

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09499

研究課題名(和文)成人先天性心疾患症例における予後予測因子の電気生理学的スコアリング化による検討

研究課題名(英文)Electrocardiographic score system for patients with adult congenital heart disease

研究代表者

渡邊 敦之(WATANABE, ATSUYUKI)

岡山大学・大学病院・講師

研究者番号：50766441

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)：基礎心疾患を有する症例での心電図学的な予後予測因子を調査した。複数の因子を組み合わせてスコアリング化することで、より正確なシステム構築の研究を行った。肥大型心筋症やブルガダ症候群においては、特に分裂QRS電位や症状が重要であり、ACHD症例においても応用が可能であった。しかし、ACHD症例においては、疾患の多様性が多く、従来の指標を用いるだけでは予測が困難であることが判明した。ACHD症例のスコアリングについては、侵襲的な指標の定量化を含めることが必要であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心電図指標には様々なものがあるが、どの因子が予後を規定するかは不明である。今回の研究ではどの指標が重要で、何を注意して経過観察を行うべきかが明らかになった。特に基礎心疾患を有する症例について、心電図指標のみならず心室性期外収縮の形態によっても危険度を予測することが可能になった。これらの指標を注意深く観察することで若年者の突然死を予防することができれば社会的意義は非常に高いといえる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the electrocardiographic prognostic factors in cases with underlying heart disease. We tried to make a more accurate system construction by combining multiple factors and scoring. Especially, the fragmented QRS potential and symptoms were important in hypertrophic cardiomyopathy and Brugada syndrome, and could be applied to patients with ACHD. However, in ACHD cases, there was a large variety of diseases, and we found that it was difficult to predict using only conventional indicators. For scoring ACHD cases, it was found necessary to include quantification of invasive indicators.

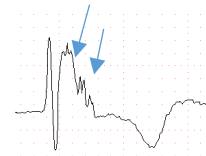
研究分野：不整脈

キーワード：致死性不整脈 スコアリング 成人先天性心疾患 予後予測

1. 研究開始当初の背景

(1) 先天性心疾患は、検査、治療技術の進歩や新薬の開発により生存率は大幅に改善している。それに伴い成人例、いわゆる成人先天性心疾患(以下、Adult congenital heart disease :ACHD)の症例数も急速に増大している。ACHD 症例は、心臓突然死(Sudden cardiac death:SCD)や心不全などの重篤な心血管イベント(Major adverse cardiac event: MACE)が発症する割合は一般成人と比較して高い。幼小児期を乗り越えた後の、成人期の MACE 発症機序は不明な点が多く、それらの治療介入のタイミングについても確立していない。特に突然死症例は 19%に認めるとの報告もあり、既に家庭を持ち、男性は経済的な支柱となり、女性は出産を経験し母親になる症例において、周囲の経済的、社会的、精神的なダメージは計り知れないため、SCD を予測し、予防することが急務の課題である。

(2) 過去にも ACHD における MACE の予測因子は様々な方法で研究されてきたが、ACHD 自体が、近年、社会問題化されてきたこともあり、未だ不確定な要素が多い。心機能が保たれている症例においては、突然死や急性心不全の発症は不整脈が原因となることが多いため、心電図学的なリスク予測は MACE を予防する上で、極めて重要である。我々は心電図の新しい指標である QRS 波形の分裂電位(分裂性 QRS 電位)(右図)に注目し、心疾患における心事故発生リスクを検討し、その有用性を報告してきた。



(3) ACHD 症例においては、解剖学的問題や手術痕の影響により、通常の 12 誘導心電図による心電図指標(PQ 間隔、QRS 幅、QT 間隔)だけでは判定は困難である。そのため、分裂性 QRS 電位の解析や加算平均心電図等の他の心電図所見を複合した解析が重要である。また、ACHD 症例においては、疾患の性質上、日常診療でも心室性期外収縮(以下 premature ventricular complex: PVC)の所見を頻回に認める。PVC の出現は心機能低下の予知所見であることが多く、また SCD の原因となる心室頻拍(Ventricular tachycardia: VT)や心室細動(Ventricular Fibrillation: VF)の契機となる。これら日常診療で普遍的に行うことができる心電図指標を組み合わせることで予測の正確性をあげることができる。

2. 研究の目的

ACHD 症例における分裂性 QRS と致死性不整脈の原因となる PVC の形態学的特徴、加算平均心電図等をスコアリング化して、ACHD の予後予測に有用であるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

(1)ACHD 症例の MACE 発症頻度の抽出

これまでに蓄積したデータベースを用い、ACHD 症例の MACE 発生頻度を抽出する。同時に、前向きデータ蓄積及び経過観察を開始する。対象とする ACHD の中でも疾患分類を行い、疾患によるリスクの層別化も併せて行う。さらに複数の岡山大学関連病院とも協力し、多数例の解析を行う。

(2)ACHD 症例の各心電図指標及び PVC の解析

心電図データから心電図指標(PQ,QT 間隔、QRS 幅)、分裂性 QRS 波形を抽出する。加算平均心電図は、データを統一するため全て日本光電社製のもので再検査を行う。

