

Brugada 症候群に対する一次予防としての ICD 植込みと心室細動発症の検証

和田匡史¹ 森田 宏² 中川晃志¹ 西井伸洋¹
永瀬 聡¹ 河野晋久¹ 中村一文¹ 伊藤 浩¹

【背景】Brugada 症候群 (BrS) の一次予防としての ICD 適応は、いまだ明確ではない。日本循環器学会 (JCS) ガイドラインでのクラス II b に相応する症例でも、心室細動 (VF) の新規発症が経験される場合もある。【方法】無症候ないし失神歴を有し、EPS 施行歴のある 180 例の BrS 症例に関し、ICD 植込みに関する患者背景と新規 VF 発生を調査した。【結果】失神例 (n=72) では平均 87 ヶ月で 13 例 (18%) に VF 発生を認めた。このうち 12 例 (92%) は ICD クラス II a 適応であった。無症候例 (n=108) においては平均 99 ヶ月で 4 例 (4%) に VF 発生を認め、いずれもクラス II b の ICD 適応に相当した。EPS での誘発性の高さ と不整脈イベントの間に関連性が認められた。【結論】失神例に関してはガイドラインに準じた ICD 適応が妥当と考えられたが、無症候例に関しては、EPS での不整脈誘発性なども考慮して ICD 適応を検討していくべきと考えられた。

I. はじめに

Brugada 症候群 (BrS) における近年の研究をまとめると、その不整脈イベント発生頻度は失神症例においては 0.6~3.6%/年、無症候例では 0.2~1.0%/年と報告されており¹⁾、心室細動 (VF) 既往のない一次予防に合致する症例でのイベント頻度は、決して

高いとはいいがたい。このような報告の影響からか、近年の本邦における BrS 症例に対する一次予防としての植込み型除細動器 (ICD) 植込み件数は減少傾向にある²⁾。日本循環器学会ガイドラインによる ICD 適応は、VF 既往のない一次予防の場合、①失神歴、②突然死の家族歴、③電気生理学的検査 (EPS) での VF 誘発の 3 項目のうちで、1 項目のみを有する場合はクラス II b に該当する³⁾が、実臨床ではこのクラス II b に相応する症例でも VF の新規発症が経験される場合もあるため、BrS 症例における一次予防としての ICD 適応は、とりわけ無症候性 BrS においては、いまだ明確にされていない。そこで本研究では、VF 既往のない一次予防に相当

Keywords

- Brugada 症候群
- 電気生理学的検査
- ガイドライン
- 植込み型除細動器

1 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1)

2 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科先端循環器治療学講座

The Investigation about the Indication of Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Patients with Brugada Syndrome for Primary Prevention

Tadashi Wada, Hiroshi Morita, Koji Nakagawa, Nobuhiro Nishii, Satoshi Nagase, Kunihisa Kohno, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Ito

