

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591074

研究課題名(和文) 医学と工学の連携による電気生理学的心臓突然死予知手法の開発

研究課題名(英文) Development of Electrophysiological Indices in Predicting Sudden Cardiac Death through medicine-engineering collaboration

研究代表者

池田 隆徳 (IKEDA, Takanori)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：80256734

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では心室細動(VF)の発現に関する因子を明らかにし、心臓突然死(SCD)を予知する手法を検討した。VFの発生に関する電気生理学的因子をコンピュータシミュレーションで評価した結果、再分極異常、脱分極異常、自律神経活動異常が関連することが示された。ホルター心電図を用いて、再分極異常指標(T-wave alternans)、脱分極異常指標(心室late potentials)、自律神経活動異常指標(heart rate turbulence)を心筋梗塞および心筋症患者で評価したところ、心室性不整脈既往患者ではこれらの指標が高率に検出され、SCDの予知指標として活用できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：It is known that sudden cardiac death (SCD) is caused by mainly ventricular fibrillation (VF). We seek to clarify the mechanism of VF and to establish indices for predicting SCD. We firstly assessed electrophysiological indices that are related to the generation of VF with computer simulation using super computer. As a result, the generation of VF is associated with repolarization abnormality, depolarization abnormality, and autonomic imbalance. Secondly, we simultaneously analyzed T-wave alternans (TWA) as a repolarization abnormality index, ventricular late potentials (LP) as a depolarization abnormality index, and heart rate turbulence (HRT) as a autonomic imbalance index using the 24-hour Holter electrocardiogram. As a result, these electrophysiological indices were highly detected in patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias. Our data support that TWA, LP and HRT could be useful risk-stratification indices to detect patients at risk for SCD.

研究分野：医歯薬

キーワード：電気生理学的指標 心臓突然死 心室細動 コンピュータシミュレーション ホルター心電図

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死の多くは心室細動などの心室性不整脈によって引き起こされる。心臓突然死の予知は現代医学における重要なテーマであり、植込み型除細動器などの先端医療機器を用いた心臓突然死の予防戦略を考えるうえでも重要である。従来の電気生理学的手法は煩雑で、実臨床において活用するには限界があり、斬新でかつ簡易な手法を用いた心室細動の予知法の開発に取り組みたい。そこで考えたのが既存の医療機器の応用である。ホルター心電図で測定された心電信号を新しく考案された技術で複数の指標を同時に測定し、“総合的かつ多階層的”に評価する戦略である。これにより予知精度は確実に高くなる。

2. 研究の目的

まず工学的アプローチとして、コンピュータシミュレーション解析を行い、どのような電気生理学的異常が心室細動の発現に関与するかを評価する。次いで医学的アプローチとして、臨床例でホルター心電図を記録し、電気生理学的異常指標の評価を行う。これらの結果に基づき、心室細動の発現(心臓突然死)を高い確率で予知できる手法を提案する。

3. 研究の方法

本研究では、まず我々が立案した「脱分極異常、再分極異常、自律神経活動異常を反映する電気生理学的指標の統合的かつ多階層的活用」の妥当性をコンピュータシミュレーションで検証する必要がある。次に、その結果を基に実臨床においてホルター(携帯型)心電計を用いて各指標を測定し、新しい手法(modified moving average method)で測定することに問題がないかを評価し、最終的には心室細動との発現と関連するかを検討しなければならない。

(1) コンピュータシミュレーション解析

心筋細胞の最新数学モデルとされるLuo-Rudy (Phase 3) モデルを用いて、数十万個のユニットからなる心室形状モデルを作成する。この際、数値パラメータを操作し、複雑な心筋構造を想定した壁の厚い領域と薄い領域が混在したモデルを作成する。心表面端一列に基本刺激を与え、平面興奮波ができた状態で、これに直行するように右端一列に早期刺激を与えることで持続性の細動興奮波(心室細動)を誘発する。興奮波をスーパーコンピュータ(NEC社製)を用いて解析し、大規模な数値シミュレーションを行う。

(2) 電気生理学的異常指標の評価

脱分極(伝導)異常指標の評価

心室レイトポテンシャル(LP)は、通常、加算平均心電図を用いて単回的に評価されるが、本研究ではホルター心電図を用いて30分毎に24時間連続解析で評価する。X誘導、Y誘導、

