

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 牧元 久樹

本研究は、壮年期に心室細動(VF)による突然死を生じる疾患である Brugada 症候群において、これまでに発見されていない VF 発症予測因子を明らかにするため、副交感神経の再活性化と関連していると考えられる運動負荷試験回復期の心電図変化とその患者の臨床的予後の関連について検討したものである。さらに、VF 発症予測因子としての有用性につき議論の分かれている、心臓電気生理学的検査による VF 誘発試験についても、VF が誘発された際の心室期外刺激数とその患者の臨床的予後の関連についても検討を行ったものであり、下記のような結果を得ている。

1. 93 名の Brugada 症候群患者のうち、34 名(37%)に回復期早期の ST 上昇増強を認めた (ST 上昇増強群)。一方で、残りの 59 名(63%)の Brugada 症候群患者 (ST 上昇非増強群) 及びコントロール群 102 名には、回復期早期の ST 上昇増強を認めなかった。ST 上昇増強群では、最大負荷時には ST 部分は運動前と比較して軽度低下しており、その後 ST 部分の上昇を認め、回復期 3 分に最大の上昇幅が記録された。これに対し、ST 上昇非増強群及びコントロール群では、最大負荷時に運動前と比較して低下した ST 部分が回復期に徐々に運動前のレベルに戻っていくことが観察された。この結果より、運動負荷回復期の ST 上昇増強は Brugada 症候群患者に特異的であることが示された。
2. 心拍数回復は、ST 上昇増強群で ST 上昇非増強群 (32 ± 15 拍 vs. 23 ± 10 拍, $p=0.0007$) 及びコントロール群 (32 ± 15 拍 vs. 26 ± 10 拍, $p=0.021$) より有意に高値であった。心拍数回復は副交感神経活性の指標であることから、ST 上昇増強群の Brugada 症候群患者では、運動負荷回復期の副交感神経活性が他の 2 群と比較して強くなっていることが示された。
3. 93 名の Brugada 症候群患者のうち、78 名に対し心臓電気生理学的検査を行い、59 名(76%)で VF が誘発された。また、心臓電気生理学的検査を受けた 78 名のうち、VF 既往歴のない患者は 57 名(73%)で、そのうち 46 名で VF が誘発された。
4. フォローアップは、平均で約 76 か月行われ、93 名の Brugada 症候群患者のうち 25 名 (27%) に VF の発生を認め、1 名が死亡した。

5. VF 発生は、ST 上昇増強群で ST 上昇非増強群よりも有意に高率であった (44% vs 17%, $p=0.004$)。Cox regression による単変量解析では、VF の既往 ($p=0.003$)、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強 ($p=0.005$)、SCN5A 変異 ($p=0.037$) が VF の発生と有意に関連していた。多変量解析 (Step-wise 法) を行うと、VF の既往 ($p=0.005$) と、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強 ($p=0.007$) のみが VF の発生と有意な関連を認めた。
6. VF 既往のない 71 名の患者群でも、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強群では有意に VF 発生率が高値であった ($p=0.0041$)。また、VF の誘発性そのものは、予後との有意な関連を認めなかったが ($p=0.29$)、2 発以内の心室期外刺激による VF 誘発群は 3 発期外刺激による VF 誘発群及び VF 非誘発群よりも有意に心イベント発生率が高値であった ($p=0.021$)。

以上、本論文は Brugada 症候群患者において、運動負荷試験回復期の心電図の解析から、運動負荷試験回復期での ST 上昇増強がその後の VF 発生の予測因子となりうることを明らかにした。また、本論文では、心臓電気生理学的検査における VF 誘発時の心室期外刺激数とその後の VF 発生率に関連があることも明らかとなった。本研究による、これまでに指摘されていなかった VF 発生の予測因子の解明は、今後の Brugada 症候群患者への治療方針決定に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。