

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08572

研究課題名(和文)ブルガダ症候群と不整脈源性右室心筋症の臨床的・分子生物学的同異性に関する検討

研究課題名(英文)Clinical and molecular differences between Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

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・部長

研究者番号：50397907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、不整脈源性右室心筋症(ARVC)患者において、長期的に経過観察しさらに上位肋間記録も追加し検討したが、ブルガダ型心電図の出現は非常に稀であった。またブルガダ型心電図の出現は一過性であった。ARVCにおけるブルガダ型心電図出現は、PQ間隔の延長、QRS間隔の延長、心事故(心臓死、心不全入院)の発生と関連していた。残念ながらブルガダ型心電図を認めるARVC患者において遺伝子解析を行えなかったため、遺伝子変異とブルガダ型心電図出現との関連性は検討できなかった。今後さらなる検討が必要と考えられる。ただし現時点では、ブルガダ症候群はARVCの初期段階であるという考え方は否定的と思われる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブルガダ症候群患者は不整脈源性右室心筋症(ARVC)患者の初期段階であるという仮説があるが、本研究結果からはそれは否定的で、むしろかなり進行したARVC患者において一過性にブルガダ型心電図が出現する傾向を認めた。またその心電図波形も一般的な症候性ブルガダ症候群と比べて非典型的であった。ブルガダ症候群とARVCは類似した所見も認めるが基本的に異なる疾患であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：This research found that the prevalence of the Brugada ECG pattern was quite low despite a long-term follow-up period and repeated ECG with upper intercostal recordings in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC). The appearance of the Brugada ECG pattern was transient. The Brugada ECG pattern in ARVC patients was associated with a longer PQ interval, longer QRS duration, and cardiac events, including cardiac death and HF hospitalization. Unfortunately, genetic analysis was not performed in all ARVC patients with Brugada ECG pattern. Accordingly, the relationship between genetic mutation and Brugada type ECG in ARVC patients could not be evaluated. Further prospective, multicenter studies, which include a larger number of ARVC patients, are warranted to confirm these findings. However, at this point, the hypothesis that Brugada syndrome is an early stage of ARVC seems negative.

研究分野：循環器内科、不整脈

キーワード：不整脈源性右室心筋症 ブルガダ症候群 心室細動 心不全 心室頻拍 突然死 埋込型除細動器

1. 研究開始当初の背景

ブルガダ症候群と不整脈源性右室心筋症は類似した特徴をもつことから、不整脈源性右室心筋症の初期段階がブルガダ症候群であるとする仮説があった。また両疾患の相違性に関して十分に検討された研究は無く、両疾患の overlap 群に関して詳細な検討はこれまでなされていなかった。

2. 研究の目的

ブルガダ症候群と不整脈源性右室心筋症で重複する臨床的および分子生物学的特徴を解明し、overlap 群を明確にすること。ブルガダ症候群と不整脈源性右室心筋症との同異性から各々の病態生理を検討すること。ブルガダ症候群と不整脈源性右室心筋症における心事故発生の予測因子を解明すること。

3. 研究の方法

当院でのブルガダ症候群患者および不整脈源性右室心筋症患者において、後ろ向きに臨床所見、心電図などの諸検査結果、遺伝子解析結果などを集積し、長期的イベント発生有無などについて調査を行った。

