

第 25 章 ブロッカーと周術期心臓イベントの減少

ポイント

心臓イベント（心筋虚血、狭心症，心筋梗塞，肺水腫，心・血管死）予防目的周術期 ブロッカーの有効性を、無作為化比較試験のエビデンスにより検証した結果、心臓外科手術以外の手術時の中高リスク患者の心臓由来の有害事象減少をもたらした。今後は、治療計画・用量、対象患者集団の特定など未解決の課題に関する一層の研究が求められる。

背景

心筋梗塞および心血管疾患による死亡は、非心臓手術後に最も多い合併症であり、長年術前評価[1-4]や、周術期管理計画の重要な課題であった。最近まで心臓イベント防止法は、臨床的評価と臨床予測式とを組み合わせた術前評価に加え、必要な場合は検査を追加したり、血行再建術を施行することが主流であった[1]。しかし術前血行再建術の便益性を検討した前向きランダム化試験はない[5]。実際、周術期の心臓イベント減少という便益が血行再建術自体の危険性で相殺される可能性があるため、術前介入が有害かもしれないと懸念される。

経皮経管的血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty :以下 PTCA）など新しい血行再建術の利用が有望視されており[6]、これを検証する大規模前向き試験が現在進行中である[5]。

術後虚血により術後心筋障害イベントのリスクが 21 倍になる[9]という、心筋虚血と術後の心筋障害イベントとの関連を証明する強力なエビデンスがある[7,8]。

ブロッカーが心電図上の虚血の徴候を減少させるという観察研究[10-12]に基づき、周術期の ブロッカー投与が患者アウトカムに及ぼす影響を検討する臨床試験が近年施行され、ブロッカーが、周術期の心臓イベントを減少させる新しい方法として有望であることを示した。

本章では、心臓イベント（心筋虚血、狭心症，心筋梗塞，肺水腫，心・血管死）に対する周術期 ブロッカーの効果を検討したランダム化比較試験から得られたエビデンスをレビューする。

実践内容

使用剤、投与量、投薬計画は異なるものの、各研究の概要は類似している：

- ・麻酔導入前に ブロッカーを投与した後、続いて術中から術後にかけて投与する。
心拍数（一般的に 70/分拍以下）を目標に投与量を調節する。

対象となる安全問題の頻度と重大性

心臓障害イベントは最も頻度が高い手術合併症であり、非心臓手術の患者の 2～5%に、血管手術患者の 30%に発生する[14,15]。周術期の心臓イベントの致死率は約 60%で[14,16]、入院を長期化させ、医療費を高騰させる[16,17]。周術期の心臓イベントが高率に発生し致死率も高いために、周術期の心虚血防止は多くの臨床ガイドラインや、予測式[13,16,18]の対象となっている。

予想される影響

比較的新しい治療法であるため臨床使用に関する文献はほとんどないが、血管手術患者を対象とした最近のオランダの観察研究は、高リスクの周術期患者のわずか 27%しか β ブロッカーを投与されていないと述べている[19]。

研究デザインと結果

我々は MEDLINE による構造的検索を行い、β ブロッカーの心臓イベント（心筋虚血および心疾患あるいは全ての原因による死亡）減少効果を検討した 4 つランダム化前向き試験を同定した（表 25.1）。各研究は様々なアウトカムを設定しており、心筋虚血の評価が 2 報告[12,23]、心筋梗塞、肺水腫、心疾患による死亡、あるいは全ての原因による死亡が 3 報告[15,22,23]あった（レベル 1 アウトカム）。

実践の有効性のエビデンス

β ブロッカーの周術期心筋虚血（レベル 2 アウトカム）に対する有効性を報告した研究のうち、一研究を除く全研究において、治療患者群で統計的に有意な心筋虚血の減少を認めた。

