

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
（分担）研究報告書

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

日本の大規模登録研究におけるBrugada症候群のリスク層別化と長期予後

研究分担者 青沼 和隆

筑波大学医学医療系循環器内科 教授

研究要旨

Brugada 症候群は右側胸部誘導における ST 上昇という特徴的な心電図所見を有し、心室性不整脈による突然死を来しうる症候群である。アジア人男性に多く、本邦における突然死症候群の中でも重要な位置を占めると考えられる。タイプ 1 の Brugada 型心電図を有する心停止・心室細動(VF)からの蘇生例あるいは持続性心室頻拍(VT)の自然発症例は予防的治療として植込み型除細動器 (ICD) の Class I の適応というコンセンサスが得られているが、無症候性例に対する ICD 適応については議論の余地がある。本研究は、日本における多施設共同前向き観察研究である特発性心室細動研究会に登録された 410 例の Brugada 症候群のうち、Heart Rhythm Society (HRS) / European Heart Rhythm Society (EHRS) / Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) の 2013 年合同ステートメントに基づき、ICD 適応 Class II に該当する 213 例 (平均年齢 53 ± 14 歳、男性 199 例 (93.4%)) を、Class IIa (自発性タイプ 1 かつ失神既往歴) 66 例、および Class IIb (自発性または薬剤誘発性タイプ 1 かつプログラム刺激陽性例) 147 例に分類し、それぞれの長期予後を検討した。平均 62 ± 34 ヶ月のフォローアップ期間中、Class IIa 群では 8 例(12%、年 2.2%)、Class IIb 群では 4 例(3%、年 0.5%)で心イベントが発生し、Class IIa 群で有意に高率であった ($p=0.01$)。自発性タイプ 1 の症例、あるいは薬剤誘発性タイプ 1 であっても失神を有する症例では心イベント発生率が高い傾向であった。HRS/EHRS/APHRS 2013 年合同ステートメントの Class IIa および Class IIb はリスク層別化に有用であり、失神歴のある自発性タイプ 1 の症例は ICD 適応を前向きに検討すべきと考えられる。

A . 研究目的

Brugada (ブルガダ) 症候群は右側胸部誘導における ST 上昇という特徴的な心電図所見を有し、心室細動による突然死を来しうる症候群である。ナトリウムチャンネル SCN5A をはじめ、カルシウムチャンネル CACNA1C・CACNB2 など数種類の原因遺伝子が報告さ

れており、アジア人男性に多く存在し、本邦における突然死症候群の中でも重要な位置を占めると考えられる。

2013 年に発表された Heart Rhythm Society (HRS) / European Heart Rhythm Society (EHRS) / Asian Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) の合同ステートメ

ント¹⁾によれば、タイプ1のBrugada型心電図を有する心停止・心室細動(VF)からの蘇生例、および/あるいは持続性心室頻拍(VT)の自然発症例は予防的治療として植込み型除細動器(ICD)のClass Iの適応である。また、自発的なタイプ1のBrugada型心電図を有し、心室性不整脈が原因と思われる失神を来した症例はClass IIa、自発性または薬剤誘発性Brugada型心電図を有し、プログラム刺激でVFが誘発された症例はClass IIbの適応と位置づけられている。心停止やVFから蘇生されたブルガダ症候群は再発頻度が高く、5年間で約40~70%突然死やVFを起こす危険性があり、予防的治療としてICDのClass Iの適応はすでにコンセンサスが得られている。しかしながら、このステートメントにおけるClass IIの適応が、本邦におけるBrugada症候群のICD植込みの適否の判断に有用か否かは十分に検証されていない。

本研究では、日本におけるBrugada症候群の登録研究である特発性心室細動研究会の410例を対象に、HRS/EHRS/APHRSステートメントのClass IIaおよびClass IIbに適合するBrugada症候群の長期予後を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

日本における多施設共同前向き観察研究である特発性心室細動研究会に2002年から2012年までに登録された自発性または薬剤誘発性タイプ1 Brugada症候群の発端者410例を対象とした。そのうちHRS/EHRS/APHRS 2013年合同ステートメントでClass IIaのICD適応66例とClass IIbのICD適応147例の計213例を対象とした。

