

冠動脈バイパス術における人工心肺離脱前の アムリノン一回投与量の検討

謝 慶一*, 下川 充*, 北口勝康*
古家 仁*, 庭屋和夫**, 北村惣一郎**

要 旨

冠動脈バイパス術患者69例に対して人工心肺離脱時にアムリノンを投与するに際して適正な一回投与量を検討した。全症例を4群(少量投与群: $0.8 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 15例, 中等量投与群: $1.0 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 18例, 大量投与群: $1.6 \pm 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 18例, 非投与群: 18例)に分け一回投与の後, $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で持続投与し, 心肺離脱直後, 1時間後, 閉胸後の血行動態を比較し検討した。結果は心肺離脱直後収縮期血圧は大量投与群が少量投与群及び非投与群に比べ低値を示し, また中等量投与群が非投与群に比べ有意に低値を示した。少量投与群では閉胸後収縮期血圧は離脱直後に比べ有意に, また中等量及び大量投与群では閉胸後において離脱直後と1時間後に比べ, さらに1時間後において離脱直後に比べ有意に上昇していた。心拍出量では離脱直後及び閉胸後に非投与群が中等量投与群に比べ有意に低値を示した。少量投与群では閉胸後が1時間後に比べ心拍出量は有意に低下し, 非投与群では1時間後が離脱直後に比べ有意に上昇し, 閉胸後が1時間後に比べ有意に低下した。冠動脈バイパス術において人工心肺離脱時のアムリノン投与量は持続投与量が $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の場合, 一回投与量は大量投与($1.6 \pm 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)では心肺離脱直後に平均血圧が有意に低下し, 少量投与群($0.8 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)では, 閉胸後の心拍出量の低下が高度であったため, 中等量

($1.0 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)が適量であると考えられた。

はじめに

アムリノンは phosphodiesterase III を阻害することにより強心作用と血管拡張作用を有し, 人工心肺離脱時の強心薬としても頻用されておりその有効性の報告は多い^{1,2)}。また, その投与方法としては人工心肺離脱前に一回投与後持続静脈内投与が最も効果的であるとされている³⁾が, 投与量に関しては一定をみない。今回, 予定冠動脈バイパス術69例に対して持続投与量を $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ として心肺離脱前のアムリノン一回投与量を少量投与群 ($0.8 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$: group A), 中等量投与群 ($1.0 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$: group B), 大量投与群 ($1.6 \pm 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$: group C), アムリノン非投与群 (group D)に分け適宜的に心肺離脱後の血行動態を比較し, 至適なアムリノン一回投与量について検討した。

対象と方法

対象は奈良県立医科大学付属病院にて施行された予定冠動脈バイパス術69例で group A 15例, group B 18例, group C 18例, group D 18例であった。アムリノン投与方法は心肺離脱約15分前に心肺回路リザーバー内に無作為に $0.6\text{--}2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ を一回投与し, 引き続いて $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で持続静脈内投与した。人工心肺離脱直後に全例に血行動態測定 (after-0)を行い, その結果等を考慮して併用カテコラミンを投与した。併用カテコラミンは心係数が $3.4 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 以下の症例にドパミンを, 収縮血圧が 80 mmHg 以下または体血管

*奈良県立医科大学麻酔科学教室

** 同 第三外科学教室

抵抗が700 dyn·sec·cm⁻⁵以下の症例にノルエピネフリンを併用投与し、さらに心係数が上昇しない場合にドブタミン併用投与を基準とした。血行動態測定はさらに人工心肺離脱1時間後 (after-1)、閉胸後 (after-2) に行った。血行動態は心拍数 (HR)、収縮期血圧 (SBP)、平均肺動脈圧 (MPAP)、心拍出量 (CO)、体血管抵抗 (SVR) を group A, B, C, D 間と各 group における after-0, 1, 2 間で比較検討した。また、人工心肺前として麻酔導入後血行動態安定時に血行動態測定を行い group A, B, C, D 間で比較した。

統計処理は group A, B, C, D 間の比較は oneway ANOVA を行い post hoc 比較として Tukey のHSD 検定を行った。また、各 group における after-0, 1, 2 間の比較は repeated measurement of oneway

ANOVA を行い post hoc 比較として Bonferroni 修正を行った後 paired t-test を行った。また、統計処理計算には SPSS for MS WINDOWS Release 6.0 を使用し、有意水準は p<0.05とした。

