

特別講演

主催 埼玉医科大学 国際医療センター 麻酔科,

後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会

平成21年2月19日 於 埼玉医科大学国際医療センター C棟2階 会議室

周術期管理における β 遮断薬の有用性

坂本 篤裕

(日本医科大学 麻酔学 教授)

私が β 遮断薬に注目している点は2つ、周術期の炎症反応制御と心不全に対するcardiac protectionである。 β 遮断薬は高血圧、不整脈、心筋梗塞などに非常に高いエビデンスをもっており、周術期においても心筋虚血予防効果やAf発症抑制効果などがあり、AHA/ACC(米国心臓協会/米国心臓学会)ではや欧州(EACTS)の周術期Af予防ガイドラインにおける位置付けも高い。具体的には、ACC/AHAでは中リスク以上の患者での中等度以上リスク手術時での使用が推奨され、EACTSでは心臓手術患者には禁忌以外は無制限に使用が推奨されている。ただし、最近の報告をみると何でもかんでも入れれば良いということではないようである。例えば、RCRIを用いた検討において心リスクの低い患者で有害であるという報告や、POISEトリアルのように入れすぎると心保護効果だけでなく脳血管障害が増えるという報告、心拍数を調節する際には100拍以下にしなければ心保護効果は得られないなどといった報告が相次いでいる。これらの文献を読むと、①低リスク患者での検討が多く、中リスク以上の患者が少ない、②術前 β 遮断薬使用患者が除外されている、③術直前から薬剤投与、④投与量が非常に多い、⑤メトプロロールでの報告が多い、などが挙げられる。最終的推論できることは、中リスク以上の患者には有効であり、個々のリスクに応じた治療を適切に行うことが重要と思われる。我々の施設でもRCRI3点以上の中～高リスク患者への β 遮断薬投与は3割以下であり、もっと積極的に使用すべくランジオロールを第一選択としている。また、炎症反応には交感神経系の関与が示唆され、 β 1受容体は炎症性サイトカイン産生を促すのに対し、単球などの貪食系細胞の β 2受容体は抗炎症性に働く。即ち、 β 1受容体を選択的に抑えれば炎症反応をうまく制御できると考えられ、動物実験レベルでは β 1選択的遮断薬

のメトプロロールが効果を示すことが明かとなっている。このことから臨床において頻脈治療に β 1遮断薬を用いた場合、徐拍によって心筋酸素需給のバランスを改善するだけでなく、心筋内の炎症性サイトカイン産生を抑制して心保護効果を示す可能性がある。また、周術期によく使われるカテコラミンにはサイトカイン産生を促す働きも知られ、心不全など心血管系への悪影響を及ぼす可能性が示唆されているが、 β 遮断薬は心筋虚血を改善するとともに心筋細胞内サイトカイン産生を低下させ、不全心への移行を阻止する可能性がある。

ランジオロールはエスモロールと比べて10倍の作用強度、10倍以上の β 1選択性を有し、機序は不明だが心筋収縮力抑制作用が弱い。血圧より先に心拍数を下げ、心拍数が下がった時点を見逃さずに投与速度を絞ることで過剰な血圧低下を防ぐことができると考えられ、扱いやすい薬剤である。ランジオロールの具体的な使用法として、最初のローディングを行わずに0.5 μ g/kg/分のごく低用量から開始し、通常2~3 μ g/kg/分、最大6~7 μ g/kg/分で持続投与を行っている。低用量からの漸増を行ってみると、以外に低い用量でコントロールできる例が多い。開胸術後の心房細動に2~3 μ g/kg/分で投与した症例では洞調律回復効果もみられる。最近、麻酔薬であるレミフェンタニルだけで頻脈を十分に抑えられると言う先生も多いようだが、術中のレミフェンタニルの使用の如何に関わらず、ランジオロールを術中から使用することでAf(心房細動)の発症頻度を有意に抑制しているデータが後ろ向きではあるが得られている。今後、 β 遮断薬の新たな展開として、心不全、心筋梗塞時における頻脈性不整脈治療、頻脈予防、周術期心筋保護、心機能低下時の治療・予防などが期待できることから、JL-Knight Studyを計画、実施中である。

一方、集中治療領域では、内科の心筋梗塞・心不全時の頻脈治療、Refractory VT (心室頻拍) もしくはVF (心室細動) 治療の中でニフェカラントによる治療から経口β遮断薬へ移行する際のつなぎとしてランジオロールが使用されている。用法用量は頻脈予防を目的として開始量 (0.5 ~) 1 μg/kg/分、3 ~ 5分毎の投与を実施している。これは経口投与への移行を前提としており、平均投与速度は2.4 μg/kg/分で使用している。

ランジオロールの術中・術後使用における新しい展開として、shock, pre-shock 治療中に発生した頻脈治療が挙げられる。日本医大ではSeptic shock, Hypovolemic shock, もしくは術前から大量の輸血, 輸液, 昇圧薬を投与された症例に対してランジオロールを使用した経験がある。

ランジオロールは甲状腺機能が亢進して交感神経の過剰刺激により発症した頻拍に対する治療やECT (電

気瘻療法) によって発症したVTの治療, OPCAB 周術期におけるAfの発症予防, 虚血性心疾患抜管時に発症した頻脈予防に対して有効であった。また経験上, Hyperadrenalism 時に単回静注投与 (2.5 ~ 7.5 mg), 心不全・心機能低下時は低用量 (0.5 ~ 1 μg/kg/min) からの漸増持続投与, 頻脈抑制で低用量 (0.5 ~ 10 μg/kg/min) 持続静注を行っている。副作用として低血圧, 高度徐脈が見られているが, 全例単回静注時に発現しているものである。

以上より, ランジオロールは敗血症ショックやカテコラミン使用時の頻脈性不整脈, 心不全時や心筋梗塞時の頻脈にも応用され得る薬剤であり, 術後の心房細動の予防や虚血性心疾患患者の抜管時における頻脈予防, 周術期心保護を目的とした心拍制御など周術期の頻脈管理に適した薬剤である。

(文責 北村晶)