

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591051

研究課題名(和文) 加算微分 fQRS を用いた新しい心臓突然死リスク予測法

研究課題名(英文) New risk stratification for cardiac sudden death by using signal averaged fragmented QRS complex

研究代表者

森田 宏 (MORITA, Hiroshi)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：50322227

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000 円

研究成果の概要(和文)：QRS波形加算微分解析システムのソフトウェアを開発、使用し、分裂性QRS(fQRS)の意義を、様々な心疾患で検討した。Brugada症候群患者321例ではfQRS、早期再分極、ST自然変動が心室細動の予測因子となることが判明した。心室細動の発症時には、有意なfQRS波形の増悪がみられ、潜在的な心筋障害の進行が心室細動発生に重要であることを報告した。

拡張型心筋症78例の検討では、fQRSの存在は、心不全の有意な予測因子であった。サルコイドーシス患者127例では心室頻拍例ではfQRS陽性率が高率で、心室頻拍発生の予測因子となった。

研究成果の概要(英文)：We created a software to analyze signal averaged fragmented QRS (fQRS) and evaluated its significances on various heart diseases. In 321 patients with Brugada syndrome, existence of fQRS, early repolarization and spontaneous fluctuation of the ST level were predictors of the ventricular fibrillation (VF) occurrence. In patients with new onset VF, aggravation of the fQRS occurred and progression of the myocardial injury should be required for occurrence of VF. In 78 patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy, existence of fQRS predicted occurrence of heart failure. In p127 patients with sarcoidosis, fQRS predicted occurrence of ventricular tachycardia.

研究分野：循環器内科学

キーワード：心臓突然死 fragmented QRS 伝導障害 不整脈基質 12誘導心電図

1. 研究開始当初の背景

心臓性突然死はその名前が示すとおり、予想外の日時、状況、症例において心臓を原因とする急死をきたすことを示しており、多くは心室細動、心室頻拍などの致死性頻脈性不整脈や房室ブロックが発生することにより、最終的に心停止をきたす病態である。原因として、心筋梗塞や心筋症、サルコイドーシスなどの器質的心疾患などの不整脈基質として心筋障害を有するものから、明らかな基礎心疾患を有しない特発性心室細動など一群、一般にイオンチャンネル病と称される遺伝性不整脈など、様々な疾患が挙げられる。これまでに突然死の予測因子として様々な指標が提唱されてきたが、特殊で高価な心電計が記録に必要な場合や記録に時間がかかる場合、心臓電気生理検査といった侵襲的な検査である場合、予後予測として感度・特異度が十分とはいえず、日常的に突然死の予測因子として用いることが困難な検査も多い。

近年、十二誘導心電図を使用した新しい突然死の予測因子として、fragmented QRS (fQRS) が提唱されている。これは filter を使用しない電位を 12 誘導心電図で記録し、QRS 波形内の多棘性の R 波や R 波分裂を記録し、伝導障害の指標として利用しようというものである。通常の 12 誘導心電図で評価できる簡便性もあり、この数年で様々な疾患に応用されてきている。これまでの fQRS の研究として虚血性心疾患での心不全や心室性不整脈の発生予測 (Das et al. Circulation 2006)、拡張型心筋症での不整脈の発生、心サルコイドーシスや右室心筋症での診断率向上等が報告されており、我々も、Brugada 症候群で fQRS の存在が心室細動の発生予測因子となること (Morita et al. Circulation 2008) や二次性(後天性)QT 延長症候群での多形性心室頻拍の発生と関連すること (Haraoka, Morita et al. Heart Rhythm 2011) を報告してきた。従来より使用されている加算平均心電図は心室興奮終了後も持続する伝導障害を示す指標であるが、fQRS は心筋シンチを用いた研究から QRS 内部の心室内興奮が進行中に心筋瘢痕化などにより興奮方向が変化して起こる伝導障害を示すとされ、加算平均心電図とは異なる不整脈基質を示す指標と考えられる。実際、我々の検討では加算平均心電図の異常と fQRS の存在は直接的な関連は見られず、心室細動の発生予測としては fQRS の方が優れていた (Morita et al. Circulation 2008)。

