

Abbreviations and Acronyms	
BrS = Brugada syndrome	<input type="checkbox"/>
CI = confidence interval	<input type="checkbox"/>
ECG = electrocardiogram	<input type="checkbox"/>
EP = electrophysiological	<input type="checkbox"/>
ER = early repolarization	<input type="checkbox"/>
f-QRS = fragmented QRS	<input type="checkbox"/>
HR = hazard ratio	<input type="checkbox"/>
ICD = implantable cardioverter-defibrillator	<input type="checkbox"/>
PAF = paroxysmal atrial fibrillation	<input type="checkbox"/>
SCD = sudden cardiac death	<input type="checkbox"/>
VF = ventricular fibrillation	<input type="checkbox"/>

of SCD (11), syncope with non-prodromal episodes (12), episodes of paroxysmal atrial fibrillation (PAF) (13), electrocardiographic markers of a spontaneous type 1 electrocardiographic pattern, existence of late potential (14), fragmented QRS (f-QRS) (15), T-wave alternans after sodium channel blocker injection (16), an inferolateral early repolarization (ER) pattern (17,18), a genetic marker of *SCN5A*, a gene encoding the cardiac sodium channel (19), electrophysiological markers of VF inducibility by programmed electrical stimulation, abnormal

restitution properties, and ventricular effective refractory period <200 ms (20). However, the relationship of these markers and the usefulness of their combination have not been sufficiently examined.

In this study, we examined risk markers, with a focus on noninvasive surface electrocardiographic markers categorized by depolarization and repolarization abnormalities, and attempted to improve the accuracy of predicting and classifying high- and low-risk BrS patients.

## Methods

**Patient population and clinical data collection.** We retrospectively analyzed data from 246 consecutive patients (236 men; mean age, 47.6 ± 13.6 years) with a Brugada-type ECG in Okayama University Hospital. All patients showed a typical electrocardiographic Brugada pattern with or without a sodium channel blocker (pilsicainide), which was defined previously (11). Informed consent was obtained from all patients, and clinical data, including data on age, sex, family history of SCD (younger than 45 years of age), history of syncope episodes, history of VF episodes, and VF induction during an electrophysiological (EP) study were obtained from patient records. Follow-up data defined the start of follow-up as the first visit and the end of follow-up as death, arrhythmic events, or the last visit.

**Electrocardiographic measurements.** Standard 12-lead ECGs were recorded in the same way and were evaluated for the R-R interval, PQ interval, QRS width, QT interval, ST-segment level at the J point, and number of positive spikes within the QRS complex in leads V<sub>1</sub> through V<sub>3</sub>. A spontaneous type 1 pattern was defined as documentation by an ECG of a type 1 pattern in the absence of class I antiarrhythmic drugs. The presence of a late potential was evaluated by a signal-averaged ECG (ART 1200 EPX [Arrhythmia Research Technology, Inc., Fitchburg, Massachusetts], noise level <0.3 μV, and high-pass filtering of 40 Hz with a bidirectional 4-pole Butterworth). A late potential

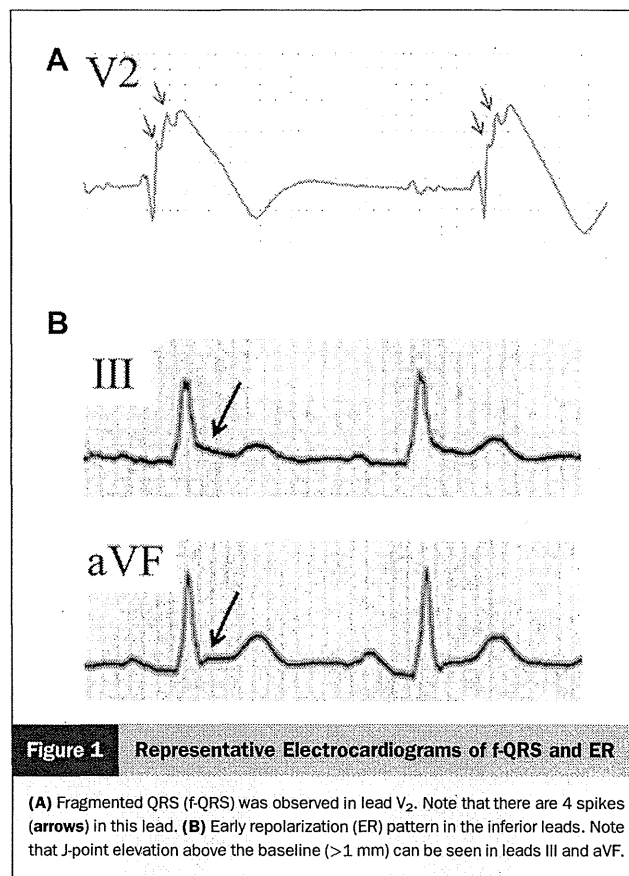
was considered positive when the following 2 criteria were met: root mean square voltage of the terminal 40 ms in the filtered QRS complex of <20 μV and a duration of low-amplitude signals <40 μV in the terminal filtered QRS complex of >38 ms (21).

The presence of f-QRS was defined as an abnormal fragmentation within the QRS complex as ≥4 spikes in 1 or ≥8 spikes in leads V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, and V<sub>3</sub>, as described previously (15) (Fig. 1A).

An inferolateral ER pattern was defined as an elevation of the J-point in at least 2 consecutive leads. The amplitude of the J-wave or J-point elevation had to be at least 1 mm above the baseline level, either as QRS slurring or notching in the inferior lead (II, III, and aVF), lateral lead (I, aVL, and V<sub>4</sub> to V<sub>6</sub>), or both, as described previously (17,18,22–25) (Fig. 1B).

We divided the patients into the depolarization abnormality (PQ interval >200 ms, QRS width ≥120 ms, positive late potential, and f-QRS) group and the repolarization abnormality (QT prolongation and inferolateral ER pattern) group.

**EP study.** After obtaining written informed consent from patients, an EP study was performed as described previously (1,26) in all patients. The criterion for the induction of ventricular arrhythmia was induction of sustained polymorphic ventricular tachycardia or VF by programmed



electrical stimulation from the right ventricular apex, right ventricular outflow tract, or left ventricle with a maximum of 3 extrastimuli at 2 cycle lengths.

**Gene mutation analysis of *SCN5A*.** This study was performed in compliance with guidelines for human genome studies of the Ethics Committee of Okayama University, as described previously (13). In brief, all exons of *SCN5A* were amplified by polymerase chain reaction from DNA isolated from peripheral leukocytes of the patients. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes using a DNA extraction kit (Gentra, Minneapolis, Minnesota) and was stored at  $-30^{\circ}\text{C}$  until use. Twenty-seven exons of the *SCN5A* gene were amplified with previously reported intronic primers (13).

**Statistical analysis.** Statistical analysis was performed using SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Data are expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range). A Student *t* test was performed to test for statistical differences between 2 unpaired mean values, and categorical data and percentage frequencies were analyzed by the chi-square test. On univariate analysis, 9 predictors were significantly associated with arrhythmic events. Multivariate analysis using Cox proportional hazards regression analysis estimated those 9 predictors and was performed in search of independent risk factors for arrhythmic events. This analysis was based on a stepwise algorithm, with the *p* value set at 0.05 for entering and 0.1 for exclusion. The effects of ER and f-QRS on arrhythmic events during the follow-up period were evaluated using the log-rank test and were described using a Kaplan-Meier curve. A *p* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

**Patient characteristics.** Baseline patient characteristics are summarized in Table 1. Sixty-nine patients (28.0%) had a family history of SCD, 40 (16.3%) had history of syncope episodes, and 13 (5.3%) had history of VF episodes. Gene analysis showed that an *SCN5A* gene mutation was present in 17 patients (13.8%). A spontaneous type 1 ECG pattern was observed in 156 patients (63.4%). In the EP study, VF was induced in 71 patients (45.8%), and 63 of them (25.6%) had received an implantable cardioverter-defibrillator (ICD). During the follow-up period of  $45.1 \pm 44.3$  months, fatal arrhythmic events occurred in 24 patients (23 appropriate ICD shocks caused by VF and 1 cardiac arrest during sleep).

**Clinical/genetic/electrocardiographic parameters and cardiac events.** Clinical and genetic parameters were compared in BrS patients with and without cardiac events during the follow-up period (Table 2). PAF episodes (9 of 24, 37.5% vs. 35 of 222, 15.8%,  $p = 0.013$ ), a history of VF (9 of 24, 37.5% vs. 4 of 222, 1.8%;  $p < 0.001$ ), a history of syncope episodes (13 of 24, 54.2% vs. 27 of 222, 12.2%;  $p < 0.001$ ), VF inducibility during the EP study (17 of 24, 70.8% vs. 54 of 131, 41.2%;  $p = 0.007$ ), and spontaneous

**Table 1 Patient Characteristics**

Male/female	236/10
Age, yrs	47.6 $\pm$ 13.6
Mean follow-up period, mo	45.1 $\pm$ 44.3
History of syncope episodes	40 (16.3)
History of VF episodes	13 (5.3)
Family history of SCD	69 (28.0)
PAF	44 (17.9)
Spontaneous type 1 ECG	156 (63.4)
ER pattern	25 (10.2)
f-QRS	78 (31.7)
Positive LP	166/235 (70.6)
<i>SCN5A</i> gene mutation	17/123 (13.8)
VF induction during EP study	71/155 (45.8)
ICD implantation	63 (25.6)
VF or SCD event during follow-up	24 (9.8)

Values are n, mean  $\pm$  SD, n (%), or n/N (%).

ECG = electrocardiogram; EP = electrophysiological; ER = early repolarization; f-QRS = fragmented QRS; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LP = late potential; PAF = paroxysmal atrial fibrillation; SCD = sudden cardiac death; VF = ventricular fibrillation.

type 1 ECG pattern (22 of 24, 91.7% vs. 134 of 222, 60.4%;  $p = 0.002$ ) were observed more often in VF/SCD patients than in those without VF/SCD, but other parameters such as age, sex, family history of SCD, and *SCN5A* gene mutation were not different.

