

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、負荷試験、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、心室細動発症高リスク群の同定を行った。【結果】 心電図指標では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）が心室細動初発・再発の指標となった。早期再分極は心室細動再発のリスク因子であった。また type 1 ECG を示す患者で、Pilsicainide 負荷による心室不整脈誘発は、経過中の心室細動発生予測因子であった。電気生理学検査による心室細動誘発は無症候例で発症の予測因子であった。無症候例では心電図異常指標と電気生理学検査を組み合わせることで、高リスク群同定が可能であった。【結論】 Brugada 症候群症例では QRS 棘波、T 波頂点-終末部間隔（Tpe）が心室細動初発・再発の指標であり、無症候例では心電図異常を元にして電気生理学検査を行うことで、高リスク群同定が可能であった。また薬剤負荷による心室不整脈誘発は、潜在的な不整脈基質の顕在化に有用であった。

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して、研究を行った。

B. 研究方法

当院の Brugada 症候群データベースを用い（583 例）、心電図指標、薬剤負荷心電図の結果、電気生理学検査と予後の関連について検討した。心電図指標としては QRS 幅、QT 間隔、QRS-T 波頂点間隔（QTp）、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、ST レベルについて検討した（471 例）。薬剤負荷では Pilsicainide を用い、負荷後の PQ 間隔、QRS 幅、ST レベル、心室性不整脈発生について検討した（245 例）。無症候例（125 名）では心電図異常指標と電気生理学検査の予後予測について検討を行った。

（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

心電図解析では type 1 ECG、Tpe 延長、高 ST レベル、fQRS が不整脈イベント発生と関連した（初発、再発とも）。さらに、QRS 延長、QT 延長、J 波の存在、心房細動は心室細動再発のリスク因子であった。Pilsicainide 負荷では負荷後の著明な ST 上昇、心室不整脈誘発が予後予測因子であった。

無症候例 125 例の検討では 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。心電図異常が無く電気生理検査で心室細動が誘発された場合の発症率は 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、無症候例でのリスク層別化が行え、高リスク群を同定可能であった。

D. 考察

Brugada 症候群で無症候性患者のイベント発生に type 1 ECG、Tpe 延長、高 ST レベル、fQRS がリスク因子であった。心室細動再発に関してはさらに QRS 延長、QT 延長、J 波の存在、心房細動が重要であった。薬剤負荷試験は診断にとどまらず、リスク評価として用いることが可能であった。

さらに、心電図異常指標を元にして、電気生理学検査を行うと高リスク群が同定可能であった。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。

E. 結論

十二誘導心電図及び薬剤負荷心電図の指標は Brugada 症候群患者のリスク評価に有用であった。無症候性ブルガダ症候群症例で、心電図異常が存在し、かつ電気生理学検査で心室細動が誘発される場合、将来的に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. [Morita H](#), Watanabe A, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito. Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2018;29(1):107-114.
2. Ueoka A, [Morita H](#), Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Miyamoto M, Nakagawa K, Nishii N, Ito. Prognostic Significance of the Sodium Channel Blocker Test in Patients With Brugada Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(10). pii: e008617.
3. [Morita H](#). Hot topics in Brugada syndrome. **Heart Rhythm**. 2018;15:1402-1403.
4. [Morita H](#). They Are Not Monozygotic Twins - Long QT Syndrome Type 1 (LQT1) and Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT). **Circ J**. 2018;82:2246-2247.
5. Kawada S, [Morita H](#), Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Ito H. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. **JACC Clin Electrophysiol**. 2018;4:724-730.
6. [Morita H](#), Miyamoto M, Watanabe A, Tsukuda S, Morimoto Y, Kawada S, Nakagawa K, Nishii N, Ito H. Progression of electrocardiographic abnormalities associated with initial ventricular fibrillation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. **Heart Rhythm**. 2018;15:1468-1474.
7. Nakagawa K, Nagase S, [Morita H](#), Wada T, Tanaka M, Murakami M, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Kusano KF, Ito H, Ohe T. Impact of premature activation of the right ventricle with programmed stimulation in Brugada syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 2018;29:71-78.
8. Saito Y, Nakamura K, [Morita H](#), Nishii N, Igawa O, Yoshida M, Miyoshi T, Watanabe A, Ito H. RPM4 Mutation in Patients With Ventricular Noncompaction

- and Cardiac Conduction Disease. **Circ Genom Precis Med.** 2018;11:e002103.
9. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kusano K, Miyamoto Y, Horie M, Shimizu W. Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace.** 2018;20:1675-1682.
 10. Morita H. Gender difference in Brugada syndrome: Mirror images of long QT syndrome? **Heart Rhythm.** 2019;16(2):268-269.
 11. Kawada S, Morita H, et al. Radiofrequency catheter ablation for drug-refractory atrial tachyarrhythmias in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A case report. **J Cardiol Cases.** 2018;19:36-39.
 12. 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]
 13. 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]
 14. 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.
 15. 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, Shiraiishi I, Makiyama T, Ohno S, Ito 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.
 16. 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.
 17. 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. **HeartRhythm Case Rep.** 2019;5(5):262-265.
- ## 2. 学会発表
- ### [国際学会]
1. Morita H. Topics 2. Brugada syndrome, TO2-2 Clinical Feature of Brugada syndrome patients. The 2018 International Congress on Electrophysiology 2018/6/28-30. Chiba, Japan
 2. Morita H. Early repolarization in Brugada syndrome. Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, 2018/10/17-20, Taipei
 3. Morita H. Inherited arrhythmia: emerging concept and gaps in knowledge. Asian Pacific Heart Rhythm Society 2018, 2018/10/17-20, Taipei
 4. Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Tsukuda S, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito. Programmed electrical stimulation can predict prognosis in asymptomatic patients but not in symptomatic patients with Brugada syndrome. Scientific Session of American Heart Association 2018. 2018/11/9-12, Chicago.
 5. Morita H, Watanabe A, Nakagawa K, Miyamoto M,

Morimoto Y, Kawada S, Nishii N, Ito. Indication and prognostic significance of programmed electrical stimulation in patients with Brugada syndrome. Heart Rhythm 2018, 2018/5/8-12, Boston.

[国内学会]

1. 森田 宏. メディカルプロフェッショナルシンポジウム 1. 心臓イオンチャネルとイオンチャネル病. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 2018/7/12-14、東京
2. Morita H. SY17, Genetics of Rhythm Disorders: up to date. SY17-1 Progression of an Arrhythmogenic Substrate Associated with Initial Ventricular Fibrillation Episode in Asymptomatic Patients with Brugada Syndrome. 第 65 回日本不整脈心電学会学術集会 2018/7/12-14、東京

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