

当院で経験した有症候性 Brugada 症候群の長期予後について

佐々木伸也* 渡部 潔* 田澤寿子* 渋谷清貴*
小幡 篤* 宮沼弘明*

1987 年から 2006 年までに当院で診断した有症候性 Brugada 症候群について調査した。該当症例は 11 例。初診時年齢は平均 43.5 歳で全例男性であった。突然死の家族歴は 2 例、心合併症は冠攣縮性狭心症 (VSA) 1 例、心房細動 (AF) 1 例であった。電気生理検査 (EPS) での心室細動 (VF) 誘発例は 8 例であった。初期治療は、植込み型除細動器 (ICD) 植込み 2 例、抗不整脈薬投与 8 例 (主にジソピラミド) で、無治療が 1 例であった。同症例について追跡調査を行い、平均観察期間 134.5 ヶ月で 1 例が突然死したが、他の 10 例は生存が確認された。本調査結果では、従来本邦で報告されてきた Brugada 症候群の特徴と比較し、好発年齢、性別、EPS での VF 誘発率についてはほぼ一致していた。しかし、平均観察期間約 10 年で、抗不整脈薬投薬群、非投薬群いずれも VF/失神再発例は少なく、必ずしも生命予後が不良とはいえない結果であった。

I. はじめに

Brugada 症候群は、青壮年の突然死を呈する群のうち、特徴的な心電図を認めた疾患として 1992 年 Brugada ら¹⁾により報告された。失神、心室細動 (VF) をきたした有症候例や電気生理検査 (EPS) での VF 誘発例は予後不良^{2), 3)}とされ、本邦でも 2002 年から有症候性 Brugada 症候群に対する植込み型除細

動器 (ICD) が保険適応となった。

しかし、本邦での疫学調査が進められるにつれ、欧米の報告に比し予後はよく、特に有症候例のうち、VF が確認されていないいわゆる「失神群」では心事故発生率がきわめて少ないという結果が得られている⁴⁾。一方で、ICD 植込み後の発作予防としての薬物療法はいまだ確立しておらず、Ia 群抗不整脈薬であるジソピラミドやキニジンのほかペプリジルやシロスタゾールなどが有効との報告^{5)~7)}もされているが、いまだ確固たる有効性を証明できた薬物は存在しない。本研究では、当院で精査、加療を行った症例のうち、有症候性 Brugada 症候群例を調査し、長期予後と薬物療法について検討した。

Keywords ● Brugada 症候群
● 長期予後
● ジソピラミド

*宮城厚生協会坂総合病院循環器科
(〒985-0024 宮城県塩竈市錦町 16-5)

Long-term prognosis of symptomatic Brugada syndrome

Shinya Sasaki, Kiyoshi Watanabe, Hisako Tazawa, Kiyotaka Shibuya, Atsushi Obata, Hiroaki Miyanuma

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 27 SUPPL. 4 2007

S-4-53

	初診年 月	初診時 年齢	性	発作時 間	VF自然 発作	家族歴	まとめ
症例 1	87.7	46	男性	夜間	+	-	・初診時期:1987年7月~2003年2月 ・初診時年齢 26~55歳(平均43.5歳) ・11例全例男性 ・全例が失神を契機に来院。 ・夜間の発作:8例(72.7%) ・初診時VF発作あり :5例(45.5%) ・突然死の家族歴:2例(18.2%)
症例 2	91.2	39	男性	夜間	+	-	
症例 3	92.6	45	男性	日中	+	-	
症例 4	89.3	41	男性	夜間	+	-	
症例 5	88.9	42	男性	夜間	-	+	
症例 6	91.7	26	男性	夜間	-	-	
症例 7	92.8	42	男性	夜間	+	-	
症例 8	97.5	47	男性	夜間	-	-	
症例 9	98.7	55	男性	日中	-	+	
症例10	02.4	46	男性	日中	-	-	
症例11	02.8	49	男性	夜間	-	-	

図1 各症例の臨床的特徴とその総括

II. 方 法

対象は1987年から2006年までの間に、失神やVF発作を契機として、当院で精査、加療を行った症例のうち、有症候性Brugada症候群と診断された11例でその後の経過を調査した。当院外来通院中の患者についてはカルテ参照により、外来通院を終了、中断もしくは他院で経過をみられている患者については、本人または外来主治医に電話で状況を確認し、その後の転帰や治療内容を調査した。

