

本邦におけるガイドライン改訂に伴う植込み型除細動器植込み適応の変化を踏まえた Brugada 症候群への一次予防目的の植込み型除細動器植込み後の長期フォローアップ結果

水沼吉章 北條林太郎 本間正直 横関文弥
三浦麻利衣 砂川昌隆 津野 航 佐々木高史
山岡広一郎 鯨岡裕史 新井智之 吉田精孝
笠野健介 高橋正雄 土山高明 深水誠二

Brugada 症候群による突然死の一次予防目的では、植込み時に植込み型除細動器(ICD)適応とされたが、現行のガイドラインでは適応外となる症例が存在する。Brugada 症候群の一次予防として経静脈的植込み型除細動器(TV-ICD)と皮下植込み型除細動器(S-ICD)の植込みを行った患者における長期フォローアップの結果を検討すること、ガイドラインの改訂に伴う Brugada 症候群の一次予防目的の ICD 植込み class 分類の変化とそれぞれの患者群の ICD の適切作動、不適切作動について検討することを目的とした。Brugada 症候群への突然死への一次予防目的に ICD 植込みが行われた 66 例を対象とした。総数 66 例のうち、TV-ICD 群は 59 例、S-ICD 群は 7 例であった。長期フォローアップの結果は、適切作動については TV-ICD 群で 3 例(5.1%)認められ、デバイス関連合併症については TV-ICD 群のみで認められた。ガイドライン改訂により適応外になる患者が一定数認められた。適切作動があった 3 例は class 分類変更はなかったが、不適切ショック作動を生じた 13 例は適応外に変更となった患者を認めた。ガイドラインの改訂に伴い、一次予防の適応外になった Brugada 症候群患者においては、ICD 治療の継続について議論の余地があると考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 一次予防
- 経静脈的植込み型除細動器
- 皮下植込み型除細動器

東京都立広尾病院循環器科
(〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2丁目34-10)

I. はじめに

Brugada 症候群による突然死(SCD)の一次予防目的には、経静脈的植込み型除細動器(TV-ICD)が用いられてきた。若年での植込みで長期間の留置となるため、リード断線やデバイス感染などのデバイス関連合併症を起こすことが報告されている¹⁾。一

Transition of Guideline and Long-term Follow-up Study in Patients with Brugada Syndrome and Implantable Cardioverter Defibrillators Implantation for Primary Prevention of Sudden Cardiac Death

Yoshiaki Mizunuma, Rintaro Hojo, Masanao Homma, Fumiya Yokozeki, Marie Miura, Masataka Sunagawa, Wataru Tsuno, Takafumi Sasaki, Koichiro Yamaoka, Hirofumi Kujiraoka, Tomoyuki Arai, Kiyotaka Yoshida, Kensuke Kasano, Masao Takahashi, Takaaki Tsuchiyama, Seiji Fukamizu

表 1 2007年, 2018年における日本循環器学会(JCS)ガイドラインにおける Brugada症候群への一次予防目的の植込み型除細動器(ICD)植込み適応

	2007 JCSガイドライン	2018 JCSガイドライン
Class II a	・タイプ1心電図(薬剤負荷・1肋間以上の心電図記録で認めたものを含む)を有する症例で2つ以上の失神/突然死の家族歴/VFの誘発.	・自然発生タイプ1心電図で不整脈原性失神あるいは夜間の苦悶様呼吸を有する症例 ・自然発生タイプ1心電図と原因不明の失神があり2連期外刺激以下のプログラム心室刺激でVFが誘発される症例.
Class II b	・タイプ1心電図(薬剤負荷・1肋間以上の心電図記録で認めたものを含む)を有する症例で1つの失神/突然死の家族歴/VFの誘発.	・自然発生タイプ1心電図で無症候性であっても考慮すべきその他の臨床所見(年齢, 性別, 家族歴など), その他の心電図異常所見(J波など), あるいはSCN5A遺伝子変異を有し, 2連期外刺激以下のプログラム心室刺激でVFが誘発される症例.

