

原 著

プロスタグランジン F_{2α} によって誘発された上室性不整脈の臨床的分析

速水 弘* 津田 三郎* 安本 良子*
 山口 正伸* 尾崎 孝平* 丸川 征四郎*
 石田 博厚*

要 旨

プロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α}) の上室性心調律に及ぼす影響について臨床的分析を行なった。腸蠕動促進の目的で PGF_{2α} を点滴静注 (0.50 μg/kg/min 以下で1時間) した術後48例のうち、6例 (12.5%) に過剰興奮型の上室性不整脈を合併した。不整脈は PGF_{2α} 投与開始ののち30分前後から発現し、投与終了後から30~120分間にわたって持続し、4例に抗不整脈剤を投与した。

PGF_{2α} と上室性不整脈についての報告は少なく、発生メカニズムは不明である。今回の症例には心房被刺激性の亢進が推測される例が多く、PGF_{2α} が低濃度 (平均投与速度 0.18 μg/kg/min) で投与されていたことが特徴である。

はじめに

プロスタグランジン F_{2α} (以下 PGF_{2α}) は腸蠕動を誘発あるいは促進し、心循環系作用がほとんど無い薬剤として広く臨床に用いられている¹⁻³⁾。しかし、本剤には顕著ではないが循環動態への影響⁴⁾ や、心室性不整脈と関連⁵⁻⁸⁾ のあることが知られている。最近、われわれも心室性不整脈を合併した2症例を報告した⁹⁾。

一方、本剤によって上室性不整脈を合併した症例は数例散見されるのみである^{10,11)}。しかし、これら症例の詳細は明らかでなく、この問題に関連した実験的報告も見いだせない。

今回、開腹手術後早期に腸蠕動促進を目的に PGF_{2α} が投与された症例を対象に、上室性不整脈合併の有無について検討した。

対象および方法

昭和61年1月から同年12月までの1年間に、当ICUにおいて開腹手術の術後に消化管蠕動促進の目的で PGF_{2α} が投与された48例 (男性40例、女性8例) を対象とした。対象例の基礎疾患、施行術式を表1に示した。PGF_{2α} は蠕動麻痺の程度に応じて 0.15~0.5 μg/kg/min の濃度で1時間、点滴静注した。また、必要に応じて8~12時間おきに繰返し投与した。

PGF_{2α} 投与を開始した後、新たに発現し持続する上室性不整脈を検索した。しかし、不整脈発現に一致して上室性不整脈を誘発する可能性の高い病態、例えば、呼吸状態、循環動態、血清電解質、酸塩基平衡などの急激な変化、あるいは精神的緊張や興奮が新たに生じた場合は全て除外した。

なお、不整脈の発見と記録分析はベッドサイド

表1 対象例の基礎疾患と施行術式

基礎疾患	術式	症例数
肝癌	肝切除術	32
肝癌	肝動脈結紮チュービング術	4
食道静脈瘤	遠位脾腎静脈吻合術	1
食道癌	食道全摘術	6
食道穿孔	穿孔部修復術	1
小腸穿孔	人工肛門造設術、腹腔ドレナージ術	3
右副腎腫瘍	右副腎摘出術	1
総数		48例

*兵庫医科大学集中治療部

表2 PGF_{2α}によって誘発された上室性不整脈

症 例	術後	不整脈 その他	PG F _{2α}	治 療	既往歴, その他	併用薬剤
1) 57歳♀ 肝切除術	4	(2)S. Tachy 血圧上昇	0.15	Acebut	高血圧で投薬治療 他の2回は変化無し	DOA Cimet.
	4	(3)S. Tachy 血圧上昇	0.15	—		
2) 46歳♂ 肝切除術	3	(2)S. Tachy	0.25		他の2回は変化無し	DOA Cimet.
3) 79歳♀ 食道全摘 再建術	4	(2)S. Tachy APC 血圧上昇	0.16	Acebut	#1PODにAPC頻発し Digit.投与 他の2回は変化無し	DOA Digit. (1.1 ng/dl)
4) 63歳♀ 肝切除術	5	(5)APC	0.29	—	中枢神経障害 植物状態 他の11回は変化無し	DOA Adrenaline Cimet.
5) 69歳♂ 小腸穿孔 腹腔ドレ ナージ術	2	(1)af	0.15	Acebut Dysopy	心筋肥大症 #1, 2PODにAPC頻発 Digit.投与 他の3回は変化無し	DOA Digit. (1.2 ng/dl)
6) 57歳♂ 食道全摘 再建術	3	(1)APC	0.15	Dysopy	#1, 2PODにAPC頻発 Digit.投与 #3PODにAF, af Dysopy.投与 他の1回は変化無し	DOA Digit. (0.8 ng/dl)
	3	(3)PAT	0.15	Dysopy		

a) PAT:paroximal atrial tachycardia, af:atrial fibrillation

APC:atrial premature contraction, S. Tachy:sinus tachycardia

(2)は通算2回目の投与の意味

b) PGF_{2α}:μg/kg/min

c) Acebut:Acebutolol, Disopy:Disopyramide

d) DOA:Dopamine, Digit:Digitalis, Cimet:Cimetidine

モニター (YHP-78342A) による持続的監視及び低速持続記録によって行ない、診断には必要に応じて経食道的心房心電図や標準十二誘導を用いた。

結 果

1) 合併頻度と種類 (表2)

