

滋賀医科大学

伊藤英樹、林秀樹、宮本証、川村美朋子、
川口民郎、内貴乃信、木村紘美、王奇

早期再分極（early repolarization）症候群の病態と遺伝基盤、
長期予後に関する研究

研究分担者 草野研吾 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

研究要旨 早期再分極症候群のひとつであるBrugada症候群において、心室細動頻発例でもSCN5A 遺伝子変異をもつ患者に対するBepridil 投与は極めて有効である。

A. 研究目的

早期再分極症候群のひとつであるBrugada症候群では植込み型除細動器（ICD）埋込み後に頻回に心室細動（VF）を発症しICD頻回作動することがあり抗不整脈薬が必要なことがあるためBepridilの有効性について評価した。

B. 研究方法

ICD植え込み後にVFによるICD頻回作動で抗不整脈薬投与が必要であった7例について、SCN5A 遺伝子変異の有無によBepridilの有効性について比較検討した。

（倫理面への配慮）

岡山大学倫理委員会にて承認済。

C. 研究結果

SCN5A 遺伝子変異を有していた3名ではICD作動回数は激減（0.33回→0.02回/月）したが、遺伝子変異のない4例では効果は認められなかった（0.43回→2.94回/月）。有効であった遺伝子変異症例で、心電図諸指標（J波高など）が改善し、加算平均心電図の遅延電位も改善した。

D. 考察

Bepridil は一過性外向き K 電流を減少させることが知られており、心電図変化の改善とVF 発生抑制に関与している可能性が考えられたが遺伝子変異の有無による臨床効果の変化については不明。

E. 結論

VF発作を繰り返しICDの頻回作動を有するBrugada症候群患者に対するBepridil投与は極めて有効。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Murakami M, Nakamura K, Kusano KF et al : Low-dose Bepridil for Prevention of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome Patients with and without SCN5A Mutation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010; 56: 389-95

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

「早期再分極症候群の病態と遺伝基盤、長期予後」に関する研究

分担研究者 杉 薫 東邦大学医療センター大橋病院 循環器内科 教授

研究要旨 特発性心室細動ではJ波が特徴とされるが、J波はBrugada症候群でも認められることがあり、これらの疾患の相関性が疑われる。Brugada症候群が疑われ、心室遅延電位が測定された100例を対象にJ波の存在を検索した。J波は8例に認められ、全例ICD植え込み術が成されていた。

A. 研究目的

特発性心室細動ではJ波が特徴とされるが、J波はBrugada症候群でも認められることがある。今回、Brugada症候群が疑われた症例のなかにJ波を呈する症例の頻度を検討した。

B. 研究方法

V1,V2でsaddle backまたはcoved typeのST-T上昇が認められBrugada症候群が疑われて、Na遮断薬負荷(pilsicainide 1mg/Kg)による心室遅延電位(LP)が測定された100例を対象にJ波の存在を検索した。J波はII、III、aVF誘導でQRS波に連続する陽性波とした。

C. 研究結果

J波は8例で認められた。J波が認められた8例は全てNa遮断薬後のLPは陽性であった。3例は失神歴、2例は心室細動の既往、2例は突然死の家族歴、1例は家族歴と失神歴があった。全例、電気生理学的検査で心室細動が誘発され植込み型除細動器の植込み術が施行されていた。

D. 考察

Brugada症候群は右室流出路領域における電氣的異常であり、V1,V2誘導で診断されるが、J波はII、III、aVF誘導で認められ、下壁領域の電氣的異常が示唆される可能性がある。

Brugada症候群でJ波が認められる症例はEPSで高率にVFが誘発されたが、電氣的異常が右室流出路から下壁領域に広がっている可能性は否定出来ない。

E. 結論

J波を合併するBrugada症候群はより高率に心事故を発症する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

- 1) 突然死の予知指標の検討.ホルター心電図研究会.2010.7 大阪
- 2) The examination of a prospective index of the sudden cardiac death.
3rd APHRS 2010.10 Korea
- 3) Characteristics of sinus rhythm ECG in patients with idiopathic VF.
3rd APHRS 2010.10 Korea

Brugada 症候群における下側壁誘導での J wave の頻度と
臨床的特徴に関する研究

研究分担者 清水昭彦 山口大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 下壁誘導での J wave は、致死的不整脈基質の存在を反映している可能性がある。

A. 研究目的

下側壁誘導の J wave を伴う特発性心室細動と Brugada 症候群との類似性・相違性が指摘されているが詳細は不明である。今回 Na チャネル遮断薬負荷試験陽性例における薬物負荷前安静心電図での J wave について検討した。

B. 研究方法

対象は、Na チャネル遮断薬負荷試験にて Type 1 Brugada 型心電図が確認された 127 例（平均年齢 51±15 歳、男性 111 例）。既往の症状や不整脈から対象を 4 群 [I 群：非致死性不整脈 (n=19)、II 群：失神 (n=28)、III：無症状・Brugada 型心電図 (n=73)、IV 群：致死性不整脈 (n=7)] に分類し、負荷前安静心電図における J 波の頻度について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言およびその改訂版の精神、厚生労働省告知「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年）に準拠して実施する。担当医師は患者本人に説明文書を用いて説明する。説明後、添付された同意書に必要事項および署名の記入を得る。事務局への登録は、個人情報（を伏したう）で、連結可能匿名化して行う。本調査に携わる全ての研究者は、守秘義務を遵守し、個人情報の保護には最大限の努力を払う。

