal surgery under isoflurane anesthesia. None of the patients had respiratory disease. Either a low dose of dopamine ( $4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), amrinone ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  bolus administration followed by  $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ), or a combination of the two was administered, and hemodynamic evaluation and arterial and mixed venous blood gas analysis were performed.

Dopamine or amrinone alone induced slight hemodynamic changes; increased cardiac index by both drugs, and increased heart rate and decreased systemic vascular resistance index by amrinone. Combined infusion of dopamine and amrinone increased cardiac index, and decreased pulmonary arterial pressure and

both systemic and pulmonary arterial vascular resistance indices. However,  $\text{PaO}_2$  was not changed significantly. Dopamine did not affect pulmonary shunt. Pulmonary shunt before administration of amrinone was  $7.4 \pm 2.0\%$ , which was changed non-significantly to  $10.9 \pm 2.8\%$  after amrinone. However, the combination of dopamine and amrinone increased pulmonary shunt significantly.

The authors conclude that a low dose of dopamine or amrinone alone does not affect pulmonary shunt or gas exchange under isoflurane anesthesia, but that combination of the two drugs enhances pulmonary shunt. These findings may suggest that the combination of dopamine and amrinone might negatively affect gas exchange in patients with respiratory disease.

**Key Words** : Dopamine, Amrinone, Pulmonary shunt

(Circ Cont 18 : 190~195, 1997)