

周術期における β 遮断薬の使い方

土田 英昭*

はじめに

日本においても、短時間作用性選択的 β_1 受容体遮断薬が発売された。これは患者の循環管理に携わる医師たちにとって大きな朗報であろう。本稿では周術期にスポットを当てて、 β_1 遮断薬の使い方について考えてみることにする。

ストレスフリーの周術期管理とは？

手術は不安、疼痛、組織障害、出血、感染などを引き起こし、生体にとって大きな侵襲、ストレスとなる。生体はストレスを受けると、交感神経系や視床下部-下垂体系を活性化してストレスホルモンを分泌する¹⁾。これはストレスから身を守ったり、ストレスに立ち向かうためのエネルギーを供給するためであると考えられる。ストレスホルモンは高血圧や頻脈を招くだけでなく異化を亢進させる。したがって、手術における麻酔の目的とは、ただ単に患者を術中に眠らせておくことではない。麻酔は患者の体内で起こるストレスホルモンの分泌をできるだけ少なくし、周術期というストレス状態から一日も早く患者を回復させ、退院できるようにすることを目的とするのである。

それでは、交感神経を緊張させないためには麻酔深度を深くすればよいのだろうか。著者は以前、イソフルランをマスクで投与した時の血中カテコラミン濃度の変化を手術患者で観察した²⁾。その結果、イソフルランの吸入濃度依存性に血中カテコラミン濃度も上昇することが分かった。つまり、イソフルランの吸入濃度を増加させるとそれだけで交感神経が興奮するのである。この血中カテコ

ラミン濃度の上昇は、鼻腔内へのリドカイン噴霧や α_2 作動薬であるクロニジンの前投薬によってある程度抑制される。この交感神経刺激作用はイソフルランに気道刺激性があるためと考えられる²⁾が、気道刺激性の非常に少ないセボフルランを投与しても、イソフルランよりは低いものの血中カテコラミン濃度が吸入濃度に依存して上昇する³⁾。すなわち、揮発性吸入麻酔薬を使用した場合、麻酔深度を深くすると逆に交感神経系が刺激されるというジレンマに陥ることになる。

揮発性吸入麻酔薬は交感神経 β 受容体を介する反応をも抑えてしまうので、血中のカテコラミン濃度が上昇したからと言って、それがそのまま効果器の活動を高めるわけではない。それでは、揮発性吸入麻酔薬は β 受容体を介する反応をどの程度抑制するのだろうか。 β 受容体を介する反応は血管拡張作用として数値化することができるから、 β 受容体を介する血管拡張作用に吸入麻酔薬がどのように影響するかを観察すれば、吸入麻酔薬の影響も数字で表すことができる。イソフルランの吸入濃度を0から4%に上げると血中のエピネフリンやノルエピネフリン濃度は約2倍に増加する²⁾が、4%イソフルランにはイソプロテレノールによる血管拡張作用を20%程度しか抑制することができない⁴⁾。 β_1 受容体と β_2 受容体の違いがあるとはいえ、これが高濃度のイソフルランを吸入すると頻脈を起こす理由の一つと考えて良いのではなかろうか。

高濃度の吸入麻酔薬だけでは手術刺激による交感神経の緊張を抑えるのが難しいばかりか、それ自体が交感神経系を緊張させる働きを持っている。このため、吸入麻酔薬の濃度をあまり高くしなくてもすむように局所麻酔や麻薬を併用することになる。しかし、必ずしもすべての手術に局所

*金沢医科大学麻酔科

麻酔を併用できるわけではない。また、内臓の手術は局所麻酔法を併用する頻度が高い手術だが、局所麻酔のみで手術ができるわけでもない。一方、麻薬は術中から術後にかけての鎮痛という意味では非常に便利な薬物であるが、呼吸抑制や悪心嘔吐などの副作用を引き起こす頻度が高く、患者に新たなストレスを付加する危険性もある。

周術期における β 遮断薬の価値

β 遮断薬は決して患者の受けるストレスを軽減しているわけではないが、それでも β 遮断薬の投与により周術期の患者管理が良好になると言う論文がいくつかある。たとえばManganoら⁵⁾は、冠動脈疾患もしくはそのリスクファクターを2つ以上持つ192名の非心臓手術患者を、術前から術後入院期間中（ほとんどが7日以内）に β_1 遮断薬であるアテノロール投与の有無により2群に分け、術後2年間の死亡率、心臓合併症の発生率を観察している。その結果、周術期にアテノロールを投与された患者はプラセボを投与された患者よりも生存率が有意に高く、cardiac event（心筋梗塞、不安定狭心症、入院治療を要した鬱血性心不全、冠動脈再建術の施行、および死亡）も少ないとしている。

