



# Clinical significance of T-wave alternans in hypertrophic cardiomyopathy

黒田, 奈巳

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2005-03-22

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2818

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002818>

※ 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。



【 1 5 1 】

氏 名・（本 籍） 黒田 奈巳 （兵庫県）

博士の専攻分野の名称 博士（医学）

学 位 記 番 号 博ろ第1943号

学位授与の 要 件 学位規則第5条第2項該当

学位授与の 日 付 平成17年3月22日

【 学位論文題目 】

Clinical Significance of T-Wave Alternans  
in Hypertrophic Cardiomyopathy  
(肥大型心筋症患者における T-Wave  
Alternans の臨床的意義)

審 査 委 員

主 査 教 授 秋田 穂束

教 授 尾原 秀史

教 授 上野 易弘

## 《緒言》

古くから心室性頻脈性不整脈の直前に心電図上T波の交互変化(alternans)が出現することが知られていたが、近年肉眼的に識別できないマイクロボルトレベルでのT波変化Microvolt-level T-wave alternans(TWA)を計測することが可能となり、TWAが虚血性心疾患や拡張型心筋症において心室頻拍、心室細動等の致死的心室性不整脈や突然死と密接な関係があることが報告されている。

肥大型心筋症(HCM)は、比較的予後良好な疾患とされるが、一部の例では若年での突然死や家族歴で多数の突然死を有するMalignant familyの存在が知られており、それらhigh risk群の予測が最も重要な問題である。これまで多くの危険因子が検討されてきたが、未だ高い陽性適中率を有するものはない。本研究は、HCMにおけるTWAを測定し、今まで検討されてきた他の非侵襲的検査、心筋生検での組織変化および遺伝子異常との関連性を検討し、TWAのHCMにおける臨床的重要性について検討した。

## 《対象および方法》

### 1. 対象

TWAを測定したHCM53例(男性47例、女性6例、平均年齢 $59 \pm 11$ 才)で、非閉塞型心筋症(HNCM)37例、閉塞型(HOCM)4例、心尖部肥大型(APH)12例である。投薬は全例検査前に半減期の5倍以上の期間休薬した。

### 2. 方法

CambridgeHeart社製CH2000を用い、自転車エルゴメーターまたは心房ペースングにて心拍数を105~120bpmに上昇させTWAを測定した。TWA判定基準は過去の報告に従い、 $V_{alt} \geq 1.9 \mu V$ ,  $Altratio \geq 3.0$ を示すAlternansが1分間以上持続するものをSustained Alternansと定義し、運動中110bpm以下でSustained Alternansが発生するものを陽性とした。陰性は、Sustained Alternansを認めないものまたは110bpm以上でSustained Alternansが発生するものと定義し、それ以外は判定不能とした。

他の指標として、安静時標準12誘導心電図上のSV1+RV5値、QT dispersion、運動負荷時0.1mV以上のST-T低下の有無、加算平均心電図における心室遅延電位(Lp)の有無、心臓超音波検査での左室後壁厚(PW)、中隔厚(IVS)、左室拡張末期径(LVDd)、左室内径短縮率(%FS)、ホルター心電図での心室性期外収縮(VE)の総数(total VE)、最高連発数(max VE)、5連発以上の非持続性心室頻拍(NSVT)の有無、HCMの家族歴(FH-HCM)、突然死歴(FH-SD)の有無について求めた。また右室より心筋生検を施行した22例については心筋細胞の肥大、錯綜配列、線維化の重症度を0~3点のスコア化を行い、TWA陽性群、陰性群で比較検討した。また遺伝子検索を施行した13例では、現在認められているHCMの7種の遺伝子異常の有無について検討し、TWAおよび他の指標と比較検討した。

## 《結果》

TWA陽性 27 例、陰性 14 例、判定不能 12 例であった。TWA陽性、陰性の 2 群間で、心電図指標、Lpの有無、心臓超音波検査の指標に有意差は認められなかった。

ホルター心電図指標では VE の総数に有意差は認められなかったが、連発数では TWA陰性群に比し TWA陽性群で有意に高かった ( $3.6 \pm 3.6$  vs.  $1.3 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ )。NSVT は TWA陽性群で 27 例中 10 例 (37%) に認められたのに対し陰性群で NSVT を認めた例はなかった ( $p < 0.05$ )。

家族歴に HCM を有した 13 例中 8 例 (62%)、家族歴に突然死を認めた 6 例中 5 例 (83%) が TWA陽性を示したが、TWA陽性、陰性群の間に有意差は認めなかった。

心筋生検を行った 22 例では、TWA陽性 11 例、陰性 6 例であった。錯綜配列のスコアにおいて、TWA陽性群は陰性群に比し有意に高値を示した ( $1.9 \pm 1.1$  vs.  $0.7 \pm 0.5$ ,  $p < 0.05$ )。

