

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 492 号	学位申請者	樋木 大祐
審査委員	主査	大石 充	学位 博士(医学・歯学・学術)
	副査	井本 浩	副査 垣花 泰之
	副査	岡本 康裕	副査 市来 仁志

主査および副査の5名は、平成31年1月30日、学位申請者 樋木 大祐 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) SQTS が致死性不整脈を起こす機序は何か？

(回答) イオンチャネルの遺伝子変異であり、SQTS ではチャネルの機能亢進が知られている。例えば K イオンであれば細胞内への過度の流入による再分極亢進と考えられている。

質問2) 高1女子の暫定基準値の設定を、他のグループと異なって 1/2,000 と 1/5,000 の発生頻度の中間にしていないのはなぜか (Fig.3) ?

(回答) 査読の段階で、基準はわかりやすいことも大切との指摘を受けた。偽陰性を作ることにはならないので、査読者の意見のとおりによりは全学年での統一とした。

質問3) 今後スクリーニングをする場合には機械法は使えないということか？

(回答) 一次スクリーニングは機械法だが、最終的に抽出する場合は手動で確認するべきと考える。

質問4) 接線を引きするのは機械ではできないのか？

(回答) 現時点ではそのような機能はない。なぜ出来ないのかは分からない。

質問5) 男子で成長とともに QTc が短縮してくる理由は？

(回答) 交感神経の関与が影響しているのかと考えている。

→市来先生より；男性ホルモンが QTc に影響すると言われていたと指摘があった。

質問6) 今回のスクリーニング基準は実際の健診で用いられている？

(回答) 学校心臓健診の判読会議で承認されれば利用されることになる。

質問7) 今の健診で SQTS を見つけているのか？

(回答) 突然死の家族歴を契機に見つかる可能性があるが、QTc 短縮のみでは抽出できていない。

質問8) QTc 短縮がある人への対応は今後どうするのか？

(回答) SQTS では運動負荷によって QTc 短縮が顕著になると知られており、負荷心電図で判断することが重要と考えている。その上で遺伝子検査や生活指導を行っていくことになるかと考える。

質問9) STQS の患者がきたときの診療指針というのは決まっているか？

(回答) 発作の既往があれば ICD を積極的に埋め込む。そうでなければこまめな定期検診を継続する。キニジンで QTc 短縮を改善できるという報告はあるが、予後改善の証拠は無いと認識している。

質問10) これが暫定的ではなく、確立した基準になるためにはどのようなことをすればよいか？

(回答) スクリーニング基準で抽出した対象について、追跡調査を行って精度を確認し、修正する必要がある。

## 最終試験の結果の要旨

質問 11) 学校心臓健診が始まったことで心疾患由来の突然死は減っているのか？

(回答) 死因統計の詳細を見ていないため具体的なことは分からないが、心臓検診で心筋症の患者が見つかることが増えたため突然死を減らすことに貢献していると考ええる。

質問 12) 症例報告が 100 例あることを基準にしていたが、その 100 症例の意義は？すなわち診断の難しさとスクリーニングの難しさとが混在していることをどう考えるか。

(回答) 100 例の中には発作がなく、家族歴を契機に QTc 短縮が判明して SQTS として診療されている人もいる。まずは暫定基準でスクリーニングして、実際の頻度を今後明確にしていくことが必要と考えている。

質問 13) 手動計測は世界的に行われていることなのか？自動との差を示せれば自動での基準もできるのではないか？

(回答) 最終的な確認は手動計測を行っている。本研究での手動計測は対象の 10% であり、全例を比較するためには全例手動が必要になるが今回は出来ていない。

質問 14) 運動によって誘発される症例がある一方で、睡眠時や安静時にも起きる症例があるのは？

(回答) 安静時に生じる理由として推測されるのは、自律神経などの関与があるかと考える。

質問 15) 抗菌薬や抗ヒスタミン剤による誘発に対してどう対策するか？

(回答) 家族や本人への指導を行う。AED も有効なので学校との連携も指導表を用いて行っていく。

質問 16) V5 で計測するのは何故か？

(回答) T 波が最も先鋭化して見やすい誘導であるためである。

質問 17) イソプロテレノールが治療薬としてガイドラインに記載されているが機序は？

(回答) 血清 K 濃度を下げることで QT 時間延長になると推察される。

質問 18) 自動解析結果でスクリーニングの基準は作れないか？今回の手動基準でスクリーニングされた対象の自動解析結果はどうだったのか。

(回答) 手動でスクリーニングされた対象者の自動解析データは全例で 20~30ms の差があり、やはり QT 短縮の群として認識される位置に分布していた。しかし、全例での手動データがないため自動と手動との差を全員にあてはめることは出来ない、すなわち自動解析での基準は今回の検討では作成出来ないと考えている。

質問 19) QT 時間の日内変動による違いはどう考慮すべきか？

(回答) 睡眠時と活動時の違いはあるが、正確に知識がないため答えられない。

質問 20) 障害されるイオンチャネルによって扱うイオンが違えば QT 短縮としての差があるか？

(回答) 報告はない。

質問 21) QTc 短縮がある家系であっても SQTS を発症していないひとがいるのはなぜ？

(回答) 心筋細胞の中での障害されたイオンチャネル数などが関係している可能性があるが、はっきりした機序はわかっていない。

質問 22) 海外と日本との発症頻度は同じなのか？

(回答) 確かに発症頻度は人種間で異なるかもしれない。日本の現状がわかっていないので、まずはスクリーニングの基準をつくらうということで行った研究であり、今後わかってくる可能性はある。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。