48例のうち PGF_{2α} によって誘発された上室性不整脈が確認できたのは6例 (12.5%)であった。合併した不整脈は洞性頻脈 (S. tachy) が4例、上室性期外収縮 (APC) が3例、および心房細動 (af) が1例、発作性上室性頻拍症 (PAT) が1例で (図1)、徐脈性不整脈あるいは伝導障害は認めなかった。

このうち2例には PGF_{2α} の繰り返し投与によって、それぞれ2回の不整脈合併が認められた。

症例1は術後第3病日から PGF_{2α} (0.15 μg/kg/min で1時間) の点滴静注を開始し、以後8時間おきに施行した。2回目の投与開始40分頃から安定していた心拍数が84/minから132/minへ、動脈圧も154/62 mmHgから180/74 mmHgへ上昇し Acebutolol を投与した。6時間後、3回目の投与を開始して30分後に、心拍数が96/minから122/minへ、血圧が148/68 mmHgから190/82 mmHgへと漸増し約90分間持続した。

症例6は第1, 2病日に APC が頻発し Digitalis の投与を受け消失していた。第3病日に PGF_{2α} (0.15 μg/kg/min で1時間) を点滴静注したところ、約45分後から APC が出現し漸増するため Disopyramide を投与した。12時間後に3回目を投与、20分経過後に APC 散発の後に PAT

78 MPRES2:14



図1 誘発された上室性不整脈の1例

本例(症例4)は血圧上昇を伴わず、上室性不整脈(↓印)を合併した。

が誘発され、直ちに Disopyramide を投与した。

なお、これら不整脈合併例の PGF_{2α} 平均投与量は 0.18±0.06 (0.15~0.29) μg/kg/min と低濃度であった。

2) 発生時期と消長(表3)

不整脈の発現時期は、点滴静注開始後のおよそ30分から60分の間であったが、PAT, af は30分までに発現した。また、不整脈の持続時間は抗不整

脈剤による治療を行なわなかった3例において、PGF_{2α} 投与終了ののち約30~120分間にわたった。

3) 合併病態

頻脈にのみ動脈血圧上昇をともなった(3例4

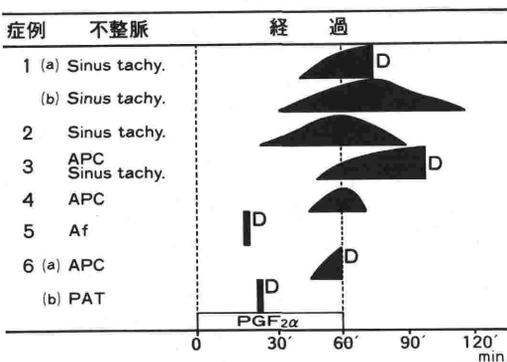
表4 血清電解質, 酸塩基平衡

血清電解質, 酸塩基平衡と不整脈発現の関係は明らかでない。

		PGF _{2α} 誘発不整脈	
		発現時	非発現時
Na	mEq/L	135.1±2.6	135.0±1.8
K	mEq/L	3.5±0.6	3.5±0.4
Cl	mEq/L	97.8±4.3	99.3±2.7
Ca	mg/dl	8.2±0.2	8.7±0.6
P	mg/dl	1.9±0.4*	2.9±0.6
Mg	mg/dl	2.0±0.4	2.1±0.3
pH	unit	7.462±0.051	7.427±0.054
PaO ₂	mmHg	121±33	125±25
PaCO ₂	mmHg	42±5	44±6
BE	mEq/L	5.8±1.9	4.2±3.3

*統計的有意差が認められた (P<0.05).

