

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月9日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590889

研究課題名（和文）Brugada症候群の右室流出路伝導異常の検証
（リスク階層化への応用）

研究課題名（英文）Investigation of conduction abnormality in right ventricular outflow tract in Brugada syndrome.

研究代表者

古嶋 博司 (Furushima Hiroshi)

新潟大学 医歯学総合病院 助教

研究者番号：10377161

研究成果の概要（和文）：当期間内における研究成果の主な概要は、ホルター心電図方式による加算平均心電図の遅延電位の観察において、Brugada症候群と催不整脈性右室心筋症との相違を見出し、Brugada症候群における遅延電位は器質的心疾患にみられる線維化などで生じる伝導遅延とは性質が異なる可能性を示した。また、右室流出路における期外刺激時局所伝導遅延の観察では、Brugada症候群では、正常例に比し、期外刺激によって生じる局所伝導遅延が大きい（特に右室流出路において）ことを示した。

研究成果の概要（英文）：Patients with Brugada syndrome had greater circadian variation in signal averaged ECG in contrast to patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, whose late potential may be caused by the conduction delay due to fibro fatty replacement in the right ventricle. Late potential in Brugada syndrome might be caused by different mechanism from scar-related late potential.

Conduction delay during premature stimulation, especially in the outflow tract of the right ventricle, might suggest electrophysiological arrhythmogenic substrate in Brugada syndrome.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2010年度	300,000	90,000	390,000
2011年度	100,000	30,000	130,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：臨床血管病態学

1. 研究開始当初の背景

Brugada症候群は、致死性不整脈により突然死を来しうる疾患群である。心事故の既往のある例では除細動器の有用性が示されているが、無症候例における心事故予防のリスク階層化が重要な課題となっている。

Brugada症候群の不整脈源性はいくつか報告があるが、いまだ議論のあるところである。特に右室流出路における電気生理的な異常（再分極過程および伝導障害）が不整脈源性に重要である可能性が高い。

2. 研究の目的

本研究の目的は Brugada 症候群の不整脈源性と密接な関係のある右室流出路における電気生理学的異常について、電気生理検査および加算平均心電図などにより解析し、臨床的特徴との関係を見ることで、本症候群の心事故のリスク階層化への応用を探求すること

3. 研究の方法

(1) 加算平均心電図による観察：フクダ電子社製 FDX-6521 を使用し、X, V, Z 誘導における加算平均心電図による遅延電位 (LP) を計測した。

(2) ホルター心電図方式による観察：フクダ電子社製ホルター心電計 (FM-180)、およびホルター LP 用ソフト (HPS-LP) (今回購入) を使用した。LAS40 (duration of the low amplitude electric potential component ($<40\mu\text{V}$) of the terminal portion of the QRS) と RMS40 (root-mean square voltage of terminal 40 ms of QRS complex) の値の変動について観察し、LAS40 $>38\text{ms}$ かつ RMS40 <20 を LP 陽性とし、陽性率の変動も観察した。また、同様の検討を催不整脈性右室心筋症 (ARVC) 患者にも施行し、それぞれの指標を比較検討した。我々は以前、Brugada 症候群と ARVC で加算平均心電図による LP の性質が異なることを報告しており (申請者ら、Europace 2007 年に掲載)、伝導遅延の成因を検討する上で重要と判断した。

(3) 右室流出路における期外刺激時局所伝導遅延の観察：電気生理検査にて His 束-心室間伝導時間 (HV 時間) と右室の有効不応期を観察する。その後、右室流出路および心尖部より期外刺激を加え局所の伝導遅延を観察し、心室性不整脈発生との関係を検討する。

4. 研究成果

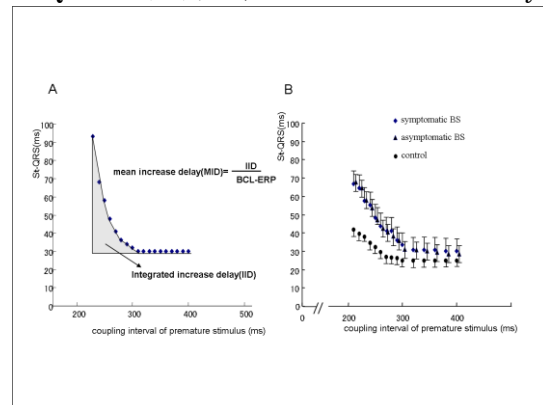
(1) ホルター心電図方式による LP の観察：Brugada 症候群 24 例 (有症候例：9 例、無症候例 15 例) と催不整脈性右室心筋症 (ARVC) 症例 5 例において 24 時間ホルター心電図による LP 測定を行った。測定は、30 分毎に行い、ノイズレベルは $0.5\mu\text{V}$ 以下とした。LP 陽性は、RMS40 $<20\mu\text{V}$ かつ LAS40 $>38\text{ms}$ とした。＜結果＞ARVC 症例では計測したすべての点において LP 陽性であった。一方、Brugada 症候群では、すべて LP 陽性だった症例は 8 例のみであり、15 例で陽性、陰性が混在していた。平均の LAS40 は ARVC 群において Brugada 症候群に比べ有意に大きく (63 ± 27 vs. $42\pm 8\text{ms}$, $p<0.01$)、平均の RMS40 は有意に小さかった (10.9 ± 7.2 vs. $16.8\pm 5.2\mu\text{V}$)。LAS40 と RMS40 のそれぞれの変動を表わす標準偏差 (standard deviation; SD) は、RMS40, LAS40 ともに Brugada 症候群患者で大きかった (図 1)。



