

Brugada 症候群 Update

徳島大学名誉教授
森 博 愛

徳島大学医学部第二内科同門会誌 第26号別冊

2008年12月発行

Brugada 症候群 Update

徳島大学名誉教授 森 博 愛

1. まえがき

1992年, Brugada ら¹⁾は反復する失神発作を示す例の非発作時心電図に共通の特徴的所見を認め, これが特発性心室細動の基質として重要であることを指摘した。その後, この様な病態は新しい疾患として認められ, 一般に Brugada 症候群と呼ばれるようになった。

その後1998年, Chen ら²⁾が Brugada 症候群の中に, 心筋細胞膜の Na⁺チャネルの α サブユニットをコードする遺伝子 *SCN5A* に変異がある例を見だし, 本症候群は先天性 QT 延長症候群と同様に, 致死的不整脈を惹起する分子病の 1 型として広く注目されるようになった。

Brugada 症候群の心電図波形には coved 型と saddle-back 型の 2 型があり, 従来, coved 型がより危険な心電図所見であると考えられてきた。2005年に発表された欧州不整脈学会の第二次コンセンサス会議の報告³⁾によると, Brugada 症候群と診断するための必須条件として, 自然または薬剤負荷後の心電図所見として coved 型を示すことが上げられており, saddle-back 型のみを示す例は Brugada 症候群と呼ぶべきでないとされている。

しかしながら, 最近行われた我が国における Brugada 症候群に関する多施設共同前向き研究によると, 2 mm 以上の ST 上昇を示す coved 型群と非 coved 型群との間には臨床病像に差が無く, 後者においても心室細動などを起こす有症候群が前者とほぼ同程度に含まれていることが明らかにされている⁴⁾。

saddle-back 型を含めると, Brugada 型心電図を示す例の頻度は決して少なくなく, いわゆる無症候性 Brugada 症候群は日常臨床で遭遇することが多い極めて普遍的な疾患で

ある。

本症候群には未だ不明な点も多いが, 致死的心事故を起こす危険な病態であるため, 臨床医学にたずさわる者は本症候群の研究の進歩を理解し, 適切な対応をとり得るように心がけることが大切である。

私共は, 2005年, 我が国で最初の Brugada 症候群についての単行本「Brugada 症候群の臨床」⁵⁾を出版したが, 今回, ここに本症候群についてのその後の進歩を紹介することは意義があることと考える。

以下, Brugada 症候群の最近の進歩に関し, 以下の諸項目についての研究の現況を紹介したい。

- 1) Brugada 症候群の新しい責任遺伝子の発見
- 2) 遺伝子型と表現型: 心電図波形からの遺伝子型の推定
- 3) Brugada 症候群の男性優位発現の機序
- 4) 食事摂取と Brugada 症候群との関係
- 5) 我が国における無症候性 Brugada 症候群 (Brugada 型心電図) の長期観察研究
- 6) 我が国における多施設共同前向き研究
- 7) 2007年に発表された日本循環器学会等 4 学会合同の Brugada 症候群の診療に関するガイドライン

2. Brugada 症候群の新しい責任遺伝子

表 1 に現在明らかにされている Brugada 症候群の遺伝子を示す。一般に遺伝性不整脈の分類は責任遺伝子によりなされるため, 現在, Brugada 症候群はこの表に示すように 6 型に分類されている⁶⁾。

Brugada ら⁷⁾の最初の経験例は, 1986年に

表1 責任遺伝子による Brugada 症候群の分類

病型	責任遺伝子	説明
BrS 1	SCN 5 A	Na ⁺ チャネルの機能喪失型変異
BrS 2	GPD 1 L	Na ⁺ チャネル蛋白移送障害(trafficking defect)
BrS 3	CACNA 1	L型 Ca ⁺⁺ チャネルの機能喪失型変異
BrS 4	CACNB 2	L型 Ca ⁺⁺ チャネルの機能喪失型変異
BrS 5	SCN 1 B	Na ⁺ チャネルの機能喪失型変異
BrS 6	KCNE 3	Ito 電流増大を起こす機能亢進型変異

彼らの外来を受診したポーランド人の3歳の男児であった。この患児は頻発する意識喪失発作を起こしていたが、そのつど父が蘇生法を実施することにより回復していた。本例の妹は、2歳の時に頻発する意識喪失発作の後に突然死している。このような例をみると、Brugada 症候群が遺伝性疾患であることは誰もが考えることである。

Chenら(1998)は心筋細胞膜のNa⁺チャネルのαサブユニットをコードする遺伝子SCN 5 A 変異を有する家系を見出したが、この遺伝子変異はBrugada 症候群の18-30%に認められるに過ぎない⁸⁾。最近、表1に示すような新しいBrugada 症候群の責任遺伝子が次々に明らかにされてきた。

2.1 GPD 1 L

2006年、Londonら⁹⁾はBrugada 症候群の大家系からGPD 1 L (glycerol-3 phosphate dehydrogenase like gene)を新しいBrugada 症候群の責任遺伝子として同定した。この遺伝子に障害があるとNa⁺チャネル蛋白の移送障害を起こしてその機能障害を起こす。

2.2 AntzelevitchらによるL型Ca⁺⁺チャネル遺伝子変異の発見

1) Ca⁺⁺拮抗薬によるBrugada 型心電図の顕性化

臨床的にCa⁺⁺拮抗薬によりBrugada 型心電図の顕性化が起こることが知られており、Ca⁺⁺チャネルをコードする遺伝子変異とBrugada 症候群との関連について興味を持たれていた。

Shimizu¹⁰⁾は、saddle-back 型Brugada 心電図を示す房室結節回帰性頻拍例の頻拍停止

を目的としてCa⁺⁺拮抗薬(ベラパミル10mg)を静注して頻拍発作の停止に成功したが、その際、心電図波形はsaddle-back 型からcoved 型に変化し、ベラパミルのwash outにより再びsaddle-back 型に復した例を報告している。このような例の存在は、Brugada 型心電図の形成にCa⁺⁺チャネルの関与があることを示している。

2) CACNA 1 C および CACNB 2 変異によるBrugada 症候群

2007年、Antzelevitchら¹¹⁾は、Brugada 症候群の発端者連続82人について臨床的および遺伝学的検討を行い、7例(8.5%)にL型Ca⁺⁺チャネルをコードする遺伝子の機能喪失型(loss-of-function)変異を認めた。興味深いことは、これらの7例中3例(42.9%、全発端者82例中の3.7%)にQT 間隔短縮(shorter than normal QT interval)を認めたことで、これらはBrugada 症候群の中で特異な心電図所見を示す1つのサブグループを形成している。

3) QT 間隔短縮を示すBrugada 症候群症例

Antzelevitchらは心臓L型Ca⁺⁺チャネルの支配遺伝子であるCACNB 12 b 変異またはCACNA 1 C に変異を認めたBrugada 症候群症例で次のような特徴的所見を認めている。

- ① Brugada 症候群としての表現型(phenotype)を示す(臨床所見、心電図所見など)
- ② QT 間隔短縮(shorter than normal QT interval)を示す
- ③ 急死の家族歴がある

これらの例では右側胸部誘導の著明なST上昇, J波の顕著化, そのI群抗不整脈薬(アジマリンなど)による増強, 高位右側胸部誘導心電図におけるBrugada型心電図の顕性化などのBrugada症候群の際の特徴的心電図所見を認め, 失神などの臨床症状を示す例もある。

一般に心拍数60/分に相当する予測QT間隔の平均値は410msecで, (平均 $-2x$ 標準偏差)で示されるQT間隔の正常下界は360msecとなる。

2000年, Gussakら¹²⁾がQT短縮症候群について報告して以来, QT間隔の正常下界についての関心が高まり, QT短縮症候群の診断基準として <300 msecという値が用いられるようになった。

Antzelevitchらが Ca^{++} チャンネルをコードする遺伝子変異例に認めたBrugada症候群の新しいサブグループにおいては, QT短縮症候群で見られるような <300 msecという著しいQT間隔の短縮を認めないが, 正常下界(男性: ≤ 360 msec, 女性: ≤ 370 msec)よりも短いQT間隔を示すため, Antzelevitchらはshorter than normal QT intervalという表現を用いた。

Antzelevitchらの論文中で紹介されている本症候群に属する3例中の第1例を以下に紹介する¹¹⁾。

症例: 25歳, 男性

主訴: 心停止, 蘇生例

家族歴: 弟(23歳)は21歳時から失神発作がある。10例の家族について遺伝学のおよび臨床的検討を行い, 6例がBrugada型心電図と共にQT間隔短縮を示し, このような表現型(phenotype)を示す全例でCACNB2b変異を認めた。

心電図所見: 図1は本例の心電図である。QTc間隔は330msecと短縮している。V1, 2に小さいr'様の波(J波)があるが, ST上昇は著明でなく, saddle-back型Brugada心電図と診断される。ajmaline静注後のV1-3の2肋間上方の記録(V1''-V3'')では, 著しいJ波の増高, ST上昇, coved型ST-T波形の出現などの典型的なBrugada型心電図所見を認めた。本例ではICD植え込みが行われた。

Antzelevitchらにより報告されたこのような例の存在は, Brugada症候群とQT短縮症候群との密接な関連を示している。

4) SCN1B

Watanabeら¹³⁾は, SCN5A変異がないBrugada症候群282例と心臓伝導障害を有する44例の発端者について, 心筋 Na^{+} チャンネルの β サブユニットをコードする遺伝子SCN1Bについて検討し, この遺伝子の変異を有するBrugada症候群を同定した。

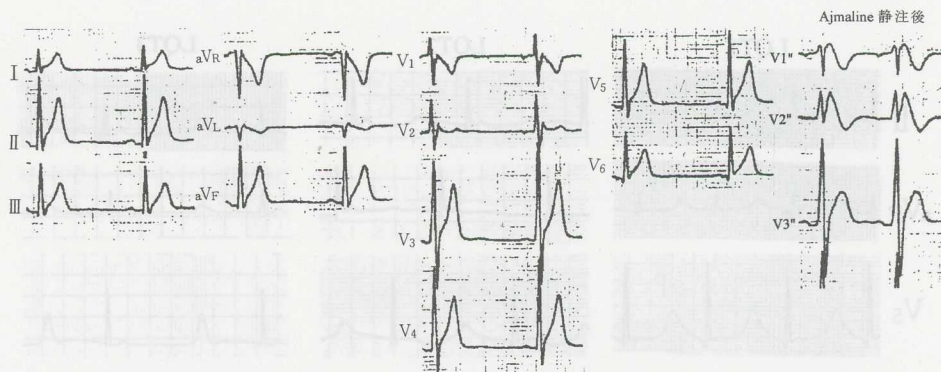


図1 心臓L型 Ca^{++} チャンネル α_1 および β_{2b} サブユニット変異によるBrugada症候群の心電図
25歳, 白人, 男性, 心停止からの蘇生例。アジマリン静注前後の心電図(V1, 2は2肋間上方で記録)。QTc 330msec, アジマリン負荷後にはV1, 2に典型的なcoved型ST上昇を認めた。
(Antzelevitch C, et al: Circulation 115: 442, 2007)