似たようなプロトコルでより周術期的に絞った報告⁶⁾もある。65歳以上の非心臓手術患者63人を対象に、術中心拍数を50~80/分、血圧を術前の20%以内になるよう調節する。患者を β_1 遮断薬のアテノロールの投与方法の違いにより3群に分け、第1群（コントロール群）は術中にアテノロールを投与しないのに対し、第2群は術前と術後4日間、第3群は術中のみアテノロールを投与する。その結果、アテノロールを投与された患者では覚醒時から術後にかけての循環動態が安定していたばかりでなく、術中の麻酔必要量も少なく、術後覚醒時間も速く、術後疼痛も少ないという結果であった。

Herndonら⁷⁾は体表面積の40%以上の重症熱傷患児25名（平均年齢6~7歳を対象に、 β 遮断薬であるプロプラノロールがエネルギー代謝や筋蛋白消費にどのような影響を及ぼすかを検討している。患児には入院後48時間以内に最初の皮膚移植術が行われ、その後6~10日おきに移植術が繰り返される。この間、心拍数が投与前の20%減とな

るようプロプラノロールを投与した。その結果、プロプラノロールを投与された患児では安静時の酸素消費量、二酸化炭素産生量、エネルギー消費量が有意に減少した。また、プロプラノロールを投与された患児では大腿四頭筋の蛋白バランスが2週間後に正に転じたが、投与されなかった患児では2週間後も負のままであった。プロプラノロールを投与されなかった患児では治療開始4週間後の脂肪除去容積が9%減少していたが、投与されていた患児では減少が1%に留まった。

以上のことから、 β 遮断薬は交感神経活動の亢進を受容体レベルで抑制しているだけにもかかわらず、麻酔や鎮痛薬投与による合併症発生の予防や異化亢進を抑制して蛋白バランスを速やかに正に転じる作用もあることが推察される。高リスク患者においては、術後死亡率を減少させる可能性さえあるかもしれない。我々はこれまで、血中カテコラミン濃度を上昇させないためにはどうするかということばかりを考えていたが、もう少し違った考え方でも、よい患者管理が可能かもしれないということを示唆しているように思える。

周術期における β 遮断薬の適応

最近の新しい β 遮断薬使用の考え方とは別に、表1には一般的な β 遮断薬の適応についてまとめである⁸⁾。術前から β_1 遮断薬が投与されていた患者に対しては、できる限り周術期も同じ薬物を継続するのがよい。以前は麻酔薬と β_1 遮断薬の相互作用を懸念して、術前は β_1 遮断薬を中止したほうがよいのではないかという議論があったが、 β_1 遮断薬を急に中止すると反跳性の頻脈や心筋虚血が起こる可能性があること、継続した方が周術期の循環動態も安定化するということから、継続する方がよいという意見が一般的である。しかし、周術期は薬物の経口の投与ができなくなる。経口の β 遮断薬を静注薬に置き換える際は、それまでに服用していた薬剤の特徴、すなわち心選択性や内因性交感神経刺激作用、膜安定化作用などを勘案し、作用が似た薬物に変更するのがよいとされている。

術前に β 遮断薬の投与を受けていない患者でも、周術期に β 遮断薬が有効な症状、症候が様々ある。高血圧を例にとってみると、解離性大動脈瘤で血圧のコントロールをするとき、血管拡張薬

表1 β遮断薬の一般的な適応⁸⁾

虚血性心疾患：
労作性狭心症の緩解
心筋梗塞後の頻脈、不整脈の抑制
急性冠動脈閉塞後の梗塞域の縮小
高血圧：
交感神経過緊張による血圧不安定性の抑制
本態性高血圧の治療
腎臓のβ ₁ 受容体遮断によるレニン分泌の抑制
麻酔中の異常高血圧の管理
閉塞型心筋症：
特発性肥大型大動脈弁下狭窄
ファロー四徴症
不整脈：
発作性頻脈
ジギタリス中毒
甲状腺機能亢進症：
頻脈と心房細動の抑制
褐色細胞腫：
周術期管理
テタヌス：
交感神経過緊張の抑制

を使って血圧を下げるだけでは血流速度が上昇し、解離の進行を抑えるのにあまり役立たないことが知られている。このようなとき、β遮断薬を使用して心収縮力を抑制し、血流速度を減少させるのが有効とされている⁹⁾。また、低血圧麻酔をするとレニン・アンギオテンシン系が活性化され頻脈となる。このようなときにも、β遮断薬の使用によって過度の頻脈を抑制するとともに、レニン・アンギオテンシン系の活性化を抑制することが有用である^{10,11)}。β遮断薬は周術期の心筋虚血を予防、解除するのに有効である。その機序としてウイスコンシン医科大学のWartierは、β遮断薬が心仕事量を減少させることによって酸素消費を抑えるとともに、正常部位の冠血管を収縮させ、虚血部位への血流を増やして酸素供給も増やすとしている¹²⁾。

