

201415075A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドライン等の作成に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・ 診療ガイドライン等の作成に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀江 稔
(滋賀医科大学)

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の
作成に関する研究 (H26- 難治等 (難) - 一般 -040) 堀江 稔…… 1

II. 分担研究報告

1. 心室性不整脈の波形による 7 型先天性 QT 延長症候群と
カテコラミン誘発多形性心室頻拍の鑑別に関する研究 清水 渉…… 9
2. 早期再分極症候群の中長期的予後に関する研究
青沼 和隆、研究協力: 村越 伸行……12
3. 家族性心房性不整脈の遺伝子基盤に関する研究に関する研究 蒔田 直昌……18
4. カテコラミン誘発性多型性心室頻拍の診断・治療・遺伝子背景に関する研究
萩原 誠久……22
5. 遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の
作成に関する研究 福田 恵一、研究協力: 湯浅 慎介、相澤 義泰……25
6. 小児期 QT 延長症候群の遺伝子基盤に基づいた病態解明と
診断・治療法の開発に関する研究 吉永 正夫……27
7. 独立成分分析と主成分分析を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波の解析
～先天性 QT 延長症候群 1 型と 3 型を対象とした検討～に関する研究
堀米 仁志、研究協力: 高橋 一浩、石川 康宏……32
8. 遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の
作成に関する研究 住友 直方……39
9. 遺伝性不整脈疾患での遺伝子型及びリスク評価について検討に関する研究
森田 宏……45
10. ラミン A/C 遺伝子関連心筋症の病態解析に関する研究 牧山 武……50

11. 早期再分極症候群の薬物療法に関する研究	渡部 裕	53
12. 先天性QT延長症候群診断基準改定版の有用性に関する研究	林 研至	54
13. 高齢者Brugada症候群の予後と重症度に関する研究	鎌倉 史郎	57
14. 新生児期QT延長症候群の発育・発達に関する研究	白石 公、研究分担：宮崎 文	60
15. 遺伝性不整脈の遺伝子解析に関する研究	宮本 恵宏、研究協力：太田 直孝、藤山 啓美	61
16. Andersen-Tawil症候群におけるフレカイニドの有効性と安全性の 検討に関する研究	相庭 武司	63
17. ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化における Time-domain T wave alternanceの有用性に関する研究	中野由紀子	66
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表		67
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷		83

I . 總括研究報告

遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究

研究代表者又は研究分担者 堀江 稔 国立大学法人滋賀医科大学 教授

研究要旨

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる蛋白群をコードする多数の遺伝子の異常により、その蛋白機能が障害され、結果として多様な不整脈を起こす疾患群である。遺伝性不整脈の遺伝子異常が発見されるきっかけとなったのは、QT延長症候群であり、現時点でもっとも詳しく研究されている病態である。我々の研究班における遺伝子診断例の総数はgenotype positiveの家族や2次性QT延長を含め、2,000例を越えており、この数は世界的に見ても最多のデータコホートである。本研究では、先天性と2次性QT延長症候群について、その遺伝的背景に関する検討をおこなった。

A. 研究目的

遺伝性不整脈は、心臓の興奮・伝導・収縮に関わる蛋白群をコードする遺伝子の異常により、蛋白の機能が障害され、結果として多様な不整脈を起こす病気である。当初より調べられたのはQT延長症候群である。QT延長症候群は、心電図上QT間隔の延長、意識消失発作、torsade de pointes、心臓突然死を特徴とする遺伝性不整脈である。原因遺伝子は現在のところ16種類報告されている。さらに、特異な胸部誘導V1-3におけるST上昇と心室細動を特徴とするBrugada症候群やカテコラミン感受性多型性心室頻拍など、10近い不整脈の原因遺伝子が同定されている。われわれは、1996年から、家族性不整脈症候群に注目し、図1のような疾患について詳しい病像とゲノムを集積している。また、そのうち現時点で、遺伝子診断されたコホートについて、内訳を図1に示す。

研究期間は、平成26年度の単年度あったが、厚生労働省科学研究費補助金に基づく制裁事業の一環として、本研究班では、遺伝性不整脈の中でも、比較的頻度の高い6疾患について登録研究を展開し、さらに、その遺伝的な基盤を明らかとすることことを目的として、IIIの刊行に関する一覧表に示すように多くの実績を上げることが出来た。

この報告では、遺伝性不整脈の遺伝子異常が発見されるきっかけとなったQT延長症候群は、現時点でもっとも詳しく研究されている。これに関わる、平成26年度における共同研究を紹介する。遺伝子診断例の総数は2次性QT延長を含め、2,000例を越えており、この数は世界的に見ても最多のデータコホートである。

B. 研究方法

臨床的にQT延長症候群（以下、LQTS）は、先天性と2次性のものに分けられるが、臨床像として著しいQT時間の延長とtorsade de pointes (TdP)と呼ばれる特異な多形性心室性不整脈が特徴である。TdPは、まれならず心室細動に移行し、心臓突然につながる。先天性については、常染色体優性遺伝を示すものと、頻度は非常に低い劣性遺伝を示すものがあり、1995年以降、次々と責任遺伝子（現在15遺伝子以上）が発見され、その発症メカニズムが詳しく検討されている。一方、2次性LQTSは、薬物や電解質異常など、種々の原因により、QT延長からTdPを来す疾患群である。われわれは予備的な検討で、この2次性LQTSの中にも、遺伝性LQTS関連遺伝子の変異が発見されることを、世界に先駆けて報告してきた。本研究では、薬物性を含む2次性LQTSと遺伝子診断が着いた先天性LQTSおよび、その家族でgenotype-negative症例を比較検討した。

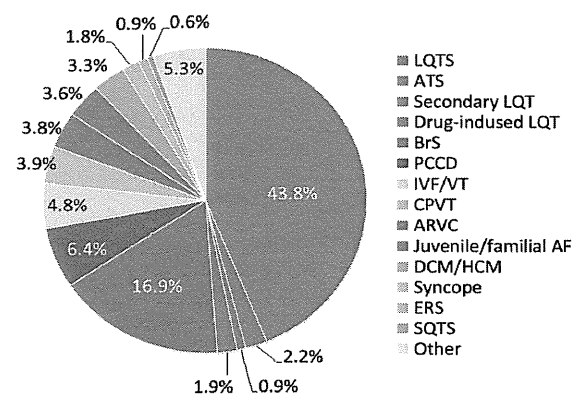


図1：

本研究は、日本の多施設（本研究班）およびフランス、イタリアで遺伝子診断された2次性LQTS188名と、同じく遺伝子診断が判明している先天性LQTS1010家系の発端者(1010名)および、その家族で genotype-positive 928名の合計、1938名を positive controls、そして家族で genotype-negative 441名を対象として検討した。2次性LQTSでの無症候例とは、QT延長のリスク存在下で、症状無くQTc >480msと定義し、症例有症候とは、TdPあるいは心室細動の記録、失神、前失神とした。

QTc時間は、薬物などのQT延長リスク存在下およびリスク消失後の最低2回記録した。このリスク消失後の所見によって、2次性LQTSを“true aLQTS”（女性でQTc <460ms、男性で <450ms）あるいは“unmasked LQTS”（前記以外）の2群に分類した。

遺伝子変異の検索では、まず末梢血内のリンパ球からDNAを抽出し、高解像度融解(High Resolution Melting; HRM)曲線分析などでスクリーニングを実施し、遺伝子変異の可能性が指摘されるcDNA部分を抽出したのち、DNAポリメラーゼ連鎖反応(PCR)・Sanger法で遺伝子配列を読んで詳細を確認した。対象の遺伝子としては、LQTSの原因遺伝子の中でもっとも頻度の高いKCNQ1, KCNH2, SCN5Aの3遺伝子とKCNE1, KCNE2に限った。各々、LQT1-3とLQT5,6に対応する。さらに、すべての遺伝性LQTS発端者1805名について、これらの遺伝子を調べ、1010名に上記遺伝子のいずれかに一つのみ変異が同定できた。この段階で、compound mutation保有症例は、検討から除外した。なお、SNP保有者についても除外したが、KCNQ1 D85Nのみは、機能的SNPであることが報告されているので、検討に加えた。

(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。また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている。

倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

家族性不整脈症候群における遺伝子解析

(H21年9月29日更新) 承認番号: 21-50)

