

心室細動・心停止既往のない Brugada 症候群症例の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500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)発生率を解析し、心停止既往群(VF群, 90例)、失神群(Sy群, 127例)、無症候群(As群, 283例)の3群間での比較検討を行った。またVF群以外の症例で、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63カ月の経過観察にて、心事故発生率はVF群37.8%、Sy群7.9%、As群1.8%であり3群間で有意差を認め、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($p < 0.0001$)。VF群を除く症例での心事故発生率は、自然発生型 type 1 ECGを示す症例、 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、かつ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、自然発生型 type 1 ECG、 V_2 誘導でのr-J間隔 > 90 msec、下壁および側壁誘導に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
- 自然発生型 type 1 心電図
- 早期再分極
- horizontal ST
- 予後

特発性心室細動研究会(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症候群は、心室細動(VF)あるいは心停止の既往のある症例では、突然死のリスクが高く、無症候症例は近年の報告では比較的良好と考えられている^{1)~3)}。しかし、VFあるいは心停止の既往のないBrugada症候群症例の長期予後や心事故予測因子については、いまだ明らかではない。今回は、本研究会登録症例のうち、VFあるいは心停止の既

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

往のない Brugada 症候群症例の心事故予測因子について検討した。

II. 対 象

対象は 2002 年 2 月から 2012 年 5 月に本研究会に登録され、1 年以上経過後も追跡可能であった Brugada 症候群症例 500 例(男性 472 例, 平均年齢 52 ± 14 歳)である。心停止既往群(VF 群, 90 例), 失神群(Sy 群, 127 例), 無症候群(As 群, 283 例)に分類し, 長期予後についてこれら 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)の発生率を検討した。

2. VF 群以外の症例における心事故予測因子の検討臨床的特徴

性別, 突然死 / Brugada 症候群の家族歴, 心房細動の既往, type 1 ECG の分類(自然発生型または薬剤誘発性), 加算平均心電図の陽性率, 電気生理学的検査(EPS)での 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 誘導にて上記項目のうち(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值を計測した。

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

また, Haïssaguerre ら⁴⁾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 誘導以上認める症例を早期再分極(early repolarization : ER)例と定義し, J 波に続く ST 部分の形態を Rosso ら⁵⁾の報告と同様に, 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

500 例の平均観察期間は 63 ± 37 ヶ月で, VF 群 55 ± 44 ヶ月, Sy 群 63 ± 39 ヶ月, As 群 65 ± 34 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 37.8%, Sy 群 7.9%, As 群 1.8% で, VF 群で最も多く認めた(図 1)。

2. VF 群以外の症例における心事故予測因子の検討臨床的特徴

性別, 突然死 / Brugada 症候群の家族歴, 加算平均心電図の陽性率, 心房細動の既往, 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, type 1 ECG の分類については, 自然発生型 type 1 ECG を有する症例で有意に心事故発生率が高かった ($p = 0.01$) (図 2)。

安静時 12 誘導心電図所見

V_2 誘導での 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 ($p = 0.04$) (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。

