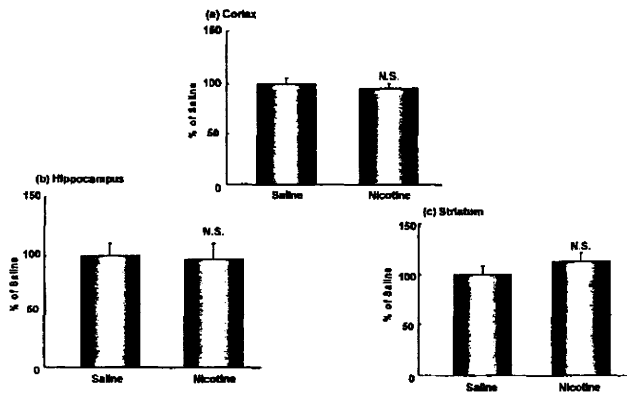


Fig2. The expression of Epac1 mRNA in cortex, striatum and hippocampus from mice injected with nicotine.



Method) 12週齢の雄マウスに浸透圧ポンプを埋めて、2.5mg/kg/日、ニコチンと4週間投与(慢性投与)。大脳皮質、海馬、基底核神経細胞中のEpac1 mRNAをリアルタイムPCRにて測定した。N=4, N.S. vs. Saline
Result) どの部位においてもEpac1の発現量に有意な変化はなかった。また、体重変化においても有意な差は認められなかった。

4週間にわたって連続投与を行った。終了後に脳各部位からmRNAを抽出し、RT-PCRにて定量したが、Epac1発現に有意な変化はみられなかった。一方でPKA系のシグナルである活性化CREBの発現亢進が見られた。また、Aktおよびp38MAPKの発現亢進がみられた。

これらの結果から、ニコチン投与のEpac1に対する急性効果と慢性効果は異なる可能性が示唆され、さらに神経細胞種類によって

も異なる可能性が示唆された。ニコチンの急性投与によってEpac1発現が変化し、これが神経細胞の生存性制御に関与する可能性が示唆されたが、少なくともニコチンの慢性投与による保護作用には、Epac1発現の変化の関与は少ない可能性が考えられた。

4. 考察

我々の検討にて明らかになったように、Epac1はとりわけ神経細胞の生存性の制御には重要な役割を果たすことが考えられた。旧来はPKAを中心としたcAMPシグナルは神経細胞の生存性を亢進させることが知られていたが、近年になって発見されたEpac1系のシグナルが亢進すると、神経細胞の生存性はむしろ低下することが考えられた。このメカニズムとして、PKA系のシグナルではCREBをはじめとした転写調節系の関与が示唆されているが、Epac1系のシグナルではBcl2の結合蛋白質であるBim発現の制御が考えられた。少なくとも培養細胞から得られた結果では、Bim発現はmRNAおよび蛋白の両方のレベルで発現が亢進した。Bim発現は皮質系の神経細胞でとくに高い発現があることが知られているから、Epac1を介したBim発現制御は、神経細胞においては重要な役割を果たすことが考えられた。

また我々の研究結果から、ニコチン受容体刺激がEpac1発現を変化させることがわかっている。とりわけ培養神経細胞を用いた実験では、海馬神経細胞において3-4日のニコチンへの急性暴露によってEpac1発現が減少することが確認されている。しかるに浸透圧ミニポンプを用いて4週間の長期にわたって行われた慢性投与実験においては、ニコチン投与はEpac1発現を必ずしも減少をさせなかった。このことから、ニコチンの短期および長期投与のEpac1発現に及ぼす効果が異なる可能性が示唆された。この違いが、ニコチンの細胞機能制御に果たす役割とどのように関連するかが今後の検討課題である。

5. 引用文献

1. Khiroug L, Sokolova E, Giniatullin R, Afzalov R, Nistri A. Recovery from desensitization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors of rat chromaffin cells is modulated by intracellular calcium through distinct second messengers. J. Neurosci.

- 18:2458-66 1998
2. Gotti C, Riganti L, Vailati S, Clementi F. Brain neuronal nicotinic receptors as new targets for drug discovery *Curr Pharm Des.* 12:407-28, 2006
 3. Ishikawa Y: Isoform-targeted regulation of cardiac adenylyl cyclase. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 41; S1-S4, 2003
 4. Iwatsubo K, Tsunematsu T, and Ishikawa Y. Isoform-specific regulation of adenylyl cyclase; a potential target in future pharmacotherapy *Expert Opinion on Therapeutic Targets,* 7;441-451, 2003
 5. Ishikawa Y: A new paradigm in cAMP signal. *Cardiovascular Anesthesia Suppl.* 8; 62-65, 2004
 6. Oshikawa J, Toya Y, Fujita T, Sakai I, Hashimoto Y, Kawabe J, Umemura S, and Ishikawa Y: Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 regulates cAMP signal via inhibiting a calcium-sensitive adenylyl cyclase isoform. *Am. J. Physiol.* 285:C567-C574, 2003
 7. Ulucan C, Wang X, Baljinnyam E, Bai Y-Z, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Hirotsu S, and Ishikawa Y: Developmental changes in gene expression of Epac and its upregulation in myocardial hypertrophy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 293; H1662-72, 2007
 8. Iwamoto T, Iwatsubo K, Okumura S, Hashimoto Y, Tsunematsu H, Toya Y, Herve D, Umemura S, Ishikawa Y: Disruption of type 5 adenylyl cyclase negates the developmental increase in Golf expression in the striatum. *FEBS Lett.* 564; 153-156, 2004
 9. Iwatsubo K, Suzuki S, Li C, Tsunematsu T, Nakamura F, Okumura S, Sato M, Minamisawa S, Toya Y, Umemura S, and Ishikawa Y: Dopamine induces apoptosis in young, but not in neonatal, neurons via Ca²⁺-dependent signal. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 293:C1498-508, 2007
 10. Bos JL. Epac proteins: multi-purpose cAMP targets. *Trends Biochem Sci.* 12:680-6, 2006

6. 発表

1. O Akaike T, Jin MH, Yokoyama U, Izumi-Nakaseko H, Jiao Q, Iwasaki S, Iwamoto M, Nishimaki S, Sato M, Yokota S, Kamiya Y, Adachi-Akahane S, Ishikawa Y and Minamisawa S: T-type Ca²⁺ channels promote oxygenation-induced closure of the rat ductus arteriosus not only by vasoconstriction but also by neointima formation. *J. Biol. Chem.* (2009) 284:24025-34
2. O Sato M, Honda T, Jiao Q, Kurotani R, Toyota E, Okumura S, Lanier SM, and Ishikawa Y: An involvement of activator of G protein signaling 8 on hypoxia-induced apoptosis of cardiomyocytes and its interaction with connexin 43. *J. Biol. Chem.* (2009) 284:31431-40
3. O Kheirbek M, Britt J, Beeler J, Ishikawa Y, McGehee D, and Zhuang X: Adenylyl cyclase type 5 is critical for corticostriatal plasticity and striatum-dependent learning. *J. Neurosci.* (2009) 29:12115-24
4. Jiao Q, Bai Y, Akaike T, Takeshima H, Ishikawa Y, and Minamisawa S: Sarcalumenin is essential for maintaining cardiac function during endurance exercise training. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* (2009) 297; H576-82
5. Hu CL, Chandra R, Ge H, Pain J, Yan L, Babu G, Depre C, Iwatsubo K, Ishikawa Y, Sadoshima J, Vatner SF, Vatner DE. Adenylyl Cyclase Type 5 Protein Expression during Cardiac Development and Stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* (2009) 297:H1776-82
6. Baljinnyam E, Iwatsubo K, Kurotani R, Wang X, Ulucan C, Iwatsubo M, Lagunoff D and Ishikawa Y. Epac Increases Melanoma cell migration by Heparan Sulfate-Related Mechanism. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* (2009) 297:C802-13
7. Otsu K, Toya Y, Oshikawa J, Kurotani R, Yazawa T, Sato M, Yokoyama U, Umemura S,

- Minamisawa S, Okumura S, and Ishikawa Y: Caveolin gene transfer improves glucose metabolisms in diabetic mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* (2009) 298(3):C450-6
8. Mann L, Heldman E, Bersudsky Y, Almog O, Belmaker RH, Ishikawa Y, Vatner SF, and Agam G. Inhibition of specific adenylyl cyclase isoforms by mood stabilizers may be related to their mechanism of action. *Bipolar Disorders* (2009) 11:885-96
 9. Ebina T, Ishikawa Y, Uchida K, Suzuki S, Imoto K, Okuda J, Tsukahara K, Hibi K, Kosuge M, Sumita S, Mochida Y, Ishikawa T, Uchino K, Umemura S, and Kimura K: A case of giant coronary aneurysm and literature review. *J. Cardiol.* (2009) 53; 293-300
 10. Okumura S, Suzuki S, and Ishikawa Y: Effect of targeted disruption of type 5 adenylyl cyclase gene. *J. Pharmacol. Sci.* (2009) 109:354-9
 11. Sato M and Ishikawa Y: Accessory proteins for heterotrimeric G protein: Implication in the cardiovascular system. *Pathophysiology* in press
 12. Shimada C, Kurotani R, Fukumura H, Ono S, Eguchi H, and Ishikawa Y: Drug Delivery System Using Magnetic Materials. *Jap J Pathophysiology* in press

7. 英文アブストラクト

cAMP and nicotinic receptors

Yoshihiro ISHIKAWA, Sayaka SUZUKI, Motohiko SATO, Satoshi OKUMURA, Utako YOKOYAMA, Kousaku IWATSUBO

Department of Physiology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

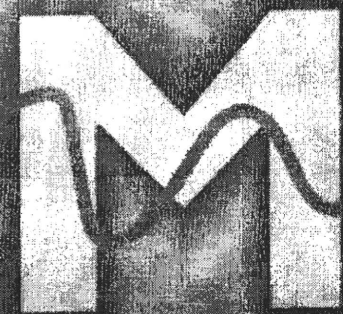
We examined the role of nicotinic receptor stimulation in regulating Epac expression and the role of Epac in regulating neuronal cell apoptosis. We found that overexpression of Epac increased the number of apoptotic cells in cultured neuronal cells, but not in cardiac cells. In contrast, overexpression of PKA increased apoptosis in cardiac cells, but not in neuronal cells. These findings suggest that the role of Epac is different from that of PKA in regulating cell apoptosis between neuronal and cardiac cells although both Epac and PKA are activated by cAMP. Molecular mechanism of inducing apoptosis in neuronal cells was found to increase the expression of Bim, which is a molecule upstream of Bcl2, binding and preventing Bcl2 from exerting its anti-apoptotic effect. We also found that acute nicotinic administration in cultured neuronal cells decreased Epac expression while chronic administration had no changes in neuronal Epac expression. These findings suggest the role of nicotine in regulating Epac expression differs between acute and chronic settings. Nevertheless, nicotine receptor stimulation can regulate the expression of Epac in neuronal cells, which is an important regulator of cellular apoptosis in neurons.

会報23号

2010年7月発行

磁気と健康

Information
on The
Magnetic
Health Science
Foundation



財団法人 磁気健康科学研究振興財団

磁性体を利用した薬剤送達法

黒谷	玲子	横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学
福村	英信	横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・横浜市立大学大学院医学研究科運動器病態学
佐藤	格	横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学
江口	晴樹	横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・(株)IHI
石川	義弘	横浜市立大学大学院医学研究科循環制御医学・Cardiovascular Research Institute, Department of Cell Biology & Molecular Medicine and Medicine (Cardiology), New Jersey Medical School, University of Medicine and Dentistry of New Jersey

1.はじめに

我々は病気になると、病院へ行きお薬を飲んで健康を取り戻す。しかし、体調を崩している時に飲むお薬は、お薬の効果だけでなく、気分が悪くなったりする副作用も持ち合わせている。そこで、生体内で薬剤を必要な時に必要な場所に届けられることができれば、必要な場所での薬剤濃度を高くすることができ、投薬量を減らすことにつながり、薬剤によって引き起こされる副作用の軽減につながると考えられてきた。このようなシステムを薬剤送達法(ドラッグデリバリーシステム、DDS)という。我々は、中でも磁性体と磁場を利用した薬剤送達法に注目し、新しい磁性体の探索とその応用を目指している。

現在我々が研究している癌治療法は、主に、外科療法、化学療法、放射線療法があり、それぞれ単独、もしくは併用されている¹⁾。しかしながら、どの治療法を選択しても、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、脱毛、肝機能障害などの種々の副作用が伴ってしまう問題がある²⁻⁵⁾。そこで、この副作用の問題を解決するために、30年以上も前から、多くの研究者が必要な時に必要な場所に薬剤を届けることができる薬剤送達法の開発に取り組んでいる。ここでは、我々が現在目指している磁性体と磁場を利用した薬剤送達法の開発の観点から、他の薬剤送達法についてご紹介したい。

2.薬剤送達法(ドラッグデリバリーシステム、DDS)

薬剤送達法は、安全に標的とする器官、組織、細胞で薬剤の効果を発揮させるために開発されてきた。薬剤送達法は、1)標的的特異的薬剤送達法、2)放出制御薬剤送達法、3)吸収法の大きく3種に分類される。特に標的的特異的薬剤送達法は、標的とする器官、組織、および細胞に薬剤を送達する方法であり、正常細胞に与える薬剤の副作用の大幅な軽減が期待される。近年、新たな構造、物質、及び装置を生成するために、大きさが1~100ナノメートル(nm)の物質を理解し制御する技術であるナノテクノロジーとバイオテクノロジーが結びついたナノバイオテクノロジーの分野でもナノテクノロジーを生かした新しい薬剤の開発や薬剤送達法の開発が行われている。主なナノ材料として、①リポソーム⁶⁾、②高分子ミセル、③デンドリマー、④水溶性高分子、⑤ナノゲル、⑥エマルジョン、⑦マイクロスフェア⁷⁾などが開発されている。これらを利用し、生きた細胞をナノレベルで操作したり、ナノ材料を生物に導入して制御する研究が行われている。なかでも、興味深い方法の一つとしてリポソームを利用した標的的特異的薬剤送達法が注目されている⁸⁻⁹⁾。

リポソームは、脂質2重膜で構成されているため、疎水性および親水性の両方の薬剤をリポソーム内に含有できるだけでなく、リポソーム表面に特異抗体、リガンド、ポリマーなどを修飾可能である【図1】¹⁰⁻¹³⁾。

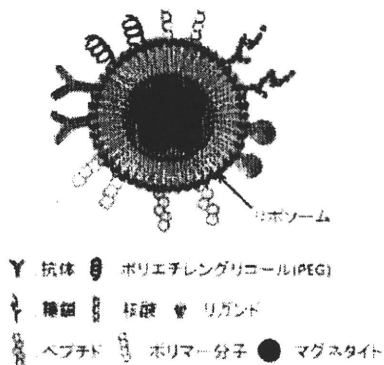
また、アルブミンに抗がん剤パクリキタセル(微小管重合を促進することにより複製を抑制する薬剤)を結合させ、ナノ粒子化させたアブラキサンという薬剤は、水溶性を持ち、パクリタキセル単体よりも高い抗腫瘍効果を示したことで、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)で、はじめての化学療法用のナノ粒子として認可された¹⁴⁾。

一方、磁性体を利用した薬剤送達法は、1970年代には開発され始め¹⁵⁾、酸化鉄(マグネタイト、Fe₃O₄)とドキシソルピシンという薬剤を含有したアルブミン粒子を水久磁石で肉腫(腫瘍)に集めることにより、効果的な腫瘍縮小が認められている。1980年代になって、マグネタイトを含有したりポソーム(磁性化マグネタイト)を動物生体内で集める研究がされるようになった。さらに、1990年代前後からマグネタイトを動物

に投与し、交流磁場を印加することで抗腫瘍効果を発揮させる温熱療法に関しても報告されるようになった¹⁹⁾。また、1980年代にはマグネタイトの核磁気共鳴画像法(MRI)の画像診断用の造影剤として使用できることが報告され²⁰⁾、現在も臨床で使用されている。研究者のなかには、マグネタイトが長期間、患者の体内にとどまっても鉄イオンとして溶け出るだけで、鉄分は栄養素であるから安全であると考える者もいる。ニッケルやコバルトなども磁性体であるが、安全性を考えると使いにくい。そのため、マグネタイトは、薬ではないが毒性が低いと考えられ、新しい治療法の素材として注目されてきた。

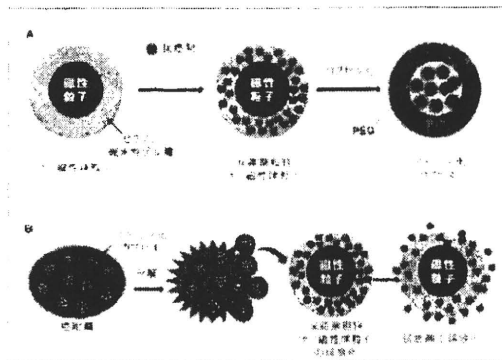
さらに、最近の報告では、薬剤とナノ磁性体粒子を含有した新しいステルス化カプセルが開発されている。これは、ナノ磁性体粒子表面を親水性のゲル層(ハイドロゲル層)で覆い、ゲル層に抗癌剤を含有させた抗癌剤担持ナノ磁性粒子を作成後、この抗癌剤担持ナノ磁性粒子を多数含ませ、最終的に表面にポリエチレングリコール(PEG)を付加したカプセルである。このカプセル化によって抗癌剤を磁石で標的部位に送達可能にする新たな材料となった。このカプセルは、ナノ磁性体粒子表面をゼラチンによって親水性ゲル層を作成すること、PEGをカプセル表面に付加することで、ステルス化されているが²¹⁾、ゼラチンやPEGは、既に臨床応用されている安全な材料である。このカプセルと磁場の利用によって血管分岐部でナノ磁性体粒子を目的方向へ誘導し薬物を集積させ、このカプセルの集積をMRIで確認することで薬剤投与量の減量と副作用の軽減を同時に達成することを目標とした研究がなされている²²⁾。

【図1】薬剤送達に利用されるリボソーム



リボソーム表面には、抗体、PEG、糖鎖、核酸など多様なプローブを修飾可能である。また、リボソーム内にマグネタイトを含有させることで磁性化可能である。

【図2】抗癌剤を担持したナノ磁性体親水性ゲル粒子を含むステルス化カプセル



A. 抗癌剤担持ナノ磁性粒子作成とステルス化カプセル作成過程

B. 癌組織に送達された後に起こる抗癌剤担持ナノ磁性粒子の徐放化と抗癌剤の徐放化

ここで使用されているゼラチンは、反応性官能基を数多く持ち、親水性ゲル状の生理活性物質・低分子薬物の徐放キャリアとして放出制御薬剤送達法に有用な材料である。すなわち、抗がん剤担持ナノ磁性体親水性ゲル粒子を含むステルス化カプセルを、磁場誘導により標的である癌組織に送達・集積させた後、PEGで覆われた生体吸収性のカプセルを加水分解により崩壊させることで、カプセル内部の抗がん剤担持ナノ磁性体から抗癌剤を徐放させることが可能である^{20,21)}。さらに、取束超音波照射、磁場誘導、電磁波などの外部エネルギーをがん部位に照射させることによって、ステルス化カプセルの崩壊を促進させ、より選択的に癌組織で薬剤担持ナノ磁性体粒子から薬剤を徐放化させるシステムが構築されてきている。この試みにより、磁気誘導および集積によるステルス化カプセルの“癌”ターゲティング(空間的制御)およびステルス化カプセルからの徐放化(時間的制御)を同時に制御できると期待されている^{22,24)}。

また、放出制御薬剤送達法には、決まった温度で水に対する溶解性を変化させる刺激応答型の高分子である温度応答性高分子材料の研究と利用が盛んに行われている。代表的なものに、ポリ-N-アルキルアクリルアミド²⁵⁾やポリエチレングリコール・ポリプロピレングリコールブロック共重合体²⁶⁾などがある。これらの材料を利用した温度応答性ゲルを応用し、疾患によって特異的に変化する化学的・物理的的刺激に応じて薬剤放出を制御するシステムが研究されている。すなわち、決まった刺激に応じて薬物を放出し、回復を検知したら、直ちに薬物放出を停止させるオートフィードバック機能を備えたシステムが研究されている。同時に、デバイスの開発も行われ、温度応答性ゲルを用いた体温近傍での微小温度変化による薬物放出の

オン・オフ制御システムとして、とくにホリ共重合三次元架橋ゲルを利用した温度変化に应答した膨潤-収縮変化に伴う薬物放出を可能にしている⁽²⁷⁾。最近では、分解性のホリマーで構成された内核を持つ温度应答高分子ミセル型キャリアを設計し、体温以上の温度(40℃)でのみ薬物放出を促進することに成功している⁽²⁸⁾。

吸収法の薬剤送達システムとしては、スキンパッチや埋め込み型のポンプなどが開発され、使用されている。経皮吸収システムでは、肝臓や消化管での初回通過効果を回避できること、緩徐に長時間にわたって吸収されるため貼付している間は安定した血中濃度を維持できること、副作用発現時に応じて投与が中止可能であることなどの利点がある^(29,30)。

3.最後に

近年の高分子化学やナノテクノロジーの進展は、特異性の高い標的化薬剤送達を可能とし、分子・細胞イメージング全般に大きな貢献が期待されている。たとえば、樹状に枝分かれした巨大分子である dendrimer、3次元全ての方向から電子を閉じ込めた量子ドット、多数の炭素原子で構成されるクラスターである フラーレン、生体膜に類似のリポソームなどは、個別化医療、高精度な標的化治療などへの利用が期待されている。

我々は、化合物自体が細胞傷害性のような生物学的な特徴を有する新規磁性体の同定を試み、単剤で細胞傷害性と磁性を有する化合物を磁石で腫瘍内に送達させる抗癌剤送達法の開発に取り組んでいる。将来的には我々が開発中の磁性薬剤と磁場を利用した薬剤送達法が臨床で応用され、副作用の軽減につながることを期待し、日々の研究に取り組んでいる。

4.Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare and New Energy and Industrial Technology Department Organization (NEDO) of Japan and the Magnetic Health Science Foundation.

参考文献

- (1) Recht A, Come SE, Gelman RS, Goldstein M, Tishler S, Gore SM, Abner AL, Vicini FA, Silver B, Connolly JL, Schnitt SJ, Coleman CN, Harris IR. Integration of conservative surgery, radiotherapy, and chemotherapy for the treatment of early-stage, node-positive breast cancer: sequencing, timing, and outcome. *J Clin Oncol*. 9 (9) : 1662-7. 1991
- (2) Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting : the importance of acute antiemetic control. *Oncologist*. 8 (2) : 187-98. 2003
- (3) Morse MA. Supportive care in the management of colon cancer. *Support Cancer Ther*. 3 (3) : 158-70. 2006
- (4) Zidan J, Haim N, Beny A, Stein M, Gez E, Kuten A. Octreotide in the treatment of severe chemotherapy-induced diarrhea. *Ann Oncol*. 12 : 227-9. 2001
- (5) Kornek GV, Ulrich-Pur H, Penz M, Haider K, Kwasny W, Depisch D, Kovats E, Lang F, Schneeweiss B, Scheithauer W. Treatment of advanced breast cancer with vinorelbine and docetaxel with or without human granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol*. 19 (3) : 621-7. 2001
- (6) Kiwada H, Sato J, Yamada S, Kato Y. Feasibility of magnetic liposomes as a targeting device for drugs. *Chem Pharm Bull*. 34 (10) : 4253-8. 1986
- (7) Liu Y, Miyoshi H, Nakamura M. Nanomedicine for drug delivery and imaging a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. *Int J Cancer* 120: 2527-2537. 2007.
- (8) Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation* 107: 1092-1095. 2003

- (9) Farokhzad OC, Langer R : Nanomedicine: developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Adv Drug Deliv Rev* 58: 1456-1459,2006. McBain SC, Yiu HH, Dobson J. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *Int J Nanomedicine*. 3 (2) : 169-80, 2008
- (10) Alexiou C, Arnold W, Klein RJ, Parak FG, Hulin P, Bergemann C, Erhardt W, Wagenpfeil S, Lubbe AS. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. *Cancer Res*. 60 (23) :6644-8, 2001
- (11) Cheong I, Huang X, Thornton K, Diaz LA Jr, Zhou S. Targeting cancer with bugs and liposomes : Ready, Aim, Fire. *Cancer Res*. 67 (20) : 9605-8, 2007
- (12) Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Review*. 4 : 145-60, 2005
- (13) Chowdary KP, Rao YS. Mucoadhesive microspheres for controlled drug delivery. *Biol Pharm Bull*. 27 (11) : 1717-24, 2004.
- (14) Widder KJ, Morris RM, Poore G, Howard DP Jr, Sonyei AE. Tumor remission in Yoshida sarcoma-bearing rats by selective targeting of magnetic albumin microspheres containing doxorubicin. *Proc Natl Acad Sci*. 78 (1) : 579-81, 1981
- (15) Gradishar WJ:Albumin-bound paclitaxel : a next-generation taxane. *Expert Opin Pharmacother* 7 : 1041-1053,2006
- (16) Wada S, Yue L, Tazawa K, Furuta I, Nagae H, Takemori S, Minamimura T. New local hyperthermia using dextran magnetite complex (DM) for oral cavity : experimental study in normal hamster tongue. *Oral Dis*. 7(3):192-195, 2001
- (17) Renshaw PF, Owen CS, McLaughlin AC, Frey TG, Leigh JS Jr. Ferromagnetic contrast agents: a new approach. *Magn Reson Med*. 3(2):217-225,1986.
- (18) Mendonca Dias MH, Lauterbur PC. Ferromagnetic particles as contrast agents for magnetic resonance imaging of liver and spleen. *Magn Reson Med*. 3(2):328-330, 1986
- (19) Wang G, Tucker JG, Roberts MS, Hirst JW. In vitro and in vivo evaluation in rabbits of a controlled release 5-fluorouracil subconjunctival implant based on poly (D,L-lactide-co-glyco- lide). *Pharm Res*. 13 (7) : 1059-64, 1996
- (20) El Maghraby GM, Barry BW, Williams AC. Liposomes and skin : from drug delivery to model membranes. *Eur J Pharm Sci*. 34 : 203-22, 2008
- (21) Aqil M, Abad A, Sultana Y, Ali A. Status of terpenes as skin penetration enhancers. *Drug Discov Today*. 12 : 1061-7, 2007
- (22) Yie W, Chien : New developments in drug delivery systems. *Med Res Rev*. 10 (4) : 477-504, 1990
- (23) Widera G, Johnson J, Kim L, Libiran L, Nyam K, Daddona PE, Cormier M. Effect of delivery parameters on immunization to ovalbumin following intracutaneous administration by a coated microneedle array patch system. *Vaccine*. 24 : 1653-64, 2005
- (24) Jun-ichiro Jo, Fumito Mishima , Shin-ichi Takeda , Masaya Yamamoto , Yoshihiro Muragaki-Hiroshi Iseki , Norihide Saho , Jun Kubota-Akira Sasaki , Shigehiro Nishijima , Yasuhiko Tabata. *Drug Delivery System* 22-5, 2007
- (25) Bae YH, Okano T, Kim SW :Temperature dependence of swelling of crosslinked poly(N,N-alkyl substituted acryl-amide) in water. *J Polym Sci Part B : Polym Phys* 28:923-936,1990
- (26) Schmolka IR : Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. *J Biomed Mater Res* 6 : 571-582,1972.
- (27) Hoffman AS : Applications of Thermally reversible poly-mers and hydrogels in therapeutics and diagnostics. *J Control Release* 6 : 297-305,1987.
- (28) Nakayama M, Okano T, Miyazaki T, Kohori F, Sakai K, Yokoyama M. Molecular design of biodegradable polymeric micelles for temperature-responsive drug release.
- (29) 杉林堅次 森本雍彦 : 経皮吸収システム(TTS). *日本臨床*56:619-627, 1998
- (30) 杉林堅次 : 薬物の経皮系粘膜吸収 - Overview. *Drug Delivery System* 15 : 492-498,2000

研究事業名：医療技術実用化総合研究事業
研究課題名「高齢者に向けた心不全治療薬の開発」
所属機関 横浜市立大学
研究代表者 石川義弘

研究目的：

心不全はすべての心臓病の末期像であり、我が国民の3大死因のひとつである。心不全治療の世界標準指針は慢性的に亢進した交感神経活動の抑制であり、レニンアンギオテンシン系阻害剤とベータアドレナリン受容体遮断薬（ベータ遮断薬）はその代表薬として使用されている。然るにベータ遮断薬導入に当たっての最大の副作用は一過性の心機能抑制であり、とくに高齢者には大きな妨げとなる。さらに呼吸機能抑制もあり、肺気腫などの合併症の多い高齢者では大きな問題である。

ベータアドレナリン受容体の働きは細胞内アデニル酸シクラーゼ酵素を活性化し、細胞内cAMP濃度を高めて心機能を調節することであり、ベータ遮断薬の薬理効果はアデニル酸シクラーゼ活性の抑制に他ならない。ベータ遮断薬による呼吸機能抑制の本質は、肺気管支にもベータアドレナリン受容体が発現するため、ベータ遮断薬によって気管支の収縮が起こることである。ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型とよばれるサブタイプ(5型)は心臓に特異的に発現する。従って心臓型アデニル酸シクラーゼを選択的に阻害することが出来れば、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断薬と同等の心不全治療ができるはずである。

これまでの我々の遺伝子操作動物や薬理実験結果から、心臓型サブタイプを抑制した動物では、定常状態の心機能低下はないが、心不全など様々な病態生理下では心筋保護作用を示すことがわかった。さらに80万種類以上の薬剤をコンピュータモデルにて検討した結果、心臓型サブタイプを選択的に抑制できる化合物が複数同定された。これには市販の抗ヘルペス剤の一部を含み、これまでの研究でも抗ヘルペス剤の心不全予防効果が確認されている。本研究は学際的プロジェクトであり、心臓型サブタイプの選択的な抑制剤を、高齢者にも安心して使える心不全治療薬として開発することを目的とする。

方法および結果：

心不全治療薬への臨床開発を目的として、マウス慢性カテコラミン負荷および心筋梗塞モデルを使用して、平成21年度に続いて抗ヘルペス薬による心筋保護効果を検討した。本年度は、とくに既存のベータ遮断剤と比較しての作用分子メカニズムの検討を行った。一般にベータ遮断薬ではMEKシグナルの活性化は見られないが、抗ヘルペス剤においては心筋細胞のMEKシグナルの顕著な亢進が見られ、これが本薬剤の心筋保護効果に重要な役割を果たすことが考えられた。なお本発見は平成22年度11月のアメリカ心臓協会年次集会においてMarcus賞の最終候補論文として発表された。また我々は抗ヘルペス剤のヒト臨床試験を念頭に、大型動物(イヌ)における治療効果を検討するべく、ペーシング誘発性心不全モデルにおける心機能保護効果を検証している。

さらに我々は抗ヘルペス剤の基本骨格を基として、改良型抗ヘルペス剤の開発を行った。既存の抗ヘルペス剤は脂溶性が強いため中枢神経系への副作用がありうる。したがって水溶性が高くかつ既存の抗ヘルペス剤と同等の心臓型サブタイプ選択的抑制作用を持つ薬剤は心臓に対する治療効果が高いと予測された。そこで新規化合物の設計と合成を行い、複数種の水溶性化合物の開発に成功した。心筋組織のアデニル酸シクラーゼ活性に対する新規誘導体の抑制効果は既存の抗ヘルペス剤と同等であり、さらに慢性カテコラミン刺激心不全動物において、既存の抗ヘルペス剤と同等の心筋細胞死抑制効果を示すことを見出した。以上の基礎薬理データから新規誘導体は心不全抑制薬としての有用性が確認され、特許申請を行った。

考察：

心臓型サブタイプの抑制による心筋保護効果は、遺伝子操作モデルおよび薬剤による抑制の両手法で確認されている。さらに本年の研究では既存のベータ遮断剤と異なるメカニズムを有することが示された。次年度は大型動物における心不全治療効果について検討していく予定であり、医師主導型の臨床試験の開始を念頭に検討を進めていく。さらに我々

は、中枢への移行を減少させた新規化合物の合成に成功した。新規化合物は既存の抗ヘルペス剤と同等のアデニル酸シクラーゼ抑制効果および心筋保護作用を示すことがわかっている。かつて鎮痛解熱薬として開発されたアスピリンに血小板凝集抑制作用がみつき、現在では抗血栓剤として使用されているように、かつてはヘルペス治療薬として開発された薬が心不全治療薬となるかもしれない。

運動誘発性発作を呈するQT延長症候群の運動負荷心電図の特徴について

岩本 眞理, 西澤 崇, 渡辺 重朗, 市川 泰広
志水 直, 山口 和子, 赤池 徹, 横山 詩子
瀧間 浄宏, 佐近 琢磨, 安井 清, 柴田 利満
 新村 一郎, 横田 俊平

日本小児循環器学会雑誌第 26 巻第 1 号

別 刷

2010. 1. 1

日本小児循環器学会
Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery

運動誘発性発作を呈する QT 延長症候群の運動負荷心電図の特徴について

岩本 眞理¹⁾, 西澤 崇¹⁾, 渡辺 重朗¹⁾, 市川 泰広¹⁾
 志水 直¹⁾, 山口 和子¹⁾, 赤池 徹²⁾, 横山 詩子²⁾
 瀧間 浄宏³⁾, 佐近 琢磨⁴⁾, 安井 清⁵⁾, 柴田 利満⁶⁾
 新村 一郎⁷⁾, 横田 俊平⁸⁾

Key words:
 long QT syndrome, exercise ECG,
 Fridericia formula, T peak-end

横浜市立大学附属病院小児循環器科¹⁾, 横浜市立大学医学部循環制御医学²⁾,
 長野県立こども病院循環器科³⁾, 藤沢市民病院小児科⁴⁾, やすい医院⁵⁾,
 しばた医院⁶⁾, 新村医院⁷⁾, 横浜市立大学医学部小児科⁸⁾

Characteristics of Exercise ECG of Long QT Syndrome Who Have Symptoms during Exercise

Mari Iwamoto,¹⁾ Takashi Nishizawa,¹⁾ Shigeo Watanabe,¹⁾ Yasuhiro Ichikawa,¹⁾ Nao Shimizu,¹⁾
 Kazuko Yamaguchi,¹⁾ Tohru Akaike,²⁾ Utako Yokoyama,²⁾ Kiyohiro Takigiku,³⁾
 Takuma Sakon,⁴⁾ Kiyoshi Yasui,⁵⁾ Toshimitsu Shibata,⁶⁾ Ichiro Niimura,⁷⁾ and Shunpei Yokota⁸⁾

¹⁾Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University Hospital, ²⁾Cardiovascular Research Institute,
 Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, ³⁾Department of Cardiology, Nagano Pediatric Hospital, Nagano,
⁴⁾Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital, ⁵⁾Yasui Clinic, ⁶⁾Shibata Clinic, ⁷⁾Niimura Clinic,
⁸⁾Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Background: Symptoms (syncope, cardiac arrest, sudden death) in long QT syndrome (LQTS) are triggered by exercise, emotion, or sleep/rest arousal. QT responses to heart rate during exercise are not good in LQTS patients who have symptoms during exercise. We estimated other indices of ECG during exercise in LQTS patients.

Methods: Ten cases of LQTS with cardiac events during exercise and 10 controls (post mucocutaneous lymph-node syndrome (MCLS) and normal coronary artery) were examined by exercise ECG. RR interval, QT interval, and QT peak: QTp, T peak-end: Tp-e were measured, and corrected using the Fridericia formula ($QT/RR^{1/3}$).

Results: QTc was increased to maximum values at the recovery 2-3 min. phase in the LQTS subjects (17% increased compared with rest), and in control cases QTc was not increased during exercise. Tp-e c were increased during exercise in LQTS, and improved after β -blocker therapy.

Conclusion: ECG parameters had characteristic changes during exercise in LQTS who have exercise-induced syncope. Those changes may be an important factor for TdP.

要 旨

背景：QT 延長症候群(以下 LQTS)における症状(失神・心停止・突然死等)の誘因には運動・精神的緊張・睡眠中などのタイプが知られている。運動誘発性発作を呈する LQTS では運動による QT の心拍応答が不良である。そこで、運動負荷心電図における特徴について検討した。

方法：運動誘発性発作を呈する LQTS 10 例とコントロール 10 例(川崎病後正常冠動脈例)に運動負荷心電図を施行し心電図上の各指標(RR 間隔・QT 間隔・QT peak : QTp・T peak-end : Tp-e)を計測し Fridericia 法にて心拍を補正し比較検討した。

結果：LQTS 全例で負荷前に比して QTc は増大し回復期 2~3 分に最大(安静時の 17% 増加)となった。コントロール例では運動による QTc の増大はみられなかった。Tp-e c も LQTS では運動後に増大したが β ブロッカー投与後に改善がみられた。

平成 19 年 8 月 29 日受付 別刷請求先：〒 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

平成 21 年 10 月 5 日受理

横浜市立大学附属病院小児循環器科 岩本 眞理

結論：運動誘発性の発作を呈する LQTS では特徴的な運動負荷心電図を呈し、その所見は運動によって誘発される torsades de pointes の重要な因子と考えられる。

はじめに

QT 延長症候群(以下 LQTS)は心臓のチャネル異常により QT 時間の延長を呈し、torsades de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室性不整脈の発作によって失神やけいれん、さらに突然死のリスクのあることで知られている疾患である。約 3,000 人あたり 1 人にみられ年間の死亡率は約 1% と推定されている¹⁾。なお心臓検診にて偶然に発見される QT 延長は Aihoshi らによると約 1,100 人に 1 人ほどである²⁾。LQTS の不整脈発作は運動や水泳中に誘発される場合と聴覚刺激・驚愕時などの急激な精神緊張時で誘発される場合、睡眠中に起こる場合とがある。以前、われわれは、運動誘発性発作を呈する LQTS において運動による QT peak (QTp: Q 波から T 波の頂上までの時間)の心拍応答が不良であることを報告した³⁻⁶⁾。すなわち正常では運動で心拍数が上昇し RR 間隔が短縮するのに伴い QTp も追従して短縮するのに対し、LQTS では QTp の短縮が不良であった。本研究では運動誘発性発作を呈する LQTS 症例の運動負荷心電図所見の特徴を明らかにするために、詳細な検討を加えて報告した。

対象と方法

横浜市立大学小児循環器科を受診した LQTS の患者のうち運動時または水泳中に失神発作を呈したことがある患者 10 名(男 6 名, 女 4 名)で年齢は 5 ~ 14 歳(平均 10 歳)である。10 名のうち家族例は 2 組で 4 名であった。10 名中 9 名は診断後に β ブロッカー (propranolol 1 ~ 2 mg/kg/day) 投与を開始した。残り 1 名は本人と親が治療を希望せず経過観察中である。8 名は KVLQT1 の異常(全膜貫通部位の異常)が同定され、残り 2 名は遺伝子検索中である。コントロール群として 10 名の川崎病後正常冠動脈の患者(男 6 名女 4 名, 年齢 7 ~ 13 歳; 平均 9 歳)を対象とした。

全例に対して Bruce プロトコールによるトレッドミル運動負荷テストを亜最大負荷まで施行した。運動負荷によって LQTS 患者では失神発作を生じる可能性があるため医師の立ち会いのもとに検査を施行することおよび電氣的除細動器や点滴などの備品を用意して発作時の処置を迅速に行えるようにしていることを患者と患者の家族に説明しインフォームドコンセントを得たうえで行った。心電図記録は Marquette 社製

CASE16 を使用し 15 秒間の加算平均心電図を紙送りスピード 50 mm/sec, 20 mm/V のスケールで記録した。安静時・運動中・回復期 1 分ごとに心拍数(HR), RR 間隔, QT 間隔, QT peak (QTp), T peak-end (Tp-e: T 波頂上から T 波終末までの時間)をデジタイザーまたは用手法で計測した。T 波は全例が broad based T の形態を呈しており、最も安定して計測可能であった V5 誘導にて諸計測を行った。運動負荷中の計測では運動量に伴う振動と基線の不安定性および P 波との重なりによって QT 終末の判定は不可能となる部分は QT 関連では QTp のみを計測した。心拍数(RR 間隔)の変化による補正は Fridericia 法 ($QTc = QT/RR^{1/3}$) を使用した。その理由は本研究対象の心電図の大部分が心拍数の高い部位での計測であり汎用される Bazett 法では QT 間隔の過大評価になるため Fridericia 法のほうが妥当と判断されたからである^{7, 8)}。計測された QT, QTp, Tp-e 等のパラメーターはすべて Fridericia 法にて心拍数補正し、それぞれ QTc, QTp c, Tp-e c と表示して比較検討した。また安静時の QTc を基準として運動後の QTc 増加分を % 表示し % up QTc として変化を示した。また QT の運動による心拍応答の評価のため以前われわれが行った方法で QTp と RR 間隔の安静時と最大運動時の点を結んだ直線の傾き slope (QTp/RR) を求めた。これらの計測を LQTS 例とコントロール例で施行し比較検討した。また LQTS 群の 9 例で β ブロッカーによる治療を開始した。 β ブロッカー投与前後で運動負荷心電図における各指標の変化を検討した。LQTS 群とコントロール群の 2 群間の比較は Mann-Whitney's U test を用いて危険率 5% 未満を有意とした。LQTS 例における β ブロッカー投与前後の比較は Wilcoxon signed-ranks test を用いて危険率 5% 未満を有意とした。

結果

今回の症例において運動負荷心電図施行中に失神発作や心室性不整脈を呈した例はなかった。LQTS 群とコントロール群における運動負荷心電図施行中の QT 等心電図変化(平均値)の経緯を Fig. 1, 2 に示した。LQTS 群 (Fig. 1) では安静時より QTc, QTp c ともに高値で、運動直後(回復期 2 ~ 3 分)にはさらに増大しその後安静時の値付近まで回復した。Tp-e c もほぼ同時期の回復期 2 ~ 3 分に最大となった。これに対しコ

Exercise TMT in LQTS group

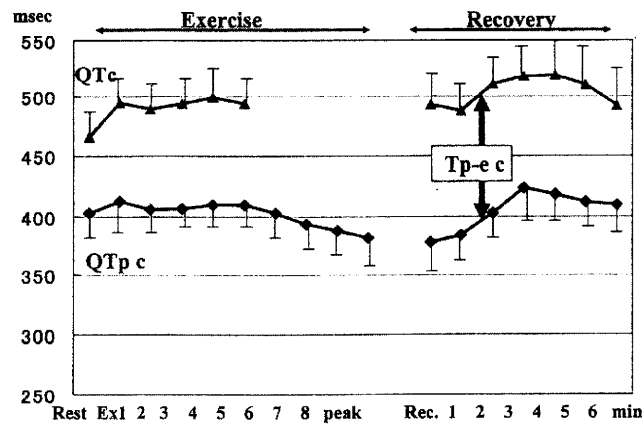


Fig. 1 Mean \pm SE change of QTc and QTpc during exercise treadmill test (TMT) in long QT syndrome (LQTS) subjects. QTc after exercise were longer than those at rest, and they were at maximum value at recovery 2–3 minutes.

Exercise TMT in Control group

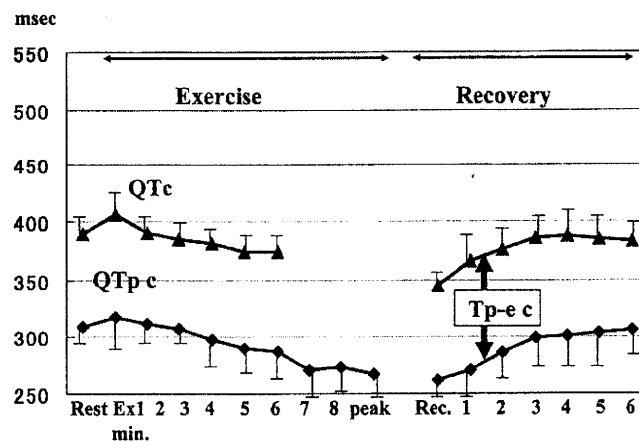


Fig. 2 Mean \pm SE change of QTc and QTpc during exercise treadmill test (TMT) in control (post-MCLS and normal coronary artery) subjects. QTc after exercise was not longer than those at rest. MCLS: mucocutaneous lymph-node syndrome

コントロール群では (Fig. 2) 運動中および運動後 QTc の有意な増大はみられなかった。運動負荷による各パラメーターのまとめを Table 1 に示した。LQTS 症例は 10 例全例で QTc は増大し、その最大値は 9 例で回復期 2～3 分にみられ、1 例で回復期 5 分にみられた。QTc の増加率は安静時の 16.6% であった。コントロール例では運動負荷による有意な QTc の延長はみられなかった (QTc 増加率 3.4%)。また Tp-e c の変化は

QTc と同様に LQTS において増大し回復期 2～3 分に最大値となったが、コントロール群では有意な変化はみられなかった。次に QTp と RR の二次元表示の実例を Fig. 3 に示した。運動誘発性発作を呈する LQTS では平均 QTp/RR slope は平均 0.19 でコントロール群の平均 0.29 と比して有意に傾きは小さく、QT の心拍応答が不良であった (Table 1)。両群において運動時最大心拍数 (peak heart rate: PHR) に差はなかったが、rest

Table 1 Comparison of parameters of exercise stress ECG test between LQTS and control. In LQTS subjects QTc and Tp-e c at rest and their maximum values were longer than those in control subjects. QTc prolongation was increased after exercise stress test in LQTS subjects, but no remarkable change was found in control subjects. The QTp/RR slope in LQTS was smaller than that of control subjects

	LQTS (n=10)	Control (n=10)	p value
PHR	153±18 bpm	167±16	n.p.
QTp/RR slope	0.19±0.07	0.29±0.04	0.01
Rest QTc	486±18 msec	388±15	0.006
Max QTc	543±22 msec	401±11	0.007
%up QTc	16.6±3.5%	3.4±2.6	0.007
Max Tp-e c	125±14 msec	98±17	0.007

PHR: peak heart rate

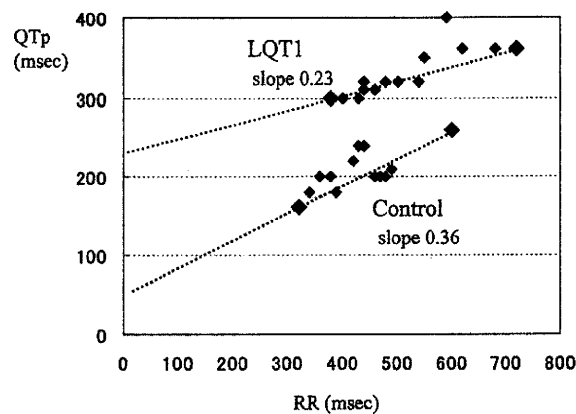


Fig. 3 Scatter plot of RR and QTp during exercise stress ECG test in LQTS subject and control subject. Control subject's slope of QTp/RR was steeper than LQTS subject's slope. Heart rate response of QTp in LQTS subject was less than that in control subject.

QTc, max QTc, max Tp-e c, % up QTc は LQTS 群において有意に高値を示した (Table 1). 次に治療を施行した LQTS 群の 9 例における治療前と β ブロッカー投与後の各指標について Table 2 に示した. β ブロッカー投与によって治療後全例で失神発作が抑制された. β ブロッカー投与前後の比較では PHR と max Tp-e c は低下したが, rest QTc, max QTc, % up QTc は治療前後で有意な変化は示されなかった.

考 察

先天性 LQTS はこれまでに 13 種類の遺伝子異常が同定されており, 遺伝子のタイプにより臨床症状の特

徴や治療方針も異なることが知られている. *LQT1* から 13 のうち *LQT1*・2・3 が多く, 全体の約 75% を占めている. *LQT1* では運動関連性の失神や突然死が 60~70% であるのに対し *LQT2*・3 では 0~13% ほどで残りは睡眠中・大きな音や驚愕等が発作のきっかけである⁹⁾. 本研究で遺伝子検索された 8 例は *LQT1* であり全例がチャンネルの膜貫通部位の異常であることを確認した. 残り 2 例は遺伝子の検索中であるが T 波形態は全例 broad based T で *LQT1* に特徴的とされるものと同様であり¹⁰⁾. 本症例の大部分または全例が *LQT1* である可能性が高いと考えられた. 10 例ともに運動中または水泳中に失神発作を繰り返し, 運動負荷に対す

Table 2 Change of parameters at exercise stress ECG test in LQTS subjects (n=9) after β -blocker medication. After medication, max HR and max Tp-e c had been lowered, but QTc had not changed

	Baseline (n=9)	β -blocker	p value
PHR	153 \pm 18 bpm	141 \pm 14	0.006
QTp/RR slope	0.18 \pm 0.07	0.19 \pm 0.12	n.p.
Rest QTc	486 \pm 18 msec	454 \pm 20	n.p.
Max QTc	539 \pm 29 msec	524 \pm 46	n.p.
%up QTc	17.8 \pm 6.7%	16.9 \pm 7.0	n.p.
Max Tp-e c	125 \pm 14 msec	109 \pm 12	0.02

PHR: peak heart rate

る QT 時間などの心電図の変化は特徴的であった。

すなわち LQTS 群ではコントロール群と比較すると、運動後早期の QT 延長が増悪し Tp-e c も延長した。このような反応は LQTS 群の 10 例全例にみられたが、コントロール群では全例で QT 延長を呈することはなく、運動誘発性発作を呈する LQTS に特徴的な反応である可能性が示唆された。以前われわれは運動による QTp の変化を調べ *LQT1* と *LQT2*・正常例では異なることを報告した^{3, 9)}。この報告では安静時と運動ピークにおける RR 間隔と QTp を計測して QTp の短縮率、QTp/RR slope を求めた。正常コントロール例では QTp/RR slope 0.258 \pm 0.046 であったのに対し *LQT1* では 0.135 \pm 0.043 と低く、*LQT2* では 0.353 \pm 0.08 と高い値を示した。したがって運動による RR 短縮に伴う QT 心拍応答が *LQT1* では不良であり *LQT2* ではむしろ良好であると結論づけた。清水らは *LQT1*、*LQT2* においてエピネフリン負荷試験を施行し、その反応の相違により鑑別が可能であるとした。エピネフリンは初めにボラスで静注 (0.1 μ g/kg) しその後持続点滴 (0.1 μ g/kg/min) をする方法である。負荷直後心拍数上昇に一致して *LQT1*・2 ともに QTc 延長がみられるが、定常状態になると *LQT1* では QTc 延長は持続するのに対し、*LQT2* は QTc がコントロールレベルまでに短縮すると報告した^{11, 12)}。また Ackerman らが報告した Mayo Clinic のエピネフリン負荷法においては (低濃度段階的負荷) *LQT1* では QT 延長が明らかであったが、*LQT2* では初期の延長は一部のみで、むしろ T 波形の変化 (2 相性 T, notched T) が特徴的であった¹³⁻¹⁵⁾。運動負荷テストにおいても自己のカテコラミン血中濃度が上昇するためこれらのエピネフリン負荷テストに類似した反応が予測される。本研究で運動負荷テストにおける LQT の心電図反応はエピネフリン負荷テストにおける *LQT1* の反応と同様のものがみられた。

LQT1 においてカテコラミンや運動によって QT が延長する機序は以下のように考えられている。正常では運動やカテコラミンにより遅延整流型 K⁺ チャンネルのうち I_{ks} の機能が增強して、心筋活動電位の再分極 phase 3 の K チャンネルによる外向き電流が増大するため再分極が促進され活動電位時間が短縮する^{16, 17)}。同時に L 型 Ca チャンネルも增強して内向き電流を増大し心筋の収縮力増加と活動電位持続時間の延長 (すなわち QT 時間の延長) を来すが、K チャンネルの割合がかなり多く全体として QT は短縮する。*LQT1* では I_{ks} の機能不全によって再分極の促進がなく活動電位持続時間の短縮がないうえ、Ca チャンネルの影響は受けるため全体としては QT 延長が増悪することとなる。

LQT2 は遅延整流型 K⁺ チャンネルのうち I_{Kr} の機能異常であるが、I_{Kr} は活動電位 phase 3 の早い時期の再分極に関与し、カテコラミンや運動負荷直後は QT が延長するが I_{ks} チャンネルの機能增強によって QT が短縮してくる。

エピネフリン負荷試験は原則として入院にて行う必要があるのに対し、運動負荷試験は外来診療で繰り返し施行でき、より日常生活に近い状態での検査である。しかし運動負荷試験では体動、基線の揺れ、RR 間隔の変化が強く、QT 間隔をはじめとする心電図の計測が困難となることが欠点である。そのため以前われわれは運動中でも判読可能な QTp の計測を主体とした。QTp 以外の QT 関連の計測は運動中には困難であるが、回復期は全項目計測できる。本研究では安静時と運動後回復期だけに注目しても運動誘発性発作を呈する LQTS の心電図変化の特徴を捉えることが可能であった。実際の診療においては、運動誘発性失神発作の既往のある LQTS 例・家族に運動歴のある QT 延長例で運動負荷心電図に特徴的な反応であるかを見極めて、その場合は失神や突然死予防のための治療、す

なわちβブロッカーの投与を検討する必要があると考えられる。

βブロッカー投与について

QTの延長は心筋活動電位時間の延長を示し、Tp-e cの延長はAnterovitchらの実験では心室筋の内膜から外膜方向の活動電位時間のばらつきを表していた。LQTS群ではβブロッカー投与後QT時間は不変であったがTp-e cの延長の改善がみられたことより、βブロッカーのTdP予防効果の機序はQT時間そのものよりも心筋細胞間の活動電位のばらつきを抑えることによって心室性不整脈の予防効果を呈することが推測される。

まとめ

運動誘発性の発作を呈するLQTSでは、コントロールではみられない特徴的な運動負荷心電図を呈した。その所見は運動によって誘発されるTdPの重要な因子の可能性がある。またβブロッカーのTdP予防効果の機序を考察するうえで興味深い所見が得られた。

本稿は第42回日本小児循環器学会総会・学術集会(2006年、名古屋)で発表した。

【参考文献】

- 1) Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-580
- 2) Aihoshi S, Yoshinaga M, Nakamura M, et al: Screening for QT prolongation using a new exponential formula. *Jpn Circ J* 1995; 59: 185-189
- 3) Shibata T, Iwamoto M, Nishizawa T, et al: QaT interval-heart rate relation during exercise in patients with KVLQT1 and HERG mutations. *Cardiol Young* 2001; 11: 9-10
- 4) 瀧間浄宏: QT延長症候群. *小児内科* 2002; 34: 373-378
- 5) 西澤 崇: 先天性QT延長症候群の遺伝子型と表現型の比較検討: T波の形態および運動負荷によるQT短縮応答と遺伝子型の関連について. *横浜医学* 2004; 55: 11-18
- 6) 岩本眞理, 柴田利満, 新村一郎, ほか: QT延長症候群と運動負荷心電図検査. in 第18回不整脈勉強会: 運動と不整脈(第40回日本小児循環器学会総会・学術集会サテライトセミナー). 2004. 東京池袋サンシャインコンベンションセンター
- 7) Batchvarov V, Malik M: Individual patterns of QT/RR relationship. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; 6: 282-288
- 8) Aihoshi S, Yoshinaga M, Tomari T, et al: Correction of the QT interval in children. *Jpn Circ J* 1995; 59: 190-197
- 9) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95
- 10) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934
- 11) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQTS1, LQTS2, and LQTS3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 276-283
- 12) Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al: Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQTS1 than LQTS2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 911-919
- 13) Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, et al: Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 413-421
- 14) Vyas H, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2006; 39 (4 Suppl): S107-S113
- 15) Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006; 113: 1385-1392
- 16) Ackerman MJ, Clapham DE: Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1575-1586
- 17) Roden DM, George AL Jr.: The cardiac ion channels: relevance to management of arrhythmias. *Annu Rev Med* 1996; 47: 135-148

日本小児循環器学会雑誌

Pediatric Cardiology and
Cardiac Surgery

Supplement September 2010

小児不整脈の診断・治療ガイドライン



日本小児循環器学会
Japanese Society of Pediatric Cardiology
and Cardiac Surgery

<http://JSPCCS.umin.ac.jp/>

日小循誌
Ped Cardiol
Card Surg

I 序論

小児不整脈治療のガイドラインが発行されたのは平成12年であり¹⁾、この9年間で不整脈の概念は大きく変化した。この変化をもたらしたひとつの要因は、QT延長症候群に対する遺伝子診断の進歩と、これに基づく原因チャンネル遺伝子およびその調節遺伝子の解明である²⁻⁴⁾。これ以後Brugada症候群⁵⁾、カテコラミン誘発多形性心室頻拍⁶⁻⁸⁾、QT短縮症候群⁹⁾、進行性心臓伝導障害¹⁰⁾など遺伝子異常の解明された不整脈は数多い。これらのことにより、薬物治療はこれまでの盲目的、経験的な治療から、Sicilian Gambit¹¹⁾で提唱されたように、より理論的ないしは病因に則した治療や、upstream治療へと選択肢が向けられるようになった。

もうひとつの要因は、カテーテルアブレーションの普及による小児頻拍性不整脈治療の新たな展開と、不整脈機序や頻拍回路の同定による不整脈概念の変化である。カテーテルアブレーションにより、多くの頻拍性不整脈の治療が可能となり、薬物治療の役割は減少したかに見えるが、小児では乳幼児例、解剖学的にアプローチが困難な頻拍性不整脈症例や、心室細動など、カテーテルアブレーションの適応が困難な不整脈も存在し、未だ薬物治療は重要な治療手段と考えられる。また、今まで心電図診断だけでは困難であった非通常型心房粗動や、Fontan術後の心房内リエントリー頻拍の回路の同定などがマッピング技術の進歩で可能になったことも大きい。

3つめの要因は、植え込み型除細動器(ICD)、心室再同期療法(CRT)など新たな植え込み型治療機器(デバイス)の進歩である。未だ、これらの治療は、小児不整脈治療の中心ではないが、今後、薬物療法、カテーテルアブレーションに加え、不整脈治療に対する大きな選択肢となりうる。

このような不整脈の原因、機序、治療法の進歩に伴い、小児不整脈の診断と治療のガイドライン改訂の必要性が求められるところから、最近の進歩および医学的知見に基づきその改訂を行うこととした。なお、日本循環器学会の薬物治療¹²⁾、非薬物治療^{13,14)}のガイドラインとの整合性を図り、出来る限り用語を統一した。

本ガイドラインの対象とする年齢はおおよそ15歳未満とする。

(住友直方)

II 診断・治療

A. 上室期外収縮

(岩本眞理)

1. 定義

心房(肺静脈や上大静脈・下大静脈を含む)および房室結節を起源とする早期収縮を上室期外収縮と呼ぶ。その機序にはリエントリー、トリガードアクティビティ、異常自動能などがある。

2. 病態・臨床的意義

基礎心疾患のない場合は概ね予後は良好であり、臨床的意義に乏しい。学校検診における心電図でもよくみられるが、出現数が少なく無症状の場合には治療・精査の必要はない。胎児・新生児においても出生前後で時々認められ、ときに房室ブロックを伴った期外収縮のために脈の欠滞が目立つ場合がある。多くは時間経過とともに減少するため経過観察のみでよい。

上室期外収縮が頻繁にみられる・自覚症状が強い・他の不整脈(発作性上室頻拍や心房粗動など)のトリガーとなる場合には精査・治療の対象となる。基礎心疾患・誘因がある場合にはその治療や誘因の除去が優先されるが、Fontan術後例では頻発する上室期外収縮により、血行動態や心機能に影響を及ぼす可能性が高い。

3. 薬物治療の実際(図1)

治療の必要な上室期外収縮は稀である。治療が必要な上室期外収縮で、基礎心疾患がなく自覚症状が強い症例では第一選択薬としてβ遮断薬、第二選択薬としてジソピラミド、シベンゾリン、ピルジカイドなどの遅い解離速度を示すNaチャンネル遮断薬(slow drug)、第三選択薬としてプロパフェノンやアプリンジンなど中間の解離速度を示すNaチャンネル遮断薬(intermediate drug)が推奨される。Fontan術後など、上室期外収縮が発作性心房細動、心房粗動を誘発する場合には、自覚症状の有無にかかわらず薬物治療を考慮する。心機能が正常の場合、第一選択薬はβ遮断薬、第二選択薬はslow drug、第三選択薬がintermediate drugとなる。軽度心機能低下では第一選択薬はβ遮断薬、第二選択薬はintermediate drug、第三選択薬はslow drugとなる。中等度以上の心機能低下がある場合intermediate drugの中から選択する。心不全合併例ではジギタリス

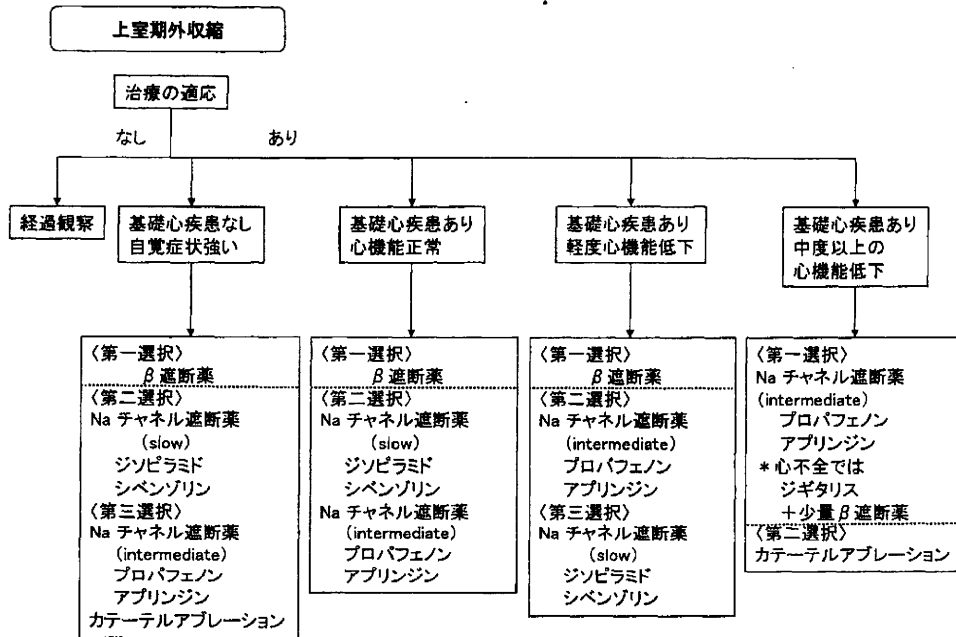


図1 上室期外収縮の治療

や少量のβ遮断薬も考慮する¹¹⁾。自覚症状の強い例や心機能低下例ではカテーテルアブレーションも考慮する。

B. 心房細動

(岩本眞理)

1. 定義

心房細動は心房が高頻度(250/分以上)に統率なく不規則・多源性に興奮する状態である。このために心房は有効な収縮が行えず“atrial kick”(拡張終末期の心房収縮)がないため心室の充満が不十分で、心拍出量は10~15%程低下する。心電図上P波を識別できず、基線の不規則で高頻度の細かな(低電位の)揺れを示し、これを細動波(f波)と呼ぶ。心室の興奮は全く不規則な調律となる。

2. 病態・臨床的意義

小児や若年者において基礎心疾患のない孤立性心房細動は極めて稀で、通常は基礎心疾患があって心房負荷や心房拡大・線維化等を伴っているなど病的な心房においてみられる。したがって病歴や検査を通して背景にある基礎疾患を明らかにすることが重要である。心房細動をきたしやすい疾患は、僧帽弁疾患、心筋症による心不全(とくに肥大型心筋症)、右房拡大を伴ったFontan術後例、甲状腺機能亢進症、高血圧等があげ

られる^{15,16)}。孤立性心房細動は主に肺静脈を起源とする速いレートで発火する局所からの電氣的興奮と関連していることが知られているが、20歳未満の小児・若年者においても肺静脈起源が最も多く、他に左房・crista terminalisなどを起源とするものがある¹⁷⁾。遺伝性心房細動が家族性不整脈・突然死・けいれん等の原因となるという報告もある¹⁸⁾。

心房細動では主に血行動態の障害と塞栓症が問題となる。心室の興奮が不規則で時に過剰な頻脈をきたす。頻脈が30秒未満の短いイベントであれば無症状であることが多いが、発作が長く続くと血行動態の破綻を来し、動悸・倦怠感・食欲不振・胸部圧迫感・息切れ・失神・心不全・心停止などの症状を呈する。

塞栓症は心房内での血液うっ滞により血栓形成が生じるためにおこる。左房内の血栓は動脈塞栓の原因となるが、とくに脳梗塞は最も重大な合併症である。

3. 薬物治療の実際(図2)

心房細動の治療は①心室レートのコントロール(レートコントロール)、②除細動(リズムコントロール)、③抗凝固療法などを個々の症例に応じて組み立てる。血行動態が破綻してショック・急性肺水腫など緊急治療が必須の場合は電氣的除細動を行うが、血栓塞栓症のリスクがあるため抗凝固療法が不十分であればレートコントロールを優先する。