

Brugada 症候群登録患者の経過報告， および無症候性 Brugada 症候群症例における リスク層別化についての検討

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

篠原徹二¹ 鎌倉 令² 小松雄樹³ 相澤義泰⁴
関口幸夫³ 横山泰廣⁵ 高木雅彦⁶ 相原直彦⁷
青沼和隆³

本研究会に登録された Brugada 症候群全体の現時点での臨床経過と、心室細動 (VF)、心停止、失神症状などの既往のない無症候性 Brugada 症候群の心事故予測因子について報告する。Brugada 症候群症例における心事故発生率は、全体で 11.5% (1.3%/年)、VF 既往群で 41% (5.6%/年)、失神既往群で 8.1% (0.9%/年)、無症候群で 3.0% (0.3%/年) であり、既報の大規模臨床試験とほぼ同様の臨床経過であった。無症候性 Brugada 症候群症例の検討では、たとえ 2 連心室刺激までの統一プロトコールによるプログラム刺激を用いても、心室不整脈の誘発性は心事故発生の予測因子とならなかった。むしろ、①自然発生のタイプ 1 Brugada ECG、②心臓突然死の家族歴、③ V₂ 誘導における QRS 幅の延長、④下壁・側壁誘導での早期再分極合併といったリスク因子を複数組み合わせたリスク評価法の有用性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群登録研究
- 無症候性 Brugada 症候群
- 心事故発生リスク因子
- 電気生理学的検査

1 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座
(〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1丁目1番地)

2 国立循環器病研究センター心臓血管内科

3 筑波大学医学医療系循環器内科学

4 国際医療福祉大学医学部循環器内科学

5 聖路加国際病院循環器内科

6 関西医科大学総合医療センター不整脈治療センター

7 千里中央病院

I. はじめに

本研究は、わが国における Brugada 症候群症例および非 Brugada 型特発性心室細動症例を登録し、その臨床的特徴や予後に関して調査する前向き多施設研究である。2002 年から症例登録が開始されており、今回は①現時点での臨床経過について報告し、さらに、本研究登録症例のうち、②心室細動・心停止・失神症状の既往のない無症候性 Brugada 症候群の心事故予測因子について報告する。

A Progress Report on Patients in the Brugada Syndrome Registry and Risk Stratification in Subjects with Asymptomatic Brugada Syndrome
Tetsuji Shinohara, Tsukasa Kamakura, Yuki Komatsu, Yoshiyasu Aizawa, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma : Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators

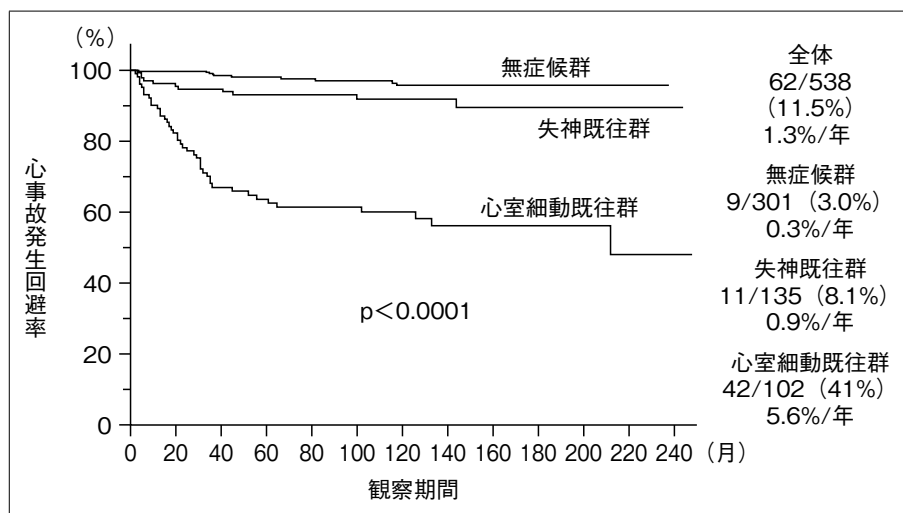


図1 それぞれのBrugada症候群における心事故発生率

II. Brugada症候群登録症例の臨床経過

1. 対象・方法

現在の診断基準であるタイプ1 Brugada ECG所見を有し、1年以上臨床経過(心事故[心臓突然死および心室細動]発生)が追跡(平均104 ± 61ヵ月, 中央値108ヵ月)可能であった538例(平均年齢51 ± 14歳, 男性510例)を対象とし, 登録後心事故の発生の有無について追跡調査した. 内訳は, ①心室細動(VF)既往群: 102症例(平均追跡期間: 88 ± 69ヵ月), ②失神既往群: 135症例(平均追跡期間: 108 ± 61ヵ月), ③無症候群: 301症例(平均追跡期間: 108 ± 59ヵ月)であった.

