

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

Brugada型心電図および非特異的ST上昇の突然死リスク

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（ブルガダ）症候群は右側胸部誘導の特徴的な ST 上昇を呈し、致死性心室不整脈による突然死を生じる可能性のある症候群である。無症候性 Brugada 症候群は比較的突然死の危険性が低いと考えられているが、一般住民における長期予後に関する報告は少ない。また臨床や健診の現場で Brugada 型心電図以外の非典型的な ST 上昇は比較的頻度の高い心電図所見であるが、その長期予後は不明である。我々は、日本人の一般住民検診での循環器リスク疫学研究 Circulatory Risk of Communities Study (CIRCS)における Brugada 型心電図の罹患率・長期予後を調査した。1983 年から 1986 年に住民検診を施行し、CIRCS に登録された 40 歳から 64 歳までの 7178 名の健康成人(男性 2886 名、女性 4292 名)を本研究の最終対象者とした。12 誘導心電図を読影し、V1-V3 誘導で 0.2mV 以上上昇した J 点に coved 型の ST 変化を伴うものを Brugada 症候群 (type 1) 従来の診断基準による type 2・type 3 の Brugada 型心電図を non-type 1、V1-V3 誘導で J 点が 0.2mV 以上で coved 型/saddleback 型以外の ST 上昇を示すものを非特異的 ST 上昇型 (ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) 群、それ以外を対照 (control) 群と分類した。2004 年までの最長 22 年間の追跡調査を行い、24 時間以内の突然死の発生をエンドポイントとした。ベースラインで type 1 が 8 例 (0.11%)、non-type 1 が 84 例 (1.2%)、STERP が 228 例(3.2%)で認められ、6858 例 (97.7%) は対照群に分類された。平均 18.7 年の予後調査で、対照群では 50 例 (0.7%) の突然死が認められたのに対し、type 1 では 0 例 (0.0%)、non-type 1 では 1 例 (1.2%)、STERP では 7 例(3.1%)の突然死が認められた。多変量解析では STERP はハザード比 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0)であり、有意に突然死に関連していることが示された。日本人のコホートにおいて、V1-V3 誘導で Brugada 型ではない非特異的な ST 上昇(STERP)を呈する例において突然死のリスクが高い可能性が示唆された。

## A. 研究目的

現在、日本では年間約 5 万～10 万例の心臓突然死が発生していると推定され、そのうち約 10～20%は原因不明の突然死症候群として扱われている。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、心室細動による突然死を来しうる症候群であり<sup>1)</sup>、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最も頻度が高い可能性が指摘されている。心室細動や心停止から蘇生された例、すなわち症候性 Brugada 症候群は高率に突然死や心室細動を再発する危険性があり、予防的治療として植込み型除細動器の絶対的な適応である<sup>2)</sup>。しかし無症候性 Brugada 型心電図症例は診断基準があいまいであること、一般住民における長期予後調査が十分に行われていないことから、治療・管理をどのようにすれば良いのか十分に明らかになっていない。また一方、臨床や健診の現場で type 1 Brugada 型心電図以外の非典型的な ST 上昇は比較的頻

度の高い心電図所見であるが、その長期予後は不明である。我々は、1969 年から 5 地域で定期的に実施している循環器リスク疫学研究 (Circulatory Risk in Communities Study: CIRCS)における心電図の再解析を行い、本邦の一般住民における Brugada 型心電図および V1-V3 誘導における非特異的 ST 上昇を有する群の疫学的実態を評価し、本邦における有病率・新規発症率・臨床背景・長期の自然予後を把握することを目的として観察研究を行った。

## B. 研究方法

研究対象として、筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学教室、大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学教室および愛媛大学大学院医学系研究科医療環境情報解析学によって、1969 年から 30 年間以上継続している CIRCS の登録症例を用いた。本研究では 1982 年度～1986 年度に住民健診を受診し、CIRCS に登録された 40 歳以上 65 歳未満の 10337 名の成人

