

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461081

研究課題名(和文) 失神とてんかんの鑑別診断を容易にする新しい失神診断ツールの作成

研究課題名(英文) Clinical differential diagnosis between syncope and epilepsy

研究代表者

安部 治彦 (ABE, Haruhiko)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：70231967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：目的 失神とてんかん患者の臨床的鑑別点を可能にする診断ツールの作成。方法 てんかん患者320名、失神患者100名、健常対照群150名を対象。結果 心原性失神患者に心電図上脚ブロック所見が多かった。てんかん患者は、自動症の存在、QT/QTc dispersionが有意に大きく、下方軸誘導(II, III, aVf誘導)での早期再分極異常(J点 >0.1 mVおよび 0.2 mV)がてんかん患者で高頻度に出現。治療後には、上昇していたQT/QTc dispersionおよびJ波高は有意に減少。結論 自動症、脚ブロック、QT/QTc dispersionとJ波の増大は、心原性失神とてんかんの鑑別に有用。

研究成果の概要(英文)：Objectives: To determine the clinical differential diagnosis between cardiogenic syncope and epilepsy, electrocardiographic (ECG) findings and clinical findings were analyzed. Methods: Magnitude of QT dispersion, J-point elevation and ST segment morphology after ER was assessed in 320 patients (30 ± 13 years; 54% men) with intractable epilepsy, 100 syncope patients, and 150 age- and sex-matched controls. Results: The magnitude of QTc dispersion was greater in epilepsy patients). In addition, ER prevalence (>0.1 mV and >0.2 mV J-point elevation) was greater in inferior ECG leads in epilepsy patients. Finally, among epilepsy patients with ER who achieved remission with antiepileptic therapy, both magnitude of QTc dispersions and J-point elevations were reduced ($p=0.01$, $p=0.02$, respectively vs. pre-treatment). Conclusions: Presence of automatism, ECG findings are useful marker for the differential diagnosis between cardiogenic syncope and epilepsy.

研究分野：循環器内科

キーワード：失神 てんかん 心電図 感別診断 QT dispersion J波 早期再分極

1. 研究開始当初の背景

一過性意識消失発作 (T-LOC) には、失神やてんかん発作が含まれその鑑別には困難を伴う。失神とてんかんは、その病態生理は全く異なるものの、臨床症状は極めて類似している。実際、てんかん発作と診断された患者の約 25% は、てんかん発作ではなかったことが判明している (Q J Med 1999, Seizure 1998, Europace 2012)。一方、失神発作と診断された患者にもてんかん患者が誤診断されていることがあり、その鑑別は困難な場合が多い (Circ J 2011)。失神の原因には心臓突然死をきたす心原性失神が約 15% 含まれ、またてんかん患者においても突然死する患者が少なくないことが知られているが、その原因は未だ明らかではない (SUDEP: Sudden Death in Epilepsy Patient)。このように T-LOC をきたす原因疾患としての失神とてんかんには、突然死予防の観点からも一刻も早い早期の確定診断による治療が必要不可欠である。意識消失時の臨床症状が極めて類似していること、患者自身は意識消失しているため、症状の詳細が問診で分かり難いこと、意識消失時間が 1-2 分以内と短時間であること、等が原因である。発作性疾患の原因疾患の多くは発作時の検査異常を捕らえることで始めて確定診断となる。しかし発作の頻度や通常の心電図所見のみから原因疾患を推測する事は現時点では不可能である。そのため、正確な診断がなされず誤診の原因となったり (低い診断率や高い誤診率) 過剰な検査も多くなされ、医療経済的にも大きな問題となっている。特に、失神とてんかんの鑑別診断は極めて困難で、最も誤診率が高いとされる。

2. 研究の目的

T-LOC において、失神とてんかん発作を鑑別するための有用な診断ツールを作成し、その有用性を検討することが目的である。具体的には、T-LOC の原因には失神と非失神であ

