開心術後上室性頻脈性不整脈に対する

塩酸ジルチアゼム持続静注の効果

小 野 裕 逸 百 川 健 成 田 淳 一* 小田桐 聡*
福 井 康 三* 鈴 木 宗 平* 鯉 江 久 昭*

開心術後の上室性頻脈性不整脈は時として治療抵抗性であり、電氣的除細動や種々の抗不整脈剤を用いても術後管理に難渋することがある。そこで、開心術後に上室性頻脈性不整脈を呈した6症例(うち5例が心房細動、残り1例は洞性頻脈)に対してジルチアゼムの持続静注(3~5 mcg/kg/min)を行った。いずれも心室拍数の著明な減少が得られた。心房細動であった5例に関しては心室拍数のregularizationを認め、R-R intervalの不整が減少した。これにより各心周期にほぼ一定の前負荷を得ることができ、開心術後の障害心筋にとっては望ましいことと考えられた。Swan-Ganz catheterを用いて得られた心血行動態諸指標の検討においても、右心・左心の両機能とも改善が認められた。また、ジルチアゼム投与による副作用は認められなかった。以上より、ジルチアゼム持続静注法は開心術後の上室性頻脈性不整脈に対して、心機能の低下や副作用もなく、有効な手段と考えられた。日心外会誌 23 巻 4 号 : 239-245 (1994)

Keywords : 開心術後上室性頻脈性不整脈, 塩酸ジルチアゼム, regularization

Effect of Continuous Intravenous Administration of Diltiazem Hydrochloride on Supraventricular Tachyarrhythmias after Open Heart Surgery

Yuichi Ono, Takeshi Momokawa, Junichi Narita*, Satoshi Odagiri*, Kozo Fukui*, Sohei Suzuki* and Hisaaki Koie* (Division of Cardiovascular Surgery, Aomori City Hospital, Aomori, Japan and First Department of Surgery, Hirosaki University School of Medicine*, Hirosaki, Japan)

Because supraventricular tachyarrhythmias after open heart surgery are often resistant to DC cardioversion and treatment with antiarrhythmic agents, we sometimes have difficulty in the postoperative management of these arrhythmias. We attempted to use intravenous infusion of diltiazem hydrochloride (3-5 mcg/kg/min) for 6 patients with supraventricular tachyarrhythmias, 5 of whom had atrial fibrillation and 1 with sinus tachycardia after open heart surgery. The ventricular rate was remarkably reduced from the pretreatment value by this infusion therapy. Diltiazem infusion during atrial fibrillation in 5 patients regularized the ventricular rate (normalization of R-R intervals). These results indicate that diltiazem was effective in obtaining almost constant preload with each cardiac cycle for the postoperative deteriorated cardiac muscle. The hemodynamic parameters obtained with the Swan-Ganz catheter showed that both right and left ventricular functions improved after the infusion of diltiazem. There was no adverse effect due to the administration of diltiazem. We concluded that the intravenous infusion of diltiazem is an effective method to manage supraventricular tachyarrhythmias after open heart surgery without deterioration of the cardiac function or side effects. Jpn. J. Cardiovasc. Surg. 23 : 239-245 (1994)

開心術の成績向上には後前診断の正確性、手術手技の向上、術中心筋保護法の発達、すぐれた生体適合性を有する膜型人工肺の開発など、枚挙にいとまがないほどの要素があり、体外循環というcontrolled shockの病態生理の解明とこれに即し

た術後管理能力の向上も見逃せない点である。しかし、開心術後において不整脈、ことに頻脈性心房粗動・細動などの上室性頻拍症は、時として治療抵抗性のこともあり管理に難渋させられることがある。今回、術直後の上室性頻脈性不整脈に対して、塩酸ジルチアゼムの持続静注により心拍数を至適にコントロールでき、血行動態上も術後管理を容易ならしめることができたので報告する。

