不整脈受攻性因子としての性差と加齢

4. 健常人における心室再分極過程の性差と加齢の影響

中川幹子*

不整脈には明らかな性差が存在する。例えば、Brugada症候群は男性優位、QT延長症候群によるtorsades de pointesは女性優位の不整脈であるが、それぞれ好発年齢が存在する。男性は思春期以降にQT時間は短くなるが、この現象はテストステロンのQT短縮作用に寄るところが大きいと考えられる。また、QT時間のダイナミックな変化にも明らかな性差が存在する。女性では徐脈になるほどQT時間が延長し、急激な交感神経興奮時に再分極異常を呈しやすい性質を有する。女性においては、性周期や妊娠・出産、更年期などライフサイクルにより性ホルモン環境や自律神経機能が大きく変化し、これらが不整脈の発生に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに、健常人におけるV₅誘導のJ波高にも性差が存在し男性が女性に比し有意に高く、加齢とともに低下する。早期再分極症候群の男性優位性とテストステロンとの関連が示唆される。このように健常成人における心室再分極過程の性差と加齢の影響を明らかにすることは、不整脈の発生機序の解明や予防・治療法の開発に寄与するものと思われる。(心電図, 2008; 28: 140~146)

Keywords

- QT時間
- 再分極
- 不整脈
- 性差
- 性ホルモン

*大分大学医学部循環病態制御講座
(〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1)

I. はじめに

心電現象の性差と加齢の影響を考慮する際に、最も重要な要素は性ホルモンの動態である。図1に男女における性ホルモンの血中濃度の加齢による変化を略図で示した。女性においては、女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)は思春期に増加し、性成熟期を経て閉経を境に急激に低下する。また性成熟期女性には約1ヵ月を1サイクルとした性周期

Gender and aging as vulnerable factors developing arrhythmias
Influence of sex and aging on ventricular repolarization in healthy subjects
Mikiko Nakagawa

図1 男女における性ホルモンの血中濃度の加齢による変化

女性においては、女性ホルモンの血中濃度は思春期に増加し、性成熟期を経て閉経を境に急激に低下する。また性成熟期女性には性周期による変動があるうえに、妊娠・出産に伴いホルモン環境はダイナミックに変化する。一方、男性は男性ホルモンが思春期に増加した後は変動が少なく、中年以降徐々に低下するが、ある一定のレベルは保たれる。

による変動があるうえに、妊娠・出産に伴いホルモン環境はダイナミックに変化する。一方、男性は男性ホルモン(テストステロン)が思春期に増加した後は変動が少なく、中年以降徐々に低下するが、高齢になってもある一定のレベルは保たれる。このように性ホルモンの動態は男女間で大きく異なる。特に女性においてはライフサイクルに合わせてダイナミックに変動する特徴があり、不整脈の発生と密接に関係すると考えられる。

本稿では、健常人の心室再分極過程にみられる性差と加齢の影響について、われわれの知見を中心に紹介し、不整脈の性差と関連づけて概説する。

II. QT延長症候群の性差

QT延長症候群は、先天性と二次性(後天性)に分類されるが、両者とも発生頻度に明らかな性差が存在する。先天性QT延長症候群は思春期を境に男性

図2 先天性QT延長症候群の患者数(割合)の年齢別性差

思春期前は男女の患者の割合はほぼ同じであるが、思春期以降は女性患者の割合が増加し、男性患者は激減する。

[文献1)より引用改変]

患者が激減し、女性患者の割合が増加する(図2)¹⁾。一方、二次性QT延長症候群は、カリウム電流(I_{kr})をブロックする作用をもつ薬剤(抗不整脈薬など)や著明な徐脈、電解質異常(低カリウム血症や低マグネシウム血症など)、脳血管障害などが誘因となって発症する。二次性QT延長症候群も7対3の割合で、女性のほうが男性より多い^{2), 3)}。

1. QT(JT)時間の性差と加齢の影響

QT時間は女性が男性に比し長いことは古くから知られていた⁴⁾。われわれは健常成人を対象に、J点からT波の終末までの時間(JT時間)およびT波の頂点から終末までの時間(T_{p-e} 時間)を測定し、その年齢別性差を検討した(図3A)⁵⁾。先行RR間隔で補正したJTc時間は思春期前までは男女差を認めないが、男性は20歳代で著明に短縮し、それ以降は徐々に延長する。一方、女性は20歳代でほとんど変化せず、それ以降は徐々に延長する。その結果、JTc時間は20歳以降は女性のほうが男性より有意に長くなる。一方、 T_{p-e} 時間は思春期以降、むしろ男性のほうが女性より長くなる傾向にある(図3B)。 T_{p-e} 時間は心室の貫壁性再分極時間の不均一性の指標とな

