

Brugada 症候群のリスク評価

萩原誠久* 網代洋一* 長崎陽子* 藤森完一*
谷崎剛平* 梶本克也* 松田直樹* 庄田守男*
笠貫 宏*

器質的心疾患がないにもかかわらず心室細動によって突然死をきたす“特発性心室細動(idiopathic ventricular fibrillation ; IVF)”のなかでV₁からV₃のST上昇と右脚ブロックパターンを示す一群はBrugada症候群とよばれている。本研究ではBrugada症候群におけるリスク評価を明らかにするために、臨床症状、突然死の家族歴、I群薬による薬物負荷試験、電気生理学的検査(EPS)による心室細動(VF)の誘発性、心筋Na⁺チャンネル(SCN5A)変異およびlate potential(LP)と不整脈イベントとの関連性を検討した。対象は典型的なBrugada型心電図波形を呈する35例(有症候性22例と無症候性13例)である。有症候性例における各指標の陽性率は、家族歴8/22例(36%)、薬物負荷14/14例(100%)、EPS誘発12/19例(63%)、SCN5A変異4/21例(19%)およびLP陽性20/22例(91%)であった。一方、無症候性例における各指標の陽性率は、31%、100%、67%、31%および54%であり、今回の検討項目では、有症候性例と無症候性例との間に有意差を認める指標はLPのみであった。

I. はじめに

心室細動(VF)や原因不明の失神発作の既往を有する、有症候性Brugada症候群の予後は不良で、再

Keywords

- Brugada症候群
- SCN5A変異
- リスク層別化

*東京女子医科大学附属日本心臓血管研究所循環器内科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1)

発率も約30~40%の頻度と考えられている^{1), 2)}。一方、上記の症状を伴わない、いわゆる、無症候性Brugada症候群は検診例でも0.1~0.3%の頻度で認められる^{3), 4)}。このような症例では、Brugadaら⁵⁾が当初、提唱していたよりも予後は良好であるとの報告が多く認められる^{3), 4)}。有症候性Brugada症候群の治療に関しては、植込み型除細動器(ICD)のみが用いられているが、無症候性Brugada症候群におけるICD植込みの適応決定は臨床上、きわめて重要な

Risk stratification of arrhythmic events in patients with Brugada syndrome

Nobuhisa Hagiwara, Youichi Ajiro, Yoko Nagasaki, Kanichi Fujimori, Gouhei Tanizaki, Katsuya Kajimoto, Naoki Matsuda, Morio Shoda, Hiroshi Kasanuki

課題と考えられる。従来の報告では、Brugada症候群の予後予測因子として、症状以外に突然死の家族歴、電気生理学的検査(EPS)によるVFの誘発性、I群薬によるST上昇の増強またはNa⁺チャネル遺伝子(SCN5A)変異の有無が検討されてきたが、実際にこれらの検査の有用性に関しては十分に評価されていない。本研究の目的は、Brugada型波形を呈する症例において、これらの諸検査の予後予測に対する有用性を検討し、Brugada症候群のリスク評価を明らかにすることである。

II. 対象および方法

対象は典型的なBrugada型心電図波形を呈した35例(男性34例)で、有症候性22例(全例男性、平均年齢44 ± 14歳)、無症候性13例(男性12例、平均年齢49 ± 12歳)である。これらの症例に関して、臨床症状、家族歴、I群薬による薬物負荷試験、電気生理学的検査によるVF誘発性、SCN5A変異の有無および加算平均心電図によるlate potential(LP)の検出とリスクに関して検討した。

III. 結果(表1)

1. 臨床症状

有症候性Brugada症候群22例中15例(68%)は心臓蘇生歴があり、原因不明の失神は7例(32%)で認められた。発作回数は平均5.7 ± 5.9回(1~25回)であった。有症候性22例にはすべてICD植込みを施行

表1 有症候性および無症候性Brugada症候群における各種検査項目の比較

	有症候性 n (%)	無症候性 n (%)	P値
男性	22/22 (100)	12/13 (92)	NS
家族歴	8/22 (36)	4/13 (31)	NS
薬物負荷(Ic群薬)	14/14 (100)	6/6 (100)	NS
SCN5A変異	4/21 (19)	4/13 (31)	NS
EPS誘発率	12/19 (63)	4/6(67)	NS
加算平均心電図(LP)	20/22 (91)	7/13 (54)	P=0.01
ICD植え込み	22/22 (100)	4/13 (31)	

