

Introduction

Atrial fibrillation (AF) is a common arrhythmia associated with increased mortality and morbidity.^{1–3} Antiarrhythmic drugs currently available have limited efficacy in the prevention of AF recurrence, and provide no substantial benefits in the prognosis of AF patients.^{4,5} An approach emerging from the experimental evidence is the pharmacological modification of electrical and structural remodelling of atria. Certain neurohumoral elements, including the rennin–angiotensin system (RAS), have attracted the increased attention of cardiologists as the therapeutic target.^{6–12} However, a recent large randomized trial, the GISSI-AF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation) study,¹³ has demonstrated that treatment with valsartan was not associated with a reduction in the time to AF recurrence, making the issue more controversial.

More than half of AF patients are known to have hypertension as a co-morbid condition,^{14,15} and we frequently encounter a clinical question: Which anti-hypertensive drug should be selected for lowering blood pressure (BP) in patients with AF and hypertension? This question proves to be particularly annoying in the treatment of hypertension with frequent paroxysmal AF. We conducted the J-RHYTHM II study¹⁶ to assess the potential benefit of BP control by RAS inhibition with candesartan in patients with both hypertension and paroxysmal AF when compared with that by the conventional calcium channel blocker (CCB), amlodipine.

Methods

Study design

The rationale and the design of this study have been described previously.¹⁶ The J-RHYTHM II study was a prospective, multicentre, randomized, and open-label trial. It was designed and supervised by the Japanese Society of Electrocardiology, and financially supported by the Japanese Heart Foundation. The study protocol was approved by the ethics committee at each participating hospital.

Patients

Patients entering this study needed to meet both of the following criteria: (i) a history of paroxysmal AF within 6 months, and (ii) hypertension, defined as a systolic BP ≥ 140 mmHg and/or a diastolic BP ≥ 90 mmHg, or requiring any hypertension treatment at enrolment. Paroxysmal AF should be an episode with spontaneous termination within 7 days, which was demonstrated on electrocardiograms (ECG) taken within 6 months before enrolment. The exclusion criteria were (i) a history of angina pectoris, (ii) persistent AF with a duration longer than 1 week and permanent AF, (iii) AF that has occurred within 1 month from the onset of myocardial infarction, (iv) transient AF associated with cardiac surgery, (v) contraindication for anticoagulation therapy, (vi) pregnancy or the possibility of pregnancy, and breast feeding, (vii) patient age of 18 or under, and (viii) a judgment by the attending physician that patient participation would be inappropriate. All patients had to have been on a stable regimen of treatment for paroxysmal AF and for any underlying cardiovascular disorders for at least 1 month prior to enrolment. Patients were allowed to continue all previously prescribed treatments and had to provide written informed consent before enrolment.

Observation period, randomization, and treatment

During the first month (4 weeks) after enrolment, the treatment of AF and hypertension was continued without any changes from that prior to entering the study in order to evaluate the baseline data of the patient, including echocardiography and quality-of-life (QOL) assessment by AF-specific QOL questionnaires (AFQLQ).¹⁷ Each patient was provided with a transtelephonic monitoring (TTM) device and was requested to transmit ECG records (for 30 s at least once a day at a predetermined time) and any arrhythmia-related symptoms every day to a central service under contract for the study (Nihon Kohden, Tokyo).

After this 1 month observation period, the patients were randomly assigned to either a candesartan or an amlodipine group by means of a computerized randomization system based on stratification according to age, sex, BP during the observation period, existence of structural heart diseases and regular use of any antiarrhythmic drugs. After randomization, the assigned therapy was initiated in an open-label fashion and continued throughout the whole follow-up period for a maximum of 12 months.

In the candesartan group, candesartan was prescribed with an initial dose of 4–8 mg/day (maximal dose 12 mg/day), and the use of any dihydropyridine CCB or RAS inhibitors other than candesartan was prohibited during the study. In the amlodipine group, amlodipine was prescribed with an initial dose of 2.5 mg/day (maximal dose 5 mg/day), and the use of any RAS inhibitors or CCB other than amlodipine was prohibited. The target BP was set at 130/85 mmHg in both groups. When the BP did not reach the target level irrespective of the maximal dose of the assigned drug, other anti-hypertensive drugs including diuretics, β -blockers and α -blockers could be used. Antithrombotic therapy was to be continued during the study according to the Japanese Guidelines. Antiarrhythmic drugs available were limited to several class I drugs (disopyramide, procainamide, quinidine, aprindine, pilsicainide, propafenone, and cibenzoline), and the attending physicians could select or change according to their clinical judgment for each patient.

During follow-up, the attending physicians were also to record BP every month, and the patients were requested to send daily and symptom-driven TTM. The dosages and kinds of all the anti-hypertensive drugs and antiarrhythmic drugs used during this period were recorded for each patient. Echocardiography and AFQLQ assessment were performed at the end of the follow-up period.

Endpoints

The primary endpoint was the difference in the frequency (days/month) of AF (symptomatic and asymptomatic) recorded on TTM between the observation period and the final month of the follow-up. The secondary endpoints were (i) cardiovascular events, which included cardiac death, myocardial infarction, cerebral infarction, and congestive heart failure or major bleeding requiring hospitalization, (ii) the progression of paroxysmal AF into persistent AF lasting for longer than 7 days, and/or requiring electrical conversion, (iii) left atrial dimension in echocardiography, and (iv) QOL assessed by the AFQLQ.

Statistical analysis

The estimated sample size was based on our estimate of the primary endpoint difference that the frequency of paroxysmal AF is to be lower by 25% in the candesartan group than in the amlodipine group. For a study to have 80% power to detect this difference, there would have to be 240 cases (120 per group) analysed. Our

target sample size of 376 patients (188 per group) was drawn by adjusting for our estimates of losses through the follow-up being 20% and data loss due to technical errors in sending TTM being 20%.

The primary analysis was the difference between the two groups in the number of days with TTM-recorded AF, which was an unadjusted intention-to-treat comparison using the unpaired Student's *t*-test. Transtelephonic monitoring was overviewed and diagnosed in a blind manner by a TTM diagnosis committee. For each month, patients with uninterpretable ECG on TTM due to artefacts were excluded from the analysis. Inter-group differences in the occurrence of cardiovascular events and development of persistent AF were analysed by the χ^2 test. Inter-group differences in left atrial dimension were assayed by the unpaired Student's *t*-test. Differences between groups and over time in the absolute values of BP were investigated by repeated ANOVA. Secondary endpoint questionnaire results were collected for each group, and any changes from the baseline value were compared between groups by the unpaired Student's *t*-test. Patient background factors and other observation items were aggregated by group, and any inter-group differences were analysed by methods corresponding to the nature of the data. Data were expressed as mean \pm SD, and statistical significance was set at $P < 0.05$.

Role of the funding source

The funding source had no role in the study design, data collection, analysis and interpretation, or the writing of the report.

Results

Patients and follow-up

From September 2006 through August 2008, 326 patients were enrolled at 48 centres throughout Japan; 8 patients withdrew their consent during the observation period. Subsequently, 318 patients were randomized; 158 were assigned to a candesartan group, and 160 to an amlodipine group. This sample size was more than that necessary for the prespecified statistical analysis ($n = 240$). Baseline clinical characteristics of the patients are shown in *Table 1*. The mean age was 69 years old and 69% of the patients were male. A total of 76.7% of the patients had received anti-hypertensive drugs, and 70.4% antiarrhythmic drugs. History of prior embolism, heart failure, and diabetes mellitus was observed in 7.6, 2.5, and 9.1%, respectively. The mean left ventricular ejection fraction was 67.6%, and slightly but significantly greater in the candesartan than in the amlodipine group. Mean left atrial dimension was 39.1 mm and was not significantly different between the groups.

The frequency of all paroxysmal AF (both symptomatic and asymptomatic) recorded on TTM during the observation period was 3.8 ± 5.0 days/month in the candesartan group and 4.8 ± 6.3 days/month in the amlodipine group ($P = 0.116$). Less than half of the AF episodes were symptomatic; the frequency of symptomatic AF was 1.4 ± 3.0 in the candesartan group and 1.4 ± 2.9 in the amlodipine group ($P = 0.903$).

Test drug dosage and concomitant cardiovascular therapies in the initial treatment period are shown in *Table 1*. The mean dose of the test drug was 8.0 ± 2.7 mg/day in the candesartan group and 4.3 ± 1.7 mg/day in the amlodipine group. Beta-blockers, antiplatelet agents, and anticoagulant agents were used in 30.8, 29.6, and 52.8% of the patients, respectively, and there

were no significant differences between the two groups. Diuretics were more frequently used in the candesartan group than in the amlodipine group (12.7% vs. 5.6%, $P = 0.029$). Angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors were not used throughout the study in the both groups. The rate of antiarrhythmic drug usage tended to be higher in the amlodipine group than the candesartan group not only in the baseline (*Table 1*), but also throughout the follow-up period (final month: 72.5 vs. 68.2%, $P = 0.447$), although the difference did not reach a statistical significance.

Systolic BP during the observation period was 140.7 ± 15.5 mmHg in the candesartan group and 139.4 ± 15.4 mmHg in the amlodipine group ($P = 0.486$). *Figure 1* shows the time-course of BP during the follow-up period. Systolic and diastolic BPs decreased gradually during the study in both groups, but the extent of BP reduction with amlodipine was significantly greater than that with candesartan ($P < 0.0001$ by repeated ANOVA).

Primary endpoint

At the last month of the follow-up, the frequency of total AF was 2.1 ± 3.8 days/month in the candesartan group ($n = 149$) and 2.4 ± 4.4 days/month in the amlodipine group ($n = 155$, $P = 0.512$). The frequency of symptomatic AF was 1.0 ± 3.1 days/month in the candesartan and 0.8 ± 2.6 days/month in the amlodipine group ($P = 0.544$). *Figure 2A* shows the primary endpoint (the difference in the frequency of AF between the observation period and the final month of the follow-up); there was no significant difference between the two groups ($P = 0.351$). The two groups showed similar gradual decreases in the frequencies of both total and symptomatic AF during the whole follow-up period (*Figure 2B*). In the both candesartan and amlodipine groups, there was a significant decrease in the total AF days from the baseline to the final follow-up month (candesartan $P = 0.002$, amlodipine $P = 0.0002$); a tendency of reduction was also observed in the symptomatic AF days from the baseline to the final follow-up month, although the reduction did not reach a statistical significance (candesartan $P = 0.15$, amlodipine $P = 0.07$).

