

学位申請論文

気管挿管に伴う QT 間隔および QT dispersion の変動に 対するランジオロールの予防効果について

獨協医科大学 麻酔科学

金子 瑞恵

要 旨 QT 間隔のばらつき (QTD) の増加は、不整脈の発生や循環系合併症のリスクを上昇させる。本研究では、気管挿管に伴う QT 間隔、rate-corrected QT (QTc 間隔)、QTD、rate-corrected QTD (QTcD) の変動に対する β 受容体遮断薬であるランジオロールの予防効果について検討した。全身麻酔下に耳鼻咽喉科手術が予定された米国麻酔学会分類 I の患者 30 名 (男性 15 名、女性 15 名) を対象とし、L 群 (麻酔導入前よりランジオロールを 0.125 mg/kg の初回投与に引き続いて、0.04 mg/kg/分 で持続投与した群)、P 群 (同量の生理食塩水を持続投与した群) に分けて、比較検討した。麻酔の導入はプロポフォール、セボフルランにより行い、ランジオロールもしくは生理食塩水の投与 6 分後に気管挿管した。平均動脈圧の変動は両群間に差はなかったが、麻酔導入後や気管挿管後に観察された QT 間隔、QTc 間隔、QTD、QTcD の上昇は P 群と比較して有意に L 群で低値を示した。本研究の結果から、ランジオロールの投与が、麻酔中や気管挿管後の不整脈の発生や循環系合併症の予防に有用である可能性が示唆された。

Key Words : QT 間隔, QT dispersion, ランジオロール, 気管挿管, 不整脈

緒 言

気管挿管操作は異常高血圧、頻脈、不整脈や心筋虚血を引き起こす。これまでに、気管挿管によって引き起こされる循環系合併症の予防についての様々な研究が行われてきた。これらの合併症の発生を抑制するための薬の中で、 β 受容体遮断薬の使用頻度は高い。超短時間作用性の β 受容体遮断薬であるランジオロールは、近年、麻酔中の頻脈性不整脈の治療薬として使用されている^{1~6)}。そして、ランジオロールは超短時間作用性の特徴をいかして、単回投与のみならず、持続注入されている⁷⁾。

不整脈の発生につながる心室の再分極の異常については多くの研究があるが、局所の不均一性を反映している QT 間隔のばらつき (QTD) が注目を集めている^{8~11)}。QTD は心電図の 12 誘導中の最も長い QT 間隔から最も短い QT 間隔を差し引くことによって得られる⁸⁾。そして、不整脈を有する患者では正常人と比較して、QTD の

増大が指摘されている^{9~14)}。また、不整脈や循環系合併症を生じる危険性がある気管挿管操作は、QT 間隔や QTD に影響を及ぼす可能性が高い。

本研究は、QT 間隔や QTD に及ぼす気管挿管操作の影響とランジオロールの予防効果について調べたものである。

方 法

獨協医科大学の倫理委員会の承認を得た後に本研究は計画された。米国麻酔学会のリスク分類で I と評価され、全身麻酔下に耳鼻咽喉科手術 (鼓室形成術、内視鏡下副鼻腔手術、喉頭微細手術など) が予定され、書面による同意を得ることのできた 30 名 (男性 15 名、女性 15 名; 20 ~ 50 歳) を対象とした。尚、心血管系の合併症、呼吸器合併症、脳血管系合併症を有する患者や、理想体重の 15% 以上の体重を有する患者は本研究から除外した。また、麻酔前診察において気管挿管困難が予測された患者も除外した。本研究では、常備薬を有していた患者は一人もいなかった。

本研究は 2 重盲検法により行われ、気管挿管操作やデータの集積を行った麻酔科医には、気管挿管前に準備された薬の内容がランジオロールあるいは生理食塩水であ

平成 20 年 10 月 29 日受付, 平成 20 年 11 月 26 日受理
別刷請求先: 金子瑞恵

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 麻酔科学

表 1 患者背景

	L群 (n=15)	P群 (n=15)
年齢 (歳)	34 ± 13	36 ± 13
性別 (男/女)	7/8	8/7
身長 (cm)	161 ± 9	160 ± 10
体重 (kg)	59 ± 14	61 ± 11

