

術中循環管理におけるアムリノンとミルリノンの使い方

小口 健史*

アムリノンとミルリノンは cyclicAMP 分解酵素であるフォスホジエステラーゼⅢを阻害することにより細胞内 cyclic AMP の濃度を増加させ強心作用を発揮し, 同時に血管拡張作用も有する. 心筋細胞における作用機序としては, フォスホジエステラーゼⅢの阻害により, 心筋細胞内の cAMP 濃度が上昇し, プロテインキナーゼ A の活性化を介して細胞内カルシウム濃度を上昇させ, 心筋収縮力が増大する. 本薬物の有用点としては, アドレナリン受容体を介さずに作用するため, Down regulation が起きている状態でも強心作用を発揮する点が挙げられる. また単一の薬物で強心作用と血管拡張作用を発揮でき, 心拍出量の増加と共に前負荷と後負荷の軽減が可能となることも特長の一つといえる.

術中循環管理における適応としては, まず心疾患を有する患者の非心臓手術における使用が挙げられ, 特に拡張型心筋症患者においては理想的薬物といえる¹⁾. 拡張型心筋症患者の麻酔においては, 前負荷と後負荷の適切な管理, 心収縮力の保持, 心房細動や心室性期外収縮などの不整脈対策が重要とされている. これに対し従来は, 強心作用を持つカテコラミン製剤と, 前負荷と後負荷調節目的で硝酸剤やプロスタグランディン E₁などの血管拡張薬の併用が行われてきた^{2,3)}. しかし, カテコラミン製剤には陽性変時作用による不整脈の悪化の可能性や, 長期投与では心筋細胞膜 β 受容体の down regulation による耐性の問題がある. これに対して強心作用と血管拡張作用を併せもつ薬物としてアムリノン, そして最近ミルリノンが使用可能となった. またフォスホジエステラーゼⅢ阻害薬は心血管手術, 特に体外循環離脱時の強

心薬として有効とされており, カテコラミン抵抗性の心不全に対しアムリノンが著効した症例などが報告されている^{4,5)}. さらに, 侵襲の大きな手術における末梢循環維持目的の使用にも有用と考えられる⁶⁾. 臨床使用量としてはアムリノンでは 3~5 分間で 1.0 mg/kg のローディング後に 5~15 μ g/kg/min の持続投与が, ミルリノンでは 10 分間で 50 μ g/kg のローディング後に 0.25~0.75 μ g/kg/min の持続投与が推奨されている.

実際の使用例を提示する¹⁾. 患者は 51 歳, 男性, 身長 161 cm, 体重 51 kg で下肢動脈血栓症の診断で人工血管によるバイパス術が予定された. 既往として 30 歳頃より心房細動を指摘されており, 45 歳より拡張型心筋症と診断されていた. 術前心電図上に頻脈性 (65~195 bpm) の心房細動と多源性心室性期外収縮がみられ, 心エコー上で左室径の拡大 (LVDd 62 mm) と駆出率の低下 (32%) が認められた. 麻酔はミダゾラム 2 mg とフェンタニール 0.2 mg で導入しバククロニウム 8 mg で気管内挿管を行い, フェンタニールとセボフルラン (0~1.5%) で麻酔を維持した. 多源性心室性期外収縮が散発していたことから, カテコラミンの使用は避け, アムリノン (10 mg i.v. + 10 μ g/kg/min) とプロスタグランディン E₁ (40 ng/kg/min) を術中循環維持のために使用した. 術中の循環動態を表 1 に示す. 心係数はアムリノン投与開始直前は 1.2 だったが, アムリノン投与により徐々に増加し 2 時間後には 2.5 にまで改善が認められた. 血圧に関してもアムリノンによる低下はみられず, ポリユームの負荷もありむしろ上昇傾向にあった. 最も心配された頻脈性の心房細動に関しては悪化は認められず, 心室性の期外収縮の増加もなかった. 以上のことから, 不整脈を合併した拡張型心筋症患者の麻酔においてアムリノンの使用は血行

