

## 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	魚谷 悠希未
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Clinical Features of Tachycardia-induced Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation (心房細動患者における頻脈誘発性心筋症の臨床的特徴についての検討)			
論文審査担当者			
主査	教授 高橋 信也	印	
審査委員	教授 堤 保夫		
審査委員	准教授 石田 万里		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>頻脈誘発性心筋症 (Tachycardia-induced cardiomyopathy: TIC) は、頻脈性不整脈により誘発される非虚血性・可逆性の左室機能障害である。TIC の原因として、心房細動は最も頻度が高い疾患である。一方で、心房細動患者が TIC を発症する機序は、ミトコンドリアの機能障害、炎症や酸化ストレス、カルシウムハンドリングの異常などが示唆されているが、明確には解明されていない。TIC 患者では、適切に治療介入することで、左室機能が劇的に改善するため、早期に TIC を疑うことが重要である。本研究は、心房細動患者における TIC の臨床的特徴について検討することを目的とした。</p> <p>本研究は、2009年11月～2016年9月の間に、当院にて心房細動に対して高周波カテーテルアブレーション治療を施行した1087名を対象とした、単施設の後向き観察研究である。虚血性心疾患、重症弁膜症やその他の心筋症などの器質的心疾患を有する症例やデータ欠損症例を除外した722名のうち、治療前の経胸壁心エコー検査での左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction: LVEF) が40%未満で、治療後にLVEFが20%以上改善した症例をTIC群 (n=82) と定義した。また、治療前のLVEFが40%以上の症例をコントロール群 (n=640) と規定し、2群において臨床的特徴を比較検討した。</p> <p>TIC群では、2型糖尿病 (30.5% vs. 14.7%)、腎機能障害 (34.2% vs. 23.8%)、高血圧症 (67.1% vs. 54.8%) と持続性心房細動 (62.2% vs. 32.2%) の罹患率が有意に高かった。また、多変量解析では、持続性心房細動 (オッズ比 [OR], 3.19; 95% 信頼区間 [CI], 1.94- 5.24; p &lt; 0.001)、腎機能障害 (OR, 1.87; 95% CI, 1.06- 3.32; p=0.034) と2型糖尿病 (OR, 2.30; 95% CI, 1.31- 4.05; p=0.005) が、独立したTICの関連因子であった。さらに、電気生理学検査では、房室結節の不応期がTIC群において有意に短縮していた (303 ± 72 ms vs. 332 ± 86 ms; p=0.017)。</p> <p>持続性心房細動、2型糖尿病、腎機能障害、ならびに、房室結節不応期の短縮は有意にTIC発症と関連していた。持続性心房細動の関与に関しては、頻脈が持続することで低心拍出性心不全を引き起こすことが報告されている。すなわち、持続的な頻脈は、まず細胞外マトリックスのリモデリングを引き起こし、次いで細胞リモデリングによる収縮機能障害を引き起こすことで、カルシウムハンドリングの異常による重篤な左室収縮機能障害を引き起こす。さらに、心房細動中の心拍数の不規則性、交感神経の調節異常に加え、心房収縮の消失は、TICの重要な誘因と考えられてきた。本研究でも、持続性心房細動がTIC発症と関連しており、これまでの報告と一致していた。房室結節の伝導能については、心房細動時の心拍数の重要な規定因子である。したがって、房室結節伝導能が短縮することで、心房細動患者の心拍数が上昇し、TICの発症につながる可能性がある。さらに、今回、腎機能障害とTICの関連性が示唆されたが、腎機能障害は、心臓リモデリングや左室機能障害に関与しており、腎機能障害と心房細動を合併することで、血行動態の過負荷を増強し、TICの発症につながる可能性がある。本研究で最も注目すべき所見は、2型糖</p>			

尿病が TIC 発症と有意に関連していたことである。糖尿病患者では、ミトコンドリアの変性、酸化ストレス、炎症、免疫細胞浸潤とその後のアポトーシスを促進しており、一方 TIC の動物モデルでは酸化ストレスの亢進が認められている。したがって、糖尿病合併症例では背景にこのような脆弱性があるため、頻拍により心機能低下が促進しやすく、TIC への移行を速める可能性がある。糖尿病は、心房細動のリスク因子であり、糖尿病を合併した心房細動症例では死亡率が高いことが報告されている。今回の結果では、心房細動と 2 型糖尿病を合併した患者は、非合併症例と比較し、TIC へ移行しやすく、糖尿病を合併した心房細動症例は重症化する可能性が高い。したがって、糖尿病を合併した心房細動患者は、心房細動治療後の再発に特に注意すべきである。

以上の結果から、本論文は心房細動症例における TIC の発症に、2 型糖尿病、腎機能障害、持続性心房細動や房室結節不応期の短縮が関連していることを明らかにしており、TIC 発症の予測や治療介入に有用である可能性が期待されるという点で、臨床的に意義のある研究である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が魚谷 悠希未に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。