

氏 名 木 村 紘 美
学 位 の 種 類 博 士 (医 学)
学 位 記 番 号 博 士 第 6 5 8 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 4 年 3 月 9 日
学 位 論 文 題 目 Cravedeilol, a Non-Selective β -with α_1 -Blocker is Effective in Long QT syndrome Type2

(非選択的 β 、 α_1 遮断薬であるカルベジロールの2型QT延長症候群
に対する有効性)

審 査 委 員 主 査 教 授 藤 山 佳 秀
副 査 教 授 岡 村 富 夫
副 査 教 授 堀 池 喜 八 郎

論文内容要旨

※整理番号	663	(ふりがな) 氏名	きむら ひろみ 木村 紘美
学位論文題目	Carvedilol, a Non-selective β -with α_1 -Blocker is Effective in Long QT Syndrome Type 2 (非選択的 β 、 α_1 遮断薬であるカルベジロールの 2 型 QT 延長症候群に対する有効性)		
<p>【目的】 QT 延長症候群(LQTS)の治療は β 遮断薬が第一選択であるが、1 型 LQTS に比べ、2 型 LQTS は、その効果が低いとされている。2 型 LQTS の原因は KCNH2 遺伝子変異による Kv11.1 チャンネル蛋白の loss of function による心室筋の再分極を担う I_{Kr} 電流の低下である。培養細胞と HL-1 心筋細胞を用いた実験において、I_{Kr} 電流は α_1 アドレナリン受容体の刺激による膜の PIP_2 の減少に伴って速やかに抑制され、またこの変化は 2 型 LQTS 患者から検出した変異チャンネルにおいても同様であった。さらに、主に欧米で LQTS 患者に施行されている左心臓交感神経遮断術は、結果的に α、β 受容体ともに遮断する効果があり、薬物治療抵抗性の LQTS の治療として一定の効果をあげている。これらの結果から臨床的に、2 型 LQTS 患者において、α β 遮断薬であるカルベジロールが、選択的 β 遮断薬に比べ有効であるかどうかを検討した。</p> <p>【方法】 1996 年から 2009 年に遺伝性不整脈が疑われる患者 518 人に対しインフォームドコンセントを得た上で KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1-E5、KCNJ2 の遺伝子検索を行った。他の遺伝子異常との複合変異を除いた KCNH2 遺伝子異常をもつ 2 型 QT 延長症候群患者は 133 名(発端者 82 名、家族 51 名)であった。治療に関しては、β 遮断薬治療の投与量や種類を含め、各紹介医の裁量とした。133 名の遺伝子変異陽性患者のうち、β 遮断薬治療を受けていたのは 51 名であった。投与されていた薬剤の種類により、非選択的 β 遮断薬群とカルベジロール群に分け、レトロスペクティブにその効果を検討した。</p> <p>【結果】 51 名の β 遮断薬が投与されていた患者のうち、43 名が選択的 β 遮断薬(group1)、8 名がカルベジロール(group2)を投与されていた。診断時平均年齢は各々 22 ± 11 歳、26 ± 12 歳(group1 vs group2)、LQTS の重症度を示す Schwartz スコアは 5.2 ± 1.7 点 vs 5.6 ± 1.3 点、投与期間は各々 84 ± 86 カ月 vs 73 ± 43 カ月で、KCNH2 遺伝子変異の局在については、N 末端 17%、C 末端 35%、S5/pore 領域 22%、膜貫通領域 24% でありこれらの比較において両群には差はなかった。症状のトリガーは、驚愕刺激がカルベジロール群で多かった ($P=0.0313$)。</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)

治療期間中の発作は11例で観察され、選択的 β 遮断薬群で11例、カルベジロール群は0例であった。Log-rank検定による検討では、 $P=0.098$ であり、カルベジロールが有効である可能性が示唆された。カルベジロールが著効した一例として、KCNH2遺伝子のS871fs+31X変異を持つ9歳女児は6歳時に健診にてQT延長を指摘されるも、失神等症状がないため経過観察となっていた。9歳時、早朝に目覚ましのベルをきっかけとして失神発作を認め、ホルター心電図にて失神に一致してTorsade de Pointes (TdP)が認められた。プロプラノロール30 mg/日が投与されるも、失神を繰り返すため、カルベジロール10 mg/日投与にて、発作は消失した。この症例に関しては、プロプラノロール、カルベジロール投与時ともにQTcは500msecであり、変化はなかった。

【考察】 QT延長症候群の不整脈発作は交感神経刺激に関連しており、 β 遮断薬は第1選択薬であるが、2型、3型では1型に比べて効果が弱いと報告されている。QT延長症候群への α 受容体を介する作用についての検討は、これまで少数の報告がある。1991年Grubbらは、プロプラノロール無効の遺伝子型不明のLQTSで、ラベタロールが完全に発作を抑えたと報告した。2003年Khositsethらは、2型LQTSにおいては、フェニレフリンによる α 刺激による徐脈は、心筋内での再分極のばらつき (Transmural Dispersion of Repolarization, TDR)を増大させたが、1型では変化はなかったと報告している。薬物治療抵抗性の患者に行われるLCSDでは、植え込み型除細動器の作動確率を低下させ、患者のADLを改善させると報告があるが、これは交感神経遮断により、 α 受容体を刺激するノルエピネフリンも同時に減少する理由もあると考えられる。

