

機関番号：14202

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592119

研究課題名（和文）：過大侵襲時における免疫修飾作用としての超短時間作用型 $\beta$ 1遮断薬の心筋に対する効果研究課題名（英文）：Effect of ultra short-acting  $\beta$ 1-adrenergic receptor blocker on cardiac muscle as an immunomodulation therapy under excessive stress.

研究代表者

辻田 靖之 (TSUJITA YASUYUKI)

滋賀医科大学・医学部・講師

研究者番号：60343224

研究成果の概要（和文）：

全身性炎症反応症候群（SIRS）による頻脈性の発作性心房細動に対してランジオロールを投与した症例で心拍数と血圧、血行動態、投与前後の炎症性サイトカイン濃度の変化を調べ、他剤（ジゴキシン、シベンゾリン、ベラパミル）と効果を比較した。ランジオロール投与により心拍数は大きく低下、血圧は軽度低下、心係数は低下、一回拍出係数は増加、IL-6濃度が低下した。他剤より心拍数低下作用が強く、血圧低下作用は同等であった。除細動効果はジゴキシン、ベラパミルより高く、シベンゾリンに匹敵した。

研究成果の概要（英文）：

Patients of paroxysmal atrial fibrillation with a rapid ventricular response caused by SIRS were injected with landiolol, a short-acting selective  $\beta$ 1-adrenergic receptor blocker and the changes in heart rate and blood pressure were recorded, hemodynamic parameters including cardiac index were measured, and the serum levels of inflammatory cytokines were measured. Next, we compared the effects of landiolol, digoxin, cibenzoline, and verapamil for patients with paroxysmal atrial fibrillation and a rapid ventricular response caused by SIRS. Landiolol certainly decreased the heart rate without inducing a massive decline in blood pressure. Landiolol decreased cardiac index, but increased the stroke volume index. Landiolol decreased the serum levels of interleukin-6. Landiolol decreased the heart rate more than the other drugs. The blood pressure lowering effect of landiolol was comparable to those of cibenzoline and verapamil. The success rate of pharmacological cardioversion using landiolol was higher than that using digoxin or verapamil, and was nearly equal to that using cibenzoline.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：集中治療医学、 $\beta$ 遮断薬

## 1. 研究開始当初の背景

これまで集中治療室で使用できる静注 $\beta$ 遮断薬はプロプラノロールのみであった。プロ

プラノロールは副作用のため周術期の使用が容易ではなかった。近年、超短時間作用型 $\beta$ 1遮断薬としてエスマロールとランジオロ

ールが発売された。これらのβ1遮断薬は周術期において心筋虚血予防から心筋保護作用があることは報告されている。しかし、炎症性サイトカインを介した心筋への作用についての報告はほとんどない。本研究では、過大侵襲時における免疫修飾作用としての超短時間作用型β1遮断薬の心筋に対する効果について検討する。

## 2. 研究の目的

「過大侵襲時において超短時間作用型β1遮断薬は免疫反応を修飾して心筋を保護する」という仮説に基づいて行う。具体的な目的は次の通りである。

1. 周術期頻脈性不整脈患者において超短時間作用型β1遮断薬は免疫反応を修飾することにより心機能を改善するか調べる。
2. 敗血症ラットモデルにおいて超短時間作用型β1遮断薬は免疫反応を修飾することにより心筋を保護するか調べる。

## 3. 研究の方法

過大侵襲時における免疫修飾作用としての超短時間作用型β1遮断薬の心筋に対する効果を調べるため、全身性炎症反応症候群(SIRS)の診断基準を満たす患者の頻脈性の発作性心房細動(粗動)に対してランジオロールを投与した症例について心拍数・血圧(n=16)、心係数等の血行動態(n=9)を測定し、炎症の程度とランジオロールの効果との関連について検討し、また、ランジオロール投与前後の炎症性サイトカイン濃度の変化を測定した(n=6)。次にランジオロール(n=15)、ジゴキシシン(n=23)、シベンゾリン(n=19)、ベラパミル(n=21)単独使用時の血行動態変化を比較した。

