

201014200A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と
遺伝子基盤に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23(2011)年 3 月

研究代表者 蒔 田 直 昌

(長崎大学)

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

進行性心臓伝導障害の病態診断と
遺伝子基盤に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23(2011)年 3 月

研究代表者 蒔 田 直 昌

(長崎大学)

目 次

I. 総括研究報告

進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学 教授

蒔田 直昌 1

資料：進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙

II. 分担研究報告

1. 進行性心臓伝導障害の頻度と病像解析—27年間にわたる 11万例の心電図の検討—
滋賀医科大学内科学講座循環内科 教授

堀江 稔 10

2. Brugada 症候群に対する運動負荷検査の有用性についての研究
国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈部 医長

清水 渉 16

3. 進行性伝導障害例と考えられる右脚ブロック症例の疫学
放射線影響研究所 臨床研究部長

赤星 正純 19

4. 進行性心臓伝導障害に同定されたコネキシン 40 の新規遺伝子変異の機能解析
東京女子医科大学医学部 循環器内科 助教

関 明 21

5. lamin A/C 関連心筋症の疾患特異的ヒト iPS 細胞作製・解析
京都大学大学院医学研究科循環器内科学 助教

牧山 武 23

6. 進行性心臓伝導障害の罹患率、発症率と危険因子の同定
新潟大学医学部 第一内科 助教

渡部 裕 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 27

IV. 研究成果の刊行物・別刷り 35

I . 総括研究報告

進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究

研究代表者 蒔田 直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓機能生理学 教授

研究要旨 健康診断の心電図長期経過観察と疫学解析によって、進行性心臓伝導障害 (cardiac conduction disturbance; CCD)の発生頻度とリスクファクターを解析した。CCDは進行性で高齢者に多いと推測されてきたが、本邦 50 症例では、10 歳代と 50 歳代に好発年齢のピークを持つが、比較的広範囲な年齢層に見られ、加齢による変性疾患という枠組みだけではとらえられない複雑な病態だと判明した。前年度策定した診断基準をもとに、本邦 50 症例、海外 120 症例を集積し遺伝子解析を行ったところ、心筋 Na チャネル(SCN5A)とラミン A/C(LMNA)変異をそれぞれ 18%に認め、1 家系に循環器疾患に初めてのギャップ結合(Cx40)変異を見出した。今後、新しい遺伝子研究手法によって CCD のあらたな病因の解明と心臓突然死の克服を目指す。

分担研究者

堀江 稔 滋賀医科大学医学部
内科学講座循環内科 教授
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
赤星 正純 放射線影響研究所
臨床研究部長
関 明子 東京女子医科大学医学部
循環器内科 助教
牧山 武 京都大学大学院医学研究科
循環器内科学 助教
渡部 裕 新潟大学医歯学総合病院
第一内科 助教

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害(CCD)は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈である。家族性心臓伝導障害 (Progressive Familial Heart Block ;PFHB, Progressive Cardiac Conduction Defect ;PCCD)、Lenegre-Lev 病という別称もある。CCD に特徴的な心電図のうち右脚ブロックは正常亜型として健常人にも認められるため、明白な家族歴がなければ、単回的心電図だけでハイリスクグループを

発症前に特定するのは極めて困難である。本研究の目的は、CCD の臨床病態を把握し、適切な診断指針を確立し、さらにその分子病態を解明することによって、心臓突然死の克服を目指すことである。

B. 研究方法

1. 心臓伝導障害の発症頻度の疫学調査

昨年度、本研究班で策定したCCDの診断基準をもとに、日本循環器学会・日本心電学会・日本小児循環器学会を介して、または個別に、全国の医療機関（内科・循環器科・小児科）・研究機関に対し CCDの症例登録とDNA採血を依頼し、臨床解析・遺伝子解析を行った。さらに、広島長崎被爆者定期健康診断の心電図、新潟県成人病予防協会の基本健診データを基にして、心臓伝導障害の発症率のおよびリスクファクターの疫学調査を行った。また、滋賀医大の約11万の外来心電図記録から、464症例CCD症例の予後調査を行い、PQ時間、QRS時間の心不全入院率に対する影響を調べた。

2. 遺伝子解析

インフォームドコンセントの得られた以下の症例を対象に、末梢血ゲノム DNA を抽出し、遺伝子解析を行った。対象遺伝子は、Na チャネル遺伝

子(*SCN5A*, *SCN1B*, *SCN4B*)、K チャネル遺伝子(*KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE*, *KCNE2*, *KCNJ2*, *HCN4*)、コネキシン遺伝子(*GJA1*, *GJC1*, *GJA5*)、ラミンA/C 遺伝子(*LMNA*)である。各遺伝子のエクソン周囲をPCRで増幅し、ダイレクトシーケンス法で遺伝子スクリーニングを行った。海外の150症例DNA解析も行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析はそれぞれの施設の倫理委員会の承認を得て行った。