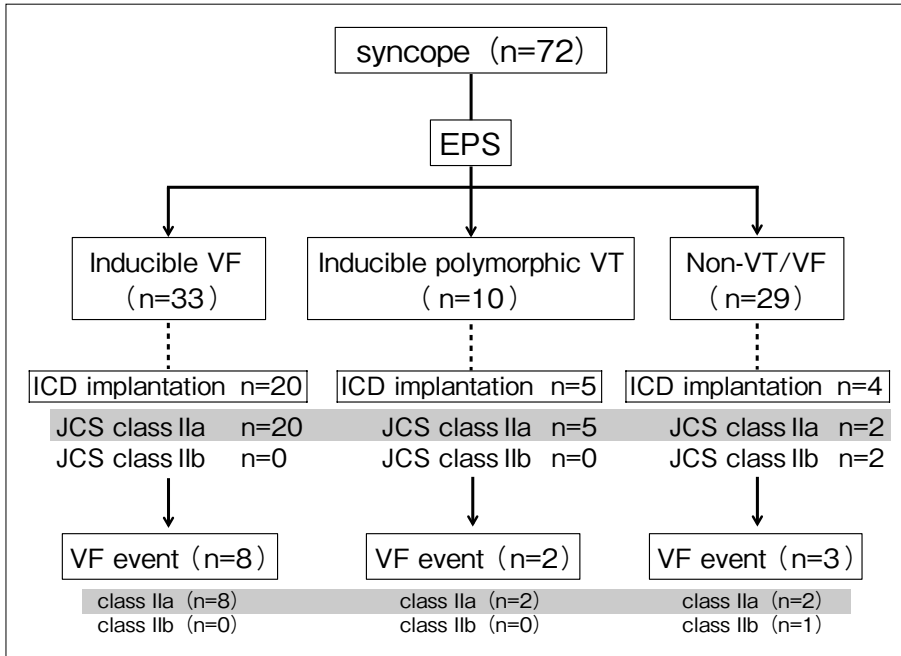


図1 失神例のICD植込みに関する患者背景因子と不整脈イベントの発生状況
ICD植込み例およびイベント例の大半がクラスIIaに該当する症例であった。

するBrS症例におけるICD植込み状況と、ICD植込みに関する患者背景ならびに新規VF発生の状況を調査した。

II. 方法

当院におけるBrS症例において、EPS施行歴があり、かつEPS施行時においてVFの既往がない180例を対象とした。全症例で同じプログラム刺激のプロトコール下によるEPSが施行されており、右室心尖部(RVA)および右室流出路(RVOT)から最短連結期 ≥ 180 msec (基本周期600, 400 msec)での3連までの早期刺激にて誘発を行った⁴⁾。誘発された心室不整脈は、停止に直流通電を要するものないし30秒以上持続するVFを陽性として、また30秒以内に自然停止する4連発以上の非持続性多形性心室頻拍(NSPMVT)を陽性と判定した。本研究では、失神例(n=72)と無症候例(n=108)の全180例につき、日本循環器学会ガイドラインにおけるICD植込みに関する患者背景因子と不整脈イベントの発生状況を検討し、ICD植込みにおけるガイドラインの妥当性を評価した。加えて、無症候群に関し

て、プログラム刺激による誘発モードを含むEPSでの心室不整脈誘発性を検討し、EPSの予後予測に対する有用性についての評価を行った。

III. 結果

1. 失神例(n=72)における検討

失神例72例中、EPSでのVF誘発は33例(46%)、NSPMVT誘発は10例(14%)に認めた。実際は、全72例中29例にICD植込みが行われており、図1に示すように、その大半(93%)はクラスIIa適応であった。平均 87 ± 50 カ月の観察期間内で13例(18%)にVFイベントの発生を認めた(2.4%/年)が、このうち12例(92%)はICDクラスIIa適応であった(図1)。EPSで心室不整脈誘発を認めた患者群43例(VF誘発33例、NSPMVT誘発10例)と、非誘発群(29例)でのVF発生頻度には、統計学的有意差を認めなかった(23% vs. 10%; p=n.s.)。