Among the electrocardiographic parameters of depolarization abnormalities, QRS width  $\geq 120$  ms (8 of 24, 33.3% vs. 29 of 222, 13.1%;  $p = 0.015$ ), and f-QRS (20 of 24, 83.3% vs. 58 of 222, 26.1%;  $p < 0.001$ ) were observed more often in patients with VF/SCD than in those without VF/SCD. Among the ECG parameters of repolarization abnormalities, a prolonged QT<sub>c</sub> interval  $>440$  ms (7 of 24, 29.2% vs. 28 of 222, 12.6%;  $p = 0.036$ ), and inferolateral ER pattern (8 of 24, 33.3% vs. 17 of 222, 7.7%;  $p < 0.001$ ) were observed more often in patients with VF/SCD than in those without VF/SCD.

Multivariate analysis showed that the following 4 parameters were independent risk factors for arrhythmic events: f-QRS (hazard ratio [HR]: 5.21; 95% confidence interval [CI]: 1.69 to 16.13;  $p = 0.004$ ), inferolateral ER pattern (HR: 2.87; 95% CI: 1.16 to 7.14;  $p = 0.023$ ), a history of VF episodes (HR: 19.61; 95% CI: 4.12 to 90.91;  $p < 0.001$ ), and a history of syncope episodes (HR: 28.57; 95% CI: 6.14 to 142.86;  $p < 0.001$ ) (Table 2).

**Patient characteristics with f-QRS.** On multivariate analysis, depolarization abnormalities of f-QRS were an independent risk factor for arrhythmic events. Therefore, clinical, genetic, and electrocardiographic data for patients with and without f-QRS were analyzed again (Table 3). There were no significant differences in age, family history of SCD, and incidence of the *SCN5A* gene mutation between patients with and without f-QRS. However, a history of syncope episodes, a history of VF episodes, and VF inducibility during EP study were more frequently observed in patients with f-QRS than in those without f-QRS ( $p = 0.002$ ,  $p = 0.005$ , and  $p = 0.002$ , respectively). PQ

**Table 2** Characteristics of Patients With and Without VF/SCD During Follow-Up

	VF/SCD +	VF/SCD -	Univariate Analysis			Multivariate Analysis		
			OR	95% CI	p Value	HR	95% CI	p Value
<b>Clinical/genetic parameters</b>								
Male/female	23/1	213/9	1.029	0.125-8.490	0.649			
Age (yrs), median (IQR)	47 (15)	48 (21)			0.835			
History of syncope episodes	13 (54.2)	27 (12.2)	8.535	3.477-20.955	<0.001	28.571	6.135-142.857	<0.001
History of VF episodes	9 (37.5)	4 (1.8)	32.700	9.012-118.645	<0.001	19.608	4.115-90.909	<0.001
Paroxysmal AF	9 (37.5)	35 (15.8)	3.206	1.301-7.899	0.013			0.306
Family history of SCD	8 (33.3)	61 (27.5)	1.320	0.537-3.241	0.554			
SCN5A gene mutation	4/23 (17.4)	13/100 (13.0)	1.409	0.414-4.799	0.396			
VF induction during EP study	17/24 (70.8)	54/131 (41.2)	3.463	1.344-8.293	0.007			0.562
Spontaneous type 1 ECG pattern	22 (91.7)	134 (60.4)	7.224	1.657-31.491	0.002			0.114
<b>Depolarization parameters</b>								
Positive f-QRS	20 (83.3)	58 (26.1)	14.138	4.638-43.093	<0.001	5.208	1.689-16.129	0.004
Positive LP	20/24 (83.3)	146/211 (69.2)	2.226	0.732-6.772	0.150			
PQ interval >200 ms	8 (33.3)	40 (18.0)	2.275	0.911-5.681	0.069			
QRS interval ≥120 ms	8 (33.3)	29 (13.1)	3.328	1.307-8.469	0.015			0.908
<b>Repolarization parameters</b>								
ER pattern	8 (33.3)	17 (7.7)	6.029	2.258-16.103	<0.001	2.874	1.160-7.143	0.023
QTc >440 ms	7 (29.2)	28 (12.6)	2.853	1.087-7.490	0.036			0.608

Values are n, n (%), n/N (%), or median (IQR).

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IQR = interquartile range; OR = odds ratio; other abbreviations as in Table 1.

interval, QRS duration, and QTc interval were longer in patients with f-QRS than in those without f-QRS ( $p = 0.037$ ,  $p = 0.001$ , and  $p = 0.042$ , respectively), but the ER pattern was not different between the groups. Spontaneous type 1 ECG pattern and PAF episodes were more frequently observed in patients with f-QRS than in those without

f-QRS ( $p < 0.001$  and  $p = 0.031$ , respectively). VF/SCD episodes during follow-up were more frequently observed in patients with f-QRS than in those without f-QRS ( $p < 0.001$ ).

**Patient characteristics with an ER pattern.** On multivariate analysis, repolarization abnormality of the ER pattern

**Table 3** Characteristics of Patients With and Without f-QRS

	f-QRS+	f-QRS-	p Value
<b>Clinical/genetic parameters</b>			
Male/female	76/2	160/8	0.511
Age, yrs	48.5 ± 12.9	47.2 ± 14.0	0.514
History of syncope episodes	21 (26.9)	19 (11.3)	0.002
History of VF episodes	9 (11.5)	4 (2.4)	0.005
PAF	20 (25.6)	24 (14.3)	0.031
Family history of SCD	23 (29.5)	46 (27.4)	0.732
SCN51 gene mutation	9/43 (20.9)	8/80 (10.0)	0.094
VF induction during EP study	34/54 (63.0)	37/101 (35.9)	0.002
ICD implantation	37 (47.4)	26 (15.5)	<0.001
VF or SCD during follow-up	20 (25.6)	4 (2.4)	<0.001
<b>Electrocardiographic parameters</b>			
Duration of PQ interval, ms	184 ± 29	176 ± 26	0.037
Duration of QRS complex (ms), median (IQR)	108 (24)	100 (17)	0.001
Duration of QTc interval, ms	419 ± 30	411 ± 24	0.042
Amplitude at J-point V <sub>1</sub> (mV), median (IQR)	0.12 (0.15)	0.11 (0.10)	0.347
Amplitude at J-point V <sub>2</sub> (mV), median (IQR)	0.21 (0.21)	0.201 (0.17)	0.468
Amplitude at J-point V <sub>3</sub> (mV), median (IQR)	0.13 (0.12)	0.12 (0.12)	0.929
Positive ER pattern	9 (11.5)	16 (9.5)	0.653
Spontaneous type 1 ECG	63 (80.8)	93 (55.4)	<0.001
Positive LP	59/75 (78.7)	107/160 (66.9)	0.064

Values are n, mean ± SD, median (IQR), n (%), or n/N (%).  
Abbreviations as in Table 1.

was an independent risk factor for arrhythmic events. Therefore, clinical, genetic, and electrocardiographic data with and without an ER pattern were analyzed again (Table 4). There were no significant differences in age, family history of SCD, incidence of *SCN5A* gene mutation, positive late potential, a history of syncope episodes, f-QRS, and VF inducibility during the EP study. However, VF/SCD episodes during follow-up and a history of VF episodes were more frequently observed in patients with ER than in those without ER ( $p = 0.001$  and  $p = 0.005$ , respectively).

**Follow-up data.** We next examined the follow-up data in patients with f-QRS and ER. VF developed in 23 patients, 1 patient died suddenly during sleep, possibly because of VF, and 1 patient died of a nonarrhythmic cause (pneumonia) during the follow-up period.

Figure 2 shows the results of Kaplan-Meier analyses of fatal arrhythmic events in patients with and without f-QRS (Fig. 2A) or an ER (Fig. 2B) pattern. Patients with f-QRS or ER had a significantly worse prognosis than did patients without those parameters ( $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , respectively).

Figure 3 shows results of the combination analysis of f-QRS and ER parameters. Patients with both f-QRS and ER parameters had a significantly higher frequency of fatal arrhythmic events than did patients without both parameters ( $p < 0.001$ ). Moreover, patients with both f-QRS and ER parameters had a significantly higher frequency of arrhythmic events than did patients with f-QRS alone ( $p = 0.045$ ) (Fig. 3).

## Discussion

The present study showed that the combination of f-QRS and inferolateral ER pattern was associated with the development of VF in BrS patients. Additionally, the combination of f-QRS with ER (depolarization and repolarization abnormalities) was useful for identifying high- and low-risk BrS patients.

**High-risk clinical parameters of VF development.** Previous studies have reported that syncope episodes (especially in patients with prodrome), a history of VF, and a family history of sudden death are associated with VF events in BrS patients (3,4,12,20,27-29). In our study, we also observed that syncope episodes and a history of VF were independent predictors of later VF events. These patients were symptomatic patients, and therefore, it is reasonable to classify them as high-risk patients. However, more patients have no symptoms with electrocardiographic evidence of BrS (asymptomatic BrS patients). A recent study suggested that these asymptomatic patients have a better prognosis, but this is not negligible (1,5). Therefore, simple risk assessment of these asymptomatic BrS patients is clinically important, especially when sporadic cases are detected during routine medical checkups.

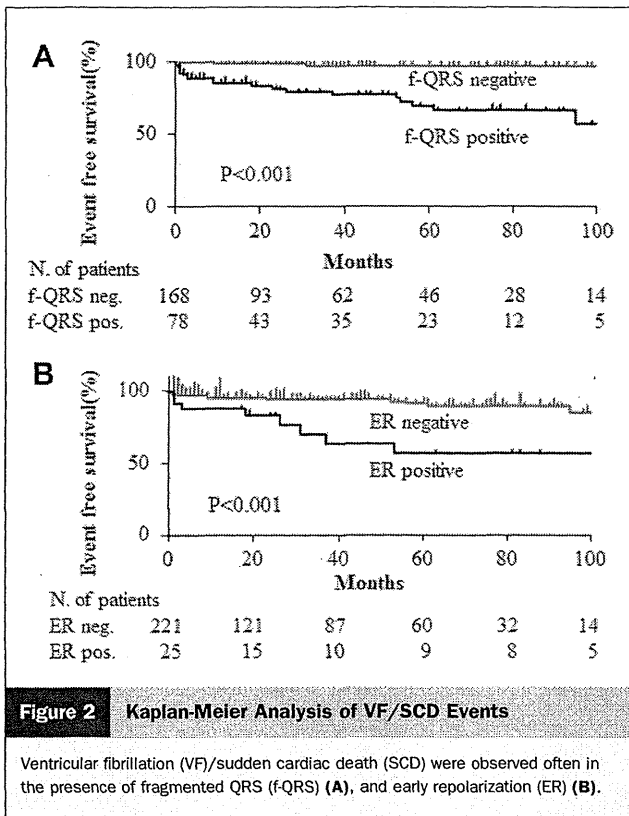
**Repolarization abnormalities in BrS.** Many clinical data support the importance of repolarization abnormalities for VF development, such as T-wave alternans after sodium channel blocker injection (16) and ST-segment elevation after exercise (30) or full-stomach status (31).

