

氏名	米山 文弥			
学位の種類	博士（ 医学 ）			
学位記番号	博乙第	3004	号	
学位授与年月	令和 3 年 4 月 30 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当			
審査研究科	人間総合科学研究科			
学位論文題目	小児心臓手術後の接合部異所性頻拍に対する塩酸ランジオロールの有効性			
主査	筑波大学教授	博士（医学）	堀米	仁志
副査	筑波大学教授	医学博士	山海	知子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	清水	雄
副査	筑波大学講師	博士（医学）	町野	毅

論文の内容の要旨

米山文弥氏の博士学位論文は、小児心臓外科手術後に治療抵抗性の接合部異所性頻拍（Junctional Ectopic Tachycardia, JET）を発症した症例を対象として、超短時間作用性 β 受容体遮断薬である塩酸ランジオロールを用いて心拍数調節を行うとともに、心房心室同期ペーシングを加えることによって血行動態を維持しながら洞調律復帰を目指すという治療戦略を臨床に取り入れたものである。その要旨は以下のとおりである。

【研究の背景と目的】

小児心臓手術後は、手術中の心筋や刺激伝導系へのストレスおよび周術期における様々な環境因子の変化によって容易に不安定な循環動態に陥りやすい。術後早期に発生する頻脈性不整脈は循環予備能の少ない小児の循環動態を破綻させることがあり、なかでも JET は治療抵抗性の不整脈として知られている。小児頻脈性不整脈に対して使用される抗不整脈薬としては、 $\text{Na} \cdot \text{Ca} \cdot \text{K}$ 受容体遮断薬、 β 受容体遮断薬、塩酸ジゴキシン、アデノシンなどが挙げられるが、心臓手術後には心臓局所から放出されるカテコラミン量が増加し、かつ房室結節の β 受容体感受性が高まるとされているため、特に β 受容体遮断薬の有効性が期待される。

塩酸ランジオロールは本邦で開発された静注用超短時間作用型の β 受容体遮断薬である。即効性があり、調節性にも優れていることから、麻酔科、救急集中治療科、循環器内科、心臓血管外科領域で有効性が示されてきた。しかし、小児期の頻脈性不整脈、特に JET に対する有効性と安全性については十分に解明されていない。

以上の背景に基づいて、著者は、小児心臓手術後に JET を発症した症例を対象として、塩酸ランジオロール持続静注と心房心室同期ペーシングを組み合わせ、血行動態を維持しながら洞調律復帰を目指すという治療戦略の有効性と安全性を検討することを目的としている。

【対象と方法】

著者は、2006 年 12 月から 2017 年 9 月に、筑波大学附属病院心臓血管外科で行われた人工心肺を使用

した小児心臓手術 561 例中 JET を発症した 10 例を対象として、患者背景、心疾患診断、心臓外科手術方法、平均人工心肺時間、平均大動脈遮断時間を含む臨床データを収集している。不整脈の診断は、12 誘導心電図あるいは心房に縫着した体外式ペースメーカーリードを介した心房心電図を用いて行い、「心拍数 170 bpm 以上、QRS 幅が 120 msec 以下で、房室解離を伴っている頻脈性不整脈」を JET と定義している。塩酸ランジオロールの有効性についての検討項目は、塩酸ランジオロール投与前の先行治療（抗不整脈薬、電氣的除細動）、塩酸ランジオロールの投与方法（初期投与量、維持量、投与速度）、塩酸ランジオロール投与前後での循環動態の比較（収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数）、洞調律復帰の有無と復帰までの時間、心房心室同期ペーシング使用の有無としている。

【結果】

手術時の年齢は日齢 10 日～5 歳、 10.5 ± 5.8 か月（平均 \pm SD、以下同様）、体重は 5.8 ± 1.0 kg、心疾患診断および手術方法は、心室中隔欠損症・ファロー四徴症・完全大血管転位症・大動脈弓離断症に対する根治術と、単心室症に対する両方向性 Glenn 手術、Fontan 型手術、房室弁形成術であり、人工心肺時間は 169.7 ± 20.3 分、大動脈遮断時間は 88.2 ± 10.8 分であったとしている。

著者らは JET を発症した 10 例全例に塩酸ランジオロールを用いて治療している。塩酸ランジオロールの初期投与量は 8.5 ± 3.6 μ g/kg/min であり、維持量は平均 7.9 ± 0.6 μ g/kg/min であったとしている。塩酸ランジオロール投与開始 2 時間後には、心拍数は 206.1 ± 14.5 bpm から 158.0 ± 8.6 bpm へ有意に低下し（ $P < 0.001$ ）、塩酸ランジオロール投与開始後 2.1 ± 0.5 時間で 20% の心拍数低下が認められたが、塩酸ランジオロール投与開始前後で収縮期血圧、拡張期血圧とも有意な低下は認められなかったとしている（収縮期血圧：投与前 72.6 ± 5.9 mmHg、投与後 79.7 ± 6.2 mmHg）（拡張期血圧：投与前 47.6 ± 4.3 mmHg、投与後 52.6 ± 4.4 mmHg）。塩酸ランジオロール投与後、9 例に対して心房心室同期ペーシングを併用して適正な心拍数を保持し、かつ心房心室の同期を維持することにより良好な血行動態が得られたとしている。8 症例では塩酸ランジオロール投与開始後 24 時間以内に洞調律に復し、洞調律復帰に要した時間は 7.9 ± 3.4 時間であったとしている。

【考案】

著者は、上記の結果をもとに本研究の成果を以下のように総括している。すなわち、1) 小児頻脈性不整脈に対して主に使用される β 受容体遮断薬としては、プロプラノロール、エスモロール、塩酸ランジオロール等があるが、塩酸ランジオロールは他の β 受容体遮断薬に比べて β_1 受容体に対する選択性が著しく高いため（ $\beta_1/\beta_2 = 277$ ）有効性が期待でき、また陰性変時作用が陰性変力作用よりも優位であるために投与中の血圧低下が少ないという利点がある。2) 最大血中濃度到達時間は 5 分、血中濃度半減期も 4 分と短いため、万が一血圧低下などの有害事象が起こった場合にも中止後の復帰が速やかである。3) このような塩酸ランジオロールの性質から、特に循環動態の変動を来しやすい小児心臓手術後の JET においても速やかで安全な心拍数調節が可能であることが期待され、本臨床研究においてその効果が示されたとしている。また、4) 塩酸ランジオロールの頻脈抑制効果に加えて心房心室同期ペーシングを併用することにより、良好な血行動態を維持することが可能であったと考察している。

審査の結果の要旨

（批評）

本研究で評価される点は、1) 小児心臓外科手術後の不整脈のなかでも治療抵抗性として知られる JET を対象としていて、臨床的に重要なテーマを扱っていること、2) 頻度の低い不整脈であるため症例数は多くないものの、塩酸ランジオロールを用いた心拍数調節に加えて心房心室同期ペーシングを行い、血行動態を維持しながら洞調律に復帰させるという治療戦略の有効性、安全性を示したことである。本研究の成果は、今後、小児心臓外科手術後の不整脈管理に有用な情報をもたらすとともに、手術成績の向上に寄与するものと考えられる。

令和 3 年 3 月 5 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。