

臨床経験

## 食道癌術後頻脈性不整脈に対する塩酸ランジオロールの有効性

平塚市民病院外科, 埼玉医科大学国際医療センター消化器外科<sup>1)</sup>, 東海大学消化器外科<sup>2)</sup>

清島 亮 小柳 和夫<sup>1)</sup> 中川 基人 永瀬 剛司  
岡林 剛史 田淵 悟<sup>1)</sup> 小澤 壯治<sup>2)</sup> 金井 歳雄

食道癌根治術後の難治性頻脈性不整脈は頻度の高い合併症の一つである。我々は食道癌術後上室性頻脈性不整脈に対して短時間作用型  $\beta_1$  選択的遮断薬 (塩酸ランジオロール) を投与し有効に作用した5症例を経験した。いずれも術前の心電図や心臓超音波検査で異常は認めなかった。頻脈性不整脈は術後2ないし3日目に発生した。塩酸ランジオロール投与は2例目まではジギタリス製剤もしくは塩酸ベラパミル投与の無効症例に、その後の3例は第1選択として使用した。投与開始量は、1例目は20 $\mu$ g/kg/分、2例目からは2 $\mu$ g/kg/分で、適宜増減した。脈拍数はいずれの症例も塩酸ランジオロール開始数分後に減少し、投与中に収縮期血圧は低下しなかった。塩酸ランジオロールは半減期が短く調節性に優れており、食道癌術後の頻脈性不整脈に対しても有用であると考えられた。

### はじめに

食道癌根治術後の合併症として心合併症は比較的多く、特に頻脈性不整脈の発生頻度は約40%にも上り、主に上室性頻脈性不整脈が多いことが報告されている<sup>1)2)</sup>。2006年10月以降、短時間作用型  $\beta_1$  選択的遮断薬 (塩酸ランジオロール) が術後頻脈性不整脈に対しても保険適応となり、その適応が拡大した。しかしながら、消化器外科分野では胸部外科と比較し使用頻度は低く、その有用性を示す報告もほとんどない。塩酸ランジオロールの臨床的有用性として、(1) 高い  $\beta_1$  選択性 (心選択性)、(2) 短時間で作用し半減期が短く調節性に優れていること、(3) 陰性変時作用が優位で血圧低下を招きにくいこと、が挙げられる。当院では従来、食道癌術後の140回/分以上の上室性頻脈性不整脈に対し、収縮期血圧低下例にはジギタリス製剤を、非低下例にはCa拮抗剤を第1選択として使用してきたが、治療に難渋することもしばしばあった。今回、塩酸ランジオロールを投与して有効に作用した5症例を経験した。初期の2例はジ

ギタリス製剤やCa拮抗剤が奏効せず第2選択以降として、その後の3例は第1選択として塩酸ランジオロールを投与して上室性頻脈性不整脈がすみやかに改善した。初期の2例を供覧し、5症例のまとめと文献的考察を加え報告する。

### 症 例

症例1: 70歳, 男性

臨床診断: 食道癌(Ut, 3型, 全周性, T2N2M0 Stage III)

胸部X線検査所見: 両肺に気腫様変化を認めた。

術前心電図検査所見: 正常範囲内 (Fig. 1a)。

術前心臓超音波検査所見: EF76%, 左室の収縮良好, 心肥大なし。

手術所見: 肺気腫併存症例のため非開胸食道拔去術を施行。両側頸部郭清, 後縦隔経路胃管再建術。手術時間456分, 出血量308ml, 尿量2,270ml, 総輸液量 4,500ml, 輸血なし。

