

# Brugada 症候群症例の臨床経過と心事故予測因子について

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

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

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) に登録後 1 年以上経過し追跡可能であった 264 例の Brugada 症候群症例について、心事故〔突然死または心室細動 (VF)〕発生率を解析し、心停止既往群 (VF 群, 49 例)、失神群 (Sy 群, 76 例)、無症候群 (As 群, 139 例) の 3 群間での比較検討を行った。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 48 ヶ月の経過観察にて、心事故発生率は VF 群 43%、Sy 群 9%、As 群 0% であり 3 群間で有意差を認めた ( $p < 0.0001$ )。心事故予測因子としては、臨床的特徴においては心房細動 (AF) の既往を有する症例で、また心電図学的特徴においては  $V_2$  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、我が国において 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、AF の既往と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
- 心房細動
- 伝導遅延
- 予後

\*1 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

(〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3)

\*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御学循環器内科

\*3 国立病院機構災害医療センター循環器内科

\*4 国立循環器病センター心臓血管内科

\*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<sup>1)</sup>、様々な知見が得られ、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<sup>2), 3)</sup>。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが、我が国での報告<sup>4)~7)</sup>、および近年の海外の報告<sup>8)</sup>によると比較的良好と考えられている。しかし、Brugada 症候群症

*Clinical follow-up and predictors of cardiac events in patients with Brugada syndrome*

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

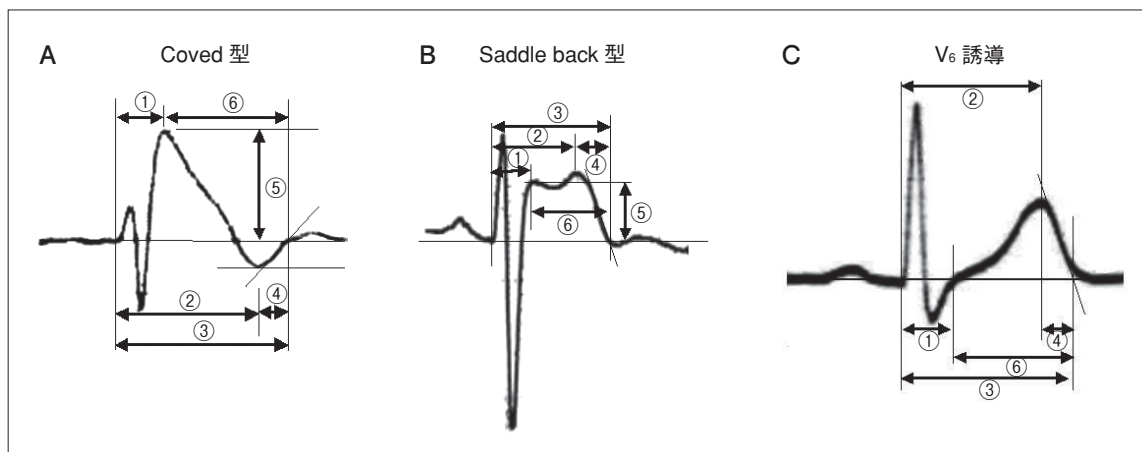


図1 安静時12誘導心電図の計測項目

①:r-J間隔( $V_6$ :QRS幅), ②:r-T peak間隔, ③:r-T end間隔, ④:TDR, ⑤:J amplitude, ⑥:J-T end間隔

例の予後や心事故予測因子について我が国の大規模研究での報告は少なく, 本研究会で登録された188例のBrugada症候群症例について検討, 報告した<sup>9)</sup>. 今回は, より多数例でより長期の予後および心事故予測因子について検討した.

## II. 対 象

2002年2月から2007年11月に本研究会に登録され, 1年以上経過後も追跡可能であったBrugada症候群症例264例(男性252例, 平均年齢 $52 \pm 14$ 歳)を対象とした. 心停止既往群(VF群, 49例), 失神群(Sy群, 76例), 無症候群(As群, 139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(VF)]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

性別, 突然死・Brugada症候群の家族歴, 心房細動(AF)の既往, 自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度, 加算平均心電図の陽性率, 電気生理学的検査(EPS)での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について計測した(図1).

- ①r-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).
- ②r-T peak 間隔(rTp): r波の開始点からT波頂上点までの間隔(msec).
- ③r-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).
- 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 $V_2$ 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,  $V_6$ 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, 導き出した平均値を3群間で比較検討した.

