

《ホームページ用》

第 16 回特発性心室細動研究会 (J-IVFS)

日時：平成 30 年 2 月 17 日 (土) 13:00~17:00

場所：聖路加国際大学 アリス・C・セントジョン メモリアルホール

～ 抄録集 ～

一般演題 1. 非侵襲的アプローチについて (心電図診断、画像診断、遺伝子解析、薬物治療など)

1-1

Na チャネル β 1 サブユニット *SCN1B* は致死性不整脈の原因遺伝子か？

○石川泰輔¹⁾、佐藤誠一²⁾、高橋一浩^{2),3)}、蒔田直昌¹⁾

1) 長崎大学 分子生理学

2) 沖縄県立こども医療センター 小児循環器内科

3) 木沢記念病院 小児科

致死性不整脈の原因遺伝子である心筋 Na チャネルには、 α サブユニット (*SCN5A*) のみならず β 1 サブユニット (*SCN1B*) の変異も報告されており、ルーチン遺伝子スクリーニングの対象になっている。しかし、我々がこれまでに行った致死性不整脈 123 例の遺伝子解析では *SCN1B* 変異陽性例はわずか 1 例だった。この患者は無症状の 11 歳男児で、父と父方 4 世代に濃厚な突然死の家族歴を持つ。心電図にはブルガダ型 ST 上昇はなくサンリズム負荷も陰性だった。心疾患関連 459 遺伝子の全エクソンを網羅的にスクリーニングする次世代シーケンスパネルを作成し解析したところ、*SCN1B* のミスセンス変異 V158M を認めた。この変異は 15 万人のゲノムデータベース (gnomAD) に登録はなく in-silico 機能予測でも悪性と判断され、突然死の原因変異と推測された。しかしこの変異は健常者である母由来であり、この家系の突然死の原因ではないことが判明した。以上の結果から、*SCN1B* は少なくとも日本人の突然死や致死性不整脈の有力な原因遺伝子でなく、もし見つかっても家系情報や機能解析を合わせて慎重に妥当性を検討する必要がある。

一般演題 1. 非侵襲的アプローチについて (心電図診断、画像診断、遺伝子解析、薬物治療など)

1-2

QRS 幅の広い特徴的な右脚ブロックに心室細動や突然死の家族歴を合併した *SCN5A* 変異陽性の 3 症例

○福本大介, 大野聖子, 堀江 稔
滋賀医科大学 呼吸循環器内科

伊勢赤十字病院 循環器内科 坂部茂俊, 笠井篤信
大阪市立総合医療センター 小児不整脈科 吉田葉子

Brugada 症候群とは異なる QRS 幅の広い特徴的な右脚ブロック (RBBB) を認め、心室細動 (VF) や突然死の家族歴を合併した *SCN5A* 変異陽性の 3 症例を報告する。

症例 1 は 40 歳台男性。失神歴があり、RBBB を認めた。心臓電気生理学的検査で VF が誘発され、植え込み型除細動器 (ICD) を植え込まれたが、以後 ICD 作動を繰り返し、遺伝子解析で *SCN5A*-Y68X が同定された。

症例 2 は 38 歳男性。運動中に VF を発症し、ICD を植え込まれたが、以後も作動を繰り返した。RBBB を認め、*SCN5A*-R1306C を同定した。心電図異常のない息子にも同一変異を認めた。父方叔父が 23 歳で突然死している。

症例 3 は無症状の 6 歳男児。父は心臓伝導障害および拡張型心筋症と診断され、36 歳で突然死、父方祖父は ICD を植え込まれている。家族検診で洞不全症候群と診断された。5 歳時には認めなかった RBBB が 6 歳時に出現し、*SCN5A*-L1338del が同定された。伝導障害のない 3 歳の弟にも同一変異を認めた。

全症例で *SCN5A* 変異を認め、表現型との関連が示唆された。幼少期は正常心電図でも経過とともに RBBB へ移行する例もあり、慎重な経過観察が必要と考える。

一般演題 1. 非侵襲的アプローチについて (心電図診断、画像診断、遺伝子解析、薬物治療など)

1-3

次世代シーケンサーによる遺伝子解析で *SCN3B* 変異を認めたブルガダ症候群の 2 症例

○伊藤章吾¹、相澤義泰¹、三山寛司¹、藤澤大志¹、中嶋一品¹、勝俣良紀¹
西山崇比古¹、木村雄弘¹、湯浅慎介¹、高月誠司¹、小崎健次郎²、福田恵一¹

1. 慶應義塾大学医学部 循環器内科

2. 慶應義塾大学医学部 臨床遺伝学センター

背景：ブルガダ症候群 (BS) で遺伝子変異を認める例は 3 割程度とされ、これまでに 17 遺伝子に変異が報告されているが *SCN5A* 以外の遺伝型の詳細は明らかではない。