5) *KCNE3*

Delponら¹⁴⁾は、 K^{++} チャネルの α サブユニットと協調してItoチャネルを構成する β サブユニットをコードする*KCNE3*変異によるBrugada症候群症例を見いだした。この変異はItoを増加する機能亢進型変異である。

6) 遺伝子多型 (polymorphism)

ヒトの遺伝子は約22,000個あり、その塩基配列は個人により異なる部分がある。このような塩基配列の異常は、その人毎の病気に対する罹り易さ、薬の効き方、酒の強さ、顔の形などの個人差の決定に関与している。

遺伝子変異というのは、そのような異常が集団の1%以下でしか認められない場合をいい、1%以上で認められる場合は遺伝子多型と呼ぶ。遺伝子多型の中で、塩基配列の異常が1か所のみで認められる場合を一塩基多型 (SNPs, スニップス, single nucleotide polymorphism) という。

Brugada症候群の成因として、このような一塩基多型が関与している可能性が指摘されている⁸⁾。Bezzinaらは、Brugada症候群症例のプロモーター領域に6個の一塩基多型を認めており¹⁵⁾、このような遺伝子多型は日本人では25%の高率に認められるが、白人や黒人では全く認められないことを報告している。

3. 遺伝子型と表現型

遺伝子の種類 (genotype) により、症状、臨床所見、心電図異常などを起こすことを表現型 (phenotype) といい、表現型から遺伝子型を推定できる場合がある。

現在、Romano-Ward症候群 (LQT) は遺伝子の種類により10種類 (LQT1~LQT10) に分類されているが⁸⁾、臨床的に頻度が多いのはLQT1~LQT3の3型で、これら3者で全てのLQT例の90%を占めている¹⁶⁾。しかもLQT1とLQT5、LQT2とLQT6はそれぞれ類似した波形を示すため¹⁶⁾、全LQT例の95%近くが心電図波形 (すなわち phenotype) から遺伝子型 (phenotype) を推定できる。

図2にMossら¹⁷⁾が示したLQT1-3の肢誘導心電図を示す。LQT1では幅広いT波の早期出現、LQT2では振幅が低いT波、LQT3ではT波の幅、振幅は正常で、その出現が遅延する。

Brugada症候群においても、心電図波形から遺伝子変異の種類を推測できれば、その後の変異遺伝子の検索に役立つと考えられる。

Smitsら¹⁸⁾は、*SCN5A*変異を有するBrugada症候群23例と変異(-)のBrugada症候群54例について、性別、年齢、急死家族歴、心室頻拍/心室細動 (VT/VF) 病歴、失神病歴、症状の有無、心拍数、PR間隔、QRS

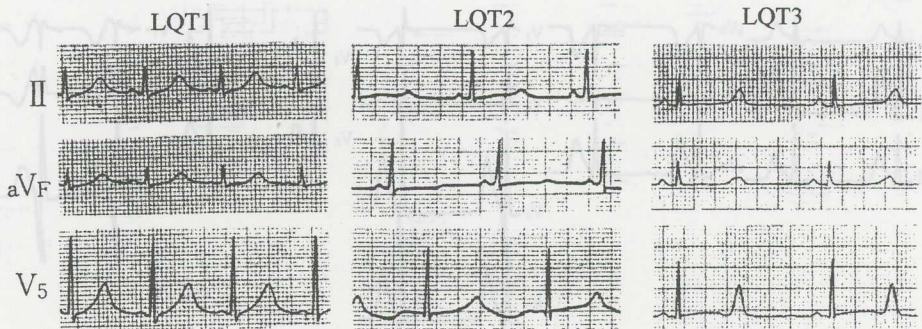


図2 先天性QT延長症候群における遺伝子型の相違による心電図波形の特徴
LQT1では幅広いT波の早期出現、LQT2では振幅が低いT波、LQT3ではT波の幅、振幅は正常で、その出現が遅延する。

(Moss AJ, et al : Circulation 92 : 2929, 1995)

間隔, QTc 間隔, ST 上昇度, 心臓電気生理学的検査 (EPS) による VT/VF の易誘発性, HV 時間などを比較し, PR 間隔と HV 時間の 2 項目については両群間に統計的に有意差を認めているが, 他の諸項目については差を認めていない。

SCN 5 A 変異 (+) 群と (-) 群における PR 間隔および HV 時間の平均値と標準偏差を表 2 に示す。図 3, 4 は両群における PR 間隔および HV 時間の散布図である。

表 3 は Brugada 症候群において, PR 間隔

表 2 SCN 5 A 変異 (+) および (-) の Brugada 症候群における PQ 間隔および HV 時間 (平均値±標準偏差)

／	SCN 5 A 変異 (+) (23例)	SCN 5 A 変異 (-) (54例)	p
PQ 間隔 (msec)	209±51	163±24	<0.0001
HV 時間 (msec)	66±13	48±9	<0.001

(Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

表 3 Brugada 症候群での PQ 間隔および HV 時間延長の SCN 5 A 変異の診断における信頼性

指標	感度	特異度	陽性予測値	陰性予測値
PQ 間隔 \geq 210msec	98%	48%	81%	92%
HV 時間 \geq 60msec	82%	88%	97%	50%

感度：有疾患例での陽性率, 特異度：非疾患例での陰性率, 陽性予測値：陽性例での有疾患率, 陰性予測値：陰性例での非疾患率。

(Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

\geq 21msec あるいは HV 時間 \geq 60msec とした場合, SCN 5 A 変異の有無を診断できる感度, 特異度, 陽性試験の予測値, 陰性試験の予測値を示す。感度とは有疾患例での陽性率, 特異度とは非疾患例での陰性率, 陽性予測値とは陽性例での有疾患率, 陰性予測値とは陰性例での非疾患率を示す。

図 5, 6 は SCN 5 A 変異 (+) 群および (-) 群の Brugada 症候群における PR 間隔および HV 時間の ROC 曲線を示す。ROC 曲線とは receiver operating characteristic curve (受信者操作特性曲線) のことで, 本来, レーダーの性能評価を目的として考案された指標であるためにこのような名称で呼ばれている。

各カットオフ値について, 横軸を偽陽性率, 縦軸を真陽性率としてプロットして得られる曲線を ROC 曲線と呼び, この曲線が左上方に移るほど信頼性が高い評価指標 (診断指標) であると考えられる。ROC 曲線が正方形の対角線に一致するような場合は, その診断方法は病態識別能が無く, 左上方に移るほど病態識別能が高い優れた検査法である。このような視点で SCN 5 A 変異 (+) 群及び (-) 群における PQ 間隔延長および HV 時間延長の ROC 曲線を見ると, 両者の SCN 5 A 変異の検出率は優れている。

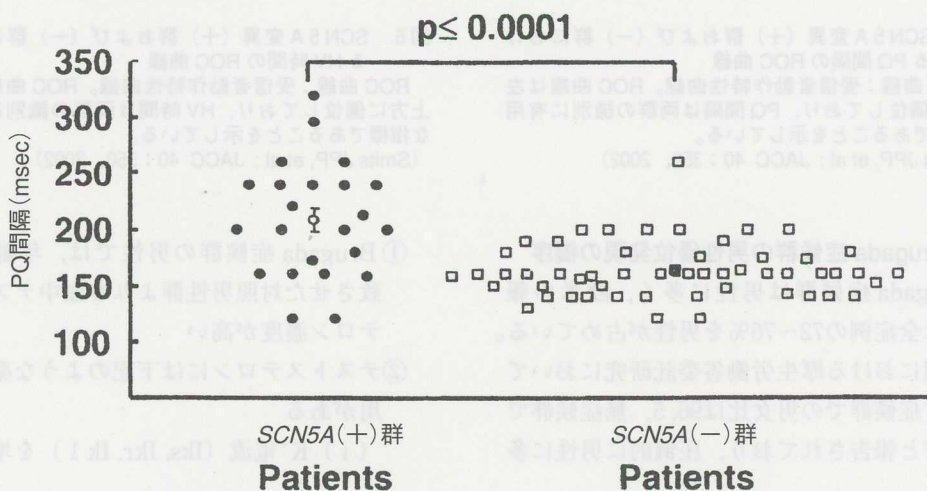


図 3 SCN 5 A 変異 (+) 群および (-) 群における PQ 間隔の散布図
(Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

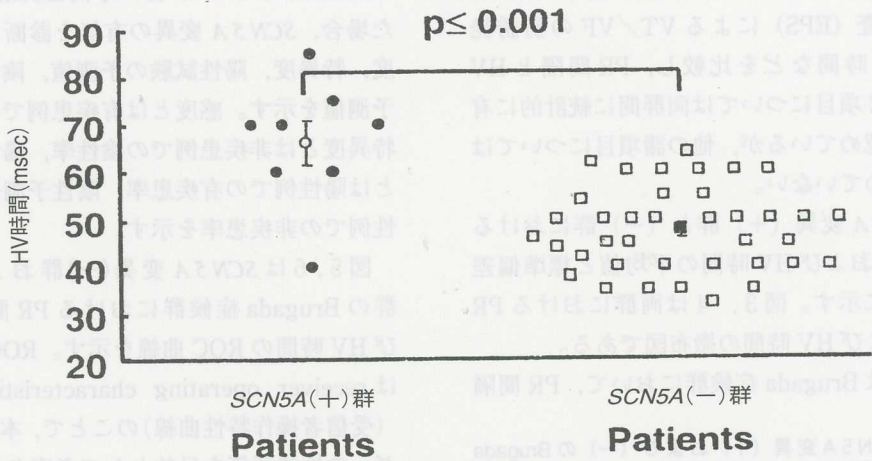


図4 SCN5A変異(+)群および(-)群におけるHV時間の撒布図 (Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

