

特集

心臓血管手術後の低心拍出量症候群 (LOS) に対する最新の薬物療法

公文啓二*

はじめに

心臓血管手術後の低心拍出量症候群 (LOS) は、術後心機能低下に伴う生体の酸素需要供給バランスの破綻であると定義されている。心筋保護法、人工心肺体外循環、手術手技、術中術後管理等々の進歩により待機的手術において LOS を呈する頻度は著しく減少した上に、PDEⅢ阻害薬などの登場によりその治療の選択肢は拡大している。しかしながら、重症例、緊急手術、周術期合併症などが原因で LOS は一定の頻度で発症し、かつその治療には難渋することも事実である。本稿では、LOS 治療の流れの中で血行力学的管理、酸素需要供給面からみた治療手段ならびに液性因子に関連する最新の薬物療法に主眼をおいて概説すると共に、今後期待される薬物療法について触れたい。

LOS 治療の原則

心拍出量を規定する 4 因子 (心拍数、前負荷、後負荷、心筋収縮力) の調節が LOS 治療の基本¹⁾となるが、さらに酸素需要供給面からは軽度低体温療法²⁾や一酸化窒素 (NO) 吸入療法³⁾も選択肢となる。

a. 心拍出量を規定する 4 因子の調節と新しい薬物療法 (表 1)

1) 心拍数: 不整脈治療、徐脈を呈する場合には陽性変時作用を有する薬物の投与、体外式ペースメーカーなどで対応する。術後の不整脈治療においても新たな薬物としてコハク酸シベンゾリンや塩酸ピルジカイニドの登場やマグネシウムなど

表 1 LOS に対する血行力学的治療

・心拍数の調節	抗不整脈薬 (コハク酸シベンゾリン, 塩酸ピルジカイニド, マグネシウム)
	GIK 療法
	カウンターショック
	ペースメーカー
・心筋収縮力の増大	カテコラミン (エピネフリン, ドパミン, ドブタミン, イソプロテレノール)
	PDEⅢ阻害薬 (塩酸オルプリノン, アムリノン, ミルリノン)
	塩酸コルホシルダロバート
・前負荷の調節	
	*容量負荷 (代用血漿, 蛋白製剤, 輸血)
	*右心拍出量の増加
	カテコラミン (ドブタミン, イソプロテレノール)
	PDEⅢ阻害薬 (塩酸オルプリノン, アムリノン, ミルリノン)
	肺血管拡張薬 (ニトログリセリン, PGE ₁ , PGI ₂ , 一酸化窒素吸入)
・後負荷の調節	
	*軽減
	末梢血管拡張薬 (α hANP, ニカルジピンなど)
	PDEⅢ阻害薬 (塩酸オルプリノン, アムリノン, ミルリノン)
	ニトロプルジット
	*増大
	α 刺激薬 (ノルエピネフリン, ネオシネジンなど)
	バソプレッシン

その選択肢は拡張してきている。

2) 前負荷: 前負荷は通常中心静脈圧, 右房圧, 肺動脈楔入圧等で評価するが, 超音波心エコーを用いての右室拡張末期容量 (RVEDV) や左室拡張末期容量 (LVEDV) が測定できれば正確であ

*国立循環器病センター外科系集中治療科

る。前負荷の調節は単に循環血液量の調節だけではなく、薬物による調節あるいは影響を考慮しなければならない。すなわち、静脈容量血管拡張作用のあるニトログリセリン、ニトロプルシッドあるいは鎮静薬であるプロポフォル投与は前負荷軽減に作用し、一方、肺血管拡張作用を有する薬物や右心拍出量を増す薬物投与は左心室の前負荷増大効果をもたらす。この範疇に入る最近の薬物治療としてはNO吸入療法やプロスタグランディンI₂があげられる(表2)。

3) 心筋収縮力: LOSに用いる強心薬として従来はドパミン、ドブタミン、エピネフリンなどのカテコラミンが主体であったが、最近ではサイクリックAMP(cyclic AMP)の分解酵素であるフォスフォディエステラーゼ(PDE)活性を阻害し、心筋内cyclic AMP濃度を高め、強心作用を発現するPDEⅢ阻害薬(塩酸オルプリノン、ミルリノン、アルミノンなど)やアデニル酸シクラーゼを直接活性化する塩酸コルホシルダロバートの臨床応用が可能となり、より病態に即した薬物の選択が可能となってきている(表3)。各薬物の作

用には各々特徴があり、病態に即した薬物を選択することが肝要である。長期にわたるカテコラミンの使用によってdown regulationに陥り、強心作用が減弱する場合があるが、かかる病態の治療にはメチルプレドニゾロンが有効である⁴⁾がPDEⅢ阻害薬との併用によってdown regulationの抑制効果も期待できる。

