

Brugada 症候群の診断とリスク評価

森田 宏* 永瀬 聡* 西井伸洋* 伴場主一*
渡邊敦之* 谷 義則* 中村一文* 森田(竹中)志保*
草野(福島)研吾* 江森哲郎* 松原広己* 大江 透*

Brugada 症候群は心室細動発作を繰り返し、植込み型除細動器治療を施行しなければ予後不良である。一方、検診などでまったく症状のない典型的な Brugada 型心電図を示す症例の取り扱いについては、十分な統一見解がない状態である。無症候性の症例では発症率が比較的 low、特に欧米に比べると我が国では年間 0.5% 程度の発症率を示している報告が多い。しかし心室細動を発症する症例が確実に存在し、リスク評価を行う必要がある。我々の施設ではピルジカイニド負荷、加算平均心電図、電気生理学的検査、遺伝子検索を行い、リスク評価を行っている。発症したものではこれら検査で異常を示すものが高頻度に認められるため同様な性質を有する無症候性症例でも同様な電気生理学的基質が存在すると考えられるが、同様の検査所見は無症候性症例の 3~4 割に認められ、ハイリスク群を捉えるためには今後も詳細な検討が必要と考えられた。

I. はじめに

1992年に Brugada らが報告して以来¹⁾10年が経過し、Brugada 症候群について様々な知見が得られてきた。長期予後に関しても Brugada ら²⁾と Priori ら³⁾

が多数例で報告している。いずれも失神発作ないし心肺蘇生の既往がある場合で、Brugada 型心電図を示すものは植込み型除細動器を用いなければ予後不良という点で共通している。無症候性症例では Brugada らは 27 ヶ月の経過観察期間に新規発症が見られ、電気生理学的検査による心室細動の誘発を予後予測因子として重視している。Priori らは典型的な心電図を示すと、危険性が高く、電気生理学的検査は予後予測としては有用性がないとしている。典型的な Brugada 型心電図を呈し、失神や心停止の既

Keywords

- Brugada 症候群
- ピルジカイニド
- 電気生理学的検査

* 岡山大学大学院医歯学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山市鹿田町 2-5-1)

Diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome

Hiroshi Morita, Satoshi Nagase, Nobuhiro Nishii, Kimikazu Banba, Atsuyuki Watanabe, Yoshinori Tani, Kazufumi Nakamura, Shiho Morita-Takenaka, Kengo Fukushima-Kusano, Tetsuro Emori, Hiromi Matsubara, Tohru Ohe

往がある場合はハイリスクとなるが、SCN5Aの変異、薬剤負荷、家族歴は予測因子とならず、電気生理学的検査の結果については意見が分かれています。我が国では有症候性Brugada症例で植込み型除細動器の絶対的適応は十分に認知されているが、検診や偶発的に見つかる無症候性症例の検査、治療方針は十分に定まっていない。諸外国のデータに比べ、我が国でのBrugada型心電図を示す無症候性症例の予後については前向き研究を行った3～5年の短期予後^{4)～6)}、および後ろ向き研究による長期予後⁷⁾とも比較的良好で、0～0.5%/年程度の発症率である。しかし検診で見つかる無症候性症例は全人口の0.1～0.3%とされ、全例に電気生理学的検査、除細動器治療を行うことは経済的にも労力的にも不可能であり、Brugada型心電図の診断基準の設定、ハイリスク群の予測因子について十分な検討が必要である。我々の施設ではBrugada型心電図の診断基準を設け、リスク評価として薬剤(ピルジカイニド)負荷、加算平均心電図、電気生理学的検査、家族歴調査(遺伝子検索)を行っている⁸⁾。

II. 対 象

Brugada型心電図を呈する65例で(男性64例、女性1例)、平均年齢は47±12歳であった。Brugada型心電図の診断基準は(1)late r'波高>0.2mV、(2)ST上昇(J点)>0.1mV、(3)Coved型・saddle back型ST上昇と定義し、無症状のものは55例、失神ないし心室細動の既往を有するものは10例であった。ピルジカイニド負荷(65例)、加算平均心電図(65例)、

