

学位論文の要旨

学位の種類	博士	氏名	アハメド・アブドゥルカリム・タリブ
<p>学位論文題目</p> <p>Risk stratification approach in patients with lethal ventricular arrhythmias using the QT dynamics</p> <p>QT動態を用いた致死的不整脈患者のリスク層別化に関する研究</p> <p>共著者名</p> <p>佐藤伸之、長谷部直幸</p> <p>未公表</p> <p>研究目的</p> <p>日本では年間6万人の心臓突然死患者の発生が推計され、その原因として不整脈死が大きな割合を占めるものと推察されている。致死的不整脈の中でも、我が国では、いわゆる特発性心室細動患者の頻度が高く、その代表疾患であるBrugada症候群のスクリーニングとリスク層別化が大きな問題となっている。Brugada型心電図波型は健診受診者の約0.5%に認められるものの、無症候性と症候性の鑑別点すら未だ明らかでは無い現状に有る。本症候群と確定した症例の約2割にNaチャンネル遺伝子(SCN5A)の異常、もしくはCaチャンネル、Kチャンネル(Ito)の異常が認められている。一方、これまで正常亜型と考えられてきた早期再分極症候群の中にも、心室細動発作を起こす症例の存在が近年報告され、K_{ATP}チャンネルの異常が原因遺伝子の一つとして同定された。同波形も一般人口の約5・10%に認められるため、Brugada型心電図波型と同様、その中から突然死予備群をいかに見つけ出すかが重要課題となっている。</p> <p>これまで、心疾患や不整脈患者の予後予測には心拍変動解析が用いられてきたが、近年、ホルター心電計を用いたQT動態(QT-RR関係)が心疾患患者のリスク層別化に、より有用である可能性が示唆されている。また、最近、心電図上のT_{peak}-T_{end}(T_{p-e})、T_{p-e}/QT ratioが心筋再分極過程の不均一性を反映する新しい非侵襲的な心電図リスク指標として注目を集めている。本研究は、これらの新しい心電図指標が致死的不整脈のリスク層別化に役立つか否かを検討した。さらに、近年gadolinium(Gd)造影心臓MRI検査で、心筋障害部位に一致して遅延造影(Late gadolinium enhancement:LGE)の認められることが注目されており、上記の各種心電図指標と心臓MRIのLGEの程度との間に相関があるか否かも検討した。</p>			

※用紙の大きさは、A4判とし23×17cmの枠内におさめ、ワープロ等で印字すること。

※用紙は、各自で作成すること。

材料・方法

Ela Medical社製spider view解析器を用いて終日のQTa(QRS onset to the apex of the T wave)/RRおよびQTe (QRS onset to the end of the T wave) /RR関係を求め、day-time (6時から22時:DT)とnight-time(22時から6時:NT)に分けて解析した。QTは24時間記録をもとに30秒間隔で取得された2880のtemplateに変換され、noiseや期外収縮が除外された後、Q波からT波の頂点までの時間(QTa)、とT波の終点までの時間(QTe)を計測した。また心拍変動の非スペクトル解析指標として、ASDNN (average standard deviation of the normal RR intervals), SDNN (standard deviation of the normal to normal intervals), pNN50 (percent of the difference between adjacent normal RR intervals that were greater than 50 msec), RMSSD (root mean square of the successive difference)を、周波数領域解析指標として 低周波成分(LF)、高周波成分(HF)とその比(LF/HF) を計測した。また一部の症例ではTpeak-Tend (Tp-e) 間隔, Tp-e/QT 比を求めた。さらに、心臓MRI検査を施行し得た症例に関し、LGEスコアとQT/RRの関係を検討した。

対象は特発性心室細動(I群)11例(Brugada症候群5例、早期再分極症候群に伴う心室細動6例、男性9例、女性2例、平均 54 ± 11 才)、不整脈発作のないBrugada型心電図波形症例(BT群)31例(男性29例、女性2例、平均 47 ± 18 才)、早期再分極症例(ER群)60例(男性 45例、女性 15例、平均 43 ± 21 才)、心室頻拍もしくは心室細動を呈した器質的心疾患患者(O群)32例(男性20例、女性12例、平均 59 ± 14 才)、健常対照例32例(男性16例、女性16例、平均 43 ± 23 才)の計166例である。

