

Brugada 症候群登録患者の経過報告，および一次予防目的で植込み型除細動器植込みが行われた Brugada 症候群症例におけるリスク層別化の検討

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，一次予防目的で植込み型除細動器 (ICD) 植込みが行われた Brugada 症候群症例におけるリスク層別化の検討について報告する。Brugada 症候群症例における心事故発生率は，全体で 11.5% (1.3%/年)，心室細動既往群で 41% (5.6%/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。今回，一次予防目的で ICD 植込みが行われた失神既往の 104 例と無症候症例 137 例の計 241 例の Brugada 症候群について心事故発生とリスク因子を解析した。平均 120 ヶ月の経過観察において 17 例の心事故発生を認め (年間発生率 0.7%/年)。心事故リスク因子の検討では， V_2 誘導における QRS 幅延長が心事故発生の独立したリスク因子であった。

I. はじめに

本研究は，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

研究である。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する。さらに，本研究登録症例のうち，②一次予防目的で植込み型除細動器 (ICD) 植込みが行われた Brugada 症候群症例におけるリスク層別化について検討した。

Keywords ● Brugada 症候群

● 一次予防目的

● リスク層別化

● QRS 幅延長

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 心電図所見を有し，1 年以上臨床経過が追跡 (平均 106 ± 64 ヶ

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)

A Progress Report on Patients in the Brugada Syndrome Registry and a Study of Risk Stratification in Patients with Brugada Syndrome Receiving Implantable Cardioverter Defibrillators for Primary Prevention

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

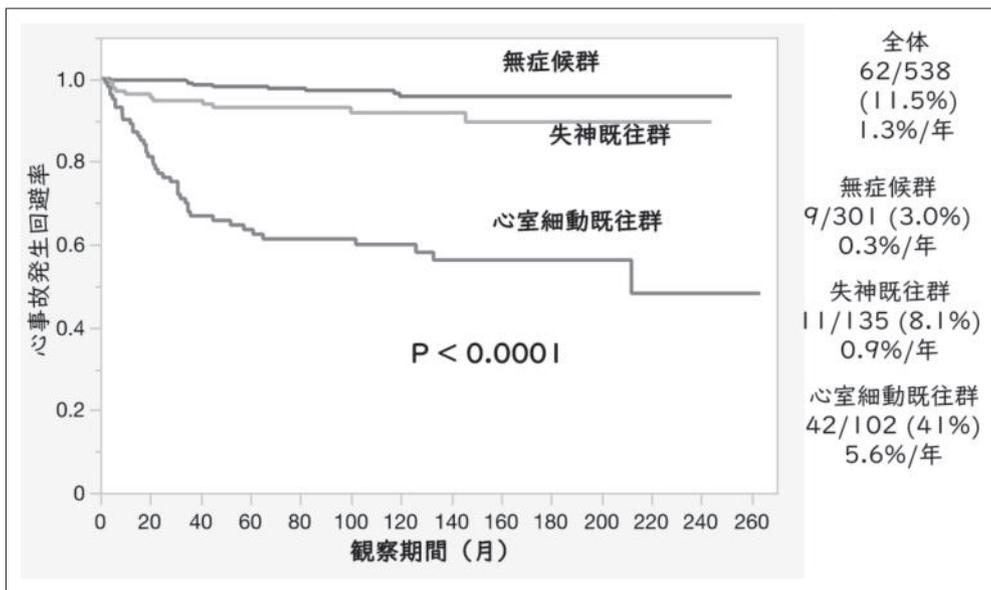


図1 それぞれの Brugada 症候群における心事故発生率



カラー図閲覧

月、中央値 108 ヶ月) 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追跡調査した. 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% (5.6%/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ほぼ同様の結果であった¹⁾. VF 既往の Brugada 症候群症例は, 無症候症例と比較して心事故発生が有意に多く発生しており, ICD 植込みは必

要である. 一方, 無症候症例においても少なからず経過中に心事故が発生しており(9 名), 失神既往および無症候の Brugada 症候群症例については, ICD 植込み適応に関する適切なリスク層別化の必要性が示唆された.

