

## 原著

心臓外科手術患者の肺高血圧に対する  
ミルリノン持続静注の効果安部 和夫\*, 岡 淳子\*\*, 船津 俊宏\*\*\*  
竹内 麦穂\*\*\*, 福田 宏嗣\*\*\*, 藤井 謙司\*\*\*\*

## 要 旨

全身麻酔導入後に肺高血圧症(平均肺動脈圧 30mmHg 以上)を呈した心臓外科手術 20 症例について, ミルリノン 0.5 $\mu$ g/kg/分を持続静注し, その薬剤の循環動態に与える影響を検討した. 20 症例のうち 6 症例は投与開始後に収縮期血圧が 30%以上低下したので投与を中止し, 残りの 14 症例でデータを収集した. ミルリノン開始前平均血圧は 76 $\pm$ 13mmHg から開始後 30 分で 67 $\pm$ 11mmHg と有意に低下した. 心拍数は開始前 79 $\pm$ 23rpm であったのが開始後 30 分で 98 $\pm$ 20rpm と有意に増加した. 心拍出量は開始前 3.4 $\pm$ 1.4L/分だったが 30 分で 4.9 $\pm$ 2.6L/分と有意に増加した. 混合静脈血酸素飽和度は開始前 69 $\pm$ 14%だったのが 15 分で 74 $\pm$ 13%と有意に上昇した. 平均肺動脈圧はミルリノン開始前 34 $\pm$ 12mmHg だったのが開始後 30 分で 29 $\pm$ 11mmHg と低下傾向を示し, 開始後 30 分では 23 $\pm$ 3mmHg と有意に低下した. 肺血管抵抗は開始前 440 $\pm$ 112 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> から開始後 30 分で 194 $\pm$ 56 dyne/sec/cm<sup>-5</sup> と有意に低下した. 以上より, ミルリノンは心臓手術中の肺高血圧に有用であるが, 体血圧の低下に注意が必要であることが示唆された.

キーワード: 肺高血圧, 心臓手術, ミルリノン

## 緒 言

心臓手術中の肺高血圧および肺血管抵抗の上昇により右心不全を惹き起こす可能性がある. 肺血管床の血管収縮が肺高血圧の病態生理学的特徴のひとつであると報告されている<sup>1,2</sup>. 肺高血圧治療の目的で各種血管拡張薬が用いられる. 血管拡張薬投与により体血圧の低下をはじめとして種々の副作用が懸念される<sup>3</sup>. 理想的な肺血管拡張薬は体血管への影響が少なく選択的効果的に肺血管に作用し肺高血圧を軽減することが求められる. Phosphodiesterase (PDE) 阻害薬は  $\beta$  受容体を介さない陽性変力作用と末梢および肺血管拡張作用を有することが知られている<sup>4</sup>. PDE 阻害薬であるミルリノンは cyclic AMP の分解を抑制することにより細胞内 cyclic AMP の量を増加させ心筋収縮力の増加, 血管平滑筋の弛緩を惹き起こす. この血行動態学的特性により心臓外科手術中に発生した肺高血圧の治療に優れた効果を及ぼすことが予測される. 今回我々は心臓手術症例で全身麻酔導入後に肺高血圧を呈した患者にミルリノンを投与し肺循環動態に与える影響を検討した.

## 方 法

2002 年 1 月より 2004 年 4 月まで桜橋渡辺病院において施行された心臓手術 262 例中麻酔導入後, 肺高血圧(平均肺動脈圧>30mmHg)を呈した 20 例を対象とした. 大動脈バルーンポンピング中, 人工透析中, 術前よりカテコラミン投与中の症例は研究より除外した. ミルリノン投与開始後収縮期血圧が開始前と比べて 30%以上低下した 6 症例は