るてんかん発作が含まれるが、その鑑別には困難を要し、確定診断まで長時間を要することが多い。本研究では、失神と非失神 (てんかん発作) の鑑別に有用な臨床指標を検出し、T-LOC の鑑別診断に有用な失神の臨床診断ツールを作成する。

3. 研究の方法

産業医科大学病院循環器内科及び神経内科において、これまで確定診断されたてんかん患者約 320 名と年齢・瀬尾別をマッチングした健常者 150 人を対象に、以下の調査を行った。

全ての患者の診療カルテから患者背景、病歴 (過去の精査歴、併発疾患や基礎疾患の有無、初発症状から診断までの期間、発作回数、前兆の有無、外傷の有無、発作の発生時刻・発生場所、意識消失の持続時間、目撃情報の有無、けいれん発作の有無、自動症の有無、入院歴、脳波検査の有無と所見・回数、頭部 CT や MRI 検査施行の回数と所見、等)、発作から最終確定診断に至るまでの期間・検査数とその種類、検査の内容 (12 誘導心電図や胸部レントゲン写真、脳波、等) と結果、治療内容、初診時の受診診療科、等について詳細に解析し、失神あるいはてんかん患者との臨床症状や検査所見の違いを比較検討し、特徴的な所見を抽出した。

更に、てんかん患者に特徴的な心電図変化を検出し、てんかん治療後の心電図変化についても検討した。てんかん患者に関しては、年齢・性別をマッチングした健常者の心電図との比較検討を行った。

4. 研究成果

てんかん患者 320 人の平均年齢は 30+/-13 歳で 54% が男性であった。対照群は 150 人で平均年齢は 31+/-12 歳、51% が男性であった。心電図上の QT/QTc dispersion は、対照群に比しててんかん患者で有意に大きかった

(49.6+/-23.3ms. vs. 37.7+/-19.0ms, P<0.001) 心電図上の早期再分極異常(J 波、>0.1mV および>0.2mV)の発生頻度は、対照群に比しててんかん患者で有意に多く認められた(19.4% vs. 8% in>0.1mV, P<0.001; 4.1% vs. 0.7% in >0.2mV, P=0.023)。早期再分極後の ST 変化に関しては、水平型 / 下降型はてんかん患者に多くみられた。

てんかん治療後の発作緩解期における心電図以上の検討では、治療前に比し、QTc disoersionとJ波高はそれぞれ有意に減少していた (P=0.01, P=0.02)。

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. Kohno R, Abe H, Nakajima H, Hayashi K, Oginosawa Y, Benditt DG: Effects of right ventricular pacing sites on blood pressure variation in upright posture: a comparison of septal versus apical pacing sites. *Europace* (in press). doi:10.1093/europace/euv298. 査読有
2. Ueda A, Oginosawa Y, Soejima K, Abe H, Kohno R, Ohe H, Momose Y, Nagaoka M, Matsushita N, Hoshida K, Higuchi S, Miyakoshi M, Miwa Y, Togashi I, Sato T, Yoshino H: Outcomes of single- or dual-lead ICD systems in Japanese patients. *J Arrhythmia*, 2016, 32: 89-94. doi: 10.1016/j.joa.2015.09.007 査読有
3. Noro M, Zhu X, Enomoto Y, Oikawa Y, Tatanami H, Ishii R, Toyoda Y, Asami M, Sahara N, Takagi T, Narabayasi Y, Hashimoto H, Ito N, Kujime S, Sakai T, Nakamura K, Sakata T, Abe H, Sugi K: Decreased Defibrillation Thresholds and Minimized Myocardial Damage with Left Axilla Implantable Cardioverter-defibrillators *Circ J*, 2016, 80 (4): 878-886. 査読有

