

J Wave Syndrome : Up to Date

森田 宏¹ 浅田早央莉² 上岡 亮² 増田拓郎² 宮本真和²
川田哲史² 中川晃志² 西井伸洋¹ 伊藤 浩²

J波症候群は、Brugada症候群(BrS)と早期再分極症候群(ERS)を含む。Antzelevitchらの基礎的な検討では、心外膜活動電位の変化から特徴的な心電図波形と不整脈発生がBrSと早期再分極症候群(ERS)に共通していることから、J波症候群が提唱された。最近でも両症候群で臨床像やリスク評価、カテーテルアブレーションによる多くの論文が発表されている。BrSでは様々なリスク評価法が提唱されているが、波形の日内・日差変動や、経年的変化もあり、単一指標では確実なリスク評価が困難である。このため、複数のリスク因子を用いて、リスク層別化を行うことが提唱されている。著明なスコアとしては、上海スコアシステムとSieiraらのスコアシステムが存在するが、いずれも中等度リスクの判別が難しいことが報告されており、我が国において検診で見つかることの多い無症候例にあてはめることは難しい。また、様々なリスクスコアで、共通したリスク因子が少ないことも問題である。BrSのカテーテルアブレーションは、2011年にNademaneeらが心外膜心筋の焼灼でBrugada波形の消失、心室細動の抑制を報告し、Papponeらにより多数例での効果が確認され、ある程度確立した手技となった。心外膜電位は周波数の高いsharpな波形と、低周波数のなだらかな異常電位が知られている。異常電位は心外膜側心筋の障害と関連することが知られており、脱分極障害がBrSで重要な役割を果たしているが、低周波の異常電位は再分極異常と関連する可能性も報告されている。また、異常電位はNaチャンネル遮断薬や高頻度ペーシングにより遅延電位の増悪、局所ブロックが起こり、こうした現象から心室細動が引き起こされることも知られるようになった。ERSは下側壁誘導のJ波を特徴とし、BrSと同様に夜間心室細動から突然死をきたす疾患である。しかしながら、J波自体は健常人でも多く見られる所見であり、実際に不整脈原性失神や、心室細動をきたした症例以外での診断は困難である。ERSのカテーテルアブレーションは、2019年にNademaneeらにより報告された。BrSとERSの合併例では心外膜側心筋の異常電位が記録され、伝導遅延の強い所見が見られたが、BrS所見が認められない例では異常電位は見られなかった。Purkinje線維が心室細動トリガーとなることが報告されたが、異常電位が広く記録されたとの報告もあり、ERSは様々な機序が含まれる可能性がある。本稿では臨床像やリスク評価法、カテーテルアブレーションの関連について概説する。

Keywords

- J波症候群
- Brugada症候群
- 早期再分極症候群

1 岡山大学学術研究院医歯薬学領域先端循環器治療学
2 岡山大学学術研究院医歯薬学領域先端循環器内科学

I. はじめに

J波症候群は2011年にAntzelevitchらが、早期再分極症候群(ERS)とBrugada症候群を合わせた疾患概念として提唱した。遺伝性ERSはJ波の局

J Wave Syndrome : Up to Date

Hiroshi Morita, Saori Asada, Akira Ueoka, Takuro Masuda, Masakazu Miyamoto, Satoshi Kawada, Koji Nakagawa, Nobuhiro Nishii, Hiroshi Ito

表 1 早期再分極症候群の分類

Type	遺伝性				後天性	
	ERS type 1	ERS type 2	ERS type 3	Brugada症候群	虚血	低体温
電氣的異常の局在	左室前側壁	左室下壁	左室, 右室	右室	左室, 右室	左室, 右室
J wave 局在	I, V ₄ ~V ₆	II, III, aV _F	広範囲	V ₁ ~V ₃	いずれか	いずれか
徐脈	増大	増大	増大	増大	N/A	N/A
Naチャンネル遮断薬	変化小/不変	変化小/不変	変化小/不変	増大	N/A	N/A
性差	男性	男性	男性	男性	男性	男性, 女性
VFとの関連	稀, 健常男性 ないし運動家	あり	あり, Strom	あり	あり	あり
薬剤	キニジン	J点正常化, VT/VF抑制	J点正常化, VT/VF抑制	J点正常化, VT/VF抑制	データ少	VT/VF抑制
	イソプロテレノール	J点正常化, VT/VF抑制	J点正常化, VT/VF抑制	J点正常化, VT/VF抑制	N/A	N/A
遺伝子変異	CACNA1C, CACNB2B	KCNJ8, CACNA1C, CACNB2B	CACNA1C	SCN5A, CACNA1C, CACNB2B, GPD1-L, SCN1B, KCNE3, SCN3B, KCNJ8	SCN5A	N/A