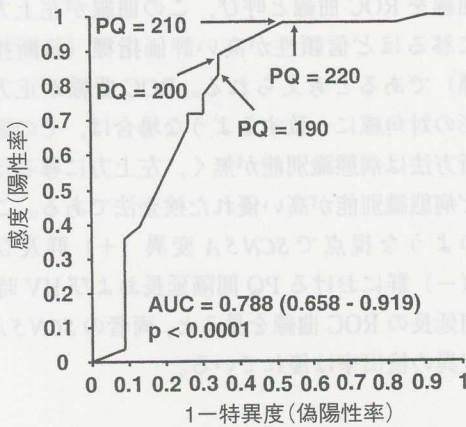


図5 SCN5A変異(+)群および(-)群におけるPQ間隔のROC曲線

ROC曲線：受信者動作特性曲線。ROC曲線は左上方に偏位しており、PQ間隔は両群の識別に有用な指標であることを示している。(Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

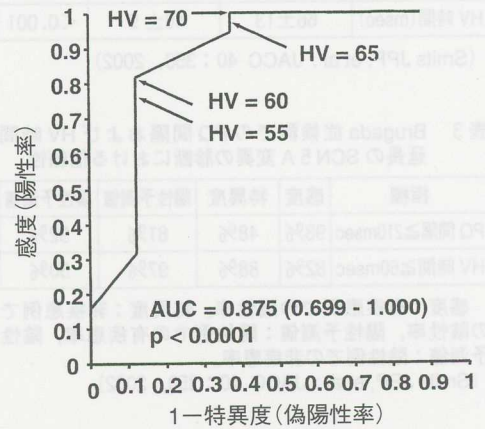


図6 SCN5A変異(+)群および(-)群におけるHV時間のROC曲線

ROC曲線：受信者動作特性曲線。ROC曲線は左上方に偏位しており、HV時間は両群の識別に有用な指標であることを示している。(Smits JPP, et al : JACC 40 : 350, 2002)

4. Brugada 症候群の男性優位発現の機序

Brugada 症候群は男性に多く、欧米の報告では全症例の72~76%を男性が占めている。我が国における厚生労働省委託研究においては、有症候群での男女比は96.5、無症候群では93.7と報告されており、圧倒的に男性に多い⁴⁾。

Brugada 症候群が男性に多い機序としては、次のような事項が上げられる。

- ① Brugada 症候群の男性では、年齢を一致させた対照男性群よりも血中テストステロン濃度が高い
- ② テストステロンには下記のような薬理作用がある
 - (i) K^+ 電流 (I_{ks}, I_{kr}, I_{k1}) を増大する
 - (ii) ICa^{++} 電流を減少させる
- ③ 右室心外膜細胞の Ito 密度とそれによる

活動電位第1相のノッチは、雄犬の方が雌犬よりも大きい

Shimizu ら¹⁹⁾は、Brugada 症候群の男性48例と年齢を対応させた対照男性群96例でテストステロンその他の諸種ホルモンの血中濃度を測定した。表4は両群における血中テストステロン値とBMI (body mass index, 体格指数) および体脂肪率を示す。Brugada 症候群における血中テストステロン値は631±176ng/dlで、対照群 (537±158ng/dl) に比べて有意に高い (p<0.0015)。estradiol, DHEA-S (dihydroepiandrosterone sulfate), LH, FSH, T3, T4, TSHなども測定しているが、これらについては両群間に差を認めていない。

テストステロンには内臓脂肪減少作用があるが、実際、Brugada 症候群を有する男性では、対照男性に比べてBMIおよび体脂肪率が有意に小さい。

Brugada 症候群 (Brugada 型心電図) に及ぼす男性ホルモンの影響に関し、Matsuo ら²⁰⁾は興味ある症例を報告している。Matsuo らは長期にわたり心電図的に経過観察中の患者が前立腺癌にかかり、治療のために除睾手術を受けた2例の心電図について報告している。何れの例においても除睾術後には術前に比べてBrugada 型心電図の軽快 (正常方向への変化) を認めており、右側胸部誘導のST上昇度も有意に低下した。

以下、Matsuo らの経験例を紹介する (第2例)。本例は1960年、57歳時に最初の心電

表4 Brugada 症候群 (男性) と age-match させた対照群における血清テストステロン値, BMI および体脂肪率
BMI: body mass index

／	Brugada 症候群	対照群	p 値
例数	48*	96	／
年齢 (歳)	51±11	age-matched	ns
テストステロン (ng/dl)	631±176	537±158	<0.0015
BMI (kg/m ²)	22.1±2.9	24.6±2.6	<0.0001
体脂肪率 (%)	19.6±4.9	23.1±4.7	<0.0001

(Shimizu W, et al: Circulation 110(17): Suppl III-500, 2004)

図を記録し、典型的な Brugada 型心電図を認めた (V1 は coved 型, V2 は saddle-back 型)。毎年、心電図を記録して経過を観察しているが、この所見は1980年まで恒常的に認められている。1981年に前立腺癌が発見され、除睾手術を受けたが、それ以後はこの所見は認められなくなった。

表5は本例における除睾術を受ける前後のV1, 2におけるST上昇度の平均値と標準偏差を示す。除睾術後には術前に比べてV1, 2のST上昇度は有意に低下している。

5. Brugada 型心電図に及ぼす食事の影響

5.1 Brugada 症候群における心事故と食事との関連

Ikeda ら²¹⁾は、30例の Brugada 症候群の発作出現状況を調査し、表6のような結果を得た。Brugada 症候群における心事故は、夜間、睡眠中 (13例, 43.3%) に最も多いが、

表5 Brugada 症候群で前立腺癌による除睾術前後におけるV1, 2のST₂₀の上昇度の変化

／	除睾術以前	除睾術以後
第1例	V1 0.14±0.03(0.10-0.18)	0.01±0.03(0-0.05)
	V2 0.16±0.03(0.10-0.20)	0.03±0.03(0-0.05)
第2例	V1 0.14±0.04(0.10-0.20)	0.07±0.03(0.05-0.10)
	V2 0.42±0.12(0.20-0.55)	0.12±0.03(0.10-0.15)

ST₂₀: J点から20msecの時点におけるST部の振幅(mV)の平均±標準偏差, 範囲を示す。

(Matsuo K, et al: PACE 26(Pt. 1):1551-1553, 2003)

表6 Brugada 症候群の心事故出現状況

心事故					
出現時間帯	例数	%	出現時状況	例数	%
夜間	22	73.3	睡眠中	13	43.3
			早朝歩行中	4	13.3
			大量飲酒後夜間	5	16.7
昼間	8	26.7	朝食後	1	3.3
			昼食中	2	6.7
			コーヒータイム	2	6.7
			休憩中	3	10.0

(Ikeda T, et al: J Cardiovas Electrophysiol 17: 602, 2006)

大量飲酒後の夜間（5例，13.3%），昼食中（2例，6.7%），朝食後（1例，3.3%）など，合計8例（26.7%）では心事故の発現が食事と関連があった。

5.2 Brugada 型心電図に与える食事の影響

Nishizaki ら²²⁾は，Brugada 症候群における ST 上昇所見への食事の影響について調査している。研究対象は Brugada 症候群29例で，うち男性18例，女性11例である。平均年齢は54±14歳（31～78例）で，自然状態ないし薬剤負荷後に V1-3 で ST 上昇≥2 mm を示す例を検討対象とした。29例中6例（20.7%）に心停止／原因不明の失神を認め，3例（10.3%）に原因不明の心臓性急死の家族歴を認める。15例では心臓電気生理学的検査を行い，全例で心室プログラム刺激で心室細動を誘発できた。

食事は1日1,800kcal を3食に均等配分し，血漿ブドウ糖濃度，IRI 濃度，K⁺濃度，標準12誘導心電図を朝・昼・夕食の各食前，食後1時間，深夜および午前3時の8回測定／記録した。

心電図の陽性判定基準としては，下記の2項目の内，何れか1項目を満たす場合を陽性と判定した。

- ① V1-3 での1 mm 以上の ST 上昇度

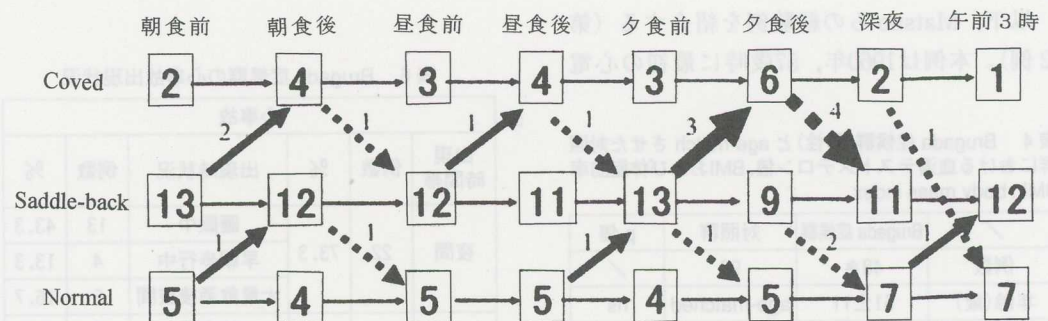


図7 Brugada 型心電図波形に及ぼす食事の影響（20例）

四角内の数字は各時点における例数。実線矢印は Brugada 型心電図の顕性化方向への変化を示した例数，破線矢印は Brugada 型心電図の正常化方向への変化を示した例数。
(Nishizaki M, et al : J Cardiovas Electrophysiol 19 : 62, 2008)

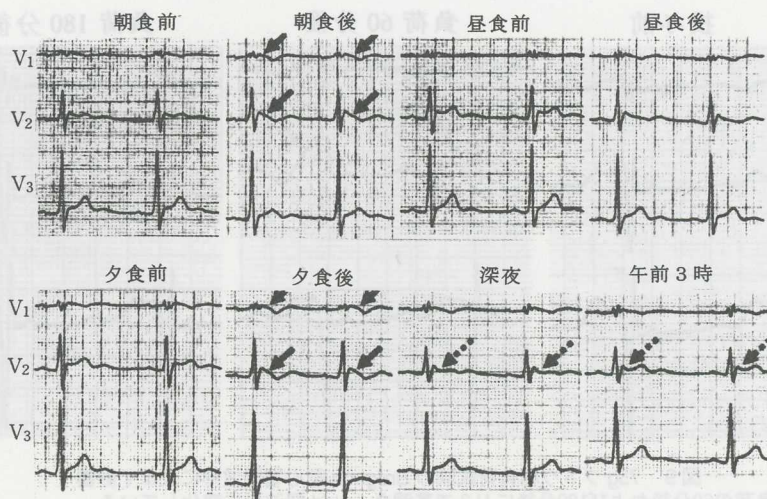


図8 Brugada型心電図波形に及ぼす食事の影響の実例
(Nishizaki M, et al: J Cardiovas Electrophysiol 19: 62, 2008)

