

## 原 著

## ミルリノンの人工心肺離脱時のドパミン使用量への影響

石山 忠彦\*, 川村 淳夫\*, 奥山 克巳\*, 熊澤 光生\*

## 要 旨

小児と成人の開心術において、ミルリノン使用により人工心肺離脱時のドパミンの使用頻度と使用量に差があるかを検討した。ミルリノンは、大動脈遮断解除後、 $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で10分間投与した後、 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で持続静注した。人工心肺からの離脱には、適宜ドパミンを使用した。成人においては、ミルリノンの使用により人工心肺離脱時のドパミン使用量を有意に減少させた。一方小児例においては、ミルリノンの使用にてもドパミンの使用量を減少させなかった。

## 緒 言

ミルリノンは、ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬であり、 $\beta$ 受容体を介さない心収縮の増強、血管拡張を示すため、心不全の治療薬として使用されている<sup>1,2)</sup>。それを心臓手術に使用する利点として、術後の低心拍出状態の改善<sup>3,4)</sup>、内臓血流の保持による術後の菌血症の予防<sup>5)</sup>、動脈グラフトのスパズム予防<sup>6)</sup>などが挙げられている。しかし、ミルリノンは、人工心肺離脱時や術後のエピネフリン、ノルエピネフリンの使用量を減少させないと報告されている<sup>5)</sup>。そこで、今回、成人、小児の開心術において、ミルリノン使用例と非使用例で、人工心肺離脱時と手術室より退室時のドパミンの使用頻度と使用量をレトロスペクティブに検討した。

## 対象および方法

1997年4月から1998年9月の間に心臓の予定手術を受けた、ASA リスク分類1～3の患者20名

を対象に、1997年12月までのミルリノン非使用群、1998年1月からの症例をミルリノン使用群とし比較検討した。成人は、ミルリノン使用群(AM群)5名、ミルリノン非使用群(ANM群)5名の合計10名であった。AM群では冠動脈バイパス術3名、大動脈弁置換術2名、男性4名、女性1名で、ANM群では冠動脈バイパス術(CABG)3名、大動脈弁置換術(AVR)2名、男性3名、女性2名であった。小児は、ミルリノン使用群(CM群)5名、ミルリノン非使用群(CNM群)5名の合計10名で、その内訳はそれぞれ、心房中隔欠損閉鎖術3名、心室中隔欠損閉鎖術2名、男性3名、女性2名であった。

麻酔前投薬として、成人ではミダゾラム $0.05-0.1 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ の筋注を行い、小児ではミダゾラム $0.5 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ の注腸または経口投与を行った。麻酔導入はフェンタニル、ミダゾラムで行い、ベクロニウムを投与して気管内挿管した。麻酔維持はフェンタニル $30-40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、ミダゾラム $0.4-0.6 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ で行った。

ミルリノンは、大動脈遮断解除後、 $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で10分間投与(急速飽和)した後、 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ で持続静注した。人工心肺からの離脱には、収縮期血圧が、成人例では90 mmHg以上、小児では60-70 mmHg以上になるように適宜ドパミンを使用した。人工心肺離脱時と離脱後は、左心房圧を8-12 mmHgになるように管理した。

観察項目は、人工心肺離脱時と手術室より退室時のドパミンの使用の有無とその使用量、人工心肺離脱後の尿量とした。さらに年齢、身長、体重、手術時間、麻酔時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間についても調べた。

統計処理は、ドパミン使用の有無には $\chi^2$ 検定を、ドパミン使用量にはMann-WhitneyのU検定

\*山梨医科大学麻酔科学講座

表1 成人例での背景因子

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	手術時間 (分)	麻酔時間 (分)	CPB 時間 (分)	Ao Clamp 時間 (分)
AM 群	69±4	164±4	68.5±5.1	429±46	513±52	170±12	87±11
ANM 群	61±7	162±5	57.5±4.6	510±44	607±43	150±11	100±7

平均±標準誤差

表2 小児例での背景因子

	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	手術時間 (分)	麻酔時間 (分)	CPB 時間 (分)	Ao Clamp 時間 (分)
CM 群	3±2	99±19	18.5±8.5	209±33	303±35	75±14	38±11
CNM 群	6±2	114±14	22.3±7.2	200±35	280±35	65±14	27±11

平均±標準誤差

表3 人工心肺離脱時と手術室退室時のドパミン使用量

	人工心肺離脱時	手術室退室時
AM 群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	3 (3-5)*	2 (0-5)
ANM 群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	8 (6-10)	5 (3-8)
CM 群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	0 (0-5)	0 (0-5)
CNM 群 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	5 (0-10)	2 (0-5)

中央値 (範囲)

\* $p < 0.05$ , ANM 群に比較して。

を、尿量、年齢、身長、体重、手術時間、麻酔時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間には t 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

