

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 24 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591031

研究課題名(和文) 致死性虚血性不整脈の予測因子の確立および原因遺伝子同定による病態解明と治療構築

研究課題名(英文) The establishment of the predictor for lethal ischemia-related arrhythmia and the elucidation of pathological mechanism and new treatment by identification of responsible genes.

研究代表者

佐藤 光希 (Sato, Akinori)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号：40600044

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)：心筋梗塞などの虚血性心疾患は致命的となるが、その大部分は合併する不整脈による突然死である。我々は致死性不整脈の予測因子として、心電図のJ波所見に着目した。一般に見られるJ波の頻度を検討し報告した。続いて冠攣縮による心筋虚血が誘発され患者群において、安静時心電図におけるJ波の存在および虚血時のJ波の変動が虚血性心室細動の発生と関連していることを示し、J波が虚血性心室細動の発生に關与しており予測因子になり得ることを示して論文と学会にて報告した。また、虚血性心室細動を生じた約70症例の心電図を含めた臨床的特徴や遺伝子情報を集積し、解析結果を虚血性不整脈の治療方法を含めて学会報告した。

研究成果の概要(英文)：The ischemic heart disease such as the myocardial infarction would be lethal. In fact, the majority of those deaths would happen suddenly, resulting from the ischemia-induced cardiac arrhythmia. We studied the electrocardiographic findings, J wave, as a predictor for lethal arrhythmia. We showed the frequency of a J wave in general population. And we reviewed frequencies and morphologies of J wave in patients with and without ischemic ventricular fibrillation during induction of coronary spasm. As a result, we reported that the presense of J wave and the dynamic changes of J wave contributed to ischemic ventricular fibrillation, and that the J wave can be the predictive factor for occurrences of ischemic ventricular fibrillation. Also, we accumulated clinical features and genetic information of over 70 cases that had suffered from ischemic ventricular fibrillation, and presented analysis results including a treatment method for ischemia-induced arrhythmia at academic meetings.

研究分野：医歯学系 循環器分野

キーワード：虚血性不整脈 心室細動 心筋梗塞 冠攣縮狭心症 J波 遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

### 虚血性心疾患と突然死

厚生労働省発表の「人口動態統計の概況」によると、平成 21 年の死亡総数のうち、心疾患は 18 万人(16%)で死因の第 2 位である。このうち虚血性心疾患の代表である急性心筋梗塞が死亡の約 25%を占めている。一方、我が国の突然死患者数は年間約 3 万人で、その約 30%は虚血性心疾患である。米国では突然死の 90%が虚血性心疾患と報告されており、生活習慣の欧米化による疾患分布の変化から考えると、日本でも今後は虚血性心疾患による突然死例の急増が予想される。

近年の冠動脈カテーテル治療や薬物治療の進歩により急性心筋梗塞の治療後死亡率は 7%程度まで改善したが、冠動脈カテーテル治療前の超急性期に死亡する患者は 14%以上にも達し、そのほとんどが致死性不整脈の心室細動と報告される。大きな比重を占める虚血性心疾患の急性期死亡を減少させるために、虚血性心室細動の発生予知と予防的治療が必須である。

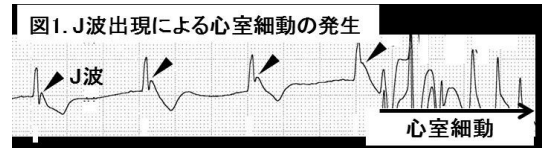
## 2. 研究の目的

### (1) J 波と心室細動

心室細動とは、突然の血圧低下・脈拍の消失に伴って全身臓器、特に脳神経への血流が停止することにより直ちに意識消失し、電気的除細動により治療しなければ 10 分以内の短時間で死亡に至る最も危険な不整脈である。心筋梗塞や冠攣縮狭心症などの虚血性心疾患は、心室細動を生じる代表的な疾患群である。