1993年4月19日受付、1993年9月13日採用
青森市民病院心臓血管外科 〒030 青森市勝田1-14-20
*弘前大学第1外科

対象と方法

対象は当科での開心術症例のうち、術後心拍数 120/分以上の上室性頻脈性不整脈を呈し、電氣的除細動や通常の薬物療法にても心拍数をコントロールできなかった 6 症例である。内訳は、僧帽弁狭窄症 (MS) 3 例、大動脈弁閉鎖不全症 (AR) 1 例、連合弁膜症 1 例、心房中隔欠損症 (ASD) を合併した AR 1 例である。症例 1~4 の 4 例で術前より心房細動を認めていた。ASD+AR の症例は術前洞調律であったが一過性心房細動発作の既往を有していた。施行した手術は MS の 3 例に対して僧帽弁置換術を、AR 症例には大動脈弁置換術を、ASD+AR 症例には大動脈弁置換術と ASD 直接縫合閉鎖を、連合弁膜症の 1 例には大動脈弁・僧帽弁の二弁置換術と三尖弁輪縫縮術を行った (表 1)。心停止には Young 液を用い、心停止中の心筋保護には症例 1~3 では GIK 液の順行性間欠投与を、症例 4~6 には GIK 液の逆行性持続投与を行った。全例とも ice sulsh による局所冷却を併用した。大動脈遮断時間は 1 時間 10 分~2 時間 8 分 (平均 1 時間 31 分) であった。

症例 1~5 では、術直後より頻脈性心房細動で電氣的除細動やベラパミル、ジソピラミド、プロプラノールなどの薬物療法では血圧低下をきたして十分量を投与できないなど心拍数の減少効果に乏しくジルチアゼムの投与を開始した。症例 6 は洞性頻脈に対してジルチアゼムを使用した。ジルチアゼムは中心静脈ラインより 3~5 mcg/kg/min にて投与した。

結 果

各症例のジルチアゼム投与前の血行動態指標を表 2 に示す。心房細動例が多く心拍数 (HR) の特定が困難であるが症例 1~5 では 120~170/分の頻脈性心房細動であった。症例 6 では 130 台/分の洞性頻脈を示していた。収縮期橈骨動脈圧は 100~137 mmHg であった。症例 3 を除く 5 例では Swan-Ganz catheter による血行動態モニタリングを行った。心係数は 1.9~3.0 (l/min/m², 以下単位を略す) であったが、心房細動の 3 症例 (症例 5 ではジルチアゼム投与前の心拍出量測定を施行していない。) だけを見ると 1.9~2.0 と低値であった。熱希釈法による右室駆出率 (RVEF) は

表 1 塩酸ジルチアゼム持続静注例

症 例	年齢・性	術前診断	手 術	術前心電図
1.	56 F	MS	MVR	af
2.	60 F	MS	MVR	af
3.	64 M	MS	MVR	af
4.	59 F	AR, MSr, TR	AVR, MVR, TAP	af
5.	69 M	AR, ASD	AVR, ASD 閉鎖	SR, IRBBB, transient af
6.	64 M	AR	AVR	SR, CLBBB

表 2 塩酸ジルチアゼム投与前の血行動態諸指標

症例	HR	ABP	PAP	PCWP	RAP	CI	RVEF	RVEDVI	LVSWI	RVSWI
1.	130~160	132/82	39/23<31>	<21>	<9>	1.9	14.0	113.6	16.9	4.8
2.	140~170	130/95	28/10<19>	<10>	<5>	1.9	19.0	85.5	21.3	2.0
3.	120~150	100/60	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
4.	120~140	104/60	32/17<23>	<12>	<8>	2.0	23.8	73.4	15.0	3.8
5.	120~140	104/68	20/11<14>	(—)	<7>	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
6.	130~140	137/83	34/23<26>	<17>	<8>	3.0	22.8	100.9	26.3	5.6

HR(/min), ABP(mmHg), PAP(mmHg), PCWP(mmHg), RAP(mmHg), CI(l/min/m²), RVEF(%), RVEDVI(ml/m²), LVSWI(g・m/beat/m²), RVSWI(g・m/beat/m²).

