

Brugada 症候群症例の臨床経過と 心事故予測因子について

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

高木雅彦 関口幸夫 横山泰廣 相原直彦

青沼和隆 平岡昌和

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録後1年以上経過し、追跡可能であった491例のBrugada症候群症例〔自然発生あるいは薬剤誘発性 type 1 心電図(ECG)を示す症例〕について、心事故〔突然死または心室細動(VF)〕発生率を解析し、心停止既往群(VF群, 89例)、失神群(Sy群, 122例)、無症候群(As群, 280例)の3群間での比較検討を行った。また臨床的特徴、安静時12誘導心電図所見について解析し、心事故予測因子を検討した。平均56カ月の経過観察にて、心事故発生率はVF群34.8%、Sy群8.2%、As群1.8%で3群間において有意差を認め、有症候症例(特にVF群)が無症候症例に比べ予後が不良であった($p < 0.0001$)。心事故発生率は、心房細動(AF)の既往を有する症例、 V_2 誘導でのr-J間隔〔r波の開始点からJ点(S波以降で最も高い点)までの間隔〕が90 msecを超える症例、0.1 mV以上のJ波を下壁誘導と側壁誘導に認める早期再分極症例(early repolarization : ER)、J波に続くST部分がhorizontal typeの症例で有意に高かった。多変量解析では、症状、 V_2 誘導でのr-J間隔 > 90 msec、horizontal STおよび下壁・側壁誘導にJ波を認め、かつhorizontal STを示すことが心事故予測因子として重要と考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 早期再分極
- horizontal ST
- 予後

J-IVFS事務局
筑波大学医学医療系循環器内科
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

I. はじめに

Brugada症候群のなかでも、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^{1), 2)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが、我が国^{3)~6)}および近年の海外の報告⁷⁾では比較的良好と考えられている。しかし、Brugada症候群症例の長期予後や心事故予測因子について、

Clinical Follow-up and Predictors of Cardiac Events in Patients with Brugada Syndrome

Masahiko Takagi, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

我が国における大規模研究での報告は少なく、無症候症例の心事故発生率(年間 0.3～0.5%)から考慮すると、より多くの症例で長期間の観察を行う必要がある。前回以上の症例数を用いてより長期の予後および心事故予測因子について、最近報告されている心電図指標を含め、検討した。

II. 対 象

対象は、2002年2月から2012年1月に本研究会に登録され、1年以上経過しても追跡可能であった Brugada 症候群症例 491 例(男性 465 例、平均年齢 51 ± 14 歳)である。心停止既往群(VF 群、89 例)、失神群(Sy 群、122 例)、無症候群(As 群、280 例)に分類し、これら 3 群間での比較検討を行った。

III. 方 法

1. 臨床経過

心事故[突然死または心室細動(VF)]の発生率を検討した。

2. 心事故予測因子の検討

臨床的特徴

性別、突然死および Brugada 症候群の家族歴、心房細動(AF)の既往、自然発生または薬物誘発性 type 1 心電図(ECG)の頻度、加算平均心電図の陽性率、電気生理学的検査(EPS)による VF の誘発性について検討した。

安静時 12 誘導心電図所見

安静時 12 誘導心電図において、以下の項目について計測した。

1. r-J 間隔：r 波の開始点から J 点(S 波以降の最初の最も高い点)までの間隔(msec)
2. r-T peak 間隔(rTp)：r 波の開始点から T 波頂上点までの間隔(msec)
3. r-T end 間隔(rTe)：r 波の開始点から T 波終了点(接線法で接線と基線の交点)までの間隔(msec)
4. 再分極過程の貫壁性のばらつき(TDR)：rTe-rTp

5. J amplitude (J amp)：J 点の基線(P 波開始点間を結んだ線)からの振幅(mV)

6. J-T end 間隔(JTe)：J 点の開始点から T 波終了点までの間隔(msec)

上記 6 項目については、 V_2 誘導にて各々計測した。左側胸部誘導の代表として、 V_6 誘導にて上記項目(5)以外[r-J 間隔は QRS 幅(msec)として計測]を計測した。rTp, rTe, TDR, JTe については、 $\times 1/\sqrt{RR}$ 間隔で補正した補正値を計測した。