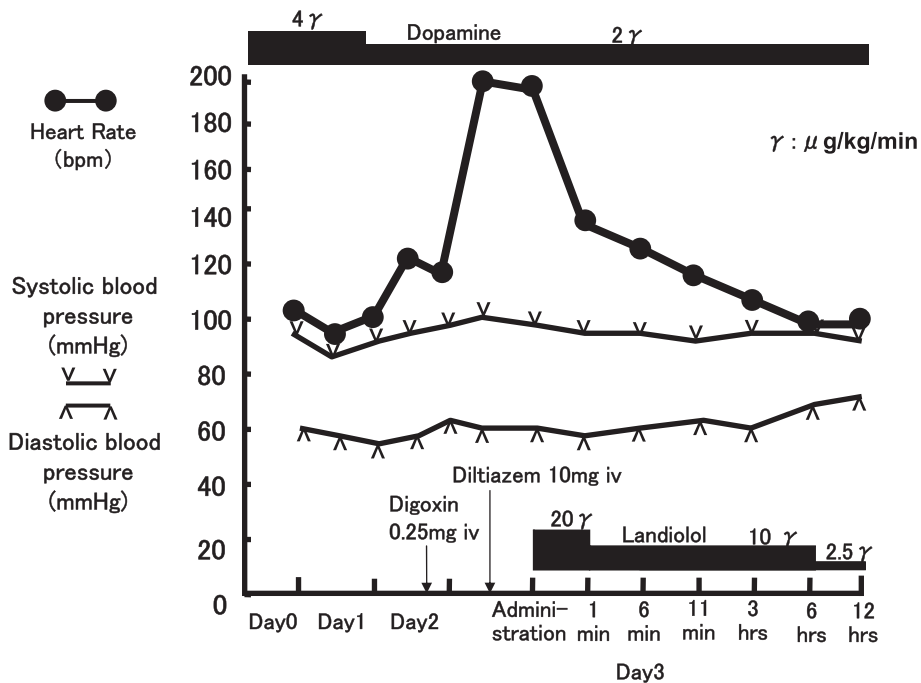
術後経過: 手術直後, 収縮期血圧80mmHgとやや低く塩酸ドパミンを4 $\mu$ g/kg/分で投与した。肺気腫併存のため輸液量は制限し術翌日から利尿剤を定時に投与するなど利尿を図った。術翌日のインアウトバランスは+300mlであった。術後2

<2010年2月17日受理>別刷請求先: 清島 亮  
〒176-8530 練馬区旭丘1-24-1 練馬総合病院外科

Fig. 1 Electrocardiogram of case 1. a : before operation. b : postoperative day 3.



Fig. 2 The change of heart rate and blood pressure before and after landilol hydrochloride administration in case 1.

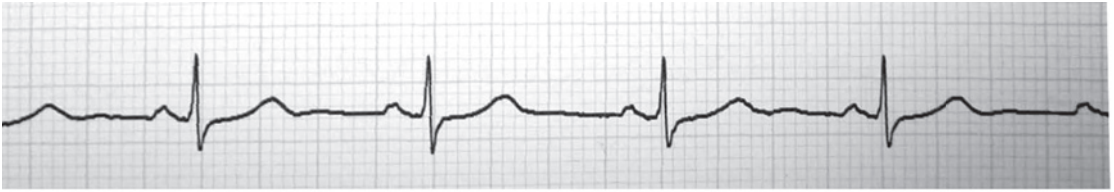


日目に心拍数 140 回/分と上室性の頻脈性不整脈を認めたためジギタリス製剤 (ジゴシン TM, 0.25mg) を投与した. 一時的に心拍数低下を認めたが, 術後 3 日目に 200 回/分の発作性上室性の頻脈性不整脈を来した (Fig. 1b). この時点では収縮

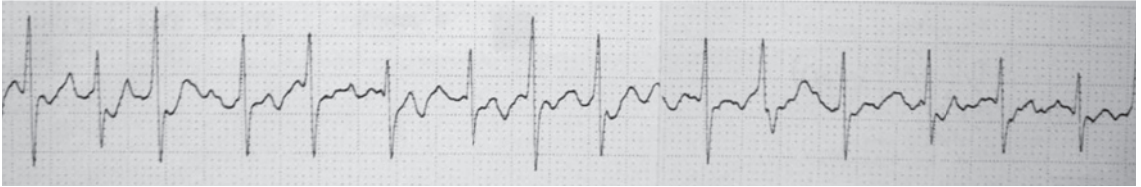
期血圧は 100mmHg と比較的保たれていたため塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサー TM, 10mg) を投与したが心拍数は低下せず, 塩酸ランジオロールの投与を開始した (Fig. 2). 投与開始量は 20 $\mu$ g/kg/分で血圧, 心拍数をモニタリングしつつ投与

Fig. 3 The change of heart rate and blood pressure before and after landilol hydrochloride administration in case 2.

a)



b)



量を調節した。投与1分後には心拍数140回/分まで低下し6時間後には90台で安定し、18時間後に投与終了とした。塩酸ランジオロール投与中、血圧低下は認めなかった。その後は頻脈性不整脈を認めず、術後22日目に軽快退院した。