L群：ランジオロール群, P群：生理食塩水群

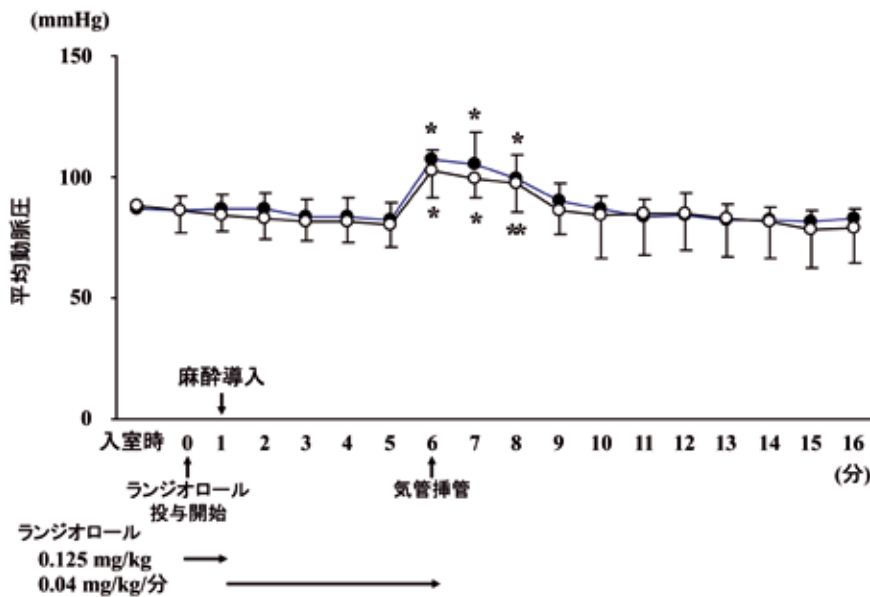


図 1 平均動脈圧の変動

●：P群（生理食塩水群），○：L群（ランジオロール群）．平均±標準偏差．* $p < 0.01$ vs 入室時．** $p < 0.05$ vs 入室時

るかについては知らされていないかった。

麻酔前投薬は投与しなかった。手術室入室後、12誘導心電図、観血的動脈圧、脈波型酸素飽和度（Satlite, Datex, Japan）、各種ガス分圧（Capnomac, Detex, Finland）測定が開始された。そして、30名の患者を以下の2群に無作為に分けて研究を開始した。1) L群（15名）：ランジオロールを0.125 mg/kgを1分間かけて初回投与し、以降持続注入器を用いてランジオロールを0.04 mg/kg/分で投与した群（ランジオロールは2.5 mg/mLで20 mLの注射器に準備した。）、2) P群（15名）：L群と同量の生理食塩水を投与した群である。ランジオロールもしくは生理食塩水の投与開始1分後に麻酔の導入を開始した。麻酔の導入は、フェンタニル2 μ g/kgとプロポフォール1.5 mg/kgにより行った。そして、患者の睫毛反射消失後に2%セボフルランと酸素によるマスク換気を開始した。気管挿管はランジオロールもしくは生理食塩水の投与開始6分後に行った。全ての患者の気管挿管は一人の麻酔専門医によって行われ、その操作は20秒以内に終了した。その後、2%セボフルランと66%亜酸化窒素によ

って麻酔を維持し、人工呼吸器に装着した。人工呼吸器は1回換気量を9 mL/kg、呼吸回数を12回/分に設定した。そして、全ての患者は5 mL/kg/時間の速度で酢酸リンゲル液の投与を受けた。

