

当院にて一次予防目的に ICD 植込み術を施行した失神例 ならびに無症候例の Brugada 症候群の検討

中野 誠 福田浩二 若山裕司 近藤正輝
長谷部雄飛 川名暁子 佐竹洋之
モハメド アブデル シャフィー 下川宏明

植込み型除細動器 (ICD) 植込み術は、心肺停止蘇生例や心室細動 (VF) 発症例の Brugada 症候群に対する確立した治療法ではあるが、失神例・無症候例に対しては、現状ではリスク層別化の上、ICD の適応を判断することになっている。当院では 2003 年 10 月から 2012 年 10 月までの間に、失神例 11 名 (失神群)、無症候例 7 名 (無症候群) の Brugada 症候群症例に対し、一次予防目的に ICD 植込み術を施行している。失神群の女性 1 名を除き、全員男性であり、ICD 植込み時の平均年齢は失神群 46 ± 14 歳、無症候群 49 ± 10 歳であった。失神群で ICD が適正作動した症例は 1 例であり、植込み前の失神が VF に起因することが確認された。また、植込み前の失神が VF に起因しないことが確認された症例は 2 例あり、1 例は神経調節性失神、ほかの 1 例はてんかん発作と推測された。無症候例に関しては、1 例で ICD 植込み後 7 年目に VF に対する初回適正作動を認めている。失神例の Brugada 症候群症例については、神経調節性失神、てんかんと鑑別が重要であることが示唆された。また、無症候例のなかには経過中に VF 発作を呈する症例も存在するため、突然死の家族歴などリスクを有する症例については、特に慎重な対応が必要と考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 植込み型除細動器
- 失神
- 無症候性

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1)

I. 背 景

Brugada 症候群は、器質的心疾患を認めず、前胸部誘導における ST 上昇と、心室細動 (VF) による失神や突然死により特徴づけられる症候群である¹⁾。心肺停止蘇生例や VF 発症例の Brugada 症候群では VF 発作の再発が多いことが示唆されており、二次

Examination of Brugada Syndrome Patients Who Underwent Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation for Primary Prevention of Cardiac Sudden Death

Makoto Nakano, Koji Fukuda, Yuji Wakayama, Masateru Kondo, Yuhi Hasebe, Akiko Kawana, Hiroyuki Satake, Mohamed A Shafee, Hiroaki Shimokawa

表1 失神群 (Syn;n=11)

	年齢(歳)	性別	家族歴	自然発生 Type1 心電図	薬物負荷 試験	Late Potential	VF誘発
Syn1	43	男性	-	+	施行せず	+	-
Syn 2	29	男性	-	+	施行せず	+	+
Syn 3	59	男性	-	+	+	+	+
Syn 4	22	男性	+	+	+	+	+
Syn5	39	男性	-	+	+	+	+
Syn 6	60	男性	-	+	+	+	+
Syn 7	60	男性	-	+	施行せず	+	+
Syn 8	39	男性	-	+	+	+	+
Syn 9	41	男性	-	+	+	+	+
Syn 10	55	男性	-	+	+	+	+
Syn11	61	女性	-	+	施行せず	+	-
46±14							

+; 陽性, -; 陰性
Syn 1, 5, 11の詳細は, 本文参照.

予防目的の植込み型除細動器(ICD)植込み術は確立した治療法であるといえる²⁾. しかし, Brugada症候群のなかにはVFにより心肺停止に陥る症例が散見されるほかに, 失神例や無症候例のようにVFが確認されていない症例も数多く存在する. 後者に対する一次予防目的のICD植込み術については, 現状の我が国のガイドラインでは, 家族歴, 電気生理学的検査(EPS)によるVF誘発性の結果を踏まえ, その適応を決定するとされているが, 各症例の臨床的特徴は必ずしも均一なものではなく, 時にその決定は困難である^{3), 4)}. これらのリスク層別化によってICD植込み術適応と判断された失神例, あるいは無症候例のBrugada症候群症例についての報告は, まだ十分にはなされていない.

そこで今回われわれは, 当院にて一次予防目的にICD植込み術を施行した失神例, あるいは無症候例のBrugada症候群の臨床的特徴, 予後について検討した.

