

小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬； 塩酸ランジオロールの使用経験

徳永 千穂¹⁾, 平松 祐司¹⁾, 阿部 正一³⁾, 金本 真也¹⁾
高橋 実穂²⁾, 堀米 仁志²⁾, 榊原 謙¹⁾

筑波大学大学院人間総合科学研究科心臓血管外科¹⁾, 小児科²⁾,
茨城県立こども病院心臓血管外科³⁾

Key words:

landiolol hydrochloride, tachyarrhythmia, pediatric cardiac surgery, junctional ectopic tachycardia

Management of Tachyarrhythmia with an Ultra-short-acting β -blocker; Landiolol Hydrochloride after Pediatric Cardiac Surgery

Chiho Tokunaga,¹⁾ Yuji Hiramatsu,¹⁾ Masakazu Abe,³⁾ Shinya Kanemoto,¹⁾ Miho Takahashai-Igari,²⁾
Hitoshi Horigome,²⁾ and Yuzuru Sakakibara¹⁾

Departments of ¹⁾Cardiovascular Surgery and ²⁾Pediatrics, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, and ³⁾Department of Cardiovascular Surgery, Ibaraki Children's Hospital, Ibaraki, Japan

Tachyarrhythmia after pediatric cardiac surgery often leads to hemodynamic instability and requires prompt management. We report four pediatric cases of various tachyarrhythmia successfully treated with an ultra-short-acting β -blocker; landiolol hydrochloride after open-heart surgery. Case 1: A 9-year-old girl had been diagnosed as having asplenia and pulmonary atresia. Paroxysmal atrial fibrillation occurred immediately after she underwent total cavopulmonary shunt and was successfully controlled by 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of landiolol. Case 2: A 10-day-old boy was diagnosed as having d-transposition of the great arteries. After the arterial switch operation, junctional ectopic tachycardia developed. Administration of 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of landiolol decreased his heart rate and resumed sinus rhythm within several hours, although epicardial pacing was required at 48 hours after the administration due to bradycardia. Case 3: A 6-year-old boy had been treated for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. He developed complete A-V block after septal myectomy, and DDD pacemaker implantation was required. Since his atrial rate was too fast for adequate DDD pacing, 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of landiolol was initiated to modulate the atrial rate. After landiolol decreased his atrial rate, DDD pacing was successfully introduced. Case 4: A 4-day-old boy underwent repair of infracardiac total anomalous of pulmonary venous connection. His postoperative course was complicated by rapid atrial flutter that impaired cardiac output. After 3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ of landiolol was administered, his heart rate was decreased and stabilized. Landiolol was efficacious in treating various tachyarrhythmias after pediatric cardiac surgery, specifically showing negative chronotropic effects without significant hemodynamic detriment. However, since neither the indication nor protocol in pediatric patients has been well established, secure monitoring and backup pacing is essential.

要 旨

小児開心術後の頻脈性不整脈は血行動態に悪影響を及ぼし、治療に難渋することが少なくない。今回われわれは、静注用超短時間作用型 β 遮断薬である塩酸ランジオロールによって頻脈性不整脈の制御をなし得た小児開心術後の4症例について報告する。症例1は9歳の女児。無脾症候群、肺動脈閉鎖。total cavopulmonary shunt術直後の発作性心房細動に対して塩酸ランジオロール40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を使用し、2日目に洞調律に復帰した。症例2は日齢10の男児。完全大血管転位症I型に対する大血管スイッチ術後に心拍数180~190/分の異所性接合部頻拍を生じた。ランジオロールを40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し洞調律に復帰した。症例3は6歳の男児。閉塞性肥大型心筋症に対する中隔心筋切除術後に完全房室ブロックを生じ、ペースメーカー植込み後に洞性頻脈を認めた。塩酸ランジオロール8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で心房心拍数を制御し、DDDペーシングの安全な導入に至った。症例4は日齢4の男児。下心臓型総肺静脈還流異常症の修復術後に心拍数180/分の心房粗動となったが、塩酸ランジオロール3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で心拍数の制御が可能