Secondary endpoints and post hoc analyses

Table 2 summarizes the secondary endpoints in this study. There were no significant differences in these endpoints between the two groups. Cardiovascular events tended to occur more frequently in the amlodipine than in the candesartan group, but the difference did not reach statistical significance. The development of persistent AF (lasting >7 days or requiring electrical cardioversion) tended to be more frequent in the amlodipine group (15%) than in the candesartan group (8.2%), but the difference was not statistically significant. The differences in QOL represented by AFQLQ between the observation period and the final follow-up were similar in the two groups in all of the AFQLQ subsets.

Because the two groups showed significant differences in BP reduction during the follow-up period (*Figure 1*), *post hoc* analyses were performed to examine the influence of systolic BP on the primary endpoint. The patients were divided into three groups according to their systolic BP at the final follow-up: a lower group (≤ 126 mmHg, $n = 108$), a middle group (126–139 mmHg,

Table 1 Baseline characteristics

Characteristics	Candesartan (n = 158)	Amlodipine (n = 160)	P-value
Age (years)	66.0 ± 9.7	65.1 ± 9.3	0.429
Male (%)	109 (69.0)	110 (68.8)	0.905
SBP (mmHg)	139.5 ± 15.4	140.7 ± 15.5	0.486
DBP (mmHg)	81.0 ± 11.3	82.5 ± 11.2	0.256
Heart rate (bpm)	70.9 ± 14.4	69.5 ± 13.9	0.379
Duration of AF			0.818
< 1 year	41 (25.9)	37 (23.1)	
≤ 1, < 5 years	57 (36.1)	66 (41.3)	
> 5 years	43 (27.2)	41 (25.6)	
Unknown	17 (10.8)	16 (10)	
Coexisting conditions			
Prior embolism (%)	12 (7.6)	12 (7.5)	1.000
Heart failure (%)	4 (2.5)	4 (2.5)	1.000
Myocardial infarction (%)	3 (1.9)	1 (0.6)	0.370
Angina pectoris (%)	3 (1.9)	4 (2.5)	1.000
Cardiomyopathy (%)	4 (2.5)	3 (1.9)	0.690
Valvular disease (%)	9 (5.7)	14 (8.8)	0.387
Diabetes (%)	15 (9.5)	14 (8.8)	0.848
Hyperlipidaemia (%)	47 (29.7)	47 (29.4)	1.000
Echocardiograms			
LVDd	47.5 ± 4.9	47.87 ± 4.9	0.549
LVEF	69.1 ± 8.1	66.2 ± 8.2	0.003
LAD	38.9 ± 6.7	39.3 ± 6.8	0.618
Treatment at baseline			
Anti-hypertensive therapy (%)	120 (75.9)	124 (77.5)	0.791
AAD (%)	105 (66.5)	119 (74.4)	0.141
PAF frequency during observation period			
Total PAF (days/month)	3.8 ± 5.0	4.8 ± 6.3	0.116
Symptomatic PAF	1.4 ± 3.0	1.4 ± 2.9	0.903
Treatment at initial follow-up			
Candesartan	8.0 ± 2.7 mg/day	—	—
Amlodipine	—	4.3 ± 1.7 mg/day	—
Diuretics (%)	20 (12.7)	9 (5.6)	0.029
β-Blockers (%)	48 (30.4)	50 (31.3)	0.867
Antiplatelet therapy (%)	46 (29.1)	48 (30.0)	0.863
Anticoagulant therapy (%)	80 (50.6)	88 (55.0)	0.435
Statins (%)	26 (16.5)	24 (15.0)	0.721

Data represent mean ± SD or frequency. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PAF, paroxysmal atrial fibrillation; LVDd, left ventricular diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; LAD, left atrial dimension; AAD, antiarrhythmic drug; bpm, beat per minute. Anti-hypertensive therapy includes ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers, calcium channel blockers, β-blockers, α-blockers, and diuretics.

$n = 95$), and a higher group (≥ 139 mmHg, $n = 105$). There were no significant differences between the two groups in the reduction in AF frequency during the follow-up period in any subset analysis (Table 3).

Discussion

In the present J-RHYTHM II study, we tested a hypothesis that, in patients with paroxysmal AF associated with hypertension, candesartan may exert beneficial effect on the frequency of paroxysmal AF when compared with conventional hypertension therapy with

amlodipine. In our study population, we could not find any differences between the two therapies in the nature of paroxysmal AF during the maximal follow-up of 1 year. These results were essentially unaffected by subgroup analyses depending on the systolic BP attained by the therapies. Our findings, in concordance with a recent GISSI-AF study,¹³ do not support the concept that the blockade of RAS may have a favourable effect on the occurrence of AF beyond the control of BP.

There is considerable experimental evidence suggesting that the administration of angiotensin II-receptor blockers (ARB) may prevent or reverse the progression of atrial fibrosis in association

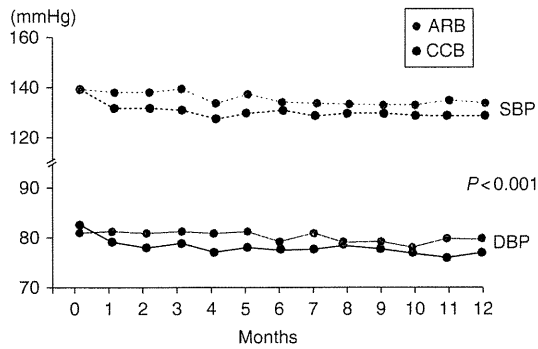


Figure 1 The time-course of systolic blood pressure and diastolic blood pressure in the candesartan (angiotensin II-receptor blocker) and amlodipine (calcium channel blocker) group. There were significant differences both in systolic and diastolic blood pressure between the groups ($P < 0.0001$ by ANOVA).

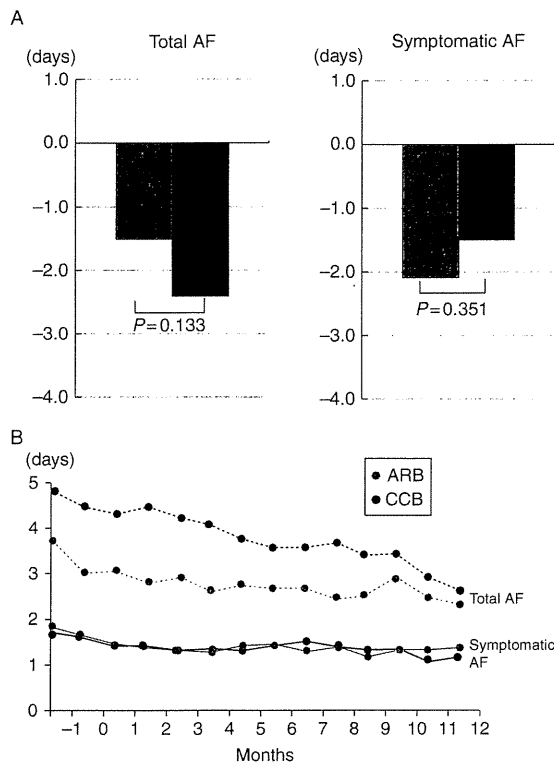


Figure 2 (A) Difference in the frequency of atrial fibrillation (days/month) between the observation period and the final month of the follow-up (Left: Total atrial fibrillation, Right: Symptomatic atrial fibrillation). Both in the candesartan (angiotensin II-receptor blocker) and amlodipine (calcium channel blocker) groups, the atrial fibrillation days decreased, but there were no significant differences between the two groups. (B) The time-course of the frequency (days/month) of total atrial fibrillation (dotted lines) and symptomatic atrial fibrillation (solid lines).

Table 2 Secondary endpoints

	Candesartan (n = 158)	Amlodipine (n = 160)	P-value
Cardiovascular events (%)			
Cardiovascular death	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Acute myocardial infarction	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Stroke	0 (0.0)	3 (1.8)	0.084
Major bleeding	0 (0.0)	1 (0.6)	0.320
Heart failure	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Development of persistent AF	13 (8.2)	24 (15.0)	0.080
Changes in LAD	+0.34 ± 5.8	+0.25 ± 4.9	0.895
Changes in QOL assessment			
AFQLQ1	+0.9 ± 5.6	+1.8 ± 6.0	0.246
AFQLQ2	+1.5 ± 3.8	+2.2 ± 4.2	0.189
AFQLQ3	+1.6 ± 7.4	+2.6 ± 10.0	0.412

Data represent mean ± SD or frequency. AFQLQ1, frequency of symptoms; AFQLQ2, severity of symptoms; AFQLQ3, limitations of daily activities and mental anxiety (higher is better in these components).

Table 3 Frequency of paroxysmal atrial fibrillation in three tertiles of systolic blood pressure

	Candesartan	Amlodipine	P-value
Lower group			
Baseline (day/month)	3.5 ± 3.6 (49)	5.4 ± 6.8 (59)	0.081
Final follow-up	1.7 ± 2.7 (48)	3.1 ± 4.9 (58)	0.089
Difference	-1.6 ± 4.4 (48)	-2.4 ± 7.5 (58)	0.493
Middle group			
Baseline	3.5 ± 5.7 (42)	4.8 ± 6.5 (52)	0.306
Final follow-up	2.6 ± 5.4 (41)	2.7 ± 5.3 (51)	0.928
Difference	-1.0 ± 4.8 (41)	-2.2 ± 5.5 (51)	0.260
Higher group			
Baseline	3.9 ± 4.6 (61)	3.9 ± 5.2 (43)	0.936
Final follow-up	2.1 ± 3.3 (57)	1.3 ± 2.4 (44)	0.164
Difference	-1.7 ± 3.8 (57)	-2.6 ± 4.2 (43)	0.265

Data represent mean ± SD. (), number of patients.

with AF.^{18–20} Actually, a series of clinical studies also showed that RAS inhibition had beneficial effects on the recurrence and perpetuation of AF.^{21–23} On the contrary, however, *post hoc* analyses of the AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) and CTAF (Canadian Trial of Atrial Fibrillation) studies could not find any beneficial effects of RAS inhibition on AF recurrence,^{24,25} making it controversial that the experimental concept can be applied to clinical practice.

