

## 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名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

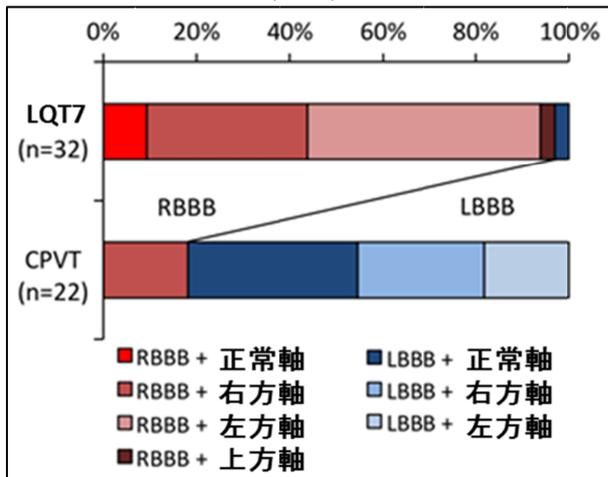
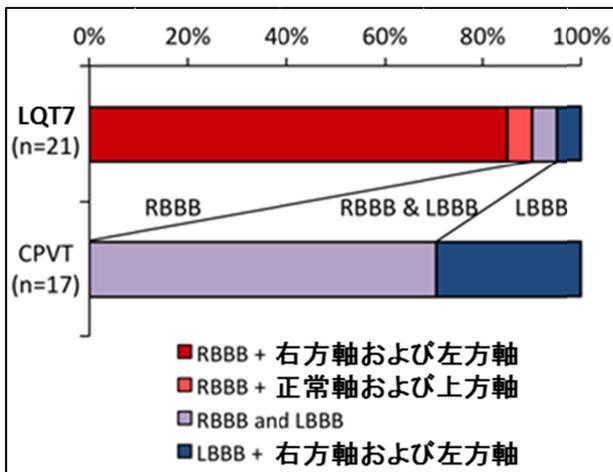


図2. 2方向性VTの形状



#### 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Ca<sup>2+</sup>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. Katsuumi 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, Käåb 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 atratification 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

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、心サルコドーシス、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<sup>1)</sup>。

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(APHRS)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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>、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/APHRS 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もしくは電気的除細動を要した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、心イベント発生群では、非発生群と比較して、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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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および瘢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):1932-63, 2013.

3) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358:2016-2023, 2008.

4) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm.* 10(4):533-9, 2013.

5) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 105: 1342-1347, 2002.

6) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K for J-IVFS investigators. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRS/APHRS Expert Consensus Statement: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm.* 11(10):1716-20, 2014.

2) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sato A, Hoshi T, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction. *Circulation Arrhythm Electrophysiol.* 7: 626-632, 2014.

3) Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M, Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Usui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. *Heart Rhythm.* 11(12):2261-2266, 2014.

4) 奥村 謙, 相澤 義房, 青沼 和隆, 磯部 文隆, 大西 哲, 加藤 貴雄, 清水 昭彦, 新田 隆, 萩原 誠久, 松本 万夫, 村川 裕二, 石川 利之, 岩 亨, 大江 透, 笠貫 宏, 木村 剛, 梅村 純, 草野 研吾, 栗田 隆志, 佐々木 真吾, 志賀 剛, 庄田 守男, 住友 直方, 中里 祐二, 中村 好秀, 庭野 慎一, 平尾 見三, 児玉 逸雄, 田中 茂夫, 日本循環器学会, 日本胸部外科学会/日本人工臓器学会/日本心臓血管外科学会/日本心臓病学会/日本心電学会/日本心不全学会/日本不整脈学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)(解説). 日本心臓血管外科学会雑誌(0285-1474)43巻5号 Page1-21, 2014

### 2. 学会発表

1) Naruse Y, et al. J wave is an independent predictor for the occurrence of life-threatening ventricular tachyarrhythmia in patients with nonischemic cardiomyopathy. The 78<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, May 21-23,

2014.

2) Xu D, et al. Common variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are associated with cardiac conduction disturbance in patients with Brugada syndrome. The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Tokyo, May 21-23, 2014.

**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

**表1. Brugada症候群のICD植込みclass IIa適応症例とclass IIb適応症例の比較: 臨床的背景**

	Class IIa indication n=66	Class IIb indication n=147	p value
性別 (男性)	61 (92%)	138 (94%)	0.70
年齢 (年)	55±15	52±14	0.26
失神の既往	66 (100%)	27 (18%)	<0.0001
心臓突然死の家族歴 (n(%))	16 (24%)	47 (32%)	0.25
心房細動の既往 (n(%))	8 (12%)	20 (14%)	0.77
自然誘発性タイプ1 (n(%))	66 (100%)	70 (48%)	<0.0001
VT/VFの誘発 (n/N (%))	46/60 (77%)	147/147 (100%)	<0.0001
遅発電位陽性 (n/N(%))	36/45 (80%)	91/117 (78%)	0.76
QRS間隔 in V2 (ms)	98±17	97±13	0.88
QTc間隔 in V2 (ms <sup>1/2</sup> )	414±56	406±40	0.52
QRS間隔 in V6 (ms)	97±13	94±14	0.32
J波陽性 (n(%))	4 (6%)	13 (9%)	0.49
フォローアップ期間(month)	67±41	60±31	0.20

**図1. Brugada症候群のICD植込みclass IIa適応症例とclass IIb適応症例の比較: 心イベント回避率**

Class IIb 147 137 112 57 35 22 9 3

( Takagi M, et al. Heart Rhythm. 11(10):1716-20, 2014より改変引用 )

**表2 . 心室頻拍・心室細動あるいは突然死発生に対する単変量・多変量解析**

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
男性	7.711 (1.045–56.916)	0.045		
責任病変：前下行枝	2.193 (0.977–4.922)	0.057		
Killip分類 > I (入院時)	3.319 (1.523–7.232)	0.003	2.746 (1.241–6.073)	0.013
スタチン	0.476 (0.217–1.047)	0.065		
発症48時間以内のVT/VF発生	3.625 (1.453–9.041)	0.006		
左室駆出率<35%	11.994 (5.342–26.932)	<0.001	11.829 (5.157–27.131)	<0.001
退院前心電図での早期再分極	4.234 (1.837–9.760)	0.001	5.370 (2.273–12.687)	<0.001

**図2. 早期再分極所見の有無による心イベント回避率**

ER(-) 1032 928 725 526 415 281 151 66 19 0 0

(Naruse Y, et al. Circ Arrhythm Electrophysiol. 7:626-632, 2014.より改変引用)

## 家族性心房性不整脈の遺伝子基盤に関する研究

研究分担者 蒔田直昌 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 分子生理学 教授

研究要旨 家族性洞不全症候群(SSS)はまれな徐脈性不整脈で、一部の症例に心筋Naチャンネル*SCN5A*やペースメーカーチャンネル*HCN4*の遺伝子変異が報告されているが、多くの症例では原因が未解明である。近年のゲノムワイド関連解析から心房型ミオシン重鎖遺伝子*MYH6*がSSSに関与していることが明らかとなり、本研究室ではSSS患者に新たな*MYH6*遺伝子変異を見出した。本研究ではこの*MYH6*変異がサルコメアの異常を介して心房筋の電気伝導を障害し、洞結節のexit blockによってSSSを発症するという新たな疾患メカニズムを明らかにした。候補遺伝子解析によって遺伝子変異が同定されないSSS患者を対象に、心疾患関連459遺伝子をターゲットとするのエクソンキャプチャーで網羅的遺伝子解析を行ったところ、新たな原因遺伝子Xを見出した。その分子機序は既知の原因遺伝子とは異なるものであると推測され、網羅的遺伝子解析が新たな遺伝性不整脈の分子機序解明に有効であることが示された。

### A. 研究目的

洞不全症候群(sick sinus syndrome; SSS)は一般に器質的心疾患や加齢に伴って発症する、比較的頻度の高い上室性不整脈疾患である。しかし一部の患者では、家族内発症や若年発症が見られ、その病態に遺伝子異常の関与が示唆されている。これまで候補遺伝子解析によって、心筋Naチャンネル(*SCN5A*)やペースメーカーチャンネル(*HCN4*)などが原因遺伝子として同定された。また、最近のゲノムワイド関連解析(GWAS)から、心房型 ミオシン重鎖遺伝子*MYH6*がSSSの疾患感受性遺伝子であることが解明された。この結果を基に我々は日本人SSS患者1名に新規欠損変異を見出した。しかしサルコメア関連遺伝子が洞機能不全をもたらすメカニズムは不明である。また*SCN5A*・*HCN4*・*MYH6*などの変異が見つからない家族性SSS症例はいまだ多く、次世代シーケンサーを使った網羅的遺伝子解析によって、未知の原因遺伝子変異と疾患メカニズムが提起されることが期待される。

本研究の目的は、1)我々が日本人SSSに同定した新規*MYH6*変異の機能解析を行うこと、2)家族性SSSの網羅的遺伝子解析によって新規分子病態を探索することである。

### B. 研究方法

*MYH6*変異が心拍数に与える影響は、ゼブラフィッシュを用いて解析した。ゼブラフィッシュの内因性*myh6*をノックダウンするために開始コドン

的したモルフォリノ(*MYH6*-ATG-MO)を作成し、*MYH6*-ATG-MO単独、またはヒト野生型・変異*MYH6* RNAとともにゼブラフィッシュ受精卵に注入し、48時間後に孵化後の心拍数を測定した。

*MYH6*変異が心房筋の伝導速度に与える影響をみるために、マウス心房筋細胞HL-1へ*MYH6*プラスミドを遺伝子導入し、G418耐性安定発現細胞を得、それを64点多電極アレイ上に撒き、電気刺激の伝導速度を検討した。

また、家族性SSSの網羅的遺伝子解析は、インフォームドコンセントの得られた家族性SSS発端者30症例を対象に、末梢血ゲノムDNAを抽出し、心機能・心疾患関連459遺伝子の全エクソンを濃縮するカスタム遺伝子パネルを作成し、次世代シーケンサーを用いて網羅的にシーケンス解析を行った。十分なdepthとcoverageを持った有効なシーケンスであったことを確認したのち、日本人多型データベースなどに登録のあるバリエーションを除外し、サンガー法を用いて確認を行った。また家族例については同様にサンガー法でシーケンスを行い、家系内集積が確認されたものを新規変異とした。

### (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)に準拠して実施した。

### C. 研究結果

## 1. MYH6変異と機能異常

最近のGWASから、MYH6の多型が安静時心拍数やSSSの発症の危険性と関連することが明らかにされている。これらの知見を基に、家族性SSS患者の中にMYH6変異キャリアがいると推測し候補遺伝子検索を行ったところ、ペースメーカーを植え込んだ62歳女性のSSS発症者に、in-frame 3塩基欠損変異(delE933)を同定した(論文1)。サルコメアの構造機能調節に必須のミオシン結合タンパクC(MyBP-C)との免疫沈降実験から、MYH6-delE933はMYPB-Cとの機能的結合を修飾すること、MYH6-delE933を過剰発現させた新生児ラット心筋細胞ではサルコメア構造が破壊されたことから、心筋細胞のサルコメア構造の機能連関を乱すことがMYH6変異のSSS発症メカニズムであると推測した。

このMYH6変異が洞機能を傷害することを*in vivo*で確認するため、ゼブラフィッシュに内因性*myh6*のノックダウン単独、または野生型・変異ヒトMYH6の過剰発現との組み合わせを行い、48時間後に個体の心拍数をした。*myh6*のノックダウン単独では徐脈が確認されたが、野生型ヒトMYH6を過剰発現させた個体では*myh6*が補償され、無処置の個体と同等の心拍数を示した。しかし変異ヒトMYH6の過剰発現は*myh6*の補償効果はなく、無処置の個体よりも有意に脈拍数は少なかった。以上の*in vivo*データから、MYH6欠失変異delE933は心拍数に関して機能喪失型変異であることが明らかになった。

次に、delE933が心房筋の電気生理学的特性に与える影響を調べるために、ヒトMYH6の安定発現HL-1細胞を64点電極上にシート状に培養し、細胞間刺激伝導に与える影響を観察した。その結果、delE933-MYH6を発現したHL-1細胞では刺激伝導速度が有意に低下していることが分かった。洞房結節の中心部にはサルコメアがあまり存在しないことを考え合わせると、MYH6変異は洞房結節周囲の心筋サルコメアに構造異常をおこし、洞結節からの活動電位が周囲に伝播されるのを機能的にブロックする(exit block)と推測された。

## 2. 原因が未解明の家族性SSS症例に対する網羅的遺伝子スクリーニング

これまでの候補遺伝子解析で変異が見つからない日本人SSS患者30名に対して、459個の心疾患関連遺伝子の網羅的変異検索を行った。既知遺伝子であるHCN4(1例)、MYH6(2例)以外に、新規原因遺伝子X(1例)と転写因子TBX5(2例)に変異を同定した(未発表)。遺伝子Xの変異が同定された家系は、3世代に渡る濃厚な家族性SSSで罹患者を持つ家系だった。Xは洞房結節や房室結節に発現し、心筋細胞間刺激伝播に関与するタンパクをコードすることから、その機能喪失型変異はSSSを説明するものであると思われる。また今回変異を見出したアミノ酸部位は、この遺伝子ファミリーを通じて保存されたアミノ酸部位であり、既にファミリー内の他の分子の結晶構造解析が

ら、この部位がXタンパクの機能に重要な部位であることが判明している。遺伝子X変異は既知の原因遺伝子であるSCN5Aなどとは生理学的役割が異なることから、新たな家族性SSSの病態メカニズムを提起しうる技術としての次世代シーケンサーの有効性が示された。

## D. 考察

本研究により、サルコメア構造を傷害するMYH6遺伝子変異が心房筋の電気伝導特性を変化させることがSSS発症基盤であると推測された。MYH6は心房中隔欠損の原因遺伝子としても知られており、その変異体は今回の欠失変異と同様に心筋サルコメアを破壊することが報告されていることから、サルコメアの形成維持異常という一つの細胞表現型が心臓の発生異常と刺激伝導異常という2つの異なる疾患表現型に結びつくかも知れない。今後もMYH6変異例の集積を継続し、発生異常と刺激伝導異常の関係について検討を行いたい。

心機能・心疾患関連459遺伝子を対象とした網羅的遺伝子スクリーニングにより新規原因遺伝子Xを見出すことができ、新たなSSS分子病態を提示する機会を得た。しかし、今回のスクリーニングでも原因遺伝子を断定できない例が多く存在することも確認された。これらの例では、対象とした459遺伝子以外に異常があることも考えられるが、現在までに得ているシーケンスデータの中に異常があるかも知れない。しかし生物学的な意義や知見が乏しいものが多く、完全に病因因子として焦点を当てるには至っていない。このような例に対しては生物学的知見の集積と同時に、より多くの患者を集め、遺伝子解析を実施することによって、疾患発症における負荷因子となっているか検証する必要がある。

