

原 著

冠動脈バイパス術人工心肺離脱時のアムリノン、
ミルリノン、オルプリノン投与の相違謝 慶一*, 下川 充*, 川口昌彦*, 岩阪友裕*
呉原弘吉*, 井上聡己*, 北口勝康*, 古家 仁*

要 旨

予定成人冠動脈バイパス術45例を対象とし、人工心肺離脱時にアムリノン、ミルリノンまたはオルプリノンのいずれかを無作為に投与し血行動態及び併用カテコラミンを三剤で比較した。血行動態測定は手術開始後血行動態安定時 (C0)、心肺離脱後血行動態安定時 (C1)、閉胸後 (C2) に行った。併用カテコラミンは基本的にドパミン、ノルエピネフリン、ドブタミンの順で選択し、平均動脈圧を60 mmHg、心係数を $3.0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上に維持するよう担当麻酔科医が調節した。結果は併用カテコラミン量でミルリノンがアムリノン、オルプリノンに比べC1、C2で有意にドパミン、ノルエピネフリンとともに低量であった。ミルリノンはアムリノンおよびオルプリノンに比べ陽性変力作用が強く、血管拡張作用が弱いことが示唆された。

はじめに

Phosphodiesterase III 阻害薬は細胞内 cyclicAMP の濃度を上昇させることにより、陽性変力作用と血管拡張作用を有し、心筋酸素消費量を上昇させないという点からも心不全の治療や開心術の人工心肺離脱時の循環補助に頻用されている。現在本邦で主に使用されている Phosphodiesterase III 阻害薬にはアムリノン、ミルリノン、オルプリノンがあり、これらの薬物の人工心肺離脱時の有効性に関する報告は数多く見られる¹⁻³⁾が、この三剤を

比較した報告は見られない。今回、冠動脈バイパス術 (CABG) の人工心肺 (CPB) 離脱時にこれらの三剤を投与し各々の血行動態と併用カテコラミンの相違について比較検討した。

対象と方法

1997年1月から1998年2月に奈良県立医科大学付属病院にて行われた予定成人 CABG 45例を対象とした。麻酔前投薬は入室30分前にスコポラミン0.3 mg、塩酸モルヒネ5-8 mg、ファモチジン20 mgを筋肉内投与した。麻酔維持は全例フェンタニールとミダゾラムの持続静脈内投与とし、全症例に対し麻酔導入直後よりニトログリセリンをCPB 前後に $0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ で持続静脈内投与した。術前に患者の了解を得、アムリノン (A 群: 15例)、ミルリノン (M 群: 15例) またはオルプリノン (O 群: 15例) のいずれかを無作為にCPB 離脱時に投与した。血行動態測定は手術開始後血行動態安定時 (C0)、CPB 離脱後血行動態安定時 (C1)、閉胸後 (C2) に行った。アムリノン、ミルリノンおよびオルプリノンの投与法はいずれも CPB 離脱約15分前にCPB のリザーバー内に一回投与し、直後より持続静脈内投与とした。各々の一回投与量及び持続投与量はアムリノン; $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, ミルリノン; $0.075 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, オルプリノン; $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ とした。CPB 離脱時の併用カテコラミンは基本的にドパミン、ノルエピネフリン、ドブタミンの順で選択し、平均動脈圧を60 mmHg、心係数を $3.0 \text{ l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上に維持するよう各担当の麻酔科医の判断で調節を行った。

*奈良県立医科大学麻酔科学教室

そして、C0, C1, C2の血行動態値及びC1, C2での併用カテコラミン量を三群で比較した。統計処理は血行動態値および患者背景に one-way ANOVAの後、併用カテコラミン量にKruskal-Wallis one-way ANOVA後、post hoc比較としてそれぞれ Student-Newman-Keuls testを行った。また、併用カテコラミンの投与症例数の比較は χ^2 検定で行った。有意水準は $p < 0.05$ とし、統計計算にはSPSS for Windows Medical Pack R 6.0.1を用いた。

結 果

患者背景を表1に示す。いずれも各群間に有意差は認められなかった。表2に平均動脈圧、平均肺動脈圧、心拍出量、体血管抵抗、ヘマトクリットの結果の平均±標準偏差を示す。すべてにおいて各群間に有意差は認められなかった。併用したカテコラミンの投与症例数はそれぞれドパミン (A: 15, M: 15, O: 15), ノルエピネフリン (A: 14, M: 13, O: 15), ドブタミン (A: 1,

