

氏名	安達 亨				
学位の種類	博士 (医学)				
学位記番号	博甲第 7562 号				
学位授与年月	平成 27 年 10 月 31 日				
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当				
審査研究科	人間総合科学研究科				
学位論文題目	Novel use of the ultra-short-acting intravenous β 1-selective blocker landiolol for supraventricular tachyarrhythmias in patients with congestive heart failure (うっ血性心不全を合併した頻脈性上室性頻拍に対する超短時間作用型 β 1 選択的遮断薬「ランジオロール」の効能)				
主査	筑波大学	教授	博士 (医学)	渡辺	重行
副査	筑波大学	講師	博士 (医学)	山岸	良匡
副査	筑波大学	講師	博士 (医学)	榎本	佳治
副査	筑波大学	講師	博士 (医学)	下條	信威

論文の内容の要旨

(目的)

本研究の目的は、うっ血性心不全を発症した頻脈性上室性頻拍に対する、超短時間作用型 β 1 選択的遮断薬であるランジオロールの効果・安全性を検討することであった。

(対象と方法)

うっ血性心不全を発症した、左室収縮不全 (左室駆出率 50%以下) を伴う頻脈性上室性頻拍のため入院となった 52 症例を対象とした。入院後カルペリチド、ドブタミンおよびミルリノンを用いた従来の心不全治療を開始した。従来の心不全開始治療後 1 時間経過して心拍数 100 /min 以上の上室性不整脈が持続している段階で、ランジオロールを 1 μ g/kg/min で経静脈的投与を開始した。ランジオロール投与開始後、血行動態の保たれる範囲で 10 分ごとに 1 μ g/kg/min ずつ漸増し、ランジオロール投与開始時の心拍数から 20%以上の心拍数減少が得られた段階または心拍数 100/min 以下への減少をエンドポイントとし、その段階でのランジオロール投与量を維持量とした。全身状態の改善が得られた段階で、症例ごとにベータ遮断薬を中心とする慢性期薬物治療や上室性不整脈へのカテーテルアブレーション、心臓再同期療法の導入、弁膜症に対する手術加療を検討し、適応症例へ施行した。

(結果)

対象症例 52 症例の内訳は、男性 43 症例、女性 9 症例で、平均年齢は 64.8 ± 13.5 歳であった。心不全の程度は NYHA 分類で Class III が 10 症例、Class IV が 42 症例で、心臓超音波検査上の平均左室駆出率 (LVEF) は 32 ± 12 %であった。基礎心疾患は虚血性心疾患が 10 症例、非虚血性心疾患が 32 症例、弁膜症が 10 症例 (僧帽弁逆流が 9 症例、大動脈弁逆流が 1 症例) であった。頻脈性上室性頻拍の内訳は、発作性心房細動が 16 症例 (30%)、持続性心房細動が 23 症例 (45%) そして心房頻拍が 13 名 (25%) であった。ランジオロール平均投与量 $10.8 \pm 9.4 \mu\text{g/kg/min}$ により、49 症例でエンドポイントに到達した。平均心拍数は 133.2 ± 27.3 /min から 82 ± 15 /min ($p < 0.01$) まで徐拍化することができた。徐拍化の経過で収縮期血圧は 105 ± 21 mmHg から 101 ± 19 mmHg ($p = \text{ns}$) と、血圧低下は認めなかった。徐拍化により LVEF の改善を認め (投与前 LVEF $32.3 \pm 11.9\%$, 投与後 LVEF $39.7 \pm 6.5\%$, $p < 0.01$)、心不全状態から改善を得た。左室拡張を有する (左室拡張末期径 LVDd 55mm 以上) 症例では投与後に左室が拡大することで ($62.2 \pm 5.2\text{mm}$ vs $63.8 \pm 5.0\text{mm}$, $p = 0.046$)、左室収縮末期径 (LVDs) は投与前後で変化することなく ($55.1 \pm 5.3\text{mm}$ vs $55.4 \pm 5.0\text{mm}$, $p = \text{ns}$) LVEF の改善を認めた。一方で、左室拡張を有さない (LVDd 55mm 未満) 症例では投与後に LVDd そして LVDs いずれも縮小し LVDd $50.8 \pm 2.3\text{mm}$ vs $48.8 \pm 3.2\text{mm}$, $p < 0.01$) (LVDs $42.0 \pm 3.9\text{mm}$ vs $35.5 \pm 2.3\text{mm}$, $p < 0.01$)、LVEF の改善を認めた。LVDd 55mm 以下の症例で投与前後での LVEF の改善の程度 (ΔLVEF) が有意に大きく認められた ($8.0 \pm 2.2\%$ vs $12.8 \pm 1.8\%$, $p < 0.01$)。エンドポイントに到達しなかった 3 症例はランジオロールの投与後に血圧低下により途中で終了し、集中治療管理を行ないその後回復を得た。3 症例の投与前収縮期血圧は $84.6 \pm 1.2\text{mmHg}$ で、投与前脈圧は $16.6 \pm 3.0\text{mmHg}$ であった。収縮期血圧 90mmHg 以下の症例でエンドポイント到達症例と 3 症例では脈圧は不応症例で有意に低かった (27.5 ± 6.7 vs $16.6 \pm 3.0\text{mmHg}$, $p < 0.01$)。全身状態が安定した段階で、44 症例で経口 β 遮断薬へ移行した。全症例で良好な経過で独歩退院した。

(考察)

ランジオロールは静脈投与が可能なベータ遮断薬の中で半減期が 4 分と短いことが特徴である。ランジオロールは不全心筋における交感神経を介したカルシウムスパークを抑制することで不全心筋細胞内のカルシウム濃度を保つことにより、心拍数を抑制しながらも心収縮能が維持されるとされる。また、LVDd 55mm 以上の症例では、徐拍化により左室拡張末期径・容量が大きくなった分左室駆出率の改善が認められ、一方 LVDd 55mm 未満の症例では拡張末期そして収縮末期いずれも径・容量が小さくなることで圧負荷も改善し、駆出効率の改善が認められたと考えられる。有害事象として 3 症例で一過性の血圧低下を認め、収縮期血圧 90mmHg 以下の症例かつ脈圧 20mmHg 以下の症例では徐拍化により低心拍出量症候群が惹起される危険性がある。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、頻脈性不整脈を合併する急性期心不全症例における、超短時間作用型 β 遮断薬であるランジオロールの心拍安定化の有効性と安全性を検証した初の検討であり、その有効性と安全性が確認されたとともに、使用に危険を伴いうる症例も明らかにするなど、臨床的に非常に有益な知見を提供するものであった。

審査様式 2 - 1

平成 27 年 8 月 25 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、最終試験を行った。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。