

● 一般演題

先天性心疾患術後接合部性頻拍に対する 低用量ランジオロールの使用経験

埼玉医科大学総合医療センター小児循環器科 齋木宏文・先崎秀明

はじめに

接合部性頻拍は成人では極めてまれな不整脈であるが、小児の先天性心疾患術後にしばしば散見される。各種抗不整脈薬に対して治療抵抗性であることが知られており、また術後早期の心機能が障害された状況では十分な抗不整脈薬の投与が困難なことも少なくない。したがって、接合部性頻拍を発症した際は深鎮静や低体温管理を併用した不整脈、循環管理を要し、結果的に集中治療管理が長期化し、十分な心拍出量が維持できる心臓であるにもかかわらず早期離床の妨げとなる。今回、われわれは周術期に低用量の塩酸ランジオロールを用い、副作用なく接合部性頻拍を有効に管理できた2症例を経験したので報告する。

1 症 例

症例1：機能的単心室

症例は右側相同(無脾症候群)、単心房、右室型単心室、共通房室弁、高度肺動脈弁狭窄、重複大動脈弓の新生児で、出生前に診断されていた。肺動脈弁狭窄が高度なためlipo PGE1を使用し動脈管経由で肺血流量を維持したが、肺血流維持の目的で日齢14に肺動脈形成術とcentral shuntを施行(図1)し、術直後は安定した血行動態であった。しかし、ICU帰室直後から心拍数160～180/minの頻拍を認め、接合部性頻拍と診断した(図2)。

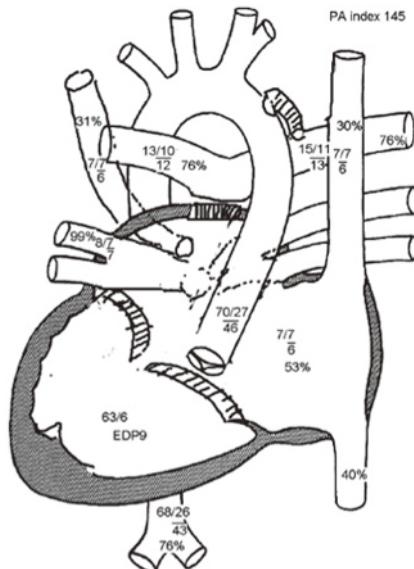


図1 右側相同、単心房、単心室、共通房室弁、肺動脈狭窄症

心房位は逆位(下大静脈が左側)で単心房、単心室、共通房室弁の形態。肺動脈は狭窄が強く、動脈管を開存させることで肺血流を維持しガス交換を行う循環。大動脈は右側大動脈弓。上大静脈は2本(左上大静脈遺残)。動脈管への依存性に対する治療(肺に流れる血流量を適正化)として人工血管留置(大動脈-肺動脈短絡術)と形態不良の肺動脈の形成術を施行した。

