

## 当科における Brugada 症候群に対する ICD 治療の実績とその検証

飯嶋賢一 古嶋博司 園田桂子 八木原伸江  
佐藤光希 和泉大輔 渡部 裕 池主雅臣  
南野 徹

心臓突然死の原因となる疾患であり、心室細動の既往を有する症例では、その再発のリスクが高いことから植込み型除細動器による治療が必須である。また、無症候性例や失神の既往のみを有する例の予後はおおむね良好ではあるものの、まれに VF を生じる場合があるため、そのリスク層別化はきわめて重要である。しかし、現時点ではリスク層別化の絶対的な基準となる因子は同定されておらず、また ICD 治療の適応判断は日本循環器学会のガイドラインに基づいている。今回われわれは、ICD 治療に関するガイドラインの妥当性および VF 発症の予測因子について、ICD 治療中の Brugada 症候群例 (57 例) で検討した。ICD 適応はクラス I 8 例、クラス II a 32 例〔失神+心室細動 (VF) 誘発 19 例、家族歴+VF 誘発 10 例、失神+家族歴+VF 誘発 2 例、失神+家族歴 1 例〕、クラス II b 17 例 (全例 VF 誘発のみ) であった。平均 2,244 日の観察期間内に 5 例 (9%) で VF に対する適切作動を認めた。VF 既往例、失神既往例および無症候例における適切作動はそれぞれ 2 例 (2/8 例, 25%), 1 例 (1/22 例, 5%), 2 例 (2/27 例, 7%) で認められ、植込みから作動までの平均期間は 1,516 日 (130~4,094 日) であった。経過中に VF を認めた例 (11 例) と認めていない例 (46 例) の比較では、VF 例で PQ 間隔と QRS 幅が長く [PQ :  $205 \pm 71$  msec vs.  $167 \pm 22$  msec,  $p < 0.05$ , QRS ( $V_1$ ) :  $135 \pm 29$  msec vs.  $101 \pm 20$  msec,  $p < 0.001$ , QRS ( $V_2$ ) :  $134 \pm 28$  msec vs.  $106 \pm 20$  msec,  $p < 0.001$ ]、経過中、新たに右脚ブロックが出現する例を多く認めた [3 例 (27%) vs. 2 例 (4%),  $p < 0.05$ ]。失神例、無症候例における VF 発症率は高くないが、植込み後 10 年以上経過して初回発作を認める例もあり、ICD 適応の検証には十分な期間の経過観察を要すると考えられる。また、Brugada 症候群では、進行性の心室内伝導障害が VF と関連する可能性が示唆された。

**Keywords**

- Brugada 症候群
- 心室細動
- 植込み型除細動器

新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器内科学  
(〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757)

### I. はじめに

Brugada 症候群は、心室細動 (VF) による心臓突然死の原因となる疾患であり、その治療には植込み型除細動器 (ICD) が必要とされる。VF からの蘇生

*The ICD in Patients with Brugada Syndrome : Indications, Outcome and Risk Stratification*

Kenichi Iijima, Hiroshi Furushima, Keiko Sonoda, Nobue Yagihara, Akinori Sato, Daisuke Izumi, Hiroshi Watanabe, Masaomi Chinushi, Tohru Minamino

の既往を有する症例においては、再発のリスクが高いことが明らかとなっていることから<sup>1)</sup>、ICD治療が必須である。一方で、無症候例や失神の既往のみを有する例の予後は、おおむね良好である<sup>1)</sup>。しかし、ごくまれに経過中にVFを生じることがあるため、リスクの層別化が極めて重要である。これまでの大規模研究では、心事故の予測因子として、男性、VFまたは失神の既往、自然発生のcoved型心電図、電気生理学的検査による多形性心室頻拍(多形性VT)・VF誘発などが同定されているが、現時点ではリスク層別化において、絶対的な基準は確定されていない。無症候例や失神の既往のみを有する例におけるICD治療の適応判断は、日本循環器学会による診療ガイドライン<sup>2)</sup>に基づいてなされている。すなわち、①失神の既往、②突然死の家族歴、③電気生理学的検査でのVF誘発、の3項目のうち、2項目以上を満たす場合をクラスII a、1項目のみを満たす場合をクラスII bと判断する方法である。

