

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 7 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592075

研究課題名(和文) 心臓手術後心房細動発生のメカニズム解明に関する臨床研究

研究課題名(英文) Clinical studies on the mechanism of atrial fibrillation after cardiac surgery

研究代表者

瀬在 明 (SEZAI, Akira)

日本大学・医学部・講師

研究者番号：70350006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で我々はその発生を予防するために術前に術後心房細動を予測しうる因子を特定することが目的である。本研究で、術後心房細動は24%に認め、その発生危険因子は、75歳以上、慢性腎臓病、緊急手術、体外循環時間>180分、術中カルペリチドと塩酸ランジオール非使用、術前ARB、遮断薬非使用、術前カルシウム拮抗薬、スタチン使用、術後遮断薬非使用であった。術前ANP、angiotensin-II、KL-6、ヒアルロン酸、1型コラーゲンC端テロペプチドは心房細動発生の新しいマーカーになりうると思われた。線維化と術前、術中、術後の薬剤が術後心房細動に強く関与していることも明らかにされた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we studied various factors in addition to trying to identify a factor that would predict the potential for postoperative atrial fibrillation (POAF) prior to surgery in order to prevent its occurrence.

In this study, 180/753 patients (24%) developed POAF. Multivariate analysis confirmed that the risk factors were an age > 75 years, CKD, emergency surgery, CPBT >180 min, intraoperative non-use of carperitide and landiolol, preoperative non-use of ARB and β -blockers, preoperative use of calcium antagonists and statins, and postoperative non-use of β -blockers. This study suggests that the preoperative values of serum ANP, angiotensin-II, KL-6, hyaluronic acid, and I-CTP are useful as a new index for POAF. The fibrosis of tissue is believed to be closely related to POAF. Since preoperative, intraoperative and postoperative drug use is closely involved in the risk factor for POAF, it was considered possible that adequate perioperative drug therapy can prevent POAF.

研究分野：心臓血管外科学

キーワード：心房細動 心臓手術

1. 研究開始当初の背景

心臓手術後の心房細動は最も多い合併症で、その発生率は16~85%といわれている。その発生は患者の予後にも影響を及ぼすため、発生を予防することは重要なことである。発生原因については、様々な研究が行われているが、未だ十分に結論が得られていないのが現状である。その観点から以前よりわれわれは、臨床研究を行ってきた。カルペリチドは心不全治療薬として本邦で開発された。1997年に本研究代表者が『心臓手術時における低用量持続投与方法』を提唱し、国際的に初めて心臓手術時の体外循環の欠点を補う効果、強力な利尿効果、third space への水分貯留抑制作用、左室リモデリング抑制作用について明らかにした。塩酸ランジオロールは、従来の静脈注射のブロッカーに比べ半減期が短く、また低血圧などの重篤な副作用の少ないブロッカーとして注目されている。われわれは、それを心臓手術中から用いた前向き研究(PASCAL trial、BABYLON trial、PLATON trial)を行い、術後の心房細動を予防しうる薬剤であることを国際的に初めて証明した。

2. 研究の目的

カルペリチド、塩酸ランジオロールともに本邦で開発されたものであり、国際的にも注目されている。また術後心房細動には様々な因子が関与している。本研究では心房細動発生のメカニズムとその要因を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

心臓手術患者を対象とし、くじ引き法によりカルペリチド、塩酸ランジオロールの使用の有無を決め投与を行った。測定項目は、術前・術後の血中 ANP 濃度、BNP 濃度、cGMP 濃度、レニン、アンギオテンシン-II、アルドステロン、CPK-MB、トロポニン I、H-FABP、術中・術後の水分バランス、電解質(とくにK)のバランス、線維化の指標として、KL-6、ヒアルロン酸、1型コラーゲンC端テロペプチドとし、さらに術後心房細動と術前因子として、75歳以上、性別、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙、脳血管疾患、慢性腎臓病、血液透析、慢性閉塞性肺疾患、末梢血管疾患、慢性心房細動、左室駆出率、頸動脈狭窄、緊急手術、術前内服薬、術中因子として、大動脈遮断時間90分以上、人工心肺時間180分以上、カルペリチド使用、塩酸ランジオロール使用、術後因子として、術後内服薬とした。

