

原 著

冠状動脈バイパス手術におけるアムリノン投与による
血小板数の変化と術後出血量の検討入江 嘉仁*, 今関 隆雄*, 山田 崇之*, 長澤 城 幸*
片山 康*, 垣 伸明*, 佐藤 康広*, 秦 一 剋*

要 旨

アムリノンを開心術症例に使用し、血小板数に対する影響及び術後出血量との相関を検討した。対象は待期的冠状動脈バイパス手術22症例で、投与群(A群)12例、対照群(C群)10例であった。患者背景、術中データーに有意差はなかった。アムリノンは、人工心肺離脱時に1mg/kgボース投与し、続いて10 μ g/kg/minを持続投与した。平均投与量は7.43 \pm 0.95 μ g/kg/minで、投与期間は26 \pm 5時間であった。血小板数は手術終了直後でA群9.35 \pm 1.72 $\times 10^4/\mu$ lに対しC群11.71 \pm 2.10 $\times 10^4/\mu$ lで有意にA群が少なかったが(P<0.05)、以後は同様に推移した。総輸血量、術後ヘマトクリット値及びドレーン排液量は両群間に有意差はなかった。アムリノン投与による術直後の血小板減少は軽度で、出血量との関連は見られなかった。

キーワード：アムリノン、開心術、血小板減少、ドレーン排液量

はじめに

アムリノンは細胞内のcAMP濃度を増加させ、陽性変力作用と血管拡張作用を併せ持つ薬物であるが、副作用として血小板数の減少が報告されている。しかし、これらの報告は急性心不全に対する内科的治療がほとんどであり、開心術では、人工心肺による血小板の減少が既に存在しているので、アムリノンの投与がこれを助長し、術後出血が危惧される。本研究ではアムリノンを待期的冠

状動脈バイパス手術症例に使用し、血小板数に対する影響及び術後出血量との相関を検討した。

対象と方法

対象は1996年1月から12月に同じ人工肺を使用した待期的冠状動脈バイパス手術症例である。大動脈内バルーンパンピング使用例、再手術例、ステロイド投与中の膠原病症例を除外した22症例で、投与群(A群)12例、対照群(C群)10例であった。両群間の年齢、身長、体重、術前左室駆出率、術前貯血量、血小板数、人工心肺時間、大動脈遮断時間、バイパス本数、術中出血量、輸液量、輸血量等に有意差はなかった(表1, 2)。アムリノンは人工心肺離脱時にリザーバー内に1mg/kgボース投与し、続いて10 μ g/kg/minを中心静脈より持続投与した。カテコラミンはドブタミンを5 μ g/kg/minより開始し、血圧を80mmHg以上に維持するように必要に応じてドパミンやノルアドレナリンの追加投与を行った。血小板数、ヘマト

表1 患者背景

	投与群(A群 n=12)	対照群(C群 n=10)	
年 令(才)	67 \pm 8	63 \pm 6	n.s.
身 長(cm)	155.8 \pm 7.5	161.3 \pm 8.8	n.s.
体 重(kg)	58.9 \pm 8.6	62.6 \pm 9.3	n.s.
左室駆出率(%)	59 \pm 10	70 \pm 13	n.s.
人工心肺(分)	131 \pm 32	139 \pm 38	n.s.
大動脈遮断(分)	84 \pm 27	90 \pm 28	n.s.
バイパス本数	3.17 \pm 0.94	3.00 \pm 1.05	n.s.
術前ヘマトクリット(%)	38.5 \pm 4.5	37.9 \pm 1.6	n.s.
術前血小板(10 ⁴ / μ g)	19.8 \pm 3.4	22.6 \pm 4.2	n.s.

*獨協医科大学越谷病院心臓血管外科

表2 術中データ

	投与群(A群 n=12)	対照群(C群 n=10)	
術前貯血量(ml)	759±78	725±337	n.s.
術中出血量(ml)	691±285	497±253	n.s.
術中輸血量(ml)	811±321	722±393	n.s.
総ヘパリン(ml)	14.6±2.0	14.9±1.9	n.s.
術中輸液量(ml)	2717±531	2350±376	n.s.
術中尿量(ml)	1348±411	1744±1206	n.s.
血液バランス	-1003±333	-1151±328	n.s.
水分バランス	977±598	593±463	n.s.

