

学位論文の要旨

| | | | |
|-------|----|----|-------|
| 学位の種類 | 博士 | 氏名 | 田邊 康子 |
|-------|----|----|-------|

学位論文題目

Sympathetic Stimulation Produces a Greater Increase in Both Transmural and Spatial Dispersion of Repolarization in LQT1 Than LQT2 Forms of Congenital Long QT Syndrome

(先天性 QT 延長症候群のうち、LQT1 患者では、LQT2 患者に比して、交感神経刺激による貫壁性および空間的再分極相のばらつきが大きい)

共著者名

国立循環器病センター 稲垣正司 栗田隆志 永谷憲敏 田口敦史 須山和弘

相原直彦 鎌倉史郎 砂川賢司 清水 渉

岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科 中村一文 大江 透

Department of Pediatrics, Molecular and Human Genetics,

Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Jeffrey A. Towbin

Molecular Cardiology, Salvatore Maugeri

Foundation, Pavia, Italy

Silvia G. Priori

掲載 J Am Coll Cardiol Vol 37: 911-919, 2001

研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQT) は、心電図の QT 時間の延長を伴い、非持続性多形性心室頻拍 (Torsade de Pointes) や心室細動などの致死性不整脈を発現し、それに起因する突然死を発症する、遺伝性イオンチャネル異常に基づく重要な疾患である。なかでも、LQT のサブタイプである LQT1、LQT2 はそれぞれ全 LQT の 50%、45% を占め、臨床的には運動、情動、突然の音声聴取など交感神経・副腎髄質系活性亢進時に頻拍あるいは失神発作が誘発され易いことが知られており、その機序にカテコラミンの関与が示唆されている。しかしながら、この両サブタイプ間でカテコラミンの関与に差がみられるか否かは、症例数の蓄積が少ないこともあり、未だ明らかではない。

一方、Torsade de Pointes など心室性不整脈の発生には、心室再分極相 (心電図 QT 時間) のばらつ

きの増大が大きく関連していることが指摘されている。体表面心電図の最大 QT 時間と最小 QT 時間の差である QT 時間のばらつき (QT dispersion : QTd)は空間的再分極相のばらつきの指標であり、体表面心電図波形の T 波の頂点と終末点の差が、その領域の心内膜から心外膜にわたる貫壁性再分極相のばらつき(Transmural dispersion of repolarization : TDR)を反映する事が報告されている。しかし、LQT についてのこれまでの検討は、通常の 12 誘導心電図を用いたものがほとんどで、多数の体表面心電図を用いて QTd、TDR を記録し、心室性不整脈の発生メカニズムを検討した報告はない。

そこで本研究では、87 点体表面心電図より求めた、QTd および TDR を示す諸指標を用い、LQT1、LQT2 における、エピネフリン投与下での再分極相のばらつきの差について検討し、両サブタイプ間の不整脈源性におけるカテコラミンの影響の差を評価することを主たる目的とした。

対象・方法

対象は本研究の目的、方法、危険性について十分な説明を行い、了解の得られた LQT すなわち LQT1 : 13 例 (平均年齢 25 ± 17 歳)、LQT2 : 6 例 (平均年齢 31 ± 16 歳)、および健常者 7 例 (平均年齢 30 ± 12 歳)。全例、無投薬下で、臥床安静保持、心電図を含めたバイタルサイン監視下で、緊急事態への対応準備を万全とした状態で、エピネフリン投与前後での 87 点体表面心電図を記録した。エピネフリンは $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で 3~5 分間静脈内持続投与し、血圧、心拍数が安定するのを確認した。87 点体表面心電図全誘導で、QT end 時間、QT peak 時間、QT end より QT peak までの時間を差し引いた T peak-end 時間を計測した。更にその値を Bazett's の式で心拍補正して (QTc-end 時間、QTc-peak 時間、Tc peak-end 時間)、87 点全誘導の平均値を算出した。加えて、87 点全誘導における QTc end 時間の最大値から最小値を引いた QTc-end 時間のばらつき (QTc-end dispersion)、QTc-peak 時間の最大値から最小値を引いた QTc-peak 時間のばらつき (QTc-peak dispersion) を算出した。

これらの指標について LQT1 群、LQT2 群、および健常者群の各群においてエピネフリン投与前後で比較し、その反応性の差異を検討した。統計は一元回帰分散分析を用いた。

結果

1. 貫壁性再分極相のばらつきと、これに及ぼすエピネフリンの影響

1). 平均 QTc-end 時間

エピネフリン投与前、LQT1 群 $543 \pm 64\text{ms}$ 、LQT2 群 $532 \pm 33\text{ms}$ と差はなかったが、いずれも健常

