

## 症 例

心拍動下冠動脈バイパス術中の頻脈に対する  
ランジオロールの効果

安部 和 夫\*, 岡 淳 子\*\*, 宮 川 繁\*\*\*  
竹 内 麦 穂\*\*\*, 吉 龍 正 雄\*\*\*, 福 田 浩 嗣\*\*\*

## 要 旨

心拍動下バイパス術(OPCAB)中 100 回/分以上の上室性頻脈を呈した 20 例を対象にランジオロールの循環動態に及ぼす影響を検討した。心拍数, 平均動脈圧, 中心静脈圧, 平均肺動脈圧, 混合静脈血酸素飽和度, 心拍出量をランジオロール投与開始前(T1), 開始後 10 分(T2), 20 分(T3), 30 分(T4)に測定した。心拍数はランジオロール投与開始前 112±8 回/分であったが投与開始後 10 分で 98±10 回/分, 投与開始後 20 分で 91±9 回/分, 30 分で 86±7 回/分と有意に減少した。平均動脈圧は投与開始前 74±16mmHg と比べ開始後 10 分で 67±13mmHg と有意に低下したが, それ以上の低下は認められなかった。以上の結果はランジオロールは OPCAB 中の上室性頻脈の改善に有用であることを示唆している。

## はじめに

冠動脈疾患に対する心拍動下冠動脈バイパス術(OPCAB)は本邦においてもひろく行われている。この手術の麻酔経過中に上室性頻脈性不整脈になると心筋の酸素需要を上昇させ心筋虚血を増強する危険性があるため, 早急に治療する必要がある。しかし, OPCAB 時のランジオロールの循環動態に及ぼす効果についての報告は少ない<sup>1)</sup>。今回我々は OPCAB 手術の患者で胸骨切開後に生じた上室性頻脈症に対して, ランジオロールを静脈内に投与し,

投与中の循環動態の変化を経時的に検討した。

## 対象と方法

2004 年 1 月から 2005 年 2 月まで桜橋渡辺病院心臓血管外科において施行した OPCAB 中に胸骨切開後から内胸動脈グラフト採取終了までの間に 100 回/分以上の上室性頻脈を呈した 20 症例を対象とした。前投薬はなしで入室した。局所麻酔下に橈骨動脈より動脈ラインを確保した。導入はフェンタニール 0.1mg, プロポフォール(target control infusion 3μg/ml)を静脈内投与し入眠後ベクロニウム 8mg を静脈内投与して気管挿管を行った。維持はプロポフォール(TCI 2.5μg/ml), フェンタニール 0.1mg の間歇投与で行った。呼吸管理は機械的調節呼吸とし, 酸素空気 50 : 50, 換気量 10ml/kg, 呼吸回数 8~10 回で呼吸終末二酸化炭素分圧が 35~40mmHg で推移するように調節した。内頸静脈よりトリプルルーメンカテーテルおよびスワンガンツカテーテルを挿入し混合静脈血酸素飽和度(SvO<sub>2</sub>), 連続的心拍出量をモニターした。胸骨切開後, 内胸動脈剥離中に 100 回/分以上の頻脈症例について発症後ただちに中心静脈ラインからランジオロール 0.125mg/kg を約 1 分間かけて静脈内投与し更に 0.04mg/kg/分 で 30 分間持続投与を行った。循環動態のパラメータとして心拍数, 平均動脈圧, 中心静脈圧, 平均肺動脈圧, 混合静脈血酸素飽和度, 心拍出量をランジオロール投与開始前(T1), 開始後 10 分(T2), 20 分(T3), 30 分(T4)の 4 回測定した。心拍出量については熱希釈法を用いて 2 回測定し平均値を採用した。統計処理は repeated measures ANOVA で行った。Post hoc は Fishers correction を用いた。数値は平均±標準偏差で示した。

