

人工内耳治療者に対する心機能の検討¹

吉川 智子^{1,3,4}・池田 勝久²・林 千江里²
河野 淳^{3,4}・西山 信弘^{3,4}・鈴木 衛³

(1: 東海学院大学人間関係学部, 2: 順天堂大学医学部耳鼻咽喉科,
3: 東京医科大学病院耳鼻咽喉科, 4: 東京医科大学病院聴覚・人工内耳センター)

要 約

1) 目的: 従来、人工内耳治療に関係する研究は、治療による聴取改善に主眼を置いた研究が多い。そのため、聴取に
関与のない心疾患との関連についての研究は、まだ十分に検討されていない。本研究では、人工内耳に通電する刺激電
流量が不整脈に与える影響を検討するために、その前段階として、人工内耳治療者の心電図の測定を行った。2) 方
法: 人工内耳治療を施行した、先天性疾患や先天性の心疾患を併発しないコントロール群と、先天性難聴を失聴原因と
する先天性難聴群と、そして不整脈と難聴を併発するイオンチャネル病の Jervell and Lange-Nielsen 症候群の症例の
心機能を、心電図、血液一般・電解質検査から検討し、さらに、呼吸困難、血圧低下、および心拡張などの合併症が認
められないか全身状態からも検討した。3) 結果: コントロール群の心電図では、PR 間隔の延長はなく、洞・房室伝
導の異常はなかった。QRS 幅も正常範囲内であり、心室内伝導遅延は示唆されなかった。QT/QTc 間隔の短縮・延長
および電解質異常はなかった。1 例に洞性徐脈が認められ、QRS 電気軸が反時計方向回転であったが、R 波と S 波の
比率から見て右室肥大ではなく、正常範囲内と判定できた。先天性難聴群では、1 例が心室性期外収縮 (VPB) であ
った。心電図では心室性期外収縮が連発性であり、3 連発認められた。また、洞性徐脈が 1 例に認められたが、PR 間隔
の延長もなく、心室レートの所見からも重篤な徐脈ではなく正常と判定した。Jervell and Lange-Nielsen 症候群の症
例は心室レートが 65bpm であり、QT、QTc 間隔の延長が認められた。QT、QTc 間隔の延長は、心室筋不応期の不
均一な状態を意味し、一過性心室頻拍、心室細動出現の危険性が示唆されるが、付随して見られやすい T 波形の異常、
T-wave alternans (交代性 T 波) は出現されず、Torsades de points (TdP) や心室性頻拍も固定されていない状態
であり、心室細動には至っていない。4) 結論: QT、QTc 間隔の延長は、心室細動への進行につながる危険性もあ
るので、心疾患を併発している症例に対する人工内耳の刺激通電量の厳格な管理がのぞまれると考えられた。

キーワード: Jervell and Lange-Nielsen 症候群, CACN α 1D 遺伝子変異, 緩徐活性型遅延整流性 K⁺チャネル
Ca⁺チャネル

1. はじめに

イオンチャネルは細胞膜を貫通するタンパク質である。基本的にはイオン選択性があり (Na⁺チャネル、Ca²⁺チャネル、そして K⁺チャネル等)、膜電位の変化やシグナル分子の結合によってその開閉が制御されている。この開閉には、膜内外の電位差を感知して開閉する電位依存性チャネルと、内因性物質に感知して開閉するリガンド依存性チャネルがある。このチャネルをコードする遺伝子異常により、不整脈と難聴を併発するイオンチャネル病として CACN α 1D 遺伝子変異と、Jervell and Lange-Nielsen 症候群が挙げられる。Ca⁺流入経路の 1 つである高電位活性化グループの L 型電位依存性 Ca²⁺チャネルは、4 種類の α 1 サブユニット (α_{1S} ・ α_{1C} ・ α_{1D} ・ α_{1F}) がクローニングされている。この中の α_{1D} サ

ブユニット (Cav1.3) の発現部位は、蝸牛有毛細胞、心筋、脳、そして神経内分泌細胞であり、欠損により難聴、徐脈性不整脈、および洞房結節障害が確認されている¹⁾。この α_{1D} サブユニットの膜孔形成成分を指令する遺伝子 CACN α 1D である (表 1 に記載)。遺伝子座は 3p21.3-p21.2 である。