図 1

Brugada 症候群においては、有症候例で、無症候例において LAS40, RMS40 とともに SD の値は大きかった (11.4 ± 5.5 vs. $6.3\pm 4.6\text{ms}$, $p<0.05$, 5.6 ± 15.1 vs. $0.6\pm 0.1\mu\text{V}$, $p<0.05$)。この結果は、先に我々が報告した、Brugada 症候群と ARVC における LP の性質は異なる可能性を示唆するものであり、線維化に伴う伝導遅延によって生じる ARVC における LP は日内変動が乏しいのに対して、Brugada 症候群における LP は日内変動が大きく、線維化に伴う伝導遅延とは違う機序での LP が考えられる。

(2) 右室流出路における期外刺激時局所伝導遅延の観察：Brugada 症候群 25 例とコントロール 10 例にて、心室期外刺激 (右室 2 か所 (流出路と心尖部)) による刺激 (St)-QRS 間隔を計測し検討した。図 2A のようにそれぞれの連結器の期外収縮の時の St-QRS を計測し、mean increase delay



(MID) を求めた。

図 2

右室流出路における MID は有症候例、無症候例ともに Brugada 症候群がコントロールよりも大であった (図 2B)。また、MID は電気生理検査で計測した HV 時間と正の相関を示した。

この結果は、Brugada 症候群における右室

流出路は期外収縮などにより伝導遅延を生じる素地がある可能性があることが示された。

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 20 件)

1. Chinushi M, Sato A, Izumi D, Furushima H. Nifekalant enlarged the transmural activation –recovery interval difference as well as the peak-to-end interval on surface ECG in a patient with short-QT syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (査読有) (掲載決定印刷中)
2. Hasegawa K, Sato A, Watanabe H, Furushima H, Chinushi M, Aizawa Y. Early repolarization and its modification by preexcitation in two patients with intermittent Wolff-Parkinson-White syndrome. *Pacing Clinical of Electrophysiology* (査読有) (掲載決定印刷中)
3. Iijima K, Chinushi M, Furushima H, Aizawa Y. Epicardial and endocardial mapping determine most successful site of ablation for ventricular tachyarrhythmias originating from left ventricular summit. *Europace* (査読有) (掲載決定印刷中)
4. Chinushi M, Hasegawa K, Iijima K, Furushima H, Izumi D, Sato A, Aizawa Y. *Pacing Clinical of Electrophysiology* (査読有) (掲載決定印刷中)
5. Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Izumi D, Sato A, Yagihara N, Hasegawa K, Watanabe H, Soejima K, Aizawa Y. *Pacing Clinical of Electrophysiology* (査読有) (掲載決定印刷中)
6. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Hasegawa K, Sato A, Izumi D, Watanabe H, Aizawa Y. Is the coexistence of sustained ST-segment elevation and abnormal Q waves a risk factor for electrical storm in implanted cardioverter defibrillator patients with structural heart diseases? *Europace* (査読有) 2012 May; 14(5): 675-681.
7. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Furushima H, Hosaka Y, Hasegawa K, Aizawa Y. The peak-to-end of the T wave in the limb ECG leads reflects total spatial rather than transmural dispersion of ventricular repolarization in an anthopleurin-A model of prolonged QT interval. *Heart Rhythm* (査読有) 2012 May; 9(5): 796-803.
8. Chinushi M, Izumi D, Furushima H, Sato A, Iijima K, Hasegawa K, Aizawa Y. Epicardial scar in a patient with no apparent heart disease. *Pacing Clinical of Electrophysiology* (査読有) 2012 May; 35(5): e136-139.
9. Furushima H, Shimohata T, Nakayama H, Ozawa T, Chinushi M, Aizawa Y, Nishizawa M. *Movement Disorders* (査読有) 2012 Apr; 27(4): 570-574.
10. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Izumi D, Hosaka Y, Aizawa Y. Relationship between electroanatomical voltage mapping characteristics and breakout site of ventricular activation in idiopathic ventricular tachyarrhythmia originating from the right ventricular outflow tract septum. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* (査読有) 2012 Mar; 33(2): 135-141.
11. Sato A, Chinushi M, Iijima K, Watanabe H, Izumi D, Furushima H, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Aizawa Y. *Internal Medicine* (査読) 2011; 50(22): 2615-2818.
12. Iijima K, Chinushi M, Hasegawa K, Izumi D, Hosaka Y, Furushima H, Aizawa Y. *Interval Medicine* (査読有) 2011; 50(9): 1021-1024.
13. Chinushi M, Izumi D, Furushima H, Aizawa Y. Catheter ablation of ventricular tachycardias due to forward and reverse propagation across a reentrant circuit inside a nonischemic biventricular aneurysm. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* (査読有) 2011 Apr; 22(4): 467-471.
14. Chinushi M, Furushima H, Hosaka Y, Izumi D, Aizawa Y. Ventricular fibrillation and ventricular tachycardia triggered by late-coupled ventricular extrasystoles in a Brugada syndrome patient. *Pacing Clinical of Electrophysiology* (査読有) 2011 Jan; 34(1): e1-5.
15. Furushima H, Chinushi M, Sato A, Aizawa Y, Kikuchi A, Takakuwa K, Tanaka K. Fetal atrioventricular block and postpartum augmentative QT