## E. 結論

SSSの新たな分子基盤として、MYH6変異による心房筋サルコメアの破壊が心房筋電気伝導速度を変えを見出した。また新たな原因遺伝子Xを見出すことができ、網羅的遺伝子スクリーニングの有効性が示唆された。

## G. 研究発表

### G-1. 論文発表

- Ishikawa T, Jou CJ, Nogami A, Kowase S, Arrington CB, Barnett SM, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, Makita N. A novel mutation in the  $\alpha$ -myosin heavy chain gene is associated with sick sinus syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*; in press
- 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*; 511-7, 2014
3. ○Makita N, Yagihara N, Crotti L, Johnson CN, Beckmann BM, Shigemizu D, Lichtner P, Ishikawa T, Aiba T, Homfray T, Behr ER, Klug D, Denjoy I, Mastantuono E, Theisen 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, Bhuiyan ZA, Shimizu W, Watanabe H, Chazin WJ, George, AL Jr. Novel calmodulin (*CALM2*) mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. *Circ Cardiovasc Genet*; 7; 466-74, 2014
  4. ○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*. 16,1646-54, 2014;
  5. ○Katsuumi 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*. 17,519-22, 2014
  6. ○Yoshida M, Ando S, Chishaki A, Makita N, Hasegawa Y, Narita S, Momii H, Kadokami T. Normal dose of pilsicainide showed marked negative inotropic effects in a patient who had no underlying heart disease. *J Arrhythmia* 30, 68-70 2014
    7. ○Hasegawa K, Ohno S, Itoh H, Makiyama T, Aiba T, Nakano Y, Shimizu W, Matsuura H, Makita N, Horie M. A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome. *J Arrhythmia*. 2014;30:161-166.
    8. ○Kusumoto S, Kawano H, Makita N, Ichimaru S, Kaku T, Haruta D, Hida A, Sera N, Imaizumi M, Nakashima E, Maemura K, Akahoshi M. Right bundle branch block without overt heart disease predicts higher risk of pacemaker implantation: The study of atomic-bomb survivors. *Int J Cardiol*. 2014;174:77-82.
  9. ○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 tachycardia by radiofrequency catheter ablation in an infant. *Heart Vessels*. 2014;29:422-426.
  10. ○Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Molecular mechanisms of heart failure progression associated with implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular tachyarrhythmias. *J Arrhythmia*. 2014;30:235-241.
  11. 辻幸臣, 蒔田直昌. 重症不整脈 electrical storm : 基礎研究からのアプローチ. 長崎市医師会報 2014;48:7-11.
  12. 清水渉, 蒔田直昌, 堀江稔, 相庭武司. わが国における遺伝性不整脈診断・治療の今後の展望 -欧米との違いも含めて. *CARDIAC PRACTICE*. 2014;25:65-72.
  13. 蒔田直昌. 遺伝性不整脈の遺伝子診断の歴史. 呼吸と循環. 2014;62:827-831.
- G-2. 学会発表
1. Wileyeratne YD, Muggenthaler M, Tanck M, Schott JJ, Kyndt F, Probst V, Borggreffe M, McKeown P, Veltmann C, L C, Schwartz P, Sharma S, N M, D R, Behr ER. Genetic modifiers in carriers of the SCN5A E1784K mutation with variable phenotypic expression - Long QT3 / Brugada syndrome overlap disease. British Cardiovascular Society annual meeting. 2014.
  2. 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. European Society of Cardiology 2014. 2014.
  3. Muggenthaler M, Tanck MW, Schott JJ, Kyndt F, Borggreffe M, McKeown P, Makita N, Schwartz P, Roden D, Behr ER. Genetic modifiers in the long QT3/Brugada overlap-syndrome caused by E1784K. European Society of Cardiology 2014. 2014.
    4. Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Egashira T, Kuroda Y, Tanaka A, Makita N, Kurokawa J, Furukawa T, Fukuda K. Na<sup>+</sup> Channel beta-subunit affects the phenotype in long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
    5. 白石亜季, 深江学芸, 森内拓治, 坂口能理子, 古島早苗, 森永芳智, 蒔田直昌, 前村浩二, 柳原克紀. Brugada 症候群と QT 延長症候群のオーバーラップを認めた一症例. 第 59 回日本臨床検査医学会 九州支部. 2014.
    6. Nakano Y, Toshisige M, Ochi H, Tokuyama T, Sairaku A, Oda N, Kajihara K, Uchimura Y, Fujiwara M, Watanabe Y, Kawazoe H, Motoda C, Matumura M, Oda N, Aiba T, Watanabe H, Shimizu W, Horie M, Makita N, Chayama K, Kihara Y. Nonsynonymous Polymorphism in Semaphorin 3A is a New Genetic Risk Factor for Human Idiopathic Ventricular Fibrillation. 第 78 回日本循環器学会. 2014.

7. Xu D, Murakoshi N, Nogami A, Makita N, Sekiguchi Y, Igarashi M, Isaka Y, Kurosaki K, Kowase S, Naruse Y, Aonuma K. Common Variants at SCN5A, SCN10A, and HEY2 are Associated with Cardiac Conduction Disturbance in Patients with Brugada Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014
8. 蒔田直昌, 関明子. 家族性心臓伝導障害家系に同定された coonexin40 の遺伝子変異と機能異常. 第 91 回日本生理学会大会. 2014.
9. 稲田慎, ダニエル・トシオ・ハーレル, 原口亮, 芦原貴司, 蒔田直昌, 中沢一雄. ギャップ結合変異を有するプルキンエ線維から発生する心室性不整脈に関するシミュレーション研究. 第 91 回日本生理学会大会. 2014.
10. Inada S, Harrell DT, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Nakazawa K. A Gap Junction Mutation Expressed in the Purkinje Network and Lethal Ventricular Arrhythmias -A Simulation Study-. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
11. Hu D, Zhang J, Li Y, Gollob M, Healey J, Harrell DT, Makita N, Abe H, Sun Y, Zhang L, Yan G, Mah D, Walsh E, Leopold H, Giustetto C, Gaita F, Martinez HB, Antzelevitch C. The Spectrum of Most Frequent Mutation in Short QT Syndrome. 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014.
12. Sonoda 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. 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014
13. Sonoda K, Watanabe H, Sato A, Yagihara N, Hasegawa K, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Ashihara T, Horie M, Makita N, Minamino T. Mutations in SCN5A Associated with Monomorphic Ventricular Tachycardia, Conduction Disease, and J-Wave Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
14. Katsuumi G, Watanabe H, Chinushi M, Fukae S, Noda T, Ohkubo K, Nogami A, Hosaka Y, Oda H, Sato H, Okabe M, Aizawa Y, Kimura A, Makiyama T, Horie M, Maemura K, Makita N, Minamino T. Efficacy of Bepridil to Prevent Ventricular Fibrillation in Early Repolarization Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
15. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Harrell D, Tsuji Y, Arimura T, Kimura A, Makita N. A novel cardiac alpha-myosin heavy chain (MYH6) mutation impairing sarcomere structure responsible for familial sick sinus syndrome European Society of Cardiology 2014. 2014.
16. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Arimura T, Kimura A, Makita N. A Novel Cardiac a-Myosin Heavy Chain (MYH6) Mutation Associated with Familial Sick Sinus Syndrome Altering Sarcomeric Organization. 35th Annual Scientific Sessions, Heart Rhythm. 2014.
17. Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin -dependent Protein Kinase II in Atrial and Ventricular Remodeling and Arrhythmias. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014
18. 辻幸臣, 蒔田直昌. 心室細動成立に果たすカルモジュリンキナーゼの役割とは?. 第 91 回日本生理学会大会.
19. 蒔田直昌. 致死性不整脈の分子病態に関する新展開. 第 91 回日本生理学会大会. 2014..
20. Tsuji Y, Ishikawa T, Makita N. Electrical Storm in Inherited Arrhythmia Syndromes. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
21. Makita N. Paradigm Shifts in the Genetics of Inherited Arrhythmias Brought on by High-throughput Sequencing and Genome-wide Association Studies. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
22. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Harrell DT, Arimura T, Tsuji Y, Kimura A, N. M. A Novel Mutation in Atrial Myosin Heavy Chain Coding Gene MYH6 Causes Sick Sinus Syndrome. 第 29 回日本不整脈学会・第 31 回日本心電学会合同学術大会. 2014.
23. Ishikawa T, Nogami A, Kowase S, Arimura T, Kimura A, Makita N. A Novel Mutation in Atrial Myosin Heavy Chain Coding Gene MYH6 Causes Sick Sinus Syndrome. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
24. Ishikawa T, Makita N. Genetic Basis of Familial Sick Sinus Syndrome. International Symposium of Inherited Arrhythmias 2014. .
25. Furukawa T, Okata S, Yuasa S, Suzuki T, Makita N, Kurokawa J, Egashira T, Yamakawa H, Seki T, Aizawa T, Hashimoto H, Kuroda Y, Tanaka A, Yae K, Murata M, Aiba T, Shimizu W, Horie M, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease Modeling Using iPS Cells. 第 78 回日本循環器学会. 2014.
26. Inada S, Harrell DT, Haraguchi R, Ashihara T, Makita N, Nakazawa K. Ventricular arrhythmias generated from purkinje fiber network with gap junction mutation - A simulation study - . 多階層

生体機能学 終了記念シンポジウム. 2015.

27. 蒔田直昌. 心臓イオンチャネルの遺伝子異常と機能破綻の分子基盤. 多階層生体機能学 最終成果報告会 2015.
28. Makita N, Ishikawa T, Schott JJ, Bezzina CR. Emerging link between genetic variations of sodium channels and susceptibility to lethal arrhythmias. 第 88 回日本薬理学会. 2015.

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)  
石川泰輔（長崎大学）

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

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学 循環器内科 主任教授

研究要旨 致死性不整脈により心臓突然死をもたらす遺伝性不整脈疾患の中で、カテコラミン誘発性多型性心室頻拍（CPVT）は発症が若年であることが多く、頻度の少なさゆえに、その診断・治療、遺伝子背景についての検討はまだ十分になされていない。当院におけるCPVTと診断された症例のうち、リアノジン受容体の変異が発見された3例について、臨床像、薬物治療、遺伝子変異による病態の検討を行ったのでここに報告する。

A．研究目的

カテコラミン誘発性多型性心室頻拍（CPVT）は、きわめて稀な疾患であるため、その病態と遺伝子背景、適切な治療法については検討の余地がある。この研究の目的は、CPVTの症例において、その症状、薬物及びデバイス治療、遺伝子背景と病態について検討し、診断・治療についての一助とすることである。

B．研究方法

当施設循環器内科・循環器小児科に通院中のCPVTの症例について、発症年齢、薬物治療、ICD植込みの場合作動の有無、合併する不整脈、遺伝子変異などについて比較検討した。CPVTの診断基準は以下の通りとした。

3頻拍以上、2種類以上のQRS波形を持つ心室頻拍（VT）がカテコラミンまたは運動負荷で誘発され、電解質異常、心筋症、虚血性心疾患など多型性心室頻拍の起こり得る病態が存在せず、QT延長症候群、Brugada症候群などが否定されたもの。

<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）に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出する。個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする匿名化を行った。患者に遺伝子異常が確認され、患者の血縁者についても遺伝子検索をする必要がある場合には、十分な説明と同意を得て検査を行った。必要な場合には、遺伝子カウンセリングを行った。

C．研究結果

症例1．8歳男性。4歳時、保育園でリレーの練習で列に並んでいた時に意識消失。近医（小児科）からの紹介で当院受診、ホルター心電図で2方向性心室頻拍（bdVT）を認め、CPVTの疑いで入院。ピソプロロールの内服を開始し、VTは消失したが、心室性期外収縮（PVC）が消失しないため、ピソ

プロロールの増量及びフレカイニドの内服を開始した。その後多源性PVCは運動制限下で5-6/dayと少なく抑えられている。しかし運動制限が守れなかった際にはやはりホルター心電図でPVC、VTがみられる。RYR2遺伝子の変異（Exon 8, D179N, アミノ末端）あり、両親には変異なし。

症例2．27歳男性。11歳時、プールで水泳中に意識消失。翌年再び水遊び中に意識消失し、救急搬送された。ホルター心電図で多源性PVCと徐脈、トレッドミルで運動負荷時PVCが多いことからCPVTと診断され、プロプラノロール内服を開始した。15歳時、服薬を忘れて走った後で意識消失した。18歳で小児科から内科へ紹介され、ピルジカイニドを追加された（他医のため詳細不明）。20歳時、ホルター心電図で心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、多源性VTあり、ICD植込みを施行したが、適切作動はなし。発作性心房細動によるICDの頻回不適切作動があり、22歳時、肺静脈隔離術を施行。翌年、心房細動が再発し再度肺静脈隔離術施行し、その後持続する心房頻拍に対しアブレーションを試みるも不成功。その後はピソプロロールのみ服用で心拍数60台となった。RYR2遺伝子変異はExon 100 V4771I、poreに近いouter helixに位置する。

症例3．46歳女性。8歳時、プールで意識消失。その後何回か運動時の失神があり、てんかんの疑いで抗てんかん薬を内服した。しかし、運動負荷心電図でPVCが出現したため、11歳時、当院を紹介受診。心筋生検で心筋細胞の肥大、配列異常、核の変性、線維化があり、心筋疾患が示唆される。EPSでは異常なく、プロプラノロールを内服開始した。24歳時、プロプラノロール内服下のホルター心電図で多源性PVC、nsVT（3連発）を認めた。42歳時、faintnessあり入院精査、ボスミン負荷ではPVC、VT出現なし、トレッドミルではHR70以上で多源性PVCの2段階脈が出現、運動終了後HR40台以下でjunctional rhythmが出現、2-3秒のpauseが頻発した。SSSの診断でペースメーカーまたはICD植込みを勧めたが本人が拒否し、プロプラノロールからフレカイニドへの置換を試みたが徐脈のため一旦断念した。その後、本人の承諾があつてICD植込みを行い、プロプラノロールにフレカイニドを追加した。適切作動なし。RYR2遺伝子変異はアミノ末端（Exon14、S415R、ア

ミノ末端)。

#### D. 考察

当院通院中のCPVT3例について、その病状と検査結果、治療経過、遺伝子変異について検討した。発症年齢は4歳から11歳、いずれも失神、多源性PVCを認め、運動によりPVCが増加、または多型性心室頻拍が出現する。β遮断薬は全例に、フレカイニドは2例に投与されたが1例は徐脈のため一度断念した。ICDは小児の1例以外の成人2例に植込みを行い、植込み後の適切作動はみられていない。RyR2遺伝子変異は全例に認められ、うち2例はアミノ末端に、1例はチャンネルポアに近いouter helixであった。