[文献1より引用改変]

在によってERS 1~3に分類し, Brugada症候群は右室を中心とした異常としている(表1)¹⁾. ERSはJ波が左室下壁および左室・右室広範に存在するものが心室細動(VF)と関連する. この総説ではBrugada症候群のリスク評価, ERSの診断・リスク評価, J波症候群の心外膜電位の性質についての最近の概念を解説する.

II. Brugada症候群のリスク評価

Brugada症候群は1992年にBrugada兄弟が報告し, 今年でちょうど30年となる. 最初の論文に, 男性例が多い, 無症状例の存在, 小児例で発熱時にVFが発生, 突然死の家族歴, 電気生理学的検査(EPS)でVFが誘発, 植込み型除細動器(ICD)で突然死を予防する, といったBrugada症候群での基本的特徴がすべて記載されている²⁾. 当初, Brugada症候群の診断基準としてはcoved型波形(type 1波形)と症状, 突然死家族歴, EPSによるVF誘発などが含まれていたが, 最近の報告では自然ないし薬剤誘発性type 1波形の記録のみでBrugada症候群と診断されるようになった^{3), 4)}.

Consensus会議や日本循環器学会ガイドラインで

はBrugada症候群のリスク評価として, VF・心停止既往例ではICD適応がクラスI, 不整脈原性失神はクラスIIa, 原因不明失神ではEPSでVFが誘発されればクラスIIa適応とされている⁴⁾. 無症候例では自然タイプ1波形例で年齢, 性別, 心電図異常などを評価し, 高リスクと考えられた場合, EPSを行い二連早期刺激以下でVFが誘発された場合, クラスIIbとなる. リスク因子としては, 心電図異常(J波, QRS棘波, 運動負荷後のST上昇, T波交代現象など), 年齢(70歳以上は低リスク), 性別(男性で高リスク), 突然死家族歴(40歳未満), SCN5A変異があげられる. SCN5A変異は膜貫通領域, チャンネル孔領域の変異やチャンネル機能を強く低下させる変異ではリスクが高いことが報告されている^{5), 6)}. リスク評価が必要となる例の大多数は検診で発見される20~50歳の男性例で, 無症状かつ家族歴を有していないものが多い. 遺伝子検査も保険診療ではないため, こういった例での実施は少ないと考えられる. 心電図指標(図1, 2)⁷⁾も一指標のみではリスク評価が難しいため, 自然タイプ1波形, 家族歴, 誘発性, 症状, 洞不全, 遺伝子変異といった複数のリスク項目を組み合わせたりリスク評価法も

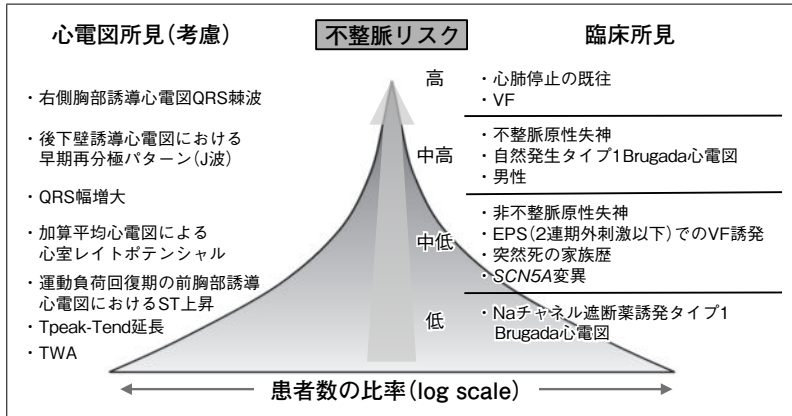


図1 BrS患者のリスク層別化

〔日本循環器学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). URL (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf). 2022年12月閲覧〕