5.3 Brugada型心電図に及ぼす75gブドウ糖負荷試験の影響

Nishizakiら²³⁾は、食事によるBrugada症候群の心電図波形変化の機序を明らかにするために、Brugada症候群および健常対照群各20例について75gブドウ糖負荷試験(75g OGTT)を実施して検討を行った。

本研究の対照は全例男性で、年齢は51±10歳(37~77歳)である。心電図所見としては、持続的ないし一過性に右脚ブロック型を示し、V1-3のST上昇≥2mmで、coved型ないしsaddle-back型波形を示す例を用いた。

このような基準により診断したBrugada症候群20例中14例(75%)は心停止、原因不明の失神・動悸などの症状を持っており、7例(35%)には急死の家族歴を認めた。75g OGTTは以下の様式で実施した。

- ① 3日前から通常食を摂取し、重労働を避け、禁煙、コーヒー飲用の禁止
- ② 夕食以後は何も食べない
- ③ 75gのブドウ糖を200mlの水に溶かして飲用させた
- ④ 採血は75gブドウ糖の摂取前、摂取後30分、1、2、3時間後に採血し、血糖、血清K⁺濃度、血漿IRI濃度を測定する

と共に心電図を記録した

陽性判定は、V1-3誘導の何れかで下記3所見の何れかを満たした場合を陽性とした。

- (1) 負荷前に比べてST上昇>1mm
- (2) saddle-back型からcoved型への波形変化
- (3) 陰性ないし二相性T波の新規出現

以上の基準で判定した75g OGTT時の心電図所見の陽性率は、Brugada症候群では15例(75%)であったが、正常対照群では1例も陽性例は認められなかった。また、陽性反応を示したBrugada症候群15例中、負荷3時間後まで心電図変化が持続したのは9例(60%)であった。有意なST上昇を示したBrugada症候群13例中、最大ST上昇を示した時点とIRIのピーク時点が一致した例は7例(53.8%)で、血糖値のピークと一致した例は4例(30.8%)で、peak IRI値との一致例が多かった。図9にBrugada症候群における75g OGTT負荷試験時の心電図の経時変化の1例を示す。

75g OGTT時の心電図変化の出現機序として、Nishizakiらは次のように考察している。

- (1) インスリンはNa⁺ポンプを活性化して膜電位の過分極を起こし、これがプラトー

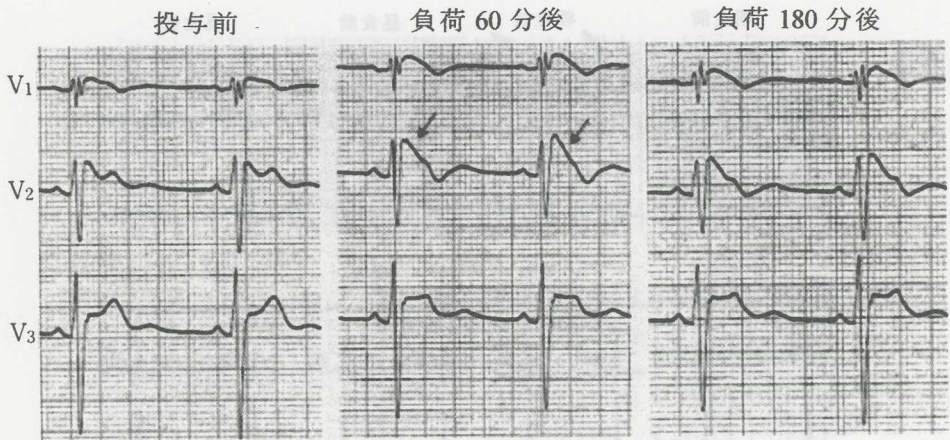


図9 75g ブドウ糖負荷試験の Brugada 型心電図波形に及ぼす影響
75g ブドウ糖負荷の60分後および180分後にV2で著明な coved 型波形に変化している。
(Nishizaki M, et al : J Cardiovas Electrophysiol 14 : 243, 2003)

相の外向き電流を活性化して ST 上昇を起す

(2)Na⁺/K⁺ポンプの活性化は、心筋細胞膜を通る K⁺電流を増大し、心内膜細胞、心外膜細胞および M 細胞の再分極過程に異なった影響を与え、ST 上昇に寄与する

(3)ブドウ糖負荷は、自律神経、血漿粘稠度、種々のイオンチャネルへの影響などを介して ST 偏位に影響を与える

5.4 Full stomach test (飽食試験)²¹⁾

腹一杯食物を食べると、胃壁が急激に進展されて迷走神経が刺激される。迷走神経緊張亢進は Brugada 型心電図の顕性化や不整脈の誘発に関連がある。Ikeda らはこのような背景に基づき、飽食による心電図変化が Brugada 症候群における予後評価や診断に有用でないかと考え、飽食の心電図所見に及ぼす影響について検討している。

Ikeda らがこの研究に用いた研究対象は、洞調律時に V1-3 誘導で持続的ないし一過性 coved 型 ST 上昇 (≥0.2mV) を示す35例である。これらの症例の年齢は45±12歳 (平均±標準偏差) で、80%は25~49歳の年齢層に属し、男性33例、女性2例である。急死家族歴は15例 (43%) に認められ、13例 (37%) に心事故の病歴を認めた。心事故の内訳は心

室細動5例、原因不明の失神8例である。

Ikeda らは、これらの35例を下記の2群に分類した。

①高リスク群 (17例):生命を脅かす心事故の病歴 a/o 急死家族歴がある例

②中リスク群 (18例):自然 coved 型 ST 上昇を示すが、自覚症状がなく、また急死家族歴もない例

Ikeda らが行った full stomach test 実施法および判定基準を図10に示す²¹⁾。朝食抜きで、昼食として大量の食事および飲み物を短時間内 (20分間以内) に摂取させ、食前および食後30分以内に標準12誘導心電図を記録した。食事内容は患者の選択にゆだねる。図11は full stomach test 陽性例の心電図の1例を示す。摂食前には V2 誘導の心室群は saddle-back 型を示すが、摂食15分後には著しい ST 上昇と典型的な coved 型への変化がみられた。

高リスク群 (17例) 中の full stomach test 陽性例は14例 (82.4%) で、中リスク群 (18例) 中の陽性例3例 (16.7%) に比べて、前者での陽性率が著しく高く、full stomach test は高リスク群の検出に有用であった。

また Ikeda らは、full stomach test、薬理的負荷試験、心室遅延電位、自然 ST 変動、microvolt T 波交互脈、PR 間隔延長 (>200

msec), QRS 間隔延長 (>120msec), QTc 間隔延長 (>440msec), QT 間隔分散 (>6 msec) の9指標と心事故との単変量解析を行っているが, 有意の相関があったのは full stomach test と自然 ST 変動の2項目のみで, その Odds 比はそれぞれ7.1と5.5であった。

以上の研究成績から Ikeda らは full stomach test は生命を脅かす心事故の予測に有用な指標であるとし, その心事故予測における診断精度は, 感度77%, 特異度68%, 陽性試験の予測値 (陽性例での有病率) 59%, 陰性試験の予測値 (陰性例での非疾患率) 83%, 精度71%であったと述べている。



図10 Brugada 症候群における飽食試験 (full stomach test) の実施法と判定基準 (Ikeda T, et al: J Cardiovas Electrophysiol 17: 602, 2006)

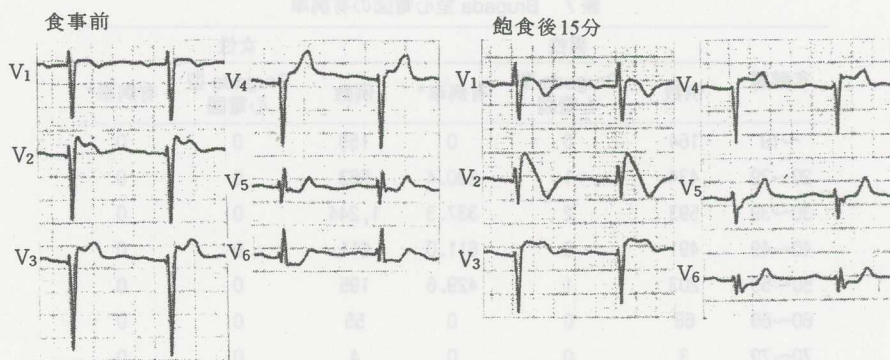


図11 飽食試験陽性例の心電図の1例 V2の心電図波形は, 食事前には saddle-back 型を示すが, 飽食15分後には典型的な covered 型に変化している。(Ikeda T, et al: J Cardiovas Electrophysiol 17: 602, 2006)

一般的に, 食事摂取による血糖上昇のピークは食後2時間前後と考えられている。full stomach test では, 大量の食事を20分以内に摂取させ, 摂食後30分以内に心電図を記録しているため, Ikeda らは full stomach test 陽性例における心電図所見出現機序として, 摂食による血糖/インスリン濃度の増大よりも, 胃壁の急激な伸展により生じた反射的な迷走神経緊張亢進が考え易いと述べている。

6. 我が国における無症候性 Brugada 症候群 (Brugada 型心電図例) の長期観察

身体検査, 人間ドック健診などで Brugada 型心電図は比較的しばしば認められる。しかし, これらの例のほとんどは失神病歴や急死家族歴などがないいわゆる無症候性 Brugada 症候群に属する。これらの例の予後について知ることは本症候群が急死を起し得る疾患であるために, 臨床的に重要な問題である。

この問題の解決に, 最も信頼性が高いのは多数例についての無作為前向き研究であるが, 10~40年先の予後を明らかにするためには, 長い将来に向けての持続的研究が必要であり, 早急に結果を導き出すことは出来ない。