II. 対象と方法

対象は, 2003年10月から2012年10月までの間に当院でICD植込み術を施行した失神例11名(Syn

症例;表1), 無症候例7名(Asy症例;表2)の連続18名のBrugada症候群症例である. 失神群の女性1名を除き, 全員男性であり, ICD植込み時の平均年齢は失神群46±14歳, 無症候群49±10歳であった. これらの症例の臨床的特徴, 予後について検討した.

III. 結 果

失神群11例の失神時の臨床的状況は, 多くの症例では早朝もしくは夕方から夜間にかけての非労作時の発作であった. 突然死もしくはBrugada症候群の家族歴を有する症例は, 11例中1例であった. 全例で自然発生type1心電図を呈し, 7例にピルシカイニドを用いた薬物負荷試験を施行したが, 全例陽性であった. Late potentialも全11例で陽性であった. VF誘発試験は全11例で施行しており, 9例が陽性, 2例が陰性であった(表1).

失神群のうちでICDが適正作動した症例は1例(Syn 1;表1, 図1)であり, 植込み前の失神がVFに起因することが確認された. 本例は43歳男性の症例で, 突然死やBrugada症候群の家族歴は有さないが, 夜間夕食後に30秒~60秒の失神を反復し

表2 無症候群(Asy;n=7)

	年齢(歳)	性別	家族歴	自然発生 Type 1 心電図	薬物負荷 試験	Late Potential	VF誘発
Asy 1	56	男性	+	+	+	+	+
Asy 2	62	男性	-	-	+	-	+
Asy 3	56	男性	+	+	+	+	+
Asy 4	40	男性	+	+	+	+	+
Asy 5	51	男性	-	+	+	+	+
Asy 6	36	男性	-	+	+	+	+
Asy 7	40	男性	+	+	+	+	+
49±10							

+; 陽性, -; 陰性

Asy 7の詳細は, 本文参照.