C. 研究結果

J 波は下側壁誘導で 25 例 (19.7%)、下壁誘導で 18 例 (14.2%)、側壁誘導で 11 例 (8.7%) に認め、下側壁誘導における各群の J 波の

出現頻度には統計学的有意差を認めた [I 群 4 例 (21.1%)、II 群 7 例 (25.0%)、III 群 9 例 (12.3%)、IV 群 5 例 (71.4%) ; p<0.02]。症状・不整脈の既往を有する I・II・IV 群の J 波の出現頻度は、無症状の III 群に対して下壁誘導では有意差を認めた [I・II・IV 群 vs III 群 ; 13 (24.1%) vs 5 (6.8%) ; p<0.02] が、側壁誘導では有意差を認めなかった。

D. 考察

J 波は、致死性不整脈の既往を有する IV 群において高頻度に合併し、下壁誘導での J 波は何らかの致死性不整脈基質の存在を反映している可能性が示唆された。

E. 学会発表

Ueyama T, Shimizu A, Doi M, Omiya T, Yoshida M, Hiratsuka A, Fukuda M, Kato T, Matsuzaki M: The effect of Na⁺-channel blocker on J wave in patients without apparent organic heart disease. 第 75 回日本循環器学会総会 2011 年 8 月 (発表予定)

早期再分極を伴った特発性心室細動の臨床的特徴および
ナトリウムチャンネル遮断薬に対する早期再分極の反応；Brugada 症候群との比較

分担研究者 清水 渉 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈部 医長

研究要旨 近年、特発性心室細動において 12 誘導心電図の下壁（II, III, aVf）及び側壁（I, aVL, V4-6）に早期再分極（J 波）を伴う症例が多いとの報告がなされ、早期再分極症候群（early repolarization syndrome; ERS）と呼ばれ、注目されている。我々は 14 名の ERS と心室細動が確認されている 21 名の Brugada 症候群（BS）において、その心電図、臨床的特徴およびナトリウムチャンネル遮断薬への反応を比較した。BS と同様に、ERS 群でも多くの例で睡眠時や安静時に心室細動の発作が起きているという共通点がある一方（BS 90%、ERS 79%）、BS と比較して ERS の患者では電気生理学検査（EPS）における心室細動の誘発率や加算平均心電図でも陽性率は有意に低かった。生存曲線における予後の比較では、ERS の方が予後の良い傾向はあったが、統計学的に有意な差は認められなかった。ナトリウムチャンネル遮断薬への反応は、BS における右側胸部誘導の ST 上昇と異なり、ERS、BS とともに下壁および側壁誘導の J 波は減高を認めた（93%、100%）。今回の検討から、ERS は BS と異なる特徴も有しており、下壁および側壁誘導における J 波の上昇は BS における右側胸部誘導の ST 上昇とは機序が異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

早期再分極は健常者にもしばしば認められ、健康な成人におけるその有病率は 1-5%と推定されている。(1-4) 器質的心疾患を認めない特発性心室細動患者において、12 誘導心電図上の下壁（II, III, aVf）および側壁（I, aVL, V4-6）誘導で早期再分極が見られる頻度が健常者に比べて多いとの報告が、近年相次いでいる。(3,5-11,12). Brugada 症候群(BS)は右側胸部誘導の ST および J 波の上昇を特徴とし、心室細動や突然死を引き起こす。早期再分極症候群（ERS）を BS の亜型として扱う考え方もあるが(7,10)、両疾患の類似点や相違点に関しては不明な点が多い。今回、我々は ERS と BS の両群における、心電図、臨床的な特徴やナトリウムチャンネル遮断薬に対する反応を比較した。

B. 研究方法

1994 年から 2009 年の間に特発性心室細動と診断され、国立循環器病センターに入院した 38 患者のうち、下壁および側壁の早期再分極は 14 人に認められた。これらの 14 人（27-64 才、平均年齢 44.7±13.6 才）の患者は早期再分極症候群（ERS）と診断し、心室細動の既往を有する 21 人の BS との比較を行った。ERS、BS はこれまでの報告およびガイドラインに基づき(13,14)、心エコー、冠動脈造影、MRI、CT、運動負荷試験などで器質的疾患がないことを確認した。特発性心室細動の患者において、ナトリウムチャンネル遮断薬により Type 1 波形の Brugada 型心電図を顕在化させ、BS と診断することが可能であるが、今回の ERS の患者 14 人はすべて、ナトリウムチャンネル遮断薬負荷試験を受け、BS の診断に至る右側胸部誘導での ST 波の上昇が誘発されないことを確認している。BS の患者 21 名は（男性 19 人、20 歳から 64 才、平均年齢は 39.7±12.6 才）、