統計解析は、student paired testを用い、 $p<0.05$ を有意差ありと判断した。また必要に応じてMann-Whitney testも併用した。

成 績

平均心拍数($62.9\pm 11.2/\text{min}$)、日中心拍数($67.7\pm 14.1/\text{min}$)はI群で有意に低かった($p<0.01$)。average QT ($458.0\pm 35.6\text{ms}$)、diurnal QT($428.9\pm 43.3\text{ms}$) および QTc($455.7\pm 36.5\text{ms}$)、nocturnal QT($462.2\pm 42.5\text{ms}$)および QTc ($457.9\pm 31.5\text{ms}$)はO群で有意に延長していた。Nocturnal pNN 50($10.9\pm 13.1\%$)、rMSSD($37.3\pm 35.5\text{ms}$)、SDANN($120.8\pm 26.5\text{ms}$)、およびHF($175.5\pm 165.6\text{ms}$)はI群で有意に低下しており、nocturnal LF/HF(5.01 ± 3.97)もI群で有意に増加していた($p<0.01$)。一方 pNN 50 ($14.1\pm 13.1\%$)はER群で有意に増加していた($p<0.05$)。他方、pNN 50($6.5\pm 9.8\%$)、rMSSD($31.5\pm 22.5\text{ms}$)、ASDNN($44.2\pm 14.3\text{ms}$)、LF($398.9\pm 710.8\text{ms}$)、HF($162.7\pm 180.0\text{ms}$)は O群で有意に低下していた。QTa/RR および QTe/RR のslopeはI 群(0.12 ± 0.02 , 0.12 ± 0.02)がC群(0.17 ± 0.04 , 0.17 ± 0.03)、BT群(0.15 ± 0.02 , 0.15 ± 0.03)、ER群(0.15 ± 0.04 , 0.15 ± 0.03)、O群(0.23 ± 0.05 , 0.24 ± 0.04)に比して有意に低下し、一方 O群では両指標が有意に増加していた。同様の傾向はQTa/RR(day-time), QTe/RR(day-time)のslopeでも認められた。QT/RR slopeをI, B, ER群の3群間で比較すると、QTa/RR(day-time) のslopeはI群でBT 群, ER群に比して有意に低下していた(0.11 ± 0.03 vs. 0.14 ± 0.02 vs. 0.14 ± 0.04 , $p<0.001$)。他方、QTa/RR(night-time), QTe/RR(night-time) のslopeは3群間で有意差がなかった(0.11 ± 0.02 vs. 0.12 ± 0.03 vs. 0.13 ± 0.04 , 0.12 ± 0.03 vs. 0.12 ± 0.03 vs. 0.13 ± 0.04)。QT-RR (DT)/QT-RR (NT)を C,

I, BT, ER, O群間で比較するとQTa-RR(DT)/QTa-RR(NT), QTe-RR (DT)/QTe-RR (NT)ともにI群がC, BT, ER, O群に比して有意に低かった(1.02±0.23 vs. 1.24±0.31 vs. 1.27±0.36, vs. 1.18±0.40 vs. 1.40±0.30, 0.81±0.24 vs. 1.19±0.29 vs. 1.18±0.35, vs. 1.06±0.34 vs. 1.34±0.25)。

Tp-e, Tp-e/QTをI群、ER群、C群間で比較すると、Tp-eとTp-e/QTはI群でER群より有意に増加しており(Tp-e: 84±13ms vs. 68±14ms, P= 0.002, Tp-e/QT: 0.21±0.04 vs. 0.17±0.03, P= 0.006), 一方、C群とER群間には有意差がなかった(Tp-e: 71±9 vs. 68±14, P= 0.3, Tp-e/QT: 0.18±0.02 vs. 0.17±0.03, P= 0.2)。