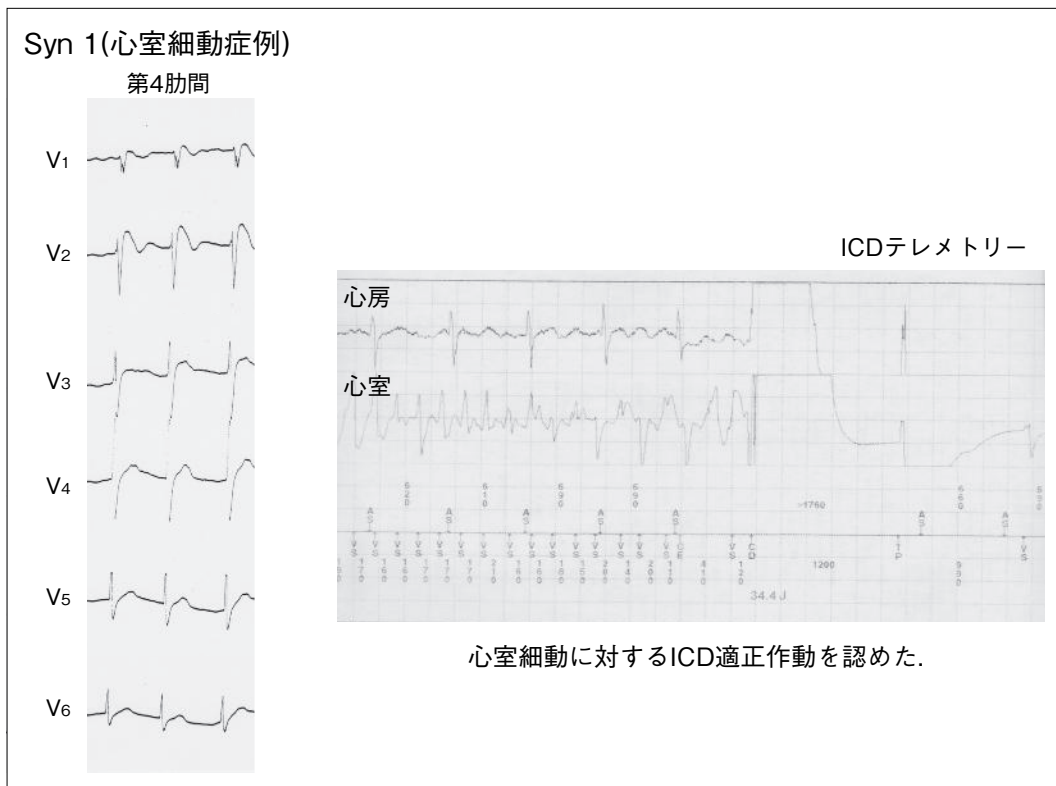


図1 失神例(Syn 1)の心電図, 失神時のICDテレメトリー

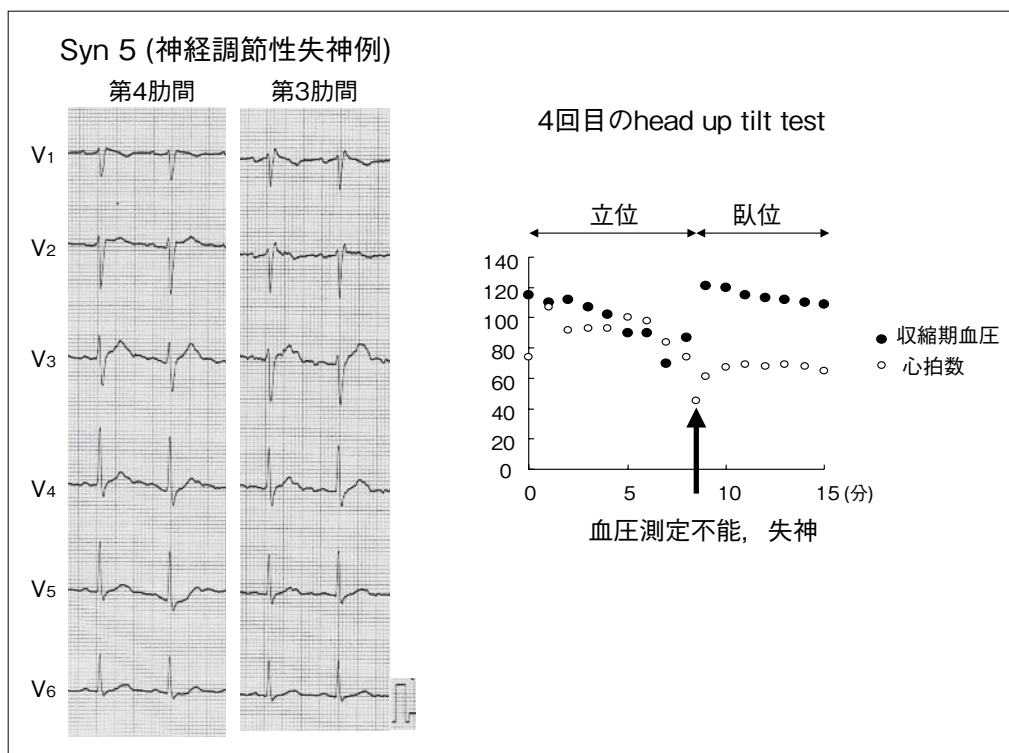


図2 失神例(Syn 5)の心電図, Head up tilt test結果

た, 自然発生 type1心電図, 発作性心房細動(発作性 AF)を有する症例である. VF誘発試験は陰性であったが, 明らかな type 1心電図, 反復する失神発作のため, ICD植込み術を施行した. ICD植込み後, VF発作を複数回呈しており, ICD適正作動にて停止している. 本症例は遺伝子検査によって SCN5A 遺伝子変異が確認されている.

