

## 心筋障害と循環破綻

木倉睦人\*, 高田知季\*, 加藤 茂\*, 佐藤重仁\*\*

### 要 旨

虚血再灌流や体外循環の炎症反応に伴う心筋障害は、周術期の循環破綻の一因となる。

一例として、体外循環を離脱後、数時間内に心機能は次第に低下し、徐々に回復してくる現象が知られているが、その間に心筋障害が進行し、低心拍出量症候群に陥る場合がある。このような循環破綻や心筋障害を防ぐため、周術期に心係数、SvO<sub>2</sub>、酸素供給量、血中乳酸値などを指標としながら循環動態の至適化 (hemodynamic optimization) を行うモニタリングからのアプローチの利点や、近年主流となりつつある phosphodiesterase III 阻害薬の先行療法などを含めた薬理的なアプローチの最近の知見について、周術期の心筋障害の原因も含めて考察する。

**Key words** : 心筋障害, 循環動態の至適化 (hemodynamic optimization), 先行療法, PDE III 阻害薬

### 緒 言

虚血再灌流や体外循環の炎症反応に伴う心筋障害は、周術期の循環破綻の一因となる<sup>1-3)</sup>。一例として、体外循環を離脱後、数時間内に心機能は次第に低下し、徐々に回復してくる現象が知られているが<sup>4-6)</sup>、その間に心筋障害が進行し、低心拍出量症候群に陥る危険性がある<sup>7,8)</sup>。このような循環破綻や心筋障害を防ぐため、周術期に肺動脈カテーテルを用いて、心係数、一回心拍出量係数、SvO<sub>2</sub>、酸素の需給バランス、血中乳酸値な

どを指標としながら循環動態の至適化 (hemodynamic optimization) を行った場合、周術期合併症や死亡率、集中治療室滞在日数、入院日数、医療費の減少が期待される<sup>9-22)</sup>。さらに、この循環動態の至適化の有効性を判定するために、各文献の結果を集積して総合的に判断する Cochrane methodology による meta-analysis の結果が待たれている<sup>23)</sup>。今回、周術期の循環破綻の原因となる「心筋障害」というテーマで日本循環制御医学会のシンポジウムにて発表する機会を与えられたので、その原因や予防と対策、循環動態の至適化または適正化 (hemodynamic optimization) を行うためのモニタリングからのアプローチやフォスフォジエステラーゼ III 阻害薬を含めた薬理的アプローチについて考察する。

### 心筋障害の原因

周術期の心筋障害の原因として、 $\beta$  受容体の down regulation によるカテコラミンの反応性の低下<sup>24-26)</sup> 心臓血管手術における虚血再灌流障害<sup>3,27-29)</sup>、サイトカインによる心収縮力の低下 (図 1<sup>3,30,31)</sup>) や血管内皮障害<sup>32,33)</sup>、微小循環障害<sup>34)</sup> などが挙げられる。

### 循環動態の至適化 (hemodynamic optimization)

心臓血管手術、整形外科手術、外傷、肝臓外科手術などにおいて、周術期に循環動態の至適化を行った場合、周術期合併症や死亡率、集中治療室滞在日数、入院日数、医療費の減少が報告されている<sup>9-22)</sup>。このような循環動態のモニタリングは術中、術後の心筋障害や循環不全の程度を判断する際に必要であり、体外循環を用いる心臓血管手術や off-pump bypass 手術後の再灌流障害、敗血

\* 浜松聖隷三方原病院麻酔科・ペインクリニック

\*\* 浜松医科大学麻酔・蘇生学教室

症ショックなどの低心拍出量状態において特に重要であると考えられる。1985年から2000年までの15年間に於いて、15の臨床研究が報告され(表1<sup>23,9-22</sup>)、平均症例数105例(例34~393例)、合計症例数1577例であった。それらの臨床研究の内訳は、心臓血管手術を受ける患者を対象とした報告は8報、外傷が2報、整形外科の股関節手術が2報、ハイリスクの手術患者を対象とした報告が2報、肝臓手術が1報である。これらの報告のうち、肺動脈カテーテルによるモニタリングは12報、

経食道ドプラモニターによるものは3報である。循環動態の至適化のための指標として選択されたものは、心係数が6報、一回心拍出量係数が3報、酸素供給量が6報、SvO<sub>2</sub>(70% $<$ )が2報、血中乳酸値(2 mmol/l  $\geq$ )が1報である。評価する患者の指標として周術期の合併症や死亡率、低拍出量症候群を対象としている。15報の臨床研究のうち、循環動態の至適化を行った場合、合併症や死亡率、低拍出量症候群発生が低下したという報告は10報(66.7%)で、低下しなかったという報告は5報(33.3%)であった。これらの報告を集積して総合的に解析し判断する meta-analysis の報告が過去に2回あるが、いずれの分析においても循環動態の至適化の有効性を支持する結果が得られている<sup>35,36</sup>。さらに、より正確に結果を総合的に判断するための Cochrane methodology による meta-analysis の結果が現在待たれている<sup>23</sup>。循環動態の至適化のための指標としてあげられるのは、SvO<sub>2</sub>: 70% $<$ 、血中乳酸値: 2.0 mmol/l  $\geq$ 、心係数: 2.2 l/min/m<sup>2</sup> $\leq$ 、DO<sub>2</sub> index: 400 ml/min/m<sup>2</sup> $\leq$ 、O<sub>2</sub> extraction ratio (%) 30  $\geq$  (O<sub>2</sub> consumption/O<sub>2</sub> delivery) である。