*山梨医科大学医学部麻酔科学教室

動態の改善に非常に有用であると考えられた。

次に、当教室においてアムリノンの末梢循環改善作用を検討した臨床データの一部を提示する⁶⁾。アムリノン 1 mg/kg のローディング後に 5 μ g/kg/min を持続投与した AM 群と、プロスタグランジン E₁ を 0.02 μ g/kg/min で投与した PG 群を対照群と比較している。ローディング後に一時的にアムリノン群で血圧が軽度低下しているが、それ以後は有意な低下は認められなかった (図 1)。心拍数の変動についてはローディング後にアムリノン群で上昇傾向にあったが他の群との有

表 1 拡張型心筋症患者の術中循環動態

	手術開始時	アムリノン 投与直前	アムリノン 投与30分後	PG 併用 2 時間後
血 圧	104/66	106/65	120/80	115/70
心拍数	115	113	105	99
中心静脈圧 (mmHg)	10	11	11	9
肺動脈圧 (mmHg)	30/20	32/19	34/22	32/20
心拍出量 (l/min)	1.8	1.9	2.1	4.0
心係数 (l/min/m ²)	1.1	1.2	1.3	2.5
体血管抵抗 (dyne·sec/cm ⁵)	3049	2848	3139	1518

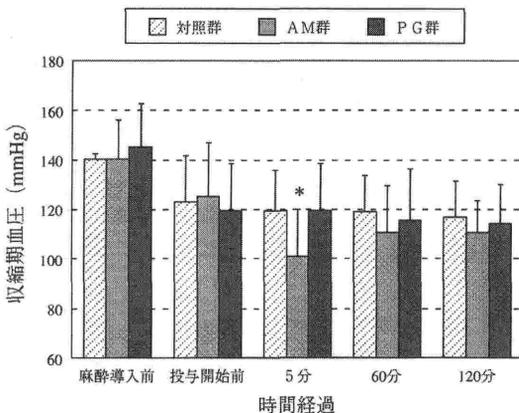


図 1 収縮期血圧への影響 (アムリノン)

* : P<0.05 (対照群, PG 群と比較して)

AM 群 : 1 mg/kg + 5 μ g/kg/min PG 群 : 0.02 μ g/kg/min
(麻酔45 : 576-581, 1996, 野中ら⁶⁾のデータをグラフ化)

意差は認められなかった (図 2)。図 3 に中枢-末梢温度較差の変化を示す。較差がプラスになるほど温度較差が拡がり末梢循環の低下を意味する。対照群では時間経過とともに温度較差が拡がったが、AM 群と PG 群では温度較差の拡がり抑制された。このことから両薬物ともに末梢循環を維持するのに有効であると考えられた。

同様にミルリノンの末梢循環に及ぼす影響についても現在検討中であり、その途中経過をまとめ

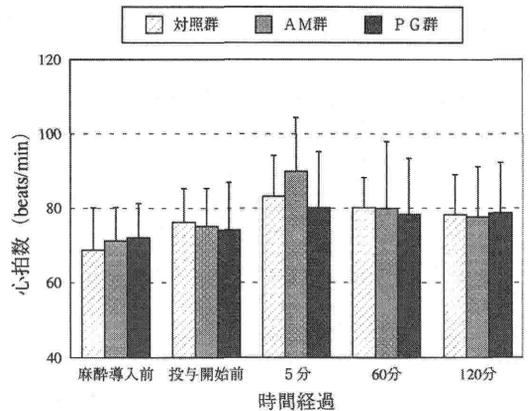


図 2 心拍数への影響 (アムリノン)

AM 群 : 1 mg/kg + 5 μ g/kg/min PG 群 : 0.02 μ g/kg/min
(麻酔45 : 576-581, 1996, 野中ら⁶⁾のデータをグラフ化)

