

る VF 誘発性, Na チャネル(SCN5A)変異の有無および加算平均心電図による late potential(LP)の検出とリスクに関して検討した。

(倫理面への配慮)

研究に先立ち被験者本人に検査(遺伝子検索および EPS 検査等)の内容、リスクおよび被験者の権利などを十分に説明し、被験者が内容を理解したことを確認した上で、被験者自らの自由意志による同意を文書(記入・捺印または署名し同意年月日を記入)で取得した。

## C. 研究結果

### 1. 臨床症状

有症候性 Brugada 症候群 22 例中 15 例(68%)は心肺蘇生歴があり、原因不明の失神は 7 例(32%)で認められた。発作回数は平均  $5.7 \pm 5.9$  回(1~25 回)であった。有症候例 22 例には全て ICD 植え込みを施行した(1990 年 1 月~2002 年 6 月)。

### 2. 家族歴

35 症例中 12 例(34%)に突然死の家族歴を認めた。しかし、有症候例(22 例中 8 例, 36%)と無症候例(13 例中 4 例, 31%)の両群間に有意差は認められなかった。

### 3. 薬物負荷試験

今回の検討では主に pilsicainide による ST 上昇の増悪を検討した。しかし、有症候性 14 例中 14 例(100%)および無症候性 6 例中 6 例(100%)の全例が pilsicainide により 2mm 以上の ST 上昇を示し、薬物負荷試験陽性率は両群間に有意差を認めなかった。

## 4. 電気生理学的検査 (EPS)

EPS は有症候性 19 例および無症候性 6 例で施行した。右室心尖部および流出路から 3 連発までの早期刺激と burst 刺激を加えて VF の誘発性を検討した。誘発率は有症候性で 12 例(63%)に対して、無症候性では 4 例(67%)と、有意差は認められなかった。

## 5. 心筋 Na チャネル変異

心筋の Na チャネルをコードする SCN5A の変異は、有症候性 21 例、無症候性 13 例において検索し、8 家系で 5 種類の新しい SCN5A 変異が確認された(8 例/34 例, 23.5%)。SCN5A 変異は有症候性で 4 例(19%)、無症候性にも 4 例(31%)で確認され、Na チャネル変異に関しても両群間に有意差が認められなかった。

## 6. late potential(LP)

LP は Corazonix 社製 Predictor を用いて、fQRSd が 114ms 以上、RMS40 が 20  $\mu$ V 以下、LAS40 が 38ms 以上の 3 項目の中で、2 項目以上を満たす場合を LP 陽性とした。有症候例での LP 陽性は 20 例/22 例(91%)、無症候例 7 例/13 例(54%)であり、今回の検討項目では LP のみが有症候例と無症候例の間で有意差を示した(P=0.01)。

## D. 考察

無症候性 Brugada 症候群に関しては、Brugada 型心電図所見を示し、心室細動や失神の既往はないが突然死の家族歴を有し PES によって多形性心室頻拍または心室細動が誘発される場合には ICD 植え込みが推奨されている。しかし、無症候

性 Brugada 症候群の予後規定因子としての家族歴の有無，または EPS による VF の誘発性等の有用性に関しては，未だに十分に評価されていない。Priori 等は，突然死の家族歴を有する症例は 130 例中 26 例（20%）に認められたと報告している。しかし，突然死の家族歴を有する症例の心停止に関する感度は 22%，特異度は 65%であり，必ずしも良い指標とは言えない。また，EPS による誘発性に関しても，感度 66%，特異度 34%と，予後予測としての有効性は低い事が報告されている。一方，Brugada 等は Brugada 波形を呈する症例で，EPS によって持続性心室性不整脈が誘発された症例は誘発されない症例と比較して，経過中の不整脈イベントが有意に高かったと報告している。今回の我々の検討では，突然死の家族歴，EPS による VF 誘発率は有症候性と無症候性 Brugada 症候群の両群間で有意差は認められず，Priori 等の報告の如く，必ずしも良い予後指標とはならない可能性が考えられた。

I 群薬による薬物負荷試験の有用性に関しても，未だに一定した見解が得られていない。Priori 等は薬物負荷試験陽性所見の陰性適中率は 95%と高いが，陽性適中率は 7.9%であったと報告している。我々の施設では，主に pilsicainide を用いて薬物負荷試験を行ったが，今回の症例では有症候性，無症候性共に，全例が負荷試験陽性を示したため，有効な予後予測因子とは成り難いと考えられた。

遺伝子異常に関して，Priori 等による報告では Brugada 症候群における心筋 Na チャネル（SCN5A）の変異症例は 130 症

例中 28 例（22%）で確認されている。SCN5A 変異の予後指標に関しては，陰性適中率は 87%と高いが，やはり陽性適中率が 8.3%と低い事が報告されている。今回の我々の症例では 34 症例中 8 例（23.5%）で変異が確認されたが，有症候性 4 例（19%），無症候性も 4 例（31%）と，両群間に有意差は認められなかった。従って，SCN5A 変異は Brugada 症候群の病因診断としては重要な所見であるが，予後予測因子としての有効性は低い可能性が示唆された。

従って，今回の我々の検討では，家族歴，薬物負荷試験，PES による誘発性および SCN5A 変異の各因子は，有症候性 Brugada 症候群と無症候性 Brugada 症候群の両群間で有意差が認められず，予後予測因子としての有効性が低い可能性が示唆された。一方，加算平均心電図による LP の検出率が Brugada 症候群の予後指標として重要であることが報告されている。今回の検討では，有症候例における LP 陽性率 91%に対して，無症候例は 54%（ $p=0.01$ ）と唯一，両群間で有意差が認められ，予後指標として重要な所見と考えられた。

