

J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report のリスク評価の有用性と限界

佃早央莉¹ 森田 宏²

【背景】2016年に報告された“J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report” (以下, コンセンサスレポート)では, 上海スコアシステムにより遺伝性J波症候群 [Brugada 症候群 (BrS) および早期再分極症候群 (ERS)] を診断することを提唱し, これらを確定・疑診・非診断と分け, 有症候例・無症候例のリスクに応じた治療方針を示している. BrS では上海スコアシステムが診断基準として妥当であることが示されているが, ERS に関してはJ波を有する無症候例は多く, どの程度適切に ERS を同定できるかは, 明らかではない. 【方法】J波高 ≥ 0.1 mV で ERS が疑われた 23 症例 (男性 21 例, 女性 2 例, 平均年齢 38 ± 15 歳) について, コンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布, 予後を検討し, リスク評価の適切性を検討した. 【結果】診断基準では ERS の確定は 13 例 (56%), 疑診 8 例 (35%), 非診断 2 例 (9%) であった. 確定例と疑診・非診断例で経過中の VF 発生率は変わらなかった. コンセンサスレポート以外の因子ではピルシカイニド負荷 1/15 例 (VF 例) で J波増大, 心室期外収縮が誘発された. 加算平均心電図は 4/18 例で陽性, プログラム刺激で 4/14 例で VF が誘発されたが, いずれも経過中の VF 発生とは関連がなかった. 【結語】12 誘導心電図や薬剤負荷, プログラム刺激では高リスク例の同定に限界があり, 新たなリスク評価法を考慮すべきである.

I. 背 景

遺伝性 J 波症候群の代表疾患として, 早期再分極

Keywords

- 早期再分極
- J 波症候群
- 早期再分極症候群
- Brugada 症候群
- 心臓突然死

1 岡山大学医歯薬学総合研究科循環器内科学
(〒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

症候群 (ERS) および Brugada 症候群 (BrS) がある. 2016年に Antzelevitch らにより報告された“J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report” (以下, コンセンサスレポート)では, BrS および ERS を上海スコアシステムで診断することを提唱した. 項目は, 症状, 12 誘導心電図, 心室不整脈, 家族歴, 遺伝子変異が含まれる. また, 治療指針についてもフローチャートで示している¹⁾. Brugada 症候群ではタイプ 1 波形の存在が診断に重要で, 予後との関連も示されている. コンセンサスレポートの診断ポイントスコアでは自然発生タイプ 1 波形の

