

Brugada 症候群症例の臨床経過について： 有症候症例と無症候症例の比較検討

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

高木雅彦*¹ 相原直彦*² 横山泰廣*³ 青沼和隆*⁴
平岡昌和*⁵

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) に登録後 1 年以上経過した 202 例の Brugada 症候群症例のうち、追跡可能であった 182 例の心事故 (突然死または心室細動) 発生率を解析し、心停止既往群 (Vf 群, 34 例), 失神群 (Sy 群, 60 例), 無症候群 (As 群, 88 例) の 3 群間に分け比較検討を行った。また臨床的特徴、安静時 12 誘導心電図所見について解析し、心事故予測因子を検討した。平均 36 カ月の経過観察にて心事故発生率は Vf 群 29%, Sy 群 8%, As 群 0% であり、3 群間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。心事故予測因子としては、臨床的特徴は明らかなものを認めなかったが、心電図学的特徴において V_2 誘導での r-J 間隔 (r 波の開始点から J 点 [S 波以降で最も高い点] までの間隔) 90 msec 以上、 V_6 誘導での QRS 幅 90 msec 以上の症例で心事故発生率が有意に高く、これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた。以上の結果より、本邦における Brugada 症候群は有症候症例 (特に Vf 群) が無症候症例に比べ予後が不良であり、心室の伝導遅延がより顕性化することが示された。この心室の伝導遅延を表す指標が、心事故発生の予測因子として重要である可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- 12 誘導心電図
- 伝導遅延
- 短期予後

*1 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学
(〒545-8586 大阪府大阪市阿部野区旭町 1-5-7)

*2 国立循環器病センター内科心臓部門

*3 国立病院機構災害医療センター循環器内科

*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内科学

*5 厚生労働省労働保険審査会

I. はじめに

Brugada 症候群は 1992 年に報告されて以来¹⁾、さまざまな知見が得られ、予後に関しても報告されている。失神発作あるいは心停止の既往のある有症候性 Brugada 症候群症例では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている^{2), 3)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが、本邦での報告^{4)~7)} および近年の海外の報告⁸⁾ では比較的良好と考えられている。有症候症例と無症候症例の臨床的特徴の

The short-term prognosis in patients with Brugada syndrome ; comparison between symptomatic and asymptomatic individuals
Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Yasuhiro Yokoyama, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

相違は症状の有無以外明らかではなく、心電図学的特徴についても十分な検討がなされていない。第3回の本研究会では、登録されたBrugada症候群症例の安静時12誘導心電図について後向きに解析し、有症候症例と無症候症例の比較検討結果を報告した。今回は登録後1年以上追跡可能であった症例の臨床経過について、心停止既往群(Vf群)、失神群(Sy群)、無症候群(As群)の3群間に分け比較検討を行い、また臨床的特徴、安静時12誘導心電図所見から心事故発生の予測因子を検討した。

II. 対 象

対象は2000年2月から2006年1月に本研究会に登録し、1年以上経過したBrugada症候群症例202例中、追跡可能であった182例(男性172例)である。Vf群(34例)、Sy群(60例)、As群(88例)に分類し、これら3群間での比較検討を行った。

III. 方 法

1) 臨床経過

心事故(突然死または心室細動)の発生率を検討した。

2) 心事故予測因子の検討

〈臨床的特徴〉

突然死/Brugada症候群の家族歴、性別、心房細動(AF)の既往、加算平均心電図の陽性率、自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度、電気生理検査(EPS)での心室細動(VF)の誘発性について検討した。

〈安静時12誘導心電図所見〉

安静時12誘導心電図において以下の項目を計測した(図1)。

- ① r-J間隔：r波の開始点からJ点(S波以降の最初の最も高い点)までの間隔(msec)
- ② r-T top間隔(rTp)：r波の開始点からT波頂上点までの間隔(msec)
- ③ r-T end間隔(rTe)：r波の開始点からT波終了点(接線法で接線と基線の交点)までの間隔(msec)

