

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	長谷川 祐紀
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 875 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Early repolarization and risk of lone atrial fibrillation (早期再分極と孤発性心房細動発症リスク)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 日比野 浩 副査 教授 南野 徹

博士論文の要旨

【背景と目的】早期再分極は、12 誘導心電図においてII,III,aVF 誘導 (下壁誘導) とI,aVL,V4-V6 誘導 (側壁誘導) のうち 2 誘導以上で J 点上昇とそれに続く ST 上昇を認める所見である。この所見は長い間良性と捉えられてきたが、最近では特発性心室細動や心臓突然死と関連があることがいくつも報告されている。さらに、様々な心疾患における不整脈イベントと早期再分極が関連していることも報告されている。早期再分極が心室性不整脈の基盤となっているものと考えられるが、一方で、心房性不整脈との関連は明らかにされていない。心房細動は最も日常臨床で目にする不整脈の一つで、器質的心疾患や加齢、高血圧と関連があることが知られている。一方で、明確な病因がないにも関わらず心房細動を発症する場合があります。孤発性心房細動と呼ばれる。今回申請者らは、孤発性心房細動患者を対象に、早期再分極が心房細動発症の器質になりうるかを検討した。

【方法】本研究では、1999 年から 2015 年に当院で孤発性心房細動と診断された 60 歳未満の 79 症例と、その 5 倍に相当する 395 名の性年齢をマッチさせた健常群を対象とした。心房細動は全員 12 誘導心電図によって診断された。孤発性心房細動患者を同定するため、60 歳以上の患者、器質的心疾患をもつ患者、BMI30 以上の肥満患者、高血圧や糖尿病、甲状腺機能亢進症など心房細動との関連が指摘されている疾患をもつ患者は除外した。また 12 誘導心電図において、Brugada 型心電図、脚ブロック、心室内伝導障害、左室肥大、QT 間隔の異常を認める症例も除外した。健常群は、当院の心電図データベース 86068 例から、心血管病や何らかの内服薬を服用している症例、Brugada 型心電図をもつ症例、脚ブロックや心室内伝導障害、QT 間隔の異常を認める症例を除外し、ランダムに抽出した。

申請者らは、抗不整脈薬を内服していない状態での、洞調律時の 12 誘導心電図を評価した。早期再分極は、下壁誘導と側壁誘導のうち 2 誘導以上で、QRS 終末部にノッチ、もしくはスラー型の 0.1mV 以上の J 波を認めるものと定義した。全ての心電図は、2 人の不整脈医によって、心房細動群か健常群かわからない状態にして評価された。意見の相違があった場合は 2 人の合意によって解決した。

【結果】孤発性心房細動群は 72%にあたる 57 名が男性で、平均年齢は 45±12 歳であった。いずれも心肺蘇生の既往はなかった。早期再分極の頻度は、心房細動群で健常群より有意に高かった

(25% vs. 12%, $P=0.002$)。心拍数やPR 間隔、QRS 幅、QT 間隔などその他のパラメータは有意差を認めなかった。早期再分極を認めた症例の中で、早期再分極誘導の分布、J 点の高さについては孤発性心房細動群と健常群で同様であった。孤発性心房細動群の中で、心房細動の発症年齢、性別、BMI は早期再分極の有無で有意差を認めず、心拍数、P 波幅、PR 時間、QRS 時間、QT 間隔も同様であった。

【考察】本研究では、60 歳未満の孤発性心房細動群は健常群よりもより早期再分極が多いことを示した。その他の臨床的特徴や心電図所見については差を認めず、早期再分極が心房細動発症の器質になりうる可能性を示した。

早期再分極は、本研究でもそうであったように、一般人口でも 3%から 13%に認めるとされる。最近、心房性不整脈との関連を指摘した報告が散見されるようになった。早期再分極症候群で心室細動を発症した患者のうち、23%に心房細動も合併していたとされ、これは一般人口の発症率よりも高い。本研究では早期再分極と心房細動の関連を認めたが、関連を認めなかったという報告が 2 つある。フィンランドの集団調査では、早期再分極を認めた人口が、認めなかった人口と比較してその後の心房細動発症率に有意な差を認めなかったとしている。しかしながら同調査における心房細動の診断は、医療機関を受診した場合のみとしているため、心房細動発症率を過小評価している可能性がある。もう一つの症例対照研究においては、孤発性心房細動群と比較する健常コントロール群を、心房細動以外の上室性頻拍を呈した患者、動悸や失神で医療機関を受診した患者の中から選択しているため、正しい評価が行えていない可能性がある。本研究では、健常コントロールを全く既往のない者から選択している。これらの報告との結果の相違は、研究方法や健常コントロールの選定方法の相違からきているものと考えられる。

早期再分極が心房細動に関連する正確なメカニズムは明らかでないが、最近、早期再分極を来す遺伝子異常の報告がある。これらはナトリウムチャンネル、カリウムチャンネル、カルシウムチャンネルをコードするもので、心室筋のみならず心房筋にも、再分極過程に影響を与えている可能性がある。さらには、これらの遺伝子異常は心房細動患者にも報告がある。

心房細動は、心臓疾患がなくても、40 歳以上の 6 人に 1 人が一生のうちに発症するとされ、また脳卒中や心不全を含めた死亡リスクを増加させるため、重大な公衆衛生問題である。心房細動を発症する危険因子として、加齢、男性、高血圧、肥満、糖尿病、脂質異常などが知られている。さらに心電図所見として、P 波幅の増大、左室肥大、ST 異常、頻回の期外刺激が心房細動に関連すると報告されている。本研究において、申請者らは、早期再分極が心房細動発症の新しい危険因子になりうることを示した。

【結論】申請者らは、孤発性心房細動において、早期再分極の頻度が高いことを示した。早期再分極を呈する何らかの電気生理学的特徴が、心房細動発症の器質に関連する可能性がある。

審査結果の要旨

従来から、早期再分極が心室性不整脈の基盤となっていると報告されているが、早期再分極と心房性不整脈との関連は明らかにされていない。心房細動は最も日常臨床で目にする不整脈の一つで、明らかな病因がないにも関わらず心房細動を発症する場合があります。孤発性心房細動と呼ばれる。今回申請者らは、孤発性心房細動患者を対象に、早期再分極が心房細動発症の器質になりうるかを検討した。孤発性心房細動と診断された 60 歳未満の 79 症例と、その 5 倍に相当する 395 名の性年齢をマッチさ

せた健常群を対象とし、抗不整脈薬を内服していない状態での、洞調律時の12誘導心電図を評価した。早期再分極は、下壁誘導と側壁誘導のうち2誘導以上で、QRS終末部にノッチ、もしくはスラー型の0.1mV以上のJ波を認めるものと定義した。

その結果、早期再分極の頻度は、心房細動群で健常群より有意に高かった(25% vs. 12%, $P=0.002$)。その他の臨床的特徴や心電図所見については差を認めず、早期再分極が心房細動発症の器質になりうる可能性を示した。

孤発性心房細動群は健常群よりもより早期再分極が多いことを示し、両者の関連性を初めて示した点で学位論文としての価値を認める。