このように fQRS の有用性は多数報告されているものの、疾患によっては致死性不整脈の発生予測因子としては不十分な場合や、メーカーによる心電図の filter 特性の違いなどにより、その陽性率が異なる場合も経験される。この原因としては、ノイズ減少のための filter を追加することにより

心電図波形そのものは滑らかになるが、細かい棘波の成分が filter により消失することが挙げられる。また微細な棘波は、心電計の時間的・空間的分解能が低い場合には十分に描出されないことが原因と考えられる。こういった心電計性能や filter 特性により fQRS の陽性率が低くなり、突然死の予測因子として十分に用いることができない可能性が考えられる。このような心電計の特性や filter 特性の問題を除外し、QRS 波形内の微細な心電図変化を定量的に判定するために、10-20 拍程度の QRS 加算を行い、心電波形を微分することで QRS 波形内のノイズの減少、微細な棘波の確実な検出が可能になると考えられる。この心電処理により得られた加算微分 fQRS のデータを各種心疾患に当てはめ、致死性不整脈の発生や心不全の出現など、予後予測因子として用いることができるかどうかを検討する必要がある。従来の加算平均心電図との違いは、QRS と異常電位の時間的関係の他に、加算平均心電図では記録に数百拍の波形を加算していることから、記録時間の短縮や、汎用心電計で記録できる利点が挙げられる。ソフトウェアの開発自体は、現在進めており、QRS 波形の微分波形を検出することができており、複雑なプログラミングは必要とせず、従来の心電図解析ソフトウェアを元にして短期間で開発可能と考える。

2. 研究の目的

心臓性突然死は基礎心疾患の有無に関わらず、血行動態の破綻する心室細動、心室頻拍が原因となることが多い。突然死を予知するために、様々な検査、診断法が提唱されているが、一般に使用するには特殊な検査法である場合や、十分な感度・特異度が満たされないなどの問題点がある。今回、簡便に使用できる十二誘導心電図での新しい指標として fragmented QRS に着目し、この指標を応用した新たな心電図指標として加算微分 fQRS が突然死のリスク評価方法として使用できるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

当研究は 3 年間の予定とする。初年度は半年程度で十二誘導加算、一次微分のソフトウェアを作成し、当病院での各種心疾患におけるデータ蓄積を始める。1 年程度を目処に加算 fQRS と心事故発生との関連性や他の検査法との優劣の比較を行う。2 年目以降は症例の蓄積、データ解析を行い、加算微分 fQRS の予後予測因子としての Odds ratio を判定する。可能ならば複数の岡山大学関連病院とも協力し、さらなる症例の解析を行う。

4. 研究成果

QRS波形加算微分解析システムのソフトウェアを開発、使用し、分裂性QRS(fQRS)の意義を、様々な心疾患で検討した。fQRS波形は心室筋興奮伝播が障害心筋・線維化により様々な方向に変化していることを示しており、不整脈発生の基質や心機能障害の推測に有用であると考えられる。解析ソフトによりfQRS検出感度を高め、各種心筋疾患での予後推定などに応用が可能である。

Brugada症候群患者321例で無症候例を含めても、fQRS解析が経過中の心室細動発生の予測因子として有用であることが判明した。単変量解析ではfQRS以外にも、自然type 1波形、下側壁早期再分極、ST自然変動、心房細動、QRS延長、QT延長(V1)、ST増高(V1)が単変量解析で心室細動発生の予測因子であった。多変量解析ではこれらの指標のうち、fQRS、早期再分極、ST自然変動が独立した予後予測因子となることが判明し、それぞれハザード比が2.7、3.0、10.7で、fQRSは高い予後予測率を示した。さらにfQRSと再分極異常の指標を組み合わせることで、いずれの異常も見られる場合、心室細動発生の強い予測因子となった(ハザード比4.7倍)。この結果は学会報告、論文報告した(Tokioka, et al. J Am Coll Cardiol 2014)。また心室細動の新規発症例では発症前と比較すると、発症時にはPQ間隔、STレベルの変化は発症前と比べ有意差は認めなかったが、発症時には有意なfQRS波形の増悪、QRS幅の延長がみられ、心室細動発生には潜在的な心筋障害の進行が重要であることを報告した。