結 果

Table 1 に人工心肺前の血行動態を示す。いずれの値においても各 group 間に有意差は認められなかった。Table 2 に心拍数、平均肺動脈圧、体血管抵抗の変化を示す。体血管抵抗は離脱直後、1時間後、閉胸後すべてに非投与群が中等量投与群に比べ有意に高値を示した。また、すべての群において閉胸後が離脱直後及び1時間後に比べ有意に上昇していた。Fig. 1 に収縮期血圧はその変化を示す。after-0, 1, 2 のそれぞれの平均値

Table 1 preECC hemodynamics data

	group A	group B	group C	group D
HR (bpm)	62.0 ± 12.9	59.4 ± 11.1	66.0 ± 18.1	57.4 ± 8.5
SBP (mmHg)	109.2 ± 13.1	105.1 ± 7.8	108.5 ± 10.9	102.5 ± 15.8
MPAP (mmHg)	13.2 ± 3.4	13.9 ± 3.5	13.3 ± 2.5	12.3 ± 4.7
CO (L·min ⁻¹)	3.3 ± 0.6	3.5 ± 0.8	3.1 ± 1.1	3.2 ± 0.7
SVR (dynes·sec ⁻¹ ·cm ⁻⁵)	1807 ± 399	1601 ± 319	1789 ± 477	1773 ± 491

(mean ± S.D.)

Table 2 HR, MPAP, SVR

	after-0	after-1	after-2	
HR	group A	104.0 ± 9.3	106.7 ± 8.2	104.7 ± 6.7
	group B	106.1 ± 8.7	108.1 ± 8.1	107.8 ± 7.5
	group C	108.0 ± 8.7	111.4 ± 10.6	109.5 ± 11.4
	group D	113.8 ± 9.8* ^A)	113.1 ± 10.5	107.2 ± 10.5
MPAP	group A	15.9 ± 2.8	15.5 ± 2.8	15.9 ± 2.7
	group B	17.1 ± 3.1	17.2 ± 3.3	17.8 ± 3.1
	group C	16.4 ± 3.7	17.0 ± 3.1	17.4 ± 3.8
	group D	16.3 ± 5.1	17.7 ± 4.8	16.4 ± 4.4
SVR	group A	797 ± 165	855 ± 194	1132 ± 322* ⁰⁾¹⁾
	group B	644 ± 184	648 ± 136* ^A)	891 ± 198* ⁰⁾¹⁾
	group C	695 ± 191	786 ± 206	938 ± 217* ⁰⁾¹⁾
	group D	820 ± 245* ^B)	818 ± 214* ^B)	1309 ± 482* ^{B)C)0)1)}

*A) : P<0.05 vs. group A, *B) : P<0.05 vs. group B, *C) : P<0.05 vs. group C, #0) : P<0.05 vs. after-0, #1) : P<0.05 vs. after-1 (mean ± S.D.)

(mean ± S.D.: mmHg) は group A は 95.7 ± 14.0 , 101.0 ± 11.5 , 107.3 ± 12.1 , group B は 90.3 ± 6.3 , 94.7 ± 5.5 , 105.0 ± 9.4 , group C は 82.8 ± 9.8 , 98.4 ± 9.3 , 105.9 ± 6.9 , group D は 100.1 ± 11.6 , 96.5 ± 4.0 , 99.5 ± 8.8 であり, 心肺離脱直後に大

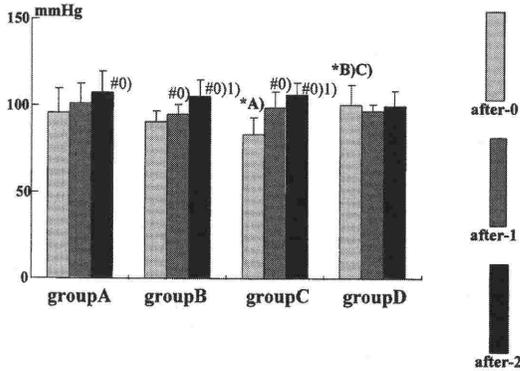


Fig. 1 SBP

* A): $p < 0.05$ vs. group A, * B): $p < 0.05$ vs. group B,
* C): $p < 0.05$ vs. group C,
0): $p < 0.05$ vs. after-0, # 1): $p < 0.05$ vs. after-1

