

症 例

人工心肺中灌流圧上昇時のアムリノンの効果

堀本 洋*, 黒 寄 明 子*, 水 村 郁*
宝 積 健*, 小 幡 良 次*

要 旨

主な麻酔薬をフェンタニールとした10例の先天性心疾患根治術症例の人工心肺中灌流圧の上昇に際し、血管拡張作用と心筋収縮力増強作用とを持つアムリノン 1 mg/kg のボラス投与の後 10 μ g/kg/min の持続投与を行った。灌流圧は投与前値の平均65%に低下し、その後適正なレベルを維持することができた。アムリノンを人工心肺中の灌流圧上昇時に使用し、確実に安定した効果が得られた。

はじめに

人工心肺からの送血量が一定の状況下での血圧上昇は体血管抵抗の上昇を意味する。体血管抵抗の上昇が続けば人工心肺からの離脱時には心臓の後負荷を増大させ、不全心の仕事量を、結果的には心筋酸素消費量を増大させる危険性がある。著者らは小児の心臓開心手術後においては後負荷減少療法は必須なものと考えてきた。したがって、人工心肺中に灌流圧が増大した時には灌流量を減少させるのではなくクロールプロマジンの適宜投与によって灌流圧を低下させていた。体血管抵抗減少作用とカテコラミン受容体を介さない心筋収縮力増強作用をも持つアムリノンを、人工心肺中の灌流圧上昇時の調節と人工心肺離脱後の心筋収縮力増強やカテコラミン投与量の削減を目的に利用しようと考えた。

対象と方法

10例の先天性心疾患開心根治術で人工心肺中に

平均灌流圧70 mmHg 以上が5～10分間以上続いた時か、人工心肺灌流技師によって灌流圧低下を目的にクロールプロマジンを2～3回人工心肺回路内へのボラス投与が繰り返されても恒常的な適正血圧維持が出来ない時とした。患児の年齢は生後4ヶ月から4才2ヶ月までの平均23.5ヶ月、手術時平均体重9.0 kg で、疾患の内訳は、心室中隔欠損症8例、心室中隔欠損症+肺動脈弁狭窄症1例、肺動脈弁閉鎖症+心室中隔欠損症1例であった。肺血流量/体血流量比 (Qp/Qs) が1以上の8例はいずれも肺高血圧症を合併していた。なお人工心肺には非拍動性のポンプを用いた。

アムリノンは人工心肺中患児の中心静脈内に1 mg/kg を10分間でボラス投与したのち10 μ g/kg/min で持続投与した。

結 果

麻酔薬として主にフェンタニールを用い人工心肺迄の平均投与量は27.9 μ g/kg/h で、吸入麻酔薬を併用したものは9例だった。内訳はイソフルラン (吸入濃度0.2～1.0%) のみ2例、イソフルラン (吸入濃度0.3～1.0%) + 亜酸化窒素 (吸入濃度50～60%) 4例、セボフルラン (吸入濃度0.4～1.0%) + 亜酸化窒素 (吸入濃度50～66%) 2例、亜酸化窒素 (吸入濃度50%) のみが1例だった。また、人工心肺中に投与されたフェンタニールは平均12.7 μ g/kg であった。

アムリノンが投与されたのは大動脈遮断後平均21.3分 (3～77分)、平均中心体温 24.7℃、平均ヘマトクリット値 28.9%、人工心肺流量は1.6～2.4 L/M²/min の時で、それまでに使用されていたクロールプロマジンの投与量は平均2.9 mg/kg (0.9～5.1 mg/kg) であった。

*静岡県立こども病院麻酔科

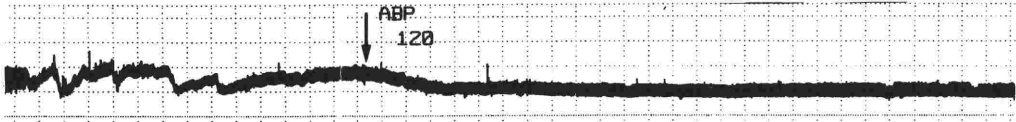


図 1 歳3ヶ月、体重6.3kgの心内膜床欠損症児の人工心肺中の灌流圧。↓はアムリノン1mg/kgのボーラス投与（その後10 μ g/kg/minで持続投与）。投与後記録の端まで約1時間半。アムリノン投与前の灌流圧の振れはクロールプロマジンによる一過性の低下を表す。クロールプロマジンは2.5, 5, 7.5, 10mgの4回、計25mg投与された。

