

論 文 要 旨

Hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass anastomosis in patients with coexisting mitral regurgitation: improvement with milrinone

(僧帽弁逆流症の合併によって OPCAB 吻合時の循環動態は悪化するが、ミルリノンによって改善する)

尾前 毅

【はじめに】心拍動下冠動脈バイパス手術(以下 OPCAB)は、合併症を持つ患者を中心に施行され、近年ではその適応を拡大し、施行症例は急速に増加している。この手術は人工心肺を利用しない一方で、心拍動下での心臓操作や圧迫、冠動脈遮断による虚血を行うため、血行動態が不安定になり、循環管理に難渋することも多い。また、虚血性心疾患では、心筋梗塞や慢性の心筋虚血による乳頭筋機能不全、左室の拡張とそれにとともなう僧帽弁輪の拡大によってしばしば僧帽弁逆流症を合併するが、そのような症例では心臓変位時の僧帽弁逆流の増加、それに伴う循環動態の悪化が懸念される。しかし、OPCAB 中の循環動態の悪化、特に僧帽弁逆流症の影響、さらにその対処法に関する報告はほとんどない。今回我々は、僧帽弁逆流症を合併する OPCAB 症例における吻合中の循環動態について検討し、改善策を示した。

【方法】待機 OPCAB 患者 140 症例を対象に僧帽弁逆流症(以下 MR)を認めない症例 57 例(以下 MR(-)群)、MR を合併した症例(n=41)(以下 MR(+)群)、MR を合併し、ミルリノン投与した群(n=42)(以下 M+MR(+)群)の 3 群に分け、MR(-)群と MR(+)群を比較し、さらに MR(+)群と M+MR(+)群はプラセボ対照二重盲検法を用いて比較した。麻酔導入後(control)、前下行枝吻合時、対角枝吻合時、回旋枝吻合時、右冠動脈吻合時それぞれの血行動態(平均動脈圧、平均肺動脈圧、心係数、肺動脈楔入圧、中心静脈圧、混合静脈血酸素飽和度について記録した。M+MR(+)群では、麻酔導入直後よりミルリノン($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)の持続静脈内投与を行い、適宜カテコラミンを使用、MR(-)群、MR(+)群は、強心薬としてカテコラミンのみを使用した。

【結果】MR(+)群は MR(-)群と比較して、特に左冠動脈吻合時に、心係数は有意に減少し($p < 0.0001$)、平均肺動脈圧は有意に上昇($p < 0.001$)、さらに MR は有意に悪化した($p < 0.001$)。しかし、ミルリノン投与することによって(M+MR(+)群)、心係数は有意に改善し($p < 0.001$)、そして平均肺動脈圧は低下($p < 0.05$)、MR は有意に改善した($p < 0.05$)。

【結語】術前から MR を合併している症例では MR の増加によって OPCAB 吻合時の循環動態は悪化するが、ミルリノン投与することによって MR の悪化を抑制し、安定した血行動態を得ることができた。

(Anesthesia & Analgesia 2005;101:2-8 掲載)

論文審査の要旨

報告番号	医論第 1424 号	氏名	尾前 毅
審査委員	主査	丸山征郎	
	副査	鄭 忠和	山田勝士

Hemodynamic changes during off-pump coronary artery bypass anastomosis in patients with coexisting mitral regurgitation: improvement with milrinone (僧帽弁逆流症の合併によって OPCAB 吻合時の循環動態は悪化するが、ミルリノンによって改善する)

心拍動下冠動脈バイパス手術(以下 OPCAB)はその適応を拡大し、施行症例は急速に増加している。この手術は人工心肺を利用しないため生体への侵襲を抑えることができる一方、心拍動下に手術を行うため心臓の脱転・挙上が必要となり、さらに冠動脈遮断のため心筋虚血を引き起こす可能性がある。このため術中に血行動態が不安定になり、循環管理に難渋することも多い。さらに虚血性心疾患では、心筋梗塞や慢性の心筋虚血による乳頭筋機能不全や左室の拡張とそれともなう僧帽弁輪の拡大によってしばしば僧帽弁逆流症を合併するが、そのような症例では心臓変位時の僧帽弁逆流の増加とそれによる循環動態の悪化が懸念される。本研究では、僧帽弁逆流症を合併する OPCAB 症例における吻合中の循環動態の変化、および Phosphodiesterase III inhibitor (以下 PDEIII 阻害薬)であるミルリノンの循環動態に対する改善効果について検討した。