今回、われわれはICD治療を行っているBrugada症候群症例において、ガイドラインによる適応ごとの長期予後につき後方視的に検討し、ガイドラインの妥当性について検証を行った。さらに、ICD治療中のVF発症の予測因子についても検討した。

## II. 対象と方法

Brugada症候群でICD治療を行っている57例を対象として、後方視的に検討を行った。これらの例において、ICD植込み後のVFの発症頻度を①VFからの蘇生例、②失神の既往のある例、③無症候例に分け、検討した。また、ガイドラインに従って分類した適応によるVF発症頻度の差異についても検討した。さらに、ICD植込み前も含む経過中にVFを発症したことのある例(11例)と、これまでにVFの既往のない例(46例)の臨床的特徴を比較し、Brugada症候群におけるVF発症の予測因子についても検討を行った。

表1 対象症例の臨床的背景

年齢	59±15
男性, n (%)	55 (96)
左室駆出率, (%)	52±19
PQ間隔, (msec)	174±36
QRS幅, V <sub>1</sub> (msec)	108±25
内服薬, n (%)	
β遮断薬	2 (4)
ベプリジル	4 (7)
アミオダロン/ソタロール	0 (0)
ACEI/ARB	15 (26)

ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB：アンジオテンシン受容体阻害薬

## III. 結 果

ICD植込みからの平均観察期間は2,244日(102～7,737日)であった。対象症例の臨床的背景およびICD植込みの際のガイドライン上の適応分類を表1、表2に示す。

経過観察期間内に57例中5例(9%)がVFを発症した。5例のうち、2例はVF既往例、1例は失神既往例、2例は無症候例であった。各群における1年間あたりのVF発症頻度は、VF既往例では3.2%/年、失神既往例では0.1%/年、無症候例では0.1%/年となり、VF既往のある例ではICD植込み後も再発の頻度が高いことが示された(図1)。しかし、植込み前にVF既往のある例とない例(すなわち、失神既往例と無症候例を併せた群)におけるICD植込み後のVF発症に関して生存分析を行うと、両群間に有意な差を認めなかった(図2)。

ガイドラインに準拠して行った適応判断ごとのICD植込み後のVFの発症頻度を、ICD治療推奨群(クラスIおよびクラスII a)と、有効性・有用性がそれほど確立されていないとされる群(クラスII b)に分けて検討した(図3)。結果、クラスII bに分類される症例においても、ICD植込み後のVF発症が一部で認められ、両群間のVF発症頻度に有意な差は認められなかった。

ICD植込み前を含めた経過中にVFを認めた例と認めない例での臨床的特徴の比較では、心電図での

表2 対象症例のガイドラインに準拠した適応分類

ガイドラインにおける適応	症例数, n (%)
クラス I (n=8, 14%)	
心室細動の既往	8 (14)
クラス II a (n=32, 56%)	
失神の既往 + 突然死の家族歴 + 心室細動誘発	2 (4)
失神の既往 + 心室細動誘発	19 (33)
失神の既往 + 突然死の家族歴	1 (2)
突然死の家族歴 + 心室細動誘発	10 (18)
クラス II b (n=17, 30%)	
心室細動誘発	17 (30)

