

# 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 関口幸夫 横山泰廣 相原直彦

青沼和隆 平岡昌和

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録後、1年以上経過後も追跡可能であった408例のBrugada症候群症例(自然発生あるいは薬剤誘発性 type 1 心電図を示す症例)について、心事故(突然死または心室細動)発生率を解析し、心停止既往群(Vf群, 70例)、失神群(Sy群, 102例)、無症候群(As群, 236例)の3群間における比較検討を行った。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46カ月の経過観察にて、心事故発生率はVf群37.1%、Sy群6.9%、As群1.3%であり、3群間で有意差を認めた( $p < 0.0001$ )。臨床的特徴では心房細動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]が90 msecを超える症例で心事故発生率が有意に高く、有症候症例(特にVf群)が無症候症例に比べ予後が不良であり、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。さらに、0.1 mV以上のJ点の上昇を下壁誘導と側壁誘導に認める早期再分極症例(early repolarization: ER)で心事故発生率が有意に高く、下壁および側壁誘導にERを伴うBrugada症候群症例は予後不良であることが示唆された。

## Keywords

- Brugada 症候群
- 心房細動
- 伝導遅延
- 早期再分極
- 予後

J-IVFS事務局

筑波大学人間総合科学研究科病態制御学循環器内科  
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

## I. はじめに

Brugada症候群は1992年の報告以来<sup>1)</sup>、様々な知見が得られ、予後に関するデータも集積されている。その結果、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っているが、我が国の報告<sup>4)~7)</sup>、および近年の海外の報告<sup>8)</sup>では比較的良好と考えられている。しかし、我が国では

*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*

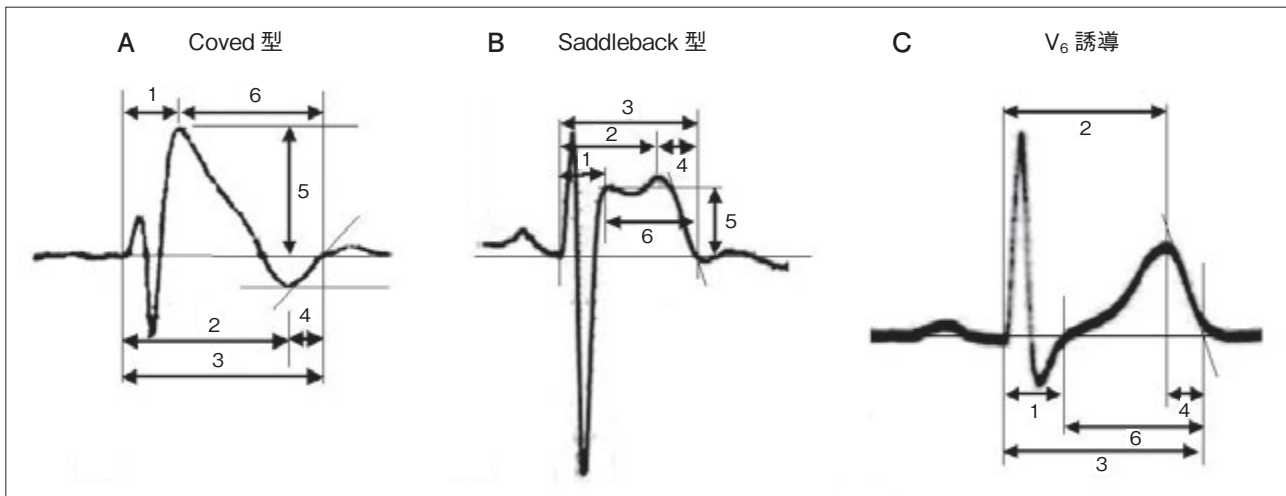


図1 安静時12誘導心電図の計測項目

A : Coved型, B : Saddleback型, C :  $V_6$ 誘導. 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.