心筋症におけるfQRSの意義として、拡張型心筋症78例の検討では、fQRSの存在は、心室頻拍の予測因子とはならなかったが、心不全の有意な予測因子となった。特にQRS分裂が著明な場合、心不全再発率が非常に高率であった(オッズ比5.73)。サルコイドーシスは主に呼吸器病変で発見されることが多いが、心筋病変がその予後を規定する。心サルコイドーシスは心室内に肉芽腫性病変および線維化病変を形成し、心機能低下、心不全、房室ブロック、心室頻拍などを生じる。サルコイドーシス患者127例でfQRSの意義を検討したところ、心室頻拍例ではfQRS陽性率が高率で、心室頻拍発生の予測因子であった(オッズ比4.94)。この結果を国内外の学会報告しており、現在論文作成中である。

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 11 件)

1. Okamura H, Kamakura T, **Morita H**, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, Ishibashi K, Miyamoto K, Noda T,

Aiba T, Nishii N, Nagase S, Shimizu W, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Ito H, Ohe T, Kusano KF. Risk stratification in patients with brugada syndrome without previous cardiac arrest. *Circulation Journal*, 78, 310-317, 2015 査読有

2. Tokioka K, Kusano KF, **Morita H**, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2014 27;63(20): 2131-8. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.072. 査読有
3. Nakagawa K, Nagase S, **Morita H**, Ito H. Left ventricular epicardial electrogram recordings in idiopathic ventricular fibrillation with inferior and lateral early repolarization. *Heart Rhythm*. 2014;11:314-7. doi: 10.1186/1475-2840-13-61. 査読有
4. **Morita H**, Zipes DP, Morita ST, Wu J. Isolation of canine coronary sinus musculature from the atria by radiofrequency catheter ablation prevents induction of atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 7, 1181-1188, 2014 査読有
5. 中川晃志、永瀬 聡、和田匡史、田中正道、西井伸洋、寒川睦子、河野晋久、中村一文、**森田 宏**、草野研吾、伊藤 浩、湯本晃久、向原直木、大江 透. 左室側壁心外膜側に不整脈基質が存在すると考えられたJ波症候群の1例. *臨床心臓電気生理*, 37, 127-135, 2014 査読無

6. 杉山洋樹、**森田 宏**. 遺伝性不整脈の病態に基づいた薬物治療, 呼吸と循環, 62, 841-846, 2014 査読無
7. 上岡 亮、**森田 宏**. Brugada症候群、進行性伝導障害 (PCCD), Cardiac Practice, 25, 105-109, 2014 査読無
8. Kawata H, **Morita H**, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. Heart Rhythm. 2013;10:1161-1168. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.04.009. 査読有
9. Wada T, **Morita H**. Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia*. 2013;29:100-109. doi:10.1016/j.joa.2012.12.008 査読有
10. **Morita H**. Ion channel complex disease in long QT syndrome. Heart Rhythm. 2013;10:738-739. 査読有
11. **森田 宏**. Brugada症候群. 致死的不整脈の最前線. 最新医学 2013;68:1579-1587. 査読無

[学会発表](計 10 件)

- 1) Wada T, Nagase S, Nakagawa K, Nishii N, Kohno K, **Morita H**, Nakamura K, Ito H. The significance of complete right bundle branch block in Brugada syndrome. 35th Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm 2014, San Francisco, CA, 2014/5/7
- 2) **Morita H**, Nagase S, Nishii N, Nakagawa K, Kono K, Ito H. Progressive conduction disturbance

promotes onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. 35th Annual Scientific Sessions of Heart Rhythm 2014, San Francisco, CA, 2014/5/7

