

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 臨床検査部 部門長

研究要旨

心室細動(VF)を伴う早期再分極症候群とBrugada症候群を多施設で登録し、種々の検査を施行して、両症候群の病態と長期予後を前向きならびに後ろ向きに検討した。この2年間でVFを伴う早期再分極症候群を54例、VFを伴うBrugada症候群を77例、その他62例の計193例を登録できた。約2年半の経過観察ではVFを伴う場合は両症候群共、同等で不良な予後を呈した。早期再分極症候群の後ろ向き検討では、Brugada症候群に性質が類似して予後の不良な群と、性質が異なり予後の良好な群に分類され、高位肋間を含む前壁誘導(V1-V3)での非type1のJ波の有無によりその予後が決定されることが判明していたが、前向き予後調査でもそれを裏付ける結果が得られた。

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、 I_{scd} 、 I_{aVF} 誘導と I_{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、または既往のない Brugada 症候群を登録する。可能

な例でピルジカイニド等の Ca^{2+} 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 2 年間に於いて、過去の研究での登録症例を含め、計 193 例(VF を伴う早期再分極症候群:54 例、VF を伴う Brugada 症候群:77 例、その他 62 例) を登録できた。平均 29.8 ± 8.7 月の前向き予後調査では、VF を伴う早期再分極症候群 54 例中の 9 例(17%)と、VF を伴う Brugada 症候群 77 例中 10 例(13%)に VF による ICD 適切作動が生じていたが、VF 再発率には両群間で有意差を認めなかった。また、Brugada 症候群のうち、失神既往のある 30 例中 2 例(7%)に ICD 適切作動が生じていたが、無

症候 27 例には VF が生じていなかった。早期再分極症候群のうちで VF を生じていたのは、高位肋間を含む V1-V3 誘導で非 type 1 の ST 上昇を伴っていた例が 6 例、伴っていなかった例が 3 例であった。しかしながら後者の 3 例中 1 例は short QT 症候群を合併しており、あとの 2 例では高位肋間心電図を記録できてなく、また 1 例では Na チャネル遮断薬による薬物負荷が施行されていなかった。

遺伝子検査は 111 例に施行されており、うち 18 例で SCN5A 等の遺伝子変異が認められた。このうち SCN5A 変異のあった 2 例で VF が再発していた。

早期再分極症候群では、前壁誘導の J 波の意義を後ろ向きに検討した。VF を伴う下側壁早期再分極症候群 31 例に Na チャネル遮断薬を投与し、その反応から 1) 下側壁誘導(II,III,aVF,IaVL,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 12 例(39%)、2) 下側壁誘導にのみ J 波を認める B 群 19 例(61%)の 2 群に分類し、type 1Brugada 症候群(BS 群)40 例、基礎疾患を伴わない特発性心室細動(IVF 群)13 例を比較対照群として、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)群と BS 群では、主として夜間に VF 発作が生じ、それぞれ 90 ヶ月、104 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)群と IVF 群とは、そのほとんどが体動時に VF 発作が生じ、それぞれ 76 ヶ月、82 ヶ月の経過観察期間中の心事故発生率は有意に少なかった。

また、ERS(A)群のうち VF 再発があった 7 例中 6 例では、高位側壁誘導(IaVL)に J 波を有していた。一方、水平型または下降型 ST は早期再分極症候群の不良な予後を予測する有用な指標ではなかった。VF 再発に対する治療に関しては、ERS(A)群の 1 例でキニジンが、1 例でシロスタゾールが、1 例でデノパミンが有効であったが、ベプリジルは 3 例中 1 例のみが有効であったにすぎなかった。

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 type 1、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、再分極異常、または脱分極異常から VF が発生する

ことが推定されたが、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上、Tikkanen らが指摘した J 波に続く ST 変化(水平型または下降型)も必ずしも不良な予後に結びつかないことが確認された。ただ、今回の検討は少数例での後ろ向き研究であるため、多数例での前向き研究による検証が必要と考えられた。

本研究におけるこれらの疾患群での多施設共同の前向き予後調査は、その検証の意味がある。未だ約 2 年半という短い観察期間ではあるが、前向き予後では後ろ向きの検討と同様な結果が示されつつある。すなわち、VF を伴った早期再分極症候群の 17% に再発が生じ、これは VF を伴う Brugada 症候群の 13% とほぼ同等の高い再発率であった。また、VF を再発した早期再分極症候群 9 例中 6 例が前壁誘導に非 type 1 の J 波を有していた。さらに、残りの 2 例は高位肋間心電図が記録されていない、または薬物負荷検査が施行されてなく、非 type 1 の J 波を伴っていた可能性のある症例であった。その上、両検査が施行済みで下側壁誘導のみに J 波の存在が判明している症例の中で、唯一 VF が再発した 1 例は short QT 症候群を合併していた。つまり早期再分極ではなく QT 短縮により VF を生じた可能性を否定できなかった。以上より、早期再分極症候群の中で予後が不良であるのは、前壁誘導で非 type 1 の J 波(主として saddleback 型 ST 上昇)を伴う例に限定される、あるいはそうでない純粋な下側壁早期再分極は極めて良好な予後を示す可能性が再確認された。今後、より長期に早期再分極症候群例を経過観察することにより、前壁誘導での非 type 1 波形の意義が明確になると共に、本症候群の機序の理解がすすむと考えられた。