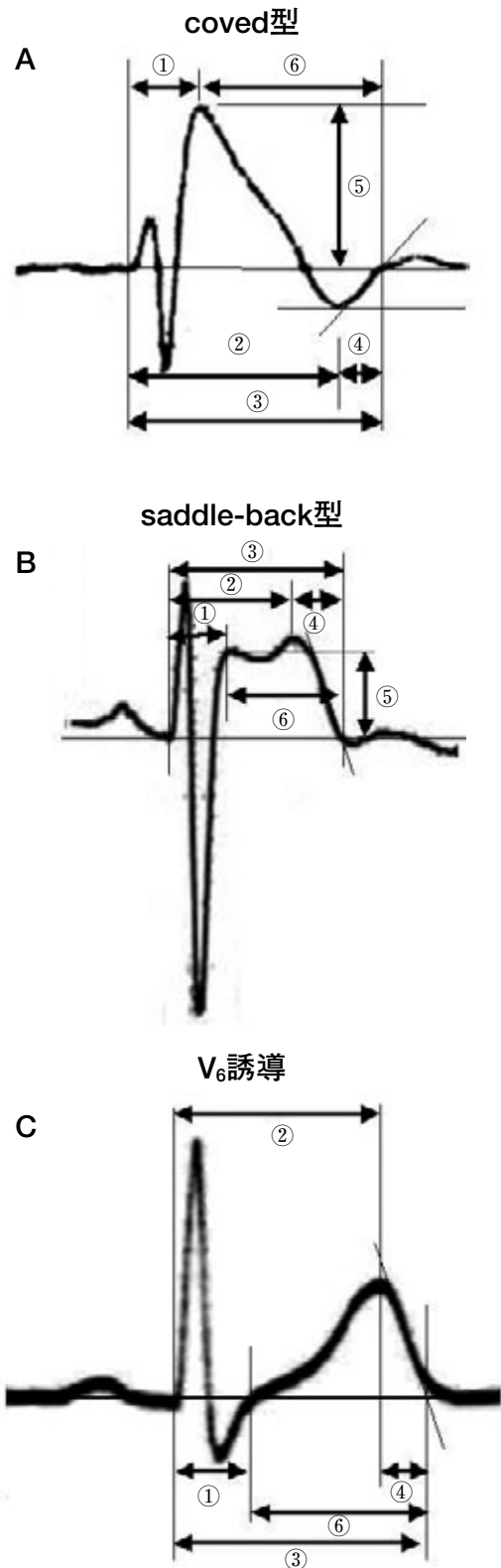


図1 安静時12誘導心電図の計測項目
①：r-J間隔(V₆；QRS幅)，②：r-T top間隔，③：r-T end間隔，④：TDR，⑤：J amplitude，⑥：J-T end間隔

④再分極過程の貫壁性のばらつき (TDR) : rTe-rTp

⑤J amplitude (J amp) : J点の基線 (P波開始点間を結んだ線) からの振幅 (mV)

⑥J-T end間隔 (JTe) : J点の開始点からT波終了点までの間隔 (msec)

上記6項目についてはV₂誘導にて各々計測した (図1A, B). 左側胸部誘導の代表としてV₆誘導にて上記項目⑤以外 (r-J間隔はQRS幅 (msec) として計測) を計測した (図1C). rTp, rTe, TDR, JTeについては, $\times 1/\sqrt{RR}$ 間隔で補正した値を計測した. また, 第II誘導にてP波幅, PR間隔, RR間隔を, 第I~III誘導にてQRS軸を計測した.

計測は患者背景を知らない3人の循環器医が行い, 平均値を3群間で比較検討した.

IV. 結 果

1) 臨床経過

182例の平均観察期間は 36 ± 16 ヶ月で, Vf群 32 ± 19 ヶ月, Sy群 37 ± 19 ヶ月, As群 38 ± 13 ヶ月で3群間にて有意差を認めなかった. 心事故発生率は3群間で有意差を認め ($p < 0.001$), Vf群29%, Sy群8%, As群0%でVf群の心事故が最も多かった (図2).

2) 心事故予測因子の検討

〈臨床的特徴〉

登録症例の平均年齢はVf群 49 ± 14 歳, Sy群 52 ± 14 歳, As群 53 ± 14 歳で, 3群間にて有意差を認めなかった. 突然死/Brugada症候群の家族歴, 性別 (図3), AFの既往, 加算平均心電図の陽性率 (図4), 自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度 (図5), EPSにおけるVFの誘発性 (図6) のいずれも心事故発生群と非発生群で有意差を認めず, 心事故発生の予測因子とならなかった.

