

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09083

研究課題名(和文) 特発性心室細動の不整脈基質に関する多面的解析とアブレーション治療に関する検討

研究課題名(英文) Multilateral analysis and ablation treatment on arrhythmogenic substrate in idiopathic ventricular fibrillation

研究代表者

永瀬 聡 (Nagase, Satoshi)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：50397907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：特発性心室細動の症例数は徐々に増加するも罹患者自体が稀な疾患であるため、今現在もデータ収集を進めている状態である。また広義の特発性心室細動に含まれると考えられるBrugada症候群についても同様に検討、解析を行った。特発性心室細動の一部の症例では、心内膜マッピングにて部分的に低電位領域を認める症例が存在し、アブレーション治療の有効性が期待されることが判明した。

研究成果の概要(英文)：Although the number of cases of idiopathic ventricular fibrillation gradually increases, as the affected individual itself is a rare disease, it is still in the process of collecting data. We also examined and analyzed the Brugada syndrome considered to be included in idiopathic ventricular fibrillation in a broad sense. In some cases of idiopathic ventricular fibrillation, it was found that there is a case in which low voltage area was partially recognized by ventricular endocardial mapping, and the effectiveness of ablation treatment is expected.

研究分野：臨床心臓電気生理学、カテーテルアブレーション

キーワード：特発性心室細動 カテーテルアブレーション 低電位領域 埋め込み型除細動器

1. 研究開始当初の背景

特発性心室細動は、明らかな器質的心疾患を合併せず、多形性心室頻拍・心室細動を発症して突然死を来す疾患群である。広義にはブルガダ症候群や早期再分極症候群、QT延長症候群なども含まれるが、心電図上特に明らかな既知の特徴を認めず、当然ながら器質的心疾患を合併していない原因不明の場合が狭義での特発性心室細動となる。特発性という名称であるが、多形性心室頻拍・心室細動を発症する成因は間違いなく存在し、これを解明することは、多形性心室頻拍・心室細動の二次予防に有用であり、また本来であれば埋め込み型除細動器(ICD)埋め込み術の絶対適応である同疾患であるが、これを他の治療で代替できる可能性もあり、またさらに心臓突然死の一次予防にもつながることも期待される。近年、ICDは誤作動や職業・運転の制限、埋め込み後の感染等が問題視されており、特発性心室細動は比較的若年者が多く、また本来ICDは疾患自体を改善する手段ではないため、ICDを回避できる症例の選択が可能となることは非常に有益である。また初回発作時にICD埋め込み後、全くICDの適切作動を認めない(多形性心室頻拍・心室細動の再発を認めない)症例が比較的多数存在している。これらの症例は一過性の原因による多形性心室頻拍・心室細動発作であった可能性が高く、このような症例を正確に選択できることはやはり大変有益と考えられる。このように既存の検討では解明できなかった特発性心室細動の原因が明らかになることは、患者自身への有益性のみならず医療経済的負担の軽減にも貢献できることが期待される。

2. 研究の目的

特発性心室細動の発症原因や致死的不整脈の発生機序、そして致死性不整脈発生のリスク評価、発生部の局在性について、心臓電気生理検査や心臓MRI、心筋組織生検、遺伝子解析、冠攣縮誘発負荷試験等を行って多面的に検討する。また埋め込み型除細動器埋込の適応やアブレーションによる治療の可能性などについて検討し解明する。

3. 研究の方法

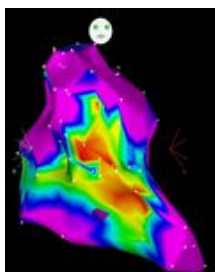
患者にインフォームドコンセントを行った後、特発性心室細動症例において心臓電気生理学的検査を行い、3Dマッピングシステムによる両心室心内膜マッピングを行って低電位やfragmentationを認める領域の有無を評価する。また特発性心室細動において、心臓電気生理検査に加えて心臓MRI・ガリウムシンチグラフィ・FDG-PET/CT・心筋組織生検・遺伝子解析・冠攣縮誘発試験等を行い、特発性心室細動の成因を多角的に検討する。さらに特発性心室細動において未知の変異も含めて遺伝子検索を行い、遺伝子変異が発見された場合にはパッチクランプによる機

能解析を行なう。上記結果を総合的に解析し、カテーテルアブレーションも含めた特発性心室細動に対する適切な治療法、心事故発症のリスク評価、ICD回避の可能性などを検討する。