C. 研究結果

2次性LQTS患者の背景

188名中、女性は140名(74.5%)で、診断時の平均年齢は、55±20歳であった。86%の症例が、有症状であった。QT延長のリスクとしては、81名で薬物、42名で低カリウム血症 (serum level <3.5mEq/l)、17名で徐脈 (多くは洞不全症候群あるいは房室ブロック)、43名で以上のうち2つの合併、あるいは5名でほかの因子が認められた (たこつぼ心筋症3例、低体温症1例、くも膜下出血1例)。

薬物性とそれ以外の2群間の比較では、(表1)にしめすように、有症状率と遺伝子異常の検出率が、非薬物によるLQTS例において有意に高い以外、有意な差はなかった。

	Drug-induced aLQTS § (n=117)	Non drug-induced aLQTS (n=71)
Female gender	83 (71)	57 (80)
Age (years)	55±22	54±19
QTc off trigger (ms)	451±39	455±39
True aLQTS	69 (59)	43 (61)
Unmasked LQTS	48 (41)	28 (39)
QTc on trigger	585±85	601±76
Japanese:Caucasian:Black	91 (78):24 (20):2 (2)	56 (79):15 (21):0
Symptomatic*	94 (80)	68 (96)
Mutation carriers*	28 (24)	27 (38)
KCNQ1	9 (32)	6 (22)
KCNH2	13 (46)	17 (63)
SCN5A	3 (11)	1(4)
KCNE1/KCNE2	3 (11)	1(4)
Double mutations	0	2 (7)

表1： *P<0.05

2次性LQTS例でのQT時間

188名の2次性LQTSでの平均QTc時間は453±39msで、441名のgenotype-negativeに比べて有意に長かった(406±26ms, p<0.001)が、1938名の先天性LQTSよりも有意に短かった(478±46ms, p<0.001)。(図2)すなわち、リスク因子に晒される前の状態で、潜在的なQT延長が存在していることが明らかとなった。前述のように、ベースラインのQTc値に従い分類すると、112名がtrue aLQTSで、残りの62名がunmasked aLQTSであった。図3に、各群の代表的な症例の心電図を示す。リスクに晒されると、QTcは著しく延長した(591±82ms)。

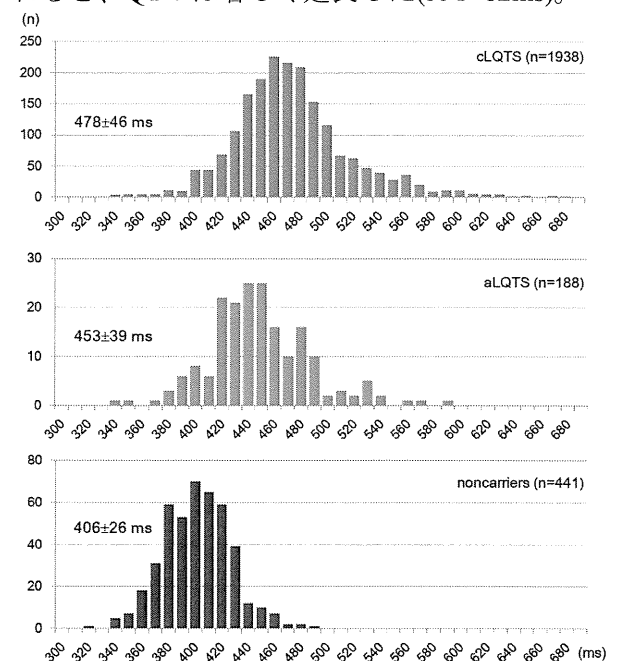


図2：

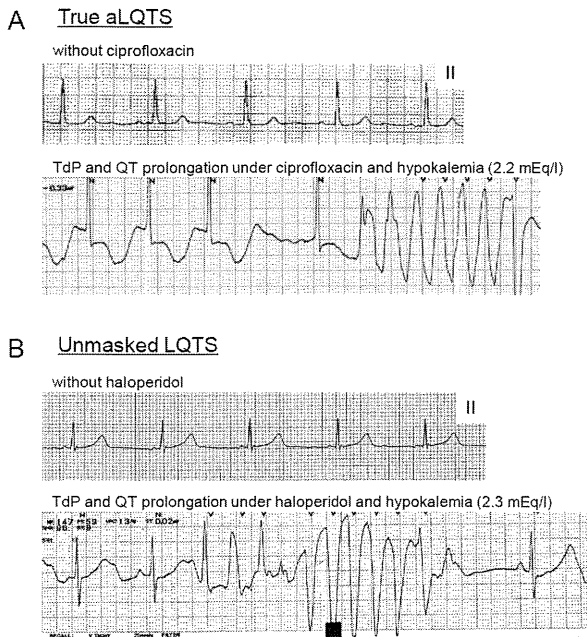


図 3 :

2 次性 LQTS における遺伝子の変異検索

遺伝子スクリーニングにより188例中55名にLQTS関連遺伝子の変異を同定した(29%)。その内訳は、53名で単一遺伝子の変異、残り2名では、いわゆる compound heterozygous mutationsが同定された。同定された変異数は49で、うち8変異は、以前に報告のないものであった。*KCNQ1* : 13変異、*KCNH2* : 29変異、*SCN5A* : 4変異、*KCNE1* : 2変異、*KCNE2* : 1変異、であった。40歳未満の有症状症例で、変異が同定される率が有意に高かった。また、ベースラインのQTcは、55名の mutation carriersで144名の mutation negativesに比べて有意に長かった (468 ± 35 vs 446 ± 39 ms, $p < 0.001$)。

Genotype positive 発端者の家族検索では、56名に変異が発見された(平均年齢 37 ± 24 歳)。QTc時間の平均は 459 ± 36 msであった。56名中54名は、無症候性であったが、2名は薬物誘発性LQTSの診断を以前に受けていた。その時のQTcは、628 msと678 msで、原因薬物は各々 terfenadine と probucol であった。

先天性と2次性LQTSの原因遺伝子の比較

F mutations症例をすべて除外して検討した。図4(A)のヒストグラムに示すように、両群間で原因遺伝子の頻度が有意に異なることが分かった。Single mutation carrierの先天性LQTS 957名の中では、いままでの報告通り、*KCNQ1*遺伝子変異が多いのに対し、2次性LQTSでは、この遺伝子変異は、*KCNH2*に比べて有意に少なかった。この傾向は、true aLQTSで、さらに顕著であった。図4(B) また、頻度は少ないものの、*KCNE1/KCNE2*遺伝子の変異が2次性で多かった

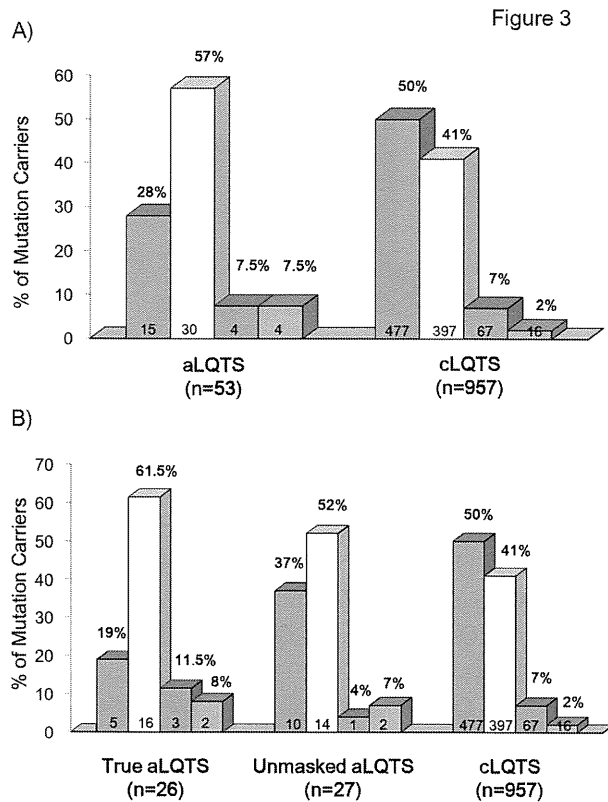


図 4 A), B) :