した(1990年1月~2002年6月)。

2. 家族歴

35症例中12例(34%)に突然死の家族歴を認めた。しかし、有症候性例(22例中8例, 36%)と無症候性例(13例中4例, 31%)の両群間に有意差は認められなかった。

3. 薬物負荷試験

今回の検討では主にピルジカイニドによるST上昇の増悪を検討した。しかし、有症候性14例中14例(100%)および無症候性6例中6例(100%)の全例がピルジカイニドにより2mm以上のST上昇を示し、薬物負荷試験陽性率は両群間に有意差を認めなかった。

4. 電気生理学的検査(EPS)

EPSは有症候性19例および無症候性6例で施行した。右室心尖部および流出路から3連発までの早期刺激とburst刺激を加えてVFの誘発性を検討した。誘発率は有症候性で12例(63%)に対して、無症候性では4例(67%)と、有意差は認められなかった。

5. 心筋Na⁺チャネル変異

心筋のNa⁺チャネルをコードするSCN5Aの変異は、有症候性21例、無症候性13例において検索し、8家系で5種類の新しいSCN5A変異が確認された(8/34例, 23.5%)。SCN5A変異は有症候性で4例(19%)、無症候性にも4例(31%)で確認され、Na⁺チャネル変異に関しても両群間に有意差が認められなかった。

6. Late potential (LP)

LPはCorazonix社製Predictor[®]を用いて、fQRSdが114msec以上、RMS40が20 μV以下、LAS40が38msec以上の3項目のなかで、2項目以上を満たす場合をLP陽性とした。有症候例でのLP陽性は20/22例(91%)、無症候性例7/13例(54%)であり、今回の検討項目ではLPのみが有症候性例と無症候性例の間で有意差を示した(p = 0.01)。

IV. 考 察

無症候性Brugada症候群に関しては、Brugada型

心電図所見を示し、心室細動や失神の既往はないが突然死の家族歴を有しEPSによって多形性心室頻拍またはVFが誘発される場合にはICD植込みが推奨されている。しかし、無症候性Brugada症候群の予後規定因子としての家族歴の存在、またはEPSによるVFの誘発性等の有用性に関しては、いまだに十分に評価されていない。Prioriら²⁾は、突然死の家族歴を有する症例は130例中26例(20%)に認められたと報告している。しかし、突然死の家族歴を有する症例の心停止に関する感度は22%、特異度は65%であり、必ずしもよい指標とはいえない。また、EPSによる誘発性に関しても、感度66%、特異度34%と、予後予測としての有効性は低いことが報告されており、同様の結果はKandaraによっても報告されている⁶⁾。一方、BrugadaらはBrugada波形を呈する症例で、EPSによって持続性心室性不整脈が誘発された症例は、誘発されない症例と比較して、経過中の不整脈イベントが有意に高かったと報告している(イベント率17% vs. 2%)¹⁾。今回の我々の検討では、突然死の家族歴、EPSによるVF誘発率は有症候性と無症候性Brugada症候群の両群間で有意差は認められず、Prioriらの報告のごとく、必ずしもよい予後指標とはならない可能性が考えられた。

I群薬による薬物負荷試験の有用性に関しても、いまだに一定した見解が得られていない。Brugadaらは、Na⁺チャネルの遺伝子変異を有する症例では、全例で負荷試験陽性を示したと報告している⁷⁾。一方、Prioriらは遺伝子変異を有する症例でも、負荷陽性を示した症例は約15%であり、予後指標に関しても、薬物負荷試験陽性所見の陰性適中率は95%と高いが、陽性適中率は7.9%であったと報告している²⁾。我々の施設では、主にピルジカイニドを用いて薬物負荷試験を行ったが、今回の症例では有症候性、無症候性ともに、全例が負荷試験陽性を示したため、有効な予後予測因子とはなりにくいと考えられた。

遺伝子異常に関して、Prioriらによる報告ではBrugada症候群における心筋Na⁺チャネル(SCN5A)

