

氏名（本籍）	町野 毅（福岡県）		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 7052 号		
学位授与年月	平成26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	Prevalence and Influence of Hyperthyroidism on the Long-term Outcome of Catheter Ablation for Drug-Refractory Atrial Fibrillation (カテーテル心筋焼灼術を受けた薬剤抵抗性心房細動患者における甲状腺機能亢進症の頻度および長期予後への影響)		
主査	筑波大学教授	医学博士	宮内 卓
副査	筑波大学教授	医学博士	加藤 光保
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）	齋藤 知栄

論文の内容の要旨

（目的）

薬剤抵抗性心房細動に対するカテーテルアブレーションを受けた患者において、甲状腺機能亢進症の合併頻度を明らかにし、甲状腺機能亢進症の合併群と非合併群において、カテーテルアブレーション後の洞調律維持率を比較することである。

（対象と方法）

前向きコホート研究で行った。薬剤抵抗性心房細動に対する初回のカテーテルアブレーション治療である患者を対象にした。同意を得られた患者の連続サンプリングを行った。心房中隔穿刺により左房内にカテーテルを進めた。2本のリング状電極カテーテルを同側の上下肺静脈に留置し、肺静脈電位を記録した。アブレーションカテーテルから高周波通電を行い、同側の上下肺静脈を一括して電氣的に隔離する拡大肺静脈隔離を、左右両側の上下肺静脈に対して施行した。抗不整脈薬非投与下に心房細動再発の有無を評価した。心房細動再発は、記録された30秒以上のものと定義した。記録方法は、12誘導心電図、ホルター心電図、携帯型心電図モニターを用いた。評価時期は、術後2週間、1, 3, 6ヶ月後、その後毎6ヶ月、および動悸症状の出現時とした。甲状腺機能亢進症の合併群および非合併群における洞調律維持率を Kaplan-Meier 法で推定し、ログランク検定によりその差を比較した。また、Cox の

比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、心房細動再発の独立した予測因子を評価した。

(結果)

カテーテルアブレーションを施行した全 337 症例中、甲状腺機能亢進症の合併群は 16 症例 (4.7%) であり、残る 321 症例 (95.3%) は甲状腺機能亢進症の非合併群であった。両群の患者背景は、年齢、性別、BMI、心房細動の罹病期間、持続性心房細動の頻度、高血圧・糖尿病・慢性腎臓病の合併頻度、左房径、左室駆出率、左室拡張末期径、甲状腺機能、抗不整脈薬およびその他の内服薬の使用状況に関して、有意差を認めなかった。カテーテルアブレーションにより、全症例において左右の拡大肺静脈隔離に成功した。術時間、透視時間、通電回数、通電時間、総通電エネルギー、および追加焼灼を含む手技内容についても、両群で有意差を認めなかった。また、甲状腺機能亢進症合併群のうち、5 例 (31%) は不顕性甲状腺機能亢進症であり、心房細動発症後に甲状腺機能検査により診断された。

平均観察期間 4 ± 1 年において、甲状腺機能亢進症の合併群 7 例 (44%) および非合併群 16 例 (43%) に心房細動再発を認めた。 Kaplan-Meier 法による 3 年洞調律維持率は、甲状腺機能亢進症の合併群 54% に対し非合併群 57% と、ログランク検定で有意差を認めなかった ($p=0.91$)。多変量解析において、心房細動再発の独立した危険因子は、左房径拡大 (ハザード比 1.40, 95% CI 1.10-1.78, $p=0.01$) および持続性心房細動 (ハザード比 1.48, 95% CI 1.02-2.15, $p=0.04$) のみであり、甲状腺機能亢進症の合併は、心房細動再発と関連が認められなかった (ハザード比 0.87, 95% CI 0.40-1.88, $p=0.73$)。また、甲状腺機能亢進症合併群のみにおいて解析を行ったが、抗甲状腺薬や β 遮断薬の使用状況および甲状腺機能亢進症の罹病歴や甲状腺機能の正常化が得られた期間を含め、心房細動再発の独立した予測因子は同定されなかった。