図3 JTcおよびTp-e時間の年齢別性差

J点からT波の終末までの時間(JT時間)を先行RR間隔で補正したJTc時間およびT波の頂点から終末までの時間(Tp-e時間)を測定し、その年齢別性差を検討した。JTc時間は思春期以前には男女差を認めないが、男性では20歳代で著明に短縮するため、20歳以降は女性が男性より長くなる(A)。Tp-e時間は20歳代までは性差は存在しないが、それ以降はむしろ男性のほうが長く、70歳以上では差がなくなる(B)。

* : $p < 0.01$, ** : $p < 0.0001$ vs 男性

[文献5)より引用改変]

図4 QT/RR関係の性差

健常成人男女のホルター心電図記録より測定したQT時間およびTp-e時間と先行RR間隔の関係を示す。QT/RR関係の一次直線回帰式の傾きは、女性が男性より有意に大であり、特に徐脈になるほど女性は男性よりQT時間が延長する(A)。Tp-e/RR関係の傾きは女性のほうが男性より有意に大であるが、どのRR間隔においても男性のほうが女性よりTp-e時間は長かった(B)。

[文献7)より引用改変]

と考えられており⁶⁾、この値が成人男性は女性より大であることは、男性がリエントリー性心室頻拍を起こしやすいことと関連するかもしれない。

2. QT時間の心拍依存性の性差

QT時間は心拍数(先行RR間隔)に依存して変化する

る性質をもっている。ホルター心電図記録よりQT時間と先行RR間隔を自動測定し、両者の関係を一次回帰式にあてはめると、個人のQT/RR関係の一次回帰直線の傾きを求めることができる(図4A)。この傾きは女性のほうが男性より有意に大である⁷⁾。

図5
イソプロテノール静注後の健常成人の心電図変化の性差

Aは18歳女性の、Bは24歳男性のイソプロテノール静注前(上段)、静注開始30秒後(中段)、1分後(下段)の V_2 誘導心電図波形を示す。イソプロテノール静注後早期に女性では、一過性にT-U波形の異常(矢印:U波の増大あるいはT-U complex形成)やQT時間の延長が認められるが、男性ではT-U波形の変化は女性に比し軽微であり、QT時間の延長も女性より軽度である(C)。

*: $p < 0.05$ vs 男性

〔文献8〕より引用改変〕

つまり女性は徐脈になるほどQT時間が延長しやすい性質を有する。一方、Tp-e時間にも心拍依存性が認められ、一次回帰直線の傾きは女性のほうが男性より有意に大であるが、いずれのRR間隔においても男性のほうが女性よりTp-e時間は長かった(図4B)。

3. 自律神経の再分極過程に及ぼす影響と性差

不整脈の発生と自律神経活性の間には密接な関係があり、特に交感神経の緊張はQT延長症候群におけるtorsades de pointesの重要なトリガーとなる。交感神経緊張がもたらす心室再分極過程のダイナミックな変化にも性差が存在する。

先天性QT延長症候群の遺伝子型のLQT1は継続的な交感神経緊張、すなわち運動中や水泳中に心事故が発生しやすく、LQT2は急激な交感神経緊張時、例えば睡眠中の目覚まし時計刺激による覚醒後などに心事故が発生しやすい。われわれは、急激な交感神経緊張時に認められる再分極過程を観察するために、イソプロテノール静注早期あるいは夜間睡眠中の目覚まし時計刺激で覚醒したときの心電図を記録

した⁸⁾。イソプロテノール静注後早期⁸⁾あるいは目覚まし時計刺激覚醒時^{9), 10)}には、一過性のQT時間の延長やT-U波の異常(U波の増大、T波の二相性化や二峰性化)が認められるが、これらの異常は男性より女性のほうが顕著であった(図5)。一方、薬理的自律神経遮断法を用いて、自律神経の影響を完全に除いた状態でのQTc時間は、やはり女性のほうが男性より有意に長かった⁸⁾。女性はQT時間がもともと長い上に、徐脈時や急激な交感神経緊張時に再分極異常を呈しやすい性質を有する。このことが、QT延長症候群によるtorsades de pointesが女性に多いことと密接に関連していると考えられる。

4. 女性における性周期や妊娠とQT時間

われわれはホルター心電図を用いて若年成人女性の性周期とQT時間との関係を検討した¹¹⁾。QT/RR関係の傾きは卵胞期と黄体期で差はないが、黄体期ではいずれのRR間隔においても卵胞期よりQT時間が有意に短縮していた(図6)。また、同時に測定した女性ホルモン値を比較すると、エストロゲンは