Z誘導の心電図を用いて加算平均されたベクトルマグニチュード心電図において、QRS幅(fQRS)、QRS終末部40 msecにおいて記録された電位の2乗の平均値の平方根(RMS₄₀)、QRS終末部で40 μVである低電位の持続時間(LAS₄₀)、の3項目を測定し、これら3つのパラメータを考慮して、LPの有無を判定する。

再分極異常指標の評価

T波オルタナンス(TWA)は、再分極過程の周期的な異常を反映する指標であり、心電図で記録されるT波の交互現象を意味している。形の異なるT波が1拍ごとに交互(ABABAB...)にみられる現象のことである。TWAの評価は、従来のスペクトル解析ではなく、24時間ホルター心電図を用いて行うタイムドメイン(時系列)解析で行う。NASA誘導およびCM5誘導においてオルタナンス(TWA)電位(TWAの程度を反映するパラメータ)を15秒毎に解析する。そして、得られたデータの24時間トレンドグラフを作成し、最大オルタナンス電位を計測する。評価においては、TWAの出現には心拍数閾値があるため、測定時には運動させることで心拍数をある一定の値(110/分前後)まで上昇させる。

自律神経活動異常指標の評価

心拍タービュランス(HRT)は、1発の心室期外収縮を基点とし、代償性休止期後のRR間隔、すなわち心拍がどのように変動するかをみたものである。Turbulence onset (TO)とturbulence slope (TS)の2つのパラメータを測定する。自律神経障害を反映する指標ではあるが、交感神経、副交感(迷走)神経のいずれを反映するかについては難しいため、これらの2つの神経系のバランスをみる指標といえる。

4. 研究成果

(1) コンピュータシミュレーション解析

コンピュータシミュレーションにおいて、脱分極(QRS波)異常または再分極(T波)異常に関与するパラメータの設定を随時変更すると、電気刺激による心室性不整脈の誘発が簡易になった。脱分極異常のパラメータは単形性心室頻拍の発現に関与していた。一方、再分極異常のパラメータは多形性心室頻拍あるいは心室細動の発現に関与していた。持続時間について脱分極異常と再分極異常のパラメータを比較したところ、再分極異常のパラメータのほうが関与することが示された。

自律神経活動異常については、パラメータとして心拍数を用いた。心拍数を上昇あるいは減少させても心室性不整脈の誘発に影響を及ぼさなかった。逆に、心拍数を固定させたほうが心室性不整脈の誘発が容易となり、かつ持続し易くなる傾向にあった。

(2) 電気生理学的異常指標の評価

上記のコンピュータシミュレーション解析で得られた結果および知見を参考に、心筋梗塞患者 (n = 45) あるいは心筋症患者 (n = 35) においてホルター心電図を記録した。それらの患者において、ホルター心電図用の特殊解析装置を用いて、LP、TWA、HRTを同時に測定した。その結果、心室性不整脈の既往のある患者では、LP、TWA、HRTがいずれも高頻度で検出された。これらの指標と心室性不整脈の種類に関連性が認められた。心室細動の既往があり、心肺蘇生を受けていた患者においては、TWAの検出率が高かった。持続性心室頻拍の既往のある患者においては、LPの検出率が高い傾向にあった。HRTについては、TWAと似た傾向が認められた。症例数が少なく、有意差検定を行える状況ではないが、ある程度の因果関係を立証できたと考えている。

工学的アプローチと医学的アプローチの結果から、心室性不整脈の発現には再分極異常、脱分極異常、自律神経活動異常といった心臓の電気生理学的異常が関与し、特に心室細動の発現には再分極異常と自律神経活動異常が関与するということが示された。しかし、心機能が低下した患者であれば、脱分極異常も心室頻拍で致命的となると思われる。

以上のことから、これらの指標を統合的かつ多階層的に活用すれば、心臓突然死の予知がある程度可能になると判断した。ホルター心電図は日々の臨床で頻用されている検査法であり、予知法としての利便性はきわめて高いと考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 16 件)

Ogawa S, Ikeda T, Kitazono T, Nakagawara J, Minematsu K, Miyamoto S, Murakawa Y, Iekushi K, Yamanaka S, Yamada T, Inuyama Y: Present profiles of novel anticoagulant use in Japanese patients with atrial fibrillation: Insights from the rivaroxaban post-marketing surveillance registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 2520-2526, 2014 (査読有) (doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.03.006)

Iga A, Wagatsuma K, Yamazaki J, Ikeda T: Transradial versus transfemoral coronary intervention for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: Is transradial coronary intervention suitable for emergency PCI in high-risk acute myocardial infarction? *J Invasive Cardiol* 26: 196-202, 2014