ここで問題なのは、これまで日本で使用できる静注可能なβ遮断薬は非常に限られていたと言うことである。筆者が働いている金沢医大では、静注可能なβ遮断薬はプロプラノロールしかない。実際、以前あったアセプトロールの静注薬は製造中止となったし、アメリカで使われているアテノロールやラベタロールの静注薬は、日本では発売

されていない。これでは術前と同じ性格のβ遮断薬を用いると言われても、言葉が空虚に響くだけなのである。

周術期におけるβ遮断薬使用の実際

プロプラノロールは非選択的β遮断薬であるため、COPD患者や末梢血管障害患者に投与すると副作用を引き起こす可能性がある¹³⁾。また、脂溶性が高いため、血液脳関門を比較的容易に通過する。プロプラノロールの半減期は4時間程度と長い。代謝産物にもβ遮断作用がある。一般的に周術期は循環動態が不安定になりやすいため、循環系に作用する薬物は必要とすにのみ効果を発揮し、必要がなくなったときにはすぐに効果がなくなるのが望ましい。すなわち、キレのよい薬物が求められている。薬物の効果発現と言う点では、プロプラノロールも最初にワンショット静注を行えばよいので大きな問題はない。しかし、効果持続時間が長すぎることと非選択性であるため、使用を躊躇してしまうことがよくある。

本年秋には日本でも、エスモロールとランジオロールという超短時間作用性選択的β₁受容体遮断薬が発売された。半減期はそれぞれ約8分、4分である。エスモロールは欧米で10年以上の臨床使用実績があり、その安全性はほぼ確立された感がある。エスモロールは従来ならば使用を躊躇したであろう、いわゆる「状態の悪い患者」にも投与することができる¹³⁾。血圧低下などの副作用が発現するようであればすぐに投与を中止することにより、副作用が重篤化するのを防止することができる。またβ₁選択性が高いため、COPD患者や末梢血管障害患者にも使用できる¹⁴⁾。エスモロールは赤血球内のエステラーゼによって加水分解され、代謝産物は腎から排泄される。代謝産物のβ₁遮断薬としての力価はエスモロールの1/500であるため、肝障害や腎障害でエスモロールの作用が延長することはほとんどない。ランジオロールは日本で開発された薬物であり、臨床使用はこれからである。肝臓(カルボキシエステラーゼ)と血漿中(偽コリンエステラーゼ)で加水分解され、腎から排泄される¹⁵⁾。代謝産物のβ₁遮断薬としての力価はランジオロールの1/200とされる。

これらのβ遮断薬の一般的な適応は上室性の頻脈である¹⁶⁾。頻脈は心筋酸素需給バランスを崩す

最も大きな要因であり、虚血性心疾患を合併したり合併が予測される患者に過度の頻脈を避けたいときに用いられる。例えば気管挿管時や強い手術刺激時など、これまでなら麻酔深度を深くすることによって対処されていた発作性頻脈に対して、麻酔深度を深くする替わりに用いたり、もしくは深麻酔に組み合わせるかたちで投与する¹⁷⁾。この他に、抜管時¹⁸⁾や電気痙攣療法¹⁹⁾など、深麻酔にすることがあまり得策ではない状況における頻脈にも良い適応がある。WPW 症候群や甲状腺機能亢進症による発作性上室性頻拍、心房粗細動による頻脈時には、カルシウム拮抗薬と同等またはそれ以上の効果が期待できる¹⁶⁾。

ランジオロールは持続静注のみでの使用だが、エスモロールは単回静注でも持続静注でも使用可能である¹³⁾。発作性の頻脈ならば、0.5~1 mg/kgのエスモロールを1分かけてゆっくり静注する。効果は投与後1分以内に出現し、6~10分でピークに達する。より長時間の効果を期待するならば、初期負荷量として0.5 mg/kgを1分かけて静注し、その後50 μ g/kg/minの速度で持続静注する。これで十分な効果が得られないときには再度0.5mg/kgをゆっくり静注し、引き続き100 μ g/kg/minの速度で持続静注する。持続静注の速度は200 μ g/kg/minまで増量できる。また、投与を中止すれば20~30分で効果が消失する。一方、ランジオロールは、最初の1分間を0.125 mg/kg/minの速度で持続注入した後、0.01~0.04 mg/kg/minで持続する¹⁵⁾。

