

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09103

研究課題名(和文) 医工連携による心室細動の発現メカニズムの解明と新たな心臓突然死の予知指標の開発

研究課題名(英文) Elucidation of Mechanism of Ventricular Fibrillation and Development of Markers in Predicting Sudden Cardiac Death by Medical-Engineering Cooperation

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、医工連携によって心室細動(VF)の発現メカニズムを解明すると共に、心臓突然死(SCD)を予知する電気生理学的指標を確立させることである。

コンピュータシミュレーションでVFの発生に関する電気生理学的因子を評価した結果、再分極異常と脱分極異常が関与することが示された。心筋梗塞あるいは心筋症患者において、ホルター心電図を用いて脱分極異常指標、再分極異常指標、自律神経活動異常指標を同時解析で評価したところ、心イベント(致死性心室不整脈・心臓死)をきたした患者では、これらの指標が陽性と判定されることが多く、総合的にこれらの指標を活用することでSCDの予知が可能になると考えられた。

研究成果の概要(英文)： Sudden cardiac death (SCD) is caused by ventricular fibrillation (VF). We seek to clarify the mechanism of VF and to establish electrophysiological indices for predicting SCD.

We initially assessed electrophysiological indices for the generation of VF by computer simulation. As the result, the generation of VF is associated with repolarization abnormality and depolarization abnormality. Then, in patients with previous myocardial infarction or cardiomyopathy, we simultaneously analyzed T-wave alternans as a repolarization abnormality index, ventricular late potentials as a depolarization abnormality index, and heart rate turbulence as an autonomic imbalance index using the 24-hour Holter electrocardiogram. As the result, these electrophysiological indices were highly associated with cardiac events such as life-threatening ventricular arrhythmias and cardiac mortality. The present study suggests that combined use of these markers could identify detect patients at risk for SCD.

研究分野：循環器内科学

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、心室細動をはじめとする致死性の心室不整脈によって引き起こされる。心室細動の発現を事前に予知することは、現代医学における重要なテーマとなっており、植込み型除細動器 (ICD) などを用いた心臓突然死予防の戦略を考える上でも重要である。しかし、心室細動の発現機序は十分に解明されておらず、どの電気生理学的因子がその発現に最も関与するかについても明らかにされていない。

心室細動の発現には、脱分極 (伝導) 異常、再分極異常、自律神経活動異常などの電気生理学的要因が関与するとされている。これらを反映する指標を測定することは現在でも可能であるが、従来の手法は煩雑であり、実臨床において活用するには限界があった。今回、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むことにした。そこで考えたのがホルター心電図の活用である。測定された心電信号を最新の技術によって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。

2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、医工連携によって心臓突然死の予知指標を開発することにある。

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、心室細動の発現・持続に最も関与する電気生理学的因子の同定を試みる。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

(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。スーパーコンピュータを用いて興奮波を解析し、大規模な数値シミュレーションを行う。心室細動の発現に、どの電気生理学的異常が最も関与するかを評価する。

(2) 電気生理学的異常指標の評価

心筋梗塞後あるいは心筋症と診断された連続患者において、下記の3つの電気生理学的指標の評価を行う。すべての指標はホルター心電図を用いて同時解析する。

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 (RMS_{40})、QRS終末部で40 μV である低電位の持続時間 (LAS_{40}) 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。

(3) 各指標と心イベントとの関連性

3つの電気生理学的指標と心イベント (心室頻拍あるいは心室細動・心臓死の発現) との関連性を前向きに調査する。

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、脱分極異常または再分極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

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。

(2) 電気生理学的異常指標の評価

心筋梗塞患者 (n = 58) あるいは心筋症患者 (n = 42) 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。心機能が低下したような重症と考えられた患者においては、LP、TWA、HRTのいずれもが陽性を示す傾向にあった。

(3) 各指標と心イベントとの関連性

各指標の測定後、約1年間の経過での心イベント (危険な心室不整脈あるいは心臓死) 発現と各指標との関連性が評価された。その結果、LP、TWA、HRTが陽性であった患者においては、比較的高率に心イベントが認められた。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。

以上の工学的および医学的アプローチの結果から、危険な心室不整脈あるいは心臓死の発現には、再分極異常、脱分極異常、自律神経活動異常のすべてが関与することが明らかとなった。以上のことから、これらの指標を統合的に活用すれば、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 13 件)

Antiperovitch P, Zareba W, Steinberg JS, Bacharova L, Tereshchenko LG, Farre J, Nikus K, Ikeda T, Baranchuk A : Proposed in-training electrocardiogram interpretation competencies for undergraduate and postgraduate trainees. *Journal of Hospital Medicine*13(3): 185-193, 2017 (doi: 10.12788/jhm.2876.) (査読 有)

Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Fujii T, Ikeda T: The relationship between the time until commencement of tolvaptan and the length of hospital stay in heart failure patients. *Heart Vessels* 33: 367-373, 2017 (doi:10.1007/s00380-017-1067-3) (査読 有)

