

Brugada 症候群における症候性の有無と下壁側壁誘導での J wave 出現の関連について

中野 誠 福田浩二 若山裕司 近藤正輝
長谷部雄飛 川名暁子 下川宏明

【背景】特発性心室細動症例においては、ある一定の頻度で下壁側壁誘導に J wave を認める。【目的】Brugada 症候群症例における J wave の臨床的意義を検討する。【方法】対象は当院で Brugada 症候群が疑われ、心室不整脈のリスク評価のために電気生理学的検査 (EPS) を施行した連続 30 例 (平均年齢 48 ± 11 歳, 全例男性)。12 誘導心電図下壁側壁誘導での J wave の出現頻度, 症候および心室細動 (VF) 誘発性を比較検討した。【結果】EPS を施行した 30 例中 24 例で VF が誘発され, Brugada 症候群と診断された。24 例中 14 例が症候性であり, その 14 例中 6 例 (43%) に J wave が認められた。一方, VF が誘発された無症候性 10 例のうち, J wave が認められたのは 1 例のみであった。Brugada 型心電図をもつが EPS で VF が誘発されなかった 6 例は, いずれも J wave を認めなかった。【結論】Brugada 症候群において J wave は心事故のリスク評価の指標となりうる可能性がある。

I. 背 景

Brugada 症候群は, 器質的心疾患を有さないにもかかわらず, 前胸部誘導における ST 上昇と, 心室細動 (VF) による突然死を呈することで特徴づけられる疾患である。診断確定, あるいは初発症状としての突然死を発症する平均年齢は, 40 歳前後と報告されている¹⁾。Brugada 症候群の罹病率は 10,000 人あたり 1~5 人であり, 東南アジアでは欧米に比

して高く, 10,000 人あたり 5 人以上とされている。東南アジアのなかでも, 特にタイやフィリピンでは Brugada 症候群患者が多いとされており, 若年者の夜間突然死の主たる死因と考えられている¹⁾。その一方, Brugada 症候群のなかには, 一生を無症状で経過する無症候性例も数多く存在する。それゆえ, 本症候群におけるリスク層別化はきわめて重要である。これまでの報告では, 有症候性, 自然発生前 coved 型心電図, 電気生理学的検査 (EPS) での VF 誘発試験陽性, 男性などが致死性不整脈イベントの高リスク群であるとされてきたが, 異論もあり, 一定の見解を得ていない^{2), 3)}。

現在のところ, 欧米のコンセンサスレポート, 我が国のガイドラインでは, 無症候性例に対しては家

Keywords ● Brugada 症候群
● J wave
● 電気生理学的検査

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野
(〒 980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1)

Clinical Significance of J Wave in Patients with Brugada Syndrome

Makoto Nakano, Koji Fukuda, Yuji Wakayama, Masateru Kondo, Yuhi Hasebe, Akiko Kawana, Hiroaki Shimokawa

族歴，EPSによるVF誘発性の結果を踏まえたうえで，植込み型除細動器(ICD)の適応を決定するとされている^{4), 5)}。

Brugada症候群同様，器質的心疾患を呈さずにVFを生じる疾患として，特発性心室細動(IVF)が知られている。Brugada症候群，IVF，それに早期再分極症候群(early repolarization syndrome : ERS)にはJ点上昇(J wave)，ST上昇という共通の心電図上の特徴が認められ，J wave syndromeと総称される⁶⁾。これらの疾患群は，心電図上は類似した特徴を有するが，臨床的経過は異なる。ERSは比較的前後良好な疾患とされるが，Brugada症候群およびIVFは失神や突然死を呈する予後不良の疾患と考えられている⁶⁾。また，ERSではV₄～V₆といった側壁誘導にJ waveが頻回に認められるのに対し，IVFでは下壁誘導にJ waveが認められることが多い。

近年，J waveがIVF症例，また，壮年期の一般人口における不整脈発作の予測因子になりうると報告されている^{7), 8)}。そこで，本研究ではBrugada症候群の臨床的症候性，ならびにEPSによるVF誘発性とJ waveとの関連を調査し，Brugada症候群のリスク層別化におけるJ waveの意義を検討した。