図1 症例2の術後心電図

上：ジルチアゼム投与前，下：ジルチアゼム持続静注
50分後。

14～24%であり，右室拡張末期容量係数(RVEDVI)は73～114 ml/m²であった．また右心房圧(RAP)は5～9 mmHgであり容量不足の疑われた症例には血液，膠質液などで容量負荷を行うなど頻脈誘発因子の是正に努めた．全症例ともドーパミン，ドブタミンが併用されており，投与量はあわせて10～20 mcg/kg/minであった．ベラパミル，ジソピラミドの投与はHRの減少にあまり効果がなかったばかりか血圧低下をきたすなど，これらの症例には有効とは思われなかった．このような背景の下にジルチアゼムの持続投与を行いHRを至適にコントロールし血行動態の改善を図った．ジキタリス製剤の使用は全症例ともジルチアゼム投与後に行ったが急速飽和はしていない．

症例1・2ともジソピラミド100 mg，ベラパミル5 mgは無効であり，ジルチアゼム10 mgを静注の後3 mcg/kg/minにて持続静注を開始した．両症例とも1時間後には90/分程度のHRとなった(図1)．症例1では心房圧の上昇を認め一時ペーシングを開始して心係数の増加を得た．症例3は心房細動歴が比較的短かった症例であるが，直流除細動にて除細動できず，体外循環終了後にプロプラノロール0.4 mg静注で血圧低下を生じHRのコントロールが困難であった．病棟帰室後に150/分以上であったHRはジルチアゼム3 mcg/kg/minの投与を開始してから徐々に下降し，2時間後には100～110/分へ，6時間後には90/

分前後となり血圧の変動もなく管理が容易であった(図2)．本症例は心拍出量の計測は行われていない．

症例4は120～140/分の頻脈と心係数2.0と低値を示していた．症例1～3の経験から前治療なしでジルチアゼムの持続投与(3.8 mcg/kg/min)を開始し，1時間後にはHR 88～100/分に低下し，心係数も3.1と著明に増加した．症例5は直流除細動にて洞調律に復さず，ジルチアゼム10 mgを単回投与した後に3 mcg/kg/minにて持続静注を開始した．HRは80～90/分にコントロールされた(図3)．なお，本症例は後に洞調律に復している．

症例6は体外循環後HR 120～140/分の洞性頻脈であったが，心係数は3.0，収縮期血圧も130 mmHgで安定していた．RVEFは22.8%と低値を示し，頻脈の影響と考えられた．ベラパミル2.5 mgの投与で血圧低下を認め，ジルチアゼム3.3 mcg/kg/minの持続投与を開始した．約1時間後に投与量を5 mcg/kg/minに増量し，この30分後にはHRが95/分へ低下したが，収縮期血圧も105 mmHgとやや低下した．このため再度投与量を減じて3.3 mcg/kg/minとし，ジルチアゼム開始3時間後にはHR 73/分，収縮期血圧114 mmHg，心係数3.3，RVEF 34%などすべての血行動態指標の改善が得られた．比較的急速にHRの減少が得られたので，ジルチアゼム投与量をさらに減量し(1.5 mcg/kg/min)，バックアップペ

図2 症例3の術後心電図

上：ジルチアゼム投与前，中：ジルチアゼム持続静注
6時間後，下：ジルチアゼム持続静注12時間後。

図3 症例5のジルチアゼム投与中の心電図

上：II誘導，下：一時ペーシング用心房電極より導出した心電図。

ーシングとした。ジルチアゼム持続投与は12時間で終了し投与終了後にはHRは90/分台となった。

ジルチアゼム投与1時間後と6時間後の各種血行動態指標の変化を表3に示した。全症例とも血行動態の改善が確認された。この後順調に人工呼吸器やカテコールアミンなどの心血管作働薬より離脱した。心房細動であった5症例のジルチアゼム投与後の心電図変化の特徴として、心拍数の減少のみならず、R-R間隔の不整の割合も減少していた。また、6症例においてジルチアゼム投与に由

