
臨 床

Propranolol (Inderal®) の不整脈に対する使用経験

—— 主として心臓手術患者に於いて ——

京都大学医学部外科学教室第2講座（指導：木村忠司教授）

鯉 江 久 昭 ・ 阿 部 弘 毅 ・ 都 志 見 久 令 男
村 岡 隆 介 ・ 日 笠 頼 則

京都大学医学部麻酔学教室（指導：稲本 晃 教授）

宗 行 万 之 助

Propranolol (Inderal®) for the Treatment of Arrhythmias

Clinical experience mainly in open heart surgical cases

HISAAKI KOIE, KOKI ABE, KUREO TSUSHIMI,
RYUSUKE MURAOKA, YORINORI HIKASA

The 2nd Department of Surgery, Kyoto University, Medical School,

(Director: Prof, CHUJI KIMURA)

MANNOSUKE MUNHEYUKI

The Department of Anesthesiology, Kyoto University, Medical School.

(Director: Prof, AKIRA INAMOTO)

Arrhythmias were treated with propranolol in twelve cases, including nine open heart cases.

In eleven of them, either arrhythmia or tachycardia appeared and were treated during or after the operation.

Sinus tachycardia, postoperative atrial fibrillation and flutter, as well as ventricular extrasystole which appeared during surgery were successfully treated with propranolol administration.

At the same time, it was suggested that utmost caution might be needed for this drug to be given during open heart surgery, if there exists any possibility of postoperative low cardiac output syndrome.

緒 言

外科手術時、特に心臓手術に際しては、その前、中後に不整脈、頻脈の発生や増強を見ることがすくなくない。そして、速やかにその原因を発見し、その除去、矯正を計る必要があることは言うまでもないが、これに手間どり、心筋負荷の著しい頻脈や、効率の悪い多発性期外収縮等を長く継続せしめることは、心筋、更には全身の状態を悪化せしめるおそれが強い。その意味で、これら不整脈の治療が急がれ、種々の薬剤投与や、手段がとられている。β-Adrenergic Blocking Agent の1つである Propranolol (Inderal®) か、最近に於いて、種々の不整脈に対して有効であることが認められているが、著者等は、心臓手術患者を中心として、本薬剤の効果の検討を実施した。(表1)

洞性頻脈

6例に Propranolol 静注、又は経口投与をおこなひ、全例で脈拍数の減少を見た。

症例1, S.H. 31才女子, バルサルバ洞動脈瘤破裂症。人工心肺使用下に開心根治閉鎖を実施したが、術後1週間頃に、毎分130程度の洞性頻脈となった。Propranolol 4mg を静注した所、図1に示した様に静注開始後1分で、投与前脈拍数130から118と、早くも効果を示し、2分で108、4分で98と最徐となり、以後、10分で103、30分後では毎分107と、なお効果の持続を認めている。本症例の頻脈の原因には38°C台の発熱も一因と考えられ、解熱剤、抗炎症性薬剤、抗生物質及びジギタリス剤の投与により、その後脈拍数は次

第に緩徐となり、全治退院している。

症例2, U.N. 4才女子, 肺高血圧を伴った心室中隔缺损症。開心根治術直後の脈拍数が毎分180で、Propranolol 1mgを静注し、脈拍数は150/分に低下した。投与前の股動脈直接圧及び肺動脈圧は、それぞれ、140/85mmHg, 80/20mmHg で、Propranolol 投与によって、殆んど不変であった。

症例3, T. Y. 19才女子, 僧帽弁狭窄兼閉鎖不全及び軽度大動脈弁閉鎖不全症。Starr-Edwards 人工僧帽弁置換手術を実施後4日目頃に脈拍数毎分120前後の洞性頻脈を来した。Procain Amide 400mg 静注で無効であった。試みに、Propranolol 2mg静注した所、脈拍数は毎分100前後に低下したのでPropranolol 投与が有効であることが判明した。その後経口投与とし、1日量3錠で脈拍数は毎分80 intra 100前後に保たれ、ついで投薬不要となった。

症例4, B.T. 7才, 男子, 心室中隔欠損及び肺動脈狭窄兼閉鎖不全症。開心修復術の翌日 毎分140 前後の洞性頻脈を来した。本症例でも Propranolol が奏効した。即ち、Propranolol 2mg を静注した所、図1に示した様に、投与前脈拍数毎分142が、2分後で123、3分後で116、4分後には110と最徐で、30分後及び1時間後の脈拍数も毎分110程度に持続した。血圧は、投与前の110/85mmHg に対し、1時間後で100/80mmHg と、やや下降気味ではあるが、なお正常範囲内に最高血圧が保たれている。

