

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09501

研究課題名(和文) 遺伝性不整脈疾患における心臓突然死のリスク予測手段の開発と検証のための研究

研究課題名(英文) A Novel Risk Predictive Model Construction of Sudden Cardiac Death in Patients with Brugada Syndrome

研究代表者

中野 由紀子 (Nakano, Yukiko)

広島大学・医系科学研究科(医)・准教授

研究者番号：10397911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：全国9施設から575例のブルガダ症候群のデータを集積し、データベース作成を行った。

心室細動(VF)既往のない1469名では、平均5.8年の観察期間中に18名(3.8%)に新規VF発症を認めた。新規VF発症群では発症していない群と比較し、失神歴が多く、12誘導心電図でV1誘導でのr-J intervalおよびRR intervalの延長を認めた。多変量解析では失神歴( $p<0.0001$ )と rJ interval in V1( $p=0.0025$ )に有意差を認め、2項目を用いて構築したロジスティックモデルではROC解析のAUC 0.858と良好なVF予測能を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回我々は、初めて心室細動の既往のないブルガダ症候群患者では失神およびV1誘導でのr-J interval が独立した予後予測因子であり、両者を用いたロジスティックモデルは高い予後予測能を有することを示した。これまで心室細動の既往のない症例のリスクの層別化の方法は報告されておらず、植込み型除細動器植込みが必要な症例の適切な選択により、突然死の予防、および不必要な植込みによる患者さんのQOL低下の予防という点や、医療経済的にも非常に意義深い。

研究成果の概要(英文)：We enrolled 575 Brugada syndrome (BrS) patients from 9 institutions, and evaluated association between VF occurrence and non-invasive parameters. The VF events occurred in 18 patients (3.8%) of the 469 BrS patients without VF history during mean 5.8 years follow up period. Using multivariate analysis, syncope episode (77.8% v.s. 24.6%,  $p<0.0001$ ) and longer r-J interval ( $108.2\pm 14.0\text{ms}$  v.s.  $95.6\pm 15.4\text{ms}$ ,  $p=0.0025$ ) were independent predictors of new onset VF in patients without VF history. The area under curve was 0.858 in ROC analysis of logistic model using these 2 parameters.

研究分野：不整脈

キーワード：ブルガダ症候群 心臓突然死 リスク予測

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

背景および目的：日本では年間約 78,000 人の心臓突然死が発生しており、遺伝性不整脈疾患がその原因の 10%程度を占める。ブルガダ症候群 (BrS)は、一部の症例において青壮年で致死的不整脈による心臓突然死を起こす代表的な原因の一つである。最近では症状の無い (無症候性) BrS 患者を特徴的な心電図 (タイプ 1 ブルガダ型心電図)で早期発見することが可能となっており、その中で心臓突然死リスクの高い症例が検出できればあらかじめ植え込み型徐細動器 (ICD) の埋め込みを行うことで突然死を予防し得る。しかし、多くの研究がなされてきたにも関わらず、現在のところ、そのリスクを評価する確立された方法はない。我々は以前、広島大学と大阪市立大学の BrS 症例を用いて突然死についての検討を行い、失神歴といくつかの心電図指標が心臓突然死の独立した予測因子であることを発見し、それらを組み合わせたロジスティックモデルを構築した。(Kawazoe H, Nakano Y et al. Heart Rhythm 2016)

### 2. 研究の目的

多施設より BrS 症例のデータを収集し、より精度の高い汎用性のある突然死予測モデルの構築を行うことで、日常臨床での実用化・突然死予防を目的とした。

### 3. 研究の方法

国内 9 施設 (広島大学・日本医科大学・岡山大学・国立循環器病センター・関西医科大学・滋賀医科大学・名古屋大学・筑波大学・大分大学・名古屋第二赤十字病院)より 575 例の BrS 症例のデータを収集した。心室細動(VF) 既往のない BrS 症例に関して観察期間中の VF 発症有無で 2 群に分類し、臨床背景と過去に報告された心電図に関するリスク予測因子(RR, PQ, QRS, QTc, rJ interval, ST level, fragmented QRS, early depolarization, TpTe interval, TpTe dispersion)について比較検討を行った。今回、VF 既往のない BrS 症例におけるリスク予測についての検討も行った。