4. 研究成果

単変量解析で有意差を認められたものは、75歳以上、慢性腎臓病、緊急手術、人工心肺時間180分以上、術中カルペリチド非使用、術中塩酸ランジオロール非使用、術前ARB非使用、術前カルシウム拮抗薬使用、術前スタチ

ン使用、術後ARB非使用アルドステロンブロッカー、術後遮断薬非使用、術後アルドステロンブロッカー非使用であった。多変量解析で有意差を認められたものは、75歳以上、慢性腎臓病、緊急手術、人工心肺時間180分以上、術中カルペリチド非使用、術中塩酸ランジオロール非使用、術前ARB非使用、術前カルシウム拮抗薬使用、術前スタチン使用、術後遮断薬非使用、術後アルドステロンブロッカー非使用であった。線維化のバイオマーカーである ANP、angiotensin-II、KL-6、ヒアルロン酸、1型コラーゲンC端テロペプチドはすべて、術後心房細動を認めた症例は統計学的に有意に高値であった。本研究から、線維化と術前、術中、術後の薬剤が術後心房細動に強く関与していることも明らかにされた。

図：術後心房細動発生の危険因子

	Univariate		Multivariate	
	Odds ratio (95% CI)	p value	Odds ratio (95% CI)	p value
Preoperative factors				
>75 years old	2.63 (1.82-3.80)	<0.0001	2.58 (1.46-4.57)	0.0011
Male	0.79 (0.52-1.19)	0.2591		
Diabetes mellitus	1.13 (0.81-1.58)	0.4824		
Hypertension	1.12 (0.76-1.65)	0.5721		
Dyslipidemia	0.82 (0.59-1.15)	0.2424		
Obesity	1.10 (0.78-1.54)	0.6113		
Smoking	0.89 (0.67-1.19)	0.4264		
Cerebrovascular disease	1.26 (0.68-2.35)	0.4602		
Chronic kidney disease	1.75 (1.25-2.45)	0.0017	1.67 (1.08-2.43)	0.0018
Dialysis	1.33 (0.79-2.25)	0.2853		
COPD	0.80 (0.30-2.17)	0.6627		
Peripheral arterial disease	1.25 (0.65-2.43)	0.5054		
Cardiac dysfunction	1.30 (0.87-1.95)	0.1978		
Carotid stenosis	1.04 (0.48-2.25)	0.9215		
Emergent	1.76 (1.24-2.48)	0.0014	1.73 (1.13-2.63)	0.0111
Preoperative medications				
ARB	0.61 (0.42-0.88)	0.0080	0.63 (0.32-0.88)	0.0131
ACE-inhibitor	0.86 (0.49-1.51)	0.5832		
Calcium channel blocker	1.75 (1.25-2.46)	0.0011	1.88 (1.25-2.81)	0.0022
Beta blocker	0.69 (0.46-1.00)	0.0457	0.53 (0.26-0.82)	0.0160
Aldosterone blocker	0.72 (0.37-1.42)	0.3477		
Statin	1.41 (0.98-2.01)	0.0414	1.56 (1.01-2.41)	0.0435
Intraoperative factors				
ACCT >90 min	0.75 (0.41-1.35)	0.3334		
CPBT >180 min	1.74 (0.99-3.07)	0.0463	2.38 (1.18-4.78)	0.0152
Carperitide	0.29 (0.18-0.38)	<0.0001	0.40 (0.23-0.68)	<0.0001
Landiolol hydrochloride	0.43 (0.27-0.68)	0.0003	0.30 (0.18-0.51)	<0.0001
Postoperative factors				
ARB	0.70 (0.49-0.98)	0.0385	0.73 (0.50-1.12)	0.1464
ACE-inhibitor	0.55 (0.26-1.20)	0.1335		
Calcium channel blocker	0.91 (0.64-1.29)	0.5920		
Beta blocker	0.44 (0.29-0.63)	0.0008	0.50 (0.02-0.80)	<0.0001
Aldosterone blocker	0.34 (0.21-0.60)	0.0006	0.43 (0.30-0.61)	<0.0001
Statin	1.03 (0.33-3.16)	0.9663		

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 18 件)