症例5, H. N. 23才, 男子, 大動脈弁閉鎖不全症。図2に示した様に、術後脈拍数の増加を見たので、Propranolol 6錠/1日量を経口投与した。1時中止

表 1 Inderal 使用症例

	病 名	投 与 時	不整脈の種類	効 果
症例 1. S. H.	バルサルバ洞動脈瘤破裂	術 後	洞 性 頻 脈	有
2. U. N.	心室中隔欠損症	〃	〃	〃
3. T. Y.	連合弁膜症	〃	〃	〃
4. B. T.	心室中隔欠損症及び肺動脈狭窄兼閉鎖不全症	〃	〃	〃
5. H. N.	大動脈弁閉鎖不全症	〃	〃	〃
6. M. S.	バセドウ氏病	〃	〃	〃
7. Y. I.	エプスタイン氏病及び心房中隔欠損症	〃	〃	〃
8. S. M.	乳 癌	〃	心 房 粗 動	〃
9. M. H.	心室中隔欠損症	術 中	心 房 細 動	〃
10. U. H.	心室中隔欠損症	術 前	二 段 脈	〃
11. Y. S.	大動脈弁閉鎖不全症	術 中	〃	?
12. I. K.	心内膜床欠損症	術 後	〃	有
			心室性期外収縮	ヤヤ有?