現在の不整脈ガイドラインでは、CPVTに対する薬物治療としてβ遮断薬のみは欧米及び日本でclassIに分類される。日本循環器学会のガイドラインではCaチャンネル遮断薬(ベラパミル)がこれに追加されている。CPVT症例では、リアノジン受容体を介したSRからのCa放出が過剰で、その結果Na-Ca exchangerが活性化され、細胞内に流れ込む内向き電流により遅延後脱分極(DAD)が発生してPVCを発生させる。フレカイニドはRyRのチャンネルを直接抑制することでDADを抑制し、PVCやVTを抑制すると考えられ、近年国際研究によりCPVTの治療薬剤として有効性が報告されている薬剤である。フレカイニドが治療薬剤としてガイドラインに追加される日は近いと思われる。

また、CPVTにはSSSなどの徐脈性不整脈、またAF、ATなどの頻脈性不整脈が合併することも報告されているが、当院でも症例2に頻脈性不整脈、症例3に徐脈性不整脈を認めている。前者はICD植込み後の不適切作動の原因となる可能性があり、アブレーションなどの適切な処置が必要である。また、徐脈性不整脈はβ遮断薬、Caチャンネル遮断薬、I群薬を投与する際に障害となり、導入の前に人工ペースメーカーやICDの植込みが必要となる。

生活指導として、特に若年者には運動制限が大切である。服薬を遵守していても運動制限が守れなければ、susVTを起こすきっかけとなる。児童においては両親と共に本人にも運動制限についてよく説明し、低年齢の時から習慣づける必要がある。

遺伝子背景については、以前より世界的に多くの報告がなされている。RyR2分子は、Naチャンネルと似た構造の分子が4個集合してできている4量体である。当院でみられたアミノ末端の変異(2例)は、隣り合うドメイン同士との結合に異常が生じる結果、分子全体の構造そのものが変化している可能性がある。また、outer helixと呼ばれるポアに近い膜貫通領域の変異は、チャンネルのポアの構造や透過性に変化が生じていることが推測される。いずれも細胞やモデル動物を用いた機能解析が必要と思われる。

#### E. 結論

当院通院中のCPVTの3症例の臨床像と遺伝子背景について報告した。CPVTの治療には、β遮断薬が第一選択とされるが、フレカイニドが今後有用な薬剤としてガイドラインに追記される可能性がある。ICDは突然死予防に有効と考えられているが、頻脈性不整脈を合併する症例では不適切作動が原因となることがあり、アブレーション治療を積極的に併用していく必要がある。生活指導では運動制限が最も重要である。リアノジン受容体の遺伝子変異につ

いては多くの報告があるが、当院の症例でみられたアミノ末端の遺伝子変異は隣り合うドメイン同士との結合の変化による分子構造の異常に、チャンネルポア近くにある変異では、チャンネル機能の異常に、それぞれ関与していることが推測された。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kato K, Ejima K, Fukushima N, Ishizawa M, Wakisaka O, Henmi R, Yoshida K, Nuki T, Arai K, Yashiro B, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with severely impaired left ventricular systolic function. *Heart Vessels*. (in press.) 2015.
2. Matsuura K, Kodama F, Sugiyama K, Shimizu T, Hagiwara N, Okano T. Elimination of remaining undifferentiated induced pluripotent stem cells in the process of human cardiac cell sheet fabrication using a methionine-free culture condition. *Tissue Engineering Part C: Methods*. 21(3) 330-338. 2015.
3. Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N. Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. *Journal of Arrhythmia* (in press.) 2014.
4. Seki A, Nishii K, Hagiwara N. Gap junctional regulation of pressure, fluid force, and electrical fields in the epigenetics of cardiac morphogenesis and remodeling. *Life sciences*. pii: S0024-3205(14)00902-3. 2014.
5. Fukushima K, Fukushima N, Ejima K, Kato K, Sato Y, Uematsu S, Arai K, Manaka T, Takagi A, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Left Atrial Appendage Flow Velocity and Time from P-Wave Onset to Tissue Doppler-Derived A' Predict Atrial Fibrillation Recurrence after Radiofrequency Catheter Ablation. *Echocardiography* (in press.) 2014.
6. Ejima K, Kato K, Arai K, Fukushima K, Fukushima N, Suzuki T, Yoshida K, Nuki T, Uematsu S, Hoshi H, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Impact of atrial remodeling on the outcome of radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation Journal* 78(4): 872-877. 2014.
7. Fukushima N, Tsurumi Y, Jujo K, Gomita K, Sekiguchi H, Honda A, Yumino D, Kawana M, Hagiwara N. Impact of myocardial reperfusion status on QT dispersion after successful recanalization of the infarct-related artery in acute myocardial infarction. *Journal of interventional cardiology*. 27

(3):252-259. 2014.

8. Yashiro B, Minami Y, Terajima Y, Hagiwara N. Prognostic difference between paroxysmal and non-paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiology*. 63(6):432-437. 2014.
9. Ejima K, Arai K, Suzuki T, Kato K, Yoshida K, Nuki T, Suzuki F, Uematsu S, Gomita K, Hoshi H, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Long-term outcome and preprocedural predictors of atrial tachyarrhythmia recurrence following pulmonary vein antrum isolation-based catheter ablation in patients with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 64(1-2):57-63. 2014.

## 2. 学会発表

1. Suzuki A, Shiga T, Yoshida K, Suzuki T, Manaka T, Shoda M, Nakai K, Kasanuki Hiroshi, Hagiwara N. Proarrhythmic effect of cardiac resynchronization therapy and transmural dispersion in patients with nonischemic heart failure. ESC Congress 2014. 8.31. Barcelona, Spain.
2. Nakai K, Itoh M, Suzuki A, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. Significance of interleaved difference of tpeak-end intervals and t-wave current density alternans in long QT syndrome with icd implantation. ESC Congress 2014. 9.1. Barcelona, Spain.
3. Aiba T, Makimoto H, Makiyama T, Watanabe H, Hayashi K, Nakano Y, Miyauchi Y, Morita H, Aonuma K, Hagiwara N, Fukuda K, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Tanaka T, Sekine A, Shiraishi I, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Mmakita N, Horie M, Shimizu W. Diverse Gender Difference of Arrhythmic Risk in Patients With Congenital Long QT Syndrome: From Japanese Conge-

nital LQTS Multicenter Registry. American Heart Association Scientific Session 2014 (AHA) 11.16. Paris, France

4. Gomita K, Katoh K, Ejima K, Fukushima K, Hayashi K, Saito C, Yoshida K, Arai K, Manaka T, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. A Comparison Between Left Appendage Morphologies on Left Appendage Flow Velocity in Patients with Atrial Fibrillation. American Heart Association Scientific Session 2014(AHA) 11.18. Chicago, USA.

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業  
（難治性疾患克服研究事業））事後評価用報告書

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：所属機関 滋賀医科大学

氏名 堀江 稔

研究分担者：所属機関 慶應義塾大学

氏名 福田 恵一

所属機関 慶應義塾大学

氏名 湯浅 慎介、相澤 義泰

## 1 研究目的

遺伝性不整脈疾患の突然死の原因の病態解明および早期診断、有効な治療法の検索を目的とする。当該疾患の患者において原因遺伝子を同定した上で、疾患特異的iPS細胞を作成し、各種研究、解析を行う。またその結果を速やかに実臨床へフィードバックし、診断基準・重症度分類・診療ガイドライン等の作成に貢献する。

## 2 研究方法

慶應義塾大学病院循環器内科を外来通院または入院加療を行っている患者に対し、QT延長症候群、ブルガダ症候群、家族性心房細動、家族性ペースメーカー症候群などの当該疾患を有している者に対し、書面にて説明と同意を得た上で遺伝子解析目的の採血を行った。またそれぞれの疾患特異的iPS細胞を作成し（QT延長症候群は1,2,3,7型）、不整脈の病態解明、薬効評価などを行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析にあたり、本研究の目的、方法、同意書などは慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されたものである。なお遺伝子解析にあたり研究対象全患者には書面を用いて説明し同意書を得た。

## 3 研究結果

QT延長症候群患者の家系において1型1名、2型2名、3型/ブルガダ合併1名、7型3名の患者からiPS細胞を作製した。1型では疾患特異的iPS細胞を作製した。1型QT延長症候群の患者での基礎的検討では、IKr遮断薬であるE4031はコントロールおよび患者由来iPS細胞でFPDを延長させ、不整脈が発生した。またIKs遮断薬であるchromanol 293Bは患者由来のiPS細胞のFPDは延長させず、本患者におけるIKsの障害が示唆された。3型/ブルガダ合併の患者由来ではLQT3型の表現型の再現が可能であった。SCN3Bのノックダウンによりブルガダ症候群の表現型の再現が可能であった。7型の患者ではCa過負荷が観察され不整脈源性のメカニズムを証明した。

## 4 考察

この新しい解析手段は従来のパッチクラ

ンプを用いた解析と結果が一致し、本解析は有用な手段であることが示された。

## 5 評価

### 1) 達成度について

H26年度の研究達成度はQT延長症候群の各型およびブルガダ症候群のiPSモデルの作成、病態解析はほぼ終了している。現在は家族性ペースメーカー症候群、J波症候群についても解析を行っている。来年度以降はさらなる病態解明につながる解析および他の遺伝性不整脈疾患についても解析を拡げていく。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究はiPS細胞という世界的にもトピックとなっている手段を用いての解析であり国際的にも競争の激しい分野となっている。またその解析対象を難治性で突然死を来す疾患としており社会的にも大変意義のある研究分野となっている。

### 3) 今後の展望について

今後は他の遺伝性不整脈疾患、特に家族性心房細動、進行性伝導障害、不整脈源性右室心筋症などの解析も順次行っていく予定である。また遺伝子解析による診断およびリスク評価の確立、疾患特異的iPS細胞から新規の治療法の開発を検索する。

### 4) 研究内容の効率性について

本研究は慶應義塾大学病院の循環器内科教室で行っており、当該患者のサンプル収集、その基礎的解析を同施設内で効率的に行っている。また共同研究者間で定期的な情報交換を行い、解析を進行させている。

## 6 結論

疾患特異的iPS細胞の作成により、不整脈の病態解明、薬効評価などが可能になった。またこの新しい解析手段は従来のパッチクランプを用いた解析と結果が一致し、本解析は遺伝性不整脈疾患の病態解明において有用な手段であることが確立された。

## 7 研究発表

1) 国内  
 口頭発表 5件  
 原著論文による発表 0件  
 それ以外（レビュー等）の発表 0件  
 そのうち主なもの  
 論文発表

なし

学会発表

1. 相澤義泰 . Unprotected patients with sudden cardiac death syndrome. 第9回Arrhythmia Frontier (AF). 2014年6月28日, 東京都港区 .
2. 黒田 裕介 (慶應義塾大学循環器内科) Reverse-mode Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger inhibitor suppresses an arrhythmogenic substrate in Andersen-Tawil syndrome-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. 2014年心臓病学会Young Investigator's Award (YIA)
3. 田中 敦史(慶應義塾大学 医学部循環器内科), 湯浅 慎介, 野出 孝一, 福田 恵一 . 患者特異的iPS細胞を用いた肥大型心筋症の疾患モデリングと新規発症メカニズムの解明. 本循環制御医学会総会プログラム・抄録集 35回 Page119(2014.07)
4. 中嶋一晶, 相澤義泰, 伊藤章吾, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄弘, 西山信大, 谷本陽子, 湯浅慎介, 小崎健次郎, 福田恵一, 高月誠司. ラミンA/C変異を認めた家族性洞不全症候群の1例. 第27回臨床不整脈研究会. 2015年1月10日, 東京都港区. (優秀演題賞(3位)受賞)
5. 伊藤章吾, 相澤義泰, 中嶋一晶, 櫻村晋, 國富晃, 勝俣良紀, 西山崇比古, 木村雄弘, 西山信大, 福本耕太郎, 谷本陽子, 高月誠司, 福田恵一 . VF再発およびelectrical stormを呈するBrugada症候群・特発性心室細動症例の臨床的特徴 . 第13回 特発性心室細動研究会(J-IVFS) . 平成27年2月14日(土) . 東京都千代田区 .

2) 海外

口頭発表 1件  
 原著論文による発表 7件  
 それ以外（レビュー等）の発表 0件  
 そのうち主なもの  
 論文発表

1. Egashira T, Yuasa S, Kimura M, Sawano M, Anzai A, Hayashida K, Kawamura A, Kimura T, Nishiyama N, Aizawa Y, Takatsuki S, Tsuruta H, Murata M, Yamada Y, Kohno T, Maekawa Y, Sano M, Kosaki K, Fukuda K. Coexistence of two distinct fascinating cardiovascular disorders: Heterotaxy syndrome with left ventricular non-compaction and vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2014 Jun 15;174(2):e54-6.

2. Sano M, Kamitsuji S, Kamatani N, Hong KW, Han BG, Kim Y, Kim JW, Aizawa Y, Fukuda K; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium (JPDSC). Genome-wide association study of electrocardiographic parameters identifies a new association for PR interval and confirms previously reported associations. *Hum Mol Genet.* 2014 Dec 15;23(24):6668-76.
3. Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M, Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Utsui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. *Heart Rhythm.* 2014 Dec;11(12):2261-6.
4. Yamakawa H, Murata M, Suzuki T, Yada H, Ishida H, Aizawa Y, Adachi T, Kamiya K, Fukuda K. Suppression of Rad leads to arrhythmogenesis via PKA-mediated phosphorylation of ryanodine receptor activity in the heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Sep 26;452(3):701-7.
5. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano K, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, Kamakura S, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical Storm in Patients with Brugada Syndrome is Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014 Dec;7(6):1122-8.
6. Sano M, Aizawa Y, Katsumata Y, Nishiyama N, Takatsuki S, Kamitsuji S, Kamatani N, Fukuda K. Evaluation of Differences in Automated QT/QTc Measurements between Fukuda Denshi and Nihon Koden Systems. *PLoS One.* 2014 Sep 17;9(9):e106947.
7. Aizawa Y, Sato M, Kitazawa H, Aizawa Y, Takatsuki S, Oda E, Okabe M, Fukuda K. Tachycardia-dependent augmentation of "notched J waves" in a general patient population without ventricular fibrillation or cardiac arrest: Not a repolarization but a depolarization abnormality? *Heart Rhythm.* 2015 Feb;12(2):376-83.

学会発表

1. Yoshiyasu Aizawa, Seiji Takatsuki, Shin Kashimura, Takahiko Nishiyama, Yoshinori Katsumata, Takehiro Kimura, Nobuhiro Nishiyama, Yoko Tanimoto, Kojiro Tanimoto, Hideo Mitamura, Kenjiro Kosaki, Keiichi Fukuda. RyR2 Mutation may Underlie a Short-coupled Variant of Torsade de Pointes. *Heart Rhythm* 2014, San Francisco, CA, USA.

