

氏 名	中 澤 優 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 0 2 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 9 月 9 日
学 位 論 文 題 目	Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. (肺静脈隔離術後の心房細動再発予測におけるエンドセリン1の有用性)
審 査 委 員	主 査 教 授 松 浦 博 副 査 教 授 大 路 正 人 副 査 教 授 大 久 保 岩 男

論文内容要旨

※整理番号	607	(ふりがな) 氏名	なかざわ ゆうこ 中澤 優子
学位論文題目	Endothelin-1 as a predictor of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation. 肺静脈隔離術後の心房細動再発予測におけるエンドセリン1の有用性		
<p>【研究の目的】心房細動(AF; atrial fibrillation)は日常診療でよく遭遇する不整脈であるが、薬剤抵抗性で治療に難渋する例も少なくない。AF 発生のトリガーとなる異所性興奮の90%以上が肺静脈内に迷入した心房筋に由来することから、AF 治療としては、高周波通電を用いた心筋焼灼術により、肺静脈を左房から電氣的に隔離することで、AF 発生のトリガーを肺静脈内に封じ込める肺静脈隔離術(PVI; pulmonary vein isolation)が有用と報告されている。しかし、器質的心疾患のないAFにおいてもPVI後のAF再発率は10~40%と高い。AF再発には心房の電氣的および構造的リモデリングの関与が示唆されているが、通常の外来診療でそれを簡便に検出できる指標はなく、PVI前にその有効性や適応性を判断するのは困難とされる。一方、エンドセリン1(ET-1)はL型カルシウム電流抑制やカリウム電流増加を介して心房筋の活動電位持続時間短縮を短縮させる作用を有する。また、ET-1はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性下で、もしくはそれ単独で心筋の線維化や肥大を促すことも報告されている。このことから、ET-1がAFにおける電氣的・構造的リモデリングを来たし、AFの持続性に関与している可能性がある。AFの発生と持続性に影響する因子があらかじめ分かれば、PVIの有効性が高い症例とそうでない症例とが区別でき、臨床的に有用である。そこで、血行動態的指標ならびにET-1を含む神経体液性因子に着目し、AF再発に関与する指標を明らかにする目的で今回の研究を行った。</p> <p>【方法】基礎心疾患を有さない、薬剤抵抗性の有症候性AF患者のうち、当院でPVIを施行した患者を対象とした前向き研究である。PVIは経中隔左房穿刺法にて左房アプローチし、同側の上下肺静脈開口部に各々リング状カテーテルを留置して、肺静脈全周電位を指標に肺静脈-左房接合部を焼灼した。さらに、右房では三尖弁-下大静脈の解剖学的狭部への焼灼を行った。PVI前とPVI後6ヶ月には心エコー検査、末梢静脈からの採血にて神経体液性因子(ET-1、心房性ナトリウム利尿ペプチド、脳性ナトリウム利尿ペプチド、レニン、アンジオテンシンII、アルドステロン)の測定を行った。動脈血圧や左房圧はPVI直前の採血時に測定した。血漿ET-1測定は放射性免疫測定二抗体法によって行った。PVI後3~6ヶ月の間にHolter心電図や携帯型心電計を用いてAF再発の有無を検出した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】51名の対象患者のうち、3～6ヶ月後のAF再発を24名に認めた。AF非再発群と再発群の患者背景、すなわち年齢、性別、AF罹病期間、AFタイプ(発作性/持続性)、PVI時の通電エネルギー、抗不整脈薬や降圧薬の服用歴などに有意差は認めなかった。心エコー検査でも、左房径、左房容積、左室駆出率に有意差は認めなかった。AF非再発群と再発群で比較すると、PVI前採血では血漿ET-1値が再発群で有意に高く(AF非再発群 1.65 ± 0.35 pg/ml vs. 再発群 2.15 ± 0.51 pg/ml $P < 0.001$)、また採血と同時に計測した平均左房圧(mLA)と大動脈拡張期圧(dBP)も再発群で高かった(mLA; AF非再発群 8 ± 3 mmHg vs. 再発群 10 ± 3 mmHg $P < 0.01$. dBP; AF非再発群 71 ± 12 mmHg vs. 再発群 82 ± 11 mmHg $P < 0.01$)。さらに血漿ET-1値とmLAには正相関を認めた($r=0.438$, $P < 0.01$)。ET-1のROC曲線を作成してカットオフ値 1.68 pg/mlとし、年齢、性別、AF罹病期間、mLA、dBP、心エコー検査での左房径、左室駆出率と多変量解析を行ったところ、ET-1とdBPが再発予測因子として残った(ET-1; $P < 0.01$, dBP; $P < 0.05$)。その他の神経体液性因子については両群で有意差を認めず、ET-1との相関性も認められなかった。

【考察】近年、AF再発の予測因子として、左房径拡大、左室駆出率の低下などの基礎心疾患の影響を受ける因子や、左房の構造的リモデリングによる瘢痕化(scarring)が報告されている。今回の検討により、基礎心疾患を有さないAF患者においては、PVI前の血漿ET-1値がPVI後3～6ヶ月のAF再発の強い予測因子となることがわかった。また、血漿ET-1値とmLA圧に正相関を認めたことから、PVI前にmLA圧が上昇し心房ストレッチがかかると、ET-1の放出が起こり、心房の構造的変化を来す可能性が推測された。これは、左房の瘢痕化が予測因子となるという過去の報告とも矛盾しない。血漿ET-1値や拡張期血圧測定は外来において簡便かつ安全に測定することが可能であることから、あらかじめPVIの有効性の高い症例を抽出するのに役立つことが期待できる。

【結論】PVI前の血漿ET-1値はPVI後3～6ヶ月のAF再発を予測する因子として有用である。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	607	氏名	中澤 優子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>心房細動(AF)に対する肺静脈隔離術(PVI)は有効な治療方法であるが、AF 再発例も少なくない。これには心房の電氣的・構造的リモデリングの関与が示唆されているが、それを簡便に検出する指標がないのが現状である。一方、エンドセリン-1 (ET-1)は AF による電氣的・構造的リモデリングや AF の持続性に関与している可能性が示唆されている。本研究は、ET-1 を含む神経体液性因子と血行動態的指標に着目し、PVI 後の AF 再発との関連について検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) PVI 後の AF 再発群と非再発群で比較すると、PVI 前採血での血漿 ET-1 値が再発群で有意に高く、AF 再発の強い予測因子であった。 2) 採血と同時計測した平均左房圧と大動脈拡張期圧も再発群で高く、また ET-1 値と平均左房圧には正相関を認めた。 3) 年齢、性別、AF 罹病期間、平均左房圧、大動脈拡張期圧、左房径、左室駆出率との多変量解析においても、ET-1 と大動脈拡張期圧が独立した再発予測因子であった。 <p>本論文は、PVI 後の AF 再発予測について新しい知見を与えたものであり、最終試験として論文内容に関連した試問を受け、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p>			
(平成 21 年 9 月 1 日)			