心臓MRIを施行し得た34例の検討では、QTe/RRおよびQTa/RRはLGE(+)症例でLGE(-)症例に比し有意に急峻化していた(0.216±0.030 vs. 0.123±0.026 (p<0.001), 0.184±0.031 vs. 0.132±0.023 (p<0.001)), また両slopeはtotal LGE scoreと有意な相関を示した(r=0.84 (p<0.001), r=0.69 (p<0.001))。LGE(+)の症例では、QTe/RR Day/Night比(1.36±0.37 vs. 0.93±0.37 (p<0.01)), QTa/RR Day/Night比(1.34±0.29 vs. 1.09±0.33 (p<0.05))ともにLGE(-)の症例に比して有意に大きかった。

考 案

本研究では、虚血性心疾患、心筋症などの器質的心疾患患者に加え、近年注目を集めているBrugada症候群と早期再分極症候群について着目し、致死的不整脈のリスク層別化における新規心電図指標の有用性について検討した。これまで、致死的不整脈のnon-invasive markerとしてQT dispersionが有力視されていたが、ある一断面の指標であるため有用性は乏しいとの報告が出され、代わってQTの日内変動を解析するQT/RR関係が注目されるに至った。本研究により器質的心疾患患者では頻脈時にQTが過剰に短縮し、徐脈時にQTが過剰に延長するhyper-adaptation patternを呈することが明らかになった。一方、Brugada症候群や心室細動合併早期再分極症候群では、頻脈時も徐脈時にもQTが短縮するhypo-adaptation patternを示すことが明らかになった。また心臓MRIのLGE所見との対比によりhyper-adaptation groupでは明らかな心筋の障害、線維化が進行しているのに対して、hypo-adaptation groupではマクロの心筋障害はほとんど認められず、channelopathyを主体とするミクロの異常が存在する可能性が示唆された。さらに今回我々は、特発性心室細動患者のQT/RR動態では、正常な概日リズム(QT/RR slopeが昼間は急峻、夜間は平坦)が障害されていることを初めて明らかにした。これはNaチャンネル(SCN5A)の異常では説明し難く、近年報告されているL型CaチャンネルやItoチャンネルの異常で説明可能な所見である。すなわち本指標は、潜在的な遺伝子異常を反映する新しいnon-invasive risk markerになり得るものと考えられた。

心拍変動解析では、特発性心室細動患者で副交感神経の指標であるpNN 50, rMSSD, SDANNとHFが夜間に有意に低下しており、心室細動発作のないBrugada症候群や早期再分極症候群と明らかな相違を示した。早期再分極症候群に特徴的なJ波は心内膜と心外膜におけるItoチャンネルの分布の差で顕在化し、副交感神経刺激で増大する。本研究でも心室細動発作のない早期再分極患者ではpNN50が有意に高値で徐脈傾向を示し、迷走神経過緊張状態が示唆された。一方、心室細動を伴った早期再分極患者では心拍数に関係なくQT/RR slopeが平坦化しており、両者の鑑別に有用であると考えられた。さらに心内膜と心外膜における再分極過程

の不均一性を反映するとされるTp-eと Tp-e/QT は、特発性心室細動群で有意に増大しており、QT/RR関係、心拍変動指標、Tp-e、Tp-e/QTを組み合わせることにより、より確実なリスク層別化を行い得る可能性が示された。

結 論

特発性心室細動患者では、終日QT/RR slopeが平坦化する概日リズムの障害が認められるのに対し、不整脈発作のないBrugada症候群患者や早期再分極患者では日中にQT/RR slopeが急峻化し、夜間にQT/RR slopeが平坦化する通常の概日リズムが認められた。QT/RR slopeのDay/Night ratioと心拍変動、Tp-e/QTを組み合わせることにより、Brugada型心電図、早期再分極症候群におけるハイリスク症例を層別化できる可能性が示唆された。

