

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591032

研究課題名(和文)体表面標準心電図による心内の三次元的再分極分布と不整脈リスクの評価

研究課題名(英文)Evaluation of spacial heterogeneous distribution of ventricular repolarization and arrhythmic risk by the body surface standard electrocardiogram

研究代表者

和泉 大輔 (Izumi, Daisuke)

新潟大学・医歯学総合病院・特任助教

研究者番号：30529699

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：心室貫壁性の再分極不均性が、致死性不整脈の起因として報告されている。本課題では、体表面心電図により重症不整脈発症のリスクを早期に鑑別するため、不整脈モデル犬を用いて三次元的に心室の再分極分布の不均一性と、体表面心電図のT波頂点から終末点までの時間(Tp-e)との関連性を検討した。強い再分極不均一性を示す心臓では、肢誘導Tp-eは左室全域の再分極不均一性と強い相関を認め、胸部誘導Tp-eは誘導近傍の再分極不均一性を一定程度反映していた。これらの研究成果は、体表面心電図におけるT波の電気生理学的背景を解明し、重症不整脈の発症リスクの新たな鑑別法を示したものである。

研究成果の概要(英文)：Fatal ventricular tachyarrhythmias often originate from enlargement of ventricular transmural dispersion of repolarization (TDR). Using canine model which showed spacial heterogeneous distribution of ventricular repolarization, we studied the relationship between the interval of the peak-to-end of the T wave (Tp-e) in ECG and the 3-dimensional repolarization heterogeneity. Tp-e in the limb leads expresses total distribution of repolarization in the left ventricle (LV). The proportion of variance of TDR in each LV region for Tp-e on V2-4 were higher in the anterior rather than in the lateral region, while those on V5-6 were higher in the lateral or midventricular/apical region rather than in the anterior or basal region. The precordial Tp-e seemed to express a certain degree of TDR at near and vertical ventricular wall. These results elucidated the electrophysiological background of the T wave and showed the alternative method of the discrimination of the fatal arrhythmic risk.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：QT延長 T波 不整脈 再分極 多形性心室頻拍

1. 研究開始当初の背景

これまでの基礎実験研究で QT 延長症候群, Brugada 症候群および J 波症候群, QT 短縮症候群, 虚血性心疾患, 薬剤性 QT 延長症候群などの疾患では, 心室貫壁性の再分極分布の不均一性の増大が, 致死性心室性不整脈の発症の起因となることが報告されている。心筋切片を用いた実験検討では, 心筋切片の心内膜側と心外膜側の局所双極心電図で測定した T 波の頂点 (T-peak) から終末点 (T-end) までの時間 (Tp-e) と心筋切片の再分極分布の不均一性が良好に相関することが報告されている。一方で, Tp-e 指標を用いた臨床的な不整脈リスクの評価については, その有用性は十分な検討がなされておらず, 生体の体表面 ECG における Tp-e 指標の電気生理学的背景も不明である。

2. 研究の目的

本研究課題では, 三次元的な再分極分布の変化と催不整脈性, 致死的不整脈が発症する電気生理学的機序を体表面心電図と心室の三次元的な再分極マッピングで評価し, 体表面心電図による貫壁性再分極分布の評価の有用性と Tp-e 指標の電気生理学的背景を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

ビーグル犬を静脈麻酔下に正中切開もしくは左側肋間切開で開胸する。心膜を剥離して心外膜側から多極針電極を挿入して心室貫壁性 (心内膜側・心筋中層 M 細胞層・心外膜層) のマッピングを 3 次的に 128 点から行う。心内電極装着後は閉胸状態に戻し, 体表面心電図 (24 点) を設置して心内電気現象と体表心電図の比較ができる実験系とする。記録電位はデジタル信号に変換 (1kHz) してマッピングコンピュータに取り込み, 心室の再分極指標として心筋局所の活動電位持続時間を反映する activation recovery interval と recovery time を用いる。体表心電図のデータも分析用コンピュータに取り込み, 各誘導の QT, Tp-e, activation recovery interval を測定する。心房と心室にペースング電極を装着して迷走神経刺激下で心拍数を調節する。Tp-e と心内不応期分布の相関関係を, 心拍数の変化から検討する。迷走神経刺激を用いた徐脈負荷, 星状神経節刺激による交感神経興奮により, 不整脈誘発を行い, 心内不応期分布の評価と Tp-e の評価を行う。