深鎮静下に心房ペーシングでの管理を試みたが、利尿不良となり、また血圧も不安定であったため、より低い心拍数での管理を目的に塩酸

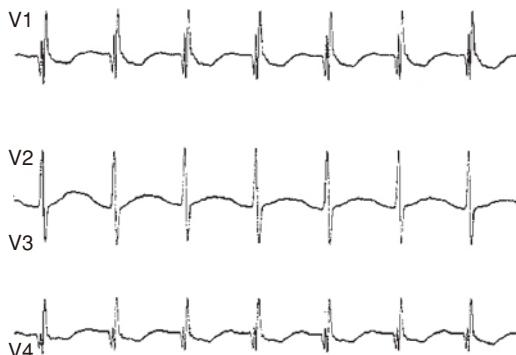


図2 術後心電図

明らかなP波を認めない160～180/minの調律。warm up, cool downを認め、QRSは洞調律と同じ波形であり、接合部性頻拍と診断した。

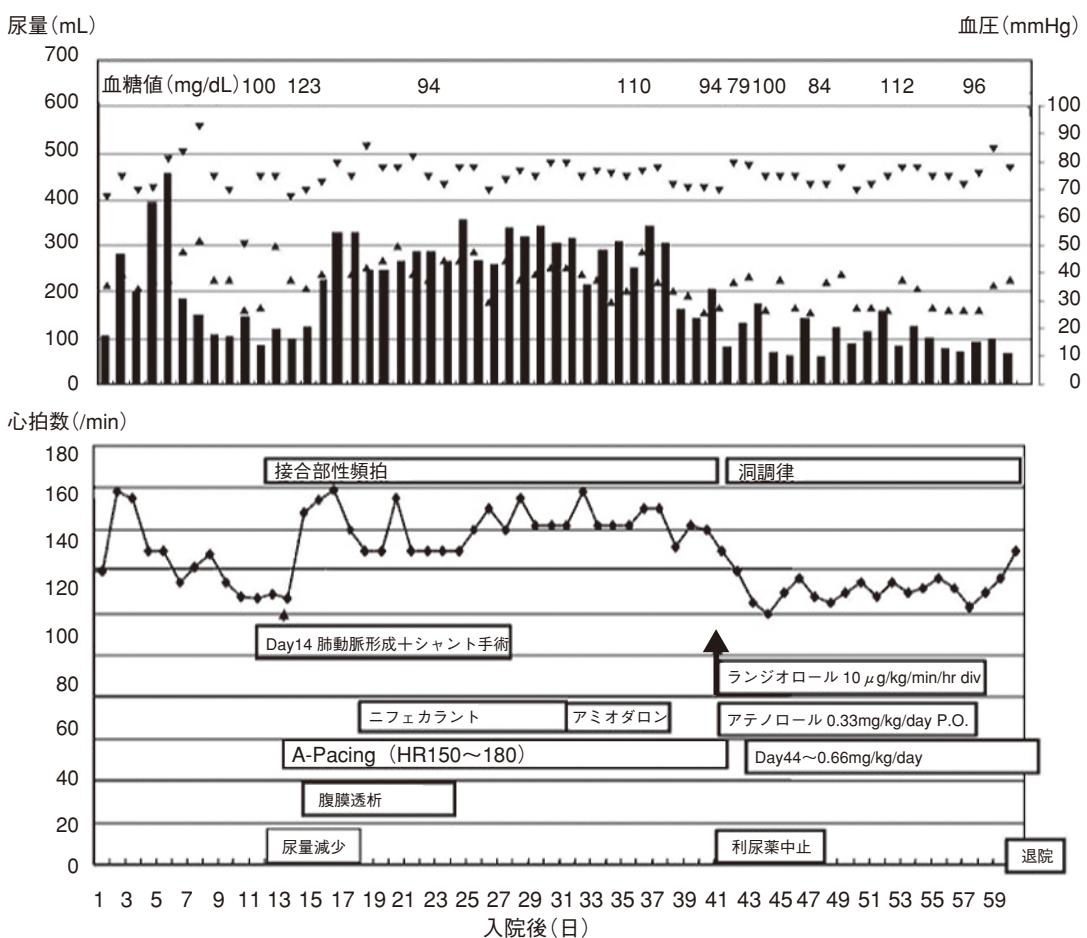


図3 症例1の臨床経過

ニフェカラントを併用した。全身状態および循環動態は改善したため鎮静解除を試みたが、接合部性頻拍が再発するため塩酸ニフェカラント

をアミオダロンに変更した。なおも鎮静解除が困難であり、結果的に鎮静下管理が長期化した。塩酸ニフェカラント、アミオダロンはとともに心

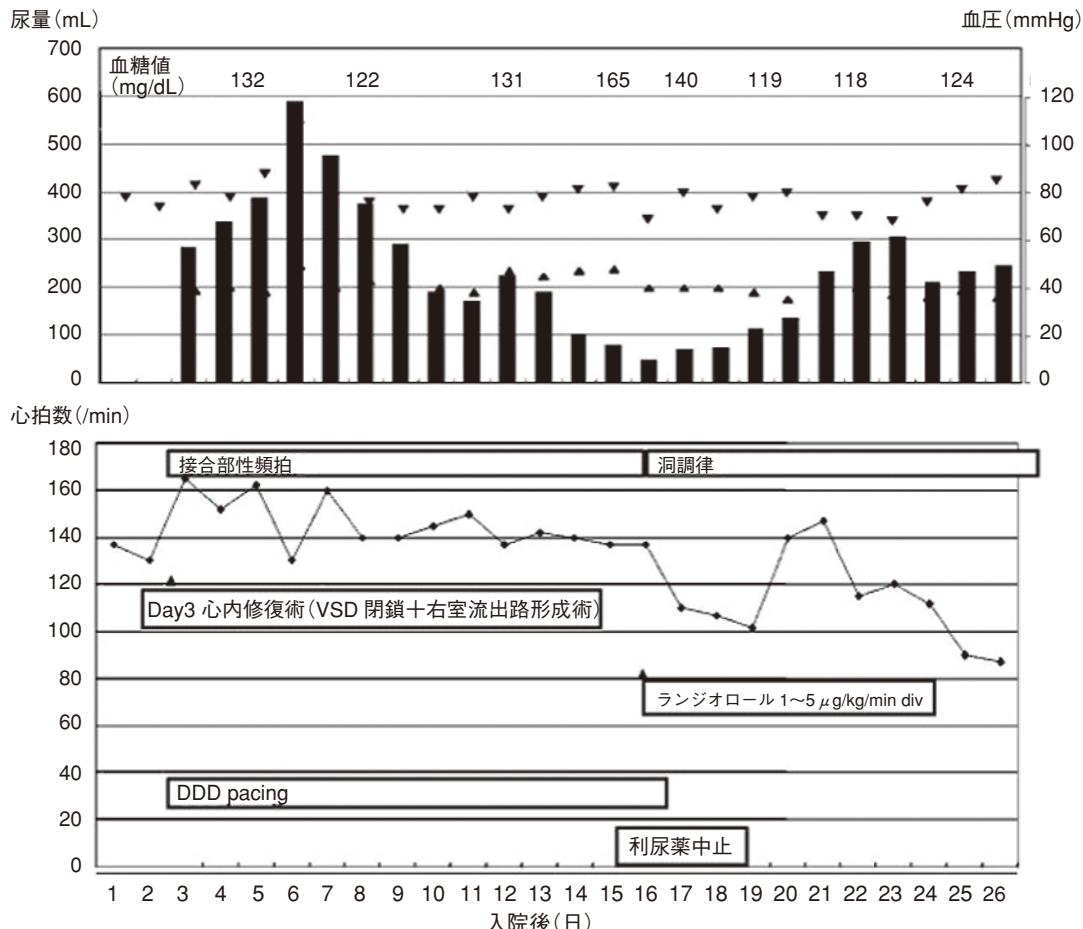


図4 症例2の臨床経過

拍数コントロールには有効であり心房ペーシング併用下で効果を発揮したことから、心拍数コントロールが十分できればペーシング下に鎮静からの離脱が可能と考え、術後42日目、塩酸ランジオロールを $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で使用し観察した。開始後間もなくから洞調律に回帰し、心房ペーシングへの依存性は消失した。心拍変動も生理的範囲を逸脱せず、循環動態は安定し、低血糖など臨床的に明らかな副作用は認めなかつた。ランジオロールの使用経験が少ないので洞調律維持を確認のうえアテノロールに1時間後から変更し、術後60日目に退院とした。以降は明らかな接合部調律を認めず、外来でアテノロールを中止した(図3)。

症例2：ファロー四徴症術後

生後6カ月時に肺動脈弁輪部形成を伴う心内修復術を施行したファロー四徴症術後の男児。修復に問題はなかったが、術直後には1度房室ブロックの所見を認めていた。術後2日目に毎分心拍数150～170の接合部性頻拍を認め、循環動態が不安定化するため160～180/minのDDDペーシングで循環管理を行った。鎮静、低体温管理、早期の循環作動薬減量により心拍数コントロールを試みたが、ペーシング依存性であり、結果的に接合部調律は2週間以上継続した。

循環動態は安定したが、ペーシング下でないと血圧、尿量が不安定となりICU退室が困難で