An ER pattern is considered to be a benign electrocardiographic phenomenon affecting 2% to 5% of the general

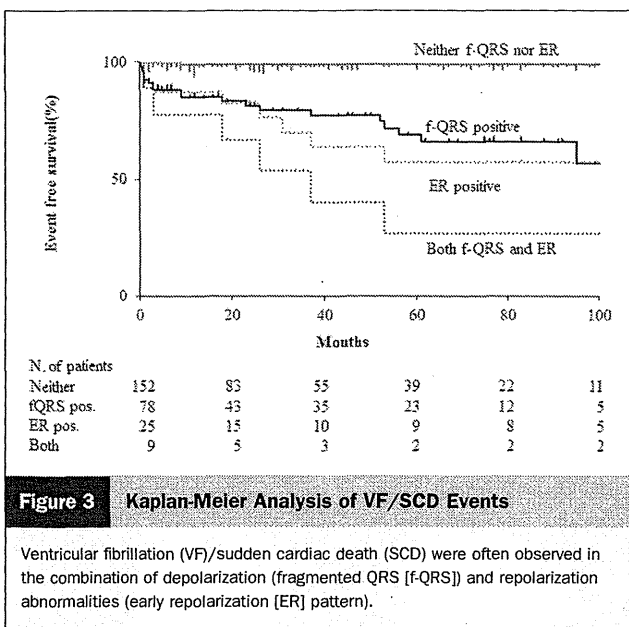
**Table 4** Characteristics of Patients With and Without ER

	ER+	ER-	p Value
<b>Clinical/genetic parameters</b>			
Male/female	23/2	213/8	0.269
Age (yrs), median (IQR)	43 (23)	49 (20)	0.820
History of syncope episodes	5 (20.0)	35 (15.8)	0.383
History of VF episode	5 (20.0)	8 (3.6)	0.005
PAF	3 (12.0)	41 (18.6)	0.584
Family history of SCD	7 (28.0)	62 (28.1)	0.995
<i>SCN5A</i> gene mutation	2/15 (13.3)	15/108 (13.9)	1.000
VF induction during EP study	9/21 (42.9)	62/134 (46.3)	0.770
ICD implantation	13 (52.0)	50 (22.6)	0.001
VF or SCD during follow-up	8 (32.0)	16 (7.2)	0.001
<b>ECG parameters</b>			
Duration of PQ interval, ms	190 ± 34	177 ± 26	0.053
Duration of QRS complex (ms), median (IQR)	99 (17)	104 (20)	0.335
Duration of QTc interval, ms	405 ± 27	414 ± 26	0.097
Amplitude at J-point V <sub>1</sub> (mV), median (IQR)	0.14 (0.14)	0.11 (0.12)	0.306
Amplitude at J-point V <sub>2</sub> (mV), median (IQR)	0.21 (0.25)	0.20 (0.16)	0.505
Amplitude at J-point V <sub>3</sub> (mV), median (IQR)	0.17 (0.17)	0.12 (0.11)	0.069
Positive f-QRS	9 (36.0)	69 (31.2)	0.653
Spontaneous type 1 ECG	14 (56.0)	142 (64.3)	0.417
Positive LP	17/23 (73.9)	149/212 (70.3)	0.717

Values are n, mean ± SD, median (IQR), n (%), or n/N (%).  
 Abbreviations as in Table 1.



population and is most commonly observed in young men (32,33). Recently, an ER pattern has been shown to be an additional risk marker for VF development, especially in inferolateral leads, in patients with BrS (17,18). Our finding that repolarization abnormalities were independently associated with VF development is in agreement with these previous findings.



**Depolarization abnormalities in BrS.** In addition to repolarization abnormalities, recent observations have suggested that VF development in BrS is associated with conduction disturbances, such as prolongation of the PQ interval (34), a wide QRS complex (35), a positive late potential (36), and f-QRS (15,20). A recent study showed that f-QRS is the strongest predictor of VF development in BrS (20). The usefulness of f-QRS for identifying patients at high risk of various cardiac diseases, including cardiac sarcoidosis, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and acute coronary syndrome (37), has been reported. Our finding that f-QRS (depolarization abnormality) was an independent predictor of VF development is in agreement with those results. We also found that f-QRS was associated with other depolarization abnormalities, such as a prolonged PQ and QRS interval, indicating that depolarization abnormalities in the atrium and ventricle are an important factors for the development of VF in BrS.

A QRS interval in lead V<sub>2</sub> ≥120 ms was found to be a possible predictor of life-threatening ventricular arrhythmia and/or syncope. Prolonged QRS duration as measured on a standard 12-lead ECG has been shown to be associated with ventricular arrhythmia (35). Additionally, a prolonged QRS duration in precordial leads is prominent in symptomatic patients, suggesting that delayed conduction of the ventricle (depolarization) is important (29,38). However, on multivariate analysis in our study, there were no significant differences in wide QRS complex between patients with and without VF/SCD.

**Combination of depolarization and repolarization abnormalities.** In this study, Kaplan-Meier analyses showed that the combination of f-QRS (depolarization abnormality) and ER (repolarization abnormality) is useful for predicting VF events in patients with BrS. Recently, f-QRS was reported to be an important marker for the development of VF (Torsades de pointes) in patients with acquired long QT syndrome (typical repolarization abnormality disease) (39), indicating that the combination of depolarization and repolarization is important for the development of lethal arrhythmia. We also found that VF seldom developed in patients without any abnormalities during the follow-up period in this study, suggesting that low-risk BrS patients could also be identified using these markers.

We also investigated the clinical/electrocardiographic characteristics of depolarization and repolarization abnormalities. Interestingly, there were many differences between the groups (Tables 3 and 4). Patients with f-QRS had more depolarization abnormalities than those without f-QRS, such as prolonged PQ and QRS intervals. In contrast, patients with an ER pattern had no differences in these markers, suggesting that the genesis of each of these abnormalities is intrinsically different.

**Clinical implications.** BrS is a heterogeneous disease. Therefore, the mechanism of VF development differs in each patient. Our results suggest that the combination of

depolarization and repolarization abnormalities (f-QRS and ER pattern) enables identification of high- and low-risk patients with BrS. In the clinical setting, VF induction during EP study is still considered when deciding to implant an ICD. Thus, we think that we should recommend an EP study in a patient with an f-QRS and ER pattern, if asymptomatic, or we do not need an EP study in an asymptomatic patient with neither an f-QRS nor ER pattern.

**Study limitations.** First, the electrocardiographic features of ER and other electrocardiographic markers are dynamic, and thus the true prevalence of this coexistence is difficult to evaluate. Second, we analyzed only the coding regions of *SCN5A* for mutations in this study, and the possibility of mutations occurring in regions of the gene other than coding regions or other gene mutations cannot be excluded. Third, Nishii et al. (19) reported that *SCN5A* gene mutations are associated with early and frequent VF recurrence, but not with initial VF episodes. In our study, we did not find a significant difference. Therefore, further studies on this issue are required. Fourth, this study was a retrospective study. A prospective study to estimate risk factors of BrS is required. Last, there was a small number of endpoints, making it difficult to identify unique predictors in a multivariate model reliably.

## Conclusions

Our study shows that ER and f-QRS are independent risk factors for arrhythmic events in patients with BrS. Patients with both ER and f-QRS have a significantly higher frequency of arrhythmic events than do patients who have neither ER nor f-QRS. Furthermore, when there is neither ER nor f-QRS, arrhythmic events are minor.

Clinically, this study shows that the combination of f-QRS (a marker of depolarization abnormality) and ER (a marker of repolarization abnormality) is useful for estimating the incidence of VF in patients with BrS.

---

**Reprint requests and correspondence:** Dr. Kengo F. Kusano, Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 5658565, Japan. E-mail: kusanokengo@hotmail.com.

---

## REFERENCES

1. 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;108:3092-6.
2. Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J. Natural history of Brugada syndrome: the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:455-7.
3. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-7.
4. Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005;111:257-63.
5. Brugada P, Brugada R, Brugada J. Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 2005;112:279-92; discussion 279-92.
6. Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace* 2009;11:507-13.
7. Tsuji H, Sato T, Morisaki K, Iwasaka T. Prognosis of subjects with Brugada-type electrocardiogram in a population of middle-aged Japanese diagnosed during a health examination. *Am J Cardiol* 2008;102:584-7.
8. Benito B, Sarkozy A, Mont L, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1567-73.
9. Sidik NP, Quay CN, Loh FC, Chen LY. Prevalence of Brugada sign and syndrome in patients presenting with arrhythmic symptoms at a heart rhythm clinic in Singapore. *Europace* 2009;11:650-6.
10. Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, et al. Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2007;28:334-44.
11. 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* 2005;111:659-70.
12. Take Y, Morita H, Toh N, et al. Identification of high-risk syncope related to ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:752-9.
13. Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome: relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1169-75.
14. Nagase S, Kusano KF, 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* 2002;39:1992-5.
15. Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118:1697-704.
16. Tada T, Kusano KF, Nagase S, et al. Clinical significance of macroscopic T-wave alternans after sodium channel blocker administration in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:56-61.
17. Sarkozy A, Chierchia GB, Paparella G, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:154-61.
18. 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* 2009;2:495-503.
19. Nishii N, Ogawa M, Morita H, et al. SCN5A mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2010;74:2572-8.
20. 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.
21. Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2003;67:312-6.
22. Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med* 2009;361:2529-37.
23. Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.
24. Tikkanen JT, Junttila MJ, Anttonen O, et al. Early repolarization: electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation* 2011;123:2666-73.
25. Letsas KP, Sacher F, Probst V, et al. Prevalence of early repolarization pattern in inferolateral leads in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2008;5:1685-9.
26. Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J. Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1004-7.
27. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. 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* 2002;105:73-8.

28. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1916-20.
29. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M, Investigators JIVFSJ-I. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1244-51.
30. 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* 2010;56:1576-84.
31. Ikeda T, Abe A, Yusu S, et al. The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:602-7.
32. Shu J, Zhu T, Yang L, Cui C, Yan GX. ST-segment elevation in the early repolarization syndrome, idiopathic ventricular fibrillation, and the Brugada syndrome: cellular and clinical linkage. *J Electrocardiol* 2005;38:26-32.
33. Gussak I, Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000;33:299-309.
34. Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, et al. Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circ J* 2011;75:844-51.
35. Ohkubo K, Watanabe I, Okumura Y, et al. Prolonged QRS duration in lead V2 and risk of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Int Heart J* 2011;52:98-102.
36. Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H. Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:45-51.
37. Naruse Y, Tada H, Harimura Y, et al. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:506-13.
38. Atarashi H, Ogawa S, Investigators IVF. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003;67:8-10.
39. Haraoka K, Morita H, Saito Y, et al. Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2010;7:1808-14.

---

**Key Words:** Brugada syndrome ■ early repolarization ■ fragmented QRS ■ noninvasive risk assessment ■ ventricular fibrillation.

# なぜ 新規抗凝固薬では 出血性合併症が 少ないか

## はじめに

抗凝固療法を施行する際、頭蓋内出血は最も重篤な合併症である。従来のワルファリンでは抗血栓作用を得るために出血性副作用が出現するといったジレンマが問題であった。しかし、新規経口抗凝固薬 novel oral anticoagulants (NOACs) を用いた大規模臨床試験<sup>1-3)</sup>の結果、ワルファリンと比較していずれのNOACにおいても頭蓋内出血の発生が有意に減少した。

NOACsでワルファリンに比べ頭蓋内出血の頻度が圧倒的に少ない理由として主に下記の4つの薬理学的特徴の関与が推察されている。

## 1 凝固第Ⅶ因子の関与

フィブリン血栓の形成に重要な血液凝固機序は外因系(組織因子系)と内因系経路がある(図1)。血管損傷時には傷害組織の細胞膜に存在する凝固惹起因子である組織因子 tissue factor (TF) に血中の第Ⅶ因子が結合し、TF/Ⅶa 因子複合体が形成されることで外因系凝固カスケードが開始される。この凝固反応は血小板膜上でのXa因子の生成、さらにXa因子、Ⅴa因子複合体によるトロンビン生成、フィブリン形成がなされ、止血作用が発揮される。ワルファリンはこの初期段階の第Ⅶ因子を阻害するためTF/Ⅶ因子複合体形成を阻害し出血を助長する。一方で、NOACsはトロンビンもしくはXaを直接阻害し血漿中の第Ⅶ因

子活性を低下させないため、組織因子が豊富な脳組織では凝固開始機序に影響を及ぼさないことが脳出血の少ない理由と考えられている<sup>4-6)</sup>。

## 2 NOACsの可逆性かつ特異的な阻害作用

ワルファリンはビタミンK依存性の凝固因子である第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子と複数の凝固因子の生成を不可逆的に阻害し抗凝固作用を発揮する。NOACsはトロンビンもしくはXa因子のいずれかを可逆的に阻害している。そのため、軽微な頭蓋内出血時の局所出血ではNOACsによる可逆的な結合阻害を凌駕するほどの大量なトロンビン生成が生じ、それに引き続きフィブリン血栓が形成されることで局所止血がなされる。これにより、NOACs使用時にはワルファリン使用時より軽微な出血で済み、無症候性となる可能性が大きいものと思われる。また、Xa阻害薬はトロンビンによる血小板活性や細胞増殖作用を阻害しないことも止血や創傷治癒に影響を与えないことも要因であるかもしれないと考えられている<sup>5)</sup>。

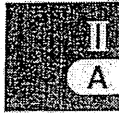
## 3 NOACsの広い治療域および安全域

ワルファリンは至適治療域が狭く、その代謝における遺伝的個人差、食物摂取や種々薬剤との相互作用などの変動が大きく、抗凝固作用が増強することがある。NOACsは抗血栓作用を示す有効域と出血を起こさない安全域の幅が広く、モニタリングを必ずしも必要としない特徴がある。この広い治療域が頭蓋内出血の頻度低下に寄与している可能性がある。なお、NOACsの血中濃度はダビガトランではAPTT値<sup>7,8)</sup>と、リバーロキサバンではPT値と相関する<sup>9)</sup>ため、それらはNOACs使用時の出血性合併症予防の指標になりうると考えられている。

## 4 NOACsの短い半減期

ワルファリンは半減期が3~5日と長く抗凝固作用は1日を通じてほぼ一定であるのに対して、





II 治療の常識が変わった!

A 抗凝固療法は必須—では具体的にどうする?

表3 Xa阻害薬の使用時の注意事項

	リバーロキサバン	アピキサバン
減量基準	• Ccr < 50 mL/分	• 年齢80歳以上 • 体重60 kg未満 • 血清クレアチニン値 $\geq$ 1.5 mg/dL 上記のうち2つ以上を満たす場合
減量を考慮する併用薬	• フルコナゾール • エリスロマイシン, クラリスロマイシン	• HIVプロテアーゼ阻害薬(リトナビルなど) • フルコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬
禁忌症例	• Ccr < 15 mL/分 • 凝固障害を伴う肝疾患 • Child-Pugh分類BまたはCに相当する肝疾患	• Ccr < 15 mL/分 • 血液凝固異常や重要な出血リスクのある肝疾患
併用禁忌薬	• HIVプロテアーゼ阻害薬(リトナビルなど) • フルコナゾール以外のアゾール系抗真菌薬	• なし

の課題であろう。

それでは出血事象が発生したときにはどうればよいのだろうか。Xa阻害薬の半減期は12時間前後と短いで、出血量が少なく血圧が維持され臓器障害がなければ慎重に経過観察する。これらの薬剤は蛋白結合率が高いので透析では除去されない(表1)。プロトロンビン複合体濃縮製剤 prothrombin complex concentrate(PCC)や新鮮凍結血漿は出血時に有用かもしれない。リバーロキサバンを服用した12人の健康成人男性における臨床試験<sup>10)</sup>において、PCC 50 IU/kgの単回急速静注により延長していたPTは15分後には正常化し、その効果は24時間持続することが示されている。しかし、PCCが出血例において出血量の減少や止血に有効であったという臨床データは存在しない。現状ではXa阻害薬服用患者に重篤な出血が発生し血圧低下や臓器症状が起きた場合には、ただちに薬剤を中止し、輸液、輸血、外科的止血などの処置を講じ、薬効消失までを乗り切るのが現実的であろう。その経過中にPCCや新鮮凍結血漿の投与を試してもよいかもしれないが、これらにはまだ保険適用がない。現在、リバーロキサバン、アピキサバンともに使用可能な中和剤 PRT4445が開発され<sup>11)</sup>、第II相試験が行われている。近い将来にこれら中和剤が使用可能となれば、Xa阻害薬の安全性はさらに高まると思われるが、まずは慎重な対象患者の選定、用量設定、併用薬の把握、高血圧の管理(130/80 mmHg未満)が必要であることはいうまでもない。

◎文献

- Schirmer, SH et al: Novel anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Current clinical evidence and future developments. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2067-2076
- Patel, MR et al: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891
- Hori, M et al: Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation—the J-ROCKET AF study. *Circ J* 2012; 76: 2104-2111
- Mahaffey, KW et al: End of study transition from study drug to open-label vitamin K antagonist therapy: The ROCKET AF experience. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 470-478
- JCS Joint Working Group: Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version. *Circ J* 2010; 74: 2479-2500
- Granger, CB et al: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992
- Lopes, RD et al: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1749-1758
- Connolly, SJ et al: Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817
- Cockcroft, DW et al: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
- Eerenberg, ES et al: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579
- Lu, G et al: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-451

(林 明聡, 清水 渉)

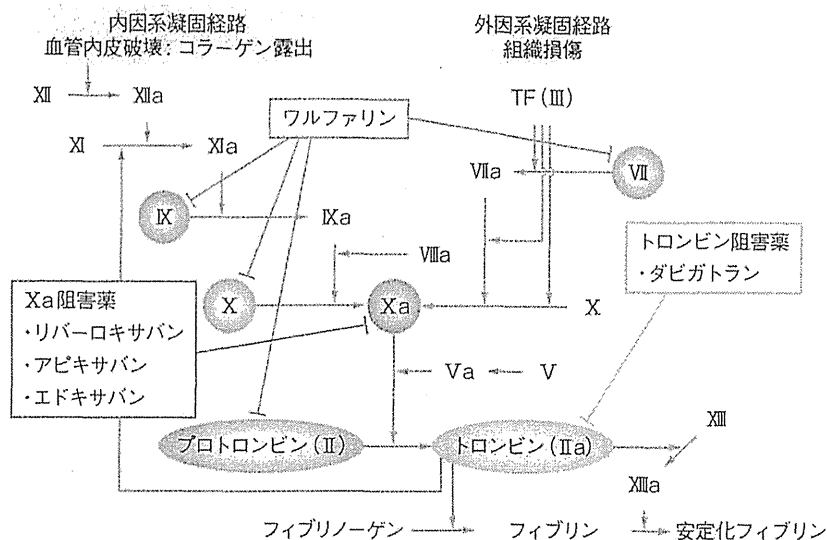


図1 凝固カスケード

血管が損傷すると、傷害組織の細胞膜に存在する組織因子 tissue factor (TF) に血中の第VII因子が結合し、外因系凝固経路が惹起される。ワルファリンはII, IX, VII, Xの生成を不可逆的に阻害する。Xa阻害薬はアンチトロンビン(AT)と結合している遊離Xaだけでなく、ATと結合していないXaも阻害する。トロンビン阻害薬はトロンビン活性を可逆的に阻害する。