平成20年11月25日受付
平成21年6月30日受理

別刷請求先：〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

筑波大学大学院人間総合科学研究科心臓血管外科 徳永 千穂

能であった。以上の経験から、塩酸ランジオロールは血圧低下等の循環動態の破綻を招くことなく陰性変時作用優位の薬理効果を発揮し、循環動態に余裕のない小児開心術後の頻脈性不整脈に対する薬物療法において有用な選択肢の一つである可能性が示唆された。しかしながら、小児臨床における使用経験はまだまだ浅く、慎重な用量調節、厳重なモニタリングおよびバックアップペーシングを行いながらの症例の蓄積が必要である。

はじめに

小児開心術後の頻脈性不整脈は血行動態に悪影響を及ぼし迅速かつ積極的な治療を要するが、その発症機序や治療法は必ずしも定まっていない¹⁻³⁾。塩酸ランジオロール(オノアクト[®], 小野薬品工業, 大阪)は本邦で新しく開発された静注用超短時間作用型 β 遮断薬で、2006年に術後患者への適応が認可された。成人においては開心術周術期頻脈性不整脈に対する有用性がすでに複数報告されているが⁴⁻⁸⁾、小児における使用経験は浅くいまだ論文としての記述を見ていない。今回われわれは、塩酸ランジオロールが小児開心術後に生じたいくつかの異なる頻脈性不整脈の制御に有効であった4症例の経験を踏まえ、その有用性と使用上の問題点を考察する。

症例

1. 症例1: 9歳, 女児

1) 診断: 無脾症候群, 単心房, 単心室, 肺動脈閉鎖, 主要大動脈肺動脈側副動脈, 下大静脈離断, 奇静脈結合

2) 現病歴: 8歳時の両側肺動脈統合(uniformalization)とmodified Blalock-Taussig shunt術を経て, 今回total cavopulmonary shunt(Kawashima手術)を行った。

3) 術後経過: 閉胸時に心拍数140分の発作性心房細動となり, 中心静脈圧の上昇, 動脈血酸素飽和度の低下, 収縮期血圧の低下を来した。使用していたカテコラミンを減量したが心拍数に変化はなかった。電氣的除細動も無効であったため, 塩酸ランジオロールを添付文書中の初期量である $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始した。開始から約1時間後, 心房細動のままではあったが心拍数は120/分台まで低下し, これに伴って収縮期血圧は改善, 中心静脈圧の低下と動脈血酸素飽和度の改善を認めた。その後維持

量とされる $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ に減量し, 開始から5時間後に心拍数90分の洞調律に復帰した。復帰から約1時間後に塩酸ランジオロールを中止すると再び心房細動となったため, $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で再開することにより洞調律に復帰した。経過中, 塩酸ランジオロールによる有意な血圧低下は認めなかった。塩酸ランジオロールは第2病日に中止したが, 以後不整脈の再発はなかった(Fig. 1)。

2. 症例2: 日齢10, 男児

1) 診断: 完全大血管転位症I型

2) 現病歴: 日齢10に大血管スイッチ術を行った。

3) 術後経過: 術後12時間目に心拍数180~190分の異所性接合部頻拍(junctional ectopic tachycardia: JET)となり血圧の低下を来した(Fig. 2)。使用していたカテコラミンを減量したがJETに変化なく, 全身冷却, 電解質補正, ジゴキシムも無効であった。塩酸ランジオロールを $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始したところ, JETと洞調律を繰り返しながら心拍数は徐々に160/分前後まで低

