

氏名（本籍）	長谷部 秀幸
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第 9969 号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 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	Oral caffeine intake amplifies the effect of isoproterenol in patients with frequent premature ventricular contractions (カフェインの経口摂取は心室期外収縮頻発患者におけるイソプロテレノールの効果を増強する)
主査	筑波大学教授 博士（医学） 堀米 仁志
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 坂本 裕昭
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 石津 智子
副査	筑波大学助教 博士（医学） 道喜将太郎

論文の内容の要旨

長谷部秀幸氏の博士学位論文は、動悸などの症状や心機能低下の原因となるためカテーテルアブレーション治療の適応となる頻発性心室期外収縮 (premature ventricular contraction, PVC) 症例を対象として、アブレーション前にカフェインの経口摂取を行うことによって PVC の頻度を増加させ、アブレーション治療の効率化や成績向上をはかるという方法を臨床に取り入れたものである。その要旨は以下のとおりである。

【研究の背景と目的】

PVC は動悸などの症状や心機能低下の原因となりうる不整脈であり、頻発性 PVC に対する根治的なカテーテルアブレーションは確立された治療法となっている。しかし、アブレーション施行時に PVC の出現頻度が低い場合、PVC 起源の同定が困難となり、手技時間が延長して放射線被爆量が増加したり、治療の成功率を低下させたりすることが知られている。交感神経 β 受容体刺激薬のイソプロテレノール (isoproterenol, ISP) は、アブレーション施行中の PVC 誘発目的で使用されるが、その効果は症例ごとに異なり、一定した効果は得られていない。一方、カフェインは交感神経刺激作用や細胞内カルシウム濃度増加作用を介する催不整脈作用を有する。

以上の背景に基づいて、著者は、アブレーション前のカフェイン経口摂取が、PVC 頻度を増加させ、治療の効率化や成績向上に寄与する可能性を検討することを目的としている。

【対象】

2013 年 4 月から 2018 年 12 月に筑波大学附属病院において頻発性単形性 PVC に対しカテーテルアブレーションが行われた連続 70 症例を対象としている。これらの症例をランダム化によってアブレーション前にカフェインを経口摂取するカフェイン群 35 例とプラセボを摂取する対照群 35 例に振り分けて比較検討している。

【方法】

著者は、患者背景、PVC 関連症状の有無、日常生活におけるカフェイン摂取量、洞調律心拍数、血圧、24 時間ホルター心電図検査による PVC の出現状況、心エコー検査所見、体表面 12 誘導心電図所見による PVC の起源推定を含む臨床データを収集している。アブレーション治療を行うカテーテル検査室への入室時にカフェイン群ではカフェイン 5 mg/kg を、対照群ではプラセボを経口摂取させ、カテーテル配置後に、無投薬下、

ISP 投与下、ISP 投与後の 3 条件で 5 分間ずつ PVC の出現数をカウントしている。ISP は洞結節レートが 30% 増加するように最大 $0.03 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで投与し、ISP 投与後の計測は投与を中止した後、洞結節レートが低下し始めてから行っている。この 3 条件下での PVC 出現数の最大値と最小値の差を PVC 数の変動と定義している。PVC 出現数の計測終了後、カテーテルアブレーションを施行している。また、12 か月後に 24 時間ホルター心電図検査を行い、80% 以上の PVC の減少をもって成功と判断している。

【結果】

対象患者の年齢はカフェイン投与群 55.8 ± 14.8 歳 (54% が男性)、対照群 52.8 ± 12.2 歳 (51% が男性) で両群間に有意差はなく、その他の患者背景も両群間に差はなかった。PVC 起源は両群ともに右室流出路の割合が最も大きかった。カフェイン投与に伴う有害事象はみられなかった。カフェイン群の 2 例、対照群の 4 例において計測中に PVC が全く出現しなかったが、これらの症例では、計測後、ISP 投与を繰り返すことで PVC が誘発された。PVC 出現数は、無投薬下・ISP 投与下では両群間に有意差を認めなかったが、ISP 投与後はカフェイン群の方が有意に多かった (73.1 ± 73.2 vs. 38.9 ± 28.9 発/5 分, $P=0.012$)。また、PVC 数の変動もカフェイン群の方が有意に大きかった (69.3 ± 61.3 vs. 37.7 ± 30.9 発/5 分, $P=0.008$)。

アブレーション治療においては、全例でアクティベーションマップ、ペースマップが作成できた。急性期の成功率 (PVC の消失) はカフェイン群で 83%、対照群で 77% であり有意差はなかった ($P=0.55$) が、手技時間及び高周波通電時間はカフェイン群で有意に短かった (手技時間: 105.0 ± 23.4 vs. 136.9 ± 43.2 分, $P<0.01$; 通電時間: 219.1 ± 104.7 vs. 283.5 ± 136.0 秒, $P=0.03$)。12 か月後の成功率 (80% 以上の PVC の減少) は、カフェイン群で 89%、対照群で 80% であり有意差はなかった ($P=0.32$)。

【考案】

著者は、上記の結果をもとに本研究の成果を以下のように総括している。すなわち、1) 無投薬下および ISP 投与中の PVC 出現数はカフェイン投与群と対照群で同等であったものの、ISP 投与後はカフェイン群で有意に PVC 数が多く、また、PVC 数の変動もカフェイン投与群で大きかった。これらの結果は、カフェインの ISP 効果増強を示している、ISP 投与後のカフェインによる副交感神経活性亢進が PVC 数及び PVC 数の変動を増加させたことが示唆されるとしている。2) PVC に対するアブレーション治療の成功率は、アブレーション直後、12 か月後ともに両群間に差がなかったが、手技時間と高周波通電時間はカフェイン投与群で有意に短かったことから、カフェイン投与が効率的で精度の高いアクティベーションマップ作成に寄与していたと考察している。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究で評価される点は、1) 不整脈のなかで頻度が高く、臨床的に重要な PVC を対象として、カテーテルアブレーションの成功率をあげる手法を開発することを目的としていること。2) 日常的に摂取されていて副作用の可能性が少ないカフェインを用いて PVC の誘発率を上げ、精度の高いアクティベーションマップを効率よく作成しようとする斬新な方法を行っていること、3) 実際に、カフェイン投与により、PVC 数および PVC 数の変動を増加させることができ、アブレーション手技時間および高周波通電時間の短縮に成功したことである。本研究の成果は、今後、心室不整脈のアブレーション治療の発展に寄与するものと考えられる。

令和 2 年 12 月 21 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) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。