4. 研究成果

(1) Anthopleurin-A の静注により, QT 延長モデルを作成した。体表面心電図における QT 間隔および Tp-e の延長とともに, activation

recovery interval と recovery time は延長し, 貫壁方向および長軸方向に activation recovery interval と recovery time の不均一性の増大を認めた。Activation recovery interval と recovery time の延長は左室心筋中間層と左室中部～心尖部で顕著であった (図 1)。徐脈依存性にさらに体表面心電図の QT 間隔と Tp-e は延長し, 星状交感神経節刺激により誘発された心室性期外収縮を契機に多形性心室頻拍が生じた。多形性心室頻拍は心筋中層に局限した伝導ブロックが関与していた (図 2)。

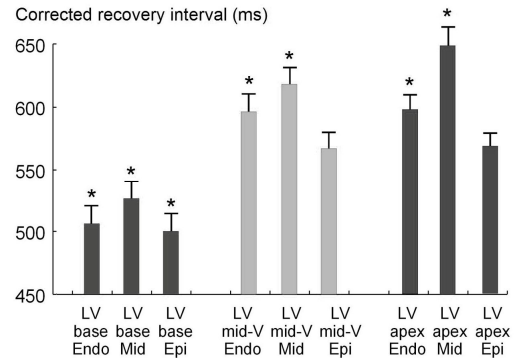


図 1: Recovery interval の三次元的不均一性。脈拍数で補正した貫壁性の recovery time の不均一性は, 平均 60 ± 56 ms であった。40bpm 時の心内膜側/心筋中層/心外膜側における左室長軸方向の recovery time の不均一性はそれぞれ 216 ± 99 ms/ 207 ± 108 ms/ 135 ± 135 ms であった。

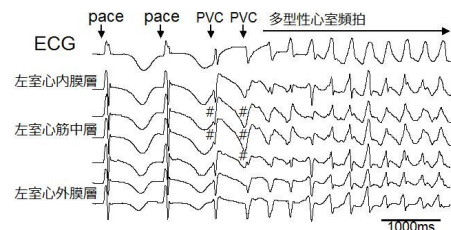


図 2: 心室性期外収縮による左室心筋中層の局所伝導ブロック (#) を契機とした多形性心室頻拍。

(2) 再分極不均一性を示す心臓では, 左室局所の貫壁性の再分極不均一性は, 局所の心内膜 - 外膜間の双極心電図で測定した Tp-e と強い 1:1 相関を認め, これまでの心筋切片を用いた実験的検討と矛盾はなかった (図 3)。一方で, 肢誘導 Tp-e は左室局所の貫壁性再分極不均一性とは 1:1 相関せず, 貫壁方向を含めた左室全域の再分極不均一性と強い 1:1 相関を認めた (図 4, 5)。

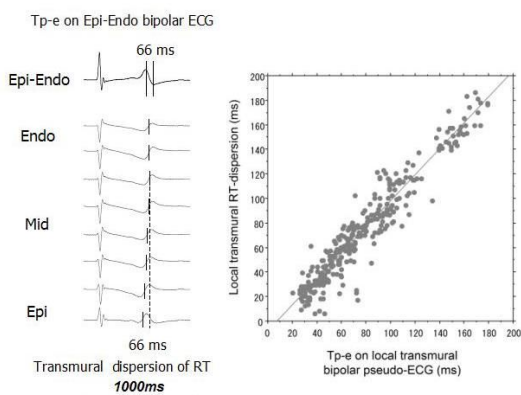


図 3：左室心筋の貫壁性針電極局所の心内膜側 - 心外膜側間の双極心電図（左上段）。左室心筋貫壁性（心内膜側：Endo，心筋中層：Mid，心外膜側：Epi）の心内単相性電位（左側中下段）。左室局所の貫壁性の再分極不均一性（local transmural RT-dispersion）と，局所の心内膜-外膜間の双極心電図 Tp-e の一次相関直線（右）

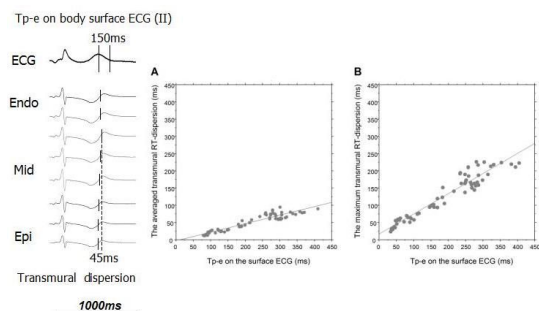


図 4：体表面心電図 II 誘導（左上段）。左室心筋貫壁性の心内単相性電位（左下段）。貫壁性の再分極不均一性（the averaged transmural RT-dispersion）と，体表面心電図 Tp-e の一次相関直線（中央 A）。最大の貫壁性再分極不均一性（the maximum transmural RT-dispersion）と，体表面心電図 Tp-e の一次相関直線（中央 B）