## E. 結論

今回の我々の検討では，典型的な Brugada 型心電図を呈する有症候例は，予後不良であり，経過観察中の不整脈イベントも 41%と高い再発率が確認された。しかし，症状を伴わない無症候例では，現在までの経過中に不整脈イベントは認められず，良好な経過を示した。しかし，Brugada 症候群の不整脈イベントは数年

後に認められることもあり、今後も慎重な経過観察が必要と考えられる。また、今回の諸検査項目の検討では、有症候症例と無症候症例の両群間で有意差を示す有用な指標は加算平均心電図による LP の検出のみであったが、今後は他の指標に関しても有用性を検討する必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1. Yutaka Terashima, et al : Long-Term Prognosis in Patients with Hypertrophic Non-Obstructive Cardiomyopathy: A Comparison of Apical Type and Non-Apical Type. Circulation 2003;663:3018
2. Taku Imai, et al: Efficacy of Pilsicainide, a Pure Na Channel Blocker, in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: A Comparison with Propranolol, Verapamil, Disopyramide, and Cibenzoline. Circulation 2003;2059
3. Kanki Inoue, et al: New Quantitative Criteria of Time-Domain Signal-Averaged Electrocardiogram in Patients with Bundle Branch Block: Evaluation in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation 2003;427:1971

##### 2.学会発表

1.Ajiro Youichi, et al: Assessment of Marker for Identifying Patients at Risk in the Brugada Syndrome: a Comparison between Invasive Versus Noninvasive Makers; Circulation Journal 2003;67:385.

2.Frugen Azusa, et al: Biventricular Pacing Reduces Ventricular Arrhythmias in Patients with Severe Chronic Heart Failure.; Circulation Journal 2003;67:606.

3.Kawarai Hirotaka, et al: Efficacy of Nifekalant Hydrochloride for Electrical Storm in Patients with Implantable Cardioverter Defibrillatorv.; Circulation Journal 2003;67:324.

4.Shoda Morio, et al: Novel Technique of Catheter Ablation for Unmappable Disorganized Reentrant Atrial Tachycardia.; Circulation Journal 2003;67:324.

5.Inoue Kanki, et al: Quantitative Analysis of Signal-Averaged Electrocardiogram for Identification of Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Compared with Idiopathic Right Ventricular Tachycardia.; Circulation Journal 2003;67:529.

6.Matsuda Naoki, et al; Strategies for Survival in Non-Ischemic Cardiomyopathy Patients with Ventricular Arrhythmias.; Circulation Journal 2003;67:57.

7.Frugen Azusa, et al; Survival Improvement with Combination Therapy of Implantable Cardioverter-Defibrillator and  $\beta$  Blocker in Patients with Life-Threatening Ventricular Arrhythmias.; Circulation Journal 2003;67:387-388.

H. 知的財産権・特許出願状況  
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 症候群の予後の予測に関する研究

分担研究者 井上 博 富山医科薬科大学 教授

研究要旨。

定期健康診断受診者における無症候性 Brugada 症候群の頻度と、それらの 8 年間の経年的心電図変化および不整脈発生頻度について検討した。また Brugada 症候群の ST-T 波の成因の一つとされる Ito の異常と QT-RR 関係に関する検討は不十分である。そこで特発性心室細動の QT-RR 関係を 24 時間ホルター心電図自動解析から検討し健常例と比較した。無症候性 Brugada 症候群は、健常人 2298 名（男性 1875 名、女性 423 名；平均年齢 50.5 才）の 1.8%に認められた。8 年間の経過観察期間中に致死的不整脈の発生、突然死は認めなかった。経年的心電図変化など、Brugada 症候群と同様の所見を認める。例においても致死性不整脈の発生頻度は低く、有症候性例とのより適確な鑑別方法の開発が待たれる。Brugada 型、非 Brugada 型を含む心室細動例と健常例の 24 時間ホルター心電図による QT-RR 関係の解析から特発性心室細動例は夜間徐脈時の QT 延長の程度が小さい傾向を示した。これは夜間頻発する心室細動発作の成因と関連する可能性がある。

A 研究目的

Brugada が 1992 年に右側胸部誘導での ST 上昇を伴う右脚ブロック例における心室細動 (Vf) の危険性を指摘して以来、同様の心電図所見を有する症例に関する様々な検討がなされてきた。

我々は無症候性 Brugada 症候群として経過観察中 8 年目に右側胸部誘導での ST 上昇と共に心室細動を生じた 1 例を経験した。そこで定期健康診断受診者における無症候性 Brugada 症

候群の頻度と、それらの 8 年間の経年的心電図変化および不整脈発生頻度について検討した。

また Brugada 症候群の ST-T 波の成因の一つとされる Ito の異常と QT-RR 関係に関する検討は不十分である。そこで特発性心室細動の QT-RR 関係を 24 時間ホルター心電図自動解析から検討し健常例と比較した。

B 研究方法

対象は 1990 年に定期健康診断を受診した 2298 名 (男性 1875 名, 女性 423 名: 平均年齢 50.5 才) である。無症候性 Brugada 症候群の定義として  $V_1$ - $V_3$  で少なくとも 0.1mV 以上の ST 上昇を伴う右脚ブロック様波形を示す例と定義し、①その頻度、②経年的心電図変化(coved 型もしくは saddle back 型)<sup>7)</sup>および③致死性不整脈の有無について検討した。