(考察)

器質的心疾患を伴わない心房細動における甲状腺機能亢進症の合併頻度は、心房細動に対するカテーテルアブレーションを受けた患者の 4.7% であり、一般人口におけるその推定頻度と同程度であった。一般人口における顕性甲状腺機能亢進症の頻度は 1% 未満とされているが、器質的心疾患を伴わない心房細動において、甲状腺機能検査によって初めて明らかとなった不顕性甲状腺機能亢進症の頻度は 13% と報告されている。また、甲状腺機能亢進症を合併した心房細動は、甲状腺機能正常化により約 3 分の 2 が洞調律化する一方で、約 3 分の 1 は甲状腺機能正常化後も心房細動のままである。したがって、甲状腺機能正常化後も洞調律維持が得られない心房細動の頻度は、器質的心疾患を伴わない心房細動の約 4.3% と推定される。

本研究は、甲状腺機能正常化後も洞調律維持が得られない心房細動を有する甲状腺機能亢進症合併群と元来正常な甲状腺機能を有する甲状腺機能亢進症非合併群において、器質的心疾患を伴わない薬剤抵抗性心房細動に対する肺静脈隔離を中心としたカテーテルアブレーションの長期予後を比較した。甲状腺機能亢進症の合併群と非合併群において、長期洞調律維持率に有意差を認めず、多変量解析においても甲状腺機能亢進症の合併は心房細動再発と有意な関連を認めなかった。

肺静脈の電気的興奮は心房細動の主な原因であるが、甲状腺機能の亢進は、肺静脈における自動能亢進と撃発活動を促進することによって心房細動を誘発する。また、甲状腺機能の亢進は、心房筋の活動電位持続時間と有効不応期を短縮することによって心房細動の維持を容易にしている。これらの甲状腺機能亢進症による催不整脈作用は、甲状腺機能正常化により取り除くことが可能であるが、約 3 分の 1 の症例において甲状腺機能正常化後も洞調律維持が得られない。このことは、心房細動が持続すると、

活動電位持続時間と有効不応期が短縮し、左心房も拡大するリモデリングによって説明することができる。これまでの報告でも、甲状腺機能亢進症を合併した心房細動症例では、甲状腺機能が正常化するまでの心房細動持続期間が長いほど洞調律化が得られにくく、4ヶ月以上心房細動が持続した症例は甲状腺機能正常化後も自然に洞調律化することはなかった。本研究においても、持続性心房細動は、心房細動再発の独立した危険因子であり、甲状腺機能正常化後も洞調律維持が得られない心房細動は、甲状腺機能亢進による催不整脈作用は除去されても、心房細動による肺静脈および心房におけるリモデリングの影響が考えられる。甲状腺機能亢進症の合併群と非合併群において、持続性心房細動の頻度は有意差がなく、リモデリングを示唆する心房細動持続期間および左房径にも有意差を認めず、このことが両群においてカテーテルアブレーション後の洞調律維持率に有意差が認められないという結果につながったと考えられた。

審査の結果の要旨

(批評)

甲状腺機能亢進症を合併した心房細動に対する一次治療は、甲状腺機能の正常化であるが、約3分の1の症例では甲状腺機能正常化後も洞調律維持が得られない。心房細動が繰り返し、長期持続すると、肺静脈および心房のリモデリングを来し、やがて薬剤抵抗性心房細動へと進展する。このような症例において、カテーテルアブレーションは、甲状腺機能亢進症を合併しない薬剤抵抗性心房細動患者と同等の長期洞調律維持効果を有すると考えられる。また、甲状腺機能亢進症合併群の31%は不顕性であり、心房細動を認めた際には、甲状腺機能亢進症を示唆する症状がなくとも、甲状腺機能検査を行うことの重要性が確認された。本研究はこのように循環器内科学の進歩に寄与する研究であると考えられている。これらのオリジナリティーは、審査員全員から高いレベルであるというコメントが述べられた。

平成25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）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。