## 結 果

成人例においては、年齢、身長、体重、手術時間、麻酔時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間に有意差はなかった(表1)。人工心肺離脱時には両群ともに全例でドパミンが使用されており、使用頻度に有意差はなかった。使用量は、ミルリノン使用群で有意にドパミンの量が少なかった(表3)。手術室退室時には、ミルリノン使用群では4例にドパミンが使用され、非使用群では全例にドパミンが使用されていた。使用頻度に有意差はなかった。使用量についても有意差はなかった(表3)。人工心肺離脱後の尿量に有意差はなかった(図1)。

小児例においては、年齢、身長、体重、手術時間、麻酔時間、人工心肺時間、大動脈遮断時間に有意差はなかった(表2)。人工心肺離脱時と手

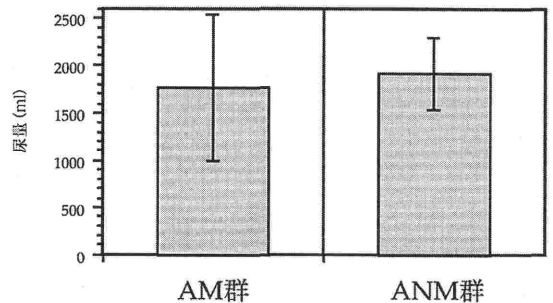


図1 成人における人工心肺離脱後の尿量

両群の尿量に有意差はなかった。平均±標準誤差

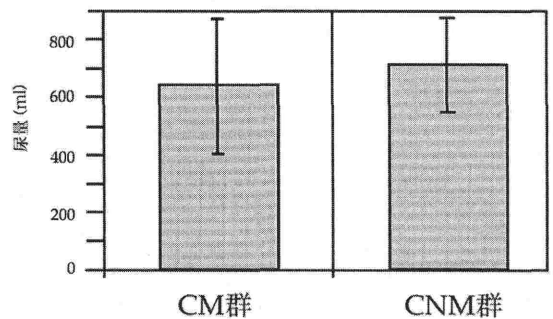


図2 小児における人工心肺離脱後の尿量

両群の尿量に有意差はなかった。平均±標準誤差

術室退室時には、ミルリノン使用群では1例にドパミンが使用され、非使用群では3例にドパミンが使用されていた。使用頻度に有意差はなかった。使用量についても有意差はなかった(表3)。人工心肺離脱後の尿量に有意差はなかった(図2)。

## 考 察

現在人工心肺離脱時の補助薬として使用されているドパミンは、低用量では心拍数に変化を与えずに心拍出量、尿量を増加させることから、人工心肺からの離脱時には有用と考えられる。しかし、高用量では、 $\beta 1$  受容体刺激による心拍数の増加や $\alpha 1$  受容体刺激による末梢血管抵抗の増大による、心筋酸素消費量の増加や催不整脈作用などの好ましくない作用を呈する<sup>7)</sup>。また、ドパミンは肺血管抵抗の増大をもたらすことから、肺血流減少型の心奇形手術では好ましくない<sup>8)</sup>。さらに、ドパミンの長時間使用により、 $\beta 1$  受容体のダウンレギュレーションや $\beta 1$  受容体の機能欠落を引き起こすことなども知られている。そのため、人工心肺離脱時のドパミンは低用量投与が望ましい。ミルリノンは、心拍出量を増加させ、体血管、肺血管を拡張させ、尿量を増加させることから<sup>9)</sup>、人工心肺離脱時の補助薬として有用と考えられる。本研究では、CABG, AVRでの人工心肺離脱時に、ミルリノン非併用ではドパミンが $8 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ と比較的高用量で使用されていた。それに対して、ミルリノン併用は、ドパミン用量を $3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ と有意に下げ、人工心肺離脱時の補助薬として有用であった。

ミルリノンの急速飽和後の半減期は、1.70時間と報告<sup>10)</sup>されている。よって、その急速飽和のみでも人工心肺からの離脱を容易にすると考えられる。実際、一度の急速飽和により人工心肺からの離脱が容易になったという報告がある<sup>11)</sup>。しかし、 $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ の急速飽和後心係数の上昇は45分間しか続かないとの報告もあり<sup>12)</sup>、急速飽和後には持続静注をしたほうが良いと考えられる。今回は、ミルリノンの急速飽和後に持続静注を行ったが、手術室退室時のドパミンの必要量に有意差がなかった。しかし、成人例において、その使用量の中央値はミルリノン併用では $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ なのに対し、ドパミン単独では $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ であり、持続静注も効果があることが示唆された。

ミルリノンの急速飽和を行うと、全身血管の拡張に伴う血圧の低下が観察される。そのため、輸液の管理が重要となる。人工心肺中は、水分の管理が容易なため、急速飽和は人工心肺中より始めるのがよいと考えられる。よって、今回は大動脈