方, 皮下植込み型除細動器(S-ICD)が2016年より本邦でも承認され, デバイス関連合併症が減少する可能性が示唆されている. また, 両デバイス共に不適切作動の減少は解決すべき課題である.

Brugada症候群の一次予防目的のICD植込み適応に関しては, 2007年ガイドライン「日本循環器学会(JCS)ガイドライン2007」から2018年ガイドライン「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン2017」²⁾の改訂に伴い, 植込みに必要な条件が厳格化された(表1). これにより, 植込み時にICD適応とされたが, 現行のガイドラインでは適応外となる症例が一定数いるのが現状であり, それらの症例のICD作動に関する詳細な報告は少ない.

II. 目 的

本研究は, 当院でBrugada症候群の一次予防としてTV-ICDとS-ICDの植込みを行った患者におけるICD作動およびデバイス関連合併症に関する長期フォローアップについて, また, ガイドラインの改訂に伴うBrugada症候群の一次予防目的のICD植込みclass分類の変化と, それぞれの患者群のICDの適切作動, 不適切作動について検討することを目的とする.

III. 方 法

1. 患者選択と診断基準

1999年1月から2021年12月までに, 当院でBrugada症候群患者におけるSCDの一次予防目的にICD植込みを行われた66例を対象とした単施設後ろ向き研究を行った. 2016年からは, 術前のスクリーニング検査にて1誘導以上使用可能であり, ペーシング機能が不要と判断した場合は, TV-ICDではなくS-ICDを選択して植込みを行った. 適切作動と不適切作動を含む植込み後のデバイス関連合併症や, リコールICD, リコールリードの数を測定した. また, 1999年1月から2018年5月のJCSガイドライン改訂までに, Brugada症候群の一次予防目的にICD植込みを行った59例の患者について検討した. ICD植込み時のclass分類(2007年以前のICD植込み患者は2007年ガイドラインのclass分類を適応)と現時点のガイドライン(「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン2017」)のclass分類の変化と, それぞれの患者群におけるICD適切作動や, 重篤な植込み関連合併症である不適切作動について検討した(図1). 本研究におけるBrugada症候群の診断基準としては, 2002年に発表されたBrugada症候群のコンセンサスレポートの診断基準を用い

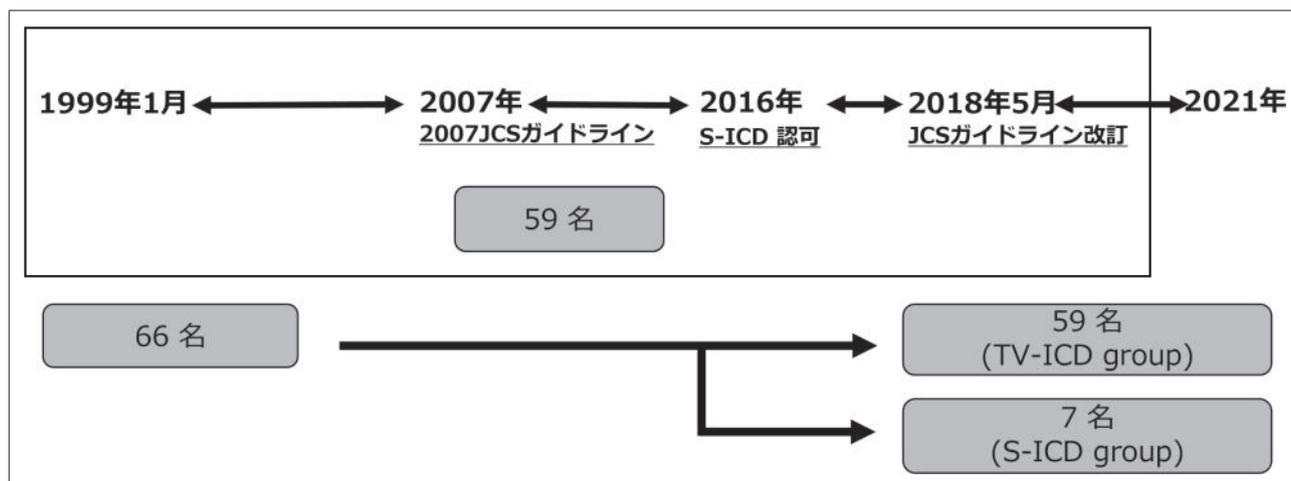


図1 当院における植込み型除細動器(ICD)植込み後の長期フォローアップ群の振り分けのフローチャートと2018年日本循環器学会(JCS)ガイドラインの改訂前の患者群のフローチャート