失神群のうちで, ICD植込み前の失神がVFに起因しないことが確認された症例は, 2例(Syn 5, 11; 表1)である. 1例は39歳男性の症例である(Syn 5; 表1, 図2). 突然死やBrugada症候群の家族歴は有していないが, 飲酒, 夕食後の歩行中に失神発作を呈しており, 以前にも同様の状況下での失神歴を有している自然発生 type1 Brugada心電図の症例である. 状況的に神経調節性失神も否定できず, head up tilt testを3回施行するも, すべて陰性であった. VF誘発試験は陽性であり, 複数回の失神の既往, type1心電図の所見から, 患者と相談の上,

ICD植込み術を施行した. 術後, 失神発作が再発したが, ICD作動は認めず, ICDテレメトリー上も致死的不整脈発作は検出されなかった. 再度 head up tilt testを施行したところ, 立位負荷後に血圧低下, 失神前症状が出現した. 本結果から, 臨床的に認められていた失神も神経調節性失神である可能性が示唆された.

もう1例は61歳女性, 食道癌術後の症例である(syn 11; 表1, 図3). 突然死やBrugada症候群の家族歴は有していない. 過去に3回の失神発作を呈しており, 臨床的状況は, 日中歩行時や家事従事の際の発作であり, 時にけいれん発作を伴っていた. 失神の状況からはてんかんが強く疑われたため, 神経内科に紹介するも, てんかんは否定的との見解であった. 神経調節性失神除外のために head up tilt testを施行するも, 2回とも陰性であった. 心電図上は自然発生型 type1心電図を呈しており, 原因不明の複数回の失神発作を呈していたため, 患者と相