アムリノンの投与によって得られた灌流圧の最低収縮期圧は投与前値に比べて平均65%に低下した。10例中灌流圧が過度に低下し投与量を減少したり灌流圧を上昇させるような薬物が投与されることはなかった。人工心肺時間が4時間41分だった肺動脈弁閉鎖+心室中隔欠損症に対するラステリー手術時に、灌流圧を低下させる目的でアムリノンの持続投与に加えてクロールプロマジン2.5mgが2回、計5mgが追加投与された。

考 案

人工心肺中の予期せぬ高灌流圧発生時にアムリノン1mg/kgのボーラス投与と10 μ g/kg/minの持続投与は、灌流圧を適正なレベルにコントロールすることができた。著者らの施設のアムリノン投与のタイミングは、灌流圧が上昇した場合は灌流圧を適正なレベルまで下げる目的で、また上昇しない症例においては復温する際に後負荷減少効果を目的に同量投与するようにしている。

人工心肺中は低体温、血液希釈、非拍動性流量などが生体に著しいストレスとなり、多くの血管作動性物質が生体から遊離することが知られている^{1,2)}。それらの物質の中でもカテコラミン、バソプレシン、トロンボキサン、アンジオテンシンIIなどが人工心肺中の灌流圧上昇に絡んでいると言われている¹⁾。小児では人工心肺中のカテコラミンなどの血管作動性物質の上昇度は成人に比べ高いようで²⁾、処置を必要とする灌流圧上昇が発生する可能性が高い、と言えよう。

では適正な灌流圧とはどの程度なのであろうか？以前は術後神経学的機能障害の発生を予測する因子として、成人を対象としたデータではあるが、平均動脈圧が50mmHgを割っている総時間が挙げられていたが³⁾、それも後に他の研究者らによっ

て否定された^{4,5)}。低体温中は平均灌流圧から中心静脈圧を引いて計算できる脳灌流圧が35~40mmHg以上であれば脳循環が十分保たれることから、Hindman^ら¹⁾は25~29℃ぐらいの低体温中であれば目的とする脳灌流圧を40mmHg以上にすべきだ、と推奨している。反対に灌流圧の上限についての研究はなく、80~110mmHgでもそれに反駁する人はほとんどいない。しかし術前値を越えて維持する必要はなく、また高灌流圧のまま人工心肺を離脱させようとするれば後負荷を増加させたままになる可能性もある。中心静脈圧がほとんど0mmHgのような状況下での人工心肺中は、やはり低体温中であれば小児では灌流圧を40~70mmHgの間に維持すべきだと考えている。

灌流圧が上昇した際の対処法として、血管拡張薬や血管作動性物質の拮抗薬を用いるのが原則であろう。開心術中の β ブロッカー使用はその心筋抑制効果から勧められない。レニン-アンジオテンシン転換酵素抑制薬は経口薬としてはあるものの、注射薬としての製剤がない。あらかじめ経口投与しておいたとしても、作用発現までの時間を要することとその長時間作用により灌流圧の上昇に対する急速な調節は困難である。したがって、血管拡張薬が灌流圧低下を目的とする際の主流となる。灌流圧の低下にはニトログリセリンが各施設でよく用いられているが、その効果は一定ではなくYaster^ら⁶⁾は小児において40 μ g/kg/minの投与でも望む効果が得れなかったとしている。三澤^ら⁷⁾は成人を対象として人工心肺中の灌流圧調節にニトログリセリンとPGE₁を併用し体血管抵抗の上昇は抑えられなかったが、ニトログリセリン単独群よりは正常値に近く、ニトログリセリンの投与量も減少傾向にあったことを報告している。

Tobias^ら⁸⁾はECMO中に発生した高血圧に対し、

カルシウム拮抗薬であるニカルジピンにより血圧をコントロールできた症例を報告している。ニカルジピンはニトロプルシッドのように毒性を持つ代謝産物を産生しない、 β ブロッカーのように気管支の感受性を上昇させない、カルシウム拮抗薬の中で最も心筋抑制作用が少ないなどの利点はある。

その点アムリノンは心筋細胞内と末梢血管平滑筋内のサイクリック AMP を上昇させて、末梢血管抵抗を低下させると共に、臨床上では疑問視されながら⁹⁾も薬理的には心筋収縮力増強作用があるとされている。その陽変力作用を期待して血管拡張作用のみのニトログリセリン、PGE₁やニカルジピンよりもアムリノンを選択したのである。今回アムリノンによってほぼ完全に人工心肺中の灌流圧のコントロールが可能になった。