心臓血管手術を受ける患者において、集中治療室滞在日数が5日以上であった群は、ICU入室6

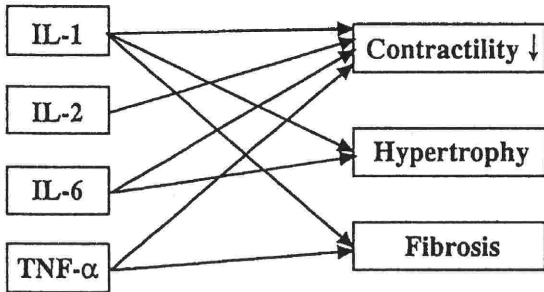


図1 Cytokines and the heart. IL-1, IL-2, IL-6, and TNF- $\alpha$  may depress myocardial contractility, IL-1 and IL-6 may induce hypertrophy of myocytes, and IL-1 and TNF- $\alpha$  may play a role in myocardial fibrosis.

表1 Studies on perioperative goal directed hemodynamic management and outcome.

| Year | First Author | n   | Sure            | Tool | Algorithm                             | Outcome       | Result   |
|------|--------------|-----|-----------------|------|---------------------------------------|---------------|----------|
| 1985 | Schultz      | 70  | Elective Hip    | PAC  | Unclear                               | Death         | Y        |
| 1988 | Shoemaker    | 58  | High-Risk Major | PAC  | DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub>     | Death         | Y        |
| 1991 | Berlauk      | 89  | Vascular        | PAC  | CI                                    | Cardiac       | Y        |
| 1992 | Fleming      | 67  | Trauma          | PAC  | CI, DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub> | Death         | negative |
| 1993 | Boyd         | 107 | High-Risk Major | PAC  | DO <sub>2</sub>                       | Death         | Y        |
| 1995 | Bishop       | 125 | Trauma          | PAC  | CI, DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub> | Death         | Y        |
| 1997 | Mythen       | 60  | Cardiac         | EDM  | SV                                    | Lengh of stay | Y        |
| 1997 | Bender       | 104 | Vascular        | PAC  | CI, SVR                               | Complications | negative |
| 1997 | Sinclair     | 40  | Elective Hip    | EDM  | SV, FT <sub>C</sub>                   | Lengh of stay | Y        |
| 1997 | Ziegler      | 72  | Vascular        | PAC  | SVO <sub>2</sub>                      | Cardiac       | negative |
| 1998 | Ueno         | 34  | Liver           | PAC  | CI, DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub> | Liver failure | negative |
| 1998 | Valentine    | 120 | Aortic          | PAC  | CI, SVR                               | Comlications  | negative |
| 1999 | Wilson       | 138 | High-Risk Major | PAC  | DO <sub>2</sub>                       | Death         | Y        |
| 2000 | Polonen      | 393 | Cardiac         | PAC  | SVO <sub>2</sub> , Lactate            | Lengh of stay | Y        |
| 2000 | Gan          | 100 | Mod. Risk Major | EDM  | SV, FT <sub>C</sub>                   | Lengh of stay | Y        |

PAC: pulmonary artery catheter, EDM: esophageal Doppler monitor, DO<sub>2</sub>: oxygen deliver  
 VO<sub>2</sub>: oxygen consumption, CI: cardiac index, SV: stroke volume, FT<sub>C</sub>: corrected flow tim  
 SVR: systemic vascular resistance, SVO<sub>2</sub>: venous oxygen saturation, Y: positive outcom

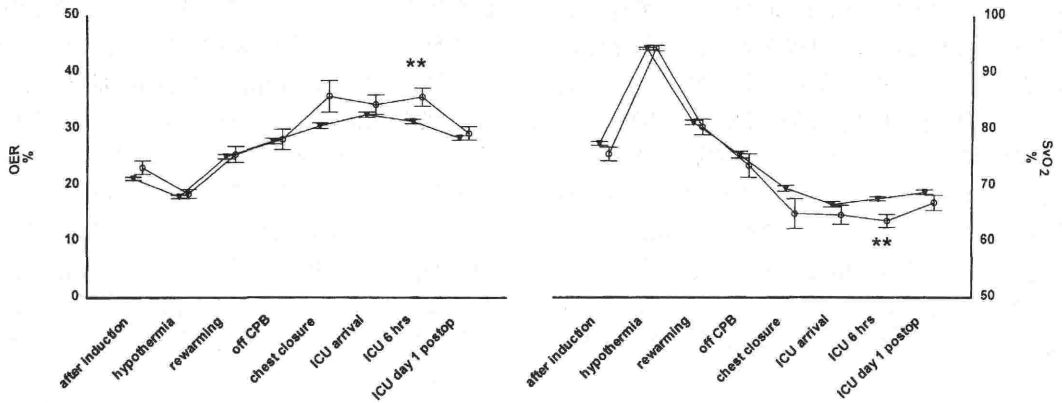


図2 Intra- and postoperative oxygen extraction (OER) and mixed venous oxygen saturation (SvO<sub>2</sub>) of patients requiring intensive care for less than 5 days (closed triangles, Group I, n =241) and patients requiring intensive care for 5 days or more (open circles, Group II, n=20) after cardiac surgery. Data are presented as mean±SEM. Statistics: analysis of variance for repeated measures; effect of time: OER and SvO<sub>2</sub>, P<0.001 for both; group-by-time interaction: OER and SvO<sub>2</sub>, P<0.05 for both. Student's t-test post-hoc to locate the timepoints of difference. Significance between the groups, \*\*=P<0.01.