そのような長期の視野に立った前向き研究を行うことは必要であるが, 他方, 現時点で多数認められる無症候性 Brugada 症候群

(Brugada 型心電図) に対し、予後を考慮に入れてどのように指導するかとは臨床および社会医学的に緊急の課題である。

このような問題に対して示唆を与える重要な研究が我が国で最近 2 編発表された。以下、それらの研究結果を紹介する。

6.1 40年間に及ぶ4,788例の健診結果に基づく Brugada 症候群の予後についての研究

松尾²⁴⁾²⁵⁾は、長崎放射線影響研究所(放医研)の40年間(1958~1999)の資料に基づき、Brugada 型心電図の有病率、罹患率などについて調査した。すなわち、1958年時点における初回健診受診者で50歳未満の者、および以後に健診を受けた者、合計4,788例(男性1,956例、女性2,832例)について心電図検査を含む経過観察を行っている。

この研究に用いた Brugada 型心電図の診断基準は下記の如くで、3項目の全てを満たしたものを Brugada 型心電図と定義して検討を行った。

- 1) V1 の QRS 波終末部の r 波の存在
- 2) V1 または V1, 2 における 0.1mV 以上の coved 型 ST 上昇
- 3) V2, 3 における 0.1mV 以上の saddle-back 型 ST 上昇

松尾らは、4,788人(男性1,956人、女性2,832人)について Brugada 型心電図の有病率

(prevalence)を検討し、人口10万人当たり男性375.9人、女性0人、全体で146.2人(0.15%)に Brugada 型心電図を認めた。これらの研究対象者の年齢は9割が50歳未満、約1割が50歳以上で、最も有病率が高かったのは40歳代であった。

表7は男性1,956例における初回健診受診者中の Brugada 型心電図の有病率を示す。有病率とは、ある時点における Brugada 型心電図を示す者の割合を単位人口で表したもので、通常、人口10万人当たりの頻度で表す。

他方、松尾は40年間(1958~1999)にわたる蓄積データに基づいて Brugada 型心電図の罹患率(incidence)についても調査した。罹患率とは、単位人口に対する一定期間内に新たに Brugada 型心電図を生じた者の割合を示す。その結果、Brugada 型心電図の全体的な罹患率は14.2人/10万人年であった。表8は松尾の Brugada 型心電図の罹患率についての研究成績を示す。

松尾は4,788人の40年間に及ぶ経過観察において、初回健診時に Brugada 型心電図を示した者は7例、観察期間中の新規発生例は25例で、計32例に Brugada 型心電図を認めている。男性1,956人については40年間の観察期間中に27人(1.38%)に Brugada 型心電図を認めており、Brugada 型心電図は決してまれな心電図所見ではないと述べている。

表7 Brugada 型心電図の有病率

年齢層	男性			女性		
	例数	Brugada 型心電図	有病率*	例数	Brugada 型心電図	有病率*
~19	164	0	0	159	0	0
20~29	434	1	230.4	563	0	0
30~39	593	2	337.3	1,244	0	0
40~49	491	3	611.0	611	0	0
50~59	203	1	429.6	195	0	0
60~69	68	0	0	55	0	0
70~79	3	0	0	4	0	0
80~	0	0	0	1	0	0
合計	1,956	7	0	2,832	0	0

(松尾清隆: Heart View 11(2): 104, 2007)

表8 Brugada型心電図の罹患率

年齢層	罹患率	
	男性	女性
～19	0	0
20～29	41.5	0
30～39	98.6	8.5
40～49	63.7	11.9
50～59	47.5	5.8
60～69	13.2	7.9
70～79	0	0
80～	0	0
合計	31.4	3.5

(松尾清隆：Heart View 11(2)：104, 2007)

松尾らの研究対象4,788例の内、1,263例は40年間の経過観察中に何らかの原因により死亡した。これらの死亡例中、Brugada型心電図を示していた例は16例で、その死因を死亡診断書の記載に基づいて調査し、不慮の死を7例(43.8%)に認めた。他方、非Brugada型心電図群の死亡例(1247例)中不慮の死亡例は20例(1.6%)で、Brugada型心電図群では、非Brugada型心電図群に比べて不慮の死(発症1時間以内の死亡)をとげた者のオッズ比は39倍高いとの結果を得た。

表9は40年間の経過中にBrugada型心電図を示した32例の経過を示す。32例中、発症1時間以内の死亡例は5例、急性心臓死が疑われる事故死が2例で、これらの7例を「不慮の死群」と分類した。上記外の原因による死亡例は9例、生存例は16例で、これらの25

表9 長崎放医研経過観察例中のBrugada型心電図例の経過

予後	例数	分類
発症1時間以内死亡	5	不慮の死群
急性心臓死が疑われる事故死	2	
それ以外の死亡	9	対照群
生存例	16	
計	32	

長崎放射線影響研究所の健診例(4,788例)中、40年間の観察期間中にBrugada型心電図を示した32例(初回健診時7例、新規発症例25例)の40年間の経過観察結果を示す。

(松尾清隆：Heart View 11(2)：104, 2007)

例を対照群として、Brugada型心電図を示した例での不慮の死群と対照群とについて、性、診断時年齢、失神の有無、ST上昇経過(持続型/間欠型)、診断時心電図所見(心拍数、V1, 2のST上昇度、QRS間隔など)が、不慮の死を予測し得るかどうかにについて検討した。その結果、失神の既往のみが不慮の死群に有意に多く認められたが、その他の項目については意の差を認めなかった。

松尾らの4,788例中、40年間の経過観察期間中にBrugada型心電図を示した32例中、発症1時間以内の死亡例は5例であったが、この5例すべてがBrugada症候群に関連した死亡であるかどうかは明らかでない。この点に関し、Omaeらが剖検所見に基づいて行った急死例の死亡時間と基礎疾患との関係についての研究(久山町研究)は参考になる(表10)。

Omaeら²⁶⁾によると、1時間以内の死亡例20例の内、剖検によっても原因を明らかにし得ないいわゆるポックリ病に相当する急死例は5例(20%)であった。このOmaeらの研究結果を松尾らの研究に当てはめると、突然死したBrugada型心電図を示した5例中、少なくとも1例がポックリ病に相当する有症候性Brugada症候群であった可能性が高い。すなわち、32例のBrugada型心電図例を40年間経過を観察すると、1例は心室細動による突然死を起こす危険があるのではないかと松尾は推察している。

表10 久山町研究における発症1時間以内および1～24時間内の死亡例の剖検死因

基礎疾患	1時間以内の死亡		1時間以後～24時間以内の死亡	
	例数	%	例数	%
脳卒中	1	5.0	37	77.1
心疾患	14*	70.0	10	20.8
その他	5	25.0	1	2.1
計	20	100	48	100

久山町での1961年からの17年間における全死亡例780例中664例(85.1%)に剖検を行い、その内の発症1時間以内および1～24時間以内の死亡例の剖検死因を示す。

(Omae T, et al : Jpn Circ J 47 : 554, 1983)

本研究とは別に、松尾²⁵⁾は2002年以来経過を観察していた症例で、2002年2月、2005年1月および2006年1月に記録した心電図は、何れも saddle-back 型 ST 上昇 (1 mm) を示していた例が、2006年5月、自宅で睡眠中に心室細動発作を起こした例を報告している。

欧州不整脈学会の Brugada 症候群に関する第2次コンセンサス会議報告によると、Brugada 症候群と診断するためには、coved 型 Brugada 心電図の存在を必須条件としているが、恒常的に安定して saddle-back 型を示している例であっても決して油断できないことを示している。

6.2 3,339例を1-10年間にわたり心電図的に経過観察した Sakabe らの研究

Sakabe ら²⁷⁾は、健康な18歳以上の3,339例 (男性2,646例、女性693例) の定期健康診断で10年間にわたり毎年心電図を記録して経過を観察し、Brugada 型様心電図の各年次毎の出現率、波形変化、心事故出現率について調査した。表11は10年間における各年次の健診受診者数、Brugada 様心電図の出現率と

各波形の頻度を示す。

Sakabe らはこの研究では右脚ブロックを伴う (あるいは伴わない) 右側胸部誘導における0.2mV 以上の ST 上昇を示す例を Brugada 様心電図の選択基準として用いている。

表11に見るように、年次により Brugada 様心電図の出現率は著しく変動している。全観察期間 (10年間) 中に1度でも Brugada 様心電図を示した例の総計は69例 (2.1%) で、男性67例、女性2例であった。これらの症例中、10年間の経過中に一度でも正常心電図に復帰した例は29例 (42%) であった。各年度における Brugada 様心電図の出現率は0.92~1.88%の間を変動したが、10年間の平均出現率は1.22±0.23%であった。また、saddle-back 型の出現率の平均は77.3%、coved 型では22.7%であった。

全観察期間中に一度でも Brugada 様心電図を示した69例において、1~10年間 (中央値4年) の経過観察期間中に意識喪失発作を起こしたのは1例のみであった。この例は36歳、男性で、初回検診の4年後に失神発作を起こしたため心エコー図およびホルター心電

表11 10年間の定期検診における各年次毎の Brugada 様心電図所見の出現率と coved 型の割合

検査年次	受診者数	Brugada 様心電図		
		例数	%	coved 型の割合 (%)
1992	2515	25	0.92	16.0
1993	2716	32	1.18	28.1
1994	2716	39	1.44	28.2
1995	2716	27	0.99	29.6
1996	2716	24	0.88	29.2
1997	3192	36	1.13	27.8
1998	3339	46	1.38	10.9
1999	3112	45	1.45	26.7
2000	2931	38	1.30	21.1
2001	2868	43	1.88	9.3
平均	2902.1	35.5	1.22	22.7
標準偏差	234.4	8.2	0.23	7.9

18歳以上の3,399例の定期検診で、10年間、毎年心電図を記録して経過を観察した際における各年次毎の Brugada 様心電図所見の出現率と coved 型波形の割合を示す。

(Sakabe M, et al : Eur Heart J 24 : 1488, 2003)

図検査を実施しているが異常所見を認めていない。

その3年後に夜間の失神発作が反復出現するようになったため心臓電気生理学的検査を実施し、右室流出路の2連発早期刺激により心室細動が誘発された。またICD植え込み後、ICDメモリーに心室細動発作が記録された。本例は10年間の定期検査時に記録した心電図は恒常的にsaddle-back型を示していたが、心室細動発作直後の心電図はcoved型ST上昇を示した。