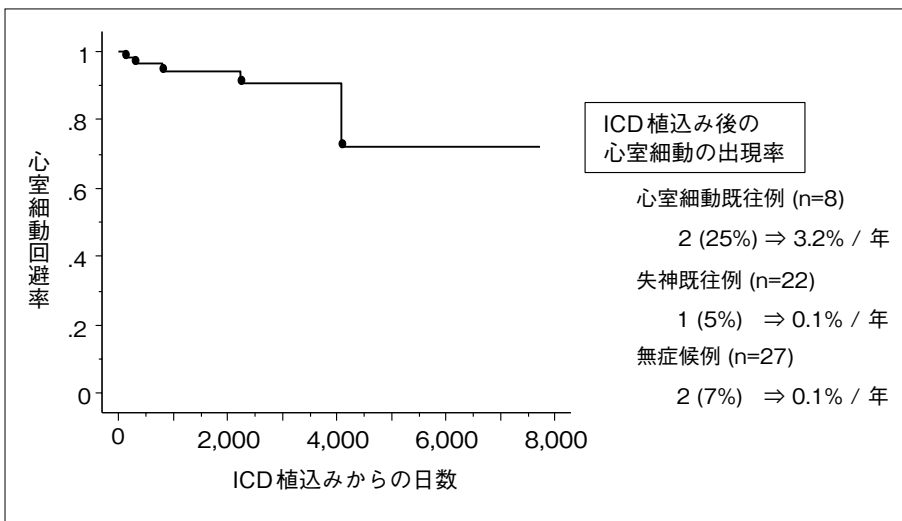


図1 全症例におけるICD植込み後の心室細動出現状況  
全57例中5例(9%)でICD植込み後にVFを認めた。特にVF既往例において、その出現率が高値であった。

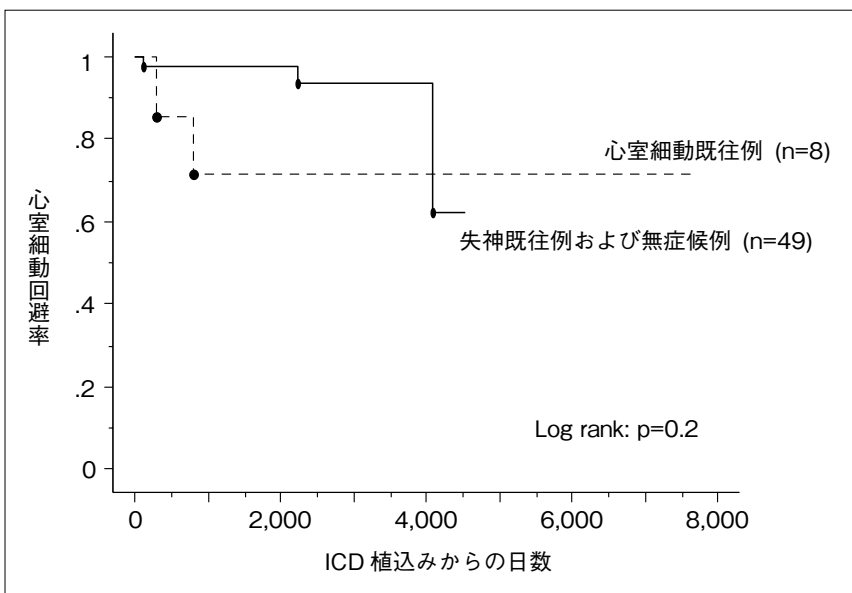


図2 心室細動既往の有無によるICD植込み後の心室細動回避率の比較  
ICD植込み前の心室細動の既往の有無で分けた2群で、ICD植込み後の心室細動回避率を比較すると、両群間に差はなかった。

