

平成30年5月26日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K21388

研究課題名(和文) 高分解能心電計を用いた除細動器植込み例での作動解析による突然死のリスク評価

研究課題名(英文) Risk stratification of sudden cardiac death in patients with implantable cardioverter defibrillator using a high resolution electrocardiography; DREAM-ECG

研究代表者

鈴木 敦 (Suzuki, Atsushi)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：00625626

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：突然死一次予防目的に両室ペースング機能付き植込み型除細動器(CRTD)植込み術を施行した心不全患者125例を対象に、心室不整脈の発現と心電学的指標との関連性に関する検討を行った。ベクトル合成187チャンネル高分解能心電計(DREAM-ECG)によるTp-e dispersionは有意に頻回作動例で大きく、心室遅延電位(LP)陽性例は頻回作動が多かった。非虚血性心不全患者103例を対象とした検討では、narrowing fQRS例は心室不整脈の発現率が低い傾向であった。CRT植込み術を施行した心不全患者において、脱分極異常および再分極異常ともに心室不整脈の発現と関連していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This study included 125 consecutive heart failure (HF) patients received cardiac resynchronization therapy (CRT) with an indication for primary prevention of sudden cardiac death. 6 patients (5%) experienced electrical storm (ES). Patients with ES had a significantly higher Tp-e dispersion on 12-lead ECG (80 ± 27 vs 60 ± 37 ms, $p < 0.05$) and inter-lead difference between Tp-e intervals on 187-channel repolarization interval-difference mapping ECG (DREAM-ECG) (84 ± 20 vs 60 ± 23 ms, $p < 0.05$) than those without ES. Among 103 consecutive non-ischemic HF patients, 50 (49%) patients had widening filtered QRS (fQRS) between before and after CRT implantation recorded by signal averaged electrocardiograph (SAECG). There was a trend of increased occurrence of ventricular arrhythmias in patients with widening fQRS than narrowing fQRS. In HF patients received CRT, both depolarization and repolarization abnormalities may be associated with the incidence of ventricular arrhythmias after device implantation.

研究分野：循環器疾患分野

キーワード：突然死 心不全 12誘導心電図 心室不整脈 植込み型除細動器 心室遅延電位 高分解能心電図

1. 研究開始当初の背景

現在までに虚血性心疾患あるいは心不全患者の心臓突然死予知因子として、左室駆出率、心室頻拍の有無、加算平均心電図における心室遅延電位(Late potential)の有無、体表面マッピング検査による心室再分極過程の不均一性有無、T-wave alternansなどが検討されてきている。また、肥大型心筋症、Brugada症候群やQT延長症候群患者では失神、突然死の家族歴などが突然死の予知因子として確立しているが、その他の心電学的評価法はその精度に限界がある(Circulation 108: 110-115, 2003, Circulation 118: 1497-1518, 2008)。抗不整脈薬やICDの適応を判断するためには、各種心疾患の病態を踏まえた新しい非侵襲的評価法が求められている。

2. 研究の目的

ベクトル合成187チャネル高分解能心電計(DREAM-ECG)を用いて、冠動脈疾患あるいは非虚血性心疾患を有する患者を対象として、脱分極指標や再分極指標などの不整脈発現に係わる心電学的指標と器質的心疾患との関連性を焦点として次の点を明らかにする。器質的心疾患による、心室の脱分極・再分極過程の差異の有無。ICDおよびCRT-D植込み患者を対象に、ICD作動に対するDREAM-ECGによる心電学的指標の意義を検証する。

3. 研究の方法

DREAM-ECGを施行した心疾患患者例を対象とした。心室の脱分極および再分極指標として、加算平均心電図による心室遅延電位(Late potential)、体表面マッピング検査による再分極異常の有無を評価するとともに、DREAM-ECGによるRT dispersion・RTend dispersion・Tpeak-end dispersion・Late potential・T-wave alternansを計測する。基礎心疾患による各心電学的指標の差異を検討し、各種心疾患の器質的異常との関連性を検証する。また、突然死のハイリスク例と判断され、ICDあるいはCRT-Dを植え込まれた患者を対象として、経過観察中の突然死の有無および致死性心室性不整脈の有無による各心電学的指標との関連性について患者背景を含めて詳細に検討することで、DREAM-ECGによる心電図指標の突然死リスク層別化への有用性を検証する。