ポイント加算システムによる mutation carrier の予測

2次性LQTS症例の中にも、LQTS関連遺伝子変異が発見されることから、その発端者の家族に対する予防的な対策を構築することができる。しかしながら、すべての2次性に対して、遺伝子検索を行うのは現実的ではない。そこで、今回、我々はポイント加算システムを作成し、2次性LQTS患者の変異同定率が、どのような因子で高くなるのかの検討を行った。まず、単変量解析で、3つの因子が有意に($p < 0.05$)変異の存在と相関することが判明した。年齢、QTc時間、症状の有無であった。多変量解析でも、有意差を持って残り、前2者のcut-off値は、40歳と440 msと算出された。そこで、各々因子が、2次性LQTS診断時の(1)年齢 < 40 歳、(2)ベースラインのQTc > 440 ms、(3)有症状であれば、各々1点を加えることとした。したがって、最終的にポイント数は、0から3までに分布することになる。

図5に、このようなポイント加算で計算される各ポイント数のグループでの、mutation carrier と non-carrier のヒストグラムを示す。赤のバーが、mutation carrier (MC)、青のバーが、non-carrier (NMC)を示している。ポイント・スコアが高ければ高いほど、変異発見率が直線的に高くなっている。2つのバー合計に対する赤のバーの比率(%)は、ポイント・スコアが0点の場合の0%から、3点の場合の63%まで大きく変化することが分かる。

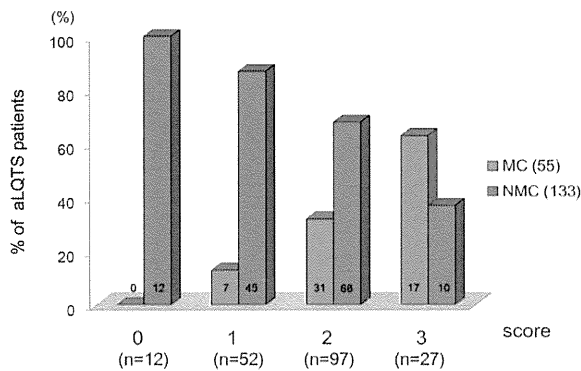


図5

D. 考察

本研究では、次の4つの点が明らかとされた。

- (1) 2次性LQTSのベースライン時のQTcは、先天性LQTSと健常人の中間的な値であった。
- (2) 2次性LQTSの30%にLQTS関連遺伝子の変異が同定された。
- (3) 先天性LQTSの場合と異なり、2次性ではKCNH2遺伝子変異が多かった。
- (4) あらたに提唱したポイント加算によるスコアは、2次性LQTSのどのような患者に遺伝子診断を行うべきかを予測することができた。

2次性にKCNH2変異が多かった理由は判然としませんが、我々の同定し得た変異の多くは、機能障害の少ないとされるnon-pore mutationsであったので、これが関連しているかもしれない。また、KチャネルのβサブユニットのKCNE1, KCNE2の変異が、相対的に多かったのも、この機能障害が軽度であることと関係しているかもしれない。約3分の2に2次性に変異が見つからなかったが、今回、KCNE1 D85N以外のSNPについては、検討していない。さらに、すでに、15以上のLQTS関連遺伝子が報告されているが、今回調べることができたのは、その中の5遺伝子のみであった。また、未だ知られていないgenetic modifierが存在する可能性も否定できない。

E. 結論

2次性LQTSが潜んでいる可能性があるため、臨床の場で日常的に記録される心電図で、軽度のQT延長に注意を払うべきである。今回提唱するポイント加算システムで、スコアが2ないし3の場合、遺伝子診断が推奨される。なぜなら、もし病的な変異が発見されれば、より効率よくmutation carrierの家族を同定することができ、予期せぬ心臓突然死を予防できるからである。このことは、とりもなおさず、遺伝情報を基盤とした先制医療あるいはオーダーメイド医療を実践することとなる。

F. 健康危険情報

薬物性を含むいわゆる2次性QT延長とTdPは、先天性の場合より、有意に頻度高い。その中に、遺伝性不整脈と同様の遺伝的背景を有するものがある点、留意すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasegawa K, Ohno S, Ashihara T, Itoh H, Ding WG, Toyoda F, Makiyama T, Aoki H, Nakamura Y, Delisle BP, Matsuura H, Horie M. A novel KCNQ1 missense mutation identified in a patient with juvenile-onset atrial fibrillation causes constitutively open IKs channels. *Heart Rhythm*. 11(1): 67-75, 2014.
2. Kato K, Makiyama T, Wu J, Ding WG, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, Horie M. Cardiac Channelopathies Associated With Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias, From The Cradle to The Bench. *J Cardiovasc Electrophysiol* 25(1): 66-73, 2014.
3. Wang Q, Ohno S, Ding WG, Fukuyama M, Miyamoto A, Itoh H, Makiyama T, Wu J, Bai J, Hasegawa K, Shinohara T, Takahashi N, Shimizu A, Matsuura H, Horie M. Gain-of-Function KCNH2 Mutations in Patients with Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 25(5):522-30, 2014
4. Sakata S, Kurata Y, Li P, Notsu T, Morikawa K, Miake J, Higaki K, Yamamoto Y, Yoshida A, Shirayoshi Y, Yamamoto K, Horie M, Ninomiya H, Kanzaki S, Hisatome I. Instability of KCNE1-D85N that causes long QT syndrome: stabilization by verapamil. *PACE*. 37 (7):853-863, 2014
5. Zhou J, Ding WG, Makiyama T, Miyamoto A, Matsumoto Y, Kimura H, Tarutani Y, Zhao J, Wu J, Zang WJ, Matsuura H, Horie M. A Novel HCN4 Mutation, G1097W, is associated with atrioventricular block. *Circulation Journal*. 78(4):938-42, 2014
6. Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). *Neurology* 82(20):1813-21, 2014
7. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, Horie M. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Clinical Genetics* (in press)
8. Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, Horie M. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 63(8)819-27, 2014
9. Bartos DC, Giudicessi JR, Tester DJ, Ackerman MJ, Ohno S, Horie M, Gollob MH,

Burgess DE, Delisle BP. A KCNQ1 Mutation Contributes to the Concealed Type 1 Long QT Phenotype by Limiting the Kv7.1 Channel Conformational Changes Associated with PKA Phosphorylation. *Heart Rhythm* 11(3): 459-68, 2014.

10. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, **Horie M**. Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 11(4):629-34, 2014.

著書

1. **堀江 稔**：梗塞後不整脈 循環器疾患最新の治療 2014-2015. 南江堂, 東京, 2014, pp. 77-81.
2. **堀江 稔**監修：別冊医学のあゆみ・イオンチャンネル病のすべて 2014年 医歯薬出版
3. **堀江 稔** 我が国における遺伝子不整脈診断・治療の今後の展望 (座談会) *Cardiac Practice* 25(2), 65-72, 2014
4. 芦原貴司, **堀江 稔**：II. 治療の常識が変わった！：D. 抗不整脈薬によるリズムコントロールは限定的：2. 電気的リモデリングと抗不整脈薬の選択. 心房細動のトータルマネージメント—治療の常識が変わる！文光堂, 東京, 2014 pp. 132-138.

発表

1. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Kusano K, **Horie M**, Shimizu W. Electrocardiographic Characteristic of Flecainide Therapy for Ventricular Arrhythmia in Patients with Andersen-Tawil Syndrome with KCNJ2 Mutation. *Heart Rhythm* 2014(2014. 05. 06-11, San Francisco, Ca, U. S. A)
2. Hasegawa K, Ohno S, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Yoshida Y, **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. *Heart Rhythm* 2014(2014. 05. 06-11, San Francisco, Ca, U. S. A)
3. Onoda K, Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Shimizu W, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Burashnikov E, Antzelevitch C, **Horie M**, Aizawa Y, Minamino T, Makita N. Genotype-phenotype associations in early repolarization syndrome. *Heart Rhythm* 2014(2014. 05. 06-11, San Francisco, Ca, U. S. A)
4. Pedrazzini M, Itoh H, Crotti L, Aiba T, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Yamagishi M, Berthet M, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, **Horie M**. Genetics in acquired long QT syndrome.

