周術期心房頻拍に対してデクスメデトミジン塩酸塩が有用であった2乳幼児例

藤本 一途¹⁾, 喜瀬 広亮¹⁾, 藤井 隆成¹⁾, 櫻井 茂¹⁾,
伊藤 篤志¹⁾, 石野 幸三¹⁾, 富田 英¹⁾, 上村 茂¹⁾,
大山 伸雄²⁾, 曾我 恭司²⁾

Key words :

Ectopic atrial tachycardia,
perioperative care, dexmedetomidine,
infant, left ventricular dysfunction

昭和大学横浜市北部病院循環器センター¹⁾, こどもセンター²⁾

Effectiveness of Dexmedetomidine for Perioperative Ectopic Atrial Tachycardia in Infants with Congenital Heart Disease

Kazuto Fujimoto¹⁾, Hiroaki Kise¹⁾, Takanari Fujii¹⁾, Shigeru Sakurai¹⁾, Atsushi Itoh¹⁾,
Kozo Ishino¹⁾, Hideshi Tomita¹⁾, Shigeru Uemura¹⁾, Nobuo Oyama²⁾, Takashi Soga²⁾

¹⁾Cardiovascular Center, ²⁾Children's Medical Center, Showa University, Northern Yokohama Hospital, Kanagawa, Japan

Background: Although Dexmedetomidine (DEX) is primarily classified as a sedative, several foreign studies have suggested that DEX is effective for perioperative atrial and junctional ectopic tachycardia. We report the efficacy of DEX for perioperative ectopic atrial tachycardia in two infants with congenital heart disease.

Case1: Patch closure of ventricular septal defects (VSDs) using the Sandwich method and pulmonary artery (PA) plasty were carried out in an 1-year-6 month old boy who previously underwent PA banding for multiple muscular VSDs. Ectopic atrial tachycardia (EAT) with a rate of 180 bpm was initiated followed by hypotension on post-operative day (POD) 22. Overdrive pacing, amiodarone, landiolol hydrochloride (LAN), a few sedatives, as well as a muscle relaxant agent were not effective for this EAT. We discontinued LAN following hypotension complicated by left ventricular (LV) dysfunction, while started DEX infusion of 0.7 µg/kg/hr. After DEX administration, EAT was terminated without hypotension.

Case2: A 2-year-6-month old boy of *Truncus arteriosus*, who previously underwent PA resection and rt-m-Blalock-Taussig shunt, was operated using the Rastelli procedure and VSD patch closure. EAT about a rate of 190 bpm was initiated with hypotension, -on 1POD. Overdrive pacing, a sedative, and as a muscle relaxant agent were not effective for this EAT. We started DEX infusion of 0.6 µg/kg/hr. After DEX administration, EAT was terminated successfully.

None of the patients developed any adverse events, such as bradycardia and hypotension.

Conclusion: DEX appears to have novel antiarrhythmic properties for acute termination of EAT on perioperative infants associated with congenital heart disease. This report suggests that DEX may safely terminate EAT in cases complicated by LV dysfunction.

要 旨

背景: デクスメデトミジン塩酸塩(DEX)は本来鎮静薬であるが、近年海外から周術期の小児心房頻拍(AT)・上室頻拍に対して有効との報告が散見されており、今回 DEX が有効であった2乳幼児例を後方視的に検討した。

症例 1: 1歳6ヵ月の男児。多孔性心室中隔欠損、肺動脈絞扼術後で心内修復・肺動脈形成術施行。術後22日目から心拍数(HR)が180回/分のオーバードライブ無効な異所性心房頻拍(EAT)を認め、アミオダロン塩酸塩(AMD)の増量とランジオロール塩酸塩を開始し、鎮静薬・筋弛緩薬を追加したが無効であった。左室駆出分画(EF)が低下しており血圧低下を認めたため、ランジオロール塩酸塩を中止しAMDにDEX 0.7 µg/kg/hrを追加し、直ちに洞調律に復帰した。