者群の $400 \pm 19 \text{ms}$ に比し有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。エピネフリンの投与により、LQT1、LQT2 の両群で有意に延長し、特に LQT1 群においてその延長が顕著であった (LQT1 : $618 \pm 63 \text{ms}$ 、LQT2 : $580 \pm 24 \text{ms}$ 、 $p < 0.05$)。一方、健常者群ではエピネフリン投与後も $397 \pm 18 \text{ms}$ であり、有意な変化は示さなかった。

2). 平均 QTc-peak 時間

エピネフリン投与前、LQT1 群 $406 \pm 49 \text{ms}$ 、LQT2 群 $400 \pm 16 \text{ms}$ と両群間に差はなかったが、いずれも健常者群の $321 \pm 19 \text{ms}$ に比し有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。しかし、エピネフリンの投与による有意な延長はいずれの群においても認められなかった (LQT1 : $419 \pm 48 \text{ms}$ 、LQT2 : $406 \pm 18 \text{ms}$ 、健常者 : $314 \pm 15 \text{ms}$)。

3). 平均 Tc peak-end 時間

エピネフリン投与前、LQT1 群 $136 \pm 29 \text{ms}$ 、LQT2 群 $131 \pm 21 \text{ms}$ と両群間に差はみられなかったが、いずれも健常者群の $78 \pm 7 \text{ms}$ に比し有意 ($p < 0.05$) に大であった。エピネフリンの投与により、LQT1、LQT2 群でいずれも有意な延長がみられ、特に LQT1 群における延長が顕著であった (LQT1 : $198 \pm 33 \text{ms}$ 、LQT2 : $173 \pm 13 \text{ms}$ 、 $p < 0.05$)。一方、健常者群ではエピネフリン投与後も $82 \pm 6 \text{ms}$ と有意な変化は示さなかった。

2. 空間的再分極相のばらつきと、これに及ぼすエピネフリンの影響

1). QTc-end dispersion

エピネフリン投与前、LQT1 群 $93 \pm 26 \text{ms}$ 、LQT2 群 $102 \pm 16 \text{ms}$ と両群間に有意差は認められなかったが、いずれも健常者群の $53 \pm 7 \text{ms}$ に比し有意 ($p < 0.05$) な高値を示した。エピネフリンの投与により、LQT1 群、LQT2 群でいずれも有意に増大し、特に LQT1 群における増大が顕著であった (LQT1 : $162 \pm 34 \text{ms}$ 、LQT2 : $116 \pm 9 \text{ms}$ 、 $p < 0.05$)。一方、健常者群では、エピネフリン投与後も $61 \pm 13 \text{ms}$ と変化は認められなかった。

2). QTc-peak dispersion

エピネフリン投与前、LQT1 群 $82 \pm 9 \text{ms}$ 、LQT2 群 $92 \pm 16 \text{ms}$ と両群間に有意差は認められなかったが、いずれも健常者群の $65 \pm 10 \text{ms}$ に比し有意 ($p < 0.05$) に大であった。しかしエピネフリンの投与による延長はいずれの群においても認められなかった (LQT1 : $87 \pm 17 \text{ms}$ 、LQT2 : $93 \pm 12 \text{ms}$ 、健常者 : $73 \pm 6 \text{ms}$)。

考察

致死的心室性不整脈が発生する一因として、空間的再分極相のばらつき(QTd)のみならず貫壁性再分極相のばらつき(TDR)の増大があげられる。しかしながら、LQT において体表面心電図を用いて検討した報告は皆無に等しく、またこれに及ぼすカテコラミンの影響についても、サブタイプ間で相違があるか否かなど不明の点が多い。本研究では、LQT1 および LQT2 症例で、87 点という多極の体表面心電図を記録し、エピネフリン投与による QTd、TDR の変化につき検討した。

1. LQT1、LQT2 患者における、定常状態での心室筋の貫壁性および空間的再分極相のばらつき

本研究結果におけるエピネフリン投与前のデータを比較すると、TDR の指標である平均 Tc peak-end 時間は LQT1 群、LQT2 群で健常者群より有意に延長していたが、LQT1 群、LQT2 群間では有意な変化は認められなかった。一方 QTd の指標である、QTc-end dispersion、QTc-peak dispersion についても、LQT1 群、LQT2 群で健常者群より有意に大であった。しかし、LQT1 群、LQT2 群間では有意な変化は認められなかった。

以上より、先天性 QT 延長症候群では、交感神経・副腎髄質系緊張増大のない定常状態でも QTd および TDR は健常者に比して増大していたが、LQT1 群、LQT2 群間には差がないことが明らかとなった。