Recently, the first prospective randomized control trial, the GISSI-AF study,¹³ challenged this issue. The trial enrolled all types of AF, evaluated the antiarrhythmic efficacy of valsartan

when compared with a placebo in a double-blind manner, and has demonstrated that valsartan was not associated with any beneficial effects on AF recurrence. Also, the results were consistent in any subgroups according to age, presence of heart failure, and usage of ACE-inhibitors, beta-blockers and antiarrhythmic drugs.¹³

The present J-RHYTHM II study focused upon a specific proportion of patients in the GISSI-AF study, patients with frequent paroxysmal AF associated with hypertension, in order to answer a question regarding which type of drug, ARB or CCB, is more favourable as an anti-hypertensive therapy for these patients. The primary endpoint was also somewhat different from the GISSI-AF study. We focused on the frequency of paroxysmal AF, while the GISSI-AF trial evaluated the time to a first recurrence of AF. Our study, using every-day TTM recordings, has revealed that anti-hypertensive therapy with candesartan has no significant advantage over amlodipine in the reduction in the frequency of paroxysmal AF. These results would strengthen the evidence from the GISSI-AF study.

In our secondary endpoint analysis, ~12% of the patients showed progression into persistent AF. This figure is consistent with a recent study²⁶ that revealed the rate of progression of paroxysmal into persistent AF in a variety of paroxysmal AF patients and identified hypertension as one of the potent risk factors for AF perpetuation. In the present study, we ascertained the similar progression rate in hypertensive patients with the use of daily TTM recordings and also found that the rate was not significantly affected by the administration of candesartan in a sample size of >300 patients. The changes in the left atrial dimension were also similar between the groups, which would be consistent with this result on AF perpetuation. The present results of the AF-specific QOL assessment are also plausible, because the frequency and perpetuation of AF was similar between the groups.

In our study, the incidence of thrombo-embolic events tended to be higher in the amlodipine than in the candesartan group. This might be inconsistent with the GISSI-AF study,¹³ where strokes were more frequently observed in the valsartan group. However, we believe that our observation may have resulted from a by-chance occurrence due to the small number of patients studied.

Recently, several reports have been made on the relationships between anti-hypertensive drugs and AF primary prevention.^{27–29} The effects of antihypertensive drugs on primary AF prevention might differ from drug to drug, but remain a matter of controversy. One of the difficult problems results from BP differences during long anti-hypertensive therapy.^{30,31} Similarly, the present results could be influenced by the significant differences in BP between the two groups. However, the AF frequencies were not different between ARB and CCB in any of the subgroups divided according to the attained BP levels at the final follow-up; this *post hoc* analysis would suggest that the BP differences between the two groups were unlikely to play a major role in the results of the present study.

Limitations of our trial should include (i) it is an open-label trial, (ii) lack of a placebo arm, (iii) relatively higher rate of antiarrhythmic drug usage in the amlodipine group, and (iv) a relatively short follow-up period. Although this was an open-label trial, the primary endpoint was blinded to the attending physicians and patients, and also to the TTM diagnosis committee, in order to

minimize information biases. Because there was no placebo control group, we could not know the relationships between BP and the frequency of paroxysmal AF. The slightly higher rates of antiarrhythmic drug usage in the amlodipine group (the difference was statistically insignificant) might have affected the present results. Moreover, our results should be applied to a short-term follow-up of the patients.

In conclusion, under the conditions of the study and with statistical limitations, there were no differences in the frequency or perpetuation of paroxysmal AF with hypertension between anti-hypertensive therapies using candesartan and amlodipine. These data suggest that, for both patients and health-care providers, selection of anti-hypertensive drugs could be individualized from other patient characteristics.

Conflict of interest: none declared.

Funding

This study was financially supported by the Japanese Heart Foundation.

Appendix 1

Takeshi Yamashita: The Cardiovascular Institute, Tokyo, Japan; Hiroshi Inoue: 2nd Department of Internal Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan; Ken Okumura: Cardiology, Hirosaki University, Hirosaki, Japan; Itsuo Kodama: Cardiovascular Research, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan; Yoshifusa Aizawa: Division of Cardiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science, Niigata, Japan; Hirotsugu Atarashi: Internal Medicine, Nippon Medical School Tama-Nagayama Hospital, Tama, Japan; Tohru Ohe: The Sakakibara Heart institute of Okayama, Okayama, Japan; Hiroshi Ohtsu: Clinical Epidemiology and Systems, University of Tokyo, Tokyo, Japan; Takao Katoh: Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; Shiro Kamakura: Cardiovascular Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan; Koichiro Kumagai: Fukuoka Sannno Hospital, Fukuoka, Japan; Yoshihisa Kurachi: Department of Pharmacology II, Osaka University, Osaka, Japan; Yukihiko Koretsune: Institute for Clinical Research, Osaka National Hospital, Osaka, Japan; Tetsunori Saikawa: Cardiovascular Science, Oita University, Oita, Japan; Masayuki Sakurai: Department of Cardiology, Hokko Memorial Hospital, Sapporo, Japan; Toshiaki Sato: Department of Cardiology, Keio University, Tokyo, Japan; Kaoru Sugi: Division of Cardiovascular Medicine, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan; Haruaki Nakaya: Department of Pharmacology, Chiba University, Chiba, Japan; Makoto Hirai: Health Sciences, Nagoya University, Nagoya, Japan; Atsushi Hirayama: Department of Internal Medicine, Nihon University; Masahiko Fukatani: Chikamori Hospital, Kochi, Japan; Hideo Mitamura: Cardiology, Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan; Tsutomu Yamazaki: Clinical Epidemiology and Systems, University of Tokyo, Tokyo, Japan; Eiichi Watanabe: Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan; Satoshi Ogawa: IUHW Mita Hospital, Tokyo, Japan.

Appendix 2

J-RHYTHM II Steering Committee: Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Okumura K, Hirayama A, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Ohtsu H, Saikawa

T, Sakurai M, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H, Yamashita T, Yamazaki T, Watanabe E.

J-RHYTHM II Writing Committee: Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I.

J-RHYTHM II TTM Diagnosis Committee: Sato T, Atarashi H, Ogawa S, Mitamura H, Yamashita T.

J-RHYTHM II Investigators: Katoh T, Igawa O, Matsumoto N, Yamashita T, Kaneko Y, Watanabe E, Ogawa S, Osaka T, Fujii E, Niwano S, Yoshioka K, Kato M, Okazaki O, Kusano K, Okuyama Y, Furushima H, Suzuki M, Noda T, Kawara T, Sato T, Kamakura S, Endoh Y, Kumagai K, Hiyoshi Y, Ishiyama T, Ohtsuka T, Matsumoto M, Chishaki A, Shinohara T, Shirayama T, Koretsune Y, Yokoyama E, Ajiki K, Fujio K, Sugi K, Yamakawa T, Yusu S, Inoue H, Kawamura Y, Hayano M, Date T, Mizusawa Y, Kobayashi Y, Satomi K, Imai Y, Atarashi H, Fukunami M, Yokoshiki H, Betsuyaku T, Okumura K, Takeda H, Matsumoto K, Okishige K, Tagawa M, Hirai M, Okazaki H.

References

- Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998;**158**: 229–34.
- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;**98**:946–52.
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA *et al*. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;**107**:2920–25.
- Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB *et al*. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1825–33.
- Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T *et al*. Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;**347**:1834–40.
- Members of the Sicilian Gambit. New approaches to antiarrhythmic therapy. Part I: emerging therapeutic applications of the cell biology of cardiac arrhythmias. *Circulation* 2001;**104**:2865–73.
- Lévy S. Drug insight: angiotensin-converting-enzyme inhibitors and atrial fibrillation: indications and contraindications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;**3**: 220–5.
- Patlolla V, Alsheikh-Ali AA, Al-Ahmad AM. The renin-angiotensin system: a therapeutic target in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**: 1006–12.
- Makkar KM, Sanoski CA, Spinler SA. Role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and aldosterone antagonists in the prevention of atrial and ventricular arrhythmias. *Pharmacotherapy* 2009;**29**: 31–48.
- Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S *et al*. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1832–9.
- Anand K, Mooss AN, Hee TT, Mohiuddin SM. Meta-analysis: inhibition of renin-angiotensin system prevents new-onset atrial fibrillation. *Am Heart J* 2006; **152**:217–22.
- Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by renin-angiotensin system inhibition a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:2299–307.
- GISSI-AF Investigators. Disertori M, Latini R, Barlera S, Franzosi MG, Staszewsky L, Maggioni AP *et al*. Valsartan for prevention of recurrent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;**360**:1606–17.
- Nieuwlaar R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW *et al*. European Heart Survey Investigators. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005;**26**:2422–34.
- Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P *et al*. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Eurpace* 2009;**11**:423–34.
- Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T *et al*. J-RHYTHM II Investigators. Randomized study of angiotensin II type 1 receptor blocker vs. dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation in patients with hypertension. *Circ J* 2006;**70**:1318–21.
- Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H *et al*. J-RHYTHM Investigators. Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation: J-RHYTHM Study. *Circ J* 2009;**73**:242–8.
- Nakashima H, Kumagai K, Urata H, Gondo N, Ideishi M, Arakawa K. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000;**101**: 2612–7.
- Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z *et al*. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 2001;**104**:2608–14.
- Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;**41**:2197–204.
- Madrid AH, Marin LM, Cervantes CE, Morell EB, Estévez JE, Moreno G *et al*. Prevention of recurrences in patients with lone atrial fibrillation. The dose-dependent effect of angiotensin II receptor blockers. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004;**5**:114–20.
- Fogari R, Derosa G, Ferrari I, Corradi L, Zoppi A, Lazzari P *et al*. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; **21**:1034–9.
- Belluzzi F, Sernesi L, Preti P, Salinaro F, Fonte ML, Perlini S. Prevention of recurrent lone atrial fibrillation by the angiotensin-II converting enzyme inhibitor ramipril in normotensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:24–9.
- Murray KT, Rottman JN, Arbogast PG, Shemanski L, Primm RK, Campbell WB *et al*. AFFIRM Investigators. Inhibition of angiotensin II signaling and recurrence of atrial fibrillation in AFFIRM. *Heart Rhythm* 2004;**1**:669–75.
- Palardy M, Ducharme A, Nattel S, Tardif JC, White M, Racine N *et al*. CTAF Investigators. Absence of protective effect of renin-angiotensin system inhibitors on atrial fibrillation development: insights from the Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF). *Can J Cardiol* 2008;**24**:709–13.
- de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaar R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ *et al*. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**:725–31.
- Haywood LJ, Ford CE, Crow RS, Davis BR, Massie BM, Einhorn PT *et al*. ALLHAT Collaborative Research Group. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009;**54**:2023–31.
- Schaer BA, Schneider C, Jick SS, Conen D, Osswald S, Meier CR. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study. *Ann Intern Med* 2010;**152**:78–84.
- Heckbert SR, Wiggins KL, Glazer NL, Dublin S, Psaty BM, Smith NL *et al*. Antihypertensive treatment with ACE inhibitors or beta-blockers and risk of incident atrial fibrillation in a general hypertensive population. *Am J Hypertens* 2009;**22**: 538–44.
- Thomas MC, Dublin S, Kaplan RC, Glazer NL, Lumley T, Longstreth WT Jr *et al*. Blood pressure control and risk of incident atrial fibrillation. *Am J Hypertens* 2008; **21**:1111–6.
- Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation* 2009;**119**:2146–52.