〈安静時12誘導心電図所見〉

V₂誘導でのr-J間隔90 msec以上 (図7), V₆誘導でのQRS幅90 msec以上 (図8) の症例で心事故発生率が有意に高かった ($p = 0.02$). その他の計測項目に

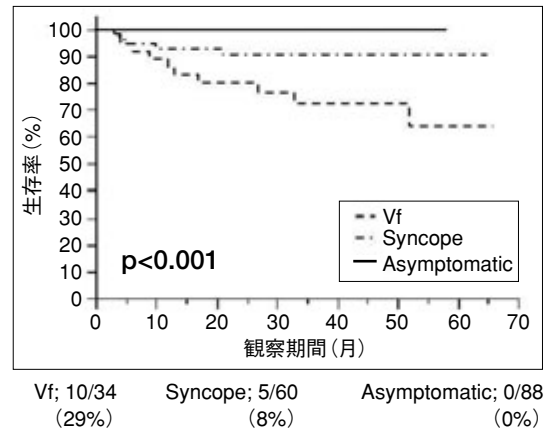


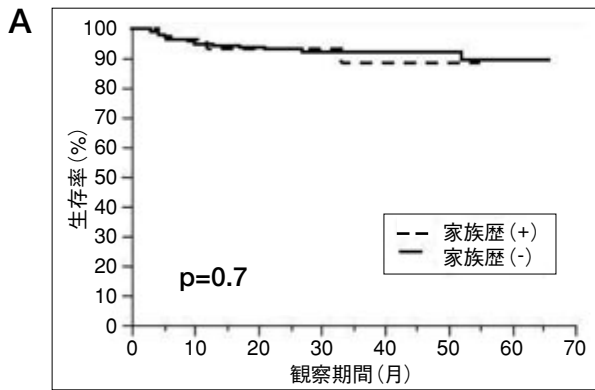
図2 心事故発生率の3群間比較

ついては, 3群間で有意差を認めなかった.

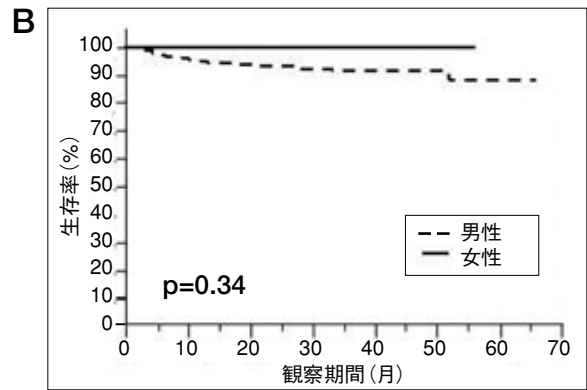
V. 考 察

今回182例のBrugada症候群症例について心事故発生率を解析した結果, 平均36ヶ月の経過観察にて心事故発生率は有症候症例 (特にVf群) で無症候症例に比べ有意に高かった. 心事故予測因子としては, 臨床的特徴では明らかなものを認めなかったが, 心電図学的特徴においてV₂誘導でのr-J間隔90 msec以上, V₆誘導でのQRS幅90 msec以上の症例で心事故発生率が有意に高く, これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた.

Brugada症候群症例の心事故発生率については, 主に欧米からの報告により, 失神発作あるいは心停止の既往のある有症候症例で心事故発生率が高いことが明らかになっている^{2), 3)}. 今回われわれは本邦の症例での心事故発生率について検討したが, 欧米の報告同様, 有症候症例で心事故発生率は高率であった. 一方無症候症例の心事故発生率はBrugadaらの報告³⁾に比べきわめて低率であり, 従来の本邦の報告^{4)~7)}, Eckardtらの報告⁸⁾と同程度であった. 平均36ヶ月の経過観察では心事故発生症例を認めず, 無症候症例の短期予後は良好と考えられた. 今回対象とした無症候症例のうち突然死の家族歴を有する症例は12%であり, Brugadaらの報告 (75%)³⁾

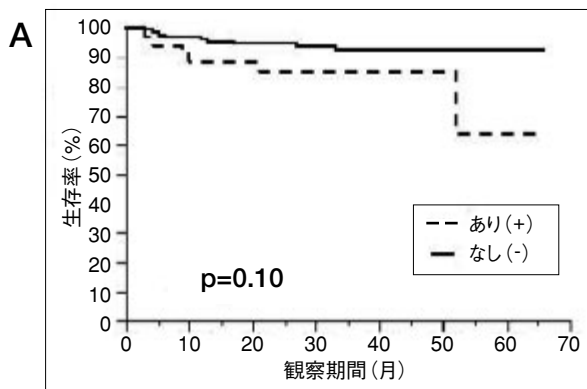


(+); 3/31 (10%) (-); 12/151 (8%)