遺伝子異常を認めたのは 13 例中 7 例 (54%) で、 $\beta$ -ミオシン重鎖異常 5 例、心筋結合蛋白 C 異常 1 例、心筋トロポニン I 異常 1 例であった。TWAの有無と遺伝子異常について関連性は認められなかったが、NSVT と遺伝子異常両方を有する 2 例が TWA陽性を示し、家族歴に突然死を有し、遺伝子異常を有する 1 例が TWA陽性を示した。

## 《考察》

HCM における high risk 群予測因子として、以前より QT dispersion や late potential などが検討されてきたが、十分な結果は得られなかった。Momiya らは HCM における high risk 群予測因子としての TWA の重要性を報告しているが、本研究では過去に報告された予測因子である心臓超音波検査、心電図、家族歴などの指標と TWA との関連性について比較検討した。TWA は、心室頻拍を有する例や家族歴や突然死を有する例に多く認められ、今まで報告された QT dispersion や late potential より high risk 群予測因子として優れている可能性が示唆された。

Konno らは心筋生検病変と TWA の関連性を報告しているが、本研究では、心筋病変をさらにスコア化し詳細な検討を行うことにより、錯綜配列が特に TWA との関連性が高いことが示された。Pastore らは TWA のメカニズムについて、個々の心筋細胞の活動電位の不均一性が重要と報告しており、また Maron や McKenna らは HCM では心筋細胞の脱分極、再分極が不均一で電氣的に不整脈の起こりやすい素地を有すると報告している。ゆえに HCM の錯綜配列部分、線維化部分は再分極が不均一と成りやすく、容易に TWA が生じるものと考えられる。

HCM の遺伝子異常については  $\beta$  ミオシン重鎖の Arginin 変異を有するものに突然死が多く、重症度が高いといわれているが、本研究でも  $\beta$  ミオシン重鎖の Arginin 変異を有する 1 例が TWA陽性を示した。しかし本研究で認められた変異部位は過去に報告されたものとは異なり、今後のさらなる

研究、経過観察が必要と考えられた。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

《結論》

肥大型心筋症においてTWAは、病理学的変化（特に錯綜配列）および心室性不整脈と密接に関連し、high risk群を予知する有用な非侵襲的指標となる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1946 号	氏 名	黒田 奈巳
論文題目 Title of Dissertation	Clinical Significance of T-Wave Alternans in Hypertrophic Cardiomyopathy 肥大型心筋症患者における T-Wave Alternans の臨床的意義		
審査委員 Examiner	主 査 秋田 穂来 Chief Examiner 副 査 尾原 秀史 Vice-examiner 副 査 上野 易石 Vice-examiner		
審査終了日	平成 17 年 3 月 16 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

心電図上のT波の交互変化 (alternans) は古くから心室性頻脈性不整脈の直前に出現することが知られていたが、近年肉眼的に識別できないマイクロボルトレベルでのT波変化
Microvolt-level T-wave alternans (TWA)を計測することが可能となり、TWAが虚血性心疾患や拡張型心筋症において心室頻拍、心室細動等の致死的心室性不整脈や突然死と密接な関係があることが報告されている。
肥大型心筋症 (HCM) は、比較的予後良好な疾患とされるが、一部の例では若年での突然死や家族歴で多数の突然死を有する Malignant family の存在が知られており、それら high risk 群の予測が最も重要な問題である。これまで多くの危険因子が検討されてきたが、未だ高い陽性適中率を有するものはない。
本研究は、HCMにおけるTWAを測定し、今まで検討されてきた他の非侵襲的検査、心筋生検での組織変化および遺伝子異常との関連性を検討し、TWAのHCMにおける臨床的重要性について検討している。
TWAの有無と心電図指標、心室内遅延電位の有無、心臓超音波検査の指標に有意差は認められなかったが、ホルター心電図指標の検討では、心室性期外収縮の最高連発数はTWA陰性群に比しTWA陽性群で有意に高く、持続性心室頻拍を有する症例では全例TWA陽性であり、関連性を認めた。この結果よりTWAの心室頻拍に対する適中率は100%と高く、以前より致死的心室性不整脈の予測因子として研究されてきた心室内遅延電位、QT dispersion と比し優れていることが示唆された。また家族歴にHCMを有した62%、家族歴に突然死を認めた83%がTWA陽性であり、共に高い陽性率3%がTWA陽性であり、共に高い陽性率を示した。
また心筋生検の組織変化では錯綜配列のスコアがTWA陽性群では有意に高く、心筋病変の重症度との関連性を認めた。TWAの有無と遺伝子異常については関連性は認められなかったが、持続性心室頻拍と遺伝子異常両方を有する2例がTWA陽性を示し、家族歴に突然死を有し、遺伝子異常を有する1例がTWA陽性を示したことより、今後臨床的に経過観察する上で、さらに評価していくことが重要と考えられた。

[illegible]