1. Sezai A, Shunji O, Yaoita H, Ishii Y, Arimoto M, Hata H, Shiono M : Safety and Efficacy of Landiolol Hydrochloride for Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery in Patients with Left Ventricular Dysfunction: Prevention of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery with Landiolol Hydrochloride for Left Ventricular Dysfunction (PLATON) Trial. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 150(4) : 957-964, 2015. (査読有)
DOI : 10.1016/j.jtcvs.2015.07.003
2. Sezai A, Soma M, Nakata K, Osaka S, Ishii Y, Yaoita H, Hata H, Shiono M : Comparison of febusostat and

- allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients with chronic kidney disease (NU-FLASH trial for CKD). *Journal of Cardiology*, 66(4): 298-303, 2015. (査読有)
DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.12.017
3. 瀬在明, 大幸俊司、八百板寛子、石井雄介、有本宗仁、畑博明、塩野元美、高山忠輝、平山篤志: 慢性腎臓病を有する冠動脈バイパス術症例の長期予後からみた新たな治療戦略. *日本冠疾患学会雑誌*, 21(2): 164-167, 2015. (査読有)
DOI: 10.7793/jcoron.21.022
 4. Sezai A, Nakata K, Iida M, Yoshitake I, Wakui S, Osaka S, Kimura H, Takahashi K, Ishii Y, Yaoita H, Arimoto M, Hata H, Shiono M, Takayama T, Hirayama A: A Study on the Occurrence and Prevention of Perioperative Stroke after Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21(3): 275-281, 2015. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00089
 5. Sezai A, Osaka S, Yaoita H, Ishii Y, Arimoto M, Hata H, Shiono M: Long-Term Outcome of Prosthetic Valve Replacement in Japanese Patients Aged 65 Years or Older: Are Guidelines for Prosthetic Valve Selection Based on Overseas Data Appropriate for Japanese Patients?. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21(3): 254-260, 2015. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00062
 6. Sezai A, Osaka S, Yaoita H, Ishii Y, Arimoto M, Hata H, Shiono M: Early and Long-Term Outcomes in Japanese Patients Aged 80 Years or Older Undergoing Conventional Aortic Valve Replacement. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 21(3): 247-253, 2015. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.oa.15-00067
 7. Sezai A, Iida M, Yoshitake I, Wakui S, Osaka S, Kimura H, Yaoita H, Hata H, Shiono M, Nakai T, Takayama T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A: Carperitide and Atrial Fibrillation After Coronary Bypass Grafting: The Nihon University Working Group Study of Low-Dose HANP Infusion Therapy During Cardiac Surgery Trial for Postoperative Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 8(3): 546-553, 2015. (査読有)
DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001211
 8. Sezai A, Iida M, Yoshitake I, Osaka S, Hata H, Shiono M: New treatment with Tolvaptan for heart failure after cardiac surgery. *The Heart Surgery Forum*, 17(4): E198-E200, 2014. (査読有)
DOI: 10.1532/HFS98.2014366
 9. Sezai A, Shiono M: The Role of -Blockers in Cardiac Perioperative Management. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(4): 261-266, 2014. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.ed.13-00374
 10. Sezai A, Nakata K, Iida M, Yoshitake I, Wakui S, Hata H, Shiono M: Early Results of Human Atrial Natriuretic Peptide Infusion in Non-Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Isolated Coronary Artery Bypass Grafting: the NU-HIT Trial for CKD-II. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 20(3): 217-222, 2014. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.oa.13.02252
 11. 瀬在明, 中田金一、飯田充、吉武勇、和久井真司、大幸俊司、木村玄、高橋佳奈、石井雄介、八百板寛子、有本宗仁、畑博明、塩野元美、高山忠輝、平山篤志: 冠動脈バイパス術における周術期脳梗塞の発症とその予防についての検討. *日本冠疾患学会雑誌*, 20(2): 91-97, 2014. (査読有)
DOI: 10.7793/jcoron.19.13-00025
 12. Sezai A, Nakata K, Hata M, Yoshitake I, Wakui S, Hata H, Shiono M: Long-Term Results of Dialysis Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 19(6): 441-448, 2013. (査読有)
DOI: 10.5761/atcs.oa.12.02028
 13. 瀬在明, 塩野元美: CABGの周術期合併症回避の進歩 脳梗塞、心房細動、心・腎不全の回避のための管理法. *日本冠疾患学会雑誌*, 19(3): 283-289, 2013. (査読有)
DOI: 10.7793/jcoron.19.029
 14. Sezai A, Shiono M: Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *Circulation*