[テキストを入力]

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  
なし

## 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

研究分担者 吉永正夫<sup>1)</sup>

分担協力者 緒方裕光<sup>2)</sup>、牛ノ濱大也<sup>3)</sup>、堀米仁志<sup>4)</sup>、住友直方<sup>5)</sup>、岩本眞理<sup>6)</sup>、高橋秀人<sup>7)</sup>、長嶋正實<sup>8)</sup>、

所属 <sup>1)</sup>国立病院機構鹿児島医療センター、<sup>2)</sup>国立保健医療科学院研究情報支援研究センター、<sup>3)</sup>福岡市立こども病院・感染症センター循環器科、<sup>4)</sup>筑波大学附属病院 茨城県小児地域医療教育ステーション、<sup>5)</sup>埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科、<sup>6)</sup>横浜市立大学附属病院、<sup>7)</sup>福島県立医科大学医学部放射線医学県民健康管理センター情報管理・統計室、<sup>8)</sup>愛知県済生会リハビリテーション病院、

### 研究要旨

**【目的】**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・治療法を開発するために、学校心臓検診（以下、心検）で抽出された患児のKaplan-Meier法による累積症状出現頻度、多変量解析による症状出現の危険因子を検討すること。**【対象と方法】**20歳以下のLQTS患児489名を対象とし、心検でスクリーニングされた群（心検群）、症状が出現したため病院を受診した群（臨床群）、家族検診で受診、あるいは偶然診断された群（その他群）の3群に分類した。累積症状出現頻度の推定にはKaplan-Meier Methodを、群間比較にはlog-rank testを用いた。診断後の症状出現のリスクファクターの解析にはmultiple logistic regression analysisを用いた。片側で $P < 0.05$ を有意とした。**【結果】**計489名のLQTS患児のうち、心検群316名、臨床群69名、その他群104名であった。遺伝変異の判明した患児の中でみると、LQT1、LQT2、LQT3の頻度は3群間で有意差を認めなかった。診断前後での運動が誘因になる頻度をみると、心検群、その他群では差がなかったが、臨床群では有意に増加していた（ $P=0.049$ ）。一方、水泳が誘因となる頻度は心検群で有意に低下していた（ $P=0.002$ ）。臨床群、その他群では差はなかった。累積症状出現頻度は心検群 28.3%、臨床群 100%、その他群34.6%であった。診断後の症状出現予測因子は心検群では長いQTc値（ $P=0.03$ ）、経過観察期間（ $P=0.001$ ）、臨床群では低年齢診断（ $P=0.01$ ）、診断時の徐脈（ $P=0.007$ ）、診断前の症状の回数（ $P=0.04$ ）であった。その他群では心検群と同様、長いQTc値（ $P=0.02$ ）、経過観察期間（ $P=0.02$ ）であった。**【結論】**心検群の累積症状出現頻度は28.3%であり、心検でスクリーニングされた患児も、臨床群と同様、長期間のフォローが必要と考えられた。水泳処方については守られていたが、LQTS患児に対する運動処方について再検討が必要と考えられた。

### A.

#### 研究目的

QT延長症候群（LQTS）は心電図上QT延長を示し、症状として失神、突然死、蘇生された心停止を示す遺伝性不整脈疾患の一つである<sup>1-3</sup>。現在まで15の責任遺伝子が証明され<sup>4</sup>、健常新生児の2,000人に一人に責任遺伝子が証明されている<sup>5</sup>。

1957年に難聴とQT延長を伴う4例が報告されて以来<sup>6</sup>、LQTSの病態、診断、治療への理解は急速に進んでいる<sup>1,5</sup>。現在までにLQTS患者全体での<sup>2</sup>、または小児期<sup>7</sup>、思春期<sup>8</sup>、成人<sup>9</sup>における最終的な累積症状出現頻度（cumulative prevalence of symptoms）およびリスク評価については多くの報

告がある。

日本では小学校1年、中学校1年、高校1年生の全員に対して学校心臓検診（以下、心検）による心電図スクリーニングが行われ、多くのQT延長を示す児童生徒が抽出されている<sup>3</sup>。心検により診断される頻度は中学生で1,200人に一人である<sup>10</sup>。現在まで、多数例を用いての心検で抽出されたLQTS患児の累積症状出現頻度および危険因子の解明は報告されていない。

本研究において、心検で抽出された患児のKaplan-Meier法による累積症状出現頻度、多変量解析による症状出現の危険因子を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

20歳以下のLQTS患児489名。2003年2月より2005年3月までは鹿児島大学医学部小児科に、2005年4月から2014年12月までは国立病院機構鹿児島医療センター小児科に小児期LQTS患児として登録された例とした。対象を、心検でスクリーニングされた群（心検群）、症状が出現したため病院を受診した群（臨床群）、家族検診で受診、あるいは偶然診断された群（その他群）の3群に分類した。

### 2. QT延長のスクリーニング基準、LQTS診断基準

本研究においては、QT延長のスクリーニング基準、LQTSの診断基準は主治医の判断によった。日本小児循環器学会はQT延長のスクリーニング基準として、心拍数75未満の場合Bazett補正によるQTc値 (QTcB)  $\geq 450$  ms、75以上の場合QTcB  $\geq 500$  msを推奨してきた<sup>11</sup>。Bazett補正では高心拍数帯では過剰補正することが知られているので、現在では日本小児循環器学会ではFridericia補正 (QTcF) による基準値<sup>12</sup>を推奨している<sup>13</sup>。LQTSの診断については多くの小児循環器医は最終診断としてScoring systemを用いていると考えられる<sup>14,15</sup>。

### 3. QT間隔の測定

全ての心電図は25 mm/s の速度で記録されたものを用いた。QT/RR間隔の測定は本研究のために一人の研究者 (MY) が再計測した。V5または誘導を用い、連続3心拍のQT間隔を接線法にて測定した。個々のQT/RR間隔でQTcBまたはQTcF値を算出し、統計学的解析には3心拍の平均値を用いた。

### 4. 統計学的解析

統計学的解析にはunpaired t-testかFisher's exact probability testを用いた。累積症状出現頻度の推定

にはKaplan-Meier Methodを、群間比較にはlog-rank testを用いた。診断後の症状出現のリスクファクターの解析は初めにmonovariate logistic regression analysisを行い、有意であったものについてmultiple logistic regression analysisを行った。統計学的解析にはIBM® SPSS® Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用い、片側で $P < 0.05$ を有意とした。

### （倫理面への配慮）

本研究の内容は1993年11月から2005年3月までは鹿児島大学医学部倫理委員会の、2005年4月からは国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. 対象

計489名のLQTS患児のうち、心検群316名、臨床群69名、その他群104名であった（表1）。心検群のQTc値は臨床群より有意に低く、その他群より有意に高かった。心検群のLQTSおよび心臓突然死の家族歴は、臨床群、その他群より有意に低かった。遺伝変異の判明した患児の中で、LQT1、LQT2、LQT3の頻度は3群間で有意差を認めなかった（表2）。

### 2. 各群の症状出現の頻度

心検群では、既に22例（7%）に症状が出現していたが、診断されていなかった（表3）。診断後の症状出現頻度は心検群28例（9%）、臨床群32例（46%）、その他群16例（15%）であり、心検群の症状出現は臨床群の症状出現より有意に少なかった（ $p=0.000$ ）。突然死例は、心検群1例（心検群の0.32%）、臨床群4例（臨床群の5.8%）であった（表3）。

診断前における運動、水泳、感情変動、安静/睡眠、その他/不明が誘因となる頻度は、心検群と臨床群間で有意差はなかった。診断後も同様であった。ただ、診断前後での運動が誘因になる頻度をみると、心検群（36% vs 39%）、その他群（29% vs 50%）では差がなかったが、臨床群では有意に増加していた（33% vs 56%,  $P=0.049$ ）。一方、水泳が誘因となる頻度は心検群では有意に低下していた（32% vs 0%,  $P=0.002$ ）。臨床群（20% vs 6%,  $P=0.09$ ）、その他群（0% vs 13%,  $P=0.49$ ）では差はなかった。

### 3. 累積のEvent-free頻度

累積のEvent-freeの頻度は抽出群 71.7%、臨床群 0%、その他群 65.4%であった（図2）。累積症状

出現頻度はそれぞれ、28.3%、100%、34.6%になる。

#### 4. 診断後の症状出現予測因子

Multiple logistic regression analysisでみた診断後の症状出現予測因子は心検群では長いQTc値 ( $P=0.03$ )、経過観察期間 ( $P=0.001$ )、臨床群では低年齢診断 ( $P=0.01$ )、診断時の徐脈 ( $P=0.007$ )、診断前の症状の回数 ( $P=0.04$ )であった。その他群では、心検群と同様長いQTc値 ( $P=0.02$ )、経過観察期間 ( $P=0.02$ )であった。

#### D. 考察

今回の研究で、心検で抽出されたLQTS患児の累積症状出現頻度は28.3%であること、遺伝学的検査が行われた例では主要なLQT1、LQT2、LQT3の3型で頻度に差がないこと、診断後、水泳が誘因となる頻度が有意に低下すること、がわかった。

現在まで、心検でスクリーニングされたLQTS患児の累積症状出現頻度は不明であった。今後、心検のcost-effectivenessを検討するうえで重要なデータになると考えられる。

心検群での突然死者は1例 (女児) であり、睡眠中に死亡していた。睡眠中の死亡であるため詳細は不明であるが、最初のLQTS関連症状と考えられた。このようなhigh risk者のrisk factorを特定する必要がある。

LQTS患児の生活習慣の改善においては、運動、水泳に対する処方特に重要と考えられる。興味深いことに心検群では水泳が誘因になることが診断後有意に減少していた。小児にとって水泳の制限は苦にならないこと、あるいは水泳処方の説明が行き届いていることが推察される。反対に、運動が誘因となっている患児の頻度は減少せず、臨床群では有意に増加していた。運動制限は症状出現防止に推奨されるべき項目であるが、実際には守られていないことが推察される。今後の検討が必要である。

心検群での診断後の症状出現のリスクファクターは長いQTc値と経過観察期間であった。累積症状出現頻度が28.3%に昇ることを考えると、心検でスクリーニングされた患児も、臨床群と同様、長期間のフォローが必要と考えられた。

#### E. 結論

心検群の累積症状出現頻度は28.3%であり、心検でスクリーニングされた患児も、臨床群と同様、

長期間のフォローが必要と考えられた。死亡例は最初のeventで死亡しており、high risk患児の抽出が重要と考えられる。LQTS患児に対する運動処方についての再検討も必要と考えられた。

#### (付記)

**本報告は論文 (参考文献16) として投稿中である。Priorityは投稿中論文にある。**

#### 文献

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3109-16.
2. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1866-1874.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:107-12.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-1767.
5. Mizusawa Y, Horie M, Wilde AA. Genetic and clinical advances in congenital long QT syndrome. *Circ J* 2014;78:2827-33.
6. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
7. Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2008;117:2184-91.
8. Hobbs JB, Peterson DR, Moss AJ, et al. Risk of aborted cardiac arrest or sudden cardiac death during adolescence in the long-QT syndrome. *JAMA*. 2006;296:1249-54.
9. Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:329-37.
10. Fukushima T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol*, 2002; 89:395-8.
11. 馬場国蔵、浅井利夫、北田実男、他．学校心臓検診二次検診対象者抽出のガイドライン (2006年改訂) 一次検診の心電図所見から．日小児循環器学会誌, 2006;22:503-513.

12. Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, et al. Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J*. 2010;74:1663-9.
13. 吉永正夫, 泉田直己, 岩本眞理, 他. 器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活下院里指導ガイドライン (2013年改訂版). *日小児循環器会誌*, 2013;29:277-290.
14. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*. 1993;88:782-4.
15. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012;5(4):868-77.
16. Yoshinaga M, Ogata H, Ushinohama, et al. Cumulative prevalence of symptoms and risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by school-based screening program for heart diseases in Japan. (in submission)

## 図の説明

図1 診断前後での誘因の変化 (文献16を改変) 症状出現者数に対する運動 (a)、水泳 (b)が誘因となった症例数

図2 各群における Event-freeの頻度 (文献16を改変)

累積のEvent-freeの頻度は抽出群 71.7%、臨床群 0%、その他群 65.4%であった。累積症状出現頻度はそれぞれ、28.3%、100%、34.6%になる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) 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*, 2014;7(1):107-12.
- (2) 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*. 2014;78(3):701-7.

- (3) 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 M, 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* 2014;82(12):1058-64.

### 2. 著書・総説

- (1) 吉永正夫. 乳児突然死症候群. *Cardiac Practice*, 2014;25(2):25-28. (2014年4月30日発行)
- (2) 吉永正夫. 乳児突然死症候群の原因となる心臓伝導障害. *小児科診療UP-to-DATE (ラジオNIKKEI放送内容集)*, 2014;3:16-22 (2013年12月31日発行)

### 3. 学会発表

- (1) 平林雅子、田中裕治、吉永正夫、野村裕一、長嶋正實、牛ノ濱大也、佐藤誠一、田内宣生、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖. 乳幼児突然死症候群に關与するリスク環境の1か月健診時および1年後のアンケート調査による後方視的検討. 第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、平成26年4月11日、
- (2) 吉永正夫、高橋秀人、田内宣生、岩本眞理、堀米仁志、太田邦雄、市田路子、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、岡山市、平成26年7月4日
- (3) 岩本眞理、長嶋正實、吉永正夫、住友直方. 学校心臓検診の現状～2013年全国調査からのメッセージ～. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会、岡山市、平成26年7月4日
- (4) Yoshinaga M. Symposium "Recent Topics of Inherited Arrhythmia". Diagnosis and Management of Children and Adolescents with Long QT Syndrome. Joint Meeting of The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and The 31<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electro Physiology, Tokyo, 2014/7/24.
- (5) Yoshinaga M, Takahashi H, Tauchi N, Iwamoto M, Horigome H, Ohta K, Ichida F, Nagashima M. Evidence-based cost-effective analysis of a school-based ECG Screening System for CV diseases in Japan. Joint Meeting of The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and The 31<sup>st</sup>

Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electro Physiology, Tokyo, 2014/7/25.

