

原著

心臓血管術後患者の難治性頻脈に対する静注用ジルチアゼムの効果

謝 慶一* 公文啓二* 平田隆彦*
田中一彦* 鬼頭義次** 小原邦義**
藤田 毅**

要 旨

心臓血管術後患者において心拍数の安定化は有効な心拍出量を得ることからも非常に重要な因子のひとつである。しかし、各種薬剤に抵抗する頻脈発作に遭遇しその治療に難渋する場合がある。今回我々は心臓血管術後患者12例に発生し強心配糖体やディソピラマイドに抵抗を示した難治性頻脈に対して slow channel blocker のひとつである塩酸ジルチアゼムを心筋収縮力抑制作用が有意に発現しない様な低濃度 (0.8~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) にて持続静脈内投与を行い、投与前値と投与開始約1時間後の心拍数を比較検討することにより良好な結果を得たので若干の考察を加えてここに報告する。

序 文

Slow channel blocker のひとつである塩酸ジルチアゼム (以下ジルチアゼム) は心血管に対して心筋収縮力抑制作用¹⁾、全身血管抵抗減少作用²⁾、冠血管拡張作用³⁾を有し、狭心症をはじめ虚血性心疾患に広く用いられている。またジルチアゼムは刺激伝導系抑制による抗不整脈作用を有している。一方、心臓血管術後患者において心拍数の安定化は有効な心拍出量を得る上で極めて重要な因子であるが、各種薬剤に抵抗し治療に難渋する頻脈発作に遭遇する場合がある。今回、心臓血管術

後患者に発生したこれらの難治性頻脈に対して静注用ジルチアゼム (CRD 401: 田辺製薬) の持続静脈内投与を行い、その効果について検討した。

対象ならびに方法

心臓血管術後患者に難治性頻脈を呈した12例を対象とした。(表1)

頻脈性不整脈の種類は、心房細動 (Af) 粗動 (AF) 性頻脈7例、上室性頻脈 (SVT) 5例で、いずれもジギタリスやその他の薬物投与でも頻脈が改善しなかった症例であった。CRD 401 (以下CRD) は表1に示す速度で持続静脈内投与を行なった。対象例を Af 及び AF 群 (A群: patient No. 1~7), SVT 群 (S群: patient No. 8~12) に分類し、CRD 投与前 (前値)、投与開始約1時間後 (後値) の心拍数、平均血圧、中心静脈圧について比較検討した。なお統計処理は paired t-test で行なった。

結 果

表2に結果を示す。CRD の持続静脈内投与により全例心拍数の減少が得られ、A群では前値平均 165 ± 20.4 (mean \pm SD) から後値平均 122 ± 12.8 へと減少し、S群では 131 ± 11.3 から 108 ± 2.5 へと、全体では 151 ± 24.0 から 116 ± 12.3 へと心拍数が減少した。

一方平均血圧や中心静脈圧には一定の傾向は認めず、血行動態の悪化をみた症例はなかった。

次に、効果が顕著であったA群及びS群の各々一例の症例を以下に示す。

*国立循環器病センター ICU

**国立循環器センター、心臓血管外科

表1 全 症 例

No.	年齢	性	病 名	手 術 名	不整脈の種類	抗不整脈剤	CRD 濃度
1	60	M	CAOD	AC bypass, LVAD	Af	D, L	0.8
2	52	F	MSR, AR	MVR (3回目), AVR	Af	D, L	1.1
3	62	F	MSr	MVR	Af	D, Dy	1.5
4	54	M	WPW	Sealy's operation	Af	D, Dy	1.5
5	57	M	TAA	Grafting	Af	D, Dy	1.1
6	68	F	MS, Ar, Tr	MVR, TAP, LAA closure	Af	D, L	1.6
7	3m	M	Truncus	total correction	AF	D	1.1
8	38	M	VSD	patch closure	SVT	D	0.8
9	59	M	RAAA	Y grafting	SVT	D, Dy	1.0
10	31	M	VSD, AR	patch closure	SVT	D, Dy	1.0
11	65	M	CAOD	AC bypass	SVT	D	0.9
12	59	M	CAOD	AC bypass	SVT	D, Dy, L, E	2.0

[Abbreviation]