McLaughlinら¹⁵⁾とXueら¹⁶⁾によって確立された方法を用いて、デジタル心電計（QTD-1、フクダ電子、東京）を用いて12誘導心電図のRR間隔、QT間隔、QTDを測定した。rate-corrected QT（QTc間隔）、rate-corrected QTD（QTcD）はBazettの式¹⁷⁾を用いて算出した。これらの結果の算出はQT解析ソフト（QTD-1、フクダ電子、東京）を用い、本研究の内容を知らされていない一人の循環器内科の医師によって行われた。平均動脈圧（MAP）、RR間隔、QT間隔、QTc間隔、QTD、QTcDの測定は、ランジオロールもしくは生理食塩水の投与開始前から挿管終了10分後まで行った。

本研究で得られた結果は平均±標準偏差で示した。両群間の有意差は解析ソフト（StatView ver.5, SAS Institute Inc., Cary, USA）を用いてMann-Whitney U検定により行った。各群の時間的経過の有意差は、二元配置分

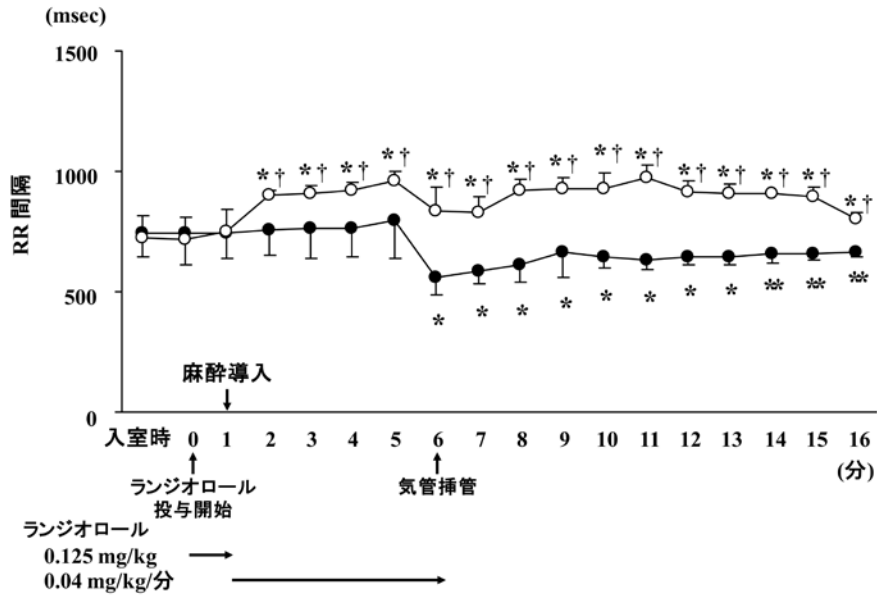


図2 RR 間隔の変動

●: P群 (生理食塩水群), ○: L群 (ランジオロール群). 平均±標準偏差. *p<0.01 vs 入室時. **p<0.05 vs 入室時. †p<0.01 P群 vs L群

