血管拡張薬としてのセボフルラン —小児体外循環中の使用経験—

谷 誠二^{1,2)}・高林 新³⁾・小津泰久³⁾・西川祐策^{1,2)}・富田雅之¹⁾・川野登志子¹⁾
暮石陽介¹⁾・宇佐美俊介¹⁾・行光昌宏¹⁾・岩田英城^{1,2)}・新保秀人³⁾

要 旨

当院では2010年7月より小児体外循環中にセボフルラン (SEV) を末梢血管拡張薬として使用するプロトコルを導入した。末梢血管拡張作用を中心にSEVの有用性を検討したので報告する。対象は体重7.5kg以下の18例で、体外循環 (CPB) は灌流量2.7L/min/m²、目標血圧35～55mmHgとし、大動脈遮断中に血圧55mmHg以上にてクロルプロマジン (CPZ) 1～3mg/回の間欠投与のみを行ったC群 (n=10) と、SEV 0.5～2.0%を併用したS群 (n=8) に分けて比較検討した。両群間の体重、CPB時間、大動脈遮断時間、最低直腸温に差はなく、S群のSEV投与開始はCPB開始後25±16分であった。S群のCPZ総使用量は2±1mgでC群の9±4mgより少なかった (P<0.01)。C群のCPZ投与開始時と15分後の血圧には (56±11, 52±11mmHg) 差を認めなかったが、S群のSEV投与開始時血圧は15分後には低下し (58±6, 40±10mmHg) (P<0.01)、その後安定した (20分後42±9mmHg)。CPB中尿量はC群86±93mL、S群206±113mLとS群が多かった (P=0.02)。SEVは体外循環中に適切な尿量を維持しつつ、より早い血圧調節を行い得ることから、小児体外循環の血管拡張薬として有用である。

索引用語：小児体外循環、血管拡張薬、セボフルラン、血圧調節、尿量増加

Blood pressure control by sevoflurane administration during pediatric cardiopulmonary bypass

Seiji Tani^{1,2)}, Shin Takabayashi³⁾, Yasuhisa Ozu³⁾, Yusaku Nishikawa^{1,2)}, Masayuki Tomita¹⁾, Toshiko Kawano¹⁾, Yosuke Kureishi¹⁾, Shunsuke Usami¹⁾, Masahiro Yukimitsu¹⁾, Hideki Iwata^{1,2)}, Hideto Shimpo³⁾

Abstract : We have used sevoflurane (SEV) as a vasodilator during the pediatric cardio pulmonary bypass (CPB) from July 2010. The usefulness of the SEV as a vasodilator was investigated.

Eighteen infants under 7.5kg undergoing CPB were included. During aorta cross clamping, pump flow was maintained at 2.7L/min/m² and mean systemic blood pressure (SBP) was maintained at 35-55mmHg. If SBP exceeds 55mmHg, we used some vasodilators. By two vasodilator strategy, we compared group S (SEV : n = 8) and group C (Control : n=10). In group S, SEV (0.5-2.0%) was administrated 25±16min after starting CPB as a main vasodilator. In C group, SBP was controlled at only 1-3mg bolus infusion of chlorpromazine.

Total amount of chlorpromazine was lower in group S (2±1mg) than in group C (9±4mg) (P<0.01). Although, in group C, there was no difference in SBP between at the start of CPZ and at the after 15min (56±11, 52±11mmHg), in group S, SBP was significantly decreased at the after 15min than at the start of SEV (58±6, 40±10mmHg) (P<0.01), and SBP was stabilized after that (after 20 min, 42±9mmHg). Furthermore, urine output during CPB was more in group S (206±113mL) than group C (86±93mL) (P=0.02).

By SEV administration as a vasodilator during pediatric CPB, not only rapid vasodilation but also maintenance of urine output were obtained, therefore SEV is an useful option as a vasodilator during pediatric CPB.