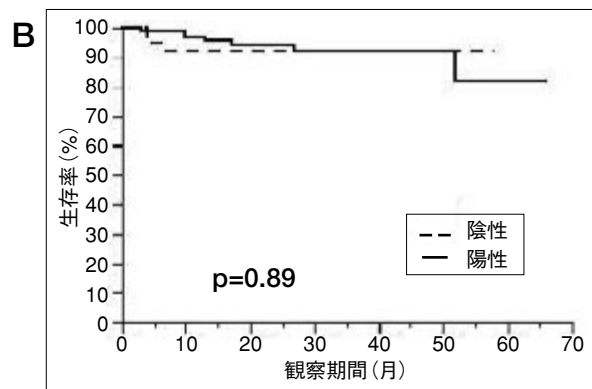


男性; 15/172 (9%) 女性; 0/10 (0%)

図3 突然死/Brugada症候群の家族歴(A), 性別(B)による心事故発生率の比較

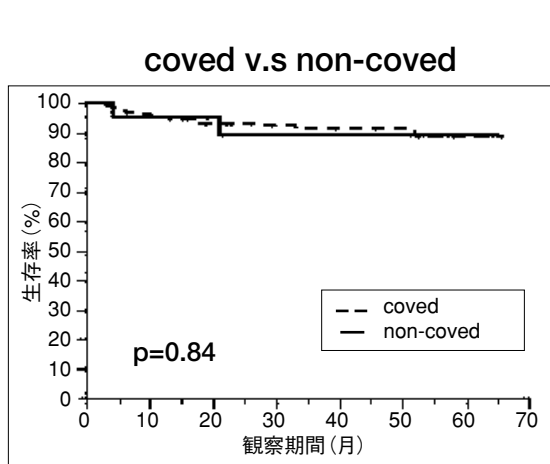


(+); 6/35 (17%) (-); 9/146 (6%)

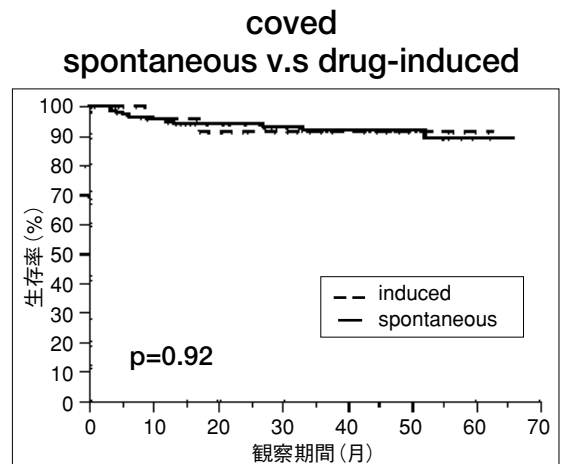


陽性; 6/76 (8%) 陰性; 3/38 (8%)

図4 心房細動の既往(A), 加算平均心電図(B)の陽性率による心事故発生率の比較

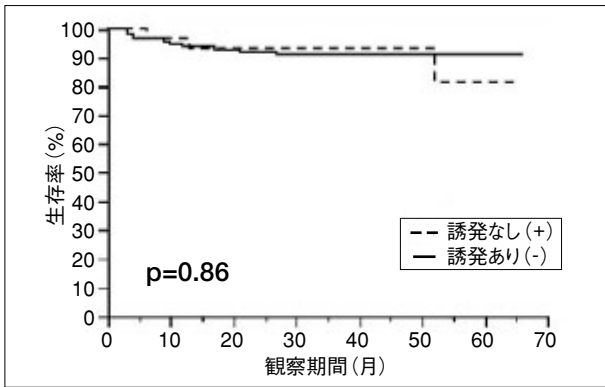


coved; 13/160 (8%) non-coved; 2/21 (10%)



spon; 11/135 (8%) drug; 2/25 (8%)