時間後の O<sub>2</sub> extraction ratio が35%以上と有意に高く、SvO<sub>2</sub> が65%以下と有意に低いことが報告されており(図2<sup>8)</sup>), さらに心係数を2.2 l/min/m<sup>2</sup>≤に維持したとき, 集中治療室滞在日数, 入院期間, 合併症発生率が有意に低下することも報告されており<sup>14)</sup>, 周術期の循環動態の至適化と酸素の需給バランスの重要性を示唆していると考えられる。

### 薬理的治療

心筋障害による心機能低下の治療のための, また循環動態の至適化を行うため投与する薬物について考察する. 従来, 急性心不全, 循環不全の薬物の主流はカテコラミン系の強心薬と血管拡張薬であったが, カテコラミンには, β受容体の down regulation による反応性の低下<sup>24~26)</sup>, 心筋酸素需要の増加やα作用による微小循環障害<sup>37,38)</sup>などの問題点もあげられる. 近年, phosphodiesterase III 阻害薬のように, cAMPを加水分解する酵素の働きを遅延することによって, 心筋ではβ受容体を介さない強心作用を現し, 末梢血管では平滑筋を拡張して後負荷の軽減と微小循環維持を持つ薬物が, カテコラミンと併用されるようになってきており, β遮断薬が長期投与されている患者でカテコラミンの反応性が低下している場合でも PDE III 阻害薬が有効であると考えられ

る<sup>39~41)</sup>. このような薬物を心機能の低下や炎症反応が惹起される体外循環前や離脱前から先行投与することによって, 術後の再灌流障害による心機能や酸素供給量の低下を防ぎ, 循環動態や酸素需給バランスを適正に維持する先行療法が提唱されつつある<sup>42~45)</sup>.<sup>1)</sup> この先行投与により, 嫌気性代謝の抗進による乳酸の蓄積を減弱し, カテコラミンや血管拡張薬の投与量を減少させ, 腸間膜循環を維持し, 炎症性サイトカインの増加を抑制するなどの利点が報告されている<sup>43~49)</sup>. 心臓手術患者において, PDE III 投与群では, 術後の酸素供給量の低下が減弱され, 非投与群に比べて酸素の需給バランスが良好に維持されており, 循環破綻に陥る危険性がある術中・術後の急性期を乗り切るための橋渡し効果 (bridge effect) があると考えられる. (図3<sup>44)</sup>)

また, 心臓手術患者に手術開始前からミルリノンを先行投与することによって, 静脈血および肝静脈血中のエンドトキシン, IL-6と炎症反応の指標となる血清アミロイドAが減少することが報告されている(図4, 5<sup>47)</sup>).

クリーブランドクリニックにおいて, 1997年前後から2000年にかけて, 冠状動脈バイパスグラフト手術を受ける患者でのミルリノンとノルエピネフリンの併用投与が一般的になるにつれて, 術後