ESHG 2014 (2014. 5. 31-6. 3, Milano, Italy)

5. Toyota T, Shiomi H, Taniguchi T, Morimoto T, Kadota K, Ando K, Nakagawa Y, Furukawa Y, **Horie M**, Kimura T. Clinical characteristics and long-term outcome of ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease: An appraisal of percutaneous coronary intervention strategies. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
6. Wijeyeratne Y, Probst V, Veltmann C, Shimizu W, Crotti L, **Horie M**, Mckeown P, Makita N, Roden D, Behr ER. Ethnicity and phenotype in the SCN5A E1784K mutation. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
7. Hayano M, Makiyama T, Sasaki K, Yamamoto Y, Harita T, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Ohno S, **Horie M**, Kimura T. Cardiac sodium channel gene mutations associated with dilated cardiomyopathy. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
8. Wang Q, Ohno S, Fukuyama M, Sasaki K, Makiyama T, **Horie M**. A novel SCN4B intronic variant identified in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation caused an exon skipping. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
9. Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, Yoshida Y, Ohno S, Watanabe K, **Horie M**, Kimura T. Novel abnormal splicing variants identified in induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a long-QT syndrome patient with KCNQ1-A344A. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
10. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**. Identification of latent mutations in primary inherited arrhythmia syndromes using benchtop next generation sequencer. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
11. Ohno S, Fukuyama M, Itoh H, Makiyama T, **Horie M**. High frequency of ANK2 mutations in patients with non-genotyped primary inherited arrhythmia syndromes. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
12. Fukuyama M, Ohno S, Makiyama T, Hasegawa K, Itoh H, **Horie M**. Identification of novel SCN10A variants in Brugada syndrome patients. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
13. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Yoshida Y, Ohno S, Aiba T, Shimizu W, **Horie M**, Kimura T. Receptitulation of lamin A/C-related cardiomyopathy using patient-specific induced pluripotent stem cells: a novel splicing mutation in LMNA gene. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)

14. Nakatsuma K, Shiomi H, Watanabe H, Morimoto T, Taniguchi T, Toyota T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Lack of association between living alone and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
15. Taniguchi T, Shiomi H, Toyota T, Makiyama T, Shizuta S, Morimoto T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Association of pre-infarction angina and total ischemic time with long-term survival in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
16. Ohno S, Kawamura M, Hasegawa K, Horie M. Gender differences in the inheritance mode of RYR2 mutations in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients. ESC CONGRESS 2014(2014. 8. 30-9. 3, Barcelona, Spain)
17. Horie M. Genetic background of fatal arrhythmias. The 41st International Systemic Functional Congress, ISFC 2014(2014. 10. 24-26, Dalian, China)
18. Kubo T, Ashihara T, Kadotsuji K, Katsura Y, Kobayashi A, Nomura N, Funabashi H, Horie M. in silico assessment of cardiac safety of drugs using integrated computer model of failing heart. The 14th Annual Meeting of Safety Pharmacology Society (2014. 10. 28-30, Washington DC. U.S.A.)
19. Horie M. Underlying genetics of the acquired LQTS Impact on management. 7th APQRS 2014(2014. 10. 29-11. 1, New Delhi, India)
20. Wang Q, Ohno S, Ding WG, Bai J, Makiyama T, Matsuura H, Horie M. Functional analysis of a novel KCNH2 Mutation identified in Familial Short QT Syndrome. AHA Scientific Sessions 2014(2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
21. Ozawa J, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Horie M. Young long QT syndrome patients with KCNH2 mutations have late onset but severe symptoms. AHA Scientific Sessions 2014(2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
22. Kato K, Ohno S, Makiyama T, Horie M. LMNA Cardiomyopathy Mimicking Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. AHA Scientific Sessions 2014(2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
23. Kimura H, Itoh H, Ohno S, Fukuyama M, Kato K, Ichikawa M, Fujii Y, Makiyama T, Horie M. The Prognosis of Andersen-Tawil syndrome is not so benign as ever thought. AHA Scientific Sessions 2014(2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
24. Yamamoto Y, Makiyama T, Sasaki K, Hayano M, Harita T, Nishiuchi S, Wuriyanghai Y, Chen J, Kamakura T, Yoshida Y, Ohno S, Horie M, Kimura T. Electrophysiological Characteristics and Transcriptional Profiles in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes During a Long-Term Culture. AHA Scientific Sessions 2014. (2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
25. Nishiuchi S, Makiyama T, Sasaki K, Kohjitani Y, Wuriyanghai Y, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kamakura T, Chen J, Ohno S, Yoshida Y, Doi T, Shizuta S, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kimura T. Lamin A/C-Related Cardiomyopathy Specific Induced-Pluripotent Stem Cells-Derived Cardiomyocytes Stressed by Adrenergic-Stimulation Recapitulate the Aging-Related Phenotype in an Early Phase of Differentiation. AHA Scientific Sessions 2014. (2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
26. Matsumoto T, Wada A, Fujii M, Taniguchi A, Mori K, Tamagawa Y, Isono T, Horie M. Next Generation Sequencing of Cardiac Gene Expression Changes Associated With Heart Failure in Chronic Inflammation Inhibition. AHA Scientific Sessions 2014. (2014. 11. 15-19, Chicago, IL, U.S.A.)
27. 小澤友哉, 芦原貴司, 藤居祐介, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔: 左室心外膜側に頻拍回路起源を同定しイリゲーションカテーテルにて心内膜側からの通電にて回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第 28 回京滋奈良ハートリズム研究会 (2014. 01. 25 京都)
28. 八木典章, 山本 孝, 酒井 宏, 木村絃美, 松本祐一, 内貴乃生, 福山 恵, 富田行則, 堀江 稔: 右鎖骨下から腋窩動脈の慢性完全閉塞に対する EVT 中に生じた hematoma に対して cutting balloon が有用であった 1 例 第 22 回 CVIT 近畿地方会 (2014. 02. 01 大阪)
29. 八木典章, 堀江 稔: 心疾患二次予防における高血圧患者教育の取り組みについて 第 41 回関西高血圧研究会 (2014. 02. 07 京都)
30. 堀本かんな, 伊藤英樹, 藤居祐介, 服部哲久, 小澤友哉, 芦原貴司, 大野聖子, 伊藤誠, 堀江 稔: short-coupled variant of torsade de pointes の遺伝的背景 第 25 回滋賀不整脈研究会 (2014. 02. 08 滋賀)
31. 長谷川奏恵, 大野聖子, 芦原貴司, 伊藤英樹, 牧山 武, 堀江 稔: 若年性心房細動患者に同定されたカリウムチャネル変異 第 25 回滋賀不整脈研究会 (2014. 02. 08 滋賀)
32. 久保多恵子, 芦原貴司, 野村成章, 船橋 斉, 堀江 稔: 薬剤の心臓安全性評価における in silico 心臓シミュレーション評価の有