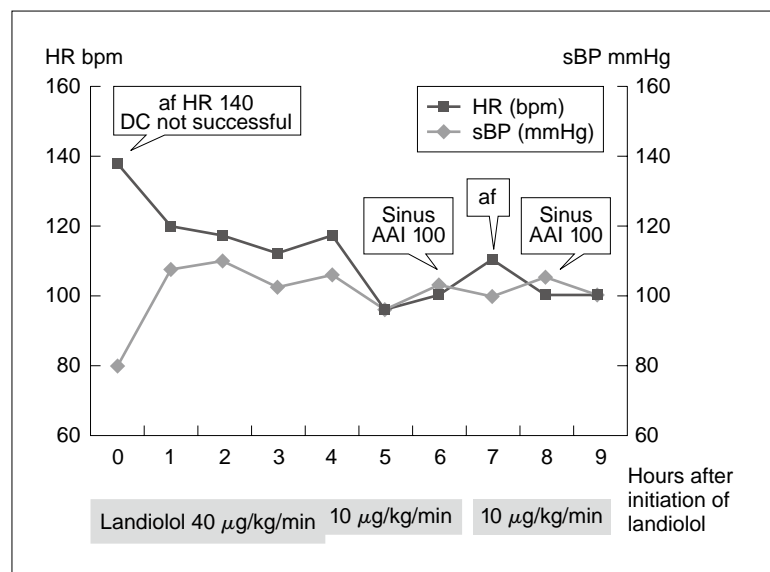


Fig. 1 Case 1: Time course of hemodynamic data during administration of landiolol. Landiolol was discontinued at postoperative day 2 without recurrence of atrial fibrillation.

HR: heart rate, bpm: beats per minutes, DC: direct-current cardioversion, sBP: systolic blood pressure, af: atrial fibrillation, AAI: AAI pacing

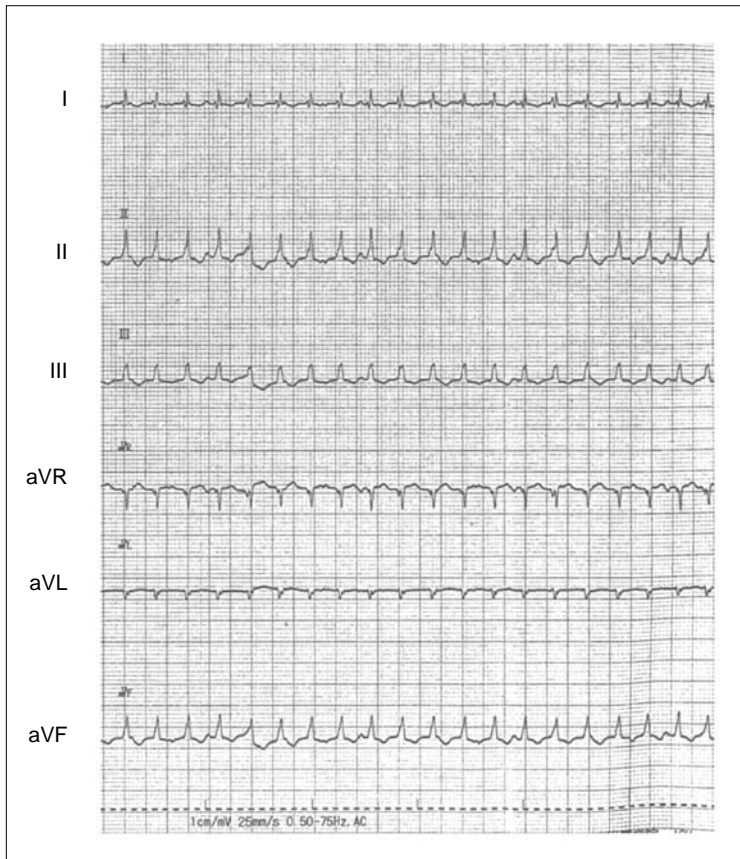


Fig. 2 Electrocardiogram of Case 2 showed junctional ectopic tachycardia.

下した。塩酸ランジオロール使用による有意な血圧低下はなく、むしろ心拍数の低下に伴い血圧は上昇した。約9時間後には心拍数150分台の洞調律で安定したため10 μ g/kg/分に減量し、その後も洞調律を維持した。使用開始から48時間後に心拍数100分の徐脈となったため、塩酸ランジオロールを中止して心房ペーシングを開始し、循環動態の安定を得た。以後JETの再発は見なかった(Fig. 3)。