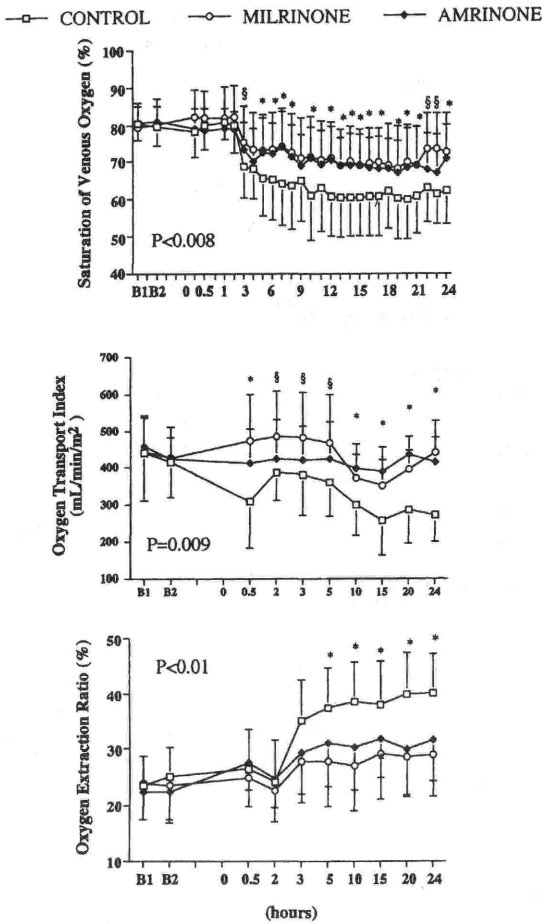


図3 Mean (±SD) changes in venous oxygen saturation, oxygen transport index, and oxygen extraction ratio in the Milrinone (—○—), Amrinone (—●—), and Placebo (—□—) groups at baseline and at specified intervals after separation from cardiopulmonary bypass. The effects of milrinone and amrinone on oxygen transport index ( $P = 0.0012$  and  $P < 0.0001$ , respectively, for comparison with placebo), mixed venous oxygen saturation ( $P = 0.004$  and  $P = 0.007$ , respectively), and oxygen extraction ratio ( $P = 0.004$  and  $P = 0.009$ , respectively) were significantly greater than those of placebo. The oxygen transport index at the postoperative nadir in the Milrinone and Amrinone Groups was higher than in the Placebo group ( $354.7 \pm 57.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ,  $P = 0.009$ ; and  $353.7 \pm 91.2 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ,  $P = 0.009$ , respectively, versus  $283.0 \pm 83.9 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$  in the Placebo group). B1= after anesthetic induction; B2= before cardiopulmonary bypass. \*  $P < 0.01$ , Control versus Amrinone and Milrinone; §  $P < 0.01$ , Control versus Milrinone.

の大動脈バルーンポンピングの使用頻度が低下しており、同様な傾向が冠動脈バイパスグラフトの再手術を受ける患者群にも認められている (図6, #2). 小児の心臓血管外科手術においても、ミルリノンの先行投与を術後早期に行った場合、低心拍出量症候群やその他術後合併症の発症率、死亡率が減少するであろうと推測されており、まだ trial design の段階であるが、初めての多施設での2重盲検定による研究であるので結果が注目される<sup>45)</sup>. このような先行療法の有効性は、pharmacologic preconditioning (薬理的プレコンディショニング) としても研究されている<sup>28,50-52)</sup>. 各PDEⅢ阻害薬によって薬理的に preconditioning した後に心筋虚血を90分間行い、6時間の再灌流を行った結果、心筋梗塞範囲が有意に減少し、心筋の保護効果が認められている<sup>50-53)</sup>. また臨床的には、体外循環離脱前から術後にかけて投与した場合には、術直後の心臓の wall motion score により評価した局所の心機能が非投与群に比べて有意に良好であった<sup>44)</sup>. このPDEⅢ阻害薬による pharmacologic preconditioning は、off-pump bypass を行う場合に再灌流障害を受ける心筋に対する保護的役割を持つ可能性があると考えられる.

日本で開発されたオルプリノンは、心臓手術を受ける患者において肝腸間膜循環を他のPDEⅢ阻害薬に比べて有意に増加させ、抗炎症作用や消化管の acidosis を改善させる働きや、エンドトキシン血症の動物実験モデルにおいて肝血流をよく維持する効果があることが報告されている<sup>46,49,54)</sup>.

また、in vitro においてTNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカインの産生を抑制するという報告もあり、抗炎症作用が期待されている (図7-A, 7-B<sup>30,31,55-57)</sup>. PDEⅢ阻害薬のアムリノンは、In vitro の実験において、ラット胎児のⅡ型肺胞上皮細胞中のエンドトキシン刺激による炎症性サイトカインの上昇を有意に抑制したと報告されている<sup>55,56)</sup>. このように、PDEⅢ阻害薬は炎症性サイトカインの活性化ネットワーク全体を抑制することが示唆されており、特定の抗体による治療より有効である場合もあると考えられ、強心拡張薬 (ino-dilator) としての機械的負荷条件の改善効果や微小循環維持作用に加えて抗炎症作用も期待されている. また、このような観点から、

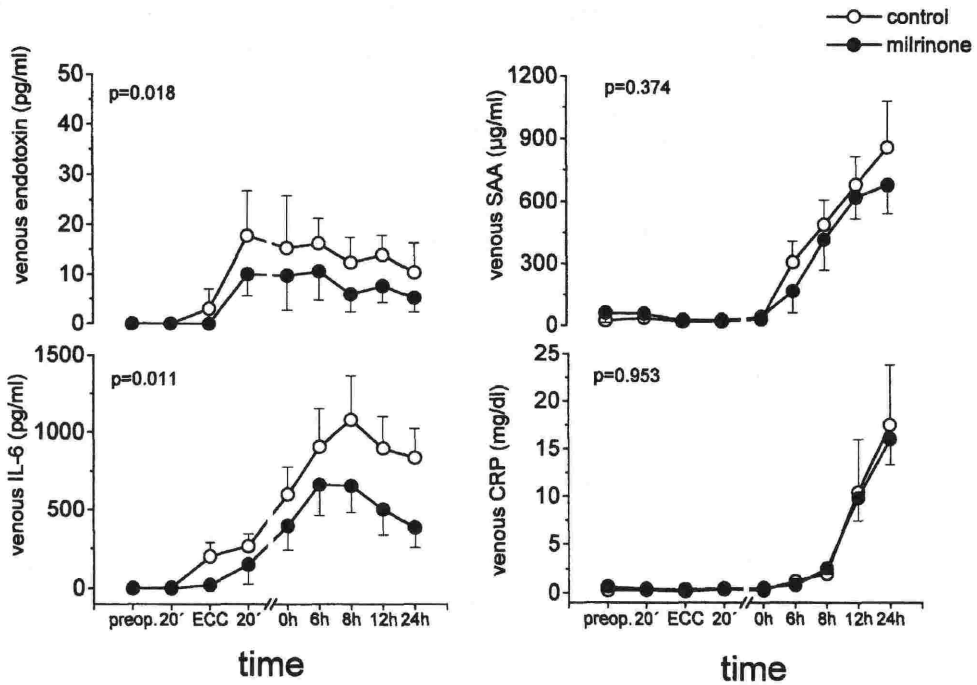


图 4 Endotoxemia, systemic inflammation, and acute-phase response in mixed venous blood. IL-6 = interleukin 6, SAA = serum amyloid A, CRP = C-reactive protein. Endotoxin (P = 0.018) and IL-6 (P = 0.011) concentrations were suppressed for comparisons of overall means of curves, milrinone versus control.

