



## 第47回日本心臓病学会学術集会 Young Investigator's Award 受賞論文

### 最優秀賞

---

Significance of Late Diastolic Potential Preceding Purkinje Potential in Verapamil-Sensitive Idiopathic Left Ventricular Tachycardia

土谷 健(済生会熊本病院心臓血管センター内科)

### 優秀賞

---

Long-Term Endothelin-A Receptor Antagonist Administration Improves the Changes in Cardiac Gene Expression in the Failing Myocardium in Rats With Heart Failure

酒井 俊(筑波大学臨床医学系循環器内科)

Stromelysin Promoter 5A/6A Polymorphism is Associated With Acute Myocardial Infarction

寺島 正浩(神戸大学医学部第一内科)

End-Tidal Carbon Dioxide Pressure Decreases During Exercise in Cardiac Patients: Association With Severity of Heart Failure and Cardiac Output Reserve

松本 晃裕(東京大学大学院医学系研究科循環器内科)

Maternally Transmitted Susceptibility to Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy

縦山 幸彦(防衛医科大学校第一内科)

## Significance of Late Diastolic Potential Preceding Purkinje Potential in Verapamil-Sensitive Idiopathic Left Ventricular Tachycardia

Takeshi TSUCHIYA, MD, Ken OKUMURA, MD, FJCC\*<sup>1</sup>, Toshihiro HONDA, MD, Takashi HONDA, MD, FJCC, Atsushi IWASA, MD\*<sup>1</sup>, Hirofumi YASUE, MD\*<sup>2</sup>, Toshifumi TABUCHI, MD\*<sup>2</sup>

### Abstract

**Background.** Verapamil-sensitive idiopathic left ventricular tachycardia is due to reentry with an excitable gap. A late diastolic potential (LDP) is recorded during endocardial mapping of the ventricular tachycardia, but the relationship to the reentry circuit and significance in radiofrequency ablation remain to be elucidated.

**Methods and Results.** Sixteen consecutive patients with this specific ventricular tachycardia were studied (12 men, 4 women, mean age 32 years). In all patients, sustained ventricular tachycardia was induced and LDP preceding Purkinje potential (PP) was recorded at the basal (11 patients), middle (3 patients), or apical septum (2 patients) during left ventricular endocardial mapping. The area with LDP recording was confined to a small region (0.5–1.0 cm<sup>2</sup>) in each patient, and was included in the area where PP was recorded (2–3 cm<sup>2</sup>). The relative activation times of LDP, PP and local ventricular potential (VP) at the LDP recording site to the onset of QRS complex were  $-50.4 \pm 18.9$ ,  $-15.2 \pm 9.6$  and  $3.0 \pm 13.3$  msec, respectively. The earliest ventricular activation site during ventricular tachy-

cardia was identified at the posteroapical septum and was more apical in the septum than the region with LDP in all patients. In 9 patients, ventricular tachycardia entrainment was done by pacing from the right ventricular outflow tract while recording LDP. During entrainment, LDP was orthodromically captured, and as the pacing rate was increased, the LDP-to-PP interval was prolonged, whereas stimulus-to-LDP and PP-to-VP intervals were constant. In 3 patients, the pressure applied to the catheter tip at the LDP region resulted in conduction block between LDP and PP, and in ventricular tachycardia termination. Radiofrequency energy application at the LDP recording site successfully eliminated ventricular tachycardia.

**Conclusions.** LDP may represent the excitation at the entrance to the specialized area with a conduction delay in response to the increase in the rate within the critical slow conduction zone participating in the reentry circuit of verapamil-sensitive idiopathic ventricular tachycardia. LDP is a useful marker for successful radiofrequency ablation of such ventricular tachycardia.

## ベラパミル感受性左室起源特発性心室頻拍における拡張後期電位の意義

土谷 健 奥村 謙\*<sup>1</sup> 本田 俊弘 本田 喬 岩佐 篤\*<sup>1</sup> 泰江 弘文\*<sup>2</sup>  
田淵 利文\*<sup>2</sup>

### 【目的】

ベラパミル感受性左室起源特発性心室頻拍の機序はリエントリーで、心室内最早期興奮部位や最早期 Purkinje 電位を指標とした高周波通電が試みられるが、成績は十分ではない。我々は、心室頻拍中に Purkinje 電位に先行する拡張後期電位を記録したので、その意義を検討した。