M: 1, O: 2) で、投与症例数はすべてにおいて有意差はなかった。図1に併用したドパミン、ノルエピネフリンの投与量の差を示す。ドパミン ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) でC1がA: 6.3 ± 1.5 , M: 5.1 ± 0.9 , O: 7.0 ± 1.7 , C2でA: 6.6 ± 1.6 , M: 5.4 ± 1.5 , O: 6.8 ± 1.6 であり、ノルエピネフリン ($10^{-3}\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) でC1がA: 80.2 ± 42.7 , M: 42.7 ± 23.4 , O: 97.0 ± 25.8 , C2でA: 80.9 ± 42.7 , M: 39.7 ± 25.8 , O: 103.4 ± 43.5 で、ドパミン、ノルエピネフリンともにM群がA群、O群に比べC1, C2で有意に低値を示した。

考 察

開心術における人工心肺離脱後は心筋虚血や心筋保護等の問題より心筋収縮力が抑制された状態であり、カテコラミンなどの薬物による補助が必要となる場合が多い。しかし、過量のカテコラミン投与は不整脈を惹起したり、心筋酸素消費量を増大させる等の副作用を有し、さらに β 受容体の減少作用にて効果が減弱するとされている⁴⁾。一方、Phosphodiesterase III 阻害薬は陽性変力作用と血管拡張作用を有し、心筋酸素消費量を上昇させないという点⁵⁾からも人工心肺離脱時に頻用されており、その作用機序がカテコラミンや強心配糖体とは異なるためカテコラミン無効例での有効性の報告⁶⁾や、カテコラミンとの併用がより効果的であるとする報告も多く見られる^{7,8)}。

Phosphodiesterase III 阻害薬の投与方法は一回投与後持続静脈内投与が一般的であり、今回も一回投与時の血圧低下を最小限にするため人工心肺離

表1 Patients characteristics

	group A	group M	group O
male :	12	12	13
female :	3	3	2
Age	65.5 \pm 7.3	63.9 \pm 5.5	64.3 \pm 9.3
BW (kg)	58.5 \pm 11.5	62.3 \pm 8.5	59.2 \pm 8.1
Ht (cm)	158.3 \pm 9.0	159.7 \pm 8.2	160.0 \pm 8.6

(mean \pm S.D.)

group A : Amrinone, group M : Milrinone, group O : Olprinone,

BW : body weight, Ht : height

表2 Hemodynamic Data

		MBP	MPAP	CO	SVR	Ht
group A	C0	73.0 \pm 5.8	14.2 \pm 3.8	3.6 \pm 1.0	1597 \pm 486	37.8 \pm 5.0
	C1	62.3 \pm 6.5	18.0 \pm 3.3	6.0 \pm 1.6	787 \pm 274	28.8 \pm 5.3
	C2	66.6 \pm 5.4	17.1 \pm 3.1	5.7 \pm 1.3	884 \pm 300	31.5 \pm 6.3
group M	C0	72.1 \pm 6.5	12.8 \pm 3.8	3.7 \pm 0.9	1520 \pm 372	37.5 \pm 5.1
	C1	62.4 \pm 10.9	15.9 \pm 4.3	7.0 \pm 1.5	681 \pm 242	27.8 \pm 5.0
	C2	71.3 \pm 6.4	15.7 \pm 4.4	6.5 \pm 1.9	862 \pm 293	31.1 \pm 6.7
group O	C0	77.3 \pm 6.3	14.4 \pm 4.0	3.9 \pm 0.9	1530 \pm 303	38.0 \pm 4.0
	C1	61.2 \pm 5.0	16.7 \pm 3.5	6.6 \pm 1.9	710 \pm 214	28.2 \pm 4.2
	C2	67.2 \pm 5.8	17.5 \pm 3.7	6.6 \pm 1.9	777 \pm 237	30.9 \pm 5.0

(mean \pm S.D.)