\*桜橋渡辺病院麻酔科

\*\*帝京大学医学部麻酔科

\*\*\*桜橋渡辺病院心臓血管外科

## 結 果

対象症例は20例で男性13例，女性7例であり，平均年齢は $60 \pm 14$ 歳，平均体重は $63 \pm 16$ kg，平均身長は $162 \pm 10$ cmであった．心拍数，平均血圧の推移を図1に示す．心拍数はランジオロール投与開始前 $112 \pm 8$ 回/分であったが投与開始後10分で $98 \pm 10$ 回/分，投与開始後20分で $91 \pm 9$ 回/分，30分で $86 \pm 7$ 回/分と有意に減少した．平均動脈圧は投与開始前 $74 \pm 16$ mmHgと比べ開始後10分で $67 \pm 13$ mmHgと有意に低下したが，それ以上の低下は認められなかった．中心静脈圧，平均肺動脈圧，肺動脈楔入圧，混合静脈血酸素飽和度，心拍出量の推移を表1に示す．ランジオロール投与開始前と比べてこれらのパラメータに有意な変化を認めなかった．

## 考 察

全身麻酔時には麻酔導入時，手術操作時に頻脈性不整脈を生じることが多い．このようなストレス状態は心疾患や高血圧を合併した症例においては虚血性心疾患を増悪させる誘引となりうる．特

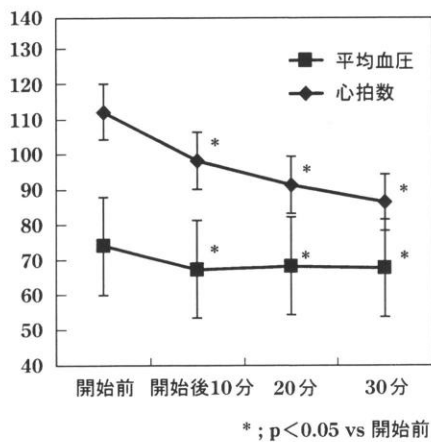


図1

に冠動脈疾患に対する冠動脈バイパス術においては心筋虚血を増強する危険があるので早急に治療する必要がある．一般に手術中の頻脈性不整脈の管理にはCa拮抗薬や $\beta$ ブロッカーが用いられているが， $\beta$ ブロッカーの多くは作用時間が長くまた心機能抑制や気管支攣縮を惹き起こすことがある．このため麻酔科領域では短時間作用性で調節性に富む薬剤が望まれていた．欧米ではエスモロールが超短時間作用性の $\beta$ ブロッカーとして手術中の上室性不整脈や虚血性心疾患患者の管理に用いられている<sup>2,3)</sup>．

近年日本で開発された超短時間作用性 $\beta 1$ ブロッカーであるランジオロールの周術期管理，特に気管挿管直後の頻脈に対する有用性が報告されている<sup>4,5)</sup>．ランジオロールはよく知られているように $\beta 1$ 受容体に対する高い選択性を有し，その $\beta 1$ 選択性( $\beta 1/\beta 2$ )は250倍と高い心臓選択性を示している<sup>6)</sup>．この薬剤はPrichard  $\beta$ 遮断薬分類の第II類4群に属し膜安定化作用はなく内因性交感神経刺激作用も有しないことが知られている．ランジオロールはエステル結合を有し，赤血球細胞質中および肝臓中のエステラーゼを介して速やかに分解される．人における薬物半減期は約4分と極めて短時間である<sup>7)</sup>．ランジオロールは多施設二重盲検比較試験において虚血性心疾患患者の術中頻脈性不整脈に対し心電図上虚血変化の改善を伴う頻脈の抑制を示し，その有用性が報告されている<sup>8)</sup>．この研究ではランジオロールの副作用として血圧低下をあげているが発現後20分以内に回復している．今回の研究ではランジオロール投与後10分で平均血圧は有意に低下したが，それ以上の血圧低下は認めなかった．OPCABの際には長短時間作用性 $\beta 1$ ブロッカーであるエスモロールを静脈内投与して心拍動を抑え冠動脈バイパス術中の吻合操作を容易にする試みがなされた<sup>9)</sup>．しかし近年，OPCABの際にスタビライザー等の医療器具の進歩