この1例以外には不整脈発作、失神などの症状の出現を認めた例は1例もなかった。すなわち、健診などで発見されるBrugada様心電図を示す無症状例における心事故の年間出現率は0.25% (1/393.5人・年)のみであった。

6.3 Eckardtらの研究

Eckardtら²⁸⁾は、Type 1 Brugada型心電図を示す212例を蘇生群(循環停止からの蘇生例, 24例)、失神群(原因不明の失神病歴を有する例, 65例)および無症候群(123例)の3群に分け、経過観察期間中における不整脈事故(急死、心室細動)の出現率を比較している。表12は各群の例数および観察期間を示す。総計212例中、発端者は165例(78%)で、無症候群はBrugada症候群の家族歴のある例、失神前駆様症状、動悸などの訴えのために心電図検査を行って発見した。

図12は3群における心事故の出現率を示す。

蘇生群では16.7%、失神群では6.2%に観察期間中に心事故が出現しているが、無症候群では123例中1例(0.8%)のみが心事故を起こした。図13はType 1 Brugada型心電図を示すこれら3群の無心事故率のKaplan-Meier曲線を示す。無症候群では他の2群に比べて無心事故率が有意に高い。

7. 我が国における多施設共同前向き研究(厚生労働省班研究)

我が国におけるBrugada症候群の他施設共同前向き研究としては、厚生労働省の班研究「特発性心室細動(Brugada症候群)の病態とその治療法に関する研究」およびそれを引き継いだ「無症候性Brugada症候群の予後に関する研究」がある。

鎌倉⁴⁾は研究対象を有症候群(144例)および無症候群(268例)に分け、前者をさらに心室細動/心蘇生群(72例)および失神群(72例)に分けて検討している。失神群とは原因不明の失神を病歴に有する例である。心電図所見としては、V1-3またはII, III, aVFでBrugada型心電図(covedまたはsaddle-back型)を示す例を用いた。

7.1 我が国のBrugada症候群の欧米のそれとは異なる特異性

鎌倉⁴⁾は、我が国におけるBrugada症候群の欧米での報告例とは異なる臨床病像の特徴として次の諸点を挙げている。

①欧米では女性例の頻度が20-30%を占め

表12 Type 1 Brugada型心電図例を心停止/蘇生群、失神群および無症候群に分けて予後調査を行ったEckardtらの研究対象

分類	心停止/蘇生群	失神群	無症候群
例数	24	65	123
男/女	22/2	46/19	84/39
年齢	45.7±10.8	45.6±15.6	43.8±14.4
観察期間(月)	83.2±66.4	38.9±37.3	33.7±52.2
自然coved型(%)	62.5	61.5	30.8
急死家族歴(%)	12.5	24.6	33.3
Br家族歴(%)	25.0	55.4	50.4
VT/VF誘発性(%)	62.5	61.5	30.9

(Eckardt L, et al: Circulation 111: 257, 2005)

るが、我が国では6%に過ぎない

②欧米では突然死家族歴を22-55%に認めるが、我が国では16%（有症候群で19%、無症候群で15%）である

③我が国では夜間発症例が多い（66%）

④我が国の Brugada 症候群では、心事故急性期に心室性期外収縮を高率に認める

(51%)

7.2 有症候群と無症候群との臨床病像の違い

有症候群と無症候群との間で、男女比、急死の家族歴、心房細動の頻度、薬物負荷試験陽性率、心室早期刺激による心室細動誘発率、心室細動/心室頻拍誘発率、心室遅延電位検

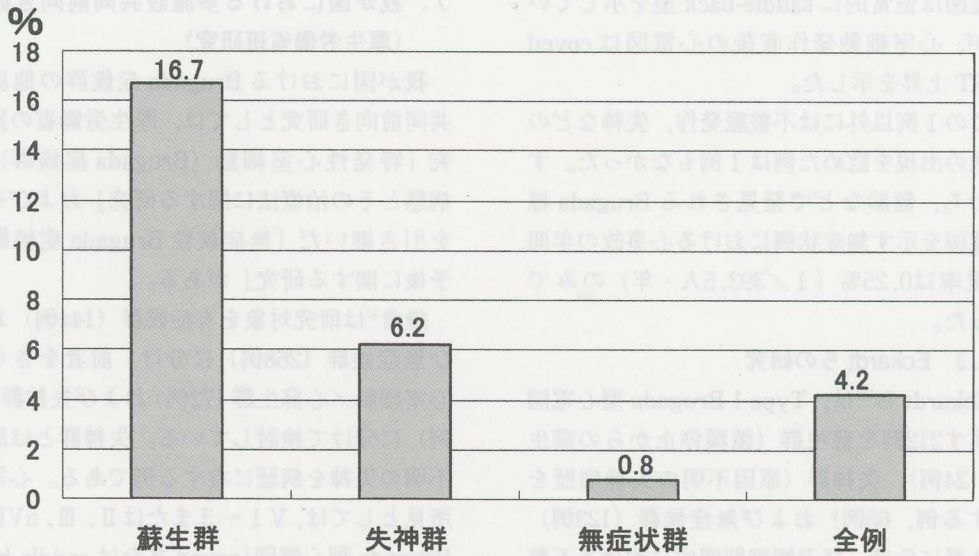


図12 Eckardt らの研究における蘇生群、失神群および無症状群における心事故出現率
無症候群（123例）で平均43.8カ月の経過観察期間中の心事故出現率は4.2%と低い。
(Eckardt L, et al : Circulation 111 : 257, 2005)

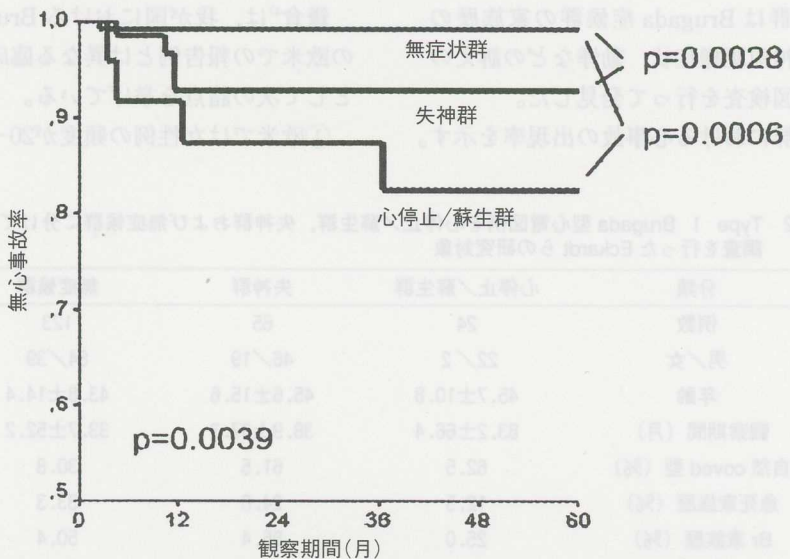


図13 Eckardt らの研究における蘇生群、失神群及び無症状群の3群における無心事故率の Kaplan-Meier 曲線
(Eckardt L, et al : Circulation 111 : 257, 2005)

出率，冠動脈誘発率などについて比較しているが，これらの内，心房細動合併率および心室細動誘発率が有症候群に無症候群よりも多く認められたが，その他の項目については両者間に差を認めていない。

7.3 2 mm 以上の coved 型と非 coved 型の臨床病像の比較

有症候群では，コントロール時の心電図が 2 mm 以上の coved 型 ST 上昇を示す例が 42%，それ以外の non-coved 型が 58% にみられ，無症候群では各 36% および 64% であった。coved 型を示す群と非 coved 型を示す群について，心室細動／蘇生例の頻度，心房細動，ST 再上昇，心室早期刺激による心室細動の誘発性，心室遅延電位出現率を比較しているが，心室遅延電位の出現率が coved 型に多く認められたが，他の諸項目については両群間に差を認めていない。ST 再上昇所見とは，一般に Brugada 型心電図の ST 上昇は，運動負荷による交感神経緊張の結果として低下するが，運動負荷後の回復期には反射性副交感神経緊張により ST 部が上昇する所見をいう。

7.4 有症候群および無症候群における Brugada 型心電図 3 型の頻度

欧州心臓病会の Brugada 症候群に関するコンセンサス会議報告は，Brugada 型心電図を Type 1～3 の 3 型に分類し，自然波形あるいは薬剤負荷後の波形が Type 1 を示すことを Brugada 症候群と診断するための必須条件としている。

鎌倉らは，このような考え方を我が国の Brugada 型心電図例に当てはめることが妥当であるかどうかについて検討している。

図14はコントロール状態および薬剤負荷後におけるコンセンサス分類各型における有症候群および無症候群の頻度を示す。その結果，自然波形および薬剤負荷後においても，コンセンサス分類の各型に含まれる有症候群と無症候群の頻度に差を認めていない。このことは，Type 1 に有症状例が多いとも言えないし，Type 2 にも有症状例が多く含まれている。

7.5 Brugada 症候群の予後

表13は有症候群（心室細動／心蘇生群および失神群）および無症候群における心事故（心室細動による ICD 作動，心室細動，心臓性急死）出現率を示す。蘇生群での心事故出現

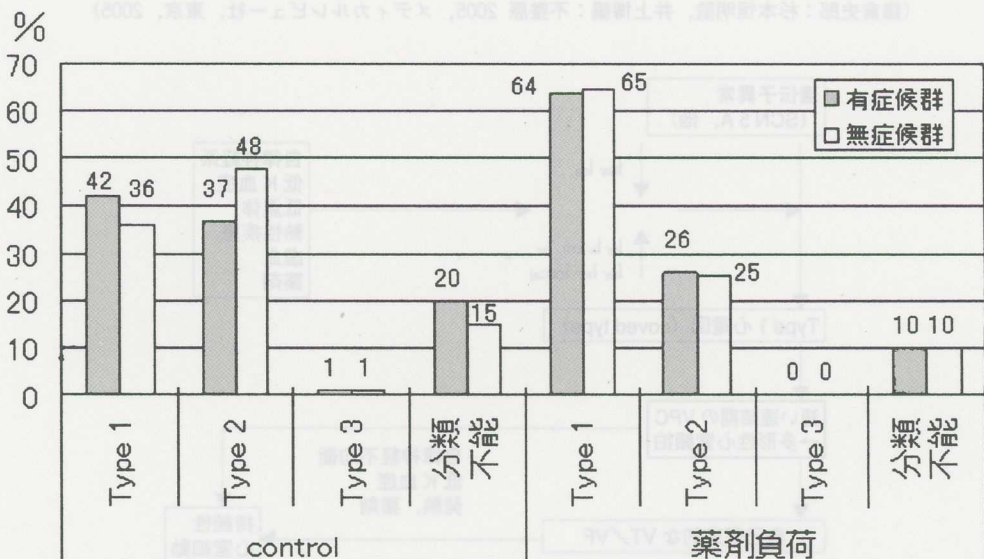


図14 コントロール状態および薬剤負荷後における Brugada 型心電図各型での有症候群および無症候群の頻度
コントロール状態および薬剤負荷後ともに，各型における有症候群と無症候群の割合に差がない。
(鎌倉史郎：杉本恒明監，井上博編：不整脈 2005，メディカルレビュー社，東京，2005)