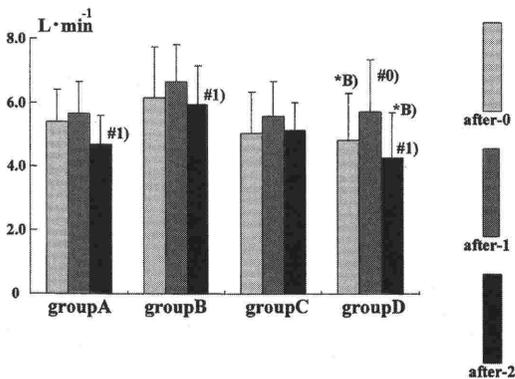


Fig. 2 CO

* B): $p < 0.05$ vs. group B, # 0): $p < 0.05$ vs. after-0,
1): $p < 0.05$ vs. after-1

abbreviation

HR: heart rate, SBP: systolic blood pressure, CO: cardiac output, MPAP: mean pulmonary artery pressure, SVR: systemic vascular resistance,

group A: low dose Amrinone (0.8 ± 0.1 mg·kg⁻¹),
group B: moderate dose Amrinone (1.0 ± 0.1 mg·kg⁻¹),
group C: high dose Amrinone (1.6 ± 0.2 mg·kg⁻¹),
group D: non Amrinone,
after-0: immediately after cardiopulmonary bypass (CPB),
after-1: 1 hour after CPB, after-2: after chest closure

量投与群が少量投与群及び非投与群に比べ, 中等量投与群が非投与群に比べ有意に低値を示した. 少量投与群では閉胸後が離脱直後に比べ有意に, また中等量及び大量投与群では閉胸後が離脱直後と1時間後に比べ, さらに1時間後が離脱直後に比べ有意に上昇していた.

Fig. 2 に心拍出量の変化を示す. after-0, 1, 2 のそれぞれの平均値 (mean ± S.D.: L·min⁻¹) は group A は 5.4 ± 1.0 , 5.7 ± 1.0 , 4.7 ± 0.9 , group B は 6.1 ± 1.6 , 6.6 ± 1.2 , 5.9 ± 1.2 , group C は 5.0 ± 1.3 , 5.6 ± 1.1 , 5.1 ± 0.9 , group D は 4.8 ± 1.5 , 5.7 ± 1.6 , 4.3 ± 1.4 であり, 離脱直後及び閉胸後に非投与群が中等量投与群に比べ有意に低値を示した. 少量投与群では閉胸後が1時間後に比べ有意に低下し, 非投与群では1時間後が離脱直後に比べ有意に上昇し, 閉胸後が1時間後に比べ有意に低下した.

また, ノルエピネフリンの投与量及び投与症例数は group A, B, C, D でそれぞれ 0.057 ± 0.016 , 0.072 ± 0.025 , 0.073 ± 0.031 , 0.050 ± 0.016 (mean ± S.D.: $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) 及び13例中10例, 15例中13例, 16例中12例, 17例中10例であった. ドパミンは 5.6 ± 1.7 , 6.0 ± 1.5 , 6.0 ± 1.7 , 6.0 ± 1.4 (mean ± S.D.: $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) で投与は全例に行われていた.

考 察

人工心肺離脱時のアマリノンの投与量は Bailey ら⁴⁾ が有効血中濃度を維持するためには一回投与量 $1.5-2.0$ mg·kg⁻¹, 持続投与量 10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ が必要であるとしているが, Lathi ら^{5,6)} は人工心肺離脱後は血中濃度を効果の指標にするには問題があり, 心肺離脱時に一回投与量 0.75 mg·kg⁻¹, 持続投与量 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ でアマリノン投与し効果が得られたとしている. また, 仲田ら⁷⁾ は一回投与量 0.5 mg·kg⁻¹, 持続投与量 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の投与で心拍出量の増加を認め, 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ の持続投与では血管拡張による体血圧の減少が危惧される, など種々の報告がみられる. 今回著者らは予定冠動脈バイパス術に対して持続投与量を 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ として人工心肺回路内への一回投与量の差で非投与群を加えて比較した. その結果心拍出量において少量投与群と非投与群において閉胸後の心拍出量に有意な減少を認めた

が、中等量及び大量投与群投与では認められなかった。また、中等量投与群は非投与群に比べ閉胸後の心拍出量が有意に高値を示した。これは過去に著者ら⁸⁾が非投与群と投与群で比較した結果と一致する。次に、収縮期血圧はアムリノンを投与した群すべてにおいて離脱1時間後と閉胸後に離脱直後に比べて有意な上昇を認めた。これは結果で示したように投与群の多くにノルエピネフリンを併用投与したためと考えられる。一方、非投与群では有意な変化は認められなかった。これは非投与群がアムリノンを投与した群に比べ血管抵抗の値からもノルエピネフリンの併用投与が必要とされた症例数及び量が少なかったためと考えられる。アムリノンの投与はカテコラミンとの併用投与がより効果的であるとの報告は多い⁹⁻¹¹⁾。特に、開心術において人工心肺離脱時にアムリノンを投与する場合ノルエピネフリンの併用投与は心拍出量及び動脈圧の維持という点からも有効であると考えられる^{12,13)}。以上より、閉胸後の心拍出量と人工心肺離脱直後の収縮期血圧のバランスを考慮した場合中等量投与が最適であると考えられる。