回避された突然死もしくは心室細動が心電図もしくはモニターで記録されている。ERS と比較するため、これらの回避された突然死もしくは心室細動が記録されているBSの患者のみを研究の対象とした。BSの患者21人のうち11人は安静時より type 1 Brugada 型心電図を呈しており、残りの10人はナトリウムチャンネル遮断薬負荷試験で type 1 Brugada 型心電図が誘発され、BSと診断されている。ERSおよびBSのすべての患者は、植え込み式除細動器 (ICD) が植え込まれ、フォローアップが行われた。ICDで記録された心内心電図で心室細動が確認されるか、もしくは適切なショックが行われた場合、致死性不整脈イベントがあったと診断した。

I 心電図

QRS-ST 接合部 (J 点) の2誘導以上にわたる基線からの1mm以上の上昇を早期再分極と定義した。記録されているすべての心電図を解析に用い、下壁誘導 (II, III, aVf) および側壁誘導 (I, aVL, V4, V5, V6) に早期再分極が認められているかを評価した。

BSとの鑑別を図るため、右側胸部誘導 (V1-3) のST上昇およびJ波を有する心電図は対象から除外した。BSの診断は以下のとおりとした。安静時もしくはナトリウムチャンネル遮断薬投与下において、右側胸部誘導に type 1 のST上昇 (J点において0.2mv以上) が2誘導以上で認められるもので、以下のいずれかをみたしもの: (1) 心室細動もしくは多形心室頻拍が記録されている、(2) 45歳以下の突然死の家族歴、type 1 の心電図を有する家族がいる、(3) 電気生理検査で心室細動もしくは多形心室頻拍が誘発されている、(4) 蘇生された突然死、原因不明の失神、夜間苦悶様呼吸の既往がある。P波の幅、PQ、RR間隔はII誘導で評価した。QRSおよびQT間隔はII、V2、V5誘導で評価した。補正QT値 (QTc) は Bazett の式を用いて求められた。QTc が340msec未満もしくは440msec以上ある患者は研究対象から除外した。S波の幅と波高はIIおよびV5誘導で測定し、J波の波高は下壁 (II, III, aVf)、側壁 (I, aVL, V4-6)、もしくはその両方で評価した。

II 薬物負荷試験

薬物負荷試験はピルジカイナイド (1 mg/kg maximum 50 mg, 5 mg/min) もしくはフレカイナイド (2 mg/kg, maximum 100 mg, 10 mg/min) の静脈内投与で行った。2誘導以上の右側胸部誘導で type 1 Brugada 型心電図が出現した場合、陽性と判定した。

III 電気生理学検査 (EPS)

電気生理学的検査 (EPS) は全ての被検者に説明の上、同意を得て行われた。抗不整脈薬は使用せず、プログラム刺激は右室心尖部および右室流出路から3連発までの心室期外刺激を加えて行われた。誘発された心室性頻拍が15拍以上持続し、失神、血行動態の破綻、除細動を必要とした場合、陽性と診断した。

IV フォローアップ

全ての患者は植え込み型除細動器 (ICD) を植え込まれ、心室細動の再発に関して正確な情報が得られた。患者は4-6ヶ月毎に外来でフォローされ、患者が動悸などの症状、ICDの作動を感じた場合は、ICDの心内心電図の詳細な解析を行った。

V 統計学的解析

連続変数は平均 \pm 標準偏差で表した。ペアしている2群間の比較はスチューデントのt検定で行い、カテゴリー変数はフィッシャーの正確検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とみなした。生存曲線はカプラン・マイヤー法、ログランク検定を用いて検討した。

C. 研究結果

年齢、性別、家族歴、心室細動、心停止の起きた時間帯や状況などでBS、ERS群の間に有意な差は認められず、BSの患者のうち90%、ERSの患者のうち79%は睡眠時もしくは安静時に心室細動を発症していた。BS群の21人のうち9人において、下壁、または側壁の誘導でERが認められた。加算平均心電図ではBS群と比較してERSでは陽性率が有意に低かった (ERS 1/14, 7% vs. BS 12/20, 60%; $p < 0.01$)。また、BS群のうち17人、ERSのうち3人に対してEPSが行われ、ERS群において陽性率が有意に低かった (0/3, 0% vs. 15/17, 88%; $p < 0.05$)。ナトリウムチャンネル遮断薬負荷試験はBSの14人の患者に対して行われ、