先天性心疾患の手術後も術前の肺血管抵抗の高かった症例では術後早期は依然と高く、また反応性に肺高血圧症になる症例もある。Robinsonら¹⁰⁾はアムリノンには体血管抵抗と共に肺血管抵抗も減少させる作用があると臨床例で確認している。また、その減少程度は高い肺血管抵抗ほど強く出るようなので肺高血圧遺残が懸念される、あるいは肺血管の反応性が高い症例でもアムリノンが適応となると考えている。

ま と め

10例の先天性心疾患の根治術時、人工心肺中に発生した灌流圧の上昇時にアムリノン 1 mg/kg のボラス投与の後10 μ g/kg/min の持続投与を行った。これにより灌流圧の調節がほぼ完璧に行えた、術後の後負荷減少療法に適応できる、心筋収

縮力増強作用と、肺血管抵抗減少効果が期待できることなどから、小児の開心術症例にはアムリノンをはじめとする phospho-diesterase III 阻害薬は有効な薬物と思われる。

文 献

- 1) Hindman BJ, Lillehaug AL, Tinker JH : Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. *Cardiac Anesthesia 3rd edit* (Edited by Kaplan JA) W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1993, pp. 919-950
- 2) Anand KJS, Phil D, Hansen DD, et al : Hormonal-Metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 73 : 661-670, 1990
- 3) Stockard JJ, Bickford RG, Chir B, et al : Pressure-dependent cerebral ischemia during cardiopulmonary bypass. *Neurology* 23 : 521-529, 1973
- 4) Ellis RJ, Wisniewski A, Potts R, et al : Reduction of flow rate and arterial pressure at moderate hypothermia does not result in cerebral dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 79 : 173-180, 1980
- 5) Slogoff S, Reul G, Keats AS, et al : Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 50 : 911-918, 1990
- 6) Yaster M, Simmons RS, Tolo VT, et al : A comparison of nitroglycerin and nitroprusside for inducing hypotension in children: A double-blind study. *Anesthesiology* 65 : 175-179, 1986
- 7) 三澤吉雄, 長谷川嗣夫, 加藤盛人ら : 体外循環中の血管拡張剤投与と末梢循環. *胸部外科* 44 : 294-298, 1991
- 8) Tobias JD, Pietsch JB, Lynch A : Nicardipine to control mean arterial pressure during extracorporeal membrane oxygenation. *Paediatr Anaesth* 6 : 57-60, 1996
- 9) Berner M, Jaccard C, Oberhansli I, et al : Hemodynamic effects of amrinone in children after cardiac surgery. *Intens Care Med* 16 : 85-88, 1990
- 10) Robinson BW, Gelband H, Mas MS : Selective pulmonary and systemic vasodilator effects of amrinone in children: New therapeutic implications. *JACC* 21 : 1461-1465, 1993

Amrinone Controls Perfusion Pressure during Cardio-pulmonary Bypass in Infants and Children.

Yoh Horimoto*, Akiko Kurosaki*, Kaoru Mizumura*,
Ken Hozumi*, Ryohji Obata*

*Department of Anesthesia, Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka, Japan

Cardiopulmonary bypass causes severe stress to patients, especially children, who undergo open heart surgery. This stress may release various vasoactive substances during the bypass period including catecholamines, asopressin, thromboxane, angiotensin II and others, resulting in an increase of perfusion pressure. This phenomenon, under the constant flow with a roller pump, causes an increase of systemic vascular resistance, which forces the heart to work much harder after weaning from cardiopulmonary bypass. The elevation of perfusion pressure should be avoided to optimize the postoperative

course. We have adopted amrinone, which is known to have both vasodilative and positive inotropic effects. Although intermittent administration of chlorpromazine has been used for control of perfusion pressure hitherto, amrinone as a 1 mg/kg intravenous bolus, followed by continuous intravenous administration at the rate of 10 μ g/kg/min was able to control perfusion pressure to the desired level without any vasoactive drugs for restoration of pressure during this period. We concluded that amrinone is suitable for optimal control of perfusion pressure during cardiopulmonary bypass in infants and children.

Key words : Amrinone, Cardiopulmonary bypass, Perfusion pressure, Afterload reduction, Pediatric anesthesia

(Circ Cont 18 : 414~417, 1997)