3. 症例3：6歳，男児

1) 診断：閉塞性肥大型心筋症，気管支喘息

2) 現病歴：生後11カ月時に心雑音を契機に上記診断され， β 遮断薬であるメトプロロール7mg/kg/日の内服で経過観察されていた。6歳時に失神等の低心拍出症状が出現し，左室内圧較差の進行を認めたため，中隔心筋切除術を行った。術直後から完全房室ブロックとなり，第9病日にDDDペースメーカーの植込みを余儀なくされた。

3) 術後経過：ペースメーカー植込み時の心房心拍数は120/分であり，そのままDDDペーシングを導入すれ

ば心筋酸素消費量が過大になると考え，心房心拍数の制御のために塩酸ランジオロールを開始した。この時すでにカテコラミンは使用していなかった。これ以前の症例において10 μ g/kg/分の使用量で徐脈となった経験から8 μ g/kg/分を初期量として塩酸ランジオロールを開始し，同時にメトプロロールの内服を30mg/日から開始した。第5病日に心房心拍数は90/分に低下し，心拍数80分のDDDペーシングを導入することができた。ペースメーカー植込みから7日目にメトプロロール50mg/日の内服とし塩酸ランジオロールは中止した。塩酸ランジオロール使用中に喘息発作は認めなかった。

4. 症例4：日齢4，男児

1) 診断：下心臓型総肺静脈還流異常症

2) 現病歴：日齢4に根治術を行った。

3) 術後経過：肺高血圧の残存により呼吸不全と心不全が遷延したため長期人工呼吸器管理となった。第14病日に心拍数180分の2:1および3:1の心房粗動が出現し，末梢循環不全，尿量減少などの低心拍出症状がみられた。ドパミンの使用を中止し，電氣的除細動により一時洞

調律に復帰したものの再び心房粗動となり，塩酸ランジオロールを3 μ g/kg/分で開始した。心房粗動のまま心拍数は30分ほどで120分に低下し，1 μ g/kg/分の持続静注で血圧の低下なく心拍数は安定した(Fig. 4)。経口のプロプラノロール1mg/kg/日とフレカイニド2mg/kg/日を開始し塩酸ランジオロールは翌日に中止した。しかしながら，本症例においてはその後も心房粗動の制御に難渋し，心房粗動と洞調律を繰り返したため食道オーバードライブペーシングや電氣的除細動を行い内服薬の調整を行っていたが，塩酸ランジオロール中止後21日目に5 μ g/kg/分の持続静注を再開し心拍コントロールを行った。最終的にソタロール5mg/kg/日の内服で洞調律を維持することができ，塩酸ランジオロールから離脱した。

考 察

小児開心術後の頻脈性不整脈は少なからず血行動態に悪影響を及ぼし緊急的な対処が必要となる。その発生頻度は10~20%にも達するとの報告があるが^{2, 3)}，いまだ普遍的な治療法は確立されていない。鎮静，全

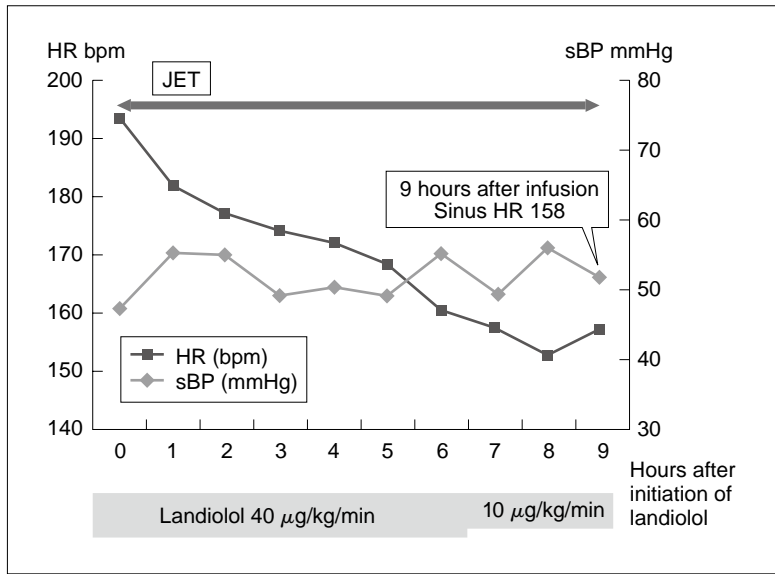


Fig. 3 Case 2: Time course of hemodynamic data and landiolol administration. AAI pacing was required at 48 hours after infusion due to bradycardia (< 100 bpm).
 HR: heart rate, bpm: beats per minute, JET: junctional ectopic tachycardia, sBP: systolic blood pressure

