

肺癌患者の肺切除術後頻脈性不整脈発症危険因子と道不整脈に対する短時間作用型  $\beta$   
1 遮断薬ランジオロール塩酸塩の治療効果の検討

目次	ページ
1. 背景と目的	3
2. クリニカルクエッション	3
3. 研究対象	3
3.1 研究期間	3
3.2 適格基準（組み入れ基準）	3
3.3 除外規定	4
4. 研究方法	5
4.1 研究デザイン	5
4.2 頻脈性不整脈発症危険因研究	5
4.3 頻脈性不整脈に対するランジオロール投与群とシベンゾリン併用群の治療効果 の比較研究	7
5. 統計学的事項	8
5.1 有意水準と検定の多重性の考慮	8
5.2 データの要約	8
5.3 臨床的仮説と登録数設定根拠	9

6. 症例の取扱い	9
6.1 症例の分類	9
6.2 欠落、不採用及び異常データの取扱い	10
7. 副効果	10
7.1 ランジオロール	10
7.2 シベンゾリン	10
8. 有害事象が生じた場合の対処法	12
9. 研究に関わる費用	12
10. 倫理的事項	12
10.1 プライバシー保護と患者識別	12
10.2 プロトコールの遵守	13
10.3 患者の同意と同意説明文書	13
10.4 研究実施計画書の内容変更について	13
11. データの管理、結果の報告など	13
11.1 データの管理	13
11.2 臨床研究結果の報告	13
12. 研究組織	14
13. 参考文献	15

## 1. 背景と目的

肺切除術後の患者では、交感神経活性や炎症性サイトカインの上昇が原因で頻脈性不整脈となることがある。その頻度は、肺葉切除後に 4~30%、肺全摘術後の 10~40%に頻脈性不整脈が発生すると報告されている。その多くは、手術数日後に発生し、単に不快な不整脈として患者個人の QOL を低下させるだけでなく、重篤な脳梗塞、肺塞栓症などを合併することがある。その結果、生命予後に影響を与えるのみならず、身体障害者や要介護患者の増加につながるなど様々な社会的問題を引き起こす可能性もある。これまで、肺切除後の頻拍性不整脈に関しては、さまざまに危険因子が報告されている。しかし、最近の手術の低侵襲化に伴いその因子に変化が観られることが予測される。また、頻脈性不整脈治療に対して短時間作用型  $\beta$  1 遮断薬（ランジオロール塩酸塩、以下ランジオロール）の術中術後投与の予防効果が示されている一方で、術後発症の心房細動に対する  $\beta$  1 遮断薬、および Na チャンネル遮断薬の治療効果の報告は少ない。そこで本研究では肺癌患者の肺切除術後頻脈性不整脈発症原因を解明するとともに肺切除後に発症した心房細動に対する短時間作用型  $\beta$  1 遮断薬ランジオロール塩酸塩の治療効果について検討する。

## 2. クリニカルセッション

開胸手術が施行された患者における術中心房細動の危険因子を後ろ向きに調査した Wuらの報告では、肺手術中尾心房細動発症の 7つの危険因子（高齢者、男性、肺癌、全身麻酔+椎体ブロック、開胸手術、肺葉切除、遷延する手術時間）が明らかになった。これらは、低侵襲手術である胸腔鏡手術下でも同様なのか？

肺癌に対する肺切除術後、頻脈性不整脈治療に対して短時間作用型  $\beta$  1 遮断薬（ランジオロール）の術中術後投与の予防効果が示されている一方で、術後発症の心房細動に対する  $\beta$  1 遮断薬の治療効果の報告は少ない。肺切除後に発症した心房細動に対する短時間作用型  $\beta$  1 遮断薬ランジオロールは、レートコントロールにどれほど効果があるのかさらに除細動にも効果があるのか？