表3 不整脈の発現時期と消長



D: 抗不整脈剤投与

回のうち3回に合併)。また、抗不整脈剤を必要とした比較的重症な4症例(5回の不整脈)のうち3例は、手術後、PGF₂α 投与までに上室性不整脈合併の既往があった(表2)。

PGF₂α で不整脈が誘発された時、軽度の代謝性アルカローシス、血清カリウム低下が認められた(表4)。しかし、不整脈を誘発しなかった時との比較では血清リンの低下のほかには、著しい差異は認めなかった。なお、症例3では af が誘発された時、高度な低カリウム血症(2.8 mEq/L)を合併していた。

4) 併用薬剤

Dopamine (DOA) の持続投与が6例ともに、Cimetidine と Digitalis がそれぞれ3例に定期的に投与されていた。DOA の投与量は 2.0~3.0 μg/kg/min と低濃度であった。Cimetidine は1日3~6回、100~200 mg が1時間で点滴静注されており、Digitalis の血中濃度は3例とも 1.2 ng/dl 以下であった。

考 察

PGF₂α による上室性不整脈はいずれも、いわゆる過興奮型であり、合併頻度は決して稀とは言えず、抗不整脈剤での治療を必要とする症例もあった。

PGF₂α によって誘発した上室性不整脈の報告は少ない。福屋ら¹⁰⁾は WPW 症候群と心房性期外収縮を既往に持つ患者の帝王切開術中に、子宮筋に局注した PGF₂α (1 mg) によって正常伝導から WPW 型伝導に変化し、プロプラノロールの静注によって改善した1例を報告しているが、この報告には発作性頻拍症を合併した詳細不明の経験例が記載されている。さらに、同様に詳細不明であるが頻脈、不整脈を合併した数症例が報告¹¹⁾されている。しかし、伝導路の障害や遅延による不整脈あるいは徐脈は報告されておらず、注目に値する。

今回、報告した不整脈のうち洞性頻脈には同時に血圧上昇が認められた。PGF₂α が体動脈圧と肺動脈圧を上昇させることはヒトについても報告されている^{4, 12, 13, 14)}。従って、これらの症例でも肺動脈の増加に伴って、二次的に頻脈が発現した可能性も考えられる。しかし、血圧上昇をともなわない洞性頻脈があること、また、他の不整脈に

は血圧上昇を伴わないことなどから、このメカニズムで全てを説明することは困難である。

ところで、PGF₂α と心室性不整脈については生成作用と抑制作用との相反する作用のあることが動物実験⁷⁾、臨床成績⁶⁾とも報告されている。一方、上室性不整脈との関連については Bayer ら¹⁵⁾が、2.0~8.0 μg/kg/min の PGF₂α 投与において、心房と房室結節の伝導速度の抑制、心房心室筋の細動域値上昇作用のあることを動物実験において報告している。これは、むしろ不整脈抑制作用を推定させるものであり、上室性不整脈生成作用を支持する実験的成績は見あたらない。

今日、PGF₂α は広く臨床に用いられているから、上室性不整脈の発生頻度が、12.5%もあれば、すでに他にも臨床報告があって不思議ではない。報告が少ないことはわれわれの対象例での発生頻度が異常に高いことを意味するのかも知れない。もしそうであれば、その原因はどこにあるのだろうか。

第一に挙げられるのは、これらの上室性不整脈が PGF₂α によって誘発されたのではなく、偶然に他の原因による不整脈を誤認している可能性であろうか。本論では PGF₂α によって誘発された直接証拠を得ていない。繰り返し投与によって、再発したのは6例中2例のみであり、他の例では因果関係は臨床観察と消去法に基づく推論である。しかし、ICU 専従5年以上の複数医師が確認しており、誤認は少ないと考える。

第二に投与量が考えられる。われわれが腸蠕動促進を目的に用いている PGF₂α の投与量は 0.15~0.50 μg/kg/min である。術後早期患者では 0.3 μg/kg/min 以上を投与すると蠕動亢進によって強い腹痛を訴える症例が多く、0.15 μg/kg/min 程度でも蠕動が促進されるので、われわれは低濃度を用いることが多い。ところが心室性不整脈は高濃度ではなく低濃度 PGF₂α によって誘発される^{6, 7)}。この薬理作用が上室性不整脈の生成にも当てはまるとすれば、われわれが好んで低い濃度で投与したことが、発現頻度を高めるのに最も寄与した因子である可能性が強い。

第三に、対象例の原疾患の偏りが考えられる。肝硬変症をともなう症例の術後、縦隔内の手術操作が加えられる食道癌根治術の術後では、心房の被刺激性亢進を伴う頻度が比較的高いことはよく

知られている。対象例が偏りすぎて発生頻度を増加させた可能性も否定できない。事実、PGF₂α 投与前に上室性不整脈の既往が3例に認められた。

さらに、これらの症例には、DOA の持続投与、血圧上昇、低カリウム血症、心筋肥大症など、いずれの症例も何等かの心房の被刺激性を高める病態が合併していたことも、発生頻度の増加に関与したかも知れない。