2. 無症候例(n=108)における検討

無症候例108例における結果を図2に示す。EPSでのVF誘発は49例(45%)、NSPMVT誘発は13例(12%)で失神例と同等であったものの、ICD植込み

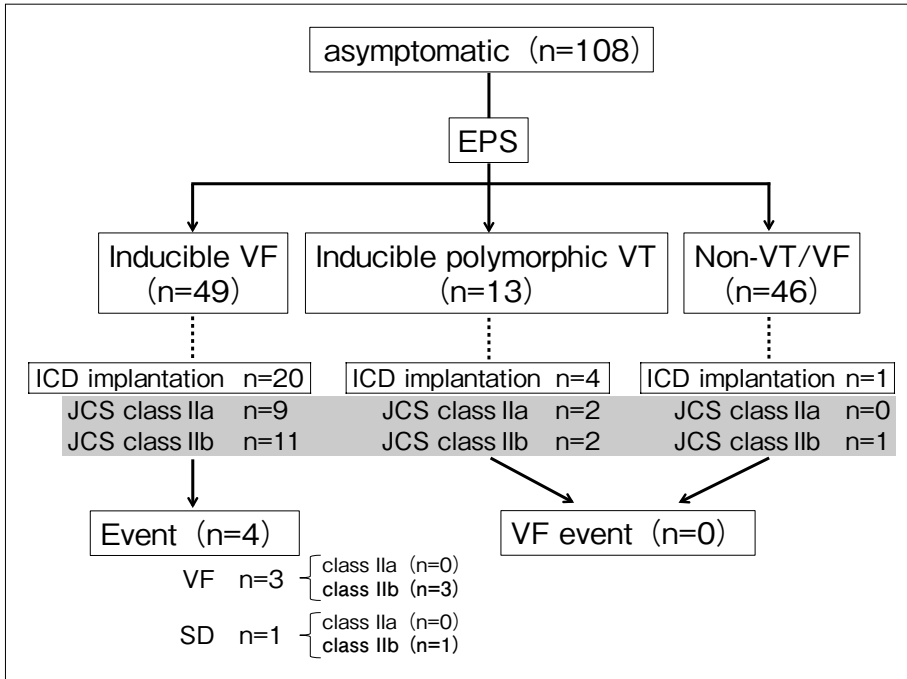


図2 無症候例のICD植込みに関する患者背景因子と不整脈イベントの発生状況
不整脈イベントを認めた4例はすべてクラスIIbに該当する症例であった。

表1 無症候例において不整脈イベントを認めた4例の患者背景

| | case.1 | case.2 | case.3 | case.4 |
|----------------------------|-----------------------------------|---|--------------------------|-------------------------------|
| age/sex | 42/male | 39/male | 42/male | 40/male |
| family history | none | none | none | none |
| spont.type1 | + | + | + | + |
| LP | positive | positive | negative | positive |
| SCB test | positive | positive | positive | positive |
| reason of EPS | ECG fluctuations, reaction to SCB | typical ECG, LP positive, reaction to SCB | typical ECG, LP positive | ECG fluctuations, typical ECG |
| VA induction | VF | VF | VF | VF |
| extrastimulus | single | double | single | double |
| minimum CI | 240msec | 190msec | 220msec | 200msec |
| site | RVOT | RVOT | RVA/RVOT | RVA/RVOT |
| ICD implantation | none | + | + | + |
| JCS criteria | class IIb | class IIb | class IIb | class IIb |
| reason of ICD implantation | reject | inducibility of VF | inducibility of VF | inducibility of VF |
| VA event | sudden death | VF | VF | VF |

SCB: Naチャンネル遮断薬 (sodium channel blocker), CI: 連結期, VA: 心室不整脈, LP: 遅延電位, EPS: 電気生理学的検査, ICD: 植込み型除細動器, RVOT: 右室流出路, RVA: 右室心尖部, VF: 心室細動

表 2 無症候例における誘発モード別による心室不整脈誘発状況

| | | single/double n=43 | triple n=18 | non-induced n=47 | p value |
|-------------------|-------|-----------------------|----------------|---------------------|---------|
| ICD implantation | n (%) | 21 (49%) | 3 (17%) | 1 (2%) | <0.0001 |
| induction of VA | | | | | |
| VF | n (%) | 33 (77%) | 16 (89%) | — | NA |
| poly-VT | n (%) | 10 (23%) | 2 (11%) | — | NA |
| site of induction | | | | | |
| RVA | n (%) | 19 (44%) | 13 (72%) | — | NA |
| RVOT | n (%) | 36 (84%) | 9 (50%) | — | NA |
| both | n (%) | 13 (30%) | 4 (22%) | — | NA |