遮断解除後すぐに急速飽和を行った。また、人工心肺後も左心房圧を正常に保つことにより、低血圧に悩まされることはなかった。

ミルリノンは尿量を増加させるといわれている<sup>5)</sup>が、本研究ではミルリノン使用により有意な尿量の増加は観察されなかった。これは対照群の尿量がドパミンにより保たれていたためと考えられる。また人工心肺中に使用したマンニトールやフロセミドも尿量を増加させるため、ミルリノンによるさらなる利尿効果がなかったとも考えられる。しかし、小児においては、ミルリノン使用群ではドパミンの併用は1例のみであったが、ドパミンを3例に使用している対照群と比較して尿量に有意差はなく、ミルリノンには利尿作用があることが示唆された。

ミルリノンは小児においても人工心肺離脱後の心機能を改善するといわれている<sup>13)</sup>。しかし、本研究では小児においてはドパミンの必要量に有意差はなかった。これは、心房中隔欠損症、心室中隔欠損症で心機能が良好な症例を対象としたためとも考えられる。しかし、ドパミンの使用頻度は、ミルリノン使用群では1例なのに対し、非使用群では3例であり、ミルリノンは効果を示している可能性が考えられた。心機能が良好な症例に対するミルリノンの有用性は今後の検討課題と思われる。

## 結 論

大動脈遮断解除後の、ミルリノンの急速飽和とそれに引き続く持続静注は、成人の開心術において、ドパミンの使用量を減少させた<sup>6)</sup>が、小児の開心術においては、ドパミンの使用量を減少させなかった。また、ミルリノン投与による有意な尿量の増加は観察されなかった。

## 文 献

- 1) Likoff MJ, Weber KT, Andrews V, et al : Milrinone in the treatment of chronic cardiac failure: a controlled trial. *Am Heart J* 110 : 1035-1042, 1985
- 2) Biddle TL, Benotti JR, Creager MA, et al : Comparison of intravenous milrinone and dobutamine for congestive heart failure secondary to either ischemic or dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59 : 1345-1350, 1987
- 3) Wright EM, Sherry KM : Clinical and haemodynamic effects of milrinone in the treatment of low cardiac output after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 67 : 585-590, 1991

- 4) Feneck RO : Intravenous milrinone following cardiac surgery: I. Effects of bolus infusion followed by variable dose maintenance infusion. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 6 : 554-562, 1992
- 5) Möllhoff T, Loick HM, Aken HV, et al : Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CBP). *Anesthesiology* 90 : 72-80, 1999
- 6) Li JJ, Doolan LA, Xie B, et al : Direct vasodilator effect of milrinone, an inotropic drug, on arterial coronary bypass graft. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113 : 108-113, 1997
- 7) 有野 亨, 武田信彬 : 心血管系作動薬物としてのドパミン. *LiSA* 7 : 14-18, 2000
- 8) 外須美夫 : ドパミンとドブタミンの周術期循環管理における使い分け. *循環制御* 19 : 160-164, 1998
- 9) Kanda M, Yasuda S, Goto Y, et al : Diuretic effect of phosphodiesterase inhibitors depends on baseline renal function in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 83 : 1274-1277, 1999
- 10) Benotti JR, Lesko LJ, McCue JE, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 56 : 685-689, 1985
- 11) Lobato EB, Florete Jr O, Bingham HL : A single dose of milrinone facilitates separation from cardiopulmonary bypass in patients with pre-existing left ventricular dysfunction. *Br J Anaesth* 81 : 782-784, 1998
- 12) Butterworth IV JF, Hines RL, Royster RL, et al : A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of milrinone in adults undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 81 : 783-792, 1995
- 13) Bailey JM, Miller BE, Lu W, et al : The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 90 : 1012-1018, 1999

### Effects of Milrinone on Dopamine Requirement during the Weaning from Cardiopulmonary Bypass

Tadahiko Ishiyama\*, Atsuo Kawamura\*, Katsumi Okuyama\*, Teruo Kumazawa\*

Department of Anesthesiology, Yamanashi Medical University  
Yamanashi, Japan

We investigated the effects of milrinone on dosage of the administered dopamine that used for weaning from cardiopulmonary bypass (CPB) and at the end of the anesthesia in twenty consecutive patients (ten adults and ten children) undergoing cardiac surgery. In the adult and child cases, patients were divided into two groups (non-milrinone group and milrinone group), respectively. In the milrinone groups, after release of aortic cross-clamp, patients received a bolus infusion of  $50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  over 10 minutes, followed by a maintenance infusion of  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . All pa-

tients were weaned from CPB using dopamine if necessary to achieve a systolic blood pressure over 90 mmHg in adults and over 60-70 mmHg in children, respectively. Milrinone significantly reduced dopamine dosage used for weaning from CPB in adults. On the contrary, the dosage of dopamine was comparable between non-milrinone group and milrinone group in children. Because milrinone significantly decreases the need for dopamine after CBP in adults but not children, it may improve hemodynamic condition after CPB.

**Key words** : Milrinone, Dopamine, Cardiopulmonary bypass

(Circ Cont 21 : 164~167, 2000)