心電図上の“J 波”を含めた早期再分極所見は、一般健常人にも認める良性所見と考えられ、我々も心疾患を認めない外来患者の 11%に J 波を認めることを報告した(Sato A, Chinushi M, 他 Japanese Journal of Electrocardiology)。一方で、我々は過去に J 波に関連した心室細動症例を報告し(Aizawa Y, 他 Am Heart J. 1992)、近年になり国際的多施設共同研究により、構造的な心疾患を持たない患者に生じる心室細動と J 波の関連が明らかにされた(Aizawa Y, Haissaguere M, 他 NEJM. 2008)。さらに J 波はブルガダ症候群や QT 短縮症候群といった心臓イオンチャネルの遺伝子変異が判明している疾患群にも認められることも判明し、J 波症候群と総称されるようになってきた(Watanabe H, Aizawa Y, 他 Heart Rhythm 2010)。一方、虚血性心疾患における J 波と虚血性心室細動との関係は解明されていないが、最近、我々は虚血に関連した J 波(図 1)に着目し報告した(Sato A, Chinushi M, 他 Internal medicine 2010)。現在まで虚血性心疾患における心電図所見は ST-T 部分の再分極後半が注目され、虚血領域や虚血発症時

間の推定のために利用されてきた。広範な虚血領域は、心機能の大きな欠落を意味し、心室細動などの致死性不整脈の危険性を漠然と示していた。しかし、心室細動の予測因子となる直接的で有効な指標は存在しない。虚血性心疾患においては、分単位での早期再灌流治療や早期薬物治療が虚血心筋の保護に必要であり、血液検査の結果を待たずに心電図所見のみで診断し治療開始の判断を要する機会が多い。その点で、救急搬送車内や外来にてわずか 1 分で所見の得られる心電図の重要性は高い。心電図の J 波所見が虚血性心室細動の予測因子となるならば、実臨床におけるその有用性は極めて高いといえる。



本研究の第 1 の目的は、虚血性心疾患における急性期突然死に対処するため、J 波を中心とした心電図所見と虚血性心疾患、特に虚血性心室細動との関連を明らかにし、その臨床的に有用な予測因子を探索し、心室細動の予知とリスクの層別化に用いることである。

### (2) 遺伝的背景の解明

心疾患の中には、家族性に発生し、その発生に遺伝的背景が大きく関与している疾患がいくつか存在している。特発性肥大型心筋症、QT 延長症候群または QT 短縮症候群、ブルガダ症候群がその代表であるが、虚血性心疾患についても広く原因遺伝子の検索が行われており、研究代表者らも原因遺伝子の検索やその解析に携わってきた(Sato A, 他 J boill chem.2009; Sato A, 他 JACC. 2008)。重症で広範な心筋虚血の急性期には虚血性心室細動が生じやすいことは知られていたが、なぜ心室細動の合併例と非合併例が存在するのかは不明であり、予測も困難であった。近年、心筋梗塞急性期に心室細動に至る患者は、より高頻度に突然死の家族歴を持つことが報告された(Dekker LR, 他 Circ.2006)。実際に、そのような患者群に心臓イオンチャネルの遺伝子変異が検出され始めており(Antzelevitch C, 他 Heart Rhyth 2007)、虚血性心室細動が誘発されやすい遺伝的背景の存在が示唆されてきている。一方で、J 波症候群に分類されるブルガダ症候群などでも家族歴が存在し、イオンチャネルを中心とした原因遺伝子が多数報告されている(Watanabe H, Aizawa Y, 他 J Clin Invest.2008)。

この 2 点から、心筋虚血により心室細動を伴う症例、特に心電図で J 波を認める症例では、イオンチャネルを中心とした遺伝子異常を潜在的に有し、虚血に曝された場合に心室細動を合併しやすいという遺伝的素因を有している可能性が示唆される。上記の心臓遺

伝性疾患においては、原因遺伝子の解明が病態解明と選択的治療の進歩に貢献してきた経緯がある。例えば、QT 延長症候群では、遺伝子異常の型別に致死的不整脈のリスクの階層化が可能であり、すでに有効な抗不整脈治療の選択にも利用されている (Chinushi M, 他 Europace 2008)。よって、J 波または虚血性心室細動に関連する新たな原因遺伝子が同定された場合、その機能解析を行うことによって病態解明につながるだけでなく、既存の抗不整脈薬剤の有効性を評価することができ、さらに新たな創薬の開発につながる可能性がある。

本研究の第 2 の目的は、J 波を有する症例を中心として虚血性心室細動の新たな原因遺伝子を探索し、遺伝子変異による機能異常を解析することにより、J 波の成因や増悪原因および虚血性心室細動の病態機序を明らかにし、虚血性心室細動の予防的治療を確立することである。