すると再び脈拍増加を認めたので、以来継続投与をおこなった症例であり、脈拍数の減少を認めている。

以上5例は、開心術後の洞性頻脈に対して、Propr-

anololを静注、又は経口投与した症例である。いずれの例でも脈拍数の減少を見ており、症例2以外は全治ないし軽快退院している。

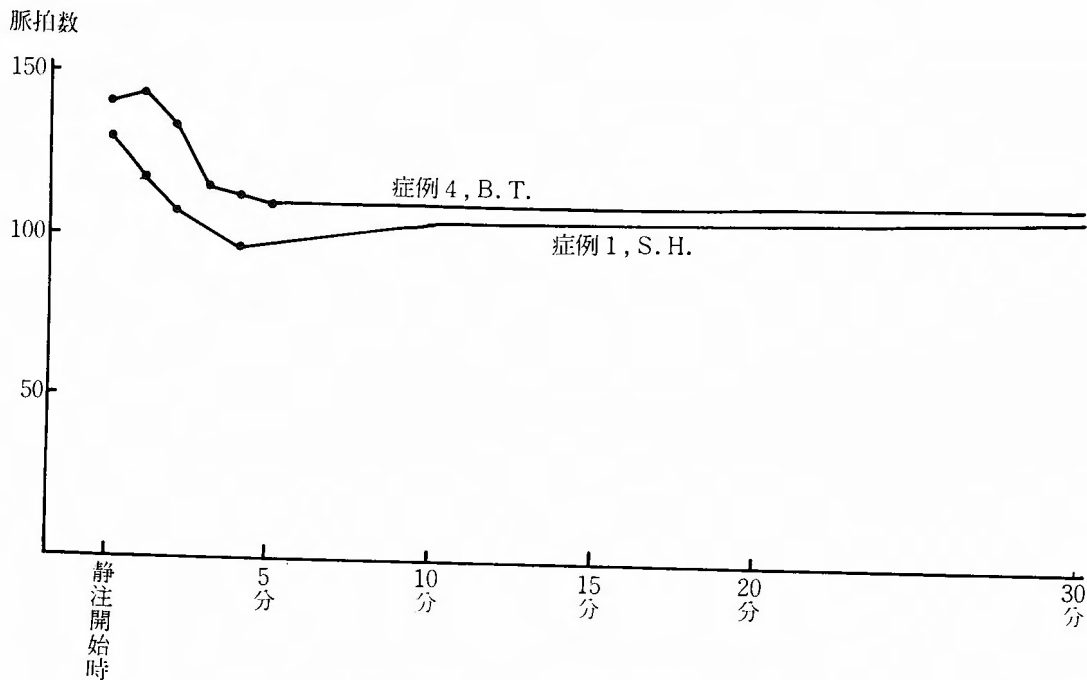


図1 洞性頻脈に対する Inderal 静注による脈拍数の変化

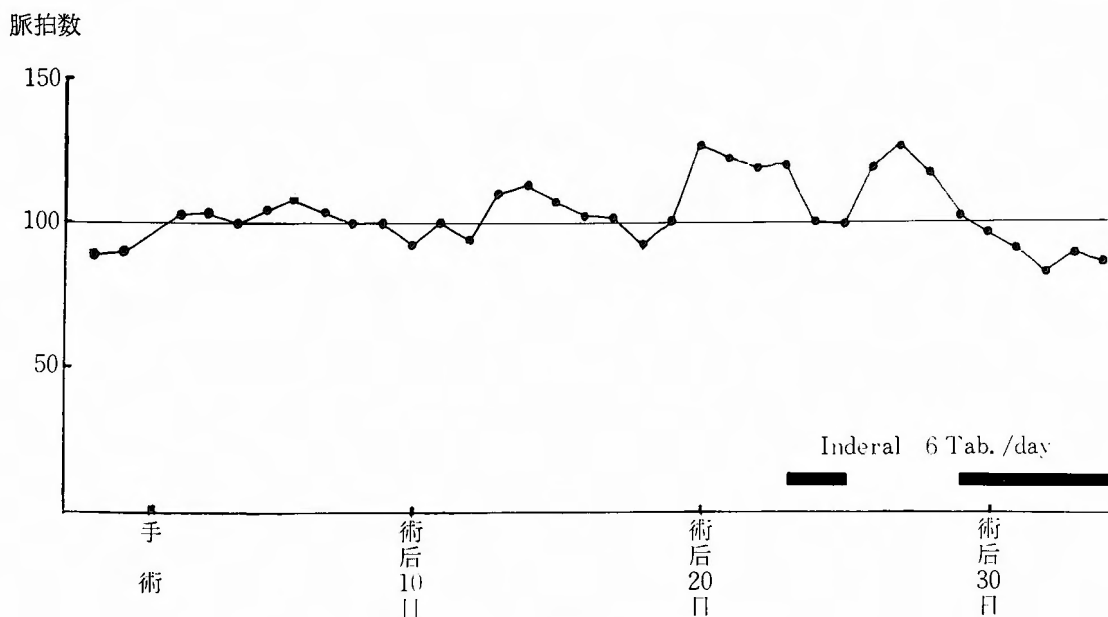


図2 症例5 H. N. 23才男 大動脈弁置換術後

症例6, M. S. 17才男子, Basedow 氏病の症例で, 甲状腺の亜全摘を実施した所, 術後38.5℃前後の体温上昇と, 毎分130~140の頻脈とを来した. Propranolol 点滴静注及び Endojodin注を実施し, 体温はさがらないが脈拍数は毎分100前後に改善された.

心房粗動

症例7, Y. I. 21才, 男子, Ebstein 氏病及び心房中隔欠損症. 三尖弁置換及び心房中隔欠損閉鎖術後2ヶ月頃より心房粗動が出現する様になった. ジゴシン及びアロテック投与をしていたのを, アロテックを中止, ジゴシンは継続投与し, Propranolol 3錠/1日量の投与を始めたところ, 次第に心房粗動の出現が稀れとなり, 消失した. アロテックが Trigger かどうかについては, アロテック投薬中止後12日の心電図(図4A)に示した様に, なお心房粗動は盛んであり, 否定的である. ジギタリスに対する閾値の低下があったかも知れない.

心房細動

症例8, S. M. 50才, 女子, 乳癌症例. 胸部レ線では, 左第4弓の軽度突出を認めたが, 血圧は140/80mmHg, 心電図で特に異常を認めなかった. 乳房切断後5日目, 突然の心房細動を惹起した. 直ちに酸素テ

ント中に, 収容し, Propranolol 4mg 静注をおこなった所, 注射開始後3分で洞調律に復帰し, 脈拍数の減少を来した. 所が, その有効時間は短かく, 10分後には上室性期外収縮が増加し, 心房細動の一過性出現を既に認めている. そこで, ある程度の期間, 洞性調律を維持し, しかも脈拍数を減少せしめることにより, 良好な心効率を保ちつつしかも心臓仕事量を減じることが, 心筋の想像し得る低酸素症や, 組織のアシドーシスの是正に有効であろうとの想定で, Propranolol の点滴静注 (6mg/500cc) を実施した. 中止後2時間たっても, なお効果が持続しているのが認められた. その後, 本例の胸骨後部痛に対して Nitrol 舌下錠を与え, 痛みが消失したことより, 不整脈は, 冠不全の一症状であったと考え得る.