症例 2: 2歳2ヵ月の男児。総動脈幹、肺動脈切離・右 Blalock-Taussig シャント手術を受け、今回 Rastelli 術を施行

2013年1月11日受付 別刷請求先: 〒224-8503 神奈川県横浜市都筑区茅ヶ崎中央35-1

2013年6月6日受理 昭和大学横浜市北部病院循環器センター 藤本 一途

した。術翌日にオーバードライブ無効な HR190 回/分の EAT を認め鎮静薬・筋弛緩薬に加えて DEX 0.6 μ g/kg/hr を追加し、直ちに洞調律に復帰した。

2 例とも徐脈・血圧低下等有意な副作用は認めなかった。

まとめ：DEX は先天性心疾患周術期の小児 AT に対して治療効果があり、周術期の低心機能症例でも比較的安全に使用できる有用な鎮静薬である。

はじめに

先天性心疾患術後急性期に生じる心房頻拍(AT)の発生率は 25 ~ 50%^{1, 2)}とされており、しばしば難治性で、血圧・尿量低下等の循環動態の悪化を来しうる。しかし抗不整脈薬は少なからず心機能抑制を来すため、抗不整脈薬の使用は限定される。デクスメデトミジン塩酸塩(DEX)は選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン作動性鎮静薬である。本来、鎮静薬であるが過剰なカテコラミン遊離を抑制する作用があり、海外から周術期の小児上室性頻脈に対して有効との報告が散見されてきた³⁾。今回 DEX が周術期の AT に対して有効であった 2 乳幼児例を経験し、後方視的に検討した。

方 法

【DEX 投与の適応と投与方法】

周術期 AT・上室頻拍に対して電解質異常や高体温を是正したうえで、一時的体外ペーシングによるオーバードライブもしくは同期下直流通電を施行する。以上の治療が無効な場合に DEX を追加する。投与量は投与開始後の一過性の高血圧を懸念して初期負荷投与を施行せず、0.7 μ g/kg/hr を上限として通常 0.5 ~ 0.7 μ g/kg/hr 持続静注で開始する。投与中に徐脈・低血圧を認めた場合は一時的体外ペーシングでバックアップするか、DEX を中止する。以上のような使用原則に基づいて DEX を使用した。

なお DEX は鎮静薬として承認されているが、現在のところ、抗不整脈薬としては承認されていない。今回 DEX は主として術直後の鎮静薬として使用したが、結果として術直後の不整脈に有効であったため、本薬剤は抗不整脈を目的としての倫理委員会の承認は得ていない。

症 例 1

1 歳 6 ヶ月、男児。診断は多孔性筋性部室中隔欠損、心房中隔欠損症。31 週 3 日、1,115g、重度の新生児仮死で出生した。さらに、先天性乳び胸合併のため、約 1 ヶ

月間人工呼吸器管理を要した。生後 3 ヶ月で肺動脈絞扼術(PAB)施行。体重増加に伴い酸素飽和度(SpO₂) 80%と低下傾向を呈し、今回 1 歳 6 ヶ月時に心内修復術(Sandwich 法)と肺動脈形成術を施行した。術後の心エコー法で広汎な patch が被覆することによる心室中隔壁の壁運動低下を認め、左室駆出分画(EF)は 40%(術後 10 日)と著明に低下していた。術後 10 日目に心拍数(HR)180 回/分の AT が出現(Fig. 1)。AT 時は血圧低下を認め、AT に対してオーバードライブ・同期下直流通電を施行したが無効のため、アミオダロン塩酸塩(AMD)5mg/kg/hr を開始したところ、すみやかに洞調律に復帰した。しかし術後 22 日に再度 AT を生じ血圧低下も認めたため、AMD 9mg/kg/hr に増量しランジオロール塩酸塩(LAN)5 μ g/kg/min を追加したが無効であった。そのため、ミダゾラム・フェンタニル・筋弛緩薬を開始したが洞調律に復帰せず、低血圧を呈するようになり LAN を中止し AMD に DEX 0.7 μ g/kg/hr を追加したところ、洞調律に復帰し血圧も上昇した。その後徐脈・低血圧とも認めず、術後 28 日に臭化ベクロニウムを中止し DEX 以外の鎮静薬を中止したが洞調律を維持した。術後 30 日に DEX を中止した後も洞調律を維持し、術後 33 日に人工呼吸器離脱が可能であった(Fig. 2)。