NOACsは半減期が短く、血中薬物濃度にピークとトラフを有する。NOACsではピーク時には出血リスクは上昇する可能性はあるがトラフ時には出血時の生理的止血機構を阻害しにくいことも出血イベント抑制に寄与しているものと考えられる。

また、一般的に頭蓋内での微小血管障害は通常でも常時生じていると考えられており、BAT試験のサブ解析では抗凝固療法中の頭蓋内出血発現については血圧が大きく影響することが知られている<sup>10)</sup>。しかし、RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLEのいずれの大規模臨床試験においても血圧に関連する背景因子においてNOACsとワルファリン群における有意差はみられなかった。このことから、NOACsの頭蓋内出血頻度低下の要因として血圧が関与していた可能性は低いものと考えられる<sup>1~3,9)</sup>。

最後に、現在の日本でもNOACsによる頭蓋内出血の出現頻度の減少を受けガイドラインの見直しが進んでいる。それに伴い、CHADS<sub>2</sub>スコアがより低い患者や出血リスクの高い高齢者も抗凝固療法を受ける機会が増えていくものと予測される。このような幅広い患者がNOACsの使用でより安全に抗凝固療法を受けられることが期待される。

## ◎文献

- 1) Connolly, SJ et al : Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009 ;

361 : 1139-1151

- 2) Patel, MR et al : Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 883-891
- 3) Granger, CB et al : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 981-992
- 4) 小嶋哲人 : 経口抗凝固薬療法の新時代. 血液フロンティア 2012 ; 22 : 1041-1044
- 5) 小嶋哲人 : 頭蓋内出血に対する新規抗凝固療法の作用 ; 心房細動患者の脳卒中予防に対する無作為割り付けワルファリン対照試験結果(RE-LY試験)と凝固カスケードからの考察. Pharm Med 2011 ; 29 : 129-134
- 6) Eikelboom, JW et al : Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy(RE-LY) trial. Circulation 2011 ; 123 : 2363-2372
- 7) van Ryn, J et al : Dabigatran etexilate -- a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor : interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost 2010 ; 103 : 1116-1127
- 8) Miyamoto, K et al : Efficacy and safety of novel anticoagulant dabigatran in clinical practice for Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. J Arrhythmia 2013(in press)
- 9) Asmis, LM et al : Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. Thromb Res 2012 ; 129 : 492-498
- 10) Toyoda, K et al : Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy : The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) study. Stroke 2010 ; 41 : 1440-1444

(廣瀬紗也子, 草野研吾)

# 8

## 高齢者・腎不全患者 における抗凝固薬を どうするか

### はじめに

心房細動患者において、高齢であることは脳梗塞のリスクを高めるだけでなく、出血イベントに関連する重要な因子であることが報告されている。また腎不全を伴った患者は、独立した脳梗塞の危険因子ではないが、出血イベントに密接に関連することが報告されている。したがってこうした患者への抗凝固療法については投与薬剤の種類や投与量について大変慎重にならねばならない。

ここでは、現時点で示されているデータと問題

点について述べる。

### 1 高齢者における抗凝固療法

高齢化社会を迎えて、わが国の心房細動は激増している。年齢はそれ自体が心房細動の発生数増加の因子になるばかりでなく、脳梗塞自体の発生率自体も上昇させる重要な因子であり、高齢者に対する抗凝固療法はわが国で今後大変重要な課題となっているといっても過言ではない。現在、京都府伏見区で開業医を中心とした前向き登録研究(Fushimi Registry)が行われているが<sup>2)</sup>、それらの患者背景をみると、平均年齢は74.2 ± 11.0歳とこれまで基幹病院を中心としたわが国で行われてきたJ Rhythm試験<sup>3)</sup>やJ Rhythm Registry試験<sup>4)</sup>よりも高齢者が多く、実臨床では、やはり高齢者に対する抗凝固療法のあり方が重要になってきていることがわかる。

年齢は、心原性脳梗塞の危険因子の1つであり、CHADS<sub>2</sub>スコアでは75歳以上が危険因子として用いられているが、最近の報告では、年齢の因子は、他の因子(心不全、糖尿病、高血圧)よりも脳梗塞発生に重要な因子であることが報告され<sup>5)</sup>、ヨーロッパのガイドラインでは新たにCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアという新たな脳梗塞のリスク評価が

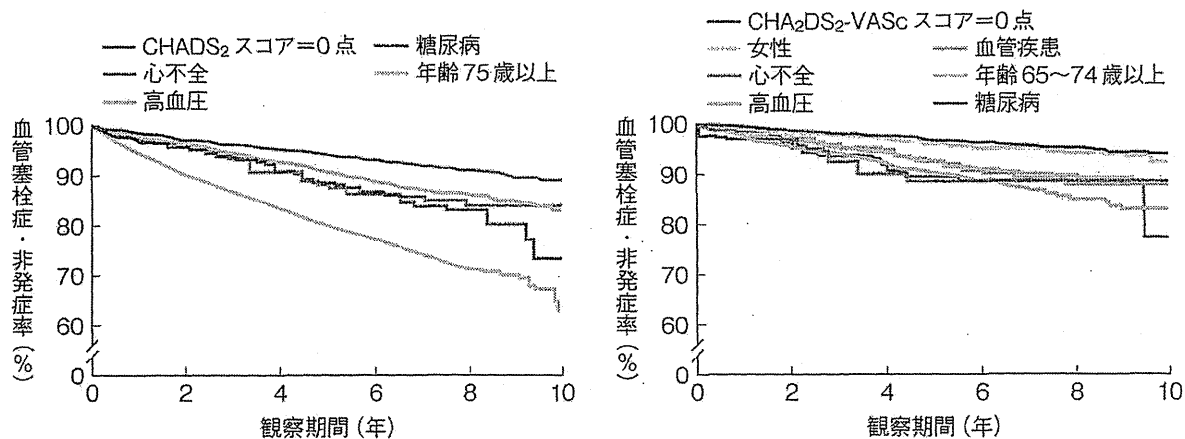


図1 CHADS<sub>2</sub>スコアとCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアの各因子と血栓塞栓症の発症

左: CHADS<sub>2</sub>スコアの年齢75歳以上が、他の因子よりもイベントが多い。

右: 年齢を65~74歳にすると、他の因子と同程度のイベント発生となる。

(文献5より引用改変)

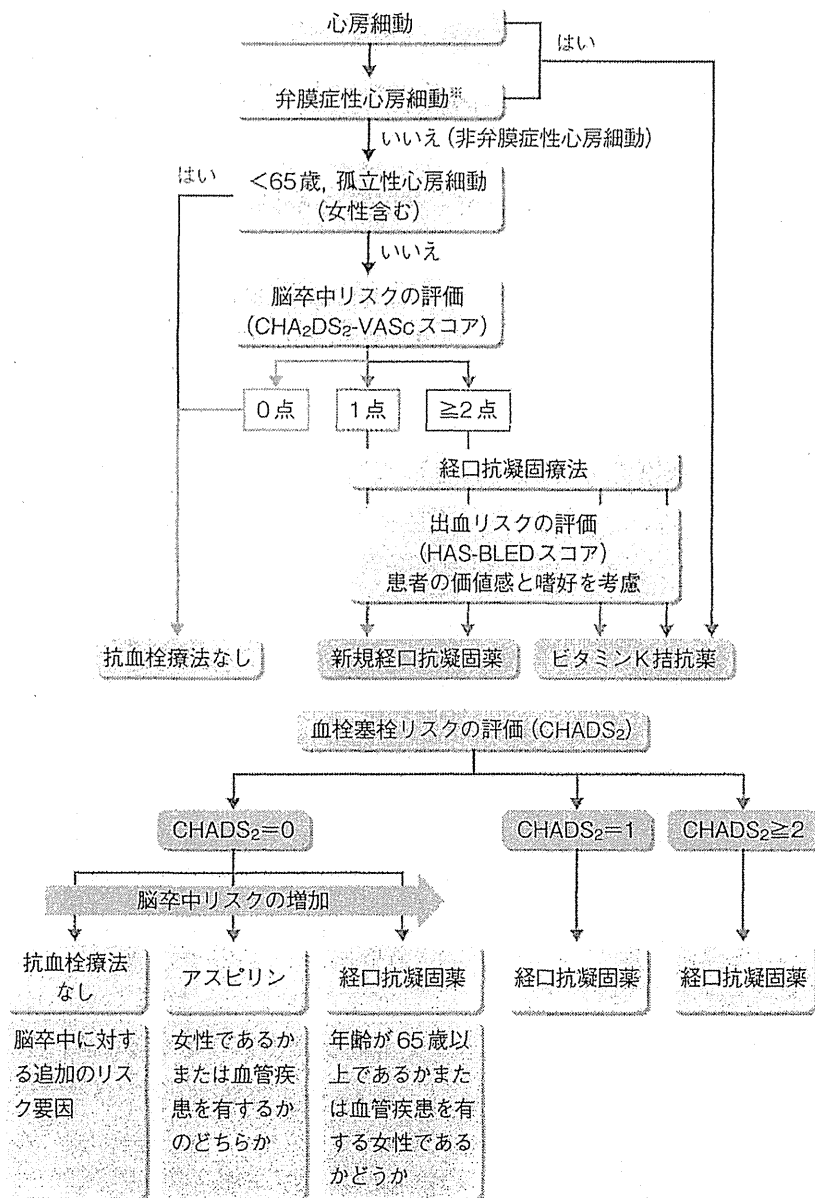


図2 欧米における脳卒中リスク評価抗凝固薬の選択

上：ヨーロッパ心臓病学会ガイドラインのFocus update 2012では、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが使用されている(文献6より引用改変)。

下：カナダのガイドラインではCHADS<sub>2</sub>スコアを用いてスコアが0でも年齢が65歳以上、あるいは女性、血管病を合併している場合、OAC(経口抗凝固薬)が考慮されることが示されている。(文献7より引用改変)

