

Brugada 症候群に対する植込み型除細動器治療の長期予後

鈴木 敦 吉田健太郎 貫 敏章 江島浩一郎
真中哲之 谷崎剛平 庄田守男 萩原誠久

【目的】Brugada 症候群は、右側胸部誘導の ST 上昇と心室細動を主徴とする症候群である。二次予防としても植込み型除細動器 (ICD) 治療の有効性は確立されているが、無症候例に対する治療戦略は定まっていない。われわれは ICD 植込み後の初回適切作動と合併症発生状況から、ICD 治療の有用性と問題点を検証した。【対象と方法】対象は、当院で ICD が植込まれた Brugada 症候群 49 例。男性 46 例 (94%)、平均年齢 47 ± 13 歳であった。植込み前の症候、突然死の家族歴、電気生理学的検査 (EPS) の施行状況と結果を確認した。EPS では右室 2 点から、2 つの基本周期で 3 連までの期外刺激と、200 msec までの高頻度刺激を行い、致死性不整脈の発生を陽性とした。植込み前の症候で蘇生群 (17 例)、失神群 (23 例)、無症候群 (9 例) の 3 群に分けた。病歴や検査所見、ICD の記録解析から適切作動の有無と不適切作動を含めた合併症の発生を確認した。【結果】適切作動は蘇生群で 10 例 (59%)、失神群で 9 例 (39%)、無症候群で 1 例 (11%) に認め、無症候群と蘇生群間に統計学的有意差を認めた。ICD 植込み後初回適切作動の時期は、失神群に比べ蘇生群で早期に生じていた。家族歴および EPS での誘発性の有無は、いずれも適切作動の予測因子とはならなかった。経過中 16 症例、17 事象の合併症を認めた。不適切作動を 14 例 (29%) に認め、最多の原因は心房細動であった。3 群の比較では合併症発生率に有意差はなかった。【結語】Brugada 症候群に関して、蘇生例では早期かつ高率に適切作動し、早急な ICD 治療が必要と思われた。一方、無症候例の適切作動率は低く、かつ比較的高率に合併症を伴うため、その植込みは慎重に行うべきと思われた。家族歴の有無や EPS での陽性所見は、その後の適切作動に関して有用な指標とはなっておらず、新たな予測因子の検討や検査方法の開発が必要と考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 植込み型除細動器
- 不適切作動
- 合併症

東京女子医科大学循環器内科
(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

I. はじめに

Brugada 症候群は、器質的心疾患のない例に発生する特発性心室細動 (IVF) のうち、非発作時の標準 12 誘導心電図で“右脚ブロック型波形と右側胸部誘

Long-term Follow Up of Patients with Brugada Syndrome Treated with Implantable Cardioverter Defibrillator

Atsushi Suzuki, Kentaro Yoshida, Toshiaki Nuki, Koichiro Ejima, Tetsuyuki Manaka, Kohei Tanizaki, Morio Shoda, Nobuhisa Hagiwara

表 1 患者背景

	全症例	蘇生群	失神群	無症候群	p値
症例数	49	17	23	9	—
男性	46 (94)	16 (94)	21 (91)	9 (100)	0.65
年齢	47±13	44±14	47±13	50±9	0.47
突然死家族歴	14 (29)	5 (29)	6 (26)	3 (33)	0.92
心房細動	23 (47)	9 (53)	9 (39)	5 (56)	0.58
EPS誘発性あり	34/41 (83)	11/14 (79)	17/20 (85)	6/7 (86)	0.87

症例数(%)

導の持続性 ST 上昇”という特徴的な心電図所見を呈する病態として、1992年に報告された¹⁾。以来、様々な知見が得られ、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^{2), 3)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かっているが、我が国での報告^{4)~7)}、および近年の海外の報告⁸⁾によると、比較的良好と考えられている。しかし、無症候例の長期観察における不整脈イベントの発生率には様々な報告があり^{2), 3)}、そのリスク因子については定まった見解がないのが現状である。今回、当院で植込み型除細動器(ICD)植込み術を施行した Brugada 症候群症例の初回適切作動と合併症発生状況から、ICD 治療の有用性と問題点を検証した。