右房内を反時計方向に旋回するマクロリエントリである。電気生理学的手法 (concealed entrainment) を用いて診断後、三尖弁輪-下大静脈間の峡部 (isthmus) を線状に焼灼し、両方向性の伝導ブロック (conduction block) を確認する。成功率は90-100%と良好である。

5. 心房細動 肺静脈を中心とする心房細動発生の要因 (trigger) に対して拡大肺静脈隔離術が施行され、変性した左心房筋を中心とする心房細動維持の要因 (substrate) に対して線状焼灼や器質 (complex fractionated atrial electrogram: CFAE) の焼灼が施行されている。

成功率は年齢、心房細動歴、左房径、基礎心疾患などによって異なり、また発作性か持続性かによっても異なる。比較的若年者で、左房の拡大がない薬剤抵抗性の孤立性発作性心房細動においては、75-85%の成功率が期待できる。一方、AFFIRM試験の対象に多い高齢者で症状のない持続性心房細動例は、アブレーションの適応とならない。

慢性心房細動では、薬剤による心拍数コントロール困難例に対し、房室接合部のアブレーションと恒久ペースメーカーの植込みが行われている。

6. 心室頻拍 (VT: ventricular tachycardia) VTの中でRFCAのよい適応となるのは特発性VTである。①左右の心室流出路起源VT、②左室後下壁のプルキンエ線維のリエンタリによるVT (右脚ブロック+左軸偏位) の2種類があり、いずれも成功率は90-95%と高率である。

器質的心疾患を有するVTに対するRFCAは、瘢痕周辺部や瘢痕に挟まれた部位に存在する必須緩徐伝導路をターゲットとする。水冷カテーテル (irrigation catheter) の使用や心外膜からのアプローチなどにより、成績はやや向上している (50-70%) が、クラスIIIの薬剤 (例: アミオダロン) や植込み型除細動器 (ICD) の適応を含めた総合的な検討が必要である。

③ 合併症

RFCAの合併症は0.5-2.0%と報告されている。

1. 穿孔, 心タンポナーデ 心嚢ドレナージですむことが多いが、時に外科的手術が必要なことがある。
2. 血栓症, 塞栓症 脳塞栓, 一過性虚血発作, 安静解除後の肺塞栓に注意が必要である。
3. 完全房室ブロック AVNRT症例, 前中隔副伝導路例において特に注意が必要である。
4. 食道損傷 心房細動アブレーションの際に、左房-食道瘻 (fistula), 迷走神経障害による胃蠕動運動の低下が報告されている。
5. その他 横隔神経障害, 大動脈弁閉鎖不全, 冠

動脈れん縮, 穿刺部血腫などがある。

■患者説明のポイント

- ・カテーテル・アブレーションは根治療法であり、高い有効性、安全性、低侵襲性を有していることを説明する。また、発作や薬剤からの解放によるQOLの改善効果はきわめて高い。
- ・個々の症例に対して生じうる合併症とその対応策に関して十分説明する。特に心房細動アブレーションの際には、心タンポナーデ、脳塞栓、食道損傷に関しては必ず説明する。

植込み型除細動器

implantable cardioverter defibrillator (ICD)

鎌倉史郎 国立循環器病研究センター病院・心臓血管内科部長 (大阪)

④ 機器の概要

ICDは1980年に初めて臨床応用された致死性不整脈の治療機器で、当初は開胸手術により体内に植え込まれ、除細動機能のみを有していた。その後、小型化、軽量化、長寿命化がはかられ、現在の機種は容積が30-40cc、重量が65-90g、電池寿命が6-9年程度で、経静脈的に植込みが可能になっている。

機能に関しては、心室性不整脈を自動的に認識して、除細動または抗頻拍ペーシングで停止させる機能、徐脈性不整脈に対するペースメーカー機能に加え、心房性不整脈の認識・停止機能、心房細動抑制機能、心不全予防機能、心不全監視機能、遠隔モニタリング機能などを備えている。これらの機能はいまだ不十分なものもあるが、それを補うために、不整脈の診断・記録機能を高め、不適切作動、心室ペーシング、除細動などを減少させるさまざまな改善が随時加えられている。

⑤ 有用性

虚血性心疾患における、心室頻拍 (VT)/心室細動 (VF) 既往例や低心機能例に対するICDの有用性に関しては、1997年以降に発表されたAVID, MADIT, MUSTT, MADIT-II, SCD-HeFTなどの大規模臨床試験で、突然死一次、二次予防とともに、薬物治療よりICDが有意に生命予後を改善するとの結果が出ている。

一方、非虚血性心疾患では、二次予防において有用との結果が出ているが、一次予防ではSCD-HeFT試験において、かろうじて総死亡に有意差が認められたにすぎず、NYHA III以上の心不全を伴う群ではICDの有用性が証明されていない。

表 ICD の植込み適応

<p>■持続性心室頻拍・心室細動</p> <p>Class I :</p> <ol style="list-style-type: none"> 心室細動が臨床的に確認されている場合 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、以下の条件を満たすもの <ol style="list-style-type: none"> 心室頻拍中に失神を伴う場合 頻拍中の血圧が 80 mmHg 以下、あるいは脳虚血症状や胸痛を訴える場合 多形性心室頻拍 血行動態的に安定している単形性心室頻拍であっても薬物治療が無効または副作用のため使用できない場合や薬効評価が不可能な場合、あるいはカテーテルアブレーションが無効な場合 <p>Class II a :</p> <ol style="list-style-type: none"> 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍がカテーテルアブレーションにより誘発されなくなった場合 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、薬効評価にて有効な薬剤が見つかった場合 <p>Class III :</p> <ol style="list-style-type: none"> 急性の原因（急性虚血、電解質異常、薬剤など）による頻拍で、その原因を除去することで心室頻拍・心室細動の再発が抑制できる場合 抗不整脈薬やカテーテルアブレーションでコントロールできない頻回に繰り返す心室頻拍あるいは心室細動 カテーテルアブレーションや外科的手術により根治可能な原因に起因する心室細動・心室頻拍：例えば WPW 症候群に関連した心房性不整脈や特発性持続性心室頻拍 6ヶ月以上の余命が期待できない場合 精神障害などで治療法に患者の同意や協力が得られない場合 心移植の適応とならない NYHA クラスⅣの薬剤抵抗性の重度うっ血性心不全患者 <p>■非持続性心室頻拍</p> <p>Class I :</p> <ol style="list-style-type: none"> 冠動脈疾患、拡張型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、左室機能低下（左室駆出率\leq35%）を有し、電気生理検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、かつそれらが抗不整脈薬によって抑制されない場合 <p>Class II a :</p> <ol style="list-style-type: none"> 冠動脈疾患、拡張型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、左室機能低下（左室駆出率\leq35%）を有し、電気生理検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合 肥大型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、突然死の家族歴を有し、かつ電気生理検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合 <p>Class II b : なし</p> <p>Class III :</p> <ol style="list-style-type: none"> 器質的心疾患を伴わない非持続性心室頻拍 <p>■原因不明の失神既往例</p> <p>Class I :</p> <ol style="list-style-type: none"> 器質的心疾患に伴う原因不明の失神があり、電気生理 	<p>検査によって血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、薬物治療が無効または使用できない場合</p> <p>Class II a :</p> <ol style="list-style-type: none"> 心機能低下を伴う器質的心疾患と原因不明の失神を有し、電気生理検査により血行動態の安定した持続性心室頻拍が誘発される場合で、薬物療法またはカテーテルアブレーションが無効または不可能な場合 心機能低下を伴う器質的心疾患と原因不明の失神を有し、電気生理検査により血行動態の破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、薬効評価がなされていない、または不可能な場合 <p>Class II b :</p> <ol style="list-style-type: none"> 拡張型心筋症、肥大型心筋症に伴う原因不明の失神を有するが、電気生理検査により血行動態的に破綻する持続性心室頻拍または心室細動が誘発されない場合 <p>Class III :</p> <ol style="list-style-type: none"> 原因不明の失神で、電気生理検査により持続性心室頻拍または心室細動が誘発されない場合 <p>■特定疾患</p> <p>I. Brugada 症候群</p> <p>Class I :</p> <ol style="list-style-type: none"> 心停止蘇生例 自然停止する心室細動または多形性心室頻拍が確認されている場合 <p>Class II a :</p> <ol style="list-style-type: none"> Brugada 型 (coved 型 ST 上昇) 心電図所見を示し、失神の既往または突然死の家族歴を有し電気生理検査によって多形性心室頻拍あるいは心室細動が誘発される場合 <p>Class II b :</p> <ol style="list-style-type: none"> Brugada 型 (coved 型 ST 上昇) 心電図所見を示し、失神の既往または突然死の家族歴を有し電気生理検査によって多形性心室頻拍あるいは心室細動が誘発されない場合 <p>Class III :</p> <ol style="list-style-type: none"> Brugada 型 (saddle-back 型 ST 上昇) 心電図所見を示すが、心室細動・失神の既往及び突然死の家族歴を認めず、電気生理検査によって心室頻拍あるいは心室細動が誘発されない場合 <p>II. 先天性 QT 延長症候群</p> <p>Class I :</p> <ol style="list-style-type: none"> 心停止蘇生例、または心室細動が臨床的に確認されている場合 <p>Class II a :</p> <ol style="list-style-type: none"> β 遮断薬などの治療法が無効な再発性の失神を有し、かつ torsades de pointes が確認されるか、または突然死の家族歴を有する場合 <p>Class II b :</p> <ol style="list-style-type: none"> β 遮断薬などの治療法が無効な再発性の失神を有する場合
---	---