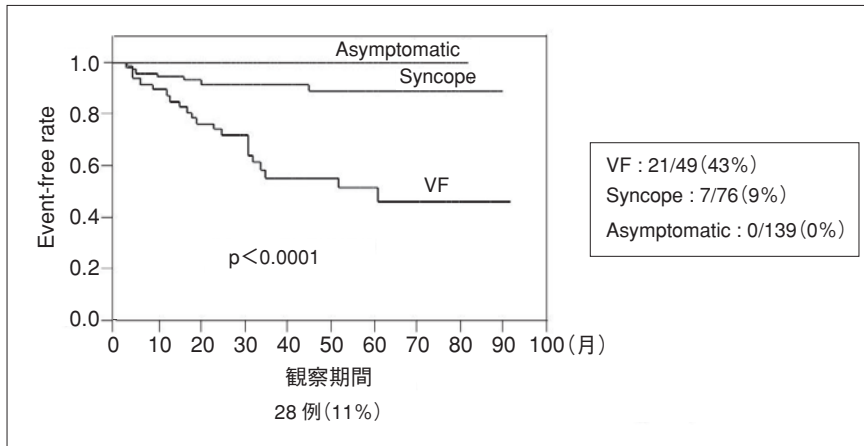


図2  
心事故発生率の3群間比較

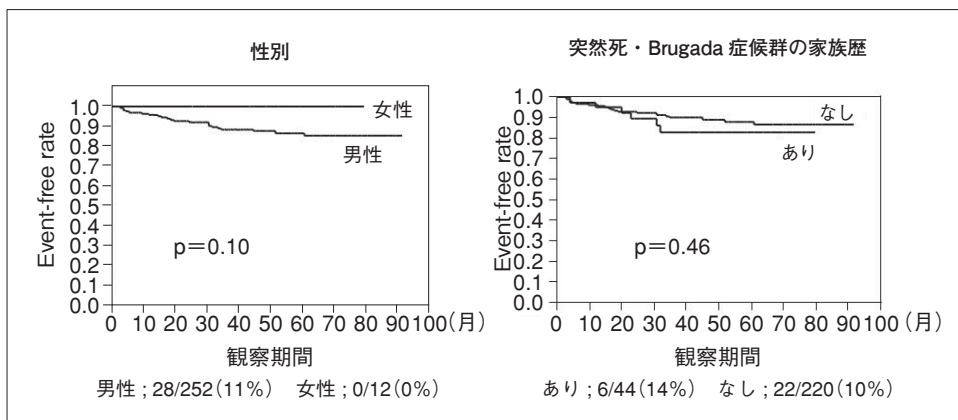


図3  
性別、突然死・Brugada 症候群の家族歴による心事故発生率の比較

## IV. 結 果

### 1. 臨床経過

264例の平均観察期間は $48 \pm 21$ ヵ月で、VF群 $43 \pm 23$ ヵ月、Sy群 $52 \pm 24$ ヵ月、As群 $47 \pm 19$ ヵ月で3群間に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( $p < 0.0001$ )、VF群43%、Sy群9%、As群0%でVF群に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

性別、突然死・Brugada症候群の家族歴(図3)、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でのVFの誘発率(図6)は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はならなかったが、AFの既往については、既往を有

する症例で有意に心事故発生率が高かった( $p = 0.01$ )(図4)。

#### 安静時12誘導心電図所見

$V_2$ 誘導でのr-J間隔90msec以上(図7)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ついては、3群間で有意差を認めなかった。

## V. 考 察

今回264例のBrugada症候群症例の心事故発生率を解析した結果、平均48ヵ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。臨床的特徴においてはAFの既往を有する症例で、また心電図学的特徴においては $V_2$ 誘導でのr-J間隔90msec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。