引 用 文 献

- 1) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. N Engl J Med 2008; 358:2016-233
- 2) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2009 ; 2:495-50.
- 3) Cygankiewicz I, Zareba W, de Luna AB. Prognostic value of Holter monitoring in congestive heart failure. Cardiol J 2008; 15:313-323




(重要な引用文献3編以内を掲載すること。)

参 考 論 文

1. Tashiro N, Sato N, Talib Ahmed, Talib Ali, Saito E, Okura M, Yamaki M, Nakagawa N, Sakamoto N, Ota H, Tanabe Y, Takeuchi T, Akasaka k, Kawabe J, Kawamura Y, Hasebe N : Brugada syndrome case: Difficult differentiation between a concealed form and tricyclic antidepressant-induced Brugada sign. Inter Med 48: 1535-1539, 2009
2. Nimura A, Sato N, Sakuragi H, Koyama S, Maruyama J, Talib Ahmed, Nakagawa N, Sakamoto N, Ota H, Tanabe Y, Takeuchi T, Kawamura Y, Hasebe N. : Recovery of Advanced Atrioventricular Block by Cilostazol. Intern Med. 2011;50:1957-61. 2011 Sep 15.

(参考論文5編以内を掲載すること。)

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	アハメド・アブドゥル・カリム・タリブ
<hr/> <p>審査委員長 高井 章 </p> <hr/> <p>審査委員 赤坂 伸之 </p> <hr/> <p>審査委員 長谷部 直幸 </p>			
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Risk stratification approach in patients with lethal ventricular arrhythmias using the QT dynamics</p> <p>「QT 動態を用いた致死的不整脈患者のリスク層別化に関する研究」</p>			
<p>【目的】24 時間心電図における QT 動態の分析に基づいて、致死的不整脈の危険度を層別化することを試みた。</p> <p>【方法】24 時間心電図において、Q から T の頂上までの時間(QTa)、Q から T の終わりまでの時間(QTe)を計測し、RR 間隔に対してプロットとり、勾配を算出した。</p> <p>対象は、特発性心室細動 11 例(I 群; うち Burgada 症例 5 例、早期再分極症候群に伴うもの 6 例)、不整脈発作のない Burgada 型心電図波形症例 31 例 (BT 群)、早期再分極症例 60 例 (ER 群)、心室頻拍または心室細動を呈した器質的心疾患患者 32 例(O 群)、健常対象例 32 例の合計 166 例。</p> <p>うち、心臓 MRI を施行しえた 34 例については late gadolinium enhancement (LGE)スコアとの関連の比較を行った。</p>			

【主な結果】

1. 対照群では、QT/RR の勾配が夜間に約 20%平坦化する概日変化が観察された。この概日変化は BG 群、ER 群および O 群では、定性的に保存されていたが、I 群では失われていた。
2. BG 群および ER 群では QT/RR の平坦化が、O 群では逆に先鋭化が観察された。(これは前者では脈拍の変化による QT 間隔の自動調節が低下、後者では逆に更新していることを意味する。)
3. 心臓 MRI を施行しえた 34 例の検討では、LGE(+)症例で LGE(-)の症例に比し QT/RR の有意な急峻化が認められた。また、QT/RR は total LGE スコアと有意な正の相関 ($R=0.7-0.8$; $P<0.001$)を示した。LGE(+)の症例では QT/RR 勾配の昼/夜の比が、LGE(-)の症例に比べて有意に大きかった。

【評価】

この研究で示された 24 時間心電図の QT 動態の分析手順は、致死的不整脈の非侵襲的データに基づくによる層別化の有用な手法と認められる。

I 群において QT/RR 動態の概日リズムが障害されていることを初めて明らかにした点は、特に高く評価できる。

論文提出者は、3 名の審査員による個別の口頭試問において、本論文の内容とその重要性について明確に説明し、また、関連領域についての試問でも適切な回答を与えた。それにより、当人がこの領域において十分な知識と経験を有することを確認できた。

以上より、本審査委員会は、本論文が学位授与に値するものと判定した。