

## 麻酔科医の立場から 心機能評価, カテコラミンの選択

新見 能成\*

### はじめに

最近の手術, 麻酔, 人工心肺, 心筋保護などの進歩によって, 定型的な手術では比較的円滑に体外循環 (CPB) を離脱することが可能となった。しかし, 患者の高齢化と術前リスクの増大, 難易度の高い手術の導入などにより, CPB の離脱が困難となる症例も依然少なからず存在する。離脱困難の原因は, 低心機能, 手術結果の不良, 換気不良, 出血など多岐にわたるが, なかでも低心機能は心臓麻酔の日常臨床で最も多く遭遇する病態である。CPB 離脱困難に直面したとき, 手術結果と心機能をどのように評価し, 結果をどのように判断し, そしてどのように治療を進めるかといった一連の戦略が必要となる。本稿では, 心機能評価とカテコラミンの選択について述べる。

### 心機能評価

CPB を離脱するには, 十分な心拍出量と重要臓器を灌流できる灌流圧の双方が必要である。例え十分な心拍出量があっても, 体血管が過度に拡張していれば必要な臓器灌流圧が得られない。また, 一見十分な灌流圧が得られていても, 高度に体血管が収縮し, 心拍出量は低下していることもある。従って, 自己心が十分な拍出を行っていることと, このとき血管抵抗が適切で臓器灌流圧が維持されていることを同時に評価する必要がある。

CPB 離脱困難に際しては, まず手術結果の評価を行う。冠動脈バイパスグラフト不全, 弁機能

不全, 遺残逆流, 冠動脈空気塞栓などの手術結果が低心機能の原因であれば, 直ちに CPB を再開し, 再手術を施行する。手術結果に異常を発見できなければ, 次に心ポンプ機能とこれに影響を与える左室収縮機能, 前負荷, 後負荷などの評価を行う。ポンプ機能の低下が不適切な前負荷や後負荷によるものであればこれを適正化し, さらに心筋収縮力が低下していれば, 薬物による補助や機械的補助を導入することが心機能評価の目標となる。また, インターベンションの効果を評価することも重要である。これらの心機能モニターには従来肺動脈カテーテルが広く用いられてきた。しかし, 最近経食道心エコー (TEE) の有用性が注目されている。

### 1) 前負荷の評価

CPB 離脱時には CPB からの送脱血のほか, 体位, ベースメーカーによる心拍数の調節, ニトログリセリンやカテコラミンなどの薬物により, まず前負荷の調節を行う。この際, 左室の過伸展を避け, ポンプ機能を効率よく引き出すように前負荷を決定する。前負荷は, 肺動脈楔入圧 (PCWP) と TEE で測定される左室拡張終期面積 (LVEDA) で評価できる。本来, 収縮前の左室容積である前負荷は, 圧容積関係が一定であれば圧情報から推定することができる。しかし, コンプライアンスの変化する心臓手術では, PCWP は前負荷の指標として妥当性を欠くものであることが指摘されている<sup>1)</sup>。一方, TEE による LVEDA を LVEDV の指標とする場合には, 二次元情報からの三次元情報の推定といった誤差要因が存在する。このような解剖学的仮定のない心プールシンチグラフィを

\*帝京大学医学部附属市原病院麻酔科学教室

ゴールドスタンダードとして、PCWPとLVEDAの精度が検討されている。Hansenら<sup>1)</sup>は、PCWPと心プールシンチグラフィで測定した左室拡張終期容積(LVEDV)の関係を調べた。非手術症例では有意な相関( $r=0.57$ )が得られたのに対し、冠動脈再建術(CABG)後の症例では有意な相関が得られなかったことを報告している。Urbanowicz<sup>2)</sup>らは、LVEDAと心プールシンチグラフィのLVEDVとの相関係数が0.74であることを報告している。また、左室機能が良好であれば、LVEDAとPCWPの間に軽度の相関( $r=0.51$ )が認められるが、低心機能症例では有意な相関が得られない( $r=0.33$ )ことも報告されている<sup>3)</sup>。これらの研究より、前負荷の指標としては、TEEによるLVEDAの方がPCWPより優るものと考えられている。PCWPは左室前負荷の評価としてよりは、過負荷による肺水腫を予防するための指標として有用であろう。