その全員において陽性であった。BS、ERS 両群 (BS12 人、ERS21 人) におけるナトリウムチャンネル遮断薬負荷前後の心電図の比較を行った。ベースラインの心電図指標 (RR 間隔、P 波の幅、PQ 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、S 波の幅、及び波高) に有意な差は認められなかったが、負荷後における RR 間隔の延長、P 波の幅の延長、QRS 間隔の延長、QRS の延長、QTc 間隔の延長の程度は BS 群において有意に大きかった。ナトリウムチャンネル遮断薬負荷試験を行った際、負荷前に下壁および側壁の誘導に J 波 (≥ 0.1 mV) が BS 群 5 人と ERS 群 14 人で認められていた。負荷前の下壁および側壁の J 波は BS 群で高い傾向にあった (0.244 ± 0.082 vs. 0.162 ± 0.069 mV, $p=0.057$)。特に下壁では BS 群が ERS 群に比べて優位に高かった (0.236 ± 0.081 vs. 0.120 ± 0.033 mV, $p<0.05$)。ナトリウムチャンネル遮断薬負荷後では J 波は BS 群 5 名全てと、ERS 群 14 人のうち 13 人 (93%) で減弱した。また、J 波の減弱がみられた症例は両群において、S 波の出現も伴っていた。下壁および側壁で J 波の最も高い点 (J max, mv) は、ナトリウムチャンネル遮断薬の投与で有意に減高した ($P<0.05$)。BS 群の一部の症例では、ナトリウムチャンネル遮断薬の投与により、右側胸部誘導の ST (J 点) が有意に増高し、type 1 の Brugada 型心電図を呈しているのにも関わらず、下側壁の J 波は減高が認められていた。

平均のフォローアップ期間は BS 群で 118 ± 45 カ月、ERS 群で 37 ± 35 カ月と BS 群で有意に長かった ($P<0.01$)。致死性不整脈は ERS 群 14 名のうち 2 名、BS 群 21 名のうち 11 名で認められ、BS 群で有意に多い傾向にあった ($P<0.05$)。Electrical storm (24 時間以内に 3 回以上の心室細動) は BS 群 4 人、ERS 群 1 人で認められた。患者一人当たりの年平均の心事故発生率は BS 群 0.43 に対して、ERS 群では 0.13 であった (ハザード比 3.54)。カプラン・マイヤー法による生存分析では BS の方が予後の悪い傾向はあったが、両群間に有意な差は認められなかった (Log rank $p=0.093$)。

D. 考 察

下壁や側壁誘導における早期再分極 (J 波) は、

病的意義は乏しいと考えられてきた。しかしながら、近年、特発性心室細動の患者の中に早期再分極を認めるものが多いとする報告が増えている。下壁および側壁における早期再分極 (J 波) BS における右側胸部誘導の J 波と同じ機序で説明し、ERS を BS の類似疾患とする報告もあるが、詳しい機序は未だ不明である。また、予後に関しても BS との鑑別がされていない報告が多く、不明な点が多い。今回、我々は ERS 全例でナトリウムチャンネル遮断薬の投与を行い、心電図の変化、臨床的特徴や予後を比較した。BS で見られる右側胸部誘導の J 波の上昇と異なり、ERS や BS の下壁および側壁の J 波ではナトリウムチャンネル負荷で減高し、S 波が出現することが明らかとなった。ナトリウムチャンネル遮断薬が心室の伝導速度を遅らせたことで、QRS が延長し、それに伴い J 波の減高、S 波の出現が認められたとも考えられるが詳細な機序は不明である。ナトリウムチャンネル遮断薬による P 波の幅、QRS 時間、QT 時間の延長は BS で ERS に比べて優位に長かった。予後に関しては、これまでの報告通り、BS では平均約 10 年のフォローアップで半数近くに心室細動の再発が認められた。一方、ERS でも平均約 3 年のフォローアップ期間で 14% に再発が認められ、カプラン・マイヤー法による予後解析では BS の方が ERS よりも予後の悪い傾向が認められたが、統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.093$)。しかしながら、症例数が少ないこと、およびフォローアップ期間が有意に異なることもあり、予後に関してもさらなる検討が必要と考えられた。また、加算平均心電図における陽性率、EPS での心室細動の誘発率などの臨床的な相違点も認められた。

上記のように、ERS と BS で異なる点もあるが、急性期の心室細動の抑制にはイソプロテレノール、キニジンなどが共に有効であること、共に多くの症例で睡眠時や安静時に心室細動が起きているなどの共通点もあり、両疾患の機序や相違点に関しては、今後詳細な検討が必要と考えられた。

E. 結 論

Brugada 症候群 (BS) における右側胸部誘導の ST 上昇と比較すると、BS や早期再分極症候群 (ERS) で認められる早期再分極 (J 波) は、ナト

リウムチャンネル遮断薬に対して、異なった反応を示し、下壁や側壁の早期再分極はBSの特徴である右側胸部誘導のST上昇とは機序が異なる可能性が示唆された。また、BSとERS群の臨床検査では、ERSで加算平均心電図におけるlate potentialの陽性率、電気生理学検査（EPS）における心室細動の誘発率がBSより低いことが明らかとなった。予後に関しては、BSがERSよりも悪い傾向にあったが、両群間で有意な差が認められなかった。症例数が少ないこともあり、BSとERSの共通点や相違点、下壁および側壁の早期再分極や不整脈の機序に関しては今後さらなる検討が必要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

