

氏 名	道智 賢市
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博士 甲第 682 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	Flecainide reduces ventricular arrhythmias via different actions from β -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (カテコラミン誘発性心室性頻拍症において flecainide は β 遮断薬とは異なった作用で心室性不整脈を抑制する)
審査委員	主査 教授 浅井 徹 副査 教授 岡村 富夫 副査 教授 野坂 修一

論文内容要旨

※整理番号	687	(ふりがな) 氏名	道智賢市 <small>どうちけんいち</small>
学位論文題目	<p>Flecainide reduces ventricular arrhythmias via different actions from β-blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (カテコラミン誘発性心室性頻拍症において flecainide はβ遮断薬とは異なった作用で心室性不整脈を抑制する)</p>		
<p>【目的】カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT) は、カテコラミン刺激によって心室頻拍発作を生じる遺伝性疾患である。安静時心電図や形態学的には異常を認めず、運動および心理的ストレスにより、心室性不整脈 (ventricular arrhythmia: VA) が誘発され突然死の原因となる。カテコラミン刺激によって筋小胞体表面にある ryanodine receptor type2 (RyR2) 複合体が活性化され、Ca^{2+} イオンが細胞質へ放出される。原因遺伝子として RyR2 や calsequestrin が指摘されている。第一選択薬としてβ遮断薬が推奨されるが、その効果は十分ではない。また植え込み型除細動器は突然死予防のために使用されるが、有痛性電気ショックにより交感神経活動の亢進を招き、ICD malignant cycle から死亡する例もある。最近になって、臨床的に抗不整脈薬の flecainide (クラス1: Naチャンネル遮断薬) が CPVT の運動誘発性 VA を抑制することが示された。しかし、既存の治療法と flecainide の運動時不整脈抑制効果は十分に検討されていない。</p> <p>【方法】日本で臨床的に診断された CPVT の発端者及び家族症例を対象とした。RyR2 遺伝子異常を持つ CPVT 患者で、β遮断薬および Ca 拮抗薬にて発作再発した患者を抽出した。Bruce protocol を用いての運動負荷検査を各々の患者につき以下の状態において行った。(1. 薬物治療前 2. β遮断薬±Ca拮抗薬 3. 2. に flecainide を追加投与) 運動負荷を中止する重大な状況 (心室頻拍など) に至るか、目標心拍数に到達するまでは負荷を継続した。運動時間、心拍数、負荷量、単位時間当たりに発生する心室電位を単発性期外収縮から心室頻拍にいたるまで各々の個数を評価した。不整脈発生開始の心拍数に関しては、直前の RR 間隔より算出した。VA の重症度を4段階に評価した。</p> <p>【結果】4家系、5名の RyR2 遺伝子異常を有する CPVT 患者において運動負荷検査を施行した。初発不整脈発作は 8 ± 6 歳。flecainide が開始されたのは 19 ± 11 歳であった。2名の患者では、flecainide 投与後に徐脈のためβ遮断薬が減量された。この試験中は flecainide による副作用は認められなかった。flecainide 投与後に心電図にて、PR 間隔の延長を認めた。QRS 幅や QTc については変化なかった。</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。

(続 紙)

初めに無投薬と β 遮断薬投与とで比較した。2名に関しては、重症不整脈が容易に誘発されるため無投薬での運動負荷は施行できなかった。 β 遮断薬は1名でVAを有意に減少させたが、残り2名では心室頻拍を抑制できなかった。また β 遮断薬は運動負荷に対する心拍数上昇を抑制した。しかし不整脈重症度や、VA発生開始の心拍数は変化しなかった。負荷終了理由は、心室性不整脈頻発であった。

次に、5名全員において β 遮断薬投与と、flecainide追加投与で比較した。1名で発作への恐怖により負荷不十分で検査終了したが、 β 遮断薬投与時と同じ負荷量においてVAは発生しなかった。flecainideは残りの4名中3名で心室頻拍を抑制した。VA発生の4名で、発生開始の心拍数と運動負荷量についてみると、運動負荷量に対する心拍数上昇はflecainideの投与前後にて変化が無かったが、flecainideはVA発生開始時の運動負荷量を上昇させ、同時にVA発生時の心拍数を上昇させた。

flecainide投与後の観察期間は 17 ± 2 月。4名については投与薬剤の変更はなく、不整脈発作の自覚症状はなかった。負荷試験後、 β 遮断薬を中止された1名について、投与17か月目に意識消失発作をきたした。速やかに β 遮断薬を再開し、その後は発作抑制されている。

【考察】 β 遮断薬は心拍数上昇を抑制し、VA発生開始までの負荷量を増加することができたが、不整脈発生開始の心拍数を変化させなかった。一方、flecainideを追加するとVA発生開始の心拍数を上昇させ、高い心拍数でもVAを抑制した。

近年、flecainideが直接的にRyR2の開閉率を低下させ、 Ca^{2+} イオンの流出を低下させることが分かった。また既に知られる Na^+ チャネル遮断作用により、 Na^+/Ca^{2+} 交換輸送が抑制され細胞内 Ca^{2+} 濃度が低下する。更に最近の知見では、flecainideが内向き整流性カリウムチャネル(Kir2.1)に対して、 K^+ イオンの細胞内流入を亢進させる作用が指摘されており、その結果心室筋の静止膜電位を安定化させることで撃発活動の発生を抑制すると考えられる。このような多様な作用がflecainideのCPVTへの効果を支持すると考えられた。

【結論】flecainideは β 遮断薬とは異なった方法で、CPVTのVAの発生を抑制する

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	687	氏名	道智 賢市
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、運動時の 2 方向性心室頻拍を特徴とし、心臓突然死を引き起こす遺伝性疾患であるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍症 (CPVT) に関して、同患者の新たな治療薬である flecainide の効果を検討するために、全国から寄せられた 50 例の CPVT 症例において滋賀医科大学で遺伝子診断した 28 症例のうち、既存治療では発作抑制が十分でない 5 症例において flecainide を投与し、既存の治療 (β 遮断薬、Ca^{2+} 拮抗薬) と運動負荷試験において比較分析した。</p> <p>無治療で検査が可能であった 3 症例については無治療での運動負荷試験を、既存治療と比較。全 5 症例において、既存治療下での運動負荷試験を、flecainide の追加投与後と比較検討し解析の結果、以下の点が明らかになった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) β 遮断薬は心拍数上昇を抑制し不整脈発生を抑制する 2) β 遮断薬は不整脈発生の心拍数を変化させない 3) flecainide は不整脈発生の心拍数を上昇させる <p>既存治療で不整脈抑制が十分でない症例で、flecainide の追加は不整脈の発生する心拍数を上昇させ、不整脈を抑制することが明らかになった。</p> <p>本研究は、運動負荷試験の解析を通じて CPVT の抗不整脈治療に対し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 573 字)			
(平成 25 年 1 月 28 日)			