JCS：日本循環器学会(Japanese Circulation Society)，TV-ICD：経静脈的植込み型除細動器，S-ICD：皮下植込み型除細動器

た³⁾。Brugada症候群の診断基準としては、1つ以上の $V_1 \sim V_3$ 誘導に自然発生タイプ1心電図が出現する場合、もしくはタイプ2とタイプ3(saddle back型)心電図で薬物負荷によりタイプ1心電図に変化する場合で、心室細動(VF)、多形性心室頻拍、突然死の家族歴(45歳未満)、家族におけるcoved型心電図、電気生理学的誘発性のVF、失神、夜間の興奮性呼吸のうち1つ以上を有する場合とした。

ガイドラインのclass適応については、2007年以前はJCSガイドライン2007を適用し、class II aはBrugada型心電図coved型(薬剤負荷・1肋間以上の心電図記録で認めたものを含む)を有する症例で失神/突然死の家族歴/VFの誘発のうち2つ以上有するもの、class II bはBrugada型心電図coved型(薬剤負荷・1肋間以上の心電図記録で認めたものを含む)を有する症例で失神、突然死の家族歴、VFの誘発のうち1つを有するものとした。2018年ガイドライン改訂以降からは、class II aは①自然発生タイプ1心電図で不整脈原性失神あるいは夜間の苦悶様呼吸を有する症例、もしくは②自然発生タイプ1心電図と原因不明の失神があり、2連期外刺激以下のプログラム心室刺激でVFが誘発される症例とした。class II bは自然発生タイプ1心電図で無症

候性であっても、考慮すべきその他の臨床所見(年齢、性別、家族歴など)やその他の心電図異常所見(J波など)、あるいはSCN5A遺伝子変異を有し、2連期外刺激以下のプログラム心室刺激でVFが誘発される症例とした。

2. フォローアップと不整脈イベント

患者は3ヵ月から6ヵ月毎の定期外来および作動時の受診でICDチェックを行い、不整脈イベントを検出した。

3. 統計分析

すべての統計解析は、R(The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)のグラフィカル・ユーザー・インターフェースであるEZR(自治医科大学附属埼玉医療センター、日本)を用いて行った。連続変数についてはスチューデントのt検定、名義変数についてはFisherの正確検定を用いて検定した。

IV. 結 果

1. 患者背景と全体のイベント発生率

総数66例のうち、TV-ICD群は59例、S-ICD群は7例であった。患者背景にはフォローアップ期間中はTV-ICD群が長期間であったが、それ以外に2群

表2 植込み型除細動器 (TV-ICD) 群および皮下植込み型除細動器 (S-ICD) 群の患者背景

	TV-ICD (n = 59)	S-ICD (n = 7)	P Value
植込み時年齢(歳)	51.6 ± 13.7	41.3 ± 13.3	0.064
男性(%)	56 (94.9%)	7 (100%)	1
フォローアップ期間(月)	155.2 ± 67.5	38.2 ± 21.0	< 0.001
失神(%)	18 (30.5%)	2 (28.6%)	1
自然発生タイプ1心電図(%)	35 (59.3%)	5 (71.5%)	0.695
薬剤誘発性タイプ1心電図(%)	24 (40.7%)	2 (28.6%)	0.695
突然死の家族歴(%)	24 (40.7%)	3 (42.9%)	1
心室遅延電位陽性(%)	49 (83.1%)	4 (57.1%)	0.131
冠攣縮性狭心症(%)	10 (16.9%)	0	0.584
徐脈性不整脈(%)	2 (3.4%)	1 (14.3%)	0.290
左室駆出率(%)	64.9 ± 6.85	70.9 ± 5.9	0.036
心房細動(%)	10 (16.9%)	2 (28.6%)	0.602
発作性上室性頻拍(%)	6 (10.2%)	0	1
心室頻拍(%)	1 (1.7%)	0	1