3.機能解析

Na チャネル遺伝子変異はtsA201細胞を用いた全細胞パッチクランプ法、Cx40 遺伝子変異はN2A細胞を用いたダブル全細胞パッチクランプ法および単一チャネル記録で電気生理学的な解析を行った。また共焦点顕微鏡を用いて変異タンパクの細胞内発現パターンを解析した。

C. 研究結果

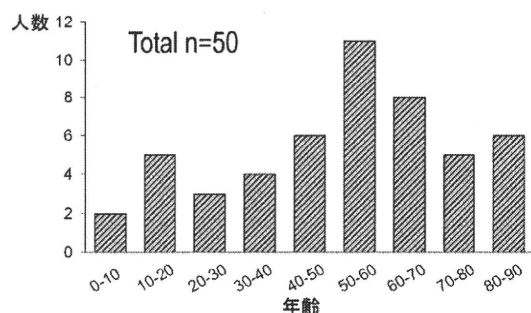
1. CCDの診断基準を以下のように定めた。

- ① ヒス束以下の進行性または非進行性の刺激伝導障害(脚ブロック またはwide QRSと1度以上の房室ブロックを伴う)
- ② 基礎心疾患の合併がない
- ③ 失神などの症状またはペースメーカ植え込みの既往歴
- ④ 失神・突然死・ペースメーカ植え込みの家族歴

II.疫学調査

II-1. 本邦CCD登録50症例の臨床解析

平成23年3月現在、全国の病院・研究施設から41家系51症例のCCDを登録した。そのうち臨床像が追跡可能な50症例を解析した。症例の内訳は男性



28人女性22人、平均年齢 51.4±22.8(SD)歳だった。一般にCCDは、年齢ともに伝導障害が進行する進行性(progressive)で、高年齢に好発すると考えられているが、今回の調査から、CCDには10才代と50才代の2つのピークをもつ比較的広い好発年齢分布を示すことが判明した(左図)。すなわちCCDは、加齢を主たる原因とする変性疾患という均一な枠組みではとらえきれない複雑な病態だと思われる。

登録50症例のうち、心臓伝導障害の明白な時間的進行を示したものは20例(40%)、進行のないものは6例(12%)だった。残りの48%は、過去の心電図が入手できない、ペースメーカ植え込み後のため心臓伝導障害の程度は評価できない、など理由で、進行性の有無は不明だった。50例のうち死亡は5例で、死因は突然死または治療抵抗性の重症不整脈だった。45例は現在も内科治療やデバイス治療でコントロールされており、ペースメーカ植え込みは30例、植え込み型除細動器植え込みは14例(うち8例ペースメーカからのアップグレード)であった。非デバイス治療14例のうち3例(21%)が死亡している。

II-2. 完全右脚ブロックの予後調査

放射線影響研究所(放影研)で、1967年から2010年にかけて心電図を記録した16,322名のうち、完全右脚ブロック(CRBBB)を示した976名の予後調査を行った。29例(3%)がペースメーカ植え込みを受けた。そのうち10例(34.5%)が完全房室ブロック、12例(41.4%)は洞機能不全症候群だった。また、完全房室ブロックの70.0%、洞機能不全症候群の58.3%は、左軸または右軸偏位を合併していた。以上より、CRBBBは正常亜型とされることが多いが、約3%症例は伝導障害が進行し、最終的に完全房室ブロックや洞機能不全症候群に至るPCCDであると考えられる。

II-3. 一般人口における完全房室ブロックの発症頻度と危険因子

新潟県成人病予防協会の基本健診データによって、180,152人の住民を平均8.3±4.4年の経過観察で、127人(0.07%)が完全房室ブロックを発症した。多変量解析から、一度房室ブロック、左脚ブロック、二度房室ブロック、左室肥大、心房細動、非

特異的なST-T変化は完全房室ブロック発症のリスクファクターであることが判明した。

II-4. CCDの生命予後調査

滋賀医大病院で27年間に心電図を記録した114,334人のうち、2000年から2003年の間にQRS \geq 120msを示した464症例の予後調査を行った。464症例の大多数は基礎心疾患を有していた。PQ時間、QRS時間はベースラインより年間それぞれ8.4%、23.9%延長した。PQ・QRSの経時的延長は心不全入院率を増加させた。

III. CCD及び関連疾患の遺伝子解析・機能解析

170症例のCCD（本邦50症例、海外120症例）の遺伝子解析を行った。本邦50症例のうち遺伝子変異が同定されたのは18例(36%)、39家系中13家系(33%)であった。

III-1. Naチャンネル・Kチャンネル

SCN5A変異9こ(10症例)（うちSCN5Aのヘテロ合併変異1こ1症例、KCNH2とのヘテロ合併変異1こ2症例）。SCN1B変異3症例。KCNH2変異1こ（うちSCN5Aとのヘテロ合併変異1個2症例）。その他のNaチャンネル・Kチャンネル遺伝子に変異はなかった。