\*桜橋渡辺病院麻酔科

\*\*大阪中央病院麻酔科

\*\*\*桜橋渡辺病院心臓血管外科

\*\*\*\*桜橋渡辺病院循環器内科

投与を中止した。患者背景を表1に示す。14症例で男7名、女7名。平均年齢は $68.9 \pm 12.8$ 歳。症例の内訳は僧帽弁逆流症3例、冠動脈疾患6例、解離性胸部大動脈瘤1例、大動脈弁逆流症2例、大動脈弁狭窄2例であった。 $\beta$ ブロッカー、ACE阻害薬、Caブロッカーは術当日まで服用した。全症例について桜橋渡辺病院倫理委員会研究同意書にサインを得た。前投薬なしで手術室に入室し局麻下に動脈ライン確保後プロポフォール $1\text{mg/kg}$ 、フェンタニル $0.1\text{mg}$ 静注により麻酔導入、ベクロニウム $8\text{mg}$ 静注後気管挿管を行った。酸素：空気 $50:50$ 、フェンタニル、プロポフォールで麻酔維持を行った。右内頸静脈よりトリプルルーメンチューブ、スワンガンツカテーテルを挿入しVigilance OptiQ CCO (Edwards Lifescience, USA)に装着して、心拍出量、混合静脈血酸素飽和度、平均肺動脈圧、中心静脈圧をモニターした。全身麻酔導入後平均肺動脈圧が $30\text{mmHg}$ 以上を呈した症例にはミリリノンを $0.5\mu\text{g/kg/分}$ で持続静注した。平均動脈血圧(MAP)、心拍数(HR)、平均肺動脈圧(PAP)、肺動脈楔入圧(PCWP)、心拍出量(CO)、

混合静脈血酸素飽和度(SvO<sub>2</sub>)を測定した。心拍出量の測定は熱希釈法を用いて2回行い平均をとった。血行動態の測定ポイントはミリリノン開始前(T0)、開始後15分(T1)、開始後30分(T2)の3回とした。数値は平均±標準偏差で表わし統計処理はrepeated measures ANOVAで行った。pot hocはFisher's correctionを用いた。危険率0.05%以下を有意差ありとした。

## 結 果

表2に示すようにミリリノン開始前平均血圧は $76 \pm 13\text{mmHg}$ であったが開始後30分では $67 \pm 11\text{mmHg}$ と有意に低下した。心拍数は開始前 $79 \pm 23\text{rpm}$ であったのが開始後30分で $98 \pm 20\text{rpm}$ と有意に増加した。心拍出量は開始前 $3.4 \pm 1.6\text{L/分}$ だったが開始後30分で $4.9 \pm 2.6\text{L/分}$ と有意に増加した。肺動脈楔入圧は開始前の $19 \pm 7\text{mmHg}$ から開始後30分で $14 \pm 4\text{mmHg}$ と有意に低下した。混合静脈血酸素飽和度は開始前 $69 \pm 14\%$ だったのが開始後30分で $74 \pm 13\%$ と有意に低下した。平均肺動脈圧はミリリノン開始前 $34 \pm 12\text{mmHg}$ だったのが開始後15分で $29 \pm 11\text{mmHg}$ と低下傾向を示し、開始後30分では $23 \pm 3\text{mmHg}$ と有意に低下した。肺血管抵抗は開始前 $440 \pm 112\text{dyne/sec/cm}^{-5}$ から開始後15分で $332 \pm 110\text{dyne/sec/cm}^{-5}$ と低下傾向を示し、開始後30分で $194 \pm 56\text{dyne/sec/cm}^{-5}$ と有意に低下した。

表1

性別	: M/F 7/7
体重(kg)	: $58 \pm 13$
身長(cm)	: $157 \pm 10$
年齢(yrs)	: $69 \pm 13$
疾患	: MR 3, CAD 6, TAA 1, AR 2, AS 2

MR: mitral regurgitation, CAD: coronary artery disease, TAA: thoracic aortic aneurysm, AR: aortic regurgitation, AS: aortic stenosis

表2

	T0	T1	T2
MAP(mmHg)	$76 \pm 13$	$73 \pm 13$	$67 \pm 11^*$
HR(rpm)	$79 \pm 23$	$86 \pm 23$	$98 \pm 20^*$
CVP(mmHg)	$12 \pm 5$	$10 \pm 5$	$8 \pm 6^*$
CO(L/min)	$3.4 \pm 1.4$	$4.3 \pm 2.3$	$4.9 \pm 2.6^*$
PAP(mmHg)	$34 \pm 12$	$29 \pm 11$	$23 \pm 3^*$
PCWP(mmHg)	$19 \pm 7$	$17 \pm 6$	$14 \pm 4^*$
PVR(dyne/sec/cm <sup>-5</sup> )	$440 \pm 112$	$332 \pm 110$	$194 \pm 56^*$
SvO <sub>2</sub> (%)	$69 \pm 14$	$74 \pm 11^*$	$74 \pm 13^*$