本研究において、2型LQTSの発作のトリガーは96%が非運動時であった。非運動時は I_{Kr} 電流が主に心室筋の再分極を担っているため、急な交感神経刺激で α 受容体が急激に刺激されると、 I_{Kr} 電流がさらに減り、TDRの開大、ひいては早期後再分極(EAD)が誘発され、心室性不整脈が起こるメカニズムと考えられる。この研究では、 α 遮断作用のある β 遮断薬であるカルベジロールは、他の β 遮断のみの内服薬よりも2型LQTSの発作を抑制することが示唆され、メカニズムに基づいた治療薬である可能性を初めて示した。研究の限界として、患者数が少ないこと、薬剤投与時の体重が不明で、投与量が体重当たりの用量で表わせないこと、両群間で患者背景を調整できていないことなどが挙げられる。今後大きいコホートで、前向きに介入した研究が待たれる。

【結論】 2型QT延長症候群において、 α β 遮断薬であるカルベジロールは、他の β 選択的遮断薬に比べ、発作の抑制において効果のある可能性が示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	663	氏名	木村 紘美
論文審査委員			
<p>(学位論文審査の結果の要旨) (明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと。)</p> <p>QT 延長症候群の第一選択薬は β 遮断薬であるが、2 型 QT 延長症候群 (LQT2) に対する効果は 1 型 (LQT1) に比べ劣る。LQT1 が I_{Kr} 電流の機能低下が原因で運動時に不整脈発作が多いが、LQT2 は I_{Kr} 電流の機能低下が原因で安静時に発作が多い。本論文では、α 受容体刺激が I_{Kr} 電流を減少させる実験成績に基づいて、遺伝子診断で LQT2 と確定した症例について α 遮断作用を持つ $\alpha \beta$ 遮断薬の効果が選択的 β 遮断薬に対して優位性を有するかを検討し、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 518 名の QT 延長症候群の発端者の遺伝子診断で、82 名が KCNH2 遺伝子変異を有しその家族 51 名に同変異を認めた。 2) LQT2 の 133 名のうち 51 名は β 遮断薬、43 名が選択的 β 遮断薬治療を受けていた。8 名には $\alpha \beta$ 遮断薬であるカルベジロールが投薬されていた。 3) 性別、診断時年齢、遮断薬内服前の心イベントの患者背景には差をみとめなかったが、遮断薬投薬開始年齢はカルベジロール群で高く、追加治療としてのメキシチレン投与は選択的 β 遮断薬群で多くみられた。 4) β 遮断薬 51 名中 11 名で心イベントの発現を認め、総てが選択的 β 遮断薬投与群であった。カルベジロール投与群で心イベントを発現したものはなく、Log-rank 検定では $p=0.098$ とその優位性を示す傾向が認められた。 <p>本論文は、2 型 QT 延長症候群の治療に新たな知見を与えたものであり、最終試験としての論文内容に関連した試問を受け合格したので、博士 (医学博士) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 599 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 24 年 / 月 日)</p>			

最終試験の結果の要旨

整理番号	663	氏名	木村 紘美
論文審査委員			
(最終試験の結果の要旨)			
最終試験において以下の試問を行った。			
<ol style="list-style-type: none"> 1. 133名の2型QT延長症候群対象者のうち、51名にはβ遮断薬治療がなされていたが、他の82名には別な治療がなされていたのか。 2. $\alpha\beta$遮断薬群はカルベジロールの1種類の投薬であったが、選択的β遮断薬は複数の薬剤が投与されている。例えば、投薬例数の多いプロプラノロールとカルベジロールの比較検討でも同様の結果が得られたのではないのか。 3. アミノ酸変異部位と薬剤の効果に相関はあるのか。 4. β遮断薬からカルベジロールに変更することにより症状の軽快が得られた症例はあるか。 5. カルベジロール群の方が薬物投与開始年齢が高いがなぜか。年齢が高いと心イベント発作を起こしにくいのではないのか。 6. 心イベント発作の誘因として驚愕時とあるが、具体的にどのように定義されるのか。 7. プロプラノロールは$\beta_1\beta_2$遮断薬であるが、β_1遮断のみの薬剤との比較は。また、選択的β_2遮断薬の効果はどうか。 8. QT延長症候群の病型を遺伝子診断に依らずに、臨床像から見分けることは可能か。 9. 臨床像から病型を見分けることが可能とすれば、遺伝子診断の意義は。 10. 本症の遺伝形式は。 11. 遺伝子変異を認めないものが約50%にみられているが、どのような病態か。 12. 遺伝子変異を認めない本症に対しても、心電図異常があればβ遮断薬治療が必要か。 13. 心臓交感神経遮断術について、日本ではほとんど施行されていないというが、その理由は。 14. 遺伝子変異の標的としているカリウムチャンネルは心収縮に関与しているのか。また、心筋内の分布様式は。 15. カルベジロール以外の$\alpha\beta$遮断薬の作用・効果についてはどうか。 16. α遮断薬の力価についてはどうか。β遮断薬に対してどのような比率がよいと考えられるのか。 17. 本症の日本での疫学はどうか。 18. 薬剤性QT延長への遺伝子変異を有するQT延長症候群の関わりはどうか。 			
上記いずれの試問に対しても的確な回答がえられた。			
(平成24年 / 月3 / 日)			