

氏名	若宮 輝宜		
学位の種類	博士 (医学)		
学位記番号	博甲第 10388 号		
学位授与年月	令和 4 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	日本循環器学会新ガイドラインによるブルガダ症候群のリスク層別化の改善に関する検討：多施設バリデーション研究		
主査	筑波大学教授	博士 (医学)	平松 祐司
副査	筑波大学教授	医学博士	久賀 圭祐
副査	筑波大学教授	博士 (獣医学)	杉山 文博
副査	筑波大学講師	博士 (医学)	下條 信威

論文の内容の要旨

若宮氏の博士学位論文は、器質的疾患なしに心室細動 (VF) を生じるブルガダ症候群において、日本循環器学会の新しい治療ガイドラインが、VF 既往のない同症候群患者のリスク階層化にあたって不整脈原性失神既往および 2 連以下のプログラム期外刺激での VF 誘発を重要視していることについて、その有用性を旧ガイドラインと比較して多施設後方視研究により検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

(目的) ブルガダ症候群においては、植込型除細動器 (ICD) の装着が心臓突然死予防の手段として確立されているが、VF 既往のない同症候群においては心イベント率が比較的 low、そのリスク層別化手法は必ずしも標準化されていないことを著者は問題視した。2018 年に日本循環器学会から出された同症候群の患者管理に関する新ガイドラインでは、旧ガイドラインに比べ心臓突然死リスク階層化のために不整脈原性失神がより重要視され、プログラム電気刺激では 2 連以下の期外刺激での VF 誘発性に重きが置かれた。著者は、新ガイドラインによって、ICD 植込みの適応がより高リスク群に限定される可能性を考え、また患者管理上の安全性への懸念を抱いた。そこで本研究で著者は、同症候群のリスク階層化における有用性と安全性について、多施設後方視研究によって新旧ガイドラインを比較検討した。

(方法) 著者は、日本国内 7 施設で 1996 年から 2017 年にブルガダ症候群と診断された 320 例のうち、プログラム電気刺激未施行例などを除外した 234 例を研究対象とした。不整脈原性失神の定義は、前駆症状がなく、突然発症で夜間喘ぎ呼吸、痙攣、尿失禁を伴うものとし、プログラム電気刺激は 1-3 連の期外刺激として行い、旧ガイドラインでは 3 連以下の期外刺激で、新ガイドラインでは 2 連以下の期外刺激で VF が誘発され除細動を要した場合に誘発性有りと判定した。著者は、3~6 ヶ月ごとのフォローアップデータを抽出し、観察期間中 (平均 6.9 年、中央値 6.1 年) の不整脈イベントの有無を調査した。

(結果) 著者は、旧ガイドラインにおけるクラス IIa での ICD 適応 104 例のうち 16 例 (15.4%)、クラス IIb での適応 74 例のうち 2 例 (2.7%) で VF を認め、心イベントの発生率はそれぞれ年 3.0% と 0.4% と特定している。一方、新ガイドラインにおけるクラス IIa での ICD 適応 45 例のうち 16 例 (35.6%、年 8.0%) で VF を認め、クラス IIb での適応 36 例ではいずれも VF を認めなかった (0%、年 0%)。VF 既往歴のない 188 例のうち、5 年以内の VF 発生予測に関する ROC 曲線を用いた解析では、新ガイ

ドラインにおけるクラス IIa での ICD 適応は、旧ガイドラインのそれよりも VF 発生予測において特異度が高いことを著者は示している。原因不明失神既往 62 例中 21 例では、プログラム電気刺激による 2 連以下の期外刺激で VF が誘発され、新ガイドラインのクラス IIa 適応を満たした。また、原因不明失神既往群での VF 発生率は、プログラム電気刺激で誘発された群において有意に高いことを著者は示している。不整脈原性失神と非不整脈原性失神の鑑別において、臨床的特徴は十分に特異的ではないため、新ガイドラインでは原因不明失神既往群のリスク階層化のためにプログラム電気刺激が推奨されている。本研究において著者は、原因不明失神群において VF の発生率が無視できないことと、プログラム電気刺激がリスクの階層化に有用であることを示している。また、新旧ガイドラインで VF 発生予測の感度は同等であったものの、ブルガダ症候群には壮年期で活動度が高い患者が多く ICD の関連合併症が年 8.9%と高いため、ICD 植込み適応症例をハイリスク群のみに限定することが妥当であると考察している。

(結論) 結論として著者は、日本循環器学会の新ガイドラインは、旧ガイドラインと比較しブルガダ症候群の高リスク例をより正確に特定し、ICD 植込み適応症例をハイリスク群のみに限定し得るとしている。

審査の結果の要旨

(批評)

本学位論文は、器質的疾患なしに心室細動 (VF) を生じるブルガダ症候群において、日本循環器学会の新しい治療ガイドラインが、VF 既往のない同症候群患者のリスク階層化にあたって不整脈原性失神既往および 2 連以下のプログラム期外刺激での VF 誘発を重要視していることについて、その有用性を旧ガイドラインと比較検討したものである。ブルガダ症候群の治療における未解決課題に取り組み、新ガイドラインの有用性と安全性を示すことによって同症候群患者治療の標準化に寄与し得る解析結果を示した優れた論文である。

令和 4 年 1 月 7 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。