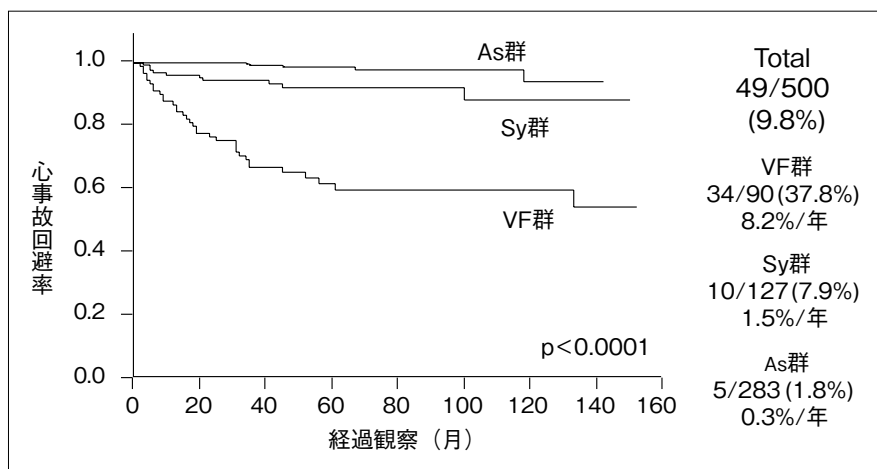


図1 心事故発生率の3群間比較

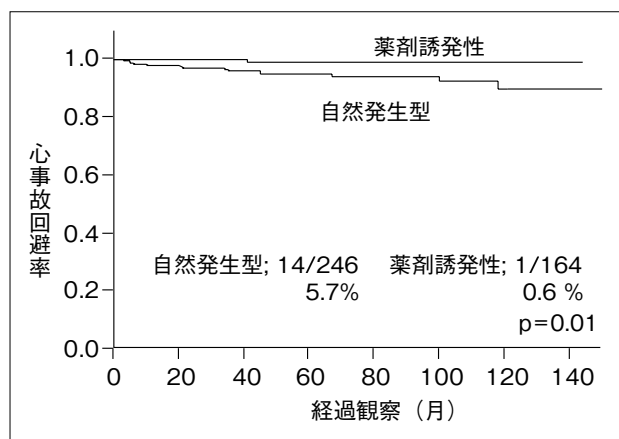


図2 Type 1 ECGの分類(自然発生型または薬剤誘発性)による心事故発生率の比較

ERは410例中42例(10.2%)に認めた。内訳はSy群127例中13例(10.2%), As群283例中29例(10.3%)で、2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, aVF)のみ13例(3.2%), 側壁誘導(I, aVL, V₄~V₆)のみ22例(5.4%), 下壁および側壁誘導7例(1.7%)であった。心事故発生率はERの有無, ERの局在, ERの形態(スラー型かノッチ型)では有意差はなく、下壁および側壁誘導の広範囲の誘導でERを認め、かつJ波に続くST部分の形態がhorizontal型の症例において、有意に心事故発生率が高かった($p = 0.0001$) (図4)。

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、自然発生型 type 1 ECG, V₂誘導でのr-J間隔>90 msec, 下壁および側壁誘導にJ波を認め、かつhorizontal STを示すことがVF群以外の症例における心事故予測因子として重要と考えられた(表)。

V. 考 察

今回、500例のBrugada症候群症例について、心事故発生率を解析し、平均63ヵ月の経過観察にて心事故発生率は有症候症例(特にVF群)で無症候症例に比べ、有意に高かった。VF群以外の症例における心事故予測因子としては、失神の症状、自然発生型 type 1 ECG, V₂誘導でのr-J間隔>90 msec, 下壁および側壁誘導にJ波を認め、かつhorizontal STを伴うことが重要であった。

Brugada症候群症例の心事故発生率については、従来のおわれわれの報告³⁾と同様に有症候症例(特にVF群)で無症候症例に比べ有意に高く、無症候症例の心事故発生率は年間0.3%であり、予後は比較的良好と考えられた。

VF群以外の症例における心事故予測因子としては、症状、自然発生型 type 1 ECGが以前より重要視されており¹⁾、今回の結論もそれを支持する結果であった。EPSでのVFの誘発性については、Brugadaらは心事故予測因子として重要であると報告しているが⁶⁾、VF群以外の症例における今回の