4. 研究成果

致死性心室性不整脈（持続性心室頻拍、心室細動）を合併するブルガダ症候群患者 50 人と不整脈源性右室心筋症患者 65 人で比較検討を行うと、初診時には不整脈源性右室心筋症の診断基準を満たすブルガダ症候群患者は全く認めなかった。経過観察中の両群の比較を行うと、初回の致死性心室性不整脈発症の時期はほぼ同様で、再発性もほぼ同様の傾向を示した。ただしブルガダ症候群では基本的に心室細動を認めるが、不整脈源性右室心筋症では単形性心室頻拍が大半を占めていた。また心不全入院は不整脈源性右室心筋症で多く認めるがブルガダ症候群では皆無であった。また死亡はブルガダ症候群では大変稀だが不整脈源性右室心筋症では経時的に増加していく傾向を示した。そして長期経過観察中にブルガダ症候群で不整脈源性右室心筋症の診断基準を満たす患者は全く出現しなかった (Am J Cardiol. 2019 Sep 1; 124(5):715-722.)。次に、114 人の不整脈源性右室心筋症患者におけるブルガダ型心電図の出現を検討した。最終的に 1141 回の心電図記録を解析し、5 人の患者 (4%) でブルガダ型心電図波形を認めることが判明した。このブルガダ型心電図は 2 年以上後に心電図が再記録された 4 人全員で消失していた。ブルガダ型心電図を認める不整脈源性右室心筋症患者は、そうでない患者に比べて PQ 間隔および QRS 間隔が延長していた。経過観察中 (中央値 11.4 年) 全患者の中で 19 人に心臓死、29 人に心不全入院を認めたが、ブルガダ型心電図を認める患者では有意に心臓死および心不全入院が多かった。また不整脈源性右室心筋症患者におけるブルガダ型心電図は、心室細動既往を持つブルガダ症候群患者におけるブルガダ型心電図に比べて J 波高および S 波高が有意に低値を示していた。不整脈源性右室心筋症の中でも心筋障害/脱分極異常が特に強い症例において一過性にブルガダ型心電図が出現することが示された (J Arrhythm. 2021 Aug 30; 37(5):1173-1183.)。ただし残念ながら遺伝子変異の有無と不整脈源性右室心筋症におけるブルガダ型心電図出現との関係は、ブルガダ型心電図を認める不整脈源性右室心筋症患者が既に大半が死亡しているな

どの理由で明らかにすることはできなかった。今後はさらに研究登録患者数の増加に伴い、また最近の症例では遺伝子解析はほぼ全例で行われており、そしてさらに長期に経過観察することにより、より詳細な解析結果が得られることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Akinori Wakamiya, Tsukasa Kamakura, Satoshi Nagase, Kengo Kusano, et al.	4. 巻 84
2. 論文標題 Improved Risk Stratification of Patients With Brugada Syndrome by the New Japanese Circulation Society Guideline - A Multicenter Validation Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ J.	6. 最初と最後の頁 2158-2165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

1. 著者名 Nagase Satoshi	4. 巻 303
2. 論文標題 Risk stratification in Brugada syndrome - Significance of ECG and depolarization abnormality	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 56～57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2019.12.047	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 Kataoka Naoya, Nagase Satoshi, Kamakura Tsukasa, Nakajima Kenzaburo, Wada Mitsuru, Yamagata Kenichiro, Ishibashi Kohei, Inoue Yuko Y., Miyamoto Koji, Noda Takashi, Aiba Takeshi, Izumi Chisato, Noguchi Teruo, Yasuda Satoshi, Kamakura Shiro, Kusano Kengo	4. 巻 124
2. 論文標題 Clinical Differences in Japanese Patients Between Brugada Syndrome and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy With Long-Term Follow-Up	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The American Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 715～722
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.amjcard.2019.05.067	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 Asada Saori, Morita Hiroshi, Watanabe Atsuyuki, Nakagawa Koji, Nagase Satoshi, Miyamoto Masakazu, Morimoto Yoshimasa, Kawada Satoshi, Nishii Nobuhiro, Ito Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EP Europace	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/europace/euaa003	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 Ueda Nobuhiko, Nagase Satoshi, Kataoka Naoya, Nakajima Kenzaburo, Kamakura Tsukasa, Wada Mitsuru, Yamagata Kenichiro, Ishibashi Kohei, Inoue Yuko, Miyamoto Koji, Noda Takashi, Aiba Takeshi, Izumi Chisato, Noguchi Teruo, Ohno Seiko, Kusano Kengo	4. 巻 37
2. 論文標題 Prevalence and characteristics of the Brugada electrocardiogram pattern in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Arrhythmia	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/joa3.12628	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0件

〔図書〕 計0件

〔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	片岡 直也 (Kataoka Naoya) (10791634)	富山大学・学術研究部医学系・助教 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関