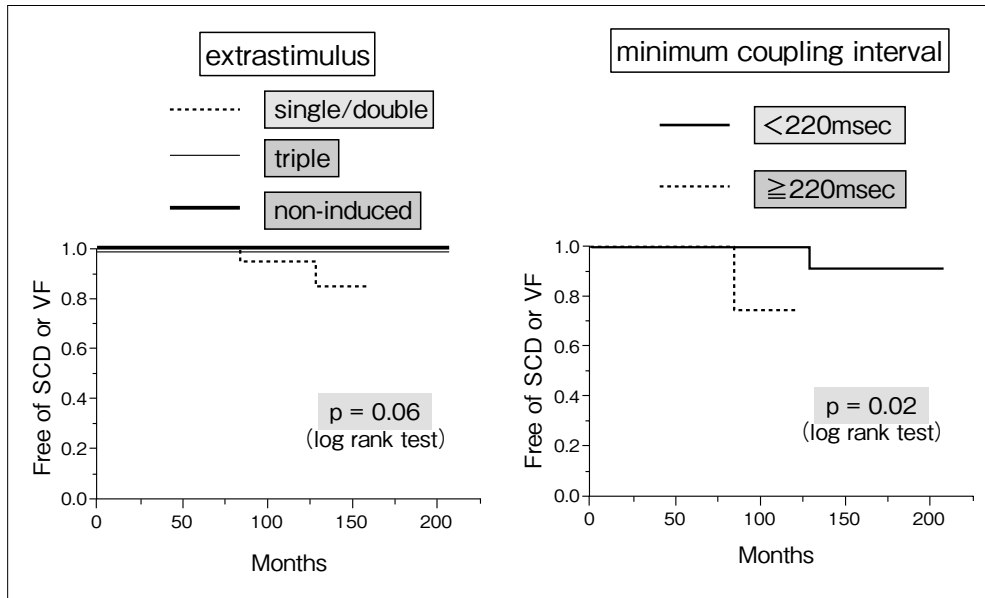


図 3 不整脈イベントの Kaplan-Meier 曲線

誘発モード(左図)や連結期の長さ(右図)において、誘発性が高い症例でイベント発生率が高い。

については全 108 例中 25 例と、失神例に比べてその頻度の減少を認めた(40% vs. 23%; $p=0.05$)。無症候例では、平均 99 ± 48 カ月の観察期間で 4 例(4%)に不整脈イベント発生が見られた(0.4%/年)。このイベント例 4 例のうち 3 例が VF による ICD 適切作動例であり、残りの 1 例は突然死症例であったが、特筆すべきはイベントを認めた 4 例がいずれも ICD クラス II b 適応であったことである(図 2)。この 4 例について、表 1 に患者背景をまとめた。4 例はいずれも家族歴を有さず、自然発生 type 1 心電図を有していた。加算平均心電図・薬物負荷で陽性反応を認め、その反応性や ST 上昇の日内変動など

を根拠に EPS が施行されており、すべての症例でプログラム刺激による VF 誘発を認めた。VF 誘発を認めた誘発モード・条件を検討すると、いずれも 1 連あるいは 2 連早期刺激で VF 誘発をきたしており、また誘発時の連結期が比較的長い症例が目立つ印象であった。

なお、EPS で心室不整脈誘発を認めた患者群 62 例(VF 誘発 49 例、NSPMVT 誘発 13 例)と、非誘発群(46 例)での VF 発生頻度を検討すると、心室不整脈誘発群で有意に不整脈イベントを認めており、非誘発群ではイベントを認めていなかった(6% vs. 0%; $p=0.01$)。

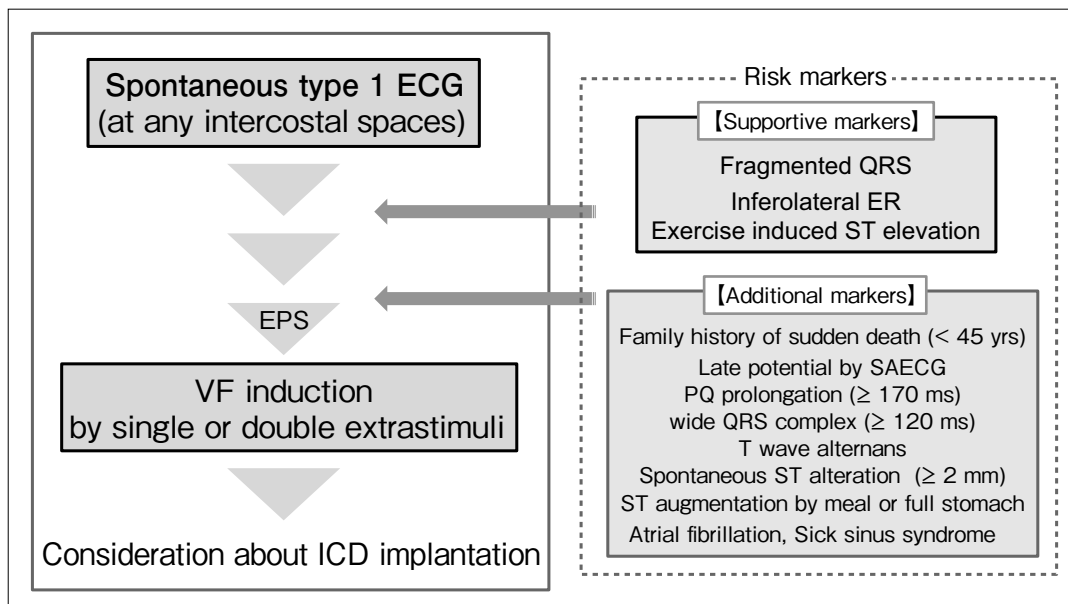


図4 無症候 BrS 例における ICD 適応検討の提案

[文献1)より引用改変]