Wallace ら[21]は Mangano らのデータのサブグループ分析を行い[24]、アテノール治療患者群で周術期心筋虚血発生が少ないことを報告し、Stone ら[25]は、β ブロッカーがホルター心電図上の心筋虚血減少に有効であると示唆した。しかしこれらの研究は手術の種類を報告しておらず、また患者背景因子を統計学的に比較しなかったため、結論は未だに議論の対象である。Raby ら[12]は、血管手術患者に塩酸エスモロールを持続投与し、β ブロッカーの有意な便益性をもつと報告した。Urban らも周術期虚血の減少を報告したが、統計的に有意ではなかった[23]。これは、Urban の患者コホート（待機的に人工膝関節置換術を受ける患者）の心臓のリスクが比較的低いことである程度説明できる。

他の研究の患者は、対照群における心筋虚血の発生率でも分かるように、心臓イベントのリスクが高い。統計的有意差があった研究における対照群の心筋虚血発生率は 28%～

73%であった (Urban の対照群では 15%)。

心臓イベントと心疾患による死亡率を報告した研究のうち 2 研究において、ブロッカーは患者のアウトカムを著しく改善した。大きな非心臓手術を受けた退役軍人を対象とした Mangano らの研究によると [22]、すべての原因による相対死亡率が 2 年間で 55% も減少した。フォローアップ開始から 8 ヶ月以内に見られるこの差は、治療一年目の心臓イベントの著明な減少による (1 年目に 67%、2 年目に 48% 減少)。しかし ブロッカー群の患者は、研究参加時に冠動脈疾患を合併している頻度が少なく、ACE 阻害薬投与頻度が高く、周術期の ブロッカーの中断頻度がより少なかったため、治療群に有利なバイアスがこの結果をもたらしたと考えられる [26,27]。しかし多変量解析でこれらの差を調整しても、この知見は変わらなかった [24]。結果を他の集団に一般化できるかどうか疑問は残るが、研究者たちは ブロッカーをより広く臨床に応用することを勧めている。

Polderman ら [15] は、高リスク患者に ブロッカーがさらに有効であることを示唆した。彼らは、ドプタミン超音波心臓検査で心筋虚血が発見された血管手術患者 (予測心臓イベント発生率 28%) を対象とした。全患者において 30 日後の心臓死あるいは非致死的心筋梗塞の発生率が 90% 減少した。追跡中のケアに追加治療 (心臓カテーテル、血行再建術など) が含まれていなかったため、研究のアルゴリズムが至適治療法を反映していないかもしれないという懸念がある。もし、治療群のイベント発生率が本当に低ければ (この小研究の推定発生率は 3.4%)、血行再建術のリスク [30] はすべての利点を上回るだろう。

前述の 2 研究とは対照的に、Urban らの研究では [23]、入院中の心筋梗塞の発生率に統計的有意差はなかった。この研究はサンプルサイズが小さく、追跡期間が短いため、差が検出できなかったのかもしれない。便益性の大きさは、登録患者の心臓リスク (対照群におけるイベントの発生率に反映されている) の違いに一部帰することができる。

Poldermans らの研究 [15] で最大の有効性が観察された理由は、ブロッカー投与と患者を研究に入れなかったためかも知れない。すでに ブロッカーが投与されている患者は、周術期のピソプロロール投与に異なる反応をするのかもしれない。あるいは ブロッカーの投与歴は、ブロッカーに関する研究が説明することができない交絡因子の存在を示しているのかもしれない。

ブロッカーは、高齢患者に対し他の種類の便益をもたらす。ブロッカーを投与された高齢患者は抜管が早く、鎮痛剤の必要量も少なく、覚醒も早い [31]。この研究は盲検でないという問題はあつたものの、他の便益性の可能性に注目し、さらに研究を続けるべきである。

潜在的な害

Stone らは、ブロッカー投与患者では徐脈発生率が高く（89人中21人）その半数においてアトロピン治療が必要だったと報告したが、記述が曖昧で研究デザインにも問題があるため、この有害事象の臨床的重要性について解釈するのは困難である。他のレビュー研究によると、ブロッカーによる有害事象の頻度は低く（Mangano らの研究で10%以下[22]）、しかも治療や投薬中止の必要はなかった。