6 循環器

(<http://www.j-circ.or.jp/guideline/index.htm>, 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2006年改訂版), pp18-22より引用)

専門医から学ぶ不整脈の臨床 Brugada症候群の最近の考え方(麻酔薬との関連を含めて)

鎌倉史郎*

[要旨] Brugada症候群は若年～中年男性が夜間に心室細動(VF)を引き起こして突然死する遺伝性不整脈疾患で、これまでに計7種の遺伝子変異が同定されている。Brugada症候群の主な発生機転は再分極異常と考えられていたが、最近では脱分極異常の重要性が認識されつつある。実際、Brugada症候群では伝導遅延をもたらす抗不整脈薬(Naチャンネル遮断薬)で著明なST上昇やVFが生じ、また心筋のNa, Ca電流の低下をもたらす麻酔薬や発熱で突然死が報告されている。日本人のBrugada症候群例の予後には、VFの既往、突然死の家族歴、下側壁誘導での早期再分極症候群の合併などが関連し、これらの指標に基づいて治療ガイドラインが策定されている。
キーワード: Brugada症候群, 心室細動, 麻酔薬, 植え込み型除細動器

はじめに

Brugada症候群とは、12誘導心電図で右脚ブロック様波形と、V1～V3誘導におけるcoved型またはsaddleback型のST上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に心室細動(VF)を引き起こして突然死する疾患である¹⁾。本症候群にはVFや失神等の症状を伴う有症候群と、心電図異常を有するが症状のない無症候群がある。本疾患は遺伝性不整脈疾患であり、心筋のNaチャンネルのSCN5A遺伝子変異のほか、L型Caチャンネル遺伝子の変異など、これまでに計7つの原因遺伝子が報告されている。本稿では主としてBrugada症候群の機序や治療に関する最近の知見を述べる。

I Brugada症候群の成因

1. 原因遺伝子

Brugada症候群では1998年にNaチャンネル α サブユニットをコードするSCN5A遺伝子の変異(BS1)がはじめて報告された²⁾。その後新しい原因遺伝子の発見がなかったが、2007年になりGPD1L遺伝子変異(BS2)と³⁾、L型Caチャンネルの $\alpha 1$ サブユニットのCACNA1C遺伝子(BS3)、および $\beta 2b$ サブユニットのCACNB2b遺伝子の変異(BS4)が報告された⁴⁾。2008年にはNaチャンネル $\beta 1$ サブユニットのSCN1B変異(BS5)⁵⁾とKチャンネル β サブユニットをコードするKCNE3変異(BS6)⁶⁾とが報告され、2009年になってNaチャンネル $\beta 3$ サブユニットのSCN3B変異由来のBrugada症候群(BS7)の存在が確認された⁷⁾。これら7つの遺伝子変異のうちSCN5A, GPD1L,

*国立循環器病研究センター心臓血管内科

著者連絡先 鎌倉史郎
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
国立循環器病研究センター心臓血管内科

SCN1B, SCN3BではNa電流を減少させる loss of function が, CACNA1C と CACNB2b ではL型Ca電流を減少させる loss of function が, KCNE3ではK電流を増加させる gain of function がBrugada症候群の成因となっている。このほかに, CACNA2D1, KCNJ8などの遺伝子変異とBrugada症候群との関連も指摘されている。

ただ, Brugada症候群のうちで, これらの遺伝子変異が見つかるのは15~30%程度にすぎず, それ以外の症例にどのような遺伝子異常があるかはいまだ不明である。このため, Brugada症候群ではQT延長症候群と同様に, 今後種々の原因遺伝子が同定されると考えられている。

2. ST上昇と心室細動の発生機序

1) 再分極仮説

Brugada症候群では遺伝子変異を背景として, 右室流出路心外膜側で内向きのNa電流やCa電流などが減少する結果, Itoなど相対的な外向き電流が増加して, 活動電位第1相のnotchが大きくなり, 心外膜-心内膜間に電位勾配が生じる。それによりJ波が生じ, その増大に引き続いてST上昇が起こる。さらに相対的な内向き電流が減少すると, 第2相のdome形成が遅延し, 心内膜側より心外膜側で再分極が遅れて, ST上昇に加えT波の陰転が生じる。一方, 相対的な内向き電流がさらに減少すると心外膜側でdomeが消失し, 周囲との間に大きな電位勾配が生じるために, 貫壁性および心外膜層内で再分極時間のばらつきが生じるとともに, domeの消失した心筋において再脱分極が起こる。これはphase 2 reentryと呼ばれ, これからVFが発生する。

これらの現象はイヌの動脈灌流右室心筋切片を用いた実験モデルで確認され⁸⁾, Brugada症候群と致死性不整脈が, 心筋, 特に右室の再分極異常により発生するという“再分極仮説”を証明する根拠として長らく支持されてきた。

2) 脱分極仮説

一方, 右室局所の伝導遅延に原因を求める“脱分

極仮説”も少数意見として支持されていた。Nagaseらは右室流出路の心外膜側で遅延電位が存在することを指摘した⁹⁾。Coronelらは移植のために摘出したBrugada症候群またはSCN5A変異のある例の心臓では, ST期に再分極異常を示唆する有意な所見が存在せず, コンピューターシミュレーションで右室局所に伝導遅延を作成した場合に, Brugada様のST変化が出現すると報告していた¹⁰⁾。また, Lambiaseらは, 早期刺激時の右室心内膜局所の伝導特性, 再分極特性を解析した結果, Brugada症候群では短い連結期での刺激で右室前壁に著明な伝導遅延が生じるとともに, 空間的な再分極のばらつきと, 回復曲線に急峻な傾斜が生じ, 伝導遅延と伝導ブロックが生じた部位からVFが発生することを確認した。

このように近年では, 脱分極仮説が徐々に有力となる傾向にあったが, 最近, Nademaneeらはそれを支持する証拠を報告した¹²⁾。彼らはVFを繰り返すタイ人のBrugada症候群9例に心外膜と心内膜マッピングを施行したところ, 低電位で幅の広い(>80msec)fractionated late potentialが右室流出路前面の心外膜側にのみ存在することを発見した。この異常電位は限局的ではあるが一定の拡がりをもって分布しており, そこを広く焼灼するとBrugada波形が正常化し, VFも発生しなくなったと述べている。これにより彼らはBrugada症候群が再分極異常ではなく, 右室心外膜側の脱分極異常に主として基づく疾患であると結論づけている。しかしながら, これらの症例ではBrugada症候群に催不整脈性右室心筋症(ARVC)を合併していた可能性を否定できない。今後, 報告の真偽に関して追跡調査が必要であるが, この発見はBrugada症候群の発生機序のみならず, Brugada症候群の診断・治療方針を大きく変える可能性を秘めている。

II Brugada症候群の予後

これまでBrugada症候群においては, J点で2mm以上の電位を有するcoved型ST上昇(Type 1心電

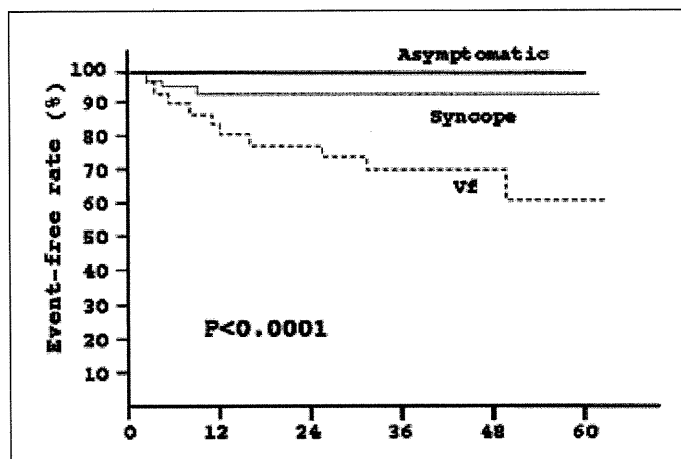


図1 J-IVF研究での登録症例全体の症状別の累積心事故回避率
〔文献18〕より引用

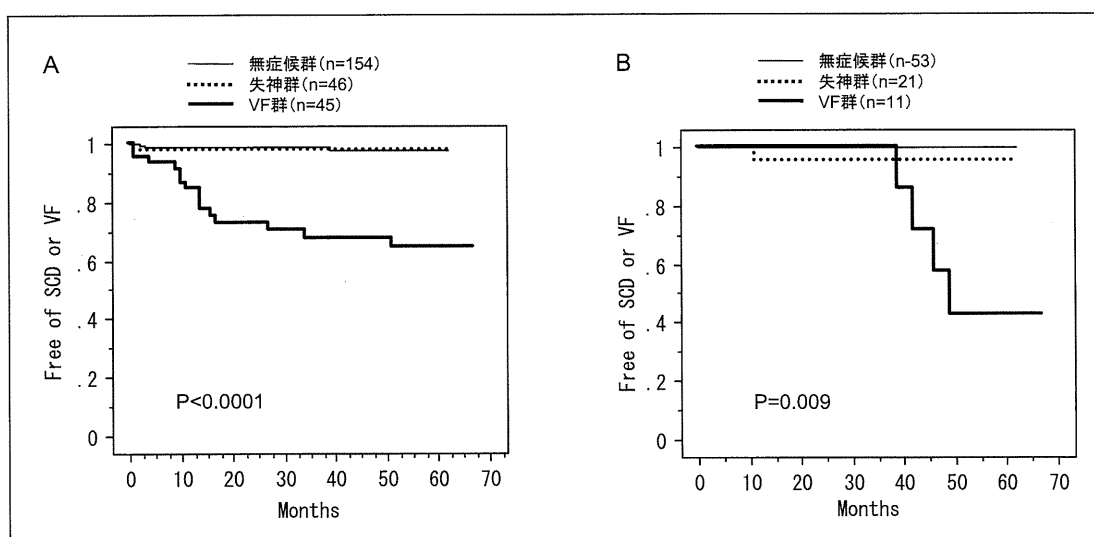


図2 循環器病委託研究の登録例(発端者)の予後
A : Type 1群の症状別の累積心事故回避率
B : 非Type 1群の症状別の累積心事故回避率

図)例だけを対象として登録研究がなされ、その予後が検討されてきた。しかしながら、無症候群を含めて、すべての症例の予後が悪いという結果と、すべての予後は良好であるという、まったく相反する結果が報告され、はたしていずれが正しいのが不明であった^{13)~15)}。また、それらの結果に基づいて治療ガイドラインが報告されていたが¹⁶⁾、それが日本人に適しているかは疑問であった。このため、