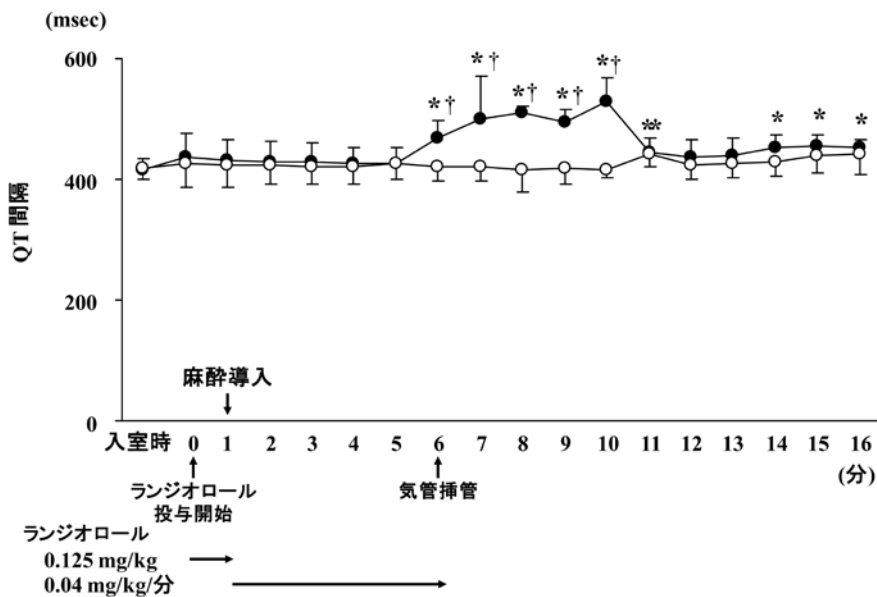


図3 QT 間隔の変動

●: P群 (生理食塩水群), ○: L群 (ランジオロール群). 平均±標準偏差. *p<0.01 vs 入室時. **p<0.05 vs 入室時. †p<0.01 P群 vs L群

散分析により検定を行い, post hoc testとしてScheffe 検定を用いて行った. 尚, p<0.05である場合, 有意差ありとした.

結 果

表1に両群の患者背景を示すが, 年齢, 性別, 身長, 体重において有意差は認めなかった.

図1に示すように, 両群において有意なMAPの上昇が気管挿管の直後から2分後まで観察され, 両群間に有意差はなかった. ランジオロールの投与開始2分後より研究終了までの間, P群と比較してL群のRR間隔は有意に延長していた(図2).

L群のQT間隔は気管挿管直後より4分後まで, P群と比較して有意に短縮した(図3). 一方, L群のQTc間隔

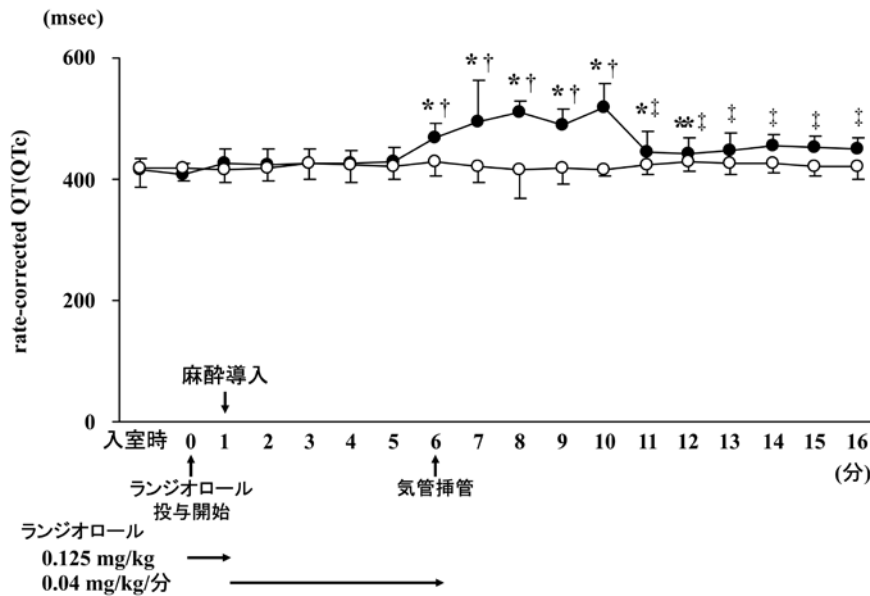


図4 rate-corrected QT (QTc) の変動

●：P群（生理食塩水群），○：L群（ランジオロール群）．平均±標準偏差．* $p < 0.01$ vs 入室時．** $p < 0.05$ vs 入室時．† $p < 0.01$ P群 vs L群．‡ $p < 0.05$ P群 vs L群