これらの選択的 β_1 遮断薬投与上の注意は血圧低下である。心拍数とともに心筋収縮力も抑制するため、特にうっ血性心不全患者には禁忌である。 β_1 選択性が高いものの喘息発作中の患者には使用しない方がよい。また、頻脈や振戦などの交感神経興奮症状は低血糖時の重要な徴候である。 β 遮断薬はこれらの症状を潜在化するとともに糖原分解も抑えるので、糖尿病患者や低血糖患者に使用する際には血糖値に十分注意する。カルシウム拮抗薬とともに用いると、心筋収縮力と房室伝導が著明に抑制されることがある。妊娠中に用いると、母体のみならず胎児心拍数も減少するので注意が必要である^{21, 22)}。

おわりに

超短時間作用性選択的 β_1 遮断薬は周術期にお

ける心筋虚血発生の抑制、人工心肺中の心筋保護の一助としての働きや、麻酔薬の必要量を減少させる効果があるなどの報告があり、周術期における使用法がこれからも発展する可能性を秘めた薬物である。この薬物を安全かつ有効に利用できるようになれば、われわれ麻酔科医の患者管理法に一層大きな広がりを持たせることができるのではないかと考える。

文 献

- 1) 六反一仁: ストレス研究はいまー熱ショック蛋白質(ストレス蛋白質)をめぐる。東京, ブラックウェルサイエンス, 1999
- 2) Tanaka S, Tsuchida H, Namba H, et al: Clonidine and lidocaine inhibition of isoflurane-induced tachycardia in humans. *Anesthesiology* 81: 1341-1349, 1994
- 3) Tanaka S, Tsuchida H, Nakabayashi K, et al: The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via mask in humans. *Anesth Analg* 82: 821-826, 1996
- 4) Tanaka S, Tsuchida H: Effects of halothane and isoflurane on beta adrenoceptor-mediated responses in the vascular smooth muscle of rat aorta. *Anesthesiology* 89: 1209-1217, 1998
- 5) Mangano DT, Layug EL, Wallace A, et al: Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Inchemia Research Group. *N Engl J Med* 335: 1713-1720, 1996
- 6) Zaugg M, Tagliente T, Lucchinetti E, et al: Beneficial effects from β -adrenergic blockade in elderly patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology* 91: 1674-1686, 1999
- 7) Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al: Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 345: 1223-1229, 2001
- 8) Prys-Roberts C: Pharmacology of the sympathetic nervous system: adrenoceptors, their agonists and antagonists. In: Prys-Roberts C, Brown BR Jr eds, *International practice of anaesthesia*, Oxford, Butterworth-Heinemann, 1996, pp/1/30/1-26
- 9) DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, et al: Aortic dissection. *N Engl J Med* 317: 1060-1067, 1987
- 10) Boezaart AP, van der Merwe J, Coetzee A: Comparison of sodium nitroprusside- and esmolol-induced controlled hypotension for functional endoscopic sinus surgery. *Can J Anaesth* 42: 373-376, 1995
- 11) Edmondson R, Del Valle O, Shah N, et al: Esmolol for potentiation of nitroprusside-induced hypotension: impact on the cardiovascular, adrenergic, and renin-angiotensin systems in man. *Anesth Analg* 69: 202-206, 1989
- 12) Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR: Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anest-*

- hesiology 92 : 253-259, 2000
- 13) Moss J, Renz CL : The autonomic nervous system. In Miller RD ed, Anesthesia 5th Edition, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp.523-577
 - 14) The Esmolol Research Group : Intravenous esmolol for the treatment of supraventricular tachyarrhythmia: results of a multicenter, baseline-controlled safety and efficacy study in 160 patients. *Am Heart J* 112 : 498-505, 1986
 - 15) 注射用オノアクト医薬品インタビューフォーム
 - 16) Hillel Z, Thys DM : Electrocardiography. In Miller RD ed, Anesthesia 5th Edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000, pp.1231-1254
 - 17) Figueredo E, Garcia-Fuentes EM : Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation: a meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 45 : 1011-1022, 2001
 - 18) O'Dwyer JP, Yorukoglu D, Harris MN : The use of esmolol to attenuate the haemodynamic response when extubating patients following cardiac surgery-a double-blind controlled study. *Eur Heart J* 14 : 701-704, 1993
 - 19) Weinger MB, Partridge BL, Hauger R, et al : Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: I. Effectiveness of pretreatment regimens on hemodynamics. *Anesth Analg* 73 : 556-562, 1991
 - 20) Eisenach JC, Castro MI : Maternally administered esmolol produces fetal beta-adrenergic blockade and hypoxemia in sheep. *Anesthesiology* 71 : 718-722, 1989
 - 21) Ducey JP, Knape KG : Maternal esmolol administration resulting in fetal distress and cesarean section in a term pregnancy. *Anesthesiology* 77 : 829-832, 1992