



Anti-mitochondrial M2 Antibodies Enhance the Risk of Supraventricular Arrhythmias in Patients with Elevated Hepatobiliary Enzyme Levels

Konishi, Hiroki

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6960号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006960>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Anti-mitochondrial M2 Antibodies Enhance the Risk of Supraventricular Arrhythmias in Patients with Elevated Hepatobiliary Enzyme Levels

抗ミトコンドリアM2抗体陽性肝機能障害患者での上室性不整脈発症頻度増加に関する研究

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
循環器内科学
(指導教員: 平田健一教授)

小西弘樹

【背景と目的】

抗ミトコンドリアM2抗体(以下AMA-M2抗体)は原発性胆汁性肝硬変に特異的な抗体である。AMA-M2抗体陽性患者に骨格筋炎症状をきたす場合があり、併せて心臓合併症として左室収縮力の低下、上室性不整脈を含む様々な不整脈の発生も報告される。しかし、AMA-M2抗体陽性患者の上室性不整脈の発症頻度やAMA-M2抗体の上室性不整脈への影響に関する研究は充分でない。

このため我々はAMA-M2抗体陽性患者における不整脈疾患有病率を明らかにすることを主要評価項目として本研究を立案した。

【方法】

当院において、肝胆道系酵素上昇(アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ > 32 IU/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ > 37 IU/L、アルカリホスファターゼ > 100 IU/L、またはγ-グルタミルトランスフェラーゼ > 51 IU/Lのいずれかの検査異常)の精査のために、2012年8月から2014年7月までの2年間にAMA-M2抗体検査を受けた患者を対象とし、上室性不整脈(心房細動、心房粗動、心房頻拍、洞不全症候群と心房停止)と心室性不整脈の有病率について後ろ向きに調査した。不整脈疾患有病率は、AMA-M2抗体検査施行前3年間と後2年間の計5年間に施行された12誘導心電図、ホルター心電図、モニター心電図、ペースメーカ内の心内心電図、またはカルテ記載を元に算出した。

その他の患者情報として、性別、年齢、身長、体重、CHADS₂スコア(脳梗塞発症リスク評価スコア)、採血検査所見(白血球数、ヘモグロビン濃度、血小板数、総ビリルビン、クレアチニンキナーゼ、アルブミン、血清ナトリウム、血清カリウム、血清クロール、尿素窒素、血清クレアチニン、推算糸球体濾過量、C反応性蛋白)、心エコー図検査所見を検討した。

12誘導心電図施行例では、心拍数に加えて、PR間隔、P波高、P幅、Morris index(V1誘導の二相性P波の陰性相の振幅[mm]と幅[秒]の積の絶対値)、QRS幅、QRS軸、QT間隔、修正QT間隔、V1のS波高とV5のR波高の和(SV1 + RV5)を計測した。加えて、右房負荷所見、左房負荷所見、脚プロックの有無について評価した。

心エコー図検査施行例では、胸骨左縁左室長軸断面像にて左心室と左心房の各種計測値(左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室内径短縮率、収縮末期左房径、心室中隔壁厚、左室下側壁厚、左室駆出分画)を計測した。左室径と左房径は体表面積にて補正した。僧帽弁血流速度波形は標準的な心尖部三腔断面像または四腔断面像でドッpler波形にて測定した。

【結果】

対象期間内に患者 384 人（男性 116 人、年齢 60 [48–69] 歳）において、77 人（20%）の患者が AMA-M2 抗体陽性であった。AMA-M2 抗体陽性患者群で男性の割合が有意に低かった。両群間に CHADS₂ スコアに有意差は認めなかった。AMA-M2 抗体陽性患者では、白血球数、ヘモグロビン濃度、アラニンアミノトランスフェラーゼ、推算糸球体濾過量が有意に低かった。AMA-M2 抗体陽性患者の 11 人（14%）で上室性不整脈が観察され、陰性患者の有病率より有意に高かった（14% vs. 6% [p = 0.008]）。11 人の AMA-M2 抗体陽性上室性不整脈患者の内、8 人に心房細動、2 人に心房粗動、4 人に心房頻拍、3 人に洞不全症候群を認めた。4 人では複数の上室性不整脈を認めた。AMA-M2 抗体陽性心房細動患者の心房細動波の平均電位高は低かった（0.03 ± 0.01 mV）。心室不整脈の有病率は、上室性不整脈の有病率より非常に低く、両群間で差はなかった。