2. 結果

心事故発生率は, 全体で11.5% (1.3%/年), VF既往群で41% (5.6%/年), 失神既往群で8.1% (0.9%/年), 無症候群で3.0% (0.3%/年)であった(図1).

3. 考察

本研究における心事故発生率は, 近年の大規模臨床試験とはほぼ同様の結果であった¹⁾. 特に無症候症例では発生率が低いことから, 今後さらに長期の観察を行うことで, 無症候症例の心事故リスク因子について検討してことが必要である.

III. 無症候性Brugada症候群症例におけるリスク層別化についての検討

1. 背景

Brugada症候群は, VFあるいは心停止の既往のある症例では突然死のリスクが高く, 無症候症例は近年の報告では比較的良好と考えられている^{1)~3)}. しかし, 無症候性Brugada症候群症例の長期予後および心事故予測因子に関する報告は, 心事故発生が比較的稀であることから, いまだ十分とはいえない. 今回本研究登録症例のうち, 現時点での無症候性Brugada症候群症例におけるリスク層別化について検討した.

2. 対象

対象は2002年2月から2015年1月まで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無症候性Brugada症候群症例のうち, 統一プロトコルによるプログラム刺激を施行した193例(平均年齢: 50 ± 13年, 男性180例)である.

3. 方法

①臨床経過

心事故(心臓突然死またはVF)発生の有無を追跡調査し, その平均観察期間から心事故発生率を検討した.

②電気生理学的検査(EPS)におけるプログラム刺激のプロトコール

- (1)初めに、右室心尖部から施行する。600 msの基本周期から開始しS3刺激まで行い、続いて400 msの基本周期でS3刺激まで行う。
- (2)次に右室流出路から、同様に600 msと400 msの基本周期でS3刺激まで行う。
- (3)上記で誘発陽性基準を満たさない場合、S4刺激は基本周期600 msで右室心尖部、右室流出路の順で刺激を行い、続いて基本周期400 msで右室心尖部、右室流出路の順に刺激を行う。
- (4)期外刺激は300 msまでは20 msずつ、300 ms以下では10 msずつ漸減し、最小連結期は200 msとする。

具体的には、以下の順序で行う。

- ①右室心尖部(600 ms) S2
- ②右室心尖部(600 ms) S3
- ③右室心尖部(400 ms) S2
- ④右室心尖部(400 ms) S3
- ⑤右室流出路(600 ms) S2
- ⑥右室流出路(600 ms) S3
- ⑦右室流出路(400 ms) S2
- ⑧右室流出路(400 ms) S3
- ⑨右室心尖部(600 ms) S4
- ⑩右室流出路(600 ms) S4
- ⑪右室心尖部(400 ms) S4
- ⑫右室流出路(400 ms) S4

誘発陽性基準：下記のうちどれか一つでも誘発された場合、陽性とする。

1. 心室細動、2. 持続性心室頻拍、3. 失神もしくは血行動態の破綻を伴う7拍以上連続する非持続性心室頻拍。(ただし、7拍未満の非持続性心室頻拍でも臨床上ハイリスクと判断される場合、陽性と判断してもよい。)

③心事故予測因子の検討

性別、突然死およびBrugada症候群の家族歴、タイプ1 Brugada ECGの分類(自然発生型または薬剤誘発性)、 V_2 誘導におけるQRS幅の延長(> 90 ms)

の有無、下壁・側壁誘導での早期再分極合併、J波に続くST部分の形態(horizontal型)、I誘導でのS波の有無、 aV_R 誘導での著明なR波の有無、加算平均心電図での遅延電位陽性、電気生理学的検査(EPS)でのVF誘発の有無と心事故発生の関係を検討し、さらに、EPSにおいて2連心室刺激まで(非アグレッシブな誘発試験)でVFが誘発された51例と誘発されなかった142例で予後を比較した。

4. 結果

①臨床経過

193例の平均観察期間は 101 ± 48 ヵ月であった。このうち、EPS誘発群は 120 ± 41 ヵ月、EPS非誘発群は 94 ± 49 ヵ月とEPS誘発群の方が有意に長かった($p < 0.001$)。観察期間中の心事故発生は7例(0.4%/年)であった。