間に有意差は認められなかった(表2)。長期フォローアップの結果としては、TV-ICD群では平均フォローアップ期間 155.2 ヶ月で VF への適切作動については TV-ICD 群で 3 例 (5.1%)、年率 0.2% 認められ、適切作動までの平均月数は 20.1 ヶ月であった。S-ICD 群では平均フォローアップ期間 38.2 ヶ月において、適切作動は認められなかった。また、デバイス関連合併症については、TV-ICD 群では不適切ショック作動 13 例 (22.0%)、不適切 antitachycardia pacing (ATP) 2 例 (3.4%)、リード機能不全 11 例 (18.6%)、リコールリード (Sprint Fidelis 4 例)、感染 4 例 (6.8%)、血腫 1 例 (1.7%)、気胸 1 例 (1.7%)、上大静脈症候群 1 例 (1.7%)、ICD 本体のリコール 1 例 (St. Jude Medical, fortify Assura) (1.7%) などが認められた(表3)。

2. 2018年ガイドライン以前の ICD 植込みの患者群の class 分類の再定義

2018年5月以前に ICD 植込みを行った総数 59 例の患者は、植込み時の 2007年 JCS ガイドラインでは class II a が 35 例、class II b が 23 例、class III が 1 例であったが、2018年 JCS ガイドラインで適応の再定義を行うと、class II a が 20 例、class II b が 19 例、class III が 20 例と適応外になった患者が大幅に増加

した。新たに現行の 2018年 JCS ガイドラインで class III となった 19 例は、class II a が 7 例、class II b が 12 例であり、その内訳は 2 例が自然発生タイプ 1 心電図を有したが、2 連期外刺激以上のプログラム心室刺激での VF 誘発を要し、その他の危険因子を認めず適応外となった。大多数の 17 例は自然発生タイプ 1 心電図を認めず、薬物負荷でのタイプ 1 心電図の出現があり、危険因子や VF 誘発も認めていたが、自然発生タイプ 1 心電図の条件を満たさず適応外となった。

また、VF を起こし適切なショック作動を受けた 3 例は日本循環器学会ガイドラインでの class 分類変更がなく、それぞれ class II a が 2 例、class II b が 1 例のまま推移した(図2)。また、不適切ショック作動を受けた患者は、TV-ICD 群で総数 13 例認められ、2007年ガイドラインにおいては class II a が 8 例、class II b が 5 例、class III が 0 例であったが、2018年ガイドラインにおいては class II a が 5 例、class II b が 4 例、class III が 4 例となり、不適切ショック作動患者はガイドライン改訂により適応外に変更となった患者が増加した(図3)。不適切作動の内訳は、心房細動や心房粗動など上室不整脈が 10 例、洞性頻脈が 1 例、T wave over sensing が 1 例、

表3 長期フォローアップの結果(適切作動, 不適切作動, デバイス関連合併症, リコール機種等)

	TV-ICD (n = 59)	S-ICD (n = 7)	P value
適切作動(%)	3(5.1%)	0	1
適切作動までの期間(月)	20.1 ± 5.0	—	—
不適切ショック作動(%)	13(22.0%)	0	0.329
不適切 ATP 作動(%)	2(3.4%)	—	—
感染(%)	4(6.8%)	0	1
血腫(%)	1(1.7%)	0	1
気胸(%)	1(1.7%)	0	1
上大静脈症候群(%)	1(1.7%)	0	1
リード機能不全(%)	11(18.6%)	0	0.591
リコールリード(Sprint Fidelis)	4(6.8%)	—	—
(Riata)	0(0%)	—	—
ICD → S-ICD への交換(%)	3(5.1%)	—	—
リコール ICD (%)	1(1.7%)	—	—
(St. Jude Medical, fortify Assura)			