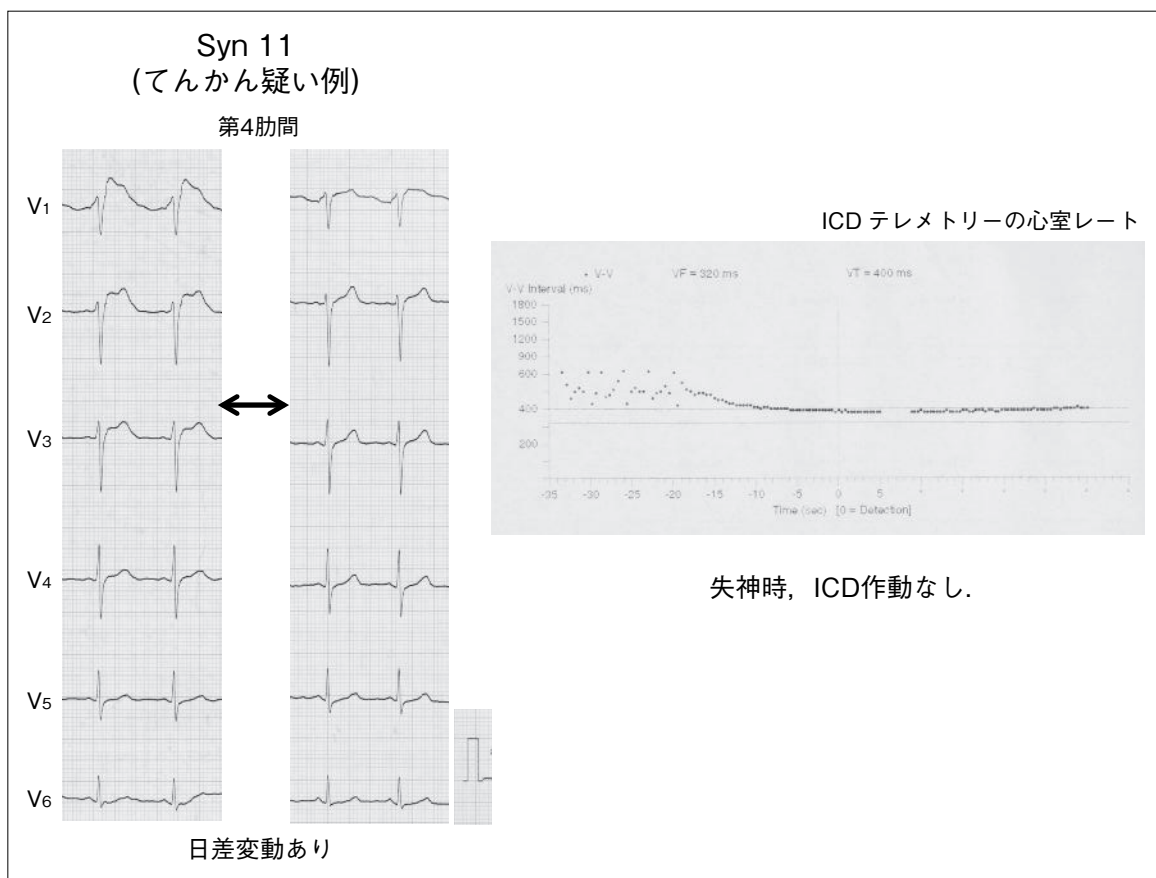


図3 失神例(Syn 11)の心電図, 失神時のICDテレメトリー

談のうえ, ICD植込み術を施行した. 術後, 失神発作の再発を認めたが, 本症例もICD作動を認めず, ICDテレメトリー上も致死的不整脈発作を呈していなかった. てんかん発作が強く疑われたため, 抗てんかん薬内服を開始したところ, その後, 失神発作再発なく経過している.

無症候例は7例中4例に突然死の家族歴を有しており, 自然発生 type1心電図は7例中6例に認められた. 薬物負荷試験は7例全例で陽性であり, late potentialは7例中6例で陽性であった. VF誘発試験は全例陽性であった(表2).

無症候例のなかで, 致死性不整脈発作に対するICD適正作動を認めた症例は, 1例であった(Asy 7; 表2, 図4). 本症例は突然死の家族歴(叔父が25歳で突然死)を有し, 自然発生 type1心電図を認め

る症例で, 電気生理学的検査でVFが誘発されたため, ICD植込み術を施行した. 術後, ICD作動なく経過していたが, ICD植込み後7年目に飲酒後の夜間睡眠中に, VF発作に対して, ICDの適正作動を複数回認めた.

IV. 考 察

Brugada症候群のなかには臨床的にVFが確認される症例のみならず, VFが確認されていない症例, いわゆる失神例や無症候例が混在している. 前者に対する二次予防としてのICD植込み術施行については異論のないところであるが, 後者については, いわゆる一次予防としてのICD植込み術適応の判断は時に困難であり, また, ICD植込み術を受けた症例の経過は様々である.

