当院における心室細動再発および electrical storm を呈する Brugada 症候群・特発性心室細動症例の臨床的特徴：単施設観察研究

伊藤章吾　相澤義泰　中嶋一晶　樫村　晋
國富　晃　勝俣良紀　西山崇比古　木村雄弘
西山信大　福本耕太郎　谷本陽子　佐野元昭
髙月誠司　福田恵一

心停止の既往を有する Brugada 症候群（BS）および特発性心室細動（IVF）の長期的な心室細動（VF）再発，植込み型除細動器（ICD）作動または電気的ストーム（ES）発生の予測因子は十分に検討されていない．当院で二次予防の ICD 植込みを行った BS11 例および IVF19 例の合計 30 例を対象とし，後ろ向きに臨床像などを検討した．平均 7.0 ± 5.9 年の観察期間において，VF 再発は 13 例（43%）で，ES 発生は 8 例（27%）で認められた．BS 群は IVF 群に比べて失神の既往（72% vs. 26%，p = 0.013）および家族歴（36% vs. 5%，p = 0.028）を有する例が多く，QT 時間が短かった（368 ± 23 msec vs. 398 ± 37 msec，p = 0.009）．また VF 再発，ES 発生の有無で比較したところ，完全右脚ブロックの頻度は VF 再発群で高い傾向にあり（23% vs. 0%，p = 0.037），ES 発生群では有意に高かった（38% vs. 0%，p = 0.002）．ベプリジル投与による VF 抑制は 7 例で有効であった．薬物療法無効例では，VF のトリガーとなる心室期外収縮を標的にカテーテルアブレーションが 7 例で施行され，1 例を除き有効であった．

Keywords
- 特発性心室細動
- Electrical storm
- 単施設観察研究

慶應義塾大学医学部循環器内科
（〒 160-8582 東京都新宿区信濃町 35）

Ⅰ．はじめに

心停止の既往を有する Brugada 症候群（BS）および特発性心室細動（IVF）の長期的な VF 再発，植込み型除細動器（ICD）作動または電気的ストーム（electrical storm：ES）発生の予測因子は，これまでに多くの検討がなされてきたが，個々の症例における実際の出現予測は困難である．過去の報告で

The Clinical Characteristic of Recurrent Ventricular Fibrillation and Electrical Storm among The Patients with Brugada-syndrome and Idiopathic Ventricular Fibrillation : Single Center Examination

Shogo Ito, Yoshiyasu Aizawa, Kazuaki Nakajima, Shin Kashimura, Akira Kunitomi, Yoshinori Katsumata, Takahiko Nishiyama, Takehiro Kimura, Nobuhiro Nishiyama, Kotaro Fukumoto, Yoko Tanimoto, Motoaki Sano, Seiji Takatsuki, Keiichi Fukuda

は，心停止からの蘇生例，心室頻拍(VT)／心室細動(VF)例，失神の既往例が高いVF再発率を認めるとされている．そこで，当院で経験したBSとIVF症例において，VF再発，ES，ICD作動について臨床的特徴を検討した．

Ⅱ．対象と方法

当院で二次予防のICD植込みを行ったBS11例およびIVF19例を対象とし，種々の臨床像・心電図学的特徴などを比較検討した．主要評価項目はVF再発，ES発生であり，それぞれの定義は，VFはICD作動を伴うものとし，ESは24時間以内に3回以上のVFを認めたものとした．データは平均±標準偏差または症例数(%)で表し，2群間の比較にはt検定またはχ^2検定を行った．VF再発，ES発生の予測因子をCox比例ハザードモデルにて検討した．

Ⅲ．結　　果

1．患者像と主要評価項目について

平均観察期間は7.0 ± 5.9年であった．全体の患者像については，男性は全体の87%で，BS群・IVF群とも男性が約9割を占めた(表1)．平均発症年齢は41 ± 17歳であり，BS群とIVF群で差は認めなかった．失神の既往(72% vs. 26%，p = 0.013)および家族歴(36% vs. 5%，p = 0.028)はBS群で有意に多かった．心電図指標では，BS群はIVF群と比べてQT時間が有意に短縮していた(368 ± 23 msec vs. 398 ± 37 msec，p = 0.009)が，QTc時間は差を認めなかった．BS群はIVF群に比べて，失神の既往および家族歴を有する例が多く，QTが短かった．

