

令和 2 年 5 月 18 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09545

研究課題名(和文) 早期再分極症候群の病態解明および診断・予後指標に関する多角的研究

研究課題名(英文) Identification of the pathological mechanism and prognostic factors in early repolarization syndrome

研究代表者

鎌倉 令 (Kamakura, Tsukasa)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：80726943

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：早期再分極症候群(ERS)は、器質的心疾患を有さない健常人において、心室細動(VF)による突然死を来す疾患である。正確な診断が困難であり、VFの発生を予測する指標について不明な点が多い。早期再分極を有する特発性VF例における冠攣縮性狭心症の誘発率を検討したところ、ERSと診断される症例の約20%が実際は冠攣縮性狭心症であることが明らかになった。正確なERSの診断には、誘発試験による冠攣縮性狭心症の除外が重要であることを示した。また、国内7施設から集積したERS49例において後ろ向きにVF再発の予測因子を検討し、広範な誘導に広がるJ波の存在がVF再発の予測因子となることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

早期再分極症候群(ERS)の診断の基礎となる心電図指標である早期再分極パターンは、健常人の約10%に認められる比較的ありふれた所見でありながら、正確な診断自体が困難であり、心室細動(VF)の発生を予測する指標や有効な治療について不明な点が多い。

今回の研究成果により、冠攣縮性狭心症の誘発試験が、正確なERSの診断と治療方針の決定において重要であることを示した。また、従来ERSにおける予後予測因子として従来より報告されていた心電図指標に加え、広範な誘導に広がるJ波の存在がVF再発の予測因子となることを示し、ERSの新たなリスク層別法を示したという点で、本研究の臨床的意義は高いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Early repolarization syndrome (ERS) is a sudden death syndrome due to ventricular fibrillation (VF) that occurs in apparently healthy people without organic heart disease. The accurate diagnosis of ERS is difficult. In addition, the mechanisms and risk markers for VF occurrence in ERS also remain unknown.

First, we investigated the incidence of silent coronary artery spasm in patients with idiopathic VF and early repolarization pattern. Approximately 20% of the patients were not ERS, and were diagnosed with silent coronary artery spasm without chest pain. We could show the importance of excluding coronary artery spasm by induction test for the accurate diagnosis of ERS.

Second, we performed a multicenter retrospective study to investigate the risk markers for the recurrence of VF in true ERS. The study showed that the existence of broad J waves in the 12 lead electrocardiograms were predictive of VF recurrence.

研究分野：循環器内科学

キーワード：突然死 心室細動 早期再分極症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

早期再分極症候群は2008年、心電図の下側壁誘導(Ⅱ,Ⅲ,aVF,aVL,V4-6)に早期再分極(J波)を有し、心室細動による突然死をきたす疾患としてHaissaguerreらによりNEJM誌に報告された。早期再分極症候群の基礎となる下側壁誘導のJ波は健常人の2-13%、運動選手の30%にも認められる所見であり、この高頻度のJ波と突然死がどのように結びつくかが未だ不明な上、予後不良とされる指標も通常の心電図では捉えられないために、健診等で発見される多数のJ波例をどう扱うかが問題となっていた。

本症候群に類似した突然死疾患としてBrugada症候群がある。Brugada症候群は日本人をはじめとするアジア人に多くみられ、右側胸部誘導(V1-3)での特徴的なST上昇(J波)を伴い、明らかな器質的心疾患を認めない例で心室細動を引き起こす疾患として1992年にその存在が報告された。早期再分極症候群とBrugada症候群は同一の遺伝的背景や病態に基づく一連の疾患群(J波症候群)とする考え方が主流であったが、従来の早期再分極症候群の診断には大きな問題点があり、本当にこれら2つの疾患のJ波や、心室細動の発生機序、遺伝的背景が同じなのかは不明であった。

従来の早期再分極症候群の診断の問題点として、1)高位肋間での心電図記録や薬物負荷によりBrugada症候群を完全に否定できていない、2)冠攣縮性狭心症が十分に除外されていない、ことが挙げられており、欧米で報告されてきた臨床病態や予後予測指標の信頼性は乏しい可能性があった。そのため、Brugada症候群や冠攣縮性狭心症を厳密に除外した早期再分極症候群において臨床病態や予後を再検討する必要がある。

