



High Incidence of Electrocardiogram Abnormalities in Young Patients With Duchenne Muscular Dystrophy

高見, 勇一

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2009-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲4658

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1004658>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名	高見 勇一
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学 位 記 番 号	博い第 4658 号
学位授与の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
学位授与の 日 付	平成 21 年 3 月 25 日

【 学位論文題目 】

High Incidence of Electrocardiogram Abnormalities in Young Patients With Duchenne Muscular Dystrophy(若年デュシャンヌ型筋ジストロフィー患者における高頻度の心電図異常)

審 査 委 員

主 査	教 授	西尾	久英
	教 授	平田	健一
	教 授	熊谷	俊一

【目的】Duchenne 型筋ジストロフィー (DMD) は、X 染色体上に存在するジストロフィン遺伝子の異常の結果、筋肉内のジストロフィンが欠損する遺伝性ミオパチーで、約 3500 人の男性に 1 人発症する。DMD では年齢とともに心筋障害が高率に出現し、最終的に拡張型心筋症に進展するため、定期的な心電図、心臓超音波検査を行うことが推奨されている。過去に DMD の心電図異常の報告は複数存在し、洞性頻脈、右胸部誘導での高い R 波および R/S 比の増大、I・aVL・V5-6 または II・III・aVF での深く狭い Q 波、PR 間隔短縮、QRS 上の高周波ノッチなどが DMD に特徴的な心電図異常として報告されてきた。しかし、これらの報告では DMD の診断においてジストロフィン遺伝子変異が確認されておらず、全例でジストロフィン遺伝子異常が確認された DMD 患者における心電図異常の報告はこれまでなかった。

我々は、ジストロフィン遺伝子異常が確認できた DMD 患者において、心電図異常のパターンと出現率、年齢におけるこれらの変化の検討、およびジストロフィン遺伝子変異のパターンと心電図異常との関連の検討を行った。

【対象と方法】神戸大学附属病院で心電図検査を受けた 18 歳以下の DMD 患者のうち、ジストロフィン遺伝子変異が確認された 69 症例。これらの心電図を後方視的に検討した。心不全治療薬などを投与された症例は、治療前の心電図のみ採用した。心電図データから心拍数、不整脈、PR 間隔、右房負荷、左房負荷、QRS、ST-T 変化、QTc、QRS 軸、RV1、V1 の R/S 比、RV5+SV1 を検討した。有意差検定は、Fisher's exact test を用いた。

【結果】心電図検査は 69 症例にのべ 136 回行われていた。検査時年齢は 4-18 歳 (mean 11.0 歳)、心電図検査回数は 1-6 回/人 (mean 2.0 回) だった。心電図異常は 69 例中 63 例、91.3%と高率に認めた。10 歳未満の DMD 患者に限っても 84.8%と高率に心電図異常を示した。年齢とともに心電図異常の出現率は高くなる傾向はあったが、有意差は認めなかった。

主な心電図異常として、深い Q 波(55.1%)、V1 の高い R/S 比(37.7%)、高い RV1(36.2%)、PR 間隔短縮(33.3%)、QRS 上の高周波ノッチ(33.3%)、RV5+SV1 低値(24.6%)、洞性頻脈(17.4%)を認めた。年齢における変化を検討するため、4-9 歳、10-14 歳、14-18 歳の 3 群に分け、心電図異常の出現率を比較した。年齢毎の出現率に有意差があったのは、Deep Q waves と Low RV5+SV1 のみで、いずれも年齢とともに出現率が増加したが、それ以外の心電図異常の出現率には有意差がなかった。

DMD69 症例におけるジストロフィン遺伝子変異と心電図異常との関連を検討した。主要な心電図異常である、深い Q 波、高い RV1、PR 間隔短縮、QRS 上の高周波ノッチ、RV5+SV1 低値において、異常を示した症例と示さなかった症例のジストロフィン遺伝子変異に偏りがなかったかを検討したが、明らかな偏り

を見つけることはできなかった。

【考察】この報告は、全例でジストロフィン遺伝子変異を確認した DMD 患者における心電図異常に関する初めての報告である。本研究では、全体で 91.3%と高率に異常を認めた。年齢における心電図異常の報告は少なく、Nigro 等は 10 歳未満の DMD105 例のうち 55 例 52.4%に異常を認めたと報告した。本研究では、10 歳未満においても 84.8%と高率に心電図異常を認め、心臓に関して無症状であり、心筋障害が少ないと考えられる年少期においても高率に心電図異常を認めることが判明した。

本研究においても、これまでの報告同様、DMD に特徴的とされてきた心電図異常を高率に認めた。しかし、RV5+SV1 低値はこれまでの研究では報告されていない。RV5+SV1 低値の原因は、高い RV1 や V1 の高い R/S 比同様、QRS の前方への偏位によるもの、または心筋障害による全般的な低電位化によるものが示唆される。

多くの心電図異常は年齢によって出現率に差がなかったが、深い Q 波と RV5+SV1 低値は年長児で出現率が有意に高くなっていた。深い Q 波は、正常心筋細胞が繊維化することによって出現すると考えられている。これら 2 つの心電図異常が、年齢が高くなり心筋障害の進展に伴って出現しているのであれば、心筋障害の早期発見の指標となる可能性があり、今後の調査が必要である。

X 連鎖拡張型心筋症はジストロフィン遺伝子異常で引き起こされる。そのため、DMD における心筋障害、拡張型心筋症の発症にもジストロフィン遺伝子異常のパターンと関連がある可能性がある。そのため、ジストロフィン遺伝子変異パターンと心電図異常出現パターンに関連がないか検討したが、明らかな関連は見つからなかった。DMD における心電図異常は、ジストロフィン欠損そのものに基づくものではないかと考えられた。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 1 9 9 6 号	氏 名	高 見 勇一
論 文 題 目 Title of Dissertation	High Incidence of Electrocardiogram Abnormalities in Young Patients With Duchenne Muscular Dystrophy 若年デュシャンヌ型筋ジストロフィー患者における高頻度の心電図異常		
審 査 委 員 Examiner	主 査 西尾久英 Chief Examiner 副 査 平田 健一 Vice-examiner 副 査 熊谷 俊一 Vice-examiner		

