

図3 IC数とPCA ratioの関連

左から健常対照例 (IC数4)、LQT3でIC数5、LQT3でIC数6のPCA ratioを示す。IC数が多いほどPCA ratioは高値を示した。

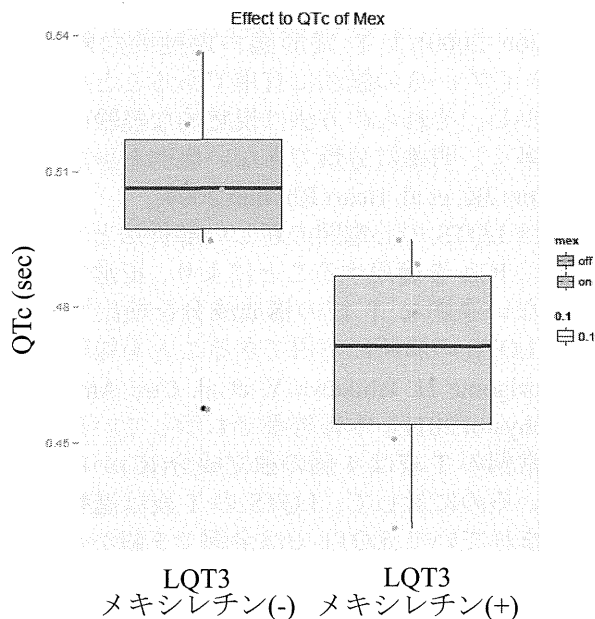


図5 LQT3におけるメキシレチン投与の有無とQTc値

左がLQT3でメキシレチン投与なし、右がLQT3でメキシレチン投与ありのQTc値を示す。後者で有意に低値を示した。しかし、メキシレチンの有無で、IC数やPCA ratioに有意差はなかった。

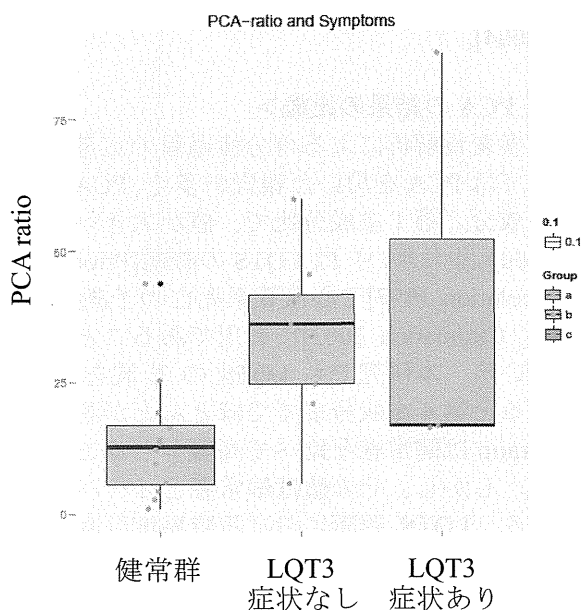


図4 LQT3の症状の有無とPCA ratioの関連

健常群(左)に比べてLQT3ではPCA ratioが有意に高値を示したが、症状なし(中)と症状あり(右)では有意差がなかった。

■LQT3におけるメキシレチン投与の有無とQTc値

メキシレチン投与「あり」(n=6)と「なし」(n=6)の群の比較ではQTcは「あり」群で有意に低値を示したが、IC数とPCA ratioに有意差はなかった。図5にLQT3のメキシレチン投与の有無とQTcの関連を示した。

D. 考察

<ICAの応用>

ICAは近年開発された多変量解析の手法であり、観測された混合信号を加法的な成分に分離する方法である。各成分はガウスのでない相互に独立なものを想定する。臨床応用としては、妊婦の腹壁上で記録される胎児心電信号を母体の信号と分離する方法として導入されたのが始まりであるが、自然科学、社会現象、経済学など様々な分野で応用され、その有用性が認められている。ICAでは、通常fast ICAが用いられるが、雑音の影響を受けやすいこと、得られるICの数が予測できないこと、各ICの大きさや方向が不明であることなどの問題が指摘されている。また、施行するたびに異なる結果が得られるという問題もある。今回用いたRadical ICAではノイズ負荷なしでは同一の結果が得られるが、local extremaに陥るのを防ぐためにノイズ負荷を行った。また、ICAでは独立成分の個数が決定できないため、得られた複数の結果からベストモデルを選ぶのが重要と考えられた。

<ICAのLQTS診断への応用>

LQTSは基本的に心電図のQT時間の延長によって診断されるが、心筋再分極過程の異常によってT波形態が変化することが知られている。心筋イオンチャネルの遺伝子異常のタイプとT波形態

には関連がみられ、Moss ら [Moss AJ et al. Circulation 1995]、Zhang ら [Zhang L, et al. Circulation 2000]は T 波形態の定性的な解析が LQTS タイプ1~3の鑑別に有用であることを示した。しかし、それらの方法は視覚的な経験に頼る部分も多く、明確に分類できない症例も少なくない [Kanters JK, et al. Heart Rhythm 2004]。

我々は LQTS の心電図の新しい解析法として T 波領域に ICA を適用することにより、正常では検出されない過剰な T 波の構成成分を検出でき、ICA が LQTS の診断に応用できることを報告してきた [Horigome H, Ishikawa Y, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2011]。本報告書でも示しているように、健常例の T 波は 4 個の独立成分(IC)から成り立っているのに対して、LQTS の T 波は過剰な成分が含まれていて、LQT1 では全例で 5 個か 6 個、LQT3 では全例で 6 個か 7 個の IC が検出された。これは IC 一つ一つがそれぞれ別個のイオンチャンネルに対応しているという意味ではない。また、過剰な IC が変異チャンネルに対応しているという意味でもない。再分極過程は多くのチャンネルの総合的バランスによって形成され T 波として表現される。過剰成分も、その再分極成分の 1 つという意味である。対象数が少ないため、今後大きな集団における追試が必要であるが、今回の対象の範囲内では LQTS 診断における“IC 数 \geq 5”の感度・特異度はいずれも 100%となる。LQTS の QT 時間は自律神経機能や薬剤によって変動するばかりでなく、明らかな QT 延長を示さない症例すらある⁹⁾。実際に今回検討した LQTS のなかには QT 時間が正常な症例も含まれていたが、その場合も ICA により 5 個以上の IC が検出された。 β ブロッカーやメキシレチンなどの抗不整脈薬を内服中の患者でも同様に 5 個以上の IC が検出された。このことは ICA を用いることによって、再分極過程の過剰な成分、すなわち T 波の形態異常の原因となっている成分が QT 時間に影響されずに検出できることを示唆している。

<心筋再分極過程の不均一性の評価>

心電図の T 波形態を解析して再分極過程のばらつき (heterogeneity) を評価することは、不整脈の発生基質や心血管系死亡のリスクを知る上で有用であり、様々な解析法が提唱されている。LQTS においても VT/TdP は心筋の心内膜面、外膜面、M 細胞層の再分極過程の不均一性によって発生すると考えられていて、その不均一性を評価する方法としてもっとも知られているのは標準 12 誘導心電図を用いた QT dispersion (誘導のなかで最大 QT 時間から最小 QT 時間を引いた値)である。しかし、QT end の判定が困難な誘導があると正確

な dispersion を求められない。また、異なる誘導の波形であっても同一の心筋内電流双極子を違う方向から見ているだけの可能性もあり、必ずしも心筋再分極の不均一性を反映しているとは言えない [Batchvarov V, et al. Prog Cardiovasc Dis 2000]。T 波の頂点から終点までの時間(T peak-T end, TpTe)は比較的求めやすい指標で、心臓全体の再分極過程の transmural dispersion を反映すると考えられている。LQT2 では LQT1 よりも TpTe が長く、両者を鑑別できる可能性があるが、心室頻拍の予測はできなかったと報告されている [Kanters JK, et al. J Electrocardiol 2008]。しかしながら、TpTe も上記の QT dispersion と同様の問題点を含んでいる可能性がある。T 波形状の半定量的解析法としては morphology combination score (MCS)がある。これは T 波の非対称性、平坦化、ノッチの程度をスコア化したもので、薬剤の再分極過程へ影響を評価するのに有用とされている [Graff C, et al. Drug Safety 2009]。

Hill の公式を用いて T 波を S 字カーブに近似し、その積分から得られる指標で LQT1 と LQT2 を鑑別できるという報告もある [Kanters JK, et al. Heart Rhythm 2004]。

