

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 川村 美朋子 |
| 学位の種類 | 博士 (医学) |
| 学位記番号 | 博士 甲第 675 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 5 年 3 月 7 日 |
| 学位論文題目 | Seasonal and Circadian Distributions of Cardiac Events in Genotyped Patients With Congenital Long QT Syndrome (遺伝子診断された遺伝性 QT 延長症候群の患者における心イベントの季節および日内分布に関する検討) |
| 審査委員 | 主査 教授 松浦 博 副査 教授 三浦 克之 副査 教授 清水 猛史 |

論文内容要旨

| | | | |
|---|--|--------------|------------------|
| *整理番号 | 000 | (ふりがな) 氏名 | かわむらみほこ 川村美朋子 |
| 学位論文題目 | Seasonal and Circadian Distributions of Cardiac Events in Genotyped Patients With Congenital Long QT Syndrome (遺伝子診断された QT 延長症候群の患者における心イベントの季節および日内分布に関する検討) | | |
| <p>【目的】 陳旧性心筋梗塞や肥大型心筋症、特発性拡張型心筋症のような器質的心疾患を伴う患者における心イベントは、一般的に冬、日中に多いとされている。しかし、家族性 QT 延長症候群 (以下 LQTS) や Brugada 症候群のような非器質的心疾患については報告がない。そこで我々は、遺伝子診断された QT 延長症候群の患者における心イベントの季節および日内分布に関する検討をおこなった。</p> <p>【方法】 1979~2006 年の期間中、滋賀医科大学附属病院と国立循環器病センターにて遺伝子診断された LQTS の患者 196 名 (平均年齢 32±19 歳) を対象とした。196 名の遺伝子型は LQTS Type1 (以下 LQT1) 86 名、LQTS Type2 (以下 LQT2) 95 名、LQTS Type3 (以下 LQT3) 15 名であった。心イベントは前失神、失神、心停止と定義した。</p> <p>季節は 12~2 月を冬、3~5 月を春、6~8 月を夏、9~11 月を秋、一日の時間区分は 0:00-5:59 を夜間、6:00-11:59 を午前中、12:00-17:59 を午後、18:00-23:59 を夕刻と定義した。心イベントの誘因は運動、精神活動、安静及び睡眠中と分類した。</p> <p>【結果】 対象患者の女性の割合は、LQT1 と LQT2 では 70%であるのに対し、LQT3 では 40%であった。心イベントの総回数は、LQT1 は 223 回/26 年、LQT2 は 550 回/33 年、LQT3 は 59 回/25 年であった。心イベント発症の季節は遺伝型毎に明らかな差が認められ、LQT1 は夏に多く ($P<0.001$)、LQT2 は夏から秋に多く ($P<0.001$)、LQT3 では冬に減少していた ($P=0.003$)。日内分布も遺伝型毎に差があり、LQT1 は午後に多く ($P<0.001$)、LQT2 は午前中に多かったが ($P<0.001$)、LQT3 では有意差を認めなかった。心イベントの誘因については、LQT1 の患者は運動中に多く、LQT2 の患者では特に有意差は認めないものの、突然の電話やベルに驚いた時、恐怖・不安・怒りなどの精神的ストレスが多く関与していた。LQT3 患者での心イベント発症は安静時・睡眠中が多かった。</p> <p>【考察】 遺伝性 LQTS は、種々の心筋細胞イオンチャネルの異常が原因であることが解明されている。LQTS の Type1,2,3 は、原因となっているチャネルおよびコードしている遺伝子が異なる。またそれぞれのチャネルをコントロールしている因子が違っており、疾患発症には様々な要因が関与している。</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。

LQT1 では交感神経刺激 (アドレナリン) によって電流量が増加する遅延整流 K チャネル電流(I_{Kr}) が障害されているため、運動などの脈拍増加時に著明な QT 延長を呈し、運動時の高率な心イベント発生と関与している。LQT2 ではエピネフリン(α 刺激) により変動する遅延整流 K チャネル電流 (I_{Kr}) が障害されているため、覚醒時や驚愕時に発作が出やすい。LQT3 は Na チャネル電流(I_{Na})の障害により発症する。 I_{Na} をコントロールする因子は明確にされていないが、同じ Na チャネル病である Brugada 症候群も夜間安静時に心イベントの発生が多い。Brugada 症候群については、副交感神経有意の時、交感神経支配と副交感神経支配の著明な変化の際に発作が起こりやすい。そのため、 I_{Na} を調節する因子が、Brugada 症候群と同様に LQT3 の日内変動にも影響を及ぼしていると考えられる。