計測は、患者背景を知らない 3 名の循環器医が行い、その平均値を 3 群間で比較検討した。

また、Haïssaguerre ら⁸⁾の報告と同様に、0.1 mV 以上のスラーまたはノッチ型の J 波を、下壁あるいは側壁誘導の 2 誘導以上に認める症例を早期再分極(early repolarization : ER)例と定義し、Rosso ら⁹⁾の報告と同様に、J 波に続く ST 部分の形態を horizontal 型と ascending 型に分類し、Brugada 症候群症例での ER の頻度、局在、形態(スラー型かノッチ型)、J 波に続く ST 部分の形態、予後への関与について検討した。

IV. 結 果

1. 臨床経過(図 1)

対象の全 491 例の平均観察期間は 56 ± 35 ヶ月であった。各群の平均観察期間は VF 群 50 ± 38 ヶ月、Sy 群 56 ± 37 ヶ月、As 群 57 ± 32 ヶ月で、3 群間にて有意差を認めなかった。心事故発生率は 3 群間で有意差を認め($p < 0.0001$)、VF 群 34.8%、Sy 群 8.2%、As 群 1.8%で、VF 群に最も多く認められた(図 1)。

2. 心事故予測因子の検討

臨床的特徴(図 2)

性別、突然死および Brugada 症候群の家族歴、加算平均心電図の陽性率、自然発生または薬物誘発性 type 1 ECG の頻度、EPS での VF の誘発率は、いずれも心事故発生群と非発生群で有意差を認めず、心事故発生の予測因子とならなかったが、AF の既往については、既往を有する症例で有意に心事故発生率が高かった($p=0.003$) (図 2)。

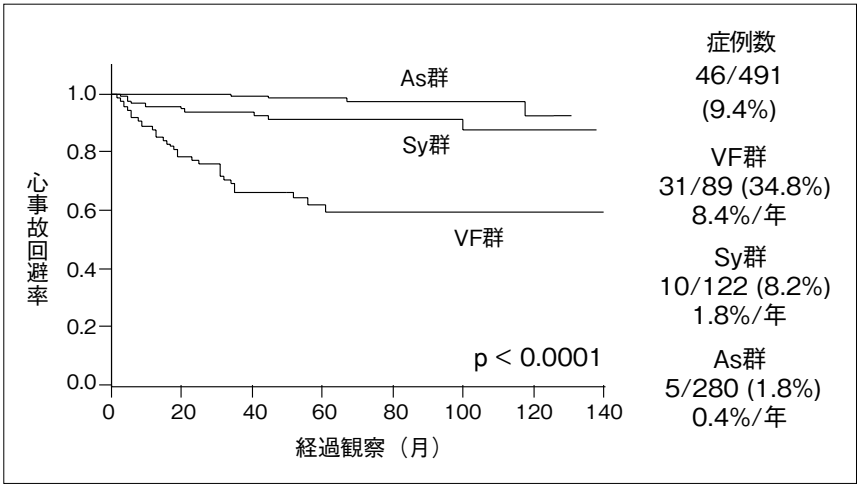


図1 心事故発生率の3群間比較

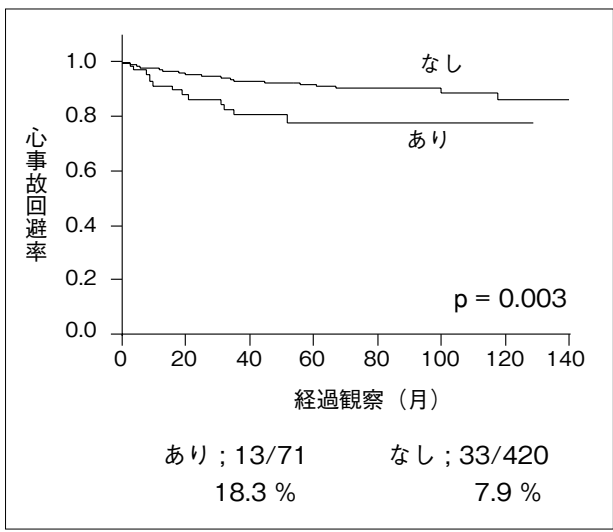


図2 心房細動の既往による心事故発生率の比較

安静時 12誘導心電図所見 (図3～5)

