

# 本邦における無症候性Brugada症候群の薬物負荷試験とEPS適応に関するアンケート調査

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

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

特発性心室細動研究会(J-IVFS)では、平成20年11月に無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験および電気生理学的検査(EPS)の適応についてアンケート調査を行い、48施設から回答を得た。アンケートでは以下の三つの臨床要因を設定した。(a)突然死またはBrugada症候群の家族歴、(b)加算平均心電図による心室遅延電位、(c)運動負荷直後のST上昇顕在化。これらをいずれも認めない場合は心電図変化を問わず、半数以上の施設がI群薬負荷試験、EPSを施行しないと判断していた。一方、(a)を有する場合は双方とも積極的に施行しており、濃厚な家族歴が無症候性Brugada症候群の検査方針に影響を与えていた。

## I. はじめに

Brugada症候群に特徴的な心電図所見を示しながらも臨床症状を認めない症例(無症候性Brugada症候群)の短期予後は良好であることから<sup>1), 2)</sup>、近年はそうした症例に対して積極的なNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬(I群薬)負荷試験、電気生理学的検査(EPS)を控

**Keywords**

- 無症候性Brugada症候群
- I群薬負荷試験
- 電気生理学的検査

\*1 国立病院機構災害医療センター循環器内科

(〒192-0014 東京都立川市緑町3256)

\*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 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

\*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

える傾向にある。今回、特発性心室細動研究会(J-IVFS)では、本邦における無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験、EPS適応の現状についてアンケート調査を行った。

## II. 方 法

平成20年11月に無症候性Brugada症候群に関するアンケートを全国140施設へ送付し、48施設(34%)より回答を得た。アンケートでは、無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験、EPS適応について質問した。適応の判断に影響を与える要因を対話的パーティショニングで検討した(JMP5.0.1J, SAS Institute Japan株式会社)。質問で設定した心電図所見には、それらが相当する欧州心臓病学会(ESC)のコンセンサスレポートによる心電図分類<sup>3)</sup>を付記した。

*A survey of asymptomatic Brugada syndrome in Japan— Indication for drug test and EPS —*

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

### Ⅲ. 結 果

#### A. 無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験の適応

##### 質問1

下記の心電図所見A1～A3のいずれにI群薬負荷試験を検討するか？(ESC type 1は除く, 複数回答可)

A1: Saddle-back, ST上昇 $\geq$ 2mm (type 2心電図): 65.3%

A2: Coved, ST上昇 $<$ 2mm,  $\geq$ 1mm (type分類なし): 38.8%

A3: Saddle-back, ST上昇 $<$ 2mm,  $\geq$ 1mm (type分類なし): 26.5%

Type 2心電図に相当するA1であっても選択率は60%台にとどまった. ST上昇 $<$ 2mmの心電図変化ではcoved, saddle-backを問わず選択率は40%以下であった.

##### 質問2

上記の心電図所見を示す症例が, 以下に設定した臨床要因(a)～(c)をいくつ満たせばI群薬負荷試験を施行するか? また, ほかにどのような要因を参考としているか?

(a) 突然死またはBrugada症候群の家族歴

(b) 加算平均心電図による心室遅延電位(LP)

(c) 運動負荷直後のST上昇顕在化

回答結果を表1に示す. いずれの心電図所見でも(a)を認める場合は(b), (c)にかかわらず約80%が「施行する」と判断していた. 一方, (a)～(c)のいずれも認めない場合は50%以上が「施行しない」として「施行する」を上回っていた.

参考とするほかの要因として心房細動, 房室ブロック, 若年症例, 患者の希望, 心電図の日内変動・日差変動があげられていた.

