

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：82302

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26861256

研究課題名(和文)小児心臓外科手術に於けるランジオロールの薬物動態解明とBCHE遺伝子多型の解析

研究課題名(英文)The relationship between landiolol and BCHE in the pediatric patients with congenital heart disease.

研究代表者

松本 直樹 (MATSUMOTO, Naoki)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：80631514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：術中から術後に遮断薬ランジオロールの投与を受けた、人工心肺下心臓外科手術を予定された小児先天性心疾患患者において、butyrylcholinesterase(BCHE)活性がランジオロールの薬物動態とランジオロールが有すると考えられる心筋保護効果に及ぼす影響を、心筋障害マーカー、心機能及び予後因子の観点から検討した。

循環動態が不安定な術中及び術直後では、ランジオロールの薬物動態及び心筋保護効果はBCHE活性よりも心拍出量に影響され、循環動態が安定した状態ではBCHE活性による影響を受けることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：The effects of butyrylcholinesterase (BCHE) on the pharmacokinetics and myocardial protective effect of beta-blocker, landiolol, were investigated in myocardial damage markers, cardiac function, and prognostic factor.

The pharmacokinetics and myocardial protective effects of landiolol were altered by the hemodynamic change during the cardiac surgery, and modified by BCHE in the post operative state.

研究分野：麻酔科

キーワード：先天性心疾患 遮断薬 butyrylcholinesterase 遺伝子多型

### 1. 研究開始当初の背景

単心室症を代表とする小児先天性心疾患は、根治に至るまでに肺動脈絞扼術、シャント手術等を経て、Fontan 手術に至るといった数年間に渡る度重なる手術を必要とし、これらの手術の多くは人工心肺を用いた心停止下手術である。心停止下に施行する心臓手術に於いては、手術中から術後にかけて様々な要因で心筋障害及び心機能低下が発生し、短期から長期的な予後に影響する可能性がある。それらの要因の中でも、常に心臓が晒されると考えられるストレスは、大動脈遮断中の心筋障害と遮断解除後の冠動脈再灌流である。これまで心筋保護液の開発や、投与方法などの検討がなされてきた結果、術後の心機能の維持や術後の改善に寄与するなどの成果をあげているが、未だ絶対的な心筋保護法は存在しない。現在の標準的な hyperkalemic cardioplegic solutions による depolarized arrest に於いては、静止膜電位の変化が心筋細胞内 Ca 濃度の上昇を惹起し、虚血再灌流障害の原因となる(Ann Thorac Surg 1999;68:1960)。実際、心停止下に施行する心臓手術に於いては術後早期より心筋障害マーカーとして有用である血中心筋トロポニン I(cTnI)の増加で示される心筋障害が生じ、その程度が心臓手術後の短期から長期の予後を推測する重要な因子であることが示されている(Circulation 2006;114:1468)。

ランジオロールは、頻脈性不整脈の治療及び予防に広く用いられている超短時間作用型 ブロッカーであり、心筋保護効果を有することが報告されている(Free Radic Res 2007;41:757)。ランジオロールの薬理学的な心筋保護効果の作用機序としては、頻脈の予防、虚血・再灌流による心筋障害を抑制する Preconditioning 作用の増強、抗炎症作用等が指摘されている(Asian Cardiovasc Thorac Ann 2006 Jun;14:239)。近年、小児先天性心疾患、特にファロー四徴症患者に於いて、心内修復術中のランジオロール投与が低酸素発作の予防及び術後経過の改善に有効である可能性が指摘されている(Thorac Cardiovasc Surg 2013;61:154)。しかし、小児先天性心疾患患者に於けるランジオロール投与方法は確立されておらず、心筋保護効果の作用機序については動物実験の報告に留まっている。

ランジオロールは、血中で butyrylcholinesterase(BCHE)により、肝臓で carboxyesterase により代謝されるが、これまでの我々の検討では、ヒトに於いてランジオロールは主に BCHE により代謝されており、その薬物動態は成人心臓外科手術中の循環変動により影響を受けることが明らかになった(Biol. Pharm. Bull. 2012;35:1655)。しかし、小児先天性心疾患患者では、心内シャントが存在し、肺循環を経た薬剤の一部は左右シャントにより再度肺循環へ回る可能性があり、他方で右左シャントにより一部肺

循環を経由せず体循環へ達する可能性があることから、成人心臓外科患者とは薬物動態が異なる可能性があるが、これまで小児先天性心疾患患者に於けるランジオロールの薬物動態に関する報告はない。