III-2. ギャップ結合

コネキシン40遺伝子(GJA5) 変異を1家系2症例に、ラミンA/Cの遺伝子変異を2例に同定した。その他のギャップ結合(GJA1, GJC1)遺伝子異常は同定しなかった。Double whole-cellパッチクランプで記録した変異Cx40のコンダクタンスは、正常の1/10に低下していた。

III-3 ラミンA/C

核膜裏打ちタンパクであるラミンA/Cの変異を9例(18%)に同定した。ラミンA/C変異キャリアは拡張型心筋症(DCM)の原因遺伝子としても知られており、ラミンA/C変異を有するCCD患者の半数が、経過中にDCMを合併していた。ラミンA/C変異を有する患者からiPS細胞を樹立した。

D. 考察

本邦CCD 50症例のうちの主たる原因遺伝子は、Naチャンネル遺伝子SCN5A(18%)とラミンA/C遺伝子LMNA (18%)であることが判明した。ラミンA/C変異によって引き起こされるDCMとCCDには何ら

かのオーバーラップがあることが判明したが、核の裏打ちタンパクがどのようにして伝導障害や心機能障害を表すかは不明である。また、CCD症例の6割以上は原因遺伝子が不明であり、今後次世代シーケンサーを用いた未知の原因遺伝子の解明が必要である。

E. 結論

国内の多施設共同研究と海外研究協力者の研究共同体制によって、CCDに関する疫学的・遺伝学的知見が得られた。遺伝子解析・機能解析・iPS技術など新たな手法で分子病態を解明するとともに、次世代シーケンサーを用いた未知の原因遺伝子解明によって、さらに適切な診断指針の確立と心臓突然死の克服をめざした研究の推進を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 蒔田直昌：不整脈とイオンチャンネル病. 医学のあゆみ 216(6):619-626,2010
- 2) 蒔田直昌：カルシウム拮抗薬 不整脈における使い方. Heart View 14(12):111-115,2010

2. 学会発表

- 1) XXth World Congress of the International Society for Heart Research 2010 Kyoto, 2010年5月13日, Kyoto Japan. Molecular genetics of Brugada syndrome. **Naomasa Makita**.
- 2) The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2010年10月30日, Jeju Korea. Cardiac Conduction Disturbance and Connexins. **Naomasa Makita**.
- 3) The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2010年10月29日, Jeju Korea. Novel Mechanisms of Trafficking Defect Caused by KCNQ1 Mutations Found in Long QT Syndrome. Takuro Arimura, **Naomasa Makita**, Taisuke Ishikawa, Yoshiyasu Aizawa, Hiroya Ushinohama, Masaomi Chinushi, Yoshifusa Aizawa, Akinori Kimura.
- 4) Annual European - SAKURA meeting -, 2010

年 12 月 6 日, Nantes France. Molecular basis of cardiac conduction defect. **Naomasa Makita** Jean-Jacques Schott.

5) American Heart Association Scientific Sessions 2010, Nov 2010, Chicago USA. Electrocardiographic risk factors for complete atrioventricular block : The Niigata Preventive Medicine Study. Hiroshi Watanabe, Toru Watanabe, Naohito Tanabe, Yoshifusa Aizawa, **Naomasa Makita**.

6) American Heart Association Scientific Sessions 2010, Nov 2010, Chicago USA. Clinical Features of Congenital Long QT Syndrome in Pre-elementary-age Children. Hisaki Makimoto, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Tohru Ohe, Kengo Kusano, Masakazu Yamagishi, **Naomasa Makita**, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masao Yoshinaga, Nobuhisa

Hagiwara, Naokata Sumitomo, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Takeshi Aiba, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura, Yoshihiro Miyamoto, Wataru Shimizu.

7) The 3rd Nagasaki-Hallym International Joint Meeting on Aging and Neurodegenerative Diseases, 2010 年 11 月 29 日 長崎 . Genetic basis of age-dependent manifestation of cardiac conduction defect. **Naomasa Makita**.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

研究協力者

国立循環器病研究センター研究所 望月直樹

フランスINSERM Jean-Jacques Schott

アメリカVanderbilt大学 Dan Roden

研究資料

1. 研究協力施設リスト

日本大学医学部 循環器内科

日本大学医学部 小児科

旭川医科大学 第一内科

千葉県循環器病センター 循環器科

相模原協同病院 循環器センター

2. 進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙

進行性心臓伝導障害 多施設登録用紙 (初回登録用)

(平成 22 年度 厚生労働省科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
「進行性心臓伝導障害の病態診断と遺伝子基盤に関する研究」 (22141101))

研究代表者: 蒔田 直昌

症例登録の基準 (①②を満たすもの)

- ① 二束ブロック、2 型 2 度房室ブロック、高度房室ブロック、完全房室ブロックを持つ
 - ② 失神などの徐脈による症状またはペースメーカー植え込みの既往歴や家族歴を持つ
- 器質的心疾患があっても、徐脈による症状・病態がそれに先だっている、あるいは徐脈の関与が疑われる症例は除外しない。

施設名 () 報告者氏名 () 記入日 ()

報告者連絡先 (電話: - -) (FAX: - -)

