

20030481

厚生労働科学研究費補助金
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

不整脈死の予知と予防ガイドライン作成に関する研究
(課題番号 H15-心筋-06)

平成15年度 総括研究報告

主任研究者 相澤義房

平成16年(2004年)3月

研究組織

①研究者名	②分担する研究項目	③最終卒業学校・卒業年次・学位、及び専攻科目	④所属機関及び現在の専門(研究実施場所)	⑤所属機関における職名
相澤義房	研究の総括	新潟大・昭和47年卒・医学博士、 循環器内科	新潟大学大学院	教授
奥村 謙	データの収集・解析	熊本大院・昭和58年卒・医学博士、 循環器内科	弘前大学医学部	教授
山口 巖	データの収集・解析	日本医大院・昭和49年卒・医学博士、 循環器内科	筑波医学専門学群	教授
小川 聡	データの収集・解析	慶応大・昭和45年卒・医学博士、 循環器内科	慶応義塾大学医学部	教授
笠貫 宏	データの収集・解析	千葉大・昭和42年卒・医学博士、 循環器内科	東京女子医大附属日本心臓 臓血圧研究所	教授
井上 博	データの収集・解析	東京大・昭和49年卒・医学博士、 循環器内科	富山医科薬科大学医学部	教授
堀江 稔	データの収集・解析	都大・昭和53年卒・医学博士、 循環器内科	滋賀医科大学	教授
鎌倉史郎	データの収集・解析	三重大・昭和51年卒・医学博士、 循環器内科	国立循環器病センター	医長
大江 透	データの収集・解析	東京医歯大・昭和44年卒・医学博士、 循環器内科	岡山大学大学院	教授
平岡昌和	総括・ガイドライン 編集	東京医歯大院・昭和44年卒・医学博士、 循環器内科	東京医科歯科大学難治疾患 研究所	教授

補助金額

平成15年度

10,000,000円

目 次

I	総括研究報告書	1
	不整脈死の予知と予防ガイドラインの作成に関する研究	
	相澤 義房 新潟大学大学院 教授	
II	分担研究報告	
	1) 特発性心室細動 (Brugada症候群) の病態と突然死のリスク層別化に関する研究	6
	奥村 謙 弘前大学医学部 教授	
	2) 致死的不整脈の埋め込み型除細動器 (ICD) 作動の回避に関する研究	9
	相澤 義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授	
	3) 電磁図による非観血的ヒス束心電位記録に関する研究	12
	山口 徹 筑波大学 筑波医学専門学群 教授	
	4) 不整脈死の予知と治療による予後に関する研究	15
	小川 聡 慶應義塾大学医学部 教授	
	5) Brugada症候群の予後予測に関する研究	17
	笠貫 宏 東京女子医科大学 教授	
	6) 特発性心室細動の実態とその予知に関する研究	22
	井上 博 富山医科薬大学医学部 教授	
	7) QT延長症候群の target channel gene スクリーニングによる遺伝子異常に関する研究	26
	堀江 稔 滋賀医科大学 教授	
	8) Brugada症候群とWPW症候群による突然死の予知と予防に関する研究	30
	鎌倉 史郎 国立循環器病センター 医長	
	9) 特発性心室細動予知に関する研究	34
	大江 透 岡山大学大学院 教授	
	10) 致死的不整脈のイオンチャネルの遺伝子異常と機能解析に関する研究	37
	平岡 昌和 東京医科歯科大学・難治疾患研究所 教授	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	40
IV	研究成果の刊行物別刷	49
	資料1: 長寿科学振興財団 平成15年度研究発表会 (生活習慣分野)	243
	資料2: 長寿科学振興財団 公開発表会 (一般向け)	259

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
総括研究報告書

研究題名 不整脈死の予知と予防のガイドライン作成に関する研究
(H15-心筋—06)

主任研究者：所属：新潟大学医歯学総合研究科 循環器学 教授

氏名：相澤義房

分担研究者：所属：弘前大学 内科 教授

氏名：奥村 謙

所属：筑波大学医学専門学群 内科 教授

氏名：山口 巖

所属：東京女子医科大学心臓血管研究所 循環器学 教授

氏名：笠貫 宏

所属：慶應義塾大学 内科 教授

氏名：小川 聡

所属：富山医科薬科大学 内科 教授

氏名：井上 博

所属：滋賀医科大学 内科 教授

氏名：堀江 稔

所属：国立循環器病センター 内科医長

氏名：鎌倉史郎

所属：岡山大学医歯学総合研究科 循環器学 教授

氏名：大江 透

所属：東京医科歯科大学 難治疾患研究所 教授

氏名：平岡昌和

研究要旨。

わが国独自の不整脈死の予知と予防のガイドラインを作成し、不整脈による突然死の予知と予防に役立てる。このガイドラインは諸学会のガイドラインの作成に歩調を合わせている。初年度は予知編の編集を完了した。ついで予防・処置編を作成する。本研究は独自の班も発行する。

