

氏名	蘆田 温子
(ふりがな)	(あしだ あつこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第1号
学位審査年月日	令和 4年 1月 12日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Safety and Efficacy of Landiolol Hydrochloride in Children with Tachyarrhythmia of Various Etiologies (小児における様々な頻脈性不整脈に対するランジオロール塩酸塩の安全性および有効性)
論文審査委員	(主) 教授 星賀 正明 教授 寺崎 文生 教授 勝間田 敬弘

学位論文内容の要旨

《背景》

ランジオロールは、超短時間作用型の β 遮断薬である。成人領域では既に大規模臨床試験にて、有効性と安全性が確認され周術期の緊急処置薬として、また、心機能低下を伴う頻脈性不整脈の治療薬として使用されている。しかし、小児の頻脈性不整脈へのランジオロールの有効性や安全性を明らかにした報告は少ない。

《目的》

小児における様々な頻脈性不整脈に対して、ランジオロール塩酸塩投与の有効性および安全性を検討する。

《対 象》

2009年1月から2020年7月に大阪医科大学附属病院で頻脈性不整脈治療のためランジオロールの投与が行われた15歳未満の小児患者21例の診療録を後方視的に調査・検討した。

《方 法》

検討項目は、年齢、体重、先天性心疾患の有無、頻脈性不整脈の診断、心臓手術の種類、ランジオロールの最大投与量、投与前後の心拍数と血圧、洞調律化もしくは徐拍化の有無、副作用の有無とした。徐拍化の定義は、既報を参考に、投与後の心拍数低下が20%以上とした。安全性の評価は、徐脈、他の不整脈の出現、血圧低下、心機能障害、低血糖、気管支痙攣による呼吸の変化など、ランジオロールに関連する有害事象の有無を調べた。全ての患者でランジオロールの開始量は1~5 µg/kg/分とし、効果不十分で有害事象がないと判断した場合のみ、40 µg/kg/分まで増量した。投与前後の心拍数、血圧は、対応のある *t* 検定で解析し、統計ソフトウェア JMP Pro バージョン 14 を使用、統計学的有意性は $P < 0.05$ に設定した。本研究は大阪医科大学倫理委員会の承認を得た。(承認番号 2020-039)

《結 果》

年齢の中央値は7か月、体重の中央値は6.8 kg、18人(85.7%)は先天性心疾患患者で、うち14人(66.7%)が心臓手術に関連した周術期頻脈性不整脈であった。10人(47.6%)は心房頻拍(AT)、10人(47.6%)は接合部異所性頻脈(JET)、1人(4.8%)は心室頻拍(VT)であった。心臓手術に関連する頻脈性不整脈は、ATの6人(60%)とJETの8人(80%)であった。ランジオロールの最大投与量の中央値は11 µg/kg/分であった。洞調律化は14人(66.7%)で得られ、洞調律化できなかった7人のうち4人(19%)で徐拍化が達成された。すなわち、ランジオロールは21人中18人(85.7%)において有効であった。心臓手術に関連しない頻脈性不整脈患者では71.4%に有効であった。またATでは全患者、JETでは全患者のうち8人(80%)において有効であった。JET有効例の内訳は、心臓手術に関連し

ない患者の 50%、および関連する患者の 87.5%であった。ランジオロールは VT 患者には有効ではなかった。副作用が見られた患者はいなかった。21 人全体の検討で、ランジオロール投与により、心拍数は有意に低下し ($p < 0.0001$)、血圧は有意に上昇した ($p = 0.0421$)。

《考 察》

小児患者におけるランジオロールの有効性を示す研究はいずれも心臓手術に関連する周術期頻脈性不整脈に対するもので、心臓手術に関連しない非周術期不整脈への有効性については、症例報告のみ散見された。今回の研究では、周術期・非周術期とは無関係に、小児における頻脈性不整脈にランジオロールが有効であることを示した。特に周術期でより効果的であった。心臓手術の周術期では、内因性カテコールアミンが増加し、それらが AT および JET を含む頻脈性不整脈を誘発させる可能性があり、ランジオロールは、この内因性カテコールアミンの作用を低下させるためと考えられる。