症例 1：32 歳男性。失神の既往あり、叔父が 30 歳代で突然死。サンリズム負荷にて type1 心電図への変化を認め、EPS にて VF が誘発され、18 歳時に ICD 植込み。29 歳時にリード不全による不適切作動をきたし、新規リード追加および本体交換術施行したが、これまでに VF は認めていない。

症例 2：42 歳男性。36 歳時に健診で BS 型心電図を指摘された。失神の既往及び突然死の家族歴なし。LP 陽性。上記 2 症例に対し次世代シーケンサーにより遺伝子解析を行ったところ、既報告の *SCN3B*-Val1110Ile 変異を認めた。

考察：*SCN5A* に会合する β サブユニットは *SCN1B*~*SCN4B* で、中でも *SCN3B* は Na^+ 電流を増加させるよう制御する。2009 年 *SCN3B* 変異による BS7 が報告され、その後 *SCN3B*-Val1110Ile 変異は日本人の 1.7% に認め、*SCN5A* のトラフィックを障害することが報告されている。

結語：当院のブルガダ症候群のうち *SCN3B* 変異を認めた 2 症例を報告する。

一般演題 2. 侵襲的アプローチについて (負荷試験、EPS、カテーテル・アブレーションなど)

2-1

当院での非ブルガダ型特発性心室細動症例に対するアブレーション経験

○中野 誠、長谷部雄飛、木村義隆、深澤恭之朗、千葉貴彦、三木景太、下川宏明
東北大学 循環器内科

当院では、2006年1月より2017年11月までの間に、非ブルガダ型特発性心室細動症例2症例に対してカテーテルアブレーションを施行した。1例は心室細動蘇生後の症例で、ICD植え込み後、病棟モニターでPVCがトリガーとなってVFが誘発されている波形が認められた。RVOT起源のPVCに対するアブレーション後、ICD適切作動なく経過している。もう1例は失神症例であり、やはり入院後のモニターでPVCがトリガーとなるNSVF (polymorphic VT)を認め、失神の原因と考えられた。Pacemapは右室下壁で一致し、同部位には比較的発達した肉柱を認め、PVC起源との関与が疑われた。エコーガイド下に肉柱とその周辺に対して焼灼を施行、以後失神なく経過している。非ブルガダ型特発性心室細動症例においては、ブルガダ症候群と異なり、明らかな電気生理学的器質へのアプローチは定まっていないが、VFのトリガーとなり得るPVCを認める症例においてはアブレーションが有効な治療オプションになり得ると考えられた。

一般演題 2. 侵襲的アプローチについて (負荷試験、EPS、カテーテル・アブレーションなど)

2-2

飲酒を契機に頻回に心室細動が誘発された、完全右脚ブロックを呈する症例の確定診断及び薬剤選択に難渋した一例

○岡英一郎、林 洋史、岩崎雄樹、丸 有人、藤本雄飛、萩原かな子、高橋健太
山本哲平、淀川颯司、林 明聡、清水 渉
日本医科大学付属病院 循環器内科

症例は 59 歳、男性。過去に 2 度、飲酒後に失神歴あるが原因は不明であった。2017 年 3 月、飲酒後に意識消失し AED で心室細動 (VF) が解析され、除細動施行後に自己心拍再開し当院搬送。低体温療法施行し、神経学的後遺症なく回復。心臓カテーテル検査で有意狭窄なく、アセチルコリン負荷試験で冠動脈攣縮は誘発されなかった。心臓超音波検査及び心臓造影 MRI 検査でも器質的心疾患の合併は示唆されなかった。12 誘導心電図では完全右脚ブロック (CRBBB) 及び左軸偏位を認めたが、明らかな Brugada 型心電図ではなく、突然死家族歴もなく、特発性心室細動 (IVF) として突然死二次予防目的に植込み型除細動器 (ICD) 移植術を施行して退院。

退院約 1 ヶ月後、飲酒後に意識消失及び ICD 作動あり再入院。伝導障害あるため前回見送った Pilsicainide 負荷試験を施行したところ、負荷後に V1 誘導 1 肋間上で 2 mm 以上の J 点上昇あり、CRBBB を呈する Brugada 症候群として Bepridil 100 mg/日の内服導入し退院。その後 Bepridil による薬剤性肝障害が出現し中止したところ、再度 ICD 適切作動が見られた。植込み後 3 ヶ月間で計 6 回の VF イベントの記録あり、うち 3 回は適切作動 (他は自然停止) あり、いずれも飲酒後のイベントであった。現在、Quinidine 200 mg + Cilostazole 100 mg 内服下で飲酒制限の生活指導を行い、適切作動なく経過している。