症例2：59歳、男性

臨床診断：食道癌 (LtMtUt, 1+0-IIb型, T2N0M0 Stage II)

術前心電図検査所見：正常範囲内 (Fig. 3a)。

術前心臓超音波検査所見：EF76%、左室の収縮良好、心肥大なし。

手術所見：右開胸開腹食道亜全摘 (2領域郭清)、胸骨後経路胃管再建術。手術時間605分、出血量680ml、尿量3,440ml、総輸液量8,450ml、輸血なし。

術後経過：手術直後、収縮期血圧80mmHg台と低く塩酸ドパミンを4 $\mu$ g/kg/分で投与した。術翌日のインアウトバランスは+800mlであった。

術後2日目に患者が経鼻胃管を自己抜去し、その数時間後に心拍数180回/分の心房細動を認めた (Fig. 3b)。ジギタリス製剤 (ジゴシンTM, 0.25mg) および塩酸ベラパミル (ワソランTM, 5mg) を投与したが軽快せず、塩酸ランジオロール投与を開始した。2 $\mu$ g/kg/分で開始後、適宜増量し投与6分後には心拍数140回/分に低下し、3時間後には洞調律に回復し、12時間後には80台で安定し

た (Fig. 4)。胸部単純X線上、拡張した胃管が認められたため可及的に経鼻胃管の再挿入を試みたが挿入困難であり、透視下に挿入した。その後、心拍数は安定していたが上室性の頻脈性不整脈がたびたび出現し、全身状態が安定しなかったため術後7日目まで少量投与を継続した。投与期間中、収縮期血圧の低下は認めなかった。投与終了後は頻脈性不整脈を認めず、術後30日目に軽快退院した。

## 考 察

$\beta$ 遮断薬の薬理作用としてイオンチャンネルに直接作用せず、徐脈以外の心臓興奮性にも有害作用を示さず、心筋の酸素需給バランスを効果的に改善させようと考えられている<sup>3)</sup>。非心臓手術の周術期に関する American College of Cardiology と American Heart Association のガイドラインによれば狭心症、症候性の不整脈、高血圧で $\beta$ 遮断薬による治療を受けている患者に対しては周術期にも $\beta$ 遮断薬を投与すべき (クラスI) とされている<sup>4)</sup>。また、術前に冠動脈疾患が示唆される患者、もしくは複数の臨床危険因子を有する患者が中等度リスク以上の手術を受ける場合も $\beta$ 遮断薬の投与を推奨している (クラスIIa)<sup>4)</sup>。

従来、静脈内投与可能な $\beta$ 遮断薬は本邦ではプロプラノロールのみであったが、プロプラノロールは血中半減期が数時間と長く作用が遷延して心

Fig. 4 Electrocardiogram of case 2. a : before operation. b : postoperative day 2.