Key Words : pediatric cardio pulmonary bypass, vasodilator, sevoflurane, blood pressure control, increased urine output

1) 三重大学医学部附属病院 臨床工学部

谷 誠二 (Seiji Tani)

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

Department of Clinical Engineering, Mie University Hospital

2-174, Edobashi, Tsu, Mie, 514-8507, Japan

2) 三重大学大学院 医学系研究科

3) 三重大学医学部附属病院 胸部心臓血管外科

表 1 症 例

	C 群 (n=8)	S 群 (n=10)	
症 例	VSD : 10 例	VSD : 5 例 TOF : 3 例	
月 齢	9 ± 5 (3~17)	11 ± 5 (5~17)	p=0.01
体 重 (kg)	5.4 ± 1.2 (3.2~6.9)	5.9 ± 1.2 (4.3~7.5)	n.s
体表面積 (m ²)	0.33 ± 0.06 (0.22~0.40)	0.33 ± 0.0 (0.27 ± 0.41)	n.s
体外循環時間 (min)	95 ± 37 (61~176)	98 ± 42 (55~179)	n.s
大動脈遮断時間 (min)	50 ± 23 (32~113)	54 ± 21 (30~89)	n.s
最低直腸温 (°C)	31.8 ± 1.1 (29.7~33.7)	32.0 ± 1.0 (30.7~33.4)	n.s
最低 Ht 値 (%)	25 ± 5 (17~31)	26 ± 3 (20~30)	n.s

図 1 セボフルラン投与法

I. 緒 言

小児体外循環中に良好な組織循環を維持するには適切な血圧調整を行う必要がある。現在小児体外循環中の血管拡張薬としてクロロプロマジン (CPZ) が広く使用されているが¹⁾、その反応が一過性で大量投与を要する症例を経験する。そこで従来の CPZ による血圧調整に加え、揮発性麻酔薬であるセボフルラン (SEV) を小児体外循環中に血管拡張薬として使用し、その効果につき検討したので報告する。

II. 研究 方 法

1. 対象および体外循環法

2009年3月から2011年1月までに当院のSS回路(回路充填量:220mL、体重<8kg)を使用し手術を行った体重7.5kg以下の18例を対象とした(TOF 3例、VSD 15例)。体外循環は上行大動脈送血、上下大静脈の2本脱血で確立した。大動脈遮断中の灌流量は2.7L/min/m²とし、目標収縮期血圧を35~55mmHgで維持するため、収縮期血圧55mmHg以上で血管拡張薬を使用した。血圧の調節をCPZのみで行った症例をC群、CPZに加えSEVを使用した症例をS群とした。体外循環離脱後には全例で大動脈脱血、下大静脈送血で血流量10mL/m²/minにてMUFを12分間行った。症例の月齢、体重、体表面積、体外循環時間、大動脈遮断時間、最低直腸温、最低ヘマトクリット(Ht)値を表1に示す。

2. 血管拡張薬の使用法

体外循環開始直後から末梢循環を良好に維持する目的で、全例で体外循環開始に伴うイニシャルドロップが復した後にCPZ 1~3mgを投与した。その後C群では血圧が55mmHgを超えた時点でCPZ 1~3mgを追加することとし、投与は最低10分間隔にて行った。S群ではCPZ投与にて血圧が低下しない、または血圧低下後10分以内にもとの血圧へ戻り十分な降圧効果が得られないと判断した場合SEVを使用することとした。SEV濃度は血圧から判断し0~2%の範囲で適宜調整した。平均年齢4.3歳でのSEVの最少肺胞内濃度(MAC)値は2.49%で、0.5MACで諸臓器障害の可能性は低い^{2,3)}と報告されていることに加え、人工肺で生じる血中との濃度勾配を考慮し⁴⁾、2.0%を最高使用濃度とした。両群の体外循環開始からCPZを使用するまでの平均時間は9±8分で、S群での体外循環開始からSEVを使用するまでの平均時間は25±16分であった。両群の初回CPZの使用量は1±1mgであり、S群のSEVの初期濃度は1±0%であった。

3. セボフルラン投与方法

SEV投与は人工肺へのガス供給量へ影響を与えることなく濃度調整を簡便に行うため、酸素ブレンダーと人工肺の間に設置した気化器(泉工医科工業社製メラテック:最大濃度5%、調整間隔0.5%)から行った(図1)。人工肺は揮発性麻酔薬の透過を考慮し⁴⁾、ポリプロピレン膜であるテルモ社製RX05を使用した。SEV投与により人工肺からは余剰ガスが排出されるため、排気ポートには院内配管からの吸引圧を過陰圧防止のため一端を開放した三又回路を介して接続し室外へと排気した。

