

# 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

小池牧子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 599 号

学位申請者 : 小 池 牧 子

学位審査論文 : Association of electrocardiographic variables and effectiveness of oral amiodarone for arrhythmia management

(不整脈治療における経口アミオダロン投与の有効性と心電図変化の関係性)

著 者 : Makiko Koike, Hideki Koike, Masaya Shinohara, Hitomi Yuzawa, Tadashi Fujino, Takanori Ikeda

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine DOI:10.14994/tohojmed.2017-005

論文内容の要旨 :

背景:

アミオダロンは Vaughan-Williams 分類にてⅢ群に分類される抗不整脈薬であり、経口アミオダロン投与は心房および心室性不整脈治療に多く使用されている。アミオダロンの有効性の指標や心電図変化においては、さまざまな研究報告がなされているが、アミオダロンの血中濃度は有効性とは関連性がないという報告もある。また心電図の変化に関しては、短期間内服での抗不整脈作用と心電図のパラメータ、特に QT 間隔の変化については多く報告されている。しかしながら、長期間のアミオダロン内服と心電図変化との関連性については、報告が少ない。今回この研究では、長期のアミオダロン治療中の RR、QRS、QT 間隔を含む心電図変化を明らかにすることを試み、アミオダロンの効果を早期に予測可能な心電図変化について検討した。

方法:

2008 年 1 月から 2013 年 12 月にかけて心房細動 (n = 50)、持続性心室頻拍 (n = 44)、心室細動 (n = 20) の治療に際し、経口アミオダロン投与を受けた連続 93 例 (男性 72 人、平均年齢 64.1 ± 13.0 歳) について後ろ向きに調べ、アミオダロンの有効性と 12 誘導心電図のパラメータ変化について検討した。アミオダロンは導入期と維持期とに分かれて使用しており、導入期に 1 日 400mg の内服または 750mg の静脈投与を行った後、維持量として 1 日 50mg から 400mg の経口投与を継続した。この研

究では内服開始から1か月以降を維持期と定義し、アミオダロンの維持期の有効性について検討した。アミオダロンの有効性に関しては、経過観察期間中の頻脈性不整脈の消失、12誘導心電図所見と自覚症状の改善で評価を行い、頻脈性不整脈を認めなかった症例を有効群と定義した。維持期間中は、症状の有無、身体診察、12誘導心電図、血液検査を1から3か月おきに行い、アミオダロンと代謝産物の血中濃度を3から6か月ごとに測定した。

#### 結果：

観察期間は平均31.8±26.0か月であり、93例中、有効群は81例(87.1%)であった。しかし、12例(12.9%)で頻脈性不整脈が持続した。維持期の平均投与量は152.2±62.9mgであった。アミオダロン有効群と無効群において、6例でその他の抗不整脈薬を使用しており、68例(73.1%)でβ遮断薬を使用していたが、併用薬物について有意差は認められなかった。心房細動患者が有効群より無効群の方に有意に多かったが、頻脈性不整脈における患者背景に関しては、心房細動と、それ以外の不整脈(持続性心室頻拍、心室細動)においてLVDD以外に有意差は認めなかった。フォローアップ中の12誘導心電図の変化では、QT間隔は使用前の411.0±52.5msから投与開始1か月後は432.7±46.1ms( $P < 0.001$ )と有意に延長した。その後、維持期では432.7±46.1msから6か月時点で452.1±53.7msとさらに延長した( $P = 0.001$ )。有効群では1か月後のQT時間が有意に延長していた(437.1±47.0ms vs. 402.8±24.81ms)。QTc間隔およびQRS間隔もアミオダロン導入後、有効・無効群ともに明らかな変化は認めなかった。一方、心拍数は両群有意に低下したが、投与開始1か月後の有効群の心拍数は無効群よりも少なかった(67.4±12.9bpm vs. 80.1±17.7bpm;  $P = 0.003$ )。心房細動、心室頻拍、心室細動および、心電図パラメータを因子として、ロジスティック多変量解析を行ったところ、内服開始後1か月時の心拍数(心拍数<75bpm)がアミオダロンの有効性と唯一相関する因子であることが示唆された(オッズレート: 0.22, 95%信頼区間 0.057 - 0.865,  $P = 0.03$ )。