(男性 4223 名、女性 6114 名)を対象にした。そのうち、年齢 40 歳未満、65 歳以上の 3096 例、心電図記録のない 14 例、心筋梗塞の既往を有する 13 例、および心房細動を有する 36 例を除外し、7178 例(男性 2886 名、女性 4292 名、平均 51.8 ± 7.1 歳)を最終対象者とした。各年度の心電図を読影し、米国不整脈学会および欧州不整脈学会による 2nd consensus report<sup>1)</sup>に基づき、V1-V3 誘導における J 点の 0.2mV 以上の上昇と上に凸型 (coved 型) の ST 上昇を認めるものを Brugada 症候群 (type 1) と診断した。Type 2 (0.2mV 以上の J 点上昇および 0.1mV 以上の saddleback 型 ST 上昇を認めるもの)、type 3 (0.2mV 以上の J 点上昇および 0.1mV 未満の saddleback 型 ST 上昇を認めるもの) を non-type 1、J 点の 0.2mV 以上の上昇と Brugada 型以外の ST 上昇が認められるものを右側胸部誘導における非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment elevation in the right precordial leads: STERP) と分類した。それ以外の心電図を有する症例を対照 (control) とした。

2004 年まで平均 18.7 年追跡調査を行い、転出者、死亡者を特定した。死因は死亡診断書(死亡票)、アンケート調査、救急搬送記録、診療記録などによって特定した。突然死は症状出現から 24 時間以内の原因不明の死と定義した。Type 1、non-type 1、および STERP 各群の突然死発生率を算出した。Cox 比例ハザードモデ

ルを用いて、年齢、性別、収縮期血圧、降圧薬治療、喫煙。糖尿病で調整し、突然死に対するハザード比と 95%信頼区間を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、茨城県疫学研究合同倫理審査委員会における承認を得ている。健診等のデータは連結可能匿名化されているが、解析担当者は個人を特定することは不可能であり、個人情報を取り扱うことはなかった。

## C. 研究結果

典型的な心電図所見を図に挙げる

(Tsuneoka H et al. J Am Heart Assoc. 2016, 5(8): e002899 より引用)。A は type 1、B・C は non-type 1、D・E は STERP、F は対照群である。D・E のように V1-V3 誘導のいずれかの誘導において、J 点が 0.2mV 以上上昇し、かつ coved 型や saddleback 型のいずれでもない非特異的 ST 上昇を認める心電図所見を STERP と定義した。表 1 に各群の背景・予後を示す。典型的 Brugada 症候群 (type 1) は 8 例 (0.11%)、non-type 1 は 84 例(1.2%)、Brugada 型に含まれない非特異的 ST 上昇を示す STERP は 228 例 (3.2%) で認められた。Type 1、non-type 1、STERP 群とも 85%以上が男性であり、年齢は STERP 群でやや低く、non-type 1 で body mass index (BMI)が低いという特徴が認められた (表 1)。

表 1. ブルガダ型心電図タイプ 1、非タイプ 1、右側胸部誘導非特異 ST 上昇、および対照群のベースラインにおける背景

	解析対象者	タイプ 1	非タイプ 1	非特異 ST 上昇	対照	P 値
対象者数	7178	8 (0.1%)	84 (1.2%)	228 (3.2%)	6858 (95.5%)	
フォローアップ期間、年	18.7 ± 0.1	17.4 ± 5.9	17.7 ± 5.4	18.4 ± 4.2	18.7 ± 4.9	0.233
年齢、歳	51.8 ± 7.1	52.9 ± 7.3	54.7 ± 6.9*	50.3 ± 7.1*	51.8 ± 7.1	<0.001
男性、%	2,886 (40.2%)	7 (87.5%)	74 (88.1%)	216 (94.7%)	2,589 (37.8%)	<0.001
身長、cm	152.6 ± 21.3	158.4 ± 6.3	159.7 ± 7.4*	161.3 ± 12.6*	152.2 ± 21.6	<0.001
体重、kg	55.3 ± 11.6	56.5 ± 6.6	55.6 ± 7.2	59.9 ± 8.8*	55.1 ± 11.7	<0.001
BMI、kg/m <sup>2</sup>	23.4 ± 3.1	22.5 ± 1.7	21.8 ± 2.7*	22.9 ± 2.4	23.4 ± 3.2	<0.001
収縮期血圧、mmHg	132.0 ± 18.5	129.3 ± 18.5	131.1 ± 21.9	134.4 ± 20.0	131.9 ± 18.4	0.235
拡張期血圧、mmHg	80.1 ± 11.4	72.5 ± 10.7	81.0 ± 12.0	81.9 ± 12.7*	80.1 ± 11.3	0.017
高血圧、%	2552 (35.6%)	2 (25.0%)	33 (39.3%)	97 (42.5%)	2,420 (35.3%)	0.113
総コレステロール、mg/dl	182.7 ± 36.2	189.3 ± 39.4	184.0 ± 33.7	185.7 ± 37.4*	193.0 ± 36.1	0.003
トリグリセリド、mg/dl	140.9 ± 101.6	126.4 ± 106.0	123.8 ± 74.3	143.3 ± 98.4	147.1 ± 102.0	0.568
飲酒習慣、%	2,291(31.9%)	5 (62.5%)*	55 (65.5%)*	172 (75.4%)*	2,059 (30.0%)	<0.001
喫煙習慣、%	2,217(30.9%)	5 (62.5%)*	55 (65.5%)*	155 (68.0%)*	2,002 (29.2%)	<0.001
糖尿病、%	312 (4.3%)	1 (12.5%)	1 (1.2%)	14 (6.1%)	296 (4.3%)	0.167
心電図所見						
心拍数、bpm	68.6 ± 11.8	64.9 ± 14.4	65.9 ± 9.1	64.4 ± 8.9*	68.8 ± 11.9	<0.001
QRS 軸						
左軸偏位、%	130 (1.8%)	1 (12.5%)	4 (4.8%)	2 (0.9%)	123 (1.8%)	0.016
右軸偏位、%	3 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (0.0%)	0.987
左室高電位、%	249 (3.5%)	0 (0.0%)	3 (3.6%)	13 (5.7%)	233 (3.4%)	0.285

