








学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第 378 号	氏名	米津圭佑
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	穴井博文	
	副査氏名	藤木稔	
論文題目			
<p>Role of fragmented QRS and Shanghai score system in recurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome (早期再分極症候群患者の心室細動再発における、QRS 棘波と上海スコアシステムの役割)</p>			
論文掲載雑誌名			
Annals of Noninvasive Electrocardiology			
論文要旨			
<p>早期再分極症候群 (early repolarization syndrome : ERS) の診断スコアリングシステムとして、上海スコアシステムが提唱されている。上海スコアシステムは、病歴、12誘導心電図、外来心電図モニタリング、家族歴、遺伝子検査結果で構成されており、再分極異常を反映する心電図所見に重きが置かれている。しかし、近年の研究では一部の ERS 患者に脱分極異常が関与していることが提案されている。本研究は、ERS 患者の心室細動 (ventricular fibrillation : VF) 再発予測における上海スコアシステムの妥当性を検証することを目的としている。また、脱分極異常の心電図所見である QRS 棘波 (fragmented QRS : fQRS) が VF 再発と関係しているかについても検討した。VF の既往のある ERS 患者 15 名 (男性 14 名、年齢中央値 47 歳) を後方視的に検討した。上海スコアシステムの点数と fQRS の有無を VF 再発群と非再発群で比較検討した。その結果、以下の事項が明らかとなった。79.2 ヶ月のフォローアップ期間中に 5 名の患者が VF の再発を来した。VF 再発群では、2 名が J 波振幅の増大を示し、他の 3 名は J 波振幅の動的変化を示した。VF 再発群の上海スコアシステムの点数は、VF 非再発群より高値であった (6.5 点 [範囲 : 5.8~6.8] 対 4.5 点 [範囲 : 4.0~4.5]、$p = 0.002$)。12 誘導心電図における fQRS の存在は、VF 非再発群に比べ、VF 再発群でより高頻度に観察された (100% 対 10%、$p = 0.002$)。ブルガダ症候群や ERS の発症機序として、再分極仮説と脱分極仮説が広く議論されてきた。本研究で両群間の上海スコアに差がついたのは、主に再分極異常を反映すると考えられる J 波所見のスコアと、連結期の短い心室期外収縮の有無によるものであった。脱分極異常を示す fQRS は心室筋の伝導遅延を反映するとされている。ブルガダ症候群では、fQRS の存在が VF イベントと関係することが知られている。最近、ERS 患者の一部で心外膜の脱分極異常が存在することが Nademanee らによって報告され、ERS 患者においても脱分極異常が関与していることが再度注目されている (Nademanee K, et al. <i>Circulation</i>. 2019;140:1477-1490.)。時岡らは、下側壁誘導の早期再分極パターンと fQRS の組み合わせがブルガダ症候群患者の VF 発生予測に有用であることを示している (Tokioka K, et al. <i>J Am Coll Cardiol</i>. 2014;63:2131-2138.)。本研究では、VF 再発例 5 例全てに前胸部誘導 (V1, V2) 及び右側胸部誘導 (V3R) に早期再分極パターンと fQRS を認め、ブルガダ症候群と同様の右室流出路の脱分極異常の存在が示唆された。電気生理学的検査は全例に実施できていないが、fQRS の存在に反映される脱分極異常の所見は、少なくとも VF の既往を持つ ERS 患者の VF 再発予測に有用であることが示唆された。</p> <p>本研究は、上海スコアシステムが、VF 再発リスクの高い ERS 患者を効果的に同定できることが示された。また、脱分極異常のマーカーである fQRS の存在が ERS 患者の VF 再発の予測に有用であることも示唆された。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・論	第378号	氏名	米津圭佑
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	穴井博文	
	副査氏名	藤木稔	