重症不整脈の実態はわが国では心筋梗塞を原因とするものは各施設でも30%前後で、これは欧米では心筋梗塞が80%以上を占めることと大きく異なっている。心臓に器質的病変の認められない例が30%に達していた。従って植え込み型除細動器の適応例の疾患の内訳も欧米とは異なっていた。植え込み型除細動器の作動は、埋め込み後3-5年で疾患によって24%から54%で、NNTにして24であった。しかし非作動例をどの様にスクリーニングし、医療経済的な効率を高めるか、まあ施設間の作動率の差の原因を検討する余地がある。

個別研究からは、遺伝子診断の確立、遺伝子異常と臨床症状や心電図所見との関係、植え込み型除細動器治療の評価などが解明され、その知見は世界に発信されてきた。社会的にも問題である不整脈による突然死の治療指針を確立し、その原因を究明することは、医療・福祉に大きく貢献できる。

A. 研究目的

不整脈死は心臓突然死の主因を占め、働き手の予告なしの突然死は家族の崩壊をきたすなど、社会的におおきな問題をもたらす。最近の宮家のご不幸もその1例である。

本研究は、不整脈死の予知がどこまで可能であるか?予知できるのであればそのような治療し予防すべきか? また現代の治療手段に何がありそれぞれの有用性はどうか?治療の医療経済的な側面はどうか?などの疑問に答えるべく、本邦の不整脈学の研究と治療に携わる専門家が結集して、不整脈死の予知と予防の手順を作成の

ための班を形成する。これには日本循環器学会の「心臓突然死の予知と予防のガイドライン作成班」(主任研究者が当該班の班長)との連携を密にし、本邦の不整脈のそれぞれの分野で既に業績のある研究者も協力員として加わり、我が国独自のガイドラインの作成を目指す。心臓突然死の実態と対策を明らかにすることは国民の、医療・福祉の面でおおきな貢献が期待される。

B. 研究方法

ガイドラインの作成:ガイドラインの作成は、日本循環器学会をはじめとする「心臓突然死の

予知と予防の合同ガイドラインの作成班」と連携して進める。ガイドラインは予知に関するものと、予防と治療に関するものからなる。

予知編ではこれまで班員が集積してきた重症不整脈や突然死例のデータをもとに、不整脈死のリスクの高い臨床像を明らかにし、ついで予知のための検査法の有用性と限界を明らかにする。予防編では、現在突然死の予防に最も有効とされる植え込み型除細動器を中心に、その適応と有用性を明らかにする。諸学会との関連で2年目後にガイドラインを完成し出版する予定とした。また本研究班では独自にダイジェスト版を作成し、広く周知を図る。不整脈死ではその前兆を見逃さないためにも、突然死例の市民による蘇生という点からも、一般社会へ向けての啓蒙が重要であると考えており、随時公開発表会や講演を企画する。

不整脈の実態：本研究助成は単年度であるが、各班員各施設がこれまでに集積している不整脈死予備群といえる重症不整脈例のデータ解析を行う。欧米と我が国との不整脈死の相違を明らかにする。

治療手段と評価：予知編に続いて、予防と処置についてのガイドラインを作成するが、この際、各施設での致死的不整脈の実態と植え込み型除細動器を中心とする治療例の実態と有用性を評価検討する。方法は植え込み型除細動器の有用性はその作動状況から推し量り、1名が作動により救命される時に必要とされる植え込み型除

細動器の埋め込み患者数であるNNTを明らかにする。この分析により、有用であると思われる高価な植え込み型除細動器の医療経済的な側面も明らかにする。植え込み型除細動器の埋め込み例の中には、作動することなく電池消耗のために交換が必要な例もあり、非作動例をどの様に除外するかも重要であり、これらも随時明らかにして行く。

個別研究：欧米と異なる不整脈死を背景としているため、不整脈の実態、原因、遺伝子異常、治療効果などを個別研究として推進する。これは平成16年度に厚生労働科学研究助成を受けた「治験チームの整備」（主任研究者が申請を認められた）で続行する。