率が最も高く (20/72, 27.8%), 年間心事故出現率は12.3%である。原因不明の失神群での心事故出現率は4.2% (3/72) で、年間心事故出現率は1.9%である。これに対し無症候群では心事故出現率はかなり低く (1.1%, 3/268), 年間心事故率は0.9%であった。

鎌倉, Sakabeらおよび松尾の報告に見るように、我が国での無症候性 Brugada 症候群での心事故出現率は欧米に比べると著しく低い。しかし、無症候群においても心事故は皆無でないため、注意深い対応が必要である。Brugada 症候群の病像形成には、図15に示すような種々のトリガー因子が関係するため、これらのトリガー因子の回避、ことに Brugada 型心電図の出現/悪化に関する薬剤についての注意が極めて大切である。

図16は厚生省委託研究における Brugada 症候群全例と Type 1 症例について、心室細動/蘇生群、失神群および無症候群の3群の累積生存率曲線を示す。Type 1 群と全例との間に予後的に差を認めず、Type 1 でないからといって、予後良好であると言うことはできない。

鎌倉らは、心室細動/蘇生群、失神群および無症状群において、比例ハザード解析により心事故予測因子についての検討を行っている。その結果、無症状群について下記の結果を得た。

- ①突然死家族歴 (+) 群では、有意に心事故が多い
- ② coved 型で ≥ 2 mm の自然 ST 上昇を示し、かつ急死家族歴 (+) 群での年間心事故発生率は6.1%であった

表13 我が国での他施設共同前向き研究における有症候群および無症候群の心事故出現率

/	有症候群 (144例)			無症候群 (268例)
	VF/蘇生群 (72例)	失神群 (72例)	計 (144例)	
心事故出現率 (%)	20 (27.8)	3 (4.2)	23 (16.0)	3 (1.1)
年間心事故出現率 (%)	12.3	1.9	/	0.5

(鎌倉史郎: 杉本恒明監, 井上博編: 不整脈 2005, メディカルレビュー社, 東京, 2005)

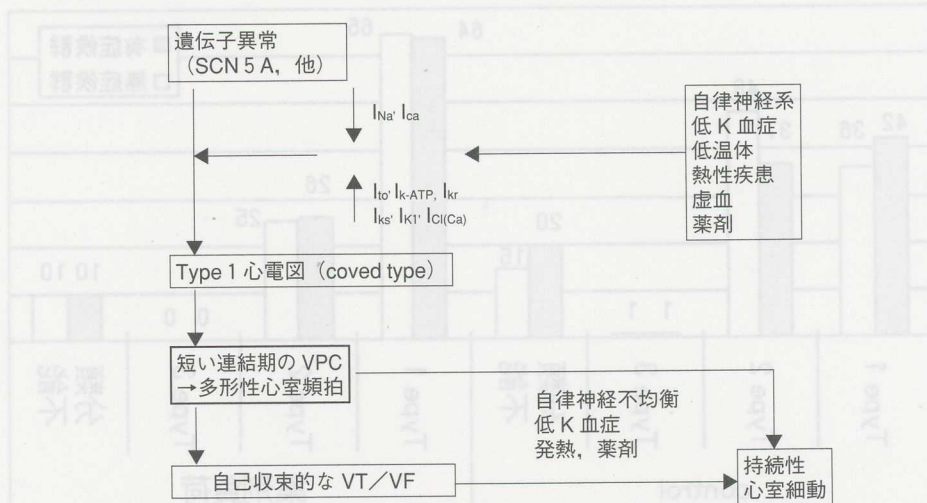


図15 Brugada 症候群における心電図波形および不整脈発作の悪化/誘発因子 (Antzelevitch C, et al: Circulation 111: 659-670, 2005)

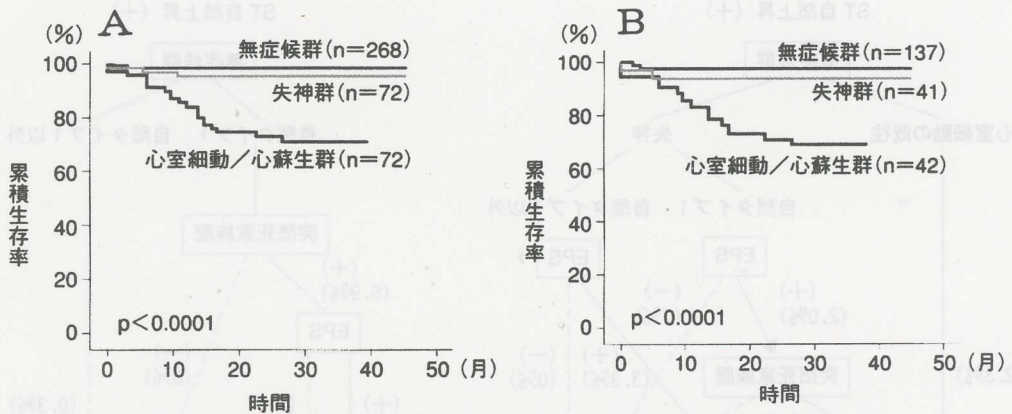


図16 我が国における多施設共同前向き研究による Brugada 症候群の予後
 A：登録例全例，B：ST 上昇 ≥ 2 mm の coved 型 Brugada 心電図例での検討成績。
 ST 上昇 ≥ 2 mm の coved 型を示す例のみの予後は，登録例全例の予後と差がなく，この所見が特に予後が悪いとの結果は得られていない。
 (鎌倉史郎：杉本恒明監，井上博編：不整脈 2005，メディカルレビュー社，東京，2005)

③急死家族歴（一）群では心事故を起こした例はなかった

④ ≥ 2 mm の coved 型自然 ST 上昇のみを示す群には心事故を認めなかった

また，本研究における女性群には，有症候群，無症候群共に心事故は 1 例も認めていない。

7.6 我が国の他施設共同前向き研究に基づく Brugada 症候群の治療指針

欧州心臓病学会のコンセンサス会議第二次報告では，自然心電図波形が Type 1 波形を示す場合と薬剤負荷後に Type 1 に変化した場合の 2 つの場合に分けて Brugada 症候群の指導・治療指針を示している。

鎌倉は，厚生省委託研究成績から，自然 Type 1 以外の例でも心事故を起こす例があるため，欧州心臓学会とは異なった視点に立って図17に示すような我が国の実情に適した治療指針を提案している。この指針は，現時点における我が国での Brugada 症候群の治療指針として妥当であると思われる。

8. 日本循環器学会等 4 学会合同の Brugada 症候群の診療に関するガイドライン (2007)⁸⁾

2007年，日本循環器学会，日本心臓病学会，

日本心電学会，日本不整脈学会の 4 学会の合同研究班は「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」を公表した。このガイドラインは岡山大学大江透教授を班長とし，8名の班員，10名の協力員，5名の外部評価委員により構成された研究班がまとめたもので，現時点における上記 2 疾患の進歩の概要をよく伝えており，これらの疾患に興味持つ者にとっては必読の資料である。全部で 66 頁に及ぶ詳細な記載であるため，この論文でその全容を伝えることはできないため，臨床に関連が深い 2，3 の項目について簡略に紹介する。

8.1 心電図診断基準

Brugada 症候群の心電図診断基準として，表14に示す欧州心臓学会のコンセンサス会議報告が提案した心電図診断基準²⁹⁾を紹介し，基本的には coved 型 ST 上昇を特徴とする心電図学的症候群と認識する立場をとっているが，ST 上昇の程度としては我が国での研究結果に基づき，「coved型を示す ≥ 0.1 mV (1 mm) の ST 上昇」を診断基準に入れる事を勧めている。

8.2 心臓電気生理学的検査の適応

今回，発表されたガイドラインにおいては，表15に示すような臨床電気生理検査の適応に

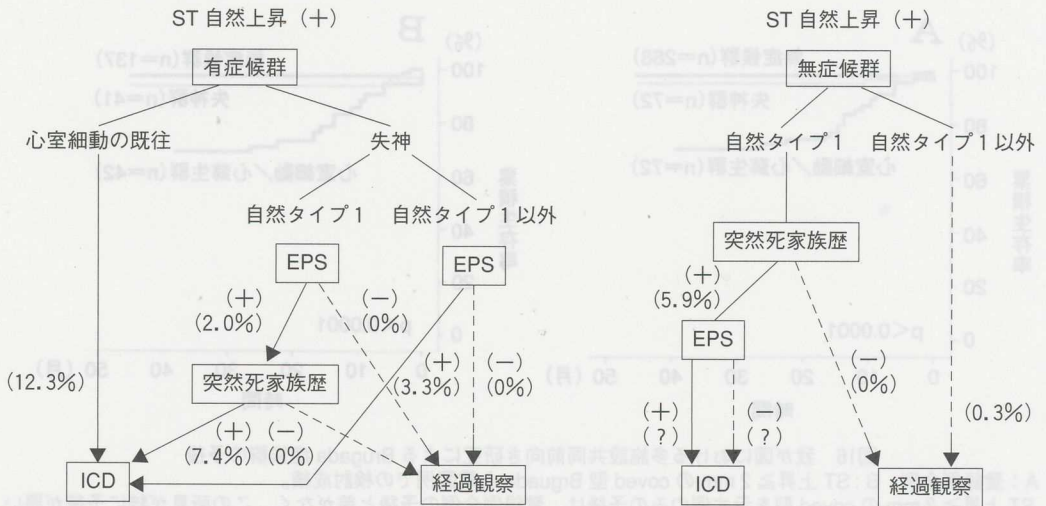


図17 我が国における多施設共同前向き研究成績に基づいて Brugada 症候群の治療指針
 EPS 陽性：心室細動誘発，() 内の数字は年間死亡事故発生率
 (鎌倉史郎：杉本恒明監，井上博編：不整脈 2005，メディカルレビュー社，東京，2005)

