

外科の立場

藤田 毅* 平田隆彦*

公文啓二* 田中一彦*

はじめに

ジギタリスは、心不全の治療薬として古来より使用されてきた薬であるが、治療域と中毒域が近接しているうえに、病態により投与量に対する効果の個体差が著しい。特に心臓外科手術直後は、体外循環の影響として一過性に血中ジギタリス濃度が上昇することや、血清カリウム値が変動しやすいくなどから、ジギタリス中毒を起こしやすく、術後早期の投与は控えるべきとの意見がある^{1,2,3)}。これに対し我々は、血中濃度をモニタリングしながら、ICU入室直後から積極的にジギタリスを投与し、強心効果を得るとともに徐脈効果をはかり over drive pacing をすることによって逆に不整脈の発生を予防する方針を取ってきた⁴⁾。

ここでは我々のジギタリス投与方針の可否、術前のジギタリス投与の有無と術後のジギタリスの投与量および血中濃度の関係、腎機能の影響、ジギタリスの有効性などについて検討を加えた。

対象および方法

1985年7月から9月まで国立循環器病センターICUにて管理した成人の心臓手術後症例84例中、術後早期からジゴキシンを投与した74例を対象とした。74例の内訳は後天性弁膜疾患44例、冠動脈疾患16例、先天性心疾患7例、左房粘液腫、WPW症候群などその他7例であった。年齢は20-75才、平均52.2才、体重は35-76 kg、平均

53.0 kg、性別では男性40例、女性34例であった。術前にジゴキシンが投与されていた患者は、手術前々日より投与を中止した。ICU入室後のジゴキシン投与量は6時間間隔で1回0.0625 mg 静注(0.25 mg/day)を原則としたが、臨床症状およびジゴキシン血中濃度を参考に適宜調節した。血清クレアチニン値(Scr)が高値の場合は(2 mg/dl以上)、クレアチニン値で割った量(0.25 mg/Scr)を1日投与量の目安とした。ジゴキシンの血中濃度の測定は、Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)法⁵⁾で、原則として術後1日目よりICU退室まで連日行った。

この74例についてまず術前にジギタリスを投与していた群(投与群)と非投与群にわけ、術後のジゴキシンの投与量および血中濃度の推移をみた。同時に術前および術後のリズムの変化、atrial pacingが可能であったかどうかという点からジギタリス療法の有効性について検討した。

次に術後に血清クレアチニン値が2 mg/dl以上を呈した腎機能障害群(10例)と非障害群(64例)について同様にジゴキシンの投与量および血中濃度の推移を見た。

結 果

1) 術後のジゴキシンの使用頻度

術後早期にジゴキシンを投与しなかった10例中、9例は冠動脈疾患術後の症例で、1例は後天性弁膜疾患の術後に完全房室ブロックを呈した症例で、いずれも著明な徐脈を呈した症例であった。結局後天性弁膜疾患では45例中44例、98%に、冠

* 国立循環器病センター心臓血管外科, ICU

動脈疾患でも25例中16例, 64%に, 先天性心疾患およびその他の症例各7例には全例に術後早期よりジゴキシンの投与を行った。

2) 術前のジゴキシンの投与の有無と術後のジゴキシンの投与量および血中濃度

術前のジゴキシンの投与群と非投与群の間でジゴキシンの投与量は有意な差はなかったが, 非投与群でやや多い傾向にあった(図1)。一方血中濃度は, 投与群でも経過を通じて治療域内であり, また術後1日目, 2日目は非投与群に比し有意に高値であった(1日目: 0.74 ± 0.40 vs 0.33 ± 0.31 ng/ml, 2日目: 0.96 ± 0.35 vs 0.65 ± 0.45 ng/ml, mean \pm SD, $p < 0.01$) (図2)。

術前投与群の内訳は, 後天性弁膜疾患36例, 冠動脈疾患2例, 先天性心疾患3例で, 術前は41例中25例(61%)が心房細動であった。しかし術後早期には12例で洞調律に回復し, 心房細動症例は

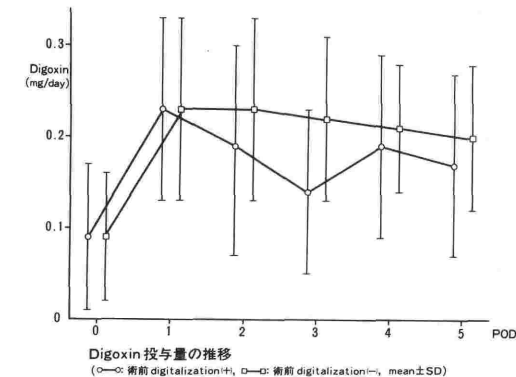


図1 Digoxin 投与量の推移 (○—○: 術前 digitalization (+), □—□: 術前 digitalization (-), mean \pm SD)