今回の研究では、7 人において洞調律化が得られなかった。不整脈源性基質を伴う頻脈性不整脈は、ランジオロールに抵抗性を示す可能性がある。ランジオロールは、房室結節の伝導を抑制し、心室レートを低下させる効果があり、リエントリー性頻脈性不整脈での徐拍化が得られる。ただし、ランジオロールは活動電位を抑制するが、不応期を延長させないため、リエントリー性頻脈性不整脈の洞調律化が難しいと考えられる。

ランジオロールは、超短時間作用型の $\beta 1$ 選択性遮断薬である。半減期は約 4 分であり、これまでの β 遮断薬の中で最も短く、心臓選択性も高い。別の短時間作用型 $\beta 1$ 選択性遮断薬であるエスモロールと比較しても、ランジオロールはより半減期がより短く、 $\beta 1$ 選択性が高い。ランジオロールの強力な心臓選択性は、高用量でも血圧を低下させるリスクを軽減するため、術後に低心機能を呈する小児患者にはより有効である可能性がある。

成人の報告において、洞調律化は 2.2%~26%であるが、今回の研究では洞調律化が得られた症例は 66.7%であった。この差は成人と小児での頻脈性不整脈の種類の違いに起因すると考えられる。今回の研究対象群の頻脈性不整脈は、JET と AT であるのに対し、成人では心房細動と心房粗動の頻度が高く、治療目標は洞調律化ではなく、徐拍化であるの

かもしれない。術後などの不安定な血行動態における小児患者にあつて、洞調律化が血行動態を改善することは、ランジオロールがこれらの患者の第一選択となる可能性がある。

《結 論》

ランジオロールは、心臓手術周術期・非周術期を問わず、様々な頻脈性不整脈の小児患者に有効かつ安全である。

論文審査結果の要旨

申請者らは、すでに成人の循環器分野で有効性が確立されているランジオロールの小児での有効性および安全性を検証した。大阪医科大学附属病院にて、2009年1月から2020年7月の間、頻脈性不整脈に対してランジオロールを投与した15歳未満の21例の診療録を後方視的に調査・検討した。年齢の中央値は7か月、体重の中央値は6.8kg、18人(85.7%)は先天性心疾患患者であり、14人(66.7%)は心臓手術に関連した周術期頻脈性不整脈であった。ランジオロールの最大投与量の中央値は11 µg/kg/分であり、洞調律化は14人(66.7%)で、徐拍化は洞調律化できなかった7人のうち4人(19%)で達成された。すなわちランジオロールは21人中18人(85.7%)において有効であった。心臓手術に関連しない頻脈性不整脈患者では71.4%に有効であった。副作用が見られた患者はいなかった。ランジオロール投与により、心拍数は有意に低下し、血圧は有意に上昇した。小児患者におけるランジオロールの有効性は既に誌上報告されており、いずれも心臓手術に関連する周術期頻脈性不整脈に対するもので、非周術期不整脈への有効性については、症例報告のみ存在する。今回の研究では、周術期・非周術期を問わず、小児における頻脈性不整脈にランジオロールが有効である可能性が示された。

一方で、安全性の検証の手法には制約が存在する。有害事象の具体的な定義及び血糖や心機能などの量的変数をもって提示すべき指標の動態のデータが示されぬまま、安全性の検証は成し得ない。ランジオロールは、超短時間作用型のβ1選択性遮断薬であるため、投与を中止することで有害事象を回避しやすい薬剤であるが、本論文の情報は、それ以上の安全性を証明するものではない。

以上により、本論文は本学大学院学則第13条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatric Cardiology

42, 1700-1705(2021)

doi.org/10.1007/s00246-021-02653-7