

J-IVFS登録 Brugada 症候群症例におけるストームの検討

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)に Brugada 症候群症例として登録されている 442 例の electrical storm (ストーム)の発生状況, 対処方法を調査した. 有症候性 Brugada 症候群として登録されている 8 例(1.8%)でストームが認められた. 全例男性で, 平均年齢は 39.3 ± 8.3 歳, 平均観察期間は 26.3 ± 28.4 カ月であった. ストームの急性期にはイソプロテレノール静注, 慢性期にはシロスタゾールおよびペプリジルの経口投与がよく用いられていた. 有症候性 Brugada 症候群 191 例を, 経過観察期間中にストームを認めた ES 群, VF を認めたがストームはなかった VF 群, いずれのイベントも認めなかった NS 群の 3 群に分けて比較すると, ES 群はほかの 2 群より若年であり($p < 0.01$), 心房細動の既往($p < 0.05$), Brugada 症候群または Brugada 型心電図の家族歴($p < 0.05$)が多く認められた.

I. はじめに

Brugada 症候群には突然死の予知, 予防という大きな問題に加えて, electrical storm (ストーム)への対処も未解決の問題として残されている. 本研究では, J-IVFS¹⁾に登録されている Brugada 症候群例の経過観察期間中におけるストームの発生状況, 対処方法を検討した.

Keywords ● Electrical storm
● Brugada 症候群

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医学循環器内科学

3 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

4 国立循環器病研究センター不整脈

5 厚生労働省労働保険審査会

II. 対象と方法

2002年2月から2010年2月までの間に Brugada 症候群として J-IVFS に登録された 442 例の経過観察期間中におけるストームの発生状況, 対処方法について調査を行った. 1 例を除き, ストーム発生病例については登録施設から発生時の状況を, アンケートによって調査した. ストームの定義は, 24 時間以内に 3 回以上カルディオバージョンまたは除細動を要する心室頻拍・心室細動(VT/VF)の発生とした²⁾. ストームを認めた全例が有症候性 Brugada 症候群であったことから, J-IVFS に登録されている有症候性 Brugada 症候群 191 例を, 経過観察期間中にストームを認めた ES 群(8 例), VF を認めたがストームはなかった VF 群(28 例), いずれのイベ

Electrical Storm in J-IVFS Registered Patients With Brugada Syndrome

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

表 1 ストームを認めた 8 症例の J-IVFS 登録時患者背景

症例	性別	年齢 (歳)	登録群	登録時心電図	家族歴	心房細動の有無	LP	Ic 群薬物負荷	VF 誘発性	ICD 植込み	内服薬
1	男	37	失神群	coved	-	+	+	陽性	+	+	-
2	男	31	失神群	saddle	+	+	-	陽性	+	+	-
3	男	52	VF 群	saddle	-	-	+	陰性	-	+	-
4	男	36	VF 群	coved	+	+	+	陽性	-	+	-
5	男	36	VF 群	coved	-	-	+	陽性	-	+	ペプリジル
6	男	46	VF 群	coved	-	+	+	陽性	+	+	NA
7	男	39	VF 群	coved	+	-	NA	陽性	-	+	-
8	男	39	VF 群	coved	-	-	+	陽性	+	+	-

LP : late potential, Ic : Vaughan Williams 分類 Ic 群薬, VF : 心室細動, ICD : 植込み型除細動器, NA : 情報なし

表 2 ストームの発生状況, 対処方法

症例	発生日	時間	観察期間 (月)	トリガー	心電図変化	VF 回数 (24 時間以内)	急性期治療	ほかの治療	慢性期治療
1	02.6.16	5 : 23	7.4	-	-	9	ISP 静注 (0.005y, 20 時間)	アブレーション	-
2	03.1.26	22 : 15	12.3	-	-	9	ISP 静注 (2 日間)	-	デノバミン経口
3	05.6.12	20 : 00	0.6	ストレス	-	7	ISP 静注 (0.005y, 4 日間)	-	シロスタゾールから キニジン経口に内服変更
4	06.5.28	2 : 05	10.8	-	-	6	ISP 静注 (0.005y)	ペーシング	シロスタゾール +ペプリジル経口
5	06.5.29	2 : 20	11	-	-	4	ペプリジル内服	-	シロスタゾール +ペプリジル経口
6	06.8.16	13 : 00	48.6	NA	NA	3	NA	NA	NA
7	10.8.17	23 : 53	38.6	ストレス	NA	5	-	-	-
8	10.11.21	0 : 23	83.7	-	NA	5	-	-	シロスタゾール経口