II. 対象と方法

1990年から2012年までに、当院でICD植込み術を施行した Brugada 症候群 49例を対象とした。男性 46例(94%)、平均年齢 47 ± 13歳であった。植込み前の症候、突然死の家族歴、電気生理学的検査(EPS)の施行状況と結果を確認した。EPSでは右室 2点から、2つの基本周期で3連までの期外刺激と、200 msec までの高頻度刺激を行い、致死性不整脈〔心室細動(VF)〕の発生を陽性とした。植込み前の症候で蘇生群(17例)、失神群(23例)、無症候群(9

例)の3群に分類し、これら3群間での比較検討を行った。

III. 結 果

1. 臨床経過

49例の平均観察期間は 84 ± 53 ヶ月であった。性別、年齢、突然死家族歴の有無、心房細動(AF)を有する割合や EPS での誘発性の有無は、いずれも3群間で有意差を認めなかった(表 1)。

2. ICD 適切作動の検討

ICD 適切作動の発生率は蘇生群で 10例(59%)、失神群で 9例(39%)、無症候群で 1例(11%)に認められた。無症候群と蘇生群間に、統計学的有意差を認めた(図 1)。また、ICD 植込み後初回適切作動の時期は、失神群に比べて蘇生群で早期に生じていた。突然死家族歴の有無(図 2)、EPS での誘発性の有無(図 3)および遺伝子異常の有無(図 4)は、いずれも適切作動の有意な予測因子とはならなかった。

3. 合併症

経過中 16症例、17事象の合併症を認めた(図 5)。不適切作動以外には、リード抵抗値上昇、心タンポナーデ、ICD 感染を各 1例認めた。不適切作動は 14例(29%)に認め、最多の原因は AF であった(表 2)。3群の比較では合併症発生率に有意差はなかった。