心室性期外収縮

症例9, M. H. 11才 男子, 肺高血圧を有する心室中隔欠損症. 開心術により, 心室中隔欠損の閉鎖を実施した. 本症例は, 手術前の精神的緊張時及び, 術中 Fluothane 麻酔下で, 心室性期外収縮による二段脈を来し (図4B), Propranolol 0.4mg 及び1mgの静脈内注射により消失せしめた. その際の血圧では, 投与前の120/82mmHg から, 投与直後の100/70mmHg

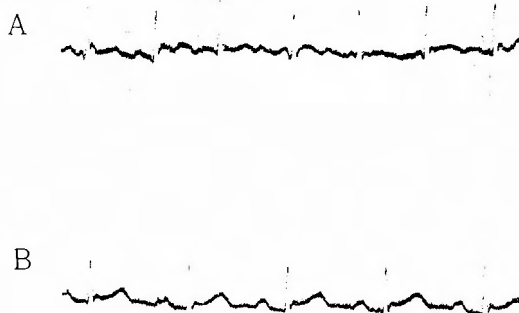


図3 症例8, S. M の Inderal 使用前心電図A, と, Inderal (6mg/500ml) 点滴開始後3分の心電図B

と軽度の低下を認めている。

症例10, U. K. 22才, 女子, 肺高血圧を有する心室中隔欠損症. 入院時, 二段脈を認めたので, (図4 C) Propranolol 4 mg を静注した所, 血圧はやゝ低

下し, 脈拍数も減少したに反し, 二段脈は不変であった. 血清カリウム値を見ると, 正常の下限にあった. 本例の如く心筋が “irritable” な心臓では, 血清カリウム値を高めに保ち, 心筋内へとりこまれる様計った