Ⅲ. 一次予防目的で ICD 植込みが行われた Brugada 症候群症例におけるリスク層別化についての検討

1. 背景

Brugada 症候群患者の予後について, VF あるいは心停止のような心イベント既往のある症例は心臓突然死のリスクが高いが, 心イベントの既往がない症例, 特に無症候症例は比較的良好と考えられている^{1), 2)}. しかし, たとえ致死性不整脈の発生率が低くても, 一度 VF が発生してしまうと ICD が植込まれていない場合には心臓突然死を起こしてしまうリスクを無視することはできない³⁾.

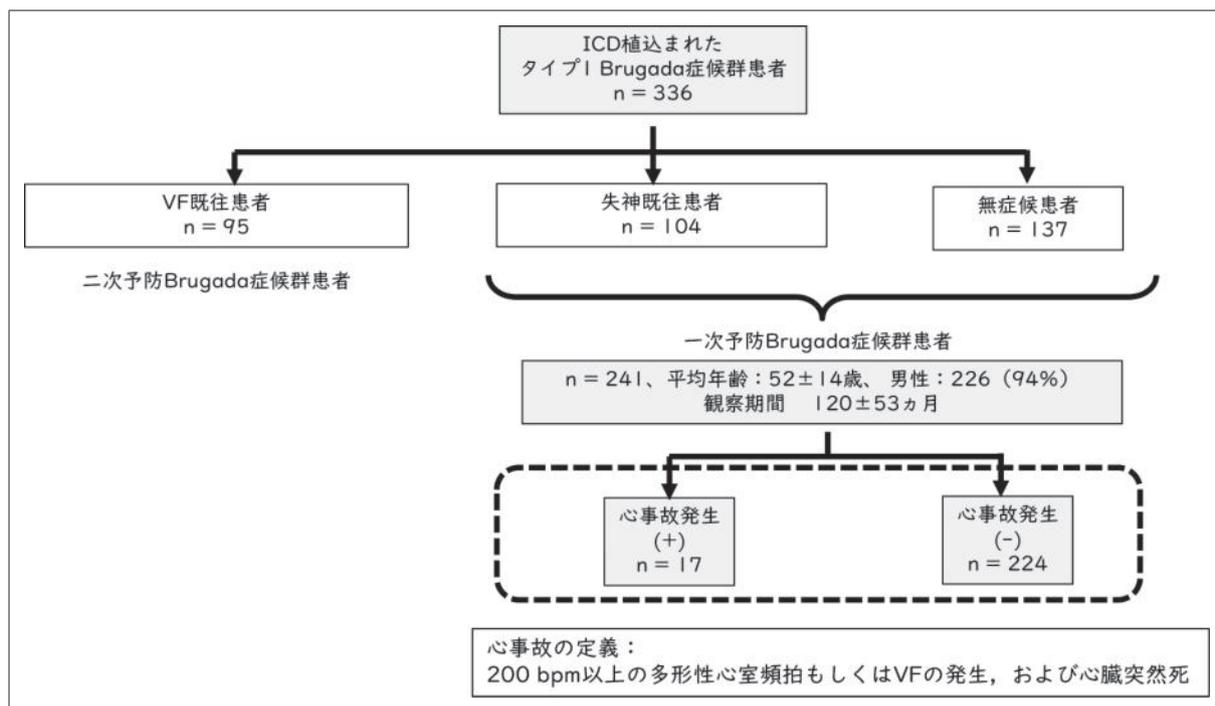


図2 一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群241例の内訳

241例のうち、17例に心事故発生を認めた。

今回本研究登録症例のうち、本研究の登録データを基にして一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群症例におけるリスク層別化について検討した。