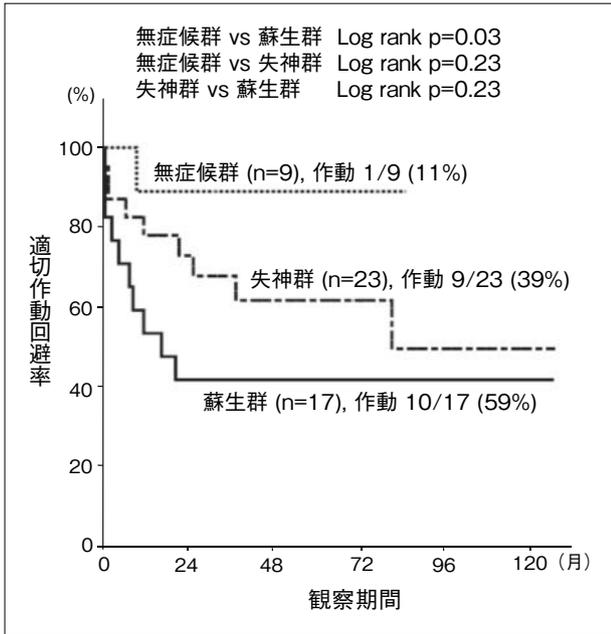


図1 ICD適切作動の3群間比較

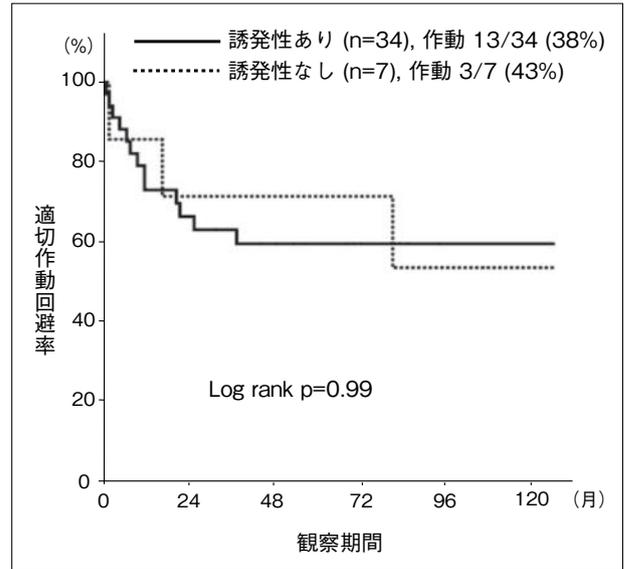


図3 EPS誘発性の有無によるICD適切作動の比較

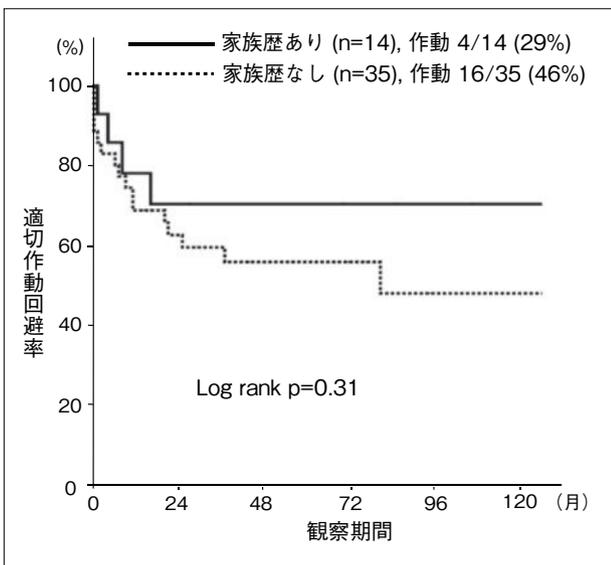


図2 突然死家族歴の有無によるICD適切作動の比較

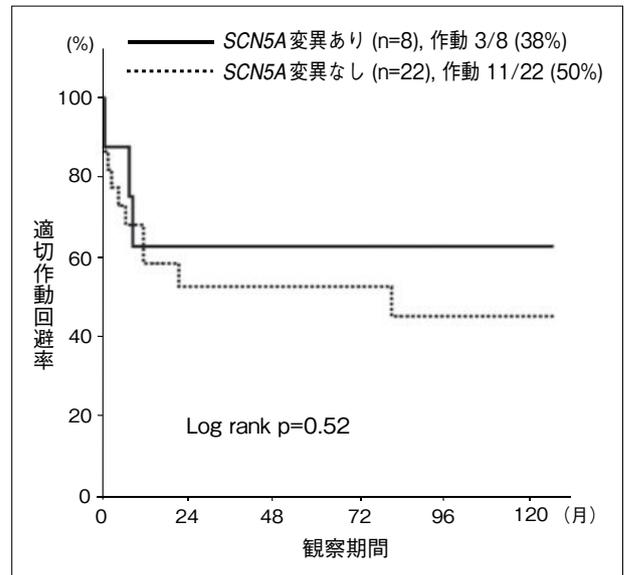


図4 遺伝子異常の有無によるICD適切作動の比較

IV. 考 察

今回、ICD植込み術を施行した49例のBrugada症候群症例におけるICD適切作動の発生率と、その予測因子に関する検討を行った。その結果、無症候例に比較して、蘇生例では早期かつ高率にICD

適切作動を発生していた。

Brugada症候群症例については、主に欧米からの報告により、失神発作あるいは心停止の既往のある有症候例で、致死性不整脈の発生率が高いことが明らかになっている^{2), 3)}。今回われわれの検討でも、欧米の報告と同様に、有症候例での致死性不整脈発

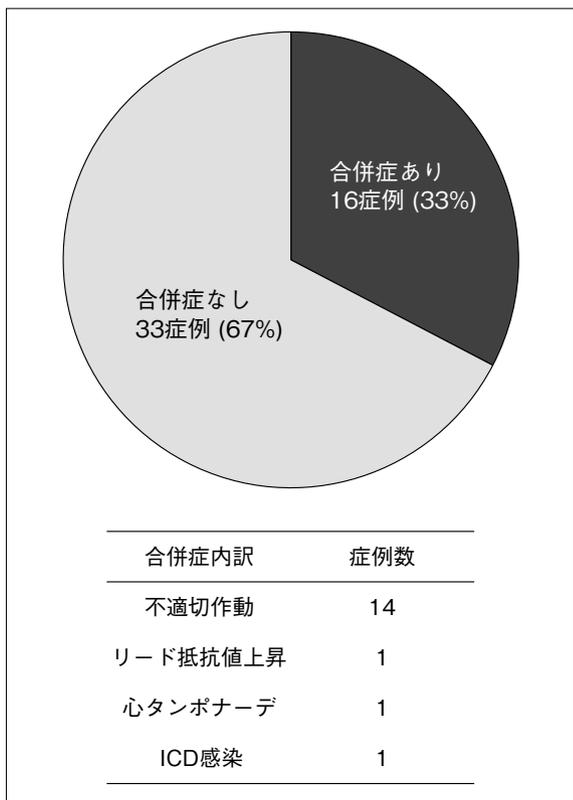


図5 合併症の内訳

生率が高かった。一方、無症候例の致死性不整脈の発生率は9例中1例のみで認められ、植込み後9ヵ月での発生であった。しかし、その後は1例も発生しておらず、無症候例のほとんどの症例で予後は良好と考えられた。Brugadaらの報告³⁾では、無症候例の8%で致死性不整脈イベントを認めているが、突然死家族歴を有する割合(72%)やEPSでの誘発性の割合(33%)など、患者背景に違いがあるため、明確な比較はできないものの、予後が良好であることは合致する結果であった。