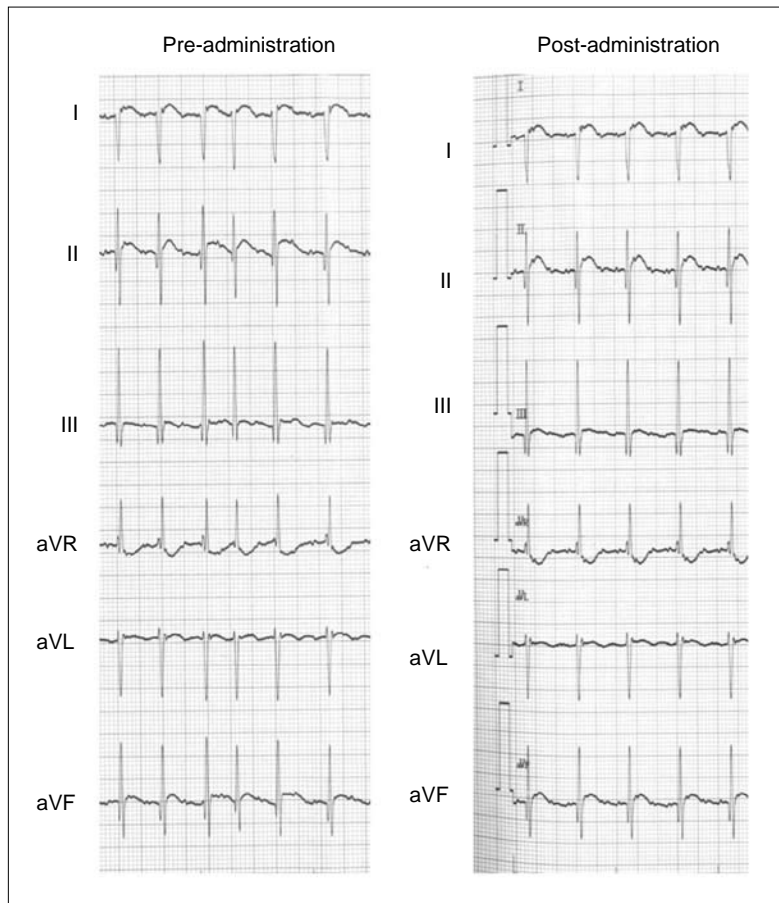


Fig. 4 Case 3: Electrocardiogram before and after administration of landiolol. 2:1 atrial flutter (HR 180–190 bpm) converted to 3:1 atrial flutter (HR 160 bpm) after landiolol administration.

身冷却，電解質補正やオーバードライブペーシングの有効性はよく知られているが^{9, 10)}，これらに抵抗性の不整脈も少なくない。

塩酸ランジオロールは近年本邦で開発された静注用超短時間作用型の β 遮断薬である。その血中濃度は持続静注開始から5分で最大となり，肝代謝による半減期は4分と極めて短く，急性期治療における血中濃度の調節性の高さが長所である¹¹⁾。 β_1 選択性が高いため心選択性に優れており，さらに心拍数低下作用のほうが血圧低下作用よりも強く，陰性変時作用が優位であるとされる¹¹⁻¹³⁾。成人の発作性心房細動においては，塩酸ランジオロールは約 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の使用により5分間で心拍数を約17%減少せしめたこと，また発作性上室性頻拍の治療においては約 $80\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で60%を洞調律に回復させ，かつ血圧低下作用は最小限であったことが報告されている¹¹⁾。塩酸ランジオロールの発売当初は術中使用のみが認められていたが，2006年からは周術期の使用が認可され，すでに成人の周術期頻脈性不整脈の制御に関する有用性の報告がいくつかなされている⁶⁻⁸⁾。しかしながら，小児においてはファロー四徴症の術中無酸素発作の治療に用いた報告があるのみで¹⁴⁾，術後頻脈性不整脈への使用についての論文報告は，現時点で検索し得た限りでは見あたらない。