## 3. 研究対象 (図 1)

3.1 研究期間：病院長承認から 2019 年 3 月 31 日まで

3.2 適格基準（組み入れ基準）：肺癌に対する肺切除症例で、研究参加について術前手術関連事項説明時に、患者から同意説明書を用いて説明し、同意得られた患者

2)-1 頻脈性不整脈危険因子研究。

期間内に、肺癌に対する肺切除を受け、研究参加に同意を得られた連続全症例。約 330 例

2)-2 頻脈性不整脈に対するランジオロール投与群とシベンゾリンコハク酸塩 (以下シベンゾリン) 併用群の治療効果の比較研究

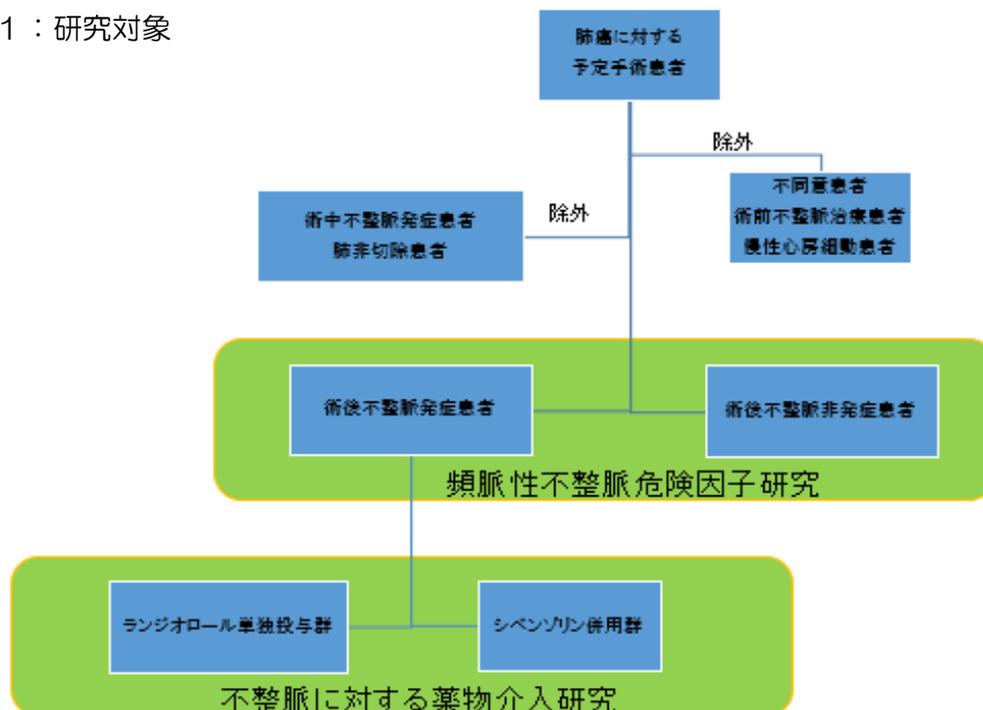
肺癌に対する肺切除術後 1 週間以内に頻脈性不整脈を発症した症例。肺切除施行後 3 日目までは連続的心電図モニタにより頻脈性不整脈 HR $\geq$ 100 を 5 分間以上持続した患者。術後 4 日から 7 日目までは頻脈性不整脈 HR $\geq$ 100 を発症し有症状で治療と判断された患者を対象とする。

適正症例数は、32 例 (各群 16 例 : 5.3 臨床的仮説と登録数設定根拠に記載) であるが、data 不備症例などによる脱落例を含め 50 例とする。本試験では肺癌患者の肺切除術後頻脈性不整脈に対する短時間作用型  $\beta$  1 遮断薬ランジオロール単独投与とシベンゾリン併用投与の治療効果を前向きに集積して治療効果を検討することを目的としている。このためブロックランダム化法を用いてランダム化して、ランジオロール投与群とシベンゾリン併用投与群に分類する。