CRBBB を呈する IVF と考えられた症例の確定診断及びその後の薬剤選択に難渋し、いずれも飲酒が VF の誘因と考えられた稀有な症例の一例を報告する。

一般演題 2. 侵襲的アプローチについて (負荷試験、EPS、カテーテル・アブレーションなど)

2-3

J Wave Syndrome Consensus Report のリスク評価の有用性と限界

○佃 早央莉、森田 宏、森本芳正、三好章人、宮本正和、川田哲史、中川晃志
西井伸洋、渡邊敦之、伊藤 浩
岡山大学病院 循環器内科

(背景) 2016年にAntzelevitch等により報告されたJ波症候群(JWS)コンセンサス報告では病歴、12誘導心電図、心室期外収縮、家族歴、遺伝子異常を点数化し、ポイントスコアによりJWSと診断されるかを確定、疑診、非診断と分け、有症候例・無症候例のリスクに応じた治療方針を示している。しかしながら、J波を有する無症候例は多く、診断基準、リスク評価法がどの程度適切にJWSを同定できるかは明らかでは無い。

(目的) 臨床的にJWSが疑われた症例において、診断基準、リスク評価の適切性を検討する。

(方法) 当院にコンサルトされた症例でJ波高 $\geq 0.1\text{mV}$ でJWSが疑われた23症例(男性21例、女性2例、平均年齢 38 ± 16 歳)。初診時の症状は無症候3例、失神4例、心室細動(VF)16例であった。各症例でJ波コンセンサス報告の診断ポイントスコアの分布、予後を検討し、リスク評価の適切性を検討した。

(結果) 診断基準ではJWSの確定は12例(52%)、疑診10例(43%)、非診断1例(4%)であった。診断ポイントスコアの確定例と疑診・非確定例で経過中のVF発生率は変わらず、予後予測因子とはならなかった。コンセンサス報告以外の因子ではPilsicainide負荷16例中、1例(VF例)のみJ波増大、心室期外収縮が誘発された。加算平均心電図は19例中4例で陽性、プログラム刺激で14例中4例でVFが誘発されたが、いずれの因子も経過中のVF発生とは関連が見られなかった。失神1例、無症候3例は、経過中にVF同定された。

(結語) 12誘導心電図や薬剤負荷、プログラム刺激では高リスク例同定に限界があり、新たなリスク評価法を考慮すべきである。

一般演題 2. 侵襲的アプローチについて (負荷試験、EPS、カテーテル・アブレーションなど)

2-4

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

○鎌倉 令、和田 暢、山形研一郎、石橋耕平、井上優子、宮本康二、永瀬 聡
野田 崇、相庭武司、草野研吾

国立循環器病研究センター 心臓血管内科 不整脈科

背景:冠攣縮性狭心症(CAS)では、早期再分極症候群(ERS)と同様に心室細動(VF)を生じ、その際の12誘導心電図で早期再分極(ER)パターンを高頻度に認めることが報告されている。一方、欧米のERSに関する報告では、その多くで冠攣縮誘発試験が施行されてなく、胸痛と冠動脈病変の有無により虚血性心疾患を除外しているため、ERSにCASが含まれている可能性が指摘されていた。今回、我々は下側壁誘導にERを有する特発性心室細動におけるCAS診断の重要性を検討した。

方法と結果:下側壁誘導にERを呈する特発性心室細動34例(男性30例、VF時平均年齢 46.9 ± 15.8 歳)を対象とした。全例で器質的心機能異常は認めず、冠動脈造影検査では有意狭窄を認めなかった。34例中13例(38%)はCAS(冠攣縮誘発試験陽性8例、VF時の胸痛を伴うST上昇5例)と診断された。CAS13例中5例(38%)はVFに先行して胸部症状を認めず、無症候性のCASであった。残りの冠攣縮誘発試験が陰性であった21例(62%)はERSと考えられた。CAS例ではVF直前に、ERS例で報告されてきた典型的なJ波の増高所見が認められた。平均92ヵ月のフォローアップ期間中に、狭心症薬による適切な治療がなされたCAS例は予後良好であった。一方、ERS21例中4例(19%)でVFの再発を認め、キニジン、シロスタゾール、ベプリジルの内服でVFが抑制された。

結論:VFの既往があり下側壁誘導にERを有するCASのうち、約40%はVF時に胸部症状を認めない無症候性CASであり、これらはERSと誤診された可能性があると考えられた。CASとERSの治療は異なるため、冠攣縮誘発試験を行い両者の鑑別を行うことが重要と考えられた。