QT-RR 関係の検討は有症候性心室細動 7 例 (Brugada 型 4 例と非 Brugada 型 3 例) と健常者 7 例を対象とした。全例男性で平均年齢は心室細動群が 42 歳、健常群が 43 歳である。心室細動群は全例 1 ヶ月以内に心室細動の発作を起こした際のホルター心電図を解析した。QT-RR 関係と QaT-RR 関係を検討し回帰直線から RR 間隔 0.6 秒と 1.2 秒の QT 時間、QaT 時間を測定した。

## C 研究結果

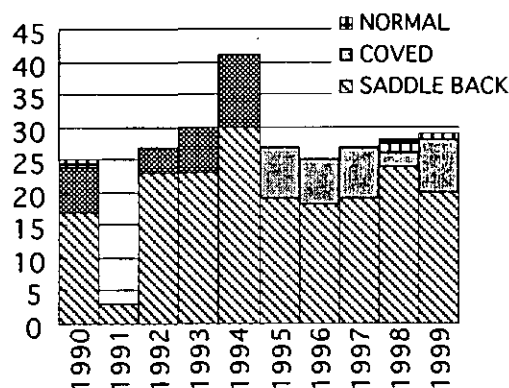
### 1) 無症候性 Brugada 症候群の頻度

2298 名のうち 41 名 (1.8%) が無症候性 Brugada 症候群と診断された (男性 40 名, 女性 1 名: 平均年齢は  $46.3 \pm 5.0$  才)。基礎疾患として僧帽弁狭窄症と慢性心房細動が 1 名、虚血性心疾患 1 名、高血圧症が 7 名に認められた。致死性不整脈の既往がある例はなかった。

### 2) 経年的心電図変化(図)と予後

平均観察期間は  $8.37 \pm 1.91$  年であった。但し 1991 年度は保管中の心電図の所在が大部分

不明となっていたため十分な検討ができなかった。ST 波形パターンは coved 型 (平均 23.9%) に比べ saddle back 型 (平均 74.5%) を示す例の比率が高かった。観察期間中に経年的に ST 波形パターンが saddle back 型から coved 型、もしくは coved 型から saddle back 型へと変化を示した例が 41 例中 13 例に認められ、心電図所見の正常化が 2 例に認められた。41 例中 1 例に眩暈、他の 1 例に動悸の自覚症状があったが 2 次検査で異常を認めず、経過観察期間中に致死性不整脈の発生は認められなかった。また、経年的心電図変化を示した 13 例のうちホルター心電図検査を行なった 1 例では ST 波形パターンが、就寝中に saddle back 型から coved 型に移行する日内変動を認めた。

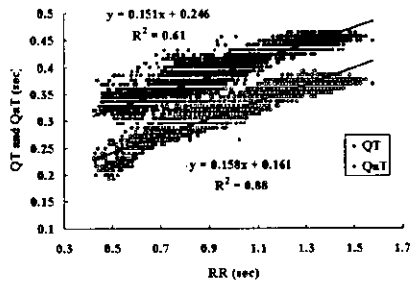


### 3) Brugada 型心室細動の QT-RR 関係の実例

心電図は下方誘導の J 波の増強が特徴である特発性心室細動 33 歳男性の QT-RR 関係と QaT-RR 関係を示す。心室細動はこれまで 3 回あり早朝と夜間就寝中であった。QT, QaT とともに回帰直線の傾きが 0.057 と 0.071 と低下し

ていた。これは主に夜間徐脈時の QT, QaT の延長の程度が健常例に比べ低下していることに起因した。

#### 4) 健常例の QT-RR 関係の実例



#### 5) 有症候性 Brugada 症候群と健常例の比較

QT-RR と QaT-RR 関係の回帰直線の傾きはいずれも心室細動群で小であった。QT(0.6)は心室細動群と健常群で差がなかったが QT(1.2)は心室細動群で有意に小であった。QaT(0.6)と QaT(1.2)はいずれも心室細動群で小であった。結果を表に示す。

#### D 考察

本検討はこれまでに比べ、無症候性 Brugada 症候群の頻度が 1.8%と高いが、中高年男性が対象例の大部分をしめたことが関与するのであろう。致死性不整脈の発生頻度は当初報告された程は高くなく、むしろ Brugada 様心電図を呈する症例の中からいかにして V<sub>f</sub> 発作を生じる危険性を予測するかがこれからの問題点となろう。

特発性心室細動は Brugada 症候群、非 Brugada 症候群ともに健常例に比べて QT-RR 回帰直線

の傾きが小さかった。これは主に夜間徐脈時の QT 延長の程度が健常例に比べて軽度であることに起因した。徐脈と迷走神経緊張はともに Ito を増加させ、夜間に頻発する心室細動発作の理由の一つと考えられる。これらのことは Ito の増大が Brugada 型、非 Brugada 型にかかわらず特発性心室細動の機序となる可能性を示唆する。

#### E 結論

無症候性 Brugada 症候群は、健常人 2298 名 (男性 1875 名、女性 423 名; 平均年齢 50.5 才) の 1.8%に認められた。8 年間の経過観察期間中に致死的不整脈の発生、突然死は認めなかった。経年的心電図変化など、Brugada 症候群と同様の所見を認める例においても致死性不整脈の発生頻度は低く

	QT/RR	QaT/RR
心室細動群	0.11*±0.02	0.11*±0.03
健常群	0.15±0.05	0.16±0.04

有症候性例とのより適確な鑑別方法の開発が待たれる。

Brugada 型、非 Brugada 型を含む心室細動例と健常例の 24 時間ホルター心電図による QT-RR 関係の

解析から特発性心室細動例は夜間徐脈時のQT延長の程度が小さい傾向を示した。これは夜間頻発する心室細動発作の成因と関連する可能性がある。QT-RR 関係の検討が致死性不整脈の発生の指標として役立つか今後さらに検討が必要であろう。

## G 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakabe M, Fujiki A, Tani M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H. Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J.* 2003;24:1488-93.
- 2) Fujiki A, Sugao M, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Mizumaki K, Inoue H. Repolarization abnormality in idiopathic ventricular fibrillation: assessment using 24-hour QT-RR and QaT-RR relationships. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:59-63.
- 3) Fujiki A, Tsuneda T, Sugao M, Mizumaki K, Inoue H. Usefulness and safety of bepridil in converting persistent atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2003;92:472-5.