(Email:)

家系登録番号 () (例: ○○大-A3 など)

患者登録番号 () (例: II-4 など)

発端者との関係 本人、 家族 ()

生年月 (西暦 年 月 日) 性別 (男、 女)

安静時心電図 コピーの提出をお願いします

登録時心電図 (有、 無) (歳)

登録前心電図 (有、 無) (歳)、伝導障害の経年変化 (有、 無)

臨床所見

失神 (有、 無) 初回失神時年齢 (才)

回数 (1 回、 2 回、 3 回以上)

失神出現の状況 (安静時、 運動時、 睡眠中、 不明、 その他)

心停止・心室細動 (有、 無)

初回心停止、心室細動確認日時 (西暦 年 月 日)

ペースメーカー植え込み (有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日)

植込み型除細動器 (ICD) 植込み (有、 無) 植込み日 (西暦 年 月 日)

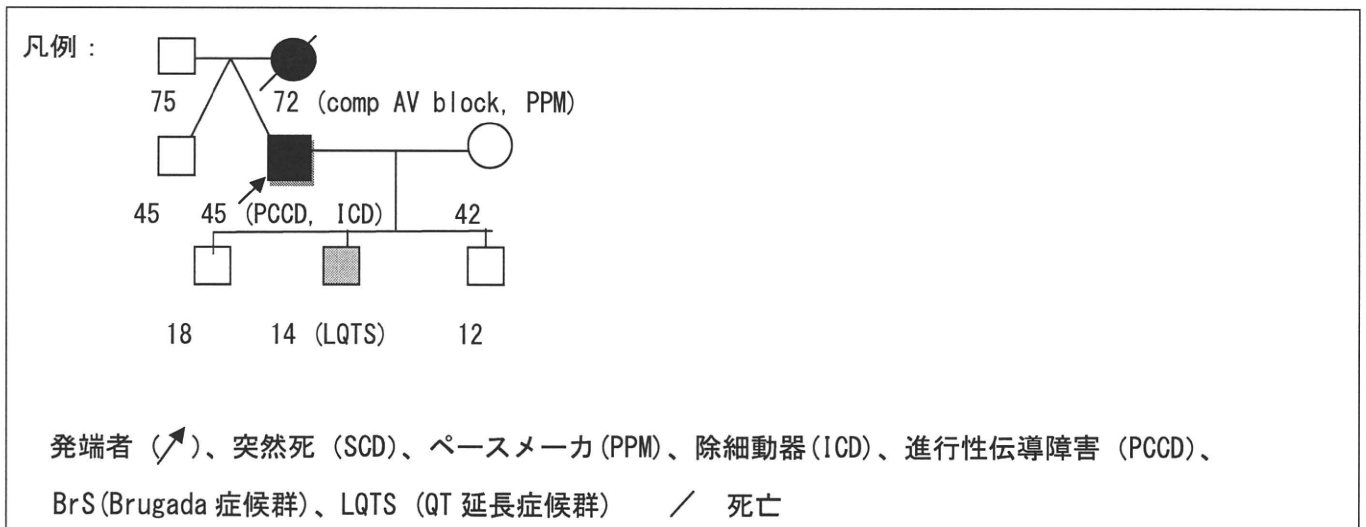
主病名・合併症

- 洞不全症候群 (有、 無)
- 房室ブロック (I度、 Wenckebach Mobitz II型、 高度、 III度)
- 右脚ブロック (完全、 不完全 無)
- 左脚ブロック (完全、 不完全 前枝ヘミブロック 後枝ヘミブロック 無)
- 多枝ブロック (有、 無) 心室内伝導障害 (有、 無)
- 心房細動 (有、 無) 有りの場合 (一過性、 慢性)
- QT 延長症候群 (有、 無)
- Brugada 症候群 (有、 無) Brugada 型心電図 (有、 無)
- その他の不整脈 (有、 無) 有の場合病名 ()
- 心筋症 (有、 無) HCM、 DCM、 ARVC、 RCM、 NCLV、 その他 ()
- 高血圧 (有、 無) 糖尿病 (有、 無)
- その他の疾患 ()

家族歴

- 進行性心臓伝導障害 (有、 無) (発端者との関係:)
- 突然死 (有、 無) (発端者との関係:)
- 失神 (有、 無) (発端者との関係:)
- ペースメーカー植え込み (有、 無) (発端者との関係:)
- ICD 植え込み (有、 無) (発端者との関係:)
- QT 延長症候群 (有、 無) (発端者との関係:)
- Brugada 症候群 (有、 無) (発端者との関係:)
- 心筋症 (有、 無) (発端者との関係:)
- HCM、 DCM、 ARVC、 RCM、 NCLV、 その他 ()
- その他の不整脈 (有、 無)
- 病名: (発端者との関係:)
- 病名: (発端者との関係:)
- 病名: (発端者との関係:)
- 病名: (発端者との関係:)

家系図 (家族歴がある場合、凡例を利用して記入してください。枠が足りなければ拡大してお使いください)



