

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

新薬と臨床 (2010.04) 59巻4号:637～644.

重症虚血性心不全に対する低用量ランジオロールの使用経験

岡田 基, 八巻 多, 相沢 圭, 木村文昭, 数野 圭, 鈴木昭
広, 及川 欧, 小北直宏, 藤田 智, 郷 一知, 佐藤伸之, 長
谷部直幸

<症例報告>

重症虚血性心不全に対する低用量ランジオロールの使用経験

旭川医科大学

岡田	基 ¹ ・八卷	多 ¹ ・相沢	圭 ²
木村	文昭 ² ・数野	圭 ² ・鈴木	昭広 ²
及川	欧 ² ・小北	直宏 ¹ ・藤田	智 ²
郷	一知 ¹ ・佐藤	伸之 ³ ・長谷部	直幸 ³

<Case report>

Use of an Ultra-Short-Acting Beta Blocker for Severe Arrhythmia in Ischemic Heart Failure

Motoi Okada¹, Masaru Yamaki¹, Kei Aizawa², Fumiaki Kimura², Kei Kazuno²,
Akihiro Suzuki², Ou Oikawa², Naohiro Kokita¹, Satoshi Fujita², Kazutomo Go¹,
Nobuyuki Sato³ and Naoyuki Hasebe³

Asahikawa Medical College, Asahikawa, Japan

1 : *Intensive Care Unit*

2 : *Emergency Medicine*

3 : *Department of Cardiovascular Medicine*

Summary

Severe arrhythmias such as supraventricular tachycardia and ventricle fibrillation in ischemic heart failure are difficult to control. We used landiolol, an ultra-short-acting selective beta-1 blocker, for treatment of atrial tachycardia and ventricular arrhythmia in two patients with severe ischemic heart failure for which cardioversion and anti-arrhythmic agents were ineffective. Bolus injection of 3 mg landiolol rapidly decreased heart rate from 110-180/minute to 80-90/minute without causing hypotension or low cardiac output. Continuous infusion of landiolol at 0.1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minute}$ recovered and maintained hemodynamics without severe arrhythmia, and the cardiac rhythm was restored to sinus rhythm. These cases indicate that landiolol is useful for treatment of severe arrhythmia with acute heart failure, and that administration of low-dose landiolol is important for safe use in patients with unstable hemodynamics.

はじめに

慢性心不全での β 遮断薬投与は、予後を改善することが知られているが、急性心不全への β 遮断薬投与については賛否両論がある。その理由として、急性期に使用できる注射製剤、特に β_1 選択性の高い薬剤がなかったこと、半減期が長い場合、急性期のダイナミックな心機能の変化に対応できず、心不全を悪化させる恐れがあることなどが考えられている。

ランジオロール塩酸塩（以下、ランジオロール）は、わが国で開発された超短時間作用型 β 遮断薬であり、半減期が4分と短いこと、 β_1 選択性が高いこと、陰性変力作用よりも陰性変時作用の発現が速いことなどが特徴である。特に周術期の頻脈に対する治療効果は数多く報告され、その有効性は確立されている。しかしながら、心不全での使用例は少なく、特に重症の急性心不全での報告は少ない。

我々は、難治性の重症虚血性心不全に対して低用量のランジオロールを使用し、良好な結果を得たので、2症例を提示し報告する。

I 症例提示

1. 重症虚血性心不全で血圧低下を伴う上室性頻脈にランジオロールが有効であった1例

【症例1】74歳、女性

主訴：呼吸困難

現病歴：高血圧症、糖尿病で近医通院中。2008年2月中旬頃から息切れ感があり、同月24日同院受診。低酸素血症と肺うっ血像を認めた。さらに、心電図でV1, 2のQS変化あり〔写真1-(a)〕, recent MIによる心不全と判断し、入院・人工呼吸器管理となった。カテコラミンサポート下で頻脈性不整脈が出現し〔写真1-(b)〕, さらにショック状態・急性腎不全となった。同月26日、ECUM施行したが循環動態の改善傾向なく、同月28日、当院転院となる。