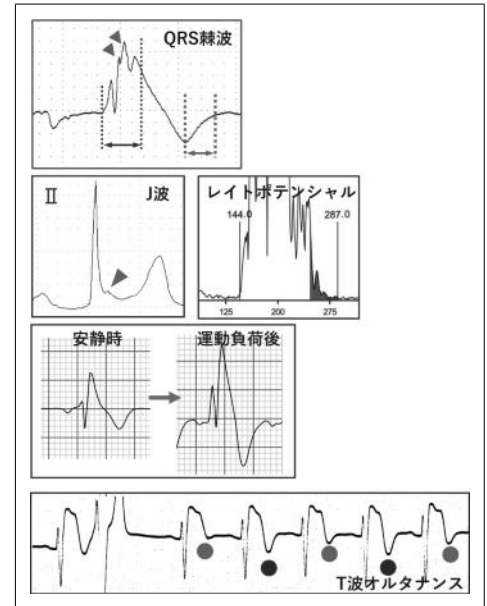


図2 BrS患者のリスク層別化(心電図)

提唱されている^{8),9)}。上海スコアシステムは、本来は診断のために提唱され、type 1心電図、症状、家族歴、遺伝子検査に点数を割り振り、高得点のものほど高リスクとなる(表2)^{4),8)}。Sieiraらは自然 type 1波形、家族歴、EPSでのVF誘発、失神、洞不全、心停止既往をポイントスコア化したスコアを報告している。これらのスコアシステムは有症候例を含み、それ自体が高得点となるため、自然タイプ1波形を有する無症候例は中等度リスクとなり、この群では層別化が困難である¹⁰⁾。このほかにも無症候例では自然 type 1波形、Tpeak-Tend (TpTe)間隔、EPSでのVF誘発、QRS棘波^{11)~13)}といった指標の組み合わせも提唱されているが、無症候例では発症率が低いため(0.5%/年程度)、今後、多施設での長期経過観察による検証が必要である。

Ⅲ. 早期再分極症候群の診断とリスク評価

HaïssaguerreらがJ波を有する特発性心室細動(ERS)を報告して以来、J波は早期再分極と同義となっている。J波は一般健常人でも数多く見られ、ERSとしてVFを発症する例は高振幅J波をもつ1万人に1人程度とされている。ERSの診断基準は、

表2 Brugada症候群の診断のための上海スコアシステム

Items	point
I. Type 1 ECG	
A 自然発生	3.5
B 発熱誘発	3
C 薬剤誘発	2
II. 病歴	
A 心停止 /VT/VF	3
B 終末期呼吸	2
C 不整脈原性失神	2
D 原因不明失神	1
E AF/AFL < 30歳	0.5
III. 家族歴	
A BrS確定診断	2
B BrSが疑われる状況の突然死	1
C 原因不明心臓突然死 < 45歳	0.5
IV. 遺伝子検査	
A 病的変異	0.5

*確定診断 ≥ 3.5点, 2 ~ 3点: 疑い, 2点未満: 非診断的

[文献4より引用改変]

表3 早期再分極症候群の診断のための上海スコアシステム

Items	point
I. 病歴	
A 明らかな原因のない心停止・VF・多形性VT	3
B 不整脈原性失神	2
C 原因不明の失神	2
II. 12誘導心電図	
A 下側壁誘導(2誘導以上)でER \geq 0.2 mV + 水平・下降型 ST 部分	2
B J点の変動(\geq 0.1 mV)が下側壁誘導(2誘導以上)で見られる	1.5
C 下壁ないし側壁誘導のJ点 \geq 0.1 mV	1
III. 長時間心電図	
A 連結期の短い心室期外収縮(R on T型)	2
IV. 家族歴	
A ERSの確定診断がついた家族	2
B 1親等で2人以上のII-A型の心電図	2
C 1親等で1人のII-A型の心電図	1
D 1・2親等で45歳未満の原因不明の心臓性突然死	0.5
V. 遺伝子検査	
A ERS群関連の病的変異	0.5