検査所見 (施行したものにチェック・記入してください)

- 電気生理学的検査 検査日 (年 月)
- 洞結節機能解析 (SACT ms, CSACT ms, SRT s, CSRT s)
 - His 束心電図 (AH ms, HV ms, BCL ms)
 - AF 誘発試験 判定 (陽性、 陰性、 境界)
 - VT/VF 誘発試験 判定 (陽性、 陰性、 境界)
 - その他の検査結果 ()
- 加算平均心電図 検査日 (年 月)
- Late potential (陽性、 陰性、 境界)
- fQRS () ms、LAS40 () ms、RMS40 () μ V
- Brugada 症候群のための I 群薬負荷検査 検査日 (年 月)
- 判定 (Type I 陽性、 陰性)
- 運動負荷検査 検査日 (年 月)
- 虚血 (陽性、 陰性)、伝導障害の増悪 (陽性、 陰性)、
頻脈性不整脈の出現 (陽性、 陰性)
- 心エコー 検査日 (年 月)
- 左室壁運動異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- 左室拡張末期径 (mm)、左室収縮末期径 (mm)、中隔 (mm)
- 弁膜異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- その他の異常 (有、 無) (有の場合所見 :)
- 心臓 CT 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 心臓 MRI 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 冠動脈造影 検査日 (年 月)
- 狭窄 (有、 無)、有の場合の狭窄部位 ()
- 左室造影 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)
- 心筋生検 検査日 (年 月)
- 異常あり 異常なし (異常ありの場合所見 :)

現在の治療

薬物治療 (有、 無) 有の場合、使用薬剤にチェックしてください。

- I 群抗不整脈剤 (種類)
- β 受容体遮断剤 β 受容体刺激薬 気管支拡張剤
- ソタロール アミオダロン
- ベラパミル ジルチアゼム 他のカルシウム拮抗剤
- その他 ()

遺伝子情報

(不明な場合は空欄としてください)

変異 1

遺伝子 : SCN5A SCN1B TRPM4 Nkx2.5 GJA5 Lamin A/C
 その他 ()
変異部位 : ()
(例: c. 965 C>T p. T322M)
変異タイプ : Missense Nonsense Frame shift Splice site Intron
 Unknown

変異 2 (変異 2 がない場合には空欄としてください)

遺伝子 : SCN5A SCN1B TRPM4 Nkx2.5 GJA5 Lamin A/C
 その他 ()
変異部位 : ()
(例: c. 965 C>T p. T322M)
変異タイプ : Missense Nonsense Frame shift Splice site Intron
 Unknown

II. 分担研究報告

進行性心臓伝導障害の頻度と病像解析 — 27 年間にわたる 11 万例の心電図の検討 —

分担研究者 堀江 稔 滋賀医科大学 医学部 内科学講座 循環器内科 教授

研究要旨 進行性心臓伝導障害（PCCD）は、経時的に PQ 間隔と QRS 時間が延長する。本研究では、PCCD の生命予後に及ぼす影響について検討することを目的とした。滋賀医科大学附属病院で長期間にわたり記録された約 36 万枚の心電図データベースを用いて、PCCD 症例の 12 誘導心電図のデジタル解析をおこない、114,334 人の症例から 464 人が抽出された。このコホートでの心不全入院を含めた、その生命予後について調査検討した。

A. 研究目的

進行性心臓伝導障害（PCCD）は、経時的に PQ 間隔と QRS 時間が延長することを特徴としている。本研究では、PCCD 症例における生命予後を検討した。

B. 研究方法

滋賀医科大学附属病院で 27 年間にわたり記録されサーバー・コンピューターに保存された約 36 万枚の心電図データベース（男性 59,243 人[200,342 枚]、女性 55,091 人[159,395 枚]、計 114,334 人[359,737 枚]）を用いて、PCCD 症例の経時的変化も含めた 12 誘導心電図のデジタル解析（MUSE：GE Medical Systems 社製 Marquette 12SL ECG Analysis Program）をおこない、その生命予後について調査検討した。症例は 2000-2003 年に施行された心電図にて QRS \geq 120ms を認めており、かつ複数枚の心電図記録を有しているものを対象とした。ペースメーカー波形、WPW 症候群、房室接合部調律、心室固有調律、持続性心室頻拍、心室細動や明らかに異常な波形の症例、15 歳未満の小児症例、心電図記録のフォロー期間が 1 年未満の症例は除外した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号）に準拠して実施する。