提唱され、65歳へ年齢を引き下げること、75歳以上にはより大きな重みを持たせることが提案されている<sup>6)</sup>(図1, 2)。また、カナダのガイドラインでは、CHADS<sub>2</sub>スコアに準じて抗凝固療法を行うが、年齢に関しては65歳を用いるというリスク評価が提唱されている(図2)<sup>7)</sup>。こうした世界的なリスク評価の変化がわが国も当てはまるかどうか検証が必要であるが、海外データの影響を受け、実際は、より低年齢から抗凝固療法を行う風潮になってきていることは事実であろう。

一方、年齢は抗凝固療法を行う際の出血イベン

トを増加させる因子としても重要である。従来用いられてきたワルファリンでは、出血に注意する患者として65歳以上ということが示されている。海外で用いられている出血のリスクスコアであるHAS-BLED(詳細は別項に譲る)でも65歳が1つの出血因子として示されている。さらに、高齢者では、合併症として高血圧罹患率の増加、心不全の増加など、CHADS<sub>2</sub>スコアを増大させる因子を同時に多数保有しているだけでなく、①消化管機能の低下、胃・腸管吸収面積の減少、胃酸分泌の低下、②肝血流量の低下、肝代謝酵素活性の低

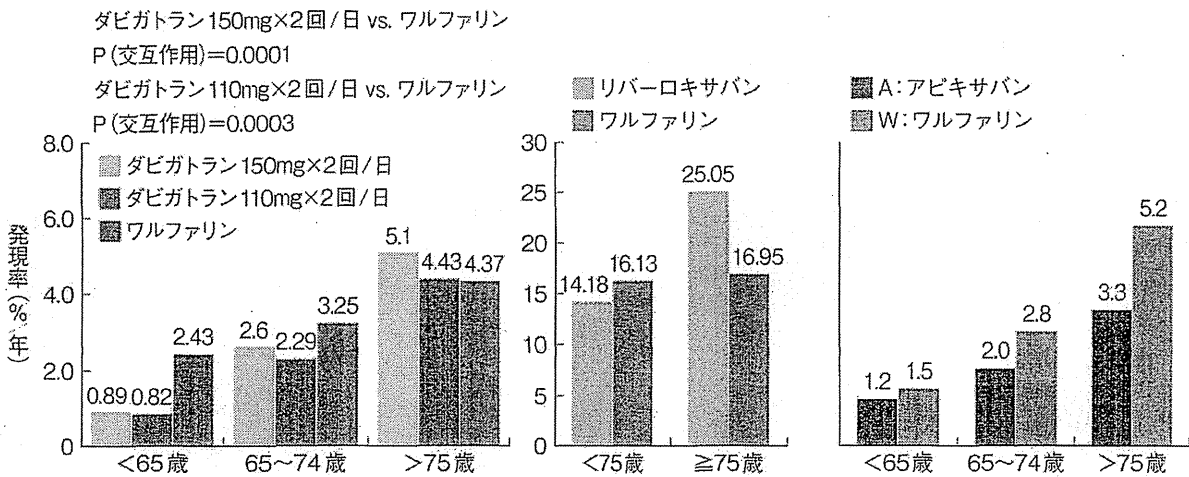


図3 年齢と出血リスク

高齢になるに従い、いずれの薬物でも出血リスクが増大していることがわかる。  
(文献8~10より引用改変)

下、③腎機能。腎血流量の低下、糸球体濾過率の低下、④全身の状態。総水分量の低下、血漿アルブミン(蛋白)の減少など、薬剤の吸収代謝に影響して、抗凝固療法を行ううえで、大変出血をしやすい状況にあることがわかる。したがって、高齢者では、脳梗塞リスクと脳出血リスクの両者を併せ持っているため大変安全域が狭く、抗凝固療法をためらうが、抗凝固療法がきわめて重要であるという、一見相反する治療を医療側に求められる集団ということになる。そうしたことを受けて、従来のわが国の心房細動に対する抗凝固療法については70歳以上で目標PT-INR値を1.6~2.6にすることが推奨されてきた。現在、J Rhythm Registry試験で、この至適範囲についての調査が進行中であり、わが国独自のエビデンスとなることが期待される。

近年、新規抗凝固薬 novel oral anticoagulant (NOAC) で行われた大規模試験のサブ解析の結果を図にまとめた(図3)<sup>8~10)</sup>。ワルファリン、NOACいずれも高齢になれば、出血リスクは増大していることがわかる。アピキサバンは、ワルファリンに比べやや出血が少ないが、若年者と比べるとやはり出血イベントは増大しており注意が必要であることには変わりはない。ただし、

ARISTOTLEの結果からNOACの中ではアピキサバンが最も使用しやすい可能性はある。NOACの欠点として、血中のモニタリングができないことが挙げられる。したがって、筆者は現時点では、75歳以上の高齢者では、低用量のワルファリンでPT-INRを1.6~2.0付近でコントロールするか、アピキサバンを慎重に使用することが安全にかつ有効に使用できるのではないかと考えている。

年齢に関しては、もう1つ85歳以上の超高齢者に対する抗凝固療法も重要である。先に述べたように、年齢は脳梗塞リスクを増大させるが、80歳以上では10%以上に達するという報告もあり年齢が上がるほうが、抗凝固療法はさらに重要になる。しかしNOACを使用した大規模試験では、これらの超高齢者に対するデータは乏しく、安全性や有効性についてのデータは現在欠如している。したがってワルファリンを使用することが望まれるが、認知症、転倒リスク、高血圧性脳出血の増大、内服コンプライアンスの問題など、高齢者特有の問題を抱えていることも事実である。今後、これらの超高齢者への対応についてわが国の指針が出てくることが重要であろう。

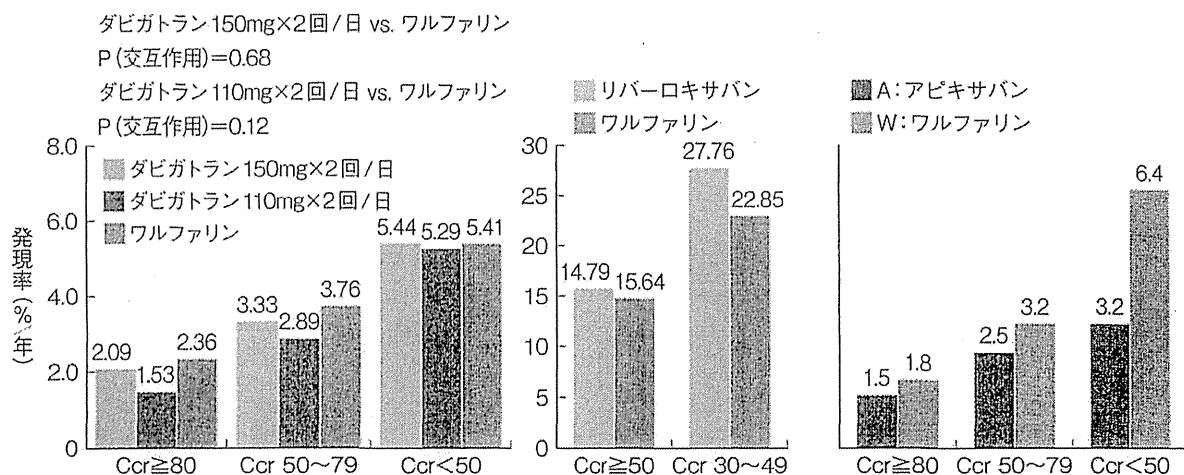


図4 腎機能と出血リスク

腎機能低下に従い、出血リスクはどの薬剤でも高くなる。  
(文献9～11より引用改変)