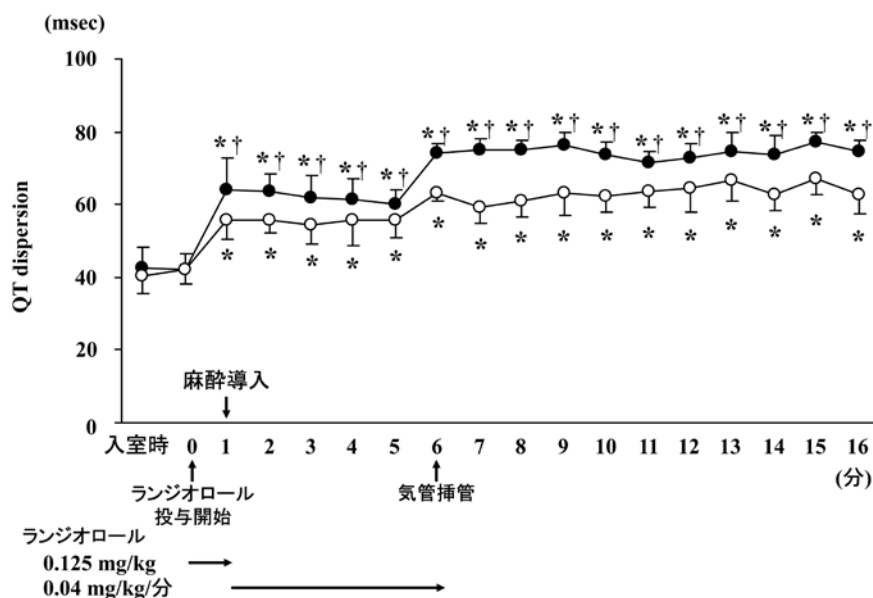


図5 QT dispersion (QTD) の変動

●：P群（生理食塩水群），○：L群（ランジオロール群）．平均±標準偏差．* $p < 0.01$ vs 入室時．† $p < 0.01$ P群 vs L群．

は気管挿管直後より研究終了後まで，P群と比較して有意に低値を示した（図4）。

図5に示すように，L群のQTDはランジオロール投与開始1分後より研究終了後まで，P群と比較して有意に低値を示した．入室時のL群とP群のQTDがそれぞれ 40.5 ± 4.8 msec， 42.6 ± 5.8 msecと両群間に有意差はなかったが，最大時のL群とP群のQTDは 66.9 ± 4.0 msec（ラ

ンジオロール投与開始15分後）， 76.3 ± 3.6 msec（生理食塩水投与開始9分後）であった（ $p < 0.01$ ）．L群のQTcDもQTDと同様，ランジオロール投与開始1分後より研究終了まで，P群と比較して有意に低値を示した（図6）．入室時のL群とP群のQTcDがそれぞれ 42.6 ± 3.8 msec， 41.7 ± 6.7 msecと両群間に有意差はなかったが，最大時のL群とP群のQTcDは 65.7 ± 2.3 msec（ラン