PVC については、全症例で全ての 12 誘導心電図から出現の有無を検索し、ホルター心電図を施行している症例については総数や形態、種類についても解析する。アブレーション施行症例については、解剖学的な発生部位による詳細な検討を行う。

(3)各パラメーターと ACHD MACE 発症との解析

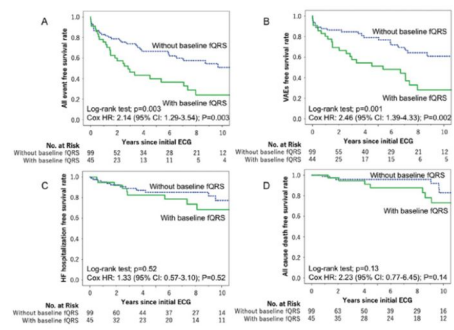
古典的な心電図指標と分裂性 QRS・加算平均心電図、PVC 形態、発生頻度の各データと、MACE 発症との関連性を検討する。その中で、リスク因子と有用なものを抽出し、スコアリング化する。また、PVC を認めた症例は区別して、その形態や種類につき予後との関連を検討する。スコアリングによって、予後予測の臨床的有用性について検討する。

4. 研究成果

(1)肥大型心筋症による fragment QRS(QRS 分裂電位)と予後予測の関連を証明

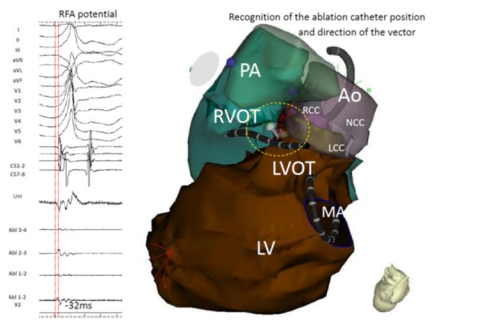
肥大型心筋症における QRS の分裂電位(fQRS)が MACE に強く影響していることを証明した。

特に心室性不整脈出現の予測においては強い相関を認めた。また、最初の段階では分裂電位を認めず、経過中に新たに呈した症例では、経過中に認めない症例と比較して心室性不整脈は有意に多かった。このことは ACHD 症例においても、fQRS が致死性不整脈の予後予測に有用であることが予想され、今回の研究でのスコアリング化において重要な項目になり得ることが判明した。



(2) PVC 形態と心腔内心臓超音波を用いた解剖学的発生部位の同定に成功

12 誘導心電図での PVC 形態から、解剖学的な発生部位を予測することが良く行われている。しかし、実際に解剖情報は個人差があり、また手術後や ACHD 症例のように通常解剖と異なる症例においての正確性については明らかになっていない。今回、我々は心腔内心臓超音波を用いて心臓解剖を詳細に把握し、かつ 3D 立体構築を行うことで、より正確に 12 誘導心電図での PVC 形態と解剖学的発生部位の同定を可能にした。これにより、ACHD 症例のような複雑心奇形症例においても、どのような解剖部位(障害部位)からの PVC が予後を規定するかを明らかにすることができるようになった。また、ブルガダ症候群においては、心外膜側の障害部位の程度が不整脈の重症度と相関することが判明した。このことで ACHD 症例においてアブレーションや開胸手術を施行した際に電極カテーテルで異常電位のマッピングを行うことで予後の正確な予測が可能となる。



(3) Burgada 症候群における臨床的スコアリングと予後予測因子の関連を証明

心室性不整脈による突然死をきたす疾患の代表的なものにブルガダ症候群があげられる。ブルガダ症候群の診断を行う上でスコアリング化して、特異度を高める方法が提唱 (Shanghai scoring system) されている。今回、我々は、ブルガダ症候群におけるスコアリング法が臨床的な予後予測に有用であるか検討した。その結果、診断におけるスコアリング値が高い症例ほど、将来的な不整脈イベントの予後が不良でありスコアリング値が低値で、ブルガダ症候群である診断可能性が低いものは不整脈イベントを全く認めないことが分かった。このことは、このスコアリング法で抽出された項目の有用性が高く、ACHD 症例におけるスコアリング作成においても大変参考になるデータとなった。

TABLE 3 Scores for Diagnosis of Brugada Syndrome

	Points	Overall Patients (n = 167)	Patients Who Agreed to Genetic Testing (n = 167)
I. ECG (12-lead/ambulatory)			
A. Spontaneous type 1 ECG	3.5	311 (79.1)	133 (79.6)
B. Fever-induced type 1 ECG	3	7 (0.8)	0 (0)
C. Drug-induced type 1 ECG	2	75 (9.1)	34 (20.5)
II. Clinical history			
A. Cardiac arrest or VT/VF	3	23 (5.9)	17 (10.2)
B. Nocturnal apnoeic respirations	2	5 (1.3)	1 (0.1)
C. Suspected arrhythmic syncope	2	57 (14.5)	24 (14.5)
D. Syncope of unclear mechanism	1	37 (9.4)	24 (14.3)
E. Atrial flutter/fibrillation in patients <math>< 30</math> yrs of age	0.5	3 (0.8)	1 (0.6)
III. Family history in first- or second-degree relatives			
A. Define BrS	2	21 (5.3)	14 (8.4)
B. Suspicious SCD related to BrS	1	20 (7.4)	10 (11.4)
C. Unexplained SCD at ≤ 45 yrs of age	0.5	22 (5.6)	16 (9.6)
IV. Genetic test result			
A. Probable pathogenic mutation (SCN5A)	0.5	22/167 (13.2)	22 (13.2)

