

論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	内村 祐子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. (ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化におけるタイムドメイン法を用いた T 波交互現象の有用性)			
論文審査担当者			
主 査 教 授 谷 川 攻 一 印			
審査委員 教 授 橋 本 浩 一			
審査委員 講 師 細 見 直 永			
〔論文審査の要旨〕			
<p>ブルガダ症候群は心臓突然死の重要な原因の一つである。近年，健康診断などで無症候ブルガダ症候群の検出がなされ，ICD を用いて突然死を予防できるようになったことは医学的に大きな進歩である。一方で無症候例の中から心室細動(VF)発症ハイリスク症例をいかにして判別し治療介入するかは課題であり，リスクの層別化についての多くの研究が報告されてきたが，一定の見解が得られていない。ブルガダ症候群の VF 発症には再分極異常の関与が示唆されている。T 波交互現象(TWA)は，形の異なる T 波が 1 拍毎に交互にみられる現象で，心室再分極過程の異常を反映しており，虚血性心疾患や心筋症においては，マイクロレベルの TWA が生命予後の予測因子になることが既に報告されている。今回我々は，ブルガダ症候群の VF リスクの層別化における Time-domain TWA の有用性について検討を行った。</p> <p>当院でブルガダ症候群と診断した連続 45 症例(男性 44 例，平均年齢 45±15 歳)を対象とした。ブルガダ症候群の診断は，ナトリウムチャネル遮断薬投与の有無に関わらず典型的な coved 型 ST 上昇(type1 心電図)が右側胸部誘導(V₁-V₃誘導)の 1 誘導以上にて確認され，かつ VF の既往，多形性心室頻拍の存在，45 歳未満の突然死の家族歴，coved 型波形の家族歴，プログラム刺激での心室頻拍の誘発，失神，夜間呼吸異常のいずれかを有するものとした。</p>			

臨床所見, 12 誘導心電図, プログラム刺激での心室頻拍の誘発の有無心室遅延電位, SCN5A 遺伝子変異, Time-domain TWA を解析し, VF イベントとの関連性を検討した。なお, Time-domain TWA の測定には 24 時間ホルター心電図の V_2 , V_5 誘導を用い, modified moving average 法にて解析した。45 例中 VF の既往を 13 例, 失神歴を 7 例, 家族歴を 12 例で認めた。VF 既往例 13 例では VF 既往のない 32 例に比し TWA が有意に高値であった。ROC 解析により, 感度, 特異度が最大となる TWA カットオフ値を V_2 誘導で $60\mu\text{V}$, V_5 誘導では $57\mu\text{V}$ にそれぞれ設定した。 V_2 誘導で ROC 曲線下面積(AUC)=0.821, V_5 誘導では AUC=0.645 と V_2 誘導での TWA がより有用性が高かった。多変量解析において, V_2 または V_5 誘導での TWA 陽性(OR 7.217; 95% CI 2.503-35.504; $P=0.002$)と無投薬下での type1 心電図(OR 5.530; 95% CI 1.651-34.337; $P=0.020$)は VF 既往の独立した予測因子であった。無投薬下での type1 心電図は感度 92%と高いものの特異度が 63%と低かったのに比べ, TWA 陽性は感度 82%, 特異度 88%と共に高くより有用であった。引き続き, VF 予測因子としての TWA の有用性を評価するために前向き研究も行った。追跡期間(平均 45.2 ± 37.9 ヶ月)の間に, 45 例中 5 例(11%)に VF イベントを認め, いずれも植込み型除細動器が適切作動し停止した。TWA 陽性群では, TWA 陰性群に比し, イベント発生率が有意に高かった(31%対 3%, $P=0.01$)。5 例中 3 例は心室細動の既往, 残りの 2 例については失神歴を有していた。5 例中 4 例で V_2 誘導または V_5 誘導での TWA が陽性であった。

本研究の結果, Time-domain TWA はブルガダ症候群における VF イベントの予測因子として有用であることが明らかとなった。Time-domain TWA 法は従来のスペクトル法に比べて, 運動負荷などで脈拍数を上昇させる必要がなく, 一日を通して TWA を算出することが可能である。実際, これまでスペクトル法の TWA ではブルガダ症候群の予後予測が困難であるという否定的な報告もあり, 我々が初めてブルガダ症候群における VF イベントと Time-domain TWA の関与について報告した。副交感神経優位の状況で VF 発作を起こしやすいブルガダ症候群では, この手法がより再分極異常を検出し易く, 有用であった可能性が考えられる。

以上の結果から, 本論文は非侵襲的な指標である TWA 解析によりブルガダ症候群の VF リスク層別化がある程度可能である可能性を示した。この結果は, ブルガダ症候群による心臓突然死の予防, 無症候性ブルガダ症候群における治療介入の適応決定において大変重要な知見である。よって審査委員会委員全員は, 本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。