### 2. 学会発表

- 1) Mizumaki K., Fujiki A., Sakabe M., Nishida K., Tsuneda T., Sugao M., Nagasawa H, Inoue

QT (06)	QT (12)	QaT (06)	QaT (12)
032±005	038*±005	023**±002	030**±0.10
035±001	044±002	027±002	036±002

H. : Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in daily life in Brugada syndrome. 76th American Heart Association Scientific Sessions, 2003, 11, Orlando.

- 2) 西田邦洋, 藤木 明, 水牧功一, 阪部優夫, 菅生昌高, 常田孝幸, 井上 博: Canine model of the Brugada syndrome using regional epicardial Cooling of the Right Ventricular Outflow. 第67回日本循環器学会総会・学術集会, 2003, 3, 福岡.
- 3) 水牧功一, 藤木 明, 阪部優夫, 西田邦洋, 菅生昌高, 常田孝幸, 長澤秀彦, 井上 博: Characteristics of High Aged(≥70Years)Asymptomatic Patients with Brugada - Type ECG. 第67回日本循環器学会総会・学術集会, 2003, 3, 福岡.

4)

## G. 健康危険情報

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

協力員 藤木 明 富山医科薬科大学 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）  
（総括・分担）研究報告書

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

分担研究者：堀江 稔 滋賀医科大学 教授

研究要旨。

すでに我々は平成 14 年度より従来の PCR-SSCP 法ではなく、cDNA 対応の dHPLC (WAVE system)を用いて遺伝性不整脈の関連遺伝子のスクリーニングを行なっている。この方法は高速でかつ効率よく異常遺伝子を同定できる。実際に従来の PCR-SSCP 法による変異発見率を大幅に改善できた。また、①イントロン内変異によるスプライシングの異常と②未知の遺伝子の関与についても検討した。この結果、新しい異常の発見と負荷心電図の所見との良好な相関を見出した。遺伝子改変マウスでも電気生理学的検査を行い、不整脈死を確認した。

A. 研究目的

遺伝性不整脈は、分子遺伝学の急速な進歩により明らかにされた比較的新しい概念である。すなわち、心筋イオン・チャネルあるいはその調節蛋白遺伝子の多種多様の変異により招来されるチャネル病であることが判明した。なかでも著しいQT時間の延長と特異な多形性心室頻拍を起こす家族性QT延長症候群(以下LQTS)は、比較的若年者に見られ、心臓突然死を起こすことから注目を集めてきた。Brugada 症候群は、体表面心電図で特異的な胸部右側誘導のST上昇と右脚ブロックを伴い、夜間に多く発症する心室細動で突然死をきたす。その一部ではNaチャネルの遺伝子異常が

同定されている。我々は1998年からLQTS、Brugada 症候群など遺伝性不整脈の遺伝子検索と発見された変異チャネルの機能解析を行ってきた。本研究課題では、遺伝性不整脈における致死的な不整脈を予知・予防するため、遺伝性不整脈患者とその家族を対象に、イオン・チャネル異常を同定することが目的である。

B. 研究方法

すでに平成 14 年度より従来の PCR-SSCP 法ではなく cDNA 対応の dHPLC (WAVE system)を用いて遺伝性不整脈の関連遺伝子のスクリーニングを行なっている。より高速かつ効率

よく異常遺伝子を同定できる。従来の PCR-SSCP 法による変異発見率 (30%以下) を大幅に改善できる。また、①イントロン内変異によるスプライシングの異常と②未知の遺伝子の関与についても行う。近年、ヒトの蛋白合成に関与するエクソン総数がショウジョウバエと大差なく、逆にイントロン数がヒトでは異常に多く全ゲノムの約98%を占めることが明らかとなった。ヒトにおける機能の多様化はイントロンに隠された情報が、微妙な蛋白発現の調節に働いているとされる。現在、広く行われている PCR 法では、あらかじめ primer で設定したゲノムの一部分 (多くは蛋白コード部分) しか検索できないが、プライマー設定に工夫を加えると exon-intron boundary の塩基配列を捉えることができ、かつ、大切な情報がこの boundary 部位に存在することが多い。そこで、より広範囲の検索が可能なプライマー・デザインをしてイントロン部分の変異検索を行う。現時点でわれわれが発見している intragenic mutation が幾つか有るが exon/intron を複数含む長いゲノムを PCR できる方法が利用可能なため、splicing error 出現の可能性について研究である。さらに、②未知の遺伝子の関与、多くの遺伝性不整脈における表現型 (すなわち臨床像) から、どのイオン・チャネルの機能障害であるかを推測し、このような病気を遺伝的に示す家系において target channel gene のスクリーニングを行い、未知遺伝子の変異と、それにより惹起される機能異常を検