### 【方法】

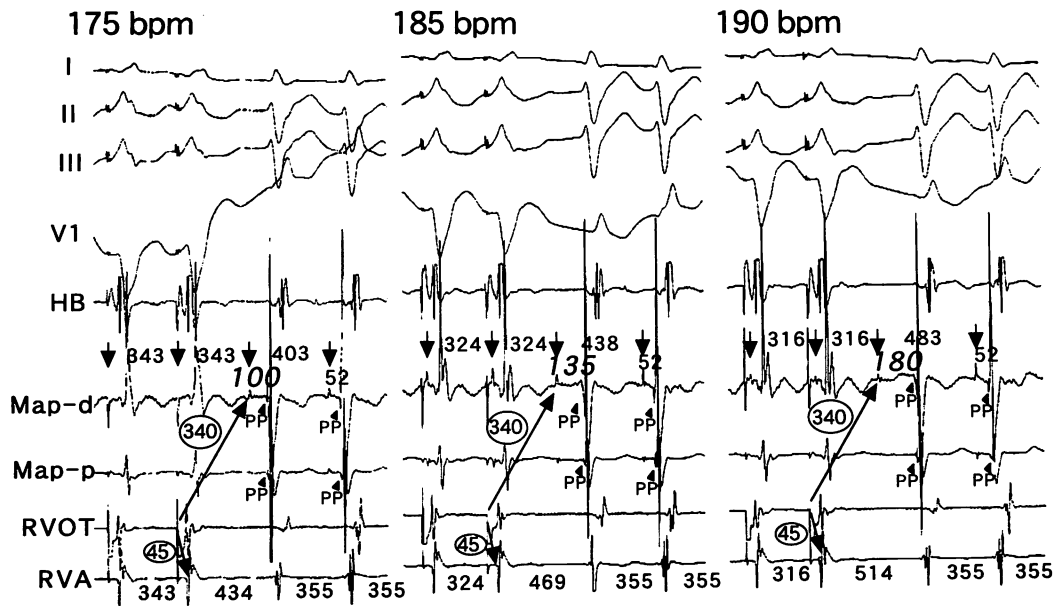
対象は連続16例(男性12例, 女性4例, 平均年齢32歳)。心室頻拍中に左室内興奮マッピングを行い早期興奮部位および拡張後期電位記録部位を同定した。全例で心室頻拍中に右室流出路より entrainment を行い、そのうち9例では拡張後期電位を記録しつつ entrainment を行った。高周波通電(20–30W)は、最初の7例では当初、早期興奮部位(5例)および最早期 Purkinje

掲載誌: Circulation 1999; 99: 2408–2413

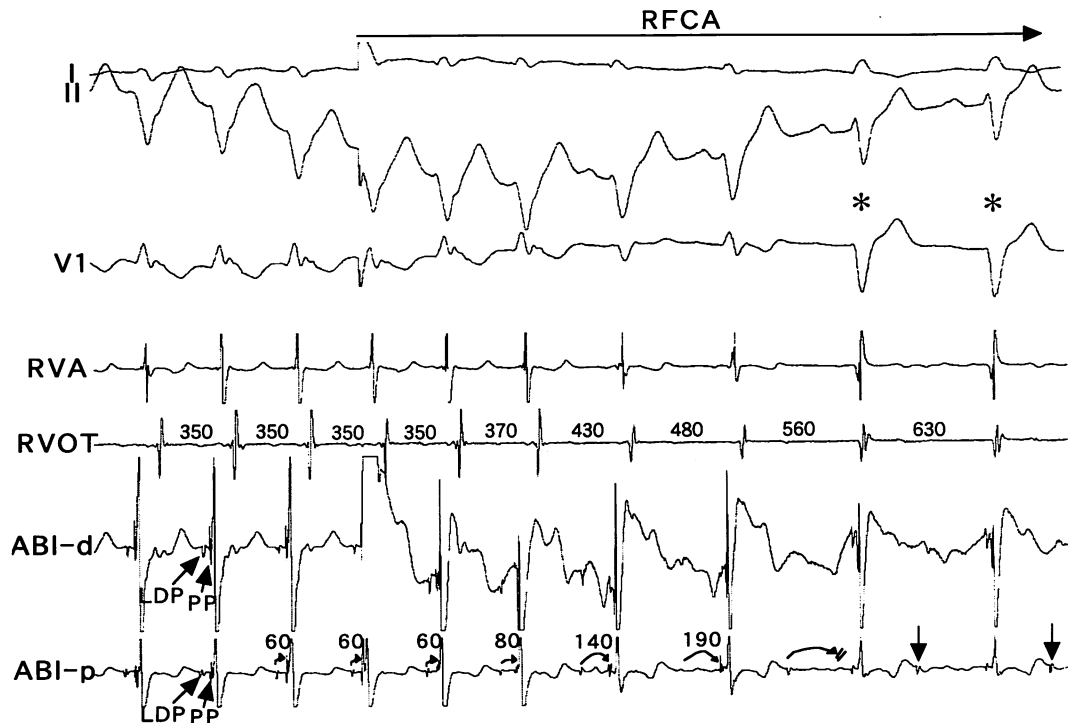
済生会熊本病院 心臓血管センター内科: 〒861-4193 熊本県熊本市近見5-3-1; \*<sup>1</sup>弘前大学医学部 第二内科, 青森; \*<sup>2</sup>熊本大学医学部 循環器内科, 熊本

Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; \*<sup>1</sup>The Second Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, Aomori; \*<sup>2</sup>Division of Cardiology, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto

Address for correspondence: TSUCHIYA T, MD, Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Chikami 5-3-1, Kumamoto, Kumamoto 861-4193



**Fig. 1** Example of entrainment by pacing from the right ventricular outflow tract at rates of 175, 185, and 190 bpm while recording late diastolic potential (LDP)  
 Tracings are from electrocardiographic leads I, II, III and V<sub>1</sub>, and intracardiac electrograms are recorded at the His bundle region (HB), where LDP (arrows) was recorded with distal and proximal pairs of mapping catheters (Map-d and Map-p, respectively), the right ventricular outflow tract (RVOT), and the right ventricular apex (RVA). All values are msec. The numbers in the italic indicate conduction interval between LDP and Purkinje potential (PP), and those in circles indicate conduction intervals from the stimulus artifact to LDP and the electrogram at RVA.



**Fig. 2** Example of radiofrequency catheter ablation (RFCA) at the late diastolic potential recording site  
 Tracings are from electrocardiographic leads I, II and V<sub>1</sub>, and the right ventricular apex, RVOT, and the ablation site where LDP was recorded with distal and proximal pairs of the ablation catheters (ABI-d and ABI-p, respectively). All values are msec. Asterisks indicate sinus rhythm.  
 Abbreviations as in Fig. 1.

電位記録部位(2例)で通電したが、不成功のため拡張後期電位記録部位で通電した。残る9例では当初より拡張後期電位記録部位で通電した。

#### 【結 果】

全例で自然発作と同じ心室頻拍が誘発され、心室頻拍周期は $350 \pm 56$  msecであった。早期興奮部位は全例で後壁心尖部付近の中隔であった。拡張後期電位は心室中隔の長軸を3等分したときの上1/3(11例)、中間1/3(3例)、下1/3(2例)の各部位にて約 $0.5-1.0$  cm<sup>2</sup>の小範囲で認め、Purkinje電位は拡張後期電位記録部位を含む約 $2-3$  cm<sup>2</sup>の比較的広範囲で認めた。拡張後期電位記録部位では拡張後期電位-Purkinje電位-心室波の興奮順で、それぞれQRSより $50.4 \pm 18.9$ ,  $15.2 \pm 9.6$ ,  $3.0 \pm 13.3$  msec先行し、早期興奮部位では $22.8 \pm 1.9$  msec先行していた。洞調律時にはPurkinje電位と心室波のみ認め、Purkinje電位はQRSより $22.1 \pm 6.7$  msec先行していた(有意差なし; vs 心室頻拍中)。拡張後期電位を記録しつつentrainmentを行った1例をFig. 1に示す。拡張後期電位は頻拍に対して順方向に捕捉され、ペースングレートの増加に伴い拡張

後期電位-Purkinje電位間隔は延長したが、刺激-拡張後期電位およびPurkinje電位-心室波間隔は一定であった。9例全例で同様の所見が得られた。拡張後期電位記録部位でのカテーテル先端の圧迫によって、2例で拡張後期電位-Purkinje電位間の伝導ブロックにより心室頻拍が停止したが、そのうち1例では心室頻拍停止直前に拡張後期電位-Purkinje電位間隔の変動に伴い心室頻拍周期も変動した( $r^2=0.9$ )。拡張後期電位記録部位での通電により16例全例で心室頻拍は停止し、以後誘発不能となった。拡張後期電位記録部位での高周波通電をFig. 2に示すが、通電に伴い拡張後期電位-Purkinje電位間隔が延長し、局所伝導ブロックで心室頻拍は停止した。 $17.6 \pm 10.5$  ヲ月の経過で再発を認めない。

#### 【結 論】

この型の心室頻拍中に認められる拡張後期電位は、リエントリー回路内に含まれる必須緩徐伝導路の減衰伝導特性を有さない前半コンポーネントと、減衰伝導特性を有する後半コンポーネントを分ける電位であり、至適通電部位の指標となることが示された。

## Long-Term Endothelin-A Receptor Antagonist Administration Improves the Changes in Cardiac Gene Expression in the Failing Myocardium in Rats With Heart Failure

Satoshi SAKAI, MD, Takashi MIYAUCHI, MD, Yasuro SUGISHITA, MD, FJCC\*,  
Iwao YAMAGUCHI, MD, FJCC

### Abstract

**Background.** Cardiac myocytes produce endothelin (ET)-1. ET-1 induces cardiac hypertrophy and cellular injury of cardiac myocytes in addition to its potent positive inotropic and chronotropic actions. Production of ET-1 is markedly increased in the failing heart of rats with chronic heart failure (CHF) and that long-term (3 months) treatment with the ET<sub>A</sub> receptor antagonist BQ-123 markedly improves long-term survival in rats with CHF. However, it is not known whether this therapy (3-month treatment with BQ-123) improves the changes in expression of various cardiac genes in the failing heart in rats with CHF.