あつたため、術後16日目に塩酸ランジオロールを $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ から段階的に增量したところ $2.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与開始後15分で接合部調律は停止し、洞調律に回帰した。心拍数をみながらランジオロール $1.0\sim 5.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ でコントロールしたが、房室伝導に対する明らかな悪影響は認めず、心拍数は $100\sim 120/\text{min}$ で血圧、種々の循環指標は安定していた。術後27日、退院とした(図4)。

2 考 察

塩酸ランジオロールはわが国で開発された超短時間作用型 β 遮断薬で急性期の調節性の高さに加え、 $\beta 1$ 受容体選択性が極めて強いという特徴がある。また、陰性変時作用が陰性変力作用よりも優位であることも報告されている。成人においては術中だけでなく、周術期頻拍性不整脈に使用され、また虚血性心疾患における心室頻拍発作の予防、治療にアミオダロンなどのIII群薬で効果が得られにくい症例に対する有効性も報告されている¹⁾。

前述の陰性変力作用が小さく、 $\beta 1$ 選択性が強い、超短時間作用型である、などの特徴は小児心疾患術後の不整脈治療に非常に都合がよく、徳永ら²⁾が術後早期の頻拍性不整脈に対する有用性を報告している。小児の頻拍性不整脈に対する抗不整脈薬はジゴキシンやプロプラノロール、フレカイニド、アミオダロンなどが用いられることが多いが、いずれも電解質異常や心機能低下、急激な循環動態変化を伴う術後早期にはやや使いにくい。特に接合部性頻拍に対してはアミオダロンやフレカイニドの有効性が報告されているが、アミオダロン³⁾は40例中18例と有効率が低く、洞調律化に成功したのはわずか7例であり、またフレカイニド⁴⁾は高い有効性が報告されているものの $0.4\text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ と高用量が必要となり、必ずしも有効とはいえない。したがって、多くの場合、低体温管理や鎮静が支持療法として必要となり、術後の早期離床の妨げとなる。このような背景の下、われわれはランジオロールを使用し、有効に接合部性頻拍