4. 研究成果

突然死一次予防目的に両室ペーシング機能付き植込み型除細動器(CRTD)植込み術を施行した突然死高リスク心不全患者128例を対象に、植込み型除細動器(ICD)の作動と心電学的指標との関連性に関する検討を行った。平均36ヶ月の観察期間中に18例で心室頻拍/心室細動による頻回作動(1日3回以上のICD作動)をきたした。CRTD植込み時の12誘導心電図による再分極過程の検討から、頻回作動例ではTpeak to Tend(Tp-e)時間が有意に長く(102+/-30.9 vs. 79+/-19.8ms,

p<0.05)、Tp-e dispersion(68+/-22 vs. 48+/-20ms, p<0.05)が有意に大きいという結果であった。DREAM-ECGによる解析では、RT dispersion(92+/-22 vs. 74+/-29, p<0.05)およびTp-e dispersion(73+/-16 vs. 59+/-23, p<0.05)ともに有意に頻回作動例で大きいという結果であった。また、心室脱分極過程の異常を示す心室遅延電位(LP; late potential)の解析から、LP陽性例では有意に頻回作動が多かった(21% vs. 10%, Log-rank p<0.05)。突然死一次予防目的にCRTD植込み術を施行した心不全患者において、心室脱分極異常および心室再分極異常が有意に関連していることが示唆された(第80回日本循環器学会学術集会)。

さらに、上記のうちで非虚血性心不全患者103例を対象として解析を行ったところ、CRT前の心室遅延電位によるfiltered QRS(fQRS)に比してCRT1週間後のfQRSが短縮したnarrowing fQRS例(n=53)では、non-narrowing fQRS例(n=50)に比して死亡率が有意に低かった。頻脈性心室不整脈の発現率は、narrowing fQRS例で低い傾向であった。CRTを施行する際にはfQRSを短縮するための方策が、致死性不整脈の予防につながる可能性が示唆された(Ann Noninvasive Electrocardiol 2017 [Epub ahead of print])。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計19件)

1) Tobita T, Nomura S, Fujita T, Morita H, Asano Y, Onoue K, Ito M, Imai Y, Suzuki A, Ko T, Satoh M, Fujita K, Naito AT, Furutani Y, Toko H, Harada M, Amiya E, Hatano M, Takimoto E, Shiga T, Nakanishi T, Sakata T, Ono M, Saito Y, Takashima S, Hagiwara N, Aburatani H, and Komuro I. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. Sci Rep. 2018; 8: 1998. doi:

10.1038/s41598-018-20114-9. 査読有

2) (総説論文) 倭 暁波、董 玫、喜多 和子、朱 彤、馬 雪、鈴木 敦、鈴木 信夫. ヒトSOS応答理論に基づく健康サポート食品基材の探索 ライフセラミックス研究. 千葉医学 2018年94巻 p.15-22

<http://opac.ll.chiba-u.jp/da/curator/104586/S03035476-94-1-P15.pdf> 査読有

3) Suzuki A, Shiga T, Yagishita D, Yagishita-Tagawa Y, Arai K, Iwanami Y, Ejima K, Ashihara K, Shoda M, Hagiwara N. Narrowing filtered QRS duration on signal-averaged electrocardiogram predicts outcomes in cardiac resynchronization therapy patients with nonischemic heart failure. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2017 [Epub ahead of print]. doi:

- 10.1111/anec.12523. 査読有
- 4) Li K, Tong X, Yao W, Wang X, Suzuki A, Suzuki N. Study on Hemorheological Properties of Erythrocytes in Asymptomatic Hyperuricemia Rat Model. International Journal of Medical Research & Health Sciences 2017; 6: 1-7. <http://www.ijmrhs.com/medical-research/study-on-hemorheological-properties-of-erythrocytes-in-asymptomatic-hyperuricemia-at-model.pdf> 査読有
- 5) Suzuki A, Shiga T, Arai K, Hagiwara N. A single-center experience with Japanese patients with severe ischemic heart failure and arrhythmia receiving amiodarone. Jpn Clin Pharmacol ther 48: 161-165, 2017. doi: <https://doi.org/10.3999/jscpt.48.161> 査読有
- 6) Shiga T, Yoshioka K, Watanabe E, Omori H, Yagi M, Okumura Y, Matsumoto N, Kusano K, Oshiro C, Ikeda T, Takahashi N, Komatsu T, Suzuki A, Suzuki T, Sato Y, Yamashita T, on behalf of the AF-QOL study investigators. Paroxysmal atrial fibrillation recurrences and quality of life in symptomatic patients: A crossover study of flecainide and pilsicainide. J Arrhythm 2017; 33: 310-317. doi: 10.1016/j.joa.2017.03.005. 査読有
- 7) 鈴木 敦、志賀 剛、萩原 誠久：心筋症とアミオダロン その役割と今後の課題、Progress in Medicine 36 (Suppl.2): 1761-1764, 2016. <https://www.inforesta.com/new/sdiorderform/contents/pr021.php> 査読無
- 8) 長柄 希実子、鈴木 敦、志賀 剛、萩原 誠久：心室性不整脈に対するアミオダロン静注薬の効果と生存退院の予後予測因子の検討. Progress in Medicine 36 (Suppl.2): 1728-1730, 2016. <https://www.inforesta.com/new/sdiorderform/contents/pr021.php> 査読無
- 9)小原義宏、竹内幸一、大沢奈津子、蛭田正子、鈴木 敦、中居賢司、芦原京美、志賀剛、萩原 誠久：ベクトル合成 187 チャネル高分解能心電計を用いた心室遅延電位の判定基準とその妥当性の評価. 心電図 2016; 36: 107-117. doi: <https://doi.org/10.5105/jse.36.107> 査読有
- 10) Kawakatsu N, Suzuki A, Serizawa N, Suzuki T, Ejima K, Shiga T, Fukushima K, Momose M, Uto K, Shoda M, Hagiwara N. Isolated cardiac sarcoidosis diagnosed by electroanatomic voltage mapping-guided endomyocardial biopsy combined with magnetic resonance imaging and positron emission tomography. J Cardiol Cases 2016; 14: 107-110. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878540916300378> 査読有
- 11) Kikuchi N, Yumino D, Shiga T, Suzuki A, Hagiwara N. Long-Term Prognostic Role of the Diagnostic Criteria for Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. J Am Coll Cardiol EP 2016; 2: 107-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2015.09.009> 査読有
- 12) Kikuchi N, Nunoda S, Serizawa N, Suzuki A, Suzuki T, Fukushima K, Uto K, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. Combination therapy with corticosteroid and mycophenolate mofetil in a case of refractory cardiac sarcoidosis. J Cardiology Cases 2016; 13: 125-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878540916000049> 査読有
- 13) Kataoka S, Serizawa N, Kitamura K, Suzuki A, Suzuki T, Shiga T, Shoda M, Hagiwara N. An overlap of Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. J Arrhythm. 2016; 32: 70-3. doi: 10.1016/j.joa.2015.10.007. 査読有
- 14) Naganuma M, Shiga T, Suzuki A, Hagiwara N. Renal function and persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: a single-center experience. Jpn Clin Pharmacol ther 2016; 47: 115-122. doi: <https://doi.org/10.3999/jscpt.47.115> 査読有
- 15) Tobita T, Momose M, Suzuki A, Fukushima K, Kondo C, Uto K, Abe K, Shiga T, Sakai S, Hagiwara N. Steroid Therapy Ameliorated Myocardial Fatty Acid Metabolism With Recovery of Complete Atrioventricular Block in Cardiac Sarcoidosis. Circ J 2016; 80: 1265-6. doi: 10.1253/circj.CJ-15-1315. 査読有
- 16) 鈴木 敦、吉田 健太郎、貫 敏章、江島 浩一郎、真中 哲之、谷崎 剛平、庄田 守男、萩原 誠久：Brugada 症候群に対する植込み型除細動器治療の長期予後. 心電図 Vol. 36 Supple.3, p.80 ~ 85, 2016. <http://j-ivfs.org/wp-content/uploads/2017/02/vol36-24> 査読無
- 17) Shiga T, Naganuma M, Nagao T, Maruyama K, Suzuki A, Murasaki K, Hagiwara N. Persistence of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: A single-center observational study. J Arrhythm 2015; 31: 339-44. doi: 10.1016/j.joa.2015.04.004. 査読有
- 18) Momose M, Fukushima K, Kondo C, Serizawa N, Suzuki A, Abe K, Hagiwara N, Sakai S. Diagnosis and Detection of Myocardial Injury in Active Cardiac Sarcoidosis--Significance of Myocardial

Fatty Acid Metabolism and Myocardial Perfusion Mismatch. *Circ J* 2015; 79: 2669-76. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0681. 査読有

19) Endo K, Suzuki A, Sato K, Shiga T. Sudden cardiac arrest secondary to cardiac amyloidosis in a young woman with cryopyrin-associated periodic syndrome. *BMJ Case Rep* 2015 Apr 16. doi: 10.1136/bcr-2015-209468. 査読有

〔学会発表〕(計 19 件)