倫理面への配慮：本研究の遂行にあたり倫理面には十分に配慮し、文部科学省・厚生労働省の定めた「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、計画の実施にあたり倫理委員会に審査を依頼し承認を得る。前向き調査については患者の同意を得てプライバシーの侵害の無いように十分配慮し、当該施設以外では個人の同定ができない様に匿名性を確保する。遺伝子が扱われる場合、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守し、当該施設での遺伝子倫理委員会の承認を得る。動物の使用に当たり、ヘルシンキ宣言等の実験指針を遵守する。

C. 研究成果

ガイドラインの作成：不整脈死をきたす疾患

や病態の研究に基づき、我が国独自の不整脈死を予知し予防するためのガイドラインを日本循環器学会の「心臓突然死の予知と予防ガイドラインの作成班」と連携して進めて、本ガイドラインの予知編の編集を完了した。

突然死に繋がる不整脈の予知法を評価することで、植え込み型除細動器を含めた最新の治療法の適応の背景ができる。これは我が国の実態に合わせてしかも疾患毎に細かく決める必要がある。次いで予防法のガイドラインとりわけ植え込み型除細動器の適応を中心に纏める予定がある。

不整脈の実態：各施設での致死的不整脈の実態から、わが国での心筋梗塞に由来する重症不整脈は30%であった。一方、心臓に何ら器質的病変のない例も30%を占めることから、心電図や心エコーといった一般的な検査の所見のみから致死的不整脈の有無を言うことは妥当でないしまた危険である。

治療手段と評価：植え込み型除細動器を中心とする治療例の基礎疾患は、致死的不整脈の原疾患と全く同一であった。わが国では心臓に疾患のない不整脈例が欧米に比較して目立つが、その植え込み型除細動器の適応については各施設間で統一されていなかった。

植え込み型除細動器の作動は原疾患によって差異が見られた。即ち、原疾患または病態によって3-5年間の作動率は24%-54%の範囲にあった、NNTは従って4.16から1.85であっ

た。作動の多くは1年以内に集中していた。また施設間での作動率も差異が示唆されたが、これは適応が統一されていないことから、植え込み型除細動器の過剰または過小埋め込みのいずれも考えられ、今後の検討課題である。目下植え込み型除細動器作動の実態の全国集計が、主任研究者の下、「治験チーム整備」のための厚生労働省科学補助金による研究が進行中である。植え込み型除細動器の有用性の評価と根拠のある適応基準の設定は、高価な本機器の医療効率を高める意味からも重要であり、成果を社会に還元できる。

個別研究：班員が集積した不整脈死予備群といえる重症不整脈を中心に、多くの新子治験が判明した（業績刊行の一覧）。この中には、世界に先駆けた心筋のイオンチャネルの新たな遺伝子異常などがある。

D. 考察

突然死に繋がる不整脈の予知法を評価することで、植え込み型除細動器を含めた最新の治療法の適応の背景ができる。これは我が国の実態に合わせてしかも疾患毎に細かく決める必要がある。次いで予防法のガイドラインとりわけ植え込み型除細動器の適応を中心に纏める。

わが国の致死的不整脈の実態の特徴が明かにされ、心筋梗塞の意義は30%であった。また植え込み型除細動器に移行した例も同様で、非虚血性疾患が2/3を占めてことになる。植

え込み型除細動器の作動から、有用性は指摘できるが、非作動例の埋め込み前を選別することは意義があると思われた。現在全国主要施設からの1,000例以上の植え込まれた例の分析も開始している。植え込み型除細動器の有用性の評価と根拠のある適応基準の設定は、高価な本機器の医療効率を高める意味からも重要でありその研究成果はを社会に還元できる。

E. 結論

突然死に繋がる不整脈の予知法と予防のガイドラインを作成する。予防についてはとりわけ植え込み型除細動器の適応を中心に纏めることになるが、わが国からのその有用性に関するエビデンスがに基づく治療法の適応決定と、その有用性の評価を含めたガイドラインの作成は、

高価な本機器の医療効率を高める意味からも重要である。また基礎に立ち入った個別研究の進展は、不整脈死の病態の解明に欠くことができない。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