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、ICDが植込まれたタイプI Brugada症候群336例のうち、一次予防目的でICD植込みが行われた241例(平均年齢 52 ± 14 歳、男性：226例、失神既往：104例および無症候：137例)の心事故発生率とリスク因子を検討した(図2)。

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の発生、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、心臓突然死の家族歴、心房細動の有無、失神の既往、加算平均心電図での遅延電位、電気生理学的検査でのVF誘発の有無、 V_2 誘導におけるQRS幅延長(> 90 ms)の有無、下側壁誘導でのJ波増高、自然発生タイプI Brugada心電図所見と心事故発生の関係を検討した。

④電気生理学的検査におけるプログラム刺激のプロトコール

本研究における電気生理学的検査のVF誘発試験は、下記の統一プロトコールで行われた。

- (1) 右室心尖部から初めに施行する。600 msの基本周期から開始しS3刺激まで行い、続いて400 msの基本周期でS3刺激まで行う。
- (2) 次に右室流出路から、同様に600 msと400 msの基本周期でS3刺激まで行う。
- (3) 上記で誘発陽性基準を満たさない場合、S4刺激は基本周期600 mで右室心尖部、右室流出路

表 一次予防目的で ICD 植込みが行われた Brugada 症候群におけるリスク因子と心事故発生の関係

| | 心事故(+) (n=17) | 心事故(-) (n=224) | P value | Univariate P value | Multivariate HR | 95%CI | P value |
|---|------------------|-------------------|----------|-----------------------|--------------------|------------------|---------|
| 性別(男性), n (%) | 16(94) | 210(94) | 0.95 | | | | |
| 年齢(登録時, 歳) | 47 ± 12 | 52 ± 14 | 0.10 | 0.115 | | | |
| 心臓突然死の家族歴, n (%) | 3(18) | 69(31) | 0.25 | | | | |
| 心房細動の有無, n (%) | 3(18) | 30(13) | 0.62 | | | | |
| 失神の既往, n (%) | 9(53) | 95(42) | 0.40 | 0.351 | | | |
| 遅延電位陽性, n/N (%) | 10/12(83) | 129/167(77) | 0.62 | 0.578 | | | |
| 電気生理学的検査での VF 誘発, n/N (%) | 12/16(75) | 185/218(85) | 0.30 | 0.618 | | | |
| V ₂ 誘導における QRS 幅延長 (> 90 ms), n (%) | 15(88) | 126(59) | 0.02* | 0.010* | 4.041 | 1.111- 26.004 | 0.032* |
| 下側壁誘導における J波増高, n (%) | 3(18) | 20(9) | 0.24 | 0.327 | | | |
| 自然発生タイプ 1 Brugada 心電図, n (%) | 14(82) | 131(58) | 0.04* | 0.037* | 1.339 | 0.776- 10.658 | 0.136 |
| 観察期間(月) | 50.4 ± 45.9 | 124.9 ± 49.9 | < 0.01** | | | | |

の順で刺激を行い、続いて基本周期 400 ms で右室心尖部、右室流出路の順に刺激を行う。

- (4) 期外刺激は 300 ms までは 20 m ずつ、300 ms 以下では 10 ms ずつ漸減し、最小連結期は 200 ms とする。

具体的には、以下の順序で行う。

- ①右室心尖部(600 ms) S2 → ②右室心尖部(600 ms) S3 →
- ③右室心尖部(400 ms) S2 → ④右室心尖部(400 ms) S3 →
- ⑤右室流出路(600 ms) S2 → ⑥右室流出路(600 ms) S3 →
- ⑦右室流出路(400 ms) S2 → ⑧右室流出路(400 ms) S3 →
- ⑨右室心尖部(600 ms) S4 → ⑩右室流出路(600 ms) S4 →
- ⑪右室心尖部(400 ms) S4 → ⑫右室流出路(400 ms) S4