臨床所見としては、先天性難聴とともに、安静時の洞性徐脈、PR 間隔の延長、洞房結節障害、重篤な洞不全症候群 および房室ブロックが認められる。一方、Jervell and Lange-Nielsen 症候群の機序としては、K⁺チャネルの機能不全により再分極が遅延し、心電図において QT 間隔、修正 QT 時間 (QTc) の延長、torsades de pointes (TdP) の出現、T 波形の異常、T-wave alternans (交代性 T 波) の出現、そして蝸牛リンパ管

への K^+ 供給に問題が生じて難聴が起きることが明らかにされている。緩徐活性型遅延整流性 K^+ チャンネルは、ヒトの心房筋細胞の活動電位時間の決定に重要な機能を担っている。この緩徐活性型遅延整流性 K^+ チャンネルの遺伝子について、表 2 にまとめて記載した。KCNQ1 と、KCNE1 の遺伝子変異により疾患が引き起こされる。この KCNQ1 と、KCNE1 がイオンチャンネル複合体を作り、心筋の電気活動のリズムを調整しているが、その結合の比率のバランスが崩れることで不整脈が生じる可能性も指摘されている²⁾。不整脈と共に、難聴が認められるこれらの遺伝子変異は、難聴が高度であれば人工内耳治療の適応になる。人工内耳は蝸牛内に電極を挿入し、電極を通電させることで聴取を改善させる治療法である。従来、人工内耳の先行研究は聴取の向上を検討した研究に焦点が当てられており、心疾患との関連を検討した刺激電流の不整脈に対する作用は、十分検討されていない。そのため、人工内耳の刺激電流量の影響を調べることを目的として、人工内耳治療を施行した症例の心機能を検討し、臨床所見から CACN α 1D との関連も考察した。

2. 倫理的配慮

論文作成に当たり、内容の倫理性を十分配慮した。人を対象とする研究についてはヘルシンキ宣言を遵守し、個人情報保護法などに抵触しないように十分配慮した。研究は、倫理審査委員会の承認の基に行った。東京医科大学付属病院では、医師や医療スタッフが患者にインフォームドコンセントを行い、複数の同意書にサインをいただく手続きが決められている。まず、人工内耳の埋め込み術を希望する患者の初診時に、患者のカルテや検査結果が、大学機関の教育のために研究に使用することを同意していただけるか、インフォームドコンセントを行い同意書にサインをいただいた。手術時でも、同様にインフォームドコンセントと同意書のサインをいただいた。本研究を始める際にも、研究の目的と方法、および内容についてインフォームドコンセントを行い、同意書いただいた。遺伝子検索を行う際には、研修をうけた医師とスタッフにより、インフォームドコンセントを東京医科大学病院にて行い、同意書にサインをいただき末梢血を採取した。順天堂大学病院にて末梢血を使用して遺伝子検索を行い、その結果は東京医科大学病院にて、医師とスタッフにより個人情報保護法などに遵守して患者に伝えられた。

表 1. 電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャンネルの発現部位

チャンネルタイプ	活性化閾値電位	α 1 サブユニット	遺伝子	発現部位
L 型	高電位	α_{1S} Ca $_v$ 1.1	CACNA1S	骨格筋
		α_{1C} Ca $_v$ 1.2	CACNA1C	心筋・脳 血管平滑筋 内分泌系組織
		α_{1D} Ca $_v$ 1.3	CACNA1D	蝸牛有毛細胞 心筋・脳 神経内分泌系細胞
		α_{1F} Ca $_v$ 1.4	CACNA1F	網膜 T リンパ球

表 2. 緩徐活性型遅延整流性 K^+ チャンネルのサブユニット発現部位

分子	遺伝子	遺伝子型	遺伝子座	心筋膜電流	α サブユニット発現
K $_v$ LQT1	KCNQ1	JLN1	11p15.5	<i>IK_s</i>	心臓・腸・胃・腎臓 脾臓・蝸牛

3. 症例

東京医科大学医学部付属病院の耳鼻咽喉科に受診し、東京医科大学付属病院の聴覚・人工内耳センターにて人工内耳治療を行った症例を対象として行った。遺伝子検索は、順天堂大学医学部付属病院にて行われた。症例は3つのグループに分けて検討した。研究の目的を明確にするために、罹患している疾患を群によりそろえた。