(1)個別発表の刊行物の一覧参照

(2)その他。

公開発表会（一般向け）（長寿科学振興財団の助成による）

あなたの周りの突然死・不整脈死は救えるか？

H. 知的財産権の出願・登録状況

とくになし。

特発性心室細動（Brugada 症候群）の病態と突然死のリスク層別化に関する研究

分担研究者 奥村 謙 弘前大学 教授

研究要旨。

Brugada 症候群は、V1～V3 誘導の ST 上昇と右脚ブロック様波形（Brugada 波形）と心室細動を始めとする致死性心室性不整脈による突然死を臨床的特徴とする症候群であり、特発性心室細動の一亜型である。欧米での無症候群を対象にしたこれまでの報告では、2mm 以上の coved 型 ST 上昇を示す例や Brugada 波形の自然変動（日差ならびに日内変動）を認める例、さらには電気生理学的検査にて心室細動あるいは多形性心室頻拍が誘発可能である例では予後不良であることが指摘されているが、本邦での心臓突然死のリスクの層別化に優れた指標はいまだ確立されていない。本研究の目的はピルジカイニド負荷試験の突然死のリスク層別化における臨床的意義を検討し、Brugada 症候群の病態をより明らかにすることである。

A. 研究目的

Brugada症候群は、V1～V3誘導のST上昇と右脚ブロック様波形（Brugada波形）と心室細動を始めとする致死性心室性不整脈による突然死を臨床的特徴とする症候群であり、特発性心室細動の一亜型である。これまで欧米では本症候群の病態や予後についての報告が数多くなされてきたが、致死的心室性不整脈に対してはICDが唯一の確立された治療法となっているのが現状である。その一方で、致死的不整脈による失神の既往ならびに心臓突然死の家族歴を有さず、Brugada波形のみを有する無症候性Brugada症候群において、突然死のリスク評

価に優れた指標はいまだ確立されていない。本研究の目的はこれら症例群の追跡調査を行うことにより本症候群の病態をより明らかにし、また突然死のリスク評価に優れた指標を確立することによりリスクの層別化を行いBrugada症候群の治療指針を確立することである。

B. 研究方法

Brugada 型心電図を示す36例（男性27例、女性9例、平均年齢56±13歳）を対象にIc群抗不整脈薬であるピルジカイニド負荷試験を行い、その突然死のリスク評価における臨床的意義を検討する。36例の

うち突然死の家族歴を有する12例（A群）、失神の既往を有する13例（B群）、心電図変化のみの無症候例11例（C群）に対し、ピルジカイニド負荷（経口 150mg 単回投与または経静脈投与（1mg/kg/10min））を行い、心電図での経時的ST変化を観察し、負荷後V2誘導で2mm以上のST上昇を認めた場合を陽性と判定する。また、36例中同意が得られた23例（A群8例、B群11例、C群4例）に対し心室細動誘発試験を行い、ピルジカイニド負荷試験結果との関連性ならびに生命予後との関連性について検討を行う。

（倫理面での配慮）

種々の検査は危険性等に関する説明を十分に行い患者の同意を得た上で行う。

C. 研究結果と

ピルジカイニド負荷試験陽性率はA群65.6%、B群72.7%、C群69.2%であった。ピルジカイニド負荷後のST上昇度は家族歴、失神の既往の有無とは関連性がなく、VFの誘発が可能であった群で有意に高値であった。VF誘発試験ではA群75%、B群72.7%、C群50%で多形性心室頻拍あるいは心室細動が誘発可能で、心室細動の誘発性からみたピルジカイニド負荷試験の感度は91.6%、特異度は77.7%であった。一方、心室細動の自然発作の有無からみた同試験の感度は80%であったが、特異度（51.6%）ならびに陽性的中率（21%）はより低値であった。

D. 考察

ピルジカイニド負荷試験はBrugada型心電図例での心室細動の誘発性からみた突然死のリスク評価には有用であるが、自然発作からみた場合、独立したリスク評価因子とすることは困難と思われる。突然死のリスクの層別化においては加算平均心電図、T波オルタナンス、運動負荷試験などの結果と併せ、慎重に判断する必要があると思われる。

E. 結論

ピルジカイニド負荷試験は Brugada 症候群の致死的不整脈（心室細動/多形性心室頻拍）発作の独立した予測指標としてはさらなる症例の蓄積による検討が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahata T, Furukori Y, Sasaki S, Igarashi T, Okumura K, Munakata A, Tateishi T. Nucleotide changes in the translated region of SCN5A from Japanese patients with Brugada syndrome and control subjects. *Life Sciences* 2003;72:2391-2399.
2. Kimura M, Kobayashi T, Owada S, Ashikaga K, Higuma T, Sasaki S, Iwasa A, Motomura S, Okumura K. Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in experimental Brugada syndrome model. *Circulation*. 2004 Jan 6;109(1):

125-31.