表1

	開始前	開始後10分	20分	30分
中心静脈圧 (mmHg)	$7.2 \pm 3.2$	$7.0 \pm 3.3$	$7.3 \pm 3.1$	$7.3 \pm 3.0$
肺動脈圧 (mmHg)	$21.8 \pm 2.2$	$20.6 \pm 2.7$	$20.7 \pm 3.2$	$19.7 \pm 2.8$
肺動脈楔入圧 (mmHg)	$13.3 \pm 1.8$	$12.5 \pm 2.0$	$12.5 \pm 2.2$	$12.4 \pm 2.3$
心拍出量 (L·min)	$6.1 \pm 2.3$	$5.9 \pm 2.2$	$5.5 \pm 2.4$	$5.5 \pm 2.5$
混合静脈血酸素飽和度 (%)	$81.9 \pm 8.3$	$81.2 \pm 8.2$	$80.4 \pm 9.2$	$80.3 \pm 8.7$

により以前よりは心拍数の調節を厳密に行わなくても OPCAB を完遂することが容易になった。実際に心拍数の調節に関して冠動脈吻合時に「70 回/分」以下であれば心拍数の調節は必要ないといわれている<sup>10)</sup>。しかし心拍数が 100 回/分を超えるような場合なんらかの対策を立てる必要がある。ランジオロールはエスモロールと比べ  $\beta_1$  受容体選択性が高く、同じ変時作用を示す投与量での変力作用の影響が少ないとされている。Sasao らもウサギを用いた実験でエスモロール、ランジオロールを比較しともに心拍数は用量依存的に減少したが平均血圧の低下はエスモロールより軽度であったと報告している<sup>11)</sup>。ランジオロール投与開始後血圧上昇を認めた症例も報告されており<sup>12)</sup>、血圧上昇の要因として心拍数減少により左室拡張時間が延長し十分な左室充満時間が確保でき心収縮時間も長くなったことから、十分な一回拍出量を確保できたからと説明している。後藤らは OPCAB 15 症例にランジオロールを静脈内投与して循環動態に及ぼす影響を検討しランジオロール投与により心拍数は有意に減少したが平均動脈圧、心係数、末梢血管抵抗係数は変化しないことから一回拍出量の増加が示唆されると報告した<sup>1)</sup>。我々の研究では血圧は統計上有意に低下したが心拍出量、肺動脈圧、PCWP、混合静脈血酸素飽和度は維持された。ランジオロールは変力作用の影響が少なく、上室性頻脈性不整脈に対する投与で目標心拍数に到達する時点で治療が必要とされるような過度な低血圧を認めにくいとも報告されている<sup>13)</sup>。Sugiyama らは犬を用いた実験でランジオロールは心拍数、rate-pressure product、左室収縮能を低下させたが心血管系への作用は著しく強いものではなかったと報告している<sup>14)</sup>。さらに頻脈性不整脈の抑制効果だけでなく、Yasuda らはラット摘出心での実験でラット温阻血心においてはランジオロール投与群では非投与群と比較して心機能の抑制が少なく抗虚血作用を持つと報告している。

今回、OPCAB 中の頻脈に対しランジオロールは投与後 10 分で有意に抑制した。これらの結果は OPCAB 手術に発生した上室性頻脈症の治療にランジオロールが有用であることを示唆している。