3.3 除外規定

- ① 術前不整脈に対する治療 (薬物療法) を受けている患者
- ② 慢性心房細動患者
- ③ 術中頻脈性不整脈を発症した患者 (治療方法はランジオロール投与群の治療に準ずる)
- ④ 肺非切除例 (胸腔内観察例、肺生検のみ施行例、胸腔内温熱化学療法例など)

図 1 : 研究対象



4. 研究方法

#### 4.1 研究デザイン

本臨床研究は、1) 頻脈性不整脈発症危険因子の同定に関しては、前向き観察研究であり、2) 頻脈性不整脈治療に関しては、無作為化前向き薬剤介入研究である。臨床研究審査委員会の検討を経て、病院長承認後、本研究をスタートさせる。

#### 4.2 頻脈性不整脈発症危険因研究

術前、術中、術後諸因子を説明変数として、頻脈性不整脈発症を従属変数としてロジスティック回帰モデルで評価する。それぞれの因子の 1 単位の変化に対するオッズ比とその 95%信頼区間を求める。

##### 4.2.1 登録因子

###### 4.2.1.1 術前臨床情報 (術前 1 か月以内のデータとする)

- 1) 年齢、性別、身長、体重、喫煙歴
- 2) 肺癌関連因子：部位（肺葉）、進行度（TNM 分類, UICC 第 7 版）
- 3) 臓器機能：血圧、脈拍数、肺機能(肺活量、%肺活量、一秒量、一秒率)、SpO<sub>2</sub>（動脈血 O<sub>2</sub> 分圧、動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧）、血液一般検査（RBC 数、Hb 値、WBC 数）、血液生化学（CRP 値、TP 値、Alb 値、Cr 値、BUN 値、Na 値、K 値、BNP 値）、心エコー：EF, FS

併存症：糖尿病、虚血性心疾患、不整脈、弁膜症、自己免疫疾患など

使用薬剤：ステロイド、抗炎症剤

###### 4.2.1.2 術中臨床情報

到達経路：VATS、開胸

術式：部分切除、区域切除、肺葉切除、2 葉切除、全摘、切除量（切除亜区域の量で

算出)、リンパ節郭清、空気漏れの有無、

術中水分出納量、出血量、輸血の有無

#### 4.2.1.3 術後臨床情報

術後 7 日目までの体重、血圧、心拍数、SpO2

周術期有害事象 CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Event) v4.に沿って記載する。

#### 4.2.2 測定ないし施行行為、検査と日程

		術前	手術日	術後 1日	術後 3日	術後 7日
研究参加同意書		○				
年齢、性別、身体 特性		○				
肺癌関連因子		○				
臓器機能因子		○				
	血圧、脈拍、不整 脈の有無、SpO2	○	○	○	○	○
	血液一般検査	○	○	○	○	○
	血液生化学	○	○	○	○	○
	肺機能検査	○				
	心エコー検査	○				
	心電図(心電図モ ニター)	○				
画像因子	胸部 XP	○	○		○	○
併存症		○				
術前使用薬剤		○				
手術情報			○			
術後有害事象				○	○	○

#### 4.3. 頻脈性不整脈に対するランジオロール投与群とシベンゾリン併用群の治療効果の比較研究 (図2)

主要評価項目として、治療開始 30 分後、2 時間後、12 時間後、24 時間後の心拍数の変化、洞調律復帰の有無、および初回洞調律復帰までの時間を設定した。さらに副次的評価項目として初回洞調律復帰からの頻脈性不整脈再発の有無、有害事象発症の有無を設定した。

#### 4.3.1 ランジオロール投与群

・ランジオロール投与方法：頻脈性不整脈と診断されてから、血圧及び心電図監視下に、ランジオロールを1-10 mg/kg/min (r) の投与速度で、心拍数60-80bpmを目安に、24時間投与する。24時間投与後脈拍が安定していれば、ピソプロロールフマル酸塩（メインテート）2.5mg内服開始する。内服30分後にランジオロール投与終了する。その後2週間ピソプロロールフマル酸塩投与し終了する。