Brugada症候群症例の長期予後や心事故予測因子についての大規模研究報告は少ない. 無症候症例の心事故発生率(年間0.3~0.5%)から考慮すると, より多くの症例で長期間の観察を行う研究が必要である. われわれは, 317例のBrugada症候群症例についてこれらを検討し, その結果を一昨年の本研究会で報告した<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

対象は2002年2月から2010年1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408例(男性383例, 平均年齢 $52 \pm 14$ 歳)である. これらの症例を心停止既往群(Vf群, 70例), 失神群(Sy群, 102例), 無症候群(As群, 236例)に分類し, 3群間における比較検討を行った.

## III. 方 法

### 1. 臨床経過

心事故[突然死または心室細動(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, 突然死およびBrugada症候群の家族歴, 心房細動の既往, 自然発生または薬物誘発性 type 1 心電図の頻度, 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).

- ① r-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)
- ② r-T peak間隔(rTp) : r波の開始点からT波頂上点までの間隔(msec)
- ③ r-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) :  $rTe - rTp$
- ⑤ J amplitude (J amp) : J点の基線(P波開始点を結んだ線)からの振幅(mV)
- ⑥ J-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を除き[r-J間隔はQRS幅(msec)として計測]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.

計測は患者背景を知らない3名の循環器医が行い, その平均値を3群間で比較検討した.

また, Haissaguerreら<sup>10)</sup>の報告と同様に, 0.1 mV以上のスラーまたはノッチ型のJ点の上昇を下壁あるいは側壁誘導の2誘導以上で認める症例を早期再分極例(early repolarization: ER)と定義し, Brugada症候群症例でのERの頻度, 局在, 予後への関与について検討した.

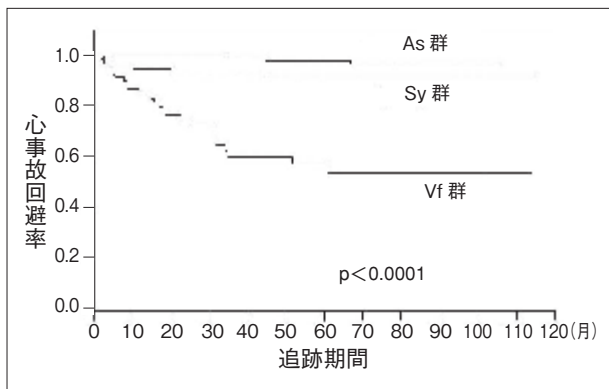


図2 心事故発生率の3群間比較

Vf群: 26/70例(37.1%) 11.4%/年, Sy群: 7/102例(6.9%) 1.7%/年, As群: 3/236例(1.3%) 0.3%/年  
Total 36/408例(8.8%)

Vf群: 心停止既往群, Sy群: 失神群, As群: 無症候群

## IV. 結 果

### 1. 臨床経過

408例の平均観察期間は $46 \pm 29$ ヵ月で, Vf群 $39 \pm 30$ ヵ月, Sy群 $50 \pm 32$ ヵ月, As群 $46 \pm 28$ 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37.1%, Sy群6.9%, As群1.3%でVf群の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, 突然死およびBrugada症候群の家族歴, 加算平均心電図の陽性率, 自然発生または薬物誘発性type 1心電図の頻度, EPSでのVFの誘発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ならなかった. しかし, 心房細動(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3).

#### 安静時12誘導心電図所見

$V_2$ 誘導でのr-J間隔が90 msecより大きい症例で, 心事故発生率が有意に高かった( $p = 0.03$ )(図4). 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.

ERは408例中44例(10.8%)に認めた. うちわけはVf群12例(17.1%), Sy群10例(9.8%), As群22例(9.3%)で, 3群間に有意差を認めなかった. ERの局在については, 下壁誘導(II, III,  $aVF$ )のみが