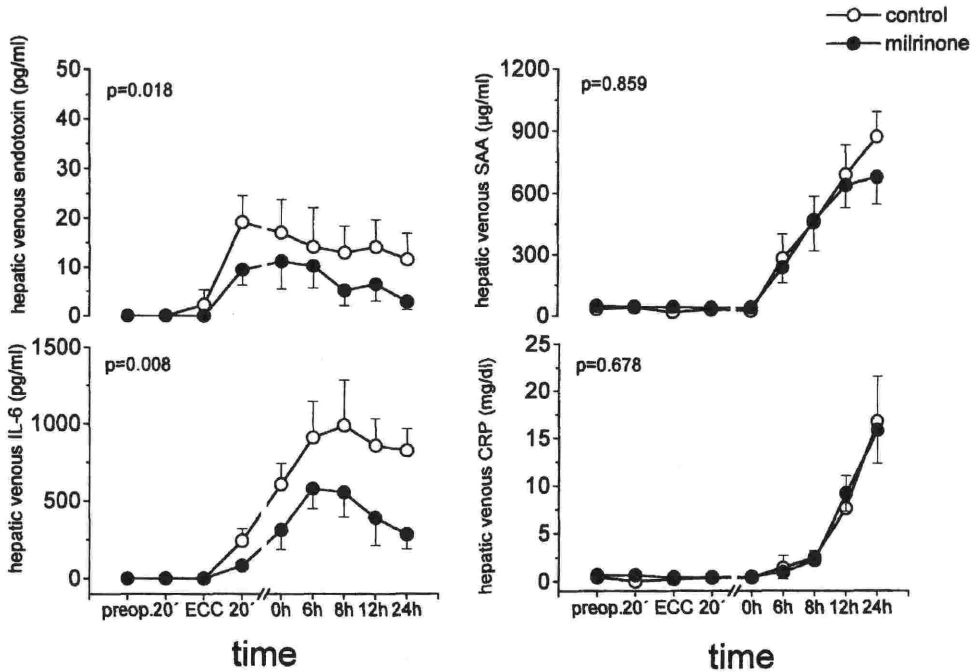


图 5 Endotoxemia, systemic inflammation, and acute-phase response in hepatic venous blood. IL-6 = interleukin 6, SAA = serum amyloid A, CRP = C-reactive protein. Endotoxin (P = 0.018) and IL-6 (P = 0.008) concentrations were suppressed for comparisons of overall means of curves, milrinone versus control.

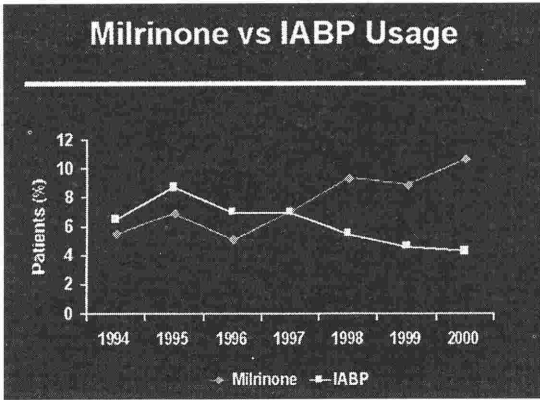


図 6 Milrinone usage versus of intra-aortic balloon pumps in Cleveland Clinic Foundation patients.

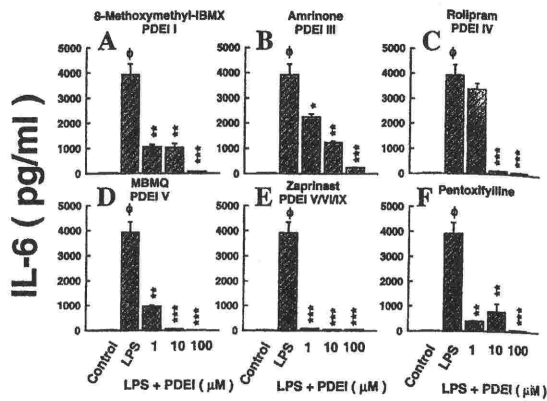


図 7-A Modulatory effect of selective and nonselective PDEi on LPS-mediated IL-6 biosynthesis. A, 8-methoxymethyl-IBMX reduced LPS-induced IL-6 biosynthesis at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ . B, amrinone reduced LPS-induced IL-6 secretion at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ . C, rolipram block-aded LPS-induced IL-6 secretion at effective doses  $\geq 10 \mu\text{M}$ . D, MBMQ reduced LPS-induced IL-6 production at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ . E, zaprinast reduced LPS-induced IL-6 production at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ . F, pentoxifylline reduced LPS-induced IL-6 biosynthesis at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ .  $\phi$ ,  $P < 0.05$ , compared with control; \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*,  $P < 0.001$ , compared with LPS alone,  $n = 3$  to 5, which represents the number of independent experiments performed in duplicate.