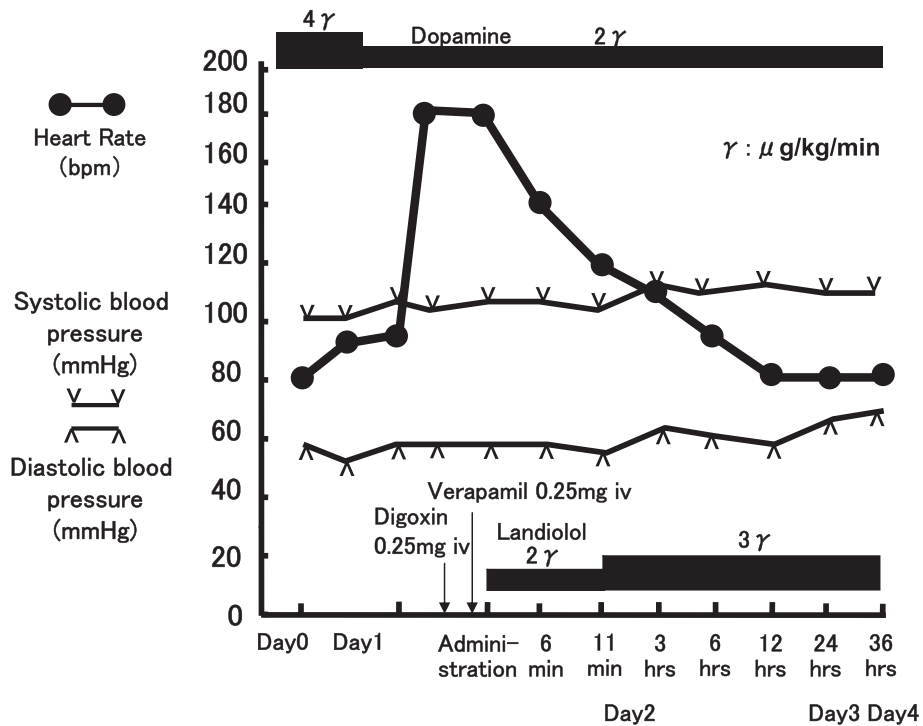


Table 1 Details of our 5 cases in which landiolol hydrochloride successfully improved the abnormal heart rate after esophageal cancer surgery

Case no.	Age	Sex	Reconstruction	Tachyarrhythmia	Post ope
1	70	M	posterior mediastinal	sinus tachycardia	Day3
2	59	M	retrosternal	atrial fibrillation	Day2
3	80	M	posterior mediastinal	sinus tachycardia	Day3
4	71	M	antethoracic (salvage)	atrial fibrillation	Day2
5	71	M	posterior mediastinal	sinus tachycardia	Day2

不全を発生させる危険性と、β2 受容体にも作用するため喘息併存症例には禁忌であるという問題点があった<sup>5)</sup>。これに対し塩酸ランジオロールは半減期が約 4 分と非常に短く効果発現も早いため、持続静注が可能で調節性に優れている<sup>6)</sup>。また、β2 受容体に対する β1 受容体選択性が高いことが証明されており、喘息などの呼吸器疾患併存症例にも使用可能な薬剤である<sup>7)</sup>。

医中誌 Web で「食道癌」,「塩酸ランジオロール」をキーワードに検索すると、1983 年から 2008 年の間に本邦では 3 例の塩酸ランジオロール使用

報告例がある(会議録除く)。そのうち 2 例は肥大型心筋症、心房細動といった心疾患を持つ患者であり、もう 1 例は術中からすでに頻脈性不整脈を認めていた症例であった<sup>1)8)9)</sup>。我々の経験した 5 症例は従来報告とは異なり、心疾患の既往はなく術後に頻脈性不整脈を生じていた (Table 1)。臨床経験的には胸骨後再建経路による心臓の物理的圧迫も原因の一つと推測されているが、我々の経験した症例では 1 例のみであった。頻脈性不整脈の発生時期は従来報告とほぼ同様に呼吸循環動態が不安定な術後 2 ないし 3 日目であった。心拍

数は塩酸ランジオロールの投与量に係わらず、投与開始後数分のうちに低下し数時間で洞調律に回復した。

塩酸ランジオロールの術後投与基準は心拍数120回/分以上の頻脈に対して、60 $\mu$ g/kg/分で1分間静注したのち20 $\mu$ g/kg/分で持続静注を行い、10~40 $\mu$ g/kg/分の範囲で適宜調節することが推奨されている。塩酸ランジオロールは心拍数低下作用が血圧低下作用よりも強く、陰性変時作用が先行して現れるという特徴を持つが、高用量で使用した際に90mmHg以下の血圧低下を示す症例が報告されている<sup>10)</sup>。さらに、高用量と低用量(1~2 $\mu$ g/kg/分)で頻脈改善効果に差がないことも報告され、最近では低用量から開始することが安全性の面からも推奨されつつある<sup>10)11)</sup>。また、カテコラミン投与下での $\beta$ 1遮断薬の併用はカテコラミンの $\alpha$ 作用を顕在化する可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。症例2以後はこのような最近の報告をもとに塩酸ランジオロールを低用量で開始したが、十分な頻脈改善効果が認められた。しかしながら、強心作用のない薬剤であるため、術後過剰輸液によるうっ血性心不全や利尿期には、かえって循環動態を悪化させる可能性もあるので、慎重に投与しなければならない。また、頻脈に対する薬物投与はあくまでも対症療法であり、同時に原因検索を行って対処することも重要である。

食道癌術後の頻脈性不整脈に伴う心筋虚血は発現頻度が比較的高いにもかかわらず理論的に対処法が講じられなかった分野であったが、その作用機序や特性を考慮し塩酸ランジオロールを投与したところ、有効に作用した5症例を経験した。いずれも塩酸ランジオロールによる副作用は認められず、食道癌など消化器外科周術期に発生する頻脈性不整脈に対しても $\beta$ 1選択的遮断薬は有用であると考えられた。食道癌術後上室性頻脈性不整脈に対し塩酸ランジオロール投与は第1選択になりうると考えられた。