## 2) 駆出率の評価

CPB離脱時は、基本的には心筋収縮力が低下している。心筋収縮力を低下させる要因は、虚血再灌流、心筋への手術侵襲、不十分な心筋保護、 $\beta$ 受容体のdown regulationとdesensitization、心筋保護液の効果の残存、麻酔薬やカルシウム拮抗薬の作用など多様である。駆出率は、前負荷、後負荷などの影響を受けるが、左室の収縮性の評価を行うのに有用である。TEEによる面積駆出率(FAC)は、心プールシンチグラフィで測定した駆出率(EF)と良好な相関を示すことが確かめられている<sup>2,4,5)</sup>。いずれの研究においても相関係数は0.8台である。画像の三次元構築を行えば、さらに相関が高まる<sup>4)</sup>が、現時点の日常臨床では困難である。また、駆出率の変化に対する応答では、若干相関係数が低下することが示されている<sup>5)</sup>。

## 3) 心拍出量の評価

手術中の心拍出量の測定においては、肺動脈カテーテルを用いた温度希釈法が最も一般的である。最近では、連続心拍出量測定用肺動脈カテーテルも普及しているが、体温変化が著しいCPB離脱直後は、シグナルノイズ比が低下し、心拍出量を正確に測定できない。肺動脈カテーテルの挿

入が困難な小児症例などでは、TEEで心拍出量を推定することも極めて有用であろう。TEEで心拍出量を評価するには、二次元画像から計算する方法のほか肺動脈<sup>6)</sup>、僧房弁<sup>7)</sup>、大動脈<sup>8)</sup>などの流速波形をドプラ法で評価する方法が検討されている。精度の点で大動脈と肺動脈のドプラ法が最も精度が高く、熱希釈法で測定した心拍出量との間の相関係数は0.9以上である。二次元画像からの推定は最も精度が低い<sup>9)</sup>。肺動脈のドプラ法は、精度は高いが検出率が低い。大動脈のドプラ法は、マルチプレーンプローブを利用して、transgastric viewの縦断像、もしくは横断像で左室流出路を超音波のビーム方向に描出して測定する。平均流路面積としては、大動脈弁の短軸像で弁口が三角形に描出された時点の弁口面積を用いるとよいことが報告されている<sup>10)</sup>。

## 4) 後負荷の評価

心機能が低下している場合、後負荷は通常増大する。しかし、CPB離脱直後は血液希釈やサイトカインの影響により減少していることも多い。後負荷は肺動脈カテーテルを用いて算出した体血管抵抗(SVR)を参考に評価するのが一般的であるが、CPB離脱中は測定することができない。従って、CPB離脱前はCPBの流量と平均血圧の関係から評価する。この際、CPB後には大動脈もしくは大腿動脈と橈骨動脈の間に圧較差が発生しやすいことに注意する<sup>11)</sup>。十分な橈骨動脈圧が得られない場合は、まずこの圧較差の存在を疑い、必ず大動脈基部や大腿動脈の動脈圧を測定する。

## 5) 局所心機能の評価

左室内径短縮率や壁厚増加率などの局所心機能は、心筋虚血の指標となることが注目されてきた。Savageら<sup>12)</sup>は、TEEの評価をもとに、ハイリスクCABG症例の約15%で、CPBを再開してグラフの追加を行ったことを報告し、TEEによる局所壁運動異常の評価の重要性を主張した。また、Leungら<sup>13)</sup>は、CPB後の壁運動異常が予後と関係することを報告している。しかし、局所心機能の評価は主観的であり、定量化が困難であることに注意が必要である。CPB後は、拡張期における左室内腔の中心点が収縮期に心室中隔側に移動する(cardiac translation)<sup>14)</sup>。その結果、中心点を固

定して評価する fixed axis reference では、50%以上の症例で心室中隔に見かけ上の壁運動異常がみられる。floating axis reference を用いればこの壁運動異常は消失するが、手術室での評価はオンラインで視覚的に行われることが多く、その評価は慎重でなければならない。CPB 後心室中隔の壁運動異常を認めた場合、壁運動異常の広がりや心電図の ST 変化などを参考にすべきであろう。TEE は、むしろ CPB 離脱時の ST 変化の原因が壁運動異常によるものか、冠動脈空気塞栓によるものかなどを鑑別するのに有用である。

