

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	川副 宏
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Risk stratification of ventricular fibrillation in Brugada syndrome using noninvasive scoring methods (非侵襲的スコアリング方法を用いたブルガダ症候群における心室細動のリスク層別化)			
論文審査担当者			
主査教授	末田 泰二郎	印	
審査委員教授	東 幸仁		
審査委員教授	梅本 誠治		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>遺伝性不整脈疾患は、青壮年者の心臓突然死の重要な原因であり、社会に大きな損失をもたらしている。その代表的な疾患であるブルガダ症候群 (BrS) は、普段は全く無症状であるにも関わらず、特発性心室細動 (VF) による心臓突然死を発症する代表的な疾患である。BrS は自然発症タイプ 1 ブルガダ型心電図 (ECG) といわれる右前胸部誘導の典型的な ST セグメント上昇で特徴づけられるため、検診時 ECG での異常検出などにより無症候性 BrS の早期発見が可能となった。心臓突然死のハイリスク症例には植え込み型除細動器 (ICD) を植え込むことで VF による心臓突然死が予防できる。これまで、BrS 症例の心臓突然死のリスク層別化について多くの研究がなされており、様々なリスク因子が報告されている。しかし、いずれの指標も心臓突然死の予測能は不十分であり、心臓突然死リスクが予測可能な診断法が未だ確立されていないのが現状である。また日本のガイドラインでは、自然発症タイプ 1 ブルガダ型 ECG を呈する症例で、突然死の家族歴か失神歴を有する症例において、電気生理学的検査時の VF 誘発試験にて VF が誘発された場合は、ICD 植え込みの適応がクラス IIa となっているが、VF 誘発試験における陽性所見と実臨床における VF 発症とが必ずしも一致しないことが指摘されている。そこで本研究では、BrS 症例を対象として、非侵襲的なパラメータを用いて新たな VF リスク予測モデルを構築することを目的とした。</p> <p>2001 年 1 月から 2014 年 12 月までに BrS の診断をうけて追跡可能であった患者計 143 例を後ろ向きに登録した。VF 確認例 (n = 35) および VF 非確認例 (n = 108) に分類し、臨床的特徴、ブルガダ型 ECG の種類、その他の 12 誘導 ECG パラメータ、加算平均 ECG パラメータおよびタイムドメイン法による最大 T 波交互脈 (TWA) を両群間で比較検討した。単変量解析の結果、失神の既往歴および自然発症タイプ 1 ブルガダ型 ECG の存在、V₁ 誘導の r-J 間隔、V₆ 誘導の QRS 時間、Tp-e ディスパージョン、加算平均 ECG での LAS 40、および TWA と VF 発症との間に有意な関連性が認められた。さらに、多変量解析により、失神の既往歴、V₁ 誘導の r-J 間隔、V₆ 誘</p>			

導の QRS 時間, および Tp-e ディスパーションを独立予測因子として特定した。多変量解析にて, VF リスク予測の識別に優れたこれらすべてのパラメータ(失神の既往歴, V₁誘導の r-J 間隔, V₆誘導の QRS 時間, および Tp-e ディスパーション)を用いて予測モデルを構築したところ, 曲線下面積 [AUC] 0.869 と良好であり, 感度 97.1%, 特異度 65.7%であった。1 個抜き交差検証法に基づく AUC は 0.845, 感度 97.1%, 特異度 63.0%であり, 予測モデルが信頼できるモデルであることを明らかにした。ロジスティックモデルに基づいて VF 発症の個別リスク予測に利用可能なノモグラムを作成し, 実際の BrS 症例で検証するとともに, BrS 症例 143 例を前向きに追跡調査し, BrS 診断後の追跡調査期間中における VF イベント(ICD による適切なショック/VF 記録)とロジスティックモデルのスコアとの関係を検討した。BrS 診断後, 平均 82.8±49.0 か月の追跡調査期間中に BrS 症例 143 例中 25 例に VF の発症を確認した。VF の無イベント率のカプランマイヤー生存曲線によると VF イベントの発症率は, このロジスティックモデルのカットオフ値を下回る症例が, カットオフ値を上回る症例よりも有意に低値で(log-rank test, P = 2.97 x 10⁻⁸), カットオフ値を下回る BrS 症例では, その後, 一例も VF 発症を認めなかった。本研究で得られた新しい BrS 症例における VF 予測モデルは, 非侵襲的パラメータ(失神の既往歴, V₁誘導の r-J 間隔, V₆誘導の QRS 時間, および Tp-e ディスパーション)の組み合わせを使用しており, 日常診療における心臓突然死リスク層別化に簡便且つ有用であると考えられた。

以上の結果から, 本論文は BrS における VF 発症リスク層別化を非侵襲的に行うことが可能であることを明らかにし, 今後の BrS の診断と治療介入において非常に重要な知見を得た。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。