同程度の副作用発生率が、心臓手術患者に対するブロッカー投与時に報告されている[20,32,33]。開胸肺切除術患者に対するプロプラノロール投与を検討した研究によると、ブロッカー投与患者における術後うっ血性心不全の発生率は2倍であった（4/50vs.8/50, $p<0.01$ ）。さらにブロッカー群の16%（8/50）が、「気管支スパズム」のため投与を中止された[34]。

最後に、最近の前向き観察研究によると、術後にブロッカー投与を急に中止すると、有害事象がおこる可能性がある[35]が、これは短期間のブロッカー治療プログラムを用いたランダム化試験では認められていないため[12,25]、より大規模な研究を施行して確認すべきである。

コストと実施

ブロッカーは一般に安価であり、これらの研究プロトコールに沿ってブロッカーを使用するためのシステムは、すでに整っている。さらに、もしブロッカーをルーチンに投与することにより術前の心血管系検査を安全に減らせるなら、コストを大幅に削減できる可能性がある。

コメント

良くデザインされた臨床試験の結果によると、周術期のブロッカー投与は心疾患罹患率と死亡率を大きく減少させ、将来的に追加検査や血管再建術の必要性[14]、および医療費を削減する可能性がある。今後研究されるべき未解決の問題が存在する。

1 最適なブロッカーの種類

ある種のブロッカーが他のブロッカーより優れるか明示したデータはない。従来の研究の結果ブロッカーの効果性は生理学的活性量が投与された場合にはクラスにより異なることが示唆されている。他の交感神経遮断剤（ β_1 選択的）も患者アウトカムを改善するため[36]、拮抗薬（例えば：ラベトロールなど）が有益である可能性がある。

2 術後 ブロッカー投与中止の危険性

Shammash らは術後すぐに ブロッカー投与を中止する危険性について報告しており[35]、大半のプロトコールが長期の(時には術後時に1ヶ月)治療レジメを採用している。最近の研究は少なくとも術後一週間は続ける必要があるとしている。

3 患者のリスクの程度等による有効性

大動脈弁狭窄症や不安定狭心症、重症の心血管症状(ニューヨーク心臓学会による分類 -)をもつハイリスク患者に対する ブロッカーの効果は不明である。周術期の心臓イベントのリスクが非常に低い患者(日帰り手術、外来手術、眼科手術、ほとんど心臓リスクがない)では、その効果性(心臓イベント、コスト両方の)は不明である。また、局所麻酔や鎮静を受ける患者、機能状態が悪く本来なら追加検査が必要な患者に対して ブロッカーを使用した場合の影響は検討されていない[1,5,14,17]。

4 現行のガイドラインやリスク指数の必要性

周術期 ブロッカーが普及してきたため、ガイドラインやリスク指数を用いたリスク分類の必要性に疑問が出てきている。[28]

ブロッカーは多くの患者に有効だと考えられるが、それでもなお追加検査や治療の必要性から、高リスク患者の特定が重要である。

最近の研究によると、ブロッカーは様々な心臓リスクをもつ患者に対して心臓イベントを減少させる効果をもつが、ハイリスク患者の同定はやはり必要である。なぜならこのような患者には追加検査や治療が必要となるからである。非侵襲的な追加検査とそれに続く「通常的なケア」[19]を行うことでハイリスク患者における心臓イベントを更に減少させることができる可能性が最近の研究により示されている。ゆえに、ブロッカーによって、臨床医が患者に追加検査を受けさせる閾値は高くなるかもしれないが、リスク分類はやはり必要である。

周術期心臓イベントと死亡のリスク減少を目的とした ブロッカー投与は、非心臓手術を受ける中程度から高程度のリスクをもつ患者の周術期管理における大きな進歩である。今後投与量や計画の微調整、および最も費用効果性の高い患者集団の特定について焦点を絞った研究を行い、この治療のより広範囲な適用を促進すべきである。