**Methods and Results.** CHF rats and control sham-operated rats were treated with BQ-123 or saline (vehicle) for 3 months. The final survival of CHF rats was markedly higher in BQ-123 treatment group than in the saline treatment group and hemodynamic parameters of CHF rats were improved by BQ-123 treatment. We investigated the expression of various cardiac genes in the left ventricle of survived rats. The changes in gene expression of molecular

markers in the failing heart including atrial natriuretic peptide and the transition of cardiac myosin heavy chain isoforms (from  $\alpha$ -type to  $\beta$ -type) were greatly inhibited by BQ-123 treatment in CHF rats. In the failing heart of CHF rats, BQ-123 treatment also normalized the alteration of the gene expression of ryanodine receptor, sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase, angiotensin converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor, and preproET-1. We also found that chronic treatment with the ET<sub>A/B</sub> dual receptor antagonist SB 209670 also improved long-term survival and hemodynamics in CHF rats with similar potency to the BQ-123 treatment.

**Conclusions.** These results suggest that chronic treatment with an ET receptor antagonist ameliorates the failing heart in CHF at the molecular level in addition to long-term survival and the hemodynamics. Therefore, improvement of CHF by blocking the ET-1 pathway is partly attributed to the prevention of qualitative changes (molecular changes) in the failing heart.

## エンドセリン受容体遮断薬の長期投与はラット心不全モデルの不全心筋における各種遺伝子の発現変化を改善する

酒井 俊 宮内 卓 杉下 靖郎\* 山口 巖

### 【目 的】

血管内皮や心筋細胞で産生されるエンドセリン-1は、血管収縮作用以外に心筋に対して細胞傷害作用や心肥大作用を有する。先に我々は、ET<sub>A</sub>拮抗薬であるBQ-123の長期投与(12週間)が心筋梗塞後の慢性心不全ラットの生存率と心機能(収縮能と拡張能)を著明に改善することを報告した。不全心筋の性状は、正常心筋とさまざまな点で異なっていることが知られている。不全心筋では、Ca<sup>2+</sup>関連調節蛋白の発現やミオシン重鎖アイソフォームの発現が変化し、さらに、心

臓における種々の心血管作動物質の産生が増加していることが報告されている。しかし、BQ-123の長期投与が、慢性心不全ラットの不全心筋の各種遺伝子発現の変化に、どのような影響を与えるのかは不明である。本研究では、BQ-123の長期投与が、慢性心不全ラットの不全心筋の各種遺伝子の発現変化にどのような影響をもたらすかを検討した。

### 【方法と結果】

ラット左冠動脈を結紮し心筋梗塞を作成した(心不全群)。心不全群にはBQ-123(心不全-BQ群)または

筑波大学臨床医学系 循環器内科: 〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1; \*筑波記念病院, 茨城  
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki; \*Tsukuba Memorial Hospital, Ibaraki  
**Address for correspondence:** SAKAI S, MD, PhD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tennodai 1-1-1, Tsukuba, Ibaraki 305-8575

生食(心不全-生食群)を, 偽手術群にも生食(偽手術-生食群)を浸透圧ポンプで12週間投与した. 最後まで生き残ったラットの左室では, 心肥大や不全心筋の分子マーカーである心房性Na利尿ペプチドおよび $\beta$ -ミオシン重鎖mRNAの発現は, 偽手術-生食群に比べ心不全-生食群において著明に増大していたが, BQ-123の投与(心不全-BQ群)においてはその増大に抑制(改善)がみられた.  $Ca^{2+}$ 調節蛋白遺伝子であるリアノジンレセプター, 心筋小胞体 $Ca^{2+}$ -ATPaseの各mRNAの発現を検討した. 両者のmRNAの発現は偽手術-生食群に比べ心不全-生食群において減少していたが, BQ-123の投与(心不全-BQ群)では改善した. このことから, 心不全群の不全心筋では $Ca^{2+}$  handling異常( $Ca^{2+}$  overloadなど)の状態にあるが, エンドセリンA拮抗薬の投与はそれらを改善することが示唆された. 不全心筋では, レニン・アンジオテンシン系が活性化されていると考えられている. アンジオテンシン変換酵素およびアンジオテンシンIIタイプ1受容体

mRNAの発現は偽手術-生食群に比べ心不全-生食群において増加していたが, BQ-123の投与(心不全-BQ群)では改善した. また, 不全心筋におけるエンドセリン系の亢進を我々は報告してきたが, 今回の実験においてもエンドセリン-1 mRNAの発現が偽手術-生食群に比べ心不全-生食群において増加していた. そしてBQ-123の投与(心不全-BQ群)においてはエンドセリン-1 mRNAの発現の増大は改善(減少)した. このことから, エンドセリン拮抗薬の投与は不全心筋の悪化進展に関与する心血管作動物質の産生を抑制することが示唆された.