4. 検討項目と方法

両群間におけるCPZ使用量、血圧、体血管抵抗係数(SVRI)、加温開始より直腸温が35°Cまで上昇する時間(復温時間)、体外循環中水分バランス、DUF(dilutional ultrafiltration)の補液量、排液量、体外循環中尿量について検討を行った。SVRIは、計算式: |(血圧-中

図2 クロルプロマジン累積使用量

図3 血管拡張薬使用後の血圧変化
CPZ: クロルプロマジン、SEV: セボフルラン

心静脈圧) / (灌流量 / 体表面積) } $\times 80$ (dyne $\cdot$ sec $\cdot$ cm $^{-5}$ $\cdot$ m 2) にて算出した。統計学的手法は継時的変化における群内変動を One-way ANOVA にて検定し、有意差が見られた場合に最小有意差法 (LSD) にて多重比較検定を行った。その他の項目については T 検定を使用した。それぞれ $p < 0.05$ にて有意差ありとした。

Ⅲ. 結 果

C 群の CPZ 累積使用量は時間経過とともに増加するのに対し、S 群では増加を低く抑えることが可能であり、総使用量は C 群 9 ± 4 mg に対し S 群 2 ± 1 mg と S 群が有意に少なかった (図 2、 $p = 0.002$)。C 群において CPZ 投与後時系列の血圧変化に有意差は見られなかったが、S 群では SEV 投与開始時に対し 10、15、20

分で各々有意差をもって低下した。また S 群では 10、15、20 分での血圧に変化はなく、C 群に比し早く目標血圧 (< 55 mmHg) に到達し安定した (図 3)。大動脈遮断中の SVRI は C 群に比し S 群では低く推移し、収縮期血圧も同様に C 群に比し S 群で低く推移した (図 4)。復温時間は C 群 17 ± 5 min に対し S 群 19 ± 5 min と有意差はなかった ($p = 0.27$)。水分バランスは C 群 -16 ± 216 mL に対し S 群 101 ± 229 mL と有意差を認めず ($p = 0.28$)、DUF の補液量は C 群 198 ± 86 mL/kg に対し S 群 366 ± 342 mL/kg と S 群が多い傾向を認めたが ($p = 0.21$)、排液量は C 群 328 ± 166 mL/kg と S 群 270 ± 118 mL/kg に有意差を認めなかった ($p = 0.42$)。体外循環中尿量は C 群 15 ± 15 mL/kg に対し S 群 34 ± 14 mL/kg と S 群が有意に多かった (図 5、 $p = 0.02$)。

図4 大動脈遮断中の推移

図5 尿量

Ⅳ. 考 察

1. 小児体外循環中の血圧管理

健常人では自律神経系や内分泌調節などで適切に血圧調節されているが、心臓手術中は非生理的循環である体外循環で血圧を維持せざるを得ない。体外循環中は生理的心拍出量より体血流量が低下するため、腎血流量低下によるレニン活性亢進の結果として血管収縮作用を有するアンギオテンシンⅡが増加する⁵⁾。また、無拍動流による大動脈弓圧受容体反射の抑制や⁶⁾、血液と回路間の異物反応等により末梢血管抵抗が変化しやすい。体外循環下の過剰な末梢血管収縮は末梢循環不全を惹起し、組織の低酸素状態などの臨床的合併症につながる。術前心拍出量の60%が末梢血管抵抗を保つ体外循環中適正灌流量と報告されていることに加え⁷⁾、麻酔や低体温による代謝の低下を考慮し、当院の大動脈遮断中の体外循環流量は2.7L/min/m²としているが、非