表 25.1 周術期 ブロッカーの有効性に関する無作為試験*

研究	参加者	レジメ	結果†	副作用	コメント
Mangano, 1996 Wallace, 1998	非心臓手術を待機的に受ける患者 200 名	アテノロール 5-10g を手術室入室 30 分前あるいは術後静注投与、さらに 50-100g を入院中 (7 日まで) 1 日 1 回投与；目標の心拍数 55-65/分；心拍数が 55/分未満、あるいは収縮期血圧 100mmHg 未満あるいは有害事象が発生した時は中止する	2 年間の全ての原因による死亡： 9% 対 21% (p=0.019) 2 年間の心疾患による死亡： 4% 対 12% (p=0.033) 術後心筋虚血： 24% 対 39% (p=0.03)	術中徐脈はアテノロールで多くみられた (38% 対 15%, p=0.0002) しかし治療の必要な徐脈の頻度に差は見られなかった 度の房室ブロック、低血圧、気管支スパズム、うっ血性心不全の増加はなかった	ブロッカー投与歴のある患者を含めている。ブロッカー群で投与歴のある患者が多かった (18% 対 8%) NNT 9.1 (一次エンドポイント)
Poldermans, 1999	腹部大動脈あるいは鼠径下部動脈再建術を受ける予定で、ドブタミン心臓超音波検査の結果陽性であった 112 人の患者	ビソプロロール 5-10mg を 1 日 1 回経口投与。術前平均 37 日前から開始、術後 30 日間継続した。心拍数 55/分未満あるいは収縮期血圧 100mmHg 未満の場合投与中止。	心疾患が原因の死亡： 3.4% 対 17% (p=0.02) 非致死的心筋梗塞： 0% 対 17% (p=0.001)	末梢血管疾患増悪はなかった	ブロッカー投与歴のある患者を除外。 NNT 3.2 (心疾患が原因の死亡あるいは非致死的心筋梗塞)
Raby, 1999	大動脈瘤修復術、鼠径下部動脈バイパス術あるいは頸動脈内膜切除術中にホルター心電図で術前虚血が確認された 26 人の患者	エスモロールを術後 48 時間静注。心拍数が虚血の閾値 20% 以下かつ 60/分以上になるよう調整	術後心筋虚血： 33% 対 73% (p=0.05)	副作用のためにブロッカー治療を中断した患者はなかった	医師が術後代替ブロッカーを対照群において高頻度に処方していた (13% 対 82%, p<0.05) NNT 2.5 (一次エンドポイント)
Stone, 1988	選択的手術を受けた未治療高血圧症患者 128 名 高血圧症は収縮期血圧 160-200mmHg、拡張期血圧 90-100mmHg と定義した	患者をランダムに対照群および治療群 (ラベトロール 100mg po, アテノロール 50mg po、あるいは塩酸オクスプレノロール 20mg を麻酔導入前に投与) に割り付けた	心筋虚血： 治療群 2/89 (2%) 対 対照群 11/39 (28%) (p<0.001)	ブロッカーを受けた 21 患者に徐脈があり、半数がアトロピンを必要とした 対照群に徐脈はなかった	患者特性は概して類似していたが、統計的に比較されていない。手術の種類に関する記述はなされていない
Urban, 2000	全膝関節形成術を受ける 120 人の患者	術後 1 時間以内にエスモロールを心拍数 80/分未満で静注。翌朝メトプロロールに変更。引き続き 48 時間、心拍数 80/分未満になるよう調節し、退院まで継続。	術後心筋虚血： 6% 対 15% (p=NS) 術後心筋梗塞： 2% 対 6% (p=NS)	記載無し	ブロッカー投与歴のある患者を含む (各群で 30%)

*HR：心拍数；MI：心筋梗塞；NNT：治療を必要とした患者数；NS：統計的有意無し †結果はブロッカー群 対 対照群という形で報告されている