V₂誘導における r-J 間隔が 90 msec より大きい症例で、心事故発生率が有意に高かった (p=0.03) (図3)。その他の計測項目については、3群間で有意差を認めなかった。

ERは、491例中58例(11.8%)に認められた。VF群17例(19.1%)、Sy群13例(10.7%)、As群28例(10.0%)であり、3群間にて有意差を認めなかった。ERの局在については、下壁誘導(Ⅱ、Ⅲ、aV_F)のみ16例(3.3%)、側壁誘導(I、aV_L、V₄～V₆)のみ

31例(6.3%)、下壁および側壁誘導12例(2.4%)であった。心事故発生率は、非ER症例に比べてER症例で有意に高く (p=0.02) (図4)、ERの局在では、下壁および側壁誘導のER症例は、それ以外の症例に比べ有意に心事故発生率が高く (p=0.04)、広範囲の誘導で早期再分極を伴うER症例では予後不良であった(図5)。ERの形態(スラー型もしくはノッチ型)では心事故発生率に有意差はなく (p=0.20)、J波に続くST部分の形態では ascending型症例に比べて horizontal型症例で有意に心事故発生率が高かった (p=0.01) (図6)。

心事故発生の予測因子を Cox hazard model を用いて多変量解析したところ、症状、V₂誘導での r-J 間隔 > 90 msec、horizontal ST および下壁・側壁誘導に J 波を認め、かつ horizontal ST を示すことが心事故予測因子として重要と考えられた (表)。

V. 考 察

今回、491例の Brugada 症候群症例について、心事故発生率を解析し、平均 56 ヶ月の経過観察にて心事故発生率は無症候症例に比べ有症候症例(特に VF 群)で有意に高かった。心事故予測因子としては、AF の既往や失神の症状、V₂誘導での r-J 間隔 > 90 msec、J 波に続く horizontal ST、下壁および側