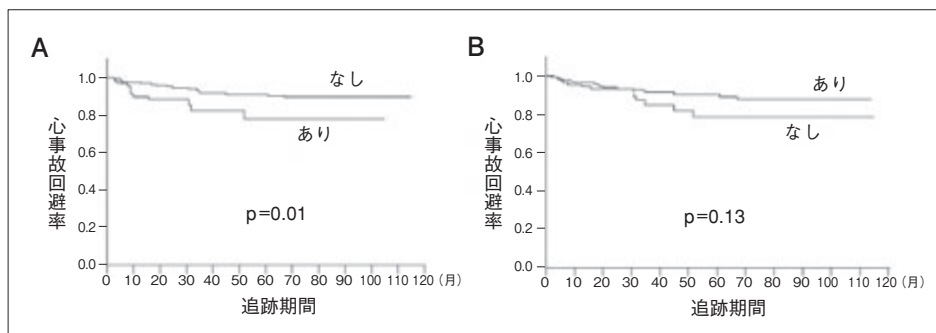


図3 心房細動の既往およびEPSでの心室細動誘発による心事故発生率の比較

A: 心房細動の既往. 既往あり10/59例(17%), 既往なし26/349例(7%).

B: EPSでの心室細動の誘発. 誘発あり20/223例(9%), 誘発なし13/108例(12%).

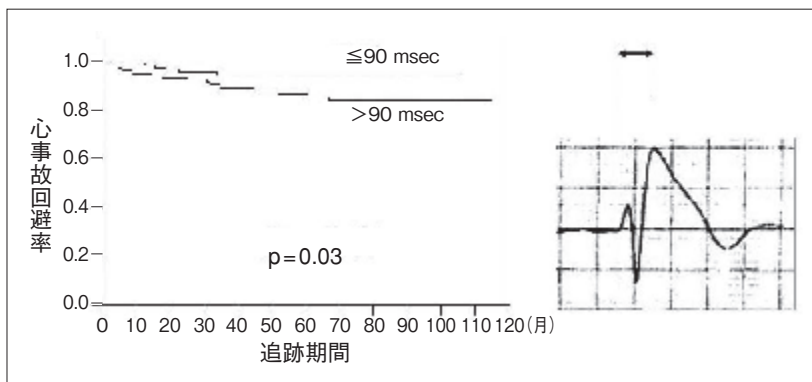


図4 V<sub>2</sub>誘導でのr-J間隔による心事故発生率の比較  
 >90 msec: 28/250例(11%), ≤90 msec: 6/139例(4%)

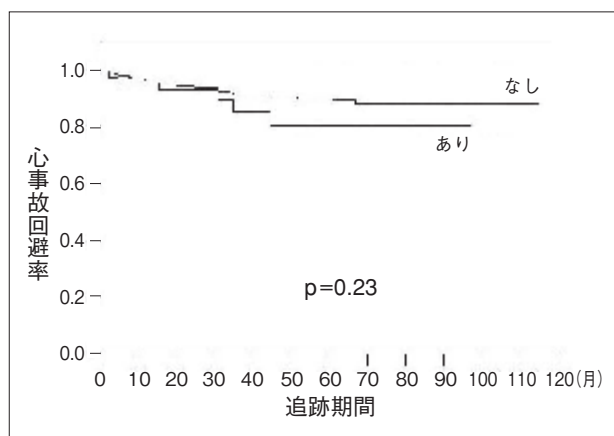


図5 早期再分極(ER)の有無による心事故発生率の比較

早期再分極あり:6/44例(14%), 早期再分極なし:30/364例(8%).

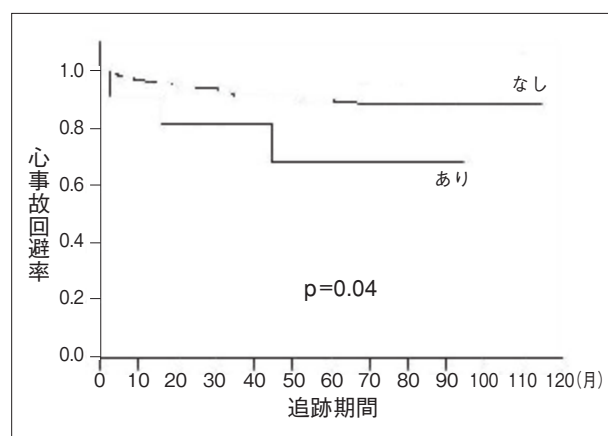


図6 下壁および側壁誘導における早期再分極(ER)の有無による心事故発生率の比較

早期再分極あり:3/11例(27%), 早期再分極なし:33/397例(8%).