- 3) Wada T, **Morita H**, Kubo M, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kono K, Kusano K, Ito H. The Investigation about the Indication of Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Patients with Brugada Syndrome for Primary Prevention. 第28回日本不整脈学会学術大会、東京 2013/7/4
- 4) Take Y, **Morita H**, Banba K, **Toh N**, Ohara M, Kusano K, Ohe T, Ito H. Fragmented QRS Complex in Lateral Leads is a Predictor of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Systemic Sarcoidosis. 第28回日本不整脈学会学術大会、東京 2013/7/4
- 5) **Morita H**, Wada T, Miyaji K, Nakagawa K, Tanaka M, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano K, Ito H. Fever not Only Unmasks Brugada-type ECG but also Exaggerates Depolarization Abnormality. Heart Rhythm 34th Annual Scientific Session. Denver, USA, 2013/5/8
- 6) Tanaka M, Nakamura K, Wada T, Miura D, Miura A, Nakagawa K, Nishii N, Nagase S, Kohno K, **Morita H**, Kusano K, Yutani C, Ito H. Lymphocytic Cell Infiltration of Myocardium is Associated with VF Episode in Patients with Brugada Syndrome. Heart Rhythm 34th Annual Scientific Session. Denver, USA, 2013/5/8

- 7) Nagase N, Tanaka M, Nakagawa K, Wada T, Kubo M, Nishii N, Nakamura K, **Morita H**, Kohno K, Kusano K, Ito H. Difference of left ventricular epicardial electrogram with and without a history of ventricular fibrillation in patients with infero-lateral early repolarization. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013/3/15
- 8) Nakagawa K, Nagase N, **Morita H**, Tanaka M, Wada T, Nishii N, Watanabe A, Nakamura K, Kohno K, Kusano K, Itoh H, Ohe T. Amelioration of relative conduction delay in right ventricle improves electrocardiogram form type-1 to type-2 in patients with Brugada syndrome. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013/3/15
- 9) Tokioka K, Kusano K, **Morita H**, Miyoshi T, Nishii N, Hashimoto K, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Itoh H. Depolarization and Repolarization Abnormalities are Independently Associated with Ventricular Fibrillation Episodes in Brugada Syndrome. The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. Yokohama, 2013/3/15
- 10) 武 寛、**森田 宏**、伴場圭一、広畑 敦、中村一文、草野研吾、山本桂三、大江 透、伊藤 浩.サルコイドーシスにおける lateral領域のfragmented QRSは心室頻拍の予測因子となる。第33回日本ホルター・ノンインベシブ心電学研究会、シンポジウム, 東京, 2013/6/8

〔図書〕(計 5 件)

1. **森田 宏**. QRS fragmentation の意義は？ 平尾見三、笹野哲郎 編, 不整脈診療クリニックエスチョン 200, 診断と治療社, 東京, 2015, 225-226 ページ(総 332 ページ)
2. **森田 宏**. QRS 幅は予後と関連する？ 平尾見三、笹野哲郎 編, 不整脈診療クリニックエスチョン 200, 診断と治療社, 東京, 2015, 226-228 ページ(総 332 ページ)
3. **森田 宏**. Late Potential とは？ 平尾見三、笹野哲郎 編, 不整脈診療クリニックエスチョン 200, 診断と治療社, 東京, 2015, 228-230 ページ(総 332 ページ)
4. **森田 宏**. 加算平均心電図(心室 Late Potential)の適応とその解釈をどうすべきか？ 小室一成 編, EBM 循環器疾患の治療 2015-2016, 中外医学社, 東京, 2015, 322-326 ページ(総 472 ページ)
5. **Morita H**, Zipes DP, Wu J. Experimental Mechanisms of Arrhythmias in Brugada Syndrome. in Wu J and Wu J (ed): Sudden Death: Causes, Risk Factors and Prevention. p. 39-59, Nova Science Publishers, Inc. New York, 2013.

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森田 宏 (MORITA Hiroshi)
岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：50322227

(2) 研究分担者

杜 徳尚 (TOH Norihisa)
岡山大学・大学病院・助教
研究者番号：70600641
(H24～H25)

(3) 連携研究者

()

研究者番号：