II. 対象と方法

対象は，2005年4月から2010年11月までに，当院でBrugada症候群が疑われ，心室不整脈のリスク評価のためにEPSを施行した30例である。

対象となった30例の平均年齢は48歳で，男性29例，女性1例であった。EPSによるVF誘発試験は右室心尖部，右室流出路の各々からのプログラム刺激で行い，基本周期600 msecもしくは400 msecのもと，最大3連刺激まで，最少の刺激周期は180 msecとした。

J waveの検討に関しては，下壁誘導(II，III，aV_F)，側壁誘導(I，aV_L，V₄～V₆)のうち，少なくとも2誘導で基線よりも0.1 mV以上のQRS-ST

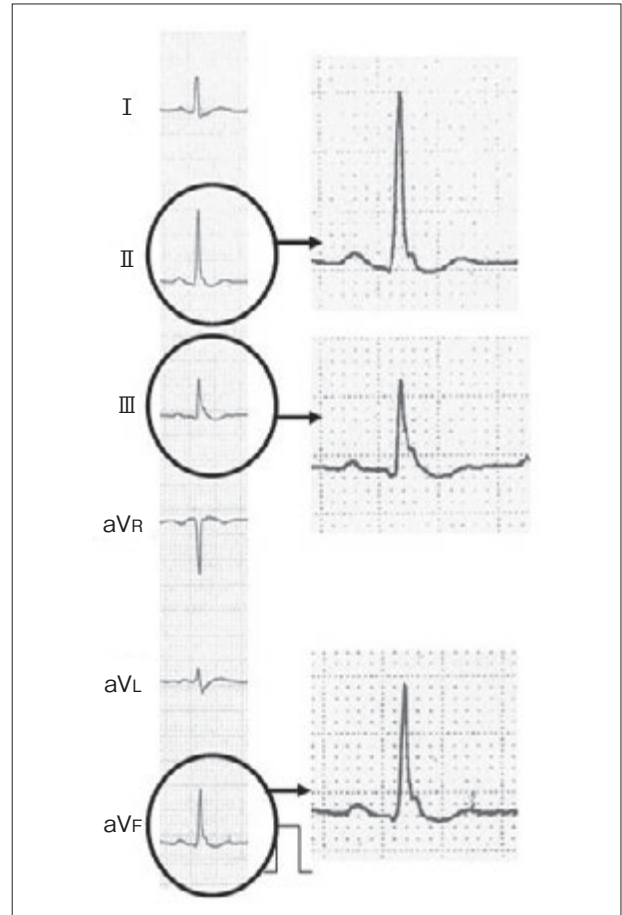


図 J wave 陽性症例

接合部(J点)の上昇を認める場合をJ wave陽性と判断した(図)⁷⁾。

これらの結果をもとに，EPSによるVF誘発性の有無，臨床症状との相関，J waveの発生頻度を検討した。

III. 結 果

EPSを施行した30例中24例でVFが誘発された。VF誘発試験陽性の24例中14例は症候性(心肺停止7例，失神7例)で(VF-sym群)，10例は無症候性であった(VF-asym群)。症候性症例の心肺停止発生状況は，7例全例とも夕食後の時間帯で，テレビ鑑賞中もしくは睡眠中であった(表)。VF非誘発群は，全例無症候性であった(nonVF群)。各群の平均年齢は，VF-sym群45 ± 11歳，VF-asym群50

表

	VF-sym	VF-asym	nonVF	p 値
性別 (男性 / 女性)	14/0	10/0	6/0	
年齢	45±11	50±10	45±13	n.s.
自然発生 coved 型心電図	8 (57%)	9 (90%)	5 (83%)	n.s.
症状	14	0	0	
心肺停止, 心室細動 (VF)	7	0	0	
失神	7	0	0	
家族歴	2 (14%)	5 (50%)	2 (33%)	n.s.
J wave 陽性	6 (43%)	1 (10%)	0 (0%)	n.s. (p=0.055)

歳 ± 10 歳, nonVF 群 45 歳 ± 13 歳 (いずれも平均 ± 標準偏差) であり, 有意差を認めなかった. 自然発生 coved 型心電図の割合は, VF-sym 群で 14 例中 8 例 (57%), VF-asym 群で 10 例中 9 例 (90%), nonVF 群で 6 例中 5 例 (83%), 突然死もしくは失神の家族歴を有する症例の頻度は, VF-sym 群で 14 例中 2 例 (14%), VF-asym 群で 10 例中 5 例 (50%), nonVF 群で 6 例中 2 例 (33%) であり, これらの因子についても, 3 群間で有意差を認めなかった.