冠危険因子：糖尿病、高血圧症、喫煙

既往歴：強皮症、皮膚筋炎でプレドニゾロ

ン内服中、左大腿骨頭置換術（62歳）、子宮全摘術（70歳）

当科入院時現症（写真2）：BP 96/58mmHg, HR 108/min. 整, BT 36.1°C, カテコラミン（DOA 11 μ g/kg/min., DOB 7 μ g/kg/min., NAD 0.1 μ g/kg/min.）, 人工呼吸器管理（SIMV 10, TV 450mL, FiO₂ 0.6, PEEP 10）, 顔臉浮腫・頸静脈怒張

胸部：聴診S1（→）S2（↓）S3（-）S4（-）, no murmur, wet rale, 腹部：soft bowel sound, 肝脾腎触知せず, 腹部bruit（-）, 四肢：浮腫著明, 足背動脈触知不良

入院経過：右大腿動脈よりIABPを挿入し、冠動脈造影施行したところ、#7 99%, 75%連続病変あり、同部位にstent挿入（DRIVER 3.0×24mm）, 0%となり終了, ICU入室となった。

心エコー所見では、左室が拡大し、心尖部を中心に前壁中隔の広範な壁運動低下を認めた。

第4病日、HR 170/min.の頻脈性心房細動となり〔写真1-(c)〕, 血圧が低下（BP 70mmHg）したためランジオロールを低用量（0.4 μ g/kg/min.）で使用。HRは100/min.台に減少し、血圧も改善した（BP 90mmHg台）。その後も繰り返す頻脈にはランジオロール3mgを静脈内投与し、血圧を下げることなく徐拍化することができた〔表1（HR 170/min., BP 88/60 mmHgから、ランジオロール投与後 HR 104/min., BP 96/58mmHg）〕。

また、第4病日、IABP離脱し、カルベジロールを1.25mgから開始、第14病日までにランジオロールは減量・中止とした。

第15病日、抜管しBiPAPでの呼吸サポート開始（CPAP 15/30mmHg）。第20病日にBiPAPを中止し、ICUを退室した。全身状態は改善し、第33病日に転院となった。

2. 重症虚血性心不全によるelectrical stormにランジオロールが有効であった1例

【症例2】76歳、男性

主訴：全身倦怠感

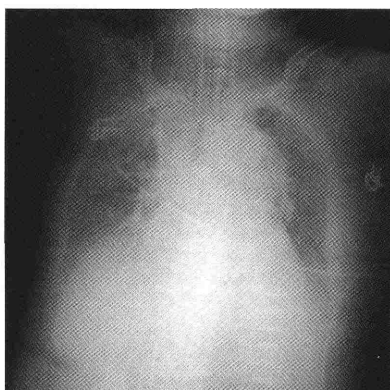
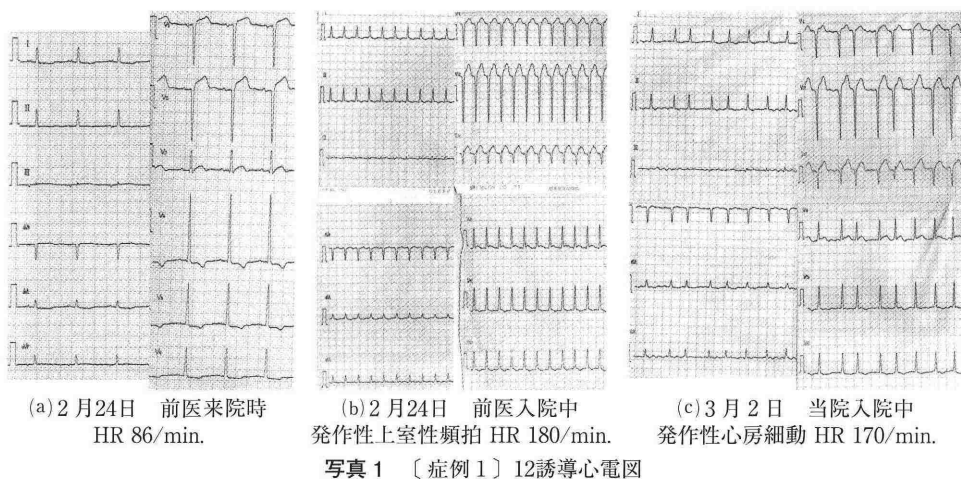