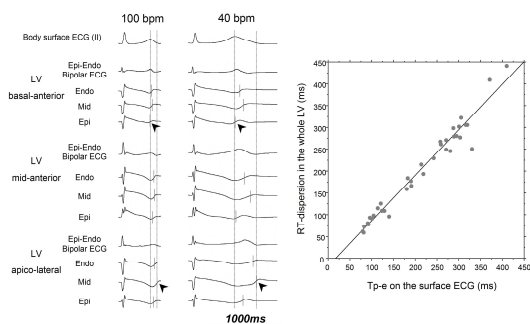


図 5：体表面心電図 II 誘導（左上段：100bpm，中央上段：40bpm）。左室基部，左室中部，左室心尖部の貫壁性の心内単相性電位（左下段 100bpm：中央下段 40bpm）。左室全域の再分極不均一性（RT-dispersion in the whole LV）と，体表面心電図 Tp-e の一次相関直線（右）

（3）再分極不均一性を示す心臓では，胸部誘導で測定した Tp-e は，誘導近傍の貫壁性

再分極不均一性と強い正相関を認め，左室前壁～側壁，基部～心尖部の再分極分散の重回帰分析により良好に予測された。胸部誘導 Tp-e は，誘導近傍の局所の貫壁性再分極不均一性よりも大きかった（図 6）。

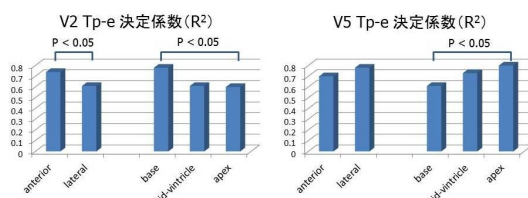


図 6：体表面心電図 V2（左）および V5（右）における Tp-e への左室心筋各部位の再分極不均一性の寄与度。

これらの研究成果は，体表面心電図の Tp-e の電気生理学的背景を明らかにし，重症不整脈の発症リスクの新たな鑑別法を示したものである。一方で，致死性心室性不整脈の発症には，心室の狭い局所領域における再分極不均一性の増大が重要であることも考慮される。胸部誘導においては一定程度，局所の再分極不均一性を評価することが可能であることが本課題により示されたが，より鋭敏に不整脈発症リスクを鑑別するため，さらなる心電図指標や心電図記録法の検討の継続も必要と考えられる。

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 15 件）

1. Sato A, Watanabe H, Sonoda K, Chinushi M, Tsuda T, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Augmentation of the J wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2014 1;172(1):e111-3. 査読有
2. Chinushi M, Izumi D, Iijima K, Suzuki K, Furushima H, Saitoh O, Furuta Y, Aizawa Y, Iwafuchi M. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension.* 2013;61(2):450-6. 査読有
3. Sato A, Chinushi M, Izumi D, Furushima H, Minamino T. Malfunction of cardiac resynchronization therapy due to subsequent fracture of the ring and tip conductors of a co-radial left ventricular bipolar lead. *Intern Med.* 2013;52(11):1189-93. 査読有
4. Sato A, Chinushi M, Sonoda K, Abe A, Izumi D, Furushima H. Benign premature ventricular complexes from the right ventricular outflow tract triggered polymorphic ventricular tachycardia in a latent type 2 LQTS patient. *Intern Med.*

