

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症候群における電気生理検査によるリスク層別化の有用性

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、12 誘導心電図の右側胸部誘導における J 波増高と特徴的な ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に VF を引き起こして突然死する可能性のある疾患である。電気生理検査(EPS)によるプログラム電気刺激(PES)の誘発性は、Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである。本研究は日本の大規模登録研究である特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された Brugada 症候群症例の中で、心停止や心室細動(VF)の既往がなく、かつ EPS を施行された 224 例(平均年齢 51 ± 14 歳、男性 209 例(93.3%))を対象に、PES での VT/VF の誘発性と予後との関連を調査した。平均 76 ± 39 か月間の追跡調査中、12 例(0.8%/年)で心事故(VF・心停止)が発生した。PES において単発期外刺激で誘発された 8 例中 3 例(37.5%)、単発期外刺激で誘発されなかった 216 例中 9 例(4.2%)で心事故が発生し、単発期外刺激で誘発された群における心事故発生率に有意差が認められた(8.8 vs. 0.6%/年; $P < 0.0001$)。①有症候、②自然発症タイプ 1、③単発期外刺激での誘発性の 3 つが予後予測因子であり、3 因子がある場合、2 つの因子以下の場合より有意に予後が不良であった。無症候性 Brugada 症候群において、PES の単発期外刺激での誘発性は予後予測因子となりうることを示された。

A．研究目的

Brugada 症候群は、12 誘導心電図の右側胸部誘導における J 波増高と特徴的な ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に VF を引き起こして突然死する可能性のある疾患である¹⁾。Brugada 症候群のうち、心停止・心室細動(VF)既往のある有症候性の場合、再発する危険性が高く、植込型除細動器(ICD)の class I の適応となる。一方、無症候性 Brugada 症候群では、リスク層別化が重要な課題である。

電気生理検査(EPS)によるプログラム電気刺激(PES)は Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである²⁻⁴⁾。

本研究では日本の大規模登録研究である

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された Brugada 症候群症例の中で、無症候かつ EPS を施行された症例の心事故発生を調査し、PES が予後予測に有用か否かを検証することが目的である。

B．研究方法

特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された 531 名の type 1 Brugada 型心電図を呈する症例のうち、心停止の既往がなく、EPS を施行している Brugada 症候群 224 例(平均年齢 51 ± 14 歳、男性 209 例(93.3%))を対象とした。EPS は、まず右室心尖部から、次に右室流出路から行い、基本周期は 600msec および 400msec とし、三連期外刺激まで、連結期 200msec までプログラム電気刺激(PES)を行った。VF、30 秒以上の持続性

VT、または失神を伴う多型性 VT が誘発された場合を PES 陽性、誘発されない場合を PES 陰性と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究は「本邦における Brugada 症候群と類似疾患の病態に関する多施設共同研究」として各登録施設において倫理審査にて承認を受けた上で、「臨床に関する倫理指針」「個人情報の保護に関する法律」など関連法規に則り行った。電気生理検査や治療については、各施設で通常診療の範囲内で施行されている医学的に妥当性のある検査・治療を行った。

C. 研究結果

対象症例である心停止既往のない 224 例の Brugada 症候群を 76 ± 39 か月間追跡を行った。追跡期間の長さには EP 陽性・陰性間に有意差がなかった。追跡期間中、132 例の PES 陽性例中 8 症例(6.1%)で心事故が発生したのに対し、92 例の PES 陰性例中 4 例(4.3%)で心事故が発生した($P = 0.68$)。

これらの 12 件の心事故には 11 例の VF に対する ICD 適切作動と 1 例の心停止蘇生が含まれている。心事故発生率は EP 陽性群で 0.9%/年、EP 陰性群で 0.7%/年であった。

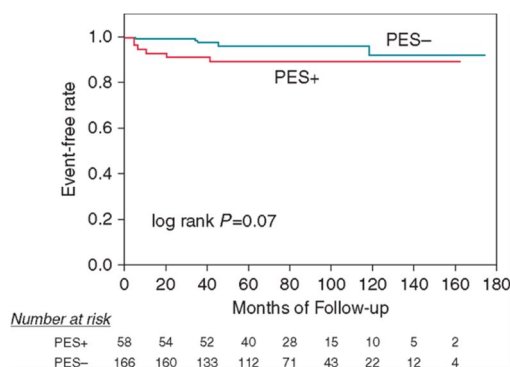
誘発部位別でみると、右室心尖部からの刺激で誘発された 72 例中 3 例(4.2%)、右室流出路からの刺激で誘発された 60 例中 5 例(8.3%)で心事故が発生し ($P = 0.33$)、それぞれの年次発生率は 0.6%/年、1.2%/年と有意差は認めなかった ($P = 0.33$)。

期外刺激の数に関しては、二連期外刺激以上で誘発された 58 例中 6 例(10.3%)、二連刺激以上で誘発されなかった 166 例中 6 例で心事故が発生したが、発生率に有意差は認めなかった (1.6 vs. 0.6%/年; $P = 0.07$)。しかし単発期外誘発された 8 例中 3 例(37.5%)、単発期外刺激で誘発されなかった 216 例中 9 例(4.2%)で心事故が発生し、発生率に有意差が認められた(8.8 vs.