LQTS は様々な要因が関与して発症する疾患であるため、季節および日内変動に関する我々の研究結果の理由を一つに特定することは難しい。しかし LQT1 の患者で心イベントが夏に多い理由として、水泳やランニングなどの活動に参加する機会が多く、子供であれば日中に屋外で遊ぶことが多いためと考えられる。LQT1 の心イベントの多くが、運動中に起こるというこれまでの報告を裏付ける結果となった。LQT2 の患者の心イベントが夏から秋に多いことはあまり知られていない。血清 K レベルの季節による変動が要因の一つになっているのではないかと考える。遅延整流 K チャネル電流 (I_{Kr}) は細胞外 K 濃度依存性であり、細胞外 K 濃度の上昇で増大する。例えば、K 摂取により安静時 QTc は短縮する。大量の発汗と水分摂取により K が喪失するため、血清 K レベルが冬より夏に著明に低下することが要因と考える。LQT3 の患者の心イベントは有意に冬が少なかった。LQT3 と Brugada 症候群はいずれも Na チャネルの α サブユニットをコードする SCN5A 遺伝子が関与している。この SCN5A 遺伝子の変異により、Na チャネル電流が増加すれば LQT3 に、減弱すれば Brugada 症候群となる。前述したように sodium channelopathy として臨床症状が overlap している症例も報告されている。しかし今回の我々の報告では、LQT3 に関しては全体のイベント数も少なく更なる検討が必要と考える。

心イベントの日内分布については、交感神経活動の影響があると考えられる。交感神経活動は日中または起床時により高いため LQT1 患者の心イベントが日中に多いと考えられる。LQT2 患者心イベントの発生頻度が有意に高かったのは、目覚まし時計が鳴ったとき、起床後の直立歩行、洗顔や歯磨きなどをする早朝であった。LQT2 患者の QTc 延長の特徴として、一過性にエピネフリンを静脈投与した直後に延長し、定常状態ではベースラインレベルに戻る事が証明されている。つまり、交感神経活動やカテコールアミンの初期増加が心イベントを発生させることを示唆している。したがって上記のような行動の際に発作が多いといえる。日内分布においても、LQT3 の患者は心イベントの発生率が低いために結論を出すことは困難であった。しかし、季節分布と同じく、傾向が Brugada 症候群の日内分布と非常に似ており、夜間に増加した迷走神経活性が関与していると考えられる。

【結論】 遺伝子診断された QT 延長症候群の患者における心イベントの季節と日内分布は遺伝型毎に明らかな差が認められた。特に LQT1 患者と LQT2 患者については、心イベント発症の病態を裏付ける結果となった。

学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|-----|----|---------------------|
| 整理番号 | 680 | 氏名 | 川村 美 _ミ 子 |
| 論文審査委員 | | | |
| (学位論文審査の結果の要旨) | | | |
| <p>本研究は、遺伝性 QT 延長症候群 (LQTS) 患者の心イベントの季節および日内分布を検討するために、1979～2006 年の期間中に滋賀医科大学医学部附属病院と国立循環器病センターにおいて遺伝子診断され、経過観察を行った 196 名の LQT 患者 (LQT1, 86 名; LQT2, 95 名; LQT3, 15 名) を対象として検討を行った。季節を 4 区分 (春: 3～5 月、夏: 6～8 月、秋: 9～11 月、冬: 12～2 月)、日内を 4 区分 (夜間: 0:00-5:59、午前中: 6:00-11:59、午後: 12:00-17:59、夕刻: 18:00-23:59) して、前失神、失神、心停止の発生を解析して、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> LQT1 患者の心イベントは夏に多く ($P<0.001$)、LQT2 患者の心イベントは夏から秋に多かった ($P<0.001$)。一方、LQT3 患者の心イベントは冬に著明に少なかった ($P=0.003$)。 LQT1 患者の心イベントは午後に ($P<0.001$)、LQT2 の患者の心イベントは午前に多かった ($P<0.001$)。LQT3 患者では有意な日内変動は認められなかった。 <p>本論文は、LQTS 患者の心イベントの季節および日内分布と遺伝型との関連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合格したので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> | | | |
| (総字数 583 字) | | | |
| (平成 25 年 1 月 29 日) | | | |