

登録症例の経過報告および RE-CI-B 研究の提案

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

横山泰廣¹ 鎌倉 令² 篠原徹二³ 関口幸夫⁴

高木雅彦⁵ 相原直彦⁶ 青沼和隆⁴

2019年2月9日に開催された第17回特発性心室細動研究会において、Brugada症候群として登録されている538症例の予後調査結果を報告した。また、本邦におけるBrugada症候群に対する完全皮下植込み型除細動器(subcutaneous implantable cardioverter defibrillator : S-ICD)と経皮的植込み型除細動器(transvenous implantable cardioverter defibrillator : TV-ICD)の前向き無作為化比較対照研究(Randomized Evaluation of S-ICD Compared to TV-ICD in Brugada Syndrome Patients : RE-CI-B)のプロトコル草案を提示した。

I. 登録症例の経過報告

2019年1月末までに、本邦の69施設から751例の特発性心室細動(idiopathic ventricular fibrillation : IVF)およびBrugada症候群症例が特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された(図1)。内訳はIVF108例、有症候性Brugada症候群280例、

無症候性Brugada症候群363例である。Brugada症候群の登録は2016年、J-IVFS EP Testing研究の登録は2018年8月に終了しているが、IVFの登録は継続している。Brugada症候群症として登録されている538症例の心臓イベント〔心室頻拍/心室細動(VT/VF)、心臓突然死〕の発生率を調査した。平均年齢は 51 ± 14 歳(男性95%)であり、平均観察期間 95 ± 55 ヵ月(中央値97ヵ月)に心臓イベントは60例(11.2%)で認められた。無症候性群、失神群、VF群について個別に検証すると、無症候性群では301例中8例(2.7%、年間発生率0.3%)、失神群の心事故は135例中11例(8.1%、年間発生率1.0%)、VF群は102例中41例(40%、年間発生率6.0%)であった。Kaplan-Meier曲線におけるlog-rank検定で、VF群は無症候性群、失神群より有意($p < 0.0001$)に心臓イベントが多かった(図2)。単

Keywords

- Brugada 症候群
- S-ICD
- 無作為化比較対照研究

1 聖路加国際病院循環器内科

(〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

2 国立循環器病研究センター病院心臓血管内科部門不整脈科

3 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座

4 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

5 関西医科大学総合医療センター不整脈治療センター

6 千里中央病院

Follow-up Report of Registered Cases and Proposal for RE-CI-B Study

J-IVFS Secretariat : Yasuhiro Yokoyama, Tsukasa Kamakura, Tetsuji Shinohara, Yukio Sekiguchi, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma

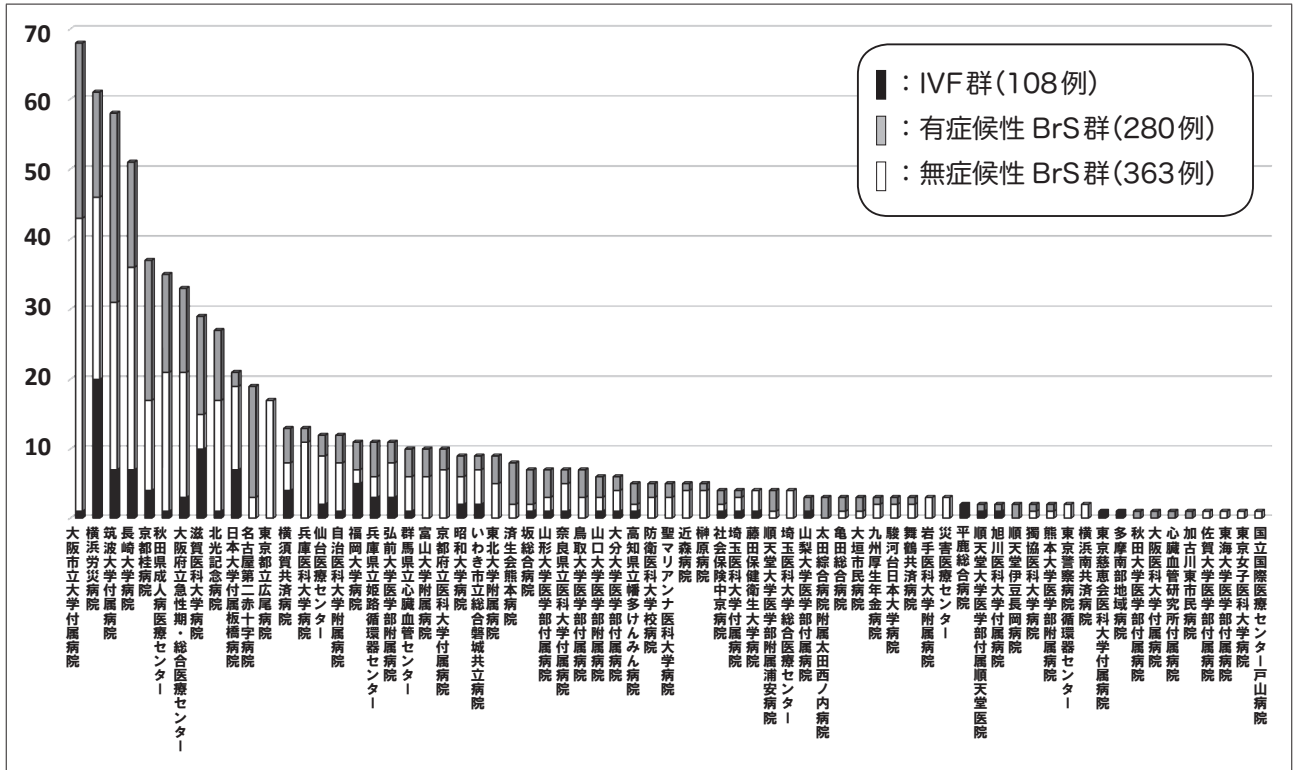


図1 症例登録施設(2002年～2019年1月31日)

Brugada症候群の登録は2016年に終了した。
 IVF：特発性心室細動，BrS：Brugada症候群

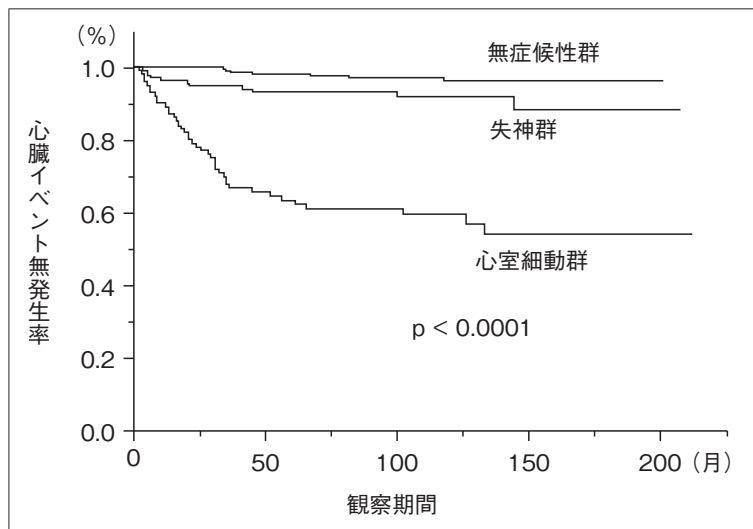


図2 タイプ1心電図を伴うBrugada症候群患者の心臓イベント無発生率のKaplan-Meier曲線

表1 タイプ1心電図を伴う Brugada症候群患者の心臓イベント発生予測因子

	HR	95% CI	p値
有症候性	3.09	1.25-7.97	0.01
自然発生のタイプ1心電図	3.63	1.21-15.6	0.02
V ₂ 誘導のr-J間隔(> 90 ms)	3.43	1.14-14.8	0.03
男性	1.38	0.28-24.8	0.74
心房細動の既往	1.44	0.34-4.34	0.58
SCD植込みの家族歴	0.97	0.32-2.57	0.97
早期再分極	1.66	0.39-4.98	0.45
下側壁誘導の早期再分極	2.62	0.15-12.7	0.41
水平型ST部分	2.87	0.28-61.8	0.37
水平型ST部分+下側壁誘導の早期再分極	7.14	0.40-34.6	0.14