2. 学会発表

1. 第1回特発性心室細動研究会
ピルジカイニド負荷試験は Brugada 型心電図
での突然死のリスク評価に有効か

2. 第20回日本心電学会学術集会
ファイアサイドカンファレンス「Brugada
症候群をめぐって—現状と問題点」
Brugada 型心電図例における薬物負荷の意
義

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究協力者 佐々木慎吾 弘前大学 助手

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
（分担）研究報告書

致死的不整脈の埋め込み型除細動器（ICD）作動の回避に関する研究

主任研究者：相澤 義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

当科における基礎心疾患を有する心室性不整脈患者 92 症例中、ICD 治療単独症例（35 例）と ICD に加え III 群抗不整脈薬・ソタロールによる内服治療を併用した症例（電気生理検査にて有効性が確認された 31 例と有効性が確認されなかった 16 例）を比較しソタロールによる ICD 作動の回避について検討した。基礎心疾患は、虚血性心疾患が ICD 治療単独例で 54%、ソタロール併用群が 43%であった。致死性不整脈を有する症例の ICD 作動回避にはこれまで、カテーテル焼灼術、アミオダロン内服治療などが検討されているが、ソタロールによる内服治療も選択肢の一つとなりうることから、症例の蓄積が必要である。

A. 研究目的

致死的不整脈を有する ICD 植え込み症例において、作動回避のための抗不整脈薬治療について検討する。

B. 研究方法

当科における基礎心疾患を有する心室性不整脈患者 92 症例中、ICD 治療単独症例（35 例）と ICD に加え III 群抗不整脈薬・ソタロールによる内服治療を併用した症例（電気生理検査にて有効性が確認された 31 例と有効性が確認されなかった 16 例）を比較しソタロールによる ICD 作動の回避について検討した。基礎心疾患は、虚血性心疾患が ICD 治療単独例で 54%、ソタロール併用群が 43%であった。

C. 研究結果

全症例の平均左室駆出率は $42 \pm 15\%$ であった。ソタロールの用量は平均 156 ± 93 mg/日であり、内服の結果、心拍数を 67 ± 11 bpm から 57 ± 11 bpm へと減少させ、QTc 間隔を 455 ± 36 から 474 ± 42 msec へと延長させた。平均 45 ± 33 ヶ月の経過観察で心室性不整脈の再発率（ICD 作動）はソタロール内服群で 30%、ICD 単独群で 46%とソタロール併用によって減少したが、有意ではなかった。しかし、電気生理検査にて有効性の認められた群（responder 群）であれば再発率は 13%と有効性の認められなかった群（non-responder 群）の 63%に比し有意に少なく、ICD 単独群と比較しても有意に再発を減少させていた。全死亡率はそれぞれの群（responder 群、non-responder 群、ICD 単

独群)で差はなかった。また別の検討で、左室駆出率が40%以下のいわゆる低心機能例においてソタロール内服は投与前に比し有意に左室拡張末期径、左室駆出率を改善していた(6.6±1.1cm→6.2±0.9cm、30±6%→36±10%)。ソタロールによる副作用を認めた症例はいなかった。

D. 考案

現時点において、致死性不整脈を有する症例における2次予防としてのICD治療は確立されている。その反面、ICD治療における数々の問題点も同時に浮き彫りになってきている。不適切作動、感染症などはICDのアルゴリズムの改善、医療側の対策が課題になる。一方で適切作動においても作動数が頻回となるいわゆる“electrical storm”への対策が問題となっている。当科でもICD治療を受けた120症例中26症例(22%)に24時間以内に3回以上の作動をみるいわゆるelectrical stormを認め、1時間以内に10回以上という極めて頻回に生じる症例も12症例(10%)に認めた。また、頻回作動に至らないまでも作動自体の肉体的、精神的ストレスはICD患者にとって極めて重要な問題である。致死性不整脈に対する治療としてICD植え込み以外にも、その作動を回避するため抗不整脈薬、カテーテル焼灼術などの治療が検討されている。欧米では、陳旧性心筋梗塞における致死的不整脈に対する治療としてICD治療とともに3次元マッピング(CARTOマッピング)などの方法を使ったカテーテル焼灼術の研究が続けられている。当科でも心サルコイドーシスの症例で頻発する

心室頻拍に対してカテーテル焼灼術がその後のICD作動を抑えるのに有効であると報告している。一方、致死性不整脈に対する抗不整脈薬治療においても、CASTの報告以来I群抗不整脈薬については否定的だが、III群抗不整脈薬とくにアミオダロンの有効性についてはEMIAT、CAMIAT、AMIOVIRTにて虚血性、非虚血性心疾患症例に対し報告されている。一方、同じIII群抗不整脈薬でβ-ブロッッキング作用を併せ持つソタロールについての検討は少ない。本研究ではソタロールによる併用治療でとくに電気生理検査にて有効性が認められた群において極めて低い再発率を示しており、ICD作動回避の有用な治療法の一つと思われる。

