

無症候性Brugada症候群におけるEPSの適応 — 岡山大学での適応の変遷 —

森田 宏* 草野研吾* 永瀬 聡* 西井伸洋*
多田 毅* 村上正人* 平松茂樹* 中村一文*
幡 芳樹* 大江 透* 伊藤 浩*

当院では1996年に無症候性Brugada型心電図を有する症例に最初の電気生理学的検査(EPS)を施行して以来、その適応については3期に分類される。第1期(2002年9月以前)ではBrugada型心電図を呈する例を適応とし、無症候例41例にEPSを施行した。心室細動(VF)誘発は14例(33%)で陽性、うち7例に植込み型除細動器(ICD)植込みを行った。この時期の所見として、ピルジカイニド負荷によりST上昇がみられなかった例ではVFが誘発されなかったことより、第2期(2002年9月～2007年6月)ではBrugada型心電図を呈しかつピルジカイニド負荷でST上昇が増強するものをEPS適応とした。無症候例68例にEPSを行い、25例(37%)にVFが誘発され、うち16例にICD植込みを施行した。第3期(2007年7月以降)では日本循環器学会ガイドライン改訂に伴いICD植込み基準が、失神、家族歴、EPSによるVF誘発のうち2項目以上陽性がclass IIaとされたことより、無症候例へのEPS適応は家族歴を有するものが中心となった。それ以外にも独自の基準として、強い遅延電位、ピルジカイニド負荷によるT波交代現象や不整脈誘発、心室期外収縮の頻発、ST上昇の著明な日内・日差変動、本人の希望などもEPSの施行を考慮する材料としている。現在までに無症候例13例にEPSを施行、うち7例でVFが誘発されたため、ICD植込みを2例に行った。

Keywords

- Brugada症候群
- 電気生理学的検査
- 心室細動

* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1)

I. はじめに

Brugada症候群患者に対して多くの施設で電気生理学的検査(EPS)が行われ、その結果が予後予測、植込み型除細動器(ICD)の適応についての判断材料とされている¹⁾。すでに心室細動(VF)が確認されて

Electrophysiological test in asymptomatic patients with Brugada type ECG in Okayama University
Hiroshi Morita, Kengo Kusano, Satoshi Nagase, Nobuhiro Nishii, Takeshi Tada, Masato Murakami, Shigeki Hiramatsu,
Kazufumi Nakamura, Yoshiki Hata, Tohru Ohe, Hiroshi Ito

いる患者の場合、ICDはEPS施行の有無にかかわらず適応となるため、ほかの不整脈との合併の有無(心房細動、発作性上室頻拍、洞不全症候群、心室頻拍など)、他疾患との鑑別(不整脈原性右室心筋症など)、病態の解明などがEPSの主目的となる^{2,3)}。無症候性患者におけるEPSの意義としては、ICDの適応があるか否か、すなわち将来VFを発症する危険性が高いかどうかを評価するために行われている。日本循環器学会ガイドラインによると、Brugada症候群のICD適応について、VFが確認されていない例では、突然死の家族歴、失神の有無、EPSによるVF誘発のうち2項目以上を満たす場合をclass IIaとしている¹⁾。しかしながらリスク評価としてのEPSによるVFの誘発性については有用性が高いとする説、高くないとする説があり、いまだ決着はついていない^{4)~6)}。今回、約10年に渡る当科での経験を踏まえ、無症候性Brugada型心電図を有する症例におけるリスク評価としてのEPSの有用性を検討した。

II. 方 法

1996年より当科にてBrugada症候群ないしBrugada型心電図の精査目的に入院し、EPSを行った155名(女性3名)を対象とした。初診時症状はVF蘇生例13例(女性0例)、失神20例(女性1例：神経調節性失神は含まず)無症候例122例(女性2例)であった。全例で加算平均心電図(ART1200EPX)、ピルジカイニド負荷試験(1mg/Kgを10分で静注)を行った⁷⁾。プログラム刺激のプロトコールは、右室心尖部(RVA)、右室流出路(RVOT)、左室(LV)より連続刺激(≤ 260 bpm)、3連早期刺激(最短連結期 ≥ 180 msec、基本周期600、400 msec)を行い⁸⁾、VF誘発は停止に直流通電を要したものないし15秒以上持続するもの、非持続性多形性心室頻拍(NSPVT)は4連発以上のものを陽性とした。

EPSでのVF誘発率を、症状・VF自然発作の有無、ピルジカイニド負荷試験の結果、EPS施行時期、コンセンサスレポートの心電図タイプ別⁹⁾、突然死の家族歴の有無、プログラム刺激での誘発モードで検

