

早期再分極症候群における不良な予後の予知指標に関する研究

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 早期再分極症候群(ERS)では、広範囲なJ波分布、徐脈時やVF前のJ波の著明な増高などが予後不良の指標と報告されてきた。しかしながら、従来のERSは標準12誘導心電図のみで診断され、ほとんどの症例に冠攣縮誘発試験が施行されていなかったため、高位肋間におけるBrugada症候群や冠攣縮性狭心症がERSと誤診されていて、それに基づいて指標が報告された可能性がある。このため、これらの疾患を除外するため、全例にNaチャンネル遮断薬を用いた薬物負荷を行い、冠攣縮性狭心症を除外したERS38例の長期予後と、予後不良指標を検討した。その結果、ERSの16%が、高位肋間のBrugada症候群であること、ERSは高位肋間を含む前胸部誘導でnon-type1心電図を有する群と、それらを有さない群の2群に分類でき、前者は予後が不良なのに対し、後者の予後はよいこと、また、前胸部誘導でのnon-type1心電図がERSにおける不良な予後の予知指標となることが判明した。

A. 研究目的

早期再分極症候群(ERS)とは下側壁誘導に1mm以上のslurrまたはnotched J波を有し、心室細動(VF)の既往を有する症例をさす。それらにおいては、これまで広範囲なJ波分布、徐脈時やVF前のJ波の著明な増高、短い連結期の心室期外収縮(PVC)などが予後不良の指標と報告されてきた。しかしながら、従来のERSは標準12誘導心電図のみで診断され、ほとんどの症例に冠攣縮誘発試験が施行されていなかったため、高位肋間におけるBrugada症候群や冠攣縮性狭心症がERSと診断されていた可能性がある。従って、その指標自体が信頼に足るものかどうか不明であった。本研究では両疾患を除外したERSにおいて、予後不良指標を検討した。

B. 研究方法

対象は1996年から2014年の間にVFの既往を有し、12誘導心電図でERSと診断された38例(男性34例、女性4例、平均年齢 40.4 ± 13.6 才)である。全例で高位肋間(第2、第3)を含む右前胸部誘導のV1からV3誘導記録と共に、ピルジカイニド等のc群薬負荷試験を行い、それらの誘導でのtype1、non-type1波形の出現状況を観察し、その結果に基づいて、ERSを4群に分類した。すなわち、A群(6例):高位肋間のみtype1心電図を有するERS、B群(5例):高位肋間のみnon-type1心電図を有するERS、C群(8例):通常誘導でnon-type1心電図の見られるERS、D群(19例):type1、non-type1心電図を有さないERSである。なお、通常肋間でtype1 ST上昇のあるBrugada症候群は対象から除外した。また、全体では60%の例、睡眠中や安静時のVF例の全例に冠攣縮誘発試験を行い、冠攣縮性狭心症を有していないこと、かつその他の器質的心疾患を有していないことを種々の検査で確認した。また、VFの出現時間、出現状況を把握するとともに長期予後を検討した。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、とそれに続くT波陰転を認めるものとした。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。なお、本研究は国立循環器病研究センター倫理委員会の承認の元で施行した。

C. 研究結果

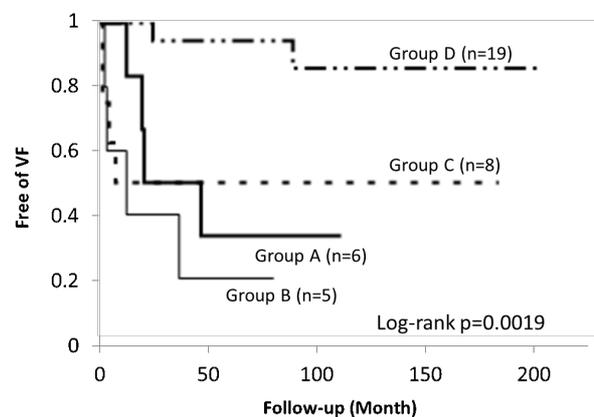
1. VF発生状況

VFはA群の50%、B群の100%、C群の75%が睡眠中、または覚醒直後の安静時に発生していたが、D群では11%だけがそうであり($P < 0.05$)、D群のほとんどは覚醒時や運動時に発生していた。