単変量解析. HR: ハザード比, 95% CI: 95%信頼区間

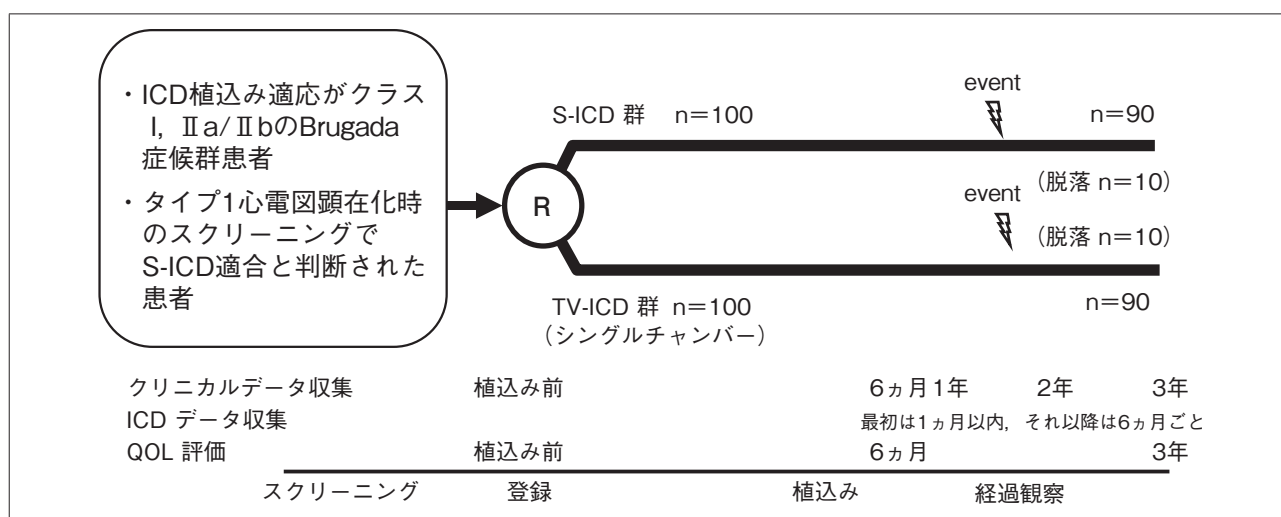


図3 RE-CI-B研究デザイン案

ICD: 植込み型除細動器, S-ICD: 完全皮下植込み型 ICD, QOL: quality of life, TV-ICD: 経静脈的植込み型除細動器, R: 無作為化

変量解析では有症候性, 自然発生のタイプ1心電図, V₂誘導のr-J間隔> 90 msの3つが心イベントの有意な予測因子であった(表1).

II. RE-CI-B研究について

本邦における完全皮下植込み型除細動器(subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: S-ICD)植込み患者の病因は欧米と異なり, Brugada症候群が30%以上を占めている(ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社より). Brugada症候群患者の心電図は変動するため,

S-ICDの皮下リードとジェネレーター間で感知する心電図波形の信頼性が問題となることが報告されているが^{1)~2)}, Brugada症候群患者におけるS-ICDの作動状況を経静脈的植込み型除細動器(transvenous implantable cardioverter defibrillator: TV-ICD)と比較検討した研究はまだ行われていない.

J-IVFSでは「本邦におけるBrugada症候群に対するS-ICDとTV-ICDの前向き無作為化比較研究(RE-CI-B)」を計画している. 本研究の目的は, Brugada症候群患者におけるS-ICDのTV-ICDに対する誤作動発生率の非劣勢を明らかにすることである.

表2 RE-CI-B研究におけるS-ICDおよびTV-ICDのICD設定案

	TV-ICD			S-ICD	
	モニターゾーン	Fast VTゾーン	VFゾーン	条件付ショックゾーン	ショックゾーン
不整脈検出範囲(拍/分)	> 180	> 220	> 250	> 220	> 250
治療開始までの時間(充電開始)	11s	8s	7.2s	固定 (18/24:6.5s)	固定 (18/24:5.8s)
ICD充電時間(予測)		7-8s		10-12s	
電気ショックまでの時間(予測)		15-18s		16-19s	
治療	none	41J×6(ATP off)	41J×8(ATP off)	80J×5	80J×5
AFの識別		オンセット/ スタビリティオン		AFモニター on	
ペーシングプログラミング		VVI 40拍/分		Postshock pacing : "On"	
SMART Pass				On	On

AF：心房細動, ATP：抗頻拍ペーシング

る。対象患者は、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD) 植込み適応がクラス I, II a/ II b^{3), 4)} の Brugada 症候群と判断され、徐脈・頻脈ペーシングを必要とせず、自然発生またはピルシカイニド負荷によるタイプ1心電図顕在化時の心電図スクリーニングで、S-ICD 適合と判断された患者である。無作為割付の結果に従って、S-ICD またはシングルチャンバーの TV-ICD 植込みを行い、ICD の誤作動発生を一次エンドポイントとして植込み後3年間の経過を比較する。Brugada 症候群患者の TV-ICD 誤作動率は3年間で15%と報告されている⁵⁾。Brugada 症候群患者の S-ICD 誤作動率を3年間で15%と推定し、臨床的に意味のある差 δ を15%とすると、 α 水準片側0.05、検出力80%で S-ICD の誤作動率が TV-ICD より多いという帰無仮説を棄却し、S-ICD の TV-ICD に対する誤作動率の非劣勢を示すためには、それぞれ90例のサンプルサイズが必要となる。経過観察中の脱落を11%(10名)と仮定し、それぞれの群に100例ずつ登録することを目標とする。研究デザイン案を図3、S-ICD および TV-ICD の ICD 設定案を表2に示す。研究費用はボストン・サイエンティフィック社の investigator sponsored research (ISR) に応募し、予備審査を通過しているが、現在本審査への準備中である。今後準備を進め、具体的なタイムスケジュールを提示す

る予定である。RE-CI-B 研究は、S-ICD 患者の病因として Brugada 症候群の比率が高い本邦においてこそ実行可能であり、今後 ICD を必要とする Brugada 症候群患者にとって有益と考えられる。

〔文 献〕

- 1) Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. : High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome : a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2018 ; 20 : 1188-1193
- 2) Kamakura T, Sato T, Wada M, et al. : T-wave oversensing during drug challenge test after subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep*, 2016 ; 2 : 391-394
- 3) 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. *Circulation Journal*, 2007 ; 71 (Suppl.IV) : 1205-1253
- 4) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, 2015 ; 36 ; 2793-2867
- 5) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. : Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317-2324