特集

「循環器系薬剤のトレンド 2」

 β 遮断薬 (注射薬)

瀬在 明 塩野 元美

日本大学医学部外科学系心臓血管・呼吸器・総合外科学分野

 β -Blockers

Akira SEZAI and Motomi SHIONO

Department of Cardiovascular Surgery, Nihon University School of Medicine

Beta-blockers, which exhibit sympathoinhibitory, cardioprotective and antioxidant actions, have been demonstrated as a drug class that can improve life prognosis in a number of large-scale studies. However, since most of these studies were conducted using oral drugs, injectable drugs have not been investigated sufficiently. It has been reported that injectable β -blockers are effective for tachyarrhythmia in emergency situations because sympathetic hyperactivity is often observed after invasive treatment, such as surgery. We report the current status of injectable β blockers in this article.

Key words: beta blocker, cardiac surgery, atrial fibrillation
 β 遮断薬, 心臓手術, 心房細動

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2014; 73 (1): 17-19)

要旨 β 遮断薬は交感神経抑制効果, 心保護作用, 抗酸化作用などがあり, 生命予後改善効果のある薬剤の 1 つとして, 多くの大規模研究で証明されている。しかし, その多くが経口薬についての報告であり, 注射薬についての検討は未だ不十分である。外科手術などの侵襲的治療後は交感神経が亢進している病態であることが多く, 緊急時の頻脈性不整脈には β 遮断薬の注射薬は有効とされている。本論文で注射薬の β 遮断薬の現状について報告する。

【 β 遮断薬の役割】

β 遮断薬は交感神経抑制効果による徐拍化作用や降圧作用, 虚血再灌流障害抑制効果を含めた心保護作用, 抗酸化作用などを有し, 心イベント抑制効果, さらに生命予後改善効果のある循環器薬の 1 つとして, 多くの大規模研究で証明されている。しかし, その多くが経口薬についてであり, 注射薬の詳細な検討は未だ不十分である。外科手術などの侵襲的治療は交感神経が亢進している病態であることが多く, 緊急時の頻脈性不整脈には β 遮断薬の注射薬は有効とされている。しかしながら, 低血圧や徐脈など致死的副作用を認めることもあり, 各種 β 遮断薬の特徴を知った上での慎重な使用が必要である。

【注射薬の各種 β 遮断薬】

現在, 日本で使用可能な注射薬の β 遮断薬は, プロプラノロール, エスモロール, ランジオロールである。プロプラノロールは 1960 年代から使用されているが, β_1 , β_2 受容体の選択性はない。非心臓手術時のプロプラノロール投与は, 不整脈の発生を抑制したものの, 低血圧, 徐脈などの副作用の発生率がプラセボ群に比べ, 有意に高く, 気管支喘息の誘発などの呼吸器系副作用の発現が問題であったと報告されている¹⁾。プロプラノロールは作用持続時間が長いので, いったん副作用が発生すると深刻な血行動態の悪化をきたす症例も認められる。メトプロロールは, 日本では使用できないが, β_1 選択性は高く, 気管支喘息など呼吸器合併症を有する症例に比較的使用しやすい。しかし, プロプラノロール同様, 半減期は長く, 急性心筋梗塞 45,852 例を対象としたメトプロロールの急性期静脈投与に関する大規模研究では, メトプロロール静脈投与群はプラセボ群に比べ, 非致死的心筋梗塞と心室細動の発生は少なかったものの, 4 週間での総死亡率に差はなく, さらに心原性ショックをきたした例がメトプロロール静脈投与群で, 投与第 1 日目に有意に多かったことから, メトプロロールの静脈投与は血行動態が安定した時期での投与が望ましいとの報告がされた²⁾。従来の注射薬の β 遮断薬は, β_1 選択性のな

表 1 各種注射薬の β 遮断薬の特徴

一般名	商品名	半減期	β_1 選択性 ($\beta_1 : \beta_2$)	膜安定化作用	内因性交感神経刺激作用
プロプラノロール	インデラル	2~6 時間	— (1 : 1.8)	(+)	(—)
メトプロロール	注射薬は国内未承認	3~4 時間	+	(+)	(—)
エスモロール	ブレビブロック	9 分	+	(+)	(+)
ランジオロール	オノアクト	4 分	+	(—)	(—)

いものが多く、気管支収縮作用をきたし、さらには半減期が数時間と長いことから、その使用頻度は決して高いものではなかった。過去の臨床研究から、理想的な注射薬の β 遮断薬は、半減期が短く、 β_1 選択性の高いものといわれていた。それらの点から開発された注射薬の β 遮断薬がエスモロールであり、欧米で臨床使用されている。術中の高血圧を伴う頻脈に対し有効であるが、心拍抑制とともに血圧低下を認めるため、血行動態が不安定な症例には危険であるとされている³⁾。日本ではエスモロールより半減期が短く、 β_1 選択性がさらに高い、ランジオロールが開発され、麻酔科領域を中心に頻脈性不整脈の新たな治療薬として確立してきている。ランジオロールはエスモロールに比べ、血圧を下げずに心拍数を確実に低下させる作用は強いといわれている。