### 4. 研究成果

575 症例 (平均年齢  $45 \pm 14$  歳、男性 556 例)のうち、VF 既往 106 例、失神歴 153 例、突然死の家族歴 132 例でフォローアップ中 ( $2516 \pm 1840$  日)の VF イベントを 68 例に認めた。平均 5.8 年の観察期間中に、VF 既往を有した 106 例の BrS 患者では、50 例 (47.2%)に VF 再発を認め、VF 既往のない 469 例では、18 例 (3.8%)に VF 発症を認めた。まずは前回構築したロジスティックモデル (失神歴 + V1 rJ interval + V6 QRS duration + TpTe dispersion)の検証を行った。ROC 解析の AUC は 0.644 であり、感度・特異度が不十分であった。

新たに、全症例を用いて、VF 予測モデルを構築した。失神歴 ( $P=0.0294$ )、V1 rJ interval ( $P=0.004$ )、TpTe interval ( $P=0.0123$ )が独立した予測因子であり、それらを組み合わせたモデルを構築すると、ROC 解析で、AUC 0.711 であった。カットオフ値 (V1 rJ interval 108.8ms、TpTe interval 79.2ms)を用いると、感度 0.726、特異度 0.897、陽性的中率 0.693、陰性的中率 0.911 であった。このモデルを用いて臨床応用のためのノモグラムの作成を行った。

更に、今まで VF 既往のない 468 症例で、新規に VF イベント発症の予測について検討した。VF イベントを発症した群 (VF group,  $N=18$ )では発症していない群 (non VF group,  $N=450$ )と比較し、失神歴が多く ( $77.8\%$  vs  $24.6\%$ ,  $p<0.0001$ )、12 誘導心電図で r-J interval in V1 ( $108.2 \pm 14.0\text{ms}$  v.s.  $95.6 \pm 15.4\text{ms}$ ,  $p=0.0006$ )および RR interval ( $1014.3 \pm 206.4\text{ms}$  v.s.  $921.3 \pm 162.1\text{ms}$ ,  $p=0.019$ )の延長を認めた。多変量解析では失神歴 ( $p<0.0001$ )と rJ interval in V1 ( $p=0.0025$ )に有意差を認め、2 項目を用いて構築したロジスティックモデルでは ROC 解析の AUC 0.849 と良好な VF 予測能を示した。カットオフ値 (V1 rJ interval 105 ms)を用いると、感度 0.882、特異度 0.678 であり、陰性的中率は 0.993 と良好であったが陽性的中率は低かった。(図 1)

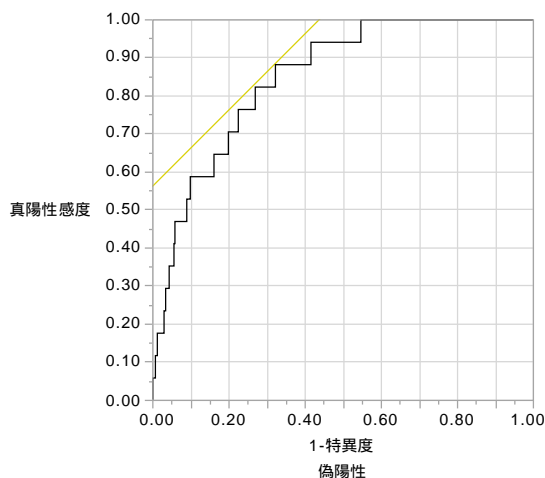


図 1

このモデルについても臨床応用のためのノモグラムの作成を行った。(図 2)  
r-J interval は非循環器専門医では測定が難しい場合もあり、測定検者による誤差がでる可能性  
ある。現在、心電図解析ソフト有する企業の協力を得て、r-J interval 自動解析ソフトの開発準備  
中である。

