

Brugada 症候群の診断と予後

(特別講演)

新 博次*

1992年 Brugada ら¹⁾により安静時の12誘導心電図で右脚ブロックパターンを呈し、複数の右側胸部誘導(V₁~V₃)で心筋梗塞を思わせるST上昇を示し、心室細動発作をきたした8症例が報告された。この心電図学的特徴を有する特発性心室細動は、それ以前に報告された症例²⁾にも認められていたが、Brugadaらはこの心電図学的特徴を有する症例をまとめ、心電図学的所見と心室細動を関連付けた。その後この特異な心電図所見を呈し心室細動を発症すると考えられる患者群は、その報告者の名を付しBrugada症候群と呼ばれるようになった。このBrugada症候群は、いつもその特徴的な心電図所見を呈するわけではなく、時にはその特徴的な心電図所見が正常化することもあり、明確な診断基準は示されていない。また予後については、失神・心肺蘇生の既往のある症候性では再発のリスクが高いこと、無症候性(心電図所見のみ)では予後が比較的良好なことなどが判明している。

I. Brugada症候群の診断

Brugada症候群は、その特異な心電図所見、すなわち不完全右脚ブロック型で右側胸部誘導V₁~V₃

- | | |
|-----------------|--|
| Keywords | <ul style="list-style-type: none">● Brugada症候群● 突然死● 予後● 心電図● ST上昇 |
|-----------------|--|

* 日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科
(〒206-8512 東京都多摩市永山1-7-1)

Diagnosis and prognosis of the Brugada syndrome
Hirotugu Atarashi

でST部分が上昇し(初期の報告では0.1mV以上とされていた)、典型例ではcoved typeといわれるST上昇を示すことで診断される。このcoved typeのST上昇はNaチャンネルブロッカー(I群抗不整脈薬)で顕著になることが知られ、しばしば補助診断法として利用される(図1)³⁾。ST上昇は胸部誘導の電極を頭側にずらし記録するとより顕著になることも参考となる。典型的な心電図所見を示すものの、なんら不整脈を発症しないもの(asymptomatic: 無症候性)も多く、失神ないし心室細動を発症したもの(symptomatic: 有症候性)と区別されるが、無症候

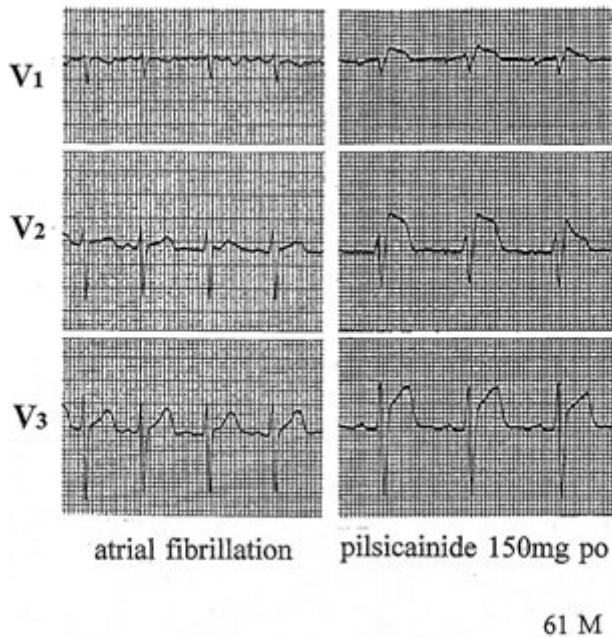


図1 ピルジカイニド150mg単回経口投与による
coved type ST上昇

発作性心房細動停止目的にてピルジカイニド単回経口投与したところV₁～V₃誘導で著明なST上昇が認められた。

〔文献3〕から引用

性であったものが、いつの日か心室細動を発症する可能性も否定できない。その後、有症候性では加算平均心電図で心室遅延電位陽性例が多い⁴⁾ことが報告され高リスク例を鑑別するうえでの参考となる。