4. Kohno R, Abe H, Akamatsu N, Benditt DG: Long-term follow-up of ictal asystole in temporal lobe epilepsy. Is permanent pacemaker therapy needed? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016 May 13. doi: 10.1111/jce.13009. [Epub ahead of print] 査読有
5. Iwataki M, Kim YJ, Sun BJ, Jang JY, Takeuchi M, Fukuda S, Otani K, Ohe H, Kohno R, Oginosawa Y, Abe H, Levine RA, Song JK, Otsuji Y: Defferent characteristics of heart failure due to pump failure and bradyarrhythmia. *J Echocardiogr* 2015; 13 (1): 27-34. 査読有
6. Shimizu A, Mitsuhashi T, Nitta T, Mitamura H, Kurita T, Abe H, Nakazato Y, Sumitomo N, Kadota K, Kimura K, Okumura K: Japan implantable devices in coronary artery disease (JID-CAD): study design. *J Arrhythmia*, 2015, 31:83-87.doi: 10.1016/j.joa.2014.07.005. 査読有
7. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Komiya N, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori AG, Makita N: Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications observed in short QT syndrome. *Int J Cardiol*, 2015, 190:393-402. doi: 査読有 10.1016/j.ijcard.2015.04.090.
8. Kenny RA, Brignole M, Dan GA, Abe H, et al. (49 人中 36 番目): Syncope Unit: rationale and requirement-the European Heart Rhythm Association position statement endorsed by Heart Rhythm Society. *EHRA Position Paper. Europace*, 2015, 17 (9): 1325-40. doi:10.1093/europace/euv115. 査読有
9. Abe K, Okamura T, Sumitomo N, Yamamoto

- H, Ohkubo K, Watanabe I, Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, [Abe H](#), Maemura K, Motomura H, Makita N: Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. *Circulation Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7 (3): 511-7. 査読有
10. Noda T, Kurita T, Nitta T, [Abe H](#), Watanabe S, et al.: Appropriate duration of driving restrictions after inappropriate therapy from implantable cardiac shock devices: data from the interim analysis of the Nippon Storm study. *Circ J*, 2014, 78 (8): 1989-1991. 査読有
11. Kuwaki H, Takeuchi M, Wu VC, Otani K, Nagata Y, Hayashi A, Iwataki M, Fukuda S, Yoshitani H, [Abe H](#), Otsuji Y: Redefining diastolic dysfunction grading: combination of $E/A \leq 0.75$ and deceleration time >140 ms and $E/e' \geq 10$. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7 (8): 749-58. 査読有
12. Watabe T, [Abe H](#), [Kohno R](#), Oginosawa Y, Hayashi K, Ohe H, Tamura M, Takeuchi M, Otsuji Y: Atrial pacing site and atrioventricular conduction in patients paced for sinus node disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2014, 25: 1224-1231. 査読有
13. Kamezaki F, Tsutsui M, Takahashi M, Sonoda S, Kubo T, Fujino Y, Adachi T, [Abe H](#), Takeuchi M, Mayumi T, Otsuji Y: Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive males with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy. *Hypertension*, 2014, 64: 516-22. 査読有
14. Oginosawa Y, [Abe H](#), Ohe H, Hayashi K, [Kohno R](#), Watabe T, Takahashi M, Fujino Y, Tamura M, Takeuchi M, Otsuji Y: Pacing and sensing interference by air bubbles surrounding the non-extended helix of intact active fixation leads. In vivo observations and in vitro experiments. *Circ J*, 2014, 78 (12): 2862-2866. 査読有
15. [Abe H](#), [Kohno R](#), Oginosawa Y: Reflex syncope during a hot bath as a specific cause of drowning in Japan. Editorial. *J Arrhythmia*, 2013, 29: 37-38. 査読有
16. Lau CP, Gbadebo TD, Connolly SJ, Van Gelder IC, Capucci A, Gold MR, Israel CW, Morillo CA, Siu CW, [Abe H](#), Carlson MD, Tse HF, Hohnloser SH, Healey JS. Ethnic differences in atrial fibrillation identified using implantable cardiac devices. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2013, 24 (4): 381-387. 査読有
17. Kamezaki F, Sonoda S, Nakata S, Muraoka Y, Okazaki M, Tamura M, [Abe H](#), Takeuchi M, Otsuji Y: Association of seasonal variation in the prevalence of metabolic syndrome with insulin resistance. *Hypertension Res*, 2013, 36: 398-402. 査読有
18. Lau CP, Tachapong N, Wang CC, Wang JF, [Abe H](#), Kong CW, et al.: Prospective randomized study to assess the efficacy of site and rate of atrial pacing on long-term progression of atrial fibrillation in sick sinus syndrome—septal pacing for atrial fibrillation suppression evaluation (SAFE) study. *Circulation* 2013, 128 (7): 687-93. 査読有
19. [Kohno R](#), [Abe H](#), Akamatsu N, Tamura M, Takeuchi M, Otsuji Y, Benditt DG: Subclinical tonic-clonic epileptic seizure detected by an implantable loop recorder. *International Heart Journal*, 2013, 54 (5): 289-291. 査読有
20. Wu VC, Takeuchi M, Kuwaki H, Iwataki M, Nagata Y, Otani K, Haruki N, Yoshitani H, Tamura M, [Abe H](#), Negishi K, Lin FC, Otsuji