2．VF再発の有無について

対象患者のうち，経過観察期間中にVF再発を示した症例は13例(43%)であった．表2にVF再発の有無での比較検討を示す．VF再発群では，完全右脚ブロック(CRBBB)を呈する割合が有意に高かった(23% vs. 0%，p = 0.037)．単変量解析にてVF再発に関する予測因子を検討したが，有意な因子は同定されなかった(表3)．また，CRBBBの頻度はVF再発群で高い傾向にあり，ES発生群では有意に高かった(38% vs. 0%，p = 0.002)(表4)．

3．Electrical stormの発生について

対象患者の8例(27%)でESの発生が見られた．ESの有無による2群間の比較検討では，CRBBBを呈する例は全例でESをきたした(表4)．ES出現の予測因子を検討したところ，単変量解析ではCRBBBの存在が有意な危険因子であったが，多変量解析では有意差は消失した(表5)．

4．VF再発に対する薬物療法，カテーテルアブレーションを行った症例

VF再発に対し，薬物療法またはカテーテルアブレーションを施行した例を表6に示した．7例でベプリジルが投与され，short-coupled variant of torsade de pointes (SCV-TdP)の症例では，ベラパミルとアテノロールが併用されていた．また，カテーテルアブレーション(RFCA)は7例に施行し，全例トリガーPVCに対して心内膜側から通電を行っている．うち1症例(表6・症例4)はCRBBBを呈するIVF症例で，VFのトリガーとなる左脚ブロック，上方軸のPVCを標的にカテーテルアブレーションを試みるも，頻回なVF出現のため無効に終わった症例であり，過去の本研究会にて報告した[1]．その他の症例ではトリガーPVCに対するカテーテルアブレーションがいずれも有効であり，6症例中3症例はその後も抗不整脈薬を投与することなく経過観察しているが，VF再発を認めていない．

Ⅳ．考　　察

当院にて，二次予防目的にICD植込みを行った30症例(BS 11例，IVF 19例)に対して，その臨床的特徴を検討した．これまでの報告ではVF再発に関連する指標として，有症候(心停止の既往または失神)のBS[2)~5)]，BSにおけるQRS fragmentationの存在[6), 7)]，BSにおける早期再分極所見[8)]などがあげられる．また，二次予防でICD植込みを行っ

表1　BSとIVFの臨床像および心電図所見

	Overall (n=30)	BS (n=11)	IVF (n=19)	p value
Age of onset	41±17	44±11	40±18	0.446
Age	47±17	50±13	46±19	0.436
Male sex, %	26 (87)	10 (91)	16 (84)	0.603
BL (cm)	169±9	167±9	171±9	0.245
BW (kg)	64±11	61±13	65±10	0.245
BMI (kg/m^2)	22±3	22±3	22±3	0.689
Syncope prior to VF, %	**13 (43)**	**8 (72)**	**5 (26)**	**0.013**
Family history, %	**5 (17)**	**4 (36)**	**1 (5)**	**0.028**
Season of VF onset				0.090
Spring	7 (23)	2 (18)	5 (26)	0.694
Summer	**7 (23)**	**5 (45)**	**2 (11)**	**0.016**
Autumn	9 (30)	1 (9)	8 (42)	0.067
Winter	3 (10)	1 (9)	2 (11)	0.960
Time of VF onset				
8 AM to 8 PM	10 (33)	3 (27)	7 (37)	
8 PM to 8AM	10 (33)	5 (45)	7 (37)	
Follow-up period (year)	**7.0±5.9**	**11±6.0**	**5.0±4.7**	**0.011**
ICD Shock, %	18 (60)	6 (55)	12 (63)	0.643
Appropriate, %	13 (43)	6 (55)	7 (37)	0.346
Inappropriate, %	9 (30)	4 (36)	6 (32)	0.789
Electrical storm	8 (27)	3 (27)	5 (26)	0.954
Medication for VF				
Bepridil, %	**7 (23)**	**5 (45)**	**2 (11)**	**0.029**
RFCA, %	7 (23)	0 (0)	5 (26)	0.062
ECG parameters				
RR (sec)	0.92±0.1	0.9±0.2	0.9±0.2	0.573
PR (msec)	170±28	160±17	177±31	0.072
QRS (msec)	101±15	98±15	103±14	0.573
QT (msec)	**388±36**	**368±23**	**398±37**	**0.009**
QTc (msec)	407±29	400±27	410±30	0.308
J wave, %	13 (43)	4 (36)	9 (47)	0.558
CRBBB, %	3 (10)	1 (9)	2 (11)	0.900