- 1) Atsushi Suzuki. Predictors of Arrhythmic Events in High-risk Hypertrophic Cardiomyopathy Patients with Prophylactic Implantable Cardioverter Defibrillator. 第 82 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム 5 心臓突然死の病態解明と予知・予防、大阪、2018 年 03 月 23~25 日
- 2) 鈴木敦. 高齢者心不全患者における薬物治療の実態と予後の検討. 第 38 回日本臨床薬理学会学術総会、横浜、2017 年 12 月 7~9 日
- 3) 鈴木敦「重症心不全における内科的治療」第 21 回日本適応医学会学術集会シンポジウム 2 重症心不全治療 2017 年 12 月 1 日~2 日、東京
- 4) Atsushi Suzuki. Outcome of Severe Ischemic Heart Failure Patients Treated with Amiodarone. The 21st Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, Akita, Japan. 2017 年 10 月 12~14 日.
- 5) 鈴木敦. オクトレオチドが奏功した難治性胸水を伴う特発性肺動脈性肺高血圧症の一例. 第 65 回日本心臓病学会学術集会、大阪、2017 年 9 月 29 日~10 月 1 日
- 6) Atsushi Suzuki. Recovery of left ventricular ejection fraction and ventricular arrhythmias in heart failure patients: prospect of wearable cardioverter defibrillator. 第 81 回日本循環器学会学術集会 シンポジウム 15 不整脈治療の新展開、金沢、2017 年 03 月 17~19 日
- 7) 鈴木敦. 急速な転帰をたどった多発性骨髄腫に伴う心アミロイドシスの一例. 第 73 回日本循環器心身医学会学術総会、2016 年 11 月 3 日
- 8) 鈴木敦. ランジオロールによる上室性頻脈性不整脈と心機能に関する検討. 第 37 回日本臨床薬理学会学術総会、米子、2016 年 12 月 1~3 日
- 9) Atsushi Suzuki. Blood Urea Nitrogen to Albumin Ratio Predicts Mortality of Heart failure with Preserved Ejection Fraction: From the HIJ-HF cohort study. YIA 審査講演 臨床 1. 第 20 回日本心不全学会学術集会、札幌市、2016 年 10 月 7 日~9 日
- 10) Atsushi Suzuki. Comparison of outcomes

in patients received cardiac resynchronization therapy with and without defibrillator: a propensity-score adjusted analysis. Symposium 15 Controversy for Device Selection: CRT-P versus CRT-D versus ICD. 第 63 回日本不整脈心電学会学術集会、札幌市、2016 年 7 月 14 日~17 日

- 11) Atsushi Suzuki. Predictors of Appropriate Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients with Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. 第 80 回日本循環器学会学術集会、仙台、2016 年 03 月 18 日
- 12) Atsushi Suzuki. Left Ventricular Assist Device for Heart Failure Patients with Refractory Ventricular Tachyarrhythmias. シンポジウム:「補助人工心臓を日本の循環器医療にどう活かすか (How Do We Establish Usefulness of Left Ventricular Assist Device in Japan?)」第 80 回日本循環器学会学術集会、仙台、2016 年 03 月 18 日
- 13) 鈴木敦. アミオダロン投与心不全患者における甲状腺機能と予後の検討. 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会、東京、2015 年 12 月 9~11 日
- 14) Atsushi Suzuki. Implantable Cardioverter Defibrillator in Heart Failure Patients with End-stage Renal Disease on Dialysis. 第 19 回日本心不全学会学術集会、大阪、2015 年 10 月 23 日
- 15) Atsushi Suzuki. Predictive value of filtered QRS for sudden death in Heart Failure Patients with Implantable cardioverter defibrillator. 第 30 回日本不整脈学会学術大会・第 32 回日本心電学会学術集会、京都、2015 年 7 月 28~31 日
- 16) Atsushi Suzuki. Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and predictive factors for their occurrence: a single-center cohort study. 第 1 回 J-ISCIP 学術集会、京都、2015 年 6 月 20~21 日
- 17) Atsushi Suzuki. Amiodarone Treatments Improve the Effector T Cell Functions in Heart Failure. 第 1 回 J-ISCIP 学術集会、京都、2015 年 6 月 20~21 日
- 18) Atsushi Suzuki. Changes and predictive value of QRS duration for mortality in non-ischemic Heart Failure Patients with Cardiac Resynchronization Therapy. ESC Heart Failure Congress 2015 年
- 19) 鈴木敦. Risk stratification of ventricular tachyarrhythmia and sudden death in structural heart disease patients with implantable cardioverter defibrillator without previous ventricular arrhythmia. プレナリー:「心

臓突然死への挑戦」第 79 回日本循環器学会
学術集会、大阪、2015 年 04 月 24 日

〔図書〕(計 14 件)