拍動流低灌流量の長時間体外循環では末梢毛細血管の血流は緩徐となるため⁸⁾、末梢血管拡張薬を適切に用いることで代謝改善⁹⁾や組織酸素摂取量維持¹⁰⁾などの効果が期待できる。一方、体外循環侵襲に対する自己防衛機能ともいえる末梢血管収縮を過度に抑制すると低血圧による組織循環不全となる危険もある。血圧30mmHg以下では末梢毛細血管が組織圧に負け閉塞することや⁶⁾、月齢50ヶ月前後の患児では、血圧40mmHg以下で脳血流自己調節能力が失われる¹¹⁾との報告もある。以上より、今回の検討では大動脈遮断中の血圧の上限55mmHg、下限35mmHgを維持する末梢血管抵抗調節を行ったが、全例脳合併症なく末梢循環不全の指標である乳酸値が2.5mmol/mL以上となった症例はなかった。

2. CPZ と SEV の比較

CPZは統合失調症に対する抗精神薬であるが¹²⁾、 α 受容体ブロック作用を併せ持つため、その体循環に対する血管拡張作用の有用性は小児体外循環領域でも報告されている¹⁾。CPZの半減期は6～24時間であるため¹²⁾多量投与により中枢神経抑制作用が生ずることに注意が必要であるが、小児心臓外科の術中術後の有用な鎮静、血管拡張薬といえる。しかし、強力な血管拡張作用をもつ一方で、体外循環中の間欠的投与ではその効果が一過性であり、当院の使用量上限である3mg/kgを超える大量投与を要する症例をしばしば経験する。今回我々はCPZ単独で十分な降圧効果が得られない症例にSEVの追加投与を行った。SEVは血管平滑筋細胞のATP感受性K⁺チャンネルを介して血管拡張作用を有し、その降圧効果は濃度依存性があるとされてい

る¹³⁻¹⁶⁾。今回の検討でも投与濃度0～2%の範囲で血圧調節が可能で、CPZ使用量を減らすことが可能であった。

3. 体外循環におけるSEVの有用性

揮発性麻酔薬であるSEVはその副作用として心拍出量低下、末梢血管抵抗低下^{14,16)}があげられるが、大動脈遮断下には総体循環流量は体肺側副血行を差し引いた人工心肺流量で規定できるため、SEVの心拍出量低下作用は無視でき、末梢血管抵抗低下による降圧効果のみを期待しうる。大動脈遮断解除後、体外循環離脱までがSEVの心機能抑制作用が問題となる可能性がある。しかし、今回の検討ではSEV使用前と比較して心機能抑制による体外循環時間延長や離脱困難となった症例はなかった。その理由として、SEVは体外循環離脱前の人工呼吸再開時には呼気ガスモニターで検出されるため、SEVは自己肺からも呼気中に排出されることが挙げられる。SEVの分配係数は0.63と低く¹⁷⁾、人工肺に加え自己肺からのSEV排出が行われる体外循環離脱時にはSEV血中濃度は低値となり心機能の抑制効果はごく軽度であったと考えている。

今回の検討では尿量はS群で有意に多く、水分バランスは同等であった。この理由として、尿量増加に伴う血管内水分量の減少を補液にて行ったことが挙げられる。今回はDUFの補液量はS群で多い傾向を示すに留まったが今後の検討課題と考えている。体外循環中の尿量は灌流圧と相関することが知られているが¹⁸⁾、尿量を多く維持しえたS群の灌流圧はC群に比べ低かった。これは、非生理的循環である体外循環中には腎血流低下によりレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系が活性化されるが、SEVはアンギオテンシンIIによる血管収縮を抑制するため¹⁹⁾、体外循環によって起こる血管収縮を選択的に抑制するため、術中の尿量増加につながったと考えられる。またSEVは手術侵襲に対する臓器保護作用を有することや^{13,20)}、体温調節性末梢血管収縮の閾値を低下させることが知られている²¹⁾。最後に濃度依存性効果¹³⁻¹⁶⁾のある気体の血管拡張薬であるSEVを濃度調節の容易な人工肺から持続投与することで、早く目標血圧に調節、維持しうる利点も有すると考えている。

V. 結 語

体外循環中高血圧時にCPZ単独群とSEV追加群で比較検討した。SEV群ではより少ないCPZ投与量でより早く大動脈遮断中の目標血圧まで低下して安定し、尿量はより多かった。SEV投与は小児心臓外科術中体外循環で用いる血管拡張薬として有用な一選択肢になり得る。