症 例 2

2 歳 2 ヶ月、男児。36 週 6 日、2,901g、apgar 8/9 で出生し総動脈幹(Van Praagh A1)と診断された。生後 2 ヶ月、前医で Rastelli 手術施行予定であったが、術中に右冠動脈が総動脈幹前面を走行しており術式を肺動脈切離術と右 Blalock-Taussig shunt 術(5mm)に変更された。その後、当院紹介され、1 歳 3 ヶ月時に心臓カテーテル検査・造影 CT を施行した。右冠動脈は高位起始でヘアピン状に極度に屈曲して総動脈幹前面を走行していた。2 歳 2 ヶ月、左側から導管を通して Rastelli 術(Yamagishi Conduit 14mm 使用)および心室中隔欠損閉鎖術を施行した。術翌日、吸引後に HR 190 前後の ATE が出現(Fig. 3)。AT に対して一時的ペーシングによるオーバードライブを施行したが無効であったため、鎮

Fig. 1 Electrocardiogram prior to operation (left, Pre), just after operation (middle, Post Op), at AT (right, AT) in case 1.

Recording speed was 25 mm/sec.

Heart rate was 180 bpm at AT.

AT-Atrial tachycardia

Fig. 2 Clinical course after operation in case 1

Fig. 3 Electrocardiogram prior to operation (left, Pre), just after operation (middle, Post Op), at AT (right, AT) in case 2.

Recording speed was 25 mm/sec.

V6 lead was recorded by temporary A lead.

A lead was implanted by the apex of right appendage.

Heart rate was about 190 bpm at AT.

The black arrow shows P wave.

Fig. 4 Clinical course after operation in case 2.

静目的で使用していたクエン酸フェンタニル $14\mu\text{g/kg/hr}$ と臭化ベクロニウム 0.1mg/kg/hr に加えて、DEX $0.6\mu\text{g/kg/hr}$ を開始したところすみやかに洞調律に復帰し徐脈・低血圧とも認めなかった。その後 DEX 以外のすべての鎮静薬を中止したが洞調律を維持していた。術後 2 日で人工呼吸器から離脱し、術後 3 日に DEX を中止した後も洞調律を維持し得た (Fig. 4)。

考 察

DEX は選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン作動性鎮静薬である⁴⁾。イミダゾール骨格を持つメデトミジンの右旋性エナンチオマー (D 体) で、薬物動態としては肝代謝で血中半減期は平均 2.4 時間とされる。神経系への影響として α_2A 受容体を介して主に脳橋の青斑核に作用し鎮静作用、脊髄後核に作用して鎮痛作用を発現する⁵⁾。DEX 単独の鎮痛作用は弱い⁶⁾が、ほかの鎮痛薬との併用により、相互作用により鎮痛作用は増強され、鎮痛薬容量の低減が可能である⁶⁾。循環への影響としては同じく α_2A 受容体を介して副交感神経亢進による HR 低下・血管拡張による血圧低下を来すが、高容量では α_2B 受容体を介して末梢血管に作用し血管収縮を来すことがある⁷⁾。臨床容量では呼吸抑制がほとんど認められないため、挿管中のみならず人工呼吸器離脱後も投与可能だが、本剤の持続投与期間が 120 時間 (5 日間) を超える使用経験は少ないため、5 日間以上の鎮静が必要な場合には患者の全身状態を引き続き慎重に観察することとされる。DEX はわが国において 2004 年から臨床使用されているが、2010 年 8 月から従来基準であった 24 時間の投与時間制限がなくなり、「集中治療における人工呼吸中及び離脱後の鎮静」が承認されている。さらに、①人工呼吸下の NPPV 症例への使用が可能、②初期負荷投与なしで投与開始可能の 2 項目が追加されている。