1) コントロール群

コントロール群は、失聴原因が先天性疾患や心疾患が関与していない症例を対象とするために、失聴原因を感染症の症例のみに限定した。従って、失聴原因が感染症の髄膜炎の症例で、かつ心疾患を伴いやすい川崎病を除外した4例を対象とした。内訳は男児2例、女児2例であり、検査時平均年齢は 2 ± 0.71 歳であった。4例のうち、1例に敗血症、そして他1例にVPシャント済みの水頭症の合併症が認められた。

2) 先天性難聴群

先天性難聴群は、先天性難聴を失聴原因とした症例のみに限定した。つまり、遺伝子検索を行って*GJB2*の遺伝子変異が検出されなかった症例で、かつ診断において先天性の感染症や症候群が認められなかった症例を選出した。12例を対象とし、内訳は男児6例、女児6例であり、検査時平均年齢は 4.1 ± 1.6 歳であった。右側の聴力閾値は95dB以上、左側の聴力閾値は102dB以上であった。1例のみ右側脳内出血および仙骨部奇形腫が認められたが、他の症例に特記すべき合併症は認められなかった。

3) Jervell and Lange-Nielsen 症候群

Jervell and Lange-Nielsen 症候群の症例は、*GJB2*の遺伝子解析によりV37Iの変異が認められた男児1例を対象とした。検査時の年齢は3歳であった。右側の聴力閾値は110dB、左側の聴力閾値はスケールアウトであった。

心疾患に関しては、胎児5-6か月時にエコーで徐脈が認められ、病院にて生後も徐脈と言われていたが、経過観察で終わっていた。その後運動時に3回の意識消失発作があり、検査を行ったが、頭部CTに異常はなく、脳波上でも特記すべき異常は認められなかった。そのため、てんかん性よりむしろ心原性の意識消失を疑い、心電図においてQT延長症候群が認められ、遺伝子検索によりKVLQT1-R591Hが確定され、治療としては β -アドレナリン受容体遮断薬 (β 遮断薬) が投与された。家族歴は、症例の母方の親族4例のうち、狭心症が2例、心肥大が1例、心臓弁膜症が1例の心疾患の既往歴が認められている。また、症例の兄弟も先天性QT延長で、

Romano-Ward 症候群の心疾患が確定されている。

4. 方法

症例の疾患を限定した3群を対象とし、以下の検査を行い検討した。

1) 12誘導心電図

不整脈の鑑別として、心電図の調律、心室レート、PR間隔、QRS幅、QT/QTc間隔、そしてQRS電気軸を評価した。正常値との比較は、小児の年齢別の正常範囲 (Garson A et al, Williams & Wilkins, 1988) を使用した。

2) 血液一般検査・電解質

WBC、RBC、PLT、AST、LDH、そして電解質のCPK、Na、K、Clを検査した。評価には日本人の小児の臨床検査基準値 (小児基準値研究会編, 1996) を使用し、年齢別に正常値との比較を行った。

3) 胸部X線・呼吸数・血圧

呼吸困難、血圧低下や心拡張などの合併症状が認められないか確認し、全身評価を行い検査結果に加えて総合評価を行った。

5. 結果

表3に血液一般と電解質の結果、および表4と図1に心電図の結果を示した。

1) コントロール群

心電図所見では、PR間隔の延長はなく、洞・房室伝導の異常はなかった。QRS幅も正常範囲内であり、心室内伝導遅延は認められなかった。QT/QTc間隔の短縮、延長、および電解質には異常はなかった。1例に洞性徐脈が認められ、QRS電気軸の移行帯がV2より右側にある反時計方向回転であったが、R波とS波の比率からみて右室肥大ではなく、また総合的な所見からも正常範囲内と判定できた。

2) 先天性難聴群

1例において、心室性期外収縮が認められた。連発性の期外収縮であり、2連発、3連発の心電図所見であった。

また、洞性徐脈で、反時計方向回転であり、そしてR波増高の症例が1例に認められたが、PR間隔の延長もなく、心室レートの所見からも重篤な徐脈ではなく、総合的な所見から正常と判定できた。また、洞頻脈で、反時計方向回転の症例が1例認められたが、総合的な所見から正常であった。正常洞調律が9例であり、以上の臨床所見からCACN α 1D遺伝子変異の所見と合致する症例は見られなかった。また、逸脱酵素の乳酸脱水酵素 (LDH)の上昇が、先天性難聴群の67%の症例にみられた。