### 3. 研究の方法

#### (1) 虚血に伴う心電図変化、特に J 波と虚血性心室細動との関連を特定

当院および関連施設より、冠攣縮狭心症が疑われ冠攣縮誘発試験を施行した症例を集積する。虚血性心室細動の誘発有無により、臨床データや J 波を中心とした心電図項目を比較検討する。これらにより、その他の臨床所見や心電図所見との関連も明らかにする。虚血性心室細動への病態理解を進め、虚血性心室細動の予測因子としての J 波を検討する。

#### (2) 虚血性心室細動に関連する遺伝子異常のスクリーニング

本院とその関連施設を中心に集積した虚血性心室細動の症例において、ゲノム DNA を用いた原因遺伝子のスクリーニングを行う。心室細動を起こす他の不整脈疾患において判明している原因遺伝子について探索を進めていく。これらは、一般にはイオンチャネルまたはその修飾タンパクをコードしている遺伝子である。これらの遺伝子異常の同定とその機能解析により、J 波の成因および増悪の機序と虚血性心室細動の病態について検討・解析を進める。

### 4. 研究の成果

#### (1) J 波と虚血性心室細動との関連

冠攣縮狭心症 (VSA) が疑われて、冠攣縮誘発試験が行われた 114 例中、67 例 (57%) において冠攣縮が誘発された。冠攣縮が認められた全例で胸痛と心電図における ST 部分の変化が認められた。冠攣縮誘発によって 5 例で心室細動が誘発され、そのうち 2 例では

停止に体外からの直流通電を要した。

114 例中 15 例 (13%) において安静時心電図で J 波を認めた。J 波を認めた 15 例のうち 14 例 (93%) で冠攣縮が誘発されたが、J 波を認めなかった 99 例では 53 例 (54%) でした。安静時に J 波を認めた 15 例では有意に冠攣縮誘発の陽性頻度が高かった (OR 12.2,  $p = 0.004$ )。

冠攣縮誘発試験において冠攣縮が誘発され心筋虚血が明らかとなった 67 例のうち 14 例 (21%) では安静時心電図に J 波を認めた (VSA-JW 群)。そのうちノッチ型が 5 例でスラー型が 9 例であった。J 波の局在は、下方誘導 7 例、左側壁誘導 2 例、残り 5 例は下方誘導と他の誘導に重複していた。J 波を認めなかった 53 例 (VSA-non-JW 群) との間に、心電図を含む臨床的特徴の違いを認めなかった (表 1)。

表 1

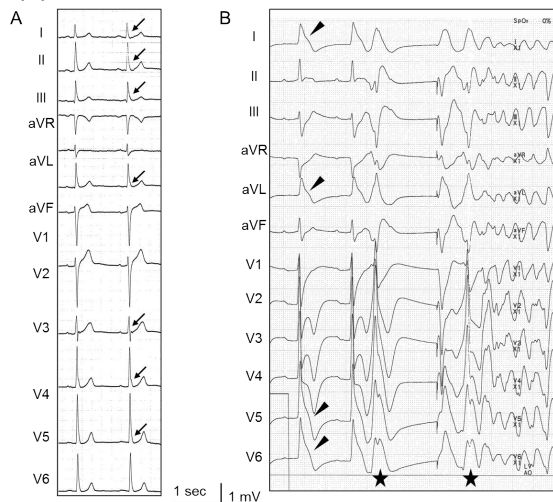
Variable	VSA-JW (n = 14)	VSA-non-JW (n = 53)	p Value
Age (years)	61.5 ± 8.2	63.2 ± 8.9	0.510
Male (n)	12 (86%)	40 (75%)	0.719
Syncope (n)	0 (0%)	3 (6%)	1.000
HR (bpm)	61.1 ± 12.5	65.4 ± 13.2	0.281
PQ (ms)	170 ± 37	174 ± 31	0.627
QRS (ms)	100 ± 8	101 ± 47	0.956
QRS-axis (°)	47 ± 32	40 ± 35	0.480
QT (ms)	418 ± 32	400 ± 49	0.183
QTc (ms)	418 ± 27	414 ± 49	0.765

Values are mean ± SD.