周術期の先天性心疾患小児例に対しての 24 時間を超えた DEX 投与による安全性については、周術期小児 50 症例 (平均月齢 3.5 ± 2.6 ヶ月) に対して中央値 78 時間の DEX 投与で、強心薬や追加の輸液が必要ない程度の徐脈・軽度の血圧低下を認めるのみで、有意な血行動態の破綻・離脱症候群や痙攣を含めた副作用は認めなかったとする報告がある⁸⁾。今回の 2 症例では周術期で一時的体外ペースメーカが挿入されており、血行動態に影響を及ぼす徐脈や血圧低下を認めた際はバックアップペーシング可能な状態で DEX を開始していた。なお 2 例とも強心薬・輸液の追加が必要な程度の徐脈・血圧低下は認めなかった。また症例 1 では計 8 日間、

症例 2 でも 2 日間の DEX 投与を行ったが、投与後の離脱症候群や呼吸・循環動態への影響は認めなかった。以上より 24 時間を超えての DEX 投与は周術期先天性心疾患小児例でも比較的安全と考えられる。しかし、Fallot 四徴症術後の僧帽弁・三尖弁閉鎖不全に対して、両房室弁置換術・肺動脈弁置換術・Maze 手術を施行され術後洞不全症候群を合併したため DDD mode のペースメーカを挿入された 3 歳小児例で、DEX 投与により心房波が補足できなくなり一時的に VVI mode での管理を余儀なくされた報告や、一過性の完全房室ブロックの報告もあり^{9, 10)}、洞不全症候群の患者や循環がペースメーカに依存している患者においては、DEX 投与は慎重に行うべきと考える。

一方周術期の先天性心疾患小児 AT・上室頻拍についての有効性に関しては AT・上室頻拍の乳児 14 例 (平均月齢 2 ± 3 ヶ月) に対して、DEX $0.9 \pm 0.3\mu\text{g/kg/hr}$ を投与し、93% (13 例) の頻脈発作をコントロールし得た報告がある¹⁰⁾。症例 1 では DEX はアミオダロン無効な AT に対して有効であった。また全体の 75% に拡張型心筋症症例を含んだ小児重症心不全 44 例の検討で、DEX 投与群はコントロール群と比較して一過性の平均動脈圧の低下を認めたものの、昇圧薬使用の指標である inotrope score は有意差を認めなかった報告があった¹¹⁾。今回、症例 1 では EF 40% と心機能低下症例であったにもかかわらず、DEX 投与で血圧低下・有意な徐脈等を来さずに AT を治療可能であった。以上から周術期の低心機能小児例でも比較的安全に使用できる可能性がある。

DEX が AT・上室頻拍に対して有効な機序は正確には解明されていない。DEX 投与による刺激伝導系への影響に関して、 $0.7\mu\text{g/kg/hr}$ の DEX 使用下で電気生理学的検査・電気焼灼を施行された小児上室頻拍患者 12 例 (中央値 13 歳) に対して、DEX 使用前後での電気生理学的変化を検討した報告があり、洞機能・房室結節での伝導能を有意に低下させるが、心室・Purkinje での伝導能は低下させないことが示されている¹²⁾。AT は局所の異常興奮により生じる上室頻拍であり、いずれも自動能亢進、撃発活動が主な機序とされている¹³⁾。迷走神経背側運動核と疑核は迷走神経に参与する神経核であり、求心性迷走神経末端である孤束核により活動が制御されている¹⁴⁾が、これらの組織には α_2 アドレナリン受容体が豊富であり、 α_2 アドレナリン作動薬である DEX は迷走神経活動を亢進させることが予想される。迷走神経活動が亢進すると ATP から cAMP への合成が阻害され、L 型の Ca^{2+} チャネルを抑制し、再分極を延長させ不応期を延長させる¹⁵⁾。以上の働きはムス