今回の研究では、重症の心事故 (MACE) を予測する因子として、何が最も適しているかが様々な疾患で判明した。通常の心電図指標のみならず、fQRS が重要な因子であることが明らかになった。また、詳細な解剖学情報の取得法と、それを用いた PVC の発生部位の同定、また障害部位と解剖情報との画像的融合も可能にした。また、スコアリング法による臨床的評価法も確立できた。しかし、実際に ACHD 症例に当てはめてみると疾患の多様性や治療経過の複雑性により非侵襲的な指標だけではスコアリング化することは困難であることが分かった。そのため、不整脈に対するアブレーション時や開胸手術時に直接障害領域を定量化した項目に加えることが、スコアリングの正確性を高めることに重要であることが判明した。次の段階では、特にアブレーションや手術例での症例を増やし、研究を継続していきたい。

< 引用文献 >

- Ogura S, Nakamura K, Watanabe A et al. New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J.* 2020; 84: 487-494.
- Kawada S, Morita H, Watanabe A et al. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol EP* 2018; 4: 724-30.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Morita H, Watanabe A, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii	4. 巻 29
2. 論文標題 Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 107-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13349.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Watanabe A, Morita H, Tsushima S, Nakagawa K, Nishii N, Ito H.	4. 巻 3
2. 論文標題 Recording of isolated very delayed potentials on the right ventricular epicardium in a patient with Brugada syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Rep	6. 最初と最後の頁 344-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcre.2017.05.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Morita H, Watanabe A, Morimoto Y, Kawada S, Tachibana M, Nakagawa K, Nishii N, Ito H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Distribution and Prognostic Significance of Fragmented QRS in Patients With Brugada Syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Circ Arrhythm Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 e004765-e004765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCEP.116.004765.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita H, Watanabe A, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 107-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13349.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishii N, Miyoshi A, Kubo M, Miyamoto M, Morimoto Y, Kawada S, Nakagawa K, Watanabe A, Nakamura K, Morita H, Ito H.	4. 巻 29
2. 論文標題 Analysis of arrhythmic events is useful to detect lead failure earlier in patients followed by remote monitoring.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Cardiovasc Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 463-470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jce.13399.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, Morimoto Y, Nakagawa K, Watanabe A, Nishii N, Nakamura K, Ito H.	4. 巻 4
2. 論文標題 Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome: Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC Clin Electrophysiol.	6. 最初と最後の頁 724-730
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacep.2018.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Soichiro Ogura, MD; Kazufumi Nakamura, MD, PhD; Hiroshi Morita, MD, PhD; Norihisa Toh, MD, PhD; Koji Nakagawa, MD, PhD; Masashi Yoshida, MD, PhD; Atsuyuki Watanabe, MD, PhD; Nobuhiro Nishii, MD, PhD; Toru Miyoshi, MD, PhD; Hiroshi Ito, MD, PhD	4. 巻 84
2. 論文標題 New Appearance of Fragmented QRS as a Predictor of Ventricular Arrhythmic Events in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 487-494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-19-0968	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe A, Morita H, Kawada S, Tachibana M, Morimoto Y, Ito H.	4. 巻 16
2. 論文標題 Open Chest Epicardial Mapping in an Asymptomatic Patient With Brugada Syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HeartRhythm Case Rep	6. 最初と最後の頁 501-504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.hrcre.2019.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Atsuyuki Watanabe, Saori Tsukuda, Masakazu Miyamoto, Yoshimasa Morimoto, Koji Nakagawa, Nobuhiro Nishii, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Morita, Hiroshi Ito
2. 発表標題 The Clinical Characteristics in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Related Ventricular Arrhythmia
3. 学会等名 APHRS 2018 Taipei: The 11th APHRS Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Watanabe A, Morita H, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito H.
2. 発表標題 The Significance of Detailed Endocardial and Epicardial Mapping with Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Brugada syndrome
3. 学会等名 Heart Rhythm Society (HRS) Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watanabe A, Morita H, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito H.
2. 発表標題 Refractory Repetitive Ventricular Tachycardia In Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy
3. 学会等名 Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Sessions 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Watanabe A, Morita H, Kawada S, Miyamoto M, Morimoto Y, Nakagawa K, Nishii N, Nakamura K, Ito H.
2. 発表標題 The relationship with scar location and QRS morphology of ventricular tachycardia in patients with hypertrophic cardiomyopathy
3. 学会等名 第82回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 渡邊 敦之	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 542(127)
3. 書名 循環器内科グリーンノート	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	森田 宏 (MORITA HIROSHI) (50322227)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授 (15301)	