## 文 献

- 1) 岡田 基, 杉本昌也, 相澤 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. *Prog Med* **27**: 1723—1726, 2007
- 2) 今野 修, 手塚 徹, 武藤 淳ほか: 食道癌術後不整脈の検討. *日胸外会誌* **41**: 45—51, 1993
- 3) 山田達也, 武田純三: ACC/AHA 非心臓手術患者の周術期心血管系評価と管理ガイドライン. *臨麻* **32**: 556—566, 2008
- 4) Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA et al: ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* **50**: 159—241, 2007
- 5) 瀬尾浩之, 宮本 覚, 八百英樹ほか: 難治性心房粗細動に対する短時間作用型 $\beta$ 1遮断薬塩酸ランジオロールの治療経験. *医と薬学* **57**: 921—923, 2007
- 6) 中島光好, 金丸光隆: 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. *臨医薬* **16**: 1531—1556, 2000
- 7) 代谷 務, 市岡由美子, 吉田耕三ほか: 超短時間作用型 $\beta$ 1受容体選択的遮断剤, ONO-1101, の薬学的研究. *基礎と臨* **31**: 2913—2923, 1997
- 8) 山田和彦, 森 和彦, 八木浩一ほか: 食道サルベージ手術後の発作性心房細動に対して塩酸ランジオロールが有効であった1例. *Prog Med* **27**: 441—443, 2007
- 9) 加藤洋海: 塩酸ランジオロール(オノアクト<sup>TM</sup>)中止直後に発作性上室性頻拍を呈した食道癌術後の一例. *医と薬学* **57**: 383—388, 2007
- 10) 田中佐登司, 菊地千鶴男, 齋藤典彦ほか: 超短時間作用型 $\beta$ 遮断薬landiololの心臓血管手術後の上室性頻脈性不整脈に対する有効性. *胸部外科* **61**: 1096—1101, 2008
- 11) Fujiwara H, Sakurai M, Nanami A et al: Effect of low-dose landiolol, an ultrashort-acting  $\beta$ -blocker, on postoperative atrial fibrillation after CABG surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* **57**: 132—137, 2009

### Usefulness of Short-Acting $\beta_1$ Selective Blocker (Landiolol Hydrochloride) for Postoperative Tachyarrhythmia after Radical Operation of Esophageal Cancer

Ryo Seishima, Kazuo Koyanagi<sup>1)</sup>, Motohito Nakagawa, Takeshi Nagase,  
Koji Okabayashi, Satoshi Tabuchi<sup>1)</sup>, Soji Ozawa<sup>2)</sup> and Toshio Kanai

Department of Surgery, Hiratsuka City Hospital

Department of Gastroenterological Surgery, Saitama Medical University International Medical Center<sup>1)</sup>

Department of Gastroenterological Surgery, Tokai University School of Medicine<sup>2)</sup>

Tachyarrhythmia is a major complication after radical esophageal cancer surgery. We report five such cases in which short-acting  $\beta_1$  selective blocker (landiolol hydrochloride) successfully improved the abnormal heart rate. Preoperative electrocardiography and echocardiography were normal in all subjects. Tachyarrhythmia occurred on postoperative day (POD) 2 or 3. In the first two cases, landiolol hydrochloride was administered after other antiarrhythmic agents such as digitalis and verapamil failed. It was administered as the initial drug in the last three cases. The landiolol hydrochloride dose was 20 $\mu$ g/kg/min in the first case as a recommendation, and 2 $\mu$ g/kg/min in the others. The heart rate markedly decreased within a few minutes and systolic blood pressure was unchanged during landiolol hydrochloride administration in all cases. The half-life of landiolol hydrochloride is about 3–4 minutes, which makes it superior in drug administration, and may be useful for managing tachyarrhythmia caused by surgery for esophageal cancer.

**Key words** :  $\beta_1$  selective blocker, tachyarrhythmia, esophageal cancer

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 43 : 990—995, 2010]

**Reprint requests** : Ryo Seishima Department of Surgery, Nerima General Hospital  
1-24-1 Asahigaoka, Nerima-ku, 176-8530 JAPAN

**Accepted** : February 17, 2010