1. **清水 渉**: 10. Brugada 症候群. X.不整脈 (分担), 「循環器疾患 最新の治療 2010-2011」(堀 正二, 永井良三編集): p. 323-326, 南江堂, 2010
2. **清水 渉**: 9. QT 延長症候群. B. 不整脈. 第4章 各疾患のみかたと対応. (分担), 循環器研修ノート (永井良三総編集): p. 446-449, 診断と治療社, 2010
3. **清水 渉**: QT 延長症候群. D. 心室細動 4章: 心室性不整脈の薬物治療 (分担), シリーズ《今日の循環器病の臨床》⑥「不整脈の薬物治療」(永井良三, 山下武志編集): p. 148-154, 中山書店, 2010
4. **清水 渉**: 心室細動(QT 延長症候群 Brugada 症候群を含む). 第4章 不整脈・突然死・失神 (分担), 『カラー版 循環器病学 基礎と臨床』(川名正敏, 北風政史, 小室一成, 室原豊明, 山崎 力, 山下武志編集): p. 564-581, 西村書店, 2010
5. **清水 渉**: N. QT 延長症候群. VI章 検査と治療の実際. (分担), 読める!使える!治せる! EPS (村川裕二, 山下武志編集): p. 331-339, 南江堂, 2010
6. **清水 渉**: 3. QT 延長症候群. D. 心室細動. 4章: 心室性不整脈の薬物治療. (分担), 患者アウトカムからみた不整脈の薬物治療 (山下武志編集): p. 148-154, 中山書店, 2010
7. **Shimizu W**: Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical? *Heart Rhythm* 7: 216-217, 2010
8. **Shimizu W**: How the knowledge of genetic "makeup" and cellular data can affect the analysis of repolarization in surface ECG. *J Electrocardiol* 43: 583-587, 2010
9. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, **Shimizu W**: Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21: 186-192, 2010
10. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, **Shimizu W**, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic

- testing. *Heart Rhythm* 7: 33-46, 2010
11. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7: 199-205, 2010
 12. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M: Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 3: 10-17, 2010
 13. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Hira Y, Sairaku A, Tokuyama T, Tonouchi Y, Ueda S, Sueda T, Chayama K, Kihara Y: Spontaneous type 1 electrocardiogram pattern in the V2 lead is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 12: 410-416, 2010
 14. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Ito H, Okada M, K, Tanabe N, Kamakura K, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome.. *Heart Rhythm* 7: 647-652, 2010
 15. Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M: Heart rate-dependent variability of cardiac events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Europace* 12: 1623-1629, 2010
 16. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 10: 1411-1418, 2010
 17. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W: Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56:1576-84, 2010
 18. Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Miyamoto A, Kawamura M, Matsuura H, Horie M: Atrioventricular block-induced torsades de pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital long QT syndrome. *Circ J* 74: 2562-2571, 2010
 19. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, Shimizu W, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L: Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 57:51-59,

2010

20. **Shimizu W**, Horie M: Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res*, 2011 (in press)
21. Aiba T, **Shimizu W**: Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart Rhythm* 8: - , 2011 (in press)

2. 学会発表

1. **Shimizu W**: Molecular genetics of long QT syndrome. Symposium 3 (L-D2): "Genetic background of lethal arrhythmias" XX ISHR World Congress 2010, Kyoto, 2010. 5. 13.
2. **Shimizu W**: Potential influences of cardiac autonomic nerves on cardiac events in patients with ion channelopathy. Special symposium: "Memories and future" from pursuit of the mechanisms of cardiac arrhythmias in honor of Peng-Sheng Chen" 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 28.
3. **Shimizu W**: Cellular and molecular mechanism of Brugada syndrome. Plenary session 02: SCD: Recent updates of sudden cardiac death and channelopathies. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
4. **Shimizu W**: Genotype-phenotype aspects of the long QT syndrome. Symposium 18: Updates in ARVD/LQTS/BS. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
5. **Shimizu W**: Clinical manifestation and risk

stratification of Brugada syndrome. Joint Session with Asia Pacific Heart Rhythm Society. Topic: Inherited Arrhythmic Disorders in the Asia Pacific Region. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.

6. **Shimizu W**: Understanding QT Syndromes. In honor of Professor Douglas Zipes - Special Symposium in Basic EP. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
研究協力者
河田 宏

(国立循環器病研究センター 心臓血管内科)

