

# J-IVFS登録症例の検討. Brugada型心電図の薬剤負荷試験—臨床症状, 心事故発生との関連—

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

横山泰廣\*<sup>1</sup> 高木雅彦\*<sup>2</sup> 相原直彦\*<sup>3</sup> 青沼和隆\*<sup>4</sup>  
平岡昌和\*<sup>5</sup>

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録されたブルガダ症候群 216 例のうち, プルジカイニド静注による I 群薬負荷試験が施行された 89 例(年齢  $51.2 \pm 15.2$  歳, 男性 87 例, 有症候性 44 例)の試験結果と臨床症状, 心事故発生との関連を調査した. プルジカイニド負荷試験陽性の判定は type 1 心電図への変化をヨーロッパ心臓病学会(ESC)基準, type 1 心電図への変化または J 波高のさらなる上昇  $\geq 2$  mm を J-IVFS 基準とした. J-IVFS 基準は ESC 基準より多くの有症候性例を検出し, 心事故発生例も多く検出する傾向にあった. 有症候性例をより多く検出する J-IVFS 基準の方がブルガダ症候群の心電図診断を補助する I 群薬負荷試験の判定に適していると考えられる. また, I 群薬負荷試験を行い type 1 心電図への変化を認めない場合でも, J 波高がさらに  $\geq 0.2$  mV 上昇し, 有症候性であるブルガダ型心電図症例は慎重な経過観察が必要である.

**Keywords** ● Brugada 症候群  
● 薬剤負荷試験

\*1 横須賀共済病院循環器センター内科

(〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通1-16)

\*2 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

\*3 国立循環器病センター内科心臓部門

\*4 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器病態  
医学

\*5 厚生労働省労働保険審査会

## I. はじめに

特発性心室細動研究会(J-IVFS)では, ヨーロッパ心臓病学会(ESC)の心電図タイプ分類<sup>1)</sup>に関わらず, ブルガダ症候群が疑われcoved型またはsaddle-back型ST形状を認める症例のデータ集積を継続している. また, I 群薬負荷試験については J 波高のさらなる上昇  $\geq 0.2$  mV も陽性所見としている.

本研究では J-IVFS 登録データから I 群薬負荷試験を施行した症例の判定結果と臨床症状, 心事故発生

*J-IVFS registry data investigation. Pharmacological challenge test in patients with Brugada syndrome -Relative to clinical presentation and cardiac events-*

*Yasuhiro Yokoyama, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka*

との関連を調査し、I群薬負荷試験の意義について検討した。

## II. 方 法

J-IVFSに登録されたブルガダ症候群216例のうち、ピルジカイニド静注によるI群薬負荷試験が施行された89症例を対象とした。その他のI群薬による負荷試験例、右脚ブロック、心房細動症例は今回の検討から除外した。平均年齢は $51.2 \pm 15.2$ 歳、87例(97.8%)が男性であった。有症候性は44例(49.4%)、無症候性は45例(50.6%)であった。有症候性例は27例に失神、17例に心室細動または心臓突然停止の既往があった。ピルジカイニドの平均静注量は $50.4 \pm 13.0$  mgだった。ピルジカイニド静注前後の心電図指標として、 $V_2$ 誘導のST形状、J波高、r-J間隔、r-T top間隔、r-T end間隔、T top波高を計測した<sup>2)</sup>。その際、患者背景を知らされていない3名の循環器専門医が計測を行い、その平均値を計測値とした。ST形状は2名以上の結果が一致したものを採用した。ST形状はcoved型、saddle-back型に分類し、それら以外の異常はundecided型とした。ピルジカイニド負荷試験陽性の判定はtype 1への変化をESC基準、type 1への変化またはJ波高のさらなる上昇 $\geq 2$  mmをJ-IVFS基準とした。ピルジカイニド負荷試験結果と臨床症状の関連を後向きに、心事故発生との関連を前向きに検討した。心事故は心室細動の出現、または心臓突然死と定義し、1年ご