図6 QT時間と性周期の関係

成人若年女性において、異なった性周期(卵胞期と黄体期)に記録されたホルター心電図よりQT/RR関係を評価した。QT/RR関係の傾きは卵胞期と黄体期で有意差はないが、黄体期ではいずれのRR間隔においても卵胞期よりQT時間が有意に短縮していた($p < 0.0001$)。

[文献11)より引用改変]

両周期間で有意差を認めなかったが、プロゲステロンは黄体期で有意に高値であった。また、血中ノルアドレナリンは黄体期のほうが有意に高値であった。女性においては性周期がQT時間や交感神経活性に影響を与え、不整脈の発生と密接に関連している可能性が示唆される。

また、女性のQT延長症候群患者では心事故の発生は妊娠中よりも出産後に多く、 β 遮断薬内服で出産後の心事故の発生は抑制される(図7)¹²⁾。すなわち、妊娠中は頻脈になるためQT時間の延長が抑制されるが、出産後は心拍数も戻り、育児のストレスなどによる交感神経過緊張から不整脈が発生しやすくなると推測される。

一方、血清カリウム値は女性が男性に比し有意に低いという、アメリカの一般住民検診のデータもある¹³⁾。女性が低カリウム血症になりやすいこととQT延長症候群の発症が女性優位であることが関連している可能性が示唆される。

図7 QT延長症候群の心事故発生率と妊娠・出産の影響

女性のQT延長症候群患者では心事故の発生は妊娠中よりも出産後に多く、 β 遮断薬内服で出産後の心事故の発生は抑制される。

[文献12)より引用改変]

Ⅲ. 特発性心室性不整脈の性差

特発性心室頻拍にも性差が存在する¹⁴⁾。右室流出路起源心室頻拍は女性に多く(男/女比:0.49)、ペラパミル感受性左室起源心室頻拍は逆に男性に多い(男/女比:3.37)。右室流出路起源心室頻拍は特に30~50歳代の女性に多い¹⁴⁾。右室流出路起源心室頻拍は遅延後脱分極による撃発運動が、ペラパミル感受性左室起源心室頻拍はリエントリーが発生機序と考えられている。これらの不整脈の発生頻度に性差が生じる背景は不明である。ただし、Tp-e時間で表される貫壁性再分極時間の不均一性が男性でより大きいことが、一部関与している可能性はある。

右室流出路起源心室頻拍の場合は、男女間で不整脈発生の誘因に違いがあることが報告されている¹⁵⁾。すなわち男性は主に運動やストレスが誘因となるが、女性患者では、妊娠中、月経前、更年期、ピル服用中に発作が頻発しやすい。われわれも妊娠中に始めて出現した特発性心室性不整脈のほとんどは右室流出路起源で、出産後に消失することを報告している¹⁶⁾。また、右室流出路起源心室頻拍の心電図にみられるT-U波のダイナミックな変化より¹⁷⁾、心室

図8 早期再分極症候群の心電図と電気生理学的機序

早期再分極症候群は左室心外膜(Epi)と心内膜(Endo)の活動電位の差で説明される。Pinacidil投与後に、心外膜の活動電位第1相のノッチが深くなり第2相のドームが低下して、心内膜と心外膜間の電位差が増大すると、心電図上はJ点とST部分の上昇が認められる。

〔文献18〕より引用改変〕

再分極異常との関連も示唆され、興味深い。

IV. 早期再分極症候群の性差

心電図のST部分は、理論的には活動電位の第1相から2相における心内膜と心外膜細胞の電位差を反映すると考えられている¹⁸⁾。QRS波の終末部をJ点とよび、J点の振幅は心外膜の活動電位1相のノッチの深さと関連する(図8)。左側胸部誘導である $V_4 \sim V_6$ 誘導でのJ波の高さが基線より高く、上に凹み型のST上昇と先鋭なT波を伴っている心電図を早期再分極症候群(early repolarization syndrome)とよび、若年から中年男性にみられることが多い(男：女=9：1)。早期再分極症候群の機序として、何らかの原因により左心室の心外膜細胞の活動電位第1相のノッチが深くなり第2相のドームが低下して、心内膜と心外膜間の電位差が増大するためと考えられている。非常に興味深いことに、早期再分極症候群はBrugada症候群と性差や好発年齢、心電図異常やその機序などに共通点を認める^{18), 19)}。ただし、

図9 J波高の年齢別性差

健常成人の V_5 誘導におけるJ点の高さ(J波高)は、男性が女性より有意に高値であった。またJ波高は男女とも加齢とともに低下した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ vs 女性