* 確定診断 \geq 5点, 3~4.5点: 疑い, 3点未満: 非診断的

[文献4より引用改変]

①下壁・側壁誘導でJ点の1 mm以上の上昇が連続二誘導以上で見られる原因不明のVF・多形性心室頻拍例, ②突然死例で前記の所見が心電図で認められる例とされ, 心電図所見のみの場合は早期再分極パターンと称される³⁾. Consensus Reportでは病歴, J波形態, 連結期の短い心室期外収縮, 家族歴に点数を割り振り, 3点以上で早期再分極症候群の可能性, 5点以上で確定診断としている(表3)⁴⁾.

リスクの高いJ波として, 高振幅J波, 広範囲J波, 変動するJ波, ST部分が水平・下降型, 連結期の短い心室期外収縮の合併, 有症候性, 家族歴が報告されている. Brugada症候群とは異なり, EPSでの誘発性はリスク評価には寄与しない. VF発症頻度もBrugada症候群よりも低いため, 無症候例でのJ波の予防的ICD植込みのためのリスク評価は現時点では困難である. ガイドラインではVF・心停止既往例ではICD適応がクラスI, 不整脈原性失神例で家族歴がある場合クラスIIbとなっている. 無症候例ではハイリスク心電図所見かつ若年性

突然死の濃厚な家族歴があればクラスIIbである.

VF既往例や不整脈原性失神を有する例でのリスク因子やポイントスコアシステムも報告されている. KamakuraらはJ波を有するBrugada症例27例とERS49例の予後を検討し, 広範囲のJ波, Brugada波形の存在が経過中のVF発生と関連したことを報告した. この研究ではJ波部位, J波高, ST形態は予測因子とならなかったが¹⁴⁾, 高リスク例のみでの検討であり, 非VF例では予測因子が異なる可能性はある. YonezuらはVF既往のあるERS例で上海スコアシステム高値, QRS fragmentationが再発指標となることを報告した¹⁵⁾. 佃らは最終的にERSと診断される症例であっても初診時の時点(VF・失神・無症候例含む)のスコアシステムの点数は経過中のVF・突然死は予測できないことを報告しており, VF例以外では予後予測が困難なことを示している¹⁶⁾.

自検例を図3に示す. 23歳男性, 職場検診で下側壁誘導の2 mm以上のJ波を認め, 紹介となった.