クリット値は術直前、手術終了直後、6時間後、術後1, 2, 3, 7, 14日後に測定した。術後ドレーン量は挿入中の1日量と総量を計算し、有意差検定にはt検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差とした。

結 果

1. アムリノンの投与量は平均 $7.43 \pm 0.95 \mu\text{g/kg/min}$ で、総投与量は術中で 2.2 mg/kg 、術後で $12 \pm 3 \text{ mg/kg}$ 、平均投与期間は 26 ± 5 時間であった。
2. 血小板数は両群ともに手術直後から術後3日目まで低下し、術後7日で術前値に戻り、更に術後14日では術前値よりも高値を示した。血小板数は手術終了直後ではA群 $9.35 \pm 1.72 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に対しC群 $11.71 \pm 2.10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ で有意にA群が少なかった ($P < 0.05$)。 (図1)
3. 術後ドレーン量は1日量と総量について、両群間に有意差はなかった。 (図2)
4. ヘマトクリット値は両群間に有意差はなかった。 (図3)
5. 術後の総輸血量は自己血を含み、A群 $283 \pm 385 \text{ ml}$ 、C群 $140 \pm 107 \text{ ml}$ で有意差はなかった。

考 察

アムリノンは1978年 Benotti らがうっ血性心不全患者8例に対し、1回静脈内投与を行い、心係数の上昇を得たのが最初の臨床報告であった¹⁾。以後、経口薬が開発され、長期投与が可能となったが、Ansell らは経口投与患者43人のうち、18.6%に血小板減少を報告した。その原因として、末梢における血小板の破壊、血小板寿命の短縮、巨大血小板の増加を指摘していながらも、血小板を

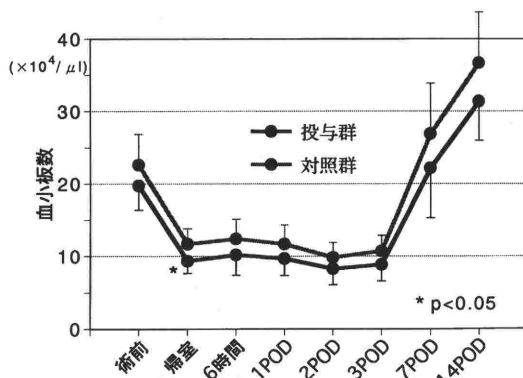


図1 血小板数の推移

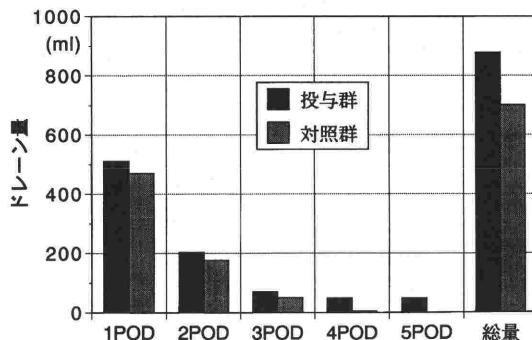


図2 縦隔ドレーン排水量の推移

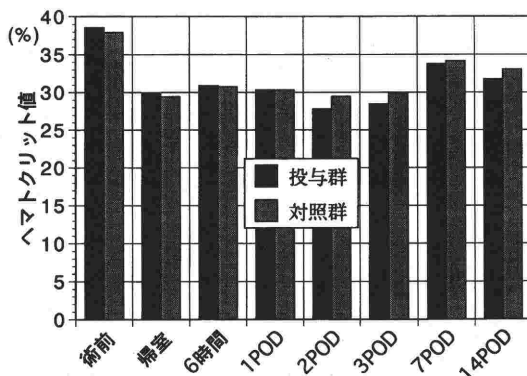


図3 ヘマトクリット値の推移

モニタすればアムリノンの継続投与は可能とした²⁾。また、Wilmshurst は、経口投与の症例で、アムリノンの血中濃度と血小板減少度について、

正の相関を示し、血小板減少は濃度依存的であると報告した³⁾。これらのうっ血性心不全患者の長期経口投与に対し、Hines は開心術後の8症例に持続静注を行い、血小板数と血小板凝集能について、有意な変化を認めなかった⁴⁾。一方、Ross は小児の開心術後患者に、アムリノンの代謝産物であるN-アセチルアムリノンの血中濃度と血小板数の減少に相関を認め、血小板減少の要因としている⁵⁾。実験的では黒沢はアムリノンをヒト血液に添加しても、血小板数、血小板容積比、平均血小板容積及び血小板サイズ分布幅には有意な変化はないことを示した⁶⁾。

以上により、アムリノン投与による血小板減少は副作用の一つとしてあげられるが、内科での使用と開心術後患者では必ずしも一致した意見があるとは言えない。なぜならば、内科的治療に於いて、血小板が10万以下の症例では使用を控えるとされるが、開心術では、人工心肺による血小板の減少が既に存在し術直後の血小板数は10万前後であり、投与による血小板減少の程度よりも、術後出血との関連性がより臨床的に重要視されべきである。しかし、術後出血の評価は術前の状態、術式、術者によるばらつきが大きく、また出血量を的確に表す指標がない。