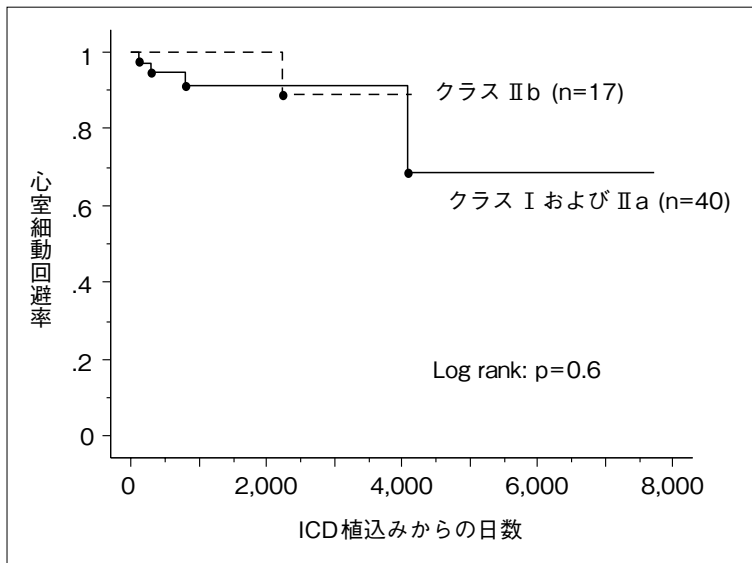


図3  
ガイドラインに準拠した適応ごとの心室細動回避率  
日本循環器学会のガイドラインに準拠した適応で、クラス I および II a に分類される症例とクラス II b に分類される症例との比較では、ICD 植込み後の VF 回避率に差はなかった。

PQ 間隔 (PQ :  $205 \pm 71$  msec vs.  $167 \pm 22$  msec,  $p < 0.05$ ) および右側胸部誘導の QRS 幅 ( $V_1$  :  $135 \pm 29$  msec vs.  $101 \pm 20$  msec,  $p < 0.001$ ,  $V_2$  :  $134 \pm 28$  msec vs.  $106 \pm 20$  msec,  $p < 0.001$ ) が VF のある群において、いずれも有意に長いことが示された (表 3)。また、経過中に新たに完全右脚ブロックをきたす例が、VF のある群において多い [3 例 (27%) vs. 2 例 (4%),  $p < 0.05$ ] ことも併せて示された (表 3)。一方で、心筋の再分極過程を反映する QT 間隔には、両群間で有意な差を認めなかった。

#### IV. 考 察

Brugada 症候群は、我が国を含むアジア諸国においてはまれな疾患ではなく、いわゆる coved 型 ST 上昇を示す症例は、我が国の成人では 0.1~0.3% 程度、saddle-back 型 ST 上昇も含めると、1.2% 前後存在すると報告されている<sup>3), 4)</sup>。しかしながら、実際に VF を発症し心臓突然死をきたすのは、ごく一部の症例であり、大多数は無症候のまま経過する。Brugada 症候群による心臓突然死の予防は、現在ではもっぱら ICD により行われているが、植込みに伴う侵襲、植込み後の不適切作動などの問題、医療経済的な側面などから、すべての Brugada 型心電図を呈する症例での ICD 治療が現実的でないこ

とは明らかである。したがって、Brugada 症候群の予後およびリスクの層別化は極めて重要な問題となる。

これまでの報告<sup>1), 5)</sup>により、VF の既往のある症例では、再発の危険性が極めて高いことは明らかであり、これらの症例は ICD 治療の絶対的適応と考えられる。今回のわれわれの検討でも、VF 既往例の再発率は 3.2% / 年であり、失神例・無症候例における 0.1% / 年と比し高値であった。一方で、大多数を占める VF の既往のない症例、すなわち原因不明の失神の既往を有する症例や無症候例における ICD 治療 (一次予防) の適応に関しては、いまだ一定の見解は得られていないと考えられる。これまでの報告では、VF 既往のない例でのリスク層別化における危険因子として、男性、自然発生の coved 型心電図、VF または失神の既往、突然死の家族歴、電気生理学的検査での多形性 VT・VF 誘発などが提唱されている<sup>6), 8)</sup>。しかし、これらの因子のうち、突然死の家族歴や VF の誘発性などに関しては、予後予測因子となるか否かについて議論が分かれている<sup>9)</sup>。

日本循環器学会のガイドライン<sup>2)</sup>は、VF の既往のない症例で ICD 治療の要否を検討する際、①失神の既往、②突然死の家族歴、③電気生理学的検査

