授与番号　乙第761号

論文内容の要旨

Comparison of the effects of Bepridil and Aprindine for the prevention of atrial fibrillation after cardiac and aortic surgery: A prospective randomized study
（心血管術後の発作性心房細動に対するベプリジルならびにアプリンジンによる再発予防の比較検討：無作為前向き研究）
（小澤真人）
（Journal of Arrhythmia 31巻，平成27年掲載）

Ⅰ．研究目的

開心術後患者の発作性心房細動（AF）の発症率は30～40%と報告されており，術後AFは心血行動態の悪化，心室性頻脈性不整脈ならびに虚血性脳卒中などの重篤な合併症を増加させる．また，術後AFの発症は入院期間を延長させ，入院費用の増加，術後患者の臨床経過を悪化させることから，その迅速な治療は入院の経費節約や心血管予後の改善に有用となりうる可能性がある．しかしながら，心血管術後の発作性AFに対する薬物的予防効果を検討した従来報告の多くは，β遮断薬，アミオダロン，ソタロールが選択されており，その他の抗不整脈薬の再発予防効果については不明な点が多い．

本研究の目的は，心血管術後の発作性AFに対してベプリジルならびにアプリンジンの再発予防効果を前向きに比較し，その有効性と安全性について検討することである．

Ⅱ．研究対象ならび方法

対象は，2009年4月～2011年3月までに，当施設で心大血管手術を施行した成人459例中，術前の慢性AF症例31例を除く，術前に洞調律維持を確認できた連続428例（男性279例，女性149例，平均年齢65±13歳）である．これら全例に，胸部X線，標準12誘導心電図，経胸壁心臓超音波検査，肺機能検査などの非侵襲的検査を施行した．また，主治医が必要と判断した症例に対して，運動負荷試験，経食道心臓超音波検査ならびに心臓カテーテル検査を追加施行した．また，病歴調査により術前発作性AFの既往，病悩期間，カルテ調査による術前の併用内服薬，血中CRP値ならびに肝・腎機能，術式を追跡調査した．

なお，重篤な徐脈性不整脈（洞不全症候群，房室ブロック，心室内伝導障害），術前の経胸壁心臓超音波検査で左室駆出率40%以下の症例，検査値に異常を認める肝・腎機能障害，妊娠の可能性がある患者，尿閉や緑内障合併例，薬剤性アレルギーの既往例は対象から除外した．

術前に標準12誘導心電図で発作性および持続性AFが確認されている症例に関しては，術者の判断で外科的肺静脈隔離術を施行している．

抗不整脈薬の投与に関しては，術後AFを標準12誘導心電図にて確定診断後，全例で術

前経胸壁心臓超音波検査にて左室駆出率が 40%以上あることを確認し，引き続き，封筒法による無作為抽出により，洞調律に復帰している症例にはそのまま，AF が持続している症例に対しては電気的除細動にて洞調律に復帰させた後，塩酸ベプリジル 100mg/日あるいはアプリンジン 40mg/日のいずれかを内服開始とした．その後，術後 2 週間目までモニター心電図の連続的な観察による AF 再発率ならびに内服後の副作用出現率を比較した．一方，第一選択薬の内服後に AF 再発を認めた症例では，再度電気的除細動により洞調律に復帰させた後，第一選択薬で使用されなかった他剤の再発予防効果も検討した．

Ⅲ．研究結果

1．術後発作性 AF の頻度と患者背景因子の比較

術後発作性 AF の出現は 428 例中 118 例（男性 76 例，女性 42 例，平均年齢 68±10 歳）に認められ，その発症率は 27.6%であった．術後 AF を発症した症例のうち，術前に発作性 AF の既往がある症例は 21 例（17.8%）であり，97 例（82.2%）は新規発症であった．そのなかで，本研究は自覚症状や心血行動態などから，経口の抗不整脈薬による再発予防を必要とした症例で除外基準に当てはまらない 72 例を対象としており，その平均観察期間は 30±11 日であった．塩酸ベプリジル群（N=37）ならびにアプリンジン群（N=35）における患者背景因子を比較したが，いずれの指標においても各群間に有意差を認めなかった．

