








学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第386号	氏名	福田 智子
審査委員会委員	主査氏名	北野 敬明 	
	副査氏名	藤木 穂心 	
	副査氏名	黒川 竜紀 	
論文題目 : Vagal response is involved in the occurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome.			
(反射性迷走神経機能亢進は早期再分極症候群患者における心室細動発生に関与する)			
論文掲載雑誌名 : Heart Rhythm (in press)			
論文要旨 :			
<p>【目的】早期再分極症候群(ERS)とBrugada症候群(BrS)は深夜から早朝にかけて心室細動(VF)が多く発生するという類似した臨床像を有する。本研究ではERS患者とBrS患者において、ホルター心電図検査の心拍変動(Heart Rate Variability:HRV)およびフェニレフリン法による圧受容体反射(Baroreflex Sensitivity: BRS)検査によって心臓自律神経機能、特に迷走神経機能を評価し、VF再発との関連性を検討した。</p>			
<p>【方法】2000年6月～2022年5月の間に大分大学医学部附属病院で植込み型除細動器(ICD)の植込みを行った50症例(ERS患者:16例,BrS患者:34例)で調査した。ICD植込み後にVFの再発を経験した患者は20例(ERS患者:5例,BrS患者:15例)であった。この20例をVF再発群とし、VF非再発の30例との間にベースラインで評価したHRV指標およびBRSに差がないかを比較検討した。</p>			
<p>【結果】HRV指標は、ERS患者およびBrS患者ともにVF発生群とVF非発生群との間に有意差を認めなかった。一方、ERS患者ではVF再発群でBRSが有意に高値を示した($p = 0.03$)が、BrS患者では両群間に有意差を認めなかった。ERS患者におけるカプランマイヤー解析では、BRS高値群(BRS値 > 10.0 ms/mmHg)はBRS非高値群よりVF再発が有意に多かった($p = 0.008$)。さらに、Cox比例ハザード回帰分析を行ったところ、ERS患者ではBRS値が独立してVF再発と関連していた(ハザード比: 1.52, 95%信頼区間: 0.60 ~ 0.88, $p = 0.032$)。</p>			
<p>【考察】本研究では、HRVとBRS検査の2つの方法を用いて迷走神経活動を評価した。その結果、HRV指標は、ERS患者のVF再発に関与していないことがわかった。一方BRSはERS患者のVF再発に有意に関係していた。BRS検査は、副交感神経の反射性反応を評価するものであり、今回の結果からERS患者において副交感神経の過剰反応がVFの発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。</p>			
<p>【結語】BRS値に反映される反射性迷走神経機能が、ERS患者におけるVF発生に関与していた。この関連性はBrS患者では認められなかった。反射性迷走神経機能を数値化し得るBRS検査は、ERS患者のVF発症を予測し得る有用な検査であると考えられる。</p>			
<p>本研究は、早期再分極症候群の心室細動発生には、副交感神経の反射性過剰反応が重要な役割を明らかにした初めての報告であり、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 386 号	氏名	福田 智子
審査委員会委員	主査氏名	北野 敬明	
	副査氏名	藤木 穂	
	副査氏名	黒川 竜紀	
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> Shapir-Wilk testを用い、正規分布と正規分布しないデータの統計処理方法を変えた意義は？ 心室細動 (VF) 再発のリスク層別化の必要性を述べよ。 早期再分極症候群 (ERS) と Brugada 症候群 (BrS) では遺伝的背景の相違点は？ どのようなイオンチャンネルに変異が見つかっているのか？ ERS と BrS の各全体群のそれぞれの VF 発生頻度は？ ERS 群では VF 再発群が非再発群よりも圧受容体反射 (Baroreflex Sensitivity: BRS) が有意に高かった理由を考察せよ。 Naチャンネル遮断薬による J 波の挙動の違いはなぜ起こるのか？ 今回の結果では、BrS 群では BRS 検査と VF 再発との関連が見られなかったが、その件について検討すべき事について述べよ。 Table1: 男性がかなり多いが割合的に過去の報告でも極端に男性が多いのか？ ERS は思春期の男性にもっとも多く認められと報告があるが実際はどうなのか？ BRS は圧受容体反射以外の副交感神経性要素が関与する可能性はあるか。 ERS と BrS の発生の心電図変化が生じる部位が異なる機序について述べよ。 この病態では心内膜側と心外膜側の心筋細胞の活動電位の相違に加えて、副交感神経活動優位から VF が発生するとの機序を説明されたが、R on T による VF の発生機序との違いを含めた詳細な発生機序について述べよ。 テストステロンとの関係は？ 今回の結果は一次予防には適応できるのか？ 副交感神経活動優位から VF が発生する機序から、今後の治療薬等を含めた治療について ERS 関連遺伝子異常は全ての病態生理を説明可能か考察せよ。 <p>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。</p>			

