

氏 名 (本籍)	いがらし 五十嵐 都 (茨 城 県)			
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)			
学 位 記 番 号	博 甲 第 6219 号			
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 23 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科			
学 位 論 文 題 目	Effect of Restoration of Sinus Rhythm by Extensive Antiarrhythmic Drugs in Predicting Results of Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation (慢性心房細動に対する高周波カテーテル心筋焼灼術前に、薬物療法により洞調律復帰させることのリモデリング改善と予後に関する効果)			
主	査	筑波大学教授	医学博士	榊 原 謙
副	査	筑波大学教授	医学博士	鯨 坂 隆 一
副	査	筑波大学准教授	博士 (医学)	堀 米 仁 志
副	査	筑波大学講師	博士 (医学)	齋 藤 知 栄

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

心房細動は心房の構造的・電気学的リモデリングを生じさせ、結果として生ずる左房容積の拡大のため、さらに心房細動が持続しやすくなっていると考えられる。抗不整脈薬あるいはカテーテルアブレーションによって、心房細動から洞調律へ回復させこれを維持させることにより、このような左心房のリモデリングを改善させることができれば、臨床的には有用である。病期期間の長い持続性心房細動患者において、アブレーション前に抗不整脈薬を積極的に用い洞調律へ回復させ維持することは、心房拡大および左室機能を改善させ、そのことがアブレーション後の良好な長期予後につながる可能性があるとの仮説を解明する研究を行っている。持続性心房細動患者において、アブレーション前にⅠ群抗不整脈薬およびⅢ群抗不整脈薬の併用による拡大抗不整脈療法を行い、その効果と安全性および予後への影響を明らかにする臨床研究を試みている。

(対象と方法)

アブレーション前に3か月以上のⅠ群およびⅢ群抗不整脈薬の併用療法（拡大抗不整脈療法）を行った51例の持続性心房細動患者を対象とした。これら対象となった全患者は、1年以上続く持続性心房細動を有し、Ⅰ群あるいはⅢ群抗不整脈薬の単独使用では洞調律へ回復できなかった既往を持つ。月1回の外来診察で、12誘導心電図あるいは24時間ホルター心電図にて洞調律に回復したかどうか、抗不整脈薬過量による所見がないか確認した。アブレーション前に拡大抗不整脈療法によって自然に洞調律に回復した群（SR群）としなかった群（AF群）とした。抗不整脈薬はアブレーション前に中止し、拡大抗不整脈療法開始後171 ± 81日（94から444日）後に、肺静脈隔離術が行われた。アブレーション2週間後、その後は1か月毎の受診時に、12誘導心電図をチェックし、不整脈関連の症状について問診を行った。なお、Follow-up期間中に少なくとも2回のホルター心電図を行った。また動悸があったときは、その都度12誘導心電図およびホルター心電図を行った。Follow-up期間中に心房細動が記録された場合を再発、心房細動が記録されなかった場合

を再発なしと判断した。ただし、アブレーション後1か月以内のものは一過性とみなし、4週間の blanking period を設けた。心機能評価の指標として、心エコー、血漿 BNP 値の計測は抗不整脈療法前とアブレーション直前の2回全例に行われ、アブレーション後6か月以降にも心エコーは42例に、血漿 BNP 値計測は25例に行った。

(結果)

拡大抗不整脈療法を開始して平均 44 ± 35 日で、33人の患者は洞調律へ回復したが (65% : SR 群)、18人は心房細動のままであった (35% : AF 群)。年齢、性別、基礎心疾患の有無、心エコーデータ、BNP 値は両群で差がなかった。しかし、持続性心房細動の持続期間は AF 群の方が長かった ($p < 0.05$)。SR 群では、拡大抗不整脈療法後に左室駆出率の増加、左房径、BNP 値の減少を認めたが、AF 群では拡大抗不整脈療法前後でこの改善は認められなかった。拡大抗不整脈療法中、4人 (7.8%) に抗不整脈薬による副作用を認めた。2人は 40bpm 以下の徐脈のためⅢ群抗不整脈薬を中止した。残りの2人に QT 延長を認めたため、Ⅲ群抗不整脈薬のみ中止し、Ⅰ群抗不整脈薬は継続した。心室細動など致死性不整脈は認められなかった。

高周波カテテルアブレーションとして全例に肺静脈隔離術を行い、さらに心房細動が停止しなかった例やまもなく誘発された症例では左房天蓋部線状アブレーション、上大静脈隔離、complex fractionated atrial electrogram (CFAE) を指標としたアブレーションを追加した。全例でアブレーション後は洞調律に回復した。

アブレーション後 follow-up 期間中、抗不整脈薬なしで SR 群では 20 例 (61%) が洞調律を維持できたのに対し、AF 群では 4 例 (22%) しか洞調律を維持できなかった ($P = 0.013$)。心エコーおよび BNP 値をアブレーション後 follow-up 期間に再検した症例においては、両群ともに心房細動が再発した症例ではデータの改善を認めなかったが、洞調律を維持できた症例では改善していた。ロジスティック回帰分析では、拡大抗不整脈療法により洞調律への回復できなかったということと、持続性心房細動の持続期間が3年以上であることがアブレーション後の心房細動再発に関連している結果であった。

(考察)

Ⅲ群抗不整脈薬はⅠ群抗不整脈より洞調律回復の効果が高いと報告されているが、それでも単独使用での持続性や慢性心房細動の除細動率は高くない。さらに、洞調律の維持は難しく、副作用も多い。副作用には致死性のものもあり、薬物療法の大きな問題点である。一方アブレーションでは、発作性心房細動を根治の可能性は高いものの、持続性心房細動においてはアブレーション後の洞調律維持は 11% 程度と報告され十分とはいえないのが現状である。

この研究では、拡大抗不整脈療法とアブレーションとの併用で、持続性心房細動患者の洞調律への回復と維持に有効であることを示されている。拡大抗不整脈薬療法のみで薬剤抵抗性の持続性心房細動症例のおよそ3分の2を洞調律化することができた。さらに、アブレーションを追加しそのうち 61% で術後に抗不整脈薬なしで洞調律を維持することができた。しかし事前の拡大抗不整脈療法により洞調律化できなかった症例ではアブレーション後も 22% しか洞調律を維持することはできなかった。この治療における副作用の発生率は 8% 未満であり、致死的なものはなかった。拡大抗不整脈療法による洞調律化はアブレーション後の良好な予後の予測因子である。また、その後のアブレーションにより心房細動を根治でき抗不整脈薬が不要となれば、副作用のリスクから解放される。薬物療法であれ、アブレーションであれ、心房細動を洞調律に回復することは、心房リモデリングと心機能の改善につながる。左房容量や心機能がアブレーション後の心房細動再発の予測因子となることはよく知られる。アブレーション前に拡大抗不整脈療法で洞調律に回復させ、左房径や心機能が改善したためそのことがさらにアブレーション後の良好な予後につながったと考える。拡大抗不整脈療法により除細動が可能かどうかということは、アブレーション後の予後予測因子となりうる。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、薬剤抵抗性心房細動に対する拡大抗不整脈療法は安全かつ有効であり、アブレーション前の積極的な洞調律化が心房細動患者の長期予後を改善することを示した。なお本論文は、五十嵐 都氏が筆頭著者として American Journal of Cardiology にすでに掲載されている。

平成 23 年 12 月 26 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。