

# 論文内容要旨

Time-domain T-wave alternans is strongly associated with a history of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome.

(ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化におけるタイムドメイン法を用いた T 波交互現象の有用性)

Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 25: 1021-1027, 2014.

主指導教員：木原 康樹教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授

(基礎生命科学部門 心臓血管生理医学)

副指導教員：石田 隆史講師

(応用生命科学部門 循環器内科学)

内村 祐子

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

【背景・目的】ブルガダ症候群は心臓突然死の重要な原因であり、社会に大きな損失をもたらしている。近年、予防医学の進歩により、健診でのブルガダ型心電図の検出などが進んできたが、無症候例の中からハイリスク症例をいかにして判別するかは重要な課題である。リスクの層別化については多くの研究が報告されているが、一定の見解が得られていない。今回我々は、ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化における T 波交互現象(TWA)の有用性を検討した。

【方法】2001 年から 2011 年の間に当院を受診したブルガダ症候群連続 45 症例（男性 44 例、平均年齢  $45 \pm 15$  歳）を対象とした。ブルガダ症候群の診断は、Na チャネル遮断薬投与の有無に関わらず典型的な coved 型 ST 上昇（type 1 心電図）が右側胸部誘導（V1-V3 誘導）の 1 誘導以上にて確認され、かつ心室細動の既往、多形性心室頻拍の存在、45 歳未満の突然死の家族歴、coved 型波形の家族歴、プログラム刺激での心室頻拍の誘発、失神、夜間呼吸異常のいずれかを有するものとした。臨床所見、12 誘導心電図、プログラム刺激での心室頻拍の誘発の有無、心室遅延電位、SCN5A 遺伝子変異、V2 誘導および V5 誘導での Time-domain TWA を解析し、心室細動の既往あるいは症候の有無との関連性を検討した。尚、Time-domain TWA の測定には 24 時間ホルター心電図の V2、V5 誘導を用い、modified moving average 法にて解析した。

【結果】45 例中心室細動の既往は 13 例、失神歴は 7 例、家族歴は 12 例であった。プログラム刺激での心室頻拍の誘発は 36 例中 19 例、心室遅延電位陽性は 40 例中 30 例であった。2 例は多発性期外収縮、心房細動のため解析から除外した。TWA 解析可能であった 43 例で TWA 最大値の平均値は V2 誘導で  $48.5 \pm 14.7 \mu\text{V}$ 、V5 誘導で  $47.7 \pm 15.6 \mu\text{V}$  であった。

ROC 解析により心室細動の既往を区別するための TWA カットオフ値を決定した。ROC 曲線下面積は V2 誘導で 0.821、V5 誘導では 0.645 と V2 誘導の有用性が高かった。V2 誘導で  $60 \mu\text{V}$ 、V5 誘導では  $57 \mu\text{V}$  で感度、特異度が最大となり、これをカットオフ値として採用した。

心室細動既往群では、単変量解析で V2 誘導または V5 誘導での TWA 陽性(82% vs. 13%;  $P < 0.001$ )、無投薬下での type 1 心電図(92% vs. 38%;  $P = 0.007$ )が有意に多く、多変量解析でも V2 誘導または V5 誘導での TWA 陽性(OR 7.217; 95% CI 2.503–35.504;  $P = 0.002$ )と無投薬下での type 1 心電図(OR 5.530; 95% CI 1.651–34.337;  $P = 0.020$ )は独立した予測因子であった。V2 誘導または V5 誘導での TWA 陽性が感度 82%、特異度 88%と高いのに比し、無投薬下での type 1 心電図は感度 92%と高いものの特異度が 63%と低かった。加えて、症候の有無に関しては多変量解析で V2 誘導または V5 誘導での TWA 陽性が唯一の独立予測因子であった(OR 2.504; 95% CI 1.199–5.672;  $P = 0.018$ )。

我々は、心室細動予測因子としての TWA の有用性を評価するために前向き研究も行った。追跡期間（平均  $45.2 \pm 37.9$  ヶ月）の間に、45 例中 5 例(11%)に心イベントを認めた。5 例中 3 例は心室細動の既往、残りの 2 例については失神歴があり、いずれも植込み型除細動器が適切作動した。5 例中 4 例で V2 誘導または V5 誘導での TWA が陽性で、TWA 陽性群

でのイベント発生率が有意に高かった(4 of 13 patients [31%] vs. 1 of 30 patients [3%];  $P = 0.01$ )。TWA 陰性群で植込み型除細動器が適切作動した1症例は、37歳男性で失神歴と家族歴のある症例で、プログラム刺激で心室頻拍が誘発され、心室遅延電位陽性、無投薬下で type 1 心電図を呈する症例であった。

【結語】我々は、ブルガダ症候群での心室細動の既往と Time-domain TWA との関連性について初めて報告した。この結果は、非侵襲的な指標である TWA 解析によりブルガダ症候群のリスク層別化がある程度できる可能性を示唆しており大変有用な知見と考える。