

## ブルガダ症候群と早期再分極症候群の類似点と相違点に関する研究

分担研究者 清水 渉 日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 大学院教授

研究要旨: Antzelevitch らは、ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)の ST 上昇と早期再分極症候群(Early repolarization syndrome: ERS)の J 波の機序は同じであるとし、J 波症候群の概念を提唱している。そこで本研究では、BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応を比較し、その類似点と相違点を自験例および文献的考察から検討した。両症候群は、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応において、多くの類似点を認め、J 波症候群の概念を支持するものと考えられる。

ら

### A . 研究目的

ブルガダ症候群(Brugada syndrome: BrS)は、12誘導心電図の V1 から V2(V3)誘導での coved 型の ST 上昇を特徴とし、心室細動(VF)を発症し突然死の原因となる疾患である。一方で、2008 年に Haïssaguerre により報告された早期再分極症候群(Early repolarization syndrome: ERS)は、同じく VF を呈し、12誘導心電図で後下壁(II, III, aVF, I, aVL, V4-V6)誘導の 2 誘導以上で J 波または ER を認める疾患である。Antzelevitch らは、両症候群の ST 上昇および J 波の機序は心室筋貫壁性の電位勾配で説明可能とし、J 波症候群の概念を提唱している。

本研究では、両症候群の類似点と相違点を自験例および文献的考察から検討した。

### B . 研究方法

BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応を比較し、その類似点と相違点を自験例および文献的考察か

検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面の問題はない。

### C . 研究結果

#### 1. 疫学

Type 1 の coved 型 ST 上昇を認める BrS の頻度は、欧米の 0.005 ~ 0.1% に対して、日本を含めたアジア地域では、0.15 ~ 0.27% と高い。これに対して、J 点で 0.1mV または 0.2mV 以上の J 波を認める頻度は、それぞれ 1 ~ 24%、0.6 ~ 6.4% と地域差を認めない。

#### 2. 臨床的特徴

性差については、両症候群とも男性に多く (BrS vs. RRS: 76 ~ 96 vs. 87%)、診断時の年齢は共に 40 歳代である (41 ~ 50 vs. 44 歳)。また、心イベントの発生状況は、共に睡眠中や安静時に多く (82 vs. 49%)、心房細動の合併が比較的多く (19 vs. 23%)、臨床的特徴は両症候群で類似点が多い。

### 3. 遺伝学的背景

BrS では、これまで *SCN5A* をはじめとする 18 以上の原因遺伝子が同定され、ERS でも 6 つの原因遺伝子が同定されているが、ERS で報告されている原因遺伝子は、すべて BrS で報告されており、両症候群の遺伝学的背景の類似性を示唆させる。

### 4. 心電図学的・電気生理学的特徴

BrS の ST 上昇および ERS の J 波は、いずれも VF 発作時の直前直後に増高し、また、先行 RR 間隔が延長した後に増高する傾向がみられる。一方で自験例の検討では、加算平均心電図における遅延電位の陽性率、および電気生理学的検査中の VF 誘発率は、ERS に比べ VF 既往を認める BrS でそれぞれ高い(60 vs. 7%) (88 vs. 0%)。

### 5. 薬物治療に対する反応

VF 急性期には、両症候群ともに 受容体刺激薬であるイソプロテレノールの持続点滴が有効である。また、慢性期の VF 発作の予防には、両症候群ともにキニジン、シロスタゾール、ペプリジルの有効性が報告されている。

## D . 考察

今回の自験例および文献的考察による BrS と ERS の疫学、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応の比較検討では、地域差、加算平均心電図における遅延電位の陽性率、電気生理学的検査中の VF 誘発率において両症候群で差を認めた以外は、多くの点において両症候群間で類似点を認めた。遺伝学的背景、および BrS の ST 上昇および ERS の J 波の変化に類似性を認めたこと、さらに、両症候群で有効な薬物は、いずれも一過性外向き電流を減少、あるいは L 型 Ca 電流を増強する薬物であり、BrS の ST 上昇および ERS の J 波の細胞学的成因の類似性を示唆させる所見である。

これらは、Antzelevitch らの提唱した J 波症候群の概念を支持するものと考えられる。

## E . 結論

ブルガダ症候群と早期再分極症候群は、臨床的特徴、心電図学的特徴、電気生理学的特徴、遺伝学的特徴、および薬物治療に対する反応において、多くの類似点を認める。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. **Shimizu W**: Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? *Heart Rhythm*. 12(6):1304-1305, 2015
2. Hayashi M, **Shimizu W**, Albert CM: The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death. *Circ Res*. 116(12):1887-1906, 2015
3. 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
4. Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, **Shimizu W**, Tanaka T: Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes. *PLoS One*. 10(7):e0130329, 2015
5. Itoh H, Dochi K, **Shimizu W**, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duicheni P, Horie M: A common mutation of long QT

syndrome type 1 in Japan. *Circ J*. 79(9):2026-2030, 2015

6. Nakano Y, **Shimizu W**: Genetics of long-QT syndrome. *J Hum Genet*. Epub, 2015
7. Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, **Shimizu W**, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF: Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 8(4):785-791, 2015
8. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, **Shimizu W**, Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K: Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J*. Epub, 2015
9. Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, **Shimizu W**, Miura N, Furukawa T: Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias. *Eur Heart J*. Epub, 2015
10. Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugendre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, **Shimizu W**, Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P: Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet*. Epub, 2015
11. Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I,

Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, **Shimizu W**: Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome. *Circ J*. Epub, 2015

## 2. 学会発表

1. **清水 渉**: 遺伝性不整脈の現状と展望. 企画 5 さまざまな移行医療. 第29回日本医学会総会 2015 (関西), 2015.4.12.
2. **清水 渉**: Update in Inherited Arrhythmia Syndromes. Keynote Lecture. Featured Research Session: Arrhythmia, others. 第79回日本循環器学会学術集会 (大阪), 2015. 4. 26.
3. **Shimizu W**: International Forum of VA: Session 4 Basic Science-2 Genetic Screening."Genetics of LQTS. 1st International Forum of Ventricular Arrhythmia. Taiwan. 2015.3.7
4. **Shimizu W**: Core Curriculum: Arrhythmogenic genetic syndrome: what's new? Brugada Syndrome: What's new? Variants of Brugada syndrome: The evolving Picture. 2015 Venice Arrhythmia Venice, Italy. 2015.10.16.
5. **Shimizu W**: Challenging inherited arrhythmia syndromes: The latest early repolarization syndrome. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21
6. **Shimizu W**: Investigation of sudden cardiac death: Clinical aspects of the genetic investigation of sudden cardiac death. 2015 APHRS Melbourne, Australia. 2015.11.21

## G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 別紙 4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の病態~中高年男性の突然死「ポックリ病」~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	62-65
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の日本と世界の疫学~欧米よりも日本で多い	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	66-68
清水 渉	IV Brugada症候群. Brugada症候群の臨床診断~Brugada型心電図所見って何?~	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	69-73
清水 渉	IV 症例提示. COLUMN 5. Brugada症候群(非典型例)	池田隆徳, 清水 渉, 高橋尚彦 編集	不整脈症候群 遺伝子変異から不整脈治療を捉える	南江堂	東京	2015	97-99
清水 渉	不整脈 C.不整脈症候群 12. QT短縮症候群はどのような疾患でどのような不整脈がみられるのか?	小室一成 監修 阿古潤哉, 坂田泰史, 池田隆徳, 長谷部直幸 編集	EBM 循環器疾患の治療	中外医学社	東京	2015	307-310
清水 渉, 淀川顕司	11章 QT延長症候群・torsade de pointes (TdP)	平尾見三 笹野哲郎 編集協力	不整脈診療 クリニカルケスション	診断と治療社	東京	2015	141-144
清水 渉	II.疾患編 4.循環器疾患 QT延長症候群	金澤一郎, 永井良三 総編集	今日の診断指針 第7版	医学書院	東京	2015	919-923

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shimizu W	Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias?	Heart Rhythm	12	1304-1305	2015
Hayashi M, Shimizu W, Albert CM	The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death.	Circ Res.	116	1887-1906	2015
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	596-603	2015
Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, Ozaki K, Miya F, Satake W, Toda T, Miyamoto Y, Fujimoto A, Suzuki Y, Kubo M, Tsunoda T, Shimizu W, Tanaka T	Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes.	PLoS One.	10	E0130329	2015
Itoh H, Dochi K, Shimizu W, Denjoy I, Ohno S, Aiba T, Kimura H, Kato K, Fukayama M, Hasegawa K, Schulze-Bahr E, Duichenei P, Horie M	A common mutation of long QT syndrome type1 in Japan.	Circ J.	79	2026-2030	2015
Nakano Y, Shimizu W	Genetics of long-QT syndrome.	J Hum Genet.		Epub	2015
Kamakura T, Wada M, Nakajim I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, Shimizu W, Makiyama T, Kamakura S, Kusano KF	Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome.	Circ ArrhythmElectrophysiol.	8	785-791	2015

Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, Takaki H, Yasuda S, Ogawa H, <u>Shimizu W</u> , Makiyama T, Kimura T, Nakamura S, Kusano K	Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome	Eur Heart J.		Epub	2015
Koizumi A, Sasano T, Kimura W, Miyamoto Y, Aiba T, Ishikawa T, Nogami A, Fukamizu S, Sakurada H, Takahashi Y, Nakamura H, Ishikura T, Koseki H, Arimura T, Kimura A, Hirao K, Isobe M, <u>Shimizu W</u> , Miura N, Furukawa T	Genetic defects in a His-Purkinje system transcription factor, IRX3, cause lethal cardiac arrhythmias.	Eur Heart J.		Epub	2015
Itoh H, Berthet M, Fressart V, Denjoy I, Maugenre S, Klug D, Mizusawa Y, Makiyama T, Hofman N, Stallmeyer B, Zumhagen S, <u>Shimizu W</u> , Wilde AA, Schulze-Bahr E, Horie M, Tezenas du Montcel S, Guicheney P	Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction.	Eur J Hum Genet		Epub	2015
Funasako M, Aiba T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Inoue Y, Okamura H, Noda T, Kamakura S, Anzai T, Noguchi T, Yasuda S, Miyamoto Y, Fukushima Kusano K, Ogawa H, <u>Shimizu W</u>	Pronounced shortening of QT interval with mexiletine infusion test in patients with type 3 congenital long QT syndrome.	Circ J. Epub,		Epub	2015