<ICA と PCA の結果の比較>

従来、多変量解析による再分極過程の定量的評価法としては PCA を用いた報告が多く、PCA ratio (第 2 主成分/第 1 主成分比で、値が大きいほど heterogeneity は大きい) は LQTS の診断 [Priori SG, et al. Circulation 1997]や心血管系死亡の予測 [Okina PM, et al. Circulation 2002]に有用であることが報告されている。本研究でも LQTS の T 波を PCA で分解すると第 4 主成分まででほとんどが説明され、PCA ratio は健常者と比べて高値をとることが示された。しかし、その値は健常者とオーバーラップがあり、LQTS 診断における特異度は高くなかった。ICA と PCA の結果を対比してみると、ICA で 6 個の IC が検出された症例では PCA ratio も有意に高値を示した。これは IC6 個の症例の方が IC5 個よりも heterogeneity が高いことを示しているという解釈もできるが、今回の検討では、失神などの症状や VT/TdP が確認されている症例が、無症候例に比べて IC の数が多い、または PCA ratio が高値を示すという結果は得られなかった。その理由の一つは症例数が少ないためと考えられる。今後症例数を積み重ねることにより、LQTS のイベント発生予測に利用できれば、ICA はさらに有用な方法になると考えられる。

E. 結論

T 波領域の ICA により、LQT1、LQT3 とともに全

例で再分極過程の過剰な成分が検出され IC の数で LQTS を診断できる可能性が示された。その診断感度、特異度は PCA よりも良好であった。しかし、今後、遺伝子を含む臨床情報を知らされていない者で ICA、PCA を施行し、本法の有用性を検証する必要がある。また、IC の数や PCA ratio による VT/TdP の発生や生命予後を予測できるかどうかについても、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nakamura A, Horigome H, Seo Y, Ishizu T, Sumazaki R. Right ventricular remodeling due to pulmonary regurgitation is associated with reduced left ventricular free wall strain in surgically repaired tetralogy of fallot. *Circ J*. 2014;78(8):1960-6. Epub 2014 May 23.
- (2) Horigome H. Current status and future direction of cardiac resynchronization therapy for congenital heart disease and pediatric patients. *Circ J*. 2014;78(7):1579-81. Epub 2014 Jun 13.
- (3) Murakami T, Horigome H, Shiono J, Ishiodori T, Ban Y, Gomi S, Abe M. Prenatal Diagnosis of Congenital Absence of Aortic Valve: A Report of Two Cases with Different Outcomes and a Literature Review. *Fetal Diagn Ther*. 2014 Aug 22. [Epub ahead of print]
- (4) Lin L, Horigome H, Kato Y, Kikuchi T, Nakahara S, Sumazaki R. Significant associations between hemostatic/fibrinolytic systems and accumulation of cardiovascular risk factors in Japanese elementary schoolchildren. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26:75-80.
- (5) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukouchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Nakai M, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects - nationwide survey in Japan. *Circ J*. 2015 Mar 25;79(4):854-61. doi: 10.1253/circj.CJ-14-0978. Epub 2015 Jan 28.
- (6) Ishizu T, Horigome H. Assessment and treatment of systemic right ventricular dyssynchrony. *Circ J*. 2015 Feb 25;79(3):519-21. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0105. Epub 2015 Feb 10.
- (7) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、西村邦宏、上田恵子、桂木真司、池田智明。治療困難症例から学ぶ 心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討 胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査2002-2008より。日本周産期・新生児医学会雑誌 50(1):136-8、2014年5月

2. 著書・総説

- (1) 堀米仁志。注目の Topics 不整脈 胎児・新生児期の遺伝性不整脈。 *Fetal & Neonatal Medicine* 6 巻 3 号 Page127-132、平成 26 年 12 月

- (2) 中村昭宏、堀米仁志。小児の臨床検査 小児の生理機能検査 循環器疾患編。検査と技術 43 巻 2 号 Page128-134、2015 年 2 月

3. 学会発表

- (1) 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、堀米仁志、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠一、住友直方、白石裕比湖。SIDS に関する 1 ヶ月健診時と 1 年後の環境リスク因子の検討。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 11 日
- (2) 塩野淳子、石踊巧、村上卓、泉維昌、堀米仁志、土井庄三郎。基礎に心疾患があり脳梗塞を発症した 3 例。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 11 日
- (3) 中村昭宏、堀米仁志、セイエッド佳実、城戸崇裕、野崎良寛、林立申、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮。フロー四徴症に対する経胸壁心エコー図法を用いた新たな右室収縮能の評価方法。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 12 日
- (4) 亀田有里、堀米仁志、加藤啓輔、中尾朋平、吉見愛、村上卓、塩野淳子、小池和俊、土田昌宏。治療を終了した小児白血病患者のスペックルトラッキング法を用いた心機能評価。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 12 日
- (5) 田中竜太、泉維昌、小池和俊、塩野淳子、鶴淵隆夫、堀米仁志、土田昌宏。反復性・持続性頭痛を主訴として当院に通院する患者の臨床的特徴。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 12 日
- (6) 林立申、堀米仁志、菊池敏弘、西上奈緒子、中原智子、鈴木直美、須磨崎亮。肥満小児に対する生活介入が炎症マーカーやアディポカインに与える影響。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 12 日
- (7) 菊池敏弘、林立申、西上奈緒子、鈴木直美、中原智子、堀米仁志。肥満小児に対する外来運動療法の効果。第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014 年 4 月 12 日
- (8) 林立申、加藤愛章、高橋実穂、野崎良寛、中村昭宏、堀米仁志。心磁図診断技術の進歩と臨床応用の展開 特に心筋虚血、致死性不整脈、胎児不整脈の診断への応用 心磁図を用いた胎児の不整脈診断と心拍変動解析。第 29 回日本生体磁気学会、大阪、2014 年 5 月 30 日
- (9) 神鳥明彦、緒方邦臣、堀米仁志。心磁図診断技術の進歩と臨床応用の展開 特に心筋虚血、致死性不整脈、胎児不整脈の診断への応用 心磁図の標準データベース (成人と胎児)。第 29 回日本生体磁気学会、大阪、2014 年 5 月 30 日
- (10) 神崎美玲、石踊巧、村上卓、塩野淳子、堀米仁志。乾癬様皮疹を合併した難治性川崎病の 1 例。第 113 回日本皮膚科学会総会、京都、2014 年 5 月 31 日
- (11) 石川伸行、塩野淳子、石橋奈保子、村上卓、堀米仁志。当院における川崎病の免疫グロブリン抵抗例予測スコアの検討。第 106 回茨城小児科学会、つくば、2014 年 6 月 22 日
- (12) 稲葉正子、野崎良寛、加藤愛章、森田篤志、林

立申、中村昭宏、高橋実穂、西上奈緒子、中原智子、堀米仁志、須磨崎亮. 携帯心電計の頻拍記録をもとに経皮的筋焼灼術を行った房室結節回帰性頻拍の1例. 第106回茨城小児科学会、つくば、2014年6月22日

- (13) 平松祐司、金本真也、高橋実穂、加藤愛章、堀米仁志、阿部正一、榊原 謙. Fallot 四徴症根治術における valve-sparing 法のレビューと新たな右室流出路再建法の提示 Pulmonary cusp and annular extension technique. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月3日
- (14) 堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋実穂、中村昭宏、後藤浩子、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、田内宣生、長嶋正實. 胎児・新生児期に発症する先天性 QT 延長症候群 3 型の遺伝子型と臨床症状の関連および治療と予後. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月3日
- (15) 林立申、加藤愛章、野崎良寛、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 乳幼児期の徐脈性不整脈に対する cilostazol の心拍上昇効果. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月3日
- (16) 村上桌、塩野淳子、石川伸行、阿部正一、松原宗明、坂有希子、堀米仁志. 大動脈縮窄・離断における胎児診断が予後に及ぼす影響. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月3日
- (17) 加藤愛章、高橋実穂、林立申、緒方邦臣、中村昭宏、野崎良寛、堀米仁志. 抗 SS-A 抗体陽性母体の胎児における心磁図を用いた心拍変動解析. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (17) 中村昭宏、野崎良寛、林立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志. 経胸壁心エコー図法を用いた健常者に対する右室容積と収縮能の評価 3D エコーを用いた両心室の画像解析. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (18) 塩野淳子、石川伸行、村上桌、堀米仁志. フォンタン術後患者における気管挿管時の肺動脈圧の変化. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (19) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤均、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 有害事象報告. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (20) 宮崎あゆみ、吉永正夫、長嶋正實、濱島崇、青木真智子、篠宮正樹、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、堀米仁志、岩本眞理. 小児におけるデュアルインピーダンス法による内臓脂肪、皮下脂肪面積測定と心血管危険因子との関係. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (21) 吉永正夫、高橋秀人、田内宣夫、岩本眞理、堀