カリン受容体や副交感神経の分布に依存するため、心内でムスカリン受容体が最も多く分布している洞結節・房室結節に対して、DEXの影響が最も強く出ると考えられる。すなわちDEX投与により洞結節・房室結節が副交感神経優位となり、ATのフォーカスに影響を与えた結果、AT・上室頻拍が停止したと推測される。

またDEXのイオンチャネルへの作用に関して、ラットにおいてDEXはL型・P型Ca²⁺チャネルを抑制し、電位依存性もしくはCa依存性のK⁺チャネルを活性化させることが示されているが、心筋細胞での検討は現在までの所なされていない¹⁶⁾。より明確なDEX投与の適応を決定するためにDEXの心筋細胞におけるイオンチャネルへの作用を含めて、今後さらなる検討・研究が必要と考えられる。

結 語

周術期の小児ATに対してDEXが有効であった2乳幼児例を経験した。周術期の心機能低下症例でもDEXは使用可能で有意な副作用は認めなかった。DEXは先天性心疾患周術期の小児AT・上室頻拍に対して有効な可能性がある。

開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第18回日本小児心電学研究会(2012年10月、沖縄)において発表した。

【参考文献】

- 1) Pfammatter JP, Bachmann DC, Wagner BP, et al: Early postoperative arrhythmias after open-heart procedures in children with congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2: 217-222
- 2) Valsangiacomo E, Schmid ER, Schüpbach RW, et al: Early postoperative arrhythmias after cardiac operation in children. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 792-796
- 3) Chrysostomou C, Sanchez-de-Toledo J, Wearden P, et al: Perioperative use of dexmedetomidine is associated with decreased incidence of ventricular and supraventricular tachyarrhythmias after congenital cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2011; 92: 964-972
- 4) Bradley C: Dexmedetomidine--a novel sedative for postoperative sedation. *Intensive Crit Care Nurs* 2000; 16: 328-329
- 5) Coursin DB, Coursin DB, Maccioli GA: Dexmedetomidine. *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 221-226
- 6) Herr DL, Sum-Ping ST, England M: ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 576-584
- 7) Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, et al: The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000; 93: 382-394
- 8) Lam F, Bhutta AT, Tobias JD, et al: Hemodynamic effects of dexmedetomidine in critically ill neonates and infants with heart disease. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1069-1077
- 9) Shepard SM, Tejman-Yarden S, Khanna S, et al: Dexmedetomidine-related atrial standstill and loss of capture in a pediatric patient after congenital heartsurgery. *Crit Care Med* 2011; 39: 187-189
- 10) Chrysostomou C, Beerman L, Shiderly D, et al: Dexmedetomidine: a novel drug for the treatment of atrial and junctional tachyarrhythmias during the perioperative period for congenital cardiac surgery: a preliminary study. *Anesth Analg* 2008; 107: 1514-1522
- 11) Lam F, Ransom C, Gossett JM, et al: Safety and efficacy of dexmedetomidine in children with heart failure. *Pediatr Cardiol* 2013; 34: 835-841
- 12) Hammer GB, Drover DR, Cao H, et al: The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008; 106: 79-83
- 13) Kantoch MJ: Supraventricular tachycardia in children. *Indian J Pediatr* 2005; 72: 609-619.
- 14) Hayashi Y, Sumikawa K, Maze M, et al: Dexmedetomidine prevents epinephrine induced arrhythmias through stimulation of central alpha two adrenoreceptors in halothane anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 113-117
- 15) Parent BA, Munoz R, Shiderly D, et al: Use of dexmedetomidine in sustained ventricular tachycardia. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 781
- 16) Nacif-Coelho C, Correa-Sales C, Chang LL, et al: Perturbation of ion channel conductance alters the hypnotic response to the alpha 2-adrenergic agonist dexmedetomidine in the locus coeruleus of the rat. *Anesthesiology* 1994; 81: 1527-1534.