表 3. 血液一般、電解質の結果

		WBC (Unit × 10 ³ /μL)	RBC (Unit × 10 ⁶ /μL)	PLT (Unit × 10 ³ /μL)	AST (U/L)	LDH (U/L)	CPK (U/L)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
コントロール	Average	9.63	4.74	296.3	32	270	184.3	141	4	104.3
	SD	1.96	0.16	31.2	5.61	20.9	47.38	1.12	0.17	1.479
先天性難聴	Average	7.23	4.51	309.5	27.42	408	111.42	141.6	4.16	105.3
	SD	2.04	0.32	83.63	5.65	131.81	38.99	2.25	0.26	2.05
JL-N 症候群		8.0	4.36	242	33	588	199	145	4.3	107

表 4. 心電図の結果

		心室レート (bpm)	PR間隔 (ms)	QRS幅 (ms)	QT間隔 (ms)	QTc間隔 (ms)
コントロール	Average	100.25	126	73	324	415.5
	SD	14.2	13.04	5.74	20.83	13.09
先天性難聴	Average	94.92	126.33	68.33	329.67	410.08
	SD	16.25	12.32	6.87	27.82	13.11
JL-N 症候群		65	128	60	546	567

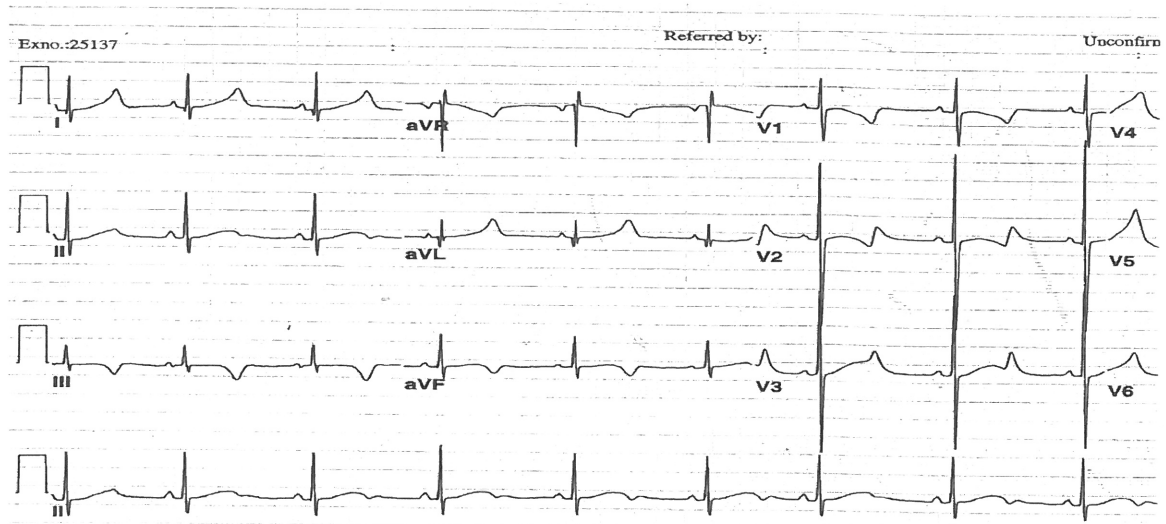


図 1. Jervell and Lange-Nielsen 症候群の症例の心電図

3) Jervell and Lange-Nielsen 症候群

心電図所見では、心室レートが65bpmであり、徐脈、QTc 延長症候群、R波増高で、また反時計方向回転を示していた。QT、QTc 間隔の延長は、心室筋不応期の不均一な状態を意味し、一過性心室頻拍、心室細動出現の危険性が示唆される。しかしながら、付随して認められやすいT波形の異常、T-wave alternans (交代性T波)は見られず、Torsades de pointes (TdP) や心室性頻拍も固定されていない状態であり、心室細動には至っていないかった(図1)。また、逸脱酵素の乳酸脱水素酵素(LDH)の数値のみが588U/Lを示し上昇していた。