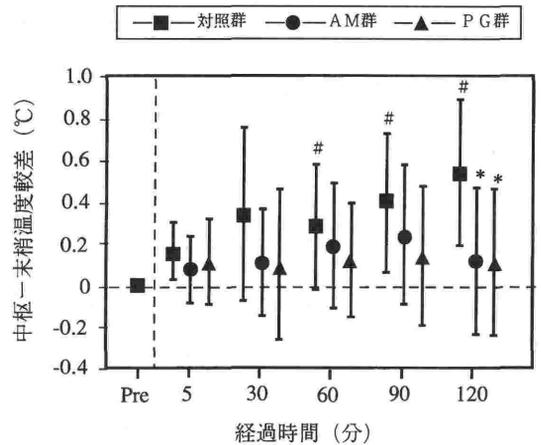


図 3 中枢-末梢温度較差の経時変化 (アムリノン)

: P<0.05 (各群の薬物投与前値と比較して)

* : P<0.05 (対照群と比較して)

AM 群 : 1 mg/kg + 5 μ g/kg/min PG 群 : 0.02 μ g/kg/min
(麻酔45 : 576-581, 1996, 野中ら⁶⁾より引用)

てみた。硬膜外麻酔併用の全身麻酔においてミリリノン25 μ g/kgのローディング後に0.5 μ g/kg/minを持続投与したMIL群と対照群とを比較検討している。収縮期血圧の変動については、ローディング直後の10分時に有意な差ではなかったが上昇傾向が認められた(図4)。これはアムリノンにおいては有意に低下したことと対照的である。心拍数の変動に関しては、対照群より有意に高くはなかったが、投与前値と比較した場合ミリリノン群で有意な上昇が認められた(図5)。図6に中枢-末梢温度較差の変化分を示す。較差がプラスになるほど温度較差が広がり末梢循環の悪化を示すが、対照群では時間経過とともに温度較差が狭

がっているが、ミリリノン群では較差が投与前の値よりも縮む傾向が認められた。図7にレーザー血流計により末梢皮膚血流量を測定した結果を示す。対照群では時間経過と共に血流が低下する傾向にあったが、ミリリノン群ではむしろ増加する傾向が認められた。以上の結果から、ミリリノンにおいてもアムリノン同様末梢循環の改善に有効であることが示された。

このようにアムリノンとミリリノンは麻酔中の心不全状態の改善と末梢循環維持に非常に有用であるが、幾つかの注意が必要とされてる。カテコラミンにおいても同様であるが、まず不整脈の出

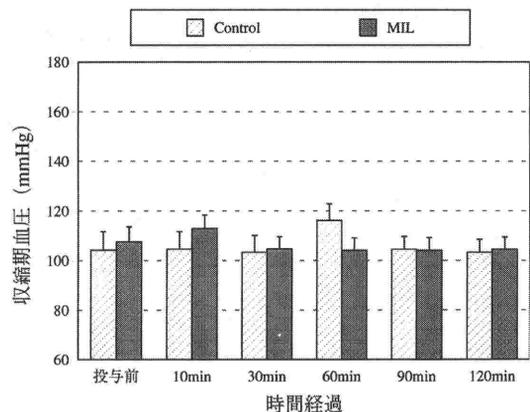


図4 収縮期血圧への影響 (ミリリノン)
MIL群: 25 μ g/kg+0.5 μ g/kg/min

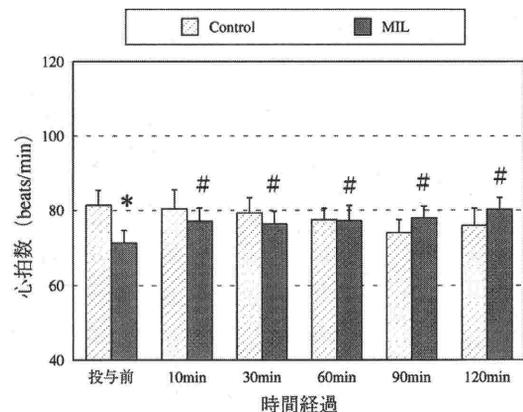


図5 心拍数への影響 (ミリリノン)
: P<0.05 (各群の薬物投与前値と比較して)
* : P<0.05 (対照群と比較して)
MIL群: 25 μ g/kg+0.5 μ g/kg/min