#### 注意事項

投与開始後 30 分で心拍数に改善がみられないとき：投与中止し、他剤による治療を考慮ないしは追加治療を行う。

低血圧（収縮期 80 以下）徐脈（50 回/分以下）のとき：10r⇒5 r⇒3 r⇒2 r⇒1 r⇒中止の順に減量。10 分ごとに投与量を調節する。

発症 7 日経過しても洞調律に復帰しない症例（持続性心房細動）は電氣的除細動を考慮する。

#### 4.3.2 シベンゾリン併用群

ランジオロール投与方法は、ランジオロール単独投与群と同様とする。

シベンゾリン投与方法：ランジオロール投与後5分で、シベンゾリン(0.1ml/kg)を血圧及び心電図監視下に2-5分かけて静脈内投与する。

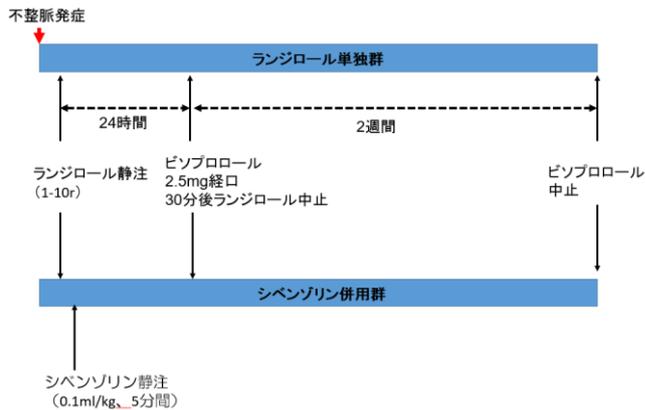
翌朝シベンゾリン300mg/day内服開始（除細動化と洞調律維持目的）

#### 4.3.3 不整脈発症後の評価項目

	頻脈性不整脈発症	治療開始 30 分後	2 時間後	12 時間後	24 時間後	脈拍 60-80 安定後 24 時間
心電図モニタ	○	○	○	○	○	×

脈拍数	○	○	○	○	○	○
リズム	○	○	○	○	○	○
血圧	○	○	○	○	○	○
SpO2	○	○	○	○	○	○
有害事象		○	○	○	○	○

図 2：2群の治療方法



研究参加医師は、適格基準を満たす患者に対して研究事務局へ登録する。尚、患者施設識別 ID は、施設のカルテ ID に対応し事務局が作成した連結可能匿名化番号とする。本研究患者登録番号は事務局が設定して以後は、本研究者登録番号を用いてデータ提出を行う。

## 5. 統計学的事項

### 5.1 有意水準と検定の多重性の考慮

有意水準  $\alpha$  は 0.05 とする。また、探索的な研究のため多重性については考慮しない。

### 5.2 データの要約

過去の知見などから母集団分布が正規分布であると考えられる定量値については症例数  $N$ 、平均値および標準偏差を算出する。その他の定量値については症例数  $N$  および五数要約（中央値、第 1 四分位数、第 3 四分位数、最小値、最大値）を算出する。また頻度については例数分布 ( $N, \%$ ) を算出する。術前、術中、術後因子を説明因子、頻脈性不整脈発生の有無を従属変数として単変量、多変量ロジスティック回帰を行う。単変量ロジスティック回帰分析で、 $P < 0.1$  となった因子を多変量ロジスティック回帰分析の説明変数に抽出する。

心拍数の変化数、洞調律への復帰時間、洞調律への復帰率に関して、両群間で比較検討を行う。さらに心拍数変化（域値でカテゴリ化）、洞調律復帰時間（域値でカテゴリ化）、洞調律復帰有無を従属変数とした単変量、多変量ロジスティック回帰を行う予定である。単変量ロジスティック回帰分析で、 $P < 0.1$  となった因子を多変量ロジスティック回帰分析の説明変数に抽出する。同様に、頻脈性不整脈再発率、有害事象発生率についても両群間で比較を行う。