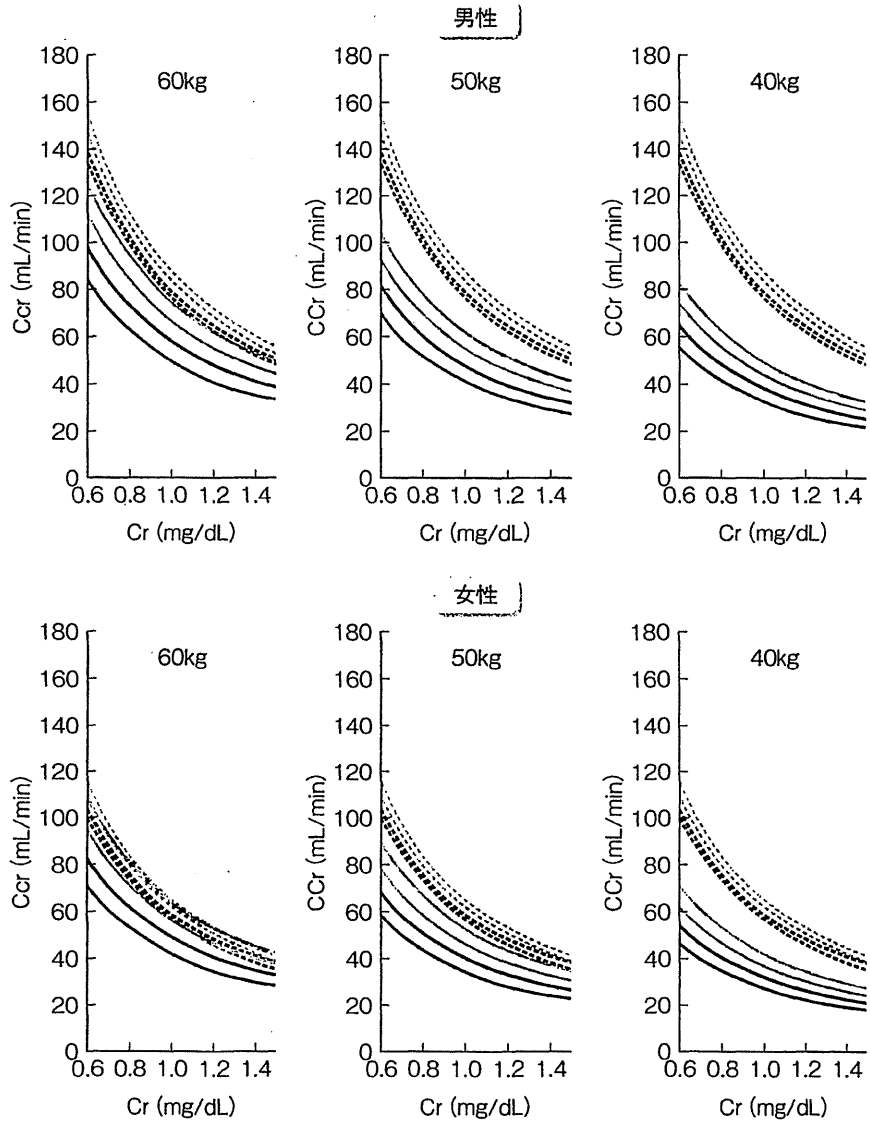
## 2 腎不全例における抗凝固療法

腎不全は、それ自体は脳梗塞の危険因子にならないことが報告されているが、末期腎不全ではアシドーシスに陥っており、全身的な酸化ストレス亢進状態であること、高齢者では軽度の腎機能障害が認められることが多いこと、また腎機能障害例では、高血圧の合併が多いことなどを考えあわせると、抗凝固療法を考慮すべき病態であると考えられる。一方、出血リスクとしての腎機能障害は、HAS-BLEDでも示されているように独立した因子であることが判明している。これは、腎機能の低下が薬剤の排出を遅らせるためと考えられるが、肝代謝のワルファリンでも腎機能低下は出血の独立した因子と報告されており、血中蛋白の減少や高齢者が多く存在するなど、宿主の変化を表しているのかもしれない。NOACを使用した大規模試験のサブ解析データをまとめて示す。ダビガトランは、80%が腎排泄であるため、腎機能低下例では、ワルファリンと同等かそれ以上の出血リスクがあり、きわめて注意を要する。したがって、投与前のクレアチニンクリアランス(Ccr)測定が重要となるが、腎機能低下例(特に高齢者)では、脱水などの影響で腎機能に大きな変

化が生じることがしばしば経験されるため、繰り返し腎機能を測定することが重要である。それ以外のNOACのXa阻害薬でも、腎排泄は25～33%とやや関与は少ないが、腎機能の影響を少なからず受けることが大規模試験で示されている(図4)<sup>9-11)</sup>。この中ではアピキサバンが安全性の面から第一に選択される可能性があるが、先に述べたように高齢者の腎機能は、きわめて不安定であるため、Ccrが30～50未満では腎機能を繰り返して測定し、出血性副作用への配慮が重要であると考えられる。Ccrの測定には、直接法、eGFRから求める簡易法、Cockcroft-Gault式を用いる方法の3つがある。NOACの特徴として、低体重によって出血性副作用に差が出ることが報告されており、体重と腎機能、さらに年齢が加味された、Cockcroft-Gault式をきちんと用いることが薬剤選択あるいは薬剤量の決定には重要である。図5に体重別、性別で分けた、eGFRから求めたCcr値とCockcroft-Gault式から算出したCcr値のシミュレーションデータを示す。体重の減少により、両者の数値に大きく乖離が生じていることがわかる。したがって真のCcrは、低体重例ではeGFRで求めたときよりもかなり低くなることを念頭に出血性副作用を未然に防ぐためにCock-

図5 計算式によるクレアチニンクリアランス(Ccr)値の違い

年齢とCr値をもとに算出したeGFR/0.729で求めたものが破線、年齢、体重とCr値をもとに算出したCockcroft-Gault式で求めたものが実線。低体重になると両者の乖離が生じ、体重の因子が腎機能に大変重要であることがわかる。



●eGFRからの換算式によるCcr推算値  
 $Ccr (mL/min) = (194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} : eGFR) / 0.719$   
 ..... 50歳 ..... 60歳 ..... 70歳 ..... 80歳

●Cockcroft-Gault式によるCcr推算値  
 $Ccr (mL/min) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times Cr)$   
 ----- 50歳 ----- 60歳 ----- 70歳 ----- 80歳

・女性Ccrは上記の数字×0.85

croft-Gault式を用いた腎機能の測定をしなくてはいけないことが伺える。

### 3 高度腎不全患者に対する治療選択

添付文書に基づけば、Ccrが15 mL/min未満の症例に対しては、NOACはすべて禁忌であるた

# 手術前後の 抗凝固薬の使い方

## 1 本真に中断すべきか？<sup>1~4)</sup>

待機的手術時の中断に関してはワルファリンとNOACに差異はない。中断による塞栓症のリスクと手術による出血のリスクを参考に、塞栓症より出血のリスクが上回る場合に中断する。

中断すべき手術を表1に示す。出血リスクが低い手術に関しては、中断せず継続してよい。ただし、NOACは濃度ピーク時の手術を回避するため内服12時間以降に行うべきである。出血低リスク手術と出血高リスク手術は中断を要する。

消化器内視鏡診療に関しては2012年にガイドラインが改訂された。通常の消化器内視鏡検査、内視鏡的粘膜生検および出血低危険度の消化管内視鏡では、抗凝固薬の中断を要さなくなったことが大きな改訂点である。

## 2 いつ中止すべきか？<sup>1~7)</sup>

半減期の違いから、中止時期はワルファリンとNOACで大きく異なる。ワルファリンは基本的に手術3~5日前に中止する。NOACは半減期が約12時間前後であるが、各薬剤の腎排泄率に違いがあるため、腎機能と手術の出血リスクを考慮して休薬期間を設けることが勧められている。NOACの薬剤中止時期を表2に示す。なお、中止が必要な消化管内視鏡診療は、表2の出血低リスク手術として対応を行う。

表1 待機的手術における出血のリスク分類

出血リスク	
抗凝固の中止が不要な手術	
歯科領域	
1~3本の抜歯	
歯周の手術	
膿瘍の切開	
インプラント手術	
眼科領域	
白内障・緑内障手術	
内視鏡検査	
表皮手術(膿瘍切開や小さな皮膚切除術)	
出血低リスク手術	
内視鏡的生検	
前立腺・膀胱の生検	
血管造影検査	
ペースメーカー・ICD手術	
出血高リスク手術	
脊椎麻酔、硬膜外麻酔、脊髄穿刺	
胸部手術	
腹部手術	
整形外科手術	
肝生検	
経尿道的前立腺切除術	
腎生検	

(文献1, 4より引用改変)

## 3 ヘパリン置換は必要か？<sup>1~4, 8)</sup>

ワルファリンは休薬期間が長く、再開後も有効血中濃度に達するのに時間を要するため、手術前後のヘパリン置換を要する。ワルファリン中止後すぐにヘパリンを開始し、PT-INR値1.5以下を確認してから手術を行う。

休薬が5日以内なら塞栓症のリスクは低いとされており<sup>8)</sup>、半減期の短いNOACは基本的に手術前後のヘパリン置換を必要としない。腎機能低下などで長時間の休薬が必要な場合は、ヘパリン置換を考慮すべきであろう。また、塞栓症のリスクが高ければヘパリン置換をしてもよいが、エビデンスはない。ただ、中止を要する消化管内視鏡診療に関してはガイドラインでヘパリン置換が推奨されており、最終の内服から12時間後にヘパリンを開始する。

ヘパリン置換(1~2.5万単位/日)は、APTTを正常対照値の1.5~2.5倍に延長するよう調節する。術前4~6時間にヘパリンを中止するか、術直前に硫酸プロタミンで中和し、APTTが正常化してから手術を行う。



めワルファリンの慎重投与となる。Ccrが15~30 mL/minの症例では、ダビガトランは禁忌、リバーロキサバンは適応の有無を慎重に判断して10 mg/dayが使用可能、アピキサバンは体重と年齢を加味して2.5 mg×2/day, もしくは5 mg×2/dayが使用可能となる。薬物の体内動態データ, あるいは大規模試験の結果から選択すると, 腎排泄が最も少なく, 出血頻度が少なかったアピキサバンがNOACの中では第一選択となるが, これらの薬物の日本人データはまだ少なく, 安全性を確認するための指標もないため, 筆者は血中モニタリングが可能で微調整ができるワルファリンの選択を第一として目標PT-INR=1.6~2.0で抗凝固療法を行っている。今後, こうした腎不全患者に対するNOACの市販後調査の結果が明らかとなれば, より安全で有効な投与方法が明らかとなるであろう。

#### ◎文献

- 1) Wolf, PA et al : Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke : The Framingham study. Stroke 1991 ; 22 : 983-988
- 2) Akao, M et al : Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a community-based survey : The Fushimi AF Registry. J Cardiol 2013 ; 61 : 260-266
- 3) Ogawa, S et al : Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation : J-

RHYTHM Study. Circ J 2009 ; 73 : 242-248

- 4) Atarashi, H et al : Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation. Circ J 2011 ; 75 : 1328-1333
- 5) Olesen, JB et al : Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation : Nationwide cohort study. BMJ 2011 ; 342 : d124
- 6) Camm, AJ et al : 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation : an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2012 ; 33 : 2719-2747
- 7) Skanes, AC et al : Focused 2012 update of the canadian cardiovascular society atrial fibrillation guidelines : recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. Can J Cardiol 2012 ; 28 : 125-136
- 8) イグザレルト適正使用ガイド, 第2版, 2012
- 9) Eikelboom, JW et al : Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation : an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. Circulation 2011 ; 123 : 2363-2372
- 10) Granger, CB et al : Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011 ; 365 : 981-992
- 11) Fox, KA et al : Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J, 2011 ; 32 : 2387-2394

(草野研吾)

## >>> One Point Advice

# 抗不整脈薬の “べからず”集 —抗不整脈薬投与で してはいけないこと—

### はじめに

「抗不整脈薬」は一般に頻脈性不整脈を停止または予防する目的で使用される薬剤である。一方、抗不整脈薬はその使い方を誤るとむしろ危険な不整脈を惹起することがあり、「諸刃の剣」ともいえる。