学位申請者は本論文の公開発表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。

1. J波高は用いた心電計のCR回路時定数に大きく依存するが、その時定数がいくらの心電計を用いたか答えよ。
2. fQRSの元となる心電図は通常の体表面12誘導心電図と同じ時定数を持つ心電計で測定したか答えよ。
3. J波振幅の動的変化は通常の体表面心電計で測定することは困難であるが、CR回路の時定数は統一したか説明せよ。
4. 心電図のフィルターに関して、J波の解析には通常の心電計ではなく、特殊な心電計が必要であるのか答えよ。
5. fQRSの存在とはfQRSのどのような定量的評価によって得られたか説明せよ。
6. fQRSの定量的評価(ピークの振幅やばらつき)がVFの再発を予測できるか答えよ。
7. SCN5A異常が同定された患者群はfQRS存在群であると判断できるか答えよ。
8. カテコラミン(または、フォスフォジエステラーズIII阻害薬)でfQRSが改善することが期待されるか答えよ。
9. 心電図のQRS棘波(fragmented QRS)の病態生理について再分極異常・脱分極異常の観点で概説せよ。
10. 早期再分極症候群関連遺伝子異常は全ての病態生理を説明可能か述べてよ。
11. ERSを示さない患者群でfQRSの有無でPVCの出現の差があると言えるか答えよ。
12. 日内変動・日間変動するQRS棘波について自律神経(交感神経・副交感神経)障害の観点で考察せよ。
13. J波のスラーは、同じ機序で、心筋内のベクトルのバランスの総和で違いが出てくるとの解釈でよいのか答えよ。また、日内変動や経時的変化があるJ波形成に自律神経活動やストレスがどのような影響をおよぼしているのか説明せよ。
14. Shanghai Score Systemはそれらの変化の最大値のデータを用いたのか説明せよ。
15. 早期再分極症候群には、再分極異常と脱分極異常の双方が関与していると理解できたが、再分極異常を示すJ波は下壁から側壁の誘導で認められ、脱分極異常は心外膜の脱分遅延に起因しそれを示すfragmented QRSは前壁、右側誘導で見られ、機序と発生位置が異なるので、理解しがたい。それらがどのように関与し早期再分極症候群に結び付くのか説明せよ。
16. J波が高いことや高さの変動がShanghai Score Systemでは大きな因子となり、それらが神経活動や身体活動で変化するのであれば、VF再発に対して薬物治療の果たす役割を説明せよ。
17. 本研究成果を鑑み今後の診療への還元・今後の展開について述べてよ。

これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 米津 圭佑

論 文 題 目

Role of fragmented QRS and Shanghai score system in recurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome

(早期再分極症候群患者の心室細動再発における、QRS 棘波と上海スコアシステムの役割)

要 旨

ア. 緒言 (目的)

早期再分極症候群 (early repolarization syndrome : ERS) の診断スコアリングシステムとして、上海スコアシステムが提唱されている。上海スコアシステムは、病歴、12誘導心電図、外来心電図モニタリング、家族歴、遺伝子検査結果で構成されており、再分極異常を反映する心電図所見に重きが置かれている。しかし、近年の研究では一部の ERS 患者に脱分極異常が関与していることが提案されている。本研究の目的は、ERS 患者の心室細動 (ventricular fibrillation : VF) 再発予測における上海スコアシステムの妥当性を検証することである。また、脱分極異常の心電図所見である QRS 棘波 (fragmented QRS : fQRS) が VF 再発と関係しているかについても検討した。

イ. 研究対象及び方法

VF の既往のある ERS 患者 15 名 (男性 14 名、年齢中央値 47 歳) を後方視的に検討した。上海スコアシステムの点数と fQRS の有無を VF 再発群と非再発群で比較検討した。

ウ. 結果

79.2ヶ月のフォローアップ期間中に5名の患者がVFの再発を来した。VF再発群では、2名がJ波振幅の増大を示し、他の3名はJ波振幅の動的变化を示した。VF再発群の上海スコアシステムの点数は、VF非再発群より高値であった(6.5点[範囲:5.8~6.8]対4.5点[範囲:4.0~4.5]、 $p=0.002$)。12誘導心電図におけるfQRSの存在は、VF非再発群に比べ、VF再発群でより高頻度に観察された(100%対10%、 $p=0.002$)。

エ. 考察

ブルガダ症候群やERSの発症機序として、再分極仮説と脱分極仮説が広く議論されてきた。本研究で両群間の上海スコアに差がついたのは、主に再分極異常を反映すると考えられるJ波所見のスコアと、連結期の短い心室期外収縮の有無によるものであった。脱分極異常を示すfQRSは心室筋の伝導遅延を反映するとされている。ブルガダ症候群では、fQRSの存在がVFイベントと関係することが知られている。最近、ERS患者の一部で心外膜の脱分極異常が存在することがNademaneeらによって報告され、ERS患者においても脱分極異常が関与していることが再度注目されている(Nademanee K, et al. *Circulation*. 2019;140:1477-1490.)。時岡らは、下側壁誘導の早期再分極パターンとfQRSの組み合わせがブルガダ症候群患者のVF発生予測に有用であることを示している(Tokioka K, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2131-2138.)。本研究では、VF再発例5例全てに前胸部誘導(V1, V2)及び右側胸部誘導(V3R)に早期再分極パターンとfQRSを認め、ブルガダ症候群と同様の右室流出路の脱分極異常の存在が示唆された。電気生理学的検査は全例に実施できていないが、fQRSの存在に反映される脱分極異常の所見は、少なくともVFの既往を持つERS患者のVF再発予測に有用であることが示唆された。

オ. 結語

本研究により、上海スコアシステムが、VF再発リスクの高いERS患者を効果的に同定できることが示された。また、脱分極異常のマーカーであるfQRSの存在がERS患者のVF再発の予測に有用であることも示唆された。