

Brugada 症候群登録患者の経過報告，および長期経過観察(10年以上)した Brugada 症候群患者の予後に関する検討

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

篠原徹二 鎌倉 令 小松雄樹 相澤義泰

関口幸夫 横山泰廣 高木雅彦 相原直彦

青沼和隆

本研究会に登録された Brugada 症候群全体の現時点での臨床経過と，長期予後について報告する．2002年2月から2015年12月までに登録され，追跡継続できているタイプ1 Brugada 症候群患者 538例(平均年齢 51 ± 14 歳，男性 510例，追跡期間 110 ± 70 ヲ月)を対象とした．心事故発生率は，全体で 11.5% (1.3%/年)，心室細動(VF)既往群で 41% (4.3%/年)，失神既往群で 8.1% (0.9%/年)，無症候群で 3.0% (0.3%/年)であり，既報の大規模臨床試験とほぼ同様の臨床経過であった．Brugada 症候群 538例について心事故発生率を解析したところ，試験登録3年以内に心事故発生率が高く，経過が長くなるほど低下していた．登録して10年間心事故発生がなかった225症例のうち，4例でその後心事故発生を認めた．4例は全例で，有症候既往(VF3例，失神1例)と電気生理学的検査陽性(VF誘発あり)であった．

I. はじめに

本研究会は，本邦における Brugada 症候群症例および非 Brugada 型特発性心室細動症例を登録し，そ

Keywords

- Brugada 症候群
- 有症候既往
- 電気生理学的検査
- 長期予後

J-IVFS事務局 (筑波大学医学医療系循環器内科 内)
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

の臨床的特徴や予後に関して調査する前向き多施設研究を行っている．2002年から症例登録が開始されており，今回は①現時点での臨床経過について報告し，さらに本研究登録症例のうち，②長期経過観察(10年以上)した Brugada 症候群患者の予後について報告する．

II. Brugada 症候群登録症例の臨床経過

1. 対象・方法

現在の診断基準であるタイプ1 Brugada 心電図

Prognosis of Brugada Syndrome Cases Registered in J-IVFS and Risk Stratification for Patients with Brugada Syndrome in the Long Term (More than 10 Years)

Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators : Tetsuji Shinohara, Tsukasa Kamakura, Yuki Komatsu, Yoshiyasu Aizawa, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma

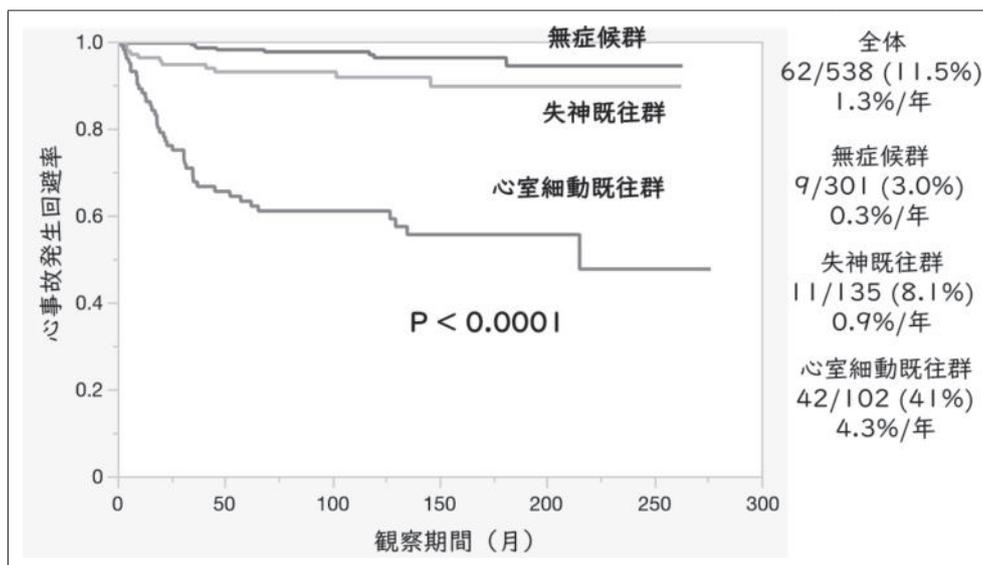


図1 それぞれの Brugada 症候群における心事故発生率



カラー図閲覧

所見を有し、2002年2月から2015年12月までに登録され、1年以上臨床経過(平均 110 ± 70 ヶ月, 中央値 111 ヶ月)が追跡可能であった 538 例(平均年齢 51 ± 14 歳, 男性 510 例)を対象とし、登録後心事故(心臓突然死および心室細動[VF])発生の有無について調査した。内訳は、(1) VF 既往群: 102 症例(平均追跡期間: 89 ± 70 ヶ月)、(2) 失神既往群: 135 症例(平均追跡期間: 109 ± 61 ヶ月)、(3) 無症候群: 301 症例(平均追跡期間: 110 ± 61 ヶ月)であった。