E. 結論

致死性不整脈を有する症例のICD作動回避にはこれまで、カテーテル焼灼術、アミオダロン内服治療などが検討されているが、ソタロールによる内服治療も選択肢の一つとなりうる。更なる症例の蓄積と検討が必要である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

論文発表

1. Tanabe Y, Chinushi M, Washizuka T, Minagawa S, Furushima H, Watanabe H, Hosaka Y, Komura S, Aizawa Y. Suppression of electrical storm by biventricular pacing in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy and

ventricular tachycardia Pacing Clin Electrophysiol. 2003; 26:101-2

2. Washizuka T, Chinushi M, Tagawa M, Kasai H, Watanabe H, Hosaka Y, Yamashita F, Furushima H, Abe A, Watanabe H, Hayashi J, Aizawa Y. Inappropriate discharges by fourth generation implantable cardioverter defibrillators in patients with ventricular arrhythmias. Jpn Circ J. 2001; 65: 927-30

2. Furushima H, Chinushi M, Sugiura H, Kasai H, Washizuka Y, Aizawa Y. Ventricular Tachyarrhythmia Associated with Cardiac Sarcoidosis: its Mechanisms and Outcome. Clinical Cardiology. 2004 in press

学会発表

主雅臣、渡部裕、杉浦広隆、古嶋博司、鷺塚隆、相澤義房. III 群抗不整脈薬による治療：アミオダロンか、ソタロールおよびニフェカランか Role of Sotalol and Nifekalant Therapy in patients with Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias

1. 鷺塚隆、池主雅臣、渡部裕、

古嶋博司、相澤義房. Severe Electrical Storm in patients with ICDs: Does it Predict Poor Prognosis?

2. Washizuka T, Chinushi M, Watanabe H, Hosaka Y, Komura S, Sugiura H, Hirono Y, Yamaura M, Furushima H, Tanabe Y, Aizawa Y. Long-term outcomes of EP-guide sotalol treatment for sustained ventricular tachyarrhythmias

3. Watanebe H, Chinushi M, Washizuka T, Sugiura H, Hirono T, Komura S, Hosaka Y, Tanabe Y, Furushima H, Fujita S, Kato K, Aizawa Y. Electrophysiologic study-guided therapy with Sotalol combined with implantable cardioverter defibrillator versus implantable cardioverter defibrillator only for life-threatening ventricular tachyarrhythmia.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究協力員

古嶋博司 新潟大学大学院 助手

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
（分担）研究報告書

電磁図を用いた非観血的ヒス束電位記録方に関する研究

分担研究者 山口 巖 筑波大学臨床医学系 教授

研究要旨

本研究は心磁図（MCG）による非侵襲的なヒス束電位の記録を目的とした。22例の対象においてヒス束心室伝導時間（HV 時間）を各々MCG（64チャンネル、2分間加算）と電気生理検査（EPS）によって記録し比較した。MCGにおいて14例（64%）にヒス束電位が記録され、MCGで記録されたHV時間はEPSのものと同程度であった（ $R=0.81$ 、 $P<0.01$ ）。MCGはEPSによって行われている刺激伝導系の評価に用いることが出来る。

A. 研究目的

房室ブロック部位の診断には侵襲的な電気生理検査（EPS）が必要である。心臓の磁場を記録する心磁図は、電極を用いる心電図と比較してより弱い電気生理現象を捉えることが可能である。そこで今回我々は超伝導量子干渉素子（SQUID）センサーによるMCG（日立社製）を用いた非侵襲的なヒス束心室伝導時間（HV 時間）の記録にて検討した。

B 研究方法

対象はEPSを行った22例（顕在性WPW症候群9例、房室結節回帰頻拍4例、発作性心房粗動4例、心室頻拍3例、潜在性WPW症候群1例、洞不全症候群1例）。すべての症例はEPS中に1:1の房室伝導を示し、房室ブロック、HV時間の延長及びペールメーカーを有する症例は除外した。EPSとMCGにおいて記録されたHV時間を比較検討した。

電気生理検査：ヒス束電位は4極カテーター（6フレンチ、電極間2-5-2mm、30-400Hzフィルター）を用いて記録した。HV時間はヒス束電位の開始からカテーター及び心電図における心室興奮再早期までとした。

心磁図：磁場シールド室に設置した64チャンネルMCGシステムを用いた。前胸部の心磁場を1ms間隔で2分間記録し、心電図同期によって洞調律の加算平均を行った。ヒス束電位は盲検法にて2名の循環器医によって診断された。