今回の研究では大動脈内バルーンパンピング使用例、再手術例、ステロイド投与中の膠原病症例を除外した連続待期的冠状動脈バイパス手術症例を無作為に、投与群と対照群に分けた。両群間の術前と術中要素に有意差はなかった(表1, 2)。術後出血の管理として、同種血輸血削減を心がけ全例に術前貯血を行い、術後では血中ヘマトクリット値を指標に両群とも同じ条件下で、術後管理を行った。また、術後出血の指標として、縦隔内に留置したドレーンの排液量を1日量と総量を計算し比較検討した。

瀬浪らはアムリノン使用による血小板の変化を体外循環前後、術翌日、術後3日目、7日目で検討し、対照群との有意差がないことを示したが⁷⁾、今回は手術直後に対照群の $11.71 \pm 2.10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に対し、投与群は $9.35 \pm 1.72 \times 10^4 / \mu\text{l}$ で有意な低下を認めたが6時間後では対照群との差がなくなり、同様な推移をたどった。また、縦隔ドレー

ンの排液量と術後の血中ヘマトクリット値及び輸血量は両群間に有意な差はなく、投与群の有意な出血量の増加はないと思われた。しかしながら、Rossらがアムリノンの血小板減少は投与51±25時間で有意になるとしているのに対し、今回の投与時間は平均26±5時間で短かったため、今後、長期使用例において、血小板数の推移についても検討していく必要があると考えられた。

結 論

アムリノンを待期的冠状動脈バイパス手術22症例に使用し、血小板数の変化及び縦隔ドレーン排液量からみた術後出血量との相関を検討した。アムリノンは、人工心肺離脱時に1mg/kgボラス投与し、続いて10μg/kg/minを持続投与し、平均投与期間は26±5時間であった。血小板数は手術終了直後で $9.35 \pm 1.72 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に、対照群の $11.71 \pm 2.10 \times 10^4 / \mu\text{l}$ に対し有意に減少したが、以後は同様に推移した。術後の総輸血量、術後ヘマトクリット値及び縦隔ドレーン排液量の1日量と総量では、両群間に有意差はなく、アムリノン投与による術直後の血小板減少は軽度で、出血量との関連は見られなかった。

文 献

- 1) Benotti JR, Grossman W, Braunwald E, et al: Hemodynamic assessment of amrinone. *New Engl J Med* 299: 1373-1377, 1978
- 2) Ansell J, Tiarks C, McCue J, et al: Amrinone-induced thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 144: 949-52, 1984
- 3) Milmsurst PT, Al-Hasani SFA, Semple MJ, et al: The effects of amrinone on platelet count, survival and function in patients with congestive cardiac failure. *Br J Clin Pharmacol* 17: 317-324, 1984
- 4) Hines R, Barash P: Amrinone associated thrombocytopenia: dose it occur with short-term administration. *Anesthesiology* 67: 3A, A599, 1987
- 5) Ross MP, Allen-Webb EM, Pappas JB, et al: Amrinone-associated thrombocytopenia; Pharmacokinetic analysis. *Clin Pharmacol Ther* 53: 661-667, 1993
- 6) 黒沢 享, 川音春男, 藤田正敬: アムリノンの in vitro におけるヒト血小板に及ぼす影響。基礎と臨床 26: 127-130, 1992
- 7) 瀬波克彦, 広瀬好文, 野瀬浩文ら: 冠状動脈バイパス手術におけるアムリノン使用と血小板の変化。麻酔 45: 638-641, 1996

The Effects of Amrinone on Platelet Number and Postoperative Bleeding in Patients Undergoing CABG

Yoshihito Irie*, Takao Imazeki*, Takashi Yamada*, Shiroyuki Nagasawa*,
Yasushi Katayama*, Nobuaki Kaki*, Yasuhiro Sato*, Ikkoku Hata*

*Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery,
Dokkyo University Koshigaya Hospital
Saitama, Japan

The thrombocytopenia and postoperative bleeding resulting from administration of amrinone, a new inotropic and vasodilator agent, was evaluated. Patients were randomized to receive no amrinone (n = 10), or amrinone (n = 12) at a loading dose of 1mg/kg in the CPB circuit followed by 10 μ g/kg/min. Preoperative platelet count and hematocrit levels were similar in two groups, and the standard surgical procedures were performed. The duration of administration of amrinone was 26 \pm 5 hr and total amount of

amrinone was 14.2 \pm 3 mg/kg. The platelet count was significantly reduced in amrinone group only at the end of surgery (9.35 \pm 1.72 versus 11.71 \pm 2.10 $\times 10^4/\mu$ l; mean \pm SD, P < 0.05). But there were no significant differences in chest tube drainage or hematocrit levels postoperatively between the groups. In conclusion, thrombocytopenia due to amrinone was slightly and did not attribute to the amount of postoperative bleeding.

Key words : Amrinone, Open heart surgery, Thrombocytopenia, Chest drainage

(Circ Cont 19 : 242~245, 1998)