

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 27日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590909

研究課題名（和文） 心室細動の発現メカニズムの解明：新しい心臓突然死予知法の
確立に向けて研究課題名（英文） Mechanism of Ventricular Fibrillation: Establishment of
Novel Technique for Predicting Sudden Cardiac Death

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

研究成果の概要（和文）：

心臓突然死は現代医学における重要なテーマとなっている。臨床試験の結果から、心臓突然死を予防するには植込み型除細動器（ICD）が有効であることが示されている。心臓突然死の多くは心室細動によって引き起こされることが知られている。本研究では、心室細動の発現に関与する因子を明らかにし、心臓突然死を予知する手法を確立することを試みた。初年度では、心室細動の発生に関与する電気生理学的因子をコンピュータシミュレーションと動物実験から得られたマッピング解析で評価した。結果として、心室細動の発生には再分極異常のほうが脱分極（伝導）異常に比べて関連しやすいことが示された。中間年度では、初年度の結果を基に最も関与する再分極異常指標を検討したところ、T-wave alternans（TWA；T波の交互現象）が最も心室細動の発生・維持に関与するかが判明した。最終年度では、TWAのみならず、加算平均心電図によるlate potentialsやheart rate turbulenceなどの他の予知指標の有用性も臨床例（心筋梗塞後や拡張型心筋症など）で評価した。その結果、再分極異常を反映するTWAがSCDの予知に有用であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

Sudden cardiac death (SCD) remains one of the major challenges of contemporary cardiology. Major clinical trials have demonstrated that primary prophylaxis of implantable cardioverter-defibrillators (ICD) is effective in saving lives. It is well known that SCD is caused by mainly ventricular fibrillation (VF). In this study, we seek to clarify the mechanism of VF and to establish techniques for predicting SCD. At the first year (2009), we assessed electrophysiological indices that are related to the generation of VF with computer simulation using super computer and mapping analysis from animal models. As a result, the generation of VF is more associated with repolarization abnormality than depolarization abnormality. At the second year (2010), we reanalyzed data that obtained at the first year, then, assessed which electrophysiological marker is useful to detect repolarization abnormality. T-wave alternans (TWA), i.e., alternation of T wave on the electrocardiogram appears to be the best marker to detect the abnormality. At the last year, we evaluated clinical utility of TWA and other electrophysiological makers such as late potentials by signal-averaged electrocardiography and heart rate turbulence in some settings (myocardial infarction, cardiomyopathy, etc). Our data support that TWA is the most useful technique to detect patients at risk for SCD.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学、不整脈学、心電図学、心臓突然死

1. 研究開始当初の背景

心臓突然死は、現代医学における最も重要なテーマの1つであり、植込み型除細動器などの医療機器を用いた突然死予防の戦略を考える上でも重要である。心臓突然死の多くは心室細動によって引き起こされるが、心室細動が発現するメカニズムは解明されていない。これまでの手法では限界があり、新しい手法を用いて心室細動の発現に関与する電気生理学的因子の解明に取り組む。

2. 研究の目的

これまでとは異なる新しい手法、すなわちコンピュータシミュレーション解析と動物実験で得られたマッピング解析により、興奮伝播の観点から心室細動が発現するメカニズムを解明する。それらの結果を基に、臨床例において心室細動の発現に関与する電気生理学的因子を評価し、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) 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。電気刺激を与えることで持続性の細動興奮波（心室細動）を誘発し、その興奮波をスーパーコンピュータを用いて解析し、大規模な数値シミュレーションを行う。

(2) マッピング解析

動物心筋（イヌ）の冠動脈灌流下の心臓モデルにおいて得られた心室細動データを解析する。心筋表面に留置した電極リードを用いて早期刺激で心室細動を誘発する。マッピングの精度は、電極間隔が短く、電

極数が多いものほど高くなる。解像度の高いマッピングデータのみを解析において使用する。これにより、詳細に興奮伝播パターンを評価できる。心室細動中の興奮伝播を視覚的に観察できるようにするために、心内膜側で直接記録した局所の電位をコンピュータ処理し、コンピュータスクリーン上に動的に描写する。

(3) 臨床評価

シミュレーション解析およびマッピング解析の結果を基に、心室細動の発現に最も関与する電気生理学的因子を検討する。再分極異常、脱分極異常、自律神経活動異常の関与が想定される。再分極異常を反映する因子として T 波の交互現象 (T-wave alternans)、脱分極異常を反映する因子として加算平均心電図による late potentials、自律神経活動異常を反映する因子として heart rate turbulence を臨床例で評価する。対象は、心筋梗塞後患者、心筋症患者に加えて、Brugada 症候群患者、J 波症候群患者などの非器質的病態の患者も含める。