Brugada 症候群と早期再分極症候群の遺伝子検査に関する研究

研究分担者 宮本恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部 部長

研究要旨 Brugada 症候群はまれな遺伝性不整脈症候群の一つであり、心電図にて胸部誘導 V1-V3 の ST 上昇を特徴とし心室細動を引き起こす疾患として、遺伝子異常や臨床的特徴に関して研究が進んでいる。一方、心室細動を引き起こす特発性心室細動の中に心電図の下壁（Ⅱ,Ⅲ,aVF）、側壁（Ⅰ,aVL, V4,V5,V6）誘導に J 波を伴うものが多く存在することが近年になって報告され早期再分極（J 波）症候群として注目を集めている。本研究では Brugada 症候群と早期再分極症候群の遺伝子検査の意義と有用性を明らかにすることを目的としている。本年度は Brugada 症候群を対象に 2007 年～2010 年に国立循環器病研究センター遺伝子検査室で SCN5A 遺伝子の遺伝子変異の検査をおこなった症例について検討した。Brugada 症候群の遺伝子診断率は 10%（18/179 家系）であった。Brugada 症候群の遺伝子変異の検出率は未だ高くなく、遺伝子検査による確定診断は困難である。一方、最近、早期再分極症候群の原因遺伝子として Cardiac L-type Calcium Channel や cardiac K(ATP) Kir6.1 channel (KCNJ8) 等が報告されており、Brugada 症候群での変異も合わせて報告されている。今後、早期再分極症候群の遺伝子検査を進めることが必要である。それによって Brugada 症候群と早期再分極症候群の相違が明らかになり、遺伝子検査の診断率を向上させることにつながると考えられる。

A. 研究目的

日本人をはじめとするアジア人に多くみられる Brugada 症候群は、まれな遺伝性不整脈症候群の一つであり、心電図にて胸部誘導 V1-V3 の ST 上昇を特徴とし、心室細動を引き起こす疾患として、遺伝子異常や臨床的特徴に関して研究が進んでいる（Brugada P, Brugada J. J Am Coll Cardiol 1992;20:1391-6., Shimizu W. Circ J 2008;72:1926-36.）。一方、明らかな心疾患を伴わないにも関わらず、心室細動を引き起こす特発性心室細動の中に、心電図の下壁（Ⅱ,Ⅲ,aVF）、側壁（Ⅰ,aVL, V4,V5,V6）誘導に J 波を伴うものが多く存在することが近年になって報告され、早期再分極（J 波）症候群として注目を集めている（Haissaguerre M, et al. N Engl J Med 2008;358:2016-23.）。

本研究では Brugada 症候群と早期再分極症候群の遺伝子検査の意義と有用性を明らかにすることを目的としている。

B. 研究方法

Brugada 症候群の原因遺伝子として SCN5A 遺伝子が知られている。SCN5A 遺伝子は全長約 80kb の遺伝子で、28 個のエクソンからなる。2007 年～2010 年に国立循環器病研究センター遺伝子検査室で SCN5A 遺伝子の 28 エクソンを PCR 直接シーケンス法で検索した結果をまとめる。なお、遺伝子変異は①ミスセンス変異や終止コドン変異など機能に影響すると考えられる変異であること、②家系解析の結果（genetic segregation）が妥当であること、③機能異常が報告または確認されていること、④

JSNP データベース等で報告されている common polymorphism でないことの内、①を必須とし、②または③のどちらかがあることとし、④を参考条件とした。

(倫理面への配慮)

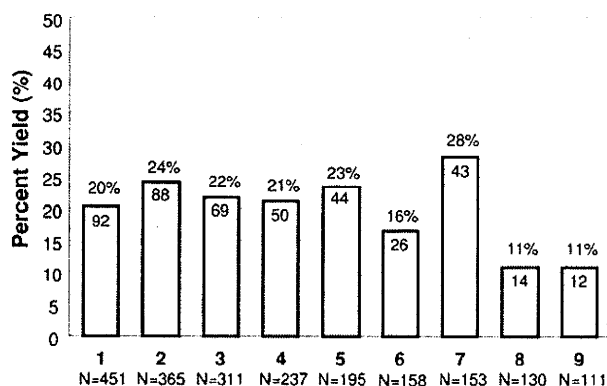
本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従い、倫理委員会の承認を受けて行なわれた。

C. 研究結果

Brugada症候群 179家系 (302例) についてSCN5A の遺伝子変異の検討を行なったところ、18家系 (26例) に遺伝子変異を認めた。遺伝子診断率は 10% (18/179家系)であった。

D. 考察

欧米と日本の9センターによる国際登録研究では Brugada 症候群の SCN5A 遺伝子変異の検出率は平均 21% (11~28%) であった。当センターの登録数は130であり検出率は11%であった。(下図)



Center: 1 = Nantes, 2 = Brugada, 3 = AMC, 4 = Paris, 5 = PGxHealth, 6 = MMRL, 7 = UKM, 8 = NCVC (国立循環器病研究センター), 9 =BCM.

Brugada 症候群の遺伝子変異の検出率は未だ高くなく、遺伝子検査による確定診断は困難である。一方、Brugada 症候群の近縁疾患として早期再分極症候群が注目されているが、近年その原因遺伝子として Cardiac L-type Calcium Channel や cardiac K(ATP) Kir6.1 channel (KCNJ8) 等が報告 (Burashnikov E, et al. Heart

Rhythm. 2010; 7(12): 1872-82. ; Medeiros-Domingo A, et al. Heart Rhythm. 2010;7(10):1466-71.) されており、Brugada 症候群での変異も合わせて報告されている。

今後、早期再分極症候群の遺伝子検査を進めることが必要である。それによって Brugada 症候群との相違が明らかになるだけではなく、遺伝子検査の診断率を向上させることにつながると考えられる。

E. 結論

Brugada 症候群について SCN5A の遺伝子変異の検討を行なった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. Heart Rhythm. 2010 Jan;7(1):33-46.