C. 研究結果

EPS中に全例でヒス束電位が記録され、平均HV時間は $43\pm 6\text{ms}$ （37-58ms）であった。MCGにて14例（64%）においてヒス束電位が記録され、10例では1チャンネルで、4例では2チャンネルで認められた。MCG上の平均HV時間は $41\pm 5\text{ms}$ （34-50ms）であり、ヒス束電位は胸骨と中鎖骨線に囲まれた第2から第4肋

間で記録された。14 例中 6 例では EPS 前後において同様の HV 時間でヒス束電位が記録されたが、他の 8 例ではデルタ波や発作性心房細動の出現により一度しか認められなかった。MCG でヒス束電位が記録された群と記録されなかった群間で心拍数や QRS 波の加算数、EPS 中の AV 時間、HV 時間は同様であった。

MCG と EPS における HV 時間は正の相関を示した ($R=0.81$, $P<0.01$)。MCG の HV 時間は EPS に比較して有意に短く ($P<0.005$)、その差は $4\pm 4\text{ms}$ で、信頼区間は -4ms から 11ms であった。心拍数と PQ 間隔は MCG と EPS で差を認めなかった。

D. 考察

侵襲的な EPS は不整脈の機序や部位の診断に必要であり治療にも用いられる。しかし刺激伝導系異常を来す疾患においては診断にのみ有用であり、非侵襲的な方法がより理想的で、この点において心電図や心磁図は利点がある。心電図による非侵襲的なヒス束電位の記録には生理的なノイズを減らす必要があり、加算平均法や電極位置、フィルター、計算法の工夫、シールド室の使用などが行われてきたが、確立されていない。

本研究では磁場シールド室にて SQUID センサーを用いて加算平均を行うことによってヒス束電位を体表面から記録した。MCG に記録された電位は、食道と左胸部の電極間でも記録されたこと及び MCG と EPS の HV 時間に相関関係を認めたことから、ヒス束電位と考えられた。なおこのような所見は以前には報告され

ていない。

研究限界として、MCG におけるスパイク状の電位はアーチファクトである可能性がある。また検出率と EPS との相関はより改善されなければならない。今後は加算平均時間や、記録時の体位、フィルターのさらなる検討が必要と思われた。

E. 結論

MCG にて 14 例 (64%) においてヒス束電位が記録され、10 例では 1 チャンネルで、4 例では 2 チャンネルで認められ (HV 時間= $41\pm 5\text{ms}$)。ヒス束電位は胸骨と中鎖骨線に囲まれた第 2 から第 4 肋間で記録され、MCG と EPS における HV 時間は正の相関を示したが、MCG の HV 時間は EPS より短かった。MCG による非観血的なヒス束電位の記録の可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文発表

1. Yamada S, Tsukada K, Miyashiata T, Kuga K, Yamaguchi I. Noninvasive direct visualization of macro-reentrant circuits by using magnetocardiograms: initiation and persistence of atrial flutter. *Europace*. 2003;5:343-350
2. Yamada S, Tsukada K, Miyashiata T, Kuga K, Oyake Y, Yamaguchi I. Noninvasive diagnosis of partial atrial standstill using magnetocardiograms. *Circ J* 2002;66:1178-1180
3. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M et al. Involvement of endogenous endothelin-1 in exercise-induced redistribution of tissue

blod flow. An endothelium recepotr
antagonist reduces the redistribution.
Circualtion 2002;106:2188-2193

H. 知的所有権・特許申請状況
なし。

不整脈死の予知と治療による予後に関する研究

分担研究者：小川 聡 慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科 教授

研究要旨

特発性拡張型心筋症例で心室性不整脈と心機能と突然死の関連を検討した。突然死は心室性不整脈多発例、低心機能例に多いが、心室性不整脈の消失が突然死の予防を必ずしも意味しないことが明らかとなった。

A. 研究目的

心筋症における不整脈の予知法に関する検討は少ない。我々は拡張型心筋症例の予後、特に不整脈死と心室性不整脈、左室機能との関わりについて検討した。

B. 研究方法

拡張型心筋症 60 症例を対象とし、臨床診断がついた時点から、臨床経過び予後を平均 3 年間、前向きに調査した。すべての症例で慶應義塾大学医学部倫理委員会に承認された同意書に基づき、同意を取得した。調査項目は胸部レントゲン、12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図、心エコー、心プールシンチグラフィ、加算平均心電図とし、年 1 回施行した。