を洞調律回帰した症例を経験した。

今回われわれが症例2に使用した塩酸ランジオロールは $1.0\sim 5.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ であり、添付文書の用量である初期量 $60\sim 125\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、維持 $10\sim 40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ や近年報告が増えている $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 前後の低用量療法⁵⁾よりもさらに少ない。実際にランジオロール開始前後の心拍数変化をみると、接合部頻拍停止後の洞調律心拍数は $140\sim 150/\text{min}$ であり、使用前や発症前の心拍数と比較し、その低下はわずかである。したがって、用量を最小限とすることにより洞調律に対する作用を小さく、異所性接合部性調律に対する作用を相対的に大きくすることができた可能性がある。われわれは非接合部性頻拍に対する治療で $5\sim 10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で血圧低下を認めた経験や、 $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の用量で洞調律の心拍数低下が比較的大きかった症例を経験しているが、心機能低下例においても初期投与量が $5.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 未満の用量であれば心機能や洞調律に大きな影響を与えることが少ないと考えている。そして、症例1のように時間に限定して使用すれば $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の用量も効果判定に有用であると考える。実際、今回報告した2症例は新生児および乳児であり、症例2は10日以上にわたって継続したが安全に使用することができた。

また通常、接合部性頻拍に対して β 遮断薬の有効性は低いと考えられており、たとえばプロプラノロール⁶⁾では13例中4例に留まと報告されている。われわれの症例で接合部調律停止に有効であった理由は明らかではないが、過量の β 遮断薬によって洞調律も同時に抑制してしまうことが効果を得にくい理由として考えられる。実際、ファロー四徴術後には接合部性頻拍の発症頻度が高いことが知られているが、術前に無酸素発作予防にプロプラノロールを内服していた症例は術後に接合部性頻拍の発症頻度が有意に低かったことが報告されている⁷⁾。無酸素発作のリスクが高い症例は流出路狭窄の程度が強いと考えられるため、手術侵襲はより大きいことが想定される⁸⁾が、それにもかかわ

らず術後接合部性頻拍の頻度が低いことは β 遮断の接合部性頻拍予防に対する有効性を示唆するものである。これらの知見は適切な用量の β 遮断薬が接合部性頻拍に対して有効である一方、過量になると効果が下がる可能性も示唆し、今回、われわれが低用量のランジオロールを用いて有効に接合部性頻拍を治療できたことと合致する。

接合部性頻拍は小児先天性心疾患術後においてまれでない術後合併症であり、atrial kick の影響が小さい小児でも心房圧上昇や引き続く静脈うつ血によって循環動態を不安定にする。心機能が低下し、また予備能の小さい術後早期ではこのような頻拍発作が有効に管理できることにより早期離床、早期退院を期待できる。今後症例を蓄積し、至適用量を検討するとともに、接合部調律の治療におけるランジオロールの位置づけも検討していく必要がある。

結 論

小児先天性心疾患術後の接合部性頻拍に対して塩酸ランジオロールが有効であった症例を経験した。接合部性頻拍に対する治療としての位置づけは今後、症例を蓄積して検討する必要があるが、低用量で使用することにより、薬剤抵抗例や鎮静を中止できない症例に対し有効に異所性接合部性頻拍を抑制し、洞調律回帰を期待できる症例があると考えられる。

文 獻

- 1) Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K,

Yanagisawa R, et al. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010;74:856–63.

- 2) 徳永千穂. 小児開心術後頻拍性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬：塩酸ランジオロールの使用経験. 日小循誌 2009;25:681–6.
- 3) Kovacikova L, Hakacova N, Dobos D, Skrak P, Zahorec M. Amiodarone as a first-line therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia. *Ann Thorac Surg* 2009;88:616–22.
- 4) Bronzetti G, Formigari R, Giardini A, Frascaloli G, Gargiulo G, Picchio FM. Intravenous flecainide for the treatment of junctional ectopic tachycardia after surgery for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg* 2003;76:148–51; discussion 151.
- 5) Wariishi S, Yamashita K, Nishimori H, Fukutomi T, Yamamoto M, Radhakrishnan G, et al. Postoperative administration of landiolol hydrochloride for patients with supraventricular arrhythmia: the efficacy of sustained intravenous infusion at a low dose. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:811–3.
- 6) Villain E, Vetter VL, Garcia JM, Herre J, Cifarelli A, Garson A, Jr. Evolving concepts in the management of congenital junctional ectopic tachycardia. A multicenter study. *Circulation* 1990;81:1544–9.
- 7) Mahmoud AB, Tantawy AE, Kouatli AA, Baslaim GM. Propranolol: a new indication for an old drug in preventing postoperative junctional ectopic tachycardia after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:184–7.
- 8) Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, Goldman AP, Gil-Jaurena JM, Elliott MJ, et al. Surgical substrates of postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:624–30.