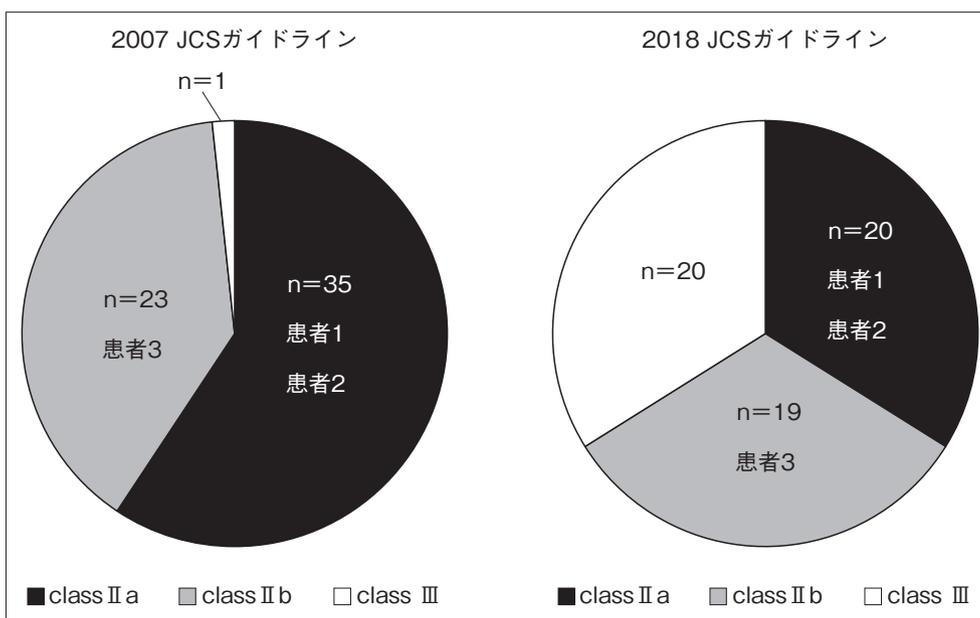


図2 2018年5月以前に植込みを行った患者群の日本循環器学会(JCS)ガイドライン改訂に伴う class 分類の変遷と適切作動患者の変化

1999年1月から2018年5月のガイドライン改訂までの植込み型除細動器(ICD)植込み時の class 分類(2007年以前の ICD 植込み患者は日本循環器学会(JCS)ガイドライン 2007の class 分類を適応)と現時点のガイドライン(「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン 2017」)の class 分類の変化と, 心室細動(VF)への適切作動患者の class 分類の変化を確認した. 2018年の JCS ガイドライン改訂に伴い, class III に変更となった人数は増加した. VF への適切作動患者 3 名は患者 1, 患者 2 がそれぞれ class II a, 患者 3 が class II b で class 分類の変化は認められなかった.