## 6) 右室機能の評価

右室は十分な心筋保護を得ることが難しく、CPB 離脱後には左室機能だけではなく、右室機能も低下する<sup>15)</sup>。後負荷となる肺動脈圧は右室機能に大きな影響を与えるが、このほか冠血流の低下や手術侵襲が右室機能を低下させる。CABG では右室機能障害が予後を左右することは希であるが、弁置換術、小児手術症例、左室補助人工心臓植え込み術などにおいては、右心不全が予後を決定することもある。右室駆出率は、右室駆出率測定肺動脈カテーテルのほか TEE でも評価することができる。TEE ではさらに、右室容量、三尖弁逆流の重症度、心室中隔のシフト、左室機能との関係なども評価することができる。中心静脈圧が高いわりに PCWP が低く、LVEDV が小さい場合は、右室機能障害を考慮して右室駆出率の評価を行うべきである。

## カテコラミンの選択

### 1) CPB 離脱時の強心薬治療

CPB 離脱時に強心薬治療を施行するのは、1) CPB 後の心筋には予備力がある、2) 強心薬はこの予備力を一時的に引き出すことができる、3) 心筋収縮力は時間とともに回復するということを前提としている。従って、予備力がなく、回復が見込めない状態では、強心薬治療の効果は極めて限定的であり、かえって心筋酸素消費量を増大させることにより心筋虚血を増悪させる結果になる。このような状況では、早期により強力な機械的補助の導入を考慮すべきである。

強心薬治療の目標は、心筋収縮力を増大させ、十分な心拍出量を維持することと十分な臓器灌流

圧を維持することにある。この際、心筋酸素消費量の増加を最小限とし、頻脈や不整脈の誘発を避けるようにすべきである。また、冠動脈やバイパスグラフトを収縮させ冠血流を低下させるような強心薬の使用には注意する。

## 2) 強心薬の選択

### 1. カテコラミン

CPB 離脱時の心機能を増大させるには、従来  $\beta$  受容体作動薬が使用されてきた。1970年代には、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノールなどが中心であったが、その後、ドパミンやドブタミンが使用されるようになった。これらはいずれも  $\beta$  受容体を介して adenylyl cyclase を活性化し、心筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させて、細胞外からのカルシウムの流入を増すことにより強心作用を発現する。いずれも、強心効果と同時に心筋酸素消費量を増大させる。これらのうち  $\beta$  作用という観点からは、エピネフリン、ドパミン、ドブタミンのいずれかを第一選択薬として用いる施設が多いようである。

エピネフリンは強力な  $\beta$  作用を有するが、それと並行して心筋酸素消費量も著しく増大し、不整脈を誘発しやすい。また、用量を増すにつれ  $\alpha$  効果が増強する。ドパミンは、間接的に交感神経終末のノルエピネフリンを分泌させて効果をあらわす。従って、心不全の既往によりノルエピネフリンが枯渇している症例では作用が減弱する。このほか、低濃度ではドパミン受容体、高濃度では  $\alpha$  受容体に作用する。シナプス後の  $\alpha 1$  および  $\alpha 2$  受容体を介する作用は血管収縮を起こすが、DA 1 受容体の作用は血管拡張を起こす。シナプス前の  $\alpha 2$  受容体、および DA 2 受容体を介しての作用はノルエピネフリンの遊離を抑制するものと考えられている。 $\beta$  作用に加えて、低濃度では尿量増加、高濃度では血管収縮が起こる。ドブタミンは、直接型の合成カテコラミンであり、 $\beta$  作用の強さはドパミンと同程度であるが、高濃度で使用しても  $\alpha$  作用を発現しにくい。このように、3 剤の薬理作用の違いについては多くの研究がなされているが、いずれかの薬物が他の薬物に優れるか否かの結論は出されていない。少なくとも、CPB 後にこれらの薬物の使い分けで予後が異なることは明らかにされていない。このような背景

