

## 開心術中におけるアムリノンの投与量と効果の検討 先行療法と人工心肺離脱

(平成13年4月11日受付)

(平成13年4月25日受理)

浜松医科大学麻酔・蘇生学教室

木倉 睦人

**key words** : アムリノン, 先行療法, 人工心肺離脱, 薬物動態, シミュレーション

### 要 旨

Phosphodiesterase III (以下 PDE III) 阻害剤アムリノンは、周術期の有効な心不全治療薬として幅広く用いられている。人工心肺からの離脱時に心機能をサポートするためにも使用されている。しかしながら、アムリノンは強心薬であるとともに、血管拡張作用を併せ持つため、人工心肺からの離脱時に使用するには投与方法と投与量の工夫が必要である。今回、筆者は、人工心肺離脱前からアムリノンの投与を開始し、術後の心機能低下を防ぐ先行療法について述べ、投与量と投与方法について、薬物動態の simulation を用いて検討した。

Phosphodiesterase III (以下 PDE III) 阻害剤アムリノンは、主な作用として心筋の PDE III を阻害し cyclic-AMP (以下 cAMP) を増加させる。これによって、アクチンミオシンに対するカルシウムの供給を増やして心収縮力を増強させるとともに、カルシウムの筋小胞体による取り込みを促して血管平滑筋を拡張し血圧を低下させ、前負荷、後負荷を軽減する<sup>1,2)</sup>。

以前に人工心肺離脱直後、Cardiac Index (心係数) 2.2 未満の成人の心臓手術患者にアムリノンを投与して、その強心作用を調べたことがある<sup>3)</sup>。人工心肺離脱直後に、アムリノンの一回投与量を3分間投与し、Cardiac Index、Stroke Volume Index (一回拍出量) を見たところ、状態の良好な患者と同程度にまで心機能、循環動態とも改善した。しかし人工心肺中のリザーバーに残存血液が少ない場合は一回投与量の急速投与が血圧低下を招きやすく、これを防ぐ最適な投与方法とタイミングを検討する必要があった。

非心臓手術の患者でアムリノンの投与量、投与に要した時間と血圧低下の関係を調べると、著しく高い血中濃度を示した群以外は血圧の有意な低下は認められ

なかった。そこで、血圧低下が起こるのは、アムリノンの血中濃度が急激に高まった場合ではないかと考え、アムリノンの血中濃度の推移、血圧、心収縮力、後負荷から容量効果曲線を求め、コンピューターで血中濃度と薬剤の効果、血圧の推移、心収縮力、壁応力の推移のシミュレーションを行った (図1)。

シミュレーションによると、アムリノンを 2.0 mg/kg、1.5 mg/kg を1分間で投与した場合に血中濃度は高い値を示し、血圧は20% 近く低下するが、同じ量を10~15分かけて投与すると、血圧低下は約半分抑えられ (図2)、心収縮力も約15分でほぼ最大に達した (図3)。シミュレーションではっきりしたのは、血圧低下を抑え、心収縮力の増強も最大になるのは、1回投与量を10~15分で投与した場合であるということであった。

次にこの結果をもとに、人工心肺離脱時にどのようなタイミングでアムリノンの投与を開始すれば、心肺離脱直後に安定した血行動態、循環動態、心機能を得ることができるかについて検討した。我々は、これを「アムリノンの先行療法」と名づけた。大動脈の遮断解除から人工心肺を離脱するまで15~30分はかかると思われるので、心筋細胞にアムリノンが最も速く到達するように、大動脈の遮断解除時にアムリノン1回投

