

当院における無症候性Brugada症候群の予後調査

水澤有香*¹ 深水誠二*¹ 辰本明子*¹ 高野 誠*¹
北條林太郎*¹ 仲井 盛*¹ 小田切史徳*¹ 小宮山浩大*¹
弓場隆生*¹ 田辺康宏*¹ 手島 保*¹ 櫻田春水*¹
西崎光弘*² 平岡昌和*³

【背景】無症候性Brugada症候群における心室細動(VF)発症率は年間0.5~1.7%と報告されている。【方法】当院で長期経過観察しえた連続59例の無症候性Brugada症候群の予後について後ろ向きに検討した。またピルジカイニド負荷試験を行った患者のうち3例に負荷試験中のVF発症を認めため、その背景を検討した。【結果】1991年1月から2009年1月に当院へ来院した119名の無症候性Brugada症候群のうち、1年以上の長期観察をしえた患者は59例(男性55例)、平均年齢49±16歳、平均経過観察期間は51±44ヵ月であった。突然死の家族歴を14例、加算平均心電図による心室遅延電位陽性を44例に認めた。46例(日本循環器学会ガイドラインによる電気生理学的検査(EPS)適応class I 14例、class II b 32例)にEPSの同意を得て施行した。32例(70%)でVFが誘発され、23例に植込み型除細動器(ICD)を植込んだ。経過観察中VFの自然発作は認められなかった。癌死を2例に、ICDの合併症を5例(8%)に認めた。対象群のうちピルジカイニド負荷試験中3例に心室期外収縮(PVC)、多形性心室頻拍/VFを認め、停止にDCを要した。これら3例では突然死の家族歴と12誘導心電図上のPQ時間延長を認めた。【結語】平均4.2年の経過観察中、VFの自然発作による死亡例は認められなかった。ピルジカイニド負荷試験の際、突然死の家族歴を有し12誘導心電図上PQ時間延長を認める場合には、負荷試験の適応について慎重な検討が必要と考えられた。

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 予後
- 電気生理学的検査

*1 東京都立広尾病院循環器科

(〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2-34-10)

*2 横浜南共済病院循環器センター循環器内科

*3 東京医科歯科大学

Prognosis of asymptomatic Brugada syndrome : Retrospective study in a single center

Yuka Mizusawa, Seiji Fukamizu, Akiko Tatsumoto, Makoto Takano, Rintaro Hojo, Mori Nakai, Fuminori Odagiri, Kota Komiyama, Takao Yuba, Yasuhiro Tanabe, Tamotsu Tejima, Harumizu Sakurada, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

I. はじめに

Brugada症候群は12誘導心電図上右前胸部誘導に特徴的な右脚ブロック様波形を有し、心室細動(VF)による突然死を引き起こす疾患である。突然死の既往、または失神歴をもつ有症候例はVFの再発率が高いことが報告されている¹⁾。一方、無症候例の予後は良好とする報告が多いものの、Brugadaらは予後不良としており、研究者間の一致した見解が得られていない^{1), 2)}。これらの欧米から報告された無症候例の予後調査は主に発端者の家族を対象としているが、日本の日常診療では健康診断をきっかけに来院する患者が多く、家族歴を有しない無症候例を多く含んでいる。また日本におけるBrugada症候群の有病率は欧米より高く³⁾、欧米の報告とは予後が異なる可能性がある。そのため、当院で過去18年間に経験した無症候例における予後を後ろ向きに検討した。さらに、無症候例におけるピルジカイニド負荷試験中に3例でVFが誘発されたため、それらの患者の特徴も検討した。

II. 方 法

1991年1月から2009年1月に、Brugada型心電図を疑われたものの、症状を有しない119例の患者が当院を受診した。ピルジカイニド負荷試験陽性に加え、70歳未満での突然死の家族歴を有する、または電気生理学的検査(EPS)にてVFが誘発され無症候性Brugada症候群と診断された患者は86名であった。これらの患者のうち1年以上経過観察しえた連続59例の無症候性Brugada症候群の予後について、後ろ向きに検討した。

対象群のうち3例で、ピルジカイニド負荷試験の際、多形性心室頻拍(多形性VT)/VFが誘発されたため、同症例について臨床上の背景と予後を検討した。

なお、ピルジカイニド負荷試験の陽性基準は、ピルジカイニド1mg/kgを10分間かけて経静脈的に投与した後12誘導心電図を記録し、右前胸部誘導

(正常肋間、および1, 2肋間上を含む)にてJ点の2mm以上の上昇と典型的なcoved型を認めることとした。

EPSはプロポフォールを経静脈的投与による鎮静下に行った。プロトコールは、無投薬下、拡張期閾値の2倍の出力で右心尖部(RVA)、右室流出路(RVOT)の2カ所から、2種類の基本刺激周期(600msec, 400msec)を用いて3連までの期外刺激を行った。次いで、心室頻回刺激(200~250bpm)を行った。最短刺激間隔は2連期外刺激を180msecまで、3連期外刺激を200msecまでとした。直流通電を要するVFが再現性をもって誘発される場合をEPS陽性とした。またVFが誘発された症例では、イソプロテレノール投与後に上記プロトコールを繰り返し行い、イソプロテレノールによるVF誘発抑制効果を全例で確認した。