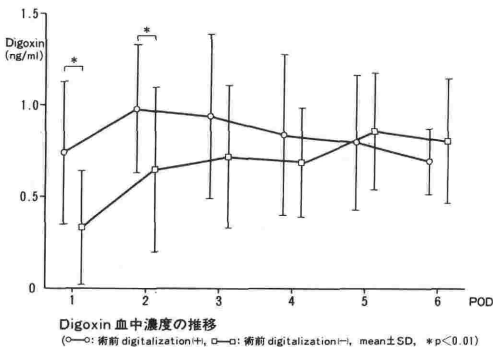


図2 Digoxin 血中濃度の推移 (○—○: 術前 digitalization (+), □—□: 術前 digitalization (-), mean \pm SD, * $p < 0.01$)

表1

原疾患	術前 digitalization (+)	術前 digitalization (-)
後天性弁膜疾患	36	8
冠動脈疾患	2	14
先天性疾患	3	4
その他	0	7
	41	33
術前のリズム		
洞調律	16	30
心房細動	25	3
術後急性期のリズム		
洞調律	28	33
心房細動	13	0
抗不整脈剤併用		
(+)	16	12
(-)	25	21
心房ペーシング		
(+)	28	16
(-)	13	17

13例(32%)と有意に減少するとともに, ジギタリス中毒を呈した症例はなかった。また16例(39%)に不整脈の予防, 治療を目的として, diltiazem, verapamil, xylocainc, disopyranide, quinidine が併用された。また28例(68%)は atrial pacing にて心拍数をコントロールし得た(表1)。

一方非投与群の内訳は, 後天性弁膜疾患8例, 冠動脈疾患14例, 先天性心疾患4例, その他7例であった。術前は33例中3例(9%)が心房細動であったが術後急性期は全例洞調律であった。16例(48%)は atrial pacing にて心拍数をコントロールした(表1)。

3) 腎機能とジゴキシンの投与量および血中濃度

術後早期の投与ジゴキシンの量は, 術後2日目および4日目で腎機能障害群で有意に少なかった(2日目 0.15 ± 0.08 vs 0.22 ± 0.10 mg/day, 4日目 0.15 ± 0.09 vs 0.23 ± 0.06 mg/day: mean \pm SD, $p < 0.05$) (図3)が, 血中濃度は両者に有意な差はなかった(図4)。

考案

術前より心不全のコントロールのために, ジギタリスが投与されていた症例での心臓手術に際

し、術直後からのジゴキシン投与に否定的な意見の根拠は、体外循環を契機として6-21時間後に血中ジゴキシン濃度の一過性上昇が認められ、さ

らに術直後の血清カリウムの変動がジギタリス中毒を起こしやすいことによる^{1,2,3)}。

しかし我々がすでに報告した如く⁴⁾、体外循環後の血清ジゴキシン濃度の一過性の上昇は軽度であり(図5)、我々の従来の経験では临床上ほとんど問題とならなかった。また血清カリウム値の変動は、術後 GIK (グルコース、インシュリン、カリウム) 療法の併用や、血清カリウム値の頻回のチェック、補正により充分に対応し得る。一方術後急性期の心機能が低下した状態での頻脈発作の合併は、低心拍出量状態に拍車をかけ重篤な結果となる場合もある。そのため術後急性期からジゴキシンを積極的に投与し、徐脈効果を得て over drive pacing を行い、適切な心拍数を維持することは、血行動態の安定および不整脈予防にきわめて有用である。

今回の検討でも、ジゴキシン投与量には差はないが、術前ジゴキシン投与群では非投与群に比し、術後急性期の血中ジゴキシン濃度は有意に高値であったものの治療域範囲であった。術前投与群の内訳では後天性弁膜疾患が多く、術前のリズムも心房細動が多かった。しかし術後早期には洞調律に復したものが多く、68%の症例が atrial pacing で管理し得た。このことは約4割の症例で他の抗不整脈剤を併用したものの術後急性期のジギタリス投与が有用であることを示すものと思われる。

一方術前非投与群には冠動脈疾患が多く術前は91%が洞調律であり、術後早期には今回の検討では100%洞調律であった。冠動脈再建術後のジギタリス投与の是非については、心筋酸素消費量の面から論議が残されているところであるが、冠動脈再建後には頻脈性の心房細動を惹起する頻度が高く、また術後急性期にはジギタリスにより徐脈効果を得て⁶⁾、atrial pacing を用いて至適心拍数を維持することはきわめて有用である。今回の冠動脈再建術後症例でも48%が atrial pacing で管理でき初期の目的を達していると思われた。