2001年から厚生労働省の循環器病委託研究と、特発性心室細動研究会によるJ-IVF研究が開始され、Brugada症候群の予後が前向きで検討された^{17), 18)}。

その結果、いずれの研究においても無症候群と失神群の予後は良好で、VF群の予後は不良であった(図1, 図2)。これらの結果は最近報告されたFINGER研究の各群の予後ともほぼ一致していた¹⁹⁾。委託研究では非Type 1心電図(Type 2, Type 3, J点で

1mm以上2mm未満のcovedまたはsaddleback型ST上昇)を有する症例の予後も検討された。それによると、非Type 1群もType 1群と同様な予後を示し、VF既往例では約10%/年の頻度で心事故を生じていた(図2)。

Ⅲ 心事故予測因子

1. すべての群における予測因子

欧米における大規模研究では男性、VFまたは失神の既往、自然発生のType 1心電図、電気生理学検査(EPS)でのVF/多形性心室頻拍(VT)誘発(3連発までの早期刺激、最小連結期 ≥ 200 msec)などが、Brugada症候群における不良な予後を予測する因子とされている^{13)~15)}。一方、突然死の家族歴は予測因子とされていない。これは欧米の報告が家系例を多く含むために、家族歴を有する例と有さない例の間に差が出なかったためとも考えられる。FINGER研究においても、多変量解析で有意差が認められたのは、症状と自然発生のType 1心電図のみであった¹⁹⁾。一方、委託研究では、VFの既往、45歳未満での突然死の家族歴と、下側壁誘導での早期再分極の合併が全症例(Type 1群+非Type 1群)における不良な予後の独立した予測因子であり¹⁷⁾、Type 1群では、VFの既往、突然死の家族歴と早期再分極合併が、非Type 1群ではVFの既往、突然死の家族歴が有意な心事故予測因子であった。J-IVF研究では、心房細動(AF)の既往例で心事故発生率が高く、またV2誘導でのr-J間隔 ≥ 90 msec以上と、V6誘導でのQRS幅 ≥ 90 msecが心事故の有意な予測因子であった¹⁸⁾。

2. 無症候群と失神群の予測因子

欧米では男性、失神の既往、自然発生のType 1心電図、EPSでのVF/多形性VT誘発などが、無症候群と失神群における不良な予後を予測する因子とされている^{13)~15), 20)}。しかしながら700例近くの無症候例を集積したFINGER研究の単変量解析で、EPSでのVF誘発がcausing有意との結果が得ら

れたものの、多変量解析ではどの因子も有意差が出なかった¹⁹⁾。本邦においても、J-IVF研究では無症候群と失神群において心事故を予測する因子は見つからなかったが、委託研究では45歳未満における突然死の家族歴が唯一、心事故の独立した予測因子になると報告された¹⁷⁾。

最近Makimotoらはトレッドミル運動負荷検査時の回復期でのST上昇(運動前に比較してV1-V3誘導で0.5mm以上)が失神群、無症候群の予後予測に有用と報告している²¹⁾。また、EPSでの1発ないし2発という比較的容易な早期刺激法でVFが誘発された例は、3発の期外刺激でcausing誘発された例よりも有意に予後が悪いと報告している。さらに2連発までの早期期外刺激にとどめた誘発法で評価したGiustettoらの報告でも、誘発群、非誘発群の予後に有意差が認められている²²⁾。EPSによるVF誘発の意義に関しては、Brugadaらの報告以後はあまり重要視されない傾向にあったが、Brugada症候群が右室心外膜側の脱分極異常である可能性を考慮すると¹²⁾、今後再評価が必要と思われる。

Ⅳ Brugada 症候群の治療

1. 非薬物治療

本邦における予後調査結果に基づいて、2007年12月に発表された日本循環器学会の診療ガイドライン²³⁾では、Brugada症候群でVFの既往がある場合は、心電図波形に関係なくクラスIのICD植え込み適応としている。

一方、失神群、無症候群においては、Type 1心電図が確認され、かつ1)原因不明の失神、2)突然死家族歴、3)EPSでのVF誘発のうち2つ以上の指標を満たす場合をクラスIIa、1つだけの場合はIIbの適応としている。本ガイドラインは現時点で最も適切な治療指針と思われるが、Deliseらも同様の基準によるリスク層別が妥当であることを報告している²⁴⁾。一方で、対象をType 1例に限定していることと、失神例の取り扱いやEPSの意義に関して、

表1 QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関する
ガイドラインにおけるBrugada症候群のICD植え込み適応

クラスI：
心停止・心蘇生例，自然停止するVF/多形性VTが確認されている例
クラスII：
Brugada型心電図を有する例(薬物負荷，1肋間上の心電図記録例も含む)で，失神，家族歴，VF誘発のうち，2つ以上の指標があればII a，1つだとII bとする

	Coved(Type 1)型(自然または薬物)						
失神	+	+	+	+	-	-	-
突然死家族歴	+	+	-	-	+	+	-
VF誘発	+	-	+	-	+	-	+
クラス分類	IIa	IIa	IIa	IIb	IIa	IIb	IIb

[文献23]より引用]

若干議論の余地を残している(表1)。

カテーテルアブレーションに関しては，VFのトリガーとなる心室期外収縮を焼灼する方法が過去に報告されたが，不十分な成績に終わっていた。今後，右室心外膜面における異常電位がBrugada症候群の共通所見として認められるようになれば，心外膜アブレーションが根治治療法として確立されるようになるかもしれない。

2. 薬物治療

VF多発時の薬物治療としてはイソプロテレノールの持続点滴が有用である。VF予防の経口薬としては，これまでβ刺激薬や，Itoチャネル遮断作用のある薬物(キニジン，ベプリジルなど)，Ca電流を増加させるシロスタゾールが有効と報告されている。しかしながらこれらの薬剤はVFを完全に抑制するまでには至らないため，無症候群の1次予防には用いられていない。

V 麻酔薬等種々の薬剤との関連性

Brugada症候群ではNaチャネル遮断薬やCa拮抗薬，β遮断薬，狭心症薬，向精神薬，低K血症，発熱等でST上昇が生じることが知られている。これらの薬剤・病態では心筋の内向きNa電流やCa電流が低下したり，外向きのK電流が増加して，ST

を上昇させることが報告されている(表2)¹⁶⁾。

また全身麻酔薬のプロポフォールはL型Ca電流を抑制し，ケタミンと局所麻酔薬のブピバカイン，リドカインはNa電流を抑制してBrugada型ST上昇やVFを生じる。特にプロポフォールでは，PRIS(propofol infusion syndrome)と呼ばれる高濃度(5mg/kg/時以上)のプロポフォール点滴時に起こる致死性合併症が以前から知られていた²⁵⁾。これはミトコンドリアの脂質代謝障害などが原因となつて，横紋筋融解，腎不全，高K血症，代謝性アシドーシス，極端な高トリグリセライド血症などを生じると考えられていた。しかしながら，近年になって死亡前の心電図の再解析を行ったところ，死因のほとんどはBrugada型心電図に伴うVFであったことが判明している²⁶⁾。

JunttilaらはBrugada型心電図と突然死が生じた麻酔薬として，プロポフォール，ブピバカイン，リドカインをあげているが²⁷⁾，死亡例ではいずれも薬剤を高濃度で長期投与していた。このため，通常量の薬剤を用いるか，またはBrugada型心電図が出現した時点でただちに投与を中止すれば，麻酔時の重篤な不整脈の回避は可能と思われる。実際に，Brugada症候群と診断された例における本邦の麻酔管理では，これまでに重大な事故は報告されてい

表2 ST上昇をもたらす薬剤・状態

<p>I. 抗不整脈薬</p> <p>1. Naチャンネル遮断薬 Ic群薬(ピルジカイニド, フレカイニド, プロパフェノン) Ia群薬(プロカインアミド, ジソピラミド, シベンゾリン, ピルメノール)</p> <p>2. Ca拮抗薬 ベラパミルなど</p> <p>3. β遮断薬 プロプラノロールなど</p> <p>II. 狭心症薬</p> <p>1. Ca拮抗薬 ニフェジピン, ジルチアゼムなど</p> <p>2. 亜硝酸薬 ニトログリセリン, イソソルビドなど</p> <p>3. Kチャンネル開口薬 ニコランジル</p>	<p>III. 向精神薬</p> <p>1. 三環系抗うつ薬 アミトリプチリン, ノルトリプチリン, デシプラミン, クロミプラミン</p> <p>2. 四環系抗うつ薬 マプロチリン</p> <p>3. フェノチアジン系 ペルフェナジン, シアメマジン</p> <p>4. SSRI フルオキセチン</p> <p>5. リチウム</p> <p>IV. その他の薬剤</p> <p>1. 抗ヒスタミン薬(ドラマミン)</p> <p>2. コカイン中毒</p> <p>3. 麻酔薬(プロポフォール, プピバカインなど)</p> <p>V. その他の状態</p> <p>1. 高熱, 長時間の入浴</p> <p>2. Glucose and insulin</p> <p>3. 低K血症</p> <p>4. 徐脈</p>
---	---

〔文献16)より引用・改変〕

ない。

一方、発熱や長時間の入浴も心筋のNa電流を抑制して突然死を生じることが知られている。特にBrugada症候群では発熱でsaddleback型ST上昇がcoved型に変化したり、VFが出現する可能性がある。なので麻酔管理上留意を要する。