- (6) Masao Yoshinaga, Yuji Tanaka, Yuichi Nomura, Makoto Nishibatake. Prevalence of children and adolescents with long QT syndrome (LQTS) according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement. Joint Meeting of The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and The 31<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electro Physiology, Tokyo, 2014/7/25.
- (7) Yoshinaga M. Symposium "How to Find High Risk Patients in Inherited Arrhythmia Syndromes? Screening of High Risk Infants, Children, and Adolescents with Long QT syndrome. Joint Meeting of The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society and The 31<sup>st</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Electro Physiology, Tokyo, 2014/7/25.
- (8) Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Horigome H, Sumitomo N, Tauchi N, Iwamoto M, Tateno S, Izumida N, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs in Japan. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (**AEPC 2014**), Helsinki, 2014.5.22.
- (9) Yoshinaga M, Miyazaki A, Aoki M, Ito Y, Kubo T, Hamajima T, Horigome H, Takahashi H, Iwamoto M, Ogata H, Tokuda M, Tachikawa T, Hara M, Shinomiya M, Nagashima M. Impact of lifestyles of children and their parents on cardiovascular risk factors in elementary school children. 48<sup>th</sup> Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (**AEPC 2014**), Helsinki, 2014.5.22.
- (10) Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y, Ninomiya Y, Nomura Y. Prevalence of children and adolescents with long QT syndrome (LQTS) according to the criteria of the HRS/EHRA/APHR Expert Consensus Statement. **European Society of Cardiology Congress (ESC) 2014**, Barcelona, 2014.9.2
- (11) Aiba T, Makimoto H, Makiyama T, Watanabe H,

Hayashi K, Nakano Y, Miyauchi Y, Morita H, Aonuma K, Hagiwara N, Fukuda K, Yoshinaga M, Horigome H, Sumitomo N, Tanaka T, Sekine A, hiraishi I, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Makita N, Horie M, Shimizu W. Diverse Gender Difference of Arrhythmic Risk in Patients With Congenital Long QT Syndrome: From Japanese Congenital LQTS Multicenter Registry. Scientific Session 2013 American Heart Association (**AHA**), Chicago, 2014.11.16

- (12) Yoshinaga M, Miyazaki A, Aoki M, Ito Y, Kubo T, Hamajima T, Horigome H, Takahashi H, Iwamoto M, Ogata H, Tokuda M, Tachikawa T, Hara M, Shinomiya M, Nagashima M. Effect of Lifestyles of Children and Their Parents on the Levels of Cardiovascular Risk Factors in Elementary School Children. Scientific Session 2013 American Heart Association (**AHA**), Chicago, 2014.11.19
- (13) Yamashita Y, Uruta S, Sato R, Yoshinaga M, Ishikawa S, Shida M, Hoshiko K, Mochinaga S, Nishihara S, Shimada S, Takamura K, Honjo S, Ganaha H, Sunagawa M, Nakarai T. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac Arrest in Infants, Children and Adolescents in the Kyushu Area in Japan by Locally Obtained Data. Scientific Session 2013 American Heart Association (**AHA**), Chicago, 2014.11.19
- (14) 吉永正夫、田中裕治、小川結実、山下恵里香、田上和幸、塗木徳人、園田正浩。左室心筋厚が13mm未満の肥大型心筋症 (HCM) の2例。第23回日本小児心筋疾患学会、東京都、平成26年10月11日
- (15) 吉永正夫、櫛木大輔、福重寿郎。学校心臓検診でのQT短縮症候群スクリーニングに関する検討。第19回日本小児心電学会学術集会、平成26年11月28日、札幌

#### 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

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

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～

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 教授

筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション 部長

研究協力者 高橋 一浩

沖縄県立こども医療センター小児循環器科 成人先天性心

臓病科部長

石川 康宏 石川医院 院長

### 研究要旨

【目的】先天性QT延長症候群(LQTS)は基本的に心電図のQT時間延長で診断されるが、それ以外に遺伝子型によって特徴的なT波形態を示すことが知られている。これは再分極過程の不均一性に由来すると推測され、心室頻拍(VT)の発症にも関連する。そこで独立成分分析(ICA)および主成分分析(PCA)を用いてT波の不均一性を評価し、LQTSの診断およびVT発症予測における有用性を検証した。【対象】遺伝子検査で診断が確定したLQT1: 22例とLQT3: 12例を対象とした。健常者30例を対照群とした。【方法】生体アンブレMA1000(TEAC)を用いて体表面10チャンネル波形を2,048Hzで記録し、A/DコンバータEC2360(Elmec)でデジタル化した。T波領域を対象としてWaveletによるノイズ処理を行った後、PCAおよびランダムノイズ付加法を用いたRadical ICAで解析した。【結果】PCAの結果: PCA ratio(第2主成分/第1主成分比)は対照群: 14.1±11.8%、LQT1: 31.6±21.3%、LQT3: 35.9±22.1%でLQTSが有意に高値( $p < 0.01$ )を示した。ICAの結果: 対照群全例でT波は4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1(QTc 509±48ms)では5-6個、LQT3(QTc 486±17ms)では6-7個のICが検出され、LQTS症例を明確に鑑別できた。IC数が多いほどPCA ratioは高い傾向を示した。LQTSにおけるLQT関連症状有群と無群の比較ではIC数とPCA ratioに有意差はなかったが、失神やVTを伴った症例が少なく十分な検討ができなかった。また、LQT3でメキシレチン内服有の方が無よりもQTcは有意に低値を示した(QTc 468±24 vs 504±27ms)が、IC数とPCA ratioは有意差がなかった。【まとめ】LQT1,3はいずれもICAによって過剰なT波成分が検出され、PCA ratioも有意に高値を示した。これは再分極過程の不均一性を示していると推定される。さらに症例を増やして検討することによって、VT出現や生命予後の予測に応用できる可能性がある。

### A. 研究目的

先天性QT延長症候群(congenital long QT syndrome, LQTS)は運動時、精神的緊張時、ときに安静時に心室頻拍(ventricular tachycardia, VT)、torsade de pointes (TdP)を発症し、失神、突然死を呈する遺伝性不整脈疾患で、その頻度はおよそ2500人に1人とされる。近年、その原因が心筋細胞のイオンチャンネル蛋白をコードする遺伝子の変異にあることが解明され、遺伝子型によってLQTS1型～13型まで分類されている。基本的にLQTSは心電図上のQT時間の延長に基づいて診断されるが、その延長の程度が境界域の場合やT波の終点が不明瞭で

計測が困難な場合は診断に迷うことがある。また、QT時間は自律神経、心拍数、薬物などの影響を受けて変動するため、1回的心電図記録では診断に至らないこともある。

LQTSの心電図のもう一つの特徴はT波形態の異常である。LQTSは変異イオンチャンネルの種類によってある程度特徴あるT波形態を示すことが注目されている[Moss AJ et al. Circulation 1995; Zhang L, et al. Circulation 2000]。

QT延長の程度が境界領域であってもT波形態の特徴からLQTSが診断されることもある[Couderec JP, et al. Heart Rhythm 2006]。我々は、LQTSのT波形態

に特徴があるのは、再分極過程の異常に基づく過剰な波形成分がT波に含まれるためであるという仮説を立て、独立成分分析 (independent component analysis, ICA) および主成分分析 (principal component analysis, PCA)を用いてこの過剰成分の検出を試みた。PCAによるT波の解析が心筋再分極過程の不均一性の評価に有用であることは以前から報告され、LQTSの診断のみならず[Priori SG, et al. *Circulation* 1997]。心血管系リスクや不整脈基質の検出に活用されている[Okina PM, et al. *Circulation* 2002]。一方、ICAの応用を試みているのは我々のグループ以外にはほとんどない[Horigome H, Ishikawa Y, et al. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011]。

本研究では、遺伝子解析で確定しているLQT1型と3型患者を対象として、心電図のT波領域をICAおよびPCAを用いて解析し、両者の結果の相関をみると同時に、LQTSの診断精度、不整脈発症リスク判定における有用性を検討した。

## B . 研究方法

### 【対象】

遺伝子検査でLQTSタイプ1 (*KCNQ1*変異) が確定しているLQTS患者22例 (年齢 $21.6 \pm 13.3$ 歳、女性11例) およびLQT3 12例 (年齢 $17.2 \pm 13.9$ 歳、女性5例) を対象とした。失神、痙攣、救命された心停止 (aborted cardiac arrest, ACA) の既往のあるもの、または心電図でVT/TdPが確認されているものはLQT1で22例中15例、LQT3では12例中3例であった。QTc ( Bazett補正 :  $QT/\sqrt{RR}$  ) はLQT1で $426-590$  (  $509 \pm 48.4$  ) msec、LQT3で $420-531$  (  $486 \pm 17$  ) msであった。LQT1では13例が $\beta$ 遮断薬を内服中、そのうち2例でメキシレチン、2例でベラパミルが併用されていた。また、LQT3では12例中6例でメキシレチンを内服していた。心肺疾患を伴わず、薬剤を内服していない健常人30例を正常対照群とした。なお、LQTS症例、健常者ともに、心電図記録の前に本研究の目的、方法、予想される結果について説明の上、同意を得て行った。

### 【方法】

#### 1) データ・サンプリング (心電図記録)

心電図記録はできるだけ電氣的ノイズが少ない検査室で蛍光灯を消し、生体アンプ (TEAC社製、MA1000)を用いて行った。体表面電極には20個のアクティブ電極 (TEAC社製Au1) を使用し、時定数3.0秒、1,024 Hzで10チャンネルの時系列データとして

収集した。チャンネル1は第 誘導、チャンネル2は第 誘導、チャンネル3は第 誘導、チャンネル4-9は胸部と左足間の双極誘導で、それぞれ通常の12誘導心電図のC1-C6 (たとえばC1は第2肋間胸骨右縁・左足間の双極誘導) に相当する。チャンネル10は4C9で、第4肋間胸骨左縁とちょうどその背中側の位置との双極誘導とした。データはA/Dコンバータ (Elmec社製、EC-2360)を用いてデジタル化し、パーソナルコンピュータに保存した。C1-C6のデータは以下の式によりV1-V6に変換した。

$$V_i = C_i + (II+III)/3 \quad (\text{ここで } i=1 \sim 6)$$

#### 2) 心電図データの解析

データ解析の概略は以下の ~ のステップから構成されている。 ~ の詳細については筆者らの論文 ( Horigome H, Ishikawa Y, et al: *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 456-464 ) およびそのsupplementに記載されている。

T波領域を対象としたウェーブレット変換によるノイズ処理

デジタル化された心電図データのJ点から次心拍のp波の直前までを対象として、universal threshold法とStein unbiased risk estimate threshold法を併用したハイブリッド閾値法を用いてノイズ処理を行った。近似波形と原波形の近似度は、逆ウェーブレット変換により、各ピーク、屈曲点を確認することにより行った。

ランダムノイズ負荷法を用いたradical ICA

ICAの結果が局所的な最大値・最小値 ( local extrema)の影響を受けないように、標準偏差の倍数でノイズを発生させてランダムに負荷してradical ICAを行った。

ICAの結果からベストモデルを選択

radical ICAは、行う度に異なる結果が出るという特徴がある。各例で繰り返し160回ずつ行ったICAから最適のモデルを選択した。

PCA

T波領域のみを対象としたPCAを行った。PCAは高次元データが特定の方向に広くばらつくことを利用して、その特定の方向を抽出する方法である。もっとも大きなばらつきを持つ方向が第1主成分、第1主成分と直交し、次に大きなばらつきを持つ方向が第2主成分、以下同様である。得られた結果から、各例の第2主成分 / 第1主成分比 (PCA ratio)を算出した。

[テキストを入力]

### 3) ICAとPCAの比較

LQTS症例をICAで得られたICの数によってICが5個の群と6個以上の2群に分け、正常対照群を加えた3群におけるPCA ratioの値を比較検討した。また、失神やVT/TdPを伴った有症状例と無症状例のIC数、PCA ratioを検討した。統計にはいずれもRソフトウェアを用い、前者にはANOVAとBonferroni法を用いたpost hoc testを、後者には $\chi^2$ 乗検定、Fisherの正確な確率およびt検定を適用した。P<0.05を有意水準とした。

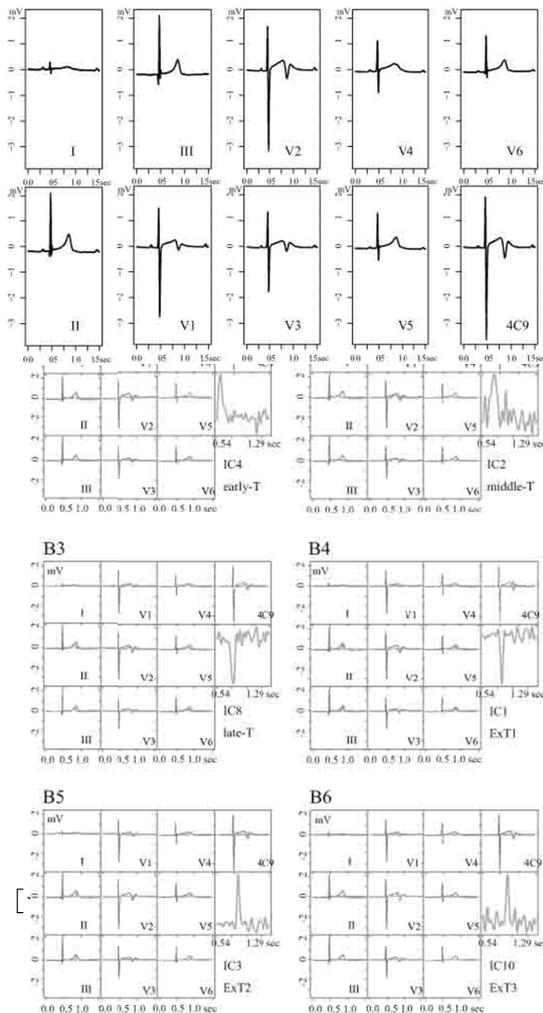
## C. 研究結果

### ICAの結果

対照群全例でT波が4つの基本独立成分(IC)から構成されていたのに対して、LQT1では5-6個、LQT3では6-7個のICが検出され、ICの数によってLQTS症例を明確に鑑別することができた。LQT1とLQT3を鑑別することはできなかったが、LQT3の方がICが多い傾向があった。LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc 504±27ms vs 468±24)が、IC数には有意差がなかった。

LQT症例のICAの具体例を図1に示した。

図1



### 例) LQTS症例のデジタル心電図独立成分分析

LQTS症例の標準体表面心電図(上図)のT波を独立成分へ分解した結果、通常は4個の成分が6個(B1-B6)検出された(下図)。

### PCAの結果

PCA ratio (第2主成分 / 第1主成分比)は、対照群: 14.1±11.8%、LQT1: 31.6±21.3%、LQT3: 35.9±22.1%でLQTSが健常対照群に比べて有意に高値(p<0.01)を示した。しかし、LQT1とLQT3の間では有意差は認められなかった。

LQT3ではメキシレチン内服「あり」の方が「なし」よりもQTcは低値を示した(QTc 468±24 vs 504±27ms, p<0.01)が、PCA ratioには有意差がなかった。

図2にLQT3と健常対象群とのPCA ratioの比較を示した。

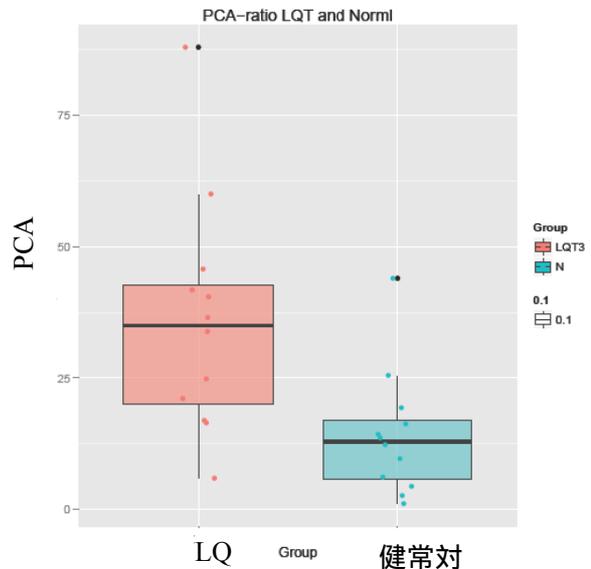


図2 LQT3 (左) と健常対象群 (右) のPCA ratioの比較

LQT3のPCA ratioが有意に高値を示している。

### ICAとPCAの比較

IC数が多いほどPCA ratioは高い傾向を示した。(図3)