たBSにおいて*SCN5A*変異を有する例は，早期のVF再発および頻回ICD適切作動に関連することが報告されている[9]．しかし，BSおよびIVFにおいて古典的なシーケンス解析を行ったところ，遺伝子変異の検出率は最高でも40％程度であり[10]，*SCN5A*以外の変異の臨床的意義は不明である．今後は，次世代シークエンスによる網羅的遺伝子解析によって遺伝子変異の検出率が高まり，遺伝型−表現型のデータの集積により，リスク評価に活用できるようになることが期待される．

また，IVF症例でCRBBBの合併頻度は多く，BS症例の一部に真のCRBBBを合併することが知られているが，その臨床的意義は不明である[11), 12)]．今回，われわれの少数例による検討では，VF再発を認めた症例はCRBBBを呈する例が多かったが，CRBBBの存在がVF再発の危険因子となるか否かは，より多数例での検討が必要である．また，疾患ごとでESの出現時期に季節変動が存在する可能性

表２　VF 再発の有無における臨床像，心電図所見の比較

	VF recurrence (+) (n=13)	VF recurrence (−) (n=17)	p value
BS, %	6 (46)	5 (29)	0.510
Age of onset	37±14	42±17	0.599
Age	45±15	48±10	0.802
Male sex, %	13 (100)	13 (76)	
BL (cm)	168±6	170±11	0.481
BW (kg)	61±10	66±12	0.251
BMI (kg/m^2)	21±3	23±3	0.231
Syncope prior to VF, %	6 (46)	7 (41)	0.961
Family history, %	2 (15)	3 (18)	0.743
Season of VF onset			0.105
Spring	3 (23)	4 (24)	0.780
Summer	5 (38)	2 (12)	0.036
Autumn	1 (8)	8 (47)	0.037
Winter	1 (8)	2 (12)	0.846
Time of VF onset			0.066
8 AM to 8 PM	3 (23)	9 (53)	−
8 PM to 8AM	8 (62)	5 (29)	−
J wave, %	7 (54)	6 (35)	0.310
CRBBB, %	**3 (23)**	**0 (0)**	**0.037**
ECG parameters			
RR (msec)	0.9±0.1	0.9±0.1	0.983
PR (msec)	167±33	174±33	0.751
QRS (msec)	104±19	100±10	0.423
QT (msec)	380±27	394±41	0.329
QTc (msec)	405±19	408±36	0.779

表３　VF 再発

	Univariate		
	HR	95%CI	p
Age of onset	1.00	0.96～1.03	0.859
Age	0.99	0.96～1.03	0.612
Female sex	0.46	0.06～3.61	0.459
BL	1.02	0.95～1.10	0.529
BW	1.01	0.95～1.06	0.833
BMI	0.98	0.79～1.23	0.874
Syncope prior to VF	**0.40**	**0.11～1.42**	**0.155**
Family history	**3.09**	**0.77～13.3**	**0.111**
J wave, %	1.71	0.46～6.39	0.425
CRBBB, %	**2.84**	**0.71～11.47**	**0.142**

	Multivariate		
	HR	95%CI	p
Syncope prior to VF	0.24	0.43～1.37	0.109
Family history	5.16	0.91～29.1	0.063
CRBBB, %	1.80	0.37～8.71	0.468