- 2012;51(23):3261-5. 査読有
5. Sato A, Chinushi M, Iijima K, Izumi D, Furushima H. Insulation defects in Riata implantable cardioverter-defibrillator leads. Intern Med. 2012;51(19):2689-94. 査読有
 6. 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. J Cardiovasc Electrophysiol. J Cardiovasc Electrophysiol. 2012 23(8):877-80. 査読有
 7. Chinushi M, Sato A, Iijima K, Suzuki K, Hiroshi F, Izumi D, Watanabe H, Kanae H, Aizawa Y. Exercise-Related QT Interval Shortening with a Peaked T Wave in a Healthy Boy with a Family History of Sudden Cardiac Death. Pacing Clin Electrophysiol. 2012;35(8):e239-42. 査読有
 8. 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. 2012;14(5):675-81. 査読有
 9. 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 anthropoleurin-A model of prolonged QT interval. Heart Rhythm. 2012;9(5):796-803. 査読有
 10. Sato A, Tanabe Y, Chinushi M, Hayashi Y, Yoshida T, Ito E, Izumi D, Iijima K, Yagihara N, Watanabe H, Furushima H, Aizawa Y. Analysis of J waves during myocardial ischaemia. Europace. 2012;14(5):715-23. 査読有
 11. 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. J Interv Card Electrophysiol. 2012;33(2):135-41. 査読有
 12. Yagihara N, Sato A, Iijima K, Izumi D, Furushima H, Watanabe H, Irie T, Kaneko Y, Kurabayashi M, Chinushi M, Satou M, Aizawa Y. The prevalence of early repolarization in Wolff-Parkinson-White syndrome with a special reference to J waves and the effects of catheter ablation. J Electrocardiol. 2012;45(1):36-42. 査読有
 13. 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 Clin Electrophysiol. 2012;35(5):e136-9. 査読有
 14. Sato A, Chinushi M, Iijima K, Watanabe H, Izumi D, Furushima H, Sonoda K, Hasegawa K, Yagihara N, Aizawa Y. An appropriate defibrillation threshold obtained by the combined connection between two shock leads and ICD generator. Intern Med. 2011;50(22):2815-8. 査読有
 15. Iijima K, Chinushi M, Hasegawa K, Izumi D, Hosaka Y, Furushima H, Aizawa Y. Inappropriate pacing inhibition triggered by QT prolongation due to T wave oversensing in an ICD recipient presenting with long QT syndrome. Intern Med. 2011;50(9):1021-4. 査読有
- 〔学会発表〕(計6件)
1. Daisuke Izumi, Masaomi Chinushi, Kenichi Iijima, Akinori Sato, Hiroshi Furushima, Tohru Minamino. Correlation between the T Peak-to-End Interval (Tp-e) on the Surface Precordial Leads ECG and the Intracardiac Spacial LV Repolarization Distribution. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society 2013. (2013/3/17 Yokohama)
 2. Sou Otsuki, Daisuke Izumi, Kenichi Iijima, Nobue Yagihara, Akinori Sato, Hiroshi Watanabe, Hiroshi Furushima, Masaomi Chinushi, Tohru Minamino. Electrical storm due to reentrant ventricular tachycardia after cardiac resynchronization therapy in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. The 28th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society 2013. (2013/7/6 Minato-ku, Tokyo)
 3. Daisuke Izumi, Masaomi Chinushi, Hiroshi Furushima, Kenichi Iijima, Akinori Sato, Hiroshi Watanabe, Tohru Minamino. Effects of primary prevention ICD therapy for sudden cardiac death in patients with old myocardial infarction or idiopathic dilated cardiomyopathy. The 5th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions 2012. (2012/10/6, Taipei, Taiwan)
 4. 和泉 大輔, 池主 雅臣, 飯嶋 賢一, 佐藤 光希, 渡部 裕, 古嶋 博司, 南野 徹. 拡張型心筋症例の長期経過における ICD 適切作動の予測因子の検討. 第 29 回日本心電学会学術集会 (2012/10/12 千葉)
 5. 和泉 大輔, 古嶋 博司, 佐藤 光希, 飯嶋 賢一, 八木原 伸江, 園田 桂子, 渡部 裕, 池主 雅臣. 不整脈源性右室心筋症 (ARVC) と心機能正常例における心室単極電位の検討. 第 27 回日本不整脈学会学術大会 2012 年 (2012/7/7 横浜)
 6. Daisuke Izumi, Masaomi Chinushi, Kenichi

Iijima, Kanae Hasegawa, Akinori Sato,
Hiroshi Furushima, Yoshifusa Aizawa.
Correlation between Spatial Repolarization
and Peak-to-end of the T Wave on
Transmural Left Ventricular and Body
Surface ECG. American Heart Association
Scientific Sessions 2011. (2011/11/14
Orlando, FL, USA)

〔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

和泉 大輔 (IZUMI DAISUKE)
新潟大学・医歯学総合病院・特任助教
研究者番号：30529699

(2)研究分担者

池主 雅臣 (CHINUSHI MASAOMI)
新潟大学・医歯学系・准教授
研究者番号：40303151

(3)連携研究者

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