### LQT関連症状とICA、PCAの関連

LQT関連症状「あり」の群と「なし」の群の比較ではIC数とPCA ratioに有意差はなかったが、失神やVTを伴った症例が少なく十分検討できなかった。図4にLQT3の症状の有無とPCA ratioの関連を示した。

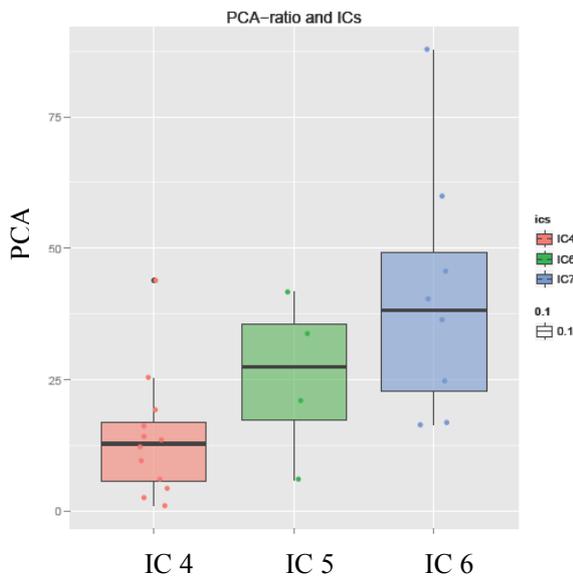


図3 IC数とPCA ratioの関連  
左から健常対照例 (IC数4)、LQT3でIC数5、LQT3でIC数6のPCA ratioを示す。IC数が多いほどPCA ratioは高値を示した。

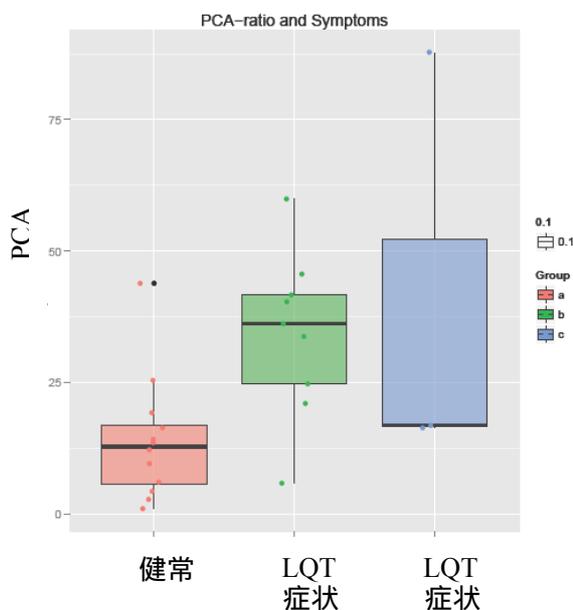


図4 LQT3の症状の有無とPCA ratioの関連  
健常群(左)に比べてLQT3ではPCA ratioが有意に高値を示したが、症状なし(中)と症状あり(右)では有意差がなかった。

#### 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。

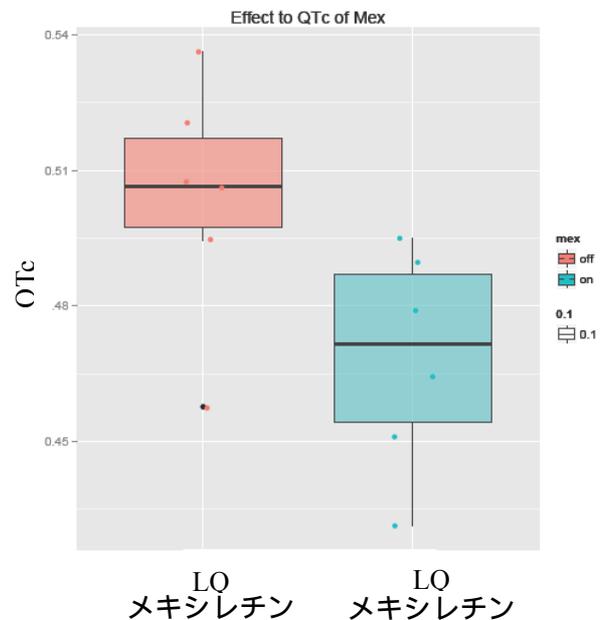


図5 LQT3におけるメキシレチン投与の有無とQTc値

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。

#### 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<sup>6)</sup>。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[Okin 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, Shiraishi 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ヵ月健診時と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．ファ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

[テキストを入力]

- (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、村上市卓、塩野淳子、堀米仁志 . 乾癬様皮疹を併発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、村上市卓、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な心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) 村上市卓、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、村上市卓、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、市田路子、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、村上市卓、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

[テキストを入力]

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、村上卓、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。

[テキストを入力]

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

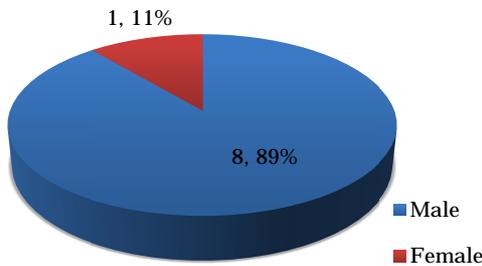
自研例の小児Brugada症候群の、臨床的特徴、治療内容、遺伝子解析の実態、家族歴、予後について検討した。

(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

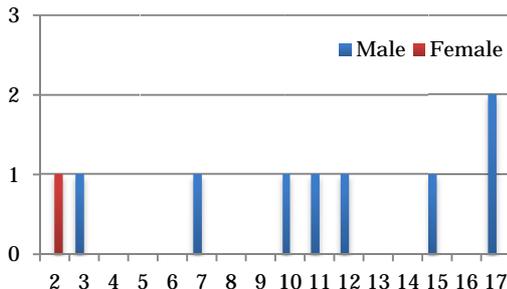
対象は9例(平均年齢10.4±5.6歳、男8例；89%、女1例；11%)である。(図1)



A. 患者発症年齢と性別、家族内発症

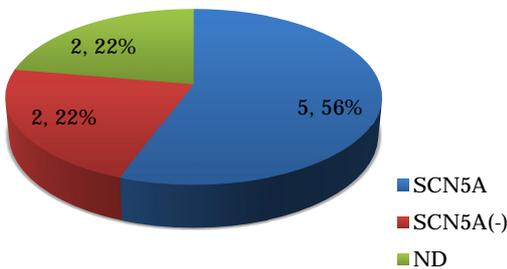
対象の年齢分布を図2に示す。年齢は10歳以上に多かったが、幼児例も存在した。また家族内発症例は、この8家系の内、2家系(25%)に認められた。

図2 年齢分布



遺伝子解析は主体の1例(11%)に1例あり、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

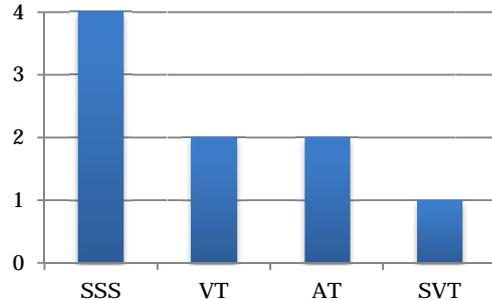


SCN5A：SCN5A異常あり、SCN5A(-)：SCN5A異常なし、ND：遺伝子検査未施行

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%に認められた。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  $\beta$ -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 - 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
  2. Sumitomo N: Invited Lecture, APPCS 2014 EP Work Shop Fetal and Neonatal Arrhythmias, Neonatal Atrial Flutter: Acute and long term management, , The 5<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
  3. 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
  4. 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
  5. 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
  6. 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
  7. 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
  8. Sumitomo N: Invited Lecture, Ablation of Pediatric Idiopathic Ventricular Tachyarrhythmia, Pediatric Ablation: tips and tricks, 7<sup>th</sup> Asian Pacific Heart Rhythm Society

- 2014, New Delhi, India, 2014.10.30
9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. Sumitomo N: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & 31<sup>st</sup> Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
  18. 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
  19. 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
  20. 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 5<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
  21. 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 5<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (APPCS 2014), New Delhi, India, 2014.3.6
  22. 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: 肺ヘ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
  23. 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
  24. 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ヵ月健診時と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
  25. 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
  26. 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
  27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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、枅岡 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 岩本眞理、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
42. 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
43. 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
44. 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 Veno-Venous 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

45. 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
46. 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
47. 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、枅岡 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

48. 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

（具体的かつ詳細に記入すること）

[テキストを入力]

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。bepiridil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、bepiridil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、bepiridil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. Multiform 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? 87<sup>th</sup> 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. 36<sup>th</sup> 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? 36<sup>th</sup> 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

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

### 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 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 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

[テキストを入力]

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 変異が関わることを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

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)

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)

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.

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)

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)

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)

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)

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)

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)

#### 2. 学会発表

牧山 武 : Update in genetics of cardiomyopathy-Laminopathy-, The 7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRs) Scientific Session, Delhi, India, 10.29-11.1, 2014. (invited speaker)

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)

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)

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)

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)

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)

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)

早野 護: Cardiac Na<sup>+</sup> Channel Gene Mutations associated with Dilated Cardiomyopathy, European Society of Cardiology (ESC) Congress 2014, Barcelona, Spain, 8.30-9.3, 2014. (poster)

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)

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)

Yimin Wuriyanghai: Modeling of long-QT syndrome type 1 caused by a splicing mutation using human iPS cells, 第 78 回日本循環器学会学術集会, 東京, 3.21-23, 2014 (Oral, Featured research session)

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)

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)

早野 護: Cardiac Na<sup>+</sup> 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)

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)

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)

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)

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)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総括・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  
研究代表者又は研究分担者 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

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

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

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

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 $18 \pm 14$ 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的なLQTS症例をLQTS確定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 $18 \pm 14$ 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にて承認を得た。

#### C．研究結果

##### 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。

##### 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%）が確定と診断された。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%）が確定と診断され、確定症例が有意に増加した（ $P < 0.01$ ）。

LQTS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定と診断された32症例中24症例に遺伝子変異を認め（75%）、改訂版で確定と診断された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（ $P < 0.01$ ）。

従来の診断基準による遺伝子変異推定の感度は45%（24/53）で特異度は90%（71/79）であった。一方、改訂版による遺伝子変異推定の感度は89%（47/53）で特異度は76%（60/79）であった。

有症候性LQTS症例の頻度と両診断基準による有症候性症例予測

132症例中25症例は治療前に心事故を認め有症候性であった。従来の診断基準で確定と診断された32症例中18症例（56%）で心事故が認められ、一方、改訂版で確定と診断された66症例中22症例（33%）で心事故が認められ、両群で有意差が認められた（ $P < 0.01$ ）。

#### D．考察

従来の診断基準で確実に診断されたのは32症例だったのに対し、改訂版で確実に診断されたのは66症例と有意に増加した。一方、確実に診断された症例のうち遺伝子変異をそれぞれ75%、71%に認め、その頻度は同等であった。診断基準改訂版では、運動負荷後回復期4分のQTcが480ミリ秒以上の場合、1点が加算される。今回、遺伝子変異を認めた53症例中23症例(83%)が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、1点が加算されていた。従来の診断基準で疑いと診断された遺伝子変異保因者が新しい診断基準では確実に診断されたため、新旧の診断基準の間に遺伝子変異頻度の有意差が生じなかったのではないかと考えられる。なお、本検討ではSCN5A遺伝子変異保因者が4例と少なく、今後症例を増やして検討を行う必要がある。

## F . 健康危険情報

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

Konno T, Hayashi K, Fujino N, Nagata Y, Hodatsu A, Masuta E, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Yamagishi M. High sensitivity of late gadolinium enhancement for predicting microscopic myocardial scarring in biopsied specimens in hypertrophic cardiomyopathy. **PLoS One**. 2014 Jul 7;9(7):e101465. doi: 10.1371/journal.pone.0101465. eCollection 2014. PubMed PMID: 25000555; PubMed Central PMCID: PMC4084820.

Hodatsu A, Konno T, Hayashi K, Funada A, Fujita T, Nagata Y, Fujino N, Kawashiri MA, Yamagishi M. Compound heterozygosity deteriorates phenotypes of hypertrophic cardiomyopathy with founder MYBPC3 mutation: evidence from patients and zebrafish models. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2014 Dec 1;307(11):H1594-604. doi: 10.1152/ajpheart.00637.2013. Epub 2014 Oct 3. PubMed PMID: 25281569.

Nomura A, Konno T, Fujita T, Tanaka Y, Nagata Y, Tsuda T, Hodatsu A, Sakata K, Nakamura H, Kawashiri MA, Fujino N, Yamagishi M, Hayashi K. Fragmented QRS Predicts Heart Failure Progression in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J**. 2014 Nov 7. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25381793.

Fujita T, Konno T, Yokawa J, Masuta E, Nagata Y, Fujino N, Funada A, Hodatsu A, Kawashiri MA, Yamagishi M, Hayashi K. Increased extent of myocardial fibrosis in genotyped hypertrophic cardiomyopathy with ventricular tachyarrhythmias. **J Cardiol**. 2014 Nov 14. pii: S0914-5087(14)00294-9. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.10.002. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 25458192.

### 2. 学会発表

The 78th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (2014/3/22, Tokyo). Mechanisms of fever-induced QT prolongation in a patient with a KCNH2 G584S mutation.

Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Shoichi Tange, Hidekazu, Ino, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi.

ESC CONGRESS 2014, (September 02, 2014, Barcelona, Spain). Functional Characterization of Rare Variants Associated with Lone Atrial Fibrillation. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Akihiko Hodatsu, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Hidekazu Ino, and Masakazu Yamagishi.