(要旨は1, 0 0 0 字～2, 0 0 0 字程度)

【目的】 Duchenne 型筋ジストロフィー（DMD）は、X 染色体上に存在するジストロフィン遺伝子の異常の結果、筋肉内のジストロフィンが欠損する遺伝性ミオパチーで、約 3500 人の男性に 1 人発症する。DMD では年齢とともに心筋障害が高率に出現し、最終的に拡張型心筋症に進展するため、定期的な心電図、心臓超音波検査を行うことが推奨されている。過去にDMDの心電図異常の報告は複数存在し、洞性頻脈、右胸部誘導での高い R 波および R/S 比の増大、I・aVL・V5-6 または II・III・aVF での深く狭い Q 波、PR 間隔短縮、QRS 上の高周波ノッチなどが DMD に特徴的な心電図異常として報告されてきた。しかし、これらの報告では DMD の診断においてジストロフィン遺伝子変異が確認されておらず、全例でジストロフィン遺伝子異常が確認されたDMD患者における心電図異常の報告はこれまでなかった。
研究者らは、ジストロフィン遺伝子異常が確認できた DMD 患者において、心電図異常のパターンと出現率、年齢におけるこれらの変化の検討、およびジストロフィン遺伝子変異のパターンと心電図異常との関連の検討を行った。
【対象と方法】 神戸大学附属病院で心電図検査を受けた 18 歳以下の DMD 患者のうち、ジストロフィン遺伝子変異が確認された 69 症例。これらの心電図を後方視的に検討した。心不全治療などを投与された症例は、治療前の心電図のみ採用した。心電図データから心拍数、不整脈、PR 間隔、右房負荷、左房負荷、QRS、ST - T 変化、QTc、QRS 軸、RV1、V1 の R/S 比、RV5+SV1 を検討した。有意差検定は、Fisher's exact test を用いた。
【結果】 心電図検査は 69 症例にのべ 136 回行われていた。検査時年齢は 4-18 歳（mean 11.0 歳）、心電図検査回数は 1-6 回/人（mean 2.0 回）だった。心電図異常は 69 例中 63 例、91.3%と高率に認めた。10 歳未満の DMD 患者に限っても 84.8%と高率に心電図異常を示した。年齢とともに心電図異常の出現率は高くなる傾向はあったが、有意差は認めなかった。
主な心電図異常として、深い Q 波(55.1%)、V1 の高い R/S 比(37.7%)、高い RV1

(36.2%)、PR間隔短縮(33.3%)、QRS上の高周波ノッチ(33.3%)、RV5+SV1低値(24.6%)、洞性頻脈(17.4%)を認めた。年齢における変化を検討するため、4-9歳、10-14歳、14-18歳の3群に分け、心電図異常の出現率を比較した。年齢毎の出現率に有意差があったのは、Deep Q waves と Low RV5+SV1 のみで、いずれも年齢とともに出現率が増加したが、それ以外の心電図異常の出現率には有意差がなかった。
DMD69 症例におけるジストロフィン遺伝子変異と心電図異常との関連を検討した。主要な心電図異常である、深いQ波、高いRV1、PR間隔短縮、QRS上の高周波ノッチ、RV5+SV1低値において、異常を示した症例と示さなかった症例のジストロフィン遺伝子変異に偏りが無いかを検討したが、明らかな偏りを見つけることはできなかった。
【考察】この報告は、全例でジストロフィン遺伝子変異を確認した DMD 患者における心電図異常に関する初めての報告である。本研究では、全体で91.3%と高率に異常を認めた。年齢における心電図異常の報告は少なく、Nigro 等は 10 歳未満の DMD105 例のうち 55 例 52.4%に異常を認めたと報告した。本研究では、10 歳未満においても 84.8%と高率に心電図異常を認め、心臓に関して無症状であり、心筋障害が少ないと考えられる年少期においても高率に心電図異常を認めることが判明した。
本研究においても、これまでの報告同様、DMD に特徴的とされてきた心電図異常を高率に認めた。しかし、RV5+SV1 低値はこれまでの研究では報告されていない。RV5+SV1 低値の原因は、高い RV1 や V1 の高い R/S 比同様、QRS の前方への偏位によるもの、または心筋障害による全般的な低電位化によるものが示唆される。
多くの心電図異常は年齢によって出現率に差がなかったが、深い Q 波と RV5+SV1 低値は年長児で出現率が有意に高くなっていた。深い Q 波は、正常心筋細胞が繊維化することによって出現すると考えられている。これら 2 つの心電図異常が、年齢が高くなり心筋障害の進展に伴って出現しているのであれば、心筋障害の早期発見の指標となる可能性があり、今後の調査が必要である。
X 連鎖拡張型心筋症はジストロフィン遺伝子異常で引き起こされる。そのため、

DMDにおける心筋障害、拡張型心筋症の発症にもジストロフィン遺伝子異常のパターンと関連がある可能性がある。そのため、ジストロフィン遺伝子変異パターンと心電図異常出現パターンに関連がないか検討したが、明らかな関連は見つからなかった。DMDにおける心電図異常は、ジストロフィン欠損そのものに基づくものではないかと考えられた。

本研究は、若年デュシェンヌ型筋ジストロフィーについて、その心電図異常を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったジストロフィン遺伝子変異と心電図異常の関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。