(性) M: male F: female

(病名) CAOD: coronary artery obstructive disease

MSR: mitral valve stenosis and regurgitation

AR: aortic valve regurgitation

WPW: WPW syndrome

Tr: tricuspid valve regurgitation

TAA: thoracic aortic aneurysm

RAAA: ruptured abdominal aortic aneurysm

(手術名) AC bypass: aorto-coronary bypass

LVAD: left ventricular assisted device

MVR: mitral valve replacement

AVR: aortic valve replacement

LAA: left atrium appendage

(不整脈) Af: atrial fibrillation

AF: atrial flutter

SVT: supraventricular tachycardia

(抗不整脈剤)

D: digoxin

Dy: dysopiramide

L: lidocain

E: edrophonium

表2 各症例の心拍数, 平均血圧, 中心静脈圧の投与前値と後値

	No.	心 拍 数		平均血圧		中心静脈圧	
		前値	後値	前値	後値	前値	後値
Group A	1	150	110	77	80	6	6
	2	145	122	97	104	5	6
	3	164	140	92	99	8	8
	4	180	110	105	97	7	4
	5	145	122	90	103	5	6
	6	170	115	72	88	15	16
	7	200	140	89	94		
	mean	165	123	89	94	8	8
	S. D.	20.4	12.8	11.5	9.4	3.8	4.3
		p<0.01		n. s.		n. s.	
Group S	8	126	108	89	85	10	10
	9	130	105	57	85	10	10
	10	130	110	77	92	7	6
	11	120	110	93	90	15	11
	12	150	105	120	90	6	6
	mean	131	108	87	88	10	9
	S. D.	11.3	2.5	23.2	3.0	3.5	2.4
		p<0.05		n. s.		n. s.	
Group S+A	mean	151	116	88	92	9	8
	S. D.	24.0	12.3	16.4	7.7	3.6	3.4
		p<0.01		n. s.		n. s.	

心拍数は Group A (p<0.01), Group S (p<0.05), Group A+S (p<0.01) でいずれも有意に低下していた。平均血圧, 中心静脈圧はいずれも有意差は認められなかった。

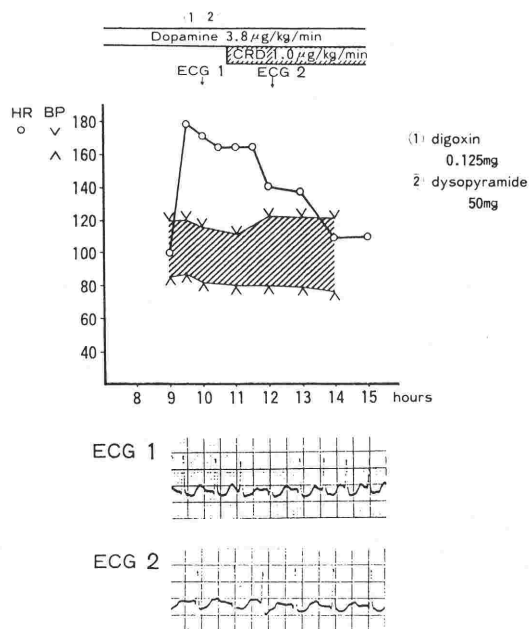
症例A群 : patient No. 3

62才女性, 41 kg, 142 cm, 僧帽弁狭窄兼閉鎖不全症にて僧帽弁置換術が施行された. rhythm は心房細動性であった. 術後とくに問題なく経過しており, 術後1日目に抜管されていたが, 術後2日目突然心房細動性頻脈(心拍数 164前後)となった. (ECG 1) この時のジゴキシン血中濃度は 2.17 ng/ml であったが, さらにジゴキシン 0.125 mg, デイソピラマイド 50 mg を投与したが改善がみられなかったため, CRD を 1.0 μ g/kg \cdot min にて持続静脈内投与を開始した. 約一時間後心拍数は140前後, 約二時間後には100前後の心房細動となり (ECG 2) CRD による徐脈効果が得られたとともに血圧も上昇し以後安定した血行動態で経過した.