●参考文献

- 1) Imoto Y, Kado H, Yasui H, et al : Effects of chlorpromazine as a systemic vasodilator during cardiopulmonary bypass in neonates. *Jpn J Thorac Cardiovas Surg*, 50 (6) : 241-245, 2002.
- 2) Sakamoto H : Sevoflurane anesthesia for coronary Artery bypass graft surgery does not aggravate renal tubular function in patients with preexisting renal dysfunction. *Circulation Control*, 23 (3) : 293-306, 2002.
- 3) Sakamoto H, Mayumi T, Ohno T, et al : Sevoflurane metabolite production in a small cohort of coronary artery bypass graft surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 16 (4) : 463-467, 2002.
- 4) Wiesenack C, Wiesner G, Taeger K, et al : In vivo uptake and elimination of isoflurane by different membrane oxygenators during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 97 (1) : 133-138, 2002.
- 5) 安部稔雄 編 : 最新人工心肺理論と実際. 2版, 愛知, 名古屋大学出版会. 2003. p101-138.
- 6) 草川 寛 編 : 体外循環の実際. 初版, 東京都, 南江堂. 2001. p133-140.
- 7) 川島康生 : 体外循環の血行動態に関する研究, 特に人工心肺装置を使用した時の適正還流量の決定について. *胸部外科*, 14 : 865-874, 1962.
- 8) 矢田 公 : 長時間体外循環時の微小循環動態の研究—とくに拍動流還流を中心として. *日胸外会誌*, 19 : 1078-1091, 1971.
- 9) 江上洋子 : 体外循環における末梢循環とその代謝に関する研究—特にその麻酔管理について. *東女医大誌*, 45 : 166-176, 1975.
- 10) 宮尾秀樹, 鈴木俊成 : 新しい代用血漿の役割—抗炎症作用, 粘度一. *日臨麻会誌*, 27 (5) : 436-443, 2007.
- 11) Brady KM, Mytar JO, Easley RB, et al : Monitoring cerebral blood flow pressure autoregulation in pediatric patients during cardiac surgery. *Stroke*, 41 (9) : 1957-1962, 2010.
- 12) 高久史磨 監 : 治療薬マニュアル 2011. 東京, 医学書院. 2011. p219-220.
- 13) 河野 崇, 大下修造 : 血管平滑筋細胞のATP感受性K⁺チャネルと麻酔. *臨麻会誌*, 25 (2) : 126-137, 2005.
- 14) 麻酔及び麻酔関連薬使用ガイドライン第3版 IV吸入麻酔薬. 97-100, 2009.
- 15) 赤田 隆, 泉 薫, 白水和宏, ほか : 抵抗血管におけるノルアドレナリン収縮反応に及ぼす揮発性麻酔薬の影響—加齢, 高血圧, 糖尿病に伴う変化に注目して—. *日臨麻会誌*, 27 (3) : 207-217, 2007.
- 16) Malan TP Jr, DiNardo JA, Mata H, et al : Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology*, 83 (5) : 918-928, 1995.
- 17) 山藤道明, 澤田敦史 : 吸入麻酔薬の最新の知見. *日臨麻会誌*, 30 (3) : 342-345, 2010.
- 18) 深沢 学, 折田博之, 鷲尾正彦, ほか : 乳児期体外循環施行症例の検討—術中水分バランス・尿量に及ぼす因子について—. *日小外会誌*, 28 (5) : 966-972, 1992.
- 19) Yu J, Mizumoto K, Hatano Y, et al : The inhibitory effects of sevoflurane on angiotensin II-induced, p44/42 mitogen-

activated protein kinase-mediated contraction of rat aortic smooth muscle. *Anesth Analg*, 101 (2) ; 315-321, 2005.

- 20) Obal D, Dettwiler S, Schlack W. et al. : The influence of mitochondrial KATP-channels in the cardioprotection of preconditioning and postconditioning by sevoflurane in the rat in vivo. *Anesth Analg*, 101 (5) ; 1252-1260, 2005.
- 21) 新 健治, 尾崎 眞, 鈴木英弘 : セボフルレン, イソフルレンが術中体温調節性末梢血管収縮閾値に与える作用. *麻酔*, 45 (7) ; 818-823, 1996.