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

研究協力者

太田直孝 (国立循環器病研究センター遺伝子検査室)、藤山啓美 (国立循環器病研究センター遺伝子検査室)、藤野正裕

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）
分担研究報告書

早期再分極（early repolarization）症候群の病態と遺伝基盤、
長期予後に関する研究

分担研究者 萩原 誠久 東京女子医科大学循環器内科

研究要旨 本邦で30-40歳前後の男性の心臓突然死の原因のかなりの割合を占めるBrugada症候群は、その発症機序にイオンチャネルの遺伝子異常が関与しているとの報告があるが、その遺伝基盤や長期予後については、まだ不明な点が多い。同様に、今までBrugada症候群の垂型、または特発性心室細動と診断されてきた症例の中には、12誘導心電図のV3-6に早期再分極（J波）を示す症例が数多く存在し、その遺伝基盤や長期予後についてはよく知られていない。我々は心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、Brugada様心電図及び早期再分極（J波）を示す症例について、遺伝基盤や長期予後を調査するため、症例登録及び心電図解析、遺伝子採血を行った。

A. 研究目的

本研究の目的は、心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、Brugada様心電図及び早期再分極（J波）を示す症例について、遺伝基盤や長期予後を調査することである。

B. 研究方法

当院に通院中、または新規入院症例の中で、心室細動からの蘇生例、または植え込み型除細動器植え込み例のうち、12誘導心電図においてBrugada様心電図及び早期再分極（J波）を示す症例を選び、本人の同意を得た上で症例登録、12誘導心電図解析及び遺伝子採血を行う。遺伝子解析については、まず病態に関与する可能性のあるイオンチャネル遺伝子（SCN5Aなど）について解析を行い、異常が認められない場合には次世代シーケンサーを用いた網羅的解析を行うことを検討する。

（倫理面への配慮）

東京女子医科大学では従来より高度先進医療として遺伝性不整脈の遺伝子解析を行っており、当大学倫理委員会の承諾を得ている。患者の名前など個人情報全てを符号化し、登録データベースから個人が特定できないよう配慮している。

C. 研究結果

平成22年度中に、当院で登録の同意を得られた症例は2例であった。どちらの症例も新規入院症例で、Brugada様心電図を示す心室細動からの蘇生例であり、初回入院時に植え込み型除細動器の植え込みを行った。遺伝子解析を当院にて行ったところ、2症例ともKVLQT1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2の全てに変異はみられなかった。

D. 考察

今回の2例にはBrugada症候群の原因遺伝子として報告のあるSCN5Aの変異はみられなかった。引き続き網羅的解析を視野に入れた解析が必要と思われる。また、これらの症例の長期予後については、半年ごとの外来での植え込み型除細動器の作動の有無、心電図変化などについて追跡する予定である。

E. 結論

当院に新規入院した心室細動からの蘇生例2例について、本人の同意を得て症例登録、心電図及び遺伝子解析を行った。2例ともBrugada様心電図を示し、SCN5Aなどの遺伝子異常を認めなかった。今後更なる遺伝基盤の解析と、長期予後についての追跡を行う。今後、早期再分極症例についても症例を登録し、同様の検討を行う予定である。

る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表：未発表

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u>	Predictors of Electrical Storm in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy - How to Stratify the Risk of Electrical Storm-.	Circulation J	74	1822-1829	2010
Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, <u>Shimizu W</u> , Suyama K, Aihara N, Ito M, <u>Kamakura S</u> .	Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements - When should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? -.	Circulation J	74	2301-2307	2010
Matsuyama T, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, <u>Shimizu W</u> , Aihara N, <u>Kamakura S</u> , Inoue S	The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction.	Europace	12	719-725	2010
Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, <u>Shimizu W</u> , Suyama K, Aihara N, <u>Kamakura S</u> , Kurita T	Relationship between Oral Amiodarone and Inappropriate Therapy from an implantable cardioverter defibrillator.	Circulation J	74	1302-1307	2010
Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Takaki H, Kanzaki H, Hashimoto S, <u>Shimizu W</u> , <u>Kamakura S</u> , Watanabe S, Aonuma K	Subtraction Magnetocardiogram for Detecting Coronary Heart Disease.	A.N.E.	15	360-368	2010
Nishizaki M, Sugi K, Izumida N, <u>Kamakura S</u> , Aihara N, Aonuma K, Atarashi H, Takagi M, Nakazawa K, Yokoyama Y, Kaneko M, Suto J, Saikawa T, Okamoto N, Ogawa S, Hiraoka M	Investigators of the Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study; Subgroup of the Japanese Society of Electrocardiology: Classification and assessment of computerized diagnostic criteria for Brugada-type electrocardiograms.	Heart Rhythm	7	1660-1666	2010
<u>Kamakura S</u>	Is early repolarization syndrome different from Brugada syndrome?	J Arrhythmia	26	155-156	2010
鎌倉 史郎	特発性心室細動類縁疾患 -Brugada 症候群-	呼吸と循環	58	21-31	2010
鎌倉 史郎	Brugada 症候群による突然死	カレントセラピー	28	26-31	2010

鎌倉史郎	Brugada 症候群	診療方針 up-to-date.医学のあゆみ	234	703-708	2010
Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, <u>Horie M</u>	Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor.	J Cardiovasc Electrophysiol.		in press	
Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, <u>Horie M</u> , Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I.	Reciprocal control of HERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for Restoration of LQT2 Mutant Stability.	Circ Res		in press	
Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, <u>Horie M</u> .	Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG.	Circ J.		in press	
Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, <u>Horie M</u> , Kunugi H.	QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	34	401-405	2010
Wu J, <u>Shimizu W</u> , Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, <u>Kamakura S</u> , Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, <u>Horie M</u> .	KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders.	Heart Rhythm	7	199-205	2010
Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Miura M, Ogawa K, Suzuki H, Yamagishi H, Ikoma M, Suda K, Takagi J, Sato J, Shimizu H, Saiki H, Hoshiai M, Ichida F, Takeda S, Takigiku K, Inamura N, Kajino H, Murakami T, <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> :	Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan.	Circ Arrhythm Electrophysiol	3	10-17	2010

Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, <u>Horie M.</u>	P-wave and the development of atrial fibrillation.	Heart Rhythm	7	289-294	2010
Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, <u>Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W.</u>	High prevalence of early repolarization in short QT syndrome.	Heart Rhythm	7	647-652	2010
Toyoda F, Ding WG, Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, <u>Horie M, Matsuura H.</u>	Characterization of the rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in HL-1 mouse atrial myocytes.	J Membr Biol.	235	73-87	2010
Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, <u>Horie M.</u>	A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation.	Int J Cardiol.	144	69-72	2010
Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, <u>Horie M, Hara T.</u>	A novel SCN5A mutation associated with the linker between III and IV domains of Na(v)1.5 in a neonate with fatal long QT syndrome.	Int J Cardiol.	145	61-64	2010
<u>Horie M</u>	Bi-directional ventricular tachycardia revised.	Journal of Arrhythmia	26	3-4	2010
Itoh H, <u>Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M.</u>	Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotypes: A Japanese Multicenter Study.	Heart Rhythm	7	1411-1418	2010
Nagaoka I, <u>Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, Horie M.</u>	Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome.	Europace	12	1623-1629	2010
Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, <u>Horie M.</u>	Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population.	Journal of Arrhythmia	26	127-133	2010
伊藤英樹、堀江 稔	遺伝子異常と不整脈	臨床と研究	87	98-101	2010
伊藤英樹、堀江 稔	QT が長ければ QT 延長症候群か？	medicina	47	66-68	2010

堀江 稔	日本人の心房細動における治療戦略の最新状況	Trans BEAT	7	12-14	2010
堀江 稔	デスモゾーム病としての不整脈源性右室心筋症—デスモゾーム分子遺伝子異常	医学のあゆみ	232	588-592	2010
堀江 稔	運動中の心臓性突然死：成人の不整脈	心電図	30-s2	13-24	2010
堀江 稔	座談会 冠動脈疾患の治療を考える～JSH ガイドライン改正を受けて～	血圧	17	35-40	2010
中澤優子、芦原貴司、八尾武憲、城日加里、伊藤英樹、杉本喜久、伊藤 誠、堀江 稔	肺静脈隔離手術後の心房細動再発検出における携帯型心電機の有用性	心電図	30-s1	71	2010
伊藤英樹、清水 渉、林 研至、山形研一郎、坂口知子、大野聖子、牧山 武、赤尾昌治、藍 智彦、野田 崇、宮崎 文、宮本恵宏、山岸正和、鎌倉史郎、堀江 稔	先天性QT延長症候群の遺伝子診断—複数異変症例の検討—	心電図	30	195-199	2010
牧山 武、静田 聡、赤尾昌治、木村 剛、堀江 稔	家族性ペースメーカー植え込み症例における遺伝的背景の検討—心臓Na ⁺ チャンネル病、LaminA/C 遺伝子関連心筋症—	心電図	30	200-208	2010
佐野 幹、渡邊英一、牧山 武、内山達司、祖父江嘉洋、奥田健太郎、山本真由美、堀江 稔、尾崎行男	ペースメーカー植込み同胞例に認められたあらたな Lamin A/C 変異 A novel lamin A/C gene mutation in siblings treated with cardiac pacemaker.	心電図		in press	2010
堀江 稔	高血圧と不整脈：高血圧の治療によって不整脈発症の予防は可能か？	Life Style Medicine	4	322-326	2010
堀江 稔	遺伝性不整脈の診断と治療における iPS 細胞利用の可能性。	最新医学		139-145	2010
堀江 稔	QT 短縮症候群	医学のあゆみ	234	719-722	2010
堀江 稔	遺伝性不整脈の診断と治療	臨床医のための循環器診療 13	13	29-32	2010
草野研吾	特発性心室細動の予防から治療まで。	Circulation up-to-date	5 (4)	39-44	2010