索する。

### C. 研究結果

我々が、検索できた LQTS 症例の遺伝型と臨床像との詳しい相関を見ることができ、論文 (1) として発表された (研究発表欄参照)。即ち、頻度的に多い LQT1 と LQT2 の臨床像特に心電図との関係を中心に検討した。とくに運動負荷心電図により得られる情報が、両者の鑑別診断に有用であることを報告した。LQT1 の患者は、ほかのタイプの LQTS よりも  $\beta$  ブロッカー治療が奏功するとされるが、実際には約20%の患者が治療抵抗性である。そのようなグループの中に、LQT1 の原因遺伝子である KCNQ1 のほかに、他の LQTS 関連遺伝子の変異を有する症例があることを発見し、機能解析を加えて発表した (論文14)。NRSF の dominant negative mutation を加えた、いわゆる、遺伝子改変マウスが、心臓性突然死を起こすこと、その原因が、心室性不整脈であり、電気生理学的検査で、同マウスでは高率に心室細動が誘発されることを示した (論文10)。NRSF が種々の心筋イオンチャネル遺伝子プロモータ領域に存在し、その発現を調節していることを発見した。I 群抗不整脈薬のなかでも、I<sub>ks</sub> を比較的低濃度でブロックする bepridil の作用機序について、パッチクランプ法で検討し、より治療域に近い濃度で I<sub>Ks</sub> 抑制作用があることを報告した (論文13))。

#### D. 考察

新子遺伝子検索システムにより、より広範にしかも効率良く遺伝子異常が、エクソン以外イントロンにも見出された。LQTS 症例の遺伝型と臨床像との詳しい相関を見ることができ、これは遺伝子による病型の診断の意義が、治療または処置に反映されることを示している。

また LQT1 では、 $\beta$  ブロッカー治療が奏功するとされるが、本研究から実際には約 20% の患者が治療抵抗性であることが判明した。しかもそのようなグループの中に、LQT1 の原因遺伝子である KCNQ1 の他に、他の LQTS 関連遺伝子の変異を有する症例があることが見出された。

#### E. 結論

CDNA 対応の dHPLC を用い、QT 延長症候群の広範かつ効率良い遺伝子異常のスクリーニングが可能であった。この中に新しい遺伝子異常を見出し、これに相関する臨床像を抽出した。

#### F. 健康危険情報

Iks に対して、抗不整脈薬のベプリジルは治療域以下の低濃度でも抑制作用を示し、これは不整脈治療での副作用の発現に留意が必要であることを示唆している。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, Kobori A, Ninomiya T, Otani H, Kubota T, Takaki H, Kamakura S, Horie M. Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long QT syndrome *Circulation* 107: 838-844, **2003**.
- 2) Matsumoto T, Minai K, Horie H, Ohira N, Takashima H, Tarutani Y, Yasuda Y, Ozawa T, Matsuo S, Kinoshita M, Horie M. Angiotensin-converting enzyme inhibition but not angiotensin II type I receptor antagonism augments coronary release of tissue plasminogen activator in hypertensive patients. *JACC* 41: 1373-1379, **2003**.
- 3) Ninomiya T, Horie M. Verapamil, a Ca entry blocker, targets the pore-forming subunit of cardiactype KATP channel (Kir6.2). *J Cardiovasc Pharmacol* 42: 161-168, **2003**.
- 4) Matsuo S, Matsumoto T, Nakae I, Takashima H, Nakamura Y, Horie M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in femoral artery using Thallium-201 scintigraphy. *Internal Medical Journal* 10: 39-42, **2003**.
- 5) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Tsutsui T, Ishii C, Ohno K, Fujii M, Taniguchi A, Hamatani T, Nozato Y, Kataoka K, Morigami N, Ohnishi M, Kinoshita M, Horie M. Immediate administration of mineralcorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left

- ventricular remodeling associated with suppression of myocardial collagen synthesis in patients with first AMI. *Circulation* 107: 2559-2595, **2003**
- 6) Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, Ohnishi M, Isono T, Kinoshita M, Horie M. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 107: 2555-2558, **2003**.
- 7) Matsuo S, Nakamura Y, Kinoshita M, Horie M. Plasma B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic population. *Internal Medical Journal* 10: 105-108, **2003**.
- 8) Nakae I, Matsumoto T, Omura T, Takashima H, Ohira N, Tarutani Y, Yasuda Y, Matsuo S, Koh T, Nakaura Y, Kinoshita M, Horie M. Endothelial modulation and tolerance development in the vasorelaxant responses to nitrate of rabbit aorta. *Life Sci* 73: 3083-94, **2003**.
- 9) Nakae I, Mitsunami K, Omura T, Yabe T, Tsutamoto T, Matsuo S, Takahashi M, Morikawa S, Inubushi T, Nakamura Y, Kinoshita M, Horie M. Proton magnetic resonance spectroscopy can detect creatine depletion associated with the progression of heart failure in cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 42: 1587-93, **2003**.
- 10) Kuwahara K, Saito Y, Takano M, Arai Y, Yasuno S, Nakagawa Y, Takahashi N, Adachi Y, Takemura G, Horie M, Miyamoto Y, Morisaki T, Kuratomi S, Noma A, Fujiwara H, Yoshimasa Y, Kinoshita H, Kawakami R, Kishimoto I, Nakanishi M, Usami S, Saito Y, Harada M, Nakao K. NRSF regulates the fetal cardiac gene program and maintains normal cardiac structure and function. *EMBO J*. 22: 6310-6321, **2003**.
- 11) Katsuta H, Ozawa S, Ninomiya T, Shimoyama T, Ito E, Tanaka T, Yamaguchi S, Katahira H, Nagamatsu S, Horie M, Ishida H. Insulinotropic action of glutamate is dependent on the inhibition of ATP-sensitive potassium channel activities in MIN6 beta cells. *Biochem Biophys Res Commun* 311: 660-4, **2003**.
- 12) Matsuo S, Nakamura Y, Matsumoto T, Nakae I, Murata K, Horie M. Prognostic value of iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *Exp Clin Cardiol* 8: 95-98, **2003**.
- 13) Yumoto Y, Horie M, Kubota T, Ninomiya T, Kobori A, Takenaka K, Takano M, Niwano S, Izumi T. Bepridil block of human cardiac  $I_{Ks}$  current shows time-dependent unblock. *J Cardiovasc Pharmacol* 43: 178-82, **2004**
- 14) Kobori A, Sarai N, Horie M. Additional gene variants reduce effectiveness of b-blockers in the LQT1 form of the long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* (in press) **2004**.
- H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

