

氏 名	宮 本 証
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 6 3 2 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 3 年 3 月 1 0 日
学 位 論 文 題 目	Risk Determinants in Individuals with a Spontaneous Type 1 Brugada ECG (自然発生する Type 1 ブルガダ心電図を有する患者のリスク層別化の検討)
審 査 委 員	主 査 教 授 岡 村 富 夫 副 査 教 授 三 ッ 浪 健 一 副 査 教 授 三 浦 克 之

論文内容要旨

※整理番号	637	(ふりがな) 氏名	みやもと あかし 宮本 証
学位論文題目	Risk Determinants in Individuals with a Spontaneous Type 1 Brugada ECG (自然発生する Type 1 ブルガダ心電図を有する患者のリスク層別化の検討)		
【目的】	<p>ブルガダ症候群は、右側胸部誘導(V₁-V₃)での ST 上昇を特徴とし、心臓突然死を引き起こす遺伝性疾患である。V₁-V₃ 誘導で自然発生する coved-type (Type 1) ST 上昇を示す症例は saddle-back type (Type 2 or 3) に比べて、致死的心室性不整脈を起こすリスクが高いことが知られている。しかし、疫学調査では Type 1 ST 上昇を認めても心臓突然死のリスクはないという報告と、Type 1 の ST 上昇は原因不明の死亡を増加させるリスクに関連したという報告が混在しており、これらは Type 1 ブルガダ心電図だけでは生命予後の決定因子になりえないことを示唆している。ブルガダ症候群において、Na チャネル遮断薬負荷と電気生理学検査による誘発が検討されたが、生命予後予測効果については未だ一致した見解は得られていない。心臓の Na チャネルをコードする遺伝子(SCN5A)の変異は、ブルガダ症候群患者の約 20% においてのみに検出されるが、遺伝子解析からも致死的心室性不整脈の発生を予測することは困難とされている。これらのことから、Type 1 ブルガダ心電図を示す症例のリスクをどう評価するかについては未だ十分に解明されていない。</p> <p>滋賀医科大学医学部附属病院では、過去 25 年間に約 10 万人以上の 12 誘導心電図がデジタル化されて保存されている。このデータは、コンピューターを用いて解析することができる。今回我々は、V₁-V₃ 誘導で自然発生する Type 1 ブルガダ心電図を有する患者において、臨床像と心電図の特徴に注目し致死的心室性不整脈発生のリスク層別化を行なった。</p>		
【方法】	<p>対象：102,065 人(女性 49,286 人、男性 52,779 人)の 12 誘導心電図データベースから、デジタル解析により、自然発生する Type 1 ブルガダ心電図を呈する症例を抽出し、その患者の臨床的特徴、心電図特徴、生命予後を解析した。データベースには、185 人の Type 1 ブルガダ心電図を呈した症例を認めた。このうち、16 例が臨床症状、家族歴などによりブルガダ症候群と診断され(診断群)、15 例はブルガダ症候群とは診断されなかった(非診断群)。両群で、ソフトウェア(GE Marquette Systems, MUSE7.1)を用いて心電図をデジタル解析し、解析を行なった。</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。

【結果】

診断群では 16 例中 12 例において致死性心室性不整脈発生の記録を認めたが、非診断群では全例において致死性心室性不整脈の発生は認めなかった。心電図所見では、診断群の PQ 間隔が非診断群に比較して有意に延長しており(診断群, 187.4 ± 28.3 ms vs. 非診断群, 161.2 ± 21.5 ms; $P=0.0073$)、診断群の V_1 誘導における陰性 T 波が非診断群よりも有意に深い電位を示した(診断群, -170.2 ± 174.6 μ V vs. 非診断群, -43.2 ± 122.3 μ V; $P=0.027$)。

多変量解析では、PQ 間隔が 170ms 以上であることと V_1 誘導の陰性 T 波の電位が -105μ V 以下であることが、致死性不整脈発生に関する独立危険因子であることが示された(オッズ比: PQ 間隔, 11.50, 95%CI 1.05-268.62; 陰性 T 波, 8.98, 95%CI 1.14-117.28)。Cox 比例ハザードを用いた生存解析では、PQ 間隔 \geq 170ms 群は PQ 間隔 $<$ 170ms 群に比べて致死性不整脈発生が有意に高く(ログランク検定: $P=0.04$)、 V_1 誘導の陰性 T 波 $<$ -105μ V 群は陰性 T 波 \geq -105μ V 群に比べて致死性不整脈発生が有意に高いことが示された(ログランク検定: $P=0.01$)。

【考察】

ブルガダ症候群における ST 上昇の機序は、一過性外向き電流(I_{to})が心内膜心筋よりも心外膜側に多いことによって生じる再分極中の電位勾配と説明されており、それは診断に重要な所見である。本研究では、J 点や ST 部分の電位は診断群と非診断群の間で有意な差は認めなかった。本研究は J 点で 0.2 mV 以上の上昇(Type 1 ブルガダ心電図)を認めている患者を対象として施行したことが要因と考えられるが、対象となった症例では ST 上昇のみではリスク層別化ができないことを示している。

I_{to} が非常に増加すると心外膜心筋の活動電位持続時間(APD)は著明に短縮し、それがあまり増加しない場合には心外膜心筋の APD が延長する(Ca 電流による二次的脱分極)。この状態は、心電図で V_1 誘導の陰性 T 波として表される。そして、心外膜側の APD が不均一に分布すると、興奮旋回を発生させる(phase 2 reentry)。本研究の結果は、これに合致するものであった。

本研究の診断群では、PQ 間隔が延長していた。これは、心房と房室結節に伝導遅延が潜在的にあることを示唆している。これは、ブルガダ症候群では心房細動が発生しやすい報告と合致するものであった。診断群では、1 例に心房細動を認めただけであったが、今後のフォローが必要と考えられた。

【結論】

自然発生する Type 1 ブルガダ心電図では、PQ 間隔と V_1 誘導の陰性 T 波が致死性不整脈発生の独立危険因子であった。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	637	氏名	宮本 証
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、右側胸部誘導でのST上昇を特徴とし、心臓突然死を引き起こす遺伝性疾患であるブルガダ症候群の、より適切な診断と同患者の生命予後予測を図るために、滋賀医科大学医学部附属病院にデジタル保存されている心電図データベース(102,065例)からType1ブルガダ心電図を呈した症例を抽出し(185例)、そのうち呼吸循環器内科で経過観察した31症例を分析した。</p> <p>家族歴および臨床症状からブルガダ症候群と診断された16例(診断群)と診断されなかった15例(非診断群)を比較検討した結果、以下の点が明らかになった。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 致死性心室性不整脈を発症した12例はすべて診断群であった。 2) 心電図所見として、診断群では非診断群よりも有意にPQ間隔が延長し、V₁誘導における陰性T波の電位が深かった。 <p>多変量解析の結果、心電図におけるPQ間隔が170ms以上であること、ならびにV₁誘導の陰性T波の電位が-105μV以下であることが、致死性不整脈の発生に対して、独立した危険因子であることが明らかになった。</p> <p>本研究は、心電図の解析を通じてブルガダ症候群の予後予測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、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 547 字)			
(平成 23 年 1 月 24 日)			