2. 結果

心事故発生率は、全体で 11.5% (1.3%/年)、VF 既往群で 41% (4.3%/年)、失神既往群で 8.1% (0.9%/年)、無症候群で 3.0% (0.3%/年)であった(図1)。

3. 考察

本研究における心事故発生率は、近年の大規模臨床試験とはほぼ同様の結果であった¹⁾。無症候症例では発生率が低いことが示されたが、遅発性の心事故発生を少なからず認めている。今後さらに長期の観

察を行うことで、無症候症例における遅発性致死性不整脈の発生率と危険因子について検討していくことが必要である。

Ⅲ. 長期経過観察(10年以上)した Brugada 症候群患者の予後に関する検討

1. 背景

Brugada 症候群患者の心臓突然死予防に関して有効性が証明された唯一の治療法は、植込み型除細動器(ICD)植込みである²⁾。Brugada 症候群患者の予後については、VF 既往症例は失神既往や無症候の症例と比較して心事故発生率が高いことが報告されている(VF 既往例では年 8~10%、失神既往例では年 0.5~2%、無症候例では年 0~0.5%程度)^{3)・4)}。ICD は、不適切なショック、リードの故障、デバイスの感染など、長期的には合併症の有病率が高いことが示唆されている^{5)・6)}。したがって、すべての Brugada 症候群患者に対する ICD の予防的使用は、現在のところ推奨されておらず、ICD の適応は慎重

に決定されるべきである。

しかし、たとえ致死性不整脈の発生率が低いとされる無症候性 Brugada 症候群患者であっても、VF のために心臓突然死を起こすリスクを無視することはできない⁷⁾。たとえ 10 年間心イベントが起こっていなかった Brugada 症候群患者でも、その後心事故が発症してしまう症例が少なからず存在する。Brugada 症候群患者における心事故発生は、たとえ数十年に 1 回だけの発作出現であったとしても突然死につながるため、遅発性の VF 発生リスクを無視することができない。数年の経過で評価するとリスク因子を見逃してしまう可能性があるかもしれない。今回、本研究登録症例のうち試験登録後 10 年以上追跡可能であった Brugada 症候群患者における長期予後を検討した。

2. 対象と方法

①対象

2002 年 2 月から 2015 年 12 月まで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 538 例の心事故発生率を調査した。このうち登録開始から 10 年以上心事故の発生がなく、かつ観察可能であった Brugada 症候群 225 例 (VF 既往群: 35 例, 失神既往群: 59 例, 無症候群: 131 例) の心事故発生率とリスク因子を検討した。

②心事故の定義

心事故発生の有無を追跡調査し、その平均観察期間から心事故発生率を検討した。心事故の定義は、200 bpm 以上の多形性心室頻拍もしくは VF、および心臓突然死とした。

③心事故リスク因子の検討

性別、年齢、有症候 (VF もしくは失神) の既往、心房細動の有無、タイプ 1 Brugada 心電図の分類 (自然発生型)、心臓突然死の家族歴、下側壁誘導における J 波増高、V₂ 誘導における QRS 幅の延長 (> 90 ms) の有無、Fragmented QRS 所見の有無、加算平均心電図での遅延電位陽性、電気生理学的検査における VF 誘発の有無と心事故発生の関係を検討した。