これまでに無症候例のBrugada症候群における患者背景のリスク因子として、失神歴^{2), 3)}、突然死の家族歴⁹⁾やSCN5Aの変異¹⁰⁾が指摘されているが、独立した因子としては、いずれも否定的報告がある^{11), 12)}。われわれの検討でも、失神群では蘇生群ほど致死性不整脈の高い発生率を認めず、突然死の家族歴および遺伝子異常に関して、有意な予

表2 不適切作動の原因

	合計	蘇生群	失神群	無症候群
頻脈性心房細動	8	3	3	2
洞性頻脈	2	1	1	-
ノイズの感知	3	2	1	-
T波の感知	1	-	1	-

測因子ではなかった。Brugadaらは自然発生coved型ST上昇、EPSでの誘発性が重要であると報告しているが¹³⁾、今回の検討ではEPSでの誘発性も有意な予測因子とはならなかった。EPSの意義については賛否両論あり^{2), 8)}、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されている。今回の検討では当院のEPS施行基準で行われているが、患者背景の違いや症例数が少ないことなどが影響した可能性はある。EPSの意義については、本研究会でも統一プロトコールによる前向き研究(J-IVFS EP Testing)が行われており、検討結果が待たれる。

Sacherら¹⁴⁾は、ICD植込み術を施行したBrugada症候群患者の28%で、不適切作動を含む合併症をきたしたと報告した。同報告では、21±20ヵ月の観察期間で20%の患者に不適切ショック作動が発生している。今回、われわれの検討では、24ヵ月以内に5人(10%)、24ヵ月以降にも9人(18%)の合計14例(29%)で不適切作動が発生していた。その発生時期は植込み後長期にわたっており、決して無視できない合併症である。Sacherらの報告では、不適切作動のリスク因子として、上室不整脈の既往があげられているが¹⁴⁾、われわれの検討でも不適切作動の多くが頻脈性AFであった。最近の報告では、遠隔モニタリングの導入、ICDの単一VF zone設定やdetection timeの延長などが不適切作動を回避したという報告¹⁵⁾がある。Brugada症候群におけるICD管理には適切なプログラミングの重要性が示唆されている。

V. 結 語

Brugada症候群に関して、蘇生例では早期かつ高率に心室不整脈によるICDの適切作動が発生し、早急なICD治療が必要と思われた。一方で、無症候例のICDによる適切作動の発生率は低く、かつ比較的高率に合併症を伴うため、その植込みは慎重に行うべきと思われた。家族歴やEPSでの誘発性の有無は、その後のICD適切作動に関して有用な因子とはなっておらず、新たな予測因子の検討や検査方法の開発が必要と考えられた。

〔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. *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) 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
- 9) 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
- 10) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 649 ~ 655
- 11) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre 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
- 12) 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
- 13) 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

- 14) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, Mabo P, Reuter S, Lamaison D, Takahashi Y, O'Neill MD, Garrigue S, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Salvador-Mazenq M, Nogami A, Amiel A, Defaye P, Bordachar P, Boveda S, Maury P, Klug D, Babuty D, Haïssaguerre M, Mansourati J, Clémenty J, Le Marec H : Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317 ~ 2324
- 15) Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J,

Komatsu Y, Marquie C, Rosa A, Diallo A, Cassagneau R, Loizeau C, Martins R, Field ME, Derval N, Miyazaki S, Denis A, Nogami A, Ritter P, Gourraud JB, Ploux S, Rollin A, Zemmoura A, Lamaison D, Bordachar P, Pierre B, Jaïs P, Pasquié JL, Hocini M, Legal F, Defaye P, Boveda S, Iesaka Y, Mabo P, Haïssaguerre M : Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study-part 2. *Circulation*, 2013 ; 128 : 1739 ~ 1747