

遺伝性不整脈突然死リスク因子に関する研究

研究分担者 森田 宏

所 属 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 先端循環器治療学

研究要旨

【目的】 遺伝性不整脈疾患での突然死予防のため、心室細動リスクと関連する因子を同定する。

【対象と方法】 当院データベース Brugada 症候群患者 583 名において心電図指標、心臓電気生理学検査などから特異的な因子を同定し、予後との関連を検討した。この中で、電気生理検査を施行した無症候例（125 名）でのリスク評価に焦点を当てて解析を行った。【結果】 心電図指標では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）延長が心室細動初発の指標となった。電気生理学検査ではプログラム刺激での心室細動誘発がリスク因子となった。電気生理検査は侵襲的検査であり、心電図指標で異常を示した例に行うことで、高リスク群を同定可能であった。【結論】 QRS 棘波、Tpe 間隔延長のいずれも示すものは将来的に心室細動発症リスクが高く、電気生理検査を組み合わせることで無症候例において、高リスク患者の同定が可能であった。

A. 研究目的

遺伝性不整脈の中でも、Brugada 症候群は青年～中年期にかけての夜間突然死を来す疾患である。Brugada 症候群は検診で 0.3%程度存在すると言われているが、ほとんどが無症候性で、突然死の家族歴を有しない場合も多い。無症候性患者から心室心室細動発生率は 0.5%/年とされているが、高リスク患者を同定するリスク因子は十分に解明されていない。当研究では、当院の Brugada 症候群の心電図、負荷心電図検査、電気生理検査などの指標から、心室細動発生と関連するリスク因子を同定することを目的とする。

B. 研究方法

当院の Brugada 症候群データベース(583 名)を用い、無症候例(125 名)の発症予測因子を検討した。検討因子としては心電図指標、電気生理学検査の結果であり、各指標と予後の関連について検討した。心電図指標は type 1 心電図、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）、下側壁誘導早期再分極（J

波）、QRS 棘波を計測し、電気生理検査では心室細動誘発及びその誘発部位・モードなどを検討した。

（倫理面への配慮）

研究は岡山大学倫理委員会の承認を得て、倫理規定に則って行った。

C. 研究結果

無症候例 125 例の内、経過観察期間中（133 ヶ月）に 10 例で新規心室細動発症がみられた（発症率 0.7%/年）。心電図指標では Tpe 間隔延長（ $\geq 100\text{ms}$ ）及び QRS 棘波の二因子が心室細動発症の予測因子であった。いずれの因子も有さないものの心室細動発生率は 0%/年、1 因子のみでは 0.6%/年、2 因子有するものは 3.0%/年であった。電気生理検査で心室細動が誘発された場合、経過中の心室細動発症リスクは 13 倍となり、とくに 2 連早期刺激以下で誘発の連結期が長いほど高リスクであった。心電図異常が無く心室細動誘発ありの場合は発症率は 0%/年、心電図異常有無にかかわらず心室細動が誘発され

ない場合の発症率は0.1%/年、心電図異常1因子+誘発ありは1.3%/年、心電図異常2因子+誘発ありでは4.4%/年と無症候例での高リスク群を同定可能であった。

D. 考察

ブルガダ症候群の無症候例では適切なリスク評価が重要であるが、電気生理検査を含め、確定したリスク評価法は定まっていない。今回の検討で心電図2指標（Tpe延長、QRS棘波）がリスク予測因子であり、この2因子を元に、電気生理学検査で高リスク群を同定可能であった。心電図指標で2因子異常があるものでは、積極的に電気生理検査を行い、容易に心室細動が誘発される場合は、植え込み型除細動器の予防投与を考慮すべきであると考えられた。また、ブルガダ症候群の心電図異常は経年的に変化するため、経過観察中に心電図指標の異常が出現した場合、その時点での電気生理学検査施行が望ましいと考えられた。

E. 結論

無症候性ブルガダ症候群症例で、心電図異常が2指標（Tpe延長、QRS棘波）とも存在し、かつ電気生理学検査で心室細動が誘発される場合、経過観察中の心室細動発症リスクが高率であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Asada S, [Morita H](#), Watanabe A, Nakagawa K, Nagase S, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito H. Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. **Europace**. 2020 Mar 13. pii: euaa003. doi: 10.1093/europace/euaa003. [Epub ahead of print]
2. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y,

- Miyashita Y, Takashima S, [Morita H](#), Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M, Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J**. 2020 Mar 16. doi: 10.1096/fj.201902991R. [Epub ahead of print]
3. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, [Morita H](#), Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K. Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 2020;106(4):299-306.
4. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Ito H H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, [Morita H](#), Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol**. 2019;4(3):246-254.
5. Matsumi H, Nakamura K, Eguchi E, Miyoshi T, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ueoka A, Yoshida M, Tokunaga N, Amioka N, Yamada N, Saito D, [Morita H](#), Ogino K, Ito H; Ibara-AF Investigators. Low Consultation Rate of General Population with Atrial Fibrillation. **Int Heart J**. 2019;60(6):1303-1307.
6. Watanabe A, [Morita H](#), Kawada S, Tachibana M, Morimoto Y, Ito H. Open chest epicardial mapping in an asymptomatic patient with Brugada syndrome. **HeartRhythm Case Rep**. 2019;5(10):501-504.
7. Morimoto Y, Watanabe A, [Morita H](#), Nishii N, Nakamura K, Ito H. Successful radiofrequency catheter ablation of a premature ventricular contraction triggering ventricular fibrillation in a patient with short QT syndrome. **Heart Rhythm Case Rep**. 2019;5(5):262-265.
8. Morimoto Y, Nishii N, Tsukuda S, Kawada S, Miyamoto M, Miyoshi A, Nakagawa K, Watanabe A,

Nakamura K, Morita H, Ito H. A Low Critical Event Rate Despite a High Abnormal Event Rate in Patients with Cardiac Implantable Electric Devices Followed Up by Remote Monitoring. **Intern Med.** 2019;58(16):2333-2340.

9. Toda H, Nakamura K, Shimizu K, Ejiri K, Iwano T, Miyoshi T, Nakagawa K, Yoshida M, Watanabe A, Nishii N, Hikasa Y, Hayashi M, Morita H, Morimatsu H, Ito H; MAMACARI Investigators. High-Risk Patients Undergoing Non-Cardiac Surgery - Multicenter Randomized Controlled Study. **Circ J.** 2020;84(4):642-649.
10. Ogura S, Nakamura K, Morita H, Toh N, Nakagawa K, Yoshida M, Watanabe A, Nishii N, Miyoshi T, Ito H. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. **Circ J.** 2020;84(3):487-494.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Morimoto Y, Morita H, Tsukuda S, Kimura T, Morimoto M, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Nakamura K, Ito H. Occurrence of Ventricular Fibrillation Associated with Inherited Channelopathies in Two Patients with Congenital Heart Disease. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8~5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)
2. Kimura T, Morita H, Asada S, Morimoto Y, Miyoshi A, Miyamoto M, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ito H. Ventricular Fibrillation Induced By Non-aggressive Protocol Of Programmed Electrical Stimulation Predicts Arrhythmic Events In Brugada Syndrome. Poster Session Heart Rhythm 2019.5.8~5.11 Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

[国内学会]

1. Morita H, Asada S, Morimoto Y, Kimura T, Miyamoto M, Miyoshi A, Nakagawa K, Nishii N, Watanabe A, Ito H. Significance of Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias in patients with Brugada Syndrome.

Symposium 第66回日本不整脈心電学会学術大会
7.24~7.27 パシフィコ横浜(横浜市)

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 |