写真2 〔症例1〕当科入院時胸部X線写真

表1 〔症例1〕当科入院時心エコー所見

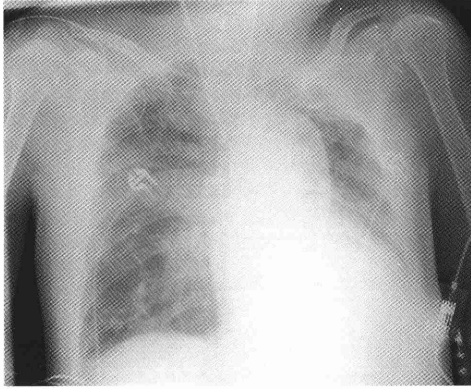
LAD 40 (52 × 54) mm, IVS 7 mm, PW 8 mm, LVDd 53mm, LVDs 47mm, FS 12%, LVEDV 184mL, LVEF 31%, IVC 20/22mm LV motion : apex Akinesis, antero-septal A~dyskinesis, mild MR, Dct 108ms
--

現病歴：2009年10月1日，数日前からの全身倦怠感を主訴に近医受診。急性肺水腫を認め，recent MIと診断し，同日緊急冠動脈造影（＃5 50%，＃6 100%，＃11 75%）後，IABPサポート下でPCI施行（＃11 Endeavor 3.5/12 mm，＃5-6 Endeavor 3.5/30mm，＃7 Endeavor 2.5/30mm，TIMI 2で終了）。

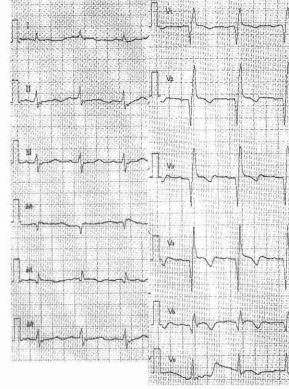
第7病日，カテコラミンサポート下でIABP

離脱，確認造影で＃6 stent distalにdissectionを認め，Endeavor 3.0/18mm追加した。また，もともとのCRBBBに加え新たにCLBBB出現したためTPMを挿入した。

第13病日，カテコラミン減量中，心室細動（VF）出現。電氣的除細動とCPRでいったん改善したが，第16病日に再びelectrical stormとなり，毎日のように電氣的除細動を必要と



胸部X線写真



12誘導心電図

写真3 〔症例2〕当科入院時所見

するようになった。

アミオダロン塩酸塩（以下、アミオダロン）にカルベジロール追加後、VFは減少したが、不整脈コントロールおよびICDやCRT、左室形成術の適応も含め当院での管理を要請され、同月23日、ドクターヘリにて当院転院・ICU管理となった。

既往歴：肺気腫

当科入院時現症（写真3）：BP 108/52mmHg, PR 78 regular RR 23, BT 35.7℃, 人工呼吸器管理 (SpO₂ 100%, SIMV 12, FiO₂ 0.5, PEEP 5, PS 10), 意識はミダゾラム, デクスメデトミジン投与により鎮静。

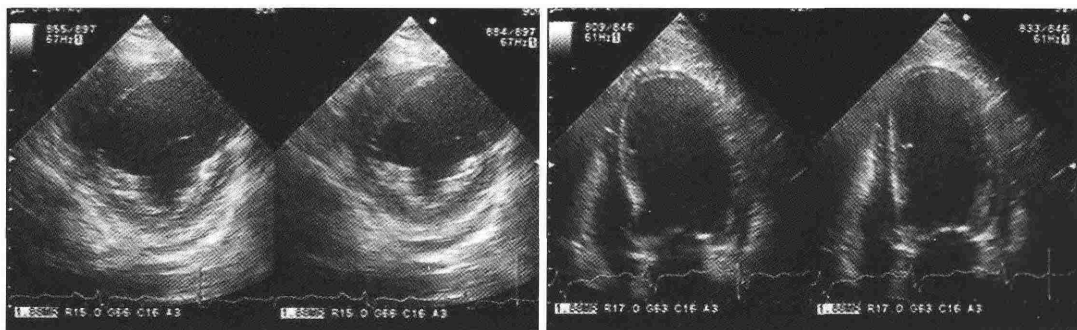
頭頸部：L/N not palpable, bruit (-), jugular vein not dilated, Conj; not anemic, not icteric, **胸部：**聴診S1 (→) S2 (→) S3 (-) S4 (-), 4LSB sys murmur II/IV, no rales, **腹部：**liver edge not palpable, 腹部bruit (-), bowel sound weak, no tenderness, **四肢：**edema (-), varix (-), 皮膚：湿潤・発汗著明

入院経過：心エコー所見では、心尖部を中心に広範前壁で壁運動の低下を伴い、心機能は低下していた（写真4）。ICU入室時、Dry & Coldの状態であったため、補液2500mL/dayを負荷、抗不整脈作用と心不全予防効果を期待しランジオロールを低用量の0.5μg/kg/min.