ストーム発生時に鎮静, 気管内挿管を施された症例はなかった。

ISP : イソプロテレノール, γ : $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, 他の略語は表 1 参照

ントも認めなかった NS 群 (155 例) の 3 群に分けて検討した。統計解析は JMP5.0.1J (SAS Institute Japan 社製) で行い, 3 群間の比較には分散分析, カテゴリ変数の比較には χ^2 検定を用いた。

III. 結 果

Brugada 症候群とし登録されている 442 例中 8 例 (1.8%) にストームが認められた。全例が有症候性 Brugada 症候群の男性であり, 発生時の平均年齢は 39.3 ± 8.3 歳, 平均観察期間は 26.3 ± 28.4 カ月であった。患者背景を表 1, ストームの発生状況, 対処方法を表 2 に示す。

ES 群, VF 群, NS 群の年齢, 心房細動の既往,

Brugada 症候群または Brugada 型心電図の家族歴の有無, V_2 誘導の r-J 間隔 > 90 msec, V_2 誘導の補正 QT 時間 (QTc), 登録時の type 1 心電図³⁾の有無, 電気生理学的検査での VF 誘発性の有無, 近接している 2 誘導以上での J 点上昇 > 1 mm の有無を比較し, その結果を図 1 ~ 8 に示す。

IV. 考 察

Sacher ら⁴⁾は植込み型除細動器 (ICD) 植込みを行った Brugada 症候群患者の予後を検討した多施設共同研究で, 38 ± 27 カ月の経過観察期間中のストーム発生率を 3.2% (220 例中 7 例) と報告している。本邦では Ohgo ら⁵⁾が単施設研究で, 9.5 ± 4.8 カ