#### 【結 論】

エンドセリン拮抗薬の長期投与による生存率の改善には, 不全心筋で認められる各種遺伝子発現変化の正常化が伴っていた. エンドセリン拮抗薬が慢性不全を改善する理由として, 心筋細胞の質的な変化を抑制するためと考えられた.

## Stromelysin Promoter 5A/6A Polymorphism is Associated With Acute Myocardial Infarction

Masahiro TERASHIMA, MD, Hozuka AKITA, MD, Kenji KANAZAWA, MD, Nobutaka INOUE, MD, Shinichiro YAMADA, MD, Keiichi ITO, MD, Yasuaki MATSUDA, MD, Eiji TAKAI, MD, Chikao IWAI, MD, Hiroyuki KUROGANE, MD, FJCC, Yutaka YOSHIDA, MD, Mitsuhiro YOKOYAMA, MD, FJCC

### Abstract

**Background.** Rupture of the fibrous cap of atherosclerotic plaque is a key event that promotes acute myocardial infarction. Matrix metalloproteinases may contribute to weakening of the cap which favors rupture. Stromelysin, a member of the matrix metalloproteinase family, is identified extensively in human coronary atherosclerotic lesions. It can degrade most of the constituents of extracellular matrix as well as activating other matrix metalloproteinases, which suggests an important function in plaque rupture. Recently, a common variant (5A/6A) in the promoter of the stromelysin gene has been identified. The 5A/6A polymorphism could regulate the transcription of the stromelysin gene in an allele specific manner.

**Methods and Results.** To investigate the relationship between 5A/6A polymorphism in the promoter of the

stromelysin gene and acute myocardial infarction, we conducted a case-control study of 330 acute myocardial infarction patients and 330 control subjects. The prevalence of the 5A/6A + 5A/5A genotype was significantly more frequent in the patients with acute myocardial infarction than in the control subjects (48.8% vs 32.7%,  $p < 0.0001$ ). In logistic regression models, the odds ratio of the 5A/6A + 5A/5A was 2.25 (95% confidence interval 1.51–3.35). The association of 5A/6A polymorphism with acute myocardial infarction was statistically significant and independent of other risk factors.

**Conclusions.** 5A/6A polymorphism in the promoter of the stromelysin gene is a novel pathogenetic risk factor for acute myocardial infarction.

## ストロメライシンプロモーター領域5A/6A遺伝子多型性と急性心筋梗塞との関連

寺島 正浩 秋田 穂東 金澤 健司 井上 信孝 山田慎一郎 伊東 桂一  
松田 康章 高井 栄治 岩井 愛雄 鏝 寛之 吉田 浩 横山 光宏

### 【目的】

急性心筋梗塞の発症には、動脈硬化性プラークの線維性被膜の破綻が重要である。線維性被膜が脆弱化し、破綻するにはmatrix metalloproteinase (MMP) という酵素による細胞外マトリックス (extracellular matrix: ECM) の分解およびそれによるECMの合成と分解のアンバランスが重要である。ストロメライシンはMMP-3とも呼ばれ、ヒト冠動脈の動脈硬化性プラークに広範に存在し、多くのECMの基質を分解するとともに、他のMMPを活性化する作用も有している。以上より我々は、ストロメライシンはプラーク破綻に

において重要な役割を果たしていると考えた。近年、ストロメライシンのプロモーター領域に5A/6Aの遺伝子多型性が存在し、5A allele 遺伝子型は6A allele より2倍高い転写活性を有することが報告された。我々は、5A allele が急性心筋梗塞につながるプラーク破綻の危険因子になると考え、急性心筋梗塞患者と健常人において5A/6A 遺伝子多型性を検討した。

### 【方法】

330例の急性心筋梗塞患者と330例の年齢と性別の一致した健常人を対象に5A/6A 遺伝子多型性を検討した。末梢血よりゲノムDNAを抽出し、ポリメラーゼ

掲載誌: Circulation 1999; 99: 2717–2719

神戸大学医学部 第一内科: 〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1

The First Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe

Address for correspondence: TERASHIMA M, MD, The First Department of Internal Medicine, Kobe University School of Medicine, Kusunoki-cho 7-5-1, Chuo-ku, Kobe 650-0017

