

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 678 号	氏 名	三 好 美 帆
審 査 委 員 会 委 員		主査氏名	小 野 克 重 
		副査氏名	藤 木 稔 
		副査氏名	木 許 賢 一 
<p>論文題目                      Baroreflex Sensitivity in Patients with Atrial Fibrillation                      (心房細動患者における圧受容体反射感受性)</p> <p>論文掲載雑誌名                      Journal of the American Heart Association</p> <p>論文要旨</p> <p>心房細動の持続は、心臓自律神経機能の一つであり副交感神経機能の指標とも考えられている圧受容体反射感受性 (Baroreflex Sensitivity, 以下 BRS) を低下させる。また、拡大肺静脈隔離術による心房細動アブレーションは、心房細動患者の BRS を低下させることが判明している。本研究は、発作性心房細動 (PAF) 患者と持続性心房細動 (PeAF) 患者の BRS, 心房細動アブレーションによる BRS 修飾効果を検討したものである。大分大学医学部附属病院にて心房細動アブレーションを受けた 67 名の心房細動患者 (女性 14 名, 平均年齢 65.2±10.1 歳, PAF 患者 46 名, PeAF 患者 21 名) を登録し前向きに観察研究を行った。ベースラインの BRS は、洞調律時にフェニレフリン法でトノメトリーを用いて測定した。PeAF 患者においては電氣的除細動後に洞調律下で測定した。アブレーション後 2 日目に術後の BRS を測定し、術後 1 年間心房細動再発の有無を評価した。更に大分大学医学部附属病院心臓血管外科で開胸心臓手術を受けた患者で左心耳切除術を施行された 10 名の心房細動患者 (PAF5 名) の左心房筋を用いてコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 免疫染色を行い、心筋局所における副交感神経機能障害を評価した。その結果、①アブレーション前の BRS は PAF 患者と比較して PeAF 患者において有意に低下していた (2.97 ms/mmHg vs. 4.70 ms/mmHg, P=0.047)。②全心房細動患者 67 名において、アブレーション前後で BRS は有意に低下していた (4.66 ms/mmHg vs. 0.55 ms/mmHg, P&lt;0.001)。③心房細動アブレーションによる BRS 修飾効果は、PeAF 患者と比較して PAF 患者において強く認められた (PAF 患者: 4.70 ms/mmHg から 0.62 ms/mmHg へ低下, P&lt;0.001, PeAF 患者: 2.71 ms/mmHg から 0.06 ms/mmHg へ低下, P=0.027)。④心房細動アブレーション後に BRS の低下を来たさなかった患者は、PeAF 患者において有意に多かった (PeAF 患者 25% vs. PAF 患者 0%)。⑤1 年後の洞調律維持率を評価すると、再発を認めた PAF 患者は無再発 PAF 患者と比較し、有意に BRS の低下の程度が小さかった (1.97 ms/mmHg vs. 4.21 ms/mmHg, P=0.011)。この現象は PeAF 患者においては認めなかった。⑥アミオダロン内服中の PeAF 患者 (N=9) は内服していない PeAF 患者 (N=12) と比較し BRS が保たれている傾向にあった (5.25 ms/mmHg vs. 1.53 ms/mmHg, P=0.082)。⑦開胸心臓手術を受けた PAF 患者 (N=5) の左心房筋中の ChAT 発現率は PeAF 患者と比較して高率であった、等の結果が得られた。BRS は PAF 患者と比較し、PeAF 患者においてより低下していることが判明した。</p> <p>本研究は、心房細動アブレーションが PAF, PeAF に関わらず BRS を修飾するが、PAF 患者においてより強い効果を発揮することを示す貴重な報告であり、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678号	氏名	三好美帆
審査委員会委員	主査氏名	小野克重	
	副査氏名	藤木稔	
	副査氏名	木許賢一	