2. 臨床経過

経過観察期間は、A群: 120 ± 51 ヶ月、B群: 109 ± 61 ヶ月、C群: 106 ± 67 ヶ月、D群: 108 ± 54 ヶ月であった。

図1 ERS例の致死的心事故回避率



VF再発はA群67%、B群80%、C群50%に対し、D群では11%

と有意に少なかった($P < 0.05$)。Kplan-Meier解析においても、D群に比して、A,B,C群の致死的心事故率は有意に高かった(図1)。type1とnon-type1波形はVF再発のあった14例中8例(57%)では高位肋間においてのみ認められた。前壁のいずれかの誘導でBrugada波形(type1,non-type1)が見られた例ではそうでない例に比べて有意に再発率が高く、Brugada波形の存在のVF再発に対する感度は86%、特異度は71%、陽性的中率は63%であった。

D . 考察

ERSはHaissaguerreらが2008年にNEJM誌に初めて報告した突然死症候群で、VF直前には著明にJ波が増高し、VFを導くPVCの連結期は短く、全体の27%が複数回のVFを生じ、13%が電気的ストームを生じると報告されている。また、VF再発例では徐脈時やpause dependentにJ波が増高すると報告されている。しかしながら、Hissaguerreらの論文に掲載されている図における、典型的ERS波形とされた心電図のほとんどには、その後に報告された心筋虚血作成時の動物実験で確認されたJ波の特徴が認められる。すなわち、VF直前のQRS幅延長とnotched J波増高、それに続くST上昇などである。彼らが増高したJ波と呼んでいる部分は、明らかにQRS内にあり、QRS延長やST上昇がほとんどの症例で認められる。一方、Haissaguerreらの論文では冠攣縮誘発試験を行った例が全体の1割にも満たない。欧米では日本と異なり冠攣縮性狭心症が無視されやすいという事実があるが、これは逆にERSとして集積された症例のかなりの部分が冠攣縮性狭心症、特に胸痛を伴わないか、あるいは突然VFに移行した冠攣縮性狭心症であった可能性を示唆している。また、ERSに関してこれまで報告された例はすべて、安静時の標準12誘導心電図のみで診断されている。本研究により、ERSの約16%が高位肋間のみBrugada症候群であり、VF再発例の約6割が高位肋間のみBrugada波形を呈することが判明したが、これからは、高位肋間心電図記録を行っていない従来の報告には、高位肋間だけのBrugada症候群やBrugada波形例が多数存在していた可能性が示唆される。つまり、従来のERSの予後予知に有用とされた指標は真のERSではなく、Brugada症候群や冠攣縮性狭心症に伴う、偽のERSの予後指標であった可能性が少なからずあるといえる。本研究ではそれらの疾患の可能性を否定したERSを用いて予後指標を検討した。その結果、ERSは高位肋間を含む前胸部誘導にnon-type1心電図を有する群(B+C群)と、それを有さない群(D群)の2群に分類され、前者は不良な予後を、後者は良好な予後を示すことが判明した。またERSでは高位肋間のいずれかの前胸部誘導でのnon-type1(主としてsaddleback型)心電図が不良な予後の指標となることが判明した。この結果は従来報告されたものと全く異なっているが、むしろ従来報告されたERS自体が、本来除外すべき疾患から派生したJ波に基づくERSであったとすれば、本研究で導かれた指標と従来の予知指標とが異なるのも当然と言える。

E . 結論

ERSでは、高位肋間を含むいずれかの前胸部誘導で認められるnon-type1心電図が不良な予後の予知指標となることが判明した。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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, **Kamakura S**, Kusano K. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. *Eur Heart J.* 2016;37(7):630-7.
2. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, **Kamakura S**, Morimoto T, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigators. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J.* 2016;37(7):610-8.
3. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, Morimoto T, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, **Kamakura S**, Kimura T; UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine Triphosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3276-87.
4. 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, **Kamakura S**, Kusano K. Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015;8(4):785-91.
5. 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.* 2016;80(2):340-5.
6. Wada Y, Aiba T, Matsuyama TA, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Morita Y, Kanzaki H, Kusano K, Anzai T, **Kamakura S**, Ishibashi-Ueda H, Shimizu W, Horie M, Yasuda S, Ogawa H. Clinical and Pathological Impact of Tissue Fibrosis on Lethal Arrhythmic Events in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With Impaired Systolic Function. *Circ J.* 2015;79(8):1733-41.

7. Makimoto H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, Kusano K, Shimizu W, Satomi K. Clinical impact of mapping strategies for treatment of ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. Pacing Clin Electrophysiol. 2015;38(5):630-40.

2. 学会発表

1. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome. HRS2015; Boston, USA2015.
2. Kamakura T, Wada M, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Aiba T, **Kamakura S**, et al. Clinical features and prognosis in patients with idiopathic ventricular fibrillation free from primary electrical diseases and triggering premature ventricular contractions. 79回日本循環器学会; 大阪 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
なし