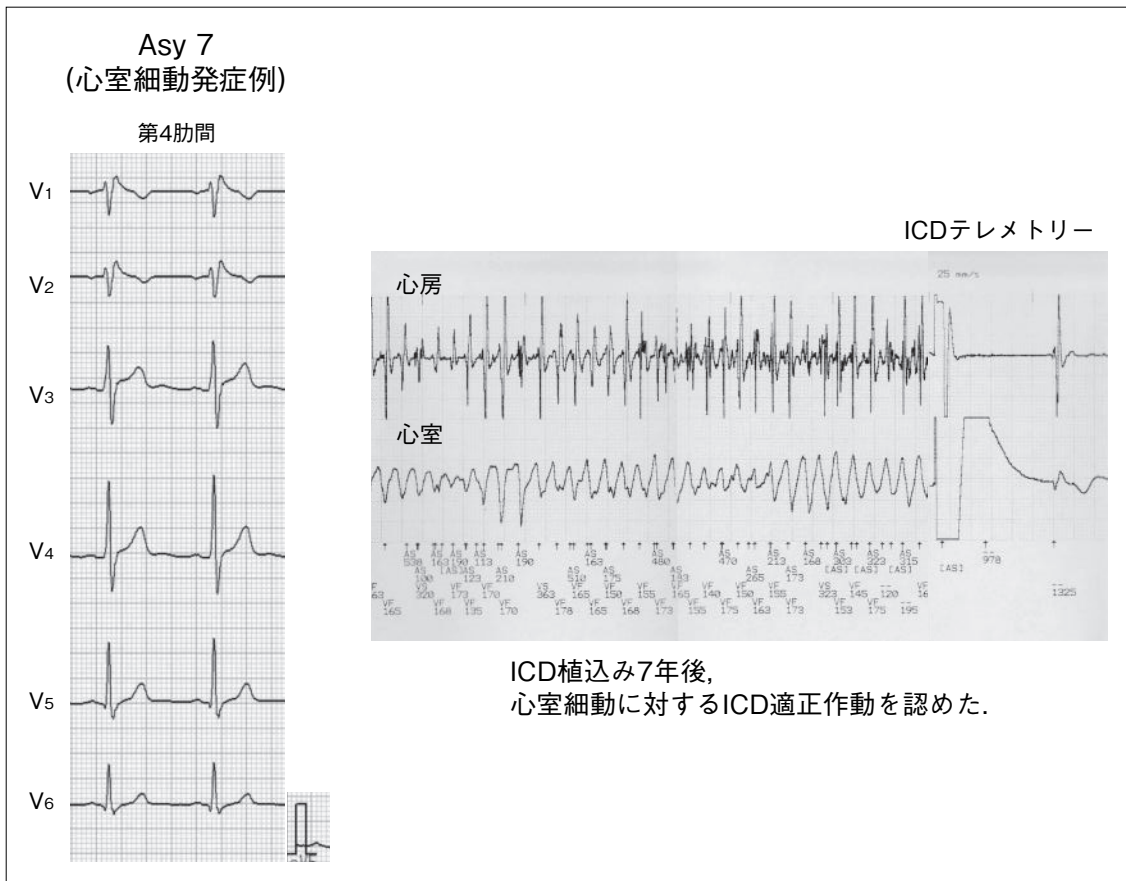


図4 無症候例(Asy 7)の心電図, ICDテレメトリー

Brugada症候群のリスク層別化に関しては、過去に多数の報告がなされている。症候性と予後に関する検討としては、1,500名以上の患者を対象とした複数の研究のメタ解析によると、心肺停止蘇生例、失神例といった症候性症例は、無症候例に比して致死的不整脈発生頻度が高いことが報告されている⁵⁾。このように、失神症例は無症候例に比して予後不良であることが示唆されているが、失神が心原性であるか、非心原性であるかの鑑別は症例により困難な場合があり、詳細な問診聴取が必要である。特に前駆症状を伴う神経調節性失神との鑑別は重要で、前駆症状を伴うBrugada失神症例では予後良好であるという報告もある⁶⁾。その一方、副交感神経優位の状況下での前駆症状を有する失神症例と、前駆症状を有さない失神症例とで予後に差がないという結

果も報告されている⁷⁾。これは、神経調節性失神およびBrugada症候群の致死的不整脈発作が、ともに副交感神経優位の状況で生じることが多いことに加え、両群とも比較的若年症例が多いため、致死性不整脈発作による失神に至る前に前兆様の症状を呈する可能性があるためではないかと考察されている⁷⁾。このため、前兆の有無のみでは鑑別が困難な場合がありうる。

無症候例は、症候性症例よりも致死的不整脈発作頻度が少ないが、初発のイベントが突然死という結果に結びつくため、本患者群におけるリスク層別化は重要な問題である。12誘導心電図上、QRS幅が広い症例は、狭い症例に比して不整脈発作発生のリスクが高いなどの報告はあるが⁸⁾、⁹⁾いまだリスク層別化に寄与する因子は確立されていないのが実情である。

失神症例、無症候性症例のリスク層別化に関する検討では、自然発生 type1 心電図症例で予後不良であることが示唆されている^{2), 10)}。電気生理学的検査での VF 誘発性が単独で予後規定因子になりうるか否かについては、一定の見解が得られていない^{2), 7), 10)}。近年の報告では、失神、突然死の家族歴、電気生理学的検査による VF 誘発陽性所見のうち、少なくとも 2 つを有する症例は致死的不整脈発作発生リスクが高く、またこれらの症例で自然発生 type1 心電図を有する症例ではさらにリスクが高くなるとされ、複数の危険因子による評価が有用である可能性が示されている¹¹⁾。