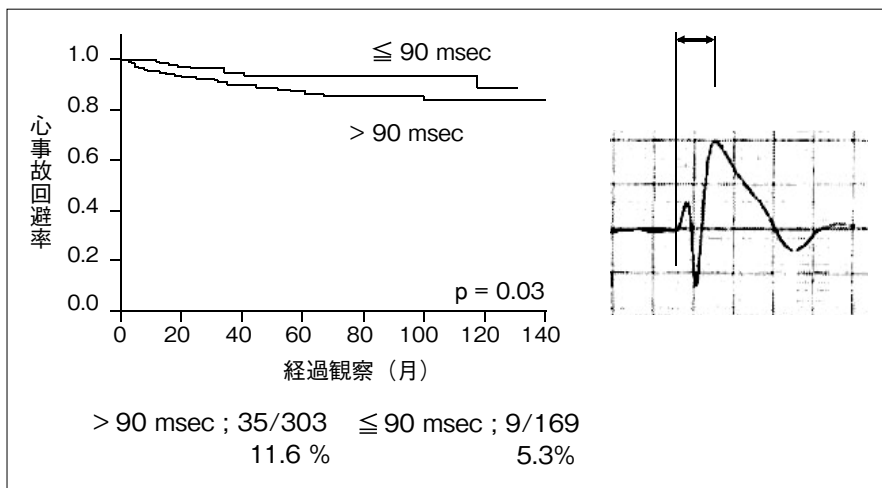


図3 V₂誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較

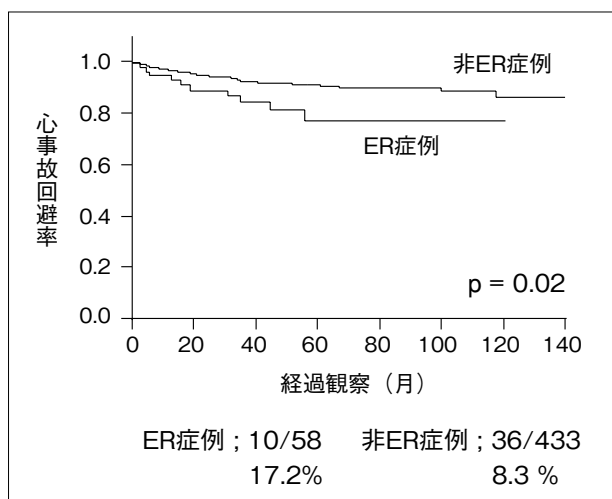


図4 早期再分極の有無による心事故発生率の比較
ER：早期再分極

壁誘導で広範囲に早期再分極を認めるER症例でhorizontal STを伴うことが重要と考えられた。

Brugada症候群症例の心事故発生率については、主に欧米からの報告にて、失神発作あるいは心停止の既往のある有症候症例で高いことが明らかになっている^{1), 2)}。今回われわれは、我が国における多数例での心事故発生率について検討したが、欧米からの報告同様、有症候症例で高率であった。一方、無症候症例の心事故発生率は、平均57カ月の経過観察で280例中5例(1.8%)であり、従来の我が国からの報告^{3)~6)}、近年の欧米からの報告⁷⁾と同様に、無

症候症例の短期予後は良好と考えられた。

心事故予測因子としては、BrugadaらはEPSでのVFの誘発性が重要であると報告しているが¹⁰⁾、今回のわれわれの検討では、VFの誘発性は明らかな心事故予測因子とならなかった。心事故予測に対するEPSの意義については、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されており、近年統一プロトコルによる検討が始まっている。今回の検討でも、EPSの方法やエンドポイントは統一されおらず、EPSの意義については、我が国でも統一プロトコルによる前向き研究(J-IVFS EP Testing)が進行されており、その結果が期待される。一方、心電図学的特徴においては、V₂誘導でのr-J間隔>90 msecの症例で心事故発生率が有意に高く、この指標が心事故予測因子として重要と考えられた。この結果は、従来のわれわれの報告やAtarashiら¹¹⁾の報告と同様であり、高リスク群の評価として心室の伝導遅延(脱分極異常)が重要であることが示唆された。

Brugada症候群における下壁、側壁誘導でのERの意義については、いまだ見解が分かれている。Letsasらは290例のtype 1 Brugada型ECGを有する症例を平均44.9カ月経過観察し、ERの合併は心事故発生の予測因子にならないと報告しているが¹²⁾、Kamakuraらは245例のtype 1 Brugada型ECGを

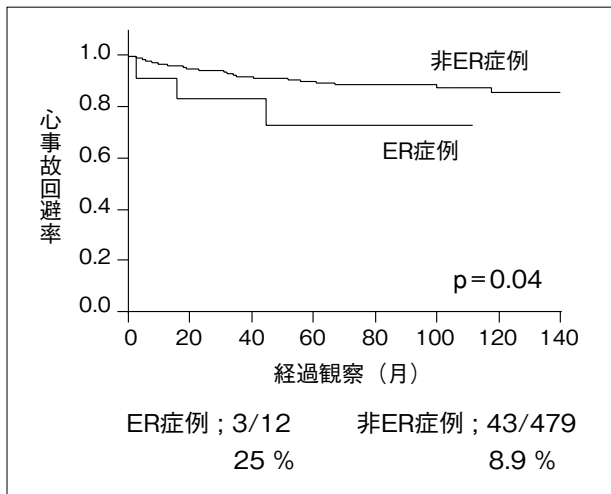


図5 下壁および側壁誘導における早期再分極の有無による心事故発生率の比較

略語は図4参照.