討し、予後予測についての評価を行った。

また無症候例ではEPS施行時期についての検討も行った。当院における無症候性Brugada型心電図を有する例に対して施行されたEPSの適応は予後報告や自験例の蓄積に伴い、大きく3期に分けられる。それぞれの時期と、EPSの適応について以下に示す。
①第1期(2002年9月以前)：Brugada型心電図を呈する例(すべての心電図タイプを含む、41例)、②第2期(2002年9月～2007年6月)：Brugada型心電図を呈しかつピルジカイニド負荷でST上昇が増強する例(68例)、③第3期(2007年7月以降)：日本循環器学会ガイドラインに準拠し¹⁾、Brugada型心電図(spontaneous type 1)を呈し、突然死の家族歴を有する例ないし、心電図所見で異常が強いと考えられる例、またほかの不整脈に対するEPS施行例(13例)。

III. 結 果

1. 電気生理学的検査による心室細動の誘発率

EPSによるVFの誘発率は無症候例で39%、失神例で45%、VF蘇生例では47%であった。NSPVTの誘発率はそれぞれ13%、21%、15%であった。

EPS時期による無症候性患者のVF誘発率は第1期で34%、第2期で38%、第3期で54%と、近年のEPS症例ほど高率であった。NSPVTの誘発率はそれぞれ5%、21%、15%であった。無症候例に対するICD植込みは第1期で7例、第2期で16例、第3期で2例と、VF誘発にかかわらず、ICD植込みはやや減少傾向となった。

2. ピルジカイニド負荷と電気生理学的検査

第1期でピルジカイニド負荷陰性例(n=9)ではEPSでVF/NSPVTとも誘発されず、現在までに心事故もみられていない。このため、第2期以降はEPSの対象を原則としてピルジカイニド負荷でST上昇が著明となる症例(陽性例)としたが、他病院からの紹介、本人の希望などにより、現在までにピルジカイニド陰性16例でEPSを施行している(無症候性15例、失神1例)。16例中VFが誘発されなかったものは13例、NSPVT誘発は2例、VF誘発は1例

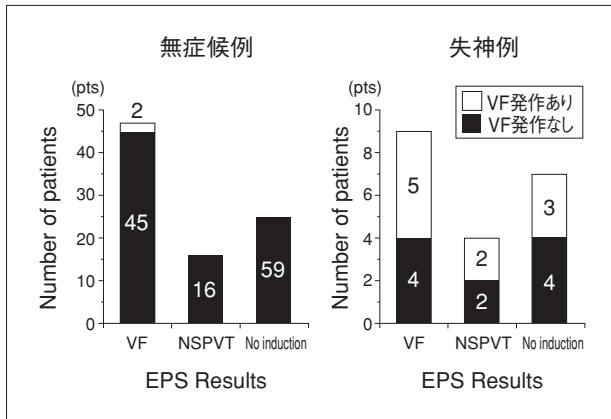


図1 電気生理学的検査の結果と心室細動発症，確認無症候例では2例に新規発症がみられ，いずれもEPSでVFが誘発されていた。VF非誘発例からの新規発症はみられなかった。失神を有する例ではVF誘発の有無にかかわらず，VFが確認されている。

であったが，ICD植込みは行わず現在まで心事故発生もみられていない。

3. 電気生理学的検査結果と心室細動の発症，確認

失神を主訴に入院し，VFがその時点で確認されていない患者に対し行われたEPSによりVFが誘発された9例中5例で，その後VF自然発作が確認された。NSPVT誘発例では4例中2例でVF自然発作が，EPSでVF，NSPVTとも誘発されなかった7例中3例にVF自然発作が確認された。失神例ではEPSの誘発の有無によるVF自然発作の予測は不可能と考えられた(図1)。

一方，無症候例ではEPSでVFが誘発された47例中2例(4%)にVF発症がみられたが，NSPVT誘発例，非誘発例では自然発作は出現していない(平均観察期間62 ± 40ヵ月)。新規発症例ではいずれもICD植込みを施行しており，適切作動が確認された。無症候例では新規発症例はEPSによるVF誘発例のみであったが，そのなかでも発症率は非常に低かった(図1，2)。