ところでジギタリス投与時には、ジギタリスの体内蓄積量が腎機能と密接に関係することから腎機能障害時のジゴキシン投与量が問題となる。一般的にはクレアチンクリアランスで補正する方法がとられている⁷⁾。しかしクレアチンクリアランスの算出は血清クレアチニンの他に尿クレアチニン、尿量が必要で煩雑である。我々の用いて

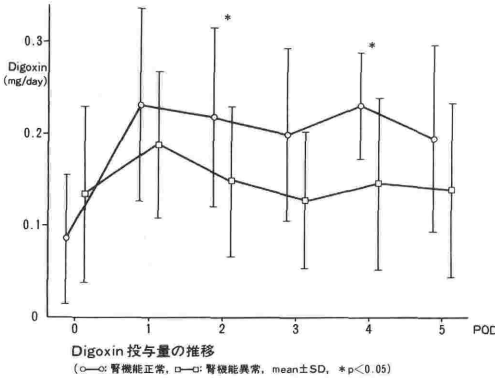


図3 Digoxin 投与量の推移 (○—○: 腎機能正常, □—□: 腎機能異常, mean±SD, *p<0.05)

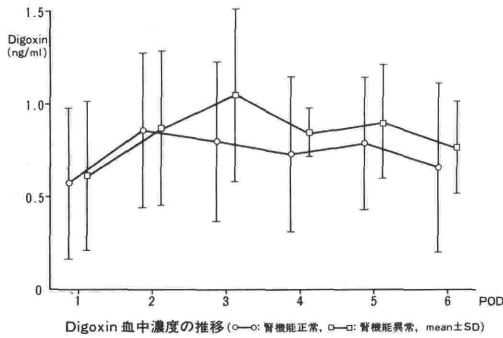


図4 Digoxin 血中濃度の推移 (○—○: 腎機能正常, □—□: 腎機能異常, mean±SD)

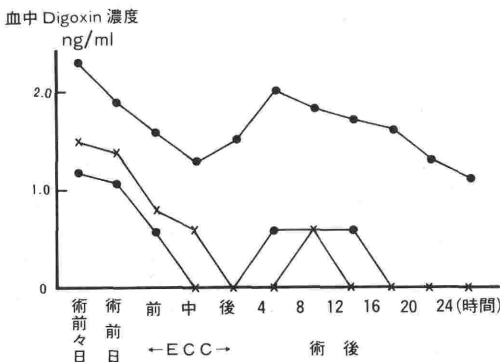


図5 術後24時間ジゴキシン投与中止例の血中ジゴキシン濃度の推移

いる簡易法でも、今回の検討では腎機能障害時にも適正なジゴキシン血中濃度が維持されており、急性腎不全のジゴキシン投与方法として、簡便で有用であると思われた。

結 語

心臓手術後早期の血中濃度のモニタリング下でのジゴキシン投与は、ジゴキシンの抗不整脈効果および徐脈効果により over drive pacing が可能となり、術後早期において安定した血行動態を得ることができ心臓外科術後管理上有利な事であると思われた。

参 考 文 献

- 1) Morrison, J., Killip, T.: Serum digitalis and arrhythmia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Circulation* 47:341-352. 1973.
- 2) Coltart, D. J., Chamberlain. D. A., Howard, M.

- R., Kettlewell, M. G., Mercer. J. L., Smith. T. W.: Effect of cardiopulmonary bypass on plasma digoxin concentrations. *Br Heart J* 33:334-338, 1971.

- 3) 大路 明, 津嶋昭平, 麻田 栄: 開心術後にみられる不整脈とジギタリス投与との関連について. *胸部外科* 33: 39-43, 1980.
- 4) 泉 敏, 田中一彦, 公文啓一, 鬼頭義次, 内藤泰顕, 藤田 毅, 扇谷茂樹: 開心術後早期ジギタリス療法—Digoxin の Therapeutic Drug Monitoring を用いた術後管理—. *ICU と CCU* 9:43-46, 1985.
- 5) 甲田一馬, 林 長蔵: 血中薬物濃度測定法—自動化の傾向と問題点—. *臨床検査機器. 試薬* 8: 874-883. 1985.
- 6) Csicsko, J. F., Schatzlein, M. H., King, R. D.: Immediate postoperative digitalization in the prophylaxis of supraventricular arrhythmias following coronary artery bypass. *J Thorac Cardiocasc Surg* 81:419-422, 1981.
- 7) 齊藤秀哉, 首藤 勇: 強心配糖体の体内動態とその投与量, 臨床医のためのジギタリスの使い方. 新興医学出版社, 東京, 1-25, 1975.

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *