

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 Arrhythmogenicity in Eating Disorders

和訳 摂食障害患者における催不整脈性

指導教官 久保木富房教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 12 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名 瀧本禎之

論文の内容の要旨

【背景】 摂食障害患者、特に神経性食欲不振症患者においては、10 年間の経過観察において死亡する者の割合は 1-6%といわれており、その死因の 20-30%を突然死が占めるとも言われている。過去に突然死を来した摂食障害患者において、心電図上の異常や剖検での心筋の異常が報告されていることから、突然死の原因として不整脈が考えられている。以上から、摂食障害患者は催不整脈性を有する可能性が想定される。催不整脈性の有無を検討するためには心臓の電氣的不安定性を評価することが必要である。電氣的不安定性は 1) modulating factor, 2) trigger, 3) substrate の 3 つの側面から評価可能であるが、本研究では体表面心電図検査を用いて substrate の検討を行い、摂食障害患者の催不整脈性を評価することを目的とした。具体的には、1)電解質正常者を対象に十二誘導心電図から QT interval, QT dispersion を測定した後 2 種類の心拍数補正を行い、同年代の健常女性との比較検討、2)QT interval, QT dispersion の自動解析を行い、心理指標との関係を検討、3)加算平均心電図を測定することにより late potential を評価し、同年代の健常女性との比較検討、の 3 つの研究を行うこととした。

の既往歴のある神経性大食症に多く見られた。このことから、神経性食欲不振症から神経性大食症への転換により、急激な体重増加に伴った、低体重時にみられる心筋萎縮からの回復の際に、電氣的リモデリングが生じている可能性が考えられた。

本研究の限界として、1) すべての薬剤, ナトリウム, カリウム, カルシウム以外のマグネシウムなどの電解質, 低血糖など QT interval や QT dispersion に影響するとされる因子について検討がなされていないこと 2) 左室駆出率などの心機能が突然死と関係していることが指摘され、心筋の萎縮が QT interval, QT dispersion 延長に関係していると想定しているにも関わらず、心エコーの測定検討がなされていないこと 3) 過去の最低体重の検討がなされていないことなどがあげられる。

【結論】 本研究によって得られた結果から、摂食障害患者には substrate が存在しており、摂食障害患者の突然死に不整脈が関係している可能性が考えられた。従来から突然死の報告がみられる神経性食欲不振症と共に、これまでは危険群と考えられていなかった神経性大食症患者においても、経過観察を慎重に行っていく必要性が示唆されるものであった。

表 1. 摂食障害各群(電解質正常)と健常者における心電図パラメーター測定結果

Variable	AN-R (n=43)	AN-BP (n=35)	BN-P (n=63)	BN-NP (n=23)	Control (n=52)
HR (beats/min)	50.5±10.3*	51.7±10.9*	58.2±10.6*	56.7±10.8 [†]	68.0±9.7
PQ (ms)	158.7±34.3	153.6±21.9	154.6±25.5	150.0±13.7	145.7±18.8
PQ>200 (n)	5/43	0/35	2/63	0/23	0/52
QRS (ms)	126.5±17.6 [†]	124.8±18.3 [†]	116.2±18.0	115.5±9.6	108.1±16.2
QRS>120 (n)	16/43 [†]	11/35 [†]	6/63	1/23	3/52
QTc (ms)	437.7±38.7*	448.8±37.9*	460.9±32.8*	437.2±24.8*	407.3±20.5
QTnc (ms)	456.2±37.5*	463.5±35.3*	468.5±29.2*	440.3±21.2 [†]	402.2±17.9
QTd (ms)	63.4±35.8*	61.6±20.4*	62.9±29.3*	47.1±19.2 [†]	26.2±11.6

*p<0.001 [†]p<0.05 †p<0.05

	QTc	QTnc	QT dispersion
T-A score	0.28	0.29	0.28
D-D score	0.41*	0.45*	0.30*
TMD score	0.37*	0.35*	0.24
BMI	-0.10	-0.14	-0.06

表 2. 神経性大食症における心理指標と心電図パラメーターのピアソン相関係数

*p<0.05

表 3. 摂食障害各群における加算平均心電図パラメーター

Variable	AN (n=21)	BN (n=27)	BN with ANh (n=16)	BNwithout ANh (n=11)	Control (n=20)
Age (beats/min)	23.7±6.3	25.2±4.1	25.0±4.4	25.2±3.7	22.2±2.2
BMI (beats/min)	13.8±2.0*	20.2±3.3	19.6±3.2*	21.0±3.4	20.4±2.0
Duration (months)	62.8±60.2	68.4±46.3	66.7±44.5	70.9±51.0	-
f-QRS (ms)	86.0±11.3	94.2±6.9	94.6±7.7	93.6±5.9	93.5±7.0
f-QRS>120 (n)	0/21	0/27	0/16	0/11	0/20
RMS40 (ms ²)	36.2±17.6	23.0±14.5*	19.8±14.0	28.7±13.8	38.5±20.0
RMS40<20 (n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20
LAS40 (ms)	28.5±9.0*	37.8±6.9	40.3±5.7*	34.2±7.0	32.9±6.6
LAS40>38 (n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20
LP(n)	3/21	15/27 [†]	12/16 [†]	3/11	1/20

*p< 0.05 †p< 0.05

【方法】 東京大学医学部附属病院心療内科外来を受診した女性のうち、アメリカ精神医学会の精神障害の診断・統計マニュアル第4版 (DSM-IV) により摂食障害患者と診断されたものを対象とした。対象者はそれぞれ、研究1では179名、研究2では102名、研究3では48名であった。比較対照群として、研究1では52名の健常女子大生、研究3では20名の健常女子大生を用いた。

測定方法に関しては、研究1では、十二誘導心電図からマニュアルにより QT interval, QT dispersion を測定し、Bazett の式と nomogram method の2つの方法を用いて心拍補正を行った。研究2では、十二誘導心電図から自動計測プログラムにより QT interval, QT dispersion を計測し、自己記入式心理テストである気分尺度プロフィール調査表を用いて気分尺度を測定した。研究3では、加算平均心電図を測定し、filtered QRS の長さ (f-QRS), 終末 40ms の root mean square (RMS40), QRS 終末で $40\mu\text{V}$ 以下の部分の長さ (LAS40) を計測した。f-QRS $> 120\text{ms}$, RMS40 $< 20\mu\text{V}$, LAS40 $> 38\text{ms}$ の3つの基準のうち2つを満たすものを late potential 陽性と判定した。

【結果】 結果は以下の通りであった。

研究1) 摂食障害患者では神経性食欲不振症患者 (n=78) のみでなく神経性大食症患者 (n=86) においても電解質や心拍数などに関係無く、健常者と比較して有意に QT interval, QT dispersion が増大していた (表1)。また、神経性大食症では QT interval と QT dispersion は体重変化率と相関していた。

研究2) うつや不安の心理指標が高得点を示した神経性大食症患者群 (n=24) では、心理指標が低得点の群 (n=24) と比較して有意に QT interval と QT dispersion が延長していた。また神経性大食症患者 (n=48) においては、うつ尺度が QT interval と QT dispersion と有意に正の相関を示していた (表2)。

研究3) 神経性大食症患者 (n=27) では健常者と比較して、LAS40 が有意に増加しており、late potential 陽性の割合 (56%) が有意に多かった (表3)。神経性大食症患者のなかでも神経性食欲不振症歴のあるもの (n=16) で late potential 陽性が有意に多くみられた (表3)。

【考察】 本研究では、電解質正常者に対象を限定しても QT interval と QT dispersion が延長しており、神経性大食症患者でも QT interval と QT dispersion が延長していた。この結果から摂食障害患者における QT interval や QT dispersion の変化は単なる電解質異常や栄養不良状態によるものではないことが予想された。また、神経性大食症患者では QT interval と QT dispersion が体重変化率と相関していたこと、うつや不安尺度が高い群で延長がみられたこと、うつ尺度との相関が見られたことから、体重や心理状態の変化が自律神経系を介して QT interval 延長や QT dispersion 増大に影響している可能性が考えられた。late potential に関しては late potential 陽性者が神経性食欲不振症