症例S群 : patient No. 12

59才男性, 44 kg, 148 cm CAOD にて AC bypass 術が施行された. rhythm は洞性調律であったが術後13日目突然 PSVT (心拍数 200前後)

(症例 A 群 : patient No.3) O₂ mask 8 ℓ



症例A群 patient No. 3

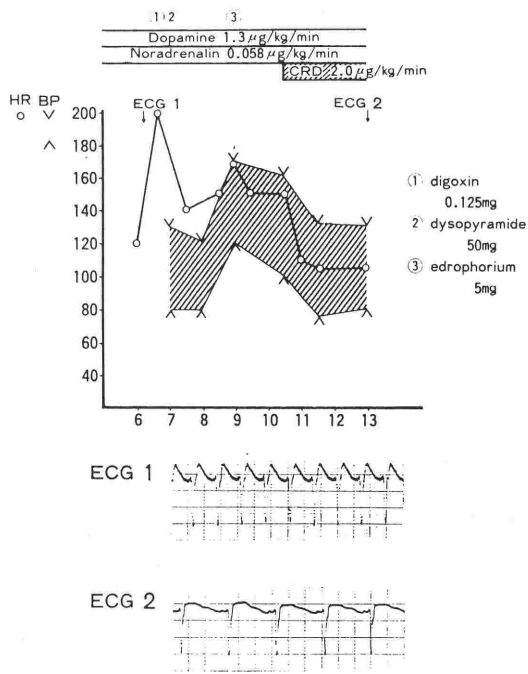
62才女性, rhythm は心房細動, 10時に突然心房細動性頻脈となった (ECG 1). ジゴキシン 0.125 mg, デイソピラマイド 50 mg を静脈内投与したが改善がみられず, CRD を 1.0 μ g/kg \cdot min にて持続静脈内投与を開始した. 約2時間後心拍数100前後の心房細動となった (ECG 2).

となった. (ECG 1) この時ジゴキシン血中濃度は 0.70 ng/ml であったため, ジゴキシン 0.125 mg を投与したが改善がみられないためデイソピラマイド 50 mg を静脈内投与した. 約10分後心拍数は170前後となったが頻脈が持続した. さらにエドロボニウム 5 mg を投与したが改善はみられなかった. そこで CRD を 2.0 μ g/kg \cdot min にて持続静脈内投与開始し約一時間後心拍数は105前後の正常調律となり (ECG 2) 徐脈効果が得られ, 以後 PSVT の発生は認められなかった.

考 察

心拍出量は主に心拍数, 前負荷, 後負荷, 心筋収縮力の4つの因子によって規定されている. 心臓血管術後患者においてはこれらを適正に調節することによってより安定した血行動態が得られる. 心拍数の調節は従来我々は術後早期より積極的にジゴキシン投与を行い徐脈効果を得て, その

(症例 S 群: patient No.12) control ventilation



症例S群 patient No. 12

59才男性, rhythm は洞性調律, 7時に突然 PSVT となった (ECG 1). ジゴキシン 0.125 mg, デイソピラマイド 50 mg を静脈内投与したが改善がみられず, CRD を 2.0 μ g/kg \cdot min にて持続静脈内投与を開始した. 約1時間後心拍数105前後の正常洞調律となった (ECG 2).

上で心房ないし心室ペーシングにより適正な心拍数を調節する方針を行ってきた⁴⁾⁵⁾。しかし、これらの治療あるいはディソピラマイドなどのその他の方法に対して抵抗を示すような難治性頻脈も存在し、かかる状態が存続すれば十分な心拍出量が得られず重篤な結果に陥る場合もある。この様な頻脈に対する今回の CRD の検討では、A 群、S 群とも全例に徐脈効果が得られ心臓血管術後の心拍数の安定化に極めて有用な薬剤であることが確認された。

心筋細胞は2つの異なった活動電位の波型をもつことが知られている。ひとつは fast channel 依存性の心房筋並びに心室筋の収縮線維と伝導線維であり、速い速度で脱分極し内向きの Na 電流が流れる。他方は slow channel 依存性の洞房結節細胞、房室結節細胞、房室輪線維、僧帽弁三尖弁の細胞で遅い速度で脱分極する。slow channel は Ca に対して選択性が高く主に内向き Ca 電流で流れている。いわゆる slow channel blocker は Vaughn Williams の抗不整脈薬の分類の Class IV に属し、リドカインなどの fast channel を遮断する Class I の薬剤と異なり、fast channel に影響を及ぼさない濃度で slow channel を遮断し、これらの slow response fiber を介するリエントリーやカルシウム依存性の自動能を抑制することにより抗不整脈作用を発現する。従って洞結節や房室結節を旋回路に含む上室性リエントリー性頻脈に対して停止及び予防効果を有するとともに、心房細動粗動性頻脈に対しては房室結節の不応期を延長させて房室伝導を抑制することによる心拍数減少効果をもつ⁶⁾。一方、ジルチアゼムには心筋収縮力抑制作用があり、血行動態の不安定な心臓血管術後患者では心機能の抑制は極めて不利な因子である。しかし、今回の投与量 (0.8~2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$) では著明な心機能の低下は認められず、心臓血管術後においても投与量に留