無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験施行に影響を与える要因

心電図所見, 臨床要因(a)～(c)を説明変数として対話的パーティショニングで検討すると, (a)が最も影響を与えていた. (a)を認めない場合は(b)が,

表1 I群薬負荷試験を検討する心電図所見と臨床要因の関連

	(a)	(b)	(c)	I群薬負荷試験(%)		
				施行する	施行しない	不明
—	—	—	32.7	57.1	10.2	
—	—	+	42.9	32.7	24.4	
—	+	—	59.2	24.5	16.3	
—	+	+	61.2	24.5	14.3	
+	—	—	87.8	8.2	4.0	
+	—	+	87.8	10.2	2.0	
+	+	—	87.8	8.2	4.0	
+	+	+	85.7	12.4	1.9	

	(a)	(b)	(c)	I群薬負荷試験(%)		
				施行する	施行しない	不明
—	—	—	34.7	53.1	12.2	
—	—	+	40.8	36.7	22.5	
—	+	—	53.1	30.6	16.3	
—	+	+	57.1	24.5	18.4	
+	—	—	79.6	16.3	4.1	
+	—	+	81.6	16.3	2.1	
+	+	—	79.6	18.4	2.0	
+	+	+	79.6	18.4	2.0	

	(a)	(b)	(c)	I群薬負荷試験(%)		
				施行する	施行しない	不明
—	—	—	24.5	61.2	14.3	
—	—	+	34.7	40.8	24.5	
—	+	—	51.0	30.6	18.4	
—	+	+	53.1	26.5	20.4	
+	—	—	81.6	14.3	4.1	
+	—	+	81.6	16.3	2.1	
+	+	—	83.7	14.3	2.0	
+	+	+	79.6	18.4	2.0	

(a): 突然死またはBrugada症候群の家族歴, (b): 加算平均心電図による心室遅延電位, (c): 動負荷直後のST上昇顕在化

(a), (b)とも認めない場合は(c)が影響を与えていた(図1).

#### B. 無症候性Brugada症候群に対するEPS適応

##### 質問3

下記の心電図所見B1～B3のいずれをBrugada型心電図とするか?(自然発生または薬剤誘発性, 複数回答可)

B1: Coved, ST上昇 $\geq$ 2mm (type 1心電図): 100%

B2: Saddle-back, ST上昇 $\geq$ 2mm (type 2心電図): 62.5%

B3: Covedまたはsaddle-back, ST上昇 $<$ 2mm,  $\geq$ 1mm(ESC分類なし): 31.3%

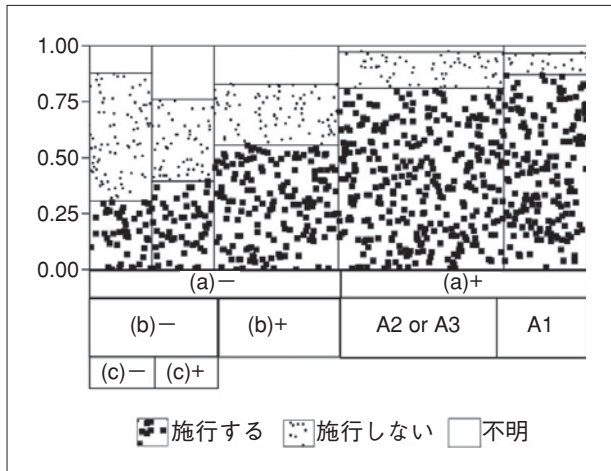


図1 無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験施行に影響を与える臨床要因

A1: saddle-backでST上昇 $\geq 2$ mm (type 1心電図), A2: coveredでST上昇 $< 2$ mm,  $\geq 1$ mm (type分類なし), A3: saddle-backでST上昇 $< 2$ mm,  $\geq 1$ mm (type分類なし), その他は表1参照

Type 1心電図に相当するB1は100%の選択率で, type 2心電図に相当するB2も60%以上の選択率であった。

#### 質問4

上記のBrugada型心電図を示す症例が, 質問2で設定した臨床要因(a)~(c)をいくつ満たせばEPSを施行するか? また, ほかにどのような要因を参考としているか?