誘発陽性基準：下記のうちどれか一つでも誘発された場合、陽性とする。

- ① VF、②持続性心室頻拍、③失神もしくは血行動態の破綻を伴う 7 拍以上連続する非持続性心室頻

拍。(ただし、7 拍未満の非持続性心室頻拍でも臨床上ハイリスクと判断される場合、陽性と判断してもよい。)

3. 結果

①臨床経過

一次予防目的で ICD 植込みが行われた 241 例(失神既往：104 例、無症候：137 例)の平均観察期間は 120 ± 53 ヶ月であった。観察期間中の心事故発生は 17 例(年間発生率：0.7% / 年)であった(図 2)。

②心事故予測因子の検討

一次予防目的で ICD 植込みが行われた 241 例において、各リスク因子との関係を心事故発生の有無で 2 群に分け、比較検討した(表)。心事故(+)群において、① V₂ 誘導における QRS 幅延長と②自然発生タイプ 1 Brugada 心電図所見を有意に多く認められた。この 2 つの因子は単変量解析において、心事故発生のリスク因子であった。さらに、多変量解析において① V₂ 誘導における QRS 幅延長は独立したリスク因子であった。電気生理学的検査における VF 誘発については、心事故発生の有無で有意な差は認めなかった。

V₂ 誘導における QRS 幅延長有無の 2 群間で心事

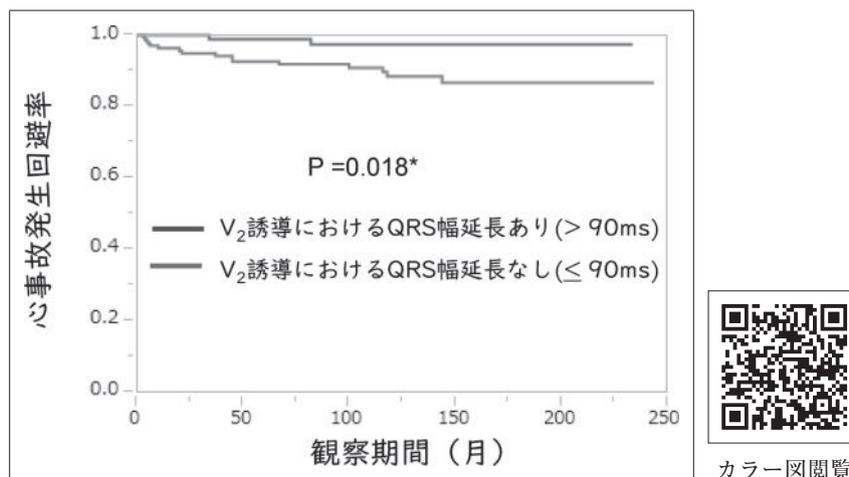


図3 一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群において、V₂誘導におけるQRS幅延長有無による心事故発生率

Kaplan-Meier解析において、V₂誘導におけるQRS幅延長あり群は心事故を有意に多く発生した。

心事故発生のカプランマイヤー解析を行ったところ、V₂誘導におけるQRS幅延長群は延長していない群と比較して、有意に心事故発生率が高かった(図3)。

4. 考察

今回、一次予防目的でICD植込みが行われた失神既往の104例と無症候137例の計241例のBrugada症候群について、心事故発生とリスク因子の関係を解析した。平均120ヵ月の経過観察において17例の心事故発生を認めた(年間発生率:0.7%/年)。心事故発生リスク因子の検討では、V₂誘導におけるQRS幅延長が心事故発生の独立したリスク因子であった。一方、電気生理学的検査におけるVF誘発については、心事故発生の有無で有意な差は認めなかった。

① V₂誘導におけるQRS幅延長によるリスク層別化

Brugada症候群患者の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、ICD植込みである⁴⁾。しかし、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⁾。VFおよび心停止の既往がないBrugada症候群患者においては発生す