平均 ± 標準偏差、または%。

\*P<0.05 v.s. 対照群。

平均 18.4 年間の予後調査期間中の突然死の発症率は、control 6858 例中 50 例 (0.7%) と比較し、type 1 群の 8 例中 0 例 (0.0%)、non-type 1 群 84 例中 1 例 (1.2%)、STERP 群 228 例中 7 例 (3.1%) で認められ、STERP 群に突然死が多く認められた。

多変量解析では STERP 群の突然死に対する多変量調整後のハザード比は 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0) であり、有意に突然死に関連していることが示された (表 2)。

#### D. 考察

今回の一般住民を対象とした観察研究により、平均約 18 年の追跡期間中、Brugada 症候群 type1 の 8 例中突然死は 1 例も認めなかったのに対し、右側胸部誘導における非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) 群では多変量調整ハザード比が 3.9 (95%信頼区間 1.7-9.0) と突然死の頻度が有意に高かったことが示された。

本研究における Brugada 症候群の罹患率は type1 群で 0.11% であり、これまでの報告とほぼ一致していた。Brugada らの報告<sup>3)</sup>によると、無症候性 Brugada 症候群 190 例中、約 2 年 (平均 27 ヶ月) のフォローアップで、突然死または心室細動例は 8% であったのに対し、Priori らの報告<sup>4)</sup>では、約 3 年 (平均 33 ヶ月) のフォローアップ期間内に、無症候性 Brugada 症候群 30 例中、突然死・心室細動は 1 例もなかった。また本邦でも、鎌倉らのブルガダ研究班は、平均 48 ヶ月の追跡調査にて、無症候性ブルガダ症候群は予後が比較的良好であったと報告<sup>5)</sup>している。また、本邦における特発性心室細動研究会の報告でも、タイプ 1 心電図を有する 460 例 (平均年齢 52 ± 14 歳、男性 93.9%) の平均 50 ± 32 ヶ月の心事故発生率は、心室細動既往群 84 例中 27 例 (32%)、失神既往群 109 例中 8 例 (7%) に対し、無症候群 267 例中 3 例 (1%) であり、無症候性ブルガダ症候群の予後は比較的と考えられる<sup>6)</sup>。今回の長期の追跡研究の結果はこれらの報告とほぼ一致しており、無症候性ブルガダ症候群の長期予後は比較的良好である可能性が示唆される。ただし、Brugada 症候群では心電図の時間的変化が認められることが知られており、心電図の経時的な解析が必要と考えられる。また、本研究では典型的 Brugada 症候群が 8 例と少なかったため、さらなる症例の蓄積が必要である。

