

無症候性Brugada症候群におけるEPS施行49例の検討

溝渕正寛* 円城寺由久* 江島恵美子* 村西寛実*
宇都宮誠* 柴田兼作* 船津篤史* 小林智子*
中村 茂*

【背景】無症候性Brugada症候群における電気生理学的検査(EPS)施行の意義については、一定の見解は得られていない。【対象および目的】当院にて過去5年間に無症候性Brugada症候群の診断によりEPSが施行された49例を対象とした。患者背景は、男性38名(78%)、突然死の家族歴4名(8%)、spontaneous type 1心電図は8名(16%)に認められた。総死亡、植込み型除細動器(ICD)作動、心室不整脈イベント〔心室頻拍・心室細動(VT/VF)〕を評価項目とし検討した。【結果】EPS陽性は29名、陰性は20名であった。平均観察期間31ヵ月において総死亡は2例であったが、いずれも非心臓死であった。計26名にICD植込みが施行され、適切作動は0名、不適切作動は4名(16%)、VT/VFは5名(19%)に確認され、うち2名(8%)はVFであった。【結語】無症候性Brugada症候群の長期予後は良好であった。しかし、VT/VFの発生は高率であり、EPS陽性例はフォローアップに際し注意が必要と考えられた。

I. はじめに

Brugada症候群において明らかな症状が認められず、心電図所見のみの無症候性患者の予後は比較的

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 長期予後
- 心室不整脈
- ICD

* 京都桂病院心臓血管センター内科
(〒615-8256 京都府京都市西京区山田平尾町17)

良好とされているが、欧米の報告とは患者背景が異なるため、本邦でのフォローアップデータの集積が必要である。また臨床的イベントとしての予後は良好であっても、実際の心室不整脈イベントの発生の有無については不明である。われわれはこれまでに失神などの既往がない無症候性Brugada症候群患者に対して行われた電気生理学的検査(EPS)の結果と長期予後、さらに植込み型除細動器(ICD)植込みを行った患者において臨床的イベントとして表出されることがない心室不整脈発生状況についても検討した。

Prognosis of asymptomatic Brugada syndrome; Electrophysiological testing and clinical outcome based on the follow-up data in a single center Masahiro Mizobuchi, Yoshihisa Enjoji, Emiko Ejima, Hiromi Muranishi, Makoto Utsunomiya, Kensaku Shibata, Atsushi Funatsu, Tomoko Kobayashi, Shigeru Nakamura

表1 患者背景

	Total (n=49)	EPS Positive (n=29)	EPS Negative (n=20)	p
年齢(歳)	55 ± 17	58 ± 14	63 ± 12	n.s.
男性	38	23	15	n.s.
家族歴	4	2	2	n.s.
12誘導心電図 (spontaneous)				
Type 1	8	6	2	n.s.
Type 2	27	15	12	n.s.
Type 3	14	8	6	n.s.
心室遅延電位陽性 (n=44)	27	17	10	n.s.
Follow-up(月)	31 ± 14	30 ± 12	33 ± 15	n.s.

II. 対象と方法

1. 患者背景

2003年11月から2008年11月の5年間に、当院においてBrugada症候群の診断で111例にEPSを施行した。53名が無症候性で、EPS後6ヵ月以上の経過観察が可能であった49例を対象とした。患者背景を表1に示す。全例、失神、めまいなどの症状の既往のない患者である。男性が38名(78%)、突然死の家族歴は4名(8%)、spontaneous type 1心電図は8名(16%)に認められた。ピルジカイニド負荷試験は43名(88%)に施行され、drug-induced type 1心電図は26名に認められた。加算平均心電図は44名に施行され、27名(61%)が陽性所見を呈した。

2. 電気生理学的検査(EPS)

EPSは無症候性Brugada症候群のリスク層別化の目的で施行された。血行動態の破綻する心室細動(VF)もしくは多形性心室頻拍(Polymorphic VT)が誘発された場合をEPS陽性と定義した。高位右房(HRA)、His束電位記録部(HBE)、右心室心尖部(RVA)、および流出路(RVOT)に電極カテーテルを留置した後、刺激閾値の2倍の出力で5~10秒間の心室連続刺激(100~250ppm)を行った。また基本周期600msec、400msecにおいて3連までの心室期外刺激を有効不応期、もしくは180msecまで施行した。非誘発例ではピルジカイニド負荷試験(1.0mg/

kg/10分間)を行った後、さらに本プロトコルを追加施行した。

3. フォローアップ

平均追跡観察期間は31 ± 14ヵ月であった。追跡開始時点はEPS施行日とした。

4. 植込み型除細動器(ICD)

EPS陽性所見、家族歴、type 1心電図などのリスク因子を勘案し、患者の同意のもとICD植込みの適応を判断した。心室不整脈の発生についてはICDの記録から判定し、6連以上のVTを心室不整脈イベント(VT/VF)と定義した。