- 1) 鈴木敦、志賀剛：特集：循環器治療薬「5. 抗不整脈薬」総ページ数 104 (p.41-49) レジデント 2017 年 Vol.10 No.6 2017 年 12 月 1 日発行 医学出版
- 2) 鈴木敦、志賀剛：「一人の診察であわてないために！症状と検査結果から導き出す確定診断のコツ」3. 救急外来 1. ショック：心室頻拍がみられたときにすぐにしなくてはならないこと、落ち着いて考えなければならないこと。総ページ数 232 (p.120-126) Heart View 2017 年 Vol.21 No.12 企画・構成：香坂俊 2017 年 11 月 1 日発行 メジカルビュー社
- 3) 百瀬満、福島賢慈、芹澤直紀、鈴木敦、阿部光一郎：特集 心臓サルコイドーシスの画像診断 病態・臨床からみた考え方 「FDG-PET による心臓サルコイドーシス診断の pitfall と治療へのアプローチ」臨床放射線 Japanese Journal of Clinical Radiology Vol. 62 No. 7 2017 総ページ数 119 (p.913-920) 金原出版
- 4) 鈴木敦、志賀剛、萩原誠久。突然死ハイリスク心不全例における左室収縮能の改善と心室不整脈。日本循環器学会専門医誌 循環器専門医。第 25 巻 総ページ数 318 (p.205-210) 2017 年
- 5) 鈴木敦、江島浩一郎：「不整脈 その常識は正しいか？」心室頻脈性不整脈腎不全合併例に用いる抗不整脈薬はアミオダロンのみか？総ページ数 295 (p.247-252) 救急・集中治療 2017 年 Vol.29 No.3・4 編集者：里見和浩 2017 年 3 月 20 日発行 株式会社総合医学社
- 6) 鈴木敦、志賀剛：「2 不整脈」月刊薬事 2017 年 1 月臨時増刊号 Vol.59 No.2 総ページ数 266 (p.22-31) 編集者：藤村昭夫、後藤伸之 2017 年 1 月 25 日発行 株式会社じほう
- 7) 鈴木敦、志賀剛：「D-1 薬物療法」p.57-66、「症例 3 不整脈原性右室心筋症に対する抗不整脈薬治療」総ページ数 343 (p.311-312) 心室頻拍のすべて 編集者：野上昭彦、小林義典、里見和浩 2016 年 11 月 10 日発行 南江堂
- 8) 鈴木敦、志賀剛：波形からみた心電図 2 不整脈関連 Plus 早期に出現する P 波・QRS 臨床検査 第 60 巻 第 11 号増刊号総ページ数 242 (p.1240-1245) 2016 年 10 月 30 日発行 医学書院
- 9) 鈴木敦(協力員)。循環器薬の薬物血中濃度モニタリングに関するガイドライン Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular drugs - Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring- :2013-2014 年度合同研究班報告 (日本循環器学会/日本 TDM 学会合同ガイドライン)(班長：青沼和隆/志賀剛), 2015 年

総ページ数 54

- 10) 鈴木信夫、董政、佟曉波、菅谷茂、喜多和子、鈴木紀行、朱彤、鈴木敦：ライフセラミックスが語る健康の泉。総ページ数 96 NPO 千葉健康づくり研究ネットワーク 2015 年 12 月 1 日
- 11) 鈴木敦、志賀剛：心室性不整脈に対する薬物治療 2。「循環動態が保たれた心室頻拍に対する薬物治療：静注薬から経口薬まで」不整脈治療 update 第 4 巻 不整脈に対する薬物治療の現状と未来。総ページ数 222 編集委員長：奥村謙 医薬ジャーナル社 2015 年 8 月発行
- 12) 鈴木敦、志賀剛：抗不整脈薬による洞調律維持療法 どこまで薬物治療を行うか？循環器内科 第 78 巻 第 1 号総ページ数 104 (p.25-31) 2015 年 7 月 28 日発行 科学評論社
- 13) 鈴木敦、志賀剛：頻脈：上室性「その他の上室頻拍」循環器急性期診療 Critical Care Cardiology. 総ページ数 849 (P.579-589) 編集：香坂俊 2015 年 6 月 25 日発行 メディカルサイエンス・インターナショナル株式会社
- 14) 鈴木敦、萩原誠久：左室駆出率 35%以下の患者への予防的 ICD 装着は 3 年生存率を改善する：解説「左室駆出率のみでの突然死リスク判断には限界がある」MMJ (The Mainichi Medical Journal) 2015 年 4 月号 Vol.11 No.2 総ページ数 54 (p.76-77) 毎日新聞出版

〔産業財産権〕

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木敦 (SUZUKI, Atsushi)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号：00625626

(2) 研究協力者

志賀剛 (SHIGA, Tsuyoshi)
中居賢司 (NAKAI, Kenji)