4. 研究成果

特発性心室細動の症例数は徐々に増加するも発症自体が稀な疾患であるため、今現在もデータ収集を進めている状態である。またインフォームドコンセントを得られた患者においてのみ十分な検査が行えることから、データの収集は徐々に進行している状況である。このため、広義の特発性心室細動に含まれると考えられるBrugada症候群についても同様に検討、解析を行った。Brugada症候群ではやはりこれまでの報告と同様に広範に異常電位を認め、さらに双極誘導記録のみならず単極誘導記録も行い解析を行うと、特徴的なJ-ST上昇と局所の伝導遅延との間には良好な相関関係を認めることが判明し、これを報告した(Local activation delay exacerbates local J-ST elevation in the epicardium: electrophysiological substrate in Brugada syndrome. Kataoka N, Nagase S, Kamakura T, Noda T, Aiba T, Kusano KF. HeartRhythm Case Reports 2017; 3:595-598.)。異常電位は右室流出路のみならず三尖弁輪部から心尖部付近にまで広範に広がり、またpilsicainide負荷で拡大する所見も認めた。また、一般に単極誘導記録では局所のみならずやや広範な空間における電気的情報が反映されるため、心内膜マッピングであっても単極誘導記録により心外膜側心筋の低電位領域が反映され記録することが可能とされる。一方、体表面心電図の特に胸部誘導は単極電位記録とみなされ、特に右側胸部誘導は右室流出路の対側に位置することから、通常の肋間での右側胸部誘導に加えて上位肋間の右側胸部誘導を記録し、その電位波高を検討すると、右室流出路部の電位波高を間接的に評価することが可能となることが予測される。今回この方法を用いることにより、Brugada症候群において電位波高の低いtype1心電図が通常肋間および上位肋間において記録された患者では、その後の致死的心室性不整脈の発生頻度が有意に高いことが示された(Low Voltage Type 1 Electrocardiogram is Associated with Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome. Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K.in press)。同様に心電図の電位波高を他の特発性心室細動症例においても検討予定としている。また症例数が未だ十分ではないが、特発性心室細動の一部の症例では、心内膜マッピングにて部分的に低電位領域を認める場合があり、さらに同

部位へのアブレーションも試みた。元々ICD作動が頻回でない場合にはその効果判定は困難である面もあるが、その後のICD適切作動を認めず、アブレーション治療の有効性が期待される症例が存在することが示唆された。



【症例】:

60代、女性、特発性心室細動。心電図、心エコー、冠動脈造影、左右心室造影、心臓MRI、心筋組織生検では特に明らかな異常を認めず。右室心内膜マッピングでは自由壁に比較的広範に低電位領域、分裂電位が記録された。ただし同部位の壁運動および形態はエコーでも心室造影でも明らかな異常を認めなかった。多源性の心室期外収縮が発生していた低電位領域およびその境界部へのアブレーションを施行。以後、約3年以上経過してICDの作動を認めず。

特発性心室細動には非常に様々な etiology の症例が存在していることが予想され、カテーテルアブレーション治療が有効である症例がどの程度存在するのか、さらなる今後の検討が重要と考えられる。さらに今後同様の症例に関するデータが蓄積すれば、さらに学会報告や論文投稿を行っていく予定としている。

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4件)

- 1) Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. Heart Rhythm. 2017 Apr;14(4):553-561.
- 2) Local Left Ventricular Epicardial J Waves and Late Potentials in Brugada Syndrome Patients with Inferolateral Early Repolarization Pattern. Nagase S, Tanaka M, Morita H, Nakagawa K, Wada T, Murakami M, Nishii N, Nakamura K, Ito H, Ohe T, Kusano KF. Front Physiol. 2017 Jan 26;8:14.

3) Local activation delay exacerbates local J-ST elevation in the epicardium: electrophysiological substrate in Brugada syndrome

Kataoka N, Nagase S, Kamakura T, Noda T, Aiba T, Kusano KF

HeartRhythm Case Reports 2017; 3:595-598.

4) Low Voltage Type 1 Electrocardiogram is Associated with Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome

Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Noda T, Aiba T, Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K. in press

〔学会発表〕(計3件)

1) Low Voltage Type 1 Electrocardiogram is Associated with Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Patients with Brugada Syndrome. Heart Rhythm, San Francisco, Massachusetts, 2016. 発表者: 永瀬聡

2) Widespread appearance of type 1 electrocardiogram is not associated with occurrence of ventricular tachyarrhythmia in patients with Brugada syndrome. ESC congress, Rome, Italy, 2016. 発表者: 永瀬聡

3) Low Amplitude Type 1 Electrocardiogram as a Predictor of Fatal Arrhythmic Events in Patients with Brugada Syndrome. 日本循環器学会総会、金沢 2017. 発表者: 永瀬聡

〔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

永瀬 聡 (NAGASE, Satoshi)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長
研究者番号：50397907

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()