②心事故予測因子の検討

上記のいずれの因子においても、心事故発生群と非発生群で有意差を認めなかった。EPSに関しては、2連心室刺激までの非アグレッシブな誘発試験で陽性であった51例と陰性であった142例を比較して解析したが、心事故発生の有無に有意な差を認めなかった(図2)。

次に、今回検討したリスク因子での年間の心事故発生率を評価したところ、①自然発生のタイプ1 Brugada ECG症例、②心臓突然死の家族歴を有する症例、③ V_2 誘導におけるQRS幅の延長を認める症例、④下壁・側壁誘導での早期再分極合併例が比較的高い発生率であった(表)。これら4つのリスク因子の保有数で、心事故発生の Kaplan-Meier 解析を行ったところ、リスク因子を3つもしくは4つ有していた症例は、有していない症例と比較して有意に心事故発生率が高かった(図3)。

5. 考察

今回、無症候性 Brugada 症候群 193 例について心事故発生率を解析し、平均 101 ヶ月の経過観察にて心事故発生率は 0.4%/年と従来の報告と同様に稀であった。心事故リスク因子の検討では、単一のリスク因子との関連は認められなかった。EPSによるリ

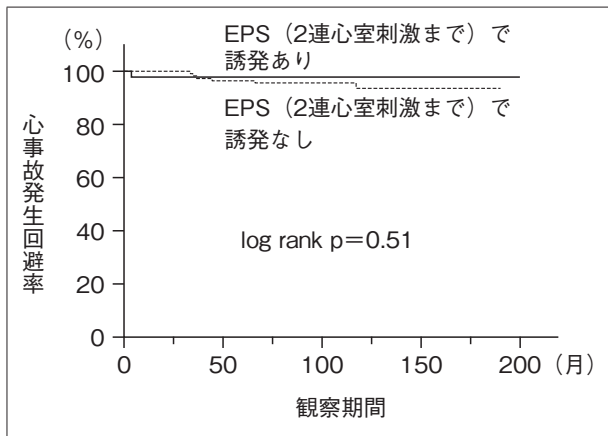


図2 2連心室刺激までの非アグレッシブな誘発試験における心事故発生の比較

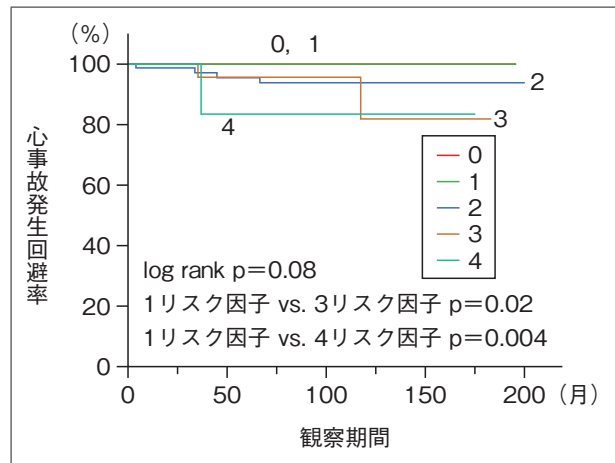


図3 保有するリスク因子数別の心事故発生の比較
 リスク因子：①自然発生のタイプ1 Brugada ECG, ②心臓突然死の家族歴, ③V₂誘導におけるQRS幅の延長, ④下壁・側壁誘導での早期再分極合併。

表 リスク因子別の心事故発生率

| リスク因子 | 患者数 | 観察期間(月) | 心事故発生数 | 心事故発生率(%/年) |
|---------------------------------------|-----|---------|--------|-------------|
| 自然発生のタイプ1 Brugada ECG | 155 | 101 | 6 | 0.5 |
| 心臓突然死の家族歴 | 67 | 97 | 4 | 0.7 |
| 遅延電位陽性 | 114 | 98 | 4 | 0.4 |
| V ₂ 誘導におけるQRS幅の延長(> 90 ms) | 118 | 105 | 6 | 0.6 |
| 下壁・側壁誘導での早期再分極合併 | 18 | 95 | 1 | 0.7 |
| I誘導でのS波の有無 | 76 | 101 | 3 | 0.4 |
| 3連心室刺激まででのVF誘発 | 116 | 116 | 3 | 0.3 |
| 2連心室刺激まででのVF誘発 | 51 | 120 | 1 | 0.2 |

スク層別化に関しても、たとえ比較的緩やかな誘発刺激である2連心室刺激までのVF誘発の有無で検討しても有意なリスク因子にはならなかった。一方、4つのリスク因子(①自然発生のタイプ1 Brugada ECG, ②心臓突然死の家族歴, ③V₂誘導におけるQRS幅の延長, ④下壁・側壁誘導での早期再分極合併を用いた組み合わせ解析では、心事故発生を予測できることが示された。