小児の頻脈性不整脈治療において静脈内注射による使用が可能な既存の代表的薬物としては，ジゴキシニンに加え β 遮断薬のプロプラノロール，Ia群の抗不整脈薬であるプロカインアミド，Ic群の抗不整脈薬であるフレカイニドやIII群の抗不整脈薬であるアミオダロンがある。特に体内カテコラミンバランスの不安定が誘引の一つであるとされる開心術後急性期の頻脈性不整脈の治療には， β 遮断薬はよい適応であると考えられている。しかしながら，プロプラノロールの半減期は120分と長く，また陰性変力作用が無視できず血行動態の破綻を招く恐れもあり，小児開心術後急性期の使用には極めて慎重にならざるを得ない¹⁵⁾。

塩酸ランジオロールと類似の超短時間作用型 β 遮断薬としては，血中半減期が9分である塩酸エスモロールが存在する。欧米では塩酸エスモロールが小児不整脈治療の分野で上室性不整脈の制御に有用であったとの報告がなされているが¹⁶⁾，本邦では術中の使用に限定されている。このため，国内での周術期患者への使用経験は小児，成人とも少ない。また，塩酸エスモロールは塩酸ランジオロールに比較して β_1 選択性が低く，陰性変力作用が容量依存的に認められたとの報告があり¹⁷⁾，使用にあたっては留意する必要があると考えられる。

その他の開心術後急性期の頻脈性不整脈の治療薬として，Ic群の抗不整脈薬であるフレカイニドやIII群の抗不整脈薬であるアミオダロンの使用頻度が欧米を中心に近年高まっている。特にアミオダロンの強力な抗不整脈効果は小児開心術後の頻脈性不整脈治療においても広く認識され^{1, 15, 18, 19)}，最近本邦でも静注用の両薬剤の使用が認可されるに至った。しかしながら，フレカイニドには血圧低下や徐脈，催不整脈作用などの重篤な副作用があり，アミオダロンには同じく血圧低下や徐脈に加えて長期的には間質性肺炎などの副作用がある。静注用フレカイニドの血中半減期は約9時間，静注用アミオダロンの血中半減期は約14日と長く，これらの副作用が発生した場合，離脱に時間を要することが危惧され，両薬剤とも急性期治療における調節性に最大の難点があるといえる。

われわれが小児開心術後の頻脈性不整脈治療に塩酸ランジオロールを使用し始めた当初は，添付文書中の推奨量である初期量 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ，維持量 $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を踏襲し，速やかな心拍数制御効果と陰性変力作用の少なさを実感した。また，塩酸ランジオロール中止後すぐに心房細動の再発を認めた症例の経験からは作用持続時間の短さに気付かされ，むしろ調節性に富んだ急性期に使用しやすい薬剤であると感じた。一方， $10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の使用下でも48時間後に徐脈となり，血行動態が悪化したためにペーシングを必要とした症例を経験し，この量はむしろ過剰である可能性も認識した。当時，成人における塩酸ランジオロールの術後頻脈性不整脈に対する使用量に関して，添付文書中の推奨量よりもごく少量の $3\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ を開始量として使用し有効であったとの学会報告が散見されており，また当科においても同時期の成人の術後頻脈性不整脈に対して $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 前後の使用量で適度な心拍数抑制効果が得られていた。そこで，小児においても少用量で安全性の高い心拍数制御が可能ではないかと考え，後期の症例では，初期量 $40\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ によるloadingをやめ， $3\sim 5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の低用量で開始し，循環動態を慎重に観察しつつ効果が現れるまで漸増していくという方式を採用し，以降の症例では除脈性の副作用を見ることなく，十分かつ速やかな心拍数抑制効果を得るに至った。

