

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	徳山 丈仁
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Deterioration of the circadian variation of heart rate variability in Brugada syndrome may contribute to the pathogenesis of ventricular fibrillation (ブルガダ症候群における心拍変動の日内変動の低下が心室細動発生機序に寄与している可能性がある)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	末 田 泰 二 郎	
審査委員	教 授	東 幸 仁	
審査委員	講 師	今 井 克 彦	
〔論文審査の要旨〕			
<p>ブルガダ症候群は心室細動を起こす代表的な疾患の一つである。これまで、交感神経の異常が心室細動のトリガーとなることが数多く報告されている。特にブルガダ症候群における心室細動は深夜から早朝の時間帯に多く自律神経の関連が疑われるが、そのメカニズムについては解明されていない。一部ではMIBGシンチを用いた研究で交感神経のシナプス前に異常があること、またhead-up tilt試験により迷走神経調節の優位性が報告されている。自律神経調節の解析手法として心拍変動解析を行ったものは、これまでいくつかの報告があるが無症候性ブルガダ症候群を対象としており、一定の見解が得られていない。本研究では、24時間ホルター心電図を用いて心拍変動解析を行い、ブルガダ症候群の自律神経の日内変動を有症候性と無症候性のブルガダ症候群で比較検討した。</p> <p>心室細動の既往のあるブルガダ症候群患者12例(Brs-S群、平均年齢42±4歳)、心室細動の既往がないブルガダ症候群の患者17例(Brs-N群、平均年齢48±4歳)、年齢と性別をマッチさせたコントロール群16例を対象とした。Brs-S群とBrs-N群に関しては12誘導心電図、平均加算心電図による心室遅延電位、電気生理学的検査所見(EPS)の比較を行い、コントロールを含めた3群で24時間ホルター心電図による心拍数、心拍変動の比較検討を行った。心拍変動解析では、時間領域解析とフーリエ解析を利用した周波数領域解析を行った。</p>			

Brs-S 群では Brs-N 群に比較して発作性心房細動の合併の割合が有意に多かったが、その他の家族歴、SCN5A 遺伝子変異の割合、12 誘導心電図所見、心室遅延電位陽性の割合、電気生理学的検査でのパラメーターおよび心室細動誘発率に有意差は認められなかった。24 時間ホルター心電図では Brs-S 群で総心拍数、平均心拍数がコントロール群に比較して有意に減少していた (90122 ± 4908 beats vs. 106328 ± 4070 beats, $p=0.0281$, 68 ± 3 beats/分 vs. 77 ± 2 beats/分, $p=0.0303$)。時間領域解析ではいずれの項目でも有意差を認められなかった。周波数領域解析で low frequency (LF): $0.04-0.15$ Hz は交感神経と副交感神経の両方の成分, high frequency (HF): $0.15-0.40$ Hz は主に副交感神経成分, LF/HF は主に交感神経成分を反映すると言われている。Brs-S 群および Brs-N 群では周波数領域解析 LF の 24 時間の平均値がコントロール群に比較して有意に低値 (409.8 ± 128.6 ms², 329.5 ± 108 ms² vs. 945.3 ± 111.3 ms² $p=0.0006$), HF 値もコントロール群に比較して有意に低値 (135.1 ± 73.8 ms², 143.1 ± 62 ms² vs. 391.8 ± 63.9 ms² $p=0.0112$) であり, 心拍変動の低下を示唆していた。更に, LF/HF の SD 値のカットオフ値を 2.5 未満, LF の SD 値のカットオフ値を 400 ms² 未満とすると感度 96.6%, 特異度 92.9% でブルガダ症候群を判別できた。HF の SD 値/平均値と LF の SD 値/平均値での散布図では HF の SD 値/平均値 = LF の SD 値/平均値の直線より下方に大多数の Brs-S 群の患者が認められた (83.3%)。HF, LF, LF/HF の 1 時間毎のトレンドグラフでは, コントロール群に比較して Brs-S 群, Brs-N 群ともに心拍変動が低下していた。LF 値を移動平均法で平滑化 (LF*) し, それを正規化 {[Normalized LF] = (LF - [mean of LF]) / [SD of LF]} してクラスター解析し, 得られたデンドログラムから Brs-S 群のみからなる一群を抽出したところ, コントロール群に比較してその変動は夕方から深夜にかけて低下し深夜から急上昇していることが判明した。

これらのことから, ブルガダ症候群の 24 時間の心拍変動は低下しており, LF の SD 値と LF/HF の SD 値を用いることで正常群とブルガダ症候群を定量的に判別すること, および HF の SD 値/平均値と LF の SD 値/平均値を用いることで無症候性と有症候性のブルガダ症候群を判別できることが示唆された。このような指標を用いた定量的なブルガダ症候群の判別法は初めての報告である。特に Normalized LF* を用いると有症候性ブルガダ症候群の特徴的な日内変動を抽出することができた。

以上の結果から, 本論文はブルガダ症候群の致死性不整脈の発生に自律神経異常の関与があり, 心拍変動解析を用いて致死的不整脈の発生が予測できる可能性を示した。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。