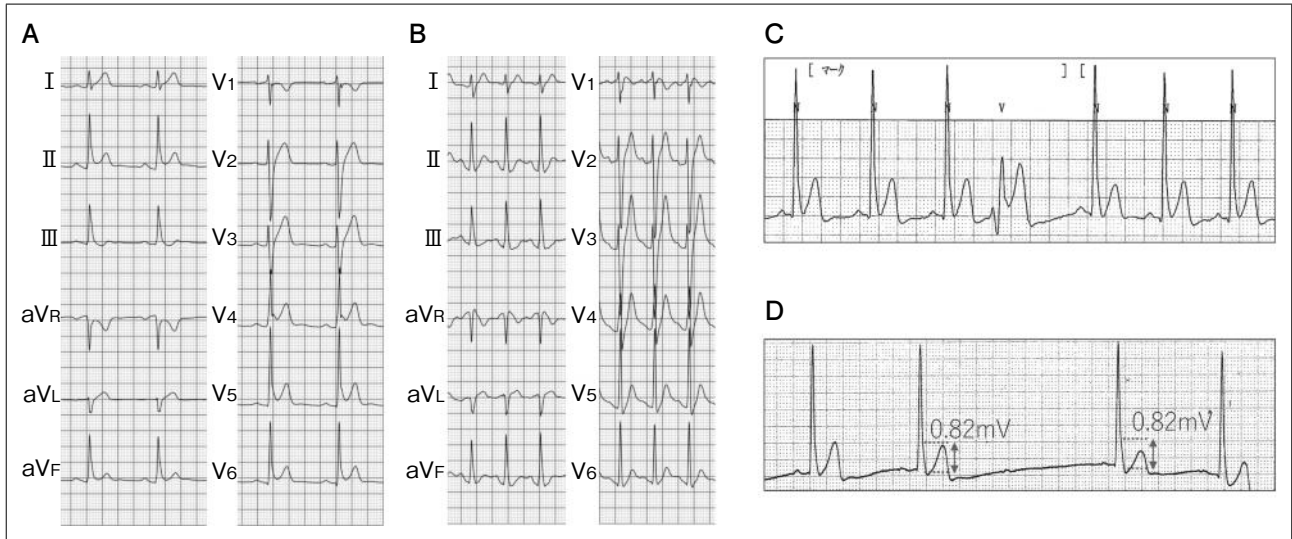


図3 早期再分極症候群の1例

A：安静時心電図でII，III，aVF，V₄～V₆誘導でslur型のJ波を認める。

B：運動負荷後にはJ波が消失している。

C：24時間心電図で見られた連結期の短くない心室期外収縮。

D：24時間心電図で夜間に見られたWenckebach型2度房室ブロックで，pause前後でJ波高は変化が見られていない。

自覚症状，突然死家族歴もなく，24時間心電図でも連結期の短い心室期外収縮は見られなかった。運動負荷でも異常所見なく，経過観察とした(上海スコア1点)。1年後に採血中に反射性失神をきたし，再度紹介となった。心電図，24時間心電図でも異常は見られず，失神発生時の状況も明らかであり，この時点でも経過観察となった。その1年後に自宅で突然死しているのが発見された。こういった症例では，現時点でわかっているリスク評価では予防的ICD植込みまでは決定できず，突然死後に初めてERSと診断されることとなる。J波は健常人でも多く見られる所見であり，すべてのJ波が不整脈原性とはいえない可能性も高く，リスク評価の困難性を示す所見ともいえる。

IV. J波症候群の心外膜電位の特徴

Brugada症候群・ERSとも，心外膜側異常を主体とした症候群と考えられている。2011年にNademaneeらがBrugada症候群での心外膜アブレーションを報告して以来，その有効性，異常電位の顕在化，組

織学的関係性が報告されていたが，最近では異常電位の性質の報告が増えてきている。

- ①心外膜異常電位は心停止例，VF誘発例で広範囲である¹⁷⁾。
- ②心内膜側からの通電で，心外膜側異常電位が消失し，右室流出路の心外膜異常電位が隔離される例がある¹⁸⁾。
- ③高頻度ペーシング・期外刺激・Na⁺チャネル遮断薬(SCB)で異常電位長延長・局所ブロック・興奮不全が発生する^{19), 20)}。
- ④低周波の電位は局所の伝導ブロックないし再分極異常のいずれかを示す可能性がある^{19), 21)}。
- ⑤期外刺激で発生した右室心外膜側の局所ブロックがVF発生に先行する²⁰⁾。
- ⑥SCN5A異常例は心外膜異常が広範囲，Naチャネル遮断薬投与で伝導遅延強が強く生じる²²⁾。
- ⑦拡張期に至る著明な遅延電位を有する例がある²³⁾。
- ⑧Brugada症候群に合併するJ波も心外膜異常電位が記録される。ERSでは心外膜異常電位を有す

る伝導障害例と、心外膜で大きなJ波を有する再分極異常例の両者が存在する^{24), 25)}。

J波症候群の心外膜マッピングの所見の多くは伝導障害を示唆するものが多いが、再分極異常は記録法に限られることが限界となる。また、J波を合併したBrugada症候群例でも再分極異常を示唆する所見が見られることもあり、今後、多くの症例での検討が待たれる。

V. 結 語

Brugada症候群、ERSでのリスク評価は、有症候例では方針決定が比較的容易であるが、無症候例でのリスク評価についてはまだ課題が多い。J波症候群での心外膜マッピング・アブレーションの知見も蓄積されてきており、今後機序との関連の解明が進むと思われる。