今回の臨床観察では PGF₂α が誘発する上室性不整脈は過剰興奮型であった。その発生メカニズムの詳細は不明であるが、低濃度投与と心筋の被刺激製亢進状態が関与した可能性が推定できた。そこで、最近では合併しそうな症例への投与を避け、0.3 μg/kg/min 以上の投与としているが、不整脈を経験することはほとんど無くなっている。

本論の要旨は第7回日本臨床麻酔学会において報告した。

参考文献

- 1) 福西茂二, 天野信一, 西城英郎, 他: Prostaglandin F₂α の術後消化管運動におよぼす影響について. 日平滑筋誌, 13: 141, 1977.
- 2) 草間 悟, 菅原克彦, 玉熊正悦, 他: Prostaglandin F₂α 製剤の開腹術後腸管麻痺に対する改善効果. Clin Eval, 8: 215, 1980.
- 3) 玉熊正悦, 磯山 徹, 森村武士: 腸管麻痺とプロスタグラジン. プロスタグラジン臨床応用の進歩. 現代医療編集委員会編, 現代医療社, 1983, p. 136.
- 4) Secher, N. J., Thyssen, P., Arnsbo, P., et al: Effect of prostaglandin E₂ and F₂α on the systemic and pulmonary circulation in pregnant anesthetiz-

- ed women. Acta Obstet Gynecol Scand, 61: 213, 1982.
- 5) Mest, H. J. and Winkler, J.: Significance of sympathetic nervous system for the central antiarrhythmic effect of prostaglandin E₂, F₂α and I₂ on aconitine induced cardiac arrhythmias in rats. Biomed Biochem Acta, 43: s143, 1984.
- 6) Mann, D.: Action of prostaglandins on heart arrhythmias. Acta biol. med. germ, 35: 1113, 1976.
- 7) Karmazyn, M., Dhalla, N. S.: A selective concentration-dependent dysrhythmogenic and antidysrhythmic action of prostaglandins E₂, F₂α and I₂ (prostaglandin) on isolated rat hearts. Experimentia, 36: 996, 1980.
- 8) Burt Richard L., Facog, Edward D.: Hypokalemia and cardiac arrhythmia associated with prostaglandin-induced abortion. Obstetrics and Gynecology, 50: 45, 1977.
- 9) 速水 弘, 津田三郎, 安本良子, 他: プロスタグランジン F₂α によって誘発された心室性期外収縮-2 症例の経験. ICU とCCU, 12: 61, 1988.
- 10) 福家伸夫, 小川克昌, 橋 直矢: プロスタグラジン F₂α によってひきおこされた WPW 症候群の心電図変化. 麻酔, 31: 381, 1982.
- 11) 社内資料, 小野薬品工業株式会社 (私信).
- 12) 大塚将秀, 磨田 裕, 山口 修, 他: Prostaglandin F₂α がヒトの循環系に及ぼす影響. ICU とCCU, 11: 939, 1987.
- 13) 齊藤洋司, 高橋真弓, 小坂義弘: 片肺換気中の非換気側肺動脈プロスタグランジン F₂α 投与の肺シャントおよび肺血流への影響. 麻酔, 36: 349, 1987.
- 14) Silva, D. A., Singh, P. P. Bauman, J., et al: Acute hypertensive response to prostaglandin during anesthesia administration. A case report. J Reprod. Med, 32: 700, 1987.
- 15) Bayer B. L. Förster, W., Sperling, J.: Beeinflussung von leitungsgeschwindigkeit und refrakt periode des herzens in vitro und in vivo durch prostaglandine. Arch Int Pharmacodyn, 221: 328, 1976.

**Clinical studies on the effects of prostaglandin $F_{2\alpha}$
on supraventricular rhythm**

Hiroshi Hayami, Saburo Tsuda, Ryoko Yasumoto
Masanobu Yamaguchi, Kohei Ozaki, Seishiro Marukawa
and Hiroatsu Ishida

Intensive Care Unit, Hyogo College of Medicine.
Mukogawa-cho, 1-1, Nishinomiya-city, 663, Japan

We examined clinically the supraventricular dysrhythmia induced by prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) in 48 patients. They were infused $PGF_{2\alpha}$ in the early postoperative period for improvement of their decreased bowel movement at a continuous rate of 0.15 to 0.30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ for one hour and at an interval of every 6 to 8 hours as long as necessary.

In 12.5% of them, some types of supraventricular dysrhythmia were observed. Most of

them appeared about 30 minutes after the beginning of administration and lasted 30 to 120 minutes after infusion. 52.5% of these dysrhythmias were treated by some antiarrhythmic drugs.

Although the mechanism of these dysrhythmias induced by $PGF_{2\alpha}$ is unknown, several factors, such as the administration at low concentration and the increased irritability of the atrium, may be presumed to be precipitating causes.