の変異症例は130症例中28例(22%)で確認されている²⁾。SCN5A変異の予後指標に関しては、陰性適中率は87%と高いが、やはり陽性適中率が8.3%と低いことが報告されている。今回の我々の症例では34症例中8例(24%)で変異が確認されたが、有症候性4例(19%)、無症候性も4例(31%)と、両群間に有意差は認められなかった。したがって、SCN5A変異はBrugada症候群の病因診断としては非常に重要な所見であるが、予後予測因子としての有効性は低い可能性が示唆された。

したがって、今回の我々の検討では、家族歴、薬物負荷試験、EPSによる誘発性およびSCN5A変異の各因子は、有症候性Brugada症候群と無症候性Brugada症候群の両群間で有意差が認められず、予後予測因子としての有効性が低い可能性が示唆された。一方、加算平均心電図によるLP検出の有用性に関しては、非侵襲的検査のなかでTWAやQT dispersionと比較してLPの検出率がBrugada症候群の予後指標として重要であると報告されている⁸⁾。今回の検討では、有症候性例におけるLP陽性率91%に対して、無症候性例は54%(p=0.01)と唯一、両群間で有意差が認められ、予後指標として重要な所見と考えられた。

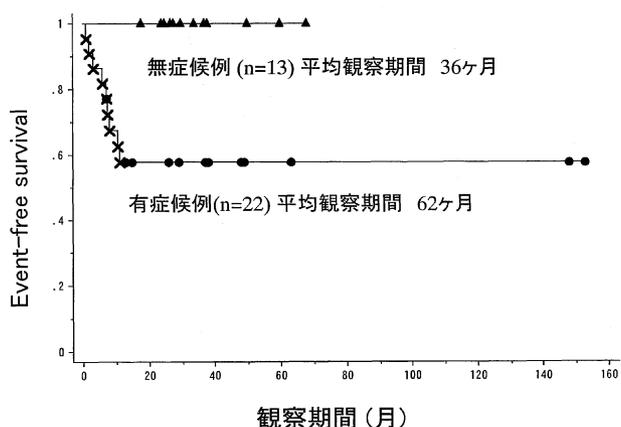


図1 有症候性および無症候性Brugada症候群の予後図中の▲は無症候性例(13例)を、●は有症候性例(22例)を示している。無症候性例では平均36ヵ月の観察期間中に不整脈イベントは認められていない。有症候性例では平均62ヵ月の観察期間中に×で示した9例(41%)でICDの作動が確認された。

有症候性Brugada症候群と無症候性Brugada症候群の経過観察期間中におけるイベントを図1に示したが、現在までに有症候性例では平均62ヵ月の経過観察中に9例(9/22例, 41%)で不整脈イベント(ICD作動)が確認されている。特に心肺蘇生の既往がある症例は、15例中8例(53%)でICD作動が確認されており、失神発作のみが確認されている症例(1/7例, 14%)と比較しても、有意に不整脈の再発が多い傾向を示した。しかし、無症候性13例の予後に関しては、平均観察期間36ヵ月中にはイベントが認められていない。

今回の我々の検討項目では、VFや失神発作等の臨床症状およびLP陽性所見のみが予後予測因子として重要である可能性が示唆されたが、ICD植込みの適応基準として考慮されている項目、すなわち、家族歴、EPSによるVFの誘発性、SCN5A変異および薬物負荷試験等は予後指標とはなりにくい可能性が考えられ、Prioriらの報告を支持する結果とも考えられた。

V. 総括

今回の我々の検討では、典型的なBrugada型心電図を呈する有症候性例は、予後不良であり、経過観察中の不整脈イベントも41%と高い再発率が確認された。しかし、症状を伴わない無症候性例では、現在までの経過中に不整脈イベントは認められず、良好な経過を示した。しかし、Brugada症候群の不整脈イベントは数年後に認められることもあり、今後も慎重な経過観察が必要と考えられる。また、今回の諸検査項目の検討では、有症候性例と無症候性例の両群間で有意差を示す有用な指標は加算平均心電図によるLPの検出のみであったが、今後は他の指標に関しても有用性を検討する必要があると考えられた。

〔文 献〕

- 1) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 仁禮 隆, 日吉康長, 渋谷浩孝, 山田智広, 笠貫 宏 : 心電図スクリーニングによるBrugada症候群検診の有用性. *心電図*, 2002 ; 22 : 104~110
- 5) 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
- 6) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1799~1805
- 7) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P : Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000 ; 101 : 510~515
- 8) 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