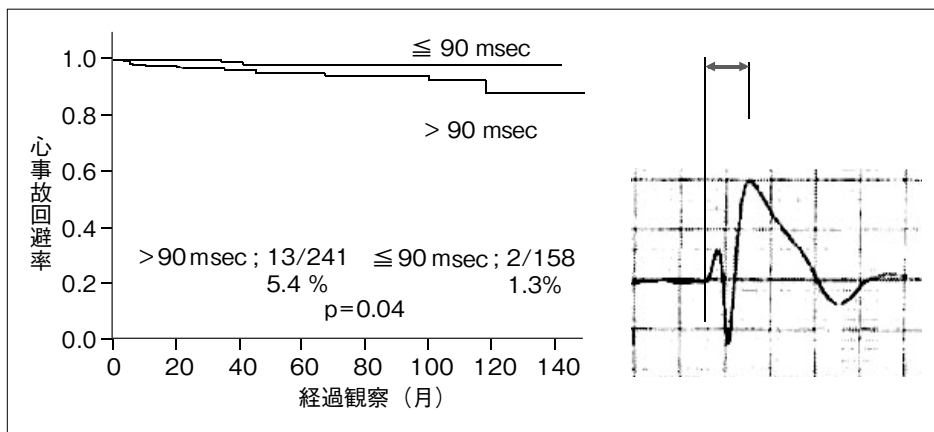


図3 V₂誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較

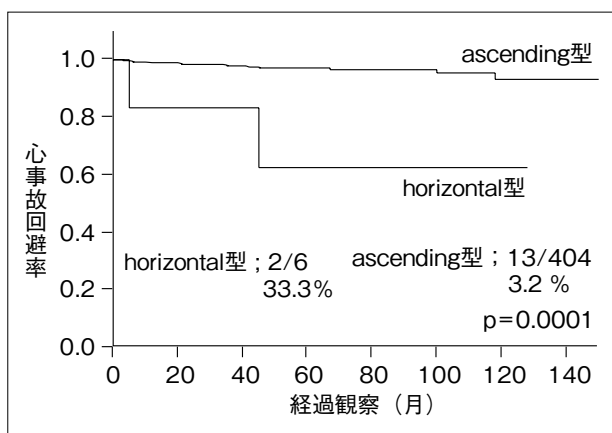


図4 早期再分極の局在とそれに続くST部分の形態(horizontal型またはascending型)による心事故発生率の比較

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の方法や誘発部位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報告されている。Prioriらは、右室心尖部と右室流出路から基本周期600、400 msecで、3連発までの期外刺激を行う統一プロトコルでVF誘発性の心事故予測における有用性を検討しているが、3連発までの期外刺激でVFが誘発された場合と2連発までの期外刺激でVFが誘発された場合の、いずれの場合でもVFの誘発性は明らかな心事故予測因子とならなかったと報告している⁷⁾。今回のわ

れわれの検討では、EPSの方法や誘発部位は統一されておらず、EPSの意義の検討については、我が国でも統一プロトコルによる検討が必要と考えられる。現在、本研究会において前向き研究(J-IVFS EPTesting)が進行しており、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³⁾やAtarashiらの報告⁸⁾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 ECGを有する症例を平均44.9ヵ月経過観察した検討で、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⁹⁾、Kamakuraらは、245例のtype 1 Brugada ECGを有する症例を平均48.7ヵ月経過観察した検討で、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¹⁰⁾。われわれのVF群を含めた検討では、後者の報告と同様に、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が³⁾、今回のVF群以外の症例の検討では、同様の傾向を認めるものの、統計学的には有意差を

表 Cox hazard model を用いた心事故発生予測因子の検討

	単変量解析			多変量解析		
	HR	95% CI	p 値	HR	95% CI	p 値
症状	4.56	1.62~14.7	0.004	4.05	1.39~13.3	0.01
自然発生 type 1 ECG	8.39	1.68~152.2	0.006	6.34	1.25~115.7	0.02
r-J 間隔 in V ₂ (>90msec)	4.20	1.16~26.9	0.03	4.35	1.18~28.2	0.03
Horizontal ST segment + 下壁側壁 ER	11.3	1.77~41.3	0.02	9.06	1.37~35.8	0.03
男性	1.28	0.26~23.2	0.80			
心房細動の既往	2.15	0.49~6.81	0.27			
突然死の家族歴	1.15	0.32~3.40	0.81			
早期再分極 (ER)	1.31	0.20~4.77	0.73			
下壁および側壁誘導に おけるER	3.72	0.97~15.2	0.06			
Horizontal ST segment	NA	NA	0.05			
VT/VFの誘発	0.80	0.26~2.98	0.72			

認めなかった。ERとBrugada型ECGは、ともに心外膜側と心内膜側の心筋の活動電位の第1相の電位勾配が増大することが関与していると報告されており¹¹⁾、これらの早期再分極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部分の形態を、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⁵⁾、特発性心室細動例で、年齢・性を一致させた健常人に比べ、horizontal型が有意に多いことを報告している。今回われわれは、VF群以外のBrugada症候群においても下壁および側壁誘導の広範囲にERが分布し、horizontal型STを伴う症例において、そのほかの症例に比べ有意に心事故発生率が高いことを示した。その理由については、今後さらなる検討が必要であるが、早期再分極相において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例を5例

認めたが、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例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の検討ができなかった。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) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merigalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre 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
- 2) 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 : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495 ~ 503.
- 3) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M : The prognostic value of early

- repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome : Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*, 2013 ; 10 : 533 ~ 539.
- 4) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, Roy LD, Pasquié JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, Chillou CD, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Scouarnec SL, 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
 - 5) Rosso R, Glikson E, Belhassen B, et al. Distinguishing benign from malignant early repolarization : The value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 225 ~ 229
 - 6) 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.
 - 7) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M : Risk stratification in Brugada syndrome : results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation preDICTive valuE) registry. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 59 : 37 ~ 45
 - 8) Atarashi H, Ogawa S : Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigator : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8-10
 - 9) 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
 - 10) 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 : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495 ~ 503
 - 11) Antzelevitch C, Yan GX : J wave syndromes. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 549 ~ 558