

早期再分極症候群と Brugada 症候群の病態と長期予後に関する研究

研究分担者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 中央診療部門長（内科系）

研究要旨 心室細動を伴う早期再分極症候群と Brugada 症候群を全国規模で登録し、種々の検査を施行して、両症候群の病態と長期予後を検討した。この1年間で計130例を登録でき、その経過観察では両症候群とも、同等で不良な予後を呈していた。早期再分極症候群の後ろ向き検討では、本症候群が全く異なった2つの病態から構成されている可能性が示唆され、前壁誘導のJ波の存在が予後を決定していると考えられた。Brugada 症候群の検討では、電気生理学検査での2連発以下での早期期外刺激による心室性不整脈誘発が、全 Brugada 症候群のみならず、失神群、無症候群の不良な予後予測に有用であると考えられた。

A. 研究目的

Brugada 症候群は、V1-V3 誘導の特異な ST 上昇を特徴とし、青壮年男性が夜間に心室細動(VF)のために突然死する疾患である。一方、早期再分極(early repolarization)症候群は、下側壁誘導におけるJ波を特徴とする突然死疾患である。前者は1992年にBrugadaにより病態が報告されてからすでに20年を経た疾患であるのに対し、後者は2008年にHaissaguerreらにより提唱された未だ新しい疾患ともいえる。現在、欧米では、Brugada 症候群と早期再分極症候群とは同一の遺伝的背景、再分極異常に基づいて表現型だけが異なる疾患群との考え方が主流であるが、Na チャネル遮断薬に対する反応や有病率等の疫学は、両者で大きく異なっている。また Brugada 症候群では再分極異常だけでなく、脱分極異常が大きな役割を果たしているとの研究結果や、早期再分極症候群においても、再分極ではなく脱分極に異常があるとの報告も近年相次いでおり、その病像は未だ混沌としている。本研究では早期再分極症候群と Brugada 症候群を全国的な規模で集積し、後ろ向きと前向きに予後を観察し、同時に種々の心電図検査、電気生理学検査、遺伝子検査等を行って両症候群の病態、機序と、予後を解明することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、1)Haissaguerre らの定義した早期

再分極症候群、すなわち、VFの既往を有し、
、aVF 誘導と 、aVL、V4-V6 誘導のうち、2 誘導以上で notch または slur 波形を呈する 1mm 以上の J 波増高を有する症例と、2)VF の既往のある Brugada 症候群を登録する。可能な例でピルジカイニド等の c 群薬負荷試験を行い、前胸部誘導での Type1 波形の出現状況を観察する。全例で突然死家族歴と失神歴を聴取し、心蘇生歴のある例では VF の出現時間、出現状況を把握する。必須検査として高位肋間心電図、心エコー図、ホルター心電図、運動負荷検査を、一部の例に加算平均心電図、心磁図検査を行い、同意の得られた例では電気生理学的検査により、心室性不整脈の誘発を右室心尖部と流出路から行う。誘発に用いる期外刺激数は 3 連発までとし、最短連結期間隔は 180msec とする。また、登録症例のうち、同意を得られた症例では末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。心筋に発現する Brugada 症候群関連の遺伝子 (SCN5A,CACNA1C 等) を PCR で増幅し、DNA シークエンサーで遺伝子異常を同定する。

これらの結果に基づいて、両症候群の病態と、遺伝子解析を行い、その相違を明らかにすると共に、後ろ向き、ならびに前向きの予後調査結果から、これらの疾患の予後予測指標を明らかにする。

C. 研究結果

この1年間において、過去の研究での登録症例を含め、計130例(VFを伴う早期再分極症候群:49例、VFを伴うBrugada症候群:81例)を登録できた。平均16±11月の前向き経過観察では、VFを伴う早期再分極症候群49例中の6例と、VFを伴うBrugada症候群81例中8例にICD適切作動が生じており、VF再発率には両群間で差を認めなかった。

早期再分極症候群では、前壁誘導のJ波の意義を検討した。VFを伴う下側壁早期再分極症候群31例にNaチャンネル遮断薬を投与し、その反応から1)下側壁誘導(II,III,aVF,I,aVL,V4-V6)のJ波と前壁誘導(V1-V3)にJ波(saddleback型ST上昇またはnotch)を認めるERS(A)群(39%)、2)下側壁誘導にのみJ波を認めるB群(61%)の2群に分類し、それぞれの病態、予後を検討した。その結果、下側壁誘導以外に前壁誘導にJ波を有するERS(A)群では、主として夜間にVF発作が生じ、平均92ヶ月間の経過観察中にVFを繰り返して予後が悪かったのに対し、下側壁誘導にのみJ波を有するERS(B)群は、そのほとんどが体動時にVF発作が生じ、心事故も有意に少なかった。また、ERS(A)群では、高位側壁誘導(I,aVL)にJ波を有する例が多く、Naチャンネル遮断薬負荷により、軽度のJ波上昇を示す例が多かった。