- prolongation in a patient with long QT syndrome with KCNQ1 mutation. Journal of Cardiovascular Electrophysiology (査読有) 2010 Oct; 21(10): 1170-1173.
16. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Sanada A, Izumi D, Hosaka Y, Aizawa Y. Ventricular tachyarrhythmia associated with hypertrophic cardiomyopathy: incidence, prognosis, and relation to type of hypertrophy. Journal of Cardiovascular Electrophysiology (査読有) 2010 Sep; 21(9): 991-999.
 17. Izumi D, Chinushi M, Iijima K, Ahara S, Komura S, Furushima H, Hosaka Y, Sanada A, Yagihara N, Aizawa Y. Effects of bepridil versus E-4031 on transmural ventricular repolarization and inducibility of ventricular tachyarrhythmias in the dog. Pacing Clinical of Electrophysiology (査読有) 2010 Aug; 33(8): 950-959.
 18. Iijima K, Chinushi M, Izumi D, Ahara S, Furushima H, Komura S, Hosaka Y, Sanada A, Sasto A, Aizawa Y. Effect of bepridil in atrial fibrillation inducibility facilitated by vagal nerve stimulation – prevention of vagal nerve activation-induced shortening of the atrial action potential duration -. Circulation Journal (査読有) 2010 May; 74(5): 895-902.
 19. Furushima H, Chinushi M, Iijima K, Izumi D, Hosaka Y, Aizawa Y. Significance of early onset and progressive increase of activation delay during premature stimulation in Brugada syndrome. Circulation Journal (査読有). 2009 Aug; 73(8): 1408-1415.
 20. Furushima H, Chinushi M, Hosaka Y, Aizawa Y. Focal atrial tachycardia refractory to radiofrequency catheter ablation originating from right atrial appendage. Europace(査読有) 2009 Apr; 11(4): 521-522.

[学会発表] (計 6 件)

1. 古嶋博司、池主雅臣、和泉大輔、八木原伸江、園田桂子、渡部裕、佐藤光希、相澤義房 Different characteristics of circadian variation of the signal-averaged ECG between Brugada syndrome and right ventricular cardiomyopathy. 第 76 回日本循環器学

会 2012 年 3 月 18 日

2. 古嶋博司、池主雅臣、飯嶋賢一、和泉大輔、八木原伸江、園田桂子、渡部裕、佐藤光希、相澤義房. Characteristics of ventricular tachycardia in drug-refractory electrical storm in ICD patients with structural disease. APHRS/JHRS/JSE 合同学会 2011 年 9 月 19 日
3. 古嶋博司、池主雅臣、佐藤光希、保坂幸男、八木原伸江、飯嶋賢一、和泉大輔、渡部裕、相澤義房. Is coexistence of ST elevation and abnormal Q wave risk factor of electrical storm of ICD patients with structural heart disease? 第 75 回日本循環器病学会 2011 年 8 月 3 日
4. 古嶋博司、池主雅臣、長谷川奏恵、八木原伸江、飯嶋賢一、和泉大輔、真田明子、渡部裕、保坂幸男、相澤義房. 第 25 回日本不整脈学会. 2010 年 6 月 11 日
5. 古嶋博司、池主雅臣、佐藤光希、長谷川奏恵、八木原伸江、飯嶋賢一、和泉大輔、渡部裕、相澤義房. 洞調律と類似する心房波を有し、右房前側壁の低電位領域にて異なる頻拍回路からなる 2 種類の心房頻拍を併発した Ebstein 奇形の症例. 第 40 回臨床心臓電気生理研究会 2010 年 5 月 29 日
6. 古嶋博司、池主雅臣、飯嶋賢一、和泉大輔、真田明子、八木原伸江、保坂幸男、長谷川奏恵、相澤義房、林純一. Postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass graft surgery: surface P wave morphology as predictor and preventive effect of statin. 第 74 回日本循環器病学会 2010 年 3 月 5 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古嶋 博司 (Furushima Hiroshi)
新潟大学 医歯学総合病院 助教
研究者番号：10377161

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

池主 雅臣 (Chinushi Masaomi)
新潟大学 医歯学系 准教授
研究者番号：40303151