待機 OPCAB 患者 140 症例を対象とし、僧帽弁逆流症(以下 MR)を認めない症例 57 例(以下 MR (-) 群)、MR を合併した症例 (n=41) (以下 MR (+) 群)、MR を合併しミルリノンを投与した群 (n=42) (以下 M+MR (+) 群)の3群に分け、まず MR (-) 群と MR (+) 群を比較し、OPCAB 吻合時における MR の血行動態に与える影響について検討した。さらに MR (+) 群と M+MR (+) 群はプラセボ対照二重盲検法を用いて比較し、MR を合併する症例に対するミルリノンの効果について検討した。麻酔導入後、前下行枝吻合時、対角枝吻合時、回旋枝吻合時、右冠動脈吻合時、それぞれの血行動態について肺動脈カテーテルを用いて血行動態を記録し、経食道心エコーを用いて MR の評価を行った。M+MR (+) 群では、麻酔導入直後よりミルリノン ($0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) の持続静脈内投与を行い、適宜カテコラミンを使用、MR (-) 群、MR (+) 群は、強心薬としてカテコラミンのみを使用した。

本研究で得られた知見は以下の通りである。

- ① MR (+) 群は MR (-) 群に比較して、右冠動脈吻合時には血行動態に差を認めないものの、左冠動脈吻合時、特に回旋枝吻合時に心係数は有意に減少し、平均肺動脈圧は有意に上昇、さらに MR は有意に悪化した。
- ② ミルリノンを投与した M+MR (+) 群では、MR (+) 群と比較して、左冠動脈吻合時、特に回旋枝吻合時に心係数は有意に改善し、また平均肺動脈圧は低下、MR は有意に改善した。右冠動脈吻合の際には両群間の差を認めなかった。

以上の結果から、OPCAB 吻合時の血行動態悪化の原因の一つが術前から合併する MR の悪化であることが明らかになった。さらにこの MR の悪化に対して PDEIII 阻害薬であるミルリノンを投与することによって MR の悪化を改善し、血行動態の安定が得られることが明らかになった。以上より、本研究は OPCAB での MR の悪化の予防に重要な知見を提供し、OPCAB の術中管理に大きく貢献できるものと考えられる。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 1424 号	氏名	尾前 毅
審査委員	主 査	丸山征郎	
	副 査	鄭 忠和	山田勝士

主査および副査の3名は、平成18年4月5日、学位請求者 尾前毅に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 心拍動下冠動脈バイパス手術(以下 OPCAB)が狭心症に対する標準術式になったのは何年からか。

(回答) われわれの施設では、狭心症に対する手術として2001年に OPCAB が標準術式となり、単独冠動脈バイパス手術の第一選択の術式となっている。しかし、狭心症に弁疾患を合併している症例も多く、そのような症例では従来からの人工心肺を用いたバイパス手術を行っている。

質問2) 吻合中のドパミン、ノルアドレナリンはどのように使用しているか。

(回答) 吻合中はミルリノンの投与の有無にかかわらず、ドパミン、ノルアドレナリンは以下のプロトコールに従って投与を行っている。i) 吻合中の心係数 $\geq 2L/min/m^2$ 、平均動脈圧 $\leq 60mmHg$ のとき、ノルアドレナリン投与開始、ii) 吻合中の心係数 $\leq 2L/min/m^2$ 、平均動脈圧 $\geq 60mmHg$ のとき、ドパミン投与開始、iii) 吻合中の心係数 $\leq 2L/min/m^2$ 、平均動脈圧 $\leq 60mmHg$ のとき、ドパミン、ノルアドレナリン投与開始。

質問3) ミルリノンを投与している症例においてドパミンの投与量を減量しているか。

(回答) 本研究ではミルリノンの投与は二重盲検法にて行われている。そのため、ミルリノンの投与の有無にかかわらず、ドパミンの投与は上記のプロトコールに従って行われた。

質問4) 本研究では、強心薬としてドパミン、ノルアドレナリンを使用している。他の強心薬(ドブタミンなど)を使用せず、ドパミン、ノルアドレナリンを使用した理由は何か。

(回答) 第一に冠動脈の吻合時の頻脈は手術の妨げになるため、心拍数管理が必要になる。続いて OPCAB では心拍動下に冠動脈を遮断して吻合を行うため、吻合時の心筋酸素消費量を増やさない循環管理が必要となる。ドブタミンはドパミン、ノルアドレナリンと比較して心拍数に対する影響が強く、さらに心筋酸素消費量も増加させると報告されている。そのため本研究では使用しなかった。

質問5) 本研究の対象は140例という多くの症例を対象としている。OPCAB は年間何例程度行われているか。

(回答) OPCAB は年間100例程度、現在まで400例以上が行われている。

質問6) 現在臨床使用されている Phosphodiesterase III inhibitor としてはミルリノンだけでなくオルプリノンなどがある。今回、ミルリノンを選択し、オルプリノンを選択しなかった理由は何にか。

(回答) オルプリノンはミルリノンと比較して血管拡張作用が強いと報告されている。OPCAB 吻合時の循環管理では冠灌流圧の維持が重要であり、血管拡張作用の強いオルプリノンは灌流圧管理が難しくなり使用しにくいいため、ミルリノンを使用した。