6. 考 察

1) Jervell and Lange-Nielsen 症候群

Jervell and Lange-Nielsen 症候群は、先天性の両側性の重度感音性難聴と、心電図において心拍数補正した修正QT時間(QTc)が440ms以上のQT延長症候群が認められる。QTc間隔の延長は、T波形の異常、交代性T波の出現、Torsades de pointes (TdP) と呼ばれQRS軸の捻じれを示す特有の多形性心室頻拍などがあり、心室細動などの頻脈性不整脈と関係しており、結果的に意識消失や突然死をもたらす可能性がある³⁾。鉄欠乏性貧血やガストリン値の上昇もしばしば認められる。罹患児の50%は3歳までに何らかの心イベントを経験しており、また無治療の半数以上は15歳以前に死亡する。難聴に関しては、Kcnq1 ノックアウトマウスで血管条の委縮や、内リンパ管および周辺部膜の崩壊が顕著であることが報告されている。また、コルチ器の完全崩壊やそれに付随したらせん神経節の変性も認められている⁴⁾。確定診断は、先天性感音性難聴とQT延長がみられ、KCNQ1 遺伝子もしくはKCNE1 遺伝子のいずれかの両アレルに疾患原因となる変異を確認して行われる⁵⁾(表5を参照)。また、常染色体劣性形式で遺伝し、罹患児の両親は疾患遺伝子に関して通常ヘテロ接合体である⁵⁾。

治療は、難聴に対しては人工内耳の埋め込み手術を施行、QT延長に対してはβ-アドレナリン受容体遮断薬

(βブロッカー)を投与し、治療効果が認められなかった患者に対しては、埋め込み型除細動器(ICD)が使用される。

本症例は、出生前から徐脈が確認されていたにもかかわらず確定診断が行われず、経過観察をされていた症例である。難聴の治療として、人工内耳埋め込み手術の術前検査によりJervell and Lange-Nielsen 症候群が確定された経緯がある。人工内耳治療後も他科において心電図管理がされており、意識消失が数度もあったが、人工内耳の通電を行っているセンターとの情報共有は緊密には行われていなかった。

また、乳酸脱水素酵素(LDH)の数値も588U/Lと上昇していた。LDHは、NAD(H)を用いてピルビン酸と乳酸との間の酸化還元反応を触媒する酵素の総称であり、原核生物から真核生物に至るまで、幅広く存在して嫌氣的解糖や乳酸発酵において重要な役割を果たしている。LDHは心機能、腎機能、骨格筋などの臓器に病変が起きたときに血中に遊離するので、本症例もJervell and Lange-Nielsen 症候群の心疾患により、高い値が示唆されたものと考えられる。心電図においても、本症例はQT間隔が546ms、QTc間隔が567msと延長が認められており、心室筋不応期の不均一な状態であることが示唆された。現在はTorsades de pointes (TdP) や心室性頻拍も固定されていないが、一過性の心室頻拍や心室細動に移行することの危険性は否めない。したがって、Jervell and Lange-Nielsen 症候群の症例は、重篤な不整脈を併発するので、他科と連携しながら耳鼻咽喉科においても心電図の経過を確認し、意識消失発作の状態などを把握するように努める必要があると考えられる。また、意識消失発作時は、発作時とその数時間は人工内耳の電極の通電を止めるなどの何らかの処置がとられてもよいのではないかと考察される。さらに、不整脈は進行するので、意識消失発作の頻度によっては、人工内耳の刺激電流量を減衰させるなどの対処を構築することが望まれるのではなかろうか。

表5. Jervell and Lange-Nielsen 症候群の遺伝子検査

遺伝子	JL-Nにおける当該遺伝子の変異率	検査方法	検出される変異
KCNQ1	90%	塩基配列解析/変異スキャン	塩基配列のバリエーション
		欠失/重複の解析	単一または複数エクソンの欠失または重複
KCNE1	10%	塩基配列解析/変異スキャン	塩基配列のバリエーション
		欠失/重複の解析	遺伝子の部分的または全欠失