登録者は心イベント(心室性不整脈に対するICD適切作動、VTまたはVF)の発生について12か月毎にフォローされ、Class IIaお

よびClass IIbのBrugada症候群患者における長期予後を比較検討した。

C．研究結果

特発性心室細動研究会に登録されたBrugada症候群410例の平均年齢は 52 ± 14 歳であり、男性は382例(93.2%)であった。そのうちHRS/EHRS/APHRS合同ステートメントのICD適応Class IIに適合する患者は213例(平均年齢 53 ± 14 歳、男性199例(93.4%))で、Class IIa適合者66例、Class IIb適合者147例であった。

Class IIaおよびClass IIbの各群の臨床的背景において、年齢、性別には有意差が認められなかった。合同ステートメントに基づき、Class IIa群では全例、自発性のタイプ1 Brugada型心電図を呈し、また失神の病歴を有しており、一方、Class IIb群では全例、プログラム刺激でVT/VFが誘発された。両群間で突然死の家族歴、心房細動の病歴、QRS間隔、QTc時間、J波の合併などに有意差は認められなかった。

フォローアップ期間は平均 62 ± 34 ヶ月(Class IIa群 67 ± 41 ヶ月、Class IIb群 60 ± 31 ヶ月、 $p=0.20$)であった。Class IIa群では8例(12%)、Class IIb群では4例(3%)で心イベントが発生し、Class IIa群で有意に高率であった($p=0.01$)(図)。心イベント発生率はClass IIa群で年2.2%、Class IIbで0.5%であった。

Class IIa群66例のうち、プログラム刺激でVT/VFが誘発された40例の心イベント発生率は年2.2%(5例)、突然死の家族歴を有する8例の心イベント発生率は年2.2%(1例)、他のリスク因子のない12例は年3.3%(2例)のイベント発生率であった。Class IIb群147例のうち、失神の病歴のある20例の心イベント発生率は年1.3%(1例)、自発性タイプ1

を呈する 48 例の心イベント発生率が年 0.8% (2 例)、自発性タイプ 1 かつ突然死の家族例を有する 22 例の心イベント発生率が年 0.9% (1 例)であり、他のリスク因子のない 32 例はイベント発生率が 0%であった。

D . 考察

日本における Brugada 症候群の多施設大規模コホートをを用いた本研究では、心イベント (VT/VF) の既往のないタイプ 1 Brugada 型心電図を有する症例のうち、HRS/EHRS/APHRS の 2013 年合同ステートメントの ICD 植込み Class IIa の適応に該当する症例 (失神例) では、平均約 5 年の観察期間における心イベント発生率が年 2.2%であり、Class IIb に該当する症例 (プログラム刺激陽性例) の年 0.5%と比較して、有意に高率であった。このことからこの合同ステートメントが Brugada 症候群の中リスクおよび低リスクの層別化に有用であることが示唆された。また、失神の既往のない場合でも、自発性タイプ 1 Brugada 型心電図を有する例では年 0.8%と心イベントのリスクがやや高い傾向にあることが示唆された。一方、失神歴・家族歴がなく、薬剤誘発性タイプ 1 症例では心イベントの発生はなく、たとえプログラム刺激陽性例でも予後は比較的良好と考えられた。しかしながら、Brugada 症候群症例のリスク層別化と ICD 適応の判断についてはさらなる長期的な観察が必要である。

E . 結論

VT/VF の既往のないタイプ 1 Brugada 型心電図を有する症例のうち、HRS/EHRS/APHRS の 2013 年合同ステートメントの ICD 植込み Class IIa の適応に該当する症例 (失神例) では、平均約 5 年の観察期間における心イベント発生率が年 2.2%

であり、Class IIb に該当する症例 (プログラム刺激陽性例) の年 0.5%と比較して、有意に高率であった。失神の有無および自発性タイプ 1 心電図の有無が、Brugada 症候群の中リスクおよび低リスクの層別化に有用であることが示唆された。

(参考論文)

1) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Heart Rhythm, 10(12), 1932-1963, 2013.

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Naruse Y, Nogami A, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sekiguchi Y, Sato A, Aonuma K. Difference in the Clinical Characteristics of Ventricular Fibrillation Occurrence in the Early Phase of an Acute Myocardial Infarction Between Patients With and Without J Waves. J Cardiovasc Electrophysiol. 26(8):872-8, 2015.