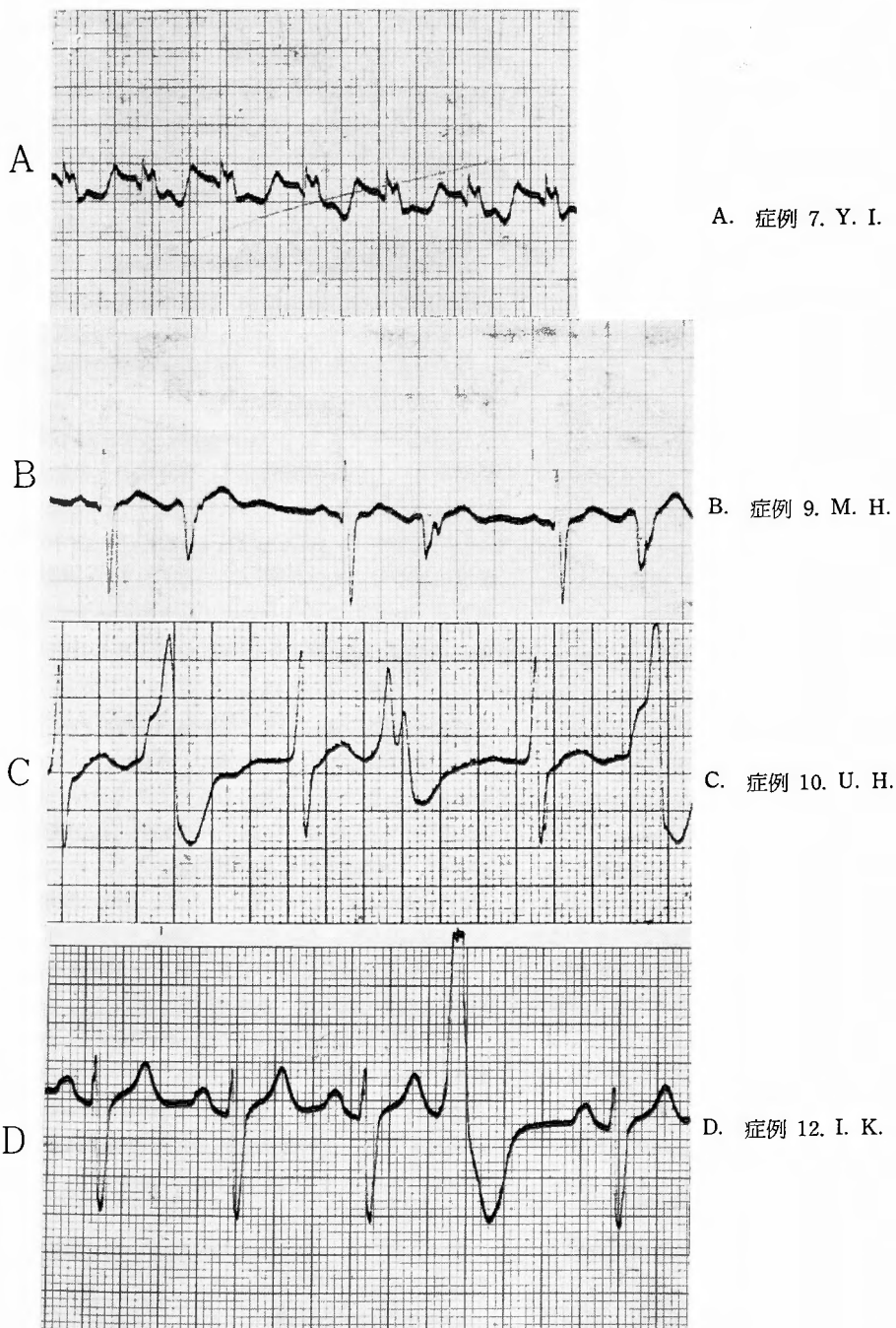


図4 Inderal 投与例の投与前心電図

がよいのでないかと考え、カリウム 40mEq. 及び Propranolol 6mg を500cc の液に混じて点滴静注した所、期外収縮は次第にその発生頻度を減じた。

症例 11, Y. S., 12才, 男子, 大動脈弁閉鎖不全症, 大動脈弁置換手術中に二段脈となり, Propranolol 0.5mg 静注によりこれが消失した症例である。投与前 血圧は 115/95mmHg で, 投与直後に 100/85mmHg と軽度には下降している。

病例12, I. K., 22才 男子, 心内膜床欠損症。開心根治手術を実施後早期より心室性期外収縮が散発するのを認めた(図4D) Propranolol 6錠/1日量投与を実施し, その後発生頻度が次第に減じている様である。

以上の4例の心室性期外収縮例を見ると, 手術, 或いは麻酔と関連して発生したものでは, Propranolol が奏効しているのに反して, 症例10の如くに, 病像の進行した症例で, しかも手術と無関係に発生した例では効果を認め難かった。又, 症例12では, 効果の判定が, やゝ不確実である。経口投与ということもあろうし, 又, 本症例ではジギタリス投与を実施していないことにもよるかも知れない。

考 按

1948年 Ahlquist が交感神経作動性 アミンの各種臓器に於ける働きが, 可成り異った2つのグループに分けられることを見出し, α 及び β 受容体と名付けられる2つのアドレナリン受容体に分類され得ることを提案したことは, 広く知られている¹⁾。

心血管系の各受容体に対する交感神経作動性アミンの刺激では, α -受容体に刺激が加えられれば細小動脈収縮を惹起し, β -受容体の場合は, 細小動脈拡張と, 心臓の自働性及び心筋収縮力の強化を起さしめるのである。他方, これと反対に, 各受容体に遮断的に作用する薬剤が, 種々見出し, 臨床的にも使用されるに至った。 β -受容体遮断剤としては, Pronethalol がまず使用され, ついで, Propranolol の登場に及び本薬剤が Pronethalol より効果が大きいこと, 交感神経作動性を有しないこと, 更に又, ねずみに於いて発癌作用を有しないこと等の利点から, 最近とみにその有用性が認識されて来ている。

Propranolol (Inderal®) が臨床的に使用される意義は, 心臓に対する交感神経刺激と, カテコラミンの Chronotropic 及び inotropic の効果とを遮断することに由来している。則ち, 安静時及び負荷時の心

拍数を低め, 房室伝導系の不応期を延長する⁸⁾。又心仕事量を減少せしめるのである。

さて, 本薬剤の臨床的使用の対象は, 1) 頻脈を含む種々の不整脈 2) ジギタリス中毒 3) 狭心症に対してであろう。

頻脈に対しては, その Pace Maker の Origin が洞性であろうと, 異所性であろうと, 殆んど常に Propranolol は脈拍数を減少せしめる²⁾³⁾⁶⁾⁷⁾。

たとえば, Reutter は, Propranolol 静注開始後2~3分で始まる心拍数の低下を大多数の洞性頻脈例で見えており, これは0.5ないし6時間継続したと述べている。