2) 先天性難聴

細胞内への Ca^{2+} 流入は種々の経路が用いられるが、興奮膜を持つ細胞では、電位依存性 Ca^{2+} チャンネルが最も主要なカルシウム流入経路として、心筋細胞、平滑筋細胞、および神経細胞などに対して重要な役割を担っている。電位依存性カルシウムチャンネルのファミリーは、大きな脱分極で活性化される高電位活性化 (HVA) と低電位活性化 (LVA) の2つのサブファミリーに大きく分けられ、L型は高電位活性化グループに入る。L型チャンネルは4種類の α 1サブユニット (α_{1S} ・ α_{1C} ・ α_{1D} ・ α_{1F}) がクローニングされているが、この中で、CACN α 1Dは、蝸牛、蝸牛有毛細胞⁶⁾の他に、心筋、脳、神経細胞、そして神経内分泌系細胞に発現される。 α_{1C} サブユニットと α_{1D} サブユニットは共に心筋に発現しており、相同性が高いことが明らかにされている。しかしながら、 α_{1D} サブユニットの方が相対的に洞房結節や房室結節に多く出現することが示唆されている。これは α_{1D} サブユニットの方が、 α_{1C} サブユニットに比較して、活性化・不活性化の膜電位依存性が約15mV過分極側へシフトしており、ペースメーカ活動に寄与しているためであると考えられている。また、CACN α 1D遺伝子変異の臨床所見は、先天性難聴とともに心疾患が認められる。心疾患として、安静時の洞性徐脈、PR間隔の延長、洞房結節障害、重篤な洞不全症候群、および房室ブロックが明らかにされている。本研究で検討された先天性難聴群の症例では、正常洞調律が9例、洞性不整脈が1例、洞頻脈が1例であり、異常は心室性期外収縮1例で、CACN α 1D遺伝子変異の臨床所見に合致する症例は見られなかった。また、心室性期外収縮は、直ちに治療を要する不整脈か、自律神経の異常なのか鑑別診断したうえで、人工内耳の管理を行うべきであると考えられた。さらに、洞性不整脈は正常範囲であり、迷走神経の緊張によるものと考えられるが、症例によっては他の不整脈へ移行するという報告もあるので、人工内耳の管理をしながら経過を見ていくことのもぞまれるのではなかろうか。最後に、人工内耳の刺激電流の暴露は長期間にわたるので、治療予定者は必ず循環器での診察と精査が必要ではなかろうかと考察できた。

参考文献

- 1) Baig SM, Koschak A, Lieb A et al. Loss of Ca(v) 1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nat Neurosci. Jan*; 14 (1):77-84, 2011
- 2) Nakajo K, Maximilian H. Ulbrich, Kubo Y et al. Stoichiometry of the KCNQ1-KCNE1 ion channel complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2010
- 3) Lee MP, Ravenel JD, Hu Rj et al. Targeted disruption of the Kvlqt1 gene causes deafness and gastric hyperplasia in mice. *J Clin Invest* 106:1447-1455,2000
- 4) Rivas A, Francis HW. Inner ear abnormal-typelities in KCNQ1 (Kvlqt1) knockout mouse: a model of Jervell and Lange-Nielsen syndrome. *Otol Neurotol May*; 26(3):415-24, 2005
- 5) Duggal P, Vesely M, Wattanasirichaigoon D et al. Mutation of the gene for *Isk* associated with Both Jervell and Lange-Nielsen and Romano-Ward Forms of Long-QT Syndrome. *Circulation*, 97:142-146, 1998
- 6) Baig SM, Koschak A, Lieb Andreas et al. Loss of Ca_v1.3 (CACNA1D) function in a human channelopathy with bradycardia and congenital deafness. *Nature Neuroscience*.14:77-84, 2011

注 1)

本研究の一部は第57回日本聴覚医学会総会・学術講演会において発表された。

The cardiac function of Jervell and Lange-Nielsen Syndrome and congenital deafness

YOSHIKAWA, Satoko, IKEDA, Katsuhisa, HAYASHI, Chieri
KAWANO, Atsushi, NISHIYAMA, Nobuhiro and SUZUKI, Mamoru

Abstract

Delayed rectifier potassium channels have been linked to human deafness associated with prolongation of the QT interval on electrocardiograms and ventricular arrhythmia in Jervell and Lange-Nielsen syndrome. The aim of this study was to examine the arrhythmia in Jervell and Lange-Nielsen syndrome with cochlear implant. The electrocardiograms in the syndrome showed that the ventricle rate was 65bpm and bradyarrhythmia. The prolongation of the QT, QTc interval imply to have the high risk of the occurrence of the tachycardia and fibrillation.

Keywords : Jervell and Lange-Nielsen Syndrome, channelopathy, Ca²⁺ Channel, K⁺ Channel

— 2015.7.29 受稿、2015.11.26 受理 —