(査読有)

Koizumi M, Tatebe J, Watanabe I, Yamazaki J, Ikeda T, Morita T: Aryl hydrocarbon receptor mediates indoxyl sulfate-induced cellular senescence in human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb* 21: 904-916, 2014 (査読有)

Fujino T, Takahashi A, Kuwahara T, Takahashi Y, Okubo K, Takigawa M, Ikeda T: Assessment of clinical factors associated with a successful catheter ablation outcome in younger patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 63: 438-443, 2014 (査読有) (doi: 10.1016/j.jjcc.2013.10.010)

Verrier RL, Ikeda T: Ambulatory ECG-based T-wave alternans monitoring for risk assessment and guiding medical therapy: Mechanisms and clinical applications. *Progress in Cardiovascular Diseases* 56: 172-185, 2013 (査読有) (doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.002)

Kitahara K, Nakamura Y, Tsuneoka Y, Adachi-Akahane S, Tanaka H, Yamazaki H, Takahara A, Yamazaki J, Ikeda T, Sugiyama A: Cardiohemodynamic and electrophysiological effects of anti-influenza drug oseltamivir in vivo and in vitro. *Cardiovasc Toxicol* 13: 234-243, 2013 (査読有) (doi: 10.1007/s12012-013-9202-6)

Merchant FM, Zheng H, Bigger T, Steinman R, Ikeda T, Pedretti RFE, Salerno-Uriarte JA, Klersy C, Chan PS, Bartone C, Hohnloser SH, Ruskin JN, Armoundas AA: A combined anatomic and electrophysiologic substrate based approach for sudden cardiac death risk stratification. *Am Heart J* 166: 744-752, 2013 (査読有) (doi: 10.1016/j.ahj.2013.06.023)

Amano H, Wagatsuma K, Yamazaki J, Ikeda T: Virtual histology intravascular ultrasound analysis of attenuated plaque and ulcerated plaque detected by gray scale intravascular ultrasound and the relation between the plaque composition and slow flow/no reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention. *J Interv Cardiol* 26: 295-301, 2013 (査読有) (doi: 10.1111/joic)

Nagai R, Kinugawa K, Inoue H,

Atarashi H, Seino Y, Yamashita T, Shimizu W, Aiba T, Kitakaze M, Sakamoto A, Ikeda T, Imai Y, Daimon T, Fujino K, Nagano T, Okamura T, Hori M: Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: Comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land study). *Circ J* 77: 908-916, 2013 (査読有)

Hoshida K, Miwa Y, Miyakoshi M, Tsukada T, Yusu S, Yoshino H, Ikeda T: Simultaneous assessment of T-wave alternans and heart rate turbulence using Holter electrocardiograms as predictors for serious cardiac events in patients after myocardial infarction. *Circ J* 77: 432-438, 2013 (査読有)

Abe A, Kobayashi K, Yuzawa H, Sato H, Fukunaga S, Fujino T, Okano Y, Yamazaki J, Miwa Y, Yoshino H, Ikeda T: Comparison of late potentials for 24 hours between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using a novel signal-averaging system based on Holter ECG. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5: 789-795, 2012 (査読有) (doi: 10.1161/CIRCEP.111.969865)

Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RFE, Salerno-Uriarte JA, Chow T, Chan PS, Bartone C, Hohnloser SH, Cohen RJ, Armondas AA: Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in Identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm* 9: 1256-1264, 2012 (査読有) (doi: 10.1016/j.hrthm.2012.03.014)

Ikeda T, Yusu S, Yokoyama Y, on behalf of the J-TWAICD investigators: Various patterns of intracardiac electrogram T-wave alternans prior to ventricular tachyarrhythmias in implantable cardioverter defibrillator patients. *Heart Rhythm* 9: 1033-1037, 2012 (査読有) (doi: 10.1016/j.hrthm.2012.02.020)

Miwa Y, Yoshino H, Hoshida K, Miyakoshi M, Tsukada T, Yusu S, Ikeda T: Risk stratification for serious arrhythmic events using nonsustained ventricular tachycardia and heart rate turbulence detected by 24-hour Holter electrocardiograms in patients with left ventricular dysfunction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 17:

260-267, 2012 (査読有) (doi: 10.1111/j.1542-474X.2012.00522.x)

Verrier, RL, Klingenhoben T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, Ikeda T, Martínez JP, Narayan SM, Nieminen T, Rosenbaum DS: Microvolt T-wave alternans testing has a role in arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 59:1572-1573, 2012 (査読有) (doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.008)

