

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 園田 桂子
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 689 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 High Frequency of Early Repolarization and Brugada-Type Electrocardiograms in Hypercalcemia.
(高カルシウム血症において早期再分極とブルガダ型心電図が高頻度に認められる)

論文審査委員 主査 教授 成田 一衛
副査 教授 南野 徹
副査 教授 瀧澤 淳

博士論文の要旨

背景

心電図における J 波は良性所見とみなされてきたが、近年致死的不整脈や突然死との関連性が示唆されるようになってきた。一方 J 波は低体温や心筋虚血など様々な生物状態とも関連すると言われている。高カルシウム血症も J 波の一因であり、いくつかの症例報告は高カルシウムが J 点や ST 部分上昇を引き起こしたと報告しているが、その関連性は十分に検討されていない。そこで本研究では高カルシウム血症の J 点上昇に対する影響を検討した。

方法

本研究は 2005 年から 2013 年までの入院患者のうち、血清カルシウム値が 12.0mg/dl 以上の患者を対象とした。洞調律以外の心拍調律、高カリウム血症(血清カリウム値 $>5.5\text{mEq/L}$)、アシドーシス(動脈血 pH <7.35)、低体温の患者は除外した。コントロール群は心拍調律が洞調律で、血清カルシウム値が 8.0-10.0mg/dL である者とし、高カルシウム患者と性・年齢を一致させた。

高カルシウム群とコントロール群で心電図所見を比較した。QT 時間はバゼット法で補正した。J 点上昇は 2 誘導以上で QRS 末部が 0.1mV 以上のものとした。

データは中央値もしくは個数で示した。連続変数の場合、2 群間比較の際は 2 標本 t 検定かノンパラメトリック法を使用し、同個体でのカルシウム高値のときと正常値のときの比較の際には、対応のある t 検定かウィルコクソンの符号付順位検定を用いて比較した。カテゴリー変数の場合、2 群間比較の際は χ^2 乗検定を使用し、同個体でのカルシウム高値のときと正常値のときの比較の際にはマニクマ検定を用いた。J 点上昇に対する各変数の影響は多変量ロジスティック回帰分析により検討した。P 値は 0.05 未満を統計的に有意とした。

結果

高カルシウム血症患者は 532 人いたが、そのうち 89 人(男性 34 人、年齢中央値 64 歳)がほぼ同時期に 12 誘導心電図を記録されており、彼らを研究対象とした。主な高カルシウム血症の原疾患は、悪性腫瘍

(35人)、服甲状腺機能亢進症(25人)、腎不全(18人)であった。PR時間とQRS幅は健常群に比べ高カルシウム群で延長していた。QTおよびQTc時間は高カルシウム群で短縮していた。伝導障害、ST-T異常、J点上昇は高カルシウム群でより多く認められた。

高カルシウム群89人のうち、J点上昇を認めたのは27人であった。J点上昇が認められた誘導は、下壁誘導が9人と最も多く、側壁誘導が4人、右前胸部誘導が7人、広範な誘導が7人であった。J点上昇の形状は、J点とST部位がスコップ型に上昇するタイプが5人、ブルガダ型が5人、スラー型やノッチ型などの早期再分極型が17人であった。

高カルシウム群89人のうち、J点上昇のある27人とJ点上昇のない62人を比較した。両群間では性別、年齢、電解質値、原疾患などには差がなかった。心電図所見ではQTとQTc時間はJ点上昇がある高カルシウム患者群で有意に短縮していた。多変量解析では、QTcの短縮とST-T部の異常がJ点上昇と有意に関連していた。

高カルシウム群89人のうち、血清高カルシウム高値と正常値の両方で心電図を記録されていた患者は28人いた。二つの状態での心電図所見を比較すると、高カルシウム血症時にはPQ時間とQRS幅はより長く、QT時間はより短縮していた。このうち11人は高カルシウム血症時にJ点の上昇を伴っており、血清カルシウム値が正常化した際に8人でJ点の上昇が消失した。

高カルシウム群89人において、致死性不整脈イベントは入院中に記録されていなかった。

考察

本研究で申請者らが同定した高カルシウム血症に伴う心電図変化は、過去の症例報告と変わらないものであった。

高カルシウム血症ではJ点上昇に加えQT時間短縮、心室内伝導障害など、不整脈との関連性が示されている現象が増えるにも関わらず、高カルシウム血症に伴う致死性不整脈の報告は稀であり、本研究でもそのような症例は認めなかった。これは細胞外カルシウムの上昇が膜電位を深くし興奮性を減少させることが関与しているだろう。ただし本研究については入院期間という短期間での観察であり、また患者数が少なかったことが影響しているかもしれない。

高カルシウム血症でJ点が増えるメカニズムは不明である。申請者らは以下濃瘍に仮説を立てた。細胞外カルシウムが増加した状態ではカルシウムを細胞外へくみ出しにくくなるため、ナトリウムカルシウム交換体の内向き電流が減少する。その結果正味の再分極電流が相対的に減少する。一方一過性外向きカリウム電流は影響を受けない。ナトリウムカルシウム交換体は心内幕側より心外膜側で発現が多い。再分極電流の減少は心内膜側でより顕著に表れることになり、貫壁性の電位差が増大しJ波が生じうる。

結語

高カルシウム血症はJ点上昇と関連していた。

審査結果の要旨

心電図におけるJ波は良性所見とみなされてきたが、致死的不整脈や突然死との関連性が示唆されている。高カルシウム血症もJ波の一因とされているが、十分な検討はされておらず、本研究ではそのJ点に対する影響を検討した。まず、高カルシウム群89人とコントロール群267人で心電図を比較したところ、PR時間とQRS幅の延長、QTとQTc時間の短縮、伝導障害、ST-T異常、J点上昇が高カルシウム群でより多く認められた。高カルシウム群89人のうち、J点上昇を認めたのは27人であった。J点上昇が認められた誘導は、下壁誘導が9人と最も多く、側壁誘導が4人、右前胸部誘導が7人、広範な誘導が7人であった。

高カルシウム群でJ点上昇のある群とJ点上昇のない群を比較したところ、性別、年齢、電解質値、原疾患には差がなかったが、心電図所見ではQTとQTc時間はJ点上昇がある群で有意に短縮していた。多変量解析では、QTcの短縮とST-T部の異常がJ点上昇と有意に関連していた。

高カルシウム群 89 人のうち、血清高カルシウム高値と正常値の両方で心電図を記録されていた患者は 28 人いた。二つの状態での心電図所見を比較すると、高カルシウム血症時にはPQ時間とQRS幅はより長く、QT時間はより短縮していた。このうち 11 人は高カルシウム血症時にJ点の上昇を伴っており、血清カルシウム値が正常化した際に 8 人でJ点の上昇が消失した。

高カルシウム血症ではJ点上昇に加えQT時間短縮、心室内伝導障害など、不整脈との関連性が示されている現象が増えるにも関わらず、高カルシウム血症に伴う致死性不整脈の報告は稀であり、本研究でもそのような症例は認めなかった。

この論文は高カルシウム血症とヒトの心電図におけるJ点上昇との関連性を統計学的に検証した初めての論文であり、高Ca血症の心電図への影響を新たな視点で臨床的に検討した点で価値のある論文である。