意すれば安全に使用するものと考えられる。

Fujimoto (1981) にも、麻酔イヌにおいてジルチアゼムは 0.02 mg/kg·min の静注で A-V 間隔を延ばし A-V node の不応期を延長させ、それよりやや高い濃度 (0.04 mg/kg·min) で S-A node の回復時間を短縮させるが血圧や末梢血管抵抗の有意の低下が起こるのはさらに高い濃度であることを示している⁷⁾。以上静注用ジルチアゼム (CRD) は難治性頻脈性不整脈に有効であり、また懸念される心機能の抑制も低濃度の投与量では認められず、心臓血管術後患者の心拍数調節のための新たな治療手段として推奨し得ると考えられる。

参考文献

- 1) Hiromichi Nakajima, Masao Hoshiyama, Keiko Yamashita, and Akio Kiyomoto: Effect of diltiazem on electrical and mechanical activity of isolated cardiac ventricular muscle of guinea pig. *Jpn J Pharmacol* 25:383~392, 1975.
- 2) Taku Nagao, Masanori Sato, Hiromichi Nakajima, and Akio Kiyomoto: Studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD 401). II. Vasodilator action. *Jpn J Pharmacol* 22:1~10, 1972.
- 3) Masanori Sato, Taku Nagao, Isao Yamaguchi, Hiromichi Nakajima, and Akio Kimoto: Pharmacological studies on a new 1.5-benzothiazepine derivative (CRD 401). I. Cardiovascular actions. *Arzneim Forsch* 21:1338~1343, 1971.
- 4) 田中一彦, 公文啓二, 山本文男, 川田博昭, 内藤泰顕, 藤田 毅, 片山善章, 扇谷茂樹: ジギタリス血中濃度と臨床像. *臨床検査* 28: 927~935, 1984.
- 5) 公文啓二: 薬物療法と血中モニター「ジゴキシン」. *モダンメディスン* 1: 37~40, 1986.
- 6) 杉本恒明, 大城康彦: Ca⁺⁺拮抗薬と不整脈. *日本臨床* 35: 39~44, 1977.
- 7) Toshifumi Fujimoto, Thomas Peter, and William J Mandel: Electrophysiologic and hemodynamic actions of diltiazem: diparate temporal effects shown by experimental dose-response studies. *Am Heart J* 101:403~408, 1981.

**The efficacy of intravenous diltiazem hydrochloride (CRD 401)
for the treatment of refractory tachyarrhythmia following
cardiovascular surgery.**

Keiichi Sha*, Keiji Kumon*, Takahiko Hirata*,
Kazuhiko Tanaka*, Yoshitugu Kitou**, Kuniyoshi Ohara**
and Tsuyoshi Fujita**

* Department of Intensive Care Unit, National Cardiovascular Center

** Department of Cardiovascular Surgery, National Cardiovascular Center

Diltiazem hydrochloride, a slow channel blocker, is known to have various effects on cardiovascular system such as reduction of systemic vascular resistance, diltiazem of coronary artery, suppression of myocardial contractility and decrease of heart rate. This study was undertaken to evaluate the efficacy of intravenous administration of diltiazem hydrochloride (CRD 401) on refractory tachyarrhythmias following cardiovascular surgery (CVS). CRD 401 was administrated continuously by intravenous infusion at the rate of 0.8 to 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ on 12 patients who were suffering from an intractable tachyarrhythmia after CVS. The type of tachyarrhythmias were atrial fibrillation or flutter in patients (group A) and supraventricular tachyarrhythmia in 5 patients (group S). These tachyarrhythmia were not controlled by other antiarrhythmic drugs. A marked reduction of heart rate was obtained in all patients within an hour of the administration of CRD 401 without showing any compromise on cardiac performance. The rate were reduced from 165 ± 20.4 (Mean \pm S. D.) to 122 ± 12.8 in group A ($p<0.001$) and from 131 ± 11.3 to 108 ± 2.5 in group S ($p<0.05$). From these results, we emphasized that the continuous intravenous infusion of CRD is recommended to apply for the controll of a refractory tachyarrhythmia following CVS.