で開始した。その後、血圧・脈拍の安定を確認しながら3μg/kg/min.へ漸増した。カテコラミンは当初の10μg/kg/min.から減量し、第3病日には離脱できた。

転院後1週間はVT認めなかったが、鎮静を浅くすると頻呼吸と発汗著明となり血行動態が不安定化した。腸管運動の改善とともに、肝機能異常とQT延長を認めたが（写真5）、これはアミオダロンの影響と考え同剤を中止した。さらに消化管出血による貧血をきたしたため、改めて鎮静・絶食による管理となった。

全身状態改善後、再び鎮静を解除した際、TdP, VF認めた（写真5）。これは自然に停止したが、第17病日に気管切開部より出血多量、創処置後にVFとなり、360Jでの除細動で洞調律に復帰した。再発予防としてニフェカラン塩酸塩（以下、ニフェカラン）20mg静注、一時減量していたランジオロールを増量（2μg/kg/min.から5μg/kg/min.）した。これを最後に、VFの出現はなくなった。心筋梗塞後に血行動態の破綻するVT, VFがあり、ICDの適応と考えられ、11月18日（第27病日）、植え込み術施行しICU退室、循環器内科転科。転科後はVT, VF, PVCの出現なく、第32病日よりランジオロール漸減。第34病日に中止とした。その間、カルベジロールを1.25mgか



HR 76/min., BP 108/52mmHg
 LAD 39 (62×42)mm, IVS 8mm, PW 10mm, LVDd 54mm, FS 17%, LVEF 29%, LVEDV 158mL, E/A=1.2,
 e' =4, E/e' =19.7, IVC 18mm, 呼吸性変動少, 心嚢液貯留軽度
 心尖部は全周性にakinesis, broad anterior severe hypo~akinesis, LCx, RCA領域はnormokinesis
 MR II/IV, TR dP=29mmHg

写真4 [症例2] 当院転院時心エコー所見

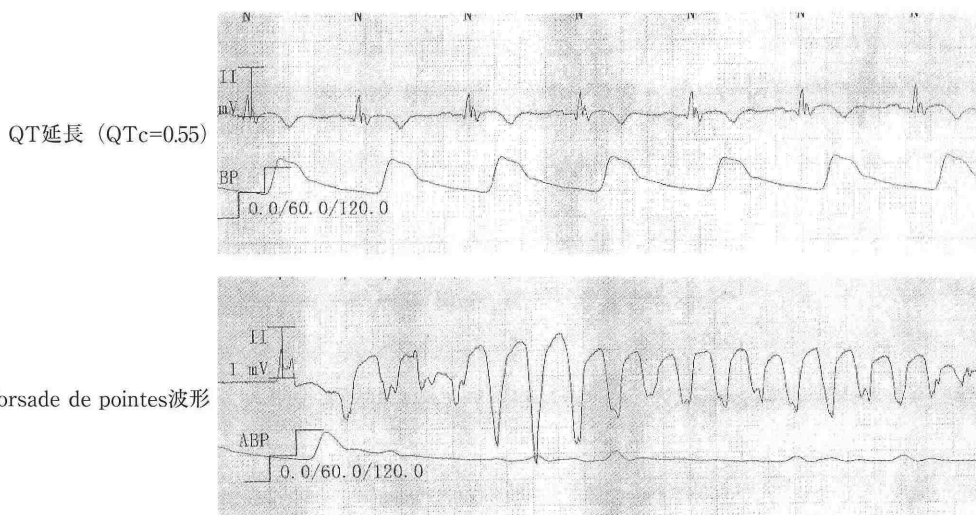


写真5 [症例2] 10月30日 当院ICU入室中モニター心電図

ら7.5mgまで増量し, 心不全も軽快した。NST
 による栄養管理を行い, 全身状態も軽快した。
 12月15日(第54病日), 前医に転院予定であ
 ったが, 胸部XP上自然気胸が発見され, 外科に
 て胸腔鏡下左肺縫縮術施行。経過観察後, 2010
 年1月12日(第82病日), 転院となった。