る心事故が少ないため、適切にそのリスク層別化を行うことは一般に困難である。Subramanianら⁶⁾は、心停止既往のないBrugada症候群症例のリスク層別化に、4つの因子(自然発生のタイプ1 Brugada心電図、下壁誘導におけるQRS棘波の存在、S波幅延長、Tpeak-Tend間隔延長)を用いた点数化が有効であることを示した。さらに、Sieiraら⁷⁾は長期追跡調査を行い、自然発生のタイプ1 Brugada心電図、心臓突然死の家族歴、電気生理学的検査における誘発性、失神症状の既往、洞結節機能障害、心停止からの蘇生などのリスク因子を組み合わせることでスコア化することによって、Brugada症候群患者の心事故発生リスクをより正確に予測できると提案した。

我々の知る限り、本研究はBrugada症候群に関する大規模臨床研究において、一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群患者における心事故発生のリスク層別化にV₂誘導におけるQRS幅延長所見の有用性を示した最初の研究である。

②電気生理学的検査によるVF誘発性の検討の意義

これまでの研究では、Brugada症候群患者におけ

る電気生理学的検査の予後予測に関して相反する結果が示されている^{1), 8)~10)}。一部の研究では電気生理学的検査は心事故発生のリスク層別化において高い陰性的中率を有することが示されており⁹⁾、Brugada症候群症例に電気生理学的検査を行うことはICD植込み適応を決定することに有用であるとしている。一方、PRELUDE研究¹⁰⁾では、電気生理学的検査による心室不整脈の誘発は心事故発生の予測因子ではなかったと報告している。また、FINGERレジストリ研究¹⁾においても、多変量解析で無症候性Brugada症候群症例の電気生理学的検査は心事故発生の独立した予測因子ではなかったことを報告している。本研究においては、後者の研究報告と同様に、電気生理学的検査におけるVF誘発については、心事故発生の有無で有意な差は認めなかった。しかし、電気生理学的検査は高い陰性的中率を有していることから、今回の我々の結果から、その有用性を決して否定するものではない。Brugada症候群患者におけるリスク層別化において、電気生理学的検査を今後どのように活用するかについては、さらなる検討が必要である。

③ VFおよび心停止の既往がないBrugada症候群患者におけるリスク層別化の重要性

本研究において、一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群患者における心事故発生率は稀であった(0.7%/年)。心事故発生が突然死を引き起こすことから、VFおよび心停止の既往がないBrugada症候群患者の心事故発生リスクを過小評価することがあってはならない。Viskinら¹¹⁾は、ICD植込み術はときに重篤な合併症が起こすことから、必要な患者には皮下植込み型ICDの活用やキニジンなどの薬物治療による代用療法を提案している。心事故発生率が稀な症例における長期間の不整脈発生リスクを適切に推定することは容易ではなく、VFおよび心停止の既往がないBrugada症候群症例のリスク層別化には、さらに多くの症例に対して長期間の観察を行って検討する必要がある。

5. 結論

本研究では、VFあるいは心停止の既往がなく、一次予防目的でICD植込みが行われたBrugada症候群において、V₂誘導におけるQRS幅延長の有無がリスク評価に有用であることが示唆された。

〔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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 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) Subramanian M, Prabhu MA, Rai M, et al. : A novel prediction model for risk stratification in patients with a type 1 Brugada ECG pattern. *J Electrocardiol*, 2019 ; 55 : 65-71
- 7) Sieira J, Conte G, Ciconte G, et al. : A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *Eur Heart J*, 2017 ; 38 : 1756 ~ 1763
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. : Risk stratification in Brugada syndrome : Results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimulation

preDICTive valuE) registry. J Am Coll Cardiol. 2012 ;
59 : 37-45

11) Viskin S, Rogowski O : Asymptomatic Brugada

syndrome : a cardiac ticking time-bomb? Europace,
2007 ; 9 : 707-710