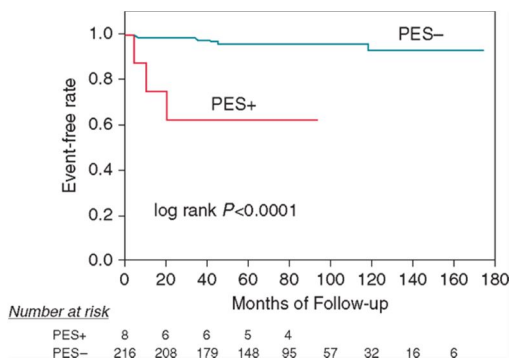
0.6%/年; $P < 0.0001$)。

心事故発生に関わる因子を同定するため、単変量解析を行ったところ、有症候(ハザード比 3.08, 95%信頼区間 1.01–10.4, $p = 0.048$)、自然発生タイプ 1(ハザード比 8.18, 95%信頼区間 1.59–149.5, $p = 0.008$)、および単発期外刺激での VF/VT 誘発(ハザード比 12.4, 95%信頼区間 2.72–43.1, $p = 0.003$)の 3 つの因子で有意であり、他の因子では有意差を認めなかった。

これらの有症候、自然発生タイプ 1、単発期外刺激での誘発の 3 つの危険因子をすべて満たした 3 例中 3 例(100%)、2 つの危険因子を有する 40 例中 3 例(7.5%)、1 つの危険因子を有する 114 例中 6 例(5.3%)、1 つも危険因子を持たない 67 例中 0 例(0.0%)で心事故が発生した。3 つの危険因子を有する例と 2 つの危険因子を有する例、あるいは 3 つの危険因子を有する例と 1 つの危険因子を有する例、2 つの危険因子を有する例と一つも危険因子を持たない例の間では死亡率に有意差が認められた。



(図 1) 二連期外刺激以上で誘発された群(PES+)と誘発されなかった群(PES-)のイベント回避曲線 (F-1-2) Takagi M, et al.より引用)



(図2)単発期外刺激で誘発された群(PES+)と誘発されなかった群(PES-)のイベント回避曲線 (F-1-2) Takagi M, et al.より引用)

	単変量解析		
	Hazard Ratio	95% CI	p-value
症状(失神)	3.08	1.01-10.4	0.048
男性	0.87	0.17-15.9	0.900
突然死の家族歴	1.55	0.46-4.95	0.460
心臓細動の既往	1.76	0.27-6.71	0.490
自発性タイプ1	8.18	1.59-149.5	0.008
QRS>90ms in V2	3.35	0.88-21.8	0.080
fragmented QRS	1.57	0.38-5.44	0.490
J wave	0.72	0.04-3.72	0.750
J wave in inferior and lateral leads	2.98	0.16-15.8	0.370
Horizon ST-segment	n.a.	n.a.	0.190
PESでのVT/VF誘発陽性	1.29	0.40-4.84	0.670
右直流出路からの誘発	2.02	0.49-9.80	0.330
2連期外刺激以上の誘発	2.76	0.86-8.84	0.080
単発期外刺激での誘発	12.4	2.72-43.1	0.003
右直心尖部から二連期外刺激以上の誘発	1.46	0.23-5.56	0.640
右直流出路から二連期外刺激以上の誘発	3.05	0.81-9.69	0.090

(表)無症候性 Brugada 症候群の心事故発生の予測因子の単変量解析

D. 考察

Brugada 症候群のうち、心停止・心室細動(VF)既往のある有症候性の場合、再発する危険性が高く、植込型除細動器(ICD)の class I の適応となる。一方、無症候性 Brugada 症候群では、リスク層別化が重要な課題である。電気生理検査(EP)によるプログラム電気刺激(PES)は Brugada 症候群のリスク層別化に有用という報告と有用でないという報告があり、議論の分かれるところである。

2010 年の FINGER レジストリ²⁾では EPS での誘発性は心事故発生の予測因子となりえず、症状と自然発生タイプ 1 心電図が有意な予測因子であった。また 2012 年の PRELUDE レジストリ³⁾でも、誘発性は心事故発生の予測因子とならず、失神、自然発生

タイプ 1 心電図、心室局所不応期 < 200 msec、そして QRS fragmentation が予測因子であった。一方、2002 年の Brugada らの報告では EPS による誘発の重要性を報告し⁴⁾、2015 年の論文でも誘発性とその後の心イベント発生との有意な関連を報告している。わが国の 2007 年そして 2009 年の VF あるいは心停止既往例を含めた多施設研究では、誘発性と心イベント発生との関連を認めなかったが、2012 年の単施設研究では 2 連刺激までで誘発された場合には予測因子となりうるということが報告されている。日本の多施設登録研究である本研究では、VF あるいは心停止既往例を除いた無症候例では、単発刺激で誘発された場合には予後予測因子となりうることを示された。さらに 2016 年の欧米からのプール解析において、失神および自然発生タイプ 1 心電図のみならず EPS による誘発性も心イベントの予測因子であり、とくに 2 連刺激までで誘発された場合はリスクが高い可能性が報告されている⁵⁾。

E. 結論

日本の多施設登録研究である特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された VF・心停止の既往のない Brugada 症候群 224 例に対して、プログラム電気刺激において単発期外刺激で VT/VF が誘発された症例ではその後の心事故発生率が有意に高率であった。有症候、自然発生タイプ 1、および単発期外刺激での誘発性は無症候性 Brugada 症候群の予後予測に有用であった。

(参考論文)

- 1) Priori, S. G., Wilde, A. A., Horie, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. Heart Rhythm. 2013;10: 1932-1963.