### 5.3 臨床的仮説と登録数設定根拠

本研究は、前向きにデータを収集し、期間内に、手術される連続全症例。約 330 例を対象に、術後頻脈性不整脈の発生原因を同定する。術後頻脈性不整脈発生を 10% と仮定すると 33 例の event は症例となる。説明因子との関連を考慮すると分析に耐えるものと判断する。一方、ランジオロール単独投与とシベンゾリン併用投与群の治療効果の比較調査を行い、既に報告されている呼吸器外科領域のランジオロール後ろ向き臨床研究 (GTCS59: 799-805, 2011, J Clin Pharm Ther 37: 431-435, 2012) により、主要効果項目を投与前後の心拍数の変化、洞調律までの復帰時間から設定した。心拍数では、ランジオロールにより期待される変化の平均値は 60bpm であり、対照群は 40bpm であった。標準偏差の平均を 20 と想定した場合 Student t 検定で有意水準両側 0.05、検出力 0.80 を保証するために必要な例数は 32 例と推定できる。また、洞調律復帰時間では、ランジオロール 10 時間、対照群は 20 時間である。標準偏差の平均を 10 と想定した場合 Student t 検定で有意水準両側 0.05、検出力 0.80 を保証するために必要な例数は 32 例と推定できる。また、32 例で 50% 以上の洞調律復帰が期待され (10 例以上の event 発症がみられる)、Logistic 回帰分析にも耐えられる。以上から 32 例と設定した。しかし、data 不備、欠損による脱落例を考慮し 50 例とした。

## 6. 症例の取扱い

### 6.1. 症例の分類

解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

- 1) 登録例 : 登録の手順にしたがって登録された症例
- 2) 不適格例 : 登録例のうち、登録基準に合致していない、または後に合致していないことが判明した症例
- 3) 適格例 : 登録例のうち、登録基準に合致し、かつ除外基準に触れない症例

## 6.2 欠落、不採用及び異常データの取扱い

欠落データは推定値で代用せず、使用した方法により欠落データとして取り扱う。個々の対象者のデータは、実施計画書違反によって本研究の科学性が損なわれると考えられる場合にのみ、評価から除外する。

## 7. 副効果

使用薬剤は、全てすでに臨床的に使用されている薬で、その安全性が確認されているが、通常の高率で副効果（副作用）が起きる。

### 7.1 ランジオロール

手術後の頻脈性不整脈に対する緊急処置に対する使用例における副作用報告では、

239 例中 66 名（27.6%）に 100 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 38 名（15.9%）、心停止 1 名（0.4%）、血小板減少 2 名（0.8%）、ALT（GPT）上昇 7 名（2.9%）、AST（GOT）上昇 6 名（2.5%）、総ビリルビン上昇 8 名（3.3%）、 $\gamma$ -GTP 上昇 7 名（2.9%）、アルカリホスファターゼ上昇 5 名（2.1%）、LDH 上昇 4 名（1.7%）、BUN 上昇 3 名（1.3%）、尿酸上昇 2 名（0.8%）、クレアチニン上昇 2 名（0.8%）等であった。（承認時）製造販売後の特定使用成績調査において 607 例中 54 名（8.9%）に 58 件の副作用（臨床検査値の異常を含む）が認められた。主な副作用は低血圧・血圧低下 37 名（6.1%）、徐脈 4 名（0.7%）、ALT（GPT）の上昇 2 名（0.3%）、肝機能異常 2 名（0.3%）、ビリルビン上昇 2 名（0.3%）、LDH 上昇 2 名（0.3%）等であった。

### 7.2 シベンゾリン

#### 7.2.1 副作用発現状況の概要

総症例数 4,452 例中、352 例（7.91%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は口渇 29 件（0.65%）、低血糖、胃部不快感、ふらつき及び

ALT (GPT) 上昇が各 13 件 (0.29%) と報告されている。(再審査結果通知：1998 年 3 月)