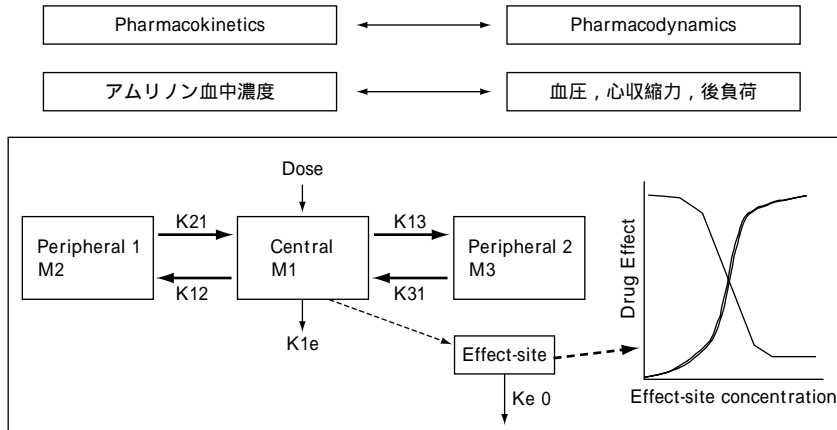


図1 薬物動態(血中濃度)と薬剤の効果のシミュレーション

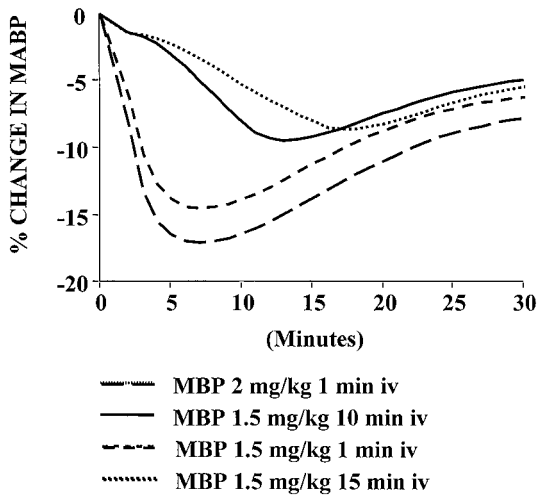


図2

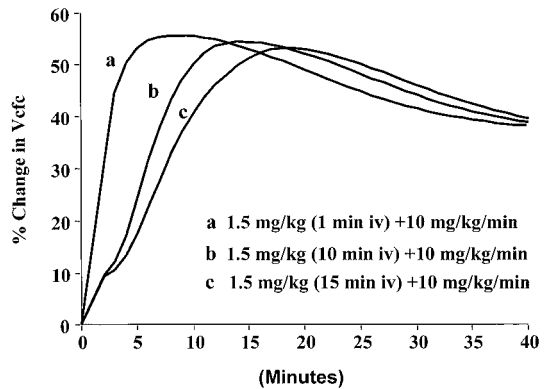


図3 心収縮力の変化 (Simulation)

与量を10~15分かけて投与し引き続き持続投与を行えば、人工心肺離脱時に血圧低下を招くことなく至適な循環動態、心機能が保てるのではないかと考えた(図4)。

かつて外科医グレー、内科医ブライズボット、麻酔科医マンガノらが、人工心肺離脱数時間後に左室機能が最低になるという報告を行っている<sup>3)-5)</sup>。いったん左室機能が最低になった後、心収縮機能は数時間かかって徐々に回復するが、この心機能の低下は再還流障害によると考えられている。そこで、アムリノンの先行療法が再還流障害を抑えることができるかどうか、成人のCABG予定患者各15例を対象に、アムリノ

ンの先行投与群と非投与群の比較試験を行った。人工心肺離脱後、心機能の低下は見られるものの、コントロール群に比べ、有意に高いstroke volume indexが得られている(図5)。肺の血管抵抗も、アムリノン先行投与群では非投与群に比し、有意に低い肺血管抵抗が得られている(図6)。さらに、酸素供給量において、アムリノン投与群は有意に高い酸素供給を保っている(図7)。これは、アムリノンの先行投与によって、嫌気性代謝の昂進が抑えられていると考えられる。術後1~2日のCRPも、アムリノン投与群がコントロール群より有意に低く、アムリノンにある程度の抗炎症作用があることを示唆している(図8)。

