

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

篠原正哉より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 607 号

学位申請者 : しの 篠 原 はら 正 哉 まさ や

学位審査論文 : Assessment of a novel transdermal selective β 1-blocker, the bisoprolol patch, for treating frequent premature ventricular contractions in patients without structural heart disease

(特発性心室期外収縮に対する経皮吸収型 β 1 遮断薬ビソプロロールパッチの有効性の検討)

著 者 : Masaya Shinohara, Tadashi Fujino, Hideki Koike, Ken Kitahara, Toshio Kinoshita, Hitomi Yuzawa, Takeya Suzuki, Shunji Fukunaga, Kenzaburo Kobayashi, Jiro Aoki, Kengo Tanabe, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Journal of Cardiology 70 (3) : 212-219, 2017

論文内容の要旨 :

背景:

心室期外収縮は日常診療で遭遇する最も一般的な不整脈のうちの一つである。一般的に、器質的心疾患を有していない患者の場合その予後は良好であるが、動悸などの症状は患者の生活の質を低下させ、また心室期外収縮が頻発する場合は心筋症を引き起こす可能性もある。この特発性心室期外収縮の発生に関与する自律神経機構は、症例によって異なっていることが心拍依存性の検討から明らかになっているが、第一選択薬として汎用されている β 遮断薬の薬効の心拍依存性の詳細は明らかになっていない。また、薬物動態の異なる β 遮断薬貼付剤の抑制効果についても明らかでない。

方法:

対象は 2015 年 10 月から 2016 年 8 月までに東邦大学医療センター大森病院あるいは三井記念病院を受診し、24 時間ホルター心電図で 3,000 拍/日以上的心室期外収縮を認めた 44 例。経胸壁心臓超音波検査による左室収縮率は全例 50%以上であり、器質的心疾患例は除外された。全例に、ビソプロロールパッチ 4mg を 1 日 1 回貼付し、貼付後 1 ヶ月にホルター心電図を再検、心室

期外収縮の抑制効果を評価した。心室期外収縮数の評価は、24時間に加えて、日中(午前7時から午後8時)、夜間(午後8時から午前7時)に分類して行った。ビソプロロールパッチによる心室期外収縮抑制のレスポンドーは24時間における70%以上の抑制と定義した。心室期外収縮の心拍依存性については、ピアソンの相関係数検定にてホルター心電図における心拍数と心室期外収縮数を解析し、正相関を示す群(以下P-PVC群と略す)と、正相関を示さない群(以下NP-PVC群と略す)に分類した。

結果：

男性は25人、平均年齢は63.6±12.3歳であった。P-PVC群は24人、NP-PVC群は20人。全症例を対象に解析すると、ビソプロロールパッチは心室期外収縮を、16,493±9,725拍/24時間から10,430±10,732拍/24時間に有意に抑制した($P=0.0015$)、日中は9,974±5,919拍/13時間から6,419±6,864拍/13時間、夜間は6,374±4,362拍/11時間から3,911±4,203拍/11時間に、それぞれ有意に心室期外収縮を抑制した(日中 $P=0.0064$ 、夜間 $P=0.0023$)。P-PVC群では24時間($P<0.001$)、日中($P<0.001$)、夜間($P=0.0071$)とそれぞれ有意に心室期外収縮を抑制したが、NP-PVC群では24時間($P=0.34$)、日中($P=0.76$)、夜間($P=0.21$)といずれも有意な心室期外収縮の抑制は見られなかった。さらに、P-PVC群では12人(50%)が治療のレスポンドーであったが、NP-PVC群では3人(15%)のみがレスポンドーだった($P=0.025$)。P-PVC群におけるレスポンドー群とノンレスポンドー群を比較すると、レスポンドー群はホルター心電図における平均心拍数($P=0.036$)と、夜間の平均心拍数($P=0.013$)が高値であり、多変量解析ではホルター心電図における平均心拍数80拍/分以上が、P-PVC群におけるレスポンドーの独立した予測因子であった($P=0.014$)。P-PVC群での24時間にわたる1時間ごとの心室期外収縮を有意に抑制した。

結論：

心室期外収縮が心拍数と正相関を示し平均心拍数が80/分以上の症例でビソプロロールパッチの心室性期外収縮の抑制効果は大きい。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 607 号	氏 名	篠 原 正 哉
学位審査担当者	主 査	中 村 正 人
	副 査	諸 井 雅 男
	副 査	杉 山 篤
	副 査	並 木 温
	副 査	赤 羽 悟 美

学位審査論文の審査結果の要旨 :

心室性期外収縮 (PVC) は最もよく観察される不整脈であり、その発生には自律神経が深く関係すると推測されている。このためβ遮断薬が第一選択薬として広く用いられているが、その有効性には個人差があり、効果は充分でないことが報告されている。そこで篠原らは選択的β₁遮断薬であるビソプロロールパッチを用いその有効性を評価し、自律神経の影響を心拍依存性との関係から検討した。器質的心疾患がなく PVC ≥ 3000 以上を認めた特発性 PVC の 44 例を対象として、PVC と心拍数の関係を 24 時間ホルター心電図で検討すると 24 例は心拍数と PVC に正の相関がみられ (P-PVCs 群)、5 例は負の相関、15 例は相関を認めなかった (併せて NP-PVCs 群)。4 mg ビソプロロールパッチを使用し、1 か月後に再度ホルター心電図を行うと、貼付剤によって総 PVC、日中 (7 時から 20 時)、夜間 (20 時から 7 時) の PVC はそれぞれ有意に抑制された。この抑制効果は P-PVC 群では明らかであったが、NP-PVC 群では明らかではなかった。この抑制効果は 24 時間を通して有意であった。PVC の 70% 減少をレスポンドと定義すると P-PVC 群では 50% がレスポンドであったが、NP-PVC 群では 15% のみであった ($P = 0.025$)。P-PVC 群においてレスポンドはホルター心電図における平均心拍数と、夜間の平均心拍数が高値であり、多変量解析では平均心拍数 80 拍/分以上が P-PVC 群におけるレスポンドの独立した予測因子であった ($P = 0.014$)。

平成 30 年 6 月 27 日 (水曜日) 20 : 00 から医学部 3 号館 2 階第 2 セミナー室で諸井教授、杉山教授、赤羽教授、中村の出席のもと審査が行われた。並木教授は公務のため欠席、書面審査を実施した。方法論に関して 4 mg 単群とした理由、70% 減少を有効と定義した理由について説明が求められ、検査日により PVC の変動があるが 70% を上回る変動は通常ないことから 70% 以上の減少をレスポンドと定義したことが説明された。結果の解釈と考察に関しては、80 拍/分がレスポンスの独立した危険因子であったが、レスポンド群で PVC の絶対数が多いわけではなかった理由、P-PVCs 群でβ遮断薬が有効であった理由として PVC の発生メカニズムを推測可能であるか、逆に右室流出路起源の PVC はレスポンドで少なかったのはどのように解釈するべきかなどの質疑が行われた。篠原氏は、PVC の絶対数はレスポンスの予測因子ではなかったが、平均 HR は有効性に相関したことを説明した。また、triggered activity が機序となっている可能性を述べ、小数例の検討でばらつきがみられた点が結果に差異を生じたと考えていることが説明された。特発性 PVC に対するβ遮断薬貼付剤の有効性を明らかにし、レスポンドの解析からその発症メカニズムを推測した臨牀的に貴重な論文であり、研究の限界を認識しつつ十分な考察が行われており学位に値すると結論された。