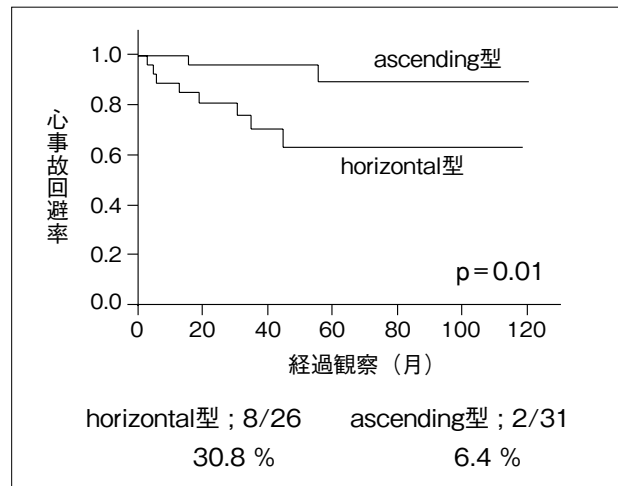


図6 J波に続くST部分の形態(horizontal型またはascending型)による心事故発生率の比較

表 心事故発生の予測因子の検討

	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
	HR	95% CI	p value	HR	95% CI	p value
Symptoms	11.7	5.1-34.0	<0.0001	>20.0	5.36-	0.0002
History of AF	2.57	1.30-4.78	0.008	1.17	0.15-6.38	0.86
r-J interval in V ₂ (>90 msec)	2.15	1.08-4.77	0.03	5.37	1.06-69.3	0.04
Early repolarization (ER)	2.23	1.05-4.33	0.04	NA	NA	NA
Inferior and lateral ER	2.71	1.05-7.43	0.04	4.24	0.95-223.4	0.06
Horizontal ST segment	5.85	1.46-38.9	0.01	12.8	1.93-251.4	0.007
Horizontal ST segment + inferolateral ER	3.83	1.02-12.4	0.02	5.04	1.18-200.1	0.04
Male	3.16	0.69-55.9	0.17			
Family history of SCD	0.87	0.41-1.68	0.69			
Spon. Type 1 ECG	1.58	0.84-3.18	0.16			
Inducible VT/VF	0.67	0.35-1.30	0.22			

有する症例を平均 48.7 ヶ月経過観察し、非 ER 例に比べ ER 例で有意に心事故発生率が高かったと報告している¹³⁾。今回のわれわれの検討では、後者と同様に非 ER 例に比べ ER 例で有意に心事故発生率が高く、特に下壁および側壁誘導の広範囲に分布する症例で有意に高かった。ER と Brugada 型 ECG はともに、心外膜側と心内膜側の心筋における活動

電位第 1 相の電位勾配の増大が関与していると報告されており¹⁴⁾、これらの ER 相での電氣的異常がより広範囲に認められる Brugada 症候群症例で、心事故の発生率が高くなる可能性が示唆された。

Rosso らは J 波に続く ST 部分の形態について、J 波後 100 msec 以内が 0.1 mV 以下で平坦な ST 部分として T 波に連続する horizontal 型と、J 波後

100 msec 以内が > 0.1 mV で徐々に T 波に移行する ascending 型に分類し, 年齢・性別を一致させた IVF 群と健常人群で比較したところ, IVF 群で horizontal 型が有意に多かったと報告している⁹⁾. 今回われわれは, Brugada 症候群においても, ascending 型に比べて horizontal 型で有意に心事故発生率が高い結果を示した. その理由については, 今後さらなる検討が必要であるが, ER 相において J 波を認める領域に, 心外膜側と心内膜側の電位勾配が低い状態が持続して horizontal 型 ST を形成し, これが何かしらの不整脈基質を作り出す可能性が推測される.

今回の検討で, 無症候症例の心事故発生を 5 例認めしたが, 共通する特徴は自然発生 type 1 ECG のみで, その他の臨床的特徴や心電図学的特徴は一致しなかった. 無症候症例の心事故発生数はいまだ少数であり, 今回の検討でも無症候症例の心事故予測因子を確定できなかった. これを明らかにするためには, 今後さらに症例を積み重ね, 長期間の経過観察を行う必要がある.

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haïssaguerre M, Mabo P, LeMarec H, Wolpert C, Wilde AAM : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635 ~ 643
- 8) 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, Veenhuyzen 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
- 9) Rosso R, Glikson E, Belhassen B, Katz A, Halkin A, Steinvil A, Viskin S : Distinguishing "benign" from "malignant early repolarization" : the value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 225 ~ 229
- 10) 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
- 11) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10
- 12) Letsas KP, Sacher F, Probst V, Weber R, Knecht S, Kalusche D, Haïssaguerre M, Arentz T : Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2008 ; 5 : 1685 ~ 1689

- 13) 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
- 14) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549 ~ 558