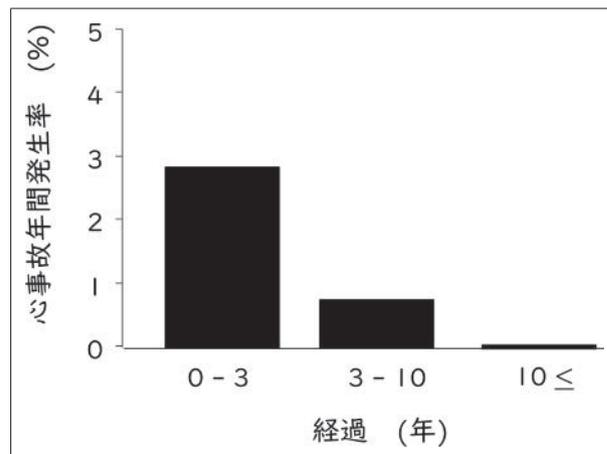


図 2 試験登録から 3 年、3 年から 10 年、10 年以降の追跡期間における心事故の年間発生率

3. 結果

①臨床経過

本研究会に登録された 538 例の予後について、試験登録から 3 年、3 年から 10 年、10 年以降の追跡期間における心事故の年間発生率を図 2 に示す。試験登録 3 年以内に心イベント発生率が高く、経過が長くなるほど低下していた。

②心事故予測因子の検討

登録して 10 年間心イベント発症がなかった 225 症例のうち、4 例 (1.8%) でその後心事故発症を認めた。有症候の既往と心電図における Fragmented QRS 所見を有する割合が心事故発生患者において有意に高かった (表 1)。一方、電気生理学的検査における VF 誘発の有無において、10 年後以降の遅発性心事故発生に有意差を認めなかった。

次に、登録 10 年後以降に心事故が発生した 4 例における臨床、心電図、および電気生理学的所見の特徴を検討した (表 2)。心事故を発生した全例において有症候既往 (VF 3 例, 失神 1 例) と電気生理学的検査の陽性 (VF 誘発) を認めた。つまり、無症候および電気生理学的検査で VF が誘発されなかった Brugada 症候群症例においては、10 年後以降の心事故発生を認めなかった。

表1 試験登録から10年以降における心事故発生と背景因子

	心事故(+) n=4	心事故(-) n=221	P value
性別(男性), n (%)	4(100)	210(95)	0.65
年齢(登録時, 歳)	52±11	51±12	0.89
有症候(VFもしくは失神)の既往, n (%)	4(100)	90(40)	0.017*
心房細動既往および存在, n (%)	0(0)	27(12)	0.46
自然発生タイプ1 Brugada心電図, n (%)	4(100)	131(59)	0.10
心臓突然死の家族歴, n (%)	0(0)	45(20)	0.31
下側壁誘導におけるJ波増高, n (%)	0(0)	26(12)	0.47
V ₂ 誘導におけるQRS幅の延長(>90ms), n(%)	3(75)	135(64)	0.19
Fragmented QRS所見, n (%)	1(25)	7(3)	0.019*
遅延電位陽性, n/N (%)	2/2(100)	126/197(50)	0.42
電気生理学的検査でのVF誘発, n (%)	4(100)	133(74)	0.24
ICD植込み, n (%)	4(100)	154(70)	0.20
観察期間(月)	154±40	162±33	0.51

表2 登録10年後以降に心事故発生した4例における臨床, 心電図および電気生理学的所見の特徴

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
性別(男性)	+	+	+	+
年齢(登録時, 歳)	60	44	64	41
心事故発生年齢(歳)	70	55	76	58
有症候性(VFもしくは失神)の既往	+(VF)	+(VF)	+(syncope)	+(VF)
心房細動の既往および存在	-	-	-	-
自然発生タイプ1 Brugada心電図	+	+	+	+
心臓突然死の家族歴	-	-	-	-
下側壁誘導におけるJ波増高	-	-	-	-
V ₂ 誘導におけるQRS幅の延長(>90ms),	+	-	+	+
Fragmented QRS所見	+	-	-	-
遅延電位陽性	positive	n.a	positive	n.a
電気生理学的検査でのVF誘発	+	+	+	+
ICD植込み	+	+	+	+
観察期間(月)	126	133	144	212

4. 考察

今回, Brugada症候群538例について心事故発生率を解析したところ, 試験登録3年以内に心イベント発生率が高く, 経過が長くなるほど低下していた. 登録して10年間心事故発生がなかった225症例のうち, 4例でその後心事故発生を認め, 全例で有症候既往と電気生理学的検査の陽性所見を認めた.