表４　ES 発生の有無における臨床像，心電図所見の比較

	ES (+) (n=8)	ES (−) (n=22)	p value
BS, %	3 (38)	8 (36)	0.954
Age of onset	41±11	41±17	0.862
Age	46±19	49±14	0.649
Male sex, %	7 (88)	19 (86)	0.935
BL (cm)	168±7	170±10	0.405
BW (kg)	64±12	64±11	0.796
BMI (kg/m^2)	23±4	22±3	0.836
Syncope prior to VF, %	4 (50)	9 (41)	0.657
Family history, %	1 (13)	4 (18)	0.712
Season of VF onset			0.158
Spring	3 (38)	4 (18)	0.266
Summer	3 (38)	4 (18)	0.266
Autumn	**0 (0)**	**9 (41)**	**0.024**
Winter	1 (13)	2 (9)	0.790
Time of VF onset			0.225
8 AM to 8 PM	2 (25)	10 (45)	−
8 PM to 8AM	5 (63)	8 (36)	−
J wave, %	5 (63)	8 (36)	0.201
CRBBB, %	**3 (38)**	**0 (0)**	**0.002**
ECG parameters			
RR (msec)	0.9±0.1	0.9±0.1	0.429
PR (msec)	172±18	170±31	0.469
QRS (msec)	110±19	98±12	0.126
QT (msec)	385±28	389±39	0.830
QTc (msec)	408±18	406±33	0.518

表５　ES 発生

	Univariate		
	HR	95%CI	p
Age of onset	0.99	0.96～1.04	0.949
Age	1.00	0.96～1.04	0.921
Female sex	0.75	0.92～6.12	0.791
BL	1.00	0.92～1.08	0.987
BW	1.02	0.95～1.09	0.647
BMI	1.09	0.85～1.40	0.502
Syncope prior to VF	**0.48**	**0.11～2.34**	**0.316**
Family history	**2.87**	**0.56～14.8**	**0.206**
J wave	1.56	0.35～6.98	0.562
CRBBB	**4.60**	**1.02～20.8**	**0.048**

	Multivariate		
	HR	95%CI	p
Syncope prior to VF	0.46	0.07～3.31	0.444
Family history	2.45	0.21～29.0	0.478
CRBBB	3.27	0.51～20.9	0.212

表6　VF再発に対して薬物療法またはRFCAを施行したBS/IVF例

	発症年齢	年齢	性別	診断	失神の既往	家族歴	VF再発	Electrical storm	有効薬剤	RFCA	target/有効性
1	18	43	F	SCV-TdP	Yes	VF, ICD	Yes	Yes	ベラパミル240, アテノール25	Yes	トリガー PVC (RV-OT-lat, LV-fw)/effective
2	38	56	M	BS	Yes		Yes	Yes	ベプリジル200		
3	46	59	M	BS-CRBBB	Yes	SD	Yes	Yes	ベプリジル200	Yes	トリガー PVC/effective
4	45	46	M	IVF-CRBBB			Yes	Yes	イソプロテレノール, ベプリジル200	Yes	トリガー PVC (TV-inf)/ not effective
5	55	55	M	BS	Yes	SD	Yes		ベプリジル100		
6	35	44	M	BS	Yes		Yes		ベプリジル100		
7	13	31	M	IVF	Yes		Yes		ベプリジル100		
8	38	41	M	BS				Yes	イソプロテレノール, ベプリジル200		
9	29	34	M	IVF			Yes	Yes		Yes	トリガー PVC (RVOT)/effective
10	30	39	M	IVF-CRBBB				Yes		Yes	トリガー PVC (TV)/effective
11	18	18	M	IVF			Yes			Yes	
12	62	77	M	IVF	Yes		Yes	Yes		Yes	トリガー PVC (RVOT)/effective

がある．われわれは，以前IVFにおけるVF再発は早期再分極の有無により1日の発症時間帯が異なることを報告しているが[13]，今後の概日リズム，季節変動に関するさらなる検討が必要である．

また，当院では初回発作がESでなかった症例に対しては，ICD植込み後，基本的には抗不整脈薬を投与せず経過観察しているが，VF再発によるICD単回作動を生じた場合はベプリジルを100 mg/日より開始し，効果不十分の場合は200 mg/日まで増量している．一方，ES例では入院後にイソプロテレノール点滴静注でESをコントロールすることを試み，有効であればベプリジル200 mg/日の内服に移行している[14]．そのほかに，BS例および一部のIVF例のVF抑制に有効な薬剤としては，キニジン，ジソピラミド，シロスタゾールなどが知られている[15)～17]．最近では，BSに対する右室流出路心外膜領域のカテーテルアブレーションの有効性も報告されており[18]，薬物抵抗性のICD頻回作動症例にはカテーテルアブレーションも考慮すべきと思われる．