II 考 察

心筋梗塞の合併症として不整脈のコント
 ロールは重要であり, 急性期には心室頻拍・
 心室細動を生じ, 致命的になることも少なく
 ない。また, 上室性の頻拍発作でも血行動態
 が破綻し心不全が悪化することをしばしば経
 験する。このような交感神経が活性化された
 病態に対して, カテコラミン投与することは

血圧の維持はおろか心不全を悪化させる可能性も高い。また、低心拍出状態が続きカテコラミンから離脱できない患者では、機械的血行動態のサポートが必要になる。

一方、抗不整脈薬を投与する際には、心機能をさらに抑制させる可能性と、催不整脈作用とを常に考慮しなければならず、また長期予後を改善するエビデンスも確立されていないことを念頭に置く必要がある。

β 遮断薬は、慢性心不全については1990年代に行われたMERIT-HF¹⁾、CIBIS-II²⁾、COPERNICUS³⁾、CAPRICORN⁴⁾、MUCHA⁵⁾をはじめとした大規模臨床試験において、幅広い重症度での予後改善効果と有用性が確立されており、ACE阻害薬やARBとともに、心不全治療のゴールドスタンダードとなっている。

急性心筋梗塞急性期での β 遮断薬投与については、経口でも静注でも1980年代以前の再灌流療法以前の時代から梗塞サイズの縮小・再梗塞・心破裂・心室細動・上室性不整脈の出現をいずれも減少させ、生命予後を改善させることが数多く報告^{6)~8)}されている。1990年代には血栓溶解療法の際のメトプロロール酒石酸塩静脈投与においても、死亡率・MASEの改善が報告⁹⁾されている。さらに後ろ向き研究ではあるが、PCI前の β 遮断薬静注によって、6カ月後の左室駆出率の改善と死亡率の減少が、特に多枝病変や低心機能症例において認められている¹⁰⁾¹¹⁾。

このように、虚血性心疾患における β 遮断薬の有効性は多くのエビデンスに基づき支持されているものと考えられる。実際、わが国のST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドラインでは、頻拍を伴う心房粗細動には血行動態の悪化を認めない場合、レベルCではあるが、ランジオロールを含めた β 遮断薬の投与を認めている¹²⁾¹³⁾。

ランジオロールの特性として、陰性変時作用が陰性変力作用より先に発現すること、実験的には機械的仕事量を軽度減少させるが、

表2 ACSにおける β 遮断薬の効果とランジオロールの特徴

静注用 β 遮断薬の効果
レートコントロール
交感神経活性抑制；不整脈の抑制
抗酸化作用
ランジオロールの特徴
半減期が短い(約4分)
β_1 選択性であり、selectivityも高い
陰性変時作用が陰性変力作用より優先される
血圧低下が少ない
冠攣縮の誘発はニコランジルとの併用で軽減
心不全時のランジオロールの投与量は添付文書(20 μ g/kg/min.で開始し10~40 μ g/kg/min.で維持)よりも低用量(0.5 μ g/kg/min.で開始、3~8 μ g/kg/min.で維持可能)で使用する
注意事項
心不全の悪化の可能性
血圧低下の可能性
冠攣縮の可能性
ランジオロールは使用が周術期に限られる
長期間の使用経験がない
徐拍効果以外の作用機序の誘発が未解明

カルシウムハンドリングにかかわる酸素消費は低下させないこと、心筋梗塞患者の左室充満圧を改善すること¹⁴⁾、さらに、心筋に対する抗炎症作用や抗酸化作用をもつなど、その有効性を支持するメカニズムもいくつか報告されている(表2)。

一方、我々のICUでの使用経験では、低血圧の出現は低用量である限り認めなかった。また、冠動脈スパスムの誘発もニコランジルとの併用で1例も認めていない。なお、両症例においてはカルペリチドも使用したが、ランジオロールとの併用の有効性も示されている¹⁵⁾。

このように超短時間型 β_1 選択性静注薬であるランジオロールの低用量持続投与および低用量単回投与は、虚血性心不全においても、血行動態の悪化を招かず徐拍効果が得られ、安全かつ有効と考えられた。