〔学会発表〕(計 8 件)

Ikeda T: Role of risk markers using exercise testing in clinical workup for arrhythmias. *CardioRhythm* 2015, Hong Kong (China), 2015.1.31

Ikeda T: Noninvasive Electrocardiology: Combination of tests in risk stratification. *Cardiostim & EHRA* 2014, Nice (France), 2014.6.19

Ikeda T: Sudden cardiac death prevention in Asia. 6th APHRS (Asia-Pacific Heart Rhythm Society) & *Cardiorhythm* 2013, Hong Kong (China), 2013.10.4

Ikeda T: Predictive value of T-wave alternans as a risk stratification marker for sudden cardiac death. 40th ICE (International Congress on Electrocardiology), Glasgow (United Kindom), 2013.8.10

Ikeda T: Non-invasive markers in risk stratification for sudden cardiac death. 5th APHRS (Asia-Pacific Heart Rhythm Society), Taipei (Taiwan), 2012.10.6

Ikeda T: Depolarization abnormality and autonomic imbalance in Brugada syndrome. 5th APHRS (Asia-Pacific Heart Rhythm Society), Taipei (Taiwan), 2012.10.4

Ikeda T: Prognostic value of T-wave alternans in risk stratification for sudden cardiac death. 39th ICE (International Congress of Cardiology), Beijing (China), 2012.8.12

Ikeda T: Prognostic value of T-wave alternans. 8th ECAS (European Cardiac Arrhythmia Society), Munich (Germany), 2012.4.21

〔図書〕(計 10 件)

池田隆徳：心電学的評価法の進歩 (LP・TWA・HRV・HRT)，そこが知りたかった！生理機能検査：最新の動向 (谷口信

行、依藤史郎編) 克誠堂出版、東京、2014、pp17-26

阿部敦子、池田隆徳：不整脈：Brugada 症候群。循環器疾患最新の治療2014-2015 (堀 正二、永井良三編) 南江堂、東京、2014、pp302-304

池田隆徳：心電図・不整脈との格闘：心電学的指標を用いての心臓突然死の予知。日本心電学会 30 年の軌跡(日本心電学会編)、日本心電学会、東京、2013、pp190-194

池田隆徳：ホルター心電図による心イベントの予測。Medical Topics Series 不整脈 2013 (井上 博編) メディカルレビュー社、大阪、2013、pp177-190

池田隆徳：心電図記録内蔵メモリのメーカーによる相違。心電情報の集録・記録・保存・再生の標準化へ向けて(学会編集委員会編) 特定非営利活動法人日本心電学会、東京、2013、pp25-32

池田隆徳：心電図スマートブック、中外医学社、東京、2013、pp1-282

池田隆徳：検査編：加算平均心電図・T wave alternans。不整脈概論：専門医になるためのエッセシャルブック(池田隆徳、山下武志編) メジカルビュー社、2013、pp110-117

池田隆徳：検査総論：遅延電位、T 波交互現象・自律神経機能検査/指標。今日の循環器疾患治療指針(井上 博、許俊鋭、檜垣實男、代田浩之、筒井裕之編) 医学書院、2013、pp132-139

池田隆徳：心電図検査の基本：心電図の原理。臨床医のための心電図レッスン(池田隆徳編)、医学出版、東京、2012、pp12-17

池田隆徳：特発性心室頻拍と遺伝性の致死性心室頻拍：遺伝子疾患としての Brugada 症候群・Brugada 症候群の診断と治療。不整脈学(井上 博、村川裕二編) 南江堂、東京、2012、pp504-510

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等：特になし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

池田 隆徳 (IKEDA, Takanori)
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：8 0 2 5 6 7 3 4

(2) 研究分担者

阿部敦子 (ABE, Atsuko)
東邦大学・医学部・博士研究員
研究者番号：4 0 5 8 4 6 4 4

中沢 一雄 (NAKAZAWA, Kazuo)
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・室長
研究者番号：5 0 1 9 8 0 5 8

芦原 貴司 (ASHIHARA, Takashi)
滋賀医科大学・医学部・助教
研究者番号：8 0 3 9 6 2 5 9

(3) 連携研究者

稲田 慎 (INADA, Shin)
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・特任研究員
研究者番号：5 0 3 4 9 7 9 2

三輪 陽介 (MIWA, Yosuke)
杏林大学・医学部・助教
研究者番号：2 0 5 4 9 1 9 1