Journal ,77(9) : 2244-2245 ,2013 . (査読有)
DOI : 10.1253/circj.CJ-13-0754

15. Sezai A , Shiono M : Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. General Thoracic and Cardiovascular Surgery , 61(8) : 427-428 , 2013 . (査読有)
DOI : 10.1007/s11748-013-0272-y
16. Sezai A , Nakata K , Iida M , Yoshitake I , Wakui S , Hata H , Shiono M : Results of Low-Dose Carperitide Infusion in High-Risk Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Annals of Thoracic Surgery , 96(1) : 119-126 , 2013 . (査読有)
DOI : 10.1016/j.athoracsur.2013.03.090
17. Sezai A , Nakai T , Hata M , Yoshitake I , Shiono M , Kunimoto S , Hirayama A : Feasibility of landiolol and bisoprolol for prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: A pilot study. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery , 144 (5) : 1241-1248 , 2012 . (査読有)
DOI : 10.1016/j.jtcvs.2012.06.042
18. Sezai A , Hata M , Yoshitake I , Kimura H , Takahashi K , Hata H , Shiono M : Results of Emergency Coronary Artery Bypass Grafting for Acute Myocardial Infarction: Importance of Intraoperative and Postoperative Cardiac Medical Therapy. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery , 18(4) : 338-346 , 2012 . (査読有)
DOI : 10.5761/atcs.oa.11.01821

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 瀬在明 : 低心機能における静注 プロツカーの役割 ~ 日本独自の新たなエビデンス ~ , 第 53 回日本人工臓器学会大会 , 東京ドームホテル (東京都文京区) , 2015.11.20
2. 瀬在明 : 周術期管理における 遮断薬の役割 , 第 56 回日本脈管学会総会 , 虎ノ門ヒルズフォーラム (東京都港区) , 2015.10.30
3. 瀬在明 : いかに心臓手術後心房細動を予防するか? ~ 日本独自の新たなエビデンス ~ , 第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会 , 神戸ポートピアホテル (兵庫県神戸市) , 2015.10.19

4. 瀬在明 , 中田金一 , 大幸俊司 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 河野通成 , 畑博明 , 塩野元美 : 透析患者の CABG の遠隔成績 : 日本独自の新たな治療戦略 , 第 20 回日本冠動脈外科学会学術大会 , ウエスティン都ホテル京都 (京都府京都市) , 2015.7.9
5. 瀬在明 : 遮断薬生誕 50 周年企画 「 遮断薬を必要とする患者さんのために , 専門医が実践すべき 3 つのこと 」 , 第 79 回日本循環器学会学術集会 , 大阪国際会議場 (大阪府大阪市) , 2015.4.25
6. 瀬在明 , 中田金一 , 大幸俊司 , 石井雄介 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 畑博明 , 塩野元美 : 周術期脳梗塞をいかに予防するか ~ 冠動脈バイパス術 1,200 例からの検討 ~ , 第 115 回日本外科学会定期学術集会 , 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市) , 2015.4.16
7. 瀬在明 , 中田金一 , 大幸俊司 , 石井雄介 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 畑博明 , 塩野元美 , 樋口義治 , 高山忠輝 , 平山 篤志 : CKD を有する CABG 症例の長期予後からみた新たな治療戦略 , 第 28 回日本冠疾患学会学術集会 , ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区) , 2014.12.13
8. 瀬在明 : 心疾患治療における RAAS の有用性 ~ 心保護・腎保護をいかにおこなうか ~ , 第 234 回日本循環器学会関東甲信越地方会 , ステーションコンファレンス東京 (東京都千代田区) , 2014.12.6
9. 瀬在明 , 中田金一 , 大幸俊司 , 石井雄介 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 畑博明 , 塩野元美 : 低心機能心臓手術に対する塩酸ランジオロールの安全性と有効性に関する臨床研究 , 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 , 福岡国際会議場 (福岡県福岡市) , 2014.10.3
10. 瀬在明 , 中田金一 , 大幸俊司 , 石井雄介 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 畑博明 , 塩野元美 : オンポンプ冠動脈バイパス術における周術期脳梗塞の発症とその予防についての検討 , 第 19 回日本冠動脈外科学会学術大会 , 東京医科歯科大学 (東京都文京区) , 2014.7.11
11. 瀬在明 , 中田金一 , 飯田充 , 吉武勇 , 大幸俊司 , 木村玄 , 八百板寛子 , 有本宗仁 , 畑博明 , 塩野元美 : 日本独自の心臓手術周術期管理法 - カルペリチド低用量持続投与法の可能性 - , 第 114 回日本外科学会定期学術集会 , 国立京都国際会館 (京都府京都市) , 2014.4.4