- 用性 第 5 回日本安全性薬理研究会学術集会 (2014.02.14-15 東京)
33. 児玉健二, 八木典章, 酒井 宏, 伊藤英樹, 山本 孝, 伊藤 誠, 堀江 稔, 塩谷 淳: Wilson 病に合併した門脈肺高血圧症の 1 例 第 203 回日本内科学会近畿地方会 (2014.03.01 大阪)
34. 藤居祐介, 小澤友哉, 伊藤英樹, 山本 孝, 伊藤 誠, 堀江 稔: 滋賀ハートチームによる低左心機能患者に対する集学的治療 第 37 回循環器内科・外科フォーラム (2014.03.08 大阪)
35. 伊藤英樹, Crotti L, Schwartz JP, 林 研至, 中島 忠, 大野聖子, 牧山 武, 山岸正和, 井本敬二, Pascale G, 堀江 稔: 後天性 QT 延長症候群の発症病態 第 91 回日本生理学会大会 (2014.03.16-18 鹿児島)
36. Hasegawa K, Watanabe H, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Ashihara T, Hayashi H, Horie M. The High Prevalence of Early Repolarization in Genotyped Long QT Syndrome 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
37. Ohno S, Hasegawa K, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. Benchtop Next Generation Sequencer has Facilitated the Genetic Analysis for Inherited Arrhythmias. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
38. Nakae I, Hayashi H, Mitsunami K, Horie M. Utility of Gated SPECT Phase Analysis-derived Histogram Bandwidth as a Clinical Marker of Heart Function or Myocardial Perfusion 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
39. Hayashi H, Kawaguchi T, Horie M. Invention of Software That Detects J Wave and Its Clinical Application 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
40. Ito M, Ozawa T, Ashihara T, Sugimoto Y, Fujii Y, Nakazawa Y, Horie M. New Oral Anticoagulants Need More Heparin but Reduce Periprocedural Bleeding than Warfarin During Atrial Fibrillation (AF) Ablation 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
41. Ashihara T, Haraguch R, Inada S, Nakazawa K, Ikeda T, Ozawa T, Ito M, Horie M. In Silico Arrhythmology: To Unlock the Future of Arrhythmia Treatment 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
42. Kato K, Makiyama T, Wu J, Kimura H, Naiki N, Ohno S, Itoh H, Nakanishi T, Matsuura H, Horie M. Cardiac Channelopathies Associated with Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
43. Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, Horie M. Nonsense-Mediated mRNA Decay due to a CACNA1C Splicing Mutation in a Patient with Brugada Syndrome 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
44. Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Kimura H, Makiyama T, Itoh H, Ito M, Horie M. Long QT Syndrome Type8: Novel CACNA1C Mutations Showing Variant Phenotypes 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
45. Harita T, Makiyama T, Shizuta S, Sasaki K, Wuriyanghai Y, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Kamakura T, Chen J, Ohno S, Horie M, Kimura T. The Association Between the Hereditary Factor of Atrial Fibrillation and the Recurrent Atrial Arrhythmias After Catheter Ablation Therapy. 第 78 回日本循環器学会総会・学術集会 (2014.03.21-23 東京)
46. 古田 充, 穀内洋介, 中田智彦, 坂田宗平, 木村紘美, 相庭武司, 吉永正夫, 大崎裕亮, 中森雅之, 伊藤秀樹, 佐藤貴子, 久保田智哉, 門田一繁, 進藤克郎, 望月秀樹, 清水渉, 堀江 稔, 岡村康司, 大野欽司, 高橋正紀: Kir3.4 変異は Kir2.1 に対する抑制作用を通して Andersen-Tawil 症候群を引き起こす. 第 55 回日本神経学会学術大会 (2014.05.21-24 福岡)
47. 小澤友哉, 芦原貴司, 藤居祐介, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔: 左心室外膜側に頻拍の共通回路起源を同定し 56 穴イリゲーションカテーテルによる心内膜側からの通電にて心外膜側の回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第 44 回臨床心臓電気生理研究会 (2014.05.31 東京)
48. 林 秀樹: 肺性 P 波と心房細動の発生 第 34 回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会 (2014.06.07 名古屋)
49. 西川絢子, 木村紘美, 澤山裕一, 児玉健二, 富田行則, 八木典章, 内貴乃生, 松本祐一, 酒井 宏, 小澤友哉, 伊藤英樹, 山本 孝, 堀江 稔, 浅井 徹: 難治性心不全の診断に MDCT が有用であった一症例 第 5 回滋賀循環器画像研究会 (2014.06.21 滋賀)
50. 加藤浩一, 米田直人, 栗本泰行, 廣吉康秀, 久松恵理子, 山中あすか, 富澤宗樹, 田中康史, 北川泰生, 堀江 稔: 一過性完全房室ブロックを契機に心 Fabry 病を疑われ遺伝子診断にて診断確定に至った一例 第 76 回滋賀県循環器疾患研究会 (2014.06.28 滋賀)
51. 青木寿明, 中村好秀, 堀江 稔: 幼児期に洞不全症候群と診断され 13 歳で心室細動を契機にブルガダ症候群と診断した 1 例 - 第 2 報 - 第 117 回日本循環器学会近畿地方会 (2014.07.12 大阪)
52. 澤山裕一, 木村紘美, 西川絢子, 富田行則, 八木典章, 内貴乃生, 松本祐一, 酒井 宏, 小澤友哉, 伊藤英樹, 山本 孝, 堀江 稔, 浅井 徹: A 型大動脈解離術後遠隔期に心不全を発症し, 診断に苦慮した一症例 第 117 回日本循環器学会近畿地方会 (2014.07.12 大阪)
53. 小澤友哉, 芦原貴司, 藤居祐介, 伊藤英樹, 杉本喜久, 伊藤 誠, 堀江 稔: 左心室外膜側に頻拍回路起源を同定しイリゲーションカテーテルにて心内膜側からの通電

- にて回路の完全離断に成功した陳旧性心筋梗塞の一例 第3回九州関西3会合同カンファレンス (2014.07.22 東京)
54. 黒田裕介、湯浅慎介、堀江 稔、堀米仁志、神谷香一郎、福田恵一: Reverse-mode $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Exchanger Inhibitor Suppresses an Arrhythmogenic Substrate in Andersen-Tawil Syndrome-induced Pluripotent Stem Cell-derived Cardiomyocytes 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
55. 八木原伸江、渡部 裕、Barnett P、Duboscq-Bidot L、Thomas AC、Yang P、大野聖子、長谷川奏恵、桑野良三、Chatel S、Redon R、Schott JJ、Probst V、Koopmann TT、Bezzina CR、Wilde AA、中野由紀子、相庭武司、宮本義弘、鎌倉史郎、Darbar D、Donahue BS、佐藤光希、南野 徹、遠藤直人、清水 渉、堀江 稔、Roden DM、蒔田直昌: Variants in SCN5A Promoter Associated with Various Arrhythmia Phenotypes 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
56. 伊藤英樹、Crotti L、相庭武司、Denjoy I、Fressart V、林 研至、中島 忠、大野聖子、牧山 武、山岸正和、Berthet M、清水 渉、Guicheney P、Schwartz PJ、堀江 稔: 後天性QT延長症候群の遺伝的背景: 多施設国際共同研究 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
57. 藤居祐介、伊藤英樹、芦原貴司、八木典章、酒井 宏、堀江 稔、中川義久: Short-coupled Variant of Torsade de Pointes の遺伝学的検討 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
58. 児玉健二、伊藤英樹、酒井 宏、堀江 稔、田辺正喜: Wilson 病に合併した門脈肺高血圧症の一例 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
59. 八木典章、酒井 宏、富田行則、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔: 心肥大の進行が契機となり発見された心ALアミロイドーシスの1例 第62回日本心臓病学会学術集会 (2014.09.26-28 仙台)
60. 園田桂子、渡部 裕、大野聖子、南野 徹、堀江 稔: 高Ca血症とJ波不整脈 Expert Meeting 2014~不整脈研究の最新知見~ (2014.10.11 新潟)
61. 王 琦、大野聖子、福山 恵、佐々木建一、牧山 武、堀江 稔: Exon Skipping Due to a Novel SCN4B intronic variant in Patients with Brugada Syndrome and Idiopathic Ventricular fibrillation. 不整脈 Expert Meeting 2014~不整脈研究の最新知見~ (2014.10.11 新潟)
62. Kubo T, Ashihara T, Kadotsuji K, Katsura Y, Kobayashi A, Nomura N, Funabashi H, Horie M: Comparison of in silico human ventricular model assay with in vivo canine PK/PD analysis for predicting the cardiac safety of anti-psychotic drugs. CBI学会2014年大会 (情報計算法学生物学会) (2014.10.28-30 東京)
63. 田中智基、八木典章、酒井 宏、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔、江口 豊: 産褥期に発症したAT3欠乏症による致死的肺塞栓症の一例 第118回日本循環器学会近畿地方会 (2014.11.29 大阪)
64. 澤山裕一、酒井 宏、八木典章、木村紘美、松本祐一、伊藤英樹、山本 孝、堀江 稔: 好酸球増多症に伴う心筋障害から右心不全を呈した1例 第118回日本循環器学会近畿地方会 (2014.11.29 大阪)
65. 市川麻理、大野聖子、藤居祐介、園田桂子、小澤淳一、王 琦、福山 恵、加藤浩一、伊藤英樹、堀江 稔: 交通事故を契機に診断された4世代に渡るLQT2症例の一家系 第206回日本内科学会近畿地方会 (2014.12.6 京都)
66. 肥後洋祐、小澤友哉、澤山裕一、富田行則、八木典章、加藤浩一、福山 恵、服部哲久、松本祐一、木村紘美、酒井 宏、伊藤英樹、芦原貴司、山本 孝、林 秀樹、堀江 稔: アミオダロンによる間質性肺炎が示唆され、異なる経過を辿った3症例についての検討 第77回滋賀県循環器疾患研究会 (2014.12.6 滋賀)
67. 小澤友哉、芦原貴司、服部哲久、藤居祐介、加藤浩一、伊藤英樹、伊藤 誠、杉本喜久、堀江 稔: 10年来Verapamilの内服でコントロールされてきたwide QRS tachycardiaの一例: inter-fascicular VT? or idiopathic left VT? 第29回京滋奈良ハートリズム研究会 (2014.12.20 京都)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

