

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：34204

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K20673

研究課題名（和文）デュシェンヌ型筋ジストロフィーの心電図異常が示す病態的意義の解明

研究課題名（英文）Pathophysiology of Electrocardiographic Abnormalities in Duchenne Muscular Dystrophy

研究代表者

山本 哲志 (yamamoto, tetsushi)

長浜バイオ大学・バイオサイエンス学部・准教授

研究者番号：50650892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）は、進行性で致死性の筋力低下を特徴とする遺伝性筋疾患である。DMDでは多くの筋外合併症を認めるが、心電図異常は頻度の高い合併症である。DMD患者でR波高の異常が報告されているが、その臨床的意義は不明である。右室や左室後壁の詳細な観察が可能である18誘導心電図を用い、DMD患者のV1～V9波の経年変化と、心臓超音波検査で測定した心機能の関連を調べた。R波高は年齢とともに低下した。V6～V9誘導では心機能障害を認める2年前に急激に低下することから、左室側壁から後壁の心筋の電気学的な障害が、心機能障害に先行して認めることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Duchenne型筋ジストロフィー（DMD）を対象に、右室や左室後壁の詳細な観察が可能である18誘導心電図を用い、DMD患者のV1～V9波の経年変化と、心臓超音波検査で測定した心機能の関連を調べた結果、心機能が低下する2年前にすでに心電図が変化していること、その変化はV6～V9誘導で顕著であることより、心電図変化を観察することで簡便な心筋障害の予測マーカーとなる。また、特殊な心電図を用いなくとも多くの施設で行われている標準12誘導心電図のV6で観察でき、今後のDMDの心臓管理に役立つ。

研究成果の概要（英文）：Duchenne muscular dystrophy (DMD) is an inherited muscle disease characterized by progressive and fatal muscle weakness. Using 18-lead ECG, which allows detailed observation of the right ventricle and posterior wall of the left ventricle, we investigated the relationship between V1 to V9 waveforms over time and cardiac function measured by echocardiography in DMD patients. This indicates that electrical impairment of the myocardium in the left ventricular lateral to posterior wall precedes cardiac dysfunction.

研究分野：循環器

キーワード：Duchenne型筋ジストロフィー 18誘導心電図 心機能低下 心臓超音波検査

1. 研究開始当初の背景

Duchenne muscular dystrophy (DMD)は、DMD 遺伝子の変異によって発症する遺伝性筋疾患で、出生男児 5,000-10,000 人に一人に生じる。進行性で致死的な筋力低下を主症状とする (Norwood et al., 2009)。DMD には多くの筋外合併症があるが、心電図異常はそのうちのひとつで、小児 DMD 患者の 91.3% (64/69) に一つ以上の ECG 異常所見をみとめ、頻度の高い合併症である (Takami et al., 2008)。特定のいくつかの ECG 所見は DMD の心筋症との関連が示唆されているが (Tang, Shao, & Wang, 2022)、将来の心機能障害を予測するマーカーとなる ECG 所見はまだ十分に同定されていない。

心電図における R 波は心室の脱分極を表す。異常な R 波は、波の増高や、検出部位によって臨床的意義が異なる。例えば、V1 誘導における高い R 波高 (R amplitude) は右室肥大の評価基準 (criteria) の指標の一つである (Hancock et al., 2009)。また、拡張型心筋症 (DCM) 患者における胸部誘導の R 波の Low amplitude area の範囲と左室駆出率 (LVEF) の負の相関や (Oloriz et al., 2016)、肥大型心筋症患者の四肢誘導の Low amplitude が全死亡や埋め込み型除細動器 (ICD) の使用などの独立した規定因子である (Ledieu et al., 2020) など、R 波は心機能や心予後と関連するという報告がある。この R 波の異常は、DMD においても報告されている。DMD 患者で胸部誘導 V1 に高い R 波を認める報告がある (James et al., 2011; Perloff, 1984; Sanyal, Johnson, Thapar, & Pitner, 1978; Takami et al., 2008)、その臨床的意義は不明である。