2. LQT1、LQT2 患者における心室筋再分極相のばらつきに対する、エピネフリンの影響

心室筋細胞では、カテコラミン刺激によって Ca activated I_{Ks} 、ICL(Ca) current、Na / Ca exchange current 等の電流が増大する。健常者では、Na / Ca exchange current に対して、相対的に Ca activated I_{Ks} および ICL(Ca) current の増大が大きく、外向き電流となるために、活動電位持続時間および QT 時間は短縮する。また、心内膜外層には M 細胞という細胞の存在する領域があるが、この細胞には相対的に Ca activated I_{Ks} が少ないために、カテコラミンによる外向き電流の増加が少なく、心外膜領域、心内膜領域と比して、活動電位持続時間および QT 時間の短縮が軽度である。そのため活動電位持続時間が一番長くなる。結果的に M 細胞領域が体表面心電図上の T 波終末を規定することになる。

本研究結果では、エピネフリンは平均 Tc peak-end 時間および QTc-end dispersion を、LQT1 群で、健常者群のみならず LQT2 群と比しても有意に増大させた。LQT1 では Ca activated I_{Ks} が障害されていることが知られており、カテコラミンにより心外膜や心内膜の活動電位が健常者同様の变化しかしないのに対して、もともと Ca activated I_{Ks} の少ない M 細胞領域では、Ca activated I_{Ks} が障害を受ける事で、

更に外向き電流が増加せず（むしろ内向き電流が増加して）活動電位持続時間が延長し、著明に貫壁性再分極相のばらつきが増大したものと考えられる。一方 LQT2 では Ca activated I_{Ks} ではなく Ca activated I_{Kr} が障害をうけており、そのため M 細胞領域での活動電位持続時間および QT 時間の延長は LQT1 と比して軽度であったものと考えられる。すなわち交感神経刺激が LQT の中でも特に LQT1 で空間的および貫壁性再分極相のばらつきを増大させ、致死的不整脈を引き起こす可能性が強いが、このことを臨床的に支持する結果が本研究により初めて得られた。

総括

エピネフリンは、LQT1、LQT2 群ともに健常人と比較して、貫壁性および空間的再分極相のばらつきを著明に増大させた。

更に、エピネフリンにおける貫壁性および空間的再分極相のばらつきは LQT1 では LQT2 より顕著であった。本研究は、LQT1 患者が LQT2 患者に比し、交感神経・副腎髄質系活動増大に対しより過敏であることの根拠を示した初めての研究である。

引用文献




- (1). Shimizu W, Antzelevitch C. : Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome : effects of β -adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. ; Circulation 1998, 98 : P2314 – 2322.
- (2). Yan GX, Antzelevitch C. : Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. ; Circulation 1998, 98 : P1928 – 36.
- (3). Shimizu W, Antzelevitch C. : Differential response to beta - adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. ; Journal of the American College of Cardiology 2000, 35 : P778 – 86.

参考論文

- 1). Wataru Shimizu, Kiyotaka Matsuo, Masahiko Takagi, Yasuko Tanabe, Takeshi Aiba, Atsushi Taguchi, Kazuhiro Suyama, Takashi Kurita, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura : Body Surface Distribution and Response to Drug of ST Segment Elevation in Brugada Syndrome. ; Journal of Cardiovascular Electrophysiology, Vol.11 No.4 April 2000 : P396 – 404

2). Wataru Shimizu, Yasuko Tanabe, Takeshi Aiba, Masashi Inagaki, Takashi Kurita, Kazuhiro Suyama, Noritoshi Nagaya, Atsushi Taguchi, Naohiko Aihara, Kenji Sunagawa, Kazuhumi Nakamura, Tohru Ohe, Jeffrey A. Towbin, Silvia G Priori, Shiro Kamakura : Differential Effects of Beta-Blockade on Dispersion of Repolarization in the Absence and Presence of Sympathetic Stimulation Between the LQT1 and LQT2 Forms of Congenital Long QT Syndrome. ; Journal of the American College of Cardiology Vol.39 No.12 2002 : P1984 – 1991