(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 福田 智子

論 文 題 目

Vagal response is involved in the occurrence of ventricular fibrillation in patients

with early repolarization syndrome

(反射性迷走神経機能亢進は早期再分極症候群患者における心室細動発生に関与する)

要 旨

ア 背景

早期再分極症候群 (ERS) と Brugada 症候群 (BrS) は、副交感神経の緊張が高まる深夜から早朝にかけて心室細動 (VF) が多く発生するという類似した臨床像を有する。一方、当科では 1998 年からフェニレフリン法による圧受容体反射 (Baroreflex Sensitivity: BRS) 検査を開始し、BRS が反射性迷走神経機能を正確に反映し、心血管イベントを予知可能であることを報告してきた。今回我々は、この両疾患 (ERS, BrS) の VF 発症において BRS の関与に相違があるのではないかと仮説を立てた。

イ 目的

ERS 患者と BrS 患者において、ホルター心電図検査の心拍変動 (Heart Rate Variability : HRV) および BRS によって心臓自律神経機能、特に迷走神経機能を評価し、VF 再発との関連性を検討した。

ウ 研究対象及び方法 (材料を含む)

対象は2000年6月から2022年5月の間に大分大学医学部附属病院で植込み型除細動器（ICD）の植え込みを行った50症例（ERS患者: 16例, BrS患者: 34例）である。ICD植込み後にVFの再発を経験した患者は20例（ERS患者: 5例, BrS患者: 15例）であった。この20例をVF再発群とし、VF非再発の30例との間にベースラインで評価したHRV指標（HF, LF/HF）およびBRSに差がないかを比較検討した。

エ 結果

HRV指標は、ERS患者およびBrS患者ともにVF再発群とVF非再発群との間に有意差を認めなかった。一方、ERS患者ではVF再発群でBRSが有意に高値を示した（ $p = 0.03$ ）が、BrS患者では両群間に有意差を認めなかった。ERS患者における Kaplan-Meier 解析では、BRS高値群（BRS値 > 10.0 ms/mmHg）はBRS非高値群よりVF再発が有意に多かった（ $p = 0.008$ ）。さらに、Cox比例ハザード回帰分析を行ったところ、ERS患者ではBRS値が独立してVF再発と関連していた（ハザード比: 1.52, 95%信頼区間: 0.60 ~ 0.88, $p = 0.032$ ）。

オ 考察

本研究では、HRVとBRS検査の2つの方法を用いて迷走神経活動を評価した。その結果、HRV指標は、ERS患者のVF再発に関与していないことがわかった。一方BRSはERS患者のVF再発に有意に関係していた。フェニレフリン法によるBRS検査は、副交感神経の反射性反応を評価するものであり、今回の結果からERS患者において副交感神経の過剰反応がVFの発生に重要な役割を果たしていることが示唆された。

カ 結語（まとめ）

BRS値に反映される反射性迷走神経機能が、ERS患者におけるVF発症に関与していた。この関連性はBrS患者では認められなかった。反射性迷走神経機能を数値化し得るBRS検査は、ERS患者のVF発症を予測し得る有用な検査であると考えられる。