2. 研究の目的

早期再分極は全人口の10%前後に存在する一般的な心電図所見であるにも関わらず、心室細動に至る早期再分極症候群の病態、予後は未解明である。このため臨床の現場では、いかにハイリスク例を抽出し、治療介入を行うかの判断に難渋するケースに多々遭遇する。さらに前述の如く、従来報告されている臨床的特徴や予後予測指標が偽りの指標である可能性が高い。

これまでこれらを厳密に除外した多数例の真の早期再分極症候群において、後ろ向き/前向きに臨床病態や予後の評価を行った研究は存在しない。このため、本研究では真の早期再分極症候群例の臨床像を検討して、早期再分極症候群症候群の機序・診断・予後を明らかなものとし、その結果を治療に応用することを目的とした。

3. 研究の方法

申請者らの施設の早期再分極症候群例における検討と、国内の不整脈診療の中心的施設との多施設研究により、以下のことを明らかにすることを目標とした。

- 1) 早期再分極を有する特発性心室細動例における冠攣縮性狭心症の頻度を調査する。
- 2) 心室細動を伴う冠攣縮性狭心症の心室細動直前の心電図学的特長、心室細動の発生様式を検討し、それらを除外した早期再分極症候群における心電図学的特徴、心室細動の発生様式と比較して、従来の早期再分極症候群の診断・定義が妥当であったか否かを評価する。

これらの検討のため、国立循環器病研究センター通院中の早期再分極症候群の臨床病態、投薬状況、後ろ向き長期予後を検討した。

- 3) 真の早期再分極症候群とBrugada症候群において臨床病態を比較し、両症候群の生命予後(植込み型除細動器(ICD)作動を含む)をKaplan-Meier法で解析する。
- 4) 投与薬剤と心室細動の頻度の関係から早期再分極症候群における使用可能な薬剤を決定する。
- 5) 早期再分極症候群において最も信頼できる予後予測指標を解明する。

これらの検討のために、国内の不整脈診療の中心的施設(7施設)から、心室細動のためにICDが植え込まれている早期再分極症候群、Brugada症候群を集積した。心室細動の再発状況と臨床病態との関係を検討し、真の早期再分極症候群における予後予測指標を提案することを目標とした。

4. 研究成果

- 1) **早期再分極症候群の診断における冠攣縮性狭心症の除外の重要性 (Kamakura T, et al. J Am Heart Assoc. 2018)**

日本人に多いとされる冠攣縮性狭心症は、早期再分極症候群と同様に器質的心機能異常を認めない例で心室細動の原因となる疾患である。しかしながら、欧米では冠攣縮性狭心症に対する認識が乏しく、ほとんどの欧米の早期再分極症候群に関する論文には冠攣縮誘発検査の記載がないため、早期再分極症候群として集積された症例のかなりの部分が胸痛を伴わないか、あるいは突然心室細動に移行した冠攣縮性狭心症であった可能性があった。

真の早期再分極症候群の臨床像を把握するために、正確に早期再分極症候群を診断する必要があり、本研究では早期再分極症候群と診断されうるような、早期再分極パターンを有す

る特発性心室細動例における冠攣縮性狭心症の頻度を検討した。

申請者らの施設に通院している早期再分極パターンを有する 34 例の特発性心室細動を対象として、冠攣縮性狭心症の頻度を検討した。心室細動発生時に冠攣縮性狭心症を示唆する胸痛がなかった 26 例のうち、冠攣縮誘発試験を行うことで 5 例(19%)が、早期再分極症候群ではなく、早期再分極パターンを有する無症候性の冠攣縮性狭心症であることが明らかとなった。また、冠攣縮性狭心症と診断された症例のうち 40%は心室細動発生時に胸部症状を認めず、冠攣縮誘発試験を行わなければ、早期再分極症候群と誤診される可能性があることが明らかとなった。

早期再分極症候群と冠攣縮性狭心症例との間には、臨床的特徴に有意な差は認めなかった。心室細動発生直前の心電図所見の比較検討においても、早期再分極症候群に特徴的とされていた早期再分極パターンの増高所見は、冠攣縮性狭心症例にも認め、両者の鑑別には、臨床的特徴や心電図所見だけでは不十分であることが明らかとなった。また、早期再分極症候群における心室細動の抑制には、キニジン、ベプリジル、シロスタゾールが有効であったが、冠攣縮性狭心症に対しては抗狭心症薬が著効した。両疾患の鑑別は診断のみならず、治療方針の決定という点においても重要であり、本研究の臨床的意義は高いものと考えられる。