## 4. 研究成果

ランジオロール投与前後の心拍数  $149 \pm 22 \rightarrow 88 \pm 16$  bpm ( $P < 0.0001$ ) (図1 A)、収縮期血圧  $120 \pm 21 \rightarrow 112 \pm 25$  mmHg ( $P = n.s.$ ) (図1 B)、拡張期血圧  $66 \pm 15 \rightarrow 60 \pm 12$  mmHg ( $P < 0.005$ ) (図1 C)、心係数  $3.16 \pm 1.04 \rightarrow 2.44 \pm 0.44$  L/min/m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ) (図2 E)、1回拍出係数  $21.6 \pm 5.7 \rightarrow 29.2 \pm 7.0$  ml/beat/m<sup>2</sup> ( $P < 0.05$ ) (図2 F)であった。

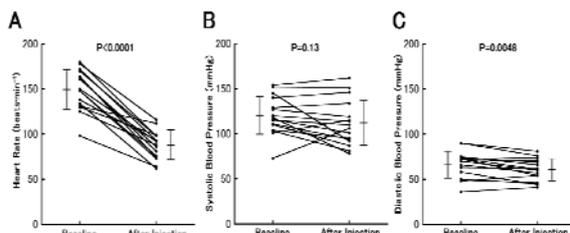


図1：ランジオロール投与による心拍数(A)、収縮期血圧(B)、拡張期血圧(C)の変化

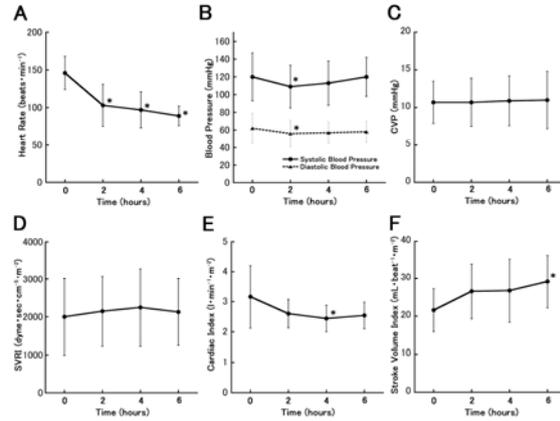


図2：ランジオロール投与による血行動態の変化 (A)心拍数、(B)収縮期血圧、(C)拡張期血圧、(D)体血管抵抗係数、(E)心係数、(F)一回拍出係数  
\* $P < 0.05$  vs. baseline.

ランジオロール投与前の白血球数やCRP値とランジオロールの効果との間には関連は認めなかったが、SIRS診断基準の白血球数該当患者(白血球数  $> 12,000/\text{mm}^3$  あるいは  $< 4,000/\text{mm}^3$  あるいは幼弱球数  $> 10\%$ )では血圧低下作用が収縮期で有意に強く ( $P = 0.0016$ )、拡張期で強い傾向があり ( $P = 0.1217$ )、心拍数低下作用が弱い傾向にあった ( $P = 0.1351$ )。心係数低下作用や一回拍出係数増加作用に有意差はなかった。以上より白血球数増加を伴うSIRS患者ではランジオロールにより心拍数は下がりにくく、血圧は下がりやすいことが示唆された。

ランジオロール投与前後の血中サイトカインの変化について、IL-6濃度は投与前と投与12時間後で  $535 \pm 676 \rightarrow 249 \pm 215$  pg/ml ( $P = 0.2093$ )であり、対数変換すると有意差を認めた ( $P = 0.0141$ )。IL-10は  $11.0 \pm 10.0 \rightarrow 8.0 \pm 12.8$  pg/ml ( $P = 0.3446$ )、TNF- $\alpha$ は  $3.90 \pm 2.97 \rightarrow 3.35 \pm 1.58$  pg/ml ( $P = 0.3822$ )で線形、対数ともに投与前後で有意差は認めなかった。以上よりランジオロール投与によりIL-6濃度が低下することが判明した。