DMD の左室は後壁から収縮が低下することが知られているが、標準 12 誘導心電図の胸部電極は前壁上から側壁上までしか存在せず、同部位の記録をするためには V7 ~ V9 の電極を有する 18 誘導記録が必要であるが、操作が煩雑で一般に普及していない。近年、標準 12 誘導心電図を 18 誘導心電図に変換する計算ロジック (導出 18 誘導心電図) が市販化された。

2. 研究の目的

今回、私たちは導出 18 誘導心電図を用い、DMD 患者の V1~V9 波の経年変化と、心臓超音波検査で測定した心機能の関連を調べた。

3. 研究の方法

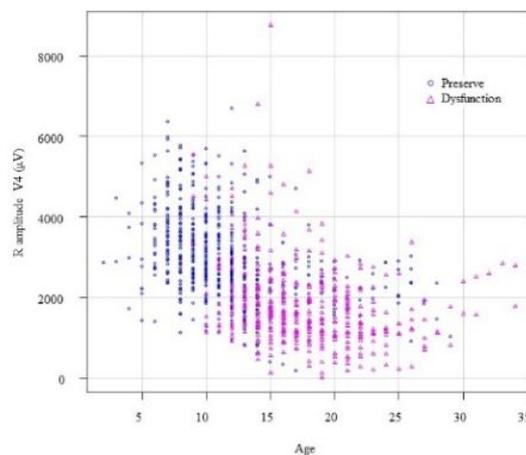
2007 年 7 月から 2021 年 3 月の間に神戸大学医学部附属病院を受診し、心電図検査と心臓超音波検査を同日に行った DMD 患者 193 例 (2 - 34 歳) を対象とした。導出 18 誘導心電図検査値は、ECG-2550 (日本光電社、Tokyo, Japan) を用いて、標準 12 誘導心電図検査から 18 誘導心電図へ変換した。各誘導の R 波高は ECG-2550 に組み込まれたアプリケーション (ECAPS12C) (日本光電社、東京、Japan) の自動計測で得た。心臓超音波検査は Aplio XG (Canon メディカル社、栃木、Japan) を用い、仰臥位で記録した。American Society of Echocardiography の勧告に従い、胸骨左縁から連続 3 心拍を記録し左室径等を計測した。左室駆出率は心尖部から modified Simpson 法で計測した。左室駆出率が 53% 未満、53% 以上をそれぞれ心機能障害、心機能保持と定義した (Lang et al., 2015)。

以上の方法で 969 回の心電図検査結果と心臓超音波検査結果を得た。その値を 2 群比較の場合は t 検定、年齢や左室駆出率との関連は回帰分析 (線形混合モデル) を用いて解析した。統計検討は R version 4.1.0 を用いた。

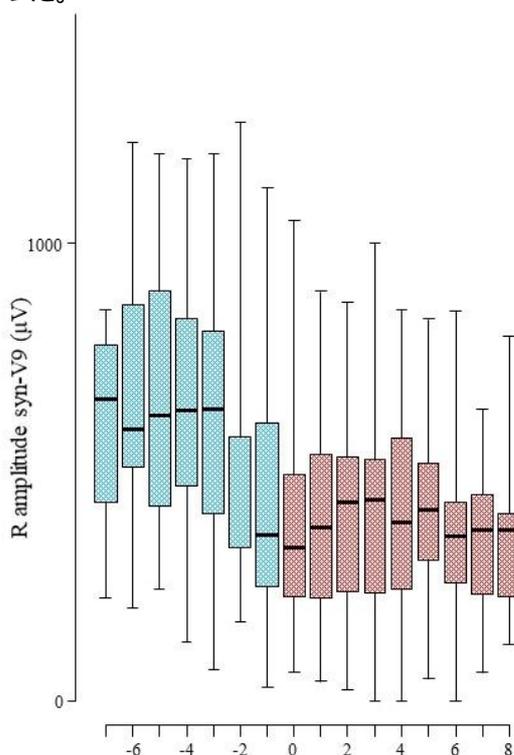
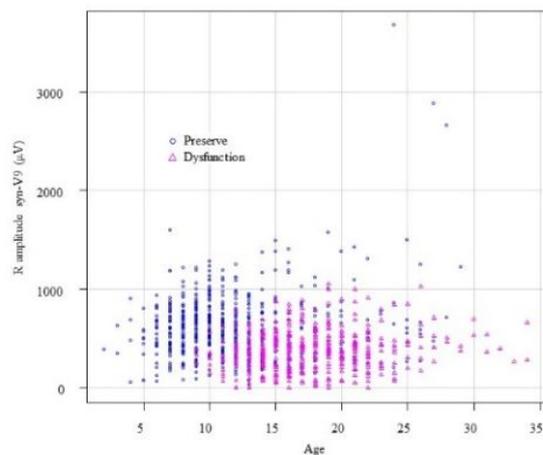
4. 研究成果