C. 研究結果

対象症例は 464 人（男性 344 人、平均年齢 57.9 ± 14.6 歳）。高血圧、虚血性心疾患、心筋

症は各々 267 人、118 人、30 人。平均フォローアップ期間は 13.2 ± 6.5 年であった。平均心電図記録間隔は 8.9 ± 5.8 年で、PQ 間隔、QRS 間隔は各々ベースラインより 13.8 ± 20.1 ms（8.4%）、 23.9 ± 22.4 ms（20.1%）延長した。フォローアップ期間中、110 人（23.7%）が心不全のため入院をした。心電図変化と生命予後の関係については、QRS 間隔の経時的延長は心不全入院と有意に関係していた：QRS 間隔 ≥ 3 ms/年 vs. QRS 間隔 < 3 ms/年、ハザード比 2.6；95%信頼区間 1.72-3.96； $P < 0.0001$ （図 1）。また、PQ 間隔の経時的延長も心不全入院と有意に関係していた：PQ 間隔 ≥ 2 ms/年 vs. PQ 間隔 < 2 ms/年、ハザード比 3.5；95%信頼区間 2.29-5.36； $P < 0.0001$ （図 2）。さらに、QRS ≥ 3 ms/年かつ PQ 間隔 ≥ 2 ms/年を有した症例ではさらに心不全入院率の増加を認めた（ハザード比 6.2；95%信頼区間 3.59-10.98； $P < 0.0001$ ）（図 3、表 1）。

D. 考察

QRS 間隔の漸次増加を示す進行性心室伝導障害は、先天性、後天性、心筋虚血など様々な原因で生じる。我々は、約 10 万例から、進行性伝導障害を呈する症例を抽出した。それらの症例の大部分は、器質的心疾患を有していた。心室における進行性伝導障害の重症度が心不全入院と関連していたことから、心室内刺激伝導と心機能が相関していたと考えられた。さらに、心房または房室結節における進行性伝導障害も認められ、これも心不全入院と関連を認めた。従って、上室性、心室性の伝導障害の悪化は、刺激伝導系のみならず作業心筋の機能低下を反映していると考えられた。進行性伝導障害の原

因として、*SCN5A* をはじめいくつかの遺伝子異常が報告されている。遺伝子異常は刺激伝導系の機能異常をおこした症例に認められたが、伝導障害を有した心筋症症例にも遺伝子異常が報告されている。我々の症例ではまだ遺伝子検索を施行していないので、遺伝子異常の関与については不明である。進行性伝導障害と心機能障害に關与する遺伝子検索が今後必要と考えられる。

E. 結論

PCCD の重症度は心不全入院のリスク増加と密接に關連していた。

F. 健康危険情報

特になし

図表

図1 QRS延長 (3ms増加/年) と心不全入院との関係

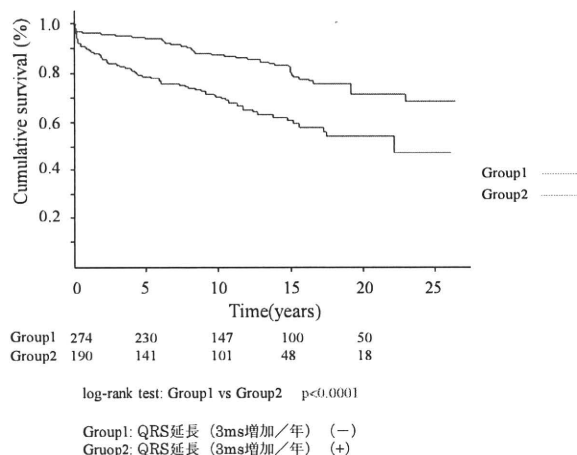


図3 QRS延長(3ms増加/年)・PQ延長(2ms増加/年)と心不全入院との関係

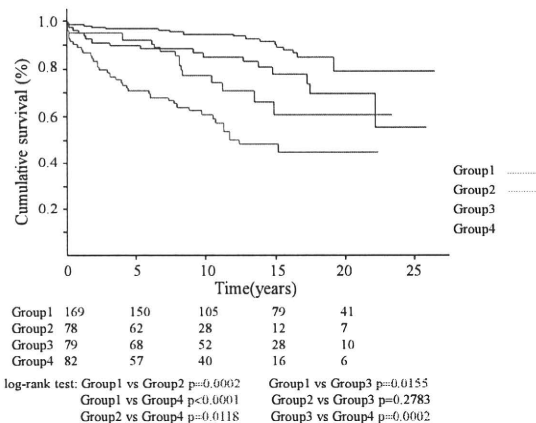


図2 PQ延長 (2ms増加/年) と心不全入院との関係

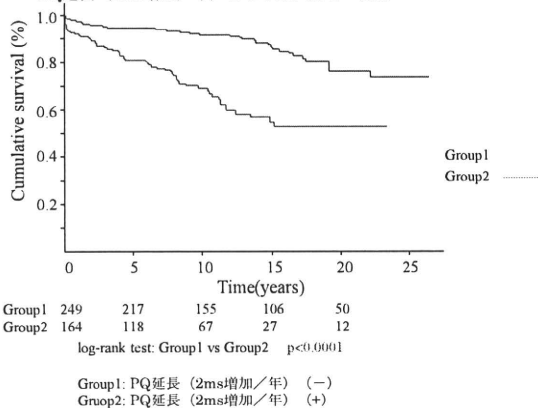
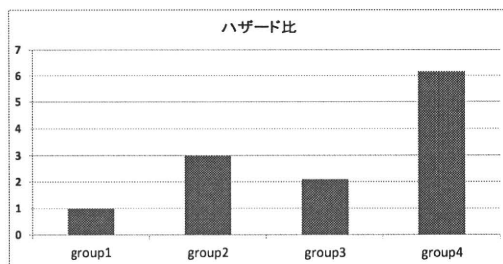