4) 後負荷: LOSでは通常、後負荷過負荷の状態となるが、後負荷軽減療法としての動脈抵抗血管系拡張薬が用いられる。最近の薬物療法として特記すべきは人心房性ナトリウムペプチド(hANP)であろう。hANPは、LOSにおいて亢進する交感神経系、レニンアンギオテンシン(RA)系、アルギニン・バソプレッシン(AVP)系に対するcounter-regulationとしての効果⁵⁾、虚血後の心筋リモデリング抑制効果⁶⁾、浮腫軽減効果^{7,8)}なども期待できる。さらに、前述のPDEⅢ阻害薬は、強心作用のみならず血管平滑筋におけるcyclic GMPの分解も阻害するため、動脈抵抗血管拡張作用を有し、いわゆるinodilatorと呼ばれている。表5は心臓手術患者に対するPDEⅢ

表2 前負荷の調節に用いる薬剤

薬品名	初期投与量	特徴
静注用ニトログリセリン	0.2 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	静脈容量血管系拡張 肺血管拡張
ニトロプルシッド	0.2 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	静脈容量血管系拡張 動脈抵抗血管系拡張
プロスタグランディンE ₁	0.01 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	肺血管拡張
プロスタグランディンI ₂	2ng·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	動脈抵抗血管系拡張 肺血管拡張
一酸化窒素(NO)吸入	1-3 ppm	動脈抵抗血管系拡張 選択的肺血管拡張

表3 LOSに用いる心筋収縮力増強薬

薬品名	初期投与量	特徴
イソプロテレノール	0.005 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	β作用
ドブタミン	3 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	β作用, α作用
ドパミン	3 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	α作用, β作用, 腎血流増
エピネフリン	0.05 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	α作用, β作用
ノルエピネフリン	0.05 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	α作用
アマリノン	5 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	PDEⅢ阻害
塩酸オルプリノン	0.1 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	PDEⅢ阻害
ミルリノン	0.25 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	PDEⅢ阻害
塩酸コルホシルダロバート	0.5 μg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	アデニル酸シクラーゼ活性

表4 LOS に用いる後負荷軽減薬

薬品名	初期投与量	特徴
α 型人心房性ナトリウムペプチド	0.05 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	利尿作用
アムリノン	5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PDEⅢ阻害薬
塩酸オルプリノン	0.1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	PDEⅢ阻害薬
ニカルジピン	0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	カルシウム拮抗薬
プロスタグランディンE ₁	0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	肺血管拡張
フェントラミン	3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	α 受容体遮断
クロルプロマジン	50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	α 作用阻害
ニトロプルシッド	0.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$	血管平滑筋作用

表5 心臓手術患者における塩酸オルプリノンの効果

	Before	After	%change
CI ($\ell/\text{min}/\text{m}^2$)	2.57 \pm 0.76	3.43 \pm 1.12*	+33
SVRI (dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ \cdot m 2)	2354 \pm 793	16.3 \pm 550*	-32
TPRI (dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ \cdot m 2)	729 \pm 343	505 \pm 226*	-31
D $^{\circ}$ O $_2$ ($\ell/\text{min}/\text{m}^2$)	416 \pm 124	556 \pm 189*	+34
Svo $_2$ (%)	58.3 \pm 5.6	69.3 \pm 4.4*	+19
Lactate (m \cdot mol/L)	2.5 \pm 1.3	1.8 \pm 0.5*	+19
UV (m ℓ /hour)	96 \pm 25	147 \pm 45*	+53

*P<0.05

阻害薬のひとつである塩酸オルプリノンの効果を示したものであるが、体血管および肺血管抵抗の低下とともに心拍出量ならびに酸素運搬量の著しい増加効果が得られており LOS 治療に於いて目的にかなった薬物である。従来より後負荷軽減薬としてよく知られていたニトロプルシッドが我が国でも市販されるようになったが、今後期待できる薬物として dopamine receptor agonist (DA1 selective stimulator) があげられる。そのひとつの fenoldopam は強力な体血管拡張作用ならびに腎血管拡張作用を持ち、米国ではすでに周術期の高血圧緊急症などに臨床応用されている⁹⁾が、LOS の後負荷軽減薬としても有用であろう。

一方、後負荷増大を要する場合には通常乗るエピネフリンやネオシネジン等の α 刺激薬の適応となるが、人工心肺体外循環後バソプレッシンの枯渇によってショック状態となるような病態ではバソプレッシン投与が有効である¹⁰⁾。