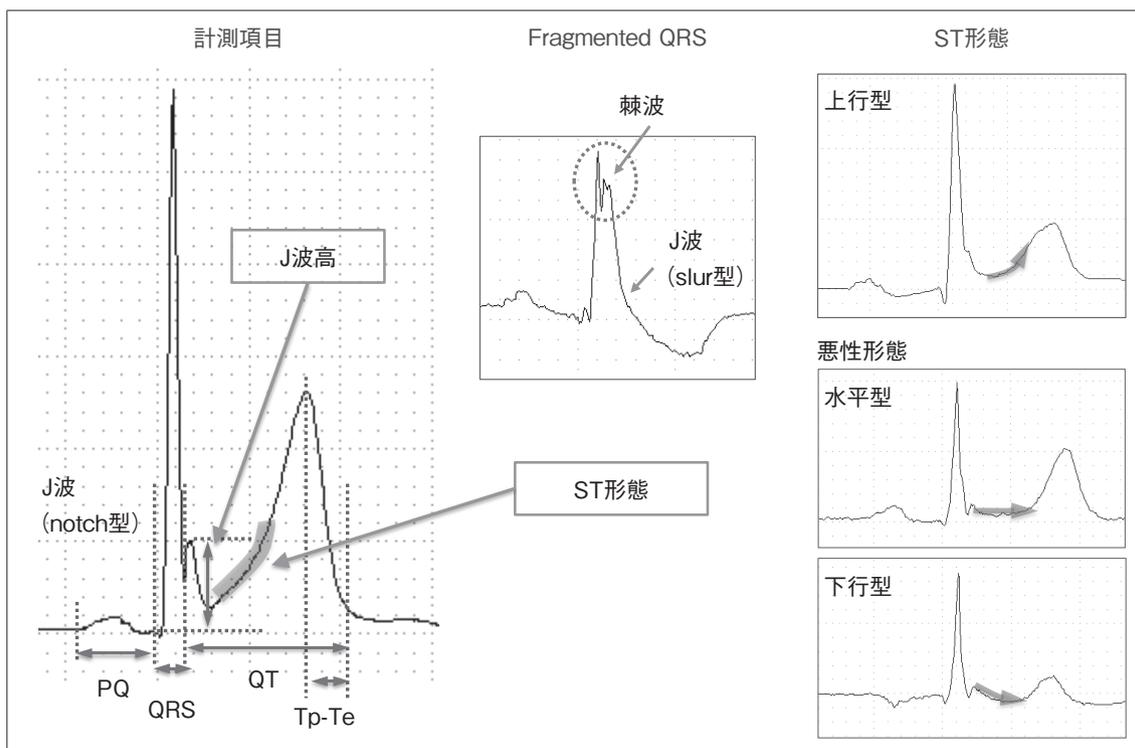


図1 12誘導心電図パラメーター

左：計測項目。ERの定義：隣接する2つ以上の下側壁誘導でJ波高 $\geq 0.1\text{mV}$ 。

中：fragmented QRSの例(破線丸)

右：ST形態の分類(矢印)

存在で、3.5点以上で診断確定となる。そのほかの項目の存在で、ポイントが加算されていくが、点数に応じ高得点のものほど、心室細動(VF)発生の予後が不良であることが示されており、上海スコアシステムが診断基準として妥当であることが示されている²⁾。しかし、ERSの概念は提唱されてから、年数がそれほど経過しておらず、また早期再分極パターン(ERP)は健常人でも多く見られるため、上海スコアシステムにおけるERSの診断、リスク評価の妥当性は定まっていない。今回、臨床的にERSが疑われた症例において、予後との関連から診断基準、リスク評価の適切性を検討した。

II. 対 象

対象は、当院に紹介された症例で、J波高 $\geq 0.1\text{mV}$ でERSが疑われた23症例(男性21例、女性2例、平均年齢 38 ± 15 歳)。初診時の症状は無症候2例、

失神5例、VF16例であった。各症例で、コンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布、予後を検討し、リスク評価の適切性を検討した。さらに、コンセンサスレポート評価項目以外の因子(12誘導心電図、加算平均心電図、ナトリウム(Na)チャンネル遮断薬負荷試験(ピルシカイニド 1mg/Kg 、10分で静注)、冠攣縮誘発試験(アセチルコリン、エルゴノピン)、プログラム刺激がリスク評価となりうるかを検討した。心電図指標として、PQ間隔、QRS幅、J波高、J波形態(notch型)、QT間隔、T波頂点-T波終末部間隔(Tp-Te間隔)を計測した。また、QRS内の多棘性分裂電位(QRS区間に3個以上のspikeが見られる誘導が連続2誘導以上、fragmented QRS)、予後不良とされるST部分形態(J点からT波までが水平型ないし下降型を示すもの)も評価した(図1)。

表1 患者背景(左)と心電図パラメーター(右)

診断時年齢	38 ± 15 歳	PQ 時間	171 ± 29 msec
男性	21 人(91%)	QRS 幅	93 ± 10 msec
LVEF	66 ± 7.6%	Fragmented QRS	13 人(57%)
VT/VF 既往	16 人(70%)	J波高	0.35 ± 0.22 mV
心房細動合併	3 人(14%)	J波形態(notch型)	11 人(48%)
ICD 植込み	17 人(74%)	悪性 ST 形態*	13 人(60%)
フォローアップ期間	73 ± 65 ヶ月	QT 時間	401 ± 40 msec
フォロー中の VF 発症	9 人(39%)	Tp-Te 時間	116 ± 23 msec