図5 ST上昇の形態による心事故発生率の比較

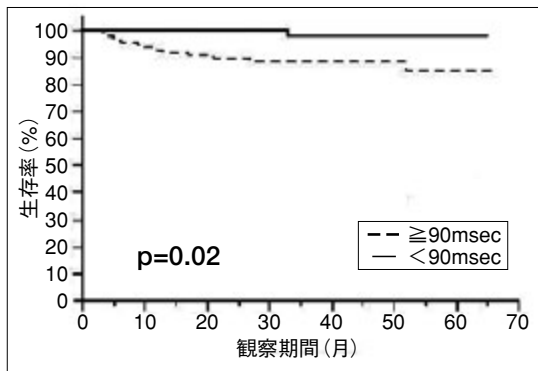


(+) ; 10/117 (9%) (-) ; 3/30 (10%)

図6 電気生理検査における心室細動の誘発性による心事故発生率の比較

と異なりきわめて少なく、対象となった無症候症例の臨床的特徴の違いが心事故発生率の違いに反映されている可能性が示唆された。

Brugadaらは心事故予測因子として自然発生coved型ST上昇、EPSでのVFの誘発性が重要であると報告しているが⁹⁾、今回われわれの検討ではこれらの項目も含め、いずれの臨床的特徴も明らかな心事故予測因子とならなかった。心事故予測に対するEPSの意義については賛否両論があり^{2), 8), 9)}、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されている。そのため近年統一プロトコールによる検討が行われるようになった¹⁰⁾。今回の検討でもEPSの方法やエンドポイントは統一されておらず、EPSの意



≥90 ; 13/109 (12%) <90 ; 1/61 (2%)

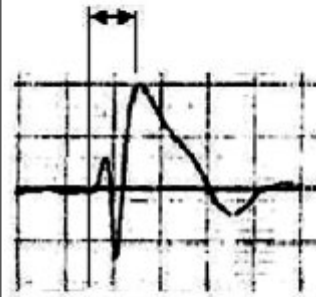
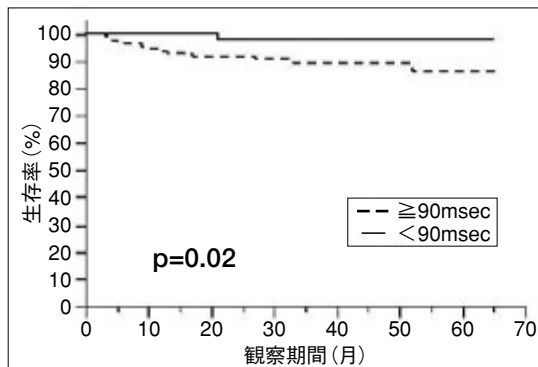


図7 V₂誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較



≥90 ; 13/127 (10%) <90 ; 1/47 (2%)

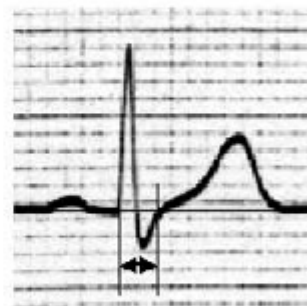


図8 V₆誘導におけるQRS幅による心事故発生率の比較

義については本邦でも同様に統一プロトコールによる検討が必要と考えられる。一方、心電図学的特徴においてはV₂誘導でのr-J間隔90 msec以上、V₆誘導でのQRS幅90 msec以上の症例で心事故発生率が有意に高く、これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた。この結果は、第3回時のわれわれの報告やAtarashiら¹¹⁾の報告と同様であり、高リスク群の評価として心室の伝導遅延(脱分極異常)が重要であることが示唆された。

今回の検討では無症候症例の心事故発生症例がなく、無症候症例の心事故予測因子の検討ができなかった。今後さらに症例を積み重ねたうえで、長期間の経過観察を行い、無症候症例の心事故予測因子を検討したい。

〔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) 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) 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
- 4) 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 : Japanese Registry of Brugada Syndrome. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 5) 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
- 6) 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
- 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) Eckardt LE, Probst V, Smits JPP, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. Circulation, 2005 ; 111 : 257 ~ 263
- 9) 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
- 10) Priori SG, Napolitano C : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? Circulation, 2005 ; 112 : 285 ~ 291, discussion 279 ~ 292
- 11) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. Circ J, 2003 ; 67 : 8 ~ 10