以上、アムリノン先行療法の利点を簡単にまとめさせていただいた(表1)。また、この臨床研究において、カテコラミンによる血糖値の上昇においても有意差が

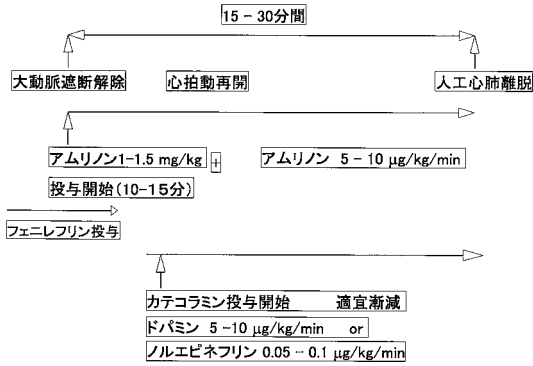


図4 アムリノン先行療法 (Preemptive Therapy) の実際

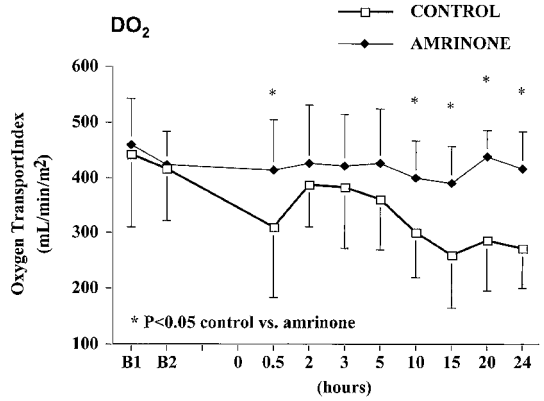


図 7

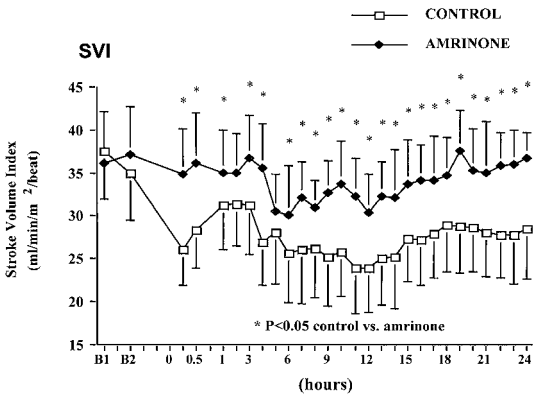


図 5

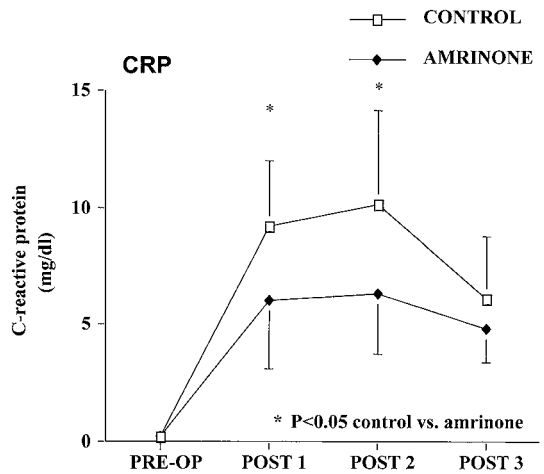


図 8

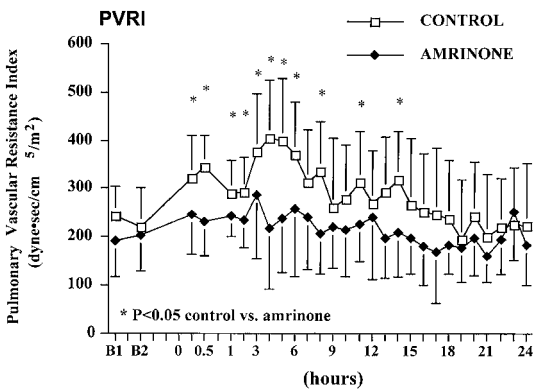


図 6

表1 先行療法 (Preemptive Therapy) の利点

- ・術後の心機能の低下を防ぐ
- ・酸素の需要供給バランスの適正化
- ・細胞内の嫌気性代謝の亢進を防ぐ
- ・重要臓器の逸脱酵素上昇を抑制(臓器保護)
- ・カテコラミン, 血管拡張薬の投与量の減少
- ・術後の血糖値の上昇を抑制
- ・再灌流障害の抑制
- ・炎症反応の抑制
- ・微小循環維持
- ・抗血栓作用

得られ、アムリノンの先行投与群では、血糖値の上昇が有意に抑制された。以上より、アムリノンには微小

循環保持作用、抗炎症作用によって再還流障害の抑制が期待できると考えられる。

## 文 献

- 1) Kikura M, Levy JH : New cardiac drugs. *Int Anesthesiol Clin* 1995 ; 33 : 21 37
- 2) Kikura M, Levy JH, Bailey JM, Shanewise JS, Michelsen LG, Sadel SM : A bolus dose of 1.5 mg/kg amrinone effectively improves low cardiac output state following separation from cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998 ; 42 : 825 33
- 3) Breisblatt WM, Stein KL, Wolfe CJ, et al : Acute myocardial dysfunction and recovery : a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 1261 9
- 4) Gray R, Maddahi J, Berman D, et al : Scintigraphic and hemodynamic demonstration of transient left ventricular dysfunction immediately after uncomplicated coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979 ; 77 : 504 10
- 5) Mangano DT : Biventricular function after myocardial revascularization in humans : deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985 ; 62 : 571 7

The evaluation of the amrinone dose and administering technique in the open heart surgery.  
Preemptive therapy and separation from cardiopulmonary bypass

Mutsuhito Kikura, MD

Department of Anesthesiology and Intensive Care, Hamamatsu University School of Medicine

The Phosphodiesterase III (PDE III) inhibitor amrinone is widely used as an effective treatment for acute ventricular dysfunction. It has been used to support the cardiac function for separation from cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. However, evaluation of amrinone dose and administering technique are necessary because amrinone has vasodilatory effect that causes undesirable hypotension. This time, the author examined the preemptive therapy of amrinone, that administer the amrinone loading dose before separation from cardiopulmonary bypass and prevent ventricular dysfunction in the postoperative period. The author also examine the optimal loading dose and administering technique to minimize profound hypotension, using simulation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics.

---