回答結果を表2に示す。いずれのBrugada型心電図でも(a)を認める場合は(b), (c)にかかわらず約60%以上が「施行する」と判断していた。一方, (a)~(c)のいずれも認めない場合は60%以上が「施行しない」として, 「施行する」を上回っていた。

参考とするほかの要因として心房細動, 房室ブロック, SCN5A変異, I群薬負荷試験によるT wave alternans出現, QRSにノッチを伴った右脚ブロック, 若年症例, 患者の希望, 心電図の日内変動・日差変動があげられていた。

表2 無症候性例にEPSを検討するBrugada型心電図と臨床要因の関連

B1. Covered, ST上昇 $\geq 2$ mm (type 1心電図)

(a)	(b)	(c)	EPS (%)		
			施行する	施行しない	不明
-	-	-	30.6	59.2	10.2
-	-	+	30.6	46.9	22.5
-	+	-	50.0	24.5	25.5
-	+	+	55.1	20.4	24.5
+	-	-	87.8	8.2	4.0
+	-	+	87.8	10.2	2.0
+	+	-	89.8	6.1	4.1
+	+	+	89.8	8.2	2.0

B2. Saddle-back, ST上昇 $\geq 2$ mm (type 2心電図)

(a)	(b)	(c)	EPS (%)		
			施行する	施行しない	不明
-	-	-	20.4	71.4	8.2
-	-	+	20.4	57.1	22.5
-	+	-	38.8	40.8	20.4
-	+	+	40.8	34.7	24.5
+	-	-	71.4	16.3	12.3
+	-	+	73.5	18.4	8.1
+	+	-	75.5	16.3	8.2
+	+	+	73.5	20.4	6.1

B3. Coveredまたはsaddle-back, ST上昇 $< 2$ mm,  $\geq 1$ mm (分類なし)

(a)	(b)	(c)	EPS (%)		
			施行する	施行しない	不明
-	-	-	12.2	79.6	8.2
-	-	+	16.3	65.3	18.4
-	+	-	30.6	53.1	16.3
-	+	+	32.7	49.0	18.3
+	-	-	59.2	30.6	10.2
+	-	+	63.3	32.7	4.0
+	+	-	65.3	28.6	6.1
+	+	+	65.3	28.6	6.1

EPS: 電気生理学的検査, その他は表1参照

#### 無症候性Brugada症候群に対するEPS施行に影響を与える要因

Brugada型心電図, 臨床要因(a)~(c)を説明変数として対話的パーティショニングで検討すると, (a)が最も影響を与えていた。(a)を認めない場合は(b)が影響を与えていた(図2)。

#### IV. 考 察

I群薬負荷試験はtype 2, 3心電図, およびそれに類似する異常心電図が典型的なBrugada型心電図とされるtype 1心電図に変化するか否かを見るために施行される。質問1ではI群薬負荷試験を検討する心電図変化を尋ねたが, type 2心電図に相当する心電図変化であっても選択率は60%台と低く, 心電図変化のみでは積極的にI群薬負荷試験が検討さ

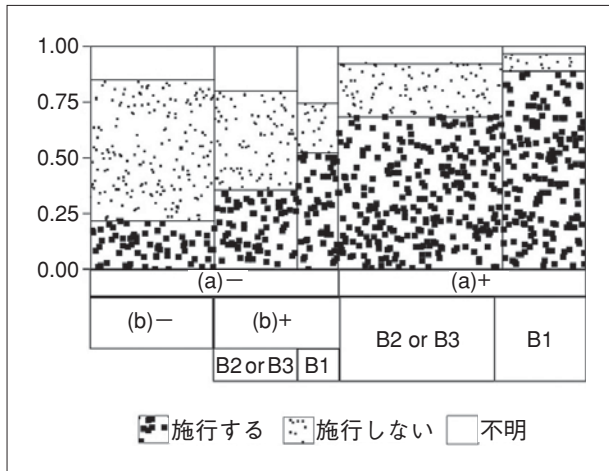


図2 無症候性Brugada症候群に対するEPS施行に影響を与える臨床要因

B1 : covered, ST上昇 $\geq 2\text{mm}$  (type 1心電図), B2 : saddle-back, ST上昇 $\geq 2\text{mm}$  (type 2心電図), B3 : coveredまたはsaddle-back, STE $< 2\text{mm}$ ,  $\geq 1\text{mm}$  (type分類なし), その他は表1参照