厚生省科学研究費補助金 (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 症候群と WPW 症候群による突然死の予知と予防に関する研究

分担研究者：鎌倉史郎 国立循環器病センター 心臓血管内科医長

研究要旨。

Brugada 症候群と WPW 症候群に基づく突然死の予知指標と突然死予防法を種々の文献に基づいて考察した。Brugada 症候群では心室細動による心蘇生の既往が最も高度の危険因子であり、それが認められた場合はただちに植込み型除細動器(ICD)を適用してよいと考えられた。中等度の危険因子としては、失神の既往と Brugada 症候群による突然死の家族歴、ならびに心電図上での 2mm 以上の自然の coved 型 ST 上昇があり、これらを有する症例では EPS で VF/多形性 VT が誘発されれば ICD が必要と思われた。WPW 症候群では心房細動または心房粗動発作の既往、複数副伝導路の存在が高度の危険因子であり、これらを有する場合はカテーテルアブレーション治療が必要と考えられた。

A. 研究目的

Brugada 症候群は心電図で右脚ブロック様波形と、V1～V3 誘導における coved 型または saddle back 型の ST 上昇を呈し、主として夜間に心室細動で突然死する疾患である。本症候群は東南アジアにおける夜間突然死症候群、または日本における”ぼっくり病”の主たる原因疾患と考えられており、有病率は 0.15%前後で、罹患率は 0.014%と推定されている。本症候群には失神や VF 等の症状を伴う有症候群と、心電図異常を有するが症状のない無症候群があり、有症候群の予後は概ね不良だが、無症候群の予後は一部を除いて比較的良好とされている。一

方、WPW 症候群では心房細動や心房粗動出現時に心房興奮が副伝導路を介して容易に心室に伝えられるため、心室細動(VF)が誘発されて突然死が生じうる。これまでに顕性 WPW 症候群の突然死発症率は 0.02～0.15%/年、VF 発症率はその 3～4 倍程度と報告されており、WPW 症候群全体から見ると突然死や VF の出現する確率は低いと推定されるが、心房細動発作の既往がある例や、複数の Kent 束が存在する例ではその 20-40%に VF が発症するという。本研究ではこれら両疾患の突然死予知指標と突然死予防法を種々の文献に基づいて考察した。

## B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966～2004 年)を用いて Brugada 症候群とWPW症候群の文献を検索した後、両疾患の突然死、または予後に関連する指標について記述した代表的な論文を抽出し、そこから現時点で最も妥当と思われる予知指標を求めた。

## C. 研究結果

### 1. Brugada 症候群

Brugada 症候群の突然死に関する指標として、臨床症状、性差・年齢、家族歴、心電図学的指標、電気生理学的指標、遺伝子情報などがあつた。

#### 1)臨床症状

心室細動・心停止と失神の既往は高度の危険因子であり、前者による心蘇生群では 17%/年、失神群では 6%/年の頻度で重篤な心事故を発症していた。一方、無症候群の予後は家族歴の有無や心電図学的特徴により異なるが、有症候群に比し一般に良好であり、心事故発生率は 0.5～4%/年であつた。

#### 2)性差・年齢

本症候群は男性に多く、全症例の 75%～94%を男性が占めていた。罹患率は男性が女性の 9 倍で、男性は 20 才台から発症し、30 才台でピークとなるが、女性はやや遅れて発症していた。

#### 3)家族歴

家族歴の有無がどの程度予後に関連するかは未だ十分に明らかにされていない。Brugada 症候群による突然死の家族歴は高度の危険因子であるが、突然死の家族歴だけでは有意な危険因子になりえないとの指摘があつた。

#### 4)心電図学的指標

ST 上昇のうち、2mm 以上の自然の coved 型 ST 上昇は中等度の危険因子であり、6%/年で心事故が生じていた。また有症候群には coved 型が有意に多く認められるため、**saddle back 型よりも coved 型**が重症とされる傾向にあつた。一方、QRS 時間は有症候群や電気生理学的検査(EPS)での心室細動(VF)誘発例で延長しており、V1 誘導の S 波幅も有症候群で延長していた。本症候群では Na チャネル遮断薬静注後 60～90%の例で ST が上昇し、60～80%で加算平均心電図が陽性となるが、これらの指標が突然死予知の有用な指標であるかどうかは明かでなかつた。

#### 5)電気生理学的指標

EPS では 2 連発または 3 連発の心室早期期外刺激で 50～80%の例に VF や多形性 VT が誘発される。その誘発率は無症候群よりも有症候群で有意に高いため、心室性不整脈の誘発性は現時点では信頼性の高い予後指標と考えられている。Brugada らは無症候群での持続性 VT/VF 誘発例では心事故が 5%/年の頻度で発生し、これに自然の ST 上昇が伴えば 7%/年、さらに失神を伴えば 14%/年となるが、薬剤負荷後にのみ ST が上昇する無症候例での誘発例では 2.5%/年、失神例では 5%/年であると述べている。一方、Priori らは VF/多形性 VT 誘発は必ずしも有用な予後指標ではないと報告していた。