(n = 23)

*悪性 ST 形態 : ST 部分が水平 / 下降型. (n = 23)

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景と心電図指標

表 1 左に患者背景を示す。診断時の年齢は 38 ± 15 歳、9 割が男性であった。心機能は正常で、発作性心房細動が 3 例に見られた。初診時の 12 誘導心電図では、PQ 時間や QRS 時間は正常範囲で、fragmented QRS を 57% に認めた(表 1 右)。J 波高の平均は 0.35 mV と高めで、notch 型は 48% に見られた。Malignant ER 所見である水平ないし下降型 ST 部分は 60% に見られた。Tp-Te 間隔は、116 msec で、一般には 100 msec 以上が異常とされることから、延長していると考えられた。

23 症例の平均フォローアップ期間は 73 ± 65 ヶ月、フォロー期間中に 9 例で VF または心臓突然死(SCD) イベントを認めた。最終フォロー時の症状は、無症候 2 例、VF 19 例、SCD 2 例であった。

2. 上海スコアシステムと予後

上海スコアシステムの各項目の患者分布、ERS のコンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布を示す(表 2, 図 2)。上海スコアシステムの各項目では、症状は蘇生後・失神精査のため、2~3 点の分布が多く見られた。J/ST 形態は半数以上で J 波高が高く(0.2 mV 以上)、水平・下降型 ST を示す malignant ST 部分を示していたが、J 波高 0.2 mV 未満の症例も 3 分の 1 に見られた。R on T 型の心室期外収縮は 26% で見られ、家族歴を有するもの

は少なかった。遺伝子診断は 4 例で施行し、1 例で SCN5A 変異が同定された。初診時の心電図、臨床状況から、診断基準では ERS の確定は 13 例(56%)、疑診 8 例(35%)、非診断 2 例(9%)であった(図 2)。

ERS 確定診断となる 5 点以上の高得点の群と、それ未満の疑診・非診断群でフォローアップ期間中の VF 発生を検討した(図 3)。診断確定例と疑診・非診断例では、その後の VF または SCD イベントに有意差を認めなかった(図 3)。

3. コンセンサスレポートにおける治療指針との関連

また、VF 発症前の検診時心電図が入手できた 9 症例について、コンセンサスレポートの治療指針に当てはめて検討した。検診時心電図では、2 例で ERP を認めなかった。ERP を認めた 7 例のうち、2 例に失神歴があり、5 例は無症候であった。リスク評価の結果、検診時心電図で ERP を示さなかった 2 例は治療指針に該当せず、症候性であった 2 例と家族歴を有する無症候性の 1 例は、class II b の植込み型除細動器(ICD)の適応であり、それ以外の症例については、慎重なフォローアップが推奨とされた。全例で、フォロー中に、VF/SCD イベントを認めた。

4. 加算平均心電図, Na チャネル遮断薬負荷試験, 冠攣縮誘発試験, 電気生理学的検査

コンセンサスレポート以外の因子(加算平均心電図, Na チャネル遮断薬負荷試験, 冠攣縮誘発試験, 電気生理学的検査)について検討した結果、加算平

表2 ERS診断のための上海スコアシステムにおける患者分布

	点数	患者数：n = 23
I. 臨床像		
A. 原因不明の心肺停止, VFないし多形性VT	3	16 (70%)
B. 不整脈が原因として疑われる失神	2	4 (17%)
C. 原因不明の失神	1	1 (4%)
II. 12誘導心電図波形		
A. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.2 mV かつ ST部分が水平/下降型	2	14 (61%)
B. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.1 mV かつ J点の変化を認める場合	1.5	1 (4%)
C. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.1 mV	1	8 (35%)
III. 心電図モニター		
A. R on Tとなる連結期の短い心室期外収縮	2	6 (26%)
IV. ERSの家族歴		
A. ER \geq 0.2 mVの1親等の家族が2例以上	2	0 (0%)
B. ER \geq 0.2 mVの1親等の家族が1例	1	0 (0%)
C. 2親等以内で45歳未満での原因不明の突然死	0.5	2 (8%)
V. 遺伝子診断		
A. ERSの原因となりうる遺伝子異常	0.5	1/4 (25%)

\geq 5点：ERS確定, 3~4.5点：ERS疑診, < 2.5点：非診断.