米仁志、太田邦雄、市田露子、長嶋正實. エビデンスに基づいた学校心臓検診の費用対効果に関する研究. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日

- (22) 亀田有里、石川伸行、村上桌、塩野淳子、堀米仁志. 治療を終えた小児がん患者の心エコー・スペクトルトラッキング法を用いた心機能評価. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月4日
- (23) 野崎良寛、加藤愛章、林立申、中村昭宏、高橋実穂、堀米仁志. 左室心筋緻密化障害に難治性頻脈性不整脈を合併し、RyR2 遺伝子変異を認めた一例. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山、2014年7月5日
- (24) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、萩原聡子、尾本暁子、白石公、上田恵子、桂木真司、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 有害事象報告. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会、東京、2014年7月15日
- (25) 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川とも子、郡山暢之、原光彦、岩本眞理、「未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究」班. 幼児、小・中学生の個々の生活習慣病の基準値作成に関する研究. 第35回日本肥満学会、宮崎、2014年10月24日
- (26) 宮崎あゆみ、吉永正夫、長嶋正實、濱島崇、青木真智子、篠宮正樹、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、堀米仁志、岩本眞理、原光彦、高橋秀人、緒方裕光、郡山暢之、立川俱子、未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究. デュアルインピーダンス法による小児内臓脂肪、皮下脂肪面積測定と心血管危険因子との関係. 第35回日本肥満学会、宮崎、2014年10月24日
- (27) 吉永正夫、宮崎あゆみ、青木真智子、濱島崇、長嶋正實、堀米仁志、高橋秀人、篠宮正樹、緒方裕光、伊藤善也、徳田正邦、久保俊英、立川とも子、郡山暢之、原光彦、岩本眞理、「未成年者、特に幼児、小・中学生の糖尿病等の生活習慣病予防のための総合検診のあり方に関する研究」班. 幼児、小・中学生の心血管危険因子値と本人、保護者の生活習慣との関係. 第35回日本肥満学会、宮崎、2014年10月25日
- (28) 石川伸行、塩野淳子、石踊巧、石橋奈保子、村上桌、堀米仁志. 当院において難治性川崎病に対し Infliximab を使用した9例の検討. 第108回茨城小児科学会、つくば、2015年2月15日

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業
（難治性疾患政策研究事業））研究報告書

研究課題：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

課題番号：H26-難治等（難）-一般-040

研究代表者：堀江 稔 滋賀医科大学内科学講座

研究分担者：住友直方 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科

研究要旨

本研究は、本邦における小児Brugada症候群の特徴、重症度、治療基準を作成することを目的に行なった。9例(平均年齢10.4±5.6歳、男8例；89%、女1例；11%)の小児Brugada症候群で、遺伝子検索を7例(78%)に行い、SCN5Aの遺伝子異常を認めたものは5例(71%)存在した。洞機能不全を4例(44%)、心室頻拍を2例(22%)、心房頻拍を2例(22%)、上室頻拍を1例(11%)に認めた。突然死例はいなかった。成人と同様、小児Brugada症候群も男に多く、種々の心房性不整脈を合併する例が多かった。

1 研究目的

本邦における小児Brugada症候群の特徴を知り、その重症度、治療基準をつくることが本研究の目的である。

2 研究方法

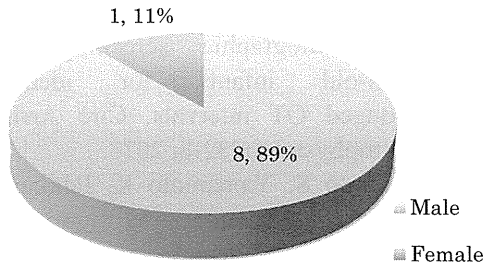
自研例の小児Brugada症候群の、臨床的特徴、治療内容、遺伝子解析の実態、家族歴、予後について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断に当たっては、その必要性、生じうる不利益について、患者及び保護者に充分説明し、文書による同意を得た上で行った。

3 研究結果

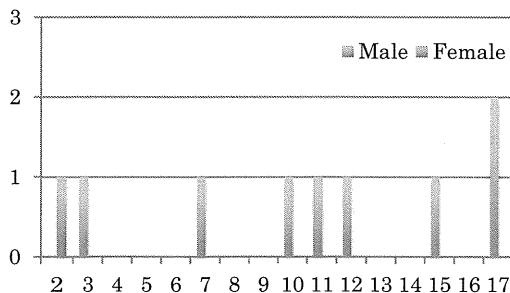
対象は9例(平均年齢10.4±5.6歳、男8例；89%、女1例；11%)である。(図1)



A. 患者発症年齢と性別、家族内発症

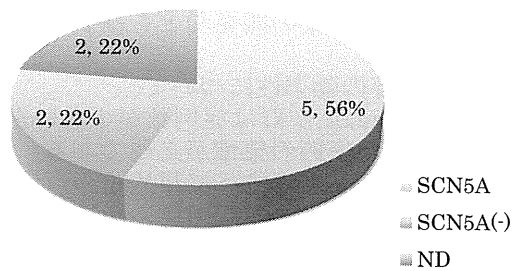
対象の年齢分布を図2に示す。年齢は10歳以上に多かったが、幼児例も存在した。また家族内発症例は、この8家系の内、2家系（25%）に認めた。

図2 年齢分布



遺伝子検索は全体の7例(78%)に行われており、検索が行われた症例の中で、遺伝子異常を認めたものは5例(71%)存在した。この5例はいずれも、SCN5Aの異常であった。

図3 遺伝子異常の割合

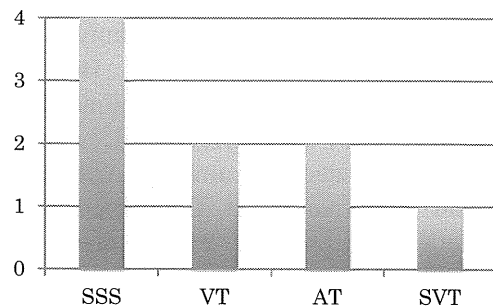


SCN5A：SCN5A異常あり、SCN5A(-)：SCN5A異常なし、ND：遺伝子検査未施行

C. 合併する不整脈

洞機能不全を4例(44%)、心室頻拍を2例(22%)、心房頻拍を2例(22%)、上室頻拍を1例(11%)に認めた。また1例は心室中隔欠損の術後であった(図4)

図4 合併する不整脈



D. 治療

シロスタゾール投与が1例、タンボコールが1例、ICD植込みが2例に行なわれていた。

4 考察

小児のBrugada症候群でもほとんどが男

であった。発症年齢は10歳以後が多かったが、幼児例も存在した。

合併する不整脈は洞機能不全が44%と最も多く、単形性心室頻拍、心房頻拍も22%に認めた。現在まで突然死はいないが、今後の経過観察が必要である。

今後さらなる症例の集積を行ない、本邦における小児Brugada症候群の特徴をまとめたい

5 評価

1) 達成度について

本邦の小児Brugada症候群に関して、されなる症例の集積が必要である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究を発表することにより、小児Brugada症候群の管理・治療に対する指針を示すことができ、学術的にも意義があると考えられる。また本邦の小児Brugada症候群の特徴をまとめることは、国際的にも意義のあることと考えられる。社会的にも若年者の突然死を予防できることは大きな意義があると考えられる。

3) 今後の展望について

今後、長期予後、新たな遺伝子変異の発見、新しい治療薬の開発などを検討していきたい。

4) 研究内容の効率性について

小児Brugada症候群は症例数が少ないため、さらなる症例の集積が必要である。全国に実在する症例をすべて集めるのは困難であり、登録のためのシステムを構築する必要性も考えられる。

6 結論

小児Brugada症候群は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。家族内発症例は25%と少なかった。

1.

F 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of Flecainide on Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm*. 2013;10:542-7.
2. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, Takahashi K, Kishiro M, Shimizu T, Kamiyama H, Sumitomo N: Improvement in non-tachycardia induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a

child with a right-sided accessory pathway. *Heart Vessels*. 28: 802-807, 2013.

3. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y: Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children : a nationwide, population-based Utstein registry study in Japan. *Europace*. 2013;15(9):1259-66
4. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic Background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J*. 77(7): 1705 - 1713, 2013
5. Abe Y, Sumitomo N, Okuma H, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Miyashita M, Kamiyama H, Ayusawa M, Watanabe, M Joo K, Makita N, Horie M: Successful Control of Life Threatening Polymorphic Ventricular Tachycardias by Radiofrequency Catheter Ablation in an Infant. *Heart Vessels*. 29:422-6, 2014.
6. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura N, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6:932-8, 2013.
7. Kunimoto S, Yamamoto K, Ichikawa R, Fukuhara J, Matsumura M, Sumitomo N, Okumura Y, Watanabe I, Hirayama S: Potency of integrating three-dimensional cardiac magnetic resonance imaging into electroanatomic mapping to perform catheter ablation in pediatrics, *J Cardiovasc Mag Resonance*, 15 (Supple 1); M9, 3013
8. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Kofune M, Nagashima K, Mano H, Sonoda K, Nakai T, Kasamaki Y, Hirayama A, Sumitomo N, Nakayama T: Spatial and transmural repolarization, and dispersion of repolarization and late potentials evaluated using signal-averaged vector-projected 187-channel high-resolution electrocardiogram in Brugada syndrome, *J Arrhythmia* 2013;
9. Noto N, Kamiyama H, Karasawa K,

- Ayusawa M, Sumitomo N, Okada T, Takahashi S: Long-term prognostic impact of dobutamine stress echocardiography in patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: A 15-year follow-up study, *J Am Coll Cardiol*, 63(4):337-44, 2014.
10. Dochi K, Watanabe H, Kawamura M, Miyamoto A, Ozawa T, Nakazawa Y, Ashihara T, Ohno S, Hayashi H, Ito M, Sakazaki H, Kawata H, Ushinohama H, Kaszynski RH, Minamino T, Sumitomo N, Shimizu W, Horie M: Flecainide reduces ventricular arrhythmias via a mechanism that differs from that of β -blockers in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythmia* 29(5):255-260, 2013
 11. Mitani Y, Ohta K, Ichida F, Nii M, Arakaki Y, Ushinohama H, Takahashi T, Ohashi H, Yodoya N, Fujii E, Ishikura K, Tateno S, Sato S, Suzuki T, Higaki T, Iwamoto M, Yoshinaga M, Nagashima M, Sumitomo N: Circumstances and Outcomes of Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. *Circ J*. 78:701-7, 2014
 12. Suzuki T, Sumitomo N, Yoshimoto J, Miyazaki A, Hinokiyama K, Ushinohama H, Yasukochi S. Current Trends in Use of Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy With a Pacemaker or Defibrillator in Japanese Pediatric Patients. *Circ J*. 78(7): 1710 - 1716, 2014
 13. Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe, I Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium Channelopathy Underlying Familial Sick Sinus Syndrome with Early Onset and Predominantly Male Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014; 7(3):511-7
 14. Sumitomo N: Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, *J Arrhythmia*, 2014; 28: 428-432
 15. Sumitomo N: Editorial Comment. E1784K Mutation in *SCN5A* Gene and Overlap Syndrome, *Circ J*, 2014; 78(8): 1839 -1840
 16. 阿部百合子, 住友直方: 心室中隔欠損 (心室中隔欠損+大動脈弁閉鎖不全症を含む)、『循環器疾患 最新の治療 2014-2015』、堀 正三、永井良三編、pp213-216、南江堂、2014.2.4
 17. 住友直方: 小児におけるカテーテルアブレーションの適応と手技、インフォームドコンセントのための図説シリーズ「不整脈治療のためのカテーテルアブレーション～エビデンスに基づいた周術期」奥村謙編、pp90-99、医薬ジャーナル社、2014.6.10
 18. 住友直方: 小児不整脈のカテーテルアブレーション、心臓解剖から先天性心疾患治療まで、住友直方編、診断と治療社、2014.6
 19. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、高橋良明、富田 英、長嶋正實、堀米仁志、山内邦昭、阿部勝巳、新垣義夫、上野倫彦、太田邦雄、佐藤誠一、高木純一、立野 滋、檜垣高史：器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン (2013年改訂) , 日本小児循環器学会雑誌29(6)： 277-290, 2013
 20. 住友直方：カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT)、特発性心室細動、特集：わかる心電図一病態に迫る判読のコツ、住友直方 編、小児科診療、76(11): 1795-1803, 2013
 21. 住友直方：刺激伝導系の発達、心臓の成長と不整脈、「HEART's Selection」発達心臓病学、企画：佐地勉、心臓、46(2): 156-161, 2014
 22. 住友直方：先天性心疾患における不整脈治療の最前線、循環器内科、75(1): 52-58, 2014
 23. 住友直方: コラム「基礎疾患を認めない不整脈の管理基準」の改訂、平成 25 年度版学校保険の動向、2014
 24. 住友直方: 小児不整脈の学校生活管理指導ガイドライン(2013)、特集小児循環器領域 up to date、小児科、55(1) :55-54, 2014
 25. 住友直方: 小児循環器専門医のための総説、学校心臓検診、学校生活管理指導表、日本小児循環器学会誌、30(1): 11-21, 2014
 26. 住友直方: 頻拍性不整脈、小児科診療増刊号、77:378-381, 2014
 27. 住友直方: 小児拡張型心筋症における典型的同期不全パターンに関する検討、QT 延長症候群、カテコラミン誘発多形性心室頻拍、突発性心室細動、および若年性突然死例における CALM1、CALM2、CALM3 遺伝子変異の発現分布と発現率、AHA レポート 2013
 28. 住友直方: カテコラミン誘発多形性心

- 室頻拍(CPVT)、QT 短縮症候群(SQTS)「遺伝性不整脈の診断とマネージメント」Expert Consensus Statement を踏まえた遺伝性不整脈の診断とマネージメント、CARDIAC PRACTICE : 25(2);111-117, 2014
29. Naokata Sumitomo: Review. Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, Journal of Arrhythmia, 2014; 30(6) 428-432
 30. Naokata Sumitomo: Editorial Comment. E1784K Mutation in *SCN5A* Gene and Overlap Syndrome, Circulation Journal, 78(8); 1839 – 1840, 2014
 31. 住友直方: 心室頻拍、心室細動「小児疾患診療のための病態生理1 改訂5版」、小児内科;46;366-373, 2014
 32. 住友直方: 小児不整脈の診断ガイドライン、特集:小児循環器診療のいま、小児内科、47(2): 247-254, 2015 学会発表
 1. Sumitomo N: Invited Lecture, APPCS 2014 EP Work Shop Fetal and Neonatal Arrhythmias, Neonatal Atrial Flutter: Acute and long term management, , The 5th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
 2. 住友直方: 特別講演「小児における遺伝性不整脈」、第 23 回 近畿不整脈フォーラム、大阪、2014.7.19
 3. 住友直方: 特別講演「運動と小児不整脈」、第 14 回群馬スポーツ医学研究会、高崎、2014.7.29
 4. 住友直方: 器質的心室頻拍 (先天性心疾患) 日本不整脈学会カテーテルアブレーション関連秋期大会 2013、カテーテルアブレーション研修セミナー、新潟、2014.10.11
 5. 住友直方: 学校健診で注意すべき心電図異常、第 8 回城北不整脈フォーラム、東京、2014.10.24
 6. 住友直方: カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) update、第 7 回お茶の水ハートリズム研究会、東京、2014.10.25
 7. Sumitomo N: Invited Lecture, Ablation of Pediatric Idiopathic Ventricular Tachyarrhythmia, Pediatric Ablation: tips and tricks, 7th Asian Pacific Heart Rhythm Society 2014, New Delhi, India, 2014.10.30
 8. 住友直方: ランチョンセミナー「小児・若年者の遺伝性不整脈」第 159 回日本循環器学会東北地方会、仙台、2014.12.6
 9. 住友直方: 特別講演「学校健診と小児の不整脈」、第 158 回日本小児科学会埼玉地方会、さいたま市、2014.12.7
 10. 住友直方: 特別講演「小児・若年者の致死性不整脈」、北区医師会学術講演会、東京、2015.1.27
 11. 住友直方: 特別講演「小児不整脈治療の進歩」、第 3 回神奈川小児疾患カンファレンス、横浜、2015.1.28
 12. 住友直方: 特別講演「小児の遺伝性不整脈—最近の話題を含めて—」、Arrhythmia Expert Seminar、名古屋、2015.2.13
 13. 三谷義英、太田邦雄、長嶋正實、住友直方: Public access defibrillation の時代の児童生徒の心臓性突然死の防止策 児童生徒の心原性院外心停止の実態と AED の役割、第 117 回日本小児科学会、名古屋、2014.4.13
 14. 神山 浩、鮎沢衛、唐澤賢祐、加藤雅崇、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、阿部修、住友直方、高橋昌里: シンポジウム 14 川崎病既往社における思春期成人期の問題点、川崎病冠動脈障害患者のトランジションと診療システムについて、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
 15. 住友直方: 学術諮問委員会提言シンポジウム、テーマ: 遺伝性不整脈の治療戦略、「小児科領域の遺伝性不整脈に対する薬物療法」、第 31 回日本心電学会、第 29 回日本不整脈学会、東京、2014.7.23
 16. Sumitomo N: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29th Japanese Heart Rhythm Society & 31st Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
 17. 趙 麻未、住友直方、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、福原淳示、市川理恵、鮎沢 衛、日根幸太郎、三澤正弘、大塚正弘、牛ノ濱大也: 心房中隔欠損術後、心室期外収縮に伴う心不全を発症し、カテーテルアブレーションにより改善した幼児例、第 26 回臨床不整脈研究会、東京、2014.1.11
 18. 加藤雅崇、住友直方、趙 麻未、渡邊拓史、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、福原淳示、市川理恵、松村昌治、神山 浩、鮎沢 衛: 房室結節リエントリー頻拍の slow pathway 焼灼後に junctional tachycardia とと思われる頻拍が誘発され診断に苦慮した一例、第 25 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、松本、2014.1.22-24
 19. Kato M, Sumitomo N, Cho A, Watanabe H, Komori A, Okuma H, Abe Y, Fukuhara J, Ichikawa R,