MBP : mean blood pressure (mmHg), MPAP : mean pulmonary artery pressure (mmHg), CO : cardiac output (ℓ/min), SVR : systemic vascular resistance (dynes \cdot sec/ cm^5), Ht : hematocrit (%), C0 : pre cardiopulmonary bypass (CPB), C1 : post CPB, C2 : after chest closure

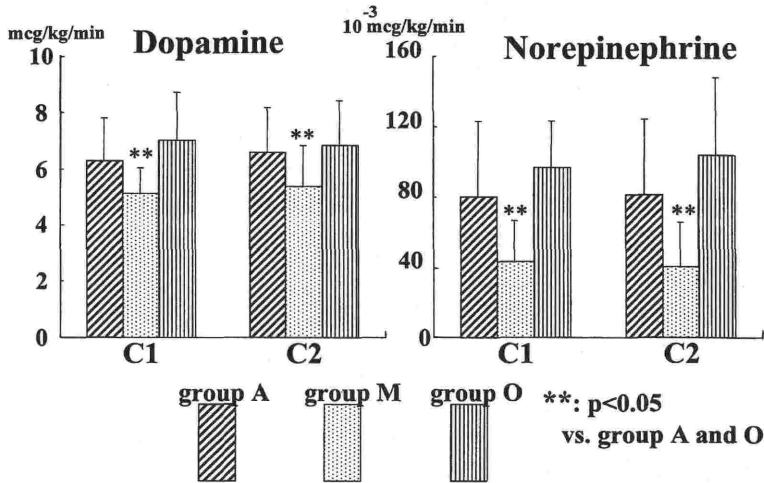


図1. Dose of catecholamines

脱約15分前に人工心肺回路内の静脈リザーバーに一回投与後持続静脈内投与とした。投与量はアムリノン⁹⁾は著者ら⁹⁾が報告した投与量とし、ミルリノン、オルプリノンに関しては諸家の報告^{10,11)}を参考とした。今回の結果でこれらの三剤で血行動態には有意な差がなかったが、これは血行動態を維持するためにカテコラミンを併用したためと考えられる。また、血色素量は心拍出量に影響を及ぼす因子¹²⁾であるが三群間のヘマトクリット値に有意差はなかった。従ってこれら三剤の差違は併用カテコラミン量に表れると考えられ、ミルリノンがアムリノン、オルプリノンに比べ有意にドパミン、ノルエピネフリンとともにC1, C2いずれにおいても低量であったことよりミルリノンがアムリノンおよびオルプリノンに比べ陽性変力作用が強く、血管拡張作用が弱いと示唆された。

Alousi¹³⁾らは1.0 mg·kg⁻¹のアムリノンと0.03 mg·kg⁻¹のミルリノンを麻酔イヌに静脈内投与し同等の陽性変力作用をみとめたためミルリノンはアムリノンの約30倍の強心作用を有するとしており、今回の投与量がアムリノンが約15倍であることよりミルリノンの陽性変力作用がより強く表れた結果と一致する。また、Makela¹⁴⁾らは、エンフルラン麻酔下のイヌにおいてアムリノンとミルリノンは容量依存性に血圧と体血管抵抗の低下を認め、同様の反応性を示すとしている。一方、Vroom¹⁵⁾らはミルリノンはアムリノンなどの他の

Phosphodiesterase III 阻害薬と異なり血管拡張作用において一部血管内皮細胞由来の因子に関係し、機序が少し異なるとしている。今回の結果ではミルリノンがアムリノンに比べ有意にノルエピネフリンの投与量が低量であったことよりアムリノンの方が血管拡張作用が強いと考えられた。また、オルプリノンに関しては、他の二剤と比較した報告は認められず、今回の結果ではミルリノンに対して、アムリノンに似た作用を示した。

従って冠動脈バイパス術患者の人工心肺離脱時に Phosphodiesterase III 阻害薬を投与する場合、心機能が良く動脈圧が高値を示す患者に対してはアムリノンもしくはオルプリノンが、心機能が悪く動脈圧が低値を示す患者にはミルリノンが適していると考えられた。

結 論

予定成人冠動脈バイパス術 45例の人工心肺離脱時にアムリノン、ミルリノン、オルプリノンのいずれかを投与し、ミルリノンがアムリノン、オルプリノンに比べ、ドパミン、ノルエピネフリンの投与量が有意に低量であった。従ってミルリノンがアムリノンおよびオルプリノンに比べ陽性変力作用が強く、血管拡張作用が弱いと示唆された。