異所性頻脈の場合, 脈拍数は減じるが, ジギタリスに由来するものは別として, 洞調律にもどる可能性はまちまちである³⁾⁸⁾。

我々の頻脈症例8例中, 洞性頻脈例6例では, いずれも, 脈拍数の減少を見た。

心房粗動に対する Propranolol の効果は不確実の様である⁸⁾。が, 自験例では, 有効であったと判定され得る。

心房細動例で, 頻脈を有するものに Propranolol を投与すると, 心室拍動数は低下するが⁶⁾⁷⁾, 洞調律に戻ることは稀であるとされている⁹⁾。我々の例で奏効したのは, 心房細動が手術に由来した1過性のものであったためと考えられる。

心室性期外収縮に対する Propranolol の反応の仕方は, 期外収縮の生成の種類による様で, ジギタリス中毒によるものでは著効があるとするものが一般的である²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾。例えば, Szekely²⁾の16例の心室性期外収縮例中, 10例はジギタリスに誘発されたものであったが, 本薬剤8mg までの静脈注射か, 20~100mg/1日量の経口投与で, 全例消失している。

ジギタリス由来でない場合, 効果は不確実である。Szekely の6例では, 3例で消失したに止っている。

更に又, 手術時に於いて, Cyclopropane や, Fluothane 麻酔下では, 心筋のアドレナリンに対する感受性が高まっているとされており, 従って, これに関与する β -受容体の遮断薬剤を投与すれば, 心臓の被刺激性を低下せしめ, 不整脈抑制に有効であると報告されている⁶⁾。

我々の例でも, 手術と直接に関連した一過性の期外収縮例で確実に有効であった。

心不全に対する配慮

カテコラミンによる刺激によって, 一回心拍出量や

脈拍数は増加する。Propranolol はこの刺激を遮断するのであるから、心不全が準備され、或いは増悪され得るのは当然である。

心臓手術時の Propranolol 使用にあたっては、非手術時に於ける通常の心不全に対する考慮の他に、更に術直後の Low Cardiac Output を更に助長し得ることについて慎重に留意せねばならない。静注投与による血液内濃度の半減期は、動物実験によれば、50分～60分であり、体内で代謝されて尿中に排泄されるものの様であるが、又、体内に広く分布するものでもあり、一度投与すれば、その影響は長く残り得ることが想像される。そして、交感神経作動性アミンの投与により、受容体に対する作用を競合せしめるにしても、術直後の管理、特に不全心例の患者の管理には、著しく問題を残すおそれがあるので、症例及び、患者の状態を慎重に考慮して、投与の適応を判断せねばならない。

結 語

心臓手術患者9例、その他3症例に Propranolol (Inderal®) の静脈内、或いは経口投与を行い、洞性頻脈、一過性心房細動、粗動、及び手術時に於ける心室性期外収縮に有効であることを認めた。

同時に、術後に Low Cardiac Output を惹起するおそれのある場合、出来るだけ使用をさしひかえるべきであることを考按にて述べた。

本論文の要旨は、昭和42年11月、京都インデラー

ル研究会に於いて発表した。

参 考 文 献

- 1) Braunwald, E. An Editorial Introduction to the Symposium. Am. J. Cardiol., 18: 303, 1966
- 2) Szekely P. et al. Clinical Observations on the use of Propranolol in disorders of Cardiac Rhythm. Am. J. Cardiol, 18; 426, 1966
- 3) Bath. J. C. J. L. Treatment of Cardiac Arrhythmias in Unanesthetized Patients. Role of Adrenergic Beta Receptor Blockade. Am. J. Cardiol, 18; 415, 1966
- 4) Wolfson S. et al. Propranolol and Angina Pectoris. Am. J. Cardiol. 18; 345, 1966
- 5) 岩月賢一他、フローセン・アドレナリン不整脈に対する β - Receptor 遮断剤 Inderal の効果 麻酔15巻4号328頁、昭和41年4月。
- 6) Reutter F. Clinical Study of the Effect of Propranolol in the Treatment of Cardiac Arrhythmias. Cardiologia Supplementum II 49: 83, 1966
- 7) Schamroth L. Immediate effects of intravenous Propranolol on various Cardiac arrhythmias Am. J. Cardiol. 18: 438, 1966
- 8) Stock J. P. P. Beta Adrenergic Blocking Drugs in the Clinical Management of Cardiac Arrhythmias. Am. J. Cardiol, 18: 444, 1966