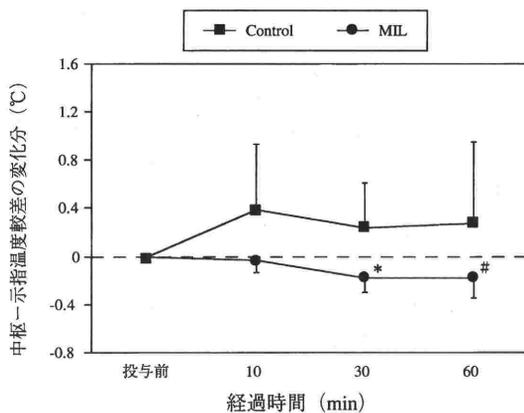


図6 中枢-示指温度較差の経時変化 (ミリリノン)
: P<0.05 (各群の薬物投与前値と比較して)
* : P<0.05 (対照群と比較して)
MIL群: 25 μ g/kg+0.5 μ g/kg/min

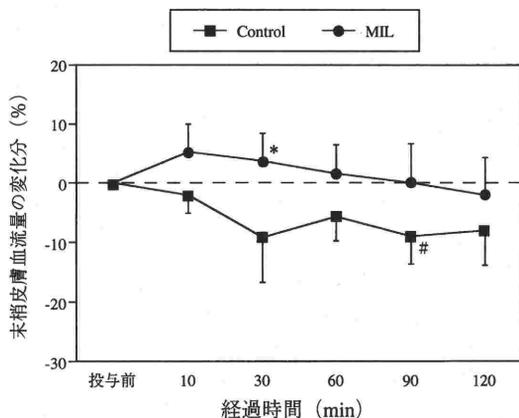


図7 末梢皮膚血流量の経時変化 (ミリリノン)
: P<0.05 (各群の薬物投与前値と比較して)
* : P<0.05 (対照群と比較して)
MIL群: 25 μ g/kg+0.5 μ g/kg/min

現が挙げられる⁷⁾。アムリノンに関しては、当教室のこれまでの使用経験において調節不可能な重篤な不整脈の副作用はなく、前述のような頻脈性不整脈と多源性心室性期外収縮をもつ拡張型心筋症患者においても安全に使用できている。しかし、ミルリノンに関しては不整脈の出現率が高いとされており、国内臨床試験における副作用をみても心室性不整脈（期外収縮、頻拍、細動）の発生率はアムリノンでの4.2%に対してミルリノンでは7.2%であり、アムリノンよりもミルリノンの方が高くなっている⁸⁻¹²⁾。このことから投与前から重症な不整脈を合併している症例ではミルリノンの使用は特に注意が必要と考えられる。当科においてもミルリノンによると考えられる上室性不整脈の多発を認め投与を中止した症例があり、術前より重篤な不整脈を合併している症例に対しては現在のところ使用を控えている。もう一つのフォスホジエステラーゼⅢ阻害薬の注意点として、血管拡張作用をあわせもつことから、Hypovolemiaな状態で投与した場合は血圧低下が強く出現しやすい可能性がある。この他の問題点としては、血小板減少の副作用が挙げられているが、これはミルリノンの方が頻度は少ない（アムリノン 1.7%、ミルリノン 0.5%）とされている⁸⁻¹²⁾。また、手術中などにおける静注製剤による短期間の投与では有用であるが、長期間の経口投与ではあまり良好な成績は得られてはいないようである。