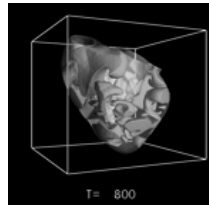
4. 研究成果

(1) コンピュータシミュレーションの結果

コンピュータシミュレーションにおいて、脱分極 (QRS波) 異常または再分極 (T波) 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、QRS波が単形態の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QRS波が多形態の心室細動の発現に関与していた。持続時間につい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。

図. コンピュータシミュレーションで得られ

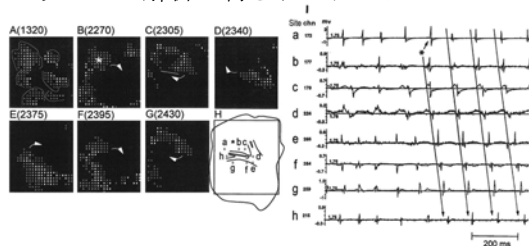
たデータ



(2) マッピング解析の結果

上記のコンピュータシミュレーション解析で得られた結果および知見を参考に、以前に動物心臓（イヌ心室筋）を用いて得られていた心室細動中の興奮波の伝播パターンを詳細に解析した。その結果、脱分極異常（伝導障害）でも心室細動が認められたが、それよりも再分極異常のほうがより典型的な心室細動をきたすことが示された。心室細動、すなわち心臓突然死には脱分極異常よりも再分極異常のほうが関与しやすいと考えられた。動物実験で得られた心室細動のマッピングデータは、コンピュータシミュレーションの結果を裏付ける内容であった。

マッピング解析で得られたデータ



(3) 臨床評価の結果

これまでのコンピュータシミュレーション解析およびマッピング解析の結果を基に、臨床例（心筋梗塞後患者 80 例、心筋症患者 40、Brugada 症候群患者 20 例、J 波症候群患者 10 例）において T-wave alternans と late potentials を評価した。その結果、器質的病態である心筋梗塞後と拡張型心筋症においては T-wave alternans、すなわち再分極異常を反映する因子（指標）のほうが陽性（検出）率は高かった。これらの疾患で、過去に不整脈イベント（心室細動または心室頻拍）をきたした症例の多くは T-wave alternans 陽性であった。一方で、特発性の病態である Brugada 症候群と特発性心室細動においては陽性率は低く、過去の不整脈イベントとの間に有意な関連性は認められなかった。

表. T-wave alternans (TWA) の検出率

疾患群	TWA 陽性率	陰性率	判定不能
心筋梗塞後	24%	65%	11%
心筋症	35%	52%	13%
Brugada 症候群	5%	90%	5%
J 波症候群	0%	90%	10%

(4) 結果の総括

以上のように、心室細動の発現（心臓突然死）には再分極異常が関与しやすく、その異常を反映する T-wave alternans は心臓突然死の発現を予知する有用な指標になり得る可能性があると考えられた。しかし、その有用性は疾患の違いで異なることも示された。

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 15 件）

- ① Shizuta S, Ando K, Nobuyoshi M, Ikeda T, Yoshino H, Hiramatsu S, Kazatani Y, Yamashiro K, Okajima K, Kajiya T, Kobayashi Y, Kato T, Fujii S, Mitsudo K, Inoue K, Ito H, Haruna Y, Doi T, Nishio Y, Ozasa N, Nishiyama K, Kita T, Morimoto T, Kimura T, For the PREVENT-SCD Investigators: Prognostic utility of T-wave alternans in a real-world population of patients with left ventricular dysfunction: the PREVENT-SCD study. Clin Res Cardiol 101: 89-99, 2012 (査読有)
- ② Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Ito M, Horie M, Trayanova NA: The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: implications for electrogram-based catheter ablation. Circ Res 110: 275-284, 2012 (査読有)
- ③ Yusu S, Mera H, Hoshida K, Miyakoshi M, Miwa Y, Tsukada T, Yoshino H, Ikeda T: Selective site pacing from the right ventricular mid-septum: Follow up of lead performance and procedure technique. Int Heart J 53: 113-116, 2012 (査読有)
- ④ Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, Tsumoto K, Murakami S, Kurachi Y, Ikeda T, Nakazawa K: Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias: A simulation study. Circ J 75: 80-88, 2011 (査読有)
- ⑤ Verrier, RL, Klingenstein T, Malik M, El-Sherif N, Exner DV, Hohnloser SH, Ikeda T, Martínez JP, Narayan SM, Nieminen T, Rosenbaum DS: Microvolt T-wave alternans: Physiologic basis, methods of measurement, and clinical