電気生理学的検査(57例)を施行した。詳細な家族歴調査は全例で行い遺伝子検索はSCN5Aの解析を5例で行った。各症例で検査前にインフォームドコンセントを得た。

III. 方 法

ピルジカイニド負荷は150mg単回経口投与(18例)、1mg/kg静注(47例)を施行した。心電図記録は負荷前と、内服後90～120分で記録を行い、静注は静注終了後3～5分で行った。右側胸部誘導のSTレベル(J点)を測定し、その他、心室性不整脈の発生、T波交代現象の出現について検討した。ピルジカイニド負荷により誘発されたST上昇の増強は+0.1mVを越えるものを陽性とした。

加算平均心電図はART社製1200EPXを用い記録を行った。QRS幅、QRS終末部から40msec以内での心室脱分極波の振幅(RMS40)、QRS終末部で40μV以下の振幅の持続時間(LAS40)について検討を行い、RMS40<20μV、LAS40>38msecの2項目を満たす場合をlate potential(遅延電位)陽性と判定した。

電気生理学的検査は右室心尖部、右室流出路(自由壁・中隔側)、左室後側壁に電極カテーテルを配置して、基本周期600msecおよび400msecで各部位より連続刺激(270bpm以下)、早期刺激(三連刺激まで、連結期180msec以上)で誘発を行った。持続する多形性心室頻拍や心室細動が誘発された場合を陽性とした。

表1

		All Case	Symptomatic	Asymptomatic
ST level				
V1 Control	(mV)	0.13 ± 0.07	0.14 ± 0.07	0.13 ± 0.07
Pilsicainide	(mV)	0.25 ± 0.15	0.26 ± 0.13	0.25 ± 0.16
V2 Control	(mV)	0.26 ± 0.12	0.26 ± 0.15	0.26 ± 0.12
Pilsicainide	(mV)	0.59 ± 0.32	0.52 ± 0.28	0.61 ± 0.33
Signal Average Electrogram				
f-QRS	(ms)	116.7 ± 11.9	125.8 ± 14.0	115.2 ± 10.9
LAS40	(ms)	41.6 ± 10.4	47.5 ± 11.1	40.6 ± 10.1
RMS40	(μV)	17.2 ± 9.5	11.0 ± 5.9	18.2 ± 9.7

IV. 結 果

1. ピルジカイニド負荷(表1)

ピルジカイニド投与で65例中55例(85%)の症例でST上昇が見られ、有症候性のもものでは100%、無症候性では84%であった。ピルジカイニド投与後に心室性不整脈は10例(15%)で見られ、4例では多形性心室頻拍を認めた。T波交代現象は7例(11%)で認められ、心室性不整脈の発生と関連していた。心室性不整脈およびT波交代現象は有症候性症例で高頻度に認められた。

2. 加算平均心電図

加算平均心電図は63%で陽性で、有症候性症例で陽性率は100%、無症候性症例で56%であった。遅延電位は一定ではなく、日差変動を認める例があった。

3. 電気生理学的検査

電気生理学的検査では22例(34%)に心室細動ないし多形性心室頻拍が誘発され、誘発率は有症候性症例で50%、無症候性症例で37%であった。誘発

の期外刺激数は単発刺激が3例、二連刺激が18例、三連刺激が1例であった。誘発部位は右室心尖部が3例、右室流出路自由壁が14例、右室流出路中隔が9例で、左室で誘発された症例はなかった。

無症候性症例では電気生理学的検査で心室細動が誘発される症例は安静時のV₂のST上昇、ピルジカイニド負荷後のST上昇の増強の程度、加算平均心電図と関連が見られた。電気生理学的検査による心室細動誘発は①安静時STレベル(V₂)>0.15mVで感度100%、特異度21%、②ピルジカイニド投与後のST上昇増強(V₂)>0.1mVで感度100%、特異度54%、③加算平均心電図陽性(RMS40<20msec, LAS40>38μV)では感度92%、特異度64%であった。この①~③をすべて満たす場合、電気生理学的検査時の心室細動誘発予測の感度、特異度とも良好となった(感度92%、特異度89%、図1)。