2．抗不整脈薬の経口投与による再発予防効果および安全性

観察期間第 1 病日，第 3 病日，第 7 病日ならびに第 14 病日の各群における AF 非再発率は，アプリンジン群 100%，94%，57%，49%，塩酸ベプリジル群 100%，97%，86%，76%であり，アプリンジン群に比し塩酸ベプリジル群が有意に高率であった（P=0.0278）．一方，第一選択薬再発例に対する他剤の AF 非再発率は，アプリンジン群が 8 例中 2 例（25.0%），塩酸ベプリジル群が 11 例中 6 例（54.5%）であった（P=0.352）．また，内服中止を要した副作用出現率は，アプリンジン群は 0 例（0.0%），塩酸ベプリジル群は一過性洞停止による 1 例（2.7%）のみであった（P=0.999）．

Ⅳ．結　　語

心血管手術後の発作性 AF に対する塩酸ベプリジル 100mg/日投与の再発予防効果は，アプリンジン 40mg/日投与に比し，優れたものであることが示された．塩酸ベプリジル投与より術後の AF 合併が回避され，予後の改善や入院期間の短縮に効果が期待できる．

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者
主査　教授　森野　禎浩（内科学講座：循環器内科分野）
副査　教授　岡林　　均（心臓血管外科学講座）
副査　教授　中村　元行（内科学講座心血管・腎・内分泌内科分野）

開心術後の発作性心房細動(AF)は比較的発症率の高い合併症で、洞調律維持に至適な薬剤の選択が大きな課題となっている．この病態に対し、国内のガイドラインにおいていくつかの薬剤が推奨されているが、有効性や安全性に関する薬剤間の比較は不十分である。そこで筆者らは無作為薬剤介入試験を企画し、成人開心術459症例のうち、術後AFを合併し経口抗不整脈薬を必要と判断した72例を対象に、ガイドライン推奨薬である塩酸ベプリジル（n=37)とアプリンジン（n=35）の約1ヶ月間投与の臨床成績に関する比較検討を行った。研究結果から、2剤の安全性には有意差が認められないものの、Af再発予防効果に関しては、アプリンジンより塩酸ベプリジルの方が有効であることが示された。開心術後のAFの再発予防は、入院の短縮や予後改善にも繋がると考えられるため、塩酸ベプリジルの優れた効果を証明できた意義は大きい。本研究の方法は妥当であり、得られた結果は臨床に直結する有益なもので、結果の解釈から潜在的な機序にいたるまで十分に考察されている。学位に値する論文といえる。

試験・試問の結果の要旨
心血管術後の発作性心房細動に対する塩酸ベプリジルならびにアプリンジンによる再発予防の比較検討について試問を行い,適切な解答を得た.学位に値する学識を有していると考える.また、英語の試験にも合格した.

参考論文
1) Antithrombotic therapy according to the guidelines issued by the Japanese Circulation Society in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation without thromboembolic risk factors.
(血栓塞栓症のリスクを有しない非弁膜症性発作性心房細動における日本循環器学会ガイドラインに準じた抗血栓療法の治療成績）（小澤真人，他6名と共著).
Journal of Arrhythmia 25巻，2号（2009年）:p81－88.
2) 難治性発作性/持続性心房細動におけるアミオダロンとプラバスタチン併用療法の検討（小澤真人，他5名と共著).
Progress in Medicine　31巻，特別号1（2011年）:p652－655.
3) 心房細動に対するワルファリンの抗凝固管理と各抗不整脈薬併用による Time in Therapeutic Range の影響.（小澤真人，他5名と共著).
Progress in Medicine　32巻，特別号1（2012年）:p487－491.
4) 糖尿病を合併した発作性心房細動症例に対する抗不整脈療法の治療成績―糖尿病非合併例との比較―　（小澤真人，他6名と共著).
心臓　46巻，特別号3（2014年）:p79－85