来する房室ブロックなどの新たな不整脈の発生は認められなかった。

考 察

開心術を受ける患者にとって術後不整脈は避けては通れない問題である。これには基礎にある心疾患や、心停止・術中操作に伴う心筋障害の発生、循環血液量・酸塩基平衡・電解質バランスなどの生体のhomeostasisの失調なども関与している¹⁾。徐脈性不整脈に関しては、ルーチンに一時ペーシング用の電極を装着していることもあり、

表3 塩酸ジルチアゼム持続投与後の血行動態諸指標

A. 持続投与1時間後

症例	HR	ABP	PAP	PCWP	RAP	CI	RVEF	RVEDVI	LVSWI	RVSWI
1.	89	130/65	43/23<32>	<20>	<10>	1.9	20.0	103.0	19.1	6.3
2.	90	122/76	26/11<18>	<10>	<5>	2.3	26.0	96.6	27.9	4.4
3.	120	106/64	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
4.	96	109/49	38/19<26>	<13>	<10>	3.1	32.3	99.3	24.4	7.0
5.	90	105/62	26/11<17>	<11>	<9>	2.7	26.3	114.5	27.0	3.3
6.	95	105/60	28/17<21>	<13>	<8>	3.2	28.4	118.2	28.3	5.9

B. 持続投与6時間後

症例	HR	ABP	PAP	PCWP	RAP	CI	RVEF	RVEDVI	LVSWI	RVSWI
1.	100*	116/63	40/24<31>	<21>	<10>	2.4	18.0	133.3	19.6	6.9
2.	88	108/59	25/13<17>	<10>	<7>	2.4	27.0	101.9	24.2	3.7
3.	91	109/64	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)	(—)
4.	85	111/47	34/17<24>	<13>	<9>	3.0	34.6	97.1	25.6	6.9
5.	89	101/56	25/12<16>	<9>	<8>	2.7	24.6	125.1	26.0	3.4
6.	79	116/58	34/16<23>	<12>	<7>	3.4	36.4	118.9	38.9	8.8

*症例1はレート100/minにて心室ペーシング中の値

(単位は表2に同じ)

術後管理に難渋するという印象は薄い。しかし、頻脈性不整脈の場合には電氣的除細動装置や種々の抗不整脈薬剤の使用を行っても管理に難渋することがあり、術後の心不全状態であることを考慮すると血行動態を維持・改善させるような、より有効な治療法の確立が望まれるところである。

洞房および房室伝導はslow Ca^{2+} channelの機能に依存するとされとおり、 Ca イオンの細胞内流入を抑制することにより洞結節自動能や房室結節伝導能は抑制される²⁾。このため Ca 拮抗薬は房室伝導時間遅延作用(電気生理学的にはA-H間隔の延長)を有し、上室性不整脈の治療上有用である^{3~5)}。Kawaiら³⁾の Ca 拮抗薬を用いた臨床例での電気生理学的な検討によれば、洞房結節に関してはジルチアゼム、ベラパミルとも抑制効果を持つが、ニフェジピンの場合は逆に心拍数を増やし、洞結節回復時間を短縮させるという。また房室伝導についてもニフェジピンが他の二剤と異なる作用をとり、A-H時間、相対不応期、絶対不応期とも減少を認める。これはニフェジピンの血圧低下作用がジルチアゼム、ベラパミルより強いために交感神経のトーンが上昇するためと説明されて