- Matsumura M, Kamiyama H, Ayusawa M, Shouri Takahashi S, Nakamura T, Yokoyama S, Miura M: An infant with Brugada Syndrome with atrial tachycardia, ventricular tachycardia, and sick sinus syndrome, The 5th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
20. Cho A, Sumitomo N, Kato M, Watanabe H, Komori A, Okuma H, Abe Y, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Kamiyama H, Ayusawa M, Hine K, Misawa M, Otsuka M, Ushinohama H: Improvement of cardiac failure after catheter ablation of premature ventricular contraction in a 5-year-old infant with post operation of atrial septal defect, The 5th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
 21. 加藤雅崇、渡邊拓史、大熊洋美、松村昌治、鮎沢衛、住友直方、高橋昌里、金澤剛二、渡邊直樹、泉裕之：肺へモジデローシスを合併した 21 トリソミーの一例、第 117 回日本小児科学会、名古屋、2014.4.11-13
 22. 市川理恵、鮎沢衛、渡邊拓史、大熊洋美、小森暁子、阿部百合子、神山浩、住友直方、岡田知雄、高橋昌里：学校検診により早期発見と介入が可能であった拘束型心筋症の検討、第 117 回日本小児科学会、名古屋、2014.4.11-13
 23. 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、堀米仁志、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生、佐藤誠一、住友直方、白石裕比湖：SIDS に関する 1 ヶ月健診時と 1 年後の環境リスク因子の検討、第 117 回日本小児科学会、名古屋、2014.4.11-13
 24. 渡邊拓史、神山浩、唐澤賢祐、加藤雅崇、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、鮎沢衛、住友直方、高橋昌里：乳児重症左心不全の鑑別診断における心筋血流イメージングの有用性、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
 25. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山浩、鮎沢衛、高橋昌里：QT 延長症候群における当院での管理、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
 26. 阿部百合子、鮎沢衛、加藤雅崇、渡邊拓史、趙麻未、小森暁子、大熊洋美、市川理恵、神山浩、住友直方、伊東三吾：学校管理下の肥大型心筋症による心事故発生状況の変化、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
 27. 堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋美穂、中村昭宏、後藤浩子、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、田内宣生：胎児・新生児期に発症する先天性 QT 延長症候群 3 型の遺伝子型と臨床症状の関連および治療と予後、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.3
 28. 加藤雅崇、鮎沢衛、渡邊拓史、趙麻未、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、神山浩、住友直方：心蘇生後に植込み型除細動器の適応となった学校生徒に関する分析、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.4
 29. 趙麻未、住友直方、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、鮎沢衛：心房中隔欠損術後、心室性期外収縮に伴う心不全を発症し、カテーテルアブレーションにより改善した幼児例、第 50 回日本小児循環器学会、岡山、2014.7.5
 30. Ayusawa M, Kato M, Watanabe H, Chou A, Komori A, Abe Y, Kamiyama H, Sumitomo N: How do we explain the risk of sudden death caused by representative cardiovascular diseases diagnosed by the screening system for school children?, European Society of Cardiology 2014, Barcelona, Spain, 2014.8.30
 31. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡邊拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、神山浩、鮎沢衛、高橋昌里：QT 延長症候群の管理についての検討、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
 32. 熊本崇、住友直方、安原潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、細田隆介、宇野吉雅、柘岡歩、鈴木孝明：先天性心疾患術後の頻拍発作に対する III 群薬の効用について、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
 33. Komori A, Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Abe Y, Jinbo S, Kamiyama H, Sumitomo N, Takahashi S: Analysis of Successful Resuscitation for an Emergency in School Demonstrates Contribution of Teachers and Proposes Issue for Location of Automated External Defibrillator, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16

34. Ayusawa M, Kato M, Chou A, Watanabe H, Komori A, Abe Y, Kamiyama, H Sumitomo N, Takahashi S: Basic Life Support and Defibrillation Are Changing the Prognosis of Hypertrophic Cardiomyopathy in School Students, Resuscitation Science Symposium 2014, Chicago, 2014.11.16
35. 熊本 崇、住友直方、小林俊樹、葭葉茂樹、安原 潤、小島拓朗、清水寛之：Glenn 術後の両側大腿静脈閉塞に対し、右腸骨静脈にステント留置術を行い、アブレーションに成功した心房粗動の一例、第 45 回埼玉不整脈ペーシング研究会、さいたま市、2014.11.22
36. 安原 潤、熊本 崇、清水寛之、小島拓朗、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方、小柳喬幸、山岸敬幸：無脾症候群、二重房室結節に合併した心房頻拍に対し、緊急カテーテルアブレーションを行なった 1 例、第 26 回アブレーション関連秋季大会、新潟、2014.10.10
37. 熊本 崇、住友直方、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、岡 健介：左側自由壁に存在する slow conducting 副伝導路による房室回帰頻拍を認めた乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.28
38. 小野晋、渡邊友博、新津麻子、金基成、西澤崇、柳貞光、上田秀明、住友直方：副伝導路の焼灼に失敗したが、頻拍のコントロールが可能であった Ebstein 奇形の 1 例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
39. 趙 麻未、加藤雅崇、渡邊拓史、小森暁子、阿部百合子、神保詩乃、神山浩、鮎沢 衛、高橋昌里、住友直方：アミオダロンによる肝機能障害のため心室頻拍抑制に難渋した急性心筋炎の乳児例、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
40. 岩本真理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方：学校一次心臓検診の心電図検査の実態（12 誘導心電図 vs 省略 4 誘導心電図）、第 19 回日本小児心電学会、札幌、2014.11.29
41. 小島拓朗、小林俊樹、葭葉茂樹、安原 潤、熊本 崇、清水寛之、住友直方：当院での Target XL Detachable coil の使用経験、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.22
42. 小林俊樹、葭葉茂樹、小島拓朗、清水寛之、安原 潤、熊本 崇、住友直方：肺動静脈瘻に対する coil 閉鎖術－マイクロコイルの進歩に伴う変化－、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.23
43. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、清水寛之、熊本 崇、小島拓朗、住友直方：Fontan candidate における Venovenous shunt (VV shunt) に対する塞栓術－Coil か Vascular Plug (AVP) か－、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.23
44. 熊本 崇、安原 潤、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：カテーテルアブレーション目的のため右大腿静脈閉塞に対しステント留置術を行なった 32 歳成人例、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.23
45. 安原 潤、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：無脾症候群、二重房室結節に合併した心房頻拍に対し、緊急カテーテルアブレーションを行なった 1 例、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.24
46. 葭葉茂樹、小林俊樹、安原 潤、清水寛之、熊本 崇、小島拓朗、住友直方、鈴木孝明、細田隆介、宇野吉雅、枘岡歩、加藤木利行：小児大血管に対する Self-expandable stent 留置、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.24
47. 安原 潤、熊本 崇、小島拓朗、清水寛之、葭葉茂樹、小林俊樹、住友直方：高齢者に対する Amplatzer Septal Occluder 施行後の心不全発症予測因子についての検討、第 26 回日本 Pediatric Interventional Cardiology 学会、大阪、2015.1.24
- 8 知的所有権の出願・取得状況（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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 森田 宏 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

研究要旨: 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。Brugada 症候群で、複数回心室細動発作を有する例で SCN5A 変異陽性は 13%、Ia 群抗不整脈薬は有効であった。QT 延長症候群でトレッドミル試験 abrupt 法は、LQT1、2 で T 波異常を多く検出可能。