①心事故発生率の経年変化

本研究において, 心事故の年間発生率は観察期間

が長くなるにつれて減少した. その理由として考えられるのは, Conteら⁶⁾が報告しているように加齢である. 江崎ら⁸⁾によると, 前立腺がんに対するアンドロゲン除去療法はJ波の高さを有意に減少させた. 男性における性ホルモンの加齢に伴う減少は, 外向きのカリウム電流を減少させ, 内向きのカルシウム電流を増加させることで, Brugada症候群患者における加齢に伴う心事故発生率の減少を説明できるかもしれない. また, 鎌倉ら⁹⁾は70歳以上の

Brugada症候群患者における心事故発生に虚血性心疾患が関与していることを報告した。今回の4例のうち、2例は70歳以上の高齢者であった。しかし、この2例では心事故発生における心筋虚血を示す明らかな所見は認めなかった。加齢とBrugada症候群患者における致死性不整脈の発生リスクとの関係を明らかにするためには、さらなる研究が必要である。

②症候性Brugada症候群における遅発性心事故発生リスク

本研究では、有症候既往の有無で遅発性心事故の発生率に有意差があることが確認された。Brugada症候群患者における心事故の大部分は試験登録後3年以内に発生し、10年以上に発生することは稀であった。しかし、少数の患者における心事故発生のリスクを無視すべきではない。本研究では、10年以上の追跡調査後に心事故を認めたすべてのBrugada症候群患者において、VFもしくは失神の既往があった。このことは、症候性のBrugada症候群患者は、たとえ10年以上無症候で経過した後でも、VF再発を経験する可能性があることを意味する。したがって、たとえ高齢で長期間無症状であったとしても、VFや不整脈性失神の既往があるBrugada症候群患者では心事故発生のリスクを常に考慮すべきである。

③Brugada症候群患者のリスク層別化における電気生理学的検査の役割

一部の研究では、電気生理学的検査がリスク層別化のツールとして高い陰性的中率を示すことが示されている¹⁰⁾。しかし、10年を超えるBrugada症候群の予後に対する電気生理学的検査の有用性は十分に評価されていない。本研究において、電気生理学的検査はBrugada症候群患者の長期予後において高い陰性的中率(100%)を示し、電気生理学的検査の結果が長期予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

さらに、無症候性Brugada症候群のうち、登録後10年以上経過して新たに心事故を経験した患者

はいなかった。これらの結果から、電気生理学的検査によってVFが誘発されず、10年間心事故を経験していない無症候性Brugada症候群患者は、新たな致死性不整脈を経験するリスクが極めて低いことが示唆される。鎌倉ら⁹⁾は、70歳までVFのない高齢のBrugada症候群患者においては、VFの発生リスクは非常に低いので、ICDの植込みや交換を避けることができるかもしれないと報告している。しかし、本研究では70歳以上のBrugada症候群患者2例に新たな心事故が発生した。このことから、ICD交換を含めた治療の適応は、年齢よりもむしろ、症状がなく、電気生理学的検査によるVF誘発がないことに基づいて検討されるべきかもしれない。

5. 結語

本研究では、電気生理学的検査によってVFが誘発されず、かつ無症候性のBrugada症候群患者においては、遅発性の致死性不整脈を起こすリスクが極めて低いことが示唆された。

【文 献】

- 1) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al : Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome. Results from the FINGER Brugada syndrome registry. *Circulation*, 2010 ; 121 : 635-643
- 2) Nademanee K, Veerakul G, Mower M, et al : Defibrillator Versus beta-Blockers for Unexplained Death in Thailand (DEBUT) : a randomized clinical trial. *Circulation*, 2003 ; 107 : 2221-2226
- 3) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 495-503
- 4) Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, et al : 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
- 5) Conte G, Sieira J, Ciconte G, et al : Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 65 : 879-888
- 6) Lee S, Li KHC, Zhou J, et al : Outcomes in Brugada Syndrome Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators : Insights From the SGLT2 Registry.

Front Physiol. 2020 ; 11 : 204

- 7) Raju H, Papadakis M, Govindan M, et al. : Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol, 2011 ; 57 : 2340-2345
- 8) Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, et al. : Gender differences in the ST segment : effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone-effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone. Circ J, 2010 ; 74 : 2448-2454
- 9) Kamakura T, Wada M, Nakajima I, et al. : Evaluation of the necessity for cardioverter-defibrillator implantation in elderly patients with Brugada syndrome. Circulation : Arrhythmia Electrophysiol, 2015 ; 8 : 785-791
- 10) Delise P, Allocca G, Marras E, et al. : 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