12. 瀬在明：心臓手術における 遮断薬への期待～術後心房細動はいかに予防すべきか～，第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台国際センター（宮城県仙台市），2013.10.19
13. 瀬在明：心臓手術周術期管理における遮断薬の役割と今後の展望～日本から発信する新たなエビデンス～，第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会，仙台国際センター（宮城県仙台市），2013.10.16
14. 瀬在明，中田金一、飯田充、吉武勇、和久井真司、大幸俊司、八百板寛子、畑博明、塩野元美：冠動脈バイパス術における周術期脳梗塞の発症とその予防についての検討，第 18 回日本冠動脈外科学会学術大会，福岡国際会議場（福岡県福岡市），2013.7.12
15. 瀬在明，中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美：超高齢者に対する心臓大血管手術症例の検証，第 113 回日本外科学会定期学術集会，福岡国際会議場（福岡県福岡市），2013.4.11
16. 瀬在明，中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美：心房性ナトリウム利尿ペプチドは心臓手術後の心房細動を予防できるのか？，第 43 回日本心臓血管外科学会学術総会，ホテルグランパシフィック LE DAIBA（東京都港区），2013.2.26
17. 瀬在明，中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、高橋佳奈、八百板寛子、畑博明、塩野元美：hANP の心臓手術後の心房細動予防効果の可能性～NU-HIT trial for POAF から得られた新たなエビデンス～，第 65 回日本胸部外科学会定期学術集会，福岡国際会議場（福岡県福岡市），2012.10.19
18. 瀬在明：心臓手術後の心房細動をいかに予防するか？～日本から世界に発信する新たなエビデンス～，第 17 回日本心臓血管麻酔学会学術大会，仙台国際センター（宮城県仙台市），2012.9.16
19. 瀬在明，中田金一、秦光賢、吉武勇、和久井真司、木村玄、高橋佳奈、畑博明、塩野元美：急性冠症候群に対する on pump CABG～人工心肺の欠点を補う治療法～，第 17 回日本冠動脈外科学会学術大会，ホテルグランドヒル市ヶ谷（東京都新宿区），2012.7.12
20. 瀬在明：血管外科手術における心保護・腎保護～RAAS にやさしい周術期管理法～，第 40 回日本血管外科学会学術総会，長野ビッグハット（長野県長野市），2012.5.25
21. 瀬在明，和久井真司、中田金一、秦光賢、吉武勇、木村玄、高橋佳奈、畑博明、塩野元美：より安定した保護効果を期待する日本独自の新たな心筋保護法，第 42 回日本心臓血管外科学会学術総会，秋田キャッスルホテル（秋田県秋田市），2012.4.20
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
瀬在 明 (SEZAI, Akira)
 日本大学・医学部・講師
 研究者番号：70350006
- (2) 研究分担者
塩野 元美 (SHIONO, Motomi)
 日本大学・医学部・教授
 研究者番号：20170847
- 中田 金一 (NAKATA, Kinichi)
 日本大学・医学部・講師
 研究者番号：70328722
- 吉武 勇 (YOSHITAKE, Isamu)
 日本大学・医学部・助教
 研究者番号：60409034
- 平山 篤志 (HIRAYAMA, Atsushi)
 日本大学・医学部・教授
 研究者番号：50459880
- 笠巻 祐二 (KASAMAKI, Yuji)
 日本大学・医学部・准教授
 研究者番号：60318409
- 中井 俊子 (NAKAI, Toshiko)
 日本大学・医学部・准教授
 研究者番号：80366591