C. 研究結果

1. 心室性期外収縮・非持続性心室頻拍と心機能指標との関係

心室性期外収縮数と胸部レントゲン上の心胸比、心エコー上の左室拡張末期径、収縮末期径、心プールシンチグラフィの左室駆出率との間には、一定の関係を

認めなかった。心室性期外収縮数と非持続性心室頻拍の発症頻度との間には、正の相関関係を認めた。胸部レントゲン上の心胸郭比、心プールの左室駆出率が低い例で、非持続性心室頻拍は多発していた。

2. 非持続性心室頻拍、左室機能と長期予後との関係

平均 3 年間の追跡期間中に 15 例（25%）の心臓死を認めた。突然死が 7 例、心不全死が 8 例で、死亡の 47% が不整脈による突然死であった。突然死例中 6 例では当初非持続性心室頻拍を呈したが、うち 3 例は死亡前のホルター心電図で非持続性心室頻拍を認めなかった。また突然死例中 5 例は左室駆出率が 30% 以下の低心機能例であった。

D. 考察

拡張型心筋症は左室収縮機能が低下を伴う、予後不良な疾患である。本研究の対象例も平均 3 年の追跡期間で 25% の死亡率を示し、そのうち 47% が突然死であった。本研究により非持続性心室頻拍症例

及び低心機能例に心臓突然死が多いことが明らかとなった。突然死の多くは心室細動によると推測されるが、基盤となる電気生理学的器質と、きっかけとなる誘引についてはいまだ十分に解明されていない。

E. 結論

拡張型心筋症において非持続性心室頻拍は左室機能低下例に高頻度に認められるが、再現性に乏しい。その消失は突然死の回避を予測しえず、不整脈治療は短絡的になされるべきものではない。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takahashi T, Anzai T, Ogawa S, et al. Serum

C-reactive protein elevation in left ventricular remodeling after acute myocardial infarction—role of neurohormones and cytokines. *Int J Cardiol.* 2003;88:257-65.

Myoshi S, Mitamura H, Ogawa S, et al. A mathematical model of phase 2 reentry: role of L-type Ca current. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284:H1285-94.

Meng F, Yoshikawa T, Ogawa S, et al. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Card Fail.* 2003 Oct;9(5):398-403.

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
（分担）研究報告書

Brugada 症候群の予後予測に関する研究

分担研究者 笠貫 宏 東京女子医科大学 教授

研究要旨

本研究では Brugada 症候群におけるリスク評価を明らかにするために、臨床症状、突然死の家族歴、I 群薬による薬物負荷試験、電気生理学的検査(EPS)による心室細動 (VF) の誘発性、心筋 Na チャネル(SCN5A) 変異および late potential(LP)と不整脈イベントとの関連性を検討した。対象は典型的な Brugada 型心電図波形を呈する 35 例で、有症候性 22 例と無症候性 13 例である。有症候例における各指標の陽性率は、家族歴 8 例/22 例 (36%)、薬物負荷 14 例/14 例 (100%)、EPS 誘発 12 例/19 例 (63%)、SCN5A 変異 4 例/21 例(19%)および LP 陽性 20 例/22 例(91%)であった。一方、無症候例における各指標の陽性率は、31%、100%、67%、31%および 54%であり、今回の検討項目では、有症候症例と無症候症例との間に有意差を認める指標は LP のみであった。

A. 研究目的

VF や原因不明の失神発作の既往を有する、有症候性 Brugada 症候群の予後は不良で、再発率も約 30~40%の頻度と考えられている。一方、上記の症状を伴わない、いわゆる、無症候性 Brugada 症候群は検診例でも 0.1~0.3%の頻度で認められる。このような症例では、Brugada 等が当初、提唱していたよりも予後は良好であるとの報告が多く認められる。従来の報告では、Brugada 症候群の予後予測因子として、症状以外に突然死の家族歴、電気生理学的検査による VF の誘発性、I 群薬による ST 上昇の増強または Na チャネル遺伝子 (SCN5A) 変異の有無が検討されてきたが、実際にこれらの検査

の有用性に関しては十分に評価されていない。本研究の目的は、Brugada 型波形を呈する症例において、これらの諸検査の予後予測に対する有用性を検討し、Brugada 症候群のリスク評価を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は典型的な Brugada 型心電図波形を呈した 35 例（男性 34 例）で、有症候性 22 例（全例男性、平均年齢 44±14 歳）、無症候性 13 例（男性 12 例、平均年齢 49±12 歳）である。これらの症例に関して、臨床症状、家族歴、I 群薬による薬物負荷試験、電気生理学的検査 (PES) によ