1992年のBrugada P, Brugada J¹⁾の報告から6年の後、Chenら⁵⁾によりBrugada症候群の関連遺伝子としてSCN5A変異が報告された。以後、Brugada症候群の診断にこの遺伝子変異を検出する努力がなされたが、その検出率は決して高くない。ヨーロッパでは発端者130例中の遺伝子解析を行った結果、SCN5A変異が検出されたのは28例(22%)であったことが報告されており⁶⁾、我が国においてもその検出率は決して高くない。よって遺伝子診断にも、現状では限界があるようである。2002年11月にヨーロッパ心臓病学会から現状におけるBrugada症候群の診断基準⁷⁾が提言された。典型的なcoved typeのST上昇をみないものはBrugada症候群とはせず、典型的な心電図所見と①室細動の既往、②自然停止す

る多形性心室頻拍、③突然死(<45歳)の家族歴、④家族にcoved typeのST上昇あり、⑤電気生理学的検査で心室細動の誘発、⑥失神ないし夜間の臨終様呼吸、以上6項目のいずれかを有する場合Brugada症候群とすべきとされ、心電図所見のみのものは特発性Brugada型心電図パターンとするとの提言がなされている。心電図所見が非典型的な症例では、Naチャンネルブロッカー負荷により典型的ST上昇を確認することで診断できるとされる。この提言では典型的な心電図所見すなわちcoved typeのST上昇と陰性Tにこだわったものとなっていることに注目したい。しばらくの間は、このヨーロッパ心臓病学会の診断基準を用いるのが妥当であろう。本症候群は、特異的な心電図所見とともに心室細動を発症し突然死をきたす病態を意味すると理解され、心電図所見のみで失神や家族歴のないものを含むか否かについては今後の研究成果を待たねばならない。心電図所見のみの症例は、現状ではBrugada型心電図ないしBrugada様心電図所見としておくべきかもしれない。心電図上、右側胸部誘導でBrugada症候群と同様にR'から引き続くST上昇をきたす症例の存在については、すでに1953年のOsher and Wolff⁸⁾、1954年のEdeiken⁹⁾などにより報告されている。Edeiken⁹⁾は“Elevation of the RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as a probable normal variant”と題し、この心電図学的特徴として、複数の右側胸部誘導で2mm以上のST上昇を示し、誘導記録部位を1.5cm下方にずらし記録するとST上昇は減少ないし消失することを報告している。このなかには、数年間の経過観察がなされた症例もあり、心室細動などの心事故はなかったとされる。これらの報告によるST上昇の特徴は、Brugadaら¹⁾が報告した心室細動を発症する、いわゆるBrugada症候群と心電図学的特徴は同様であることから無症候性Brugada症候群と考えられるが、その後長い間、この特異的な心電図所見を示す突然死の症例が、報告されなかったことに対しては疑問が生ずるところである。

II. Brugada症候群の予後

本症候群の予後について、当初Brugadaら¹⁰⁾は、無症候で同様の心電図所見を示した15例中3例がその後6年間に突然死したことを報告した。その後、多施設での症例集積による報告¹¹⁾で、平均34ヵ月の経過観察期間において心室細動・失神などの既往のある41例中14例(34%)、無症候性であった22例中6例(27%)に不整脈発作を認めたとし、無症候性であっても、高率に不整脈発作が出現するため、積極的な対応が必要であるとの考えを示した。この初期に示された予後調査では、無症候性であっても1/3は2年間で最初の心室頻拍ないし心室細動を発症するとして、積極的に植込み型除細動器の使用が勧められた。我が国でも、多施設共同調査¹²⁾として、右脚ブロック・右側胸部誘導(V_1 , V_2 , V_3)でST上昇を認める症例の前向き調査が1993年から開始され、3年間の追跡調査がなされた。その結果、失神ないし心室細動を有した有症候性Brugada症候群38例の無再発率は67.6%であり、これに対し無症候性の67例では心室細動を発症したものは1例だけであり無再発率は93.4%であった(図2)。すなわち、心電図学的特徴のみを有し心室細動や失神のないものでは、いつ心事故を発症するかを心配しなくてはならないところであるが、当初の報告と異なり、見込みより