学位論文の審査結果の要旨

| | | | |
|--|--------|----|-------|
| 報告番号 | 第 号 | | |
| 学位の種類 | 博士(医学) | 氏名 | 田邊 康子 |
| <p>審査委員長 菊池 健次郎 </p> <p>審査委員 高井 章 </p> <p>審査委員 坂本 尚志 </p> | | | |
| <p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Sympathetic Stimulation Produces a Greater Increase in both Transmural and Spatial Dispersion of Repolarization in LQT1 than LQT2 Forms of Congenital Long QT Syndrome</p> <p>(先天性 QT 症候群のうち LQT1 患者では、LQT2 患者に比して、交感神経刺激による貫壁性および空間的再分極相のばらつきが大きい)</p> | | | |
| <p>先天性 QT 延長症候群 (LQT) は、心室筋の電氣的再分極相のバラツキ増大を示す心電図の QT 時間の延長を伴い、多形心室性頻拍や心室細動などの致死性不整脈を発現し、突然死を発症する遺伝性イオンチャネル異常疾患である。LQT のサブタイプである LQT1、LQT2 は、それぞれ全 LQT の 50%、45% と、その大部分を占め、かつ、临床上、交感神経・副腎髄質系の活性増大 (つまり、血中カテコールアミン増加) 時に頻拍あるいは失神発作が誘発され易いことが、通常の 12 誘導心電図を用いた検討により示されている。しかし、この 2 つのサブタイプ間でカテコールアミンによる心室筋の再分極相のバラツキの差異の有無は明らかではなく、かつ、12 誘導以上の多数の体表面心電図を用い詳細に検討した報告はない。</p> <p>そこで論文提出者らは、これらを明らかにすべくまず、87 点体表面心電図を採用した。次いで、空間的再分極相のバラツキの指標である体表面心電図の最大 QT 時間と最小 QT 時間の差 (Bazett's の式で心拍補正し、QTc dispersion : QTcd)、その領域の心内膜から心外膜にわたる</p> | | | |

貫壁性再分極相のバラツキ (Transmural dispersion of repolarization : TDR) の指標である体表面心電図波形の T 波の頂点と終末点の差 (Bazett's の式で心拍補正して $QTc_{end} - QTc_{peak} = Tc_{peak-end}$ 時間) を用いた。本研究の目的、方法、危険性についての informed consent の得られた LQT1: 13 例、LQT2: 6 例と健常者: 7 例におけるエピネフリン (Epi: $0.1 \mu\text{g/kg/min}$, 3~5 分間持続静脈内) 投与前後の再分極相のバラツキの差から両サブグループ間の不整脈源性を評価した。

まず、貫壁性再分極相のバラツキとこれに及ぼす Epi の影響を検討した。平均 QTc_{end} および QTc_{peak} 、 $Tc_{peak-end}$ は、Epi 投与前は LQT1、LQT2 間に有意な差はみられなかったが、いずれも健常者に比し有意な高値を示した。次いで Epi 投与による変化をみると QTc_{peak} は LQT1、LQT2、健常者のいずれにおいても有意な変動を示さなかった。一方、 QTc_{end} は健常者で有意な変動を示さないのに対し、LQT1、LQT2 ではいずれも有意に延長し、その程度は LQT2 に比し LQT1 で有意に大であった。その結果、貫壁性再分極相の平均のバラツキの指標である $Tc_{peak-end}$ は Epi 投与により LQT1、LQT2 とも有意に増大し、その増大度はとくに LQT1 で顕著であることが明らかとなった。

次に、空間的再分極相のバラツキと、これに及ぼす Epi の影響を検討した。その結果、 QTc_{end} dispersion、 QTc_{peak} dispersion は Epi 投与前はいずれも LQT1、LQT2 間では有意な差異は認められなかったが、いずれも健常者より有意な高値を示した。次いで Epi 投与による変化を検討すると、 QTc_{peak} dispersion はいずれの群においても有意な変動を示さなかったのに対し、 QTc_{end} dispersion は健常者では不変であったが、LQT1、LQT2 ではいずれも有意に増大し、その増大度は LQT2 に比し LQT1 で有意に大であった。

これらの結果から、論文提出者らは、Epi 投与前に健常者に比し既に増大している LQT1、LQT2 の貫壁性および空間的再分極相のバラツキは Epi 投与により更に増大し、この増大の程度は LQT2 に比し LQT1 でより大きく、交感神経・副腎髄質系の活性亢進時の不整脈源性は LQT1 でより大きいことが初めて明示されたと述べている。

本論文は、先天性 QT 延長症候群中、頻度の高い 2 つのサブタイプのうち外向き K 電流である Ca activated I_{ks} の障害が存在する LQT1 が Ca activated I_{kr} の障害を有する LQT2 より交感神経・副腎髄質系の活性増大時の貫壁性および空間的再分極相のバラツキがより大きく、これが致死性不整脈発現に寄与する可能性の高いことを臨床的に初めて示した。また、本論文は、この領域の一流誌の一つである Journal of American College of Cardiology に掲載されており、当該領域の研究の発展に資すること大と考えられる。

論文提出者に対する本論文の内容および関連領域に関する試問に対し、適切かつ明解な回答が得られ、学力も十分と判断された。以上より、本審査委員会は本論文が学位に値すると判定した。