

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第403号	氏名	武口真広
審査委員会委員	主査氏名	高橋尚秀 	
	副査氏名	鎌谷正男 	
	副査氏名	篠原徹二 	
<p>論文題目</p> <p>Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study (日本人のコホート研究から確立された心室再分極の指標を使用した小児急性リンパ芽球性白血病における長期的な心室不整脈の予知)</p> <p>論文掲載雑誌名 Journal of Clinical Medicine</p> <p>論文要旨</p> <p>【背景】アントラサイクリン治療による心臓合併症は、化学療法の数年後に明らかになることがあり、がん患者や小児がん生存者における罹患率および死亡率の重大な原因として認識されている。</p> <p>【目的】小児急性リンパ芽球性白血病患者の化学療法中および長期経過観察中の心電図における心室再分極の指標を解析する。そのために、日本人小児における心室再分極の指標の基準値を確立するために健常小児の Tpeak-end (Tpe) 間隔、QT 間隔、修正 QT (QTc) 間隔、Tpe/QT 比を後方視的に解析する。</p> <p>【方法】大分市の学校検診システムで管理されているデータベースを使用し、小学1年生と中学1年生の健常小児の心電図データを無作為に抽出し、心室再分極の指標を解析した。その後、大分大学医学部小児科で治療した急性リンパ芽球性白血病の小児患者17人の Tpe/QT 比の経時的データを解析した。</p> <p>【結果】小学1年生と中学1年生の健常小児の Tpe 間隔の平均±標準偏差はそれぞれ 70±7ms と 78±17ms であり、Tpe/QT 比の平均±標準偏差はそれぞれ 0.21±0.02ms と 0.22±0.02ms であった。急性リンパ芽球性白血病の小児患者17人において、強化療法期にハイリスタ患者3人の Tpe/QT 比が上限を超えたことを確認した。</p> <p>【結論】Tpe/QT 比は、小児がん患者や小児がん生存者の小児期から成人期までの長期にわたる心室性不整脈のリスクを予測する上で、臨床応用の可能性がある。</p> <p>本研究は、健診データベースを用い、小学1年生と中学1年生の健常小児の心電図再分極指標 (Tpe、Tpe/QT) を明らかにしたうえで、アントラサイクリン治療を受けた小児急性リンパ芽球性白血病患者の Tpe、Tpe/QT が小児期から成人期までの長期にわたる心室性不整脈のリスクを予測する上で有用である可能性を示したものである。審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~
の結果の要旨
学力の確認

審査区分 課・論	第403号	氏名	武口真広
審査委員会委員	主査氏名	高橋尚彦	
	副査氏名	鎌谷正男	
	副査氏名	篠原徹二	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アントラサイクリン系薬剤は心筋イオンチャネルにどのような影響を与えるか。 2. Tpeは心室筋におけるもっとも長い活動電位持続時間(M cell)ともっとも短い活動電位持続時間(心外膜側)の差、すなわち、心室再分極のばらつき(不均一性)の指標と考えてよいか。 3. TpeをQTで除す意義は何か。 4. Figure 2で、TpeがV2で最大になる理由、Tpeの指標としてV5誘導を使用した理由を説明せよ。 5. 今回検討した17症例のなかに、TdPなど重篤な不整脈をきたした症例はいたか。 6. 小児で、T波交代現象は認められることがあるのか。 7. Tpeの自動計測はどの程度進んでいるか。 8. アントラサイクリン系薬剤による心筋障害の病態を踏まえ、QT間隔よりもTpe間隔がより有用であると考えられるのか。 9. 実際にアントラサイクリン系薬剤による心筋症を発症した患者で、Tpe間隔が延長していることが確認されているのか。 10. 本研究の成果は、最終的にどのように臨床実装されることが期待されるか。 11. 急性心不全を発症した2歳11ヶ月の男児において、QTc間隔が正常範囲内であったにもかかわらずTpe/QTc比が上昇していた病態生理学的なメカニズムは何か。 12. 今回の研究成果は成人にも適用可能か。 13. アントラサイクリン治療後に発生する心臓合併症はどのようなものがあり、経時的にはどのように発症するのか。 14. ALL患者と健常小児のECG記録時におけるフィルター設定の影響をどのように考えるか。 15. Tpe/QT ratioが長期的な予後にどのように関与するのか。推測されるメカニズムを説明せよ。 16. アントラサイクリン治療時の投与量は心臓合併症を引き起こすリスクに関係するが、投与量がTpe/QT ratioに与える影響について説明せよ。 17. 今回はALLとTpe/QT ratioの関係を検討したが、今後、他の小児がん疾患の治療におけるこの指標の有用性を検討される計画はあるか。 <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 武口 真広

論 文 題 目

Predicting Long-Term Ventricular Arrhythmia Risk in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Using Normal Values of Ventricular Repolarization Markers Established from Japanese Cohort Study

(日本人のコホート研究から確立された心室再分極の指標を使用した小児急性リンパ芽球性白血病における長期的な心室不整脈の予知)

要 旨

背景: アントラサイクリン治療による心臓合併症は、化学療法の数年後に明らかになることがあり、がん患者や小児がん生存者における罹患率および死亡率の重大な原因として認識されている。

目的: 小児急性リンパ芽球性白血病患者の化学療法中および長期経過観察中の心電図における心室再分極の指標を解析する。そのために、日本人小児における心室再分極の指標の基準値を確立するために健常小児の Tpeak-end (Tpe) 間隔、QT 間隔、修正 QT (QTc) 間隔、Tpe/QT 比を後方視的に解析する。

方法: 大分市の学校検診システムで管理されているデータベースを使用し、小学1年生と中学1年生の健常小児の心電図データを無作為に抽出し、心室再分極の指標を解析した。その後、大分大学医学部小児科で治療した急性リンパ芽球性白血病の小児患者 17 人の Tpe/QT 比の経時的データを解析した。

結果: 小学1年生と中学1年生の健常小児の Tpe 間隔の平均±標準偏差はそれぞれ $70 \pm 7\text{ms}$ と $78 \pm 17\text{ms}$ であり、Tpe/QT 比の平均±標準偏差はそれぞれ $0.21 \pm 0.02\text{ms}$ と $0.22 \pm 0.02\text{ms}$ であった。急性

リンパ芽球性白血病の小児患者 17 人において、強化療法期にハイリスク患者 3 人の Tpe/QT 比が上限を超えたことを確認した。

結論：Tpe/QT 比は、小児がん患者や小児がん生存者の小児期から成人期までの長期にわたる心室性不整脈のリスクを予測する上で、臨床応用の可能性がある。