III. 結 果

無症候性Brugada症候群の予後について

対象患者59例(男性55例)の平均年齢は49±16歳(14~85歳)、平均経過観察期間は51±44ヵ月(12~159ヵ月)であった。突然死の家族歴を14例、加算平均心電図による心室遅延電位陽性を44例に認めた。

EPSは46例(日本循環器学会ガイドラインによるEPS適応class I 14例, class II b 32例)に同意をえて施行した。32例(70%)でVFが誘発され、23例に植込み型除細動器(ICD)を植込んだ。ICD植込み症例の内訳は、日本循環器学会ガイドラインによるBrugada症候群のICD適応基準class II a(突然死の家族歴およびEPS陽性)が7例, class II bが計16例(突然死の家族歴2例, EPS陽性14例)であった。

本研究の対象群では、経過観察中VFの自然発作を認めなかった。死亡例は2例(3%)で癌死(膵臓癌1例, 大腸癌1例)であった。ICDの合併症を5例(8%)に認め、内訳は上室頻拍による不適切作動2例, リード損傷1例, T波oversense 1例, ポケット感染1例であった。

ピルジカイニド負荷による多形性 VT/VF が誘発された症例の特徴について

ピルジカイニド負荷試験にて多形性 VT/VF が誘発された無症候例 3 例は、男性 1 例 (49 歳)、女性 2 例 (41 歳、49 歳) で女性は姉妹であった。3 例とも突然死の家族歴を有し、1 例 (女性) は洞不全症候群と心房頻拍を合併していた (29 歳時ペースメーカー挿入術、のち 41 歳で Brugada 症候群と診断され dual chamber ICD に upgrade した)。ピルジカイニド負荷試験中、全例で QRS 幅の拡大に続いて心室期外収縮 (PVC) が出現し、多形性 VT/VF へ移行した。2 例は体外式除細動器を用いて VF を停止した。また 1 例は試験前に ICD が植込まれており、ICD の適切作動を認めた。いずれも VF 誘発による後遺症を認めなかった。全例 ICD を植込み経過観察したが、平均 123 ± 102 ヲ月 (38~237 ヲ月) の経過観察中 VF の自然発作を認めなかった。

これらの 3 例で 12 誘導心電図および心内心電図の特徴を検討した。HV 時間は長い傾向にあるものの著明な延長は認めなかったが (46~57 msec)、12 誘導心電図では PQ 時間延長 (200~280 msec) を認め、ピルジカイニド負荷試験で多形性 VT/VF が誘発されなかった無症候例 (170 ± 25 msec) と比較すると、有意に長かった ($p < 0.05$)。P 波、QRS 幅は有意差を認めなかった。Coved 型 ST 上昇の日差変動、日内変動は認めなかった。なお、遺伝子異常に関する検討は患者の同意がえられず行っていない。

IV. 考 察

本研究の対象となった無症候性 Brugada 症候群患者においては、平均 4.2 年の経過観察中 VF の自然発作による死亡例を認めなかった。しかし、無症候性 Brugada 症候群における突然死の報告はこれまで散見されており¹⁾、また予後予測因子は現時点では明らかでないため、本研究の対象群の予後が良好と断言することは困難である。よって ICD 植込みの有無にかかわらず、予後調査を引き続き長期間に渡って行い予後予測因子の検討を継続する必要がある。

ピルジカイニド負荷試験については、同研究の対象群では遺伝子検索の同意が得られなかったが、SCN5A に異常を認める症例でより PQ 時間延長が観察されることが報告されている⁴⁾。Antzelevitch らによる Brugada 症候群の second consensus report には、ピルジカイニド負荷試験中に QRS 幅の 130% 以上の延長、もしくは PVC が出現した場合、速やかに試験を中止する必要があると記載されている³⁾。さらに、12 誘導心電図上 PQ 延長を認める症例では SCN5A 異常を有する可能性があり、突然死の家族歴を含めてピルジカイニド負荷試験の必要性を検討し、遺伝子検索を優先することで薬物負荷試験による致死性不整脈の誘発のリスクを防ぐよう心がける必要がある。

V. おわりに

当院における無症候性 Brugada 症候群の予後に関する後ろ向きの検討では、VF の自然発生による死亡例を認めなかった。しかし、同様の臨床的背景を有する症例での死亡例が報告されているため、これらの症例の長期経過観察を継続し予後予測因子の検討を引き続き行う必要があると考えられた。またピルジカイニド負荷試験を行う際には、12 誘導心電図上の PR 時間延長、突然死の家族歴を事前に確認し、SCN5A の異常が疑われる症例では試験施行について慎重な検討が必要であると考えられた。

【文 献】

- 1) 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。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)。Circulation J, 2007; 71 (Suppl VI): 1205~1253
- 2) Antzelevitch C: Brugada syndrome. PACE, 2006; 29: 1130~1159
- 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 : 659~670

4) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Comparison

of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 649~655