【ランジオロールの特徴と適応】

超短時間作用型 β_1 受容体遮断薬であるランジオロールは日本で開発され、現在、日本のみ使用可能である。2002年に手術時の頻脈性不整脈治療薬として承認され、2006年からは手術後も含めた頻脈性不整脈治療薬として追加承認された。血中半減期は4分と非常に短く、速効性で調節性に優れていることから麻酔科、心臓外科領域から様々な有効性が報告されている。心臓手術後の頻脈性不整脈に対するランジオロールとジルチアゼムとの比較研究(JL-KNIGHT study)において、ランジオロール群はジルチアゼム群に比べ有意に洞調律への復帰率が高く、低血圧、徐脈の発生率は低く、安全面でも推奨された⁴⁾。ランジオロールは現時点では手術中、手術後の頻脈性不整脈が適応とされているが、経口薬の β 遮断薬の心不全、急性心筋梗塞症に対する有効性は確立していることから、低心機能症例の心房性不整脈を対象としたランジオロールとジゴキシンとを比較した国内多施設共同研究が行われた。その研究結果は、主要エンドポイント(投与後2時間の心拍数110回/分以下と20%以上の心拍数減少)達成率がランジオロール群(48%)はジゴキシン群(13.9%)に比べ有意に高く、低血圧などの副作用も少なかった⁵⁾。同研究からランジオロールの有効性、安全性が示され、2013年度中に低心機能症例の頻脈性不整脈に対する適応が追加承認される予定であり、今後循環器内科領域において、その使用は一気に広がっていくと考えられる。

【ランジオロールの心房細動予防効果】

高齢者に対する外科手術が増加していることから、周術期の心房細動は最も多く出現する不整脈である。心臓手術後の心房細動の発生率30~80%ともいわれ、その発生は入院期間の遅延だけでなく、脳梗塞の発症、院内死亡率の増加につながっている^{5,6)}。当科では心臓手術後の心房細動をランジオロールが予防できるか否かに関す

る臨床研究(PASCAL trial)を国際的に初めて行った。その研究において、術後心房細動の発生率はランジオロール群10%、プラセボ群34.3%と有意にランジオロール群で低い結果で、ランジオロール群は在院日数、医療費の面でも優れていた⁸⁾。さらにPASCAL trialの研究結果からランジオロールとともに経口薬の β 遮断薬のビソプロロールを加えた臨床研究を行った(BABYLON trial)。その結果において、 β 遮断薬投与群(ランジオロール単独投与群(14.5%)、ランジオロール+ビソプロロール投与群(9.1%))は β 遮断薬非投与群(35.3%)に比べ有意に術後心房細動の発生が低く、さらに β 遮断薬の抗虚血作用、抗炎症作用が心房細動の発生に強く関与していたことを報告した⁹⁾。両試験の結果から現在では国内の数多くの施設でランジオロールの手術中からの投与が一般的となってきている。

【ランジオロールの今後の展望】

数多くの大規模研究から、心不全、急性心筋梗塞症に対する経口薬の β 遮断薬の使用は予後を改善するといわれている。しかしながら、注射薬の β 遮断薬に関しては十分なエビデンスがないのが現状である。超短時間作用型 β_1 受容体遮断薬の登場により、安全性の面、有効性の面で過去の注射薬の β 遮断薬に比べ優れており、抗不整脈効果だけでなく、リモデリング抑制効果、抗虚血効果などの観点から使用が広がっていく可能性をもっている。術後心房細動について、欧米ではAHA/ACC/ESCガイドラインで経口薬の β 遮断薬の予防的投与は推奨されている¹⁰⁾。しかし、日本にはまだそのガイドラインがないため、今後、ランジオロールを含めた日本独自のガイドラインを作成していくことが急務とされ、それにより心房細動で最も問題となっている脳梗塞発生の低下など患者の予後の改善効果が明らかになると考えている¹¹⁾。

文 献

- 1) Bayliff CD, Massel DR, Inculet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmia in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; **67**: 182-186.
- 2) Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 1622-1632.
- 3) Sasao J, Tarver SD, Kindescher 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 samolol. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 985-989.
- 4) Sakamoto A, Kitakaze M, Takamoto S, et al. Landiolol, an ultra-short-acting β_1 -blocker, more effectively terminates atrial fibrillation than diltiazem after open heart surgery: prospective, multicenter, randomized, open-label study (JL-KNIGHT study). *Circ J* 2012; **76**: 1097-1101.
- 5) Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. Urgent management

- of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; **77**: 908–913.
- 6) Sezai A, Shiono M. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circ J* 2013; **77**: 2244–2245.
- 7) Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Study of the factors related to atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a search for a marker to predict the occurrence of atrial fibrillation before surgical intervention. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **137**: 895–900.
- 8) Sezai A, Nakai T, Hata M, et al. Landiolol hydrochloride for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: new evidence from the PASCAL trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; **141**: 1478–1487.
- 9) Sezai A, Nakai T, Hata M, et al. Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; **144**: 1241–1248.
- 10) Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guideline for management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology committee for practice guidelines: developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114**: e257–e354.
- 11) 瀬在 明, 塩野元美. CABG の周術期合併症回避の進歩—脳梗塞, 心房細動, 心・腎不全の回避のための管理法—. 日冠会誌 2013; **19**: 283–289.
-