T0: 投与開始前, T1: 開始15分後, T2: 開始30分後, \*:  $p < 0.05$  vs T0

MAP: mean arterial pressure, HR: heart rate, CVP: central venous pressure, CO: cardiac output, PAP: mean pulmonary artery pressure, PCWP: pulmonary capillary wedge pressure, PVR: pulmonary vascular resistance, SvO<sub>2</sub>: oxygen saturation of mixed venous admixtures

## 考 察

肺高血圧は肺血管床の血管収縮と構造変化が相互に関与することにより二次的に発生するものである。肺高血圧は肺動脈の血管抵抗の上昇、肺静脈の血管抵抗の上昇あるいはその両方により生じてくると考えられる。血管収縮は僧帽弁疾患、大動脈弁疾患、ARDS、肺塞栓症の際に起こりうる。肺高血圧およびそれに付随する右心不全の治療の際に理想的な肺血管拡張薬に求められるのは肺動脈圧、肺血管抵抗を下げ、心拍出量を増やし、しかも心筋虚血や急性右心不全の原因となる体血圧の低下を惹き起こさないことである。今回の我々の研究ではミルリノン  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で開始後 30 分で肺動脈圧、肺動脈楔入圧、肺血管抵抗は有意に低下し心拍出量は開始後 30 分で有意に増加した。また混合静脈血酸素飽和度は開始後 15 分で有意に増加した。しかし平均血圧はミルリノン開始後 30 分で有意に低下した。また研究対象となった 20 例中 6 例がミルリノン開始後収縮期血圧が開始前と比べて 30%以上低下したため投与中止となった。肺循環は体血圧と比べて低圧低抵抗系であり平均肺動脈圧は正常では  $15\text{mmHg}$  である。肺高血圧により右室の後負荷が増加しそれによって右室の駆出が低下し右室容量、右室圧の上昇を来すことがある。増加した右室容量、右室圧により冠動脈の灌流圧が低下し、右心不全がさらに悪化することがある。肺高血圧右心不全の治療の目的で経静脈の血管拡張薬であるプロスタグランジン  $\text{E}_1$ 、プロスタサイクリン、ニトロプロシッド、また吸入薬として一酸化窒素が現在用いられている<sup>5,6)</sup>。プロスタグランジン  $\text{E}_1$ 、プロスタサイクリン、ニトロプロシッドは調節性には優れるが体血管抵抗を下げ体血圧の低下を惹き起こすことがある。また肺内シャントの増加に起因する低酸素血症にも注意が必要である。一酸化窒素は endothelium-derived relaxing factor (EDRF) であり体循環に影響を与えることなく選択的に肺血管床に作用しその血管拡張を来すことで肺高血圧を軽減する。しかし一酸化窒素は陽性変力作用は有していない<sup>7)</sup>。また実際の使用にあたっては実用的に煩雑である。ミルリノンは PDE 阻害薬であり陽性変力作用と血管拡張作用の両方を有している<sup>8)</sup>。今回の研究で

はミルリノン持続静注により平均血圧、肺動脈圧、肺血管抵抗は有意に低下した。ミルリノンは血管平滑筋に対して弛緩作用を有することが知られている<sup>9)</sup>。ミルリノンは肺血管床を直接弛緩させることにより肺血管抵抗を低下させると報告されている<sup>10)</sup>。心不全の患者ではミルリノンは直接的な肺血管拡張作用と陽性変力作用をあらわし、しかもそれら両作用により心拍出量が増加することが報告されている<sup>11)</sup>。ミルリノンは新しい心不全治療薬として急性心不全や人工心肺からの離脱、低心拍出量症候群の治療に用いられるが<sup>12)</sup>、強い肺血管拡張作用を有するため肺高血圧に対する有用性が報告されている<sup>13)</sup>。今回の我々の研究でもミルリノンの持続静注により開始後 30 分で肺動脈圧、肺動脈楔入圧、肺血管抵抗は低下した。また混合静脈血酸素飽和度、心拍出量は増加した。しかしミルリノン持続静注開始後症例 20 例中 6 例が収縮期血圧が最初より 30%以上低下したため投与を中止した。ミルリノン持続静注開始後 30 分で平均血圧は有意に低下した。今回の研究ではミルリノン  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の持続静注により全身麻酔導入後発生した肺高血圧に対してその有用性が示唆された。しかし使用にあたってはミルリノンによる体血圧の低下には充分留意する必要がある。