4. 無症候例の細分類

EPSによりVFが誘発された症例のみで新規発症しているものの，予後予測が非常に低率であるため，それに加えて，心電図タイプ，家族歴の有無，プロ

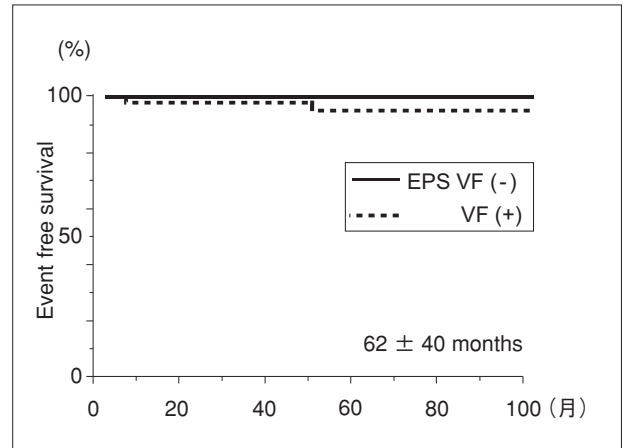


図2 無症候例の予後曲線

EPSで誘発されたものの2例に新規発症がみられた。

グラム刺激での誘発モード，誘発の連結期，遺伝子変異(SCN5A)を加えて細分類し，予後予測につきEPSが有用か否か検討した。

欧米でのBrugada型心電図の診断基準であるtype 1~3で無症候例(かつEPSでVF誘発例)における発症率を比較すると，診断意義があるとされるtype 1では36例中2例(6%)で新規発症がみられた。しかし，type 2心電図症例10例では新規発症がみられず，またEPSによるVF誘発例ではtype 3心電図例は含まれていなかった。

次いで，日本循環器学会ガイドラインでも重視されている家族歴の有無で無症候例を細分類すると，EPSでのVF誘発例で家族歴ありは27例，なしは19例で，それぞれに新規発症が1例ずつみられたに過ぎず，家族歴の有無は決定的な予後予測因子とはならなかった。Type 1心電図例のみに限ると，家族歴ありは19例，なしは17例で，新規発症はそれぞれが1例ずつという結果であった。

また無症候例50例でSCN5A変異を検討したところ，11例は陽性，39例は陰性で，新規発症例は2例ともSCN5A変異陰性例であった。

以上のように無症候性患者でのEPSのVF誘発例で新規発症がみられたものは，type 1心電図を有す

表1 無症候例と心室細動確認例との比較

		Documented VF	Asympt	Asympt (type 1)
Total number		25	107	76 ()内は新規発症
ECG type	1	23	76	76 (2)
	2	2	30	—
	3	0	1	—
FH	(-)	16	70	39 (1)
	(+)	9	37	37 (1)
EPS	VF	14	47	36 (2)
	NSPVT	4	16	10
	no VF	7	44	30
Mode	Single	6	4	4 (1)
	Double	8	44	33 (1)
	Triple	2	12	10
	Burst	2	0	0
Coupling Interval		180-250	180-250	180-250
		209±24	195±16	197±16*

* Documental VF Asympt (type 1) p<0.05

る例のみであったが、やはり発症率は低かった。

5. 無症候例と心室細動確認例との比較

EPS結果のみでは無症候例からの新規発症予測が低率であるため、心電図タイプ、家族歴、EPSによる誘発性、プログラム刺激でのVFの誘発モード、連結期を無症候例とVF確認例で比較した(表1)。最終的にVFが確認された患者は25例で、心電図タイプはtype 1が圧倒的に多いものの、type 2も少数みられた。家族歴は陰性が多く、EPSで心室不整脈が比較的高率に誘発され(VF 56%, NSPVT 16%), ほとんどが2連刺激(Double paired)の連結期の比較的長いプログラム刺激で誘発されていた。無症候例と比較すると、VFの連結期が無症候例で有意に短かったものの、ほかの指標では明らかな差は認めなかった。

IV. 考 察

今回の結果ではBrugada型心電図を有する無症候性患者から新規発症したものはEPSによりVFが誘発されていたが、発症例が非常に少なく、的確に予後を予測する検査とはいえないと考えられる。これに現在まで報告されている予後予測因子(type 1心電図)⁶⁾や日本循環器学会ガイドラインでのICD植

表2 岡山大学での無症候性患者に対する電気生理学的検査の適応基準

Patients with spontaneous type 1 ECG and more than one of following observations ;
① family history of sudden death (JCS guideline 2007)
② abnormal late potential (RMS ₄₀ < 10 μV)
③ T wave alternans and / or ventricular arrhythmia induced by pilsicainide test
④ spontaneous significant ST-T variation
⑤ frequent spontaneous ventricular arrhythmias
⑥ fragmented QRS