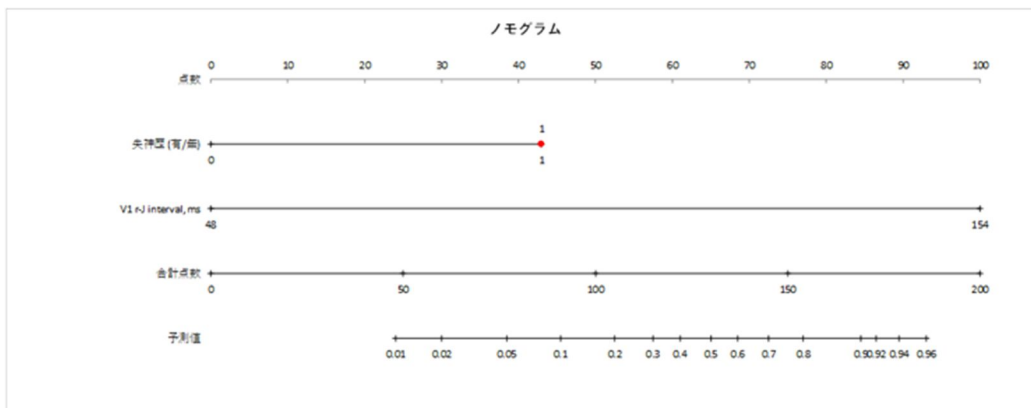


図 2

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Amioka Michitaka, Sairaku Akinori, Nakano Yukiko, Tokuyama Takehito, Matsumura Hiroya, Tomomori Shunsuke, Hironobe Naoya, Kihara Yasuki	4. 巻 56
2. 論文標題 Diagnostic performance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide to detect an increased left atrial pressure in patients with persistent atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)	6. 最初と最後の頁 e147 ~ e149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/cclm-2017-0903	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sumimoto Yoji, Kurisu Satoshi, Hitta Kazuhiro, Ikenaga Hiroki, Ishibashi Ken, Fukuda Yukihiro, Nakano Yukiko, Kihara Yasuki	4. 巻 33
2. 論文標題 Effect of fibrillatory wave amplitude on coronary blood flow as assessed by thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with atrial fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heart and Vessels	6. 最初と最後の頁 786 ~ 792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00380-018-1121-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sairaku Akinori, Nakano Yukiko, Shiode Nobuo, Suenari Kazuyoshi, Oda Nozomu, Ono Koichi, Kihara Yasuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Head-to-head comparison of the heart rate variability between the bisoprolol transdermal patch and bisoprolol fumarate tablet	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Therapeutics	6. 最初と最後の頁 e12325 ~ e12325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1755-5922.12325	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kajikawa Masato, Maruhashi Tatsuya, Hidaka Takayuki, Nakano Yukiko et al.	4. 巻 18
2. 論文標題 Coffee with a high content of chlorogenic acids and low content of hydroxyhydroquinone improves postprandial endothelial dysfunction in patients with borderline and stage 1 hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 1611 ~ 1617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00394-018-1611-7	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukuda Yukihiko, Okamoto Mitsunori, Tomomori Shunsuke, Matsumura Hiroya, Tokuyama Takehito, Nakano Yukiko, Kihara Yasuki	4. 巻 57
2. 論文標題 In Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients, the Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Is Related to Thrombogenesis and More Closely Associated with Left Atrial Appendage Contraction than with the Left Atrial Body Function	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 633 ~ 640
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9243-17	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Yukiko, Ochi Hidenori, Sairaku Akinori, Onohara Yuko, Tokuyama Takehito, Motoda Chikaaki, Matsumura Hiroya, Tomomori Shunsuke, Amioka Michitaka, Hironobe Naoya, Ohkubo Yousaku, Okamura Shou, Makita Naomasa, Yoshida Yukihiko, Chayama Kazuaki, Kihara Yasuki	4. 巻 11
2. 論文標題 HCN4 Gene Polymorphisms Are Associated With Occurrence of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation: Genomic and Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCGEN.117.001980	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomomori Shunsuke, Nakano Yukiko, Ochi Hidenori, Onohara Yuko, Sairaku Akinori, Tokuyama Takehito, Motoda Chikaaki, Matsumura Hiroya, Amioka Michitaka, Hironobe Naoya, Ookubo Yousaku, Okamura Shou, Kawazoe Hiroshi, Chayama Kazuaki, Kihara Yasuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Maintenance of low inflammation level by the ZFH3 SNP rs2106261 minor allele contributes to reduced atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0203281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0203281	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shi Lin, Fujioka Kurumi, Sakurai-Ozato Nami, Fukumoto Wataru, Satoh Kenichi, Sun Jiyiing, Awazu Akinori, Tanaka Kimio, Ishida Mari, Ishida Takafumi, Nakano Yukiko, Kihara Yasuki, Hayes C. Nelson, Aikata Hiroshi, Chayama Kazuaki, Ito Takashi, Awai Kazuo, Tashiro Satoshi	4. 巻 190