次に, 各群における J wave の陽性頻度を検討した. VF-sym 群においては, 14 例中 6 例 (43%; 下壁誘導 5 症例, 側壁誘導 1 症例), VF-asym 群では 10 例中 1 例 (10%; 側壁誘導) に J wave を認めた. これに対し, EPS で VF が誘発されなかった nonVF 群 6 例のなかには J wave を認める症例は存在せず (0%), J wave 陽性例は全例 VF 誘発試験陽性であった. また, 症候性症例で J wave 陽性頻度が高い傾向にあった (p=0.055).

IV. 考 察

Brugada 症候群のなかには, 生涯を無症状で終える症例から VF を発症する症例まで, 非常に不均一な症例が混在している. しかも, 不整脈発作で発症する場合には壮年期に突然死をきたすことも多く, これらの患者群におけるリスクの層別化は, 医学的にはもちろんのこと, 社会的な重要性も非常に高いと考えられる.

今回のわれわれの検討では, J wave 陽性例はすべて VF 誘発陽性例であり, また, 症候性例中には J wave 陽性例が多い傾向がみられた. J wave は Osborn 波とも呼ばれ, 低体温時, 高カルシウム血症時などに顕在化することで古くより知られている. その一方, 近年, IVF 例, あるいは一般人口における不整脈イベントのリスク層別化に J wave の有用性を示唆する報告がなされており, また, Brugada 症候群においても, J wave と自然発生 coved 型心電図, 症候性との相関性が報告されている⁹⁾.

J wave の成因については, Antzelevitch らの提唱したメカニズムが広く知られている^{10), 11)}. すなわち, 心外膜側に比して心内膜側では一過性外向きカリウム電流 (I_{to}) チャンネルの発現がより少ないため, 心外膜側と心内膜側とで, 活動電位の phase 1,2 での再分極に差異が生じ, 貫壁性の電位差が生じるというものである. こうした電氣的不均一性が, 心室不整脈の誘因になると考えられている.

Brugada 症候群においても, *SCN5A* の異常による Na^+ 流入の減少などが原因となり, 内向き電流と外向き電流のインバランスが生じ, 心筋間の電位の不均一性が生じやすくなる. これに, 相対的に心外膜側で多い I_{to} による外向き電流が加わると, 心外膜と心内膜間の貫壁性の心筋電位の不均一性はさらに増強され, Brugada 症候群の心電図上の前胸部誘導における ST 上昇が認められるようになると考え

られている⁶⁾

現在のところ、Brugada症候群におけるJ wave陽性症例と陰性症例間では、細胞レベル、イオンレベルでの差異は明らかにされていない。上述の報告のように、J wave陽性症例では、 I_{to} により心筋間の電氣的不均一性が増強されていると推測され、これが不整脈性、有症候性の増加に関与していると考えられる。これに一致して本研究でもJ wave出現は、VF誘発群、ならびに有症候性症例において多く認められた。

今回の検討で、Brugada症候群の心電図における下壁側壁誘導のJ waveとVF誘発性ならびに症候性との関連が示唆された。この結果から、J waveはBrugada症候群における不整脈イベントのリスク評価の指標となりうる可能性が考えられる。今後、さらなる検討を行い、その有用性を明らかにしていく必要がある。

〔文 献〕

- 1) Antzelevitch C : Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006 ; 29 : 1130 ~ 1159
- 2) Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P : Brugada syndrome. *Prog Cardiovasc Dis*, 2008 ; 51 : 1 ~ 22
- 3) Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D : Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram : a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 577 ~ 583
- 4) 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
- 5) 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症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J*, 2007 ; 71 : 1205 ~ 1253
- 6) Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan GX : ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome : cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol*, 2005 ; 38 : 26 ~ 32
- 7) 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, Veenhuizen 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
- 8) Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV : Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med*, 2009 ; 361 : 2529 ~ 2537
- 9) Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, Henkens S, Kaufman L, Buyl R, Brugada R, Brugada J, Brugada P : Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 154 ~ 161
- 10) Litovsky SH, Antzelevitch C : Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res*, 1988 ; 62 : 116 ~ 126
- 11) Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH, Lukas A, Krishnan SC, Di Diego JM, Gintant GA, Liu DW : Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. *Circ Res*, 1991 ; 69 : 1427 ~ 1449