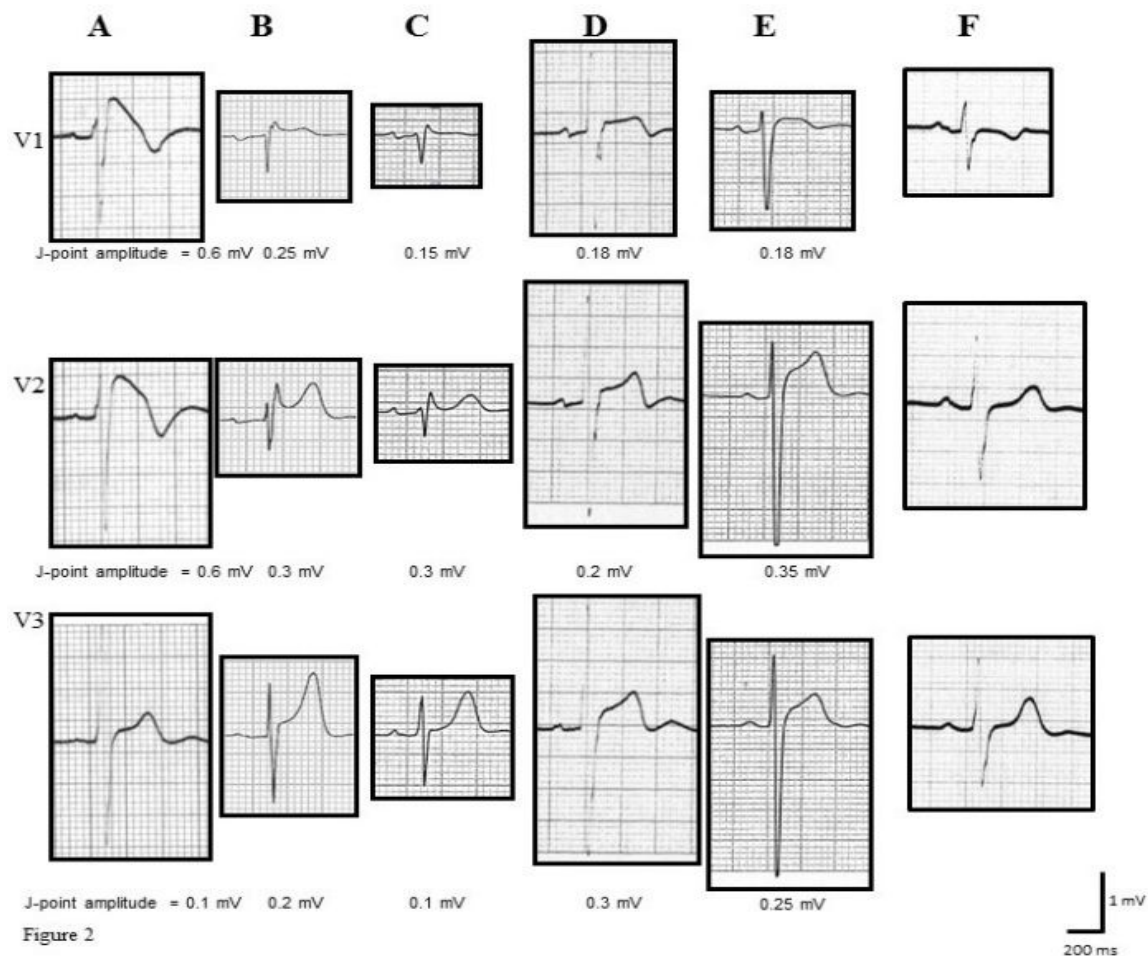
従来、健康若年男性に多く認められる早期再

表 2. 突然死に対する年齢・性別調整、および多変量調整ハザード比

	タイプ 1	非タイプ 1	非特異 ST 上昇	対照
人年	202.3	2074.4	4816.8	177472.1
対象者数	8	84	228	6858
突然死数	0 (0.0%)	1 (1.2%)	7 (3.1%)	50 (0.7%)
年齢・性別調整 HR	-	1.2 (0.16-8.6)	4.1 (1.8-9.6)	1
多変量調整 HR (95% CI)		1.1 (0.15-8.3)	3.9 (1.7-9.0)	1

多変量 HR: 年齢、性、収縮期血圧、高血圧治療、喫煙、糖尿病で調整

分極は一般的に良性と考えられてきたが、近年、下壁誘導あるいは側壁誘導に J 点上昇を認めるいわゆる早期再分極症候群 (early repolarization syndrome; J wave syndrome) が突然死と関連していることが報告<sup>7)</sup>され注目を集めている。本研究では、これまで報告にある下側壁誘導のみならず、前胸部誘導における 0.2mV 以上の J 点上昇が認められた群で突然死のリスクが高い可能性が新たに示された。本研究で STERP と名付けた 0.2mV 以上の J 点および前胸部誘導の Brugada 型以外の非特異的 ST 上昇は男性に圧倒的に多く、比較的若年者に多いという特徴がみられたことから、早期再分極症候群に類似した病態である可能性が考えられる。鎌倉らの報告<sup>4)</sup>では、本研究の分類同様、type 2、type 3、および V1-V3 誘導の 0.1 ~ 0.2mV の J 点上昇を non-type 1 と分類しているが、non-type 1 群の長期予後は type 1 群とほぼ同等、すなわち心停止・心室細動蘇生例は予後不良なのに対し、無症候性の non-type 1 群は予後が比較的良好であった。この報告の中で、Brugada 型心電図例での予後不良の予測因子として、若年の突然死の家族歴および下壁誘導での早期再分極所見の存在を挙げている。本研究の結果とあわせ、典型的 Brugada 症候群でなくとも、前胸部誘導での非特異的 ST 上昇を有する症例では突然死のリスクが高い可能性があることが示唆された。しかし突然死の真の高リスク群を同定するために、今後さらに症例を集積し、詳細な検討と長期にわたる追跡調査が必要である。