最後にアムリノンとミルリノンの当科における使い分けについては、アムリノンでは血管拡張作用が優位に出やすいとする報告がみられることから¹³⁾、血管拡張をより期待する場合に主に使用し、一方のミルリノンでは心収縮力増強作用をより期待する場合や血小板減少を避けたい場合に使用を考えている。具体的には、急性心不全で血圧が高い場合には従来は血管拡張薬を使用していたが、この場合にはアムリノンが特に有用と考えられ、ミルリノンを使用する場合には血管拡張薬を併用投与している。同じ急性心不全でも血圧が低い場合にはカテコラミンの使用に加えてミルリノンを併用するのが有用と考えている。急性心不全で中等度の血圧がある場合には両薬物ともに有用と考えられるが、ミルリノンは血管拡張作用と強心作用のバランスが良く血圧の変動が少ないとされることからより使いやすい薬物ではないかと期待し

ている。当科での実際の臨床においては、これらのフォスホジエステラーゼⅢ阻害薬のみで循環動態をコントロールすることは少なく、むしろベースとしてアムリノンやミルリノンを一定量持続投与して、体血管抵抗、前負荷、心拍出量などの値を参考にしながら血管拡張薬とカテコラミンを適宜追加投与することが多い。術中末梢循環改善目的の使用ではアムリノン、ミルリノンともに有効であるが、特にミルリノンは硬膜外麻酔併用全身麻酔中でも血圧が下がり難いことから実際の臨床においてはアムリノンや血管拡張薬よりも使いやすくと考えられる。

文 献

- 1) 今井祐介, 小口健史, 岩本竜一ら: アムリノンとプロスタグランディン E₁ の併用による拡張型心筋症の麻酔経験. 循環制御 17 suppl: 55, 1996
- 2) Oguchi T, Kashimoto S, Kanda F, et al: Anaesthetic management of dilated cardiomyopathy with severe ventricular dysrhythmias. Eur J Anaesthesiol 8: 301-304, 1991
- 3) 野中明彦, 花形和之, 熊澤光生: 拡張型心筋症を合併した患者の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌 13(2): 160-163, 1993
- 4) 恒吉勇男, 川崎孝一, 白石良久ら: 体外循環離脱後にアムリノンが著効した1症例. 臨床麻酔 18(10): 1463-1464, 1994
- 5) 奥野恭嗣, 松山元昭, 安川由美ら: 緊急体外循環離脱後の循環不全にアムリノンが有効であった1例. 臨床麻酔 20(7): 1065-1066, 1996
- 6) 野中明彦, 樫本 温, 松川 隆ら: 中枢-末梢温度較差からみた末梢循環への影響, プロスタグランディン E₁ とアムリノンの比較. 麻酔 45: 576-581, 1996
- 7) 橋本敬太郎, 春野明弘, 平澤 明: Milrinone のイヌ実験不整脈に対する作用. Coronary 7(4): 445-450, 1990
- 8) 高野照夫, 清野精彦: 急性循環不全症例に対する Milrinone 静注薬の効果とその薬物動態, 前期第Ⅱ相試験. 臨床と研究 71(2): 536-554, 1994
- 9) 高野照夫, 早川弘一, 清野精彦ら: 急性循環不全症例に対する Milrinone 静脈内持続投与の効果とその薬物動態, 後期第Ⅱ相試験. 臨床と研究 71(3): 798-813, 1994
- 10) 加藤和三, 高野照夫, 早川弘一ら: 急性循環不全に対するミルリノン静注薬の臨床有用性に関する検討, プラセボを対照とした多施設共同二重盲検比較試験. 医学のあゆみ 168(9): 855-869, 1994
- 11) 加藤和三, 高野照夫, 百村伸一ら: ミルリノンの臨床的研究, 第Ⅲ相多施設共同試験. 臨床成人病 24(3): 395-410, 1994
- 12) 尾本良三, 許 俊鋭, 川田志明ら: 開心術後の心不全に対するミルリノン投与効果の検討. 外科診療 36(2): 243-251, 1994
- 13) 石川 淳, 佐藤修一, 百瀬和浩ら: 麻酔イヌにおける Milrinone の血管拡張作用. 薬理と臨床 3(12): 2247-2255, 1993