sepsis や SIRS の低心拍出量状態における循環動態の改善に対する PDE III 阻害薬の有効性についての検討もなされつつあり<sup>58-60)</sup>、小児の sepsis

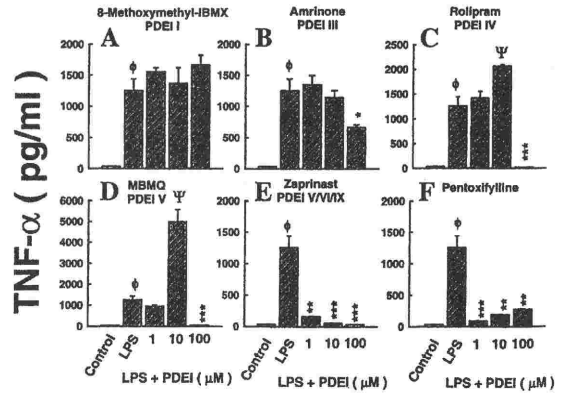


図 7-B Regulatory effect of selective and nonselective PDEi on LPS-mediated TNF- $\alpha$  biosynthesis. A, 8-methoxymethyl-IBMX has no apparent inhibitory effect on LPS-induced TNF- $\alpha$  biosynthesis at all doses. B, amrinone reduced LPS-induced TNF- $\alpha$  secretion at 100  $\mu\text{M}$ . C, rolipram augmented LPS-induced TNF- $\alpha$  secretion at a dose of 10  $\mu\text{M}$ , but reduced the effect of LPS at 100  $\mu\text{M}$ , with no apparent effect at the lowest dose (1  $\mu\text{M}$ ). D, MBMQ augmented LPS-induced TNF- $\alpha$  secretion at a dose of 10  $\mu\text{M}$ , but reduced the effect of LPS at 100  $\mu\text{M}$ , with no apparent effect at 1  $\mu\text{M}$ . E, zaprinast reduced LPS-induced TNF- $\alpha$  production at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ . F, pentoxifylline reduced LPS-induced TNF- $\alpha$  biosynthesis at effective doses  $\geq 1 \mu\text{M}$ .  $\phi$ ,  $P < 0.05$ , compared with control;  $\Psi$ ,  $P < 0.05$ , compared with LPS (excitatory effect); \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*,  $P < 0.001$ , compared with LPS alone.  $n = 3$  to 5, which represents the number of independent experiments performed in duplicate.

の患者においても循環動態の改善が報告されている<sup>58)</sup>。また in vitro において、アムリノンは臨床的に有効な血中濃度で、好中球の走化能・貪食能を減弱することなく好中球のスーパーオキシド、過酸化水素、水酸化ラジカルの濃度を低下させたが、ミルリノン、オルプリノンでは認められなかったと報告されている<sup>61)</sup>。

肝臓の温阻血モデルの動物実験において、アムリノン、ミルリノンを阻血前から先行投与した場合に肝保護作用が認められ、その機序として微小循環維持、血小板や好中球の活性化の減弱やサイトカインによる内皮細胞障害の抑制などが考えられている<sup>62-64)</sup>。また肝硬変を合併した肝切除術

を受ける患者でアムリノンの投与を行った場合に、非投与群に比べ ICG の排泄率によって評価した肝機能を改善し、乳酸値を低下させる効果が報告されている<sup>65)</sup>。このように、臓器移植における再灌流障害の予防と治療においても効果が期待されているが、臨床的にどの程度の役割をはたすのか、今後の課題であると考えられる。

## まとめ

周術期の循環破綻の予防と対策という観点から、虚血再灌流や体外循環の炎症反応に伴う心筋障害について循環動態のモニタリングと薬理的治療からアプローチしながら考察した。しかし、このような予防・治療の取り組みが循環破綻の要因となる合併症、周術期の死亡率、入院日数、医療費の減少につながるかどうかは、まだ今後の研究課題として残されている。

この論文内容の一部は、第23回日本循環制御医学会総会 (平成14年5月横浜) のシンポジウム「周術期の循環破綻の原因と対策」の「心筋障害」において発表させていただいた。