酸素代謝面からのアプローチ

酸素需要供給バランスを正常化することが LOS の病態に即した治療である。従って LOS 治

療において血行力学的治療に加え、酸素運搬に関与する動脈血酸素化ならびにヘモグロビンを適正化するための酸素療法、陽圧呼吸および赤血球輸血も重要である^{1,11)}。LOS を呈する場合には酸素運搬に多大に関与する動脈血酸素含有量 (CaO $_2$) を正常域 (18~20 vol%) に保つ。血行力学的治療ならびに動脈血酸素含有量の正常化によっても LOS から脱却できない場合には IABP や経皮的心肺補助 (PCPS) などの補助循環に加え、下記の NO 吸入療法や軽度低体温療法が有用な治療手段となる。

一酸化窒素 (NO) 吸入療法

表6はLOS症例に対するNO吸入療法の効果を示したものである。選択的肺血管拡張作用を持つ一酸化窒素吸入による血液酸素化能の向上効果および左心前負荷の増大効果は、動脈血酸素含有量 (CaO $_2$) の上昇、および心拍出量の増加の相乗作用による酸素運搬量 (DO $_2$) の著しい増加作用得られ LOS において有用な治療手段である³⁾。

軽度低体温療法

酸素需要供給バランスの破綻した LOS においては、酸素需要量の減少を意図した軽度低体温療

表6 LOSにおけるNO吸入療法の効果

	before	during
CaO ₂ (vol%)	14.1±1.8	15.4±2.0*
Do2I (ml/min/m ²)	326±58	417±70*
SvO ₂ (%)	55.2±11.3	62.6±11.0*
CI (l/min/m ²)	2.31±0.33	2.71±0.36*
SPAP (mmHg)	40.3±14.5	32.2±7.4*
RAP (mmHg)	11.9±4.4	10.5±3.2

before=before nitric oxide (NO) inhalation, during=during nitric oxide (NO) inhalation, CaO₂=oxygen content in arterial blood, Do2I=oxygen gdelivery index, SvO₂=oxygen saturation of mixed venous blood, CI=cardiac index, SPAP=systolic pulmonary arterial pressure, RAP=right atrial pressure, mctHB=methemoglobin. Data expressed as mean±SD, *=significant compared with the data before NO inhalation (paired Student's t-test).

法は酸素需要供給バランスの適正化, 利尿効果, 心筋収縮力増強効果が期待できる¹¹⁾. 種々の治療に十分に反応せず, 酸素需要量に見合う心拍出量が得られない場合や, 機械的補助循環が困難な症例に対して用いる. 体温冷却は cooling mat を用い, 中枢温として35°C前後を目標に体温を調節する. 十分な鎮静ならびに末梢循環を十分に保つことが重要である.

液性因子に関する治療

a. 交感神経系, RA系, AVPの亢進

LOSにおいては代償機転として働く交感神経系, RA系, AVPの亢進が持続すると後負荷の増大によって心機能は一層低下すると共に, 乏・無尿をきたす. それに伴いNaおよび水の体内貯留が進み, 全身主要臓器の浮腫が進行する. 心臓もその例外ではなく, 心筋浮腫から冠微小循環障害が増長される. 一方, 交感神経系, RA系, AVPに抑制的に作用する心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) および脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) も counter-regulation として分泌亢進するが, LOSのようなショックに陥った病態では十分でない¹²⁾.

交感神経系, RA系, AVP系の亢進に対する治療薬として, RA系阻害薬はショック時の代償機転の破綻をきたし, 病状を増悪する危険性がある¹²⁾. counter-regulation として作用する前述のhANPが現在唯一臨床上使用できる薬物であるが, 開発中のBNPやANPの分解酵素であるエン

ドペプチターゼ阻害薬が今後期待されている.

b. 炎症性サイトカイン

LOSにおいては体外循環の影響も加わり, TNF- α , IL-1 β , IL-6などの炎症性サイトカインが上昇する⁵⁾. これらはいずれも心臓には陰性変力的に作用し, 血圧低下の原因となり, 冠血流量減少や心不全の増悪に拍車を加える¹²⁻¹⁵⁾. しかし, 各種サイトカインに対するモノクローナル抗体あるいは阻害薬は基礎実験上その有効性を示す報告は多いが, 現在臨床上有効で使用可能なものはない. ステロイドや蛋白分解酵素阻害薬が現在臨床応用可能な炎症性サイトカインに対する治療薬である.