Shinohara M, Fujino T, Koike H, Kitahara K, Kinoshita T, Yuzawa H, Suzuki T, Fukunaga S, Kobayashi K, Aoki J, Tanabe K, Ikeda T: Assessment of a novel transdermal selective β_1

-blocker, the bisoprolol patch, for treating frequent premature ventricular contractions in patients without structural heart disease. *J Cardiol* 70: 212-219, 2017 (doi: 10.1016/j.jjcc.2017.01.008) (査読 有)

Kabuki T, Nakanishi R, Hisatake S, Fujii T, Dobashi S, Wakakura S, Kiuchi S, Fujino T, Ikeda T: A treatment strategy using subcutaneous fondaparinux followed by oral rivaroxaban is effective for treating acute venous thromboembolism. *J Cardiol* 70: 163-168, 2017 (doi: 10.1016/j.jjcc.2016.10.013) (査読 有)

Amano H, Saito D, Yabe T, Okubo R, Toda M, Ikeda T: Efficacy and safety of triple therapy and dual therapy with direct oral anticoagulants compared to warfarin. *Int Heart J* 58: 570-576, 2017 (doi:10.1536/ihj.16-381) (査読 有)

Okubo R, Nakanishi R, Toda M, Saito D, Watanabe I, Yabe T, Amano H, Hirai T, Ikeda T: Pericoronary adipose tissue ratio is a stronger associated factor of plaque vulnerability than epicardial adipose tissue on coronary computed tomography angiography. *Heart Vessels* 32: 813-822, 2017 (doi:10.1007/s00380-017-0943-1) (査読 有)

Yabe T, Toda M, Nakanishi R, Saito D, Watanabe I, Okubo R, Amano H, Ikeda T: Clinical outcome of treatment with or without a final kissing balloon technique for bifurcation in-stent restenosis lesions. *J Cardiol* 69: 808-814, 2017 (doi:10.1016/j.jjcc.2016.08.014) (査読 有)

Hisatake S, Kabuki T, Kiuchi S, Oka T, Dobashi S, Fujii T, Iwasaki Y, Ikeda T: Short-term subcutaneous fondaparinux and oral edoxaban for acute venous thromboembolism. *Circ J* 81: 855-861, 2017 (doi:10.1253/circj.CJ-16-1012) (査読 有)

Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, Doki K, Echizen H, Hagiwara N, Hasegawa J, Hayashi H, Ichida F, Ikeda T, Maeda Y, Matsumoto N, Sakaeda T, Shimizu W, Sugawara M, Totsuka K, Tsuchishita Y, Ueno K, Watanabe E, Hashiguchi M, Hirata S, Kasai H, Matsumoto Y, Nogami A, Sekiguchi Y, Shinohara T, Sugiyama A, Sumitomo N, Suzuki A, Takahashi N, Yukawa E, Homma M, Horie M, Inoue H, Ito H, Miura T, Ohe T,

Shinozaki K, Tanaka K: Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015). *Circ J* 81: 581-612, 2017 (doi: 10.1253/circj.CJ-66-0138) (査読有)

Hisatake S, Kiuchi S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Ikeda T: Serum angiotensin-converting enzyme 2 concentration and angiotensin-(1-7) concentration in patients with acute heart failure patients requiring emergency hospitalization. *Heart and Vessels* 32: 303-308, 2017 (doi:10.1007/s00380-016-0877-z) (査読有)

Hara F, Tatebe J, Watanabe I, Yamazaki J, Ikeda T, Morita T: Molecular hydrogen alleviates cellular senescence in endothelial cells. *Circ J* 80(9): 2037-2046, 2016 (doi: 10.1253/circj.CJ-16-0227.) (査読有)

Merchant FM, Salerno-Uriarte JA, Caravati F, Falcone S, Molon G, Marangoni D, Raczak G, Danilowicz-Szymanowicz L, Pedretti RFE, Braga SS, Ikeda T, Calo L, Martino A, Erciyes D, Piancastelli M, Maury P, Cohen, RJ, Armoundas AA: Prospective guidance of primary prevention Implantable Cardioverter Defibrillator therapy by microvolt T-wave alternans testing. *Circ J* 79: 1912-1919, 2015 (doi:10.1253/circj.CJ-15-0253) (査読有)

Ohara H, Nakamura Y, Watanabe Y, Cao X, Yamazaki Y, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Yamazaki H, Yamazaki J, Ikeda T, Sugiyama A: Azithromycin Can Prolong QT Interval and Suppress Ventricular Contraction, but Will Not Induce Torsade de Pointes. *Cardiovasc Toxicol* 15: 232-240, 2015 (doi:10.1007/s12012-014-9289-4) (査読有)

[学会発表](計 14 件)

Ikeda T: Risk stratification for sudden cardiac death in patients with acute myocardial infarction. Joint Meeting of Coronary Revascularization (JCR) 2017, 2017

Ikeda T: Anticoagulation therapy for prevention of stroke due to atrial fibrillation: real-world data. Joint