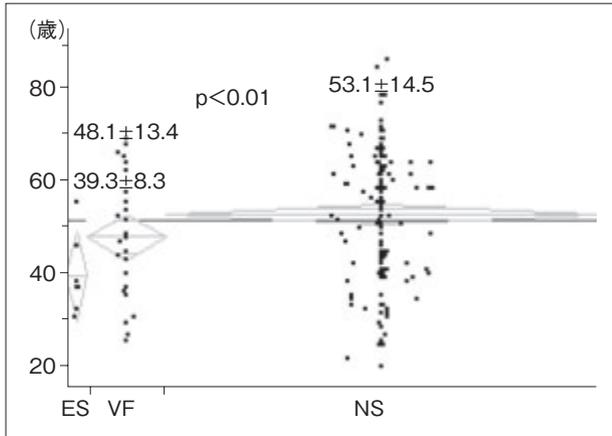


図1 有症候性 Brugada症候群191例の3群における年齢の比較

ES：経過観察中にストームを認めた群(8例)，VF：VFを認めたがストームはなかった群(28例)，NS：いずれのイベントも認めなかった群(155例)。

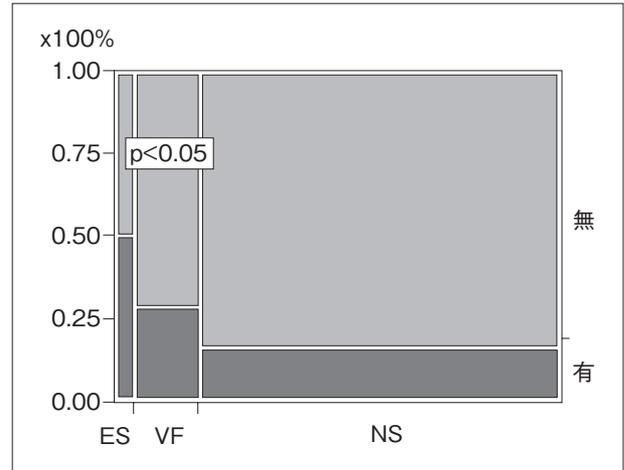


図2 有症候性 Brugada症候群191例の3群における心房細動既往の比較

略語は図1参照

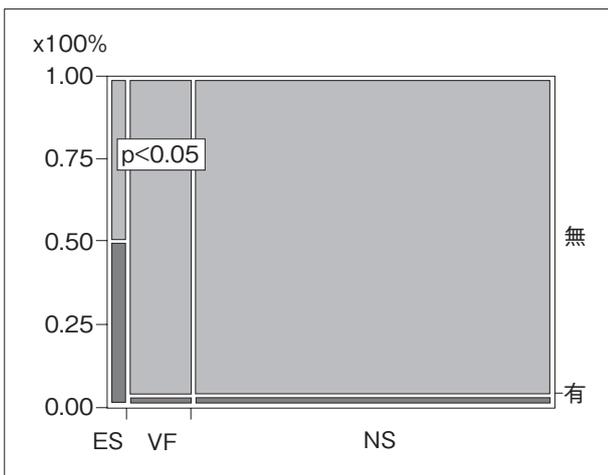


図3 有症候性 Brugada症候群191例の3群におけるBrugada症候群またはBrugada型心電図の家族歴の有無の比較

略語は図1参照

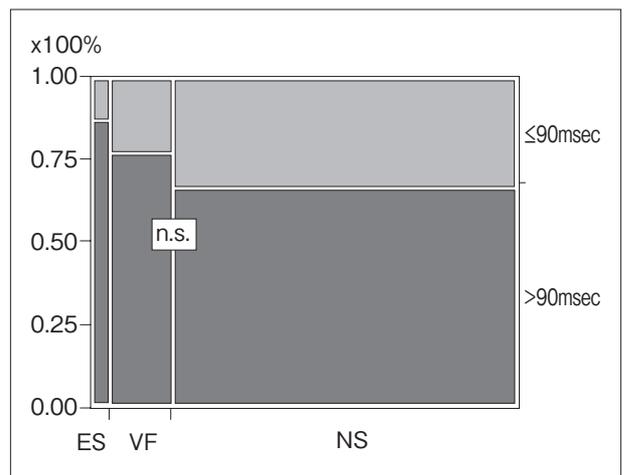


図4 有症候性 Brugada症候群191例の3群における V_2 誘導のr-J間隔の比較

略語は図1参照

月の経過観察期間中のストーム発生率を10.4%(67例中7例)と報告している。J-IVFSにBrugada症候群として登録されている442例では1.8%にストームが認められ、全例男性で有症候性Brugada症候群として登録されていた。ストームの発生時間は夜間から早朝に多く、2例はトリガーとして精神的、肉体的ストレスが疑われたが、ほかの症例では不明であった。ストームの急性期には、イソプロテレ

ノール(ISP)静注が多く用いられていた。Brugada症候群のストームに対するISP静注の至適用量は定まっていないが、本調査では3例にISP 0.005 μ が用いられており、これはOhgoら⁵⁾の0.003 \pm 0.003 μ に近い用量であった。ストーム後の慢性期にはシロスタゾール、ベプリジルが多く用いられていた。シロスタゾールはPDE阻害による細胞内cAMP増加を介してCa²⁺電流を増加⁶⁾することで、ベプリジ

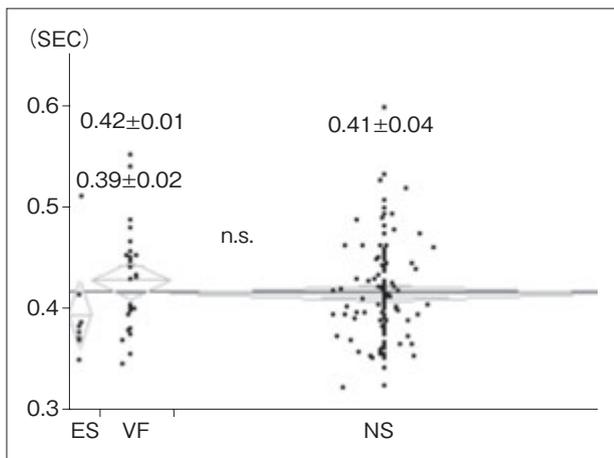


図5 有症候性 Brugada症候群191例の3群における V₂誘導の QTcの比較
略語は図1参照

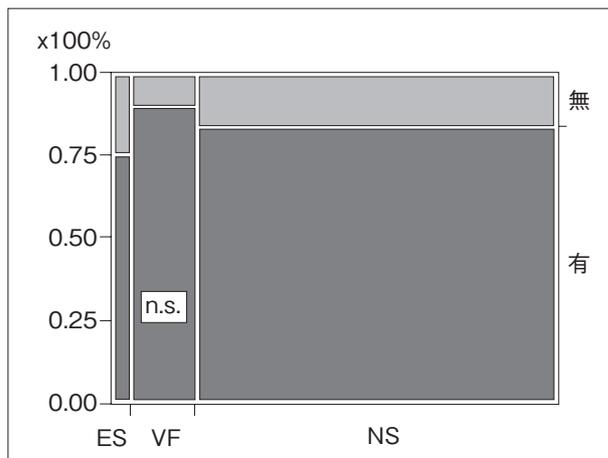


図6 有症候性 Brugada症候群191例の3群における登録時の type 1 心電図の有無の比較
ESC : European Society of Cardiology, 他の略語は図1参照