III. 結 果

1. EPS結果および治療

EPS陽性は29名、陰性が20名であった。陽性例と陰性例における患者背景(年齢、性別、家族歴、12誘導心電図所見、心室遅延電位)に有意差は認められなかった(表1)。EPS陽性29名中25名、EPS陰性20名中1名の合計26名にICD植込みが施行された(図1)。なおEPS陰性の1例は突然死の家族歴とspontaneous type 1心電図が認められたことから、ICD植込みの適応とされた患者であった。

2. 長期予後

31 ± 14ヵ月の観察において、総死亡は2名(4.1%)で、いずれも癌による死亡であり心臓死は認められなかった。また、フォローアップ期間中、全例におい

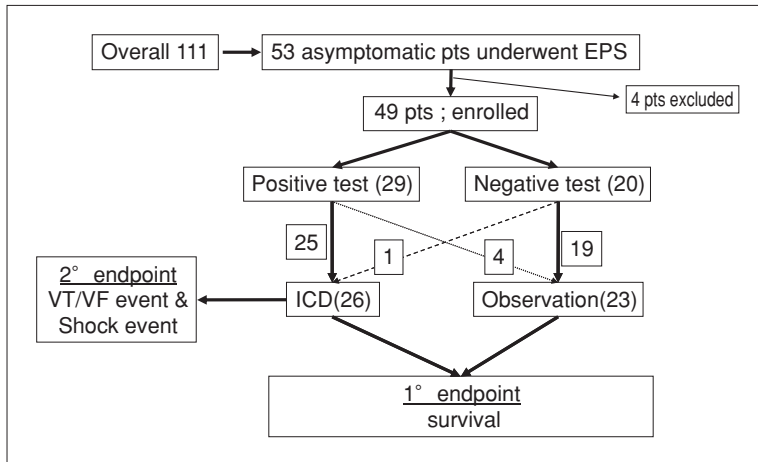


図1
研究デザインと患者分布

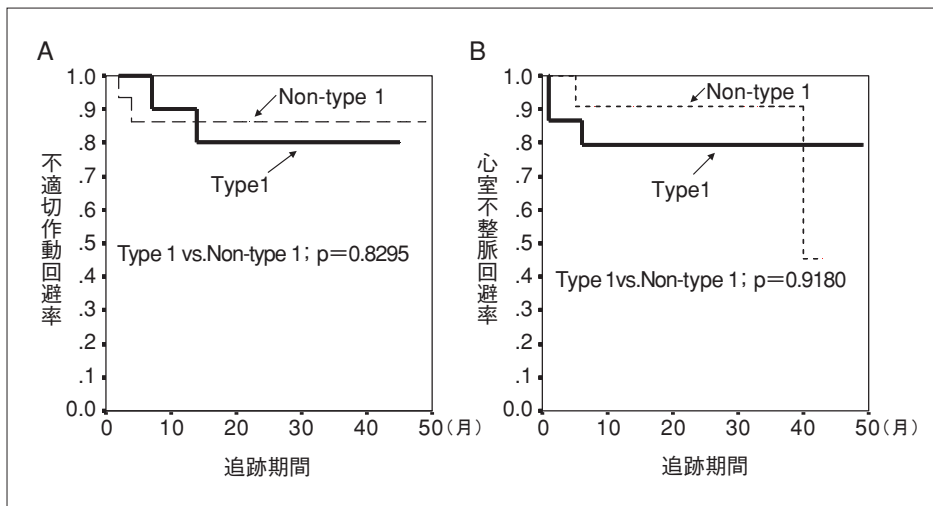


図2
ICD不適切作動および心室不整脈イベント

てICD以外でのVT/VFの記録は認められなかった。

3. ICD作動状況

平均34 ± 10カ月の観察において、適切作動は認められなかった。不適切作動は4名に4イベント認められ、初回誤作動までの期間は平均6.8 ± 5.3カ月であった。内訳はT wave over-sensingが3例、洞性頻脈の誤認識が1例であった。いずれもイベント発生後に再設定を行った後は2009年3月まで不適切作動は確認されていない。不適切作動のKaplan-Meier曲線を図2Aに示す。Type 1 (spontaneous+drug-induced)および非type 1心電図患者間でその発生に有意差は認められなかった。

4. 心室不整脈イベント (VT/VF)

平均34 ± 10カ月の観察において、VT/VFは5例

に認められ、うち2例はVFであったが、いずれも自然停止したため作動に至らなかったケースである(表2)。VT/VFのKaplan-Meier曲線を図2Bに示す。初回発作までの期間は平均11 ± 17カ月であり、type 1 (spontaneous+drug-induced) および非type 1心電図患者間でその発生に有意差は認められなかった。またVT/VFの有無で、患者背景に有意差は認められなかった。VFが記録された2名はいずれもdrug-induced type 1心電図を呈し、かつEPS陽性であった。