質問7) 強心作用と血管拡張作用を併せ持つ薬剤はミルリノンだけでなく、ドブタミンもその性格を持っている。本研究においてミルリノンを使用した理由は何か。

(回答) OPCAB では冠動脈を遮断して吻合を行うため、循環動態の維持と同時に吻合中の心筋酸素消費量を増やさない循環管理が求められる。また、冠動脈の吻合時の頻脈は手術の妨げになるため、心拍数管理も必要になる。ミルリノンは心拍数への影響が少なく、さらにカテコラミンと比較して心筋酸素消費量も増加させないと報告されている。そのため本研究ではミルリノンを使用した。

質問8) 術前に僧帽弁逆流症(以下 MR)を合併している症例における OPCAB 吻合時の MR の悪化の機序は何か。

(回答) 虚血性心疾患を持つ患者では、虚血に伴い弁輪の拡大が生じる可能性がある。弁輪の拡大に伴い、弁の接合が悪化するためにMRが生じる。この弁の接合の悪化に加え、吻合部を露出するための心臓の脱転、挙上により僧帽弁のねじれが生じ、MRが悪化するものと思われる。

質問9) OPCAB 吻合中の循環動態悪化の原因としては心臓の脱転、挙上だけでなく、冠動脈遮断に伴う虚血が考えられるのではないかと。虚血に対して経食道心エコーの確認を行っているか。

(回答) 循環動態悪化の原因としては、心臓の脱転、挙上のみでなく、冠動脈遮断に伴う心筋虚血も考えられる。しかし、OPCAB 吻合時、特に回旋枝領域、右冠動脈領域吻合時には、心臓が食道から離れてしまうため、経食道心エコーによる心臓の動きの評価は困難である。そのため、虚血のモニターとしては心電図を使用し、血行動態を肺動脈カテーテルを用いて測定している。

質問10) ミルリノンが心筋虚血を増強させる可能性はないか。

(回答) ミルリノンは血管拡張作用だけでなく強心作用も併せ持つ薬剤であるため、心筋虚血を誘発する可能性がある。しかし、他の強心薬と比較して心筋酸素消費量への影響は少ないと報告されているため、心筋虚血への影響は少ないものと思われる。

質問11) ミルリノンの反応性に個体差を認めるか。また、どのような症例に対する使用が効果的か。

(回答) ミルリノンは強心作用と血管拡張作用を持つが、特に血管拡張作用に個体差を認める。そのため、OPCAB 時の強い血管拡張作用に対してはノルアドレナリンが必要な場合もある。OPCAB 時のミルリノン投与に関してはMR合併患者、低心機能患者において特に効果的であると思われる。

質問12) ミルリノンの投与によって術後に合併症を起こす可能性はないか。

(回答) 本研究の対象症例に対し、退院時まで入院日数、合併症を含めた短期予後まで調査しているが、ミルリノン投与による合併症の増加を認めなかった。

質問13) ミルリノン投与によって長期予後を改善する可能性はあるか。

(回答) 吻合時の循環動態悪化によってOPCABからon pump CABGへの緊急術式変更を余儀なくされた症例では患者予後が悪化すると報告されている。われわれの施設においてOPCABからon pump CABGへ術式変更した症例では吻合時のMRの悪化が関与している症例が多い。そのため、ミルリノンの投与によるMRの改善により予後が改善される可能性があるものと思われる。

質問14) ミルリノンの投与法は単回投与を行い、それに続いて持続投与を行うことが推奨されている。今回は単回投与を行わず、持続投与だけでミルリノンの投与を行っている。この投与法の利点は何か。

(回答) ミルリノンを単回投与することによって作用発現は早まるものの、症例によってはその血管拡張作用が前面に出るために異常低血圧が生じる可能性がある。特にOPCAB 吻合時には手術中の冠灌流圧を維持することが求められるため、単回投与を避けて持続投与のみでプロトコールを作成した。さらにミルリノンは持続投与のみで30分投与することによって、単回投与を行い続けて持続投与を行うのと同じ効果が得られたと報告されている。OPCABでは血管の吻合まで2時間程度必要とする。このため、本研究のように持続投与のみでミルリノンの効果を得ることができると考え、より循環動態への影響が少ない持続投与のみとした。

質問15) 今回の研究で患者背景、術前合併症に差を認めなかったのか。

本研究では単独 OPCAB 施行症例のみを対象とし、腱索断裂に伴うMRを合併する症例を含んでいない。そのため、術前合併症を含めた患者背景に差を認めなかった。

質問16) Phosphodiesterase III receptor は心臓、血管以外に認められるか。

(回答) 神経細胞などに認められる。

質問17) ミルリノンをMRがない症例に使用するとどうなのか。

(回答) ミルリノンはMRを認める症例だけでなく、術前低心機能の患者に対しても有効である。そのため、心機能が低下した患者に対して積極的に使用されている。

質問18) 鹿児島県下の他施設でOPCABは導入されているか。

(回答) 鹿児島県では鹿児島大学病院でのみ行われている。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。