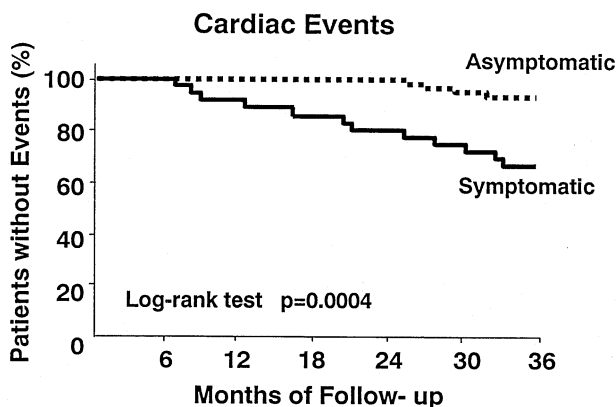


図2 我が国で施行された多施設共同調査の成績(心事故でみた予後)〔文献12)から引用〕

予後が良好であることが報告された。

その後報告されたPrioriら⁶⁾の成績では、無症候性のもは平均33ヵ月の観察期間で心事故を発症したものはなく(0/30例)、症候性であっても心事故発症率は、初期のBrugadaの報告より低率(5/30例:16%)であった。無症候性のもは、予後が比較的良好であることがヨーロッパの調査でも示されたことになる。さらにPrioriら⁶⁾は、電気生理学的検査で、心室細動が誘発された症例とされなかった症例で、その予後に差がないことを示した。すなわち、従来、電気生理学的検査で致死性心室性不整脈の誘発をみた場合、その予後は不良とみなされ、積極的に植込み型除細動器の使用が勧められた。しかし、このような成績から、心室細動誘発が予後規定因子としての意義がなくなるとすれば、今後、電気生理学的検査による誘発試験の必要性が低下することも考えられる。さらに、この報告では、種々の臨床所見から予後規定因子の検討がなされ、失神の既往を有し、心電図で典型的なcoved typeの心電図所見を呈した症例が最も高リスクであるとされた。著者ら¹³⁾は、多施設共同調査で登録された心電図から、 V_1 のS波終末部の遅延(S terminal delay)が、有症候性Brugada症候群に多く認められることに注目し、 V_1 のS波幅(図3)が0.08秒以上を高リスク例の診断基準として提案した。この心電図診断基準は、心室遅延電位とともに非観血的診断法として意味あるものとする。今後、Brugada型心電図をみた場合、い

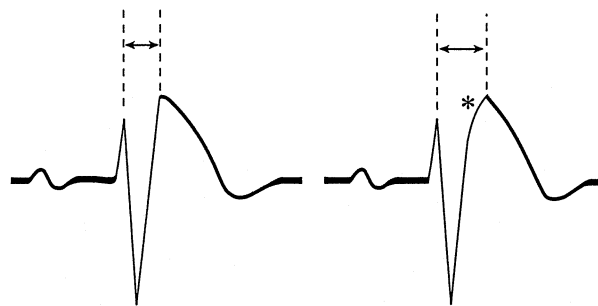


図3 V_1 誘導におけるS波幅の測定

* : S terminal delay〔文献13)から引用〕

かにその症例のリスクを評価するかが問題となる。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Dalla Volta S : Ventricular fibrillation without apparent heart disease : description of six cases. *Am Heart J*, 1989 ; 118 : 1203 ~ 1209
- 3) 新 博次 : Brugada症候群の疫学. 呼と循, 2001 ; 49 : 415 ~ 420
- 4) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T : Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome : insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1628 ~ 1634
- 5) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296
- 6) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 7) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA, for the Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1648 ~ 1654
- 8) Osher H, Wolff L : Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci*, 1953 ; 226 : 541 ~ 545
- 9) Edeiken J : Elevation of the RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as a probable normal variant. *Am Heart J*, 1954 ; 48 : 331 ~ 339
- 10) Brugada J, Brugada P : Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 325 ~ 331
- 11) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V₁ through V₃ : a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 1998 ; 97 : 457 ~ 460
- 12) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads. Japanese registry of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 13) Atarashi H, Ogawa S, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10