3. 無症候例での EPS 誘発性の検討

無症候例での検討結果からは、EPS での不整脈誘発性と不整脈イベントの間に関係性が見られた。そこで引き続き、無症候例における心室不整脈誘発性の高さとの関係について検討を行い、リスク層別化としての EPS の有用性に関する評価を行った。無症候 BrS の 108 例に関して、EPS での心室不整脈誘発を認めたプログラム刺激による誘発モードに準じて、① 1 連あるいは 2 連刺激で誘発された群 (43 例)、② 3 連刺激で誘発された群 (18 例)、③ 非誘発群 (47 例) の 3 群に分けて、比較検討を行った。表 2 に誘発状況を示すが、不整脈誘発率や誘発部位での差は認められなかった。図 3 に、3 群間における不整脈イベントの Kaplan-Meier 曲線を図示したが、誘発モード (左図) や連結期の長さ (右図) において誘発性が高い症例 (1 連/2 連刺激での誘発あるいは 220 msec 以上の連結期での誘発がある症例) につき、不整脈イベント発生率が高い結果を認めた。

IV. 考 察

失神例に関しては従来の報告と相違なく、2.4%/年のイベント発生率を認め、また不整脈イベントを認

めた症例の大半が日本循環器学会ガイドラインの ICD 適応クラス II a に相当する症例であった。この結果からも、失神歴のある BrS 症例において、本邦のガイドラインに準じた ICD 適応は妥当であると考えられた。近年、ヨーロッパからも、一次予防で ICD 植込み対象となる VF 既往のない BrS 症例に関し、① 家族歴、② 失神歴、③ VF 誘発のうち 2 項目以上の要素が満たされるような症例、すなわち本邦のガイドラインのクラス II a に相当する症例では不整脈予後が不良であるとの報告がなされ⁵⁾、本邦のガイドラインの妥当性が支持されている。

無症候例に関しては、0.4%/年と低い頻度でのイベント発生率を認め、従来の報告に合致する結果であった。しかし、不整脈イベントを認めた 4 例は、いずれもガイドライン上はクラス II b の ICD 適応症例であり、無症候例に関してはガイドラインのみに準じて ICD 適応を検討するには限界があることが示唆された。

BrS において、リスク層別化としての EPS による VF 誘発の有用性に関しては、一定の見解が得られていない^{6)・7)}。その一因として、誘発プロトコルの施設間・症例間での不一致が指摘されている。

一方、統一プロトコール下での少ないプログラム刺激によるVF誘発が、予後予測として有用との報告もあり⁸⁾、VF誘発の有無のみならず、その誘発性についての評価が必要である可能性も示唆されている。本研究でも同様に、誘発モードや連結期の長さの観点で評価した誘発性の高い症例(1連/2連刺激での誘発、あるいは220 msec以上の連結期での誘発がある症例)においては、不整脈イベント発生率が高いとの結果が得られている。したがって、易誘発性のある症例は不整脈性が高く、ICD適応検討の評価として有用である可能性が示唆された。

このような結果を踏まえ、当院で検討した無症候BrS例におけるICD適応基準の提案を図4に示した。前述のように、無症候例についてはガイドラインのみではなく、その他のリスク評価を十分行う必要性があると考えられる。われわれは、リスク評価としてのエビデンスレベルの高い自然発生type 1心電図を重視し、過去に報告されている様々なリスク因子を並行して検討するとともに、EPS施行の有無を判断している。EPSの結果に関しては、VF誘発の有無のみを評価するのではなく、その不整脈誘発性も考慮に入れたICD適応の必要性を考慮することが望ましく、今後もさらなる検討を要する。

【文 献】

- 1) Wada T, Morita H : Clinical outcome and risk stratification in Brugada syndrome. *J Arrhythmia*, 2013 ; 29 : 100 ~ 109
- 2) Shimizu A, Nitta T, Kurita T, Imai K, Kobayashi Y, Soejima K, Niwano S, Watanabe S, Abe H, Aizawa Y, Okumura K : Actual conditions of implantable defibrillation therapy over 5 years in Japan. *J Arrhythmia*, 2012 ; 28 : 263 ~ 272
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2010年度合同研究班報告) : 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版)(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf) (2016年2月閲覧)
- 4) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 373 ~ 379
- 5) 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
- 6) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Electrophysiologic testing predicts events in Brugada syndrome patients. *Heart Rhythm*, 2011 ; 8 : 1595 ~ 1597
- 7) Wilde AA, Viskin S : EP testing does not predict cardiac events in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2011 ; 8 : 1598 ~ 1600
- 8) Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W : Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 242 ~ 248