のもとに施設の好みで使い分けられているのが現状であり、それで構わないものと考えている。

イソプロテレノールは、心拍数を上昇させ心筋酸素消費量を増大させる。肺血管拡張が望まれる小児症例では使用されることもあるが、成人症例ではあまり使用されていない。ノルエピネフリンは、強力な $\alpha$ 作動薬であるが $\beta$ 作用も強力である。CPB 離脱時に後負荷が低下している状況では、ノルエピネフリンは最も有用な薬物であり、第一選択薬として使用する施設もある。

## 2. フォスフォジエステラーゼ阻害薬 (PDEI)

PDEI は、cAMP の分解を抑制して心筋細胞内の cAMP 濃度を上昇させ、強心効果を発現する薬物である。cAMP 依存性であり、最終的にトロポニン C に結合するカルシウムを増加させる点ではカテコラミンと同様である。その催不整脈により、長期の経口投与が心不全の予後を増悪させる事は周知である。しかし急性期の投与では、心筋収縮力が増強しても強力な後負荷軽減作用により心筋酸素消費量が増加しないこと、 $\beta$  受容体を介さないことなどが特徴的な利点である。心不全の症例では $\beta$  受容体の down regulation が起こることが知られているし、CPB 離脱直後には desensitization の起こる可能性が指摘されている<sup>16)</sup>。このような症例では $\beta$  作動薬の効果は減弱する可能性があるが、PDEI の効果は変わらない。PDEI の作用は、1) 左室収縮力の増強、2) 右室収縮力の増強、3)  $\beta$  作動薬の効果の増強、4) 左室拡張機能の増強、5) 動脈系血管拡張、6) 静脈系血管拡張、7) 肺血管拡張、8) 冠動脈拡張、9) 内胸動脈グラフト拡張、10) 抗炎症作用など多岐にわたる。副作用としては、血圧低下、血小板機能抑制などがある。ときに著しい血圧低下をみることもあり、注意が必要である。血圧低下は一般にノルエピネフリンで対処するが、PDEI の loading dose を倍(20  $\mu$ g/kg から 40  $\mu$ g/kg) にすると、至適な灌流圧を維持するのに必要なノルエピネフリンの総量は、loading 中には数倍、その後は 10 倍以上に増加することが報告されている<sup>17)</sup>。 $\beta$  作用に関しては、どのカテコラミンと併用してもその作用を増強させる。しかし、特定のカテコラミンとの併用が他より優れるとした研究はない。ミリリノンとアムリノンは、それぞれの適正用量

を用いれば臨床的には差を認めない<sup>18)</sup>。また、血小板機能抑制は臨床的には問題にならない。

PDEI は、10 分以上かけて loading dose を投与し、その後持続静注を開始するのが一般的である。loading dose だけでも CPB の離脱に有効とする報告<sup>19)</sup>があるが、CPB 離脱困難症例については、持続静注を前提として loading dose を投与すべきと考える。

## 3. CPB 離脱時における強心薬の選択

CPB 離脱困難症例に対して、どのような手順で強心薬を使うかについての原則を施設ごとに決めておくことは重要であろう。予め無駄なく薬物を準備しておく必要があるし、危急のときに医師同志の意見の食い違いによる治療開始の遅れを避けなければならないからである。CPB 離脱に際してまず前負荷を調節し、その後の後負荷を基準に心補助薬を選択する方法は理解しやすい。血管抵抗が高ければまず麻酔深度を調節し、その後ドパミン、ドブタミン、エピネフリンなどの $\beta$  作動薬と血管拡張薬を用いる。血管抵抗が低ければ $\beta$  作動薬と血管収縮薬を併用する。血管拡張薬としてはニトログリセリン、ニトロプルシド、PDEI、血管収縮薬としてはノルエピネフリンが用いられる。いずれにしる $\beta$  作動薬を第一選択薬として使用することに異論を唱えるものは少ない。しかし、心機能が高度に低下している症例で強心効果を $\beta$  作動薬に頼れば、その用量が増大し心筋酸素消費量が増大する。また、その後に PDEI を使用するにしても戦略的には後手になる。最近、CPB 離脱時に PDEI とノルエピネフリンの組み合わせを第一選択とする方法が注目されている<sup>17, 20)</sup>。PDEI は上述の特性により、高度の低心拍出量症例には極めて有用な薬物である。血管拡張に対しては、 $\alpha$  および $\beta$  作用を併せ持つノルエピネフリンの併用でバランスをとる。著者らは、高齢、心不全の既往、低駆出率、長時間の CPB、冠動脈と弁の同時手術など CPB 離脱困難が予測される症例では、CPB 中に PDEI のプライミングを行い、PDEI とノルエピネフリンを併用する方法を第一選択としている。