心不全では誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase:iNOS) を介した一酸化窒素 (NO) の産生が亢進し, 血中のNO代謝産物濃度が上昇する^{16,17)}. 心臓には内皮細胞, 平滑筋細胞などの冠血管系細胞のみならず, 心筋細胞にも一酸化窒素合成酵素が発現している¹⁸⁾. 心筋でのiNOSの発現は転写レベルで活性調節が行われ, アゴニスト刺激を受けなくてもNOを大量に産生し, 陰性変力作用, 陰性変時作用を示す¹⁹⁾. また, 炎症性サイトカインによる心機能障害にはiNOS由来のNOとO₂⁻とが反応して生成されるONOO⁻が関与していることが明らかにされている²⁰⁾. さらに最近, 敗血症性ショックのみならず心原性ショック²¹⁾や出血性ショック²²⁾においてもNOS阻害薬であるL-モノメチルアルギニン (L-NMMA) やL-ニトロアルギニン (L-NAME) 投与によって血行動態が改善することが報告されているが, LOSの治療として応用するには今後さらなる検討を要する. また, 最近動物実験の段階ではあるが recombinant human erythropoietin (rh-EPO) がiNOS活性を阻害し敗血症性ショック時の昇圧および生存率を改善するという報告²³⁾があり注目されている.

文 献

- 1) 公文啓二: 外科系患者の集中治療. 心臓血管外科. ICUとCCU 23: 405-415, 1999
- 2) Yahagi N, Kumon K, Watanabe Y, et al: Value of mild hypothermia in patients who have severe circulatory insufficiency even after intra-aortic balloon pump. J Clin Anesth 10: 120-125, 1998
- 3) Kumon K, Yahagi N, Imanaka H, et al: Nitric oxide

- inhalation as a chemical assist for the circulation in patients after cardiovascular surgery. *Artif Organs* 23 : 169-174, 1999
- 4) Saito T, Fuse A, Gallagher ET, et al : The effect of methylprednisolone on myocardial beta-adrenergic receptors and cardiovascular function in shock patients. *Shock* 5 : 241-246, 1996
 - 5) de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al : Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, procalcitonin concentrations: Comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 25 : 607-613, 1997
 - 6) Valsson F, Laundin S, Kirno K, et al : Atrial natriuretic peptide attenuates pacing-induced myocardial ischemia during general anesthesia. *Anesth Analg* 88 : 279-285, 1999
 - 7) Haruna M, Kumon K, Yahagi N, et al : Effect of atrial natriuretic peptide (ANP) on blood volume and hepatic blood flow in oliguric patients after cardiovascular surgery. *Anesthesiology* 85 : A96, 1996
 - 8) 公文啓二 : 心臓手術における水分管理と hANP. *LISA* 5 : 546-549, 1998
rHuEPO: Squaditro F et al. *Br J Pharm* 127 : 482-488, 1999
 - 9) Oparil S, Aronson S, Deeb GM, et al : Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive: consensus roundtable on the management of perioperative hypertension and hypertensive crisis. *Am J Hypertension* 12 : 653-654, 1999
 - 10) Argezianno M, Choudhri AF, Oz MC, et al : A prospective randomized trial of arginine vasopressin in the treatment of vasodilatory shock after ventricular assist device. *Circulation* 96 (9 Suppl) : II-286-290, 1997
 - 11) 公文啓二 : 心原性ショックの治療法. *救急医学* 20 : 1076-1079, 1999
 - 12) 池田宇一 : 心原性ショックと液性因子. *HeartView* 4 : 280-285, 2000
 - 13) Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, et al : Shock and tissue injury induced by recombinant human cachetin. *Science* 234 : 470-474, 1986
 - 14) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al : Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 257 : 387-389, 1992
 - 15) Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, et al : Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci USA* 86 : 6753-6757, 1989
 - 16) Winlaw DS, Smythe GA, Keogh AM, et al : Increased nitric oxide production in heart failure. *Lancet* 344 : 373-374, 1994
 - 17) Sherrer-Crobske M, Ullrich R, Bloch KD, et al : Inducible nitric oxide synthase contributes to myocardial depression induced by endotoxemia. *Circulation* 100:I-701, 1999
 - 18) 五十嵐淳介, 西田昌司, 葛谷恒彦ら : 心筋由来 NO と心不全. *Cardiologist* 3 : 367-371, 1998
 - 19) Balligard JL, Ungureanu D, Kelly RA, et al : Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J Clin Invest* 91 : 2314-2319, 1993
 - 20) 尾山純一, 下川宏明, 竹下 彰 : NO と冠動脈疾患. *Cardiologist* 3 : 363-366, 1998
 - 21) Cotter G, Kaluski E, Blatt A, et al : L-NMMA is effective in the treatment of cardiogenic shock. *Circulation* 100 : I-371, 1999
 - 22) Goldstein B, Mickelson D, Want A, et al : N(G)-nitro-L-arginine methyl ester on autonomic modulation of heart rate variability during hypovolemic shock. *Crit Care Med* 27 : 2239-2245, 1999
 - 23) Squaditro F, Altavilla D, Squaditro G, et al : Recombinant human erythropoietin inhibits iNOS activity and reverts vascular dysfunction in splanchnic artery occlusion shock. *Br J Pharmacol* 127 : 482-488, 1999