結 論

予定冠動脈バイパス術において人工心肺離脱時のアムリノン投与量は持続投与量が $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ の場合、一回投与量は大量投与($1.5\pm 0.2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)では心肺離脱直後に平均血圧が有意に低下し、少量投与群($0.8\pm 0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)では、閉胸後の心拍出量の低下が高度であったため、中等量($1.1\pm 0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)が適量であると考えられた。

文 献

- 1) Fita G, Gomar C, Jimenez MJ, et al: Amrinone in perioperative low cardiac output syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 34: 482-485, 1990
- 2) Goenen M, Pedemonte O, Baele P, et al: Amrinone in the management of low cardiac output after open heart surgery. *Am J Cardiol* 56: 33B-38B, 1985
- 3) 松永 仁, 浅野 献一, 鷲尾正彦ら: 心臓外科領域における Win40860 (アムリノン) の臨床効果及び安全性の検討. *臨床と研究* 67: 251-264, 1990
- 4) Bailey JM, Levy JH, Rogers G, et al: Pharmacokinetics of Amrinone during cardiac surgery. *Anesthesiology* 75: 961-968, 1991
- 5) Lathi KG: Amrinone in patients under going cardiac surgery. *Anesthesiology* 77: 215, 1992
- 6) Lathi KG, Shulman MS, Diehl JT, et al: The use of amrinone and Norepinephrine for inotropic support during emergence from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 5: 250-254, 1991
- 7) 仲田房藏, 何 琳, 山本弘之ら: 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
- 8) 謝 慶一, 岸 勝佳, 井上聡己ら: 人工心肺離脱時のアムリノン投与, 非投与での併用カテコラミンの検討. *循環制御* 17: 11-14, 1996
- 9) Royster RL, Butterworth JF, Prielipp RC, et al: Combination inotropic effects of Amrinone and Epinephrine after cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 77: 662-672, 1993
- 10) 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(3): 503-506, 1988
- 11) Uretsky BF, Lawless CE, Verbalis JG, et al: Combined therapy with Dobutamine and Amrinone in severe heart failure. *Chest* 92(4): 657-662, 1987
- 12) 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(6): 495-501, 1993
- 13) 謝 慶一, 北口勝康, 古家 仁ら: 人工心肺離脱時のアムリノン, ノルエピネフリン併用療法. *臨床麻酔* 20(2): 213-216, 1996

Evaluation of the Optimal Single Dose of Amrinone during Cardiopulmonary Bypass on Coronary Artery Bypass Surgery.

Keiichi Sha*, Mitsuru Shimokawa*, Katsuyasu Kitaguchi*,
Hitoshi Furuya*, Kazuo Niwaya**, and Soichiro Kitamura**

*Departments of Anesthesiology, and **Surgery III,
Nara Medical University, Nara, Japan

We evaluated the optimal single dose of Amrinone during cardiopulmonary bypass (CPB) on coronary artery bypass graft surgery. The study population comprised 69 adult patients, and they were divided to four groups (low dose Amrinone group; $0.8 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; $n=15$, moderate dose Amrinone group; $1.0 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; $n=18$, high dose Amrinone group; $1.6 \pm 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; $n=18$ and non Amrinone group; $n=18$). Amrinone was administered into the venous reservoir near the end of CPB, followed by intravenous infusions with $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ in Amrinone groups. Hemodynamic measurement were determined at immediately after CPB, at one hour after CPB and after the chest closure.

The systolic blood pressure reduced significantly in high dose group compared with low dose and non Amrinone groups, and in moderate dose group com-

pared with non Amrinone group at immediately after CPB. The cardiac output reduced significantly in non Amrinone group compared with moderate dose group at immediately after CPB and after the chest closure, and decreased significantly after the chest closure compared with one hour after CPB on low dose and non Amrinone groups.

The moderate single dose Amrinone ($1.0 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) during cardiopulmonary bypass followed by intravenous infusions of $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ was optimal for coronary artery bypass graft surgery, because the systolic blood pressure reduced significantly in the high dose Amrinone ($1.6 \pm 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) compared with the low dose Amrinone ($0.8 \pm 0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) at immediately after CPB, and the cardiac output decreased significantly after the chest closure compared with one hour after CPB on low dose group.

(Circ Cont 18 : 213~217, 1997)