II. 分担研究報告

心室性不整脈の波形による7型先天性QT延長症候群とカテコラミン誘発多形性心室頻拍の鑑別
分担研究者 清水 渉 日本医科大学内科学（循環器内科学） 主任教授

研究要旨 先天性QT延長症候群(LQTS)は、心筋イオンチャネル機能異常から、多形性心室頻拍を発症し、失神や突然死を引き起こす疾患である。そのうちLQT7(KCNJ2遺伝子変異)は、2方向性心室頻拍(VT)などの多源性心室頻拍を呈することから特にカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)(RYR2遺伝子変異)との鑑別が必要である。そこで今回われわれは、LQT7症例55名およびCPVT症例38名の12誘導心電図上の心室性不整脈波形を比較した。結果、LQT7では右脚ブロック型の心室性期外収縮(PVC)や2方向性VTを認めたが、一方CPVTでは左脚ブロック型のPVCや右脚および左脚ブロック型の両者の混在する2方向性VTを認め、鑑別に有用であった。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群(LQTS)は、心筋イオンチャネル機能に関連する遺伝子上の変異により心筋活動電位持続時間が延長することから、心電図上QT延長を呈し、臨床経過上、Torsade de Pointesと称される多形性心室頻拍を発症し、失神や突然死を引き起こす。臨床的にLQTSと診断された患者の50-70%に遺伝子異常が見つかり、これまでに13個の遺伝子型が報告されている(LQT1-LQT13)。

今中で、LQT7は2方向性心室頻拍(VT)などの多源性心室頻拍を呈することから、特にカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)との鑑別が必要である。

以前我々はLQT7とCPVT患者において、運動負荷に対するPVCやVTの経時的な反応の違いを認め、両者の鑑別に有用なことを報告した。今回は、遺伝子型の判明しているLQT7およびCPVT症例において認める心室性不整脈の12誘導心電図上の波形の特徴について検討を行った。

B. 研究方法

対象は遺伝子型(LQT7はKCNJ2遺伝子変異、CPVTはリアノジン受容体(RYR2)遺伝子変異)の判明している93名(LQT7症例55名、CPVT症例38名)である。

安静時または運動負荷中の12誘導心電図から、最も頻度の多く見られるPVCおよび2方向性VTを同定し、右脚ブロック(RBBB)もしくは左脚ブロッ

ク(LBBB)型、軸[正常軸(0度<QRS軸≤90度)、右方軸(90度<QRS軸≤180度)、左方軸(-90度<QRS軸≤0度)、上方軸((-180度<QRS軸≤-90度)]を後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮)

匿名化データベースに登録された症例の検討であり、倫理的に問題となるような介入などは一切行われていない。

C. 研究結果

12誘導心電図上、PVCが同定可能であったLQT7患者32名(安静時10名、運動時22名)、CPVT患者は22名(安静時1名運動時21名)、2方向性VTが同定可能であったLQT7患者は21名(安静時2名運動時19名)、CPVT患者は17名(安静時1名運動時16名)であった。

PVC波形の形状は、LQT7では32名中31名(97%)がRBBB型で、うち正常軸3名、右方軸11名、左方軸16名、上方軸1名であった。一方、CPVTでは22名中18名(82%)がLBBB型で、うち正常軸8名、右方軸6名、左方軸4名であった($p < 0.001$) (図1)。

2方向VT波形の形状は、LQT7では21名中18名(86%)がRBBB型で右方軸および左方軸を伴っていた。一方CPVTでは17名中12名(71%)がRBBBおよびLBBBの混在型で、様々な軸のRBBBと正常軸もしくは右方軸のLBBBが多く認められ、また残りの5名はLBBB型に右方軸および左方軸を伴っていた(図2)。

図1. 心室性期外収縮(PVC)の形状

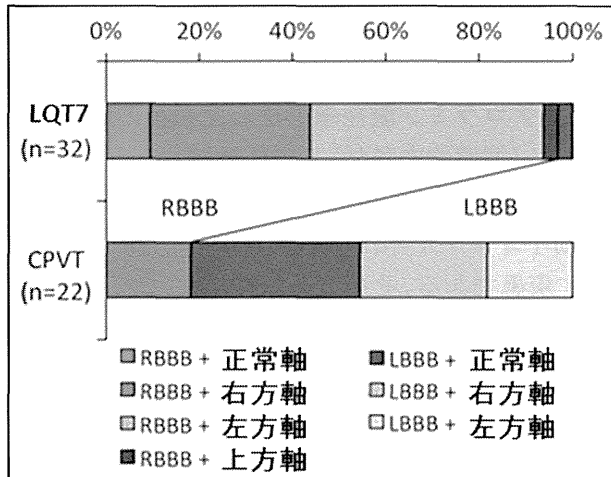
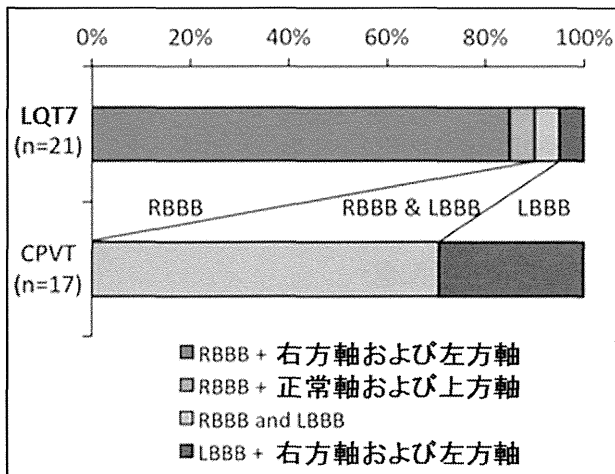


図2. 2方向性VTの形状



D. 考察

これまでに、LQT7およびCPVT患者の心室性不整脈波形に関する詳細な検討は報告されていない。今回の検討では、心室性不整脈の起源は、LQT7では左室前壁(僧帽弁)もしくは左室下壁、CPVTでは右室流出路、また2方向性VTは多源性であり右室流出路やプルキンエ系起源が推測された。

LQT7ではKCNJ2変異によりU波増高により心室性不整脈を来すとされている。現在、U波の成因は(1)心室間刺激伝導系やプルキンエ系の再分極、(2)左室乳頭筋の遅延再分極、(3)M細胞の遅延再分極などが考えられている。これらはすべて左室由来の心室性不整脈を発生させる可能性がある。一方、CPVTはリアノジン受容体異常により細胞内Ca²⁺濃度が上昇し、遅延後脱分極による撃発活動を機序とし心室性不整脈が発生すると考えられており、これらは右室流出路起源PVCやVTの発生機序

と類似する。また近年動物実験によりヒス-プルキンエ系起源も推測されており、多形性VTの原因と考えられた。

LQT7とCPVTは両者ともに2方向性VTなどの多源性心室頻拍を特徴とするが、その心室性不整脈の12誘導心電図での波形が両者の鑑別に有用であると考えられた。

E. 結論

LQT7ではRBBB型のPVCや2方向性VTを認めたが、一方CPVTではLBBB型のPVCや、RBBB型およびLBBB型の混在する2方向性VTが多く認められた。心室性不整脈の波形解析はLQT7とCPVTの鑑別において有用であ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

1. **Shimizu W**: Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening. *J Am Coll Cardiol* 64(1): 80-82, 2014
2. **Shimizu W**: Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. *J Nippon Med Sch.* 81(4):203-210, 2014
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, **Shimizu W**, Horie M: Genetic characteristics of children and adolescents with long-QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 7(1): 107-112, 2014
4. Katsumi G, **Shimizu W**, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T: Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. *Int J Cardiol.*172(2): 519-522, 2014

5. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki H, **Shimizu W**, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP: A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology*. 82(3): 1058-1064, 2014
 6. Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, **Shimizu W**, Ohuchi H: A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. *Heart Vessels*. 2014 Jun 11. Epub ahead of print
 7. Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Roh MS, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theise D, Tsunoda T, Satake W, Toda T, Nakagawa H, Tsuji Y, Tsuchiya T, Yamamoto H, Miyamoto Y, Endo N, Kimura A, Ozaki K, Motomura H, Suda K, Tanaka T, Schwartz PJ, Meitinger T, Käb S, Guicheney P, **Shimizu W**, Bhuiyan ZA, Watanabe H, Chazin WJ, Geroge AL: Novel calmodulin (CALM2) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet*. 7(4):466-474, 2014
 8. Takahashi K, **Shimizu W**, Miyake A, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H: High prevalence of the SCN5A E1784K mutation in school children with long QT syndrome living on the Okinawa islands. *Circ J*. 78(8):1974-1979, 2014
 9. Miyamoto K, Aiba T, Kimura H, Hayashi H, Ohno S, Yasuoka C, Tanioka Y, Tsuchiya T, Yoshida Y, Hayashi H, Tsuboi I, Nakajima I, Ishibashi K, Okamura H, Noda T, Ishihara M, Anzai T, Yasuda S, Miyamoto Y, Kamakura S, Kusano K, Ogawa H, Horie M, **Shimizu W**: Efficacy and safety of flecainide for ventricular arrhythmias in patients with Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. *Heart Rhythm*. 12(3): 596-603, 2015
 10. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishi N, Nagase S, **Shimizu W**, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF: Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest – Prognostic value of combined risk factors –. *Circ J*. Epub, 2014
 11. **清水 渉**: QT延長症候群 (分担), 『今日の治療指針』2014年版 (山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p.374-375, 医学書院, 2014
 12. **清水 渉**: 6.不整脈薬物治療に関するガイドライン (2009年改訂版). (分担), 『今日の治療指針』2014年版 付録「診療ガイドライン」(山口 徹、北原光夫、福井次矢編集): p. 1798-1805, 医学書院, 2014
 13. **清水 渉**: X 不整脈. 11. QT延長症候群. (分担), 循環器疾患最新の治療2014-2015 (堀 正二、永井良三編集): p. 305-308, 南江堂, 2014 (2)
 14. **清水 渉**: 4 遺伝性不整脈の遺伝医学. (分担), いまさら聞けない「遺伝医学」(斎藤加代子、近藤恵里編集): p. 49-58, メディカルドゥ, 2014 (4)
2. 学会発表
 1. **Shimizu W**: Brugada Syndrome. Special Session. How to implement the HRS guidelines on inherited arrhythmias into my practice. Heart Rhythm Society 2014. San Francisco, USA. 2014.5. 9.
 2. **Shimizu W**: Latest in Brugada syndrome. HRS-EHRA-APHRS Expert consensus statement. APHRS 2014, New Delhi, India. 2014.10.31
 3. **Shimizu W**: EURO-JAPAN ARRHYTHMIA FORUM SessionIV Updating on Brugada Syndrome.”Genetics and prevalence” international symposium on progress in clinical pacing. Rome, Italy. 2014.12. 3.
 - 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
井上優子、相庭武司、宮本康二、和田 暢
(国立循環器病研究センター 心臓血管内科)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
「遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に関する研究」
(H26-難治等(難)-一般-040)
分担研究報告書

Brugada症候群・早期再分極症候群の中長期的予後

研究分担者 青沼 和隆 筑波大学医学医療系循環器内科
研究協力者 村越 伸行 筑波大学医学医療系循環器内科

研究要旨

(1) Brugada症候群は前胸部誘導の特徴的な心電図所見により診断される症候群であり、心室細動による心臓突然死の原因として重要である。米国不整脈学会(HRS)/欧州不整脈学会(EHRS)/アジア不整脈学会(APHRS)の3学会は2013年、Brugada症候群の植込み型除細動器(ICD)植込みに関して合同のコンセンサス・ステートメントを発表し、心室細動や心停止の既往のないタイプ1 Brugada症候群のうち、失神がある症例をICD植込み適応class IIa、失神はなく電気生理検査でVFが誘発された症例をclass IIbと推奨した。本研究では、特発性心室細動研究会に登録されたタイプ1のBrugada症候群410症例のうち、合同ステートメントでICD植込みのclass IIの適応にあたる連続213症例(平均年齢53±14歳、199名(93.4%)男性)の平均62±34ヶ月の予後を、class IIaとclass IIbとに分けて調査した。ICD植込みclass IIa適応例(66例)における心室頻拍(VT)/心室細動(VF)または突然死の心イベント発生率は年2.2%であり、class IIb適応例(147例)の年0.5%と比較して有意に高率であった。HRS/EHRS/APHRS Expert Consensus StatementにおけるICD植込みclass IIa適応例ではclass IIb適応例よりも心イベントのリスクが有意に高いことが確認され、class IIa/IIbの推奨がリスク層別化に有用であることが示唆された。

(2) 早期再分極症候群は12誘導心電図の下壁誘導あるいは側壁誘導のJ波増高を示し、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。これまでに我々は急性心筋梗塞(AMI)発症前心電図の早期再分極所見が、発症早期の持続性VF発生の独立した予測因子であることを報告した。本研究では14日以上生存したAMI連続1131例(平均年齢67±12歳、76.2%男性)を対象とし、退院前の早期再分極所見の有無による中長期的予後の違いを比較した。早期再分極の有無はAMI発生から平均10±3日後の12誘導心電図で解析した。平均26か月のフォローアップ後、26例でVT/VFもしくは突然死が認められた。多変量解析により、左室駆出率<35%、早期再分極所見の存在、およびKillip分類>1が心イベント発生リスクの増加と有意に関連していた。下壁誘導における早期再分極、高電位の早期再分極、ノッチパターン、およびST上昇のない早期再分極が心イベント発生リスクの増加と有意に関連していた。急性心筋梗塞発症後の早期再分極所見がその後の心イベント発生の独立した予測因子であることが示唆された。

A. 研究目的

現在、日本では年間約5万～7万例の心臓突然死が発生していると推定される。その主な原因は虚血性心疾患であるが、約70～80%を占める欧米と異なり、日本では約30%程度であり、その他、拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコイドシス、催不整脈性右室心筋症などの心筋疾患に加え、Brugada(ブルガダ)症候群、QT延長症候群、特発性心室細動、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの遺伝性致死性不整脈疾患が多く含まれる¹⁾。

本研究では、これらの突然死を来しうる遺伝性致死性不整脈疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに、適切な診断法およびリスク評価法の確立と、新たな治療法の開発を目的とした。

Brugada症候群はアジア人男性に多く、右側胸部誘導における右脚ブロックとST上昇という特徴的な心電図変化を示し、心室細動による突然死を来しうる症候群である。一般的に心停止既往例あるいは失神既往例では心事故発生率が高率であり、心停止や失神の既往のあるブルガダ症候群では、植込み型除細

動器 (ICD) の適応と判断される。一方、無症候性ブルガダ症候群の心事故発生率はおおよそ年 0.5~1%と報告され、無症候性ブルガダ症候群の長期予後は比較的良好と報告されている。2013 年、米国不整脈学会(HRS)/ 欧州不整脈学会(EHRS)/アジア不整脈学会(APHS)の3学会はBrugada症候群のICD植込みに関する合同コンセンサス・ステートメントを発表し、タイプ1 Brugada症候群のうち、心室細動・心停止既往例を ICD 植込み適応 class I、心室性不整脈が原因と推測されるような失神既往例を class IIa、電気生理検査でVFが誘発された症例を class IIbと推奨した²⁾。研究1では、ICD植込みclass IIのBrugada症候群を対象に、class IIaとclass IIbの症例の長期予後を明らかにし、コンセンサス・ステートメントのリスク層別化に対する有用性を評価することが目的である。

近年、12誘導心電図の下壁誘導(II, III, aVF誘導)あるいは側壁誘導(I, aVL, V4-V6誘導)のJ波増高を示す早期再分極症候群(early repolarization syndrome)が報告され³⁾、Brugada症候群同様、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。これまでに我々は急性心筋梗塞(AMI)発症前心電図の早期再分極所見が、発症早期の持続性VF発生の独立した予測因子であることを報告している。本研究2では、AMI発症後(退院前)の早期再分極所見が中長期的予後に対してどのような影響を与えるかを明らかにすることが目的である。

B. 研究方法

(研究1)