A. 研究目的

遺伝性不整脈疾患では疾患毎の遺伝子異常により、様々なリスク評価、治療が提唱されているが、発症については後天的な要因も多く、個々の症例でのリスク評価が重要である。今回、当院の遺伝性不整脈疾患を有する患者 521 名 (QT 延長症候群、Brugada 症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍など) の登録データより頻度の高い Brugada 症候群及び先天性 QT 延長症候群患者での遺伝子型、リスク評価、治療などについて後向き検討をおこなった。

B. 研究方法

1. Brugada 症候群. Brugada 症候群 396 例 (心室細動 41 例) のうち、心室細動による植込み型除細動器の複数回作動 (平均 4.8 回) が認められた 18 例で、平均 2 剤 (1- 5 剤) の抗不整脈薬によるコントロールが必要であった。抗不整脈薬は Ia 群抗不整脈薬 (14 例、quinidine ないし disopyramide)、IV 群抗不整脈薬 (12 例、Bepridil)、ないし併用 (6 例) を要した。

2. 先天性 QT 延長症候群. 先天性

QT 延長症候 15 例 (LQT1 2 例、LQT2 5 例、LQT3 3 例、遺伝子型不明 5 例) の診断・評価のため、トレッドミル運動負荷試験をおこなった。負荷法は漸増性負荷法 (Bruce 法) および急性負荷法 (Abrupt 法) を用いた。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析及びそのデータ取り扱いについては、当院倫理委員会承認を得て、十分な説明を行い、同意書を得て行った。侵襲的な検査についても十分なインフォームドコンセントを行い、同意書を得て施行した。

C. 研究結果

1. Brugada 症候群. SCN5A 変異陽性例は 13% で、Brugada 症候群での一般的な陽性率とほぼ同様で、心室細動の再発とは関連は見られなかった。平均 41 ヶ月の経過観察期間中に、内服コントロール開始後の心室細動の再発率は Ia 群抗不整脈薬で 29%、bepridil 投与群で 67%、併用群で 0% であった。心室細動の年間再発率は Ia 群、bepridil、併用でそれぞれ、7%/年、39%/年、0%/年であった。しかしながら、投薬開始後 1 ヶ月間の発作頻度を検討すると、開始前 1 ヶ月の作動回数が平均 1.5 回であったのに対し、投薬開始後は Ia 群平均 0.01 回/月、bepridil

0.02回/月と著明な減少が見られ、Ia群、Bepridilで有意差は認めなかった。

2. 先天性QT延長症候群. 運動負荷プロトコールによる最大心拍数は違いは見られなかった。負荷後回復期2分目のQTc間隔はBruce法に比較してAbrupt法で行った場合で有意な延長が見られた。また、T波異常の検出率もAbrupt法で高率で、6例で異常T波(notched T波3例、T波交代現象3例)認められた。Notched T波はLQT2例とT波交代現象はLQT1例との関連が認められた。いずれの負荷法でも重篤な心室性不整脈や転倒などの事故発生は見られなかった。

D. 考察

1. Brugada症候群. 心室細動の頻回作動例では内服によるコントロールが必要であり、今回Ia群抗不整脈薬の効果が確認でき、個々の薬剤として、disopyramide、quinidineの有効性には差は認められなかった。Ia群は心室細動発作頻度減少のための第一選択薬になると考えられる。bepridilは長期的な再発率はIa群抗不整脈薬よりも多かったが、発作頻度自体は有意に減少していた。Ia群抗不整脈薬は排尿障害などの副作用があることが知られており、こういった副作用で継続困難な場合、bepridilへの変更も有効であると考えられた。一剤のみでコントロール困難な場合、併用療法も有用であるが、長期的には個々の薬剤の副作用が出やすい可能性もあり、長期継続には注意すべきであると考えられた。

2. 先天性QT延長症候群. QT延長症候群で、運動負荷による波形変化や

リスク評価はこれまでも報告が見られたが、今回、漸増性負荷法と急性負荷法での心電図変化を比較し、急性負荷法で心電図異常の検出率が高いことが判明した。日常生活下では漸増負荷的な労作ばかりでなく、突発的な心拍数上昇を伴う労作も多く、Abrupt法は潜在的な再分極過程異常を顕在化する方法として有用であると考えられた。検出された心電図異常の有無により、治療開始基準、薬剤量調節の判断の一助となる可能性が考えられた。

E. 結論

Brugada症候群で遺伝子変異異常は反復性心室細動との関連性は見られなかった。心室細動発生抑制のためにIa群抗不整脈薬、bepridilとも有効で、前者を第一選択とすべきと考えられた。先天性QT延長症候群ではAbrupt法はQT-T異常の検出率が高く、リスク評価につながる可能性が考えられた。

(F. 健康危険情報 なし)

G. 研究報告

1. 論文発表

(1) Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, Fujii S, Watanabe A, Toyama Y, Yamada T, Doi M, **Morita H**, Ito H. Decreased intrathoracic impedance associated with optivol alert can diagnose increased B-type natriuretic peptide: momotaro (monitoring and management of optivol alert to reduce heart failure hospitalization) study. *Circulation Journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015

- (2) **Morita H**, Zipes DP, Morita ST, Wu J. Isolation of canine coronary sinus musculature from the atria by radiofrequency catheter ablation prevents induction of atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7:1181-1188
- (3) Okamura H, Kamakura T, **Morita H**, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Nishii 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. *Circulation Journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2015;79:310-317.
- (4) Nagase S, Banba K, Nishii N, **Morita H**, Fukushima Kusano K, Ohe T, Ito H. Multifocal premature ventricular contractions and polymorphic ventricular tachycardia caused by purkinje activity with slow conduction in idiopathic ventricular fibrillation. *Intern Med*. 2014;53:725-728
- (5) Nakagawa K, Nagase S, **Morita H**, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*. 2014;11:314-317
- (6) Tokioka K, Kusano KF, **Morita H**, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with brugada syndrome: Combination of depolarization and repolarization abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:2131-2138
- (7) Osawa K, Miyoshi T, Oe H, Sato S, Nakamura K, Kohno K, **Morita H**, Kanazawa S, Ito H. Association between coronary artery calcification and left ventricular diastolic dysfunction in elderly people. *Heart and Vessels*. 2015
- (8) Kubo M, Miyoshi T, Kimura T, Noda Y, Kohno K, Nakamura K, **Morita H**, Ito H. Add-on ezetimibe reduces small dense low-density lipoprotein cholesterol levels without affecting absorption of eicosapentaenoic acid in patients with coronary artery disease: A pilot study. *American Journal of Cardiovascular Drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2014;14:387-392
- (9) Sakatani Y, Miyoshi T, Oe H, Noda Y, Ohno Y, Nakamura K, Saito Y, Osawa K, **Morita H**, Kohno K, Ito H. Pioglitazone prevents the endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion in healthy subjects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2014;64:326-331
- (10) Osawa K, Miyoshi T, Koyama Y, Hashimoto K, Sato S, Nakamura K, Nishii N, Kohno K, **Morita H**, Kanazawa S, Ito H. Additional

diagnostic value of first-pass myocardial perfusion imaging without stress when combined with 64-row detector coronary ct angiography in patients with coronary artery disease. *Heart*. 2014;100:1008-1015

(11) Ohno Y, Miyoshi T, Noda Y, Oe H, Toh N, Nakamura K, Kohno K, **Morita H**, Ito H. Bezafibrate improves postprandial hypertriglyceridemia and associated endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: A randomized crossover study. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:71

(12) Osawa K, Miyoshi T, Koyama Y, Sato S, Akagi N, Morimitsu Y, Kubo M, Sugiyama H, Nakamura K, **Morita H**, Kanazawa S, Ito H. Differential association of visceral adipose tissue with coronary plaque characteristics in patients with and without diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:61

(13) 中川晃志、永瀬 聡、和田匡史、田中正道、西井伸洋、寒川睦子、河野晋久、中村一文、**森田 宏**、草野研吾、伊藤 浩、湯本晃久、向原直木、大江透. 左室側壁心外膜側に不整脈基質が存在すると考えられた J 波症候群の 1 例. 臨床心臓電気生理. 2014; 37:127-135.

2. 学会発表

(1) **Morita H**, Nagase S, Nishii N, Nakagawa K, Ueoka A, Miyoshi A, Kubo M, Ito H. Can family history

of sudden death predict a risk for ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome? 87th AHA Scientific Sessions 2014, Chicago, USA 2014.