ロジスティック回帰分析にて上室性不整脈の危険因子を検討した。単変量解析にて AMA-M2 抗体陽性、年齢、鬱血性心不全の既往、CHADS₂ スコア高値が危険因子であった。AMA-M2 抗体関連の筋炎患者にて上室性不整脈有病率が高いとの文献報告があるため、上記 4 項目にクレアチニンキナーゼ値を加えた計 5 項目にて多変量解析を行った。結果、AMA-M2 抗体陽性（オッズ比 3.52、p = 0.011）、鬱血性心不全既往とクレアチニンキナーゼ値上昇が上室性不整脈に対する独立危険因子であった。

12 誘導心電図は AMA-M2 抗体陽性患者 45 人（58%）と陰性患者 202 人（66%）、ホルター心電図は抗体陽性患者 4 人（5%）と陰性患者 17 人（6%）、モニター心電図記録は陽性患者 21 人（27%）と陰性患者 115 人（37%）に施行歴があった。ペースメーカ内心内心電図記録は、陽性患者 4 人（5%）と陰性患者 3 人（1%）に施行歴があった。AMA-M2 抗体陽性患者で QRS 幅が有意に短く、QRS 軸が有意に小さかったが、他の項目にて有意な差はなかった。

AMA-M2 抗体陽性患者 31 人（40%）と陰性 124 人（40%）に心エコー図検査施行歴があった。両群間で体表面積補正左室拡張末期径と左室駆出分画に有意差を認めなかつたが、体表面積補正左室収縮末期左房径は AMA-M2 抗体陽性患者で有意に大きかった（p = 0.001）。

【考察】

本研究は、AMA-M2 抗体陽性患者全体で上室性不整脈の有病率が高いことを初めて示した。加えて、多変量ロジスティック解析で AMA-M2 抗体陽性が上室性不整脈発生の独立危険因子であることを示した。

過去の報告では、AMA 抗体陽性患者における骨格筋のミトコンドリア機能不全は、炎症とは無関係に筋肉のエネルギー代謝を抗ミトコンドリア抗体が直接に阻害する可能性が指摘されている。一方、AMA-M2 抗体関連心筋症患者にて左室心筋に CD3 陽性 T 細胞の浸潤を明らかにした報告や、CD4 陽性 T 細胞の浸潤を明らかにした報告もある。これら報告は液性免疫によるミトコンドリア機能不全と T 細胞による細胞性免疫が AMA-M2 抗体関連心筋障害と、結果として生じる上室性不整脈の発症機序への関連を示唆している。

免疫学的機序以外では、自律神経失調が原発性胆汁性肝硬変患者において生じるとの報告がある。自律神経系は心房細動や洞不全症候群の発症に密に関係しており、不整脈発症機序の一部であると考える。

現在、AMA-M2 抗体陽性患者における上室性不整脈を含む心臓合併症に言及した診療ガイドラインは存在せず、定期的に 12 誘導心電図や心エコー図検査が施行されることはない。過去に AMA-M2 抗体関連心筋症に免疫抑制療法を施行することで左室収縮能が回復したとの報告もあり、上室性不整脈発症の抑制に関しても有効である可能性がある。加えて、AMA-M2 抗体関連心臓合併症の正確な機序は不明であるが、進行性であると推察されるため早期診断が重要であると考えられる。

【結論】

本研究では AMA-M2 抗体陽性患者では上室性不整脈の有病率が高く、AMA-M2 抗体は心房筋障害を惹起し不整脈基質の形成に関与している可能性があることが示された。AMA-M2 抗体陽性患者の診療においては定期的に心合併症としての上室性不整脈発症に注視し経過観察する必要がある。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2672 号	氏名	小西弘樹
論文題目 Title of Dissertation			抗ミトコンドリア M2 抗体陽性肝機能障害患者での上室性不整脈発症頻度増加に関する研究
			Anti-mitochondrial M2 Antibodies Enhance the Risk of Supraventricular Arrhythmias in Patients with Elevated Hepatobiliary Enzyme Levels
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	小西 弘樹	
	副査 Vice-examiner	鶴島 一誠	
	副査 Vice-examiner	森信 晃太雄	