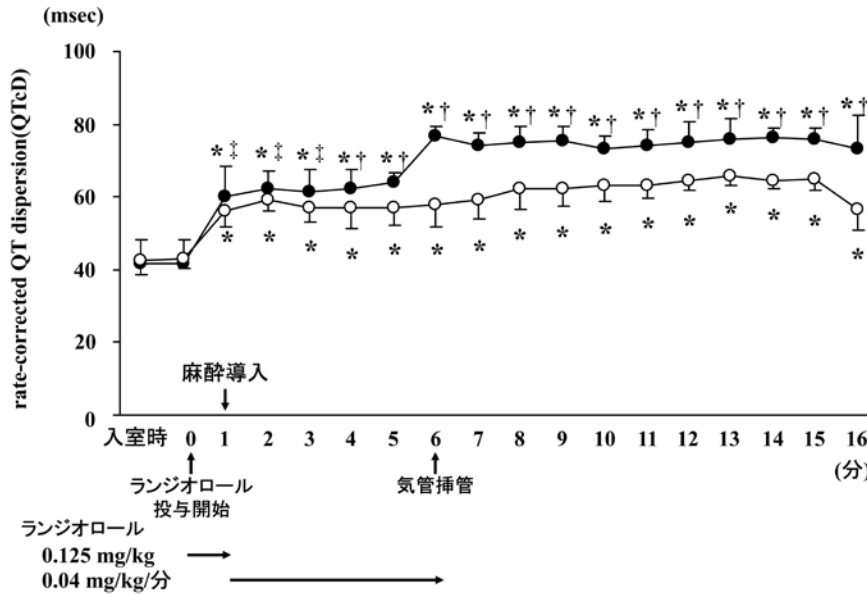


図6 rate-corrected QTD (QTcD) の変動

●: P群 (生理食塩水群), ○: L群 (ランジオロール群). 平均±標準偏差. * $p < 0.01$ vs 入室時. † $p < 0.01$ vs L群. ‡ $p < 0.05$ vs L群

ジオロール投与開始13分後), 74.3 ± 3.8 msec (生理食塩水投与開始6分後)であった ($p < 0.01$). 尚, 両群とも QTDおよびQTcDは麻酔導入により増大し, 気管挿管直後のQTD (P群; 74.2 ± 2.3 msec, L群; 63.3 ± 2.9 msec) およびQTcD (P群; 76.8 ± 2.8 msec, L群; 58.1 ± 6.4 msec) はP群がL群と比較して有意に高値であった ($p < 0.01$).

本研究中, 両群とも呼気終末二酸化炭素分圧は35~39 mmHgに維持された.

考 察

β 受容体遮断薬は高血圧, 虚血性心疾患, うっ血性心不全や上室性あるいは心室性不整脈の治療に用いられてきた. ほとんどの β 受容体遮断薬は安静時にはその効果は少なく, 交感神経系が興奮した際にその効果を発揮する. それ故に, β 受容体遮断薬は不測の心拍数上昇を抑制するとされている. 近年, 喉頭鏡操作や気管挿管に伴う循環動態の変動を予防する目的で, エスモロールやランジオロールのような短時間作用性の β 受容体遮断薬が使用されている^{18~23}. 新しい超短時間作用性の β 受容体遮断薬であるランジオロールは, 気管挿管に伴う心血管系合併症の新たな予防薬として注目されている^{1,24}. 本研究では, これまでに検討されていなかった気管挿管操作に伴うQT間隔およびQTDの変化に対するランジオロールの予防効果について検討した. そして, ランジオロールの予防投与が気管挿管に伴うQT間隔, QTc間

隔, QTD, QTcDの増大を抑制することを明らかにした. これらの上昇は不整脈の要因となりうることから, ランジオロールの予防投与が気管挿管中の不整脈の発生をより減少させることが示唆された. 喉頭鏡操作や気管挿管は血漿中のカテコラミン濃度を上昇させることにより前負荷を増強させるため²⁵, ランジオロールのような β 受容体遮断薬はカテコラミンの放出による循環動態の変動を抑制するかもしれない.

本研究で使用したプロポフォールやセボフルランのような麻酔薬は, QT間隔, QTc間隔, QTD, QTcDに影響を及ぼすことが知られている. プロポフォールによる麻酔導入や全静脈麻酔はQTを縮小するが^{25,26}, QTc間隔は縮小しない²⁵. また, セボフルランはQT間隔, QTc間隔, QTD, QTcDを増大する^{26,27}. 臨床では, 導入においてプロポフォールとセボフルランは同時に使用されることが多く, 麻酔導入後にQT間隔とQTc間隔に変化がなかったのは, プロポフォールとセボフルランの相互作用によるかもしれない. 本研究では, QTDとQTcDが麻酔導入後有意に増大したが, その値はP群に比べL群が低かった. それゆえに, ランジオロールは麻酔導入に伴うQTDやQTcDの増大を抑制させる作用を有する可能性が示唆された.

ランジオロールは, 血漿中の偽性コリンエステラーゼや肝臓のカルボキシルエステラーゼにより速やかに不活化した代謝産物であるM1で加水分解され, 尿中に排泄されるため, その血中半減期は約3.5分と非常に短い⁷.