これまでの研究では、Brugada症候群患者におけるEPSの予後予測に関して相反する結果が示されている。いくつかの研究ではEPSは心事故発生のリスク層別化において高い陰性的中率を有することが示

されている^{5),6)}。これらの結果に基づいて、VFや心停止既往のないBrugada症候群症例にEPSを行うことはICD植込みの適応を決定するのに有用であるとしている。一方、PRELUDE研究では、EPSによる心室不整脈の誘発は心事故発生の予測因子ではなかったと報告している⁷⁾。また、FINGERレジストリ研究においても、多変量解析で無症候性Brugada症候群症例のEPSは心事故発生の独立した予測因子ではなかったことを報告している¹⁾。本研究においては、たとえ比較的緩やかな誘発刺激である2連心室刺激までのVF誘発で統一した方法のEPSを行ったとしても、将来の心事故発生を予測できない

ことが明らかとなった。

今回の研究では、従来から報告されている心事故発生予測因子は、それぞれ単独では無症候性 Brugada 症候群症例におけるリスク因子とならなかった。この理由としては、無症候性 Brugada 症候群症例において発生する心事故が少ないためと考えられる。Subramanianらは、心停止既往のない Brugada 症候群症例のリスク層別化に、4つの因子(自然発生のタイプ1 Brugada ECG, 下壁誘導におけるQRS棘波の存在, S波幅延長, Tpeak-Tend間隔延長)を用いた点数化が有効であることを示した⁸⁾。さらに、Sieiraらは長期追跡調査を行い、自然発生のタイプ1 Brugada ECG, 心臓突然死の家族歴, EPSでの誘発性, 失神症状の既往, 洞結節機能障害, 心停止からの蘇生などのリスク因子を組み合わせることでスコア化することによって、Brugada 症候群患者の心事故発生リスクをより正確に予測できると提案した⁹⁾。しかし、彼らの組み合わせ解析には失神症状の既往が含まれており、厳密には無症候の患者をリスク層別化することは困難と思われる。われわれの知る限り、本研究は Brugada 症候群に関する大規模臨床研究において、失神症状の既往を含まない無症候性 Brugada 症候群患者における心事故発生リスク層別化を示した最初の研究である。

FINGER レジストリ研究における無症候性 Brugada 症候群症例における心室不整脈イベントの年間発生率は0.5%/年であった¹⁾。同様に、本研究においても心事故発生率は稀であった(0.4%/年)。しかし、これらの患者のリスクを過小評価することがあってはならない。Viskinらは、Brugada 症候群患者における不整脈イベントのおよそ半分は前駆症状を伴わないVFとして突然発生することを報告している¹⁰⁾。したがって、長期間にわたる不整脈リスクの推移を推定することは容易ではなく、無症候性 Brugada 症候群症例における心臓突然死のリスク層別化には、さらに多くの症例でより長期間のフォローアップを行って慎重に検討する必要がある。

6. 結論

本研究では、VFあるいは心停止のほか失神症状の既往がない無症候性 Brugada 症候群において、たとえ比較的緩やかな誘発刺激である2連心室刺激までの統一した方法を用いても、心室不整脈の誘発性は将来の心事故発生を予測しなかった。むしろ、自然発生のタイプ1 Brugada ECG, 心臓突然死の家族歴, V₂誘導におけるQRS幅の延長, 下壁・側壁誘導での早期再分極合併といった複数のリスク因子を組み合わせたりリスク評価の有用性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635-643
- 2) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495-503
- 3) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, et al. : prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome : Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*, 2013 ; 10 : 533-539
- 4) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, et al. : Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest : multi-centre study in Japan. *Europace*, 2018 ; 20 : 1194-1200
- 5) Brugada P, Brugada R, Mont L, et al. : Natural history of Brugada syndrome : the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 455-457
- 6) Delise P, Allocca G, Marras E, et al. : Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest : usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J*, 2011 ; 32 : 169-176
- 7) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. : Risk stratification in Brugada syndrome : Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDictive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ;

- 59 : 37-45
- 8) Subramanian M, Prabhu MA, Rai M, et al. : A novel prediction model for risk stratification in patients with a type I Brugada ECG pattern. J Electrocardiol, 2019 ; 55 : 65-71
- 9) Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. : A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. Eur Heart J, 2017 ; 38 : 1756-1763
- 10) Viskin S, Rogowski O : Asymptomatic Brugada syndrome : a cardiac ticking time-bomb? Europace, 2007 ; 9 : 707-710