V．結　　語

当院の心停止の既往のある30症例(BS 11例，IVF 19例)のVF再発，ES発生状況を検討した．平均7.0 ± 5.9年の観察期間において，VF再発は43％，ES発生は27％に認められた．BS群はIVF群に比べて失神の既往および家族歴を有する例が多く，QTが短かった．また，CRBBBの頻度はVF再発群で高い傾向にあり，ES発生群では有意に高かった．ベプリジル投与によるVF抑制は有効であった．薬物療法無効例ではVFのトリガーとなるPVCを標的に，カテーテルアブレーションが施行され，有効と思われた．

〔文　　献〕

1）Aizawa Y, Takatsuki S, Inagawa K, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Tanimoto K, Ogawa S, Fukuda K : Storms of ventricular fibrillation responsive to isoproterenol in an idiopathic ventricular fibrillation patient demonstrating complete right bundle branch block. Int Heart J, 2013 ; 54 : 240～242

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) 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
4) 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
5) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli PG, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome : Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. Circulation, 2010 ; 121 : 635～643
6) 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
7) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. Circulation,2008 ; 118 : 1697～1704
8) Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsuhashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, Kamakura S, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y : Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2014 ; 7 : 1122～1128
9) Nishii N, Ogawa M, Morita H, Nakamura K, Banba K, Miura D, Kumagai N, Matsunaga A, Kawamura H, Urakawa S, Miyaji K, Nagai M, Satoh K, Nakagawa K, Tanaka M, Hiramatsu S, Tada T, Murakami M, Nagase S, Kohno K, Kusano KF, Saku K, Ohe T, Ito H : SCN5A mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. Circ J, 2010 ; 74 : 2572～2578
10) Tan HL, Hofman N, van Langen IM, van der Wal AC, Wilde AA : Sudden unexplained death : heritability and diagnostic yield of cardiological and genetic examination in surviving relatives. Circulation, 2005 ; 112 : 207～213
11) Aizawa Y, Takatsuki S, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Tanimoto K, Miyoshi S, Suzuki M, Yokoyama Y, Chinushi M, Watanabe I, Ogawa S, Aizawa Y, Antzelevitch C, Fukuda K : Ventricular fibrillation associated with complete right bundle branch block. Heart Rhythm, 2013 ; 10 : 1028～1035
12) Aizawa Y, Takatsuki S, Sano M, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Tanimoto K, Murata M, Komatsu T, Mitamura H, Ogawa S, Funazaki T, Sato M, Aizawa Y, Fukuda K : Brugada syndrome behind complete right bundle-branch block. Circulation, 2013 ; 128 : 1048～1054
13) Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M, Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Usui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y : Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. Heart Rhythm, 2014 ; 11 : 2261～2266
14) Aizawa Y, Yamakawa H, Takatsuki S, Katsumata Y, Nishiyama T, Kimura T, Nishiyama N, Fukumoto K, Tanimoto Y, Tanimoto K, Mitamura H, Ogawa S, Fukuda K : Efficacy and safety of bepridil for prevention of ICD shocks in patients with Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation. Int J Cardiol, 2013 ; 168 : 5083～5085
15) Aizawa Y, Chinushi M, Hasegawa K, Naiki N, Horie M, Kaneko Y, Kurabayashi M, Ito S, Imaizumi T, Aizawa Y, Takatsuki S, Joo K, Sato M, Ebe K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Fukuda K : Electrical storm in idiopathic ventricular fibrillation is associated with early repolarization. J Am Coll Cardiol, 2013 ; 62 : 1015～1019
16) Haïssaguerre M, Sacher F, Nogami A, Komiya N, Bernard A, Probst V, Yli-Mayry S, Defaye P, Aizawa Y, Frank R, Mantovan R, Cappato R, Wolpert C, Leenhardt A, de Roy L, Heidbuchel H, Deisenhofer I, Arentz T, PasquiéJL, Weerasooriya R, Hocini M, Jais P,

Derval N, Bordachar P, Clémenty J : Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. J Am Coll Cardiol, 2009 ; 53 : 612～619

17) Ito S, Inage T, Fukumoto Y : J-wave syndrome with giant negative T-wave in severely activated arrhythmogenicity on 12-lead electrocardiography. Europace, 2015 ; 17 : 937

18) Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T : Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation, 2011 ; 123 : 1270～1279