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. 圧受容体反射感受性 (BRS) についてその反射弓を交感・副交感神経支配のバランス等を含め解剖学的・生理学的に概説せよ。
2. 発作性心房細動 (PAF) 群と持続性心房細動 (PeAF) 群の属性値の比較では左房径やBNP値に差が認められるがどうしてこのような属性差のある比較を行ったか説明せよ。
3. 心房細動 (AF) の電気信号の発生源である肺静脈から発生する電気刺激と心臓周囲の自律神経叢 (GP) および圧受容体反射感受性 (BRS) の神経経路との関連について説明せよ。
4. 左心耳組織に関して筋周囲の線維化や心房筋細胞の萎縮などPAFとPeAFではどのような違いがあるか説明せよ。
5. 副交感神経系および交感神経系両方に対する組織学的検討の可能性について述べよ。
6. アミオダロンの内服の有無でアブレーション後の再発に差があったか答えよ。
7. アブレーション後にBRSが低下することで起立性低血圧などの不都合な症状が出ないのか答えよ。
8. 冷凍凝固 (クライオ) やバルーンレーザーなどの他のアブレーション方法でも術後のBRS低下は同様な傾向を示すのか答えよ。
9. エイコサペンタエン酸 (EPA) 製剤はBRS改善に効果あるとされているが、AFによるBRS低下に対する改善薬として用いることの是非を答えよ。
10. 心房に対するアブレーションによって心肺圧受容器反射の低下が予測されるが、その結果がこの房脈圧受容器反射の低下に及ぼす作用を考察せよ。
11. BRSの低下が著しい患者群でなぜAFの再発が少ないのかその機序を説明せよ。
12. アミオダロンの服用によってBRSが上昇するという報告があるが、本研究ではなぜ相反する結果が得られたのか考察せよ。
13. BRSの反射経路の中でアブレーション術によってどこの部位が障害を受けたのか考察せよ。
14. 本研究の結果から自律神経機能の低下と心房細動との因果関係について考察せよ。
15. 本研究の結果を踏まえ、今後はどのようにこの成果を臨床応用すべきか、またどのような研究に発展させるつもりなのか展望を述べよ。

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 三好 美帆

論 文 題 目

Baroreflex Sensitivity in Patients with Atrial Fibrillation

(心房細動患者における圧受容体反射感受性)

要 旨

目的: 心房細動の持続は、心臓自律神経機能の一つであり副交感神経機能の指標とも考えられている圧受容体反射感受性 (Baroreflex Sensitivity, 以下 BRS) を低下させる。また、拡大肺静脈隔離術による心房細動アブレーションは、心房細動患者の BRS を低下させることが判明している。発作性心房細動 (PAF) 患者と持続性心房細動 (PeAF) 患者の BRS、心房細動アブレーションによる BRS 修飾効果を検討した。

方法: 当院で心房細動アブレーションを受けた 67 名の心房細動患者 (女性 14 名, 平均年齢  $65.2 \pm 10.1$  歳, PAF 患者 46 名, PeAF 患者 21 名) を登録し前向きに観察研究を行った。ベースラインの BRS は、洞調律時にフェニレフリン法でトノメトリーを用いて測定した。PeAF 患者においては電氣的除細動後に洞調律下で測定した。アブレーション後 2 日目に術後の BRS を測定し、術後 1 年間心房細動再発の有無を評価した。更に当院心臓血管外科で開胸心臓手術を受けた患者で左心耳切除術を施行された 10 名の心房細動患者 (PAF5 名) の左房心筋を用いてコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 免疫

染色を行い、心筋局所における副交感神経機能障害を評価した。

**結果:** ①アブレーション前の BRS は PAF 患者と比較して PeAF 患者において有意に低下していた (2.97 ms/mmHg vs. 4.70 ms/mmHg,  $P=0.047$ )。②全心房細動患者 67 名において、アブレーション前後で BRS は有意に低下していた (4.66 ms/mmHg vs. 0.55 ms/mmHg,  $P<0.001$ )。③心房細動アブレーションによる BRS 修飾効果は、PeAF 患者と比較して PAF 患者において強く認められた (PAF 患者: 4.70 ms/mmHg から 0.62 ms/mmHg へ低下,  $P<0.001$ , PeAF 患者: 2.71 ms/mmHg から 0.06 ms/mmHg へ低下,  $P=0.027$ )。④心房細動アブレーション後に BRS の低下を来たさなかった患者は、PeAF 患者において有意に多かった (PeAF 患者 25% vs. PAF 患者 0%)。⑤1 年後の洞調律維持率を評価すると、再発を認めた PAF 患者は無再発 PAF 患者と比較し、有意に BRS の低下の程度が小さかった (1.97 ms/mmHg vs. 4.21 ms/mmHg,  $P=0.011$ )。この現象は PeAF 患者においては認めなかった。⑥アミオダロン内服中の PeAF 患者 (N=9) は内服していない PeAF 患者 (N=12) と比較し BRS が保たれている傾向にあった (5.25 ms/mmHg vs. 1.53 ms/mmHg,  $P=0.082$ )。⑦開胸心臓手術を受けた PAF 患者 (N=5) の左心房筋中の ChAT 発現率は PeAF 患者と比較して高率であった。

**結論:** BRS は PAF 患者と比較し、PeAF 患者においてより低下していることが判明した。心房細動アブレーションは PAF, PeAF に関わらず BRS を修飾するが、PAF 患者においてより強い効果を発揮することが示された。