## 文 献

- 1) Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD, et al : Increased risk of urgent revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 : 291-299, 1987
- 2) Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, et al : Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery. *Circulation* 96 : 3542-3548, 1997
- 3) Wan S, Arifi AA, Wan IY, et al : Cytokine responses to myocardial revascularization on cardiopulmonary bypass: intermittent crossclamping versus blood cardioplegic arrest. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 8:12-17, 2002
- 4) Roberts AJ, Spies SM, Sanders JH, et al : Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. Early postoperative results with myocardial protection afforded by multidose hypothermic potassium crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:69-84, 1981
- 5) Mangano DT : Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 62: 571-577, 1985
- 6) Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al : Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 15:1261-1269, 1990
- 7) O'Connor GT, Plume SK, Olmstead EM, et al : Multivariate prediction of in-hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 85:2110-2118, 1992
- 8) Polonen P, Hippelainen M, Takala R, et al : Relationship between intra- and postoperative oxygen transport and prolonged intensive care after cardiac surgery: a prospective study. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:810-817, 1997
- 9) Bender JS, Smith-Meek MA, Jones CE : Routine pulmonary artery catheterization does not reduce morbidity and mortality of elective vascular surgery: results of a prospective, randomized trial. *Ann Surg* 226 : 229-236 ; discussion 236-237, 1997
- 10) Berlaak JF, Abrams JH, Gilmour IJ, et al : Preoperative optimization of cardiovascular hemodynamics improves outcome in peripheral vascular surgery. A prospective, randomized clinical trial. *Ann Surg* 214:289-297; discussion 298-299, 1991
- 11) Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL, et al : Prospective, randomized trial of survivor values of cardiac index, oxygen delivery, and oxygen consumption as resuscitation endpoints in severe trauma. *J Trauma* 38:780-787, 1995
- 12) Fleming A, Bishop M, Shoemaker W, et al : Prospective trial of supranormal values as goals of resuscitation in severe trauma. *Arch Surg* 127:1175-1179; discussion 1179-1181, 1992
- 13) Mythen MG, Webb AR : Perioperative plasma volume expansion reduces the incidence of gut mucosal hypoperfusion during cardiac surgery. *Arch Surg* 130:423-429, 1995
- 14) Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, et al : A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 90:1052-1059, 2000
- 15) Schultz RJ, Whitfield GF, LaMura JJ, et al : The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J Trauma* 25:309-316, 1985
- 16) Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al : Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94:1176-1186, 1988
- 17) Shoemaker WC, Kram HB, Appel PL, et al : The efficacy of central venous and pulmonary artery catheters and therapy based upon them in reducing mortality and morbidity. *Arch Surg* 125 : 1332-1337 ; discussion 1337-1338, 1990
- 18) Sinclair S, James S, Singer M : Intraoperative intravascular volume optimisation and length of hospital stay after repair of proximal femoral fracture: randomised controlled trial. *Bmj* 315:909-912, 1997
- 19) Ueno S, Tanabe G, Yamada H, et al : Response of patients with cirrhosis who have undergone partial hepatectomy to treatment aimed at achieving supranormal oxygen delivery and consumption. *Surgery* 123:278-286, 1998
- 20) Valentine RJ, Duke ML, Inman MH, et al : Effectiveness of pulmonary artery catheters in aortic surgery: a randomized



- trial. *J Vasc Surg* 27:203-211; discussion 211-212, 1998
- 21) Wilson J, Woods I, Fawcett J, et al : Reducing the risk of major elective surgery: randomised controlled trial of preoperative optimisation of oxygen delivery. *Bmj* 318: 1099-1103, 1999
  - 22) Ziegler DW, Wright JG, Choban PS, et al : A prospective randomized trial of preoperative "optimization" of cardiac function in patients undergoing elective peripheral vascular surgery. *Surgery* 122:584-592, 1997
  - 23) Anesthesia Patient Safety Foundation. Hemodynamic "Optimization" Goal Is Improved Outcome. *Anesthesia Patient Safety Foundation NEWSLETTER* 2001;16(No. 2 Circulation 36, Summer):475
  - 24) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al : Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 307:205-211, 1982
  - 25) Bristow MR, Hershberger RE, Port JD, et al : Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation* 82 (2 Suppl):I12-25, 1990
  - 26) Schwinn DA, Leone BJ, Spahn DR, et al : Desensitization of myocardial beta-adrenergic receptors during cardiopulmonary bypass. Evidence for early uncoupling and late downregulation. *Circulation* 84:2559-2567, 1991
  - 27) Massoudy P, Zahler S, Becker BF, et al : Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 119: 31-36, 2001
  - 28) Meldrum DR, Donnahoo KK : Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 85:185-199, 1999
  - 29) Wan S, Yim AP : Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 16 Suppl 1:S107-111, 1999
  - 30) Matsumori A, Okada I, Shioi T, et al : Inotropic agents differentially inhibit the induction of nitric oxide synthase by endotoxin in cultured macrophages. *Life Sci* 59:L 121-125, 1996
  - 31) Matsumori A : The use of cytokine inhibitors. A new therapeutic insight into heart failure. *Int J Cardiol* 62 Suppl 1:S3-12, 1997
  - 32) Gill EA, Imaizumi T, Carveth H, et al : Bacterial lipopolysaccharide induces endothelial cells to synthesize a degranulating factor for neutrophils. *Faseb J* 12:673-684, 1998
  - 33) Taylor FB, Jr., Wada H, Kinasewitz G : Description of compensated and uncompensated disseminated intravascular coagulation (DIC) responses (non-overt and overt DIC) in baboon models of intravenous and intraperitoneal *Escherichia coli* sepsis and in the human model of endotoxemia: toward a better definition of DIC. *Crit Care Med* 28(9 Suppl):S12-19, 2000
  - 34) Frangogiannis NG, Youker KA, Rossen RD, et al : Cytokines and the microcirculation in ischemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 30:2567-2576, 1998
  - 35) Boyd O, Hayes M : The oxygen trail: the goal. *Br Med Bull* 55:125-139, 1999
  - 36) Heyland DK, Cook DJ, King D, et al : Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 24:517-524, 1996
  - 37) Schlepper M, Thormann J, Kremer P, et al : Present use of positive inotropic drugs in heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 14(Suppl 1):S9-19, 1989
  - 38) Vanhoutte PM : Calcium-entry blockers, vascular smooth muscle and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 55 : 17 B-23B, 1985
  - 39) Levy JH, Bailey JM, Deeb GM : Intravenous milrinone in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 73:325-330, 2002
  - 40) Sato S, Tsuji MH, Okubo N, et al : Milrinone versus glucagon: comparative hemodynamic effects in canine propranolol poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 32:277-289, 1994
  - 41) Sato S, Tsuji MH, Okubo N, et al : Combined use of glucagon and milrinone may not be preferable for severe propranolol poisoning in the canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 33:337-342, 1995
  - 42) Lewis KP, Appadurai IR, Pierce ET, et al : Prophylactic amrinone for weaning from cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 55:627-633, 2000
  - 43) Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, et al : Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 68:1661-1667, 1999
  - 44) Kikura M, Sato S : The efficacy of preemptive Milrinone or Amrinone therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 94 : 22-30, table of contents, 2002
  - 45) Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, et al : Prophylactic intravenous use of milrinone after cardiac operation in pediatrics (PRIMACORP) study. Prophylactic Intravenous Use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics. *Am Heart J* 143:15-21, 2002
  - 46) Iribe G, Yamada H, Matsunaga A, et al : Effects of the phosphodiesterase III inhibitors olprinone, milrinone, and amrinone on hepatosplanchnic oxygen metabolism. *Crit Care Med* 28:743-748, 2000
  - 47) Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H, et al : Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* 90:72-80, 1999
  - 48) Yamaura K, Okamoto H, Akiyoshi K, et al : Effect of low-dose milrinone on gastric intramucosal pH and systemic inflammation after hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15:197-203, 2001
  - 49) Yamaura K, Akiyoshi K, Irita K, et al : Effects of olprinone, a new phosphodiesterase inhibitor, on gastric intramucosal acidosis and systemic inflammatory responses following hypothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 45:427-434, 2001
  - 50) Saltman AE, Gaudette GR, Levitsky S, et al : Amrinone preconditioning in the isolated perfused rabbit heart. *Ann Thorac Surg* 70:609-613, 2000