込みの根拠の一つとなる家族歴を加えても¹⁾、発症率の予測はわずか2%改善するのみであった。またVFが確認されている症例でも、type 2心電図を示すもの、家族歴を認めないもの、EPSでVFが誘発されないものがあり、EPSの有用性が必ずしも高いとはいえないと考えられた。これはBrugadaらによる無症候性患者の予後予測にEPSが有用とする報告に反し⁴⁾、WildeやPrioriらによるEPSの有用性が低いとする報告^{6), 7)}に一致する。さらに今回は家族歴、心電図タイプ、VF誘発モードなどを加え検討したが、EPSの有用性を高めるには至らなかった。無症候例からの発症頻度は低いため、近年では無症候例に対するICD植込みは症例の医学的、社会的状況も考慮し、慎重に決定するようになり、EPSでVFが誘発された場合でも、無症候例のICD植込み適応は減少しつつある。しかしながら、新規発症例は誘発されたもののみで、非誘発例からの発症はみられなかったことから、EPSの意義は失われたものではないと思われる。今回の検討より、EPSのリスク評価は、①type 1心電図のもので誘発された例、②VFが誘発された例(NSPVTは除外)、③2連早期刺激までの誘発例、④比較的長い連結期(200msec程度)でのVF誘発のもので、ある程度リスクが高いと考えられる。しかし、これらの指標を有さないVF確認例も少数存在することになる。一方、無症候例に関しては発症率が非常に低いため、的確な予後予測には長期的な観察、ほかの指標との組み合わせが必要になるとと思われる。

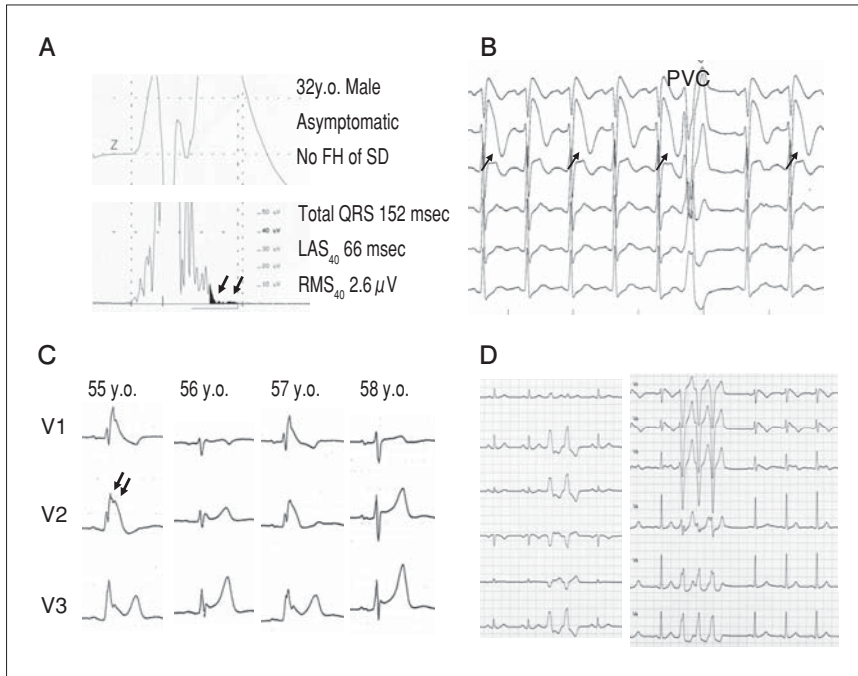


図3

無症候性患者での電気生理学的検査適応を考慮する心電図異常

A：著明な遅延電位の存在(矢印).

B：ピルジカイニド投与後にTWA(矢印)と心室期外収縮(PVC)が発生.

C：ST上昇の著明な日差変動とfragmented QRS(矢印).

D：心室期外収縮の連発例.

[文献7), 10)より引用]

現在当院での無症候例に対するEPSの適応の判断は、日本循環器学会ガイドラインに準拠しているが、独自の基準として表2にあげるように、体表面心電図検査などで異常が強い例もEPSの適応としている。これは心電図での異常所見が強い症例(図3)はVFを引き起こす基質を有していると推測し行っているが、それぞれの心電図指標とEPSの組み合わせが予後予測因子となりうるかどうかは今後検討が必要である¹⁰⁾。

〔文 献〕

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005～2006年度合同研究班報告). QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J*, 2007; 71 (Supple IV): 1205～1270
- 2) 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
- 3) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T,

Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T: Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51: 1169～1175

- 4) Brugada P, Brugada R, Mont L, Geelen P, Brugada J: Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003; 14: 455～457
- 5) Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L: Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2126～2133
- 6) 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
- 7) Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Ohe T: Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1624～1631
- 8) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, Nakamura K, Emori T,

- Matsubara H, Ohe T : Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 373~379
- 9) 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. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 429~440
- 10) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Oha T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1697~1704