との経過追跡フォームで発生の有無を確認した。心事故発生日の正確な情報収集が完了していないため、本研究では生存分析は行っていない。経過追跡フォームは53例(59.6%)が回収され、平均観察期間 $33.5 \pm 12.3$ カ月の間に13例に心事故発生を認めた(心室細動12例、心臓突然死1例)。心事故発生を認めた全例が有症候性例であった。

## III. 結 果

### 1. 有症候性例、無症候性例の患者背景の比較

有症候性群は無症候性群より有意に若かったが( $48.0 \pm 15.5$ 歳 vs  $54.8 \pm 14.2$ 歳,  $p < 0.05$ )、性別(男性比率98% vs 97%)、心臓突然死の家族歴(22.7% vs 13.3%)、電気生理検査(EPS)による心室細動の誘発性(79.4% vs 76.9%)に有意差はなかった。自然発生のtype 1心電図は有症候性例で23例(52.3%)、無症候性例で19例(42.2%)に認めたが、両群間で有意差はなかった。

### 2. 心電図計測指標の変化

ピルジカイニド負荷後にJ波高は有意に増加し、Ttop波高は有意に減少した。r-J間隔、r-Ttop間隔、r-T end間隔は有意に延長し、これらを先行RR間隔で補正した値についても同様であった(表1)。

負荷前のJ波高は無症候性例が有症候性例より有意に高値であった(表2)。有症候性例、無症候性例の間で負荷後の計測指標に有意差を認めず(表3)、負荷前後の変動値にも有意差はなかった(表4)。

表1 ピルジカイニド負荷前後の心電図計測指標

	前	後	p値
J波高 (mV)	$0.31 \pm 0.19$	$0.55 \pm 0.32$	$<0.0001$
Ttop 波高 (mV)	$0.41 \pm 0.31$	$0.29 \pm 0.43$	$<0.001$
r-J間隔 (sec)	$0.107 \pm 0.015$	$0.130 \pm 0.022$	$<0.0001$
r-J間隔/RR <sup>1/2</sup>	$0.115 \pm 0.019$	$0.140 \pm 0.027$	$<0.001$
r-Ttop間隔 (sec)	$0.289 \pm 0.037$	$0.311 \pm 0.050$	$<0.001$
r-Ttop/RR <sup>1/2</sup>	$0.308 \pm 0.032$	$0.335 \pm 0.068$	$<0.001$
r-Tend間隔 (sec)	$0.387 \pm 0.040$	$0.413 \pm 0.050$	$<0.0001$

表2 ピルジカイニド負荷前の有症候性例，無症候性例の心電図計測指標

負荷前	有症候性例	無症候性例	p値
J波高 (mV)	0.25 ± 0.10	0.36 ± 0.23	< 0.01
T top 波高 (mV)	0.43 ± 0.05	0.40 ± 0.32	n.s.
r-J 間隔 (sec)	0.109 ± 0.016	0.105 ± 0.014	n.s.
r-J 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.117 ± 0.020	0.113 ± 0.018	n.s.
r-T top 間隔 (sec)	0.290 ± 0.040	0.288 ± 0.035	n.s.
r-T top 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.309 ± 0.036	0.306 ± 0.028	n.s.
r-T end 間隔 (sec)	0.390 ± 0.040	0.385 ± 0.041	n.s.
r-T end 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.416 ± 0.036	0.410 ± 0.033	n.s.

表3 ピルジカイニド負荷後の有症候性例，無症候性例の心電図計測指標

負荷後	有症候性例	無症候性例	p値
J波高 (mV)	0.50 ± 0.25	0.61 ± 0.36	n.s.
T top 波高 (mV)	0.28 ± 0.42	0.31 ± 0.44	n.s.
r-J 間隔 (sec)	0.134 ± 0.024	0.126 ± 0.018	n.s.
r-J 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.144 ± 0.030	0.136 ± 0.023	n.s.
r-T top 間隔 (sec)	0.315 ± 0.052	0.301 ± 0.048	n.s.
r-T top 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.343 ± 0.057	0.327 ± 0.077	n.s.
r-T end 間隔 (sec)	0.419 ± 0.052	0.407 ± 0.047	n.s.
r-T end 間隔/RR <sup>1/2</sup>	0.457 ± 0.056	0.447 ± 0.051	n.s.