各胸部誘導の R 波高と年齢との相関を調べたところ、V2 ~ V6 の R 波高と年齢の間に負の相関を認めた。代表として V4 の R 波高を右に示す。V1、syn-V7、syn-V8、syn-V9 では相関は認めなかった。代表として syn-V9 の R 波高を次ページ上段に示す。R 波高と LVEF との関連を検討したところ、V4 ~ syn-V9 の R 波高と LVEF に正の相関を認めた。V1、V2、V3 の R 波高と LVEF に相関を認めなかった。

心機能障害時と保持時の R 波高を各年齢で比較したところ、V1-V5 では、心機能障害の平均 R 波高が心機能保持より高くなる年齢があった。一方、V6 ~ syn-V9 では、心機能障害の R 波高の平均は心機能保持より、常に低い値を示した。



心機能障害が生じる前後の期間における、R波の変化を調べた。下図はR波高の代表例としてsyn-V9を示す。水色の棒グラフは心機能が保持されている時期を表し、赤色の棒グラフは心機能低下の時期を表している。すべての胸部誘導で、心機能障害4年以前は、R波高が保たれていた。V6～syn-V9では心機能障害3年前までR波高は保たれていたが、心機能障害2年前から急激な低下を認めた。V2-5では、心機能障害を認める3-4年前まではR波高は保たれていたが、心機能障害発生の2-3年前から減少を認め、以降緩やかに減少した。V1では心機能障害の前後でほとんど変化を認めなかった。DMD患者において、R波高は年齢とともに低下した。V6～syn-V9誘導では、心機能障害を認める2年前に急激に低下することから、左室側壁から後壁の心筋の電気学的な障害が、心機能障害に先行して認めることが明らかになった。



現在、以上の内容を英文雑誌に投稿中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hiroshi Yamaguchi , Hiroyuki Awano, Tetsushi Yamamoto, Yoshinori Nambu, Kazumoto Iijima	4. 巻 65(5)
2. 論文標題 Serum Cardiac Troponin I is a Candidate Biomarker for Cardiomyopathy in Duchenne and Becker Muscular Dystrophies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Muscle and nerve	6. 最初と最後の頁 521-530
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/mus.27522	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Risa Harada, Mariko Taniguchi-Ikeda, Miwako Nagasaka, Tatsuuya Nishii, Atsuyuki Inui, Tetsushi Yamamoto, Ichiro Morioka, Ryosuke Kuroda, Kazumoto Iijima, Kandai Nozu, Yoshitada Sakai, Tatsushi Toda,	4. 巻 32(9)
2. 論文標題 Assessment of the upper limb muscles in patients with Fukuyama muscular dystrophy: Noninvasive assessment using visual ultrasound muscle analysis and shear wave elastography.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuromuscular Disorders	6. 最初と最後の頁 754-762
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nmd.2022.05.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Rani AQM, Yamamoto T, Kawaguchi T, Maeta K, Awano H, Nishio H, Matsuo M.	4. 巻 21(10)
2. 論文標題 Intronic Alternative Polyadenylation in the Middle of the DMD Gene Produces Half-Size N-Terminal Dystrophin with a Potential Implication of ECG Abnormalities of DMD Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci	6. 最初と最後の頁 3555
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms21103555.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tetsushi yamamoto et al
2. 発表標題 Juvenile Duchenne muscular dystrophy patients with abnormal Q wave are at risk for early onset of cardiac dysfunction
3. 学会等名 The 24th International Annual Congress of the World Muscle Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------