(2) Wada T, Nagase S, Nakagawa K, Nishii N, Kohno K, **Morita H**, Nakamura K, Ito H. The significance of complete right bundle branch block in Brugada syndrome. 35th Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm 2014, San Francisco, CA, 2014

(3) **Morita H**, Nagase S, Nishii N, Nakagawa K, Kono K, Ito H. Progressive conduction disturbance promotes onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 35th Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm 2014, San Francisco, CA, 2014

(4) Nakagawa K, Nagase S, Nishii N, Nakamura K, **Morita H**, Ito H. Left Ventricular Epicardial Mapping in a Patient with J wave syndrome. The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. NewDelhi, India, 2014.

(5) **Morita H**, Zipes DP Symposium 11: Arrhythmias in Various Diseases: Lessons from Animal Models. Experimental Model of the Brugada Syndrome. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術集会 東京 2014

(6) Sugiyama H, **Morita H**, Saito D, Nakamura K, Kohno K, Kajiyama A, Shiraki T, Ohe T, Ito H. Prominent J Wave

Manifestation on Surface ECG Unmasked by the Nuss Procedure for Pectus Excavatum. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 東京 2014

(7) **Morita H.**, Nagase S, Nishii N, Miyoshi T, Yoshida M, Sugiyama H, Akagi S, Nakagawa K, Nakamura K, Kono K, Ito H. Progressive Conduction Disturbance Promotes Initial Ventricular Fibrillation Episodes in Patients with Brugada Syndrome. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 東京 2014

(8) Sangawa M, **Morita H.**, Sugiyama H, Nakagawa K, Nishii N, Nagase N, Kohno K, Nakamura K, Ito H, Miura D, Kusano KF, Ohe T. Topics Designated by the JSE Academic Committee. Risk Stratification of Torsades de Pointes, Cardiac Death for Prevention Cardiac Sudden Death in Long QT Syndrome. 第29回日本不整脈学会・第31回日本心電学会合同学術集会 東京 2014

9) Sangawa M, **Morita H.**, Sugiyama H, Nakagawa K, Nishii N, Nagase N, Kohno K, Nakamura K, Ito H, Miura D, Kusano KF, Ohe T. Risk Stratification in Long QT Syndrome Identified Genetic Disorder for Prevention of Torsades de Pointes, Cardiac Death 第29回日本不整脈学会・第31回日本心電学会合同学術集会 東京 2014

(10) Sangawa M, **Morita H.**, Nakagawa K, Nishii N, Nagase S,

Kohno K, Nakamura K, Ito H, Miura D, Kusano K, Ohe T. Genetic and Clinical Aspect of Long QT Syndrome Patients with Torsades de Pointes. 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, 東京 2014

(11) Tachibana M, Sugiyama H, Nishii N, Nakamura K, Nagase S, Ohe T, Ito H, **Morita H.** The impact of the drastic elevation of sympathetic activity in patients with QT prolongation. 36th Annual Scientific Session of the Heart Rhythm Society, Boston, 2015

(12) **Morita H.**, Nagase S, Nishii N, Tachibana M, Ueoka A, Miyoshi A, Kubo M, Ito H. Which Antiarrhythmic Drug Should Be Used as the First-Line Therapy for Reducing Recurrent Ventricular Fibrillation Episodes in Patients with Brugada Syndrome? 36th Annual Scientific Session of the Heart Rhythm Society, Boston, 2015

(13) **Morita H.** Prognostic value of early repolarization pattern in development of VT/VF in ischemic heart disease, hypothermia, etc. Expert Consensus Conference on J Wave Syndromes. Mechanism, Diagnosis, Prognosis, Risk Stratification and Treatment of Brugada and Early Repolarization Syndromes. Shanghai, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

分担研究報告書

ラミンA/C遺伝子関連心筋症の病態解析

研究分担者 牧山 武 京都大学大学院 医学研究科 助教

研究要旨 lamin A/C 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常はラミノパチーと呼ばれる種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈する。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良であり、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、lamin A/C 関連心筋症の病態解明のため、lamin A/C 遺伝子変異が判明している患者の表現型に関して検討を行った。解析の結果、non-missense 変異は、missense 変異例より、早期にまた高率に左室機能低下を来しており、本知見が病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

A. 研究目的

lamin A/C 遺伝子は、核膜の裏打ち蛋白である lamin A, C をコードし、核膜の構造保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たす。本遺伝子異常はラミノパチーと呼ばれる種々の疾患を引き起こし、特に心臓では、拡張型心筋症+心臓伝導障害を呈する。本疾患は、致死性不整脈や重症心不全の合併により予後不良であり、根本的治療法のない難治性疾患である。我々は、lamin A/C 関連心筋症の病態解明のため、lamin A/C 遺伝子変異が判明している患者の表現型に関して検討を行った。

B. 研究方法

lamin A/C 遺伝子変異の判明している発端者 29 例、家系内遺伝子変異キャリアー 7 例において表現型(年齢、性別、伝導障害、心機能低下、致死性心室性不整脈、突然死の家族歴)と変異型(missense 変異、non-missense 変異)の検討を行った。

C. 研究結果

発端者 29 例の変異型は missense 変異 38%、non-missense 変異 62% (nonsense 変異 14%、deletion 変異 42%、insertion 変異 3%、splicing error 3%) であった。missense 変異群、non-missense 変異群の比較にて、伝導障害(洞不全症候群(39% vs 18%)、房室ブロック(61% vs 46%))に差は認めず、左室機能低下が non-missense 変異群で有意に多い結果であった(78% vs 36%, $P < 0.05$)。心室頻拍・心室細動の発症は両群で差を認めなかった。また、心機能低下は、non-missense 群でより早期に発症していた(logrank test $p = 0.029$)。家系内遺伝子変異キャリアー 27 例を加えた、計 56 例の解析でも、心機能

低下は、non-missense 群でより早期に発症する同様の結果を認めた(logrank test $p = 0.014$)。

D. 考察

Lamin A/C 遺伝子関連心筋症の致死性心室性不整脈発症に関わる因子として、269 例の検討にて、非持続性心室頻拍、左室機能低下、男性、non-missense 変異の 4 つの因子が相乗的に関わることが報告されている。(Van Rijsingen et al. JACC 2011) 日本人の症例における本研究では、左室機能低下に non-missense 変異が関わることが示唆される新たな知見が得られた。予後や致死性心室性不整脈との関連は明らかではなかったが、症例数、フォローアップ期間の問題があり、今後の検討課題である。

E. 結論

Lamin A/C 遺伝子関連心筋症患者において、non-missense 変異は、missense 変異例より、早期にまた高率に左室機能低下を来す可能性が示唆された。本知見が病態の把握、患者診療への還元されることが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

1. 論文発表

- ① 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. 2014 May;25(5):522-30. (査読)

- 有)
- ② Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding WG, Toyoda F, Itoh H, Kimura H, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie M. Long QT syndrome type 8: novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace*. 2014 Apr 12. (査読有)
 - ③ 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*. 2014 Jan;25(1):66-73.
 - ④ 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. *Clin Genet*. 2014 Feb 7. (査読有)
 - ⑤ Ohno S, Omura M, Kawamura M, Kimura H, Itoh H, Makiyama T, Ushinohama H, Makita N, Horie M. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace*. 2014 Jan 6. (査読有)
 - ⑥ 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. *Circ J*. 2014;78(4):938-42. (査読有)
 - ⑦ 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*. 2014 Jan;11(1):67-75. (査読有)
 - ⑧ Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Jun;7(3):511-7. (査読有)
 - ⑨ Araki A, Katsuno M, Suzuki K, Banno H, Suga N, Hashizume A, Mano T, Hijikata Y, Nakatsuji H, Watanabe H, Yamamoto M, Makiyama T, Ohno S, Fukuyama M, Morimoto S, Horie M, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology*. 2014 May 20;82(20):1813-21. (査読有)
 - cardiomyopathy-Laminopathy-, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014. (invited speaker)
 - ② 牧山 武: Sudden Cardiac Death Risk Assessment Risk Stratification of Patients with Brugada Syndrome, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014. (invited speaker)
 - ③ 早野 護: A novel SCN10A mutation identified in a patient with familial Brugada syndrome, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014.(poster)
 - ④ Yimin Wuriyanghai: Modelling the long-QT syndrome type 1 caused by splicing mutation KCNQ1-A344A with patient-specific induced pluripotent stem-cell, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014.(poster)
 - ⑤ 西内 英: The Relationship Between the Type of Mutations in lamin A/C Gene and Cardiac Phenotype: Genetic Risk Factor for Dilated Cardiomyopathy, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014.(poster)
 - ⑥ 山本 雄大: Electrophysiological Characteristics and Transcriptional Profiles in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes During a Long-Term Culture Chicago, USA, 11.15-19, 2014 (poster)
 - ⑦ 西内 英: 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 (abstract poster session)
 - ⑧ 早野 護: Cardiac Na⁺ Channel Gene Mutations associated with Dilated Cardiomyopathy, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)
 - ⑨ 西内 英: Recapitulation of Lamin A/C-related Cardiomyopathy Using Patient-specific Induced Pluripotent Stem Cells: A Novel Splicing Mutation in the LMNA Gene, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)
 - ⑩ Yimin Wuriyanghai: Modelling the long-QT syndrome type 1 caused by splicing mutation KCNQ1-A344A with patient-specific induced pluripotent stem-cell, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)
 - ⑪ Yimin Wuriyanghai: Modeling of long-QT syndrome type 1 caused by a splicing mutation using human iPS cells, 第78回日本循環器学