**Table 1 Characteristics of patients with acute myocardial infarction and control subjects**

	Patients (n=330)	Control subjects (n=330)	p value*
Age <sup>†</sup> (yr, mean ± SD)	58.5 ± 8.1	58.5 ± 8.7	NS
Male	271 (82.1)	256 (77.6)	NS
Smoking status	232 (70.3)	155 (47.0)	<0.0001
Hyperlipidemia	144 (43.6)	68 (20.6)	<0.0001
Diabetes status	112 (33.9)	38 (11.5)	<0.0001
Hypertension	131 (39.7)	65 (19.7)	<0.0001

( ): %

\*Student's *t*-test (for continuous value) and Fisher's exact test (for discrete variables) were used to compare the values for patients with acute myocardial infarction and control subjects.

<sup>†</sup>For the patients with acute myocardial infarction, the value refers to the age at onset of myocardial infarction, not the current age.

連鎖反応法にて5A/6A 遺伝子多型性を含む領域を増幅、遺伝子型の判定はドットプロット法にて行った。またロジスティック回帰モデルにより、この遺伝子多型性の急性心筋梗塞発症に対するオッズ比を算出した。

### 【結 果】

急性心筋梗塞患者において冠危険因子である喫煙、高脂血症、糖尿病、高血圧は有意に多かった(**Table 1**)。5A/6A 遺伝子型の分布はHardy-Weinbergの法則に一致しており、5A/5A + 5A/6Aの遺伝子型は急性心筋梗塞患者において有意に多かった(**Table 2**)。5A allele出現頻度も急性心筋梗塞患者で高値であった。ロジスティック回帰分析により、この遺伝子多型性は他の冠

**Table 2 Prevalence of genotypes and allele frequencies in patients with acute myocardial infarction and control subjects**

Genotypes	Patients (n=330)	Control subjects (n=330)	p value*
5A/5A + 5A/6A	35 + 126 (48.8%)	11 + 97 (32.7%)	
6A/6A	169 (51.2%)	222 (67.2%)	<0.0001
5A allele frequency	0.30	0.18	

\*Fisher's exact test was used to compare the prevalence of genotypes.

**Table 3 Odds ratios of 5A/6A polymorphism and major coronary risk factors**

Risk factors	Odds ratio*	95% CI*
5A/5A + 5A/6A	2.25	1.51–3.35
Smoking status	2.55	1.69–3.86
Hyperlipidemia	1.95	1.30–2.92
Diabetes status	2.79	1.76–4.43
Hypertension	1.81	1.22–2.70

\*Odds ratio and 95% CI (confidence interval) were calculated by multiple logistic regression analyses.

危険因子とは独立した危険因子であり、5A/5A + 5A/6A 遺伝子型のオッズ比は2.25 (95%信頼区間1.51–3.35)であった(**Table 3**)。

### 【結 論】

ストロメライシンプロモーター領域5A/6A 遺伝子多型性は、急性心筋梗塞の新しい遺伝的な危険因子となることが示された。



## 呼気終末二酸化炭素分圧は運動時に心疾患患者において低値をとる：心不全の重症度および運動時の心拍出量と相関を有する

松本 晃裕 伊東 春樹\* 江藤 陽子 小林 敏生\* 加藤 理\* 小俣 政男  
渡辺 熙\* 加藤 和三\* 百村 伸一

### 【目的】

呼気終末二酸化炭素分圧 (end-tidal carbon dioxide pressure: PETCO<sub>2</sub>) は心肺蘇生中の心停止患者や呼吸器疾患患者においては低値をとる。しかし心疾患患者において PETCO<sub>2</sub> が異常であるか不明である。そこで PETCO<sub>2</sub> が異常であるか、さらにそのメカニズムを検討した。

### 【方法】

NYHA 心機能分類 I-III 度の心疾患患者 112 例と健常者 29 例を対象とし、症候限界性運動負荷試験中に PETCO<sub>2</sub> を含む呼気ガス諸指標、心拍出量を測定した。うち 68 例で動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧を測定した。

### 【結果】

PETCO<sub>2</sub> は心疾患患者で安静時に低値をとり、重症

化するとさらに低値をとった (健常者  $35.5 \pm 0.4$ , NYHA I 度  $34.4 \pm 0.6$ , II 度  $32.7 \pm 0.7$ , III 度  $32.2 \pm 0.5$  mmHg; mean  $\pm$  SE,  $p = 0.003$ )。PETCO<sub>2</sub> は心疾患患者でも安静時に比べて運動時には増加したが、運動中も正常者に比べて低値をとった。一方、動脈血中 CO<sub>2</sub> 分圧は両群間で差がなかった。運動中の PETCO<sub>2</sub> は、最高酸素摂取量 ( $r = 0.583$ ,  $p < 0.0001$ )、最大運動時心拍出係数 ( $r = 0.582$ ,  $p < 0.0001$ ) と正の相関をとり、1 回換気量に対する生理学的死腔量の比と逆相関をとった。