11例(2.7%), 側壁誘導(I, aV<sub>L</sub>, V<sub>4</sub>~V<sub>6</sub>)のみが22例(5.4%)で, 下壁および側壁誘導が11例(2.7%)であった. ERあり群とERなし群での心事故発生率には有意差を認めず(図5), ERの合併そのものは心事故発生率の予測因子とならなかったが, 下壁および側壁誘導にERを認めた症例はそれ以外の症例に比べ有意に心事故発生率が高く(p=0.04), 広範囲の誘導でERを伴う症例で予後不良であった(図6).

## V. 考 察

今回408例のBrugada症候群症例について, 心事故発生率を解析し, 平均46ヵ月経過観察をしたところ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. 心事故予測因子と

しては, 臨床的特徴ではAFの既往を有する症例で, 心電図学的特徴ではV<sub>2</sub>誘導でのr-J間隔>90 msec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. また, ERの合併そのものは心事故予測因子とならなかったが, 下壁および側壁誘導に広範囲にERを認める症例で心事故発生率が高く, ERの広がり心事故予測因子として重要である可能性が示唆された.

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て, 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, 我が国の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は高率であった。一方、無症候症例の心事故発生率はBrugadaらの報告<sup>3)</sup>に比べ極めて低率で、平均46ヵ月の経過観察で心事故発生症例は236例中3例(1.3%)であった。したがって、従来の我が国からの報告<sup>4)~7),9)</sup>、近年の欧米からの報告<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。

心事故予測因子としては、Brugadaらは自然発生type 1心電図、EPSでのVFの誘発性が重要であると報告しているが<sup>11)</sup>、今回のわれわれの検討では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EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されていたことから、近年統一プロトコールによる検討が始まっている。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いない。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前向き研究(J-IVFS EPTesting)が進行しており、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>90 msec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、従来のわれわれの報告<sup>9)</sup>やAtarashiらの報告<sup>12)</sup>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。

Brugada症候群における下壁および側壁誘導でのERの意義については、いまだ見解が分かれている。Letsasらは、290例のtype 1 Brugada型心電図を有する症例を平均44.9ヵ月経過観察した検討で、ERの合併は心事故発生の予測因子にならないと報告している<sup>13)</sup>が、Kamakuraらは245例のtype 1 Brugada型心電図を有する症例を平均48.7ヵ月経過観察した検討で、ER例で非ER例に比べ有意に心事故発生率が高かったと報告している<sup>14)</sup>。今回のわれわれの408例の検討では、ERの合併そのものやERの局在は心事故発生の予測因子にはならなかったが、その広がりが下壁および側壁誘導の広範囲に分布する症例で有意に心事故発生率が高かった。

ERとBrugada型心電図はともに、心外膜側と心内膜側の心筋の活動電位の第1相の電位勾配が増大することが機序ではないかと報告されており<sup>15)</sup>、これらの早期再分極相での電氣的異常がより広範囲に認められるBrugada症候群症例で心事故の発生率が高くなる可能性が示唆された。

## VI. おわりに

今回の検討で無症候症例の心事故発生例を3例認めたが、これらに共通する特徴は男性、自然発生type 1心電図、V<sub>2</sub>誘導でのr-J間隔>90 msecで、その他の臨床的特徴や心電図学的特徴は一致しなかった。無症候症例の心事故発生例はいまだ極少数であり、今回も無症候症例の心事故予測因子の検討はできなかった。これ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 : insights 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 V1 to V3. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 4) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : 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. *Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. 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) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haïssaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome : Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635 ~ 643
  - 9) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Aonuma K, Hiraoka M : Clinical follow-up and predictors of cardiac events in patients with Brugada syndrome. *Jpn J Electrocardiology*, 2009 ; 29(Suppl 4) : 5 ~ 10
  - 10) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016 ~ 2023
  - 11) 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
  - 12) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10
  - 13) Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haïssaguerre M, Arentz T : Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2008 ; 5 : 1685 ~ 1689
  - 14) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H ; Brugada Syndrome Investigators in Japan : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495 ~ 503
  - 15) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549 ~ 558