2. 学会発表

- ① 牧山 武: Update in genetics of

会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Oral, Featured research session)

- ⑫ 西内 英: The Relationship Between the Type of Mutations in Lamin A/C Gene and Cardiac Phenotype-Genetic Risk Factor for Dilated Cardiomyopathy-, 第 78 回日本循環器学会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Oral, Featured research session)
- ⑬ 張田 健志: The Association Between the Hereditary Factor of Atrial Fibrillation and the Recurrent Atrial Arrhythmias after Catheter Ablation Therapy, 第 78 回日本循環器学会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Poster)
- ⑭ 早野 護: Cardiac Na⁺ Channel Gene Mutations associated with Dilated Cardiomyopathy, 第 78 回日本循環器学会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Oral)
- ⑮ 佐々木 健一: Modeling Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia using Human Induced Pluripotent Stem Cells: A Promising Tool for Drug Discovery, 第 78 回日本循環器学会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Poster)
- ⑯ 山本雄大: Electrophysiological characteristics of human induced pluripotent stem cell derived cardiomyocytes in a Long-Term culture, 第 78 回日本循環器学会学術集会，東京，3.21-23，2014 (Poster)
- ⑰ 牧山 武: Modeling Inherited Arrhythmias Using Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes and Application in Personalized Medicine, 第 31 回日本心電学会学術集会、第 29 回日本不整脈学会学術大会合同学術集会，東京，7.22-25，2014 (シンポジウム)
- ⑱ 張田健志: A Novel ANK2 Mutation in a Patient with Familial Atrial Fibrillation Detected by Next-generation Sequencing, 第 31 回日本心電学会学術集会、第 29 回日本不整脈学会学術大会合同学術集会，東京，7.22-25，2014 (poster)
- ⑲ 早野 護: A novel SCN10A mutation identified in a patient with familial Brugada syndrome, 第 31 回日本心電学会学術集会、第 29 回日本不整脈学会学術大会合同学術集会，東京，7.22-25，2014 (poster)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

早期再分極症候群の薬物療法に関する研究

研究分担者 渡部 裕 新潟大学医歯学総合病院助教

研究要旨 早期再分極症候群は心室細動から突然死を来す疾患であり、最近提唱された新しい疾患であるために薬物療法は未だ定まっていない。本研究は早期再分極症候群の新しい薬物療法を提示した。

A. 研究目的

早期再分極症候群は心室細動から突然死を来す疾患であり、薬物療法は未だ定まっていない。本研究の目的は本疾患の新たな薬物療法の開発である。

B. 研究方法

国内の共同研究施設から集積した心室細動発作を来し特徴的な早期再分極波形を心電図で認める早期再分極症候群に罹患した症例を対象として、心室細動発作の再発率や薬物療法の効果を検討した。（倫理面への配慮）
保険適応薬物の効果を後ろ向きに解析するために、対象への有害事象はない。

C. 研究結果

国内の研究最多となる50症例（平均年齢44歳、男性44名）を集積した。平均3.5年の経過観察において11例が心室細動発作の再発を来した。発作頻度は4.4/100人年であった。ベプリジルは発作を繰り返す重症3例に投与され1例ではシロスタゾールとの併用下にて、心室細動発作を完全に抑制した。また、ジソピラミドは1例に投与され有効であった。他の様々な抗不整脈薬は無効であった。

D. 考察

本研究では、早期再分極症候群の重症例においてベプリジルが有効であることが示された。早期再分極症候群は心室壁における貫壁性の活動電位波形の違いから心室細動を来すと考えられている。マルチチャンネルブロッカーであるベプリジルは、様々なイオン電流を修飾してこの活動電位波形の違いの改善から心室細動を抑制したことが推察された。

E. 結論

難治性不整脈症候群の一種である早期再分極症候群の重症例においてベプリジルは心室細動発作の予防に有効である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 論文発表
1. Sato A, Watanabe H 他6名
Augmentation of the J wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina. Int J Cardiol. 2014;172:e111-113
2. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, 他18名
Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiol. 2014;172:519-522

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
研究分担者 林 研至 金沢大学循環器内科

研究要旨：2011年に改訂された先天性QT延長症候群（LQTS）改定版について、遺伝子保因者を検出する有用性について検討を行った。QT延長などを認めた132症例（女性72例、平均年齢 18 ± 14 歳）中、53症例に遺伝子変異を認めた。従来の診断基準による遺伝子変異推定の感度は45%（24/53）、特異度は90%（71/79）であったのに対し、改訂版による遺伝子変異推定の感度は89%（47/53）、特異度は76%（60/79）であった。以上よりLQTS診断基準改訂版は、遺伝子変異を認める潜在性のLQTS症例をLQTS確実と診断するのに有用であると考えられた。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群（LQTS）はSchwartzらによって報告された診断基準に基づいて臨床的に診断される。本診断基準は2011年に改訂され、運動負荷後回復期のQTcが新たな評価項目として追加された。本診断基準改定版について、特に遺伝子保因者を検出する有用性について検討を行った。

B. 研究方法

QT延長あるいは/または異常な病歴、家族歴を認め、心精査目的に当院あるいは滋賀医科大学に紹介された症例のうち、運動負荷心電図検査、遺伝子解析を含む精査を行い得た132例（女性72例、平均年齢 18 ± 14 歳）を対象とした。LQTSリスクスコアを従来（1993年）の診断基準と改訂版（2011年）を用いて算出した。また、患者の末梢白血球よりゲノムDNAを抽出し、*KCNQ1*、*KCNH2*、*KCNE1*、*KCNE2*、*KCNJ2*、*SCN5A*のexon領域について遺伝子解析を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、それぞれの大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で承認を得た。

C. 研究結果

①症例の臨床的特徴と心電図

132症例中22%にLQTSの家族歴を認め、19%に心事故（失神あるいは心停止）を認めた。安静時12誘導心電図で54症例（41%）がQTc480ミリ秒以上を示した。

遺伝子解析の結果、53症例（40%）に遺伝子変異を認めた。その内訳は、*KCNQ1*遺伝子変異22症例、*KCNH2*遺伝子変異20症例に、*SCN5A*遺伝子変異を4症例、*KCNE1*遺伝子変異1症例、複合変異6症例であった。

運動負荷心電図では132症例中73症例が負荷後回復期4分においてQTc480ミリ秒以上を示した。運動後回復期にQTc480ミリ秒以上を示した症例の安静時QTcは、QTc480ミリ秒未満の症例と比較し有意に延長していた。遺伝子変異を認めた53症例中44症例（83%）が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であった。*KCNQ1*遺伝子変異を認めた22症例のうち、21症例が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、QTc480ミリ秒未満はわずか1症例であった。一方、*KCNH2*遺伝子変異を認めた20症例のうち、14症例が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、QTc480ミリ秒未満は6症例であった。なお、*SCN5A*遺伝子変異を認めた4症例すべての運動後回復期QTcは480ミリ秒以上であった。

②新旧の診断基準によるLQTS診断

従来の診断基準では40症例（30%）が低い可能性、60症例（45%）が疑い、32症例（24%）が確実と診断された。一方、改訂版では35症例（27%）が低い可能性、31症例（23%）が疑い、66症例（50%）が確実と診断され、確実症例が有意に増加した（ $P < 0.01$ ）。

③LQTS遺伝子変異保因者の頻度と両診断基準による遺伝子変異予測

従来の診断基準で確実と診断された32症例中24症例に遺伝子変異を認め（75%）、改訂版で確実と診断された66症例中47症例に遺伝子変異を認め（71%）、遺伝子変異の頻度は両群で同等であった。一方、従来（1993年）の診断基準で疑いと診断された60症例中27症例に遺伝子変異を認めたのに対し（45%）、改訂版で疑いと診断された31症例中遺伝子変異を認めたのは4症例のみ（13%）であり、両群で有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。