2) Soejima K, Nogami A, Sekiguchi Y, Harada T, Satomi K, Hirose T, Ueda A, Miwa Y, Sato T, Nishio S, Shirai Y, Kowase S, Murakoshi N, Kunugi S, Murata H, Nitta T, Aonuma K, Yoshino H. Epicardial catheter ablation of ventricular tachycardia in no entry left ventricle: mechanical aortic and mitral valves. Circ Arrhythm Electrophysiol. 8(2):381-9, 2015.

3) Igarashi M, Nogami A, Sekiguchi Y, Kuroki K, Yamasaki H, Machino T, Yui Y, Ogawa K, Talib AK, Murakoshi N, Kuga K, Aonuma K.

The QRS morphology pattern in V5R is a novel and simple parameter for differentiating the origin of idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *Europace*. 17(7):1107-16, 2015.

4) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Long-term prognosis in patients with Brugada syndrome based on Class II indication for implantable cardioverter-defibrillator in the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement: Multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 11:1716-20, 2014.

5) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Ishibashi M, Noguchi Y, Sato A, Hoshi T, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization increases the occurrence of sustained ventricular tachyarrhythmias and sudden death in the chronic phase of an acute myocardial infarction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 7(4):626-32, 2014.

6) Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, Aonuma K, Shoda M, Kutiyifa V, Ruwald AC, McNitt S, Zareba W, Moss AJ. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation*. 129(5):545-52, 2014.

7) Aizawa Y, Sato M, Ohno S, Horie M,

Takatsuki S, Fukuda K, Chinushi M, Usui T, Aonuma K, Hosaka Y, Haissaguerre M, Aizawa Y. Circadian pattern of fibrillatory events in non-Brugada-type idiopathic ventricular fibrillation with a focus on J waves. *Heart Rhythm*. 2014 Dec;11(12):2261-6

2. 学会発表

1) Masahiko Takagi, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Naohiko Aihara, Masayasu Hiraoka, Kazutaka Aonuma; The Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (ER) and ST-segment morphology following the ER in Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. The 30th annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society(京都)2015 , 7 , 30

2) Eikou Sai, Miyako Igarashi, Yasutoshi Shinoda, Kojiro Ogawa, Mitsuhiro Fukata, Ahmed Talib, Keita Masuda, Yoshiaki Yui, Takeshi Machino, Kenji Kuroki, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma. Long-term outcome of the patients with and without structural heart disease: Impact of VT/VF induction on appropriate ICD therapy. The 30th annual Meeting of The Japanese Heart Rhythm Society(京都)2015 , 7 , 28-31.

3) M. Takagi, Y. Sekiguchi, Y. Yokoyama, N. Aihara, M. Hiraoka, K. Aonuma. Lack of an additional prognostic value of programmed electrical stimulation for risk stratification in Brugada patients without previous cardiac arrest: J-IVFS study.

なし

4) Aonuma K. How to treat ventricular fibrillation caused by CPVT. OCC2015 (上海) 2015,9,12

5) Aonuma K. What we should know for successful VT ablation - Tips and tricks for successful VT ablation. Asian Pacific Heart Rhythm Society (Seoul) 2015,10,30.

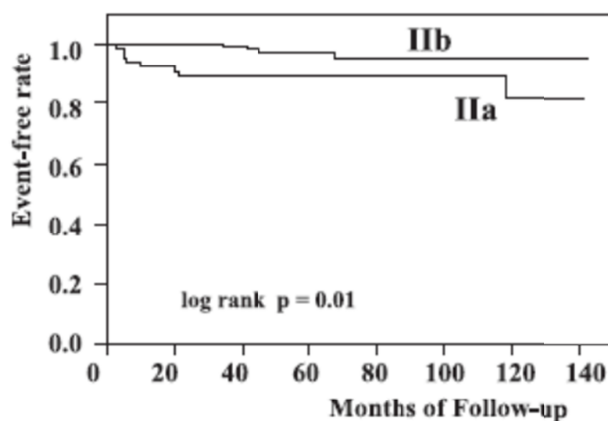
G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

図 イベントフリー生存曲線



Number at risk

Class IIa	66	59	48	36	20	17	12	3
Class IIb	147	137	112	57	35	22	9	3

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。
なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療臨床研究に関する指針(平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号)、ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(平成18年厚生労働省告示第425号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「C. 研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「F. 健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめた総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10~12ポイント程度とする。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年