表3 心室細動発症に関連する臨床的因子の検討

	心室細動あり, n=11	心室細動なし, n=46	p値
年齢	62 ± 20	58 ± 14	ns
男性, n (%)	11 (100)	44 (96)	ns
PQ間隔, msec	205 ± 71	167 ± 22	<0.05
QRS幅 (V <sub>1</sub> ), msec	135 ± 29	101 ± 20	<0.001
QRS幅 (V <sub>2</sub> ), msec	134 ± 28	106 ± 20	<0.001
完全右脚ブロック, n (%)	1 (9)	2 (4)	ns
経過中の完全右脚ブロックの発生, n (%)	3 (27)	2 (4)	<0.05
Fragmented QRS, n (%)	1 (9)	13 (28)	ns
QT間隔, msec	391 ± 21	386 ± 33	ns
QTc間隔, msec	413 ± 39	409 ± 25	ns
心室遅延電位 (加算平均心電図), n (%)	7 (100, n=7)	24 (86, n=28)	ns
心房細動, n (%)	3 (27)	9 (20)	ns
左室駆出率, %	64 ± 8	68 ± 7	ns
左室拡張末期径, mm	45 ± 4	47 ± 5	ns
内服薬			
β遮断薬, n (%)	0 (0)	2 (4)	ns
ペプリジル, n (%)	4 (36)	0 (0)	<0.001
アミオダロン/ソタロール, n (%)	0 (0)	0 (0)	ns
ARB/ACEI, n (%)	4 (36)	11 (24)	ns
失神の既往, n (%)	4 (36)	20 (43)	ns
突然死の家族歴, n (%)	2 (18)	13 (28)	ns
心室細動誘発, n (%)	7 (100, n=7)	44 (98, n=45)	ns

ACEI : アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB : アンジオテンシン受容体阻害薬

でVF誘発, の3項目のうち, 2項目以上を満たす場合をクラスII a, 1項目のみを満たす場合をクラスII bとすることを推奨している. 今回の検討では, クラスII bと判定されたなかでも, ICD植込み後にVFをきたした症例があり, VF回避率に関しては, クラスIおよびII aに分類される症例との有意な差が見られなかった(図3). 症例数が極めて少ないため, 十分な統計学的パワーを有しているとはいいがたいが, 個々の症例において, その適応を十分に検討する必要があることを示しているといえるであろう. また, これまでの知見の蓄積から, さらに有用な予後予測因子が見いだされることが期待される.

加えて今回, VFの危険性が高いICD治療中の症例におけるVF発症の予測因子についても検討した. 結果, 体表面心電図におけるPQ間隔および

QRS幅が, VFの既往を有する群で延長していることが明らかとなった. また, 経過観察中に完全右脚ブロックを新たに発症する例もVF例で多く認められた(表3). Brugada症候群における特徴的な心電図やVF発症の機序は, 主に右室流出路の心外膜側心筋の再分極異常により発生するphase 2 reentryで説明されるが<sup>10)</sup>, これに引き続き生じる多形性VTが自然停止するか, VFへ移行するかに関しては, 伝導遅延が関与しているとの報告がある<sup>11)</sup>. 今回のわれわれの検討からも, 刺激伝導系あるいは心室筋での伝導遅延が, 高リスク群におけるVF発症に関与している可能性が示唆された.

## V. 結 語

失神既往例，無症候例におけるVF発症率は高くはないものの，これらの症例におけるリスク層別化には一定の限界がある．したがって，現時点ではガイドラインにあげられたリスク因子に加え，個々の症例の背景を十分に検討してICD治療の適応を決定する必要がある．また今回の検討では，Brugada症候群における心内の伝導遅延がVFの発生と関与している可能性が示唆されたが，今後も知見の集積を継続して行い，より確度の高いリスク層別化の確立を目指すことが重要と考えられる．

### 〔文 献〕

- 1) 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
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011年度合同研究班報告) : QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf)) (2016年2月閲覧)
- 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) Sakabe M, Fujiki A, Tani M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H : Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1488 ~ 1493
- 5) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257 ~ 263
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Anderson KP : Programmed electrical stimulation for risk assessment in Brugada syndrome : time to change the guidelines? *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 59 : 46 ~ 48
- 10) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 11) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2074 ~ 2085