- utility: Consensus statement by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology. *J Am Coll Cardiol* 58: 1309-1324, 2011 (査読有)
- ⑥ Miwa Y, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Abe A, Tsukada T, Ishiguro H, Mera H, Yusu S, Yoshino H, Ikeda T: Heart rate turbulence can predict cardiac mortality following myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22: 1135-1140, 2011(査読有)
- ⑦ Ikeda T, Miwa Y, Abe A, Nakazawa K: Usefulness of heart rate turbulence for predicting cardiac events in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Electrocardiol* 44: 669-672, 2011 (査読有)
- ⑧ Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa K, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Yusu S, Yoshino H: Effects of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 74: 856-863, 2010 (査読有)
- ⑨ Abe A, Ikeda T, Tsukada T, Ishiguro H, Miwa Y, Miyakoshi M, Mera H, Yusu S, Yoshino H: Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves: Insights into pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm* 7: 675-82, 2010 (査読有)
- ⑩ Tsukada T, Ikeda T, Ishiguro H, Abe A, Miyakoshi M, Miwa Y, Mera H, Yusu S, Yamaguchi Y, Yoshino H: Circadian variation in out-of-hospital cardiac arrests due to cardiac cause in a Japanese patient population. *Circ J* 74: 1880-1887, 2010 (査読有)
- ⑪ Sakaki K, Ikeda T, Miwa Y, Miyakoshi M, Abe A, Tsukada T, Ishiguro H, Mera H, Yusu S, Yoshino H: Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: A prospective study. *Heart Rhythm* 6: 332-337, 2009 (査読有)
- ⑫ Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ: Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 6: S36-44, 2009 (査読有)
- ⑬ Miwa Y, Ikeda T, Sakaki K, Miyakoshi M, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Mera H, Yusu S, Yoshino H: Heart rate turbulence as a predictor of cardiac mortality and arrhythmic events in patients with dilated cardiomyopathy: A prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20: 788-795, 2009 (査読有)
- ⑭ Miyakoshi M, Ikeda T, Miwa Y, Sakaki K, Ishiguro H, Abe A, Tsukada T, Mera H, Yusu S, Yoshino H: Quantitative assessment of cibenzoline treatment for vagally mediated paroxysmal atrial fibrillation using frequency-domain heart rate variability analysis. *J Cardiol* 54: 86-92, 2009 (査読有)
- ⑮ Yusu S, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Miwa Y, Abe A, Tsukada T, Ishiguro H, Shimizu H, Yoshino H: Effects of intravenous nifekalant as a lifesaving drug for severe ventricular tachyarrhythmias complicating acute coronary syndrome. *Circ J* 73: 2021-2028, 2009 (査読有)
- [学会発表] (計 15 件)
- ① Ikeda T: Antiarrhythmia Drug Therapy for Atrial Fibrillation: Lessons from the JCS Guidelines. 4th Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 7th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium & 26th Japanese Heart Rhythm Society & 28th Japanese Society of Electrocardiology, Fukuoka, 2011. 9. 20
- ② Ikeda T: Noninvasive Risk Stratification for Sudden Death in Patients with Asymptomatic Brugada-Type Electrocardiograms. 4th Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 7th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium & 26th Japanese Heart Rhythm Society & 28th Japanese Society of Electrocardiology, Fukuoka, 2011. 9. 20
- ③ Ikeda T: Relationship between Hypertension and Atrial Fibrillation: Epidemiology and Clinical Outcome. 4th Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 7th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium & 26th Japanese Heart Rhythm Society & 28th Japanese Society of Electrocardiology, Fukuoka, 2011. 9. 19
- ④ Ikeda T: Autonomic Nerve System and Electrophysiological Risk Stratification Indices: Overview.