Y: Prognostic value of LA volumes assessed by transthoracic 3D echocardiography: comparison with 2D echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 10: 1025-35. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

1. Abe H: Appropriate test for syncope CardioRhythm 2015. Invited lecture. January 30-February 1, 2015. Hong Kong
2. Abe H: Syncope and sudden cardiac death prevention. Europace/Cardiostim 2015, Milan, Italy, June 20-24, 2015
3. Abe H: Driving restriction by revision of Japan Road and Traffic Law in patients with cardiac arrhythmias. The 30th Annual Meeting of the JHRS/ the 32th Annual Scientific Meeting of the JSE. Educational Session 8, 京都国際会議場(京都市), July 28-31, 2015
4. Abe H: Is a HUT necessary for the prediction of sudden cardiac death? The 30th Annual Meeting of the JHRS/ the 32th Annual Scientific Meeting of the JSE. Debate Session 7, 京都国際会議場(京都市), July 28-31, 2015.
5. Kohno R, Abe H: The current situation of diagnostic pathways in unexplained syncope. To implant? Or not to implant? The 30th Annual Meeting of the JHRS/ the 32th Annual Scientific Meeting of the JSE. Suits Seminar 3, 京都国際会議場(京都市), July 28-31, 2015.
6. Kohno R, Abe H: Device settings for detecting true atrial tachyarrhythmias and algorithms for preventing atrial tachyarrhythmias. The 30th Annual Meeting of the JHRS/ the 32th Annual Scientific Meeting of the JSE. How to apply AF detecting function of implanting devices for the patient

management., 京都国際会議場(京都市), July 28-31, 2015.

7. Abe H: Diagnosis of syncope and its management. 78th Annual Meeting of the Japanese Circulation Society. Morning lecture. March 21-23, 2014. パシフィコ横浜(横浜市)
8. Abe H: Pacemaker therapy for ictal asystole caused by epilepsy: Is it essential? 7th Asian-pacific Heart Rhythm Scientific Session (APHRS). Invited Lecture. October 29-November 2, 2014. New Delhi, India
9. Abe H: ILR to monitor syncopal attacks XVI International Symposium on Progress in Clinical Pacing 2014. Invited Lecture. December 2-5, 2014. Rome, Italy

〔図書〕(計22件)