表1.



group1 :PQ延長 (2ms増加/年) (-) ・QRS延長 (3ms増加/年) (-)
group2 :PQ延長 (2ms増加/年) (+) ・QRS延長 (3ms増加/年) (-)
group3 :PQ延長 (2ms増加/年) (-) ・QRS延長 (3ms増加/年) (+)
group4 :PQ延長 (2ms増加/年) (+) ・QRS延長 (3ms増加/年) (+)

	ハザード比	95%信頼区間	P値
group1	1	-	-
group2	3.01	1.56-5.81	0.0290
group3	2.10	1.08-4.06	0.0012
group4	6.17	3.59-10.97	<0.0001

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohno S, Zankov DP, Ding WG, Itoh H, Makiyama T, Doi T, Shizuta S, Hattori T, Hancox JC, Matsuura H, **Horie M**: Novel KCNE5 variants are associated with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology* (in press)
- 2) Doi T, Makiyama T, Morimoto T, Haruna Y, Tsuji K, Ohno S, Akao M, Takahashi Y, Kimura T, **Horie M**: A novel KCNJ2 nonsense mutation, S369X, impedes trafficking and causes a limited form of Andersen-Tawil syndrome. *Circulation: Cardiovascular Genetics* (in press)
- 3) Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, **Horie M**: Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior mediastinal tumor. *J Cardiovasc Electrophysiol*. (in press)
- 4) Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, **Horie M**, 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)
- 5) Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, **Horie M**: Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* (in press)
- 6) Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Akashi M, 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*. 2010; 74: 2562-2571.
- 7) Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, **Horie M**, Kunugi H: QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 401-405.
- 8) Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, 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* 2010; 7: 199-205.
- 9) 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, 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 Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10-17.
- 10) Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, **Horie M**: P-wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 289 -294.
- 11) Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, **Horie M**, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7; 647-652, 2010.
- 12) Toyoda F, Ding WG, Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, **Horie M**, Matsuura H: Characterization of the rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in HL-1 mouse atrial myocytes. *Journal of Membrane Biology* 2010; 235: 73-87.
- 13) Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, **Horie M**: A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation. *Int J Cardiol*. 2010; 144: 69-72.
- 14) Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, **Horie M**, Hara T: 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.* 2010; 145: 61-64.

- 15) **Horie M**: Bi-directional ventricular tachycardia revised. *Journal of Arrhythmia* 2010; 26: 3-4.
 - 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 phenotypes: A Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1411-1418.
 - 17) 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 type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace* 2010; 12: 1623-1629.
 - 18) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population. *Journal of Arrhythmia* 2010; 26: 127-133.
2. 学会発表
- 1) Makiyama T, Watanabe S, Yamamura K, Arima M, Hattori T, Ohno S, Shizuta S, Doi T, Nishio Y, Itoh H, Akao M, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: Both gain- and loss-of-function mutations in the cardiac Na channel gene, SCN5A, are associated with sudden infant death syndrome (SIDS). 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 2) Miyamoto A, Hayashi H, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: P pulmonale and atrial fibrillation. ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)
 - 3) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: J wave and intrathoracic tumor. ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)
 - 4) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Makiyama T, Miyamoto Y, Yamagishi Y, Kamakura S, **Horie M**: Long QT syndrome with compound mutation is associated with a severer phenotype: a Japanese multicenter study. ESC Congress 2010 (2010.08.27- 09.01, Stockholm, Sweden)
 - 5) **Horie M**: Electrical cardiomyopathy: ion channel diseases. CJCF2010 (2010. 10.15-16 Beijing, China)
 - 6) Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Ozawa T, Itoh H, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Influence of pulmonary vein isolation on heart rate : A clinical study using event-ECG monitors. APHRS 2010/ APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 7) Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Itoh H, Ito M, **Horie M**: Roles of fibroblasts in the mechanisms of complex fractionated atrial electrograms and catheter ablation during chronic atrial fibrillation. APHRS2010/ APAFS 2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 8) **Horie M**: Genetic background of Japanese patients with long QT syndrome. APHRS2010/ APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 9) Itoh H, Oka Y, Ding WG, Sakaguchi T, Kimura H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Wu J, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis inacquired long QT syndrome with distinct arrhythmic triggers. AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14-17 Chicago Illinois U.S.A.)
 - 10) Kimura H, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Oka Y, Kawamura M, Nishio Y, Sakaguchi T, Makiyama T, Ito M, **Horie M**: Carvedilol, an α 1- and Non-selective β - adrenoceptor blocker, for prevention of cardiac events in patients with type 2 long QT syndrome. AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14 -17 Chicago Illinois U.S.A.)
 - 11) Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Nishio Y, Itoh H, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 12) Makimoto H, Yamagata K, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Kusano K, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Akao M, Yoshinaga M, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W: Clinical features of long QT syndrome in pre-elementary age. 第 74 回日本