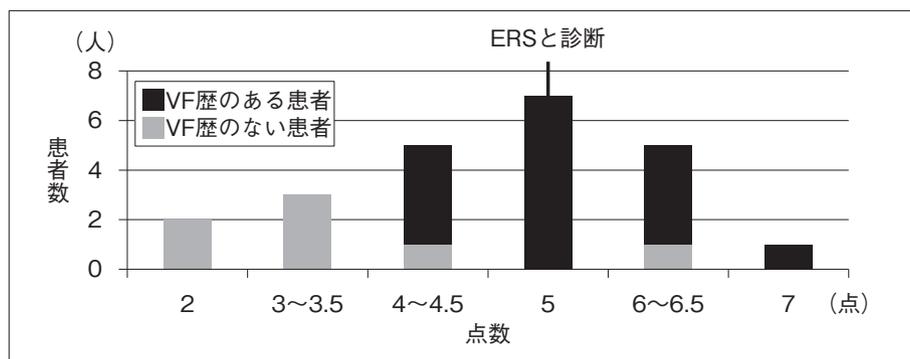


図2 当院初診時のコンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布

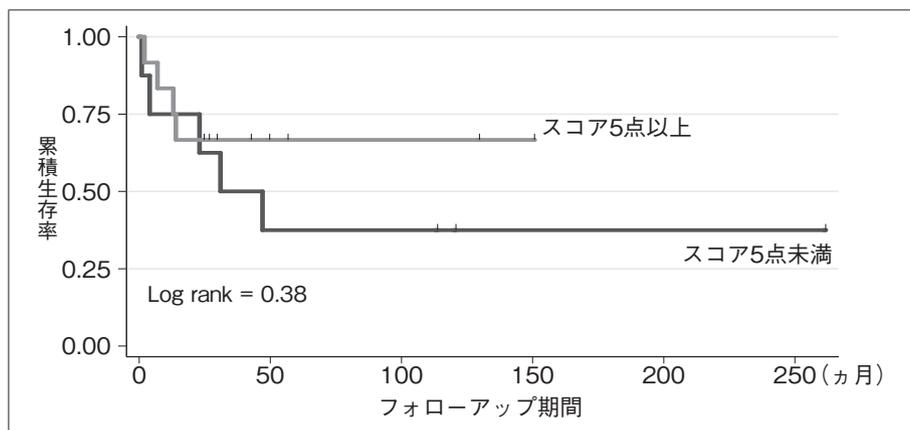


図3 ERSにおけるコンセンサスレポートの診断ポイントスコアとVF再発

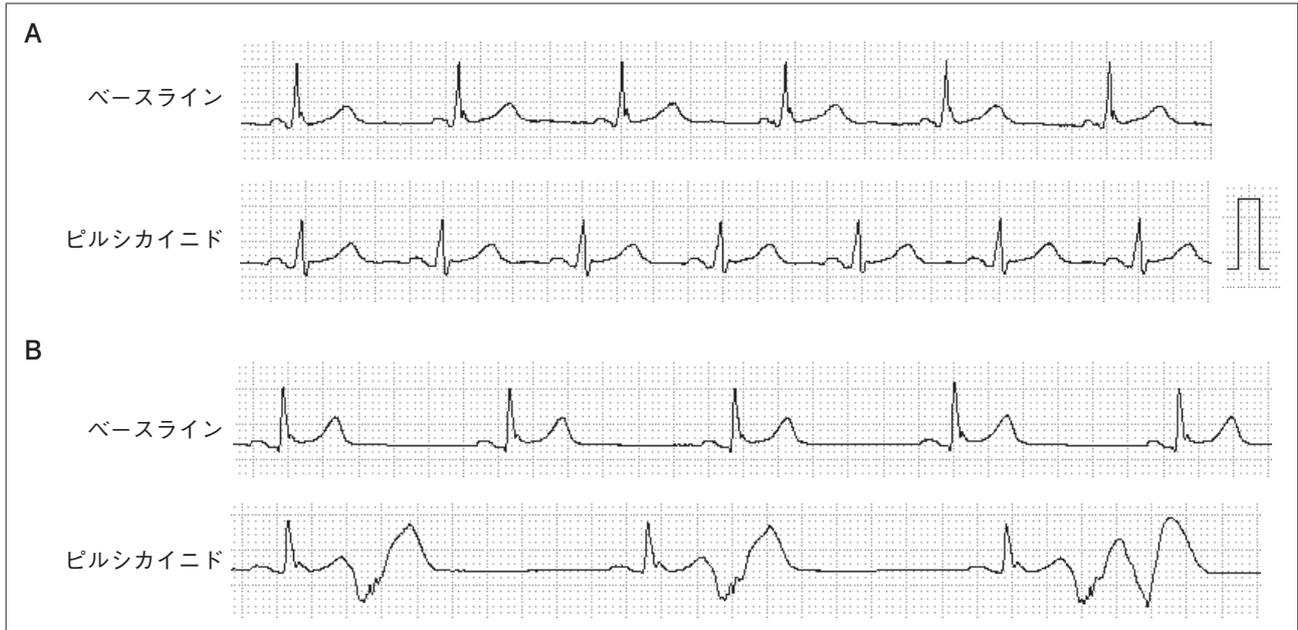


図4 Naチャンネル遮断薬(ピルシカイニド)負荷試験

A: 58歳 男性, 心室細動歴あり. ピルシカイニドは, ほとんどの患者でJ波を増強しなかった.

B: 53歳 男性, 心室細動歴あり. VF歴のある1例で, J波が増強され, PVCが多発した.

均心電図は, 18例中4例(22%)で陽性であった. 冠動脈造影は全例で有意狭窄を認めず, 冠攣縮誘発試験は10例中4例(40%)で陽性であった. しかし, いずれもVF前の胸痛はなく, 冠攣縮によりVFは誘発されなかったため, 冠攣縮とVFの関連は明確ではなかった. Naチャンネル遮断薬負荷試験では, 14例で薬剤投与によりERPは不変ないし縮小した. ERPの増強を認めたのは15例中1例(7%)で, notchが明瞭化, 幅広くなり, short coupled premature ventricular complexが多発する所見が得られた(図4). 電気生理学的検査では14例中4例(29%)でVFが誘発された. いずれの因子も, 経過中のVF/SCDイベントとの相関が得られなかった.

IV. 考 察

当院に紹介されたERSと考えられる23例の検討で, 下記3点が示された.

① ERSについて, コンセンサスレポートの診断ポイント

イントスコアシステムは, 患者の予後と関連しなかった.

② VF発症前の検診時心電図を入手できた9例で, 治療指針によるリスク評価を行ったが, 2例でERPが基準を満たさず, 4例では慎重なフォローアップが推奨され, 失神, 家族歴のある3例のみでclass II bのICD適応だった.

③当院初診以降のVF/SCDイベントと関連を認めた検査項目はなかった.