Brugada症候群では、電気生理学検査(EPS)での早期刺激数の意義を検討した。計108例のType1 Brugada症候群に最大3連発までの心室早期期外刺激を加えて、心室性不整脈を誘発し、VFまたは15連発以上の多形性VTが誘発された期外刺激数と長期予後との関係を調べた。その結果、3連発での誘発を含む全体の誘発性と予後とは関連がなかったが、1~2連発刺激で誘発された群の予後は、誘発されなかった群に比べ有意に悪かった。この関係は無症候群、失神群でも認められたことから、EPSでの2連発以下での心室性不整脈誘発性はBrugada症候群の有用な予後指標になると考えられた。

D. 考 察

今回の検討により、早期再分極症候群が全く異なる2つの病態から構成されており、約40%はBrugada症候群と類似した病態と不良な予後を示し、残りの約60%は特発性心室細動に類似した病

態と良好な予後を示すことが判明した。しかもそれらは前壁誘導で主として非Type1、つまりsaddleback型のJ波を示すか否かで病態と予後が決定されることが判明した。この結果からは、前壁のJ波を合併した早期再分極症候群では、Brugada症候群と同様に、主として再分極異常からVFが発生することが推定されるが、下側壁誘導だけにJ波をもつ早期再分極症候群は従来の機序では説明が困難な、ある種の脱分極異常に基づいて、VFが生じる可能性が示唆された。また、純粋な下側壁早期再分極症候群ではAntzelevitchらが指摘したような、J波分布別の重症度分類があてはまらないことも確認された。ただ、今回の検討は少数例での検討であるため、多数例での検証が必要と考えられた。今後、本研究が進み、早期再分極症候群の概念が整理されれば、さらに機序の理解が進むと考えられた。

Type1 Brugada症候群のEPSでのVF誘発性に関してBrugadaらは、初期の報告から一貫して予後指標になりうるとの見解を示していたが、一方でPriori・Eckardtらの登録研究などをまとめたメタ解析や、循環器病委託研究などでは予後推定に有用との結果は出てなく、最近報告されたFINGER研究、PRELUDE研究でも否定的な結果を示していた。しかしながら、これまでの研究では、3連発刺激を含むすべての誘発性の有無と予後とを比較していたため、本研究では、早期期外刺激数別に予後を検討したところ、1,2連発で簡単に心室性不整脈が誘発される例の予後が悪いことが判明した。また、この関係は無症候群・失神群でも認められた。これまで、Brugada症候群の中で、無症候、失神例では、その予後推定において信頼できる予知指標がなかった。しかしながら、EPSがBrugada無症候、失神群の有用な予後予知指標になりうることを判明した。この結果に対して、PrioriらはPRELUDE研究の中で、誘発された刺激数と予後との関係には有意な差がなかったと述べている。しかしながら、彼らの誘発法は我々のように一貫した手法を用いていない。このためPRELUDE研究の誘発法では誘発刺激数と予後との関係を評価しえないと考えられる。

E. 結 論

VFを伴う早期再分極症候群とBrugada症候群はほぼ同様に不良な予後を呈していた。早期再分極症候群は全く異なった2つの病態から構成されている可能性があり、前壁誘導でのJ波が予後を決定していると考えられた。Type1 Brugada症候群では、電気生理学検査での2連発以下での早期期外刺激による心室性不整脈誘発が、全Brugada症候群のみならず、失神群、無症候群の不良な予後予測に有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, **Kamakura S**, Shimizu W: Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 9: 77-83, 2012
2. Makimoto H, **Kamakura S**, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W: Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm* 9: 242-248, 2012
3. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol.* 2012;159:238-40.
4. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, **Kamakura S**, kimura T, Shimizu W.

Significance of latent anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* in revision.

5. **鎌倉史郎**: 心室細動.山口徹・北原光夫・福井次夫(編),今日の治療指針2012年版,医学書院,東京,2012;351-352
6. **鎌倉史郎**: 早期再分極症候群.井上博・村川祐二(編),不整脈学,南江堂,東京,2012:517-520
7. **鎌倉史郎**: J波症候群.永井良三・許俊鋭・鄭忠和・澤芳樹(編),循環器疾患の最新医療,先端医療技術研究所,東京,2012:126-128

2. 学会発表

1. **Kamakura S**: Debate:Could Brugada syndrome be treated without ICD; Con. 5th APHRS 2012, Taipei,2012.10.4
2. **鎌倉史郎**: Jwave(波)症候群.第76回日本循環器学会学術集会モーニングレクチャー,福岡,2012
3. Kobayashi T, **Kamakura S**, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W. Distribution of J waves on 87-lead body surface map in patients with inferolateral early repolarization syndrome. ESC Congress 2012, Munich, 2012
4. Iwakami N, **Kamakura S**, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Sugimachi M. Is J-wave a manifestation of ventricular repolarization abnormality? AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A10813
5. Aiba T, Yokoyama T, **Kamakura S**, Takaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Sugimachi M. Noninvasive evaluation of arrhythmic substrate in the Brugada syndrome using high resolution magnetocardiography. AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A15888.