VSA-JW 群と VSA-non-JW 群で比較し、冠攣縮誘発試験における誘発血管に違いを認めず、多肢冠攣縮症例の頻度も同等であった。VSA-JW 群の 14 例中 7 例 (50%) において冠攣縮中に J 波が増悪し、そのうち 6 例で ST 上昇を伴った。右冠動脈の冠攣縮によって下壁誘導または右胸部誘導で J 波が増悪を示し、左冠動脈 (左前下行枝または左回旋枝) の冠攣縮によって左胸部または左側壁誘導で J 波が増悪を示した。9 例の安静時心電図のスラー型 J 波のうち、4 例でノッチ型 J 波に変化する増悪が見られた。そのうちの 2 例で、右冠動脈の冠攣縮誘発直後にブルガダ症候群にみられるような右胸部誘導の著明な J 波の上昇と急峻に下降する ST 上昇が見られた。また、他の 1 例では、左冠動脈の冠攣縮誘発直後に、左胸部誘導と左側壁誘導において、急峻に下る ST 上昇を伴った顕著な J 波上昇を認めた (図 2)。安静時心電図のノッチ型 J 波の 5 例のうち 2 例において、冠攣縮誘発中に J 波の形態変化はないが 0.1mV 以上の増悪が確認された。最終的に VSA-JW 群 14 例において、冠攣縮誘発後に 7 例で J 波が増悪し、そのうち 4 例で心室細動が誘発された。J 波の増悪を伴わない 7 例では心室細動は誘発されなかった。急性虚血誘発時の心電図を解析すると、4 例とも J 波増悪の直後に ST 上昇が認められ、心室性期外収縮をきっかけにして心室細動が誘発されていた (図 2)。心室

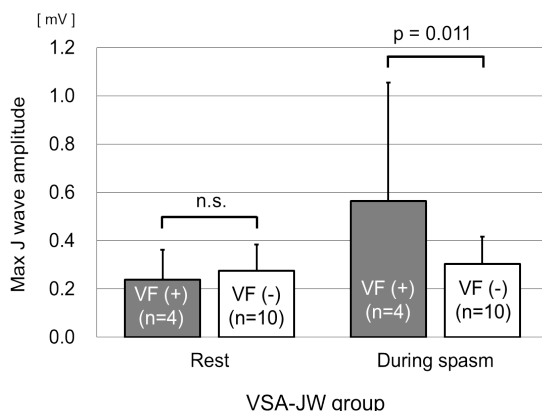
細動が誘発された4例中3例で、前述した著明なJ波増大に急峻に下降するST上昇を伴っていた。残りの1例は、安静時のスラー型J波がノッチ型J波に変化した直後に心室細動に移行していた。

図2



心室細動誘発例(4例)の最大J波高は、非心室細動誘発例(10例)と比較して、安静時では同等であるが( $0.24 \pm 0.12$  vs.  $0.27 \pm 0.11$  mV;  $p = 0.984$ )、冠攣縮誘発時には有意に高値を示した( $0.57 \pm 0.49$  vs.  $0.30 \pm 0.11$  mV;  $p = 0.011$ ) (図3)。

VSA-non-JW群の53例のうち4例において冠攣縮誘発時に新たなJ波の出現(ノッチ型3例、スラー型1例)を認めたが、虚血に伴う心室細動は誘発されなかった。この4例とは異なる1例で左冠動脈2枝の冠攣縮誘発時に心室細動を生じた。aVL誘導のみでJ波の陽性基準以下の小さなJ波の出現を認めた。VSA-JW群ではVSA-non-JW群に比べて冠攣縮誘発時の心室細動発生率が高く(4/14 [29%] vs. 1/53 [2%])、安静時のJ波の存在は冠攣縮中の虚血性心室細動の発生に関係した(OR 20.8,  $p=0.006$ )。また、冠攣縮中のJ波の増悪・出現を認めた症例では心室細動発生率が高く(4/11 [36%] vs. 1/56 [2%])、虚血に伴うJ波の変化は虚血性心室細動の発生に関係していた(OR 31.4,  $p = 0.002$ )。



以上の検討から、虚血性心室細動の発生とJ波には関連があり、心電図におけるJ波の存在やJ波の大きな変化は虚血性心室細動の発生を予測する因子となりうることを示さ

## (2) 虚血性心室細動に関連する遺伝子異常のスクリーニング

本院とその関連施設を中心に虚血性心室細動の症例72症例を集積することができた。これらの症例の血液サンプルからゲノムDNAを抽出した。心室細動を引き起こす遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子の1つであるSCN5Aにおいて遺伝子異常の有無についてシーケンサーを用いて解析を行った。しかしながら、我々の症例群においては、同遺伝子の異常は検出されなかった。また、J波と心室細動の原因遺伝子として報告されているKCNJ8についても遺伝子配列の解析を行った。遺伝子多型は検出されたものの、タンパク機能に異常をもたらすと考えられるアミノ酸配列の置換を引き起こすような遺伝子異常は検出されなかった。