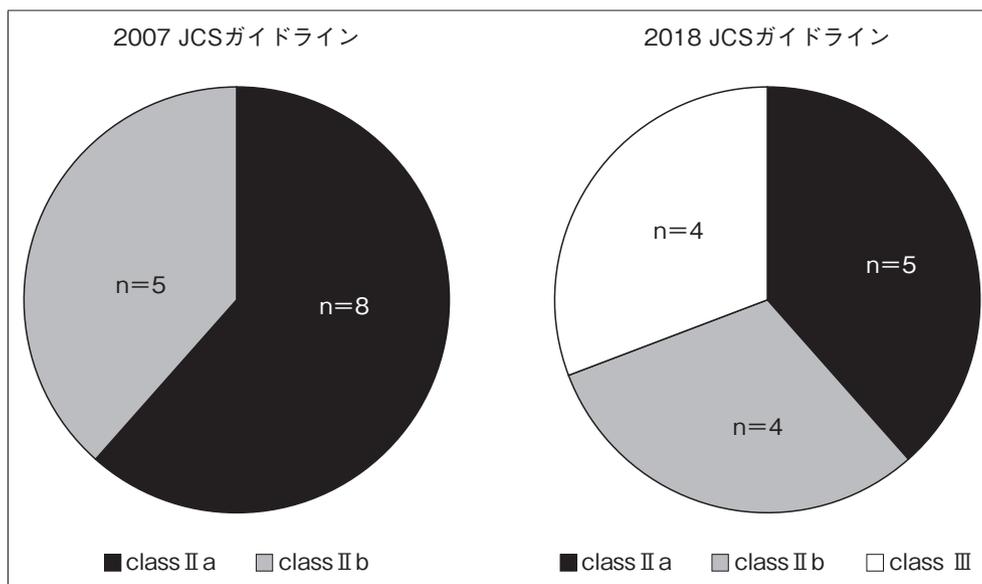


図3 2018年3月以前に植込み型除細動器(ICD)植込み患者群における日本循環器学会(JCS)ガイドライン改訂に伴う不適切作動患者のclass分類の変化

2018年JCSガイドライン改訂以前に不適切ショック作動を受けた患者は、経静脈的植込み型除細動器(TV-ICD)群で総数13例認められたが、2007年ガイドライン(日本循環器学会ガイドライン2007)においてはclass II aが8例、class II bが5例、class IIIが0例であったが、2018年ガイドライン(「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン2017」)においてはclass II aが5例、class II bが4例、class IIIが4例となり、不適切ショック作動患者はガイドライン改訂により適応外に変更となった患者が増加した。

リード機能不全によるノイズオーバーセンシングが1例であった。

V. 考 察

1. TV-ICD, S-ICDのデバイス関連合併症について

長期フォローアップでは、TV-ICDのデバイス関連合併症が頻繁に観察されたMedtronic社のリード(Splint Fidelis)がFDA(米国食品医薬品局)のクラスIリコールを受けたことはよく知られており⁴⁾、本研究でもリコールリードに関連したリード機能不全の症例もあった。過去の報告によると、ICD適応患者の長期フォローアップの結果として、S-ICD群ではTV-ICD群に比べてリード関連の合併症が有意に少なかったことが報告されている⁵⁾。

Brugada症候群の一次予防として、S-ICDの植込みが近年推奨されつつある。Giustettoらは、Brugada症候群患者は心房細動や心房粗動などの合併も多い

と報告しており⁶⁾、経静脈的リードによる不整脈鑑別機能やATPによる不整脈治療などを要する場合はTV-ICDが推奨される例もある。

2. 長期フォローアップにおけるVF発症のリスク因子について

岡村らによるBrugada症候群への一次予防目的の長期フォローアップの検討では、1996年から2012年までに岡山大学医学部附属病院または国立循環器病研究センターの2施設で心停止の既往歴のないタイプ1Brugada心電図の患者で、ICD植込みにおいて合計218人の患者(211人の男性、46±13歳)において、平均78ヵ月のフォローアップ期間中に26人の患者(12%)が不整脈イベントを発症したと報告している。Kaplan-Meier解析では、失神、またはプログラム刺激によるVF誘発のそれぞれを持つ患者は、より頻繁に不整脈イベントを認め、多変量解析では、自然発生タイプ1心電図と失神は不整脈イベ

ントの独立した予測因子であったとしている。3つの危険因子(自然発生タイプ1心電図, 失神, プログラム刺激によるVF誘発)の数に従って患者を分類すると, 2つまたは3つの危険因子を持つ患者は, 0または1のリスク因子を持つ患者よりも頻繁に不整脈イベントを経験していた⁷⁾。

本研究における適切作動を生じた3例については, class II a (自然発生タイプ1心電図と失神歴を有する患者)が2例と, class II b [自然発生タイプ1心電図とプログラム刺激(2連)でのVF誘発を有する患者]の1例が認められ, いずれもVF発症のリスク因子を有していた。

3. ESCガイドラインの適応変化について

ヨーロッパ心臓病学会(ESC)ガイドラインでのSCD一次予防目的でのBrugada症候群患者へのICD植込みの適応は, 2015年ESCガイドラインではclass II aは自然発生タイプ1心電図パターンを有し, 失神の既往がある患者, class II bはBrugada症候群と診断された患者で, 電気生理学的検査において, 2連または3連期外刺激のプログラム刺激でVFを発症した場合とされている⁸⁾。2022年ESCガイドラインではclass II aはタイプ1Brugada心電図で不整脈性失神のある患者とされており, class II bは選択されたBrugada症候群患者に対して2連期外刺激以下のプログラム心室刺激でVFが誘発された患者とされている⁹⁾。ESCガイドラインにおいても, 一次予防目的のICD植込みの条件がリスク因子を層別化の上で厳格に改訂されていることがわかる。