ランジオロールの代謝に寄与する BCHE は、エステル結合を有する様々な薬剤を加水分解する酵素として重要であるが、遺伝子多型が報告されており、usual (U) variant の他に、BCHE の酵素活性を低下させる質的変異の atypical (A) variant, fluoride-resistant (F) variant, silent (S) variant, さらに BCHE の活性を変化させず血中濃度を低下させる量的変異の H variant, J variant, Kalow (K) variant が存在し、特に A variant 及び K variant が頻度の高い遺伝子変異であることが知られている(Curr Pharmacogenomics 2004;2:119)。BCHE により代謝される succinylcholine と mivacurium は、BCHE の遺伝子変異のある患者では、作用時間が延長することが報告されている(Anesthesiology 2005;102:531)。しかし、ランジオロールについては、これまで BCHE の遺伝子多型と薬物動態との関連を明らかにした報告はない。

心停止下に施行する心臓手術に於いては、上記の如く術後の cTnI の増加で示される心筋障害や心機能マーカーである N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) の増加で示される心機能低下が存在していることが報告されているが、その主な要因の一つに、心停止下の心臓手術では常に発生し得る、大動脈遮断による冠動脈虚血・再灌流による反応が考えられる。ここで、心筋の再灌流障害は、再灌流開始からわずか数分以内に発生することが報告されている(Basic Res Cardiol 2005;100:295)。したがって、ランジオロールを人工心肺前後で投与することで、人工心肺前の低酸素発作を予防し、かつ大動脈遮断解除による再灌流に起因する心筋障害及び心機能低下を抑制し、さらには術後の予後が改善する可能性があると考えられる。特に小児先天性心疾患患者は数度の心停止下手術を必要とすることがある為、心筋保護の手法を確立することは臨床に於いて非常に大きな利点があると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、小児先天性心疾患に対する心停止下心臓外科手術の予定患者を対象都市、術中の循環変動と心内修復及び術後の循環変動が人工心肺前後に投与するランジオロールの薬物動態に及ぼす影響を検討し、butyrylcholinesterase(BCHE)の遺伝子変異がランジオロールの薬物動態に及ぼす影響を明らかにすることで、小児心臓外科手術中に於ける心筋保護効果を得るランジオロールの投与方法を確立することである。

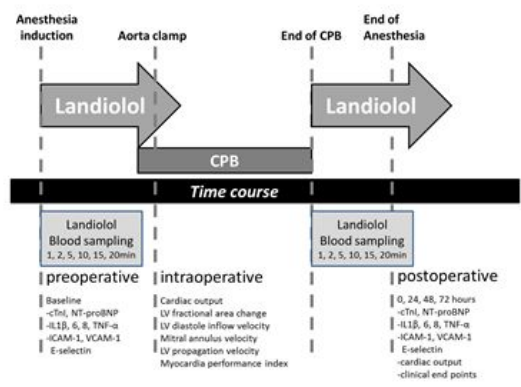
### 3. 研究の方法

本研究は、群馬県立小児医療センターに於いて、人工心肺を用いた心停止下に予定心臓外科手術を受ける小児先天性心疾患患者で、術前にβブロッカーを内服しており、周術期にランジオールを投与する症例を対象とした。

除外基準：冠動脈病変を有する例、心不全例、左室駆出率もしくは右室駆出率が40%未満の症例、結構動態が不安定で薬剤または機械的補助を受けている症例、肝機能低下症例、腎機能低下症例、気管支喘息患者。

麻酔方法、循環動態パラメータ測定、心機能評価：セボフルラン、フェンタニル、ロクロニウムで麻酔導入し、セボフルラン、レミフェンタニルの持続投与、ロクロニウムの間欠投与もしくは持続投与で麻酔維持を行った。麻酔導入後に経食道心エコー（TEE）を挿入し、動脈圧ライン、中心静脈カテーテルを留置し、インピーダンス心拍出量計を装着し、術後ICU入室時、24、48、72時間後まで動脈圧、中心静脈圧、心拍出量を測定した。麻酔導入後、中心静脈カテーテルをよりランジオールを5μg/kg/minで投与開始し、PICU入室後、内服が再開されるまで継続投与した。循環動態の変化により、ランジオールの投与量を1μg/kg/minずつ増減した。人工心肺離脱後にTEEにより、またPICU入室後は経胸壁エコーにより心機能の評価した。