4. 家族歴

55歳未満の突然死やBrugada症候群の家族歴を有するものは67例中15例(22%)に見られ、有症候性で70%の症例で、無症候性で9%の症例で認められ

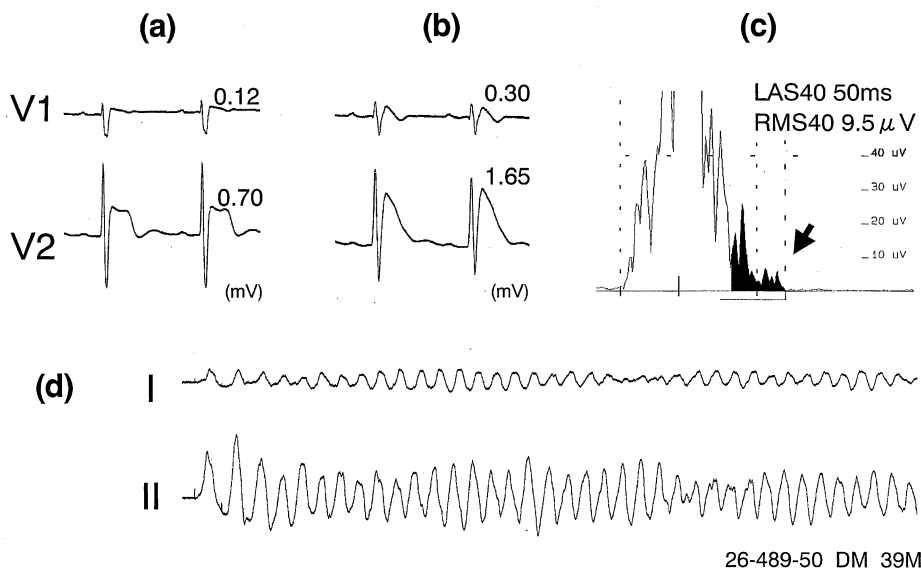


図1 無症候性症例での各種検査所見

ピルジカイニド負荷前(a)ではsaddle back型ST上昇を示しているが、ピルジカイニド投与により著明なcoved型のST上昇を認めた(b)。加算平均心電図で遅延電位を認め(c)、電気生理学的検査で右室流出路(自由壁側)からの二連早期刺激で心室細動が誘発された(d)。

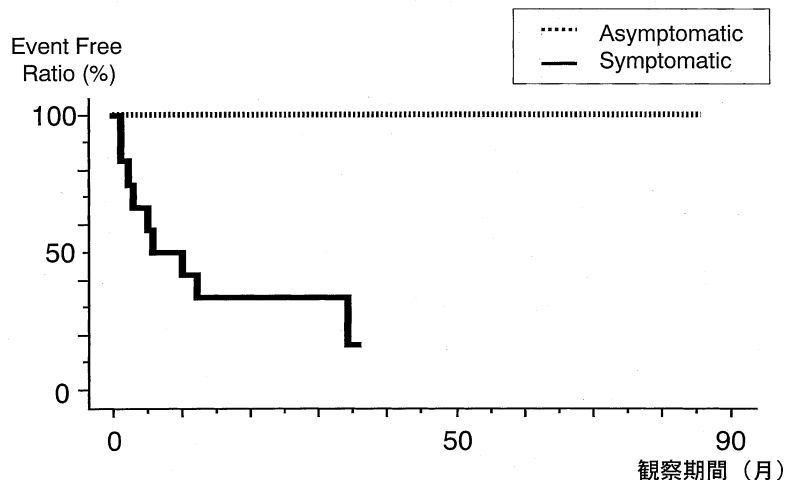


図2 無症候性症例，有症候性症例での予後曲線

無症候性症例(破線)，有症候性症例(実線)の予後曲線を示す。有症候性症例では診断確定後，失神発作(ないし心室細動)が高頻度に再発しているが，無症候性症例では発作の出現は見られない。

た。SCN5Aの遺伝子解析は5例で施行したが遺伝子異常は検出されなかった。

5. 予後および治療(図2)

無症候性症例で 34 ± 25 ヵ月の平均観察期間(1～87ヵ月)で新規発症は見られなかった。電気生理学的検査で心室細動が誘発された症例の7例で植込み型除細動器の治療を行っているが，除細動器のモニタリングでも心室性不整脈の発生は見られていない。

有症候性症例では 47 ± 41 ヵ月の平均観察期間(1ヵ月～145ヵ月)の観察期間で60%の症例で診断確定後1年以内に心室性不整脈による除細動器作動が見られた。

