

氏名(本籍)	井 ^い 藤 ^{とう} 葉 ^{よう} 子 ^こ (東京都)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第6607号		
学位授与年月日	平成25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	Effect of Eplerenone on Maintenance of Sinus Rhythm After Catheter Ablation in Patients With Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation (長期に持続した持続性心房細動の患者におけるカテーテルアブレーション後の洞調律維持に対するエプレレノンの効果)		
主査	筑波大学教授	医学博士	榭原 謙
副査	筑波大学教授	博士(医学)	堀米 仁志
副査	筑波大学講師	博士(医学)	下條 信威
副査	筑波大学助教	博士(神経科学)	小金澤 禎史

論文の内容の要旨

(目的)

心房細動は日常診療において最も頻繁に遭遇する持続性不整脈の一種であり、生活の質および死亡率を悪化させる。近年、薬剤治療抵抗性の心房細動に対する高周波カテーテルアブレーション(RFCA)の有効性が確立されてきているが、長期に持続した持続性心房細動ではRFCA後の高い再発率が問題となっている。いくつかの研究でレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系は心房細動と関係があり、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が心房細動の新規発症を予防できる可能性があるという報告もある。しかしながら、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンのRFCA後の心房細動の再発を予防する効果についての報告はない。そこで本研究では長期に持続した持続性心房細動の患者においてRFCA後の臨床転帰におけるエプレレノンの効果について明らかにすることを目的とした。

(対象と方法)

持続期間が1年以上で最長20年、平均 3.4 ± 3.8 年の長期に心房細動が持続し、RFCAを施行した持続性心房細動の患者161名を対象とした。患者のうち55名がエプレレノンを使用し、これをエプレレノン群とした。残りの106名はエプレレノンを使用せず、非エプレレノン群とした。他の標準治療薬はACE阻害薬やARBを含め両グループで有意差なく使用していた。

抗凝固療法についてはRFCAの少なくとも1カ月前よりプロトロンビン時間が2.0から3.0になるようにワーファリンをコントロールし、術後6カ月以上継続した。術前に経食道心エコーで左房内血栓がないことを確認した。手技中はヘパリンを静脈注射にて活性化凝固時間が350から400秒になるようにコントロールした。RFCAの手技は心房細動に対する標準的プロトコルである両側拡大肺静脈隔離法で行った。心房中隔穿刺を行い、7Frの10極リング状カテーテルを2本、7.5Frのイリゲーションカテーテルを左房に留置した。2本のリング状カテーテルは上下それぞれの肺静脈の入口部に留置し、電位を記録した。高周波カテーテル

のエネルギーは温度 42℃まで、左房の後壁は 25 ワット、前壁は 35 ワットを上限として通電を行った。調律化している場合、肺静脈と左房の両方向性のブロックの作成を手技のエンドポイントと判断した。肺静脈隔離後も心房細動が持続していた場合、左房天蓋部の線状焼灼、上大静脈隔離、連続性心房分裂電位を含む追加のアブレーションを行った。その後も心房細動が持続している場合は心内除細動を行い洞調律に復帰させた。また、三尖弁と下大静脈間狭部にブロックラインを作成し、両方向性ブロックを作成した。

術後入院中 4 日間はモニター心電図で心房細動の再発の有無を確認した。術後 2 週間、1 か月後から 2 か月ごとに外来通院し、来院ごとに 12 誘導心電図検査および不整脈に関する症状がについて詳しい問診を行った。1、3、6、14、24 か月後に 24 時間ホルター心電図検査および携帯型心電計検査を行った。さらに動悸症状があるときは 24 時間ホルター心電図検査および携帯型心電計検査を随時施行した。心電図で心房細動を認めた時点もしくは明らかな心房細動の症状を認めた時点で心房細動の再発と定義した。

しかし、術後 3 か月間の再発については一過性の早期再発と考え再発と見なさないブランキング期間とした。本研究のエンドポイントは心房細動の再発、心房頻拍の出現した時点もしくは 24 か月洞調律を維持した時点とした。

(結果)

24 か月の観察期間後、47%の患者が心房細動の再発がなく経過した。心房細動の再発群と洞調律維持群を比較すると心房細動の持続期間、左房径、左房容量インデックスそして RFCA 後の 3 か月の早期の心房細動の再発が最終的な心房細動の再発に有意に関連しており、エプレレノンの治療は RFCA 後の洞調律維持に有意に関連していた。

その他のパラメーターは有意な差は示さなかった。エプレレノンは高血圧症の高圧治療薬として 26 名に投与され、残り 29 名は主治医の判断により心保護作用やアップストリーム治療効果を期待して投与された。エプレレノンの投与量は 25mg から 100mg であり平均 38.2mg であり、RFCA 前 0 から 9 か月前、平均 2 か月前から内服していたが、内服量、内服期間では再発に有意な相関は見られなかった。エプレレノン群と非エプレレノン群で有意な差は認めなかった。 Kaplan-Meier 曲線では心房細動の非再発率はエプレレノン群で 60.0%であり、非エプレレノン群で 39.6%とエプレレノン群で有意に再発が少なかった。多変量 Cox 回帰分析では心房細動の持続期間および RFCA 後早期の心房細動再発が最終的な心房細動の再発に、エプレレノンの服薬が洞調律維持に有意に関連していた。

(考察)

本研究では長期に持続した持続性心房細動患者に対する RFCA 後 2 年間においてエプレレノンの投与が心房細動の再発率を有意に抑制したことを示した。これまでの研究において、アルドステロンは心筋肥大、間質線維化の亢進、炎症、カルシウム過負荷、酸化ストレスの増加などの作用によって左房の電氣的、構造的リモデリングを引き起こし、心房細動を発生維持しやすい基質の形成に関与していることが報告されている。これまでの研究で ACE 阻害薬あるいは ARB は心房細動の新規発症の抑制効果があることが示されているが、最近の大規模臨床研究では、再発率抑制には効果がないという報告が多い。この原因として ACE 阻害薬あるいは ARB はアルドステロンの産生を完全に抑制できないアルドステロンエスケープが関与している可能性がある。選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンは、利尿薬としての容量負荷の軽減作用に加え、心筋肥大や線維化を抑制し、心房の構造的リモデリングを改善することで心房細動再発を抑制した可能性がある。また、最近、アブレーションによって惹起される急性期の炎症を抑制することで長期の心房細動の再発を抑制することが報告されている。今回、エプレレノンの抗炎症効果が心房細動の再発の抑制に関与した可能性もある。さらに心筋カルシウム過負荷を減弱することにより電氣的リモデリングを改善したことが再発率の抑制に関与した可能性が示唆される。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、選択的アルドステロンブロッカーであるエプレレノンは長期の持続性心房細動の患者においてカテーテルアブレーション後の洞調律維持に効果があることが示された。なお本論文は、井藤葉子氏が筆頭著者として American Journal of Cardiology に掲載が予定されている。

平成 25 年 1 月 9 日、博士（医学）学位論文審査委員会において審査委員全員の出席のもとに最終試験を行い、論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った結果、審査委員全員によって合格と判定された。

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。