いる。ジルチアゼムとベラパミルとは電気生理学的にはほぼ同程度の房室結節抑制作用を持っており、両者の違いはWalshら⁶⁾によればジルチアゼムのほうがベラパミルより左心機能を低下させないという点である。われわれの使用経験でも単回静注時に両者とも若干の血圧低下があるものの、ジルチアゼムのほうが低下の程度が少ないという印象を持っている。

ベラパミルに関しては薬剤の歴史が古いこともあり、その抗不整脈作用に関する記述も多く、開心術後の上室頻脈性不整脈に持続静注を行い奏功した例⁷⁾や、術中・術後およびICUでの頻脈性不整脈に対する使用例の報告⁸⁾もある。一方、ジルチアゼムに関しては経口剤として発売以来、抗狭心症薬、降圧剤として使用されてきたが、注射剤の開発後は虚血性心疾患手術に際しての心筋保護⁹⁾および手術近接期のスパズム予防の目的¹⁰⁾で、心筋保護液内への混入や持続静注として使用される機会が増えた。最近になりジルチアゼムの静注が、発作性上室性頻拍や頻脈性心房細動・粗動に対して心拍数の急性抑制効果を持つとする報告が散見される^{5,11~13)}が、著者らが行ったように少量の持

続静脈内投与で開心術後の頻脈性上室性不整脈の心拍数をコントロールしている文献的な報告はみあたらない。

自験例では HR の減少は著明であり、副作用もなく、徐脈のために一時ペーシングを必要とした症例はなかった(症例 1 では右心不全対策として、より早い心拍数を確保するために一時ペーシングを施行した)。かりに高度の徐脈を呈したとしても、開心術後で一時ペーシング電極がセットされており、術後管理にはあまり影響を及ぼさないとと思われる。心房細動時の熱希釈法による心拍出量や右室駆出率の計測には異論もあるが、左心・右心機能とも改善が認められ、ジルチアゼム持続投与により開心術後の心不全状態を増悪させることはないと考えられた。心電図変化として特徴的なのは、心房細動例にジルチアゼムを投与した場合に不整だった R-R 間隔が次第にほぼ一定となってくることである。Schamroth²⁾はベラパミルの静注例で同様の事実を認め、“regularization”と名称し、Rozanski ら¹²⁾によりジルチアゼムの静注例でも regularization の生じることがわかった。一見して R-R 不整もなく、房室結節性調律を思わせるが、症例 5 のように心房電極から導出した必電図記録をみると明らかに心房細動である。

Regularization の機序として、完全房室ブロックに伴い junctional escape rhythm が出現する場合や、房室結節内の各部位の不応期を均一化させることで一定の伝導比のブロックを生じ心房粗動のようになるためなどの説明がなされている^{14,15)}。また、ジギタリスの併用が行われていると、ジギタリス中毒の初期徴候として起こる automatic junctional rhythm を指していることもありうる¹⁴⁾というが、自験例のジギタリス投与は維持量程度であり中毒とは考えにくい。

開心術後頻脈の誘因となるものにはいろいろな要素があり、カテコールアミンなどの循環作働薬の使用も大いに関与しているため、必ずしもジルチアゼムの効果ばかりで HR をコントロールできたとはいいたい点もある。しかし、regularization の生じていることから察するに、ジルチアゼムの効果が強く影響していると考えられる。R-R interval に不整があるということは、個々の周期

の心室拡張時間に相違が生じ、各心拍ごとに心室前負荷が異なることを意味する。これを regularize することにより一定の前負荷を与えることができれば、術後回復過程にある心筋にとっては好都合と思われる²⁾。洞性頻脈に対しては 1 例のみの使用経験であるが、解離性大動脈瘤急性期に対して降圧目的にジルチアゼムを大量投与した時の経験から、長期間の使用では 1 度房室ブロック、洞徐脈などが出現しうるのでバックアップペーシング下のジルチアゼム投与は安全面からも妥当であったと考えられた。