SCDを発症する前に高リスクのERS患者を特定するのは依然として課題であり, 今回は, ERSと診断された高リスク症例を中心として検討した. コンセンサスレポートでは, 遺伝性J波症候群(BrSおよびERS)について, 上海スコアシステムを用いて診断し, 治療指針が示されている. BrSについては, 典型的な心電図異常のみで確定診断がつけられるようになっており, コンセンサスレポートの診断ポイントスコアが予後と関連し, 診断基準として妥

当で、予後予測についても有用であることが報告されている²⁾。一方、ERSは、ERPを示す心電図のみでは診断ができない。ERPが一般集団において10%程度と高率に認められる一方、下側壁誘導のJ波が存在する場合は10万人に11人、J波に引き続いて水平型ST部分を合併するものでは10万人に30人と、ごく少数のみがVF/SCDを発症する³⁾ことが、リスク層別化を困難にしている主因である。Mahidaらは、原因不明の失神、下壁誘導や広範なJ点の上昇、著しく上昇したJ点、水平または下降型のSTセグメント、徐脈依存性のJ点上昇、short coupled TdPは、VF/SCDイベントのリスクではあるが、単独ではリスク層別化に寄与しないことを報告している⁴⁾。上海スコアシステムは有用であるが、現状ではリスクの層別化は困難であることが示唆された。

また、コンセンサスレポート以外の因子について、初診以降のVFイベントとの関連はいずれも認められないものの、いくつか本研究に限定された事象(下記①~③)を認めた。これらの事象については、より大規模集団での検討が必要と考えられる。

- ①加算平均心電図について、ERSでは陽性率7%とされている⁵⁾が、本研究の対象集団では22%と陽性率が高かった。
- ②冠攣縮とVFの明確な因果関係は示せなかったが、本研究での冠攣縮陽性率は検査施行例の4割であった。VF発症前後で、明らかな虚血性変化は見られておらず、先行する胸痛発作もないものの、冠攣縮による虚血発作がVFの発生に関与した可能性は否定できないと思われる。Parkらは、心筋梗塞とERPの合併例で、心筋梗塞後早期の心室不整脈イベントのリスクが高くなることを報告しており⁶⁾、ERPを認める症例では、虚血に対するVF発症の閾値が低いのもかもしれない。
- ③ERSでは、Naチャンネル遮断薬負荷試験でJ波は減高するとされる⁵⁾が、本研究では1/15例で、notchが明瞭化、幅広くなり、short coupled premature

ventricular complexが多発する所見が得られた。プログラム刺激に対する誘発率と、予後と関連しない点は、過去の報告と同様であった⁷⁾。

本研究のlimitationとして、単施設の少数集団での検討であり、またVF発症例を中心としており、高リスク例が多いことが挙げられる。また、Aizawaらは、ERS患者が安静時に、徐脈依存性のJ波の増強を伴って、VFエピソードを発症することを報告している⁸⁾が、今回この件に関しては、詳細な検討はできていない。

V. 結 語

高リスク症例でのみでの検討とはなるが、上海スコアシステムのみでは適切に診断がつけられず、コンセンサスレポートの治療指針に当てはめても予後を適切に評価できなかった。コンセンサスレポート以外の因子についても、強力な予後予測因子となりうるものを見出せなかった。12誘導心電図や薬剤負荷、プログラム刺激では高リスク例同様に限界があり、新たなリスク評価法を考慮すべきであると考えられた。

【文 献】

- 1) Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. : J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart rhythm, 2016 ; 13 : e295-324
- 2) Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, et al. : Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome : Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. JACC Clin Electrophysiol, 2018 ; 4 : 724-730
- 3) Watanabe A, Morita H : Risk stratification of JWS. Early Repolarization Syndrome. Shimizu W editor. Springer, Japan, 2017 ; 55-70
- 4) Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. : History and clinical significance of early repolarization syndrome. Heart Rhythm, 2015 ; 12 : 242-249
- 5) Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. : Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/

- lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 77-83
- 6) Park YM, Kang WC, Suh SY, et al. : Early repolarization is associated with atrial and ventricular tachyarrhythmias in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*, 2014 ; 176 : 327-332
- 7) Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. : Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 65 : 151-159
- 8) Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, et al. : Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 59 : 1948-1953