

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 井神 康宏  
学位 博士 (医学)  
学位記番号 新大院博 (医) 第 1090 号  
学位授与の日付 令和 4 年 9 月 20 日  
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当  
博士論文名 The risk of ventricular tachyarrhythmias in patients with antimitochondrial antibodies-related noncardiac diseases.  
(抗ミトコンドリア抗体陽性非心疾患患者における心室頻拍性不整脈のリスク)

論文審査委員 主査 教授 成田 一衛  
副査 教授 神吉 智丈  
副査 准教授 土屋 淳紀

### 博士論文の要旨

#### 目的

抗ミトコンドリア抗体は原発性胆汁性胆管炎に特異的な自己抗体で、一部のミオパチーや心筋障害との関連も知られている。これまで、本病態に伴う心臓合併症として上室性不整脈の合併が多い可能性が示唆されていたが、少数の重症心室頻拍性不整脈の発症の報告も示されるようになった。しかしながら、抗ミトコンドリア抗体と心室頻拍性不整脈との関連は不明である。そこで、抗ミトコンドリア抗体関連非心疾患が心室頻拍性不整脈の危険因子となり得るかを明らかにすることを、本研究の目的とした。

#### 方法と結果

非心疾患を評価するために抗ミトコンドリア抗体検査を受けた患者 1,613 人 (女性 883 人) を登録した。抗ミトコンドリア抗体検査の 1 年前時点から最終診察日まで追跡し、主要評価項目として心室頻拍性不整脈の発生率、副次評価項目として上室性頻脈性不整脈の発生率を後方視的に調査した。傾向スコアマッチング法により、抗ミトコンドリア抗体陽性患者 152 人とマッチさせた抗ミトコンドリア抗体陰性患者群 (対照群) を抽出した。この傾向スコアマッチングを行ったコホートにおいて、平均追跡期間は抗ミトコンドリア抗体陽性群 1,498±1,071 日、対照群 1,292±917 日であった。ベースライン心電図の心拍数は抗ミトコンドリア抗体陽性群が対照群に比して低かったが、その他の心電図パラメータおよび心エコー所見は、両群間に差はなかった。

抗ミトコンドリア抗体陽性群は対照群に比べ、心室頻拍性不整脈の推定累積発生率 (log-rank  $P = 0.013$ ) および有病率 (5.9% 対 0.7%,  $P = 0.020$ ) が高かった。多変量 Cox 比例ハザード回帰分析において、抗ミトコンドリア抗体陽性は心室頻拍性不整脈発症の独立した危険因子であった (ハザード比 4.02, 95%信頼区間 1.44-20.01,  $P = 0.005$ )。一方、抗ミトコンドリア抗体は心房粗動および心房頻拍の発生と関連していた。抗ミトコンドリア抗体陽性群において、心室頻拍性不整脈は、男性、ミオパチー、クレアチンキナーゼ高値、慢性心不全、虚血性心疾患、左心室機能障害、上室頻拍性不整脈の既往、心房障害を示す心電図パラメータと関連していた。

## 考察

本研究は申請者らの知る限り、抗ミトコンドリア抗体陽性患者の心室性不整脈について長期にわたりを調査したの最大のコホート研究である。この研究の主な発見は、抗ミトコンドリア抗体陽性が心室頻拍性不整脈の独立した危険因子となることであった。興味深いことに、心室頻拍性不整脈を発症した抗ミトコンドリア抗体陽性患者は、心室頻拍性不整脈を発症していない患者に比べ、男性の割合が高かった。この所見は、一般的に原発性胆汁性胆管炎は女性に多いとされている中で、心臓合併症は女性より男性の方が多いという過去の報告と同様である。

本研究では、心機能および心電図パラメータは、抗ミトコンドリア抗体陽性群ととの間に差はなかった。しかし、クレアチニンキナーゼ高値、P波異常、左室壁運動低下、左房拡大は、抗ミトコンドリア抗体陽性群の心室頻拍性不整脈患者でより多くみられた。したがって、抗ミトコンドリア抗体はすべての抗ミトコンドリア抗体陽性患者ではなく、むしろ限られた抗ミトコンドリア抗体陽性患者の不整脈基質を誘導している可能性がある。

抗ミトコンドリア抗体陽性群の心室頻拍や心房粗動、心房頻拍症患者の電気生理学的検査の結果によると、これらの頻拍性不整脈のほとんどはリエントリー性頻拍であった。心筋ミトコンドリア障害による局所的なミトコンドリア脱分極は、活動電位と不応期を短縮し、その結果リエントリー性不整脈を促進することが報告されている。抗ミトコンドリア抗体陽性患者における頻脈性不整脈の発生には、ミトコンドリア障害によるこれらの電気生理学的変化が一因である可能性が示唆された。さらに、心室頻拍性不整脈を発症した抗ミトコンドリア抗体陽性患者の多くは、上室頻拍性不整脈の既往があり、抗ミトコンドリア抗体陽性患者では、上室頻拍性不整脈の既往も心室頻拍性不整脈発症の独立した危険因子となる。したがって、心房心筋の傷害の後に心室心筋の傷害と心室頻拍性不整脈が顕在化する可能性がある。

## 結論

抗ミトコンドリア抗体関連非心臓疾患の存在は、心室頻拍性不整脈の独立した危険因子である。

## 審査結果の要旨

抗ミトコンドリア抗体 (AMA) は原発性胆汁性胆管炎に特異的な自己抗体で、一部のミオパチーや心筋障害との関連も知られている。これまで、本病態に伴う心臓合併症として上室性不整脈の合併が示唆されていたが、AMA と心室頻拍性不整脈 (VTs) との関連は不明であった。そこで申請者らは AMA を測定した 1613 人について、AMA 陽性所見と VTs 発生率との関連性を解析した。傾向スコアマッチング法により、AMA 陽性患者 152 人とマッチさせた AMA 陰性患者群 (対照群) を抽出した。ベースライン心電図の心拍数は AMA 陽性群が低かったが、他の心電図パラメータおよび心エコー所見は、両群間に差はなかった。観察期間 (AMA 陽性群 1,498 ± 1,071 日、対照群 1,292 ± 917 日) において、AMA 陽性群は対照群に比べ、VTs の推定累積発生率 (log-rank  $P = 0.013$ ) および有病率 (5.9% 対 0.7%,  $P = 0.020$ ) が高かった。多変量 Cox 比例ハザード回帰分析において、AMA 陽性は VTs 発症の独立した危険因子であった (ハザード比 4.02、95%信頼区間 1.44-20.01、 $P = 0.005$ )。AMA は心房粗動および心房頻拍の発生と関連していた。AMA 陽性群において、VTs は、男性、ミオパチー、クレアチニンキナーゼ高値、慢性心不全、虚血性心疾患、左心室機能障害、上室頻拍性不整脈の既往、心房障害を示す心電図パラメータと関連していた。VTs を発症した AMA 陽性患者では、上室頻拍性不整脈の既往も VTs の独立した危険因子となる。したがって、心房心筋の傷害の後に心室心筋の傷害と VTs が顕在化する可能性が示唆された。

以上、本研究は AMA 関連非心臓疾患の存在が VTs の独立した危険因子であることを示した点に博士論文としての価値を認める。