### 【結論】

心疾患患者においては運動中の心拍出量の増加が不足しているが、これが換気-血流不均衡を引き起こし、それにより PETCO<sub>2</sub> が低下することが示された。

東京大学大学院医学系研究科 循環器内科：〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1；\*心臓血管研究所 内科，東京  
Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo；\*Division of Internal Medicine, the  
Cardiovascular Institute, Tokyo  
**Address for correspondence:** MATSUMOTO A, MD, Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of  
Medicine, Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

## Maternally Transmitted Susceptibility to Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Left Ventricular Hypertrophy

Yukihiko MOMIYAMA, MD, Yoshihiko SUZUKI, MD\*, Fumitaka OHSUZU, MD, FJCC,  
Yoshihito ATSUMI, MD\*, Kempei MATSUOKA, MD\*, Mitsuru KIMURA, MD, FJCC\*

### Abstract

**Background.** Non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) may have a strong genetic basis and maternally transmitted NIDDM may be associated with mitochondrial DNA mutations. However, the genetic factors for left ventricular hypertrophy (LVH) in NIDDM are unknown. We studied the association of diabetes transmission with LVH in patients with NIDDM.

**Methods and Results.** We investigated the family history of diabetes and the prevalence of LVH using electrocardiography in 834 patients with NIDDM, of whom 199 also underwent echocardiography. Of the 834 patients, 121 had diabetic mothers, 122 had diabetic fathers, and 30 had both. The LVH criterion of  $Sv_1 + Rv_5$  or  $Rv_6 > 35$  mm was met in 148 patients. The percentage of patients with diabetic mothers was higher in those with LVH (29%) than in those without (16%) ( $p < 0.001$ ), but the percentage of patients with diabetic fathers was similar in those with LVH (18%) and without (18%). Compared with 683 patients with non-

diabetic mothers, 151 patients with diabetic mothers were younger and had earlier onset of diabetes. The percentage of patients with diabetic siblings was also higher in those with diabetic mothers (31%) than with non-diabetic mothers (18%) ( $p < 0.001$ ). Electrocardiography showed the prevalence of LVH was higher in patients with diabetic mothers (28%) than in those with non-diabetic mothers (15%) ( $p < 0.001$ ). Echocardiography showed that patients with diabetic mothers had greater left ventricular wall thickness and mass than those with non-diabetic mothers. Multivariate analysis found that the family history of diabetes in mothers was an independent factor for LVH, but the family history of diabetes in fathers was not.

**Conclusions.** Maternal transmission of diabetes is associated with LVH in patients with NIDDM. Some genetic factors of diabetes, such as mitochondrial DNA abnormalities, may contribute to the development of LVH in maternally transmitted NIDDM.

## インスリン非依存性糖尿病例における左室肥大と糖尿病母系遺伝の関連性

縦山 幸彦 鈴木 吉彦\* 大鈴 文孝 渥美 義仁\* 松岡 健平\* 木村 満\*

### 【はじめに】

糖尿病では心肥大を伴いやすいことがよく知られている。一方、インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin-dependent diabetes mellitus: NIDDM) は遺伝的要素の強い疾患とされ、近年その母系遺伝ではミトコンドリア遺伝子異常との関連性が指摘されている。我々は NIDDM 例における糖尿病の遺伝形式と左室肥大との関連性について検討した。

### 【方 法】

1995年1月-1996年12月に東京都済生会中央病院にて2週間の糖尿病教育入院をした40歳以上の NIDDM 患者連続834例を対象とし、糖尿病家族歴お

よび標準12誘導心電図を検討した。左室肥大の有無について Sokolow-Lyon 心電図診断基準 ( $Sv_1 + Rv_{5,6} > 35$  mm) を用いたが、199例では心エコー図法も施行した。脚ブロック例は除外した。

### 【結 果】

834例中151例(18%)で糖尿病母系遺伝(母親が糖尿病)を、152例(18%)で糖尿病父系遺伝(父親が糖尿病)を認めた。一方、心電図左室肥大所見 ( $Sv_1 + Rv_{5,6} > 35$  mm) は148例(18%)に認められた。糖尿病母系遺伝では心電図左室肥大陽性例は29%と、左室肥大陰性例の16%に比べて高率に認められたが ( $p < 0.001$ )、父系遺伝では左室肥大陽性例18%、陰性例18%で

掲載誌: J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1372-1378

防衛医科大学校 第一内科: 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2; \*東京都済生会中央病院 内科, 東京

Department of Medicine I, National Defense Medical College, Saitama; \* Division of Internal Medicine, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo

Address for correspondence: MOMIYAMA Y, MD, Department of Medicine I, National Defense Medical College, Namiki 3-2, Tokorozawa, Saitama 359-8513

**Table 1 Clinical characteristics and electrocardiographic findings in the 2 groups**

	Group M+ (n=151)	Group M- (n=683)	p value
Age (yr, mean±SD)	56±8	59±9	<0.001
Gender (male/female)	93/58	444/239	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	22.8±3.6	22.9±3.5	NS
Onset of DM (yr)	46±9	49±10	<0.001
Duration of DM (yr)	10.0±8.0	9.5±7.4	NS
Family history of DM			
Father	30(20)	122(18)	NS
Siblings	47(31)	124(18)	<0.001
Treatment by insulin	56(37)	250(37)	NS
Diabetic complications			
Retinopathy	51(34)	213(31)	NS
Neuropathy	61(40)	266(39)	NS
Nephropathy	20(13)	79(12)	NS
Fasting plasma glucose (mg/dl)	171±45	180±52	NS
HbA1c (%)	8.9±2.0	9.2±1.8	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	133±18	133±21	NS
Hypertension (>140/90 mmHg or on medication)	58(38)	313(46)	NS
Coronary artery disease	4(3)	40(6)	NS
Electrocardiographic findings			
Abnormal Q waves	3(2)	24(4)	NS
Sv <sub>1</sub> +Rv <sub>5</sub> or Rv <sub>6</sub> (mm)	29.3±9.1	27.5±8.2	<0.02
Sv <sub>1</sub> +Rv <sub>5</sub> or Rv <sub>6</sub> >35 mm	43(28)	105(15)	<0.001

Data are presented as mean±SD or number (%) of patients.

M+ = with diabetic mothers; M- = without diabetic mother; DM = diabetes mellitus.

**Table 2 Multiple logistic regression analysis in 834 diabetic patients**

Variables	$\beta$	SE	$\chi^2$	p value	OR	(95% CI)
Gender (female=0, male=1)	1.135	0.247	21.2	<0.001	3.11	(1.91-5.05)
Family history of DM in mothers	1.027	0.228	20.3	<0.001	2.79	(1.79-4.36)
Blood pressure (mmHg)	0.023	0.006	13.1	<0.001	1.02	(1.01-1.03)
Body weight (kg)	-0.035	0.010	11.3	<0.001	0.97	(0.95-0.99)
Hypertension	0.891	0.273	10.6	0.001	2.44	(1.43-4.16)

The dependent variable was the left ventricular hypertrophy criteria of Sv<sub>1</sub>+Rv<sub>5</sub> or Rv<sub>6</sub>>35 mm.

The analysis included age, gender, body weight, body mass index, DM duration, family histories of DM in mothers and fathers, fasting plasma glucose, HbA1c, hypertension and blood pressure.

SE = standard error; OR = odds ratio; CI = confidence interval. Other abbreviation as in Table 1.

あった(有意差なし).

母系遺伝のある151例をM+群, 母系遺伝のない683例をM-群として両群を比較すると(**Table 1**), M+群はM-群に比べて年齢および糖尿病発症年齢がより若く, 兄弟にも糖尿病が高率に認められた(31% vs 18%,  $p < 0.001$ ). しかし両群ともに高血圧が38%, 46%に認められ(有意差なし), 性別, body mass index, 糖尿病罹病期間, HbA1cにも差はなかった. 心電図では異常Q波をM+群2%, M-群4%に認めたが, 左

室肥大所見(Sv<sub>1</sub>+Rv<sub>5,6</sub>>35 mm)ではM+群は28%とM-群の15%に比べて高率に認められた( $p < 0.001$ ). さらに多変量解析を行うと, 糖尿病母系遺伝は高血圧と独立した左室肥大に関与する有意な因子であることが判明した(**Table 2**). しかし父系遺伝と左室肥大の間には有意な関連を認めなかった.

834例中199例で心エコー図法を施行したが, 左室後壁厚はM+群で9.5±1.3 mmとM-群の9.2±1.0 mmより厚く( $p < 0.05$ ), 壁厚>12 mmの左室肥大

はM-群の7%に対しM+群の17%に認められた。左室心筋重量もM-群の $144 \pm 37$ gに対しM+群では $158 \pm 53$ gであった( $p < 0.05$ )。しかし左室拡張末期径および内径短縮率には有意差は認められなかった。

#### 【結 語】

NIDDMにおいて糖尿病母系遺伝例は、より高頻度

に左室肥大を示すことが判明し、糖尿病の左室肥大は一部遺伝的因子により規定されていることが示唆された。糖尿病母系遺伝ではミトコンドリア遺伝子異常との関連性が報告されており、母系遺伝例における左室肥大には潜在するミトコンドリア遺伝子異常の関与が推測される。