表14 Brugada 症候群診断における V1-3 誘導の ST-T 変化

分類	Type 1	Type 2	Type 3
J 波高	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T 波	陰性	陽性 or 2 峰性	陽性
ST-T 形態*	coved	saddle-back	saddle-back*
ST-T 部分 (終末部)	徐々に下降	上昇 ≥ 1 mm	上昇 < 1 mm

ST 部 (終末部) とは ST 部の後半部分をさす。*2005年のコンセンサス会議では saddle-back 型か coved 型のどちらかを示す場合と改訂されている。
 (Wilde AAM, et al : Circulation 106 : 2514, 2002)

についての指針が示されている。

一般にガイドラインにおける各項目の評価のクラス分けは下記の如くである。

クラス I：有益であるとの根拠があり，適応が一般に同意されている。

クラス II a：有益であるとの意見が多い。

クラス II b：有益であるとの意見が少ない。

クラス III：有益でない。または有害である。

8.3 Brugada 症候群の予後

Brugada ら，Priori ら，Eckardt らの欧米における予後調査に関する研究を紹介すると共に，我が国における登録研究における本症の予後調査成績として，平均24ヵ月の観察期間での不整脈事故の頻度は，突然死/蘇生群で27%，失神群で3%，無症候群例で1%と Eckardt らの報告 (各17%，6%，1%) と

同等の成績を得たことを紹介している。

8.4 植え込み型除細動器 (ICD) 植え込み適応

Brugada 症候群の突然死の予防に有効な治療手段は ICD 植え込みである。本ガイドラインは，Brugada 症候群に対する ICD 植え込みの適応として，表16に示すようなガイドラインを示している。

8.5 薬物治療

Brugada 症候群の突然死予防に有効な治療手段は ICD 植え込みであるが，すべての Brugada 症候群に直ちに ICD 植え込みを行うわけではなく，薬物治療が必要な場合もある。

1) electrical storm の予防

24時間以内に 2-3 回以上の電氣的除細動

表15 Brugada 症候群における臨床電気生理検査の適応

<p>クラス I</p> <p>1. coved 型 Brugada 心電図 (薬剤負荷後を含む) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されていないが、失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状を有す。</p> <p>2. coved 型 Brugada 心電図 (薬剤負荷後を含む) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されてなく、また失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状はないが、若年～中年者の突然死の家族歴がある。</p> <p>クラス IIa</p> <p>1. saddle back 型 Brugada 心電図を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されていないが、失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状を有す。</p> <p>2. saddle back 型 Brugada 心電図を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されてなく、また失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状はないが、若年～中年者の突然死の家族歴がある。</p> <p>3. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍が確認されているが、植込み型除細動器の植え込みが困難な症例における電気生理学的薬効評価 (エビデンスレベル B)</p> <p>クラス IIb</p> <p>1. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍の記録、不整脈を示唆する症状、若年～中年者の突然死の家族歴、のいずれも認めない場合。</p> <p>2. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍が確認されている。</p>

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 (Suppl IV) : 1205-1270, 2007

(DC ショック) を必要とするような心室頻拍/心室細動 (VT/VF) が出現する不整脈発作を electrical storm と呼ぶ。Brugada 症候群の不整脈発作は、このような形で発現することが多い。この発作は self-terminating (自己収束的) で、自然に停止する場合もあるが、必ずしも自然停止せず、循環停止→突然死の経過をたどる場合も少なくない。

ガイドラインは、このような electrical storm の際の急性期の心室細動の予防にはイソプロテレノール 0.01 μ g/kg/分の点滴静注から開始し、心電図変化を確認しながら投与量を調節する方法を紹介している (エビデンス C)。

また慢性期の心室細動の予防に下記の 3 種

表16 Brugada 症候群における ICD 植え込みの適応

<p>クラス I</p> <p>1. 心停止・蘇生例</p> <p>2. 自然停止する心室細動・多形性心室頻拍が確認されている</p> <p>クラス II^{注1}</p> <p>Brugada 型心電図 (coved 型)^{注2}を有する例で、①失神の既往の有無、②突然死の家族歴の有無、③電気生理検査における心室細動の誘発の有無、の 3 つから以下の表に示すように IIa, IIb に分類する。</p> <table border="0"> <tr> <td>失神</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>突然死の家族歴</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>VF 誘発される^{注3}</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">IIa IIa IIa IIa IIb IIb IIb</p>	失神	+	+	-	+	-	-	+	突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+	-	VF 誘発される ^{注3}	+	+	+	-	+	-	-
失神	+	+	-	+	-	-	+																	
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+	-																	
VF 誘発される ^{注3}	+	+	+	-	+	-	-																	

- ・注1 クラス II の項では、失神の既往の有無・突然死の家族歴の有無・電気生理検査における心室細動の誘発の有無の 3 つを同等の重みとして、2 つ以上の場合を IIa、1 つの場合は IIb に分類した。一方、厚生省委託研究班 (Brugada 症候群) の結果は、突然死の家族歴の方が失神の有無よりも死亡率が高い結果が報告されている。
- ・注2 薬物負荷、一肋間上の心電図記録で認めた場合も含む。
- ・注3 誘発された心室細動時の症状により、失神の原因として心室細動が最も考えられる場合はクラス I にする。

◎不整脈の非薬物治療ガイドライン (2006年改訂版) では、クラス III として “Brugada 型心電図 (saddle back 型) を有するが、心室細動・心身の既往及び突然死の家族歴を認めず、電気生理検査によって心室頻拍および心室細動が誘発されない場合” が分類されている。

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 (Suppl IV) : 1205-1270, 2007

の薬剤を紹介している。

①キニジン

欧米では発作予防に 1400mg/日の大量投与が必要とされているが、我が国での通常用量は 300~400mg/日である (エビデンス C)。

②シロスタゾール

phosphodiesterase 阻害薬で、ICa を増加し、頻脈により Ito を減少させて発作を予防する。200mg/日の投与で発作を抑制できると報告されている。

③ベプリジル

Ca⁺⁺拮抗薬であるが、Ito と複数の K⁺チャネルを含むマルチチャネルブロッカーで、発作を予防する。通常 200mg/

日の投与で有効である。

9. 結語

以上、Brugada 症候群に関する最近の進歩を紹介した。その成因として *SCN5A* だけでなく、他種類の遺伝子変異や遺伝子多型が明らかにされており、今後この方面の研究は一層進展するものと思われる。一般的には、coved 型波形が saddle-back 型よりも危険な心電図所見と考えられているが、検診などで発見される Brugada 症候群の中には、長年、安定して saddle-back 型を示していた例が、突然、不整脈発作を起こし、その直後に記録した心電図が coved 型を示す例が報告されており、このような例における不整脈発作の trigger 因子の解明が必要である。Brugada 症候群は、1982年に発見された比較的新しい疾患で、現在、世界各地で多角的な研究が進められており、私共臨床医学に携わる者はその進歩に今後も注目し続けなくてはならない。

(2008.9.25)

文献

1. Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *JACC*20 (6) : 1391, 1992
2. Chen Q, Kirsch GE, Zang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392 : 293, 1998
3. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Riera ARP, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: 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
4. 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後—わが国の登録調査より. 杉本恒明監修, 井上博編集: 不整脈2005, メディカルレビュー社, 東京, 2005
5. 森 博愛, 野村昌弘: Brugada 症候群の臨床, 医学出版社, 東京, 2005
6. 蒔田直昌: Brugada 症候群の遺伝子変異. *Heart View*12(9) : 1098, 2008
7. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Nademanee K, Towbin J: The Brugada syndrome. Ed Camm AJ: *Clinical approaches to tachyarrhythmias*, Vol 10, Futura Publishing, Armonk, 1999
8. 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 Journal* 71(Suppl IV) : 1205-1270, 2007
9. London B, Michalec M, Medhi H, et al: Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (*GPD 1-L*) decreases cardiac Na^+ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*116 : 2260, 2007
10. Shimizu W: Acquired form of Brugada syndrome. Antzelevitch C: *The Brugada syndrome. From bench to bedside*. Blackwell, Futura, 2005
11. Antzelevitch C, Pollevick GD, Corderiro JM, et al: Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*115: 442, 2007
12. Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P: Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? *Cardiology*94:

- 99-102, 2000
13. Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al: Sodium channel beta 1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118 : 2260, 2008
 14. Delpon E, Cordeiro JM, Nunez L, et al: Functional effects of *KCNE 3* mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* (in press) (2008)
 15. Wilde AA, Bezzina CR: Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart* 91(10) : 1352, 2005
 16. 清水渉: 成人のQT延長症候群. *循環器科*55(4) : 327, 2004
 17. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 92 : 2929, 1995
 18. Smits JPP, Eckardt L, Probst V, et al: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate *SCN 5 A*-related patients from non-*SCN 5 A*-related patients. *JACC*40 : 350, 2002
 19. Shimizu W, Matsuo K, Satomi K, et al: Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *Circulation* 110(17) : Suppl III-500, 2004
 20. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K: Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: A role for testosterone and an explanation for the male preponderance? *PACE* 26[Pt. I] : 1551-1553, 2003
 21. 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 Cardiovas Electrophysiol* 17 : 602, 2006
 22. Nishizaki M, Sakurada H, Mizusawa Y, et al: Influence of meals on variations of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovas Electrophysiol* 19 : 62, 2008
 23. Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al: Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovas Electrophysiol* 4 : 243, 2003
 24. 松尾清隆: Brugada 症候群の疫学. *Heart View* 11 (2) : 104, 2007
 25. Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al: The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram. A population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 38 : 765, 2001
 26. Omae T, Ueda K, Hasuo Y, et al: Sudden unexpected death in a Japanese community. Hisayama study. *Jpn Circ J* 47 : 554, 1983
 27. Sakabe M, Fujiki A, Tani M, et al: Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J* 24 : 1488, 2003
 28. Eckardt L, Probst V, Smits JPP, et al: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 111 : 257, 2005
 29. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation* 106 : 2514, 2002

[本論文は2008年7月22日, 第73回徳島循環器談話会における