今回のジルチアゼムの投与方法は症例間に若干の相違があり、また血中濃度の測定もなされておらず、至適投与量や投与法を論ずることはできない。また、各症例のカテコールアミン使用量や経過中の推移については割愛したが、術後心拍数や心機能に大きく影響する因子であるため、今後症例を重ねて検討を加えていきたいと思う。

結 語

開心術後の頻脈性心房細動を始めとする上室性頻脈性不整脈に対して、塩酸ジルチアゼムの少量持続静注を行い心拍数の著明な減少が得られた。Swan-Ganz catheter を用いて心拍出量などを測定しえた 5 例については、両心の血行動態の改善を認め、本薬剤投与により開心術後急性期の上室性頻脈性不整脈は容易に治療される可能性が見いだされた。

文 献

- 1) Iberti, T., Benjamin, E., Paluch, T.A. et al.: Use of constant-infusion verapamil for the treatment of postoperative supraventricular tachycardia. *Crit. Care Med.* **14**: 283-284, 1986.
- 2) Schamroth, L.: Immediate effects of intravenous verapamil on atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* **5**: 419-424, 1971.
- 3) Kawai, C., Konishi, T., Matsuyama, E. et al.: Comparative effects of three calcium antagonists, diltiazem, verapamil and nifedipine, on the sinoatrial and atrio-ventricular nodes. *Circulation* **63**: 1035-1042, 1981.
- 4) Heng, M.K., Singh, B.N., Roche, A.H.G. et al.: Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardio-

- gram. Am. Heart J. **90**: 487-498, 1975.
- 5) Betriu, A., Chaitman, B. R., Bourassa, M. G. et al.: Beneficial effect of intravenous diltiazem in the acute management of paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias. *Circulation* **67**: 88-94, 1983.
- 6) Walsh, R., Badke, F., O'Rourke, R. et al.: Differential effects of diltiazem and verapamil on left ventricular performance in conscious dogs. *Circulation* **60**(Suppl. II): 15, 1979 (Abstr).
- 7) 重田 治, 岡村健二, 軸屋智昭ほか：上室性頻拍性不整脈による開心術後 LOS にベラパミル持続静注が奏功した 1 例. *胸部外科* **40**: 1021-1024, 1987.
- 8) 湖城 均, 渡辺敏光, 山内康裕ほか：術中, 術後および ICU におけるベラパミルの使用経験. *ICU と CCU* **10**: 617-620, 1986.
- 9) Mullen, J. C., Khan, N., Weisel, R. D. et al.: Atrial activity during cardioplegia and post operative arrhythmias. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **94**: 558-565, 1987.
- 10) 志熊 肅, 小池 龍, 佐藤晴瑞ほか：大動脈-冠動脈バイパス手術における塩酸ジルチアゼム投与の効果. *日胸外会誌* **34**: 1903-1908, 1986.
- 11) 橋場邦武, 杉本恒明, 長田洋文ほか：発作性上室性頻拍および頻拍性心房細動・粗動に対する CRD-401 注(塩酸ジルチアゼム)の臨床効果—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験—. *Prog. Med.* **7**: 1155-1177, 1987.
- 12) Rozanski, J. J., Zaman, L. and Castellanos, A.: Electrophysiologic effects of diltiazem hydrochloride on supraventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* **49**: 621-628, 1982.
- 13) Mitsuoka, T., Yano, K., Matsumoto, Y. et al.: The effects of intravenous diltiazem on supraventricular arrhythmias. *Jpn. Heart J.* **23**: 124-126, 1982.
- 14) 荻野達夫：洞調律下および心房細動下の房室伝導に及ぼす verapamil の効果—とくにその ventricular regularization に関して—. *埼玉医大誌* **15**: 237-252, 1988.
- 15) Neuss, H., Schlepper, G. M., Thormann, J. et al.: Regularization of the ventricular response in atrial fibrillation: electrophysiological data related to the underlying mechanism. *Z. Kardiol.* **73**: 106-112, 1984 (English abstr.)