れていないことが推察された。質問2の回答および解析から、無症候性Brugada症候群のI群薬負荷試験施行に最も影響を与えている臨床要因は濃厚な家族歴(a)であった。

EPSによる心室頻拍誘発はBrugada症候群のリスク評価のために施行されるが、その意義については議論が続いている<sup>4), 5)</sup>。質問3ではEPS施行の前提となるBrugada型心電図について尋ねたが、type 1心電図のみをBrugada型心電図とするESCのコンセンサスレポート<sup>3)</sup>と異なり、type 2心電図に相当する心電図変化も60%以上の施設でBrugada型心電図とされていた。質問4の回答および解析から、無症候性Brugada症候群のEPS施行に最も影響を与えている臨床要因も濃厚な家族歴(a)で、(a)を認めない場合はtype 1心電図に相当する心電図変化B1の有無であった。

本研究のアンケート調査で設定した三つの臨床要因(a)~(c)を一つも認めない場合は、心電図変化を問わず半数以上の施設がI群薬負荷試験、EPSを施行しないと判断していたが、(a)を認める場合は双方とも積極的に施行しており、濃厚な家族歴が無症

候性Brugada症候群の検査方針に影響を与えていることが明らかとなった。本邦のBrugada症候群に対する植込み型除細動器のガイドライン<sup>6)</sup>では突然死の家族歴が重視されており、ESCのコンセンサスレポート<sup>3)</sup>もBrugada症候群診断の判断要因の一つに家族歴をあげているが、濃厚な家族歴がBrugada症候群の独立したリスクファクターであるか否かは見解が定まっていない。無症候性Brugada症候群のリスクファクターはまだ不確定なため、ほかの臨床要因も含めて引き続き検証していく必要がある。

謝辞：アンケートに回答をいただいた施設、関係各位に深甚なる感謝の意を表します。

アンケートにご協力いただいた48施設：秋田成人病センター、秋田大学、旭川大学、社会保険中京病院、近森病院、獨協医科大学、姫路循環器センター、弘前大学、北海道大学、藤田保健衛生大学、福島大学、大阪府立医科大学、兵庫大学、岩手大学、順天堂大学練馬病院、亀田総合病院、神戸大学、高知大学、熊本大学、京都府立医科大学、杏林大学、京都桂病院、九州厚生病院、三重大学、横浜南共済病院、長崎大学、名古屋第二赤十字病院、名古屋大学、奈良県立大学、日本大学、太田西ノ内病院、大分大学、岡山大学、榊原病院、大阪府立大学、坂総合病院、札幌医科大学、聖マリアンナ医科大学、昭和大学、高木病院、東北大学、東京警察病院、鳥取大学、東海大学、富山大学、山田赤十字病院、山口大学、横須賀共済病院(順不同)

〔文 献〕

- 1) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M ; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators : Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome : multicenter study in Japan. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007 ; 18 : 1244~1251
- 2) 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
- 3 ) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA ; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2514~2519
- 4 ) Brugada P, Brugada R, Brugada J : Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *Circulation*, 2005 ; 112 : 279~285
- 5 ) Priori SG, Napolitano C : Management of patients with Brugada syndrome should not be based on programmed electrical stimulation. *Circulation*, 2005 ; 112 : 285~292
- 6 ) 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). *Circ J*, 2007 ; 71(Suppl VI) : 1205~1253