

氏名	佐藤 志帆
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲 第 5953 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文の題目	電氣的除細動抵抗性の心室細動/無脈性心室頻拍成人患者の生存に対するアミオダロンおよびニフェカラントの有効性評価
論文審査委員	教授 檜垣 和孝 (主査) 教授 狩野 光伸 准教授 須野 学 准教授 藤吉 正哉

学位論文内容の要旨

本論文は、心停止患者に対する抗不整脈薬の有効性を明確にすることを目的に、メタ解析及びレセプトデータベースを用いた多変量解析を行い、新しい知見を得たものである。まず、電氣的除細動抵抗性の心室細動・無脈性心室頻拍成人患者における短期生存及び長期生存に対するアミオダロン (amiodarone, AMD) 又はニフェカラント (nifekalant, NIF) の有効性をメタ解析にて評価した。対照は偽薬 (プラセボ) 投与又は LID 投与、抗不整脈薬投与なしをまとめて Control 群とした。AMD 群と Control 群を比較した結果、両群間で短期生存及び長期生存に差は認められなかった。しかし、ランダム化比較試験 (randomized controlled trials, RCT) のみで解析した場合及び Control 群をプラセボのみで解析した場合は、AMD 群で短期生存が有意に増加した。一方 NIF 群と Control 群を比較した結果、NIF 群で短期生存のみならず長期生存も有意に増加した。また AMD 群と NIF 群を比較した結果、両群間で短期生存及び長期生存に差が認められなかった。次に、電氣的除細動抵抗性の心室細動・無脈性心室頻拍患者における AMD の短期生存及び長期生存に対する有効性について、レセプトデータベースを用いた多変量解析で評価した。AMD 群と Control 群を比較した結果、両群間で短期生存及び長期生存いずれにおいても差が認められなかった。

大規模 RCT (ARREST 試験, ALIVE 試験) では、AMD はプラセボや LID と比較して VF 患者の短期生存を有意に増加させたが、今回の解析では研究によって AMD の効果がばらついており明確な有効性が得られなかった。この理由として、第一に AMD の血行動態的副作用 (血圧低下, 徐脈など) の影響を考えた。投与方法や添加剤の有無などの違いが AMD の効

果に影響を及ぼし、RCT と非 RCT で結果を剥離させた可能性がある。第二に Control 群の設定の影響を考えた。今回の解析では、プラセボ投与と LID 投与をまとめて Control 群と設定したが、AMD と LID との効果差は、AMD とプラセボとの効果差より少ない可能性がある。第三に AMD 投与までの所要時間の差の影響を考えた。欧米諸国では AMD 投与は病院前（救急搬送中）にて行われるが、日本では病院到着まで投与することができない。AMD の有効性を報告している RCT は全て欧米で行われたものであり、今回解析で用いたレセプトデータベースは日本のものであることから、AMD 投与が遅れる日本では十分な効果が得られなかった可能性がある。一方 NIF は今回のメタ解析で、短期生存及び長期生存に対して有効である可能性が示された。NIF には QT 延長など特徴的な副作用があるものの、AMD で見られる様な血行動態的副作用が少なく効果発現が速いことから、早期に自己心拍が再開し長期的な予後に対しても有効であったと考える。幾つかの小規模な RCT では、VF 患者の短期生存に対する NIF の有効性を報告しているが、大規模 RCT は未だに実施されておらず、効果を過大評価している可能性は否定できない。しかし少なくとも、NIF は AMD と同等の有効性を有し蘇生領域において有用な薬剤であることが示唆された。

本研究では、VF/pVT 成人患者において NIF が短期生存だけでなく長期生存に対しても有効である可能性を初めて見出した。また、AMD の短期生存・長期生存に対する有効性を明確にすることができなかったが、短期生存において RCT と非 RCT で AMD の効果が剥離していることを初めて明らかにした。今回得られた知見を基に、今後は心停止患者に特化したデータベース等を用い、AMD 投与法の再検討や AMD と NIF の有効性の違いを明らかにしていく必要がある。市民による救命処置が普及してきた現在においても、心停止患者の救命率は決して高いとは言えない。本研究は、限られた情報の中でより有効な治療薬や治療法を探索していくものであり、心停止患者の社会復帰に大きく貢献するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

審査結果に至った理由：心室細動(VF)や無脈性心室頻拍(pVT)に起因する心停止後の治療において、AMD 及び NIF は効果があるとされているが、検証例は十分とは言えないのが現状である。本論文では、AMD および NIF の有効性に関して、より明瞭な情報を得るため、メタ解析および多変量解析を試みている。メタ解析では、AMD の効果について、既存の知見において短期生存率の改善に効果ありとされてきたところ、RCT を解析対象とした場合は短期生存率を有意に改善するとの結果を得た一方、非 RCT 研究を含めてより広く解析した場合には対照群との比較において有意な効果は認められないことが示された。NIF に関しては、短期生存率、長期生存率ともに有意に改善するとの結果を得ており、NIF の有用性を示すことに成功している。AMD に関しては、更にレセプトデータを用いた多変量解析を行っているが、その効果に関する有意性はやはり認められなかった。審査委員会では、論文の題目、内容および表示形式について、詳細な議論および確認を行った。その結果、種々の追

加、修正等の必要性を指摘し、それらを反映した修正版の提出を求めた。特に、本論文における解析の結果、主張できること、また今後の臨床研究等に対して何を示唆できるのか、明瞭に示すことを求めた。後日、修正版が提出され、審査委員会での指摘を踏まえた適切な追加・修正がなされていることを確認した。

以上より、本論文は、これまで VF 及び pVT に起因した心停止患者の治療における AMD および NIF の有効性について様々な報告が行われているなか、一定の科学的かつ統合的な知見を提示しており、今後の治療、臨床研究に資するものと考えられることから、博士(薬学)の学位に値するものと判断した。