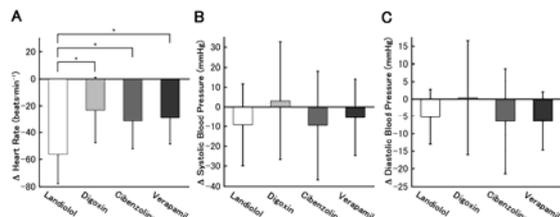


図3：ランジオロール(n=15)、ジゴキシシン(n=23)、シベンゾリン(n=19)、ベラパミル(n=21)投与による心拍数(A)、収縮期血圧(B)、拡張期血圧(C)の変化  
\* $P < 0.05$

薬剤別解析では、心拍数変化量がランジオロール  $-56 \pm 22$ 、ジゴキシン  $-23 \pm 25^*$ 、シベンゾリン  $-31 \pm 21^*$ 、ベラパミル  $-29 \pm 20\text{bpm}^*$  (\*  $P < 0.05$  対 ランジオロール) であり、ランジオロールは他の抗不整脈薬と比較して有意に心拍数を減少させていたが(図 3 A)、収縮期(図 3 B) および拡張期血圧変化量(図 3 C) は薬剤間で有意差を認めなかった。薬剤投与により洞調律に戻ったのはランジオロール 60%、ジゴキシン 26%、シベンゾリン 63%、ベラパミル 19%であり、除細動効果はジゴキシン、ベラパミルより有意に高く( $P < 0.05$ )、シベンゾリンに匹敵した。(図 4)。

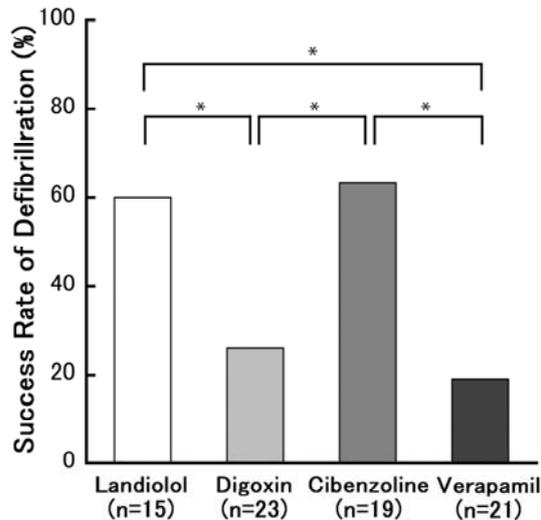


図 4 : ランジオロール (n=15)、ジゴキシン (n=23)、シベンゾリン (n=19)、ベラパミル (n=21) 投与による除細動成功率  
\* $P < 0.05$

ランジオロールの適応について、現在は手術時、手術後の頻脈性不整脈に限定されているが、交感神経活性は手術時、手術後だけではなく、SIRS の時も亢進すると考えられる。SIRS の原因疾患である重症感染症や急性期循環器疾患では心機能が低下することがよくあり、このような時の頻脈性の発作性心房細動に対してカルシウム拮抗薬やナトリウムチャンネル遮断薬は陰性変力作用のため使いにくい。本研究からランジオロールは血圧低下作用が少なく、心機能低下例でも少量から開始し、漸増することで使用可能であった。以上より SIRS の時の心機能低下を伴う頻脈性の発作性心房細動にランジオロールは良い適応であると考えられる。