7th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, (October 31, 2014, New Delhi, India). Prognostic Significance of Sarcomere Gene Mutations and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Kenji Sakata, Takashi Fujita, Akihiko Hodatsu, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## 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

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
分担研究報告書

# 高齢者Brugada症候群の予後と重症度に関する研究

研究分担者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

研究要旨 高齢者Brugada症候群の予後や臨床的特徴についてはほとんど知られていない。本研究ではICDを植込んだ120例のBrugada症候群（平均年齢46.6歳）において、VF発作やICD作動状況が加齢でどのように変化するかを調べた。平均102ヶ月の経過観察の結果、VFの初発ならびに再発は加齢と共に減少し、70歳以降では初発のVFが見られず、またVFの再発も心筋虚血例を除けば、認められないことが判明した。一方で、高齢者では上室性頻脈による不適切作動やリード不全が増加していた。以上より、70歳以上の高齢で、かつ無症状か、過去に失神の既往のみがある例では、ICDの新規植込みや電池交換が不要となる可能性が考えられた。また高齢者では、リスク層別のための電気生理学的検査を含めた詳細な検討が不要になる可能性も示唆された。

## A. 研究目的

Brugada症候群では加齢と共にST変化が消失して、心室細動（VF）発作が減少する考え方と、脱分極異常説に基づいて、加齢と共にVF発作が増加する考え方がある。本研究ではそれらを明らかにするために、植込み型除細動器（ICD）を埋め込んだBrugada症候群の長期予後を検討した

## B. 研究方法

対象は1992年から2013年の間に当センターでBrugada症候群のためにICDを植込んだ120例（男性115例、平均年齢46.6±12.2歳）である。それらのVF初発年齢、不整脈既往、ICD植込み適応、経過観察中の薬物治療、予後、ICD作動状況と不具合、リード不全等を検討した。Brugada症候群は、自然または薬物負荷後に高位肋間（第2、第3）を含む右前胸部誘導のV1またはV2誘導で、type 1ST上昇とそれに続くT波陰転を認めるものとした。VF発生率は人年法で求め、統計処理にはt検定、2検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## C. 研究結果

### 1. ICD植込み適応

120例中、36例にはVFの既往、54例には失神の既往があった。無症候の30例中、12例には電気生理学的検査（EPS）でのVF誘発と突然死の家族歴が、14例にはEPSでのVF誘発が、2例には濃厚な突然死家族歴が、2例には自然のtype 1Brugada波形と患者のICD植込み希望があった。

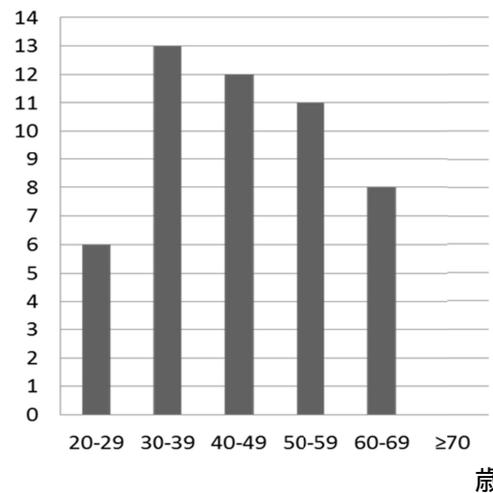
### 2. 臨床経過

平均102±68ヶ月の経過観察中、31例でVFの再発を認めた。観察前と観察中にVFを認めた50例（VF群：36例、失神群：13例、無症候群：1例）でのVF初発のピーク年齢は30-39歳であったが、以後VFの発生は減少し、70歳以降ではVFの初発を認めなかった

## (図1)。VF発生率は

年齢と共に低下し、70歳以降では2例のみにVFの再発を認めた(図2)。しかしながらそのうち1例

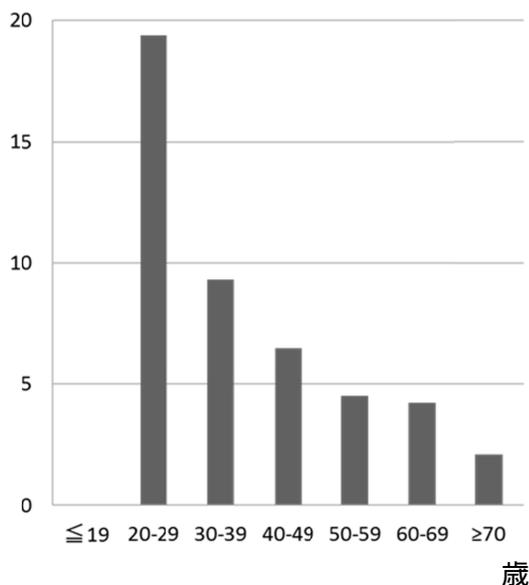
図1 年代別初回VF発生例数



には、狭心症の合併があり、PCIと冠動脈バイパス術が施行される前にVFの多発があったが、術後は消失していた。もう1例には冠攣縮性狭心症の合併が認められていた。ICD植込み後、VFを生じた5例のVF群と5例の失神群に抗不整脈薬が投与されたが、うち6例でVFが再発していた。70歳以降まで生存した17例には2例にのみ抗不整脈薬（1例：キニジン200mg、1例：キニジン300mg）が投与されていた。また28例に上室性頻脈性不整脈（心房細動22例、心房粗動5例、心房頻拍1例）が発症した。

図2 年代別VF発症率

(VF events per 100 person-years)



### 3. ICD合併症

経過観察中に39例でICD合併症が認められた。合併症の出現頻度は3群間で差がなかったが、無症候群では適切作動よりも不適切作動(ショック)が有意に多かった。不適切作動の原因は上室性頻脈が26回、洞頻脈が6回、リード不全が5回、T波oversensingが3回等であった。リード不全は植込み後10例に認められたが、リード本数別の発生率は10年間で13%に達した。上室性頻脈による不適切作動は28例中11例に認められ、加齢で上室性頻脈が増加すると共に、作動が増加した。

### D. 考察

高齢者では男性ホルモンの分泌が低下するため、Brugada症候群に特有の心電図変化は改善するとされている。一方で、近年ではBrugada症候群が脱分極異常に基づくとの仮説も有力となっているため、果たしてVF発作が高齢で減少するのか、増加するのかが不明であった。高齢者のBrugada症候群の予後に関しては、これまでConteらが、70歳以上では突然死が少なくなると報告している。しかしながら、彼らの対象には、高齢者にVFや失神の既往のある重症のBrugada症候群がほとんど含まれてなく、ICD植込み者も少ないため、予後良好な高齢者だけの経過観察で結果が導かれた可能性があった。本研究の結果、VFの発生率は加齢と共に低下し、70歳以上では虚血性心疾患を伴わなければVFが生じないことが判明した。また、Brugada症候群では、上室性頻脈による不適切作動やリード不全も加齢と共に増加することも明らかになった。以上より、70歳までVFを生じていない。つまり無症状または失神だけに留まっているBrugada症候群では、今後VF発作を生じない一方で、不適切作動が増加する可能性が大であるため、ICDの新規植込みや、電池入れ替えが必要になるとも考えられた。また、高齢者では電気生理学的検査を含めたBrugada症候群の詳細なリスク評価が不要となる可能性が示唆された。さらに、Brugada症候群の機序として再分極仮説と脱分極仮説があるものの、少なくとも脱分極仮説だけでBrugada症候群に生じるすべての現象を説明すること

は困難であると考えられた。ただ、本研究は一施設だけの後ろ向き研究であるため、今後、検証目的での大規模の前向き研究が必要と考えられた。

### E. 結論

Brugada症候群では加齢と共にVF発生頻度が低下し、70歳以上で虚血性心疾患を合併していなければ、VFが生じないことが判明した。

### F. 健康危険情報 なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, **Kamakura S**, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Dec;7(6):1122-8
2. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Kamakura S**, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca<sup>2+</sup> channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014 ;104:183-93.
3. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funda A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart*. 2014 ;100:1165-72.
4. Katsuumi 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*. 2014;172:519-22.
5. Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, **Kamakura S**, Shimizu W. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. *Circ J*. 2014;78(1):71-7.

#### 2. 学会発表

1. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Elect

rocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome. HR S2014; San Francisco, USA 2014.

2. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.
3. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada

syndrome: should we implant an ICD for elderly patients? ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.

#### 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  
なし

新生児期QT延長症候群の発育・発達に関する研究

研究分担者 白石 公 国立循環器病研究センター小児循環器科  
研究協力者 宮崎 文 国立循環器病研究センター小児循環器科

研究要旨

胎児期・新生児期にTorsades de Pointesや房室ブロックを呈するperinatal LQTSは高率にてんかん・発達障害を合併し、チャンネル病のneurological phenotypeである可能性がある。

A. 研究目的

近年、QT延長症候群（LQTS）と脳波異常・てんかんと関連性が報告されている。一方、胎児期・新生児期にTorsades de Pointesや房室ブロックを呈する予後不良重症LQTS（perinatal-LQTS）にてんかん・発達障害を呈する例を認めるがその因果関係は不明である。今回の研究目的は、perinatal LQTSとてんかん・発達障害の関係性を明らかにすることである。

B. 研究方法

2006年以降に新生児期・乳児期に診断されたLQTS17例を対象とし、てんかん合併の有無・約130項目からなる質問に基づく発達試験（KIDS乳幼児発達スケール）について、perinatal LQTS 5例とnon-perinatal LQTS 12例の二群に分け比較検討する。

（倫理面への配慮）

倫理指針にしたがって、研究計画は院内掲示版やホームページで公表する予定であり、いかなる段階でも強力を拒否することができ、拒否による患者への不利益はない。

C. 研究結果

最終受診時（1.8-16.1，中央値 5.5歳）までに、てんかん・発達障害の合併はperinatal LQTSではそれぞれ4例（80%）・

3例（60%）に認め、non-perinatal QTSではいずれもみられなかった（ $p=0.0021$ ， $p=0.015$ ）。KIDS乳幼児発達スケールはperinatal LQTSで、non-perinatal LQTSと比較し、有意に低かった（ $p=0.0084$ ）。脳性麻痺等の運動機能障害を呈した例はなく、てんかん合併例の脳画像所見でも異常はみられなかった。

D. 考察

perinatal LQTSとてんかん・発達障害の関連についての症例報告が過去に2例みられる。LQTS最重症型であるperinatal LQTSでは、チャンネル病のneurological phenotypeとしててんかん・発達障害を合併していると推定する。

E. 結論

Perinatal LQTSでは高率にてんかん・発達障害の合併がみられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

第30回日本不整脈学会に演題応募中

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

### 遺伝性不整脈の遺伝子解析に関する研究

研究分担者 宮本 恵宏 国立循環器病研究センター 予防健診部  
研究協力者 太田 直孝 国立循環器病研究センター 臨床検査部  
藤山 啓美 国立循環器病研究センター 臨床検査部

研究要旨：遺伝性不整脈疾患は、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada症候群、進行性心臓伝導障害、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群などが含まれる。LQTSの原因遺伝子はすでに10以上あるが、我々の施設では陽性頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3の遺伝子変異の同定をPCR直接シーケンス法でおこなっている。今回、補正QT間隔 (QTc) による遺伝子検査陽性率の評価を行った。PCR直接シーケンス法によるLQTSの遺伝子変異のスクリーニングではQTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。

#### A

##### ・研究目的

遺伝性不整脈疾患は、致死性不整脈を発症し、心臓突然死を引き起こす疾患である。遺伝性不整脈疾患の成因は、心筋のイオンチャネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)などが含まれる。

なかでも、LQTS はすでに 10 以上の原因遺伝子が報告されているが、同定される原因遺伝子の殆どが LQT1(KCNQ1)、LQT2(KCNH2)、LQT3(SCN5A)である。また、新たな LQTS の原因遺伝子を同定するためにも、LQT1(KCNQ1)、LQT2(KCNH2)、LQT3(SCN5A)のスクリーニングが必須である。

LQTS の診断基準として、心電図所見、臨床症状、家族歴について評価し、診断を行う。補正 QT 間隔 (QTc) による遺伝子検査陽性率の評価を行ったので報告する。

##### B . 研究方法

LQT1遺伝子KCNQ1は染色体11p15.5に存在し、15

個のエクソンからなる遺伝子であり、LQT2遺伝子KCNH2は染色体7q35-36にあり、15個のエクソンからなる遺伝子であり、LQT3遺伝子SCN5Aは染色体3p21-24に存在し28個のエクソンからなる。

我々はLQT1、LQT2、LQT3に対してそれぞれ19対、15対、29対のPCRプライマーセットを作成し、遺伝子の全エクソン領域をPCR直接シーケンス法で両方向からシーケンスを行っている。

Schwartz score 4ポイント以上でLQTSと診断された患者1197名の末梢血由来ゲノムを用い、KCNQ1、KCNH2、SCN5A遺伝子についてそれぞれ全エクソンをPCR直接シーケンス法で塩基配列を決定し、変異を同定した。

診断に用いたQTc値により3グループ (A群 QTc < 440ms、B群 440 QTc < 470ms、C群470ms QTc) に分類し、遺伝子変異の陽性率を算出した。

##### (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に準拠して実施する。また本研究は倫理委員会の承認を得ている。本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽

出した。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行った。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行った。

#### C . 研究結果

全患者をQTc値により分類するとA群は435名(36%)、B群は302名(25%)、C群は460名(38%)であった。また、遺伝子変異が陽性であったのは631名(陽性率53%)で、遺伝子変異陽性率は、A群21%、B群58%、C群79%であった。各群の変異陽性率とQTc値の関連性についてCochran Armitage検定を行った結果、 $p$ 値 $<0.001$ であった。

#### D . 考察

QTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。臨床所見を考慮して遺伝子検査の品質管理を行う必要がある。

#### E . 結論

PCR直接シーケンス法によるLQTSの遺伝子変異のスクリーニングではQTc値が大きいほど遺伝子変異陽性率の高い傾向が認められた。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Arakawa, J., A. Hamabe, T. Aiba, T. Nagai, M. Yoshida, T. Touya, N. Ishigami, H. Hisadome, S. Katsushika, H. Tabata, **Y. Miyamoto** and W. Shimizu. "A Novel Cardiac Ryanodine Receptor Gene (Ryr2) Mutation in an Athlete with Aborted Sudden Cardiac Death: A Case of Adult-Onset Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia." Heart Vessels, (2014). PMID: 25092222

2. 学会発表  
なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 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

研究分担者 相庭 武司  
国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

### 研究要旨

本研究では前向きに薬物治療抵抗性の Andersen-Tawil 症候群 (ATS) 患者 10 名 (平均年齢 27 歳) に対して、フレカイニドの有効性と安全性を同薬投与前後での Holter 心電図、トレッドミル運動負荷検査による PVC 数の減少度、心電図変化、予後などから比較検討した。

【結果】フレカイニド服薬により Holter 心電図では 1 日あたりの総 PVC 数が平均約 38000 回から約 20000 回へ ( $p=0.003$ )、非持続性心室頻拍 (NSVT) の最大連発数も平均 23 連から 5 連へ ( $p=0.01$ ) と減少した。またトレッドミル負荷では 10 例中 9 例で運動中の不整脈の減少を確認でき、うち 7 例ではほぼ完全に PVC あるいは NSVT が消失した。一方で、心電図の QT 間隔、U 波高についてはフレカイニド前後で明らかな変化は認められなかった。平均約 2 年の追跡結果では同薬治療後に致死性不整脈の発生例は皆無であった。