表4 ピルジカイニド負荷前後の計測指標の変動値

	有症候性例	無症候性例	p値
Δ J波高 (mV)	0.25 ± 0.24	0.24 ± 0.23	n.s.
Δ T top 波高 (mV)	- 0.19 ± 0.40	- 0.13 ± 0.35	n.s.
Δ r-J1 間隔 (sec)	0.025 ± 0.021	0.022 ± 0.017	n.s.
Δ r-T top 間隔 (sec)	0.025 ± 0.051	0.020 ± 0.053	n.s.
Δ r-T end 間隔 (sec)	0.030 ± 0.046	0.023 ± 0.049	n.s.

### 3. ピルジカイニド負荷試験の判定結果

ESC基準陽性が37例，陰性が52例，J-IVFS基準陽性が58例，陰性が31例であった。ESC基準陽性例の負荷後のST形状は当然全例がcoved型であり，J波高は0.38 ± 0.25 mV増加した。J-IVFS基準陽性例の負荷後のST形状はcoved型37例，saddle-back

型19例，undecided型2例であり，J波高はそれぞれ0.38 ± 0.25mV，0.33 ± 0.15mV，0.24 ± 0.01mV増加したが，3群間のJ波高増加に有意差は認めなかった。

### 4. ピルジカイニド負荷試験と臨床症状の関連

ESC基準陽性の37例は17例が有症候性，20例が無症候性であり，ESC基準陰性の52例は27例が有

表5 ESC基準, J-IVFS基準の判定結果と臨床症状

	有症候性	無症候性		
ESC陽性	17	20	37	感度 38.6%
ESC陰性	27	25	52	特異度 55.6%
	44	45	89	陽性的中率 45.9%
				陰性的中率 48.1%

  

	有症候性	無症候性		
JIVF-S陽性	27	31	58	感度 61.4%
JIVF-S陰性	17	14	31	特異度 31.1%
	44	45	89	陽性的中率 46.6%
				陰性的中率 45.2%

表6 ESC基準, J-IVFS基準の判定結果と心事故の発生

	心事故あり	心事故なし		
ESC陽性	4	20	24	感度 30.8%
ESC陰性	9	20	29	特異度 50.0%
	13	40	53	陽性的中率 16.7%
				陰性的中率 69.0%

  

	心事故あり	心事故なし		
JIVF-S陽性	7	29	36	感度 53.8%
JIVF-S陰性	6	11	17	特異度 27.5%
	13	40	53	陽性的中率 19.4%
				陰性的中率 64.7%

症候性, 25例が無症候性であった。J-IVFS基準陽性の58例は27例が有症候性, 31例が無症候性であり, J-IVFS基準陰性の31例は17例が有症候性, 14例が無症候性であった(表5)。

ESC基準は有症候性例の検出に対して感度38.6%, 特異度55.6%, 陽性的中率45.9%, 陰性的中率48.1%, J-IVFS基準は有症候性例の検出に対して感度は61.4%, 特異度31.1%, 陽性的中率46.6%, 陰性的中率45.2%であった。有症候性例の検出率はJ-IVFS基準がESC基準より有意に高かった( $p < 0.05$ )。

5. ピルジカイニド負荷試験と心事故発生の関連  
経過観察フォームにより心事故の有無が確認でき

た53例中, ESC基準陽性の24例中4例(16.7%), およびESC基準陰性の29例中9例(31.0%)で心事故を認めた。一方, J-IVFS基準陽性の36例中7例(19.4%)およびJ-IVFS基準陰性の17例中6例(35.3%)で心事故を認めた(表6)。

ESC基準は心事故発生に対して感度30.8%, 特異度50.0%, 陽性的中率16.7%, 陰性的中率69.0%であり, J-IVFS基準は心事故発生に対して感度53.8%, 特異度27.5%, 陽性的中率19.4%, 陰性的中率64.7%であった。心事故発生の検出率はJ-IVFS基準がESC基準より高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった。