我々が集積した虚血性心疾患を有する症例群において、心室細動と関連すると考えられているSCN5AとKCNJ8遺伝子の変異は検出されず、虚血性心室細動における遺伝的な素因・背景との関連は明らかにされなかった。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 19件)

- 佐藤 光希(9人中1番目)、池主 雅臣(9人中3番目)、J波と虚血性心室細動の関係-冠攣縮狭心症における検討-。心電図、査読無、34、2014、pp118-126
- 佐藤 光希(8人中1番目)、池主 雅臣(8人中4番目)、Augmentation of the J wave by rapid pacing in a patient with vasospastic angina、Int J Cardiol. 査読有、172、2014、pp.e111-36、DOI:10.1016/j.ijcard.2013.12.121
- 佐藤 光希(7人中4番目)、Short QT syndrome in a boy diagnosed on screening for heart disease、Pediatr Int. 査読有、56、2014、pp774-776、DOI:10.1111/ped.12308
- 佐藤 光希(5人中1番目)、池主 雅臣(5人中2番目)、Malfunction of cardiac resynchronization therapy due to subsequent fracture of the ring and tip conductors of a co-radial left ventricular bipolar lead. Intern Medicine、査読有、52、2013、pp1189-1193
- 池主 雅臣、佐藤 光希、Arrhythmia and genetic background、Rinsho Byori、査読有、61、2013、pp150-158
- 池主 雅臣、佐藤 光希、Incessant Ventricular Tachyarrhythmia at Emergency Room. Journal of

Cardiology Cases、査読有、2013、  
e185-e186、DOI :  
10.1016/j.jccase.2012.06.012  
佐藤 光希(4人中3番目) 池主 雅臣(4  
人中1番目) Short-coupling premature  
ventricular complexes from the left  
ventricle triggered  
isoproterenol-resistant electrical  
storm in a patient with Brugada  
syndrome. Heart Rhythm、査読有、2013、  
DOI :  
pii:S1547-5271(13)00040-4.10.1016/j.  
hrthm.2013.01.020  
佐藤 光希(9人中1番目) 池主 雅臣(9  
人中2番目) 成人におけるJ波の頻度と  
その特徴：外来症例における検討. JPN  
J Electrocardiology. 査読無、33、2012、  
Suppl 1、pp19-25  
佐藤 光希(12人中2番目) 池主 雅臣  
(12人中10番目) The prevalence of  
early repolarization in  
Wolff-Parkinson-White syndrome with a  
special reference to J waves and the  
effects of catheter ablation. Journal  
of Electrocardiology. 査読有、45、2012、  
pp36-42  
佐藤 光希(9人中2番目) 池主 雅臣(9  
人中1番目) Exercise-Related QT  
Interval Shortening with a Peaked T  
Wave in a Healthy Boy with a Family  
History of Sudden Cardiac Death.  
Journal of Cardiovascular  
Electrophysiology、査読有、2012、DOI :  
10.1111/j.1540-8167.2012.02292  
佐藤 光希(6人中2番目) 池主 雅臣(6  
人中5番目) Early Repolarization and  
Its Modification by Preexcitation in  
Two Patients with Intermittent  
Wolff-Parkinson-White Syndrome.  
Pacing Clinical Electrophysiology、査  
読有、2012、DOI :  
10.1111/j.1540-8159.2012.03360  
佐藤 光希(12人中1番目) 池主 雅臣  
(12人中3番目) Analysis of J waves  
during myocardial ischaemia. Europace.  
査読有、2012、DOI :  
10.1093/europace/eur323  
佐藤 光希(16人中2番目) A novel  
disease gene for Brugada  
syndrome: Sarcolemmal  
membrane-associated protein gene  
mutations impair intracellular  
trafficking of hnav1.5. Circulation  
Arrhythmia and Electrophysiology、査  
読有、5、2012、pp1098-1107、DOI :  
10.1161/CIRCEP.111.969972  
佐藤 光希(15人中2番目) 池主 雅臣  
(15人中4番目) Dynamicity of the  
J-wave in idiopathic ventricular  
fibrillation with a special reference