敗血症ラットモデルを用いた研究については、齧歯類ではランジオロールの代謝速度がヒトと異なり著しく速く in vivo 研究は実行が困難であることが判明したため遂行できなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1) 辻田靖之、山根哲信、浜本徹、早藤清行、藤野和典、松村一弘、五月女隆男、江口豊. 全身性炎症反応症候群による頻脈性心房細動に対するランジオロールの有効性. 日本集中治療医学会雑誌、印刷中、(査読有).
- 2) Tamaki S, Nakamura Y, Tabara Y, Okamura T, Kanda H, Kita Y, Kadowaki T, Tsujita Y, Chowdhury Turin T, Horie M, Miki T, Ueshima H. Association between polymorphism of the AGTR1 and cardiovascular events in a Japanese general sample (The Shigaraki Study). *Int J Cardiol* 2009; 136: 354-355 (査読有).
- 3) Tsujita Y, Kunitomo T, Fujii M, Furukawa S, Otsuki H, Fujino K, Hamamoto T, Tabata T, Matsumura K, Sasaki T, Saotome T, Kawai H, Matsumoto T, Maeda K, Horie M, Eguchi Y. A surviving case of mitochondrial cardiomyopathy diagnosed from the symptoms of multiple organ dysfunction syndrome, *Int J Cardiol* 2008; 128: e43-e45 (査読有).
- 4) Konishi H, Tabata T, Tsujita Y, Hamamoto T, Matsumura K, Fujino K, Otsuki H, Furukawa S, Sasaki T, Saotome T, Eguchii Y, Sumi M, Sudo M, Uenishi K, Hoshino N, Minouchi T, Yamaji A. Toxicokinetics of digoxin that was ingested with suicidal intent: Report of a nonfatal case. *Jpn J TDM* 2008; 25: 104-109 (査読有).

[学会発表] (計 9 件)

- 1) 辻田靖之. 敗血症の診断と治療、最近の話題. 能登川医師団勉強会 講演 (2011年5月10日 東近江)
- 2) 辻田靖之. SIRS による頻脈性心房粗動・細動に対する塩酸ランジオロールの有効性. 第4回県北周術期管理懇話会 特別講演 (2011年4月1日 佐世保)
- 3) 辻田靖之、松山千穂、青井良太、早藤清行、山根哲信、松浪薫、浜本徹、松村一弘、五月女隆男、江口豊. 当院における重症敗血症の治療成績と国際比較. 第38回日本集中治療医学会学術集会 (2011年2月24日 横浜)
- 4) 辻田靖之. SIRS による頻脈性心房粗動・細動に対する最新の治療方針. 呼

吸循環・集中治療セミナー（2010年1月20日 大津）

- 5) 辻田靖之、浜本徹、古川智之、早藤清行、布施郁子、藤野和典、松村一弘、五月女隆男、江口豊。SIRSによる頻脈性心房粗動・細動に対する塩酸ランジオロールの有効性。第36回日本集中治療医学会学術集会 ワークショップ（2009年2月26日 大阪）
- 6) 辻田靖之。周術期管理における $\beta_1$ 遮断薬使用の実際。彦根地区循環管理勉強会（2008年9月9日 彦根）
- 7) 辻田靖之。周術期管理における $\beta_1$ 遮断薬使用の実際。近江八幡地区循環管理勉強会（2008年9月2日 近江八幡）
- 8) 井上明星、辻田靖之、浜本徹、木村匡男、細川慎一、古川智之、大槻秀樹、藤野和典、松村一弘、佐々木禎治、五月女隆男、江口豊。SIRSによる頻脈性心房細動、心房粗動にランジオロールが有効であった2症例。第53回日本集中治療医学会近畿地方会（2008年6月28日 京都）
- 9) 辻田靖之。周術期管理における $\beta_1$ 遮断薬使用の実際。湖南救急集中治療セミナー（2008年5月10日 草津）

[図書] (計1件)

- 1) 辻田靖之 原著翻訳。大動脈の疾患・四肢の血管疾患。“ハリソン内科学 第3版 (原著第17版)” 福井次矢、黒川清 編集。メディカル・サイエンス・インターナショナル。pp1625-1637, 2009.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

辻田 靖之 (TSUJITA YASUYUKI)  
滋賀医科大学・医学部・講師  
研究者番号：60343224

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

江口 豊 (EGUCHI YUTAKA)  
滋賀医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00263054

五月女 隆男 (SAOTOME TAKAO)  
滋賀医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：60311726

浜本 徹 (HAMAMOTO TETSU)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40378469

山根 哲信 (YAMANE TETSUNOBU)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：50464194

早藤 清行 (HAYAFUJI KIYOYUKI)  
滋賀医科大学・医学部・助教  
研究者番号：10447881