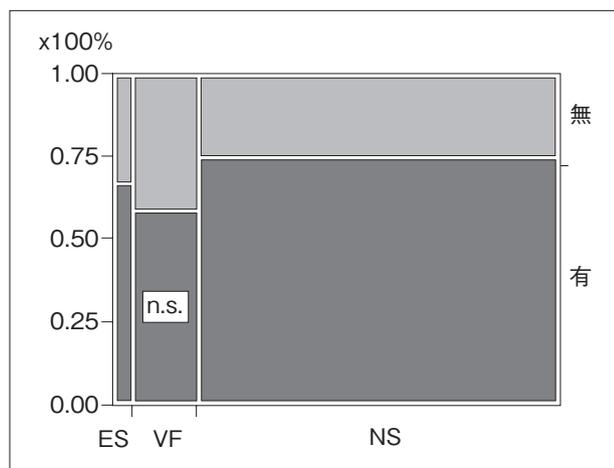


図7 有症候性 Brugada症候群191例の3群におけるEPSでの心室細動誘発性の比較
EPS : 電気生理学的検査, 他の略語は図1参照

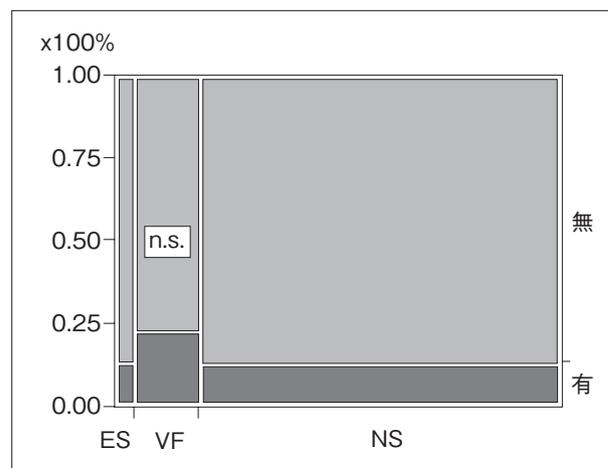


図8 有症候性 Brugada症候群191例の3群におけるJ点上昇 > 1mmの有無の比較
略語は図1参照

ルは一過性外向き電流(I_{to})を抑制する⁷⁾ことで右室流出路心外膜側活動電位の loss of domeを回復し, phase2リエントリーによる心室期外収縮が契機となる心室性頻脈の発生を抑制すると考えられている. Shinoharaら⁸⁾は, シロスタゾールによる頻脈をベプリジル併用で回避し, その後VF再発を認めていない特発性VF1例, Brugada症候群1例を報告しているが, 本調査でも2例でシロスタゾールとベプリジルを併用していた.

有症候性 Brugada症候群として登録されている

191例に限れば, 4.2%にストームが認められたことになる. 有症候性 Brugada症候群のES群はほかの2群より若年であり(p < 0.01), 心房細動の既往(p < 0.05), Brugada症候群またはBrugada型心電図の家族歴(p < 0.05)を多く認めた. 有意ではないが, ES群はほかの2群よりV₂誘導のr-J間隔 > 90 msecが多く, V₂誘導のQTcが短い傾向にあった.

謝辞

アンケートにご協力をいただいた次の施設, 関係

各位に深甚なる感謝の意を表します。

施設：大阪市立大学，大分大学，社会保険中央病院，自治医科大学，長崎大学，横須賀共済病院

〔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) Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH : Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators : incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 1909 ~ 1915
- 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) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gerard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jais P, Pasquie JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haissaguerre M, Mansourati J, Clementy J, Le Marec H : Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317 ~ 2324
- 5) Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W : Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 695 ~ 700
- 6) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M : Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 698 ~ 701
- 7) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H : Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation : pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005 ; 45 : 545 ~ 549
- 8) Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, Yoshimatsu H : Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1082 ~ 1084