#### 6)遺伝子情報

Brugada 症候群では 15%前後に SCN5A 遺伝子の変異が発見されるが、それ自体

は重大な危険因子ではなく、かつ薬剤負荷で ST が上昇しない場合は予後が良好であると報告されていた。

## 2. WPW症候群

WPW症候群の突然死指標として臨床症状、心電図学的指標、電気生理学的指標が指摘されていた。

### 1)臨床症状

心房細動または心房粗動発作の既往は高度の危険因子であり、VF～突然死例ではその 7 割以上に心房細動が認められていた。心房細動が誘発された無症候性 WPW症候群のうち、約 3 年の経過観察中に自然発作が出現した 8 例中 3 例に VF または突然死が発生していた。

### 2)心電図学的指標

間欠性 WPW症候群を示す心電図所見や、運動負荷検査、ホルター検査、またはアジマリル、プロカインアミド静注後の一過性のデルタ波消失が low risk 群を示唆する所見であった。

### 3)電気生理学的指標

副伝導路の順行性不応期  $\leq 270\text{msec}$  と、誘発された心房細動中の最短 RR 間隔  $\leq 250\text{msec}$  は high risk 群を示唆する指標と考えられていたが、感度に比して特異度や陽性予測値が低いことが報告されている。一方、複数副伝導路の存在は高度の危険因子であり、誘発された心房細動中の最短 RR 間隔  $\leq 180\sim 220\text{msec}$  やケント束の 1:1 房室伝導能  $\leq 240\text{msec}$  も high risk 群を示唆する指標との指摘があった。

## D. 考察

Brugada 症候群では心蘇生と失神の既往、中年男性であること、Brugada 症候群による突然死の家族歴、心電図上での 2mm 以上の自然の coved 型 ST 上昇、QRS 幅の延長、EPS での VF/多形性 VT の誘発が有意な危険因子と考えられた。特に心室細動による心蘇生の既往は高度の危険因子であり、それが認められた場合はただちに植込み型除細動器(ICD)の適応となると考えられた。中等度の危険因子としては、失神の既往と Brugada 症候群による突然死の家族歴、ならびに心電図上での 2mm 以上の自然の coved 型 ST 上昇があり、これらを有する症例では EPS で VF/多形性 VT が誘発されれば ICD が必要と思われた。一方、薬剤による ST 上昇や加算平均心電図の陽性所見、遺伝子変異の有無は現時点では必ずしも有意な危険因子ではないと考えられた。

WPW症候群では心房細動または心房粗動発作の既往、複数副伝導路の存在が高度の危険因子であり、特に心房細動中の最短 RR 間隔  $\leq 180\sim 220\text{msec}$  やケント束の 1:1 房室伝導能  $\leq 240\text{msec}$  を呈する場合はカテーテルアブレーションを施行するのがよいと考えられた。

## E. 結論

Brugada 症候群、WPW症候群では心電図や電気生理学的指標からも突然死の予知が可能であるが、予知指標として最も重視すべきは臨床症状であると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

鎌倉史郎ほか：心臓 35: 465-472, 2003

Shimizu W, Kamakura S, et al: JACC 41:  
633-642, 2003

Takenaka K, Kamakura S, et al: Circulation

107: 838-844, 2003

Takagi M, Kamakura S, et al: Heart 89: 169-  
174, 2003

H. 知的財産権の出願・登録状況  
な



特発性心室細動予知に関する研究

分担研究者 大江 透 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨。

Brugada 型心電図波形を有する健常無症候例の臨床的特徴、予後について検討を行った。有症候例と同様に薬剤や電気生理学的性質を有するものが存在し、今後長期的な経過観察が必要と考えられた。

A. 研究目的

Brugada 症候群は右側胸部誘導の ST 上昇と夜間の心室細動による突然死を特徴とする。青年～中年層で多く、従来いわれていたポックリ病の大部分がこの疾患と考えられている。しかし一般健常人にも無症状で同様の心電図の特徴を有するものが多数存在し、その頻度は 0.3-0.5%程度とされる。この無症候例で実際に心室細動を発症する危険性を有するものを事前に予知し、治療を行わなければならない。

B. 研究方法

Brugada 症候群の予後はいくつかの報告があるが数年～10 年以上の経過観察が必要である。そのため今回すでに発症している Brugada 症候群例と同様の性質を有する無症候例を危険群と仮定して、短期予後を検討した。Brugada 症候群の特徴的な性質として、1) Na チャネル遮断薬で特徴的な心電図波形の増強がみられる、

2) 加算平均心電図で遅延電位を認める、3) 電気生理学的検査で心室細動が誘発される、4) 突然死・Brugada 症候群の家族歴や Na チャネルの遺伝子異常を有することがあげられる。この性質を有症候群 10 例、無症候群 55 例で検討を行った。各種検査施行に関しては文書による informed consent を得た。遺伝子解析は当院倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

Na チャネル遮断薬投与で 65 例中 55 例（86%）の症例で ST 上昇がみられた。うち有症候性では 100%、無症候性では 84%であった。Pilsicainide 投与後に心室性不整脈は 15%でみられ、うち 4 例で多形性心室頻拍を認めた。T 波交代現象は 11%で認められ、心室性不整脈の発生と関連して認められた。心室性不整脈および T 波交代現象は有症候性のもので高頻度に認められた。