### 7.2.2 重大な副作用

催不整脈作用：心室細動 (0.1%未満)、心室頻拍 (Torsades de Pointes を含む)、上室性不整脈 (各 0.1~5%未満) があらわれ、心停止に至る場合もある。ショック、アナフィラキシーショック (0.1%未満)、アナフィラキシー (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、血圧低下、発疹、浮腫等。

心不全 (0.1~5%未満)、心原性ショック (0.1%未満)。

低血糖 (0.1~5%未満)。また低血糖が疑われる症状 (脱力・倦怠感、発汗、冷感、意識障害、錯乱等)。

循環不全による肝障害：本剤の心機能抑制作用及び催不整脈作用に起因する循環不全によって重篤な肝障害 (トランスアミナーゼ、LDH の急激な上昇を特徴とするショック肝：0.1%未満)。

肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP 等の上昇を伴う肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)。

顆粒球減少、白血球減少、貧血、血小板減少 (各 0.1%未満)。

間質性肺炎：熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。

### 7.2.3 その他の副作用

	0.1~5%未満	0.1%未満
循環器 <sup>注1)</sup>	PQ 延長、QRS 幅延長、QTc 延長、房室ブロック、脚ブロック、動悸	洞結節機能低下、徐脈、血圧低下
肝臓 <sup>注2)</sup>	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	AI-P 上昇

泌尿器 <sup>注3)</sup>	尿閉、排尿困難等の排尿障害	
腎臓		BUN 上昇、クレアチニン上昇
眼 <sup>注3)</sup>		光視症、霧視等の視調節障害
過敏症 <sup>注4)</sup>	発疹	紅斑、そう痒感
精神神経系	頭痛、頭重、めまい、ふらつき、眠気、振戦	立ちくらみ、幻覚
消化器	口渇、食欲不振、便秘、悪心、嘔吐、腹痛、腹部不快感	口内炎
その他	脱力感、倦怠感、冷汗	胸部圧迫感、息切れ、関節痛、鼻乾燥、インポテンス

注 1) 定期的に心電図検査、血圧測定を行い異常な変動が観察された場合には、減量、休薬等の適切な処置を行う。注 2) 観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する。注 3) このような症状が発現した場合には、減量、休薬等の適切な処置を行う。注 4) 観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止する。

## 8. 有害事象が生じた場合の対処法

本研究は、通常保険診療内で行われる。既述の有害事象が生じた場合には、適切な診療を迅速に行う。この診療行為に関わる費用は、通常の保険診療で賄われる。

## 9. 研究に関する費用

研究対象者の費用負担はない。また、本研究に関して第三者からの費用負担はなく、事務費、通信費、交通費などの研究に関わる費用は札幌医科大学呼吸器外科学教室の研究費などで賄われる。

## 10. 倫理的事項

### 10.1 プライバシー保護と患者識別

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行う。登録患者の識別情報は原則として連結可能匿名化とする。個人の同定が可能な形でデータを取り

扱う場合は、参加者が受診した医師と検査を行う参加施設の診療従事者に限られる。従って、個人の同定が可能な個人情報は、これらの診療録にのみ保存され、調査終了時は診療録の保存義務に従って、保存・廃棄される。

## 10.2 プロトコールの遵守

本臨床研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

## 10.3. 患者の同意と同意説明文書

本臨床研究は前方視的研究であるため、個々の患者に対して同意を取得する必要がある。担当医は患者さん用の説明文書を用いて、試験開始前に同意を取得する。対象として登録された場合にも、研究中非同意の意思表示を行った患者は、速やかに対象から除外される。この場合にも、肺癌治療、周術期処置などに関して不利益を被ることはない。

## 10.4 研究実施計画書の内容変更について

研究実施計画に改正・改訂を生じた場合には、速やかに臨床研究審査委員会へ申請し、承認を得た後に新たな計画の基、研究を継続する。その後に内容に関して参加施設への周知を行う。