【結語】薬物治療抵抗性あるいはハイリスクの ATS 患者に対してはフレカイニドが今後治療の選択肢として重要である。

### A. 研究目的

Andersen-Tawil 症候群 (ATS) は、多彩な特徴的身体的形態異常、周期性四肢麻痺、心室性不整脈を特徴とする症候群である。一般には予後良好とされるが、心室性不整脈による突然死や心不全例も報告されている。その成因は KCNJ2 遺伝子の異常による内向き整流性 K チャネル (Kir2.1) の機能低下と考えられている。ATS 患者に生じる心室性不整脈に対する薬物療法としては、遮断薬や Ca 拮抗薬が用いられることが多いが、その効果は必ずしも十分ではない。近年 Ic 群抗不整脈薬であるフレカイニドにより、本症候群患者における不整脈の発生が抑制された例が報告されている。今回我々は KCNJ2 遺伝子変異をもつ ATS 患者の心室性不整脈に対するフレカイニドの有効性および安全性を検討した。

### B. 研究方法

Andersen-Tawil 症候群が遺伝子診断にて確定し、フレカイニドの投与が治療方針として決定している患者を本研究の対象とした。多施設共同前向き研究として、フレカイニド投与前後において標準 12 誘導心電図、24 時間ホルター心電図記録およびトレッドミル運動負荷試験を行い、フレカイニドの不整脈抑制効果を検討した。

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。

### C. 研究結果

当院を含めた国内 6 施設からの計 10 例の KCNJ2 遺伝子変異を有する Andersen-Tawil 症候群患者を対象とした。平均年齢は  $27 \pm 11$  歳 (9-47 歳)、女性が 7 例であった。5 例に Andersen-Tawil 症候群の家族歴を認めた。心室性不整脈を 10 例に、身体的形態異常を 8 例に、周期性四肢麻痺を 2 例に認めた。6 例が有症候性で、内訳は失神 (5 例)、動悸 (2 例)、めまい (2 例) であった。心停止の既往のある症例は認めなかった。KCNJ2 遺伝子異常は、9 例がミスセンス変異、1 例が塩基挿入であった。

フレカイニドの投薬量は 200mg/日が 3 例、150mg/日が 2 例、100mg/日が 5 例であった (平均  $140 \pm 46$  mg/日)。フレカイニド投与前後での心拍数、PQ 時間、QRS 時間、QTc 時間、QUc 時間、T 波の振幅と幅、U 波の振幅と幅、U 波振幅/T 波振幅の比率は、いずれも有意な変化を認めなかった。24 時間ホルター心電図の結果、1 日あたりの心室性不整脈の数は、フレカイニド投与にて  $38,407 \pm 19,956$  個/日から  $11,196 \pm 14,773$ /日に有意に減少し ( $p = 0.03$ )、うち 7 例では投薬前に比べ 70%以上減少した。3 連発以上の心室頻拍もフレカイニド投与にて  $1,175 \pm 1,163$  個/日から  $60 \pm 167$ /日に全例で有意に減少し ( $p = 0.008$ )、うち 4 例では全く認めなくなった。トレッドミル運動負荷検査の結果、心室性不整脈の重症度を示す VA スコアは 10 例中 9 例で改善し ( $p = 0.008$ )、うち 7 例では VA

スコアが2段階以上改善した。一定時間(10秒間)における最多心室性不整脈数も全例で減少した(16.7 ± 7 vs. 5 ± 7; p = 0.002)。平均 23 ± 11 カ月のフォローアップ期間において、心室細動などの不整脈イベントは認めなかった。

#### D. 考察

1) 本研究の臨床的意義: ATS に対して 遮断薬のみでは不整脈抑制が不十分な場合には、フレカイニドを追加投与することが有効かつ安全性も問題ないことが示された。

2) 遺伝子変異について: 本研究では *KCNJ2* (Kir2.1 チャンネル) に変異を有する患者を対象とした。本研究では変異型チャンネルの機能解析実験は行っていないが、今回対象とした *KCNJ2* 変異のほとんどが  $I_{K1}$  の機能喪失型の変異であることが過去の実験結果より判明している。

3) イオンチャンネル・細胞学的機序:  $I_{K1}$  の低下は静止膜電位の上昇と活動電位持続時間の延長、さらには遅延後脱分極によって PVC や NSVT を生じると考えられる。遮断薬あるいは Ca 拮抗薬は直接または間接的にこれらトリガーとなる不整脈を抑制する効果がある。しかしながら臨床的に ATS 患者への 遮断薬や Ca 拮抗薬の不整脈抑制作用は完全ではない。一方、フレカイニドは Na チャンネル抑制による直接的な抗不整脈作用のみならず、CPVT に対して有効であったようにリアノジン受容体 (RyR2) に対して直接作用し筋小胞体 (SR) からの Ca 放出を抑制しトリガーとなる不整脈を抑制すると考えられている。さらには基礎研究ではフレカイニドには  $I_{K1}$  を増加させる作用も報告があり、*KCNJ2* 変異の ATS に対して理にかなった治療薬であると考えられる。

4) 本研究の限界: 多施設の前向き研究ではあるが、フレカイニド非投薬群との二重盲目ランダム化試験ではない。あくまで投薬できた症例の効果を確認できすぎない。これは疾患自体が"まれ"であることからやむを得ないと考えられる。また *KCNJ2* の変異部位による薬物反応性の違いまでは本研究結果からは得られていない。さらには非 *KCNJ2* 変異例の ATS 患者に対してどの程度フレカイニドが有効なのかも未解明である。

#### E. 結論

本多施設前向き研究により *KCNJ2* 遺伝子変異をもつ Andersen-Tawil 症候群の心室性不整脈に対して、フレカイニドによる薬物療法の有効性と安全性が示された。またフレカイニド投与にて U 波を含む心電図指標に大きな変化は認められなかった。

#### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) **Aiba T**, Noda T, Hidaka I, Inagaki M, Katare R, Ando M, Sunagawa K, Sato T, Sugimachi M. Acetylcholine Suppresses Ventricular Arrhythmias and Improves Conduction and Connexin-43 Properties During Myocardial Ischemia in Isolated Rabbit Hearts. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 (.in press)
- 2) 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* 2015;12:596-603.
- 3) Feng N, Huke S, Zhu G, Tocchetti CG, Shi S, **Aiba T**, Kaludercic N, Hoover DB, Beck SE, Mankowski JL, Tomaselli GF, Bers DM, Kass DA, Paolocci N. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Feb 10;112(6):1880-5.
- 4) **Aiba T**, Farinelli F, Kostecki G, Hesketh GG, Edwards D, Biswas S, Tung L, Tomaselli GF. A Mutation Causing Brugada Syndrome Identifies a Mechanism for Altered Autonomic and Oxidant Regulation of Cardiac Sodium Currents *Circulation Cardiovasc Genet*. 2014;7:249-256
- 5) Bezzina CR, Barc J, Mizusawa Y, Remme CA, Gourraud JB, Simonet F, Verkerk AO, Schwartz PJ, Crotti L, Dagradi F, Guicheney P, Fressart V, Leenhardt A, Antzelevitch C, Bartkowiak S, Schulze-Bahr E, Zumhagen S, Behr ER, Bastiaenen R, Tfelt-Hansen J, Olesen MS, Käåb S, Beckmann BM, Weeke P, Watanabe H, Endo N, Minamino T, Horie M, Ohno S, Hasegawa K, Makita N, Nogami A, Shimizu W, **Aiba T**, Froguel P, Balkau B, Lantieri O, Torchio M, Wiese C, Weber D, Wolswinkel R, Coronel R, Boukens BJ, Béziau S, Charpentier E, Chatel S, Despres A, Gros F, Kyndt F, Lecointe S, Lindenbaum P, Portero V, Violleau J, Gessler M, Tan HL, Roden D M, Christoffels VM, Le Marec H, Wilde AA, Probst V, Schott JJ, Dina C, Redon R. Common variants at SCN5A-SCN10A and HEY2 are associated with Brugada syndrome, a rare disease with high risk of sudden cardiac death. *Nat Genet*. 2013 Sep;45(9):1044-9.
- 6) Kawakami T, **Aiba T**, Yamada T, Okayama H, Kazatani Y, Konishi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kamakura S, Makita N, Shimizu W. Variable expressivity of phenotype in a frameshift mutation of cardiac sodium channel SCN5A *Journal of Arrhythmia* 2013 (in press)
- 7) Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, **Aiba T**, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Kimura T, Shimizu W. Significance of non-type 1 an

- terior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 22;62(17):1610-8.
- 8). **Aiba T**, Barth AS, Hesketh GG, Hashamboy Y L, Chakir K, Tunin RS, Greenstein JL, Winslow RL, Kass DA, Tomaselli GF. Cardiac Resynchronization Therapy Improves Altered Na Channel Gating in Canine Model of Dyssynchronous Heart Failure. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*. 2013 May 6. 546-554.
  - 9). Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshishige M, Hayashida Y, Miki D, Hayes CN, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, **Aiba T**, Shimizu W, Ohno S, Horie M, Aihara K, Tashiro S, Makita N, Kihara Y. A Non-synonymous Polymorphism in Semaphorin 3A as a Risk Factor for Human Unexplained Cardiac Arrest with Documented Ventricular Fibrillation. *PLoS Genet*. 2013 Apr;9(4):e1003364.
  - 10). Das S, **Aiba T**, Rosenberg M, Hessler K, Xiao C, Quintero PA, Ottaviano FG, Knight AC, Graham EL, Boström P, Morissette MR, del Monte F, Begley MJ, Cantley LC, Ellinor PT, Tomaselli GF, Rosenzweig A. Pathological role of serum- and glucocorticoid-regulated kinase 1 in adverse ventricular remodeling. *Circulation*. 2012 Oct 30;126(18):2208-19.
  - 11). Takigawa M, Kawamura M, Noda T, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, **Aiba T**, Kamakura S, Sakaguchi T, Mizusawa Y, Itoh H, Horie M, Shimizu W. Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J*. 2012;76(9):2112-8. Epub 2012 Jun 23.
  - 12). Egashira T, Yuasa S, Suzuki T, Aizawa Y, Yamakawa H, Matsuhashi T, Ohno Y, Tohyama S, Okata S, Seki T, Kuroda Y, Yae K, Hashimoto H, Tanaka T, Hattori F, Sato T, Miyoshi S, Takatsuki S, Murata M, Kurokawa J, Furukawa T, Makita N, **Aiba T**, Shimizu W, Horie M, Kamiya K, Kodama I, Ogawa S, Fukuda K. Disease characterization using LQTS-specific induced pluripotent stem cells. *Cardiovasc Res*. 2012 Sep 1;95(4):419-29.
  - 13). **Aiba T**, Tomaselli G. Electrical remodeling in dyssynchrony and resynchronization. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Apr;5(2):170-9.
  - 14). Sachse FB, Torres NS, Savio-Galimberti E, **Aiba T**, Kass DA, Tomaselli GF, Bridge JH. Subcellular structures and function of myocytes impaired during heart failure are restored by cardiac resynchronization therapy. *Circ Res*. 2012 Feb 17;110(4):588-97.
  - 15). Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, **Aiba T**, Takaki H, Aihara N, Isobe M, Kamakura S, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77-83.
  - 16). Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, **Aiba T**, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012 Jan;9(1):77-83.
2. 学会発表
- 1). Aiba T, Ishibashi K, Wada M, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Shigemizu D, Satake W, Toda T, Kusano KF, Kamakura S, Yasuda S, Sekine A, Miyamoto Y, Tanaka T, Ogawa H, Shimizu W. Clinical Significance of Whole Exome Analysis using Next Generation Sequencing in the Genotype-negative Long-QT Syndrome. *AHA* 2014
  - 2). Aiba T. Arrhythmogenic Substrates in Heart Failure with Dyssynchronous Contraction and its Restoration by CRT. *7th APHRS* 2014
  - 3). Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano F K, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W. Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome. *AHA* 2012
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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  
なし

[テキストを入力]

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)  
(総括・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 中野 由紀子 広島大学病院循環器内科講師

研究要旨

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の有用性について

A. 研究目的

ブルガダ症候群における心室細動(VF)の発症を予測し  
リスクを層別化する方法の開発が望まれている。

我々は、24時間ホルター心電図のTime domain  
T wave alternance(TWA)を用いて心室細動症例  
の予測が出来るか否かを検討した。

B. 研究方法

ブルガダ症候群45例(男性44例、平均年齢45+15歳)に  
ついてVFの有無と突然死の家族歴、自然発症タイプ1  
心電図、心室遅延電位、電気生理学的検査でのVF誘発と  
Time-domain TWAの関連について検討を行った。  
Time-domain TWAはホルター心電図でmodified moving  
average(MMA)法にて算出した。

C. 研究結果

ROC curveよりTWA のカットオフ値を60uV とす  
ると、Time domain TWA は13 人で陽性であった。  
VF既往のある症例ではない症例に比較して、  
有意にTWA 陽性例(82% vs. 13%,  $P < 0.001$ )と自  
然発症type 1 心電図(92% vs. 38%,  $P = 0.007$ )が多  
かった。多変量解析では、TWA 陽性[odds 比(OR) 7.217,  
95% confidence interval (CI) 2.503-35.504,  
 $P = 0.002$ ] で自然発症type 1 心電図(OR 5.530,  
95% CI 1.651-34.337,  $P = 0.020$ )が密接にVF発症に  
関与していた。自然発症type 1 心電図は感度  
は高かったが(92%),特異度が低かった(63%)。  
TWA陽性は感度も特異度も良好であった。(感度  
82%,特異度88%)。Time domain TWAはブルガ  
ダ症候群におけるVF リスクの層別化に大変有用  
であると考えた。

D. 考察

心臓突然死の予知指標として、TWAは使用され  
てきたが、ブルガダ症候群におけるVF予知に

もある。Microvolt TWA法は、測定中の脈拍数を  
110/min以上に上昇させ維持することが必要であ  
るが、ブルガダ症候群は、副交感神経優位の時  
に、VF発作を起こしやすい事が知られている。  
我々は近年開発されたTime domain TWAは昼間、  
夜間とも一日を通してTWAが測定出来ることに  
着目し、ブルガダ症候群症例でVFの予知に有用  
であることを発見した。これは自律神経とVF 発  
症が関連しているブルガダ症候群で、この手法が  
これまでの手法より有利であったためと考える。  
再分極異常か脱分極異常か結論の出していない、  
ブルガダ症候群の病態を考える上でもVF リスク  
予測という意味でも非常に重要である。

E. 結論

Time domain TWAはブルガダ症候群における  
VFリスクの層別化に有用であった。今後、他指標  
との組み合わせにより更に信頼度の高いリスク  
評価が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Uchimura-Makita Y, **Nakano Y**, Tokuyama T,  
Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, Kawazoe H,  
Matsumura H, Oda N, Ikenaga H, Kajihara K,  
Motoda C, Oda N, Verrier R, Kihara Y. Time-  
Domain T-Wave Alternans is Strongly Associated  
with a History of Ventricular Fibrillation in  
Patients with Brugada Syndrome.

2. 学会発表

Kawazoe H, Nakano Y, Tokuyama T, Uchimura Y,  
Watanabe Y, Sairaku A, Matsumura H, Kishimoto S,  
Tomomori S, Kihara Y Risk Stratification of Ventricular  
Fibrillation in Brugada Syndrome Using Non-invasive  
Scoring Methods The 87th Scientific Sessions of the  
American Heart Association 2014(AHA)