加算平均心電図は 63%で陽性で、有症候例での陽性率は 100%、無症候例では 56%であった。Late potential は一定ではなく、日差変動を認める例があった。

電気生理学的検査では 22 例 (39%) に心室細動ないし多形性心室頻拍が誘発された。有症候性のもので誘発率は 50%、無症候性での誘発率は 37%であった。誘発の期外刺激数は単発刺激が 3 例、二連刺激が 18 例、三連刺激が 1 例であった。誘発部位は右室心尖部が 3 例、右室流出路自由壁が 14 例、右室流出路中隔が 9 例で、左室で誘発された症例はなかった。

無症候性の症例では電気生理学的検査で心室細動が誘発されるものは安静時の ST 上昇 (右側胸部誘導)、pilsicainide 負荷による ST 上昇の増強の程度、加算平均心電図の異常と関連が見られた。電気生理学的検査による心室細動誘発は 1) 安静時 V2 誘導の ST レベルが 0.15mV を超え、2) pilsicainide 投与後に V2 誘導の ST 上昇がさらに 0.1mV を超え 3) 加算平均心電図で RMS40<20ms および LAS40>38  $\mu$ V となる 1~3) をすべて満たす場合、電気生理学的検査時の心室細動誘発予測の感度、特異度とも良好であった (感度 92%、特異度 89%)。

若年ないし中年での突然死 (55 歳未満) や Brugada 症候群の家族歴を有するものは 67 人中 15 例 (22%) に見られ、有症候性では 70% の症例で、無症候性では 9% の症例で認めら

れた。SCN5A の遺伝子解析は 5 例で施行したが、遺伝子異常は検出されなかった。

無症候性症例で 34 $\pm$ 25 ヶ月の平均観察期間で新たな心事故の発生は見られなかったが電気生理学的検査で心室細動が誘発されたものの 7 例で埋め込み型除細動器の治療を行っている。

#### D. 考察

われわれの施設では Na チャネル遮断薬負荷、電気生理学的検査、家族歴 (遺伝子検索) により Brugada 症候群のリスク評価を行ってきた。すなわち、Level I : Na チャネル遮断薬投与で ST 上昇なし、Level II : Na チャネル遮断薬投与で ST 上昇が増強、Level III : 電気生理学的検査で多形性心室頻拍・心室細動が誘発、Level IV : 突然死の家族歴または遺伝子異常を有する、Level V : 原因不明の失神または心室細動の既往があるもので、Level が進むほど危険性が高いと考えていたが、無症候性での各レベルの頻度は Level 1 が 19%、2 が 45%、3 は 32%、4 が 4%といった割合で、無症候性のもので発症率が低いことをあわせて考えると、現在の指標のみでは high risk 群の鑑別は困難である。今後長期的な経過観察と、心室細動をきたす症例での特異的な検査所見を探していく必要があると考えられる。

#### E. 結論

無症候症例の中には心室細動発作を来した

ものと同様な電気生理学的基質が存在するものがあると考えられるが、high risk 群を捉えるためには今後も詳細な検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

Jpn J Electrocardiology vol 23, suppl4 2003 s4-23-28.

Acta Medica Okayama 2004, vol58, 29-35.

Circ J 2003;67:312-316.

J Cardiovasc Electrophysiol 2003;14:373-379.

J Am Coll Cardiol 2003;42:1624-1631.

2.学会発表

第67回日本循環器学会学術集会

第18回日本心臓ペースング・電気生理学  
会学術集会

第20回日本心電学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

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

分担研究者：平岡 昌和 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・教授

研究要旨。

T延長症候群と Brugada 症候群における心筋に発現しているイオンチャネルの遺伝子変異とその機能解析を基礎電気生理学的に行った。QT延長症候群は頻度として3番目に多い HERG 遺伝子の解析した。S2-S3 リンカー、イオンチャネルの孔の外口部における点変異では、変異種単独では電流はみられず、野生型との共発現で Dominant Negative Suppression(DNS)を示した。イオンチャネルの外口部の変異では不活性化の促進がみられた。S4 領域の変異は電流は小さくなり DNS はみられなかった。C 端側の変異では trafficking の異常が示唆された。Brugada 症候群では SCN5A の新たな変異を見出し、電気生理学的性質と薬物への反応の変化がみられた。心電図で確認されるこれらの不整脈疾患において、イオンチャネルの変異とそれによる致死的不整脈の背景が電気生理学的に確認された。

A. 研究目的

QT延長症候群や特発性心室細動など致死的不整脈の遺伝子変異と臨床症状との関連を明らかにする。

B. 研究方法

致死的不整脈症例の患者血液よりDNAを抽出して原因遺伝子の解析、および発見された遺伝子変異について細胞細胞系を用いて発現実験を行い、機能解析をおこなう。得られた結果と臨床症状との関連を検討する。なお、遺伝子解析に関しては本研究所の倫理審査委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果と

QT延長症候群のうち、二番目に多いHERG遺伝子の変異によるLQT2の日本人家系に認められた変異につきその機能解析を行った。S2-S3リンカー、孔の外口部における点変異では変異種単独では電流を発現せず、野生型との共発現では”Dominant negative suppression (DNS)”を示した。さらに、チャネル外口部の変異では不活性化電位のマイナス側シフト・不活性化の促進が認められ、高度の電流抑制に寄与していた。これらの変異では電流機能抑制と臨床症状・QT延長の程度とはよく相関が見られた。S4領域の変異では、変異種単独での小さ