III. 結 果

1. 臨床的特徴

該当症例の特徴を図1に示す。初診時年齢は26~55歳(平均43.5歳)で、全例男性であった。失神出現時間は11例中8例(72.7%)が午後8時~午前8時の夜間帯で、発作時VFが確認されていたのは5例(45.5%)であった。突然死の家族歴は2例(18%)に認められた。その他の心合併症として、Wenckebach型2度房室ブロックとアセチルコリン負荷冠動脈造影にてspasmが確認された例、および来院時のVF発作から回復後一時AFを呈した例がそれぞれ1例(9.1%)みられた。

	control (VF)	薬効評価(+:VF誘発、±VF域値↑、-:VF誘発されず)
症例 2	+	D:-
症例 3	+	D:+、M:+、D+Q:-
症例 4	+	M:+、P:+、V:+、D:±、A:±
症例 5	+	
症例 8	+	
症例 9	+	β:+、D:±
症例10	+	D:-
症例11	+	

D: ジソピラミド、M: メキシレチン、Q: キニジン、P: プロカインアミド
V: ベラパミル、β: プロプラノロール、A: アプリンジン

図2 EPSにおける右室早期刺激法でのVF誘発と薬効評価

11例中8例(72.7%)で多形性心室頻拍または心室細動(VF)が誘発された。薬効評価は5例中4例で、ジソピラミドがVFの誘発を抑制、または誘発域値を上昇させた。

2. 電気生理検査と薬効評価

EPSは全例に施行された。右室早期刺激法にて持続性多形性心室頻拍またはVFが誘発されたのは8例(72.7%)であった。薬効評価が行われた5例のうち、ジソピラミド投与によりVFが誘発されなくなったのは2例、VF誘発の域値が上昇したのは2例。残りの1例は、ジソピラミド投与後もVFが誘発されたが、キニジン追加後にVFが誘発されなくなった(図2)。

・過労、ストレス回避指導	10例／11例
・植込み型除細動器 (ICD)	2例／11例 (2例とも無投薬)
・薬物療法・ICDともに (-)	1例
・薬物療法	8例／11例
・プロカインアミド	1例
・ジソピラミド	7例
ジソピラミド+K製剤	4例
ジソピラミド+キニジン	1例

図3 初期治療の概要

3. 初期治療(図3)

初期治療として、症例1を除く全例にストレス回避の生活指導が行われた。抗不整脈薬による薬物療法のみ行われたのは8例(72.7%)、無治療で経過観察となったのは1例(9.1%)であった。ICD植込みが本邦で保険適応となってからの症例は2例(18.0%)で、いずれもICD植込み術が施行された。

抗不整脈薬治療群8例の内訳は、ジソピラミドが6例、ジソピラミド+キニジンが1例、プロカインアミドが1例であった。ICD植込み群2例にはいずれも抗不整脈薬の投与は行われなかった。

4. 長期経過と予後

2006年11月に行われた追跡調査の平均観察期間は134.5ヵ月(39~218ヵ月)で、死亡は1例であった。死亡例は1987年初診の症例1で、ストレス回避指導は行われなかった。初期にプロカインアミドが開始されたが、その後他院を転々とし服薬を中断していた。1990年9月に当院へ心肺停止状態で搬送され死亡が確認された。病理解剖にて死因を特定しうる明らかな異常はなく不整脈死と診断された。

その他の10例については全例生存が確認され、死亡率は9.1%であった。

生存例10例のうち、2例で失神再発が確認されており、死亡例と合わせると心事故発生率(失神含む)は27.3%であった。

失神再発例は症例2、症例10である。症例2は夜間発症、初回発作時VFが確認された例で、EPSで

VF誘発陽性であったが、ジソピラミドでVFが誘発されなかったためジソピラミドが処方され退院となった。1994年に失神再発にて再入院。ジソピラミドを内服していないことが判明したため、服薬指導とともにICD植込みをすすめられたが本人の希望で施行されなかった。2006年3月まで服薬継続し、失神再発なく生存が確認されている。

症例10は1994年から繰り返す失神発作により、1998年当院精査入院となった症例である。突然死の家族歴(父、48歳)を有し、Wenckebach型2度房室ブロックとアセチルコリン負荷冠動脈造影でのspasm誘発陽性を合併していた。EPSでVF誘発陽性であったがジソピラミド投与で誘発されなくなったため、ジソピラミド処方にて退院となったものの、味覚低下が出現しピルメノールに変更となった。2002年4月朝7時、運転中に失神。ICD植込みは本人の希望で施行されなかった。2005年より服薬を中止しているが2006年11月まで失神再発なく生存が確認されている。

ICD群2例は、無投薬のまま平均54ヵ月間経過していたが、いずれもVF発作は確認されていない。

調査時点までに、服薬の継続が確認されたのは4例(36.4%)であった。

IV. 考 察

1. 特徴

今回の調査では、Brugada症候群の概念が報告される以前の1987年まで振り返り症例を検討した。本症候群の予後に関連した報告^{4), 14)}のうち、本邦での孤発例を対象とした登録調査(循環器病委託研究2004年)⁴⁾と比較すると男性比率、平均年齢、突然死の家族歴、夜間発作の頻度についてはほぼ同様の結果であった(図4)。