(要旨は 1,000 字～2,000 字程度)

抗ミトコンドリア M2 抗体（AMA-M2 抗体）は原発性胆汁性肝硬変に特異的な抗体である。AMA-M2 抗体陽性患者の中には骨格筋炎症状をきたすことがあり、併せて心臓関連合併症として左室収縮力の低下、上室性不整脈を含む様々な不整脈の発生も報告される。しかし、AMA-M2 抗体陽性患者の上室性不整脈の発症頻度や AMA-M2 抗体の上室性不整脈への影響に関する研究は充分でない。本研究は AMA-M2 抗体陽性患者における不整脈疾患有病率を検討したものである。

本研究の実験手法は以下の通りである。神戸大学医学部附属病院において、肝胆道系酵素上昇の精査のために、2012 年 8 月から 2014 年 7 月までの 2 年間に AMA-M2 抗体検査を受けた患者を対象とし、上室性不整脈（心房細動、心房粗動、心房頻拍、洞不全症候群と心房停止）と心室性不整脈の有病率について後ろ向きに調査した。

本研究の主要な結果は以下の通りである。対象調査期間内に患者 384 人（男性 116 人、年齢 60 [48–69] 歳）において AMA-M2 抗体が測定され、77 人（20%）の患者が抗体陽性であった。AMA-M2 抗体陽性患者群で男性の割合が有意に低かった。両群間に CHADS₂ score に有意差は認めなかった。AMA-M2 抗体陽性患者では、白血球数、ヘモグロビン濃度、ALT、推算糞球体濾過量が有意に低かった。AMA-M2 抗体陽性患者の 11 人（14%）で上室性不整脈が観察され、陰性患者の有病率より有意に高かった。心室不整脈の有病率は、上室性不整脈の有病率より非常に低く、両群間で差はなかった。

ロジスティック回帰分析にて上室性不整脈の危険因子の検討をした。単変量解析にて AMA-M2 抗体陽性、年齢、鬱血性心不全の既往、CHADS₂ score 高値が上室性不整脈発症と関連した。AMA-M2 抗体関連の筋炎患者にて上室性不整脈有病率が高いとの報告があるため、クレアチニンキナーゼ値を加えた 5 項目にて多変量解析を行った。AMA-M2 抗体陽性、鬱血性心不全既往とクレアチニンキナーゼ値上昇が上室性不整脈に対する独立危険因子であった。

12 誘導心電図は AMA-M2 抗体陽性患者 45 人（58%）と陰性患者 202 人（66%）、ホルタ一心電図は抗体陽性患者 4 人（5%）と陰性患者 17 人（6%）、モニター心電図記録は陽性患者 21 人（27%）と陰性患者 115 人（37%）に施行歴があった。ベースメーカ内心内心電図記録は、陽性患者 4 人（5%）と陰性患者 3 人（1%）に施行歴があった。11 人の AMA-M2 抗体陽性上室性不整脈患者の内、8 人に心房細動、2 人に心房粗動、4 人に心房頻拍、3 人に洞不全症候群を認めた。4 人では複数の上室性不整脈を認めた。AMA-M2 抗体陽性の心房細動患者の心房細動波の平均電位高は低かった。

結論として、本研究では AMA-M2 抗体陽性患者の 14%において上室性不整脈を認めた。AMA-M2 抗体は心房筋障害を惹起し不整脈基質の形成に関与する可能性がある。AMA-M2 抗体陽性患者の診療においては上室性不整脈発症に注視し経過観察する必要があることが示唆される。

本研究は AMA-M2 抗体陽性患者における不整脈疾患有病率を検討し、対照群に比べて上室性不整脈の発現頻度が有意に高いことを明らかとした。これは、従来認識されてこなかった AMA-M2 抗体と不整脈との関係性を示唆する知見として価値あるものといえる。現在、AMA-M2 抗体陽性患者における上室性不整脈を含む心臓合併症に言及した診療ガイドラインは存在せず、臨床的にもこの知見は有用性が高い優れた研究といえる。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。