- 2) Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merz G, Gaita F, Tan HL, Babuty D, Sacher F, Giustetto C, Schulze-Bahr E, Borggrefe M, Haissaguerre M, Mabo P, Le Marec H, Wolpert C, Wilde AA. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
- 3) Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli AG, Sassone B, Giordano U, Pappone C, Mascioli G, Rossetti G, De Nardis R, Colombo M. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive value) registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(1):37-45.
- 4) 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 Jan 1;105(1):73-8.
- 5) Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia JC, Ohkubo K, Zorzi A, Champagne J, Kostopoulou A, Yin X, Napolitano C, Milan DJ, Wilde A, Sacher F, Borggrefe M, Ellinor PT, Theodorakis G, Nault I, Corrado D, Watanabe I, Antzelevitch C, Allocca G, Priori SG, Lubitz SA. Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *Circulation*. 2016; 133(7):622-30.
- 1) Komatsu Y, Nogami A, Shinoda Y, Masuda K, Machino T, Kuroki K, Yamasaki H, Sekiguchi Y, Aonuma K. Idiopathic Ventricular Arrhythmias Originating From the Vicinity of the Communicating Vein of Cardiac Venous Systems at the Left Ventricular Summit. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Jan;11(1):e005386. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005386.
- 2) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. *Europace*. 2017 Jun 16. doi: 10.1093/europace/eux096.
- 3) Yoshiaki Yui, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Hiro Yamasaki, Takeshi Machino, Kenji Kuroki, Miyako Igarashi, Kazutaka Aonuma. Electrophysiological Characteristics and Radiofrequency Catheter Ablation Treatment of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Successfully Ablated From the Ostium of the Coronary Sinus. *Circ J*. 2017; 81:1807-1815.
- 4) Komatsu Y, Nogami A, Kurosaki K, Morishima I, Masuda K, Ozawa T, Kaneshiro T, Hanaki Y, Shinoda Y, Talib AK, Kowase S, Sekiguchi Y, Aonuma K. Fascicular Ventricular Tachycardia Originating From Papillary Muscles: Purkinje Network Involvement in the Reentrant Circuit. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Mar;10(3). pii: e004549. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004549.

F . 研究発表

1. 論文発表

5) Igarashi M, Tada H, Yamasaki H, Kuroki K, Ishizu T, Seo Y, Machino T, Murakoshi N, Sekiguchi Y, Noguchi Y, Nogami A, Aonuma K. Fragmented QRS Is a Novel Risk Factor for Ventricular Arrhythmic Events After Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electro-physiol.* 2017 Mar;28(3):327-335.

2. 学会発表

1) Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic impact of single extra-stimulus on programmed ventricular stimulation in Brugada patients without previous cardiac arrest: multi-centre study in Japan. The 81th Japanese Circulation Society Annual Congress 2017. (Kanazawa), Mar 17, 2017.

2) Ahamed Talib, 青沼和隆, 嶋根 章, 岡嶋克則, 油井慶晃, 中野 誠, 林 達哉, 黒木健志, 金城貴士, Xu Dong zu, 五十嵐 都, 山崎 浩, 村越伸行, 福田浩二, 小和瀬晋弥, 黒崎健司, 新田順一, 西崎光弘, 佐藤伸之, 川村佑一郎, 長谷部幸直, 関口幸夫, 野上昭彦. Novel clinical and electrocardiographic characteristics of high-risk Brugada syndrome with drug- and ablation-resistant Ventricular fibrillation : insight from invasive point of view. 第 37 回日本ホルター・ノンインベイスブ心電学研究会 (東京) 2017.6.10.

3) 太田千尋, 黒木健志, 村越伸行, 町野毅, 山崎 浩, 関口幸夫, 磯 博康, 野上昭彦, 青沼和隆. The Detailed Analysis of Early Repolarization Patterns in Pa-

tients with Sudden Cadiac Death. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢)3 月, 2017.

4) Yoshiaki Kaneko, Tadashi Nakajima, Seiji Takatsuki, Naohiko Takahashi, Masahiko Takagi, Kengo Kusano, Takeshi Mitsuhashi, Shinichi Niwano, Tadanobu Irie, Yoshiyasu Aizawa, Tetsuji Shinohara, Kazutaka Aonuma, Keiich Fukuda. Masahiko Kurabayashi, Yoshifusa Aizawa. Prominent J Wave in Early Repolarization and Brugada Syndromes. 第 81 回日本循環器学会学術集会(金沢)3 月, 2017.

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 なし