Brugada症候群のICD適応class IIa症例およびclass IIb症例の中長期的予後

特発性心室細動研究会に2002年2月から2012年5月までに登録された自然発症またはナトリウムチャンネル遮断薬誘発によるタイプ1のBrugada症候群410症例のうち、HRS/EHRS/APHS Expert Consensus StatementでICD植込みのclass IIの適応を有する連続213症例(平均年齢53±14歳、199名(93.4%)男性)を対象とした。ICD植込み適応class IIaは心室性不整脈が原因と推測されるような失神の既往のある症例、class IIbは電気生理検査でのVF誘発例である。心イベントはfast VT(>200bpm)、VF、ICD適切作動、あるいは心停止とし、平均62±34ヶ月の予後を、class IIa/IIbに分けて調査した。

(研究2)

急性心筋梗塞後の早期再分極所見の中長期的予後に対する影響

2006年4月から2012年2月までに筑波大学附属病院を含む3施設で急性心筋梗塞の診断で発症後24時間

以内に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した1306症例を対象とした。そのうち、発症14日以内に死亡した64例、AMI既往のある60例、Brugada型心電図を有する3症例、およびフォローアップできなかった47例を除外した1131例を本研究の最終解析対象者とした。主要評価項目は持続性VT/VF出現あるいは突然死の発生を心イベントありと判定した。心イベント発生群と非発生群との二群に分け、臨床データを比較し、早期再分極の有無による心イベント発生率の違いをKaplan-Meier曲線で解析し、log-rank testによる検定を行った。単変量およびCox比例ハザードモデルによる多変量解析を行い、心イベントに対する予後規定因子を解析した。なお持続性VFとは30秒以上続くVFもしくは電氣的除細動を要したVFと定義した。心電図上の早期再分極は男性ではJ点の0.2mV以上の上昇、女性ではV2-V3誘導における0.15mV以上のJ点上昇、あるいは他の誘導での0.1mV以上のJ点上昇(notch型、slur型)が連続した2つ以上の誘導で観察された場合と定義した。

C. 研究結果

(研究1)(表1)

Brugada症候群のICD適応class IIa症例およびclass IIb症例の長期予後

ICD植込みclass IIa適応66例とclass IIb適応147例との臨床的背景の比較をtable 1に示す。ICD植込みclass IIa適応例(66例)におけるVT/VFまたは突然死の心イベントは8例(12%)、発生率は年2.2%であった。Class IIb適応例(147例)におけるVT/VFまたは突然死の心イベントは4例(3%)、発生率は年0.5%であった。Class IIa群ではclass IIb群と比較して有意に高率であった。

(研究2)(表2)

急性心筋梗塞後の早期再分極所見の中長期的予後に対する影響

早期再分極所見の有無はAMI発生から平均10±3日後の12誘導心電図で解析した。平均26.2(14.2-43.5)か月のフォローアップ中、26例(2.3%)でVT/VFもしくは突然死が認められた。そのうち3例は持続性VT、7例はVF、16例は突然死であり、突然死16例中4例でVFが記録されていた。

早期再分極所見は1131例中99例(8.8%)で認められ、心イベント発生群では8例(30.8%)、非発生群では91例(8.2%)であり、心イベント発生群で有意に早期再分極所見が多く認められた。

多変量解析により、左室駆出率<35%(Hazard ratio(HR) = 11.829; 95% confidence interval(CI) = 5.157-27.131; p<0.001)、早期再分極所見の存在(HR = 5.370; 95%CI = 2.273-12.687; p<0.001)、およびKillip分類>1(HR = 2.746; 95%CI = 1.241-6.073;

p<0.013)がイベント発生の増加と有意に関連していた。

早期再分極所見の認められる誘導、電位、形態、およびST部分の変化について、心イベント発症群では、非発症群と比較して、下壁誘導における早期再分極所見(27% versus 6%; p=0.001)、下壁・側壁誘導における0.2mVを超える高電位の早期再分極(12% versus 6%; p=0.027)、ノッチパターン(23% versus 6%; p=0.004)、およびST上昇のない早期再分極所見(31% versus 6%; p<0.001)が有意に高率で認められた。

D. 考察

(研究1)

Brugada症候群のICD適応class IIa症例およびclass IIb症例の長期予後

本研究は、HRS/EHRS/APHRS 3学会が2013年に発表した「遺伝性不整脈疾患の診断・治療に関するコンセンサス・ステートメント」において、ICD植込みのclass IIの適応と推奨されているBrugada症候群タイプ1患者の予後を日本の大規模コホートで観察した研究である。この合同ステートメントでは、心停止・蘇生の既往がなく、心室性不整脈によると推測されるような失神既往例をICD植込みのclass IIaの適応、心停止・蘇生の既往がなく、プログラム電気刺激によりVFが誘発された症例をclass IIbの適応と推奨している。本研究で、class IIa適応例はclass IIb適応例と比較し、心イベントのリスクが有意に高い(年2.2% versus 年0.5%; p < 0.001)ことが確認され、合同ステートメントの推奨が中リスク群と低リスク群の判別に有効であることが示唆された。これまでに我々は、特発性心室細動研究会に登録されたタイプ1のBrugada症候群の心事故(心臓突然死またはVF)発生率は心停止蘇生例・心室細動既往例で年8.4%、失神群で年1.7%、無症候性で年0.3%と報告している⁴⁾。これは欧州を中心とした登録研究であるFINGER registryの報告(心停止蘇生例・心室細動既往群で年7.7%、失神例で年1.9%、無症候性で年0.5%)とよく一致している⁵⁾。本研究で、心停止や失神歴のないタイプ1 Brugada症候群で、ICD植込みclass IIbの適応であるプログラム電気刺激試験でのVF誘発例の心イベント発生率は年0.5%であり、これまでに報告されている無症候性Brugada症候群とほぼ同等と推測され、class IIb適応例に対するICD植込みの判断は慎重に行うべきであると考えられる。さらにClass IIb適応例をどのようにリスク層別化を行うかについては今後の研究が必要であろう。

(研究2)

急性心筋梗塞後の早期再分極所見の中長期予後に対する影響

本研究では以下の知見が得られた。(1)AMI患者では退院前の時点で記録された12誘導心電図で~10%において早期再分極が認められた。(2)AMIの慢性期にVT/VFあるいは突然死を起こした患者の約1/3において、早期再分極所見が認められた。(3)高度左室収縮機能障害やKillip分類>1ばかりでなく、早期再分極所見はVT/VFあるいは突然死の独立した予測因子であった。(4)早期再分極パターンについて、下壁誘導に存在するもの、振幅が高いもの、Notch型のもの、ST上昇を伴わないものが心イベント発生と有意な関連を認めた。(5)退院前に早期再分極所見を認めた68%の患者において、AMI発症早期には早期再分極が認められなかった。AMI発症早期のVF再発に加え、早期再分極所見はVT/VF再発リスクの増加に有意に関連していた。

本研究では下壁誘導に存在する早期再分極所見、高電位のもの、notch型のもの、ST上昇を伴わないものがVT/VFや突然死の発生に有意に関連していた。これらは従来の報告に類似しており、このような12誘導心電図における早期再分極所見が悪性の早期再分極を示している可能性がある。

早期再分極は、 I_{to} 、 I_{K-ATP} 、 I_{K-Ach} などの外向きカリウム電流の増加による心外膜側心筋における再分極電流の増高によって形成されており、活動電位持続時間の貫壁性のばらつき(transmural dispersion)から生じるphase-2 reentryによりVFが発生すると推測されている⁶⁾。心筋梗塞後の癒痕化組織形成によってVT/VFの基質(substrate)を生じるため、phase-2 reentry および癒痕化組織がそれぞれトリガーおよび不整脈基質としてVT/VFの発生の増加に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

E. 結論

(1) HRS/EHRS/APHRS Expert Consensus Statementにおいて、Brugada症候群のICD class IIa適応(失神既往)は、class IIb適応(VF誘発例)と比較し、平均約5年の心イベント発生リスクが有意に高いことが示唆された。

(2) AMI発症後の12誘導心電図における早期再分極の存在は、AMI慢性期(平均約2年)のVT/VFあるいは突然死の発生リスクを有意に増大させることが示唆された。

(参考文献)

- 1) 相澤義房他. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン. *Circulation J.* 69(Suppl. IV):1209-1252, 2005.
- 2) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes *Heart Rhythm.* 10(12):