〔文 献〕

- 1) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549-558
- 2) 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
- 3) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. : Executive summary : HRS/EHRA/APHS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2013 ; 15 : 1389-1406
- 4) Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. : J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*, 2016 ; 13 : e295-324 (Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. : J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge. *Europace*, 2017 ; 19 : 665-694)
- 5) Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. : Genotype-Phenotype Correlation of SCN5A Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome : A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*, 2017 ; 135 : 2255-2270
- 6) Ishikawa T, Kimoto H, Mishima H, et al. : Functionally

validated SCN5A variants allow interpretation of pathogenicity and prediction of lethal events in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2021 ; 42 : 2854-2863

- 7) 日本循環器学会, 日本心不全学会, 日本不整脈心電学会 : 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版) (https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf) (2022年12月閲覧)
- 8) Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, et al. : Nishii N, Nakamura K, Ito H. Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome : Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018 ; 4 : 724-730
- 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) Probst V, Goronflot T, Anys S, et al. : Robustness and relevance of predictive score in sudden cardiac death for patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2021 ; 42 : 1687-1695
- 11) Morita H, Watanabe A, Kawada S, et al. : Identification of electrocardiographic risk markers for the initial and recurrent episodes of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018 ; 29 : 107-114
- 12) Shinohara T, Takagi M, Kamakura T, et al. ; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators : Risk stratification in asymptomatic patients with Brugada syndrome : Utility of multiple risk factor combination rather than programmed electrical stimulation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021 ; 32 : 507-514
- 13) Asada S, Morita H, Watanabe A, et al. : Indication and prognostic significance of programmed ventricular stimulation in asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Europace*, 2020 ; 22 : 972-979
- 14) Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, et al. : Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. *Heart*, 2020 ; 106 : 299-306
- 15) Yonezu K, Shinohara T, Sato H, et al. : Role of fragmented QRS and Shanghai score system in recurrence of ventricular fibrillation in patients with early repolarization syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021 ; 26 : e12873
- 16) 佃早央莉, 森田 宏 : J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Reportのリスク評価の有用性と限界. *心電図*, 2020 ; 40 : 24-30
- 17) Letsas KP, Vlachos K, Conte G, et al. : Right ventricular outflow tract electroanatomical abnormalities in asymptomatic and high-risk symptomatic patients with Brugada syndrome :

- Evidence for a new risk stratification tool? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021 ; 32 : 2997-3007
- 18) Kamakura T, Cochet H, Juhoor M, et al. : Role of endocardial ablation in eliminating an epicardial arrhythmogenic substrate in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2021 ; 18 : 1673-1681
- 19) Nademanee K, Veerakul G, Nogami A, et al. : Mechanism of the effects of sodium channel blockade on the arrhythmogenic substrate of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2022 ; 19 : 407-416
- 20) Haïssaguerre M, Nademanee K, Sacher F, et al. : Multisite conduction block in the epicardial substrate of Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2022 ; 19 : 417-426
- 21) Pannone L, Monaco C, Sorgente A, et al. : High-density epicardial mapping in Brugada syndrome : Depolarization and repolarization abnormalities. *Heart Rhythm*, 2022 ; 19 : 397-404
- 22) Pannone L, Monaco C, Sorgente A, et al. : mutation in Brugada syndrome is associated with substrate severity detected by electrocardiographic imaging and high-density electroanatomic mapping. *Heart Rhythm*, 2022 ; 19 : 945-951
- 23) Watanabe A, Morita H, Tsushima S, et al. : Recording of isolated very delayed potentials on the right ventricular epicardium in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep*, 2017 ; 3 : 344-347
- 24) Haïssaguerre M, Nademanee K, Hocini M, et al. : Depolarization versus repolarization abnormality underlying inferolateral J-wave syndromes : New concepts in sudden cardiac death with apparently normal hearts. *Heart Rhythm*, 2019 ; 16 : 781-790
- 25) Nademanee K, Haïssaguerre M, Hocini M, et al. : Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. *Circulation*, 2019 ; 140 : 1477-1490