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る 2 つの病態から構成されており、前壁誘導での非 type 1 の J 波の存在が早期再分極症候群の不良な予後を決定している可能性が、後ろ向き研究ならびに前向き研究の両者から推測された。

G . 研究発表

1 . 論文発表

1. Kamakura S. Necessity of face-to-face encounters with recipients of cardiovascular implantable electronic devices with remote monitoring. *Circ J* 2013; 77:2691-2693.

2. Kamakura S. Epidemiology of Brugada syndrome in Japan and rest of the world. *J Arrhythmia* 2013; 29:52-55.
 3. Kamakura S. Two decades of progress in the understanding of Brugada syndrome. *J Arrhythmia* 2013;29:51
 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 non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1610-1618.
 5. Okamura H, Yasuda S, Sato S, Ogawa K, Nakajima I, Noda T, Shimahara Y, Hayashi T, Onishi Y, Kobayashi J, Kamakura S, Ogawa H, Shimizu W. Initial experience using Excimer laser for the extraction of chronically implanted pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads in Japanese patients. *J Cardiol*. 2013 ; 62:195-200.
 6. Doi A, Satomi K, Makimoto H, Yokoyama T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Aihara N, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Shimizu W. Efficacy of additional radiofrequency applications for spontaneous dissociated pulmonary vein activity after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 ; 24:894-901.
 7. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, Isobe M, Nagase S, Nakamura K, Fukushima Kusano K, Ito H, Kamakura S, Shimizu W. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: A novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1161-8.
 8. Takigawa M, Kiso K, Noda T, Kurita T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Nanasato M, Hirayama H, Kamakura S, Shimizu W, Ishida Y. Usefulness of scintigraphy to predict electrical storms in severe idiopathic dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med*. 2013; 27:407-15.
 9. Kawata H, Satomi K, Yamagata K, Kamakura S. Successful slow pathway ablation in a patient with a rare unroofed type coronary sinus. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36:e100-2.
 10. Iguchi K, Noda T, Kamakura S, Shimizu W. Beneficial effects of cilostazol in a patient with recurrent ventricular fibrillation associated with early repolarization syndrome. *Heart Rhythm*. 2013; 10:604-6.
 11. 鎌倉史郎：心室細動．井上博・許俊鋭・檜垣實男・代田浩之・筒井裕之(編),今日の循環器疾患治療指針，医学書院,東京,2013;226-228．
 12. 鎌倉史郎：Brugada症候群．井上博・許俊鋭・檜垣實男・代田浩之・筒井裕之(編),今日の循環器疾患治療指針，医学書院,東京,2013;232-235．
 13. 鎌倉史郎：Brugada症候群．*医学のあゆみ* 2013;245:782-789.
 14. 鎌倉史郎：Brugada波形．*日本医事新報* 2013;4670:33-39.
1. 学会発表
 1. Kamakura S:Unsolved issues in J-wave and inferolateral early repolarization syndrome.第77回日本循環器学会学術集会featured reserch session, 横浜,2013
 2. Kamakura S:Could Brugada syndrome be treated without ICD; Workshop, 6th APHS, Hong Kong,2013
 3. Iwakami N, Aiba T, Kamakura S, Takaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Shimizu W, Sugimachi M. Noninvasive evaluation of benign or malignant early repolarization pattern using high resolution magnetocardiography. ESC Congress 2013, Amsterdam, 2013
 4. Kamakura T, Ishibashi K, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Takaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, Kamakura S, Kusano F K. Clinical aspects and prognosis of elderly patients with Brugada Syndrome. AHA 2013, Dallas, 2013
 5. Iwakami N, Aiba T, Kamakura S, Takaki H, Ishibashi K, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Kusano F K, Shimizu W, Sugimachi M. Noninvasive evaluation of benign and malignant early repolarization with a new concept of late potentials in the high resolution magnetocardiography. AHA2013, Dallas, 2013
 6. 鎌倉令、金山純二、上島彩子、木次紗也子、大塚陽介、川上大志、船迫宴福、石橋耕平、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田崇、里見和浩、相庭武司、高木洋、草野研吾、鎌倉史郎. 高齢者 Brugada 症候群の臨床的特徴の検討. 第30回日本心電学会学術集会, 青森 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