検体の採取：手術開始前、術後PICU入室時、術後24時間、48時間、72時間にそれぞれ動脈ラインより採血し、3000rpmで15分間遠心分離し、上清を-80℃で凍結保存した。また、術後7日、1か月で静脈血を採取した。ランジオール測定用検体は採血後直ちにフィゾスチグミンを添加し、血中偽コリンエステラーゼ活性を阻害することでランジオールの分解を抑制した。



#### 4. 研究成果

症例：先天性心疾患に対し、心停止下心臓外科手術を受け、術中から術後にランジオールを投与した31例を対象とした。ファロー四徴症・両大血管右室起始症が16例、単心室症に対するGlenn手術が7例、Fontan手術が4例、Norwood手術1例、心室中隔欠損

症2例、総肺静脈還流異常症1例であった。

BCHE：BCHEは4例が異常高値であったが、低値症例はいなかった。ランジオール投与中、BCHE活性異常を疑う症例もいなかった。BCHE値と心機能及び予後因子との関連を検討するため、下限を200IU/L、上限を450IU/Lとし、それぞれ低値群（1例）、正常値群（22例）、高値群（8例）に分類した。

BCHE値は低値群197IU/L、正常値群370.3±63.2IU/L、高値群625.4±147.6IU/Lであった。

U variantのAllele Frequencyは0.85であり、次に多いK variantは0.128と報告されている。BCHE concentration減少症例はいなかったことから、本研究では症例数が少なく、前例がU variantであったと考えられる。

心筋障害マーカー：TnIはPICU入室時が8.1±8.7ng/mlでピークとなり、その後減少傾向となったが、症例によりばらつきが多かった。CK/CK-MBの平均値は正常群が高値群よりも術後24時間（1247.3/65.3対1079/42.6）で高値を示し、術後48時間（529.8/19.3対585.3/10.2）、術後72時間（215.5/8.1対245.6/8.8）では高値群が高値を示した。低値群はいずれも低値を示したが、人工心肺時間が短く、心筋切開を行わなかったことが影響したと考えられる。BNPは正常値群で高値群よりも高値を示したが、ばらつきが多かった。

心機能評価：術中の経食道心エコーでは、心停止時間が長い症例はより多くのカテコラミンを必要とした。駆出率（EF）/短縮率（FS）は、術前では正常値群が大きく（71.0±10.5%/51.4±18.5%対68.0±12.8%/47.1±18.7%）術後は高値群が大きかった（49.8±18.3%/31.6±6.4%対49.8±18.3%/32.6±5.1%）。

ランジオール血中濃度：投与後、定常状態では0.21-0.36μg/mLであったが、同一症例でもばらつきがあり、循環動態の変動による影響を反映していたと考えられた。

予後因子の評価：気管挿管日数及び術後在院日数は差がなく、PICU滞在日数は高値群よりも正常値群が短かった（9.1±6.0日対15.1±14.2日）。心室中隔欠損症やファロー四徴症根治術はいずれの日数も短く、Glenn手術、Fontan手術、Norwood手術は長期となる為、これらの因子は術式による影響が大きかったと考えられる。

BCHEが低値であればランジオールの血中濃度は高くなり、高値であればランジオールの血中濃度が低くなると推測される。実際の測定では、循環動態、特に心拍出量による影響が大きく、ばらつきが出た。また、PICU滞在日数、術後在院日数は手術術式により規

定されると考えられ、BCHE との関連は明らかでない。一方で、CK/CK-MB は上記の通り、術直後は正常値群で高値群よりも高値を示し、48 時間後及び 72 時間後では高値群の方が高値を示した。この点では、比較的循環動態の安定してきた 48 時間後、72 時間後は BCHE 高値群でランジオロール血中濃度が低下傾向となり、CK/CK-MB 値に差が出た可能性がある。

小児先天性心疾患患者に於いて、5  $\mu$ g/kg/min を基準とした持続投与が、心筋保護の観点から有用であると考えられるが、ランジオロールの薬物動態は心拍出量に影響されることから、循環動態が不安定な術中及び術直後は BCHE 活性との関連は不明確であるが、比較的循環動態の安定した状態であれば、BCHE 活性がランジオロールの心筋保護効果に影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### 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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 1 件)

Anesthesia Management for  
Electroconvulsive Therapy  
Shigeru Saito (Ed.), Shigeki Yamaguchi,  
Yoshihiko Demoto, Yuji Kadoi, Ethan Bryson,  
Naoki Matsumoto.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

松本直樹 (MATSUMOTO, Naoki)  
群馬県衛生環境研究所 研究企画係 研  
究員  
研究者番号：80631514

#### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

#### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

#### (4) 研究協力者

( )