一般演題 2. 侵襲的アプローチについて (負荷試験、EPS、カテーテル・アブレーションなど)

2-5

早期再分極症候群患者における心室細動発症リスクと圧受容体反射

○石井悠海, 篠原徹二, 福井暁, 秋岡秀文, 手嶋泰之, 油布邦夫, 中川幹子, 高橋尚彦
大分大学医学部 循環器内科・臨床検査診断学講座

背景: 早期再分極症候群 (ERS) は、副交感神経緊張が増強される深夜から早朝にかけて心室細動 (VF) を発症することが多い。圧受容体反射 (BRS) は、反射性の副交感神経機能を反映すると考えられているが、ERS 患者の VF 発症リスクとの関連を検討した報告はない。

方法: 2005 年 1 月から 2017 年 2 月まで植込み型除細動器 (ICD) を移植した 11 名の ERS 患者を対象とした。フェニレフリン法による BRS、ホルター心電図を用いた心拍変動 (HRV)、および MIBG 心筋シンチグラフィを施行した。

結果: 3 名が ICD 移植後に VF 再発のために ICD の適切作動を経験 (VF 再発群) した (平均観察期間: 53 ± 45 ヶ月)。BRS 値は VF 再発群では非再発 VF 群より有意に高かった (13.5 ± 2.3 vs 8.4 ± 2.0 mmHg/sec, $P=0.006$)。HRV は、VF 再発の有無 (HF: $P=0.48$ 、LF/HF: $P=0.92$) において有意差がなかった。MIBG 心筋シンチグラフィ検査における H/M 比と Washout rate (WR) も両群間で有意差がなかった (早期 H/M 比: $P=0.67$ 、後期 H/M 比: $P=0.33$ 、WR: $P=0.45$)。

結論: フェニレフリン法による BRS で示される反射性迷走神経機能は、ERS 患者における VF 発症と関係していた。BRS は ERS 患者における VF 発症の risk stratification に有用である可能性が示唆された。

イブニングセミナー

(共催：日本ライフライン株式会社)

Electrical substrate elimination by epicardial right ventricular ablation in patients with Brugada syndrome.

○Josep Brugada and Carlo Pappone

Hospital Clínic, University of Barcelona, Spain and IRCC Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italy

Brugada syndrome (BrS) is a genetically determined disease that predisposes to cardiac arrest and/or sudden cardiac death due to ventricular malignant tachyarrhythmia. Therefore, the use of an implantable cardiac defibrillator (ICD) was an evident option since the first description of the syndrome for BrS patients who usually are young and otherwise healthy individuals. Symptomatic BrS patients can experience recurrent ICD shocks and impaired quality of life, with significant psychological sequelae. Recently, the epicardium of the right ventricle has been reported to be a potential area where the imbalance between eventually abnormal inward/outward currents would manifest. More recently, substrate-based epicardial ablation has been proposed as a promising adjunct in symptomatic BrS patients with recurrent episodes of VF, but the small sample size precluded any firm conclusion on its actual role. We investigated the methodology and results of substrate-based mapping/ablation in a large series of consecutive BrS patients with various clinical presentations, and verified if RFA could normalize the consequences of a genetic disease.

We enrolled 135 symptomatic BrS patients having ICD: 63 (Group 1) having documented VT/VF and BrS-related symptoms, and 72 (Group 2) having inducible VT/VF without ECG documentation at the time of symptoms. 27 patients of Group 1 experienced multiple ICD shocks for recurrent VT/VF episodes. 3D maps before and after ajmaline determined the arrhythmogenic electrophysiological substrate (AES) as characterized by prolonged fragmented ventricular potentials. Primary end-point was identification and elimination of AES leading to ECG pattern normalization and VT/VF non-inducibility. Extensive areas of AES were found in the RV epicardium, which were wider in Group 1 ($P=0.007$). AES increased after ajmaline in both groups ($P<0.001$) and was larger in men ($P=0.008$). The increase of type-1 ST-segment elevation correlated with AES expansion ($r=0.682$, $P<0.001$). RFA eliminated AES leading to ECG normalization and VT/VF non-inducibility in all patients. During a median follow-up of 10 months, the ECG remained normal even after ajmaline in all except two patients who underwent a repeated effective procedure for recurrent VF. In BrS, AES is commonly located in the RV epicardium and ajmaline determines its extension and distribution, which is correlated with the degree of coved ST-elevation. AES elimination by RFA results in ECG normalization and VT/VF non-inducibility. Substrate-based ablation is effective in potentially eliminating the arrhythmic consequences of this genetic disease.