2. 論文標題 Chromosomal Abnormalities in Human Lymphocytes after Computed Tomography Scan Procedure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiation Research	6. 最初と最後の頁 424 ~ 432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1667/RR14976.1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomomori Shunsuke, Nakano Yukiko, Ochi Hidenori, Onohara Yuko, Sairaku Akinori, Tokuyama Takehito, Motoda Chikaaki, Matsumura Hiroya, Amioka Michitaka, Hironobe Naoya, Okubo Yousaku, Okamura Shou, Kawazoe Hiroshi, Nishiyama Yukie, Tahara Hidetoshi, Chayama Kazuaki, Kihara Yasuki	4. 巻 8
2. 論文標題 Chromosome 4q25 Variant rs6817105 Bring Sinus Node Dysfunction and Left Atrial Enlargement	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-32453-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Nakano Y
2. 発表標題 Genetic Risk Prediction of AF
3. 学会等名 APHRs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano Y
2. 発表標題 Genetics of Tachycardia-Induced Cardiomyopathy
3. 学会等名 APHRs (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Amioka M, Nakano Y, Sairaku A, Tokuyama T, Motoda C, Matsumura H, Tomomori S, Hironobe N, Okubo Y, Okamura S, Chayama K, Kihara Y.
2. 発表標題 Ser96Ala Genetic Variant of Human Histidine-rich Calcium-binding Protein is a Genetic Predictor of Recurrence after Catheter Ablation in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation
3. 学会等名 APHRs (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hironobe N, Nakano Y, Okamura S, Okubo Y, Amioka M, Motoda C, Tokuyama T, Kihara Y
2. 発表標題 Persistant Atrial Fibrillation and Diabetes are Independent Predictors of Tachycardia Induced Cardiomyopathy in Patients with Atrial Fibrillation
3. 学会等名 APHS (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okubo Y, Nakano Y, Miyauchi S, Okamura S, Hironobe N, Amioka M, Motoda C, Tokuyama T, Kihara Y
2. 発表標題 Increased Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Level Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Hypertensive Patients
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano Y, Nishiyama Y, Onohara Y, Tokuyama T, Motoda C, Amioka M, Hironobe N, Okubo Y, Okamura S, Miyauchi S, Tahara H, Kihara Y
2. 発表標題 Plasma Micrornas as NonInvasive Biomarkers in Patients With Brugada Syndrome
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyauchi S, Nakano Y, Okamura S, Okubo Y, Hironobe Y, Amioka M, Motoda C, Tokuyama T, Kihara Y.
2. 発表標題 Leucocyte Telomere G-Tail Length Is Shortened In Patients With Atrial Fibrillation.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okubo Y, Nakano Y, Miyauchi S, Okamura S, Hironobe N, Amioka M, Motoda C, Tokuyama T, Kihara Y
2. 発表標題 Prediction of Atrial Fibrillation using Combination of Genetic Risk Score and Clinical Risk Factors
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakano Y, Ochi H, Onohara Y, Tokuyama T, Motoda C, Amioka M, Hironobe N, Okubo Y, Miyauchi S, Tomomori S, Matsumura H, Sairaku A, Chayama K, Kihara Y Nakano Y, Ochi H, Onohara Y, Tokuyama T, Motoda C, Amioka M, Hironobe N, Okubo Y, Miyauchi S, Tomomori S, Matsumura H, Sairaku A, Chayama K, Kihara Y
2. 発表標題 HCN4 Gene Polymorphisms Are Associated With the Occurrence of Tachycardia Induced Cardiomyopathy in Patients With Atrial Fibrillation.
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Okamura S, Nakano Y, Okubo Y, Hironobe N, Amioka M, Tomomori S, Matsumura H, Motoda C, Tokuyama T, Sairaku A, Kihara Y.
2. 発表標題 A common SCN10A variant may contribute to decrease SCN5A expression by promoting SCN5A promoter methylation in Brugada syndrome patients
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Motoda C, Nakano Y, Kihara Y, et al
2. 発表標題 Studying Progressive Cardiac Conduction Disturbance with patient-specific iPSCs
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Tokuyama T, Nakano Y, Okamura S, Okubo Y, Hironobe N, Amioka M, Tomomori S, Matsumura H, Motoda C, Sairaku A, Kihara Y
2. 発表標題 Semaphorin 3A Polymorphism Modifies Autonomic Function in Brugada Syndrome
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	越智 秀典 (Ochi Hidenori)  (10415119)	広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・講師  (15401)	