## 文 献

- 1) 後藤孝治, 長谷川 輝, 山本俊介ら: 塩酸ランジオロールが心拍動下冠動脈バイパス手術患者の血行動態及び左室機能に及ぼす影響. 現代医療 2004; 36: 1321-4.
- 2) Cork RC, Kramer TH, Dreischmeier B, et al: The effect of esmolol given during cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 1995; 80: 28-40.
- 3) Benfield P, Sorkin EM: Esmolol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. Drugs 1987; 33: 392-412.
- 4) Kitamura A, Sakamoto A, Inoue T, Ogawa R: Efficacy of an ultrashort-acting  $\beta$ -adrenoceptor blocker (ONO-1101) in attenuating cardiovascular responses to endotracheal intubation. Eur J Clin Pharmacol 1997; 51: 467-71.
- 5) 蓮尾 浩, 福崎 誠, 藤垣 徹, 澄川耕二: 超短時間作用性  $\beta_1$  遮断薬; 塩酸ランジオロール (ONO-1101) の気管内挿管時頻脈に対する効果. 臨床医薬 2000; 16: 1579-93.
- 6) 代谷 努, 市岡由美子, 吉田耕三ら: 超短時間型  $\beta_1$  受容体選択的遮断剤, ONO-1101 の薬理学的研究. 基礎と臨床 1997; 31: 2913-23.
- 7) 中島光好, 金丸光孝: 超短時間作用型  $\beta_1$  遮断薬; ONO-1101 の臨床第 I 相試験—静脈内持続投与試験—. 臨床医薬 2000; 16: 1531-56.
- 8) 吉矢生人, 小川 龍, 奥村福一郎ら: 麻酔中頻脈性不整脈に対する超短時間作用型  $\beta_1$  遮断薬—塩酸ランジオロール (ONO-1101) の臨床評価—プラセボを対象とする多施設共同二重盲検比較試験. 臨床医薬 1997; 13: 5009-26.
- 9) Sweeney MS, Frazier OH: Device-supported myocardial revascularization; safe help for sick hearts. Ann Thorac Surg 1992; 54: 1065-70.
- 10) 高橋賢二, 高橋昌一, 鈴木宗平: 体外循環非使用心拍動下冠動脈バイパス術. 胸部外科 1998; 51: 251-71.
- 11) Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, et al: In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting  $\beta$ -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol Can J Anaesth 2001; 48: 985-9.
- 12) 垣花 学, 富山 洋, 須加原一博: ランジオロールにより術中頻脈をコントロールした心拍動下冠動脈バイパス術の 1 症例. 臨床麻酔 2003; 27: 749-50.
- 13) Iguchi S, Iwamura H, Nishiwaki M, et al: Development of a highly cardioselective ultra short-acting  $\beta$ -blocker, ONO-1101. Chem Pharm Bull 1992; 40: 1462-9.
- 14) Sugiyama A, Takahara A, Hashimoto K: Electrophysiologic, cardiohemodynamic and  $\beta$ -blocking actions of a new ultra-short-acting  $\beta$ -blocker, ONO-1101, assessed by the in vivo canine model in comparison with esmolol. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34: 70-7.

## The Effect of Landiolol on Tachycardia During Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft

Kazuo Abe\*, Junko Oka\*\*, Shigeru Miyagawa\*\*\*,  
Mugiho Takeuchi\*\*\*, Masao Yoshitatsu\*\*\*, Hirotsugu Fukuda\*\*\*

\*Department of Anesthesiology, Sakurabashi Watanabe Hospital, \*\*Department of Anesthesiology, Teikyo University Medical School, \*\*\*Department of Cardiovascular Surgery, Sakurabashi Watanabe Hospital

The administration of an ultra-short acting  $\beta_1$  blocker has been introduced as a novel method for the treatment of supraventricular tachycardia during cardiac surgery. In the present study, the effect of ultra-short acting  $\beta_1$  blocker, landiolol, on tachycardia during off-pump coronary artery bypass graft was investigated. Landiolol 0.125mg/kg was injected intravenously and landiolol 0.04mg/kg/min was infused continuously for 30 minutes in twenty patients who were scheduled for off-pump CABG and demonstrated supraventricular tachycardia

(100bpm <) during the preparation of intra thoracic artery. At 10min after the start of ladiolol infusion, the heart rate was significantly decreased from  $112 \pm 8$  to  $98 \pm 10$ bpm and the mean artery blood pressure was significantly decreased from  $74 \pm 16$  to  $67 \pm 13$ mmHg. Other hemodynamic parameters did not significantly change during ladiolol infusion. These results may suggest the efficacy of ladiolol for reducing tachycardia during off-pump CABG.

**Key words** : landiolol, off-pump CABG, supraventricular tachycardia

(Circ Cont 2005; 26: 247-250.)