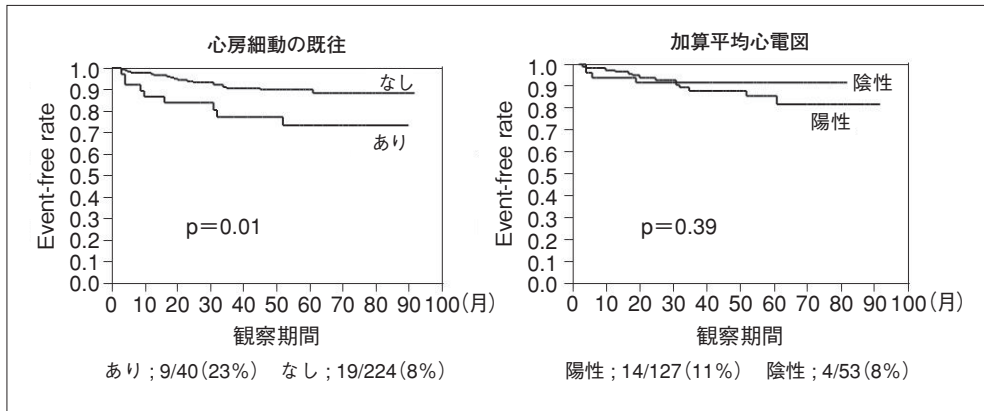


図4 心房細動の既往，加算平均心電図の陽性率による心事故発生率の比較

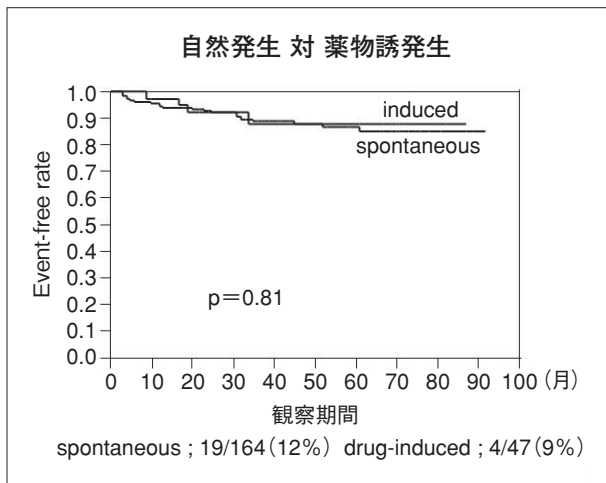


図5 ST上昇の形態による心事故発生率の比較

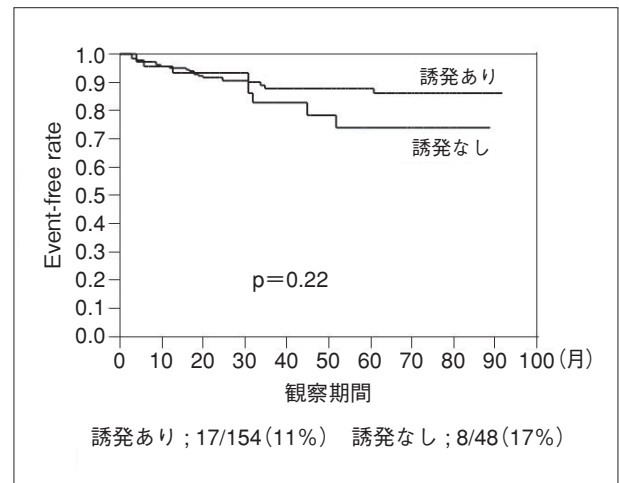


図6 電気生理学的検査における心室細動の誘発性による心事故発生率の比較

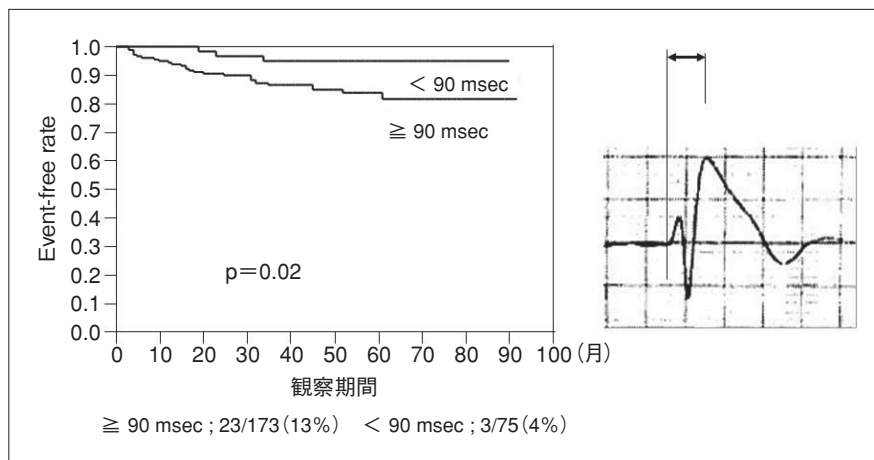


図7 V<sub>2</sub>誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較

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<sup>2), 3)</sup>。今回われわれは、我が国で集積された多数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が高かった。一方、無症候症例の心事故発生率はBrugadaらの報告<sup>3)</sup>に比べきわめて低く、平均48ヵ月の経過観察で心事故発生症例を認めず、従来の我が国からの報告<sup>4)~7), 9)</sup>、Eckardtらの報告<sup>8)</sup>と同様に、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14%であり、Brugadaらの報告(75%)<sup>3)</sup>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。

心事故予測因子としては、Brugadaらは自然発生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<sup>10)</sup>、今回の検討でもこれらの項目は明らかな心事故予測因子とはならなかった。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<sup>2), 8), 10)</sup>、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されており、近年統一プロトコールによる検討が始まっている<sup>11)</sup>。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の意義については我が国でも統一プロトコールによる検討が必要と考えられる。本研究会でも統一した前向き研究(J-IVFS EP Testing)が始まりその結果が期待される。一方、心電図学的特徴においてはV<sub>2</sub>誘導でのr-J間隔90msec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、従来のわれわれやAtarashiら<sup>12)</sup>の報告と同様で、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。

今回の検討でも無症候症例の心事故発生症例が認められず、無症候症例の心事故予測因子の検討ができなかった。無症候症例の心事故予測因子を明らか

にするためには、今後さらに症例を積み重ね、長期間の経過観察を行う必要がある。

## 〔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: insight 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 V<sub>1</sub> to V<sub>3</sub>. *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 L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005;

111 : 257~263

- 9) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M : Clinical Characteristics and Risk Stratification in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Brugada Syndrome : Multi-center Study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18 : 1244~1251
- 10) 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

- 11) Priori SG, Napolitano C : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation*, 2005 ; 112 : 285~291 ; discussion 279~292
- 12) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigator : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8~10