- 51) Rechtman MP, Van der Zyp A, Majewski H : Amrinone reduces ischaemia-reperfusion injury in rat heart. *Eur J Pharmacol* 402:255-262, 2000
- 52) Lowe H, Jacobsohn E : Protection of the hypoxic myocardium by the bispyridine derivatives AWD 122-14 and milrinone: studies on isolated, working right rabbit hearts. *Pharmazie* 47:452-455, 1992
- 53) Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, et al : Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: the role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 104:705-710, 2001
- 54) Nagata E, Kakihana Y, Tobo K, et al : The effects of olprinone (a phosphodiesterase III inhibitor) on hepatic vascular bed in a porcine model of endotoxemia. *Anesth Analg* 92:676-680, 2001
- 55) Haddad JJ, Land SC, Tarnow-Mordi WO, et al : Immunopharmacological potential of selective phosphodiesterase inhibition. II. Evidence for the involvement of an inhibitory-  $\kappa$ B/nuclear factor- $\kappa$ B-sensitive pathway in alveolar epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 300:567-576, 2002
- 56) Haddad JJ, Land SC, Tarnow-Mordi WO, et al : Immunopharmacological potential of selective phosphodiesterase inhibition. I. Differential regulation of lipopolysaccharide-mediated proinflammatory cytokine (interleukin-6 and tumor necrosis factor-  $\alpha$ ) biosynthesis in alveolar epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 300:559-566, 2002
- 57) Nemeth ZH, Hasko G, Szabo C, et al : Amrinone and theophylline differentially regulate cytokine and nitric oxide production in endotoxemic mice. *Shock* 7:371-375, 1997
- 58) Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al : Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 109:1302-1312, 1996
- 59) Prielipp RC, MacGregor DA, Butterworth JFt, et al : Pharmacodynamics and pharmacokinetics of milrinone administration to increase oxygen delivery in critically ill patients. *Chest* 109:1291-1301, 1996
- 60) Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, et al : Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 117:375-382, 1999
- 61) Mikawa K, Akamatsu H, Nishina K, et al : The effect of phosphodiesterase III inhibitors on human neutrophil function. *Crit Care Med* 28:1001-1005, 2000
- 62) Kobayashi T, Sugawara Y, Ohkubo T, et al : Effects of amrinone on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol* 37:31-38, 2002
- 63) Ishikawa H, Jin MB, Ogata T, et al : Role of cyclic nucleotides in ischemia and reperfusion injury of canine livers. *Transplantation* 73:1041-1048, 2002
- 64) Ikegami T, Nishizaki T, Hiroshige S, et al : Experimental study of a type 3 phosphodiesterase inhibitor on liver graft function. *Br J Surg* 88:59-64, 2001
- 65) Orii R, Sugawara Y, Hayashida M, et al : Effects of amrinone on ischaemia-reperfusion injury in cirrhotic patients undergoing hepatectomy: a comparative study with prostaglandin E1. *Br J Anaesth* 85:389-395, 2000
- #1. 矢口祐一, 他 : 塩酸オルプリノンの“先行療法 (Preemptive Therapy)”が冠動脈バイパス術における心機能, 抜管時間, ICU滞在時間に及ぼす効果. *臨床と薬物治療*, 20:1083-1084, 2001
- #2. Clinical decision making for managing the cardiac surgical patient, symposium, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, 2001