

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	上 條 泰
論文審査担当者	主 査 柴 祐 司 副 査 川 真 田 樹 人・瀬 戸 達 一 郎
論 文 題 目 Do the efficacy and safety of treatment with landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective blocker, differ in the urgent management of rapid atrial fibrillation between patients complicated with cardiac versus non-cardiac disease? (非心疾患に合併した頻脈性心房細動に対するランジオロール塩酸塩の有効性および安全性の検討)	
(論文の内容の要旨) [背景と目的] 現在、頻脈性心房細動 (AF) に対する薬物治療として β 遮断薬、ジギタリス、ジルチアゼムなどが推奨されている。 β 遮断薬であるランジオロール塩酸塩は、 β 1 選択性が高く半減期が極めて短いため、特に緊急時の介入において速効性が期待できる薬剤である。しかし、頻脈性 AF に対する薬物治療のエビデンスは主に心疾患に合併した AF を対象とした研究に基づくものであり、非心疾患に合併した AF に対する薬物治療の有効性および安全性を評価した報告は少ない。本研究の目的は、非心疾患に合併した AF に対するランジオロール塩酸塩の有効性および安全性を明らかにすることである。 [方法] 2011 年 1 月から 2016 年 10 月に信州大学医学部附属病院へ入院し、入院中に生じた心拍数(HR) 120/分以上の頻脈性 AF に対しランジオロール塩酸塩を使用した症例を対象とし、入院時主病名に基づき「心疾患群」および「非心疾患群」に分け比較検討を行った (後ろ向き研究)。選定除外基準は、20 歳未満、投与中に電気学的除細動を施行または死亡、カルテ記録が不十分、非心疾患群のうち心疾患既往または左室駆出率 50%未満とした。評価項目について、有効性評価項目を「ランジオロール塩酸塩の使用開始 2 時間の時点で HR 110/分以下かつ 20%以上減少」、安全性評価項目を「ランジオロール塩酸塩投与による有害事象の発生」、臨床的評価項目を「ランジオロール塩酸塩投与開始後 30 日以内の全死亡」とした。なお、本研究では心疾患を「心臓に起因する疾患 (虚血性心疾患、心不全、弁膜症など)、心臓が病巣となる感染症 (感染性心内膜炎、急性心膜炎など)」と定義した。また、術後 AF の概念に基づいた分類として、手術中または術後に生じた AF を「手術群」、その他を「非手術群」としてサブグループ解析を行った。 [結果] 選択基準を満たした症例は 133 例 (心疾患群 55 例, 非心疾患群 78 例) であった。年齢, 性別, 体重につき両群に差はなく, 心疾患群で心疾患を既往に持つ症例は 35.6%であった。ランジオロール塩酸塩投与前に使用していた薬剤で、ループ利尿薬、ACE-I/ARB、硝酸剤、 β 遮断薬、ジギタリス、アミオダロン、スタチン、ドブタミンが心疾患群で多く使用されていた。 有効性の評価: 全体で非心疾患群と心疾患群で有効率に有意差があり (58.2%, n=32 vs. 35.9%, n=28; P=0.02), 非手術群における有意差は特に顕著であった (58.2%, n=23 vs.35.9%, n=7; P<0.05)。両群ともランジオロール塩酸塩の投与により心拍数は有意に低下し (心疾患群: 投与前 145±17/分, 投与後 103±22/分, P<0.001; 非心疾患群: 投与前 145±18/分, 投与後 114±23 /分; P<0.001)、心疾患群は非心疾患群に比べて心拍数がより低下した (27.2±16.8% vs. 20.9±12.4; P=0.04)。血圧は収縮期, 拡張期ともにランジオロール塩酸塩投与前後で明確な変化はなかった。ランジオロール塩酸塩投与開始 2 時間以内に洞調律に復帰した例、ランジオロール塩酸塩の投与量や投与時間は両群に差はなかった。頻脈性 AF に対するランジオロールの有効性との関連性につきロジスティック回帰分析に基づき多変量解析を行い、独立因子として抽出された項目は心疾患 (OR, 2.877; 95% CI, 1.216–6.807; P=0.02), 術後 (OR, 2.753; 95% CI, 1.239–6.118; P=0.02), CRP (C 反応蛋白) 値上昇 (OR, 0.958; 95% CI, 0.920–0.997; P=0.04) の 3 つであった。	

安全性の評価：有害事象の発生は両群ともわずかであった（5.45%, n=3 vs. 2.17%, n=2; P=0.288）。

臨床的评价：ランジオロール塩酸塩の無効と 30 日死亡との関連性につき多変量 Cox 回帰モデルを使用し評価したところ、両者に強い関連性を認めた（ハザード比, 5.043; 95% CI, 1.516–16.777; P<0.01）。

〔結語〕ランジオロール塩酸塩は、非心疾患を合併した頻脈性 AF に対し安全かつ速やかに心拍数を低下させ、全身炎症に気をつければより効果的に心拍数を制御できるかもしれない。ランジオロール塩酸塩の無効が予後に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。