## おわりに

体外循環 (CPB) を無事に離脱させることは、

心臓麻酔医の果たすべき最も重大な使命と考えている。CPBの離脱が困難であるとき、麻酔科医は、外科医や体外循環の灌流士と意思の疎通を図りながら臨機応変の戦略をたてられるプロでなければならない。この際、打つ手が後手にまわらないようにすることが最も重要と考える。

## 文 献

- 1) Hansen RM, Viquerat CE, Matthay MA, et al : Poor correlation between pulmonary artery wedge pressure and left ventricular end-diastolic volume after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 64 : 764-770, 1986
- 2) Urbanowicz JH, Shaaban MJ, Cohen NH, et al : Comparison of transesophageal echocardiographic and scintigraphic estimates of left ventricular end-diastolic volume index and ejection fraction in patients following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 72 : 607-712, 1990
- 3) Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, et al : Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 81 : 376-387, 1994
- 4) Nessley ML, Bashein G, Detmer PR, et al : Left ventricular ejection fraction: single-plane and multiplanar transesophageal echocardiography versus equilibrium gated-pool scintigraphy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 5 : 40-45, 1991
- 5) Liu N, Darmon PL, Saada M, et al : Comparison between redionuclide ejection fraction and fractional area changes derived from transesophageal echocardiography using automated border detection. *Anesthesiology* 85 : 468-474, 1996
- 6) Savino JS, Troianos CA, Aukberg S, et al : Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal two-dimensional and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 75 : 445-451, 1991
- 7) Estagnasie P, Djedaini K, Mier L, et al : Measurement of cardiac output by transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients. Comparison with thermodilution. *Intensive Care Med* 23 : 753-759, 1997
- 8) Perrino AC Jr., Fleming J, Lamantia KR : Transesophageal Doppler cardiac output monitoring: performance during aortic reconstruction surgery. *Anesth Analg* 73 : 705-710, 1991
- 9) Axler O, Tousignant C, Thompson CR, et al : Comparison of transesophageal echocardiography, fick, and thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J Crit Care* 11 : 109-116, 1996
- 10) Darmon PL, Hillel Z, Mogtader A, et al : A study of the human aortic valve orifice by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 9 : 668-674, 1996
- 11) Stern DH, Gerson JL, Allen FB, et al : Can we trust the direct radial artery pressure immediately following cardiopulmonary bypass? *Anesthesiology* 62 : 557-561, 1986
- 12) Savage RM, Lytle BW, Aronson S, et al : Intraoperative echocardiography is indicated in high-risk coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 64 : 368-374, 1997
- 13) Leung JM, O'Kelly B, Browner WS, et al : Prognostic importance of postbypass regional wall-motion abnormalities in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. SPI research group. *Anesthesiology* 71 : 16-25, 1989
- 14) Lehmann K, Lee F, McKenzie W, et al : Onset of altered interventricular septal motion during cardiac surgery. *Circulation* 82 : 1325-1334, 1990
- 15) Mangano DT : Biventricular function after myocardial revascularization in humans: Deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 62 : 571-577, 1985
- 16) Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, et al : Desensitization of myocardial adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. Evidence for early uncoupling and late down regulation. *Circulation* 84 : 2559-2567, 1991
- 17) De Heart SG, Moens MM, Jorens PG, et al : Comparison of two different loading doses of milrinone for weaning from cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9 : 264-271, 1995
- 18) Rathmell JP, Prielipp RC, Butterworth JF, et al : A multicenter, randomized, blind comparison of amrinone with milrinone after elective cardiac surgery. *Anesth Analg* 86 : 683-690, 1998
- 19) Labato EB, Florete O Jr., 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
- 20) Hardy JF, Searle N, Perrault J, et al : Amrinon in combination with norepinephrine, is an effective first-line drug for difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 40 : 495-501, 1993