本項では抗不整脈薬の使用にあたり、絶対に注意すべき点を解説する。

### 1 高齢者への投薬

どの薬剤でもそうだが高齢者ほど副作用が出現しやすい。一般に高齢者では生理機能、特に代謝に影響する肝腎機能が低下し血中薬物濃度が高値になりやすく、また洞結節や刺激伝導系などが機能低下し洞徐脈や房室ブロックなどをきたしやすく、徐脈により心機能の低下やQT延長から torsade de pointes (TdP) などの重症不整脈を惹起しかねない。したがって、高齢者について抗不整脈薬を投与する場合、その適応を慎重に判断し「漫然と」長期にわたる投薬は行わない。また使用する場合にも一般的な成人量の1/2~1/4程度から開始し、可能なら血中濃度を定期的に検査するなどの注意が必要である。

### 2 肝、腎機能低下例への投薬

抗不整脈薬が生体内で分解、排泄される機構は肝代謝と腎代謝に大別される<sup>1)</sup>。したがって重度

の肝障害や肝硬変などあるいは腎機能低下患者では血中濃度が大幅に上昇し副作用や催不整脈が出現することがある。抗不整脈薬を投与するときには、その薬が肝代謝か腎排泄性かをあらかじめ把握しておく必要がある。特に高齢者は見かけ以上に腎機能が悪いことが多く、特に腎排泄の抗不整脈薬の投与は慎重にすべきである。腎機能はクレアチニンクリアランス (Ccr) を用いて評価することが多く、一般的に Ccr < 50 mL/min では通常量の1/2~2/3程度、さらに Ccr < 20 mL/min では腎排泄性の抗不整脈薬は使ってはいけない。

### 3 虚血性心疾患に対するI群抗不整脈薬

CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) 試験の結果、I群抗不整脈薬を投与することは premature ventricular contraction (PVC) の数を減らすものの、生命予後はむしろ悪化させる期待とは逆の結果となった。以後、虚血性心疾患患者へのI群抗不整脈薬の使用は禁忌と考えられ、さらに無症状の非致死性不整脈には抗不整脈薬を使用自体を控えるようになった。

### 4 心機能低下例への使用

一般に slow~intermediate の活性型 Na チャネルの遮断作用をもつ抗不整脈薬は心機能抑制が強い<sup>1)</sup>。K チャネル遮断薬は不応期延長作用により抗不整脈作用を示すので、心機能にはほとんど影響を及ぼさない。そこで心機能低下例に抗不整脈薬治療を行う際は fast kinetics の Na チャネル遮断薬 (リドカイン、メキシレチン) か、K チャネル遮断薬 (アミオダロン、ソタロール) を選択する。生命予後に対しては Na チャネル遮断薬はむしろ悪化させると考えられており、Ca チャネル遮断薬もエビデンスがない。一方、β遮断薬と K チャネル遮断薬は予後を改善する可能性が示唆されている。したがって心機能低下例には心機能抑制の少なく I~IV 群までのすべての作用を有するアミオダロン、あるいは β 遮断作用をもつソタロールが勧められる。

表2 待機的手術の薬剤中止推奨時間

手術の出血リスク	ダビガトラン(プラザキサ)		リバーロキサバン(イグザレド)		アピキサバン(エリキュース)	
	低リスク	高リスク	低リスク	高リスク	低リスク	高リスク
Ccr ≥ 80 mL/min	≥ 24時間	≥ 48時間	≥ 24時間	≥ 48時間	≥ 24時間	≥ 48時間
Ccr 50~80 mL/min	≥ 36時間	≥ 72時間	≥ 24時間	≥ 48時間	≥ 24時間	≥ 48時間
Ccr 30~50 mL/min	≥ 48時間	≥ 96時間	≥ 24時間	≥ 48時間	≥ 24時間	≥ 48時間
Ccr 15~30 mL/min	適応外	適応外	≥ 36時間	≥ 48時間	≥ 36時間	≥ 48時間
Ccr < 15 mL/min	適応外	適応外	適応外	適応外	適応外	適応外

(文献1より引用改変)

#### 4 いつ再開すべきか?<sup>1,4)</sup>

塞栓症予防のため、止血が確認できれば可及的速やかに再開する。ワルファリンはヘパリン開始後に移行させる。NOACは止血確認6~8時間後に維持量で再開してよい。NOACは出血低リスク手術では術後24時間が再開の目安であり、高リスク手術では症例毎に検討を要する。一般に塞栓症のリスクが出血のリスクを上回る術後48~72時間以内に維持量で再開することが勧められる。減量での再開は安全性・有効性ともにデータがない。

#### 5 救急手術にはどう対応すべきか?<sup>1,2,6)</sup>

ワルファリンは出血性合併症時に準じた対処を行う。内服中止およびビタミンK投与である。急ぐ場合は、新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第IX因子複合体製剤を投与する。

NOACは拮抗薬がないため、効果が切れるのを待つしかない。少なくとも内服12時間後、できれば24時間後に手術を行う。待てないときは出血リスクを覚悟して行う。

NOACに対して考慮可能な対処法を後述する。新鮮凍結血漿投与や血小板輸血、凝固因子製剤(プロトロンビン複合体製剤、活性型プロトロンビン複合体製剤、遺伝子組み換え第VII因子製剤)の投与を考慮できる。内服2時間以内なら胃洗浄や活性炭吸着も考慮してよい。輸液利尿による腎排泄維持も重要となる。また、ダビガトランは透析で除去できるが、リバーロキサバンとアピキサバンは蛋白結合率が高く透析で除去できない。

#### まとめ

周術期における抗凝固療法の管理で重要なことは、塞栓症と出血合併症の発症リスクを常に意識することと、抗凝固薬の種類や患者背景に応じた対応である。出血リスクを軽減させるために、抗凝固薬使用が不十分となることは慎むべきであり、塞栓症を予防するという最も重要なコンセプトを忘れてはならない。なお、NOACに関しては十分なエビデンスがないため、記載内容は現時点で妥当と思われるものであることを付記する。

#### ●文献

- 1) Heidbuchel, H et al : European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013 ; 15 : 625-651
- 2) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_hori\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf)(2014年2月閲覧).
- 3) 藤本一真ほか: 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 2012 ; 54 : 2075-2102
- 4) Ortel, TL : Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. *Blood* 2012 ; 120 : 4699-4705
- 5) Garcia, DA et al : Anticoagulation, novel agents, and procedures : can we pardon the interruption? *Circulation* 2012 ; 126 : 255-257
- 6) Ogawa, S et al : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J* 2011 ; 75 : 1539-1547
- 7) Levy, JH et al : Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013 ; 118 : 1466-1474
- 8) Garcia, DA et al : Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 63-69

(石橋耕平, 草野研吾)

アミオダロンはK電流の $I_{Kr}$ と $I_{Ks}$ の両方を抑制し、抗不整脈薬で唯一生命予後を改善する働きがあるとされ、催不整脈も少なく世界中で広く使われている。しかし肺線維症などの重篤な心外性副作用があり、定期的な副作用の検査は行うべきである。一方、ソタロールは $I_{Kr}$ を選択的に抑制するためQT時間が延長しやすい。また $\beta$ 遮断作用が強く、その陰性変力作用から「重篤なうっ血性心不全」への投与は禁忌とされている。

心機能が比較的保たれている例で、期外収縮に伴う自覚症状が強く治療が必要と判断された場合には、陰性変力作用の少ない一部のNaチャンネル遮断薬は使用可能で、メキシレチンなどが考慮されるが、生命予後を改善するというエビデンスはなく長期使用は避けるべきである。

## 5 慢性心房細動患者への漫然とした継続投与

発作性心房細動患者に対して抗不整脈薬はその発作頻度を減らし、症状を緩和する目的で使用されることが多い。

心房細動に対する抗不整脈薬の意義はあくまでも洞調律維持を目標とするものである。したがってすでに持続性から永続性(慢性)心房細動となってしまった患者に対しては抗不整脈薬の漫然たる継続は無意味であり、むしろ副作用や催不整脈などの危険を伴うため慎むべきである。

## 6 QT延長が疑われる患者への投与

もともとQT時間が延長している患者にⅢ群薬を投与することは禁忌であるが、Ⅲ群以外にもKチャンネルを抑制する薬剤(キニジン、ジソピラミドなど。詳しくはSicilian Gambitを参照)ではQT時間が延長しTdPをひき起こす危険があり使用すべきではない。ベプリジルはわが国では持続性心房細動の洞調律維持に対して低用量投与が経験的に用いられるが、QT延長から突然死をきたした例も報告があり常にQT時間や血中濃度に留意する必要がある。一般的な薬剤性QT延長のリスク(高齢、

女性、徐脈、低K、腎機能異常、心不全や心肥大)がある場合には抗不整脈薬はなるべく使用を控えるか、使う場合も少量からにすべきである。

## 7 Brugada症候群

Brugada症候群は日本を含めたアジア人に多い不整脈疾患であるが、同様の心電図は検診などでも千人あたり数名認められ、無症候性Brugadaと考えられている。またBrugada症候群には心房細動を合併する率も高く、逆に心房細動患者でIc抗不整脈薬を投薬後Brugada型ST上昇をきたした例も散見される。したがって無症状でもビルジカイニド負荷などでBrugada(Coved)型ST上昇を認めた患者や、Brugada型心電図が疑われる人にはNaチャンネル遮断薬(I群薬)の使用は控えるべきである。なお、J波についてはBrugada症候群の類縁疾患との考え方もあるが、薬物による催不整脈との関係はよくわかっていない。

## 8 ジギタリス

心房細動に対するレートコントロールには、最近ではビソプロロールなどの $\beta$ 遮断薬が推奨されるが、ジギタリスも使われることが多い。ジギタリスの禁忌としてWolf-Parkinson-White(WPW)症候群と閉塞性肥大型心筋症がある。顕性WPW症候群に心房細動を合併した場合、ジギタリスによって房室伝導を抑制すると心房の早い不規則な興奮が副伝導路(Kent束)より直接心室へ伝わるため心室細動に移行してしまうことがありうる。また高齢者や腎機能が低下した患者、下痢などで低Kとなった患者ではジギタリスの血中濃度が上昇し中毒症状を呈することがある。

### ●文献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)、不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009年改訂版)。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\_kodama\_h.pdf(2014年2月閲覧)

(相庭武司)