- 36th International Society of Computerized Electrocardiography, San Jose (U.S.A.), 2011.4.15
- ⑤ Ikeda T: Heart Rate Turbulence and Late Potentials Related to Autonomic Nerve System. 36th International Society of Computerized Electrocardiography, San Jose (U.S.A.), 2011.4.15
 - ⑥ Ikeda T: QT measures and T wave alternans. 60th American College of Cardiology, New Orleans (U.S.A.), 2011.4.5
 - ⑦ Ikeda T: Heart rate turbulence for stratifying patients at risk. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 6th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, Jeju (Korea), 2010.10.29
 - ⑧ Ikeda T: Risk stratification markers for sudden cardiac death. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 6th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, Jeju (Korea), 2010.10.28
 - ⑨ Ikeda T: T-wave alternans for stratifying patients at risk. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 6th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, Jeju (Korea), 2010.10.28
 - ⑩ Ikeda T: Who needs an ICD after AMI? Identification and management of high risk post AMI patients: T-wave alternans for early detection. World Congress of Cardiology 2010, Beijing (China), 2010.6.17
 - ⑪ Ikeda T: T-wave alternans and cardiac mortality risk. 2nd Asia-Pacific Heart Rhythm Society & 5th Asia-Pacific Atrial Fibrillation Symposium, Beijing (China), 2009.10.24
 - ⑫ Ikeda T: Current concept of pharmacological therapy for atrial fibrillation in Japan. 3rd Asia Pacific Heart Rhythm Management Fellowship Program 2009, Sapporo, 2009.9.12
 - ⑬ Ikeda T: Mechanisms of atrial fibrillation using mapping analyses. 3rd Asia Pacific Heart Rhythm Management Fellowship Program 2009, Sapporo, 2009.9.12
 - ⑭ Ikeda T: Current risk stratification techniques for sudden cardiac death: Which markers should we use? 13th International Symposium of Holter and Noninvasive Electrocardiology, Yokohama, 2009.6.4
 - ⑮ Ikeda T: Clinical aspects of time-domain T-wave alternans for cardiac mortality. 13th ISHNE (International Symposium of Holter and Noninvasive Electrocardiology), Yokohama, 2009.6.4
- 〔図書〕 (計 15 件)
- ① 池田隆徳: 第 2 章成人の二次救命処置 (ALS)。JRC蘇生ガイドライン 2010 (日本蘇協議会・日本救急医療財団編)、へるす出版、東京、2011.11, p68, 73-78
 - ② 池田隆徳: T波交互現象 (T-wave alternans)。Medical Topics Series不整脈 2011 (井上 博編)、メディカルレビュー社、大阪、2011.11, pp158-175
 - ③ 池田隆徳: 心臓突然死の予知。新名医の最新治療 (河島大四編)、朝日新聞出版、東京、2011.9, pp98-112
 - ④ 池田隆徳: ステップアップのためのベースライン: 不整脈の分類と発生メカニズム。ステップアップのための不整脈診療ガイドブック (池田隆徳編)、メジカルビュー社、東京、2011.8, pp12-19
 - ⑤ 池田隆徳: 非侵襲的検査指標による心事故の予知。医学のあゆみ: ここまで進んだ不整脈研究の最新動向 (井上 博編)、医歯薬出版、東京、2011.7, pp115-120
 - ⑥ 阿部敦子、池田隆徳: 不整脈関連の様々な検査法。不整脈治療のThe Basics: 臨床に役立つ電気生理学 (山下武志、野上昭彦、高橋良英編)、メディカル・サイエンス・インターナショナル、東京、2011.5, pp199-216
 - ⑦ 池田隆徳: すべてがわかる不整脈診療エッセンス、南江堂、東京、2011.4, pp1-123
 - ⑧ 池田隆徳: アドバンス編: QRS波終末部にみられるJ波と原因不明の失神→特発性心室細動。レジデントノート: 心電図の読み方、診かた、考え方 (池田隆徳編)、羊土社、東京、2010, pp224-227
 - ⑨ 池田隆徳: T-wave alternans (TWA)。心臓突然死を予知するための不整脈ノンインベシブ検査 (田邊晃久編)、医学書院、東京、2010, pp221-240
 - ⑩ 池田隆徳: マンガで学ぶ心電図と不整脈。中外医学社、東京、2010, pp1-199
 - ⑪ 池田隆徳: 加算平均心電図・T派交互脈 (T-wave alternans)。不整脈クリニカルプラクティス (井上 博、山下武志編)、南江堂、東京、2009, pp37-38, 42-44
 - ⑫ 池田隆徳: その他のBrugada型心電図誘発試験。Brugada症候群—病態解明から診断・治療指針の決定 (鎌倉史郎編)、メジカルビュー、東京、2009, pp44-51
 - ⑬ 池田隆徳: デバイス治療に必要な検査と解釈法—心臓電気生理検査 (EPS)。心臓

リズムマネジメントを究める（奥村謙編）、メディカルレビュー社、東京、2009、pp80-89

- ⑭ 池田隆徳：予知：その他の心電学的指標（TWA、LP、HRV、BRS、HRT）。新しい診断と治療のABC 64：心臓突然死（相澤義房編）、最新医学社、大阪、2009、pp162-171
- ⑮ 池田隆徳：心電図の新しい評価法：遅延電位。循環器臨床サピア③ ICDとCRT-Dの臨床（北風政史編）、中山書店、東京、2009、pp30-35

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

中沢 一雄 (NAKAZAWA KAZUO)
国立循環器病研究センター・研究情報基盤
管理室・室長
研究者番号：50198058

(3) 連携研究者

該当なし