ランジオロールの血中半減期はこれまでに使用されていたエスモロール(血中半減期は約9.2分²⁸⁾)と比較しても短い。短い半減期を特徴とするランジオロールでは、その投与中止により効果が速やかに消失するため、副作用の発生を抑えるなどの利点が考えられる。また、ランジオロール($\beta_1/\beta_2=255$)はエスモロール($\beta_1/\beta_2=33$)と比較して β_1 受容体選択性が高く²⁹⁾、血管拡張に伴う血圧低下の副作用が少ない³⁰⁾。Yamazakiら¹⁾の報告では、0.1もしくは0.3 mg/kgのランジオロール投与が気管挿管に伴う心拍数の上昇を抑制したが、血圧の低下は見られていない^{24,31)}。本研究で用いたランジオロールの投与量(0.125 mg/kgを1分間で単回投与し、以降0.04 mg/kg/分で持続投与)の決定は、セボフルラン麻酔においてランジオロールが気管挿管に伴う循環動態の変動を抑えたという過去の報告を参考にした。

本研究では、両群とも不整脈の発生は1例もみられなかった。これは心血管系の合併症のない患者を本研究の対象に選んだためであろう。しかし、過去の研究では、心筋虚血^{10~12)}、くも膜下出血³²⁾や糖尿病^{33,34)}を有する患者ではQTDの増大が観察されている。このような患者では、血圧への影響の少ないランジオロールは、麻酔導入や気管挿管時の不整脈の発生を予防するうえで有用であるかもしれない³⁵⁾。

結 論

本研究において、麻酔導入中や気管挿管後のQT間隔、QTc間隔、QTD、QTcDの上昇を新しい超短時間作用性 β 受容体遮断薬であるランジオロールが抑えることを明らかにした。そして、麻酔中や気管挿管後の循環系合併症の予防に対しては、ランジオロールの0.125 mg/kgの単回投与に引き続く0.04 mg/kg/分の持続投与が有用と思われた。

謝 辞 稿を終えるにあたり、ご指導を承りました獨協医科大学麻酔科学教室の北島敏光教授、濱口眞輔准教授、山口重樹准教授、恵川宏敏非常勤講師、同循環器内科学教室南順一講師に感謝いたします。

文 献

- 1) Yamazaki A, Kinoshita H, Shimogai M, et al : Landiolol attenuates tachycardia in response to endotracheal intubation without affecting blood pressure. *Can J Anesth* **52** : 254-257, 2005.
- 2) Yoshida Y, Hongo T, Sakamoto A, et al : Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic patient with landiolol. *Anesth Analg* **100** : 294, 2005.
- 3) Goyagi T, Tanaka M, Nishikawa T : Landiolol attenuates the cardiovascular response to tracheal intubation. *J Anesth* **19** : 282-286, 2005.
- 4) Mayahara T, Goto M, Sato M, et al : Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm during landiolol infusion. *J Anesth* **18** : 304-306, 2004.
- 5) Ogata J, Yokoyama T, Okamoto T, et al : Managing a tachyarrhythmia in a patient with pheochromocytoma with landiolol, a novel ultrashort-acting beta-adrenergic blocker. *Anesth Analg* **97** : 294-295, 2003.
- 6) Ogata J, Okamoto T, Minami K : Landiolol for the treatment of tachyarrhythmia associated with atrial fibrillation. *Can J Anesth* **50** : 753, 2003.
- 7) Murakami M, Furuie H, Matsuguma K, et al : Pharmacokinetics and pharmacodynamics of landiolol hydrochloride, an ultra short-acting beta 1-selective blocker, in a dose escalation regimen in healthy male volunteers. *Drug Metab Pharmacokinet* **20** : 337-344, 2005.
- 8) Day CP, McComb JM, Campbell RWF : An indication of arrhythmic risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* **63** : 342-344, 1990.
- 9) De Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, et al : QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly : the Rotterdam study. *Circulation* **97** : 467-472, 1998.
- 10) Dabrowski A, Kramarz E, Piotrowicz R : Dispersion of QT interval following ventricular premature beats and mortality after myocardial infarction. *Cardiology* **91** : 75-80, 1999.
- 11) Okin PM, Devereux RB, Howard BV, et al : Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. The strong heart study. *Circulation* **101** : 61-66, 2000.
- 12) Zaidi M, Roberts A, Fesler R, et al : Dispersion of ventricular repolarization : A marker of ventricular arrhythmias in patients with previous myocardial infarction. *Heart* **78** : 371-375, 1997.
- 13) Lee KW, Okin PM, Kligfield P, et al : Precordial QT dispersion and inducible ventricular tachycardia. *Am Heart J* **134** : 1005-1013, 1997.
- 14) Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S : Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **74** : 550-553, 1994.