1. 安部治彦: 総論: 失神患者へのアプローチ「この失神、どう診るか?」(安部治彦 編著)メデイカ出版、大阪、Pp10-22, 2016年
2. 安部治彦: 重症起立性低血圧による失神症状でペースメーカーで治療した症例「この失神、どう診るか?」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp42-46, 2016年
3. 安部治彦: 血管迷走神経性失神の治療「この失神、どう診るか?」(安部治彦 編著)メデイカ出版、大阪、Pp47-51, 2016年
4. 安部治彦: 起立性低血圧はなぜ起こる? 「この失神、どう診るか?」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp56-59, 2016年
5. 安部治彦: Head-up tilt 検査はやるべき? 「この失神、どう診るか?」(安部治彦 編著)メデイカ出版、大阪、Pp68-71, 2016年
6. 安部治彦: 失神を主訴に来院した異型狭心症の患者「この失神、どう診るか?」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp76-80, 2016年
7. 安部治彦: 血管迷走神経性失神の治療経過中に心室細動が発生した症例「この失神、

- どう診るか？」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp139-143, 2016年
8. 安部治彦：心因性失神の見分け方「この失神、どう診るか？」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp154-155, 2016年
9. 安部治彦：ILRとELRではどちらが有効？「この失神、どう診るか？」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp182-185, 2016年
10. 安部治彦：ELRの種類「この失神、どう診るか？」(安部治彦編著)メデイカ出版、大阪、Pp186-189, 2016年
11. 林克英、河野律子、安部治彦：失神 medicina 臨時増刊「内科診断の道しるべ」、医学書院 2016, 53 (4):76-80
12. 安部治彦：WPW症候群「今日の治療指針 2015年版-私はこちら治療している」(福井次矢、高木 誠、小室一成総編集) 医学書院、東京、Pp391-393. 2015年
13. 安部治彦：携帯型伝送心電図「徹底解説！心電図-基礎から臨床まで」(森 博愛、丸山 徹編集) 医学出版社、Pp246-248, 2015年
14. 河野律子、安部治彦：デバイスで検出される無症候性心房細動は治療すべきか？「不整脈診療の極意」(山下武志編集) 南山堂、東京、Pp167-173, 2015年
15. 高橋正雄、河野律子、安部治彦：植込み型除細動器(ICD)作動患者では運転免許証を失効すべきか？「EBM循環器疾患の治療 2015-2016」(小室一成監修、阿古潤哉・坂田泰史・池田隆徳・長谷部直幸編集) 中外医学社、東京、Pp344-348, 2015年
16. 河野律子、安部治彦：15.不整脈患者の自動車運転「Medical Topics Series 不整脈 2015」(杉本恒明監修、井上 博編集) メデイカルレビュー社、大阪 Pp204-214. 2015年
17. 河野律子、安部治彦：ペースメーカー「不整脈概論-専門医になるためのエッセンシャルブッカー」(池田隆徳、山下武志編集) メデイカルビュー社、東京、P196-201, 2013年
18. 河野律子、荻ノ沢泰司、安部治彦：不具合の特定と安全対策「知識整理のためのペースメーカー・ICD・CRT/CRT-D・ILRブック」(奥村 謙編集) Medical View社(東京) pp249-259, 2013年5月
19. 安部治彦：失神・一過性意識消失発作との格闘「日本心電学会30年の軌跡」(日本心電学会編集) 日本心電学会出版 P318-323. 2013年10月
20. 安部治彦：心臓再同期療法「今日の治療指針 2014年版-私はこちら治療している」(福井次矢、高木 誠、小室一成総編集) 医学書院、東京、Vol 56, P341-342. 2014年1月
21. 荻ノ沢泰司、河野律子、安部治彦：心不全の非薬物治療-CRT, ICD「カラー版循環器病学 基礎と臨床 アップデート版 1」(川名正敏、北風政史、小室一成、室原豊明、山崎力、山下武志編集) 西村書店、新潟、P101-108, 2014年
22. 河野律子、安部治彦：2. 電磁干渉「不整脈治療 update 第2巻」(奥村 謙監修) 医薬ジャーナル社、Pp68-80, 2014年
6. 研究組織
 (1)研究代表者
安部 治彦
 産業医科大学・医学部・教授
 研究者番号：70231967
- (2)研究分担者
河野 律子
 産業医科大学・医学部・講師
 研究者番号：20449945