4. 本研究におけるガイドライン適応変化と適切作動, 不適切作動について

JCSガイドラインの改訂により, タイプ1心電図が薬剤負荷や1肋間上で出現のものを含まなくなったことや, 不整脈原性の失神に変更となったこと, また電気生理学的検査でのプログラム心室期外刺激が2連以下になったことなどでリスク因子の層別化がなされ, 一次予防目的のICD植込みがより厳格となった。2007年JCSガイドラインでclass II aま

たはclass II bであった患者において, 2018年JCSガイドライン改訂によりclass IIIの適応外となった患者の今後の対応については, 議論の余地がある。今回の報告では, 適応外になった患者においては適切なショック作動を要した患者はおらず, 不適切なショック作動のみが観察された。本研究においてその対応としては, 上室不整脈へはVF zoneの引き上げなど設定変更に加えて, 大多数がカテーテルアブレーションを実施した。洞性頻脈へはVF zoneの引き上げの設定変更, T wave oversensingへはVF zoneの引き上げやR波の感度上昇を行った。リード機能不全へは, 経静脈的リード抜去に加えてS-ICDへの交換を行った。なお, ICD抜去のみを行い, 再植込みを実施せずICD治療の継続をしない例については当院では認められなかった。Brugada症候群で一次予防目的のICD植込み後の患者においては, 適応外になった患者へのICD治療の継続については議論の余地があると思われる。

5. 本研究の限界

本研究においては, 単施設のみの後ろ向き研究であり, この研究の患者数は少なかった。また, 2007年以前の一次予防目的のICD植込み適応のガイドライン確立以前の, ICD植込みについては臨床経過やその時点でのリスク評価に基づいてICD植込みが行われたことなどが挙げられる。

VI. 結 語

Brugada症候群に対する一次予防でのICD植込みでは, TV-ICD患者で高率にデバイス関連合併症が観察された。JCSガイドラインの改訂に伴い, 一次予防植込みの適応外に変更となった患者においては, 適切作動は認められず, 不適切作動は一定数認められた。一次予防目的のICD植込み後は, 植込み時点でのガイドライン適応と現時点でのガイドライン適応を考慮し, 適切作動や不適切作動の臨床的背景などから, ICD治療の継続について都度検討する必要があると考えられた。

利益相反・研究財源

なお、本論文について、開示すべき利益相反事項はない。

〔文 献〕

- 1) Hernandez-Ojeda J, Arbelo E, Borrás R, et al. : Patients With Brugada Syndrome and Implanted Cardioverter-Defibrillators : Long-Term Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*, 2017 ; 70 : 1991-2002
- 2) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本不整脈心電学会, Guidelines for Diagnosis and Management of Inherited Arrhythmias (JCS 2017). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_d.pdf (2025年1月閲覧)
- 3) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. : proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1648-1654
- 4) Liu J, Brumberg G, Rattan R, et al. : Class I recall of de-fibrillator leads : a comparison of the Sprint Fidelis and Riata families. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 1251-1255
- 5) Knops RE, Peplinkhuizen S, Delnoy PPHM, et al. : Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD : a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J*, 2022 ; 43 : 4872-4883
- 6) Giustetto C, Cerrato N, Gribaudo E, et al. : Atrial fibrillation in a large population with Brugada electrocardiographic pattern : prevalence, management, and correlation with prognosis. *Heart Rhythm*, 2014 ; 11 : 259-265
- 7) Okamura H, Kamakura T, Morita H, et al. : Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest - prognostic value of combined risk factors. *Circ J*, 2015 ; 79 : 310-317
- 8) Silvia G Priori, Carina Blomström-Lundqvist, Andrea Mazzanti, et al. : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), *European Heart Journal*, 2015 ; 36 : 2793-2867
- 9) Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. : 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*, 2022 ; 43 : 3997-4126