## E . 結論

約 7200 例の 20 年にわたる長期予後解析の結果から、前胸部誘導における 0.2mV 以上の J 点上昇および非特異的 ST 上昇 (atypical ST-segment Elevation in the Right Precordial leads: STERP) を認める例では突然死リスクが高い可能性があることが示唆された。

### (参考文献)

- 1) Antzelevitch C, 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.
- 2) 2005-2006 年度合同研究班報告 (班長: 大江透). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 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. Suppe IV:1205-1239, 2007.
- 3) Brugada J, 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.
- 4) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation*. 105: 1342-1347, 2002.
- 5) Kamakura S, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2:495-503, 2009.
- 6) Takagi M, et al. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: Multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 18:1244-1251, 2007.
- 7) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *New Engl J Med*. 358:2016-2023, 2008.

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tsuneoka H, Takagi M, Murakoshi N, Yamagishi K, Yokoyama Y, Xu D, Sekiguchi Y, Yamasaki H, Naruse Y, Ito Y, Igarashi M, Kitamura A, Okada T, Tanigawa T, Kuga K, Ohira T, Tada H, Aonuma K, Iso H; CIRCS Investigators. Long-Term Prognosis of Brugada-Type ECG and ECG with Atypical ST-Segment Elevation in the Right Precordial Leads Over 20 Years: Results from the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Am Heart Assoc.* 2016, 5(8): e002899.
2. Murakoshi N, Aonuma K. Catheter ablation for ventricular tachyarrhythmia in patients with channelopathies. *J Arrhythm.* 2016, 32(5): 404-410. Review.
3. Talib AK, Nogami A, Morishima I, Oginosawa Y, Kurosaki K, Kowase S, Komatsu Y, Kuroki K, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. Non-Reentrant Fascicular Tachycardia: Clinical and Electrophysiological Characteristics of a Distinct Type of Idiopathic Ventricular Tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016, 9(10). e004177.
4. Talib AK, Yui Y, Kaneshiro T, Sekiguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Alternative approach for management of an electrical storm in Brugada syndrome: Importance of primary ablation within a narrow time window. *J Arrhythm.* 2016, 32(3):220-2.
5. Naruse Y, Nogami A, Shinoda Y, Hanaki Y, Shirai Y, Kowase S, Kurosaki K, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Aonuma K. J Waves Are Associated with the Increased Occurrence of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmia in Patients with Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016, 27(12): 1448-1453.

### 2. 学会発表

1. Aonuma K. Primary Ablation of frequent VPC's Those Trigger VF Storm: It's Prognostic Impacts in Brugada Syndrome. The 9<sup>th</sup> Asian Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session. Seoul, Republic of Korea. 13 Oct 2016.
2. Ota C, Kuroki K, Murakoshi N, Machino T, Yamasaki H, Sekiguchi Y, Iso H,

Nogami A, Aonuma K. The detailed analysis of early repolarization pattern in patients with sudden cardiac death. The 81th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Kanazawa, Japan. 18 Mar, 2017.

3. Machino T, Nogami A, Sekiguchi Y, Kuroki K, Yamasaki H, Igarashi M, Xu D, Murakoshi N, Kowase S, Kurosaki K, Aonuma K. The Effect of Trigger Elimination in Patients with Inherited Ventricular Fibrillation. The 81th annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Sendai, Japan. March, 2016
4. Talib AK, Aonuma K, Yui Y, Nakano M, Hayashi T, Fukada K, Kawase S, Kurosaki K, Takagi M, Nitta J, Nishizaki M, Kawamura Y, Sato N, Sekiguchi Y, Nogami A. Step wise approach for ventricular fibrillation ablation in brugada syndrome: evidence from endocardial mapping. *Heart Rhythm* 2016, San Francisco, USA. 4-7 May, 2016.

## 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  
特記事項なし