Brugada症候群と異なり、早期再分極症候群は不整脈の発生とは関係がないと考えられている。

われわれは健常人を用いて、 V_5 誘導におけるJ点の高さ(J波高)の年齢別性差を検討した。J波高は男女とも年齢とともに低下したが、いずれの年齢においても男性が女性より高値であった(図9)。最近、ShimizuらによりBrugada症候群の男性患者は対照群に比し、血中テストステロンが高値であることが報告された²⁰⁾。早期再分極症候群の男性優位の機序にも、テストステロンが関与している可能性が示唆される。

V. ま と め

近年の性差医学の発展に伴い、不整脈の性差に関しても多くの臨床的、実験的検討により、その機序や病態が次第に明らかになってきた。特に心室再分極過程の性差や加齢の影響を明らかにすることは、心室性不整脈の予防や治療法の開発につながる可能性があり、今後のさらなる研究の進展が期待される。

〔文 献〕

- 1) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ : Age-

- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome, Findings from the international LQTS registry. *Circulation*, 1998 ; 97 : 2237 ~ 2244
- 2) Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH : Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*, 1993 ; 270 : 2590 ~ 2597
 - 3) Kawasaki R, Machado C, Reinhoehl J, Fromm B, Baga JJ, Steinman RT, Lehmann MH : Increased propensity of women to develop torsades de pointes during complete heart block. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1995 ; 6 : 1032 ~ 1038
 - 4) Bazett H : An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*, 1920 ; 7 : 353 ~ 370
 - 5) Nakagawa M, Takahashi N, Watanabe M, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Ito M, Saikawa T : Gender differences in ventricular repolarization : Terminal T wave interval was shorter in women than in men. *PACE*, 2003 ; 26 : 59 ~ 64
 - 6) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation*, 1998 ; 98 : 1928 ~ 1936
 - 7) Nakagawa M, Ooie T, Ou B, Ichinose M, Yonemochi H, Saikawa T : Gender differences in the dynamics of terminal T wave intervals. *PACE*, 2004 ; 27 (Pt 1) : 769 ~ 774
 - 8) Nakagawa M, Ooie T, Ou B, Ichinose M, Takahashi N, Hara M, Yonemochi H, Saikawa T : Gender differences in autonomic modulation of ventricular repolarization in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005 ; 16 : 278 ~ 284
 - 9) 小野真理, 中川幹子, 大家辰彦, 一瀬正志, 米持英俊, 犀川哲典 : 目覚まし時計刺激による心血管系反応 - 特に心室再分極過程の変化. *心電図*, 2004 ; 24 : 143 ~ 148
 - 10) 中川幹子, 関根康子, 谷口弥生, 阿南 太, 米持英俊, 犀川哲典 : 目覚まし時計刺激覚醒時の心室再分極過程の変化に見られる性差. *心電図*, 2006 ; 26 : 492
 - 11) Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H, Saikawa T : Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *PACE*, 2006 ; 29 : 607 ~ 613
 - 12) Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M, Robinson JL, Goldenberg I, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Locati EH, Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Zhang L : Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 49 : 1092 ~ 1098
 - 13) Wysowski DK, Kornegay C, Nourjah P, Trontell A : Sex and age differences in serum potassium in the United States. *Clinical Chemistry*, 2003 ; 49 : 190 ~ 192
 - 14) Nakagawa M, Takahashi N, Nobe S, Ichinose M, Ooie T, Yufu F, Shigematsu S, Hara M, Yonemochi H, Saikawa T : Gender differences in various types of idiopathic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 633 ~ 638
 - 15) Marchlinski FE, Deely MP, Zado ES : Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J*, 2000 ; 139 : 1009 ~ 1013
 - 16) Nakagawa M, Katou S, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Miyakawa I, Saikawa T : Characteristics of new-onset ventricular arrhythmias in pregnancy. *J Electrocardiol*, 2004 ; 37 : 47 ~ 53
 - 17) Nakagawa M, Ooie T, Hara M, Ichinose M, Nobe S, Yonemochi H, Saikawa T : Dynamics of T-U wave in patients with idiopathic ventricular tachycardia originating from the right ventricular outflow tract. *PACE*, 2004 ; 27 : 148 ~ 155
 - 18) Hlaing T, DiMino T, Kowey PR, Yan GX : ECG repolarization waves : Their genesis and clinical implications. *ANE*, 2005 ; 10 : 211 ~ 213
 - 19) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Pérez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2004 ~ 2011
 - 20) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H : Sex hormone and gender difference-role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18 : 415 ~ 421