## 文 献

- 1) Reid LM: Hypoxia and hyperoxia: patterns in vascular remodeling and cell adaptation. *Prog Respir Res* 1990; 26: 12-28.
- 2) Voelkel NF, Tudor RM: Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-38.
- 3) Kaplan JA, Finlayson DC, Woodward S: Vasodilator therapy after cardiac surgery: a review of the efficacy and toxicity of nitroglycerin and nitroprusside. *Can Anaesth Soc J* 1980; 27: 254-9.
- 4) Honerjager P: Pharmacology of bipyridine phosphodiesterase III inhibitors. *Am Heart J* 1991; 121: 1939-44.
- 5) Kieler-Jensen N, Lundin S, Ricksten SE: Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin, prostaglandin  $\text{E}_1$ , and sodium nitroprusside. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 436-43.
- 6) Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE: The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Anesth Analg*

- 2001; 93: 1439-45.
- 7) Pepke-Zeba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1173-4.
  - 8) Cody RJ, Muller FB, Kubo SH, et al: Identification of the direct vasodilator effect of milrinone with an isolated limb preparation in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1986; 73: 124-9.
  - 9) Kauffman RF, Schenck KW, Utterback BG, et al: In vitro vascular relaxation by new inotropic agents: relationship to phosphodiesterase inhibition and cyclic nucleotides. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 242: 864-72.
  - 10) Mathew R, Wang J, Gewitz MH, et al: Congestive heart failure alters receptor-dependent cAMP-mediated relaxation of canine pulmonary arteries. *Circulation* 1993; 87: 1722-8.
  - 11) Jaski BE, Fifer MA, Wright RF, et al: Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. *J Clin Invest* 1985; 75: 643-9.
  - 12) Yamada T, Takeda J, Katori N, et al: Comparison of the hemodynamic effects of milrinone for weaning from cardiopulmonary bypass between patients with a low and high pre-bypass cardiac index. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14: 367-73.
  - 13) Feneck RO: Milrinone and postoperative pulmonary hypertension. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 21-3.

### Milrinone Improves Pulmonary Hemodynamics in Patients with Pulmonary Hypertension during Cardiac Surgery

Kazuo Abe\*, Junko Oka\*\*, Hirotooshi Funatsu\*\*\*, Mugiho Takeuchi\*\*\*,  
Hirotsugu Fukuda\*\*\*, Kenshi Fujii\*\*\*\*

\*Department of Anesthesiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, Osaka, Japan

\*\*Department of Anesthesiology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

\*\*\*Department of Cardiovascular Surgery, Sakurabashi Watanabe Hospital, Osaka, Japan

\*\*\*\*Department of Cardiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, Osaka, Japan

To evaluate the effects of milrinone on the pulmonary hypertension during cardiac surgery, 20 patients who showed pulmonary hypertension after anesthesia induction were studied. Pulmonary artery pressure (PAP), pulmonary vascular resistance (PVR) and hemodynamic parameters were measured before the milrinone infusion (0.5 μg/kg/min), and 15min and 30min after the milrinone infusion. Six out of 20 patients were excluded because of decreases in systemic systolic blood pressure by more than 30%. In the other 14 patients, mean artery pressure (from 76 ± 13 to 67 ± 11mmHg), PAP

(from 34 ± 12 to 23 ± 3mmHg), central venous pressure (from 12 ± 5 to 8 ± 6mmHg), and PVR (from 440 ± 112 to 194 ± 56 dyne/sec/cm<sup>-5</sup>) decreased significantly at 30 min after the milrinone infusion. Heart rate (from 79 ± 23 to 98 ± 20rate/min), cardiac output (from 3.4 ± 1.6 to 4.9 ± 2.6L/min) increased significantly at 30min after milrinone infusion. Oxygen saturation of mixed venous admixtures increased significantly at 15min after infusion (from 69 ± 14 to 74 ± 11%). These data suggest that milrinone may be a useful drug for the treatment of pulmonary hypertension during cardiac surgery.

**Key word** : pulmonary hypertension, cardiac surgery, milrinone

(*Circ Cont* 2004; 25: 378-381.)