本症候群は、AFや冠攣縮性狭心症(VSA)、神経調節性失神(NMS)を合併しやすい⁸⁾とされており、同研究⁴⁾においても有症候群ではAF合併が29%にみられているが、本調査ではAF、VSAとも1例(9%)と少なかった。EPSにおける右室期外刺激法

	循環器病委託研究 (2004年)	当院での 検討
男女比	139:5	11:0
平均年齢	45.0歳	43.5歳
家族歴(突然死)	19.0%	18.2%
夜間発症率(20~8時)	65.5%	72.7%
VF自然発作率(VF群)	50.0%	45.5%
AF出現率	29.0%	9.1%
VSA誘発率	22.4%	9.1%
EPS陽性率(VF誘発)	70.7%	72.7%

図4 当院の症例と、本邦で報告された循環器病委託研究調査結果(2004年)の臨床的特徴の比較

でのVF誘発率は72.7%で、同研究⁴⁾の有症候群での誘発率71%とほぼ同等であった。

2. 薬物治療

EPSでの薬効評価は5例中4例で、ジソピラミドがVF誘発の域値を上昇させる結果であった。Brugada症候群のVF発生のメカニズムは、右室外膜心筋での一過性外向きK電流(I_{to})の亢進⁹⁾が一因とされており、その他の増悪因子としては副交感神経の亢進やNa, Ca電流の低下、 β 遮断薬などが関与しているといわれている^{10), 11)}。ジソピラミドはNa遮断作用を有する抗不整脈薬であるが、Kチャネル遮断作用と抗コリン作用をも有する薬剤であり、同様の作用を持つキニジンとともにBrugada症候群の発作予防に有効となる可能性がある。本調査においても、ジソピラミド内服中の患者で失神再発、突然死は1例も認めておらず、発作の予防に有効となる可能性があるが、心事故発生率は低率で、服薬継続例も少ないことから、統計学的な評価は困難であった。また、本邦では、ジソピラミドが有効であったとする報告がある一方、発作が誘発されたという報告^{12), 13)}もあり、さらなる症例の蓄積や前向き試験による検討が必要と思われる。

3. 長期生命予後

今回の調査では長期経過した症例が多く存在したため、平均観察期間は約10年であった。過去に報告された本邦での心事故発生率、死亡率^{4), 14)}と比較し

	Atarashiらの 多施設共同研究 2001年	循環器病委託 研究2004年	当院での 検討
平均観察期間	36ヵ月	27ヵ月	134ヵ月
死亡率 (+VF発作)	25.7%	16.0%	9.1%
心事故発生率 (失神含む)	32.4%	—	27.3%

図5 過去の報告と当院での予後の比較

でも、比較的予後は良好であった(図5)。本邦の報告の一部は、有症候群のうち心停止やVFが確認された「VF群」と、失神の病歴しかない「失神群」とに分けて予後が比較検討され、「失神群」の心事故発生率が低いとの報告もある⁴⁾。そのため、「失神群」が多く含まれる母集団での検討では、心事故発生率が低くなる可能性もある。しかし本調査では、「VF群」が11例中5例含まれほかの報告とほぼ同じ組成であるにもかかわらず、比較的予後が良好であった。また、本調査では全例EPSによるVF誘発が行われ、VF誘発率は72.7%と高率であったにもかかわらず心事故率は低く、EPS結果と長期予後に乖離がみられるという結果となった。これらの原因として、長年にわたる外来でのストレス回避の生活指導が奏功した可能性があるが、各症例におけるストレスの定量評価は困難で、過去の報告との比較も不可能なため証明はできなかった。

〔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-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
- 3) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3092 ~ 3096
 - 4) 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
 - 5) Balhassen B, Glick A, Viskin S : Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1731 ~ 1737
 - 6) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M : Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrphysiol*, 2002 ; 13 : 698 ~ 701
 - 7) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H : Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation : pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005 ; 45 : 545 ~ 549
 - 8) Morita H, Kusano Fukushima-K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
 - 9) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR : The Brugada syndrome : clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 5 ~ 15
 - 10) Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H : Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 667 ~ 673
 - 11) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S : Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 1061 ~ 1070
 - 12) 高木明彦, 中沢 潔, 岸 良示, 長田圭三, 桜井康晴, 龍祥之助 : Brugada症候群に対するジソピラミド長期投与の経験. *心臓*, 2006 ; 38 : 983 ~ 984
 - 13) 本田俊弘, 古山准二郎, 林 雅道, 本田 喬 : Disopyramideの投与にて心室細動が誘発されたBrugada症候群の一例. *Circulation Journal*, 2004 ; 68 Suppl II : 851
 - 14) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; 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. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920