参考文献

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 20 : 1391-1396, 1992
- 2) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392 : 293-296, 1998
- 3) London B, Michalec M, Mehdi H, et al. : Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 116 : 2260-2268, 2007
- 4) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al. : Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 115 : 442-449, 2007
- 5) Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al. : Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118 : 2260-2268, 2008
- 6) Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, et al. : Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1 : 209-218, 2008
- 7) Hu D, Barajas-Martinez H, Burashnikov E, et al. : A mutation in the beta 3 subunit of the cardiac sodium channel associated with Brugada ECG phenotype. *Circ Cardiovasc Genet* 2 : 270-278, 2009
- 8) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 100 : 1660-1666, 1999
- 9) Nagase S, Fukushima-Kusano K, Morita H, et al. : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* 39 : 1992-1995,

2002

- 10) Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al. : Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome. A combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 112 : 2769-2777, 2005
- 11) Lambiase PD, Ahmed AK, Ciaccio EJ, et al. : High-density substrate mapping in Brugada syndrome : combined role of conduction and repolarization heterogeneities in arrhythmogenesis. *Circulation* 120 : 106-117, 2009
- 12) Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. : Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation* 123 : 1270-1279, 2011
- 13) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. : 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* 105 : 73-78, 2002
- 14) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation* 105 : 1342-1347, 2002
- 15) Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 111 : 257-263, 2005
- 16) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. : Brugada syndrome : report of the second consensus conference ; endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111 : 659-670, 2005
- 17) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2 : 495-503, 2009
- 18) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, et al. : Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study(J-IVFS) Investigators : Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18 : 1244-1251, 2007
- 19) 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* 121 : 635-643, 2010
- 20) 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* 108 : 3092-3096, 2003
- 21) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. : Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56 : 1576-1584, 2010
- 22) Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. : Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram : a community-based prospective study. *Europace* 11 : 507-513, 2009
- 23) 大江透ほか : QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. *Circulation J* 71(Suppl IV) : 1205-1253, 2007
- 24) 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* 32 : 169-176, 2011
- 25) Cremer OL, Moons KG, Bouman EA, et al. : Long-term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 357 : 117-118, 2001
- 26) Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al. : Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 3 : 131-137, 2006
- 27) Junttila MJ, Gonzalez M, Lizotte E, et al. : Induced Brugada-type electrocardiogram, a sign for imminent malignant arrhythmias. *Circulation* 117 : 1890-1893, 2008

Recent Topics on the Management of Brugada Syndrome

Shiro KAMAKURA

Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Brugada syndrome is a hereditary arrhythmogenic disease characterized by coved or saddleback-type ST elevation in the right precordial leads and by ventricular fibrillation (VF) at night. Currently, seven genes for this syndrome have been identified which encode sodium, potassium, or L-type calcium ion channels. The mechanism of the ST elevation and VF has been explained by the repolarization hypothesis, although conduction delay in the right ventricular outflow tract was shown to be essential for the development of ventricular arrhythmias. Antiarrhythmic drugs and anesthetics including propofol and bupivacaine, which block myocardial L-type calcium or sodium channels, induce ST elevation or VF by delaying ventricular conduction. Several long-term prospective studies of Japanese probands revealed that a family history of sudden cardiac death (SCD) at age <45 years and the presence of inferolateral early repolarization were indicators of poor prognosis. The placement of an implantable cardioverter defibrillator is required in patients with a prior history of VF, although two of three risk factors (syncope, family history of SCD, and positive electrophysiologic study results) should be present for implantation in patients with syncope or no symptoms.

Key Words : Brugada syndrome, Ventricular fibrillation, Anesthetics, ICD

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.31 No.5, 2011

Brugada症候群：診療方針up-to-date

Brugada syndrome : update on the diagnosis and management



鎌倉 史郎

Shiro KAMAKURA

国立循環器病研究センター心臓血管内科

◎Brugada 症候群は遺伝性不整脈疾患で、アジア人に多いとされており、心筋の Na チャネルの SCN5A 遺伝子のほか、L 型 Ca チャネル遺伝子など、計 7 種の遺伝子変異が同定されている。これまで Brugada 症候群の実験モデルでは、心外膜-心内膜の再分極相で電位勾配が生じて ST 上昇が起こるとともに、貫壁性および心外膜層内で再分極時間のばらつきが生じて心室細動(VF)が発生すると報告され、その発生機転を再分極異常に求める考え方が主流であった。しかし、近年になって右室局所における伝導遅延がヒトで証明され、伝導遅延が VF 発生に必須であることが報告されるに至り、再分極異常よりもむしろ脱分極異常の重要性が認識されつつある。一方、日本人の Brugada 症候群例の予後には VF の既往、突然死の家族歴、SCN5A 遺伝子変異、下側壁誘導での早期再分極症候群の合併などが関連することが報告され、これらの指標に基づいて治療方針を決定するためのガイドラインが策定されている。



Brugada症候群，心室細動(VF)，早期再分極，植込み型除細動器(ICD)，ST上昇

Brugada 症候群とは 12 誘導心電図で右脚ブロック様波形と、 $V_1 \sim V_3$ 誘導における coved 型または saddleback 型の ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に心室細動(VF)を引き起こして突然死する疾患である¹⁾。本症候群には VF や失神などの症状を伴う有症候群と、心電図異常を有するが症状のない無症候群がある。本疾患は遺伝性不整脈疾患であり、心筋の Na チャネルの SCN5A 遺伝子変異のほか、L 型 Ca チャネル遺伝子の変異など、これまでに計 7 つの原因遺伝子が報告されている。

本稿では、主として Brugada 症候群の機序や治療に関する最近の知見を述べる。

Brugada症候群の成因

1. 原因遺伝子

Brugada 症候群では 1998 年に、Na チャネル α サブユニットをコードする SCN5A 遺伝子の変異 (BS1)がはじめて報告された²⁾。その後、新しい原因遺伝子の発見がなかったが、2007 年になり

GPD1L 遺伝子変異 (BS2)と³⁾、L 型 Ca チャネルの $\alpha 1$ サブユニットの CACNA1C 遺伝子 (BS3)、および $\beta 2b$ サブユニットの CACNB2 β 遺伝子の変異 (BS4)が報告された⁴⁾。2008 年には Na チャネル $\beta 1$ サブユニットの SCN1B 変異 (BS5)⁵⁾と K チャネル β サブユニットをコードする KCNE3 変異 (BS6)⁶⁾とが報告され、2009 年になって Na チャネル $\beta 3$ サブユニットの SCN3B 変異由来の Brugada 症候群 (BS7)の存在が確認された⁷⁾。これら 7 つの遺伝子変異のうち SCN5A、GPD1L、SCN1B、SCN4B では Na 電流を減少させる loss of function が、CACNA1C と CACNB2 β では L 型 Ca 電流を減少させる loss of function が、KCNE3 では Ito 電流を増加させる gain of function が Brugada 症候群の成因となっている。このほかに、KCNQ1、KCNE5 などの遺伝子変異と Brugada 症候群との関連も指摘されている。

ただ、Brugada 症候群のうちでこれらの遺伝子変異が見つかるのは 15～30%程度にすぎず、それ以外の症例にどのような遺伝子異常があるかはい

まだ不明である。このため、Brugada 症候群では QT 延長症候群と同様に、今後種々の原因遺伝子が同定されると考えられている。

一方、遺伝子変異ではなく、遺伝子多型により軽症の Brugada 症候群がもたらされる可能性が指摘されている。Bezzina, Shimizu らは SCN5A の転写領域に、3 つの組合せ(ハプロタイプ)で連鎖する 6 つの多型を同定した。このうち、ハプロタイプ B がアジア人にもみ存在し、転写活性や心臓の興奮伝導能を SCN5A 変異例ほどではないが低下させていることを報告した⁸⁾。このハプロタイプは Brugada 症候群の直接原因ではないが、本症候群がアジア人に多いという人種差を説明しうるものと考えられている。

2. ST上昇と心室細動の発生機序

Brugada 症候群では遺伝子変異を背景として右室流出路心外膜側で内向きの Na 電流や Ca 電流などが減少する結果、Ito など相対的な外向き電流が増加して活動電位第 1 相の notch が大きくなり、心外膜-心内膜間に電位勾配が生じる。それにより J 波の増大に引き続いて ST 上昇が起こる。さらに、相対的な内向き電流が減少すると、第 2 相の dome 形成が遅延し、心内膜側より心外膜側で再分極が遅れて、ST 上昇に加え T 波の陰転が生じることが、イヌの動脈灌流右室心筋切片を用いた実験モデルで証明されている⁹⁾。

この相対的な内向き電流がさらに減少すると心外膜側で dome が消失し、周囲との間に大きな電位勾配が生じるために、dome の消失した心筋において再脱分極が起こる。これは phase 2 リエントリーとよばれ、VF の起源であると考えられている。ただ、この phase 2 リエントリーによる 1 発目の心室期外収縮(PVC)は dome の消失だけでは発生せず、心外膜側の局所的な再分極のばらつきが必要になる。また、PVC が持続し、VF が持続するためには再分極異常だけでは説明できず、軽度の脱分極が必要であることが Aiba らの報告で指摘されている¹⁰⁾。

最近 Lambiase らは、Ensite のマッピングシステムを用いて早期刺激時の右室心内膜局所の伝導特性、再分極特性を種々の指標を用いて解析し、さらに電気刺激による VF 発生部位と伝導遅延部位

との相関を検討した¹¹⁾。その結果、Brugada 症候群では短い連結期での刺激で右室前壁に著明な伝導遅延が生じるとともに、空間的な再分極のばらつきと、回復曲線に急峻な傾斜が生じ、伝導遅延と伝導ブロックが生じた部位から VF が発生することを確認した。彼らは VF は局所の伝導遅延と再分極異常の両方の機序に基づいて発生するとし、重要なのは局所の伝導遅延であると主張している。

これまで Brugada 症候群例では貫壁性および心外膜層内で再分極時間のばらつきが生じて、phase 2 リエントリーから VF が発生するという“再分極仮説”が主流となっていた。一方、右室局所の伝導遅延に原因を求める“脱分極仮説”も少数意見として支持されていた。Nagase らは右室流出路の心外膜側で遅延電位が存在することを指摘し¹²⁾、Morita らは心室内の伝導遅延に関連する QRS 波の fragmentation が一定数以上存在する(multiple spike)例では予後が悪いと報告した¹³⁾。また、Coronel らは、移植のために摘出した Brugada 症候群または SCN5A 変異のある例の心臓では、ST 期に再分極異常を示唆する有意な所見が存在せず、コンピュータシミュレーションで右室局所に伝導遅延を作成した場合に、Brugada 様の ST 変化が出現すると報告している¹⁴⁾。このほか、Lambiase の見解を支持するような臨床面での報告もめだつようになっており、近年では Brugada 症候群における脱分極仮説が再分極仮説よりも重要視される傾向にある。