to pause-dependent augmentation of the  
J-wave. J Am Coll Cardiol、査読有、59、  
2012、pp1948-1953  
佐藤 光希(6人中1番目) 池主 雅臣(6  
人中2番目) Benign premature  
ventricular complexes from the  
right ventricular outflow tract  
triggered polymorphic ventricular  
tachycardia in a latent type 2 LQTS  
patient. Internal medicine、査読有、  
51、2012、pp3261-3265  
佐藤 光希(8人中1番目) 池主 雅臣(8  
人中2番目) Long qt syndrome with  
nocturnal cardiac events caused by a  
kcnh2 missense mutation(g604s).  
Internal medicine、査読有、51、2012、  
pp1857-1860  
佐藤 光希(4人中2番目) 池主 雅臣(4  
人中1番目) Nifekalant enlarged the  
transmural activation-recovery  
interval difference as well as the  
peak-to-end interval on surface ECG in  
a patient with short-QT syndrome. J  
Cardiovasc Electrophysiol、査読有、8、  
2012、pp877-880、DOI :  
10.1111/j.1540-8167.2012.02292  
佐藤 光希(27人中12番目) 池主 雅臣  
(27人中17番目) Clinical  
characteristics and risk of  
arrhythmia recurrences in  
patients with idiopathic  
ventricular fibrillation associated  
with early repolarization. Int J  
Cardiol、査読有、159、2012、pp238-240、  
DOI : 10.1016/j.ijcard.2012.05.091  
池主 雅臣(19人中7番目)、  
Characteristics of  
electrocardiographic repolarization  
in acute myocardial infarction  
complicated by ventricular  
fibrillation. J Electrocardiol、査読  
有、45、2012、pp252-259、DOI :  
10.1016/j.jelectrocard.2011.11.007.

〔学会発表〕(計 7件)

- 1 佐藤 光希 他、経静脈的左室リードの  
留置後、直下の冠動脈回旋枝に狭窄をき  
たし心室頻拍の増悪を生じた左室低心機  
能の一例、第7回植込みデバイス関連冬  
季大会、2015年2月20日 東京プリ  
ンスホテル(東京都)
- 2 佐藤 光希 池主 雅臣 他、J-wave  
augmentation related to shortening of  
the RR interval in a patient with  
vasospastic angina and ventricular  
fibrillation、第29回 日本不整脈学会  
第31回 日本心電図学会 合同学術大  
会、2014年7月24日、東京プリンスホ  
テル(東京都)
- 3 佐藤 光希、池主 雅臣 他、学術諮問

委員会提言シンポジウム(虚血と不整脈)  
J波と虚血性心室細動の関係 - 冠攣性  
狭心症における検討、第30回 日本心電  
図学会 学術大会、2013年10月11日  
リンクステーションホール青森(青森県  
青森市)

- 4 佐藤 光希、池主 雅臣 他、Failure of Cardiac Resynchronization Therapy Associated with Left Ventricular Lead Fracture. 第28回 日本不整脈学会学術集会、2013年7月5日 グランドホテルプリンスホテル新高輪(東京都)
- 5 佐藤 光希、池主 雅臣 他、Beta-blocker therapy in patients with genetically defined congenital long QT syndrome : relationship to their Schwartz score. 第77回日本循環器学会学術集会、2013年3月17日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
- 6 佐藤 光希、池主 雅臣 他、睡眠中の torsade de pointes が記録された KCNH2 変異(G604S)を保有する type2 QT 延長症候群の一例、第29回日本心電図学会・学術集会、2012年10月13日、幕張メッセ国際会議(千葉県千葉市)
- 7 佐藤 光希、池主 雅臣 他、Association of J Wave with Cardiac Vulnerability for Ventricular Fibrillation During Coronary Spasm Provocation Test、第75回 日本循環器学会学術集会、2011年8月4日 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

〔図書〕(計 2件)

- 1 佐藤 光希 他、南江堂、不整脈症候群、2015、204
- 2 佐藤 光希 他、科学評論社、循環器内科 不整脈の診断と治療：ここまでのテクニックとテクノロジー、2013、514-528

〔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 (計 0件)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

佐藤 光希(SATO, AKINORI)  
新潟大学・医歯学総合病院・特任助教  
研究者番号：40600044

### (2)研究分担者

池主 雅臣(CHINUSHI, MASAOMI)  
新潟大学・医歯学系・教授  
研究者番号：40303151

(3)連携研究者 無

(4)研究協力者 無