今回，われわれはわずかな経験ながら，塩酸ランジオロールが今後小児開心術後急性期の頻脈性不整脈に対する薬物治療の第一選択となり得る可能性を示唆する症例として呈示した。これら4例の経験は疾患や年齢，不整脈の種類などが多様であり，特定の不整脈に対する本薬剤の有用性を裏づけるものではないが，異

種の頻脈性不整脈において陰性変時作用が優位に発揮されたことを、循環動態に余裕のない小児開心術後急性期の頻脈性不整脈の治療における本薬剤の安全性、有効性および汎用性を示唆する事実として強調したい。小児臨床における使用経験はいまだ浅く、慎重な用量調節、厳重なモニタリングおよびバックアップペーシングを行いながら今後の症例の蓄積が必要であると考えられる。

本論文の要旨は第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月、郡山)において発表した。

【参考文献】

- 1) Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, et al: Surgical substrates of postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; **123**: 624–630
- 2) Valsangiacomo E, Schmid ER, Schüpbach RW, et al: Early postoperative arrhythmias after cardiac operation in children. *Ann Thorac Surg* 2002; **74**: 792–796
- 3) Delaney JW, Moltedo JM, Dziura JD, et al: Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; **131**: 1296–1300
- 4) 小西るり子, 前田亮子, 遠藤和泉, ほか: 心房細動の頻拍発作の術中管理に塩酸ランジオロールが著効した1症例. *麻酔* 2003; **52**: 515–518
- 5) 下村 毅, 藤井玄洋, 鈴木秀一, ほか: 手術時に発症した頻脈性不整脈に対し超短時間作用型 β 遮断薬を使用した心拍動下CABGの1例. *胸部外科* 2004; **57**: 229–232
- 6) Ito H, Sobue K, So M, et al: Use of landiolol in the perioperative management of supraventricular tachycardia. *J Anesth* 2006; **20**: 253–254
- 7) 薮 亮, 後藤孝治, 西田太一, ほか: 心臓大血管手術後急性期の上室性頻脈に対してランジオロールが及ぼす影響. *新薬と臨牀* 2008; **57**: 222–228
- 8) 西崎和彦, 島田和嘉, 田村大和, ほか: 心臓血管手術後の頻脈性心房細動に対するlandiololの効果. *新薬と臨牀* 2008; **57**: 331–337
- 9) Pfammatter JP, Paul T, Ziemer G, et al: Successful management of junctional tachycardia by hypothermia after cardiac operations in infants. *Ann Thorac Surg* 1995; **60**: 556–560
- 10) Walsh EP, Saul JP, Sholler GF, et al: Evaluation of a staged treatment protocol for rapid automatic junctional tachycardia after operation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1046–1053
- 11) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al: Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68**: 143–150
- 12) Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra short-acting β_1 -selective blocker, in a dose escalation regimen in healthy male volunteers. *Drug Metab Pharmacokin* 2005; **20**: 337–344
- 13) Goto K, Shingu C, Miyamoto S, et al: The effect of landiolol on hemodynamics and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Clin Anesth* 2007; **19**: 523–529
- 14) 大森亜紀, 中畑克俊, 山田 伸, ほか: ファロー四徴症のanoxic spellにランジオロールが有効であった1例. *日臨麻会誌* 2005; **25**: 662–665
- 15) Dodge-Khatami A, Miller OI, Anderson RH, et al: Impact of junctional ectopic tachycardia on postoperative morbidity following repair of congenital heart defects. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; **21**: 255–259
- 16) Adamson PC, Rhodes LA, Saul JP, et al: The pharmacokinetics of esmolol in pediatric subjects with supraventricular arrhythmias. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 420–427
- 17) Sasao J, Tarver SD, Kindscher JD, et al: In rabbits, landiolol, a new ultra-short-acting β -blocker, exerts a more potent negative chronotropic effect and less effect on blood pressure than esmolol. *Can J Anaesth* 2001; **48**: 985–989
- 18) Saul JP, Scott WA, Brown S, et al: Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation* 2005; **112**: 3470–3477
- 19) Wong KK, Potts JE, Etheridge SP, et al: Medications used to manage supraventricular tachycardia in the infant a North American survey. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 199–203