## IV. 考 察

ESCのコンセンサスレポート<sup>3)</sup>, Brugadaら<sup>4)</sup>は type 2, 3心電図を認める症例にはI群薬負荷試験を行い, type 1心電図への変化, つまり本研究におけるESC基準陽性の場合のみをブルガダ症候群の診断根拠の一つとしている. しかし, I群薬投与によるどのような心電図変化を陽性所見とすることが適当であるかを系統立って検証した報告はないのが現状である. 欧米では本邦よりも無症候性, 孤発生の type 2, 3心電図を偶発的に見かける頻度が少ないようであり, そのため type 1心電図のみに焦点を当てた報告が多いのではないかと推察される. 本研究ではピルジカイニド静注による type 1心電図への変化のみならず, J波高のさらなる上昇 $\geq 0.2\text{mV}$ を認めた場合も陽性とするJ-IVFS基準を定義し, ESC基準との比較検討を行った.

まず, ピルジカイニド負荷試験が有症候例をどれだけ検出するかを検討したが, ESC基準は感度は低いの特異度が高く, J-IVFS基準は感度は高いの特異度が低く, 陽性的中率, 陰性的中率は両基準でほぼ同程度であった. 続いてピルジカイニド負荷試験が経過観察中の心事故発生例をどれだけ検出するかを検討したが, やはりESC基準は感度は低いの特異度が高く, J-IVFS基準は感度は高いの特異度が低く, 陽性的中率, 陰性的中率は両基準でほぼ同程度であった. これらの検討から, J-IVFS基準はESC基準より多くの有症候性例を検出し, 心事故発生例も多く検出する傾向にあった. 明らかになった. 本研究の心事故発生例は全例が有症候性であり, 本邦の循環器病委託研究の報告<sup>5)</sup>においても有症候性例は無症候性例よりも心事故発生が多いことから, 有症候性例をより多く検出するJ-IVFS基準の方がブルガダ症候群の心電図診断を補助するI群薬負荷試験の判定には適していると考えられる.

一般的にI群薬負荷試験はブルガダ症候群の重症度や予後を予測するものではないと考えられているが<sup>6)</sup>, それらの報告においても経過観察期間が比較

的短く, 予後を判定するのに十分な心事故発生を認めていなかった可能性がある. 今後もブルガダ型心電図症例の経過観察データを蓄積し, その長期予後からI群薬負荷試験の臨床的意義を改めて検証する必要があると考えられる. また, ブルガダ症候群の中にはI群薬に対して異なった反応を示す亜型が存在する可能性もあり, 今後の研究の進展が待たれる.

## V. ま と め

J-IVFS基準はブルガダ症候群の心電図診断を補助するI群薬負荷試験の判定に際してESC基準より適していると考えられる. I群薬負荷試験で type 1心電図への変化を認めない症例でも, J波高がさらに $\geq 0.2\text{mV}$ 上昇し, 有症候性である場合には慎重な経過観察が必要と考える.

## 〔文 献〕

- 1) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA : Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*. 2002 ; 106 (19) : 2514 ~ 2519
- 2) 高木雅彦, 相原直彦, 横山泰廣, 青沼和隆, 平岡昌和 : Brugada症候群症例の安静時12誘導心電図解析 : 有症候性例と無症候性例の比較検討 (特発性心室細動研究会登録症例解析中間報告). *心電図*, 2004 : 24 (Supplement 4) ; 12 ~ 22
- 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005 ; 111 (5) : 659 ~ 670
- 4) Brugada P, Brugada R, Brugada J : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?. *Circulation*. 2005 ; 112 : 279 ~ 292
- 5) 鎌倉史郎 : Brugada症候群の予後—我が国の登録調査より—, 不整脈2005. 杉本恒明, ほか編, メディカルビュー社, 大阪. 2005 : 166 ~ 176
- 6) 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