本研究での失神群では、1 名で VF 発作が確認され、1 名で神経調節性失神、1 名でてんかんの可能性が示唆された。VF 症例の臨床的状況は、夜間夕食後の安静時の反復する失神であり、典型的な Brugada 症候群の失神発作と考えられる。しかしながら、神経調節性失神症例の発作状況も、立位ではあるが夜間飲酒後であり、Brugada 症候群の発作状況に酷似していたと考えられる。後者の症例は 3 回の head up tilt test で確定診断がつかず、自然発生 type1 心電図、電気生理学的検査での VF 発作陽性所見と併せ、患者と相談の上、ICD 植込み術を施行した。ICD のテレメトリー上、失神発作が VF 発作に起因しないことが示され、4 回目の head up tilt test で陽性となった。本症例の経験から、詳細な問診聴取はもちろんのこと、症例によっては複数回の head up tilt test の必要があることが示唆された。ただし、神経調節性失神と Brugada 症候群による心原性失神が混在する可能性も決してゼロとはいいきれず、Brugada 心電図を有する症例については、神経調節性失神の診断がついた後も定期的なフォローアップが必要と考えられる。

失神例のなかでてんかん発作と考えられた症例の失神発作の状況は、日中活動時が多く、Brugada 症候群に典型的な失神の状況とはやや異なる印象であった。しかし、てんかんに疑ったものの、確定診断がつかず、その後も失神を反復したため、type 1

心電図所見も考慮し、ICD 植込みの方針となった。ICD 植込み後の失神発作時の ICD テレメトリーから、心原性失神の可能性は否定的で、抗てんかん薬内服後からは失神発作が認められない経過からも、てんかんが強く疑われた症例であった。本症例のように、容易にてんかんの診断に至らない場合もあるため、てんかんが疑われる場合には詳細な問診聴取や、症例によっては複数回の脳波検査、てんかん専門病院での精査を考慮する必要があると考えられる。また、本症例は植込み型ループ式心電計が使用可能となる前の症例であった。現在では、植込み型ループ式心電計による失神鑑別のよい対象であったと考えられる。

無症候例に関しては、今回の検討で 1 名の VF 発作例を経験した。本例は、叔父が 25 歳で突然死しており、自然発生 type 1 心電図の症例を有し、VF 誘発試験は陽性であった。このため、不整脈発生リスクは必ずしも低いとはいえないと判断し、患者と相談の上、ICD 植込み術を施行した。その後、不整脈発作を呈さずに経過したが、7 年目に VF 発作を生じ、しかも一晩に複数回の ICD の適正作動を認める頻回作動を呈した。本検討における無症候例 7 例のうち、突然死の家族歴、type 1 心電図、VF 誘発試験陽性所見をすべて併せもつ症例は、本例を含めて 4 例であるが、ほかの 3 例は VF を発症しておらず、イベント発生例の予知が困難であることが示唆される(表 2)。

本研究での検討、ならびに文献的考察から、失神例の Brugada 症候群症例については、神経調節性失神、てんかんと鑑別が重要であり、詳細な問診聴取はもちろんのこと、症例によっては head up tilt test や脳波の反復施行を検討する必要があることが示唆された。また、無症候例のなかには経過中に VF 発作を呈する症例も存在するため、突然死の家族歴などのリスクを有する症例については、特に慎重な対応が必要と考えられた。

〔文 献〕

- 1) Antzelevitch C : Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006 ; 29 : 1130 ~ 1159
- 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) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度共同研究班報告) : QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診断に関するガイドライン(2012年改訂版) . (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf) (2016年2月閲覧)
- 5) Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D : Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram : a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 577 ~ 583
- 6) Take Y, Morita H, Toh N, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kusano KF, Ohe T, Ito H : Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 752 ~ 759
- 7) Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, Dalmaso P, Bianchi F, Masi AS, Carvalho P, Occhetta E, Rossetti G, Riccardi R, Bertona R, Gaita F ; Italian Association of Arrhythmology and Cardiostimulation (AIAC)-Piedmont Section : Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram : a community-based prospective study. *Europace*, 2009 ; 11 : 507 ~ 513
- 8) 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
- 9) Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, Nagashima K, Kofune T, Nakai T, Kunimoto S, Kasamaki Y, Hirayama A : Prolonged QRS duration in lead V₂ and risk of life-threatening ventricular Arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J*, 2011 ; 52 : 98 ~ 102
- 10) 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
- 11) Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, Calo L, Proclemer A, Marziali M, Rebellato L, Berton G, Coro L, Sitta N : 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