Meeting of Coronary Revascularization (JCR) 2017, 2017

Ikeda T: Antithrombotic treatment for prevention of stroke due to atrial fibrillation: Real-world evidence. International Congress on Electrophysiology (ICE) 2017, 2017

Ikeda T: Risk stratification using noninvasive techniques in Brugada syndrome. International Congress on Electrophysiology (ICE) 2017, 2017

Ikeda T: Risk stratification in Brugada syndrome using non-invasive techniques. World Summit on Brugada Syndrome Ablation, 2017

Ikeda T: Noninvasive risk stratification techniques for sudden cardiac death. Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) 2016, 2016

Ikeda T: Noninvasive risk markers in ICD patients. *Cardiostim & EHRA (European Heart Rhythm Association) & Europace* 2016, 2016

Ikeda T: Noninvasive electrocardiography in risk stratification for ICD implantation. International Congress on Electrophysiology (ICE) 2016, 2016

Ikeda T: Predictive value of T-wave alternans as a risk stratification marker for sudden cardiac death. K-REDEFINE Study Workshop, 2016

Ikeda T: Ethnic differences in stroke risk: Are they real? Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) 2015, 2015

Ikeda T: Status of MRI for stroke diagnosis: Insights into management of atrial fibrillation. Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) 2015, 2015

Ikeda T: Combined use of noninvasive risk stratification tools. International Congress on Electrophysiology (ICE) 2015, 2015

Ikeda T: Ambulatory electrocardiogram-based T-wave alternans monitoring. International Symposium of Holter and Noninvasive Electrophysiology (ISHNE) 2015, 2015

Ikeda T: Role of risk markers using exercise testing in clinical workup for arrhythmias. *CardioRhythm* 2015, 2015

[図書](計 16 件)

池田隆徳: はじめに・今、なぜ抗凝固薬が注目されているのか。超実践的! 抗凝固薬の使い方 (池田隆徳編) メディカ出版、

2017, pp3, 12-15

池田隆徳: 頻脈性不整脈。内科学第 11 版、朝倉書店、2017, pp484-493

池田隆徳: PT-INR の値がふらつく要因は? どう対応すればよい? 抗血小板療法エキスパートの「勘どころ」, 南江堂、2016, pp202-204

池田隆徳: 非侵襲的リスク評価法。心室頻拍のすべて、南江堂、2016, pp18-27

池田隆徳: 知りたい! アブレーション後のケアのポイント。オールインワン不整脈治療(池田隆徳編) メディカ出版、2016, pp3, 10-15, 91-96, 125-129, 189-200

池田隆徳: 心不全例における非侵襲的不整脈検査の意義。CIRCULATION Up-to-Date Books14 心不全×不整脈(佐藤幸人、山下武志編) メディカ出版、2016, pp62-73

池田隆徳: 遮断薬による心臓突然死の予防。循環器薬物治療実践シリーズXII 自律神経と不整脈(日本不整脈心電学会学術諮問委員会編)、ライフメディコム、2016, pp71-84

池田隆徳: 心室細動とブルガダ症候群。超・EPS・入門(村川裕二、山下武志編) 南江堂、2016, pp136-139

池田隆徳: はじめに。心電図検定: 公式問題集&ガイド(改訂第2版) メディカ出版、2016, p3

池田隆徳: 洞不全症候群。循環器疾患最新の治療 2016-2017(堀 正二、永井良三、伊藤 浩編) 南江堂、2016, pp319-323

池田隆徳: 心房細動のレートコントロール療法: 使用薬剤の見直し。不整脈 2015(井上 博編) メディカルレビュー社、2015, pp80-92

池田隆徳: はじめに。心電図検定: 公式問題集&ガイド、メディカ出版、2015, p3

池田隆徳: Part 3: デバイス: ICD。循環器急性期診療(香坂 俊編) メディカル・サイエンス・インターナショナル、2015, pp619-626

池田隆徳: Q146-149: T波オルタナンス(TWA)の臨床的意義は?・QT dispersion は結局のところ有用か?・P波加算平均心電図の臨床的意義は? 不整脈診療: クリニカルクエスチョン 200(平尾見三編) 診断と治療社、2015, pp231-237

池田隆徳: 聞きたかった! 心房細動の抗凝固療法 ズバリ知りたい NOAC 使用のホンネ、南江堂、2015, pp1-177

池田隆徳: 不整脈症候群と呼ばれる新しいカテゴリー・不整脈症候群の診断と治療の概略・Brugada 症候群のリスク評価: ハイリスク患者を絞り込む。不整脈症候群: 遺伝子変異から不整脈治療を捉える(池田隆徳、清水 渉、高橋尚彦編) 南江堂、

2015, pp2-5, 6-9, 74-81

[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: 80256734

(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: 40584644

中沢 一雄 (NAKAZAWA, Kazuo)
国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・非常勤研究員
研究者番号: 50198058

芦原 貴司 (ASHIHARA, Takashi)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号: 80396259

(3) 連携研究者

稲田 慎 (INADA, Shin)
姫路獨協大学・医療保健学部・准教授
研究者番号: 50349792