2) 早期再分極症候群における心室細動再発の予測因子の検討 (Kamakura T, et al. Heart, 2020)

これまで早期再分極症候群において、著明な J 点の上昇、広範な J 波の存在、徐脈時の J 波の増高、J 波に続く平低～下降型の ST 波形といった指標が心室細動発生リスク因子として報告されているが、前述の如くこれまでの早期再分極症候群は Brugada 症候群や冠攣縮性狭心症が混在した疾患群であり、従来報告されている予後予測指標の信頼性が乏しい可能性が高かった。申請者らは Na チャネル遮断薬負荷や高位肋間記録を行うことで、早期再分極症候群の中の予後不良群を検出できることを指摘している (Kamakura T, et al. European Heart Journal, 2016)。Brugada 症候群や冠攣縮性狭心症を除外した真の早期再分極症候群において従来の指標とともに申請者らの指摘している指標の妥当性や、新たな予後予測因子について検討する必要があった。

また、早期再分極症候群と Brugada 症候群は、J 波の発生部位が異なるだけで、その発生機序や遺伝的背景は同じであると報告されているが、本当にこれら 2 つの疾患の J 波や、心室細動の発生機序、臨床的特徴が同じなのかは不明であった。多数例で臨床的特徴、心室細動の発症様式、再発の頻度の比較を行うことで、両者が類似した疾患であるのかについても臨床的な観点から検討することとした。

申請者らは、国内 7 施設から集積した心室細動の既往のある 49 例の真の早期再分極症候群と 85 例の Brugada 症候群において、臨床的特徴と、心室細動の再発の予測因子について検討した。両症候群とも男性が 90%以上を占め、平均発症年齢が約 40 歳であることを含め類似点を多く認めたが、早期再分極症候群において加算平均心電図における遅延電位陽性例や、電気生理学的検査における心室細動の誘発率が Brugada 症候群と比較して有意に低いという相違点を認めた。

両症候群における心室細動発生の予測因子について検討したところ、広範な J 波、つまり下側壁誘導の J 波に加え、右側胸部誘導における J 波 (Brugada 型心電図) を有する症例において心室細動の再発を有意に多く認めた。一方で早期再分極症候群の従来のリスク因子である著明な J 点の上昇、J 波に続く平低～下降型の ST 波形といった指標は、早期再分極症候群における心室細動の再発とは関連を認めなかった。

また、右側胸部誘導に J 波を認め、広範な J 波を有する早期再分極症候群は、Brugada 症候群と同様に、夜間や安静時に主に心室細動の発生を認め、心室細動の再発頻度も高かったが、それ以外の早期再分極症候群は、主に覚醒時に心室細動の発生を認め、再発の頻度も低かった。つまり、早期再分極症候群は、右側胸部誘導の J 波の有無により、Brugada 症候群に類似した臨床的特徴を有する群と有さない 2 群に分類できる可能性がある。

本研究は後ろ向き研究であるが、過去最大規模の心室細動既往を有する Brugada 症候群と真の早期再分極症候群を含んだ多施設研究であり、真の早期再分極症候群の臨床的特徴や新たなリスク指標を提案したという点で、臨床的意義は高いものと考えられる。今後、前向きに本研究の妥当性について検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K. | 4. 巻 106 |
| 2. 論文標題 Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Heart | 6. 最初と最後の頁 299-306 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/heartjnl-2019-315007 | 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 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. | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients With Early Repolarization Syndrome. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Am Heart Assoc. | 6. 最初と最後の頁 e007942 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1161/JAHA.117.007942. | 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 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. | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Differences in the onset mode of ventricular tachyarrhythmia between patients with J wave in anterior leads and those with J wave in inferolateral leads. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Heart Rhythm | 6. 最初と最後の頁 553-561 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.hrthm.2016.11.027. | 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 - |

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 Tsukasa Kamakura |
| 2. 発表標題 Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients With Early Repolarization Syndrome. |
| 3. 学会等名 日本循環器学会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 Tsukasa Kamakura, Shimizu Wataru | 4. 発行年 2017年 |
| 2. 出版社 Springer Singapore | 5. 総ページ数 107 |
| 3. 書名 Early Repolarization Syndrome: Etiology and Therapeutics | |

〔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 | 草野 研吾 (Kusano Kengo) (60314689) | 国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・部長 (84404) | |