今回、急性心筋梗塞に合併した難治性・再発性の頻拍やVFのため除細動に難渋し、最終的にランジオロールの併用で除細動および

レートコントロールが成功した症例を経験した。

特に、〔症例2〕はアミオダロン抵抗性であり、アミオダロンによる催不整脈と肝機能障害を併発した難治例であった。静注用のアミオダロンは β 遮断作用も有する薬剤だが、交感神経過剰亢進状況下でのVFに対しては効果を発揮しにくい。本症例のような低心機能のelectrical stormに対しては、Naチャンネル遮断作用のないニフェカランと、超短時間型の β 遮断薬の併用は、QT延長の副作用に注意すれば、最も安全かつ有効な組み合わせであるといえよう¹⁶⁾。

ランジオロールの使用に際しては、我々は低用量で十分効果を発揮することを報告¹⁷⁾しているが、添付文書に従って初期負荷投与を行うと、血圧低下などの副作用の出現リスクが高まるため、心不全患者や高齢者などのハイリスク患者には慎重な投与と厳重なモニター管理を必要とする。急性心不全などのハイリスク患者における使用方法に関しては、適応や薬物動態を含めた、さらなる検討が必要であると考ええる。

今回、虚血性心不全患者で血行動態を破綻させる上室性・心室性不整脈に対しランジオロールを使用し、血圧低下などの合併症をきたすことなく、心拍数をコントロールし心不全を改善することができた。ハイリスク患者においても、モニター管理下での低用量のランジオロールの使用は安全かつ有効であると考えられる。

文 献

- 1) MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure : Metoprolol CR/XL Rndomized Investigation Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 ; **353** : 2001-2007.
- 2) CIBIS-II investigators and Committee. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) : a randomized trial. *Lancet*. 1999 ; **353** : 9-13.
- 3) The COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure : results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation*. 2002 ; **106** : 2194-2199.
- 4) The CAPRICORN investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patient with left ventricular dysfunction : the CAPRICORN randomized trial. *Lancet*. 1999 ; **357** : 1385-1390.
- 5) MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure : the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J*. 2004 ; **147** : 324-330.
- 6) Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction : I mortality results. *JAMA*. 1982 ; **247** : 1707-1714.
- 7) Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction (NMS). *N Eng J Med*. 1981 ; **304** : 801-807.
- 8) ISIS-I (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomized trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction : ISIS-I. *Lancet*. 1986 ; **328** : 57-66.
- 9) Roberts R, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II-B study. *Circulation*. 1991 ; **83** : 422-437.
- 10) Halkin A, et al. Impact of intravenous beta-

- blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ; **43** : 1780-1787.
- 11) Kernis SJ, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty?. *J Am Coll Cardiol.* 2004 ; **43** : 1773-1779.
 - 12) 急性心筋梗塞 (ST上昇型) の診療に関するガイドライン. Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction (JCS2008). 2006-2007年度合同研究班報告.
 - 13) 代谷 務, 市岡由美子, 吉田耕三ほか. 超短時間作用型 β 1受容体選択的遮断薬ONO-1101の薬理学的研究. 基礎と臨床 1997 ; **31** : 2913-2923.
 - 14) Asano F, Maezawa H, Mori H, et al. The efficacy and safety of combination use of h-ANP and landiolol with acute coronary syndrome accompanying heart failure. *Circ J.* 2008 ; **72** : 212.
 - 15) 藤田進彦, 高木啓倫, 坪 宏一ほか. 急性冠症候群に対するカテーテル治療における短時間作用型 β 1遮断薬ランジオロールの効果の検討. *J Interv Cardiol.* 2004 ; **19** : 250.
 - 16) 米良尚晃, 池田隆徳, 信太研二ほか. 急性心筋梗塞経過中に突然認められたelectrical stormに対して超短時間作用型 β 1遮断薬 'landiolol' が奏功した1例. 心臓 2007 ; **39** : 5-11.
 - 17) 岡田 基, 杉本昌也, 相沢 圭ほか. 食道癌術後の心房細動に低用量塩酸ランジオロールが有効であった肥大型心筋症の1例. *Progress in Medicine.* 2007 ; **27** (7) : 1723-1726.