IV. 考 察

明らかな症状を認めないにもかかわらずBrugada型心電図を呈する無症候性患者は日本人全体の約

表2 ICDにてVT/VFを記録した患者の背景

	年齢	性別	家族歴	Baseline 心電図	ビルジカイニド 負荷心電図	LP	EPS	イベント
患者1	55歳	女性	あり	type 2	type 1	(-)	(+)	VF
患者2	60歳	男性	なし	type 2	type 1	(+)	(+)	VF
患者3	76歳	男性	なし	type 1	type 1	(-)	(+)	NSVT
患者4	56歳	男性	なし	type 1	type 1	(-)	(+)	NSVT
患者5	76歳	男性	なし	type 3	N/A	(+)	(+)	NSVT

0.1~0.2%に認められる。有症候性に比して一般に予後は良好とされるが、そのなかから不整脈死の高リスク症例を見出して突然死を予防することは重要である¹⁾。Brugadaらはspontaneous type 1心電図でEPS陽性患者の17%において不整脈イベントの発生を報告している²⁾。一方、Eckardtらは無症候性患者の予後は良好であると報告している³⁾。しかしながら、これらの研究では家族歴を有する患者が多く含まれており、かつ、アジア人は欧米人に比し、原因遺伝子の一つであるSCN5Aに関連した遺伝子多型が高頻度で存在することが報告される⁴⁾など、本邦の患者背景とは大きく異なると考えられる。

本研究の対象となった患者は、家族歴を有する割合が少なく、いわゆる「Brugada型心電図」のみ認められた無症候性患者が92%を占めている。すなわち日本循環器学会のBrugada症候群におけるEPS適応ガイドラインでclass IIbに該当する患者が中心である。

本研究では生命予後に関してはEPSの結果いかによらず心臓死は認められず約31ヵ月の観察の範囲では良好であった。この結果は本邦の循環器病委託研究の結果とも合致している⁵⁾。

さらに、ICD植込みを行った患者のフォローアップデータを基にVT/VFの発生状況についても検討した。上述の過去の報告はいずれも記録されたVF、あるいは突然死などの臨床的イベントに基づく検討であり、VT/VFの正確な発生状況についてはデバイスの植込み例でのみ検討可能となる。ICDでVT/VFが確認された5例はいずれもEPS陽性で、そのうち2例はVFの自然停止によるAborted therapy

とされたニアミス例であった。この2例についてはICD治療は行われていないものの、臨床的には突然死と同等のイベントと考えられた。EPS陽性29名中4名はICD植込みを行っていないため、全例での不整脈イベントの記録は不可能であるが、最低でも17%(5/29)のVT/VF発生は充分高率と考えられる。非持続性VTの自然発生と突然死などのclinical eventとの関連について明確な見解は得られていないが、class IIbの適応とされる無症候性Brugada症候群に対し施行されるEPSについては、さらなる検討の余地があることを示唆する結果と考えられた。

一方、本研究ではICD植込み患者における不適切作動の頻度が約15%と高いことも明らかとなった。この結果は、有症候性Brugada症候群を含めたICDの一次予防における研究の結果⁶⁾とも一致しており、今後のICD適応に関する課題である。

本研究のlimitationは1施設の後向き研究であること、症例数が少ないこと、ICD非植込み患者の不整脈イベントが不明であること、遺伝子異常の検索が行われていないことなどである。また観察期間は約31ヵ月であり、心事故発生にはさらに長期間の観察が必要と考えられる。

V. ま と め

無症候性Brugada症候群の長期予後はEPSの結果によらず良好であったが、EPS陽性例では高率に心室不整脈イベントの発生が認められた。突然死と同等と考えられるニアミス例も認められているため、EPS陽性例に対してはフォローアップやICD適応に際し慎重な判断が求められる。

〔文 献〕

- 1) 大江 透, 相澤義房, 新 博次, 奥村 謙, 笠貫 宏, 鎌倉史郎, 櫻田春水, 矢野捷介, 吉永正夫, 青沼和隆, 池田隆徳, 草野研吾, 清水 渉, 杉 薫, 住友直方, 永瀬 聡, 西崎光弘, 藤木 明, 蒔田直昌, 小川 聡, 児玉逸雄, 田中茂夫, 中田八洲郎, 平岡昌和: 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症候群の診察に関するガイドライン. *Circ J*, 2007; 71: 1213~1217
- 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) 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
- 4) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 2006; 113: 338~344
- 5) 鎌倉史郎: 本邦のBrugada症候群470例の臨床像と治療. *心電図*, 2008; 28(Suppl 3): 84~92
- 6) Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Spreeuwenberg MD, Brugada P: Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2007; 28: 334~344