Brugada症候群の予後

これまで Brugada 症候群においては、J 点で 2 mm 以上の電位を有する coved 型 ST 上昇(Type 1 心電図)例だけを対象として登録研究がなされ、その予後が検討されてきた。しかし、無症候群を含めて、すべての症例の予後が悪いという結果と、すべての予後は良好であるという、まったく相反する結果が報告され、はたしていずれが正しいのかが不明であった¹⁵⁻¹⁷⁾。また、それらの結果に基づいて治療ガイドラインが報告されていたが¹⁸⁾、それが日本人に適しているかは疑問であった。このため、2001 年から厚生労働省の循環器病委託研

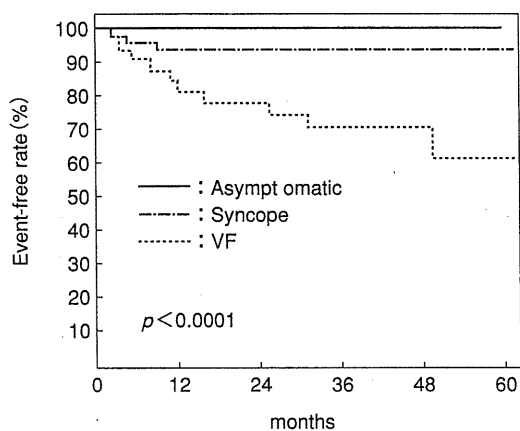


図 1 J-IVF研究での登録症例全体の症状別の累積心事故回避率²⁰⁾

究と、特発性心室細動研究会による J-IVF 研究が開始され、Brugada 症候群の予後が前向きで検討された^{19,20)}。

その結果、いずれの研究においても無症候群と失神群の予後は良好で、VF 群の予後は不良であった(図 1, 2)。これらの結果は最近報告された FINGER 研究の各群の予後ともほぼ一致していた²¹⁾。委託研究では非 Type 1 心電図 (Type 2, Type 3, J 点で 1 mm 以上 2 mm 未満の coved または saddleback 型 ST 上昇) を有する症例の予後も検討された。それによると、非 Type 1 群も Type 1 群と同様な予後を示し、VF 既往例では約 10%/yr の頻度で心事故を生じていた(図 2)。

心事故予測因子

1. すべての群における予測因子

欧米における大規模研究では、①男性、②VF または失神の既往、③自然発生の Type 1 心電図、④電気生理学検査 (EPS) での VF/多形性 VT 誘発 (3 連発までの早期刺激、最小連結期 ≥ 200 msec) などが、Brugada 症候群における不良な予後を予測する因子とされている¹⁵⁻¹⁷⁾。一方、突然死の家族歴は予測因子とされていない。これは欧米の報告が家系例を多く含むために、家族歴を有する例と有さない例の間に差が出なかったためとも考えられる。FINGER 研究においても多変量解析で有意差が認められたのは症状と自然発生の Type 1 心電図のみであった²¹⁾。一方、委託研究では VF の既往、45 歳未満での突然死の家族歴と、下側壁誘導での早期再分極の合併が全症例 (Type 1 群 + 非 Type 1 群) における不良な予後の独立した予測因子であり (図 3)¹⁹⁾、Type 1 群では VF の既往、突然死の家族歴と早期再分極合併が、非 Type 1 群では VF の既往、突然死の家族歴が有意な心事故予測因子であった。J-IVF 研究では心房細動 (AF) の既往例で心事故発生率が高く、また V₂ 誘導での r-J 間隔 ≥ 90 msec 以上と、V₆ 誘導での QRS 幅 ≥ 90 msec が心事故の有意な予測因子であった²⁰⁾。

Brugada 症候群が遺伝性疾患であることから、遺伝子変異が予後に影響する可能性は高い。これまで SCN5A 変異を有する例では、ない例に比べ

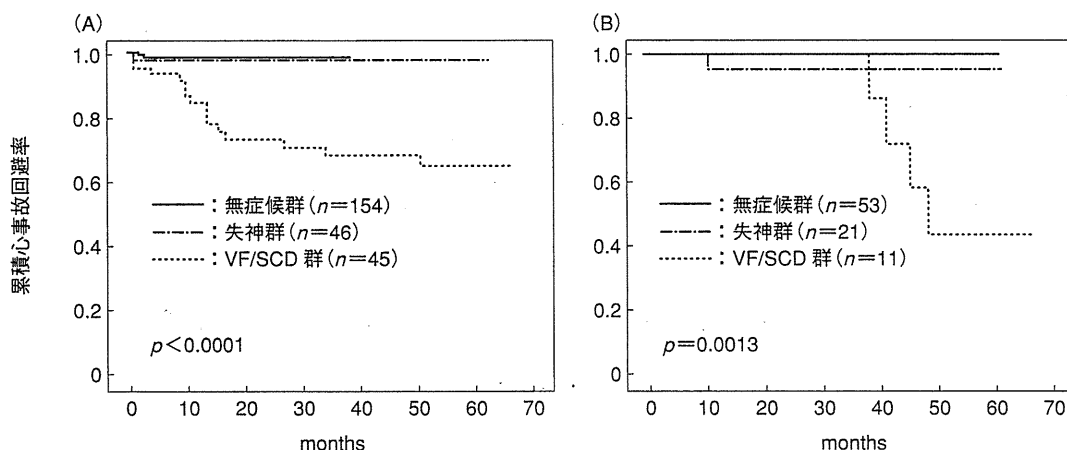


図 2 循環器病委託研究の登録例 (発端者) の予後
A: Type 1 群の症状別の累積心事故回避率。
B: 非 Type 1 群の症状別の累積心事故回避率。

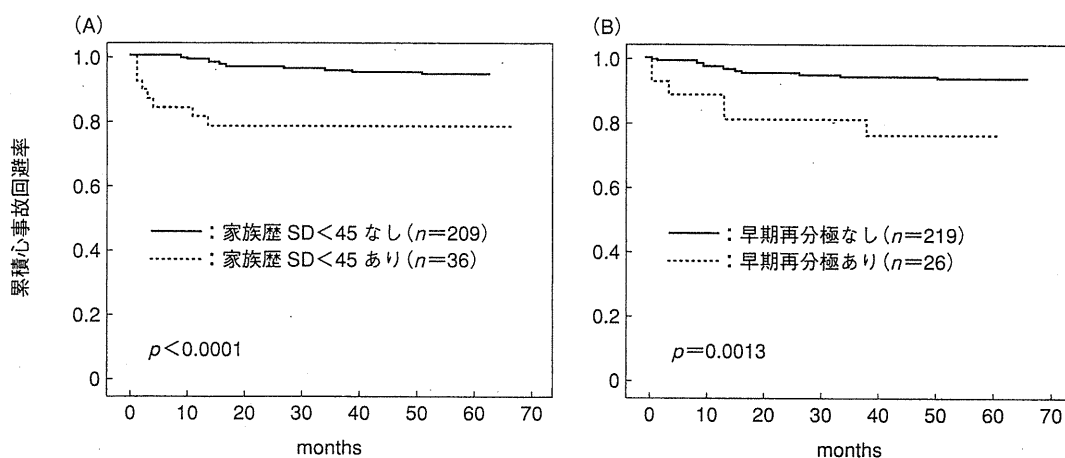


図3 循環器病委託研究のType 1群における指標別の予後
 A: 45歳未満での突然死家族歴を有する例と有さない例の累積心事故回避率。
 B: 下側壁早期再分極を有する例と有さない例の累積心事故回避率。

て PQ 時間・HV 時間が延長しており、加齢とともに PQ 時間と QRS 時間が延長する。また、変異例では心房内伝導時間が有意に長く、AF 誘発率も高いと報告されている。しかし、遺伝子変異が予後の予測に関して有用であるとの報告はいまだなされていない。この原因として、Brugada 症候群の変異例における浸透率の低さがあげられる。現在、厚生労働科学研究で Brugada 症候群の発端者における SCN5A 遺伝子変異と予後との関係が検討されており、遺伝子変異が不良な予後の予測因子になりうるとの中間解析結果が報告されている。

2. 無症候群と失神群の予測因子

欧米では、①男性、②失神の既往、③自然発生の Type 1 心電図、④EPS での VF/多形性 VT 誘発などが、無症候群と失神群における不良な予後を予測する因子とされている^{15-17,22)}。しかし、700 例近くの無症候例を集積した FINGER 研究の単変量解析で、EPS での VF 誘発がかなり有意との結果が得られたものの、多変量解析ではどの因子も有意差がでなかった²¹⁾。わが国においても、J-IVF 研究では無症候群と失神群において心事故を予測しうる因子はみつからなかったが、委託研究では 45 歳未満における突然死の家族歴が唯一、心事故の独立した予測因子になると報告された¹⁹⁾。

Brugada 症候群の治療

1. 非薬物治療

わが国における予後調査結果から、Brugada 症候群で VF の既往がある場合は心電図波形に関係なく植込み型除細動器(ICD)が必要と考えられる。

一方、欧米のガイドラインでは失神例、VT を有する例も ICD 植込みの適応(クラス IIa)とされており²³⁾、無症候群に関しても、かつては EPS による VF 誘発例での ICD 植込みの必要性が強調されていた¹⁸⁾。しかし、夜間の心肺停止を伴うような失神は VF と同様に扱ってもよいが、それ以外の失神は真に不整脈由来かどうかの鑑別が難しい。現にわが国の調査研究では失神群の予後はきわめて良好であった。また、Brugada 症候群で認められる VT は多形性 VT ではなく、特発性の流出路起源の単形性非持続性 VT である場合が多く、予後との関連も不明である。さらに、EPS による VF 誘発は近年では予測因子としての意義が疑問視されている。以上よりわが国では欧米とは異なる治療基準が必要と考えられている。

このため、2007 年 12 月に発表された日本循環器学会の診療ガイドライン²⁴⁾では失神群、無症候群においては VF 誘発や失神を ICD 植込み条件を満たす単独の指標とはせず、失神、突然死家族歴、EPS での VF 誘発のうち 2 つ以上を満たす場合をクラス IIa、それ以外は IIb の適応としている。本ガイドラインは現時点でもっとも妥当な治