V. 考 察

Brugada症候群の長期予後の報告として海外では，Brugadaら²⁾，Prioriら³⁾の報告があり，相違点についてははじめに述べたとおりである。無症候性症例の予後についてはいずれも典型的なBrugada型心電図を呈しているものは発症するリスクが高いとしている。我が国の報告では無症候性症例は比較的予後良好で，各報告を合わせると年間0.5%程度の発症率を示している^{4)~7)}。海外と日本のデータの相

違点としては患者層が日本は検診でBrugada型を指摘された無症候性症例を多く含んでいること，海外のデータではBrugada症候群患者の家系の者を多く含むという特徴があり，予後に関して影響を与えている可能性がある。予後の問題は無症候性症例をどのように扱うかという問題に直結しており，我が国のデータでの長期の前向き研究が必要と思われる。有症候性症例では①ST上昇が著明，②ピルジカイニド投与でST上昇が増強，③加算平均心電図の陽性率が高い，④電気生理学的検査で心室細動が高頻度に誘発されることから，無症候性症例でも同様の性質を有するものは有症候性症例と同等の不整脈基質を有していると考えられる。しかしながら，有症候性症例でもこれらの指標をすべて満たすわけではなく，ピルジカイニドは大多数の無症候性症例のSTレベルを増強し，3～4割の症例で電気生理学的検査によって心室細動が誘発されるため，無症候性症例のハイリスク群を抽出するにはいまだ不十分と思われる。このため心電図，薬剤負荷，加算平均心電図⁹⁾，電気生理学的検査^{10)~12)}以外にも，詳細な心電図波形の検討¹³⁾や自律神経解析¹⁴⁾，体表面電位図¹⁵⁾，¹⁶⁾等が行われているが，長期的な予後予測因子となり

うるかどうかは不明である。ピルジカイニド投与後に、心室性不整脈の発生やT波交代現象は有症候性症例で高頻度に認められ、今後、予後予測因子の一つの指標となる可能性も考えられる。

以前より我々の施設ではピルジカイニド負荷、電気生理学的検査、家族歴調査(遺伝子検索)によりBrugada症候群のリスク評価を行ってきた^{4), 8)}。Level I : Naチャンネル遮断薬でST不変, Level II : Naチャンネル遮断薬でST上昇が増強, Level III : 電気生理学的検査で心室細動が誘発, Level IV : 突然死の家族歴や遺伝子異常の存在, Level V : 原因不明の失神または心肺停止の既往があるものとし, Levelが進むほど危険性が高いとしているが、無症候性での頻度はLevel Iが19%, IIが45%, IIIは32%, IVが4%といった割合で、無症候性のもので発症率が低いことを併せて考えると、この指標のみではハイリスク群の鑑別は困難で、今後長期的な経過観察と、心室細動をきたす症例での特異的な検査所見を探していく必要があると考えられる。また電気生理学的検査による心室細動の誘発はSTレベル、ピルジカイニド負荷、加算平均心電図で予測が可能であるが、長期的な予後に関しては今後の検討が必要と思われる¹⁷⁾。

〔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) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 3) 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
- 4) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T : Relatively Benign Clinical Course in Asymptomatic Patients with Brugada-Type Electrocardiogram without Family History of Sudden Death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 2 ~ 6
- 5) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 6) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 771 ~ 774
- 7) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram : a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 765 ~ 770
- 8) 森田 宏, 永瀬 聡, 原岡佳代, 藤尾榮起, 久松研一, 森田志保, 垣下幹夫, 中村一文, 草野研吾, 江森哲郎, 松原広己, 大江 透 : Brugada症候群の不整脈の予知. *心電図*, 2003 ; 23 : 159 ~ 167
- 9) 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 Non-invasive Markers in Identifying Patients at Risk in the Brugada Syndrome : Insight into Risk Stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1628 ~ 1634
- 10) Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J : Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 1004 ~ 1007
- 11) Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, Bruns HJ, Witte A, Milberg P, Borggrefe M, Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W : Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome. Yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1394 ~ 1401
- 12) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 373 ~ 379
- 13) Atarashi H, Ogawa S : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10
- 14) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtsuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic

- ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277 ~ 2285
- 15) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome. Clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 396 ~ 404
- 16) Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W : Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 742 ~ 749
- 17) Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. Prediction of induction of ventricular fibrillation by noninvasive methods. *Circ J*, 2003 ; 67 : 312 ~ 316