文 献

- 1) Doolan LA, Jones EF, Kalman J, et al : A placebo-

- controlled trial verifying the efficacy of Milrinone in weaning high-risk patients from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11: 37-41, 1997
- 2) 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
 - 3) 鶴島雅子, 岩坂日出男, 服部政治ら: 塩酸オルプリノン持続投与の血行動態, 肺酸素化能に及ぼす影響. 麻酔 46: 1053-1058, 1997
 - 4) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al: Decreased catecholamine sensitivity and β adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 307: 205-, 1982
 - 5) 謝 慶一, 下川 充, 川口昌彦ら: 冠動脈バイパス術の人工心肺離脱時におけるアムリノン投与・非投与での酸素需給バランス. 麻酔 46: 635-639, 1997
 - 6) Fita G, Gomar C, Jimenez MJ, et al: Nalda M.A.; Amrinone in perioperative low cardiac output syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 34: 482-485, 1990
 - 7) Olsen KH, Kluger J, Fieldman A: Combination high dose Amrinone and Dopamin in the management of moribund cardiogenic shock after open heart surgery *Chest* 94: 503-506, 1988
 - 8) 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: 213-216, 1996
 - 9) 謝 慶一, 下川 充, 北口勝康ら: 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. 循環制御 18: 213-217, 1997
 - 10) Wright EM, Sherry KM: Clinical and haemodynamic effects of Milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery *British Journal of Anaesthesia* 67: 585-590, 1991
 - 11) 木全心一: オルプリノン(コアテック)臨床麻酔 20: 1035-1039, 1996
 - 12) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 血液希釈の呼吸循環動態に及ぼす影響. 麻酔 41: 225-231, 1992
 - 13) Alousi AA, Johnson DC: Pharmacology of the bipyridines: amrinone and milrinone *Circulation* 73 (suppl III): 10-24, 1986
 - 14) Makela VHM, Kapur PA: Is milrinone equivalent to amrinone during enflurane anesthesia in the dog. *Anesth Analg* 67: 349-355, 1988
 - 15) Vroom MB, Pfaffendorf M, Van Wezel HB, et al: Effect of phosphodiesterase inhibitors on human arteries in vitro *British Journal of Anaesthesia* 76: 122-129, 1996

Differences among Amrinone, Milrinone and Olprinone on Hemodynamics and Combined Catecholamines Use after Cardiopulmonary Bypass in Aorta-Coronary Bypass Surgery

Keiichi Sha*, Mitsuru Simokawa*, Masahiko Kawaguchi*, Tomohiro Iwasaka*,
Koukiti Kurehara*, Satoki Inoue*, Katsuyasu Kitaguchi*, Hitoshi Furuya*

*Department of Anesthesiology, Nara Medical University, Kashihara, Japan

Forty five patients who underwent aorta-coronary bypass surgery were evaluated about the differences among amrinone, milrinone and olprinone on hemodynamics and combined catecholamines use after cardiopulmonary bypass (CPB). Patients were randomly allocated to three groups; group A was infused amrinone (15 patients); group M was infused milrinone (15 patients); group O was infused olprinone (15 patients). Each drug were administered as a single dose into the venous reservoir of the CPB circuit 15 min prior to the end of emergence from CPB, followed by a continuous infusion. Hemodynamics were measured at the time of preCPB (C0), postCPB (C1) and after chest closure (C2). Combined catecholamines

were used in the turn of dopamine, norepinephrine and dobutamine. These doses were modulated to maintain the mean blood pressure >60 mmHg and the cardiac index >3.0 l/min/m² by each anesthesiologist. Hemodynamics (at C0, C1 and C2) and the doses of catecholamine (at C1 and C2) were compared among the 3 drugs. There were no significant differences on hemodynamics among three drugs. In group M, dopamine and norepinephrine doses were significantly lower than those of group A and group O at C1 and C2. Accordingly, it was considered that milrinone had more inotropic effect and less vasodilative effect compared with amrinone and olprinone.

Key words : Amrinone, Milrinone, Olprinone, Aorta-coronary bypass surgery, Cardiopulmonary bypass
(*Circ Cont* 19: 402~405, 1998)