## 11.データの管理、結果の報告など

### 11.1 データの管理

報告書、実施計画書及び改訂した実施計画書の写し、通信文書、症例一覧表、及びその他必須文書を、研究が中止又は完了してから少なくとも5年間が経過するまで保管する。上記の文書は、患者のプライバシー保護のために厳重に管理する。

### 11.2 臨床研究結果の報告

研究参加医師は本研究終了後に研究成果を学会、論文等で報告する。主たる公表論文は最終解析終了後に査読制度の整った雑誌に投稿する。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる研究成果を外部に発表する場合には、患者の氏名、住所等のプライバシーにかかわる事項は記載してはならず、かつ、患者のプライバシーが

十分に保護されている内容であることを確認する。

## 12. 研究組織

研究代表者

渡辺 敦

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

TET: 011-611-2111 (内線 3310)

FAX: 011-676-3709

研究分担医師

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

宮島正博

〒060-8543

札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

Tel: 011-611-2111 (内線 3302)、FAX: 011-676-3709

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学 助教

三品泰二郎

〒060-8543

札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

Tel: 011-611-2111 (内線 3302)、FAX: 011-676-3709

研究事務局

宮島正博

札幌医科大学医学部 呼吸器外科学

〒060-8543 札幌市中央区南 1 条西 16 丁目

TET: 011-611-2111 (内線 3302)

FAX: 011-676-3709

### 13. 参考文献

- De Decker K, Jorens PG, Van Schil P. Cardiac complications after noncardiac thoracic surgery: an evidence-based current review. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1340-8.
- Almassi GH, Schowalter T, Nicolosi AC, et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? *Ann Surg* 1997; 226: 501-13.
- ACC/AHA/ESC Guidelines. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text. *Europace* 2006; 8: 651-745.
- Dunning J, Treasure T, Versteegh M, Nashef SA; EACTS Audit and Guidelines Committee. Guidelines on the prevention and management of de novo atrial fibrillation after cardiac and thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 852-72.
- Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 746-51.
- Foroulis CN, Kotoulas C, Lachanas H, Lazopoulos G, Konstantinou M, Lioulias AG. Factors associated with cardiac rhythm disturbances in the early post-pneumonectomy period: a study on 259 pneumonectomies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 384-9.
- Rena O, Papalia E, Oliaro A, et al. Supraventricular arrhythmias after resection surgery of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20: 688-93.
- Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 779-86.
- 沖田寿一、宇治満喜子、新城武明、他。肺切除手術後の心房細動発症に及ぼす塩酸ランジオロール塩酸塩の影響。 *麻酔* 2008; 57: 953-8.
- Roselli EE, Murthy SC, Rice TW, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 438-44.
- 花岡孝臣、金子和彦、岡田光代、早野敏英、窪田和弘。後期高齢者肺癌肺葉切除術後の夜間せん妄を契機に発症した頻脈性心房細動に対し、塩酸ランジオロール（オノアクト）投与が奏効した 1 例。 *医学と薬学* 2008; 59: 273-6.
- 町田雄一郎、田中 良、上野正克、他。肺葉切除後の頻脈性不整脈の治療に塩酸ランジオロール（オノアクト）の投与が有効であった 1 例。 *新薬と臨床* 2007; 56: 1619-23.
- 沢田茂樹、末久 弘、岡崎幹生、枝園和彦、小森栄作、山下素弘。呼吸器周術期の上室性不整脈に対するランジオロールの使用経験。 *Prog Med* 2009; 29: 3143-5.
- 清水公裕、懸川誠一、田中和美、竹吉 泉。肺葉切除術後に発症した頻拍性心房細動に対する塩酸ランジオロールの使用経験。 *新薬と臨床* 2007; 56: 1720-3.

- 山口裕充、小林賢輔、久米容子、他。肺葉切除術後に発生した頻拍型心房細動に、塩酸ラシジオロール（オノアクト）の有効性が示唆された 2 症例。県西部浜松医療セ学誌 2009; 3: 39-41.