- 15) McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A : Accuracy of four automatic QT measurement techniques in cardiac patients and healthy subjects. *Heart* **76** : 422-426, 1996.
- 16) Xue Q, Reddy S : Algorithms for computerized QT analysis. *J Electrocardiol* **30** : S181-S186, 1998.
- 17) Fisch C : Electrocardiography. In : Braunwald E, ed. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp114, 1997.
- 18) Tan PH, Yang LC, Shih HC, et al : Combined use of esmolol and nicardipine to blunt the haemodynamic changes following laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesthesia* **57** : 1207-1212, 2002.
- 19) Menigaux C, Guignard B, Adam F, et al : Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth* **89** : 857-862, 2002.
- 20) Figueredo E, Garcia-Fuentes EM : Assessment of the efficacy of esmolol on the haemodynamic changes induced by laryngoscopy and tracheal intubation : a meta-analysis. *Acta Anaesth Scand* **45** : 1011-1022, 2001.
- 21) Maguire A, Thompson JP, Guest C, et al : Comparison of the effects of intravenous alfentanil and esmolol on the cardiovascular response to double-lumen endobronchial intubation. *Anaesthesia* **56** : 319-325, 2001.
- 22) Atlee JL, Dhamee MS, Olund TL, et al : The use of esmolol, nicardipine, or their combination to blunt hemodynamic changes after laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth Analg* **90** : 280-285, 2000.
- 23) Chung KS, Sinatra RS, Chung JH : The effect of an intermediate dose of labetalol on heart rate and blood pressure responses to laryngoscopy and intubation. *J Clin Anesth* **4** : 11-15, 1992.
- 24) Oda Y, Nishikawa K, Hase I, et al : The short-acting β_1 -adrenoceptor antagonists esmolol and landiolol suppress the bispectral index response to tracheal intubation during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* **100** : 733-737, 2005.
- 25) Tanskanen PE, Kyttä JV, Randell TT : QT interval and QT dispersion during the induction of anaesthesia in patients with subarachnoid haemorrhage : a comparison of thiopental and propofol. *Eur J Anaesth* **19** : 749-754, 2002.
- 26) Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loeckinger A, et al : Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg* **90** : 25-29, 2000.
- 27) Güler N, Bilge M, Eryonucu B, et al : The effects of halothane and sevoflurane on QT dispersion. *Acta Cardiol* **54** : 311-315, 1999.
- 28) Sum CY, Yacobi A, Kartzinel R, et al : Kinetics of esmolol, an ultra-short-acting beta blocker, and of its major metabolite. *Clin Pharmacol Ther* **34** : 427-434, 1983.
- 29) Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, et al : Development of highly cardioselective ultra short-acting β -blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull* **40** : 1462-1469, 1992.
- 30) 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 Anesth* **48** : 985-989, 2001.
- 31) 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* **19** : 523-529, 2007.
- 32) Randell T, Tanskanen P, Scheinin M, et al : QT dispersion after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesth* **11** : 163-166, 1999.
- 33) Aytemir K, Aksoyek S, Ozer N, et al : QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* **65** : 45-50, 1998.
- 34) Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Komiya I, Takasu N : Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* **78** : 1057-1059, 1996.
- 35) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al : Pharmacokinetics of landiol hydrochloride, a new ultra-short-acting β -blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* **68** : 143-150, 2000.