#### 結論：

アミオダロンは導入期以降QT間隔を延長させ、心拍数を減少させた。しかし、QT、QTc間隔は有効性を予測することはできず、心拍数の減少(心拍数<75bpm)がアミオダロンの有効性と唯一関連性があることが明らかとなった。心拍数は、臨床で簡便に測定でき、アミオダロンの有効性の指標として、有用なパラメータと考えられる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 599 号	氏 名	小 池 牧 子
学位審査担当者	主 査	諸 井 雅 男
	副 査	杉 山 篤
	副 査	並 木 温
	副 査	尾 崎 重 之
	副 査	赤 羽 悟 美

学位審査論文の審査結果の要旨 :

アミオダロンは心房および心室性の頻脈性不整脈治療に使用される。アミオダロンの有効性の指標としての心電図変化については、いくつかの報告がなされているが、長期のアミオダロン内服と心電図変化との関連性についての報告は少ない。著者らは、アミオダロン内服の長期効果を早期の心電図指標により予測可能であるかについて検討した。心房細動 (n = 50)、持続性心室頻拍 (n = 44)、心室細動 (n = 20) の治療に際し、経口アミオダロン投与を受けた連続 93 例 (男性 72 人、平均年齢 64 歳) について後ろ向きに調べ、アミオダロンの有効性と 12 誘導心電図の各指標の関係について検討した。アミオダロンの投与方法は、開始 1 か月間は 1 日 400mg の内服または 750mg の経静脈投与を行い、その後 1 日 50mg から 400mg の経口投与をおこなった。アミオダロンの有効性は、経過観察期間中の心電図所見と自覚症状で評価を行い、頻脈性不整脈と動悸症状を認めなくなった症例を有効群とした。平均観察期間は 32 か月で、有効群は 81 例 (87.1%) であった。有効群と無効群ではアミオダロンの投与量、アミオダロンの血中濃度、β 遮断薬やカルシウム拮抗薬などの内服薬において差は認められなかった。アミオダロン投与により無効群および有効群ともに QTc は延長し、心拍数は低下したが、有効群と無効群で差があったのは心拍数のみであった。心拍数とアミオダロンの有効性に関する ROC 解析では心拍数 75bpm 未満で有効性が高いことが示された。心房細動、心室頻拍、心室細動、心拍数および QT 間隔についてのロジスティック多変量解析では、心拍数 75bpm 未満がアミオダロンの有効性の予測因子であることが示された。今回の研究では、アミオダロンの有効性は、QT 間隔では予測することはできず、投与後 1 か月時の心拍数の減少 (75bpm 未満) がアミオダロンの有効性を予測できることが明らかとなった。心拍数は、臨床で簡便に測定が可能で、アミオダロンの有効性の指標として、有用なパラメータと考えられる。

平成 30 年 1 月 24 日に開催された学位審査会において、申請者による研究要旨の発表後に活発な質疑応答がなされた。心拍数が QT 間隔よりも有効性評価に有用であるのはなぜか、植え込み型除細動器やホルター心電図での心室性期外収縮の頻度はどうであったのか、心拍数や QT 間隔はその変化率では検討したか、変化率と本論文の絶対値とは異なる結果となるのか、などの質問が審査委員からなされた。申請者はそれら 1 つ 1 つに丁寧にかつ誠実に対応し、回答することができた。

以上より、アミオダロン投与 1 か月後に心拍数が 75 bpm 未満となることが有効性の予測因子であることを示した本研究は、循環器内科学分野とくに不整脈分野における有益な知見であると評価され、学位論文として適当であるとの結論に達した。