- 循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 13) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: High prevalence of J wave in patients with intrathoracic Tumor. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 14) Shizuta S, Makiyama T, **Horie M**, Kita T, Kimura T: Brugada syndrome: Case presentation. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010.03.05-07 京都)
 - 15) Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Ohno S, Nishio Y, Hattori T, Yokode M, Kita T, **Horie M**: DCM: Case presentation and discussion. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010.03.05-07 京都)
 - 16) Jito Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Kawamura M, Makiyama T, Ohno S, Kawamura M, Miyamoto A, Ishida K, Ashihara T, Itoh M, Matsuura H, **Horie M**: Atrioventricular block-induced Torsades de Pointes had clinical and molecular backgrounds of not acquired but congenital long QT syndrome. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 17) Hanazawa K, Makiyama T, Kaitani K, Nakajima S, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Miyake M, Yoshitani K, Kondoh Hi, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A novel mutation in KCNH2 gene associated with long QT syndrome and sinus bradycardia in a Japanese family. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 18) Itoh H, Jitoh Y, Sakaguchi T, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Mizusawa Y, Miyamoto A, Ishida K, Kawamura M, Nakazawa Y, Yao T, Ashihara T, Sugimoto Y, Itoh M, Ding WG, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds of acquired long QT syndrome. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 19) Yamagata K, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Kusano K, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Akao M, Hagiwara N, Kishi R, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W: Clinical phenotype and prognosis of probands with brugada syndrome in relation to SCN5A mutation. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 20) Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Yoshitani K, Miyake M, Kondoh H, Motooka M, Kaitani K, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A variety of arrhythmic phenotypes including sick sinus syndrome and ventricular arrhythmias in patients with SCN5A gene mutations. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 21) Ueyama T, Shimizu A, Yoshiga Y, Ohmiya T, Ohno M, Yoshida M, Hiratsuka A, Fukuda M, Matsuzaki M, Makiyama T, Itoh H, **Horie M**: Genetic variants of KCNQ1 and KCNE2 in patients with brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 22) Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa Y, Yao T, Itoh H, Nanba T, Nakazawa K, Ikeda T, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: Theoretical study on the mechanisms of complex fractionated atrial electrogram - targeted atrial fibrillation ablation. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 23) **堀江 稔**: イオンチャネル病としての QT 延長症候群—多様な発症メカニズム—第 25 回犬山不整脈カンファレンス(2010.08.21 名古屋)
 - 24) 菊池規子、松山優子、佐藤高栄、柳下大悟、鈴木 豪、志賀 剛、庄田守男、萩原誠久、**堀江 稔**: 新規 SCN5A 変異を認め心肺停止から蘇生された徐脈頻脈症候群を伴う LQ 延長症候群(LQT3)の 1 例。日本循環器学会関東甲信越地方会 (2010.09.11 東京)
 - 25) 牧元久樹、**堀江 稔**、小川 聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉: 先天性 QT 延長症候群の遺伝子解析とその臨床的有用性—日本国内多施設登録からの検討—第 58 回日本心臓病学会学術集会 (2010.09.17-19 東京)
 - 26) **堀江 稔**: 特発性心房細動(ブルガダ・J 派症候群)の診断と治療 新潟/群馬循環器カンファレンス (2010.09.24 群馬)

- 27) 脇屋桃子、久次米真吾、伊藤尚志、榎本善成、森山明義、沼田綾香、熊谷賢太、酒井 毅、坂田隆夫、野呂真人、堀江 稔、杉 薫:運動負荷後に前失神症状を繰り返していたが診断されず、ランニング後に心室細動となった若年男性の1例。第27回日本心電学会学術集会(2010.10.08-09 大分)
- 28) 木村紘美、伊藤英樹、水澤有香、宮本 証、岡 優子、川村美朋子、西尾由貴子、坂口知子、丁 維光、牧山 武、伊藤 誠、松浦 博、堀江 稔:非選択性 $\alpha_1\beta$ アドレナリン受容体遮断薬(カルベジロール)は2型QT延長症候群の心イベントを抑制する。第27回日本心電学会学術集会(2010.10.08-09 大分)
- 29) 堀江 稔:Hospital-based population における進行性心臓伝導障害の頻度とその予後。平成22年度厚生労働省科学研究費(難治性疾患克服事業)研究班第2回班会議(2010.10.25長崎)
- 30) 堀江 稔:薬物誘発性QT延長症候群の基礎と臨床 第31回日本臨床薬理学会年会(2010.12.01-03 京都)
- 31) 大野将司、藤井祐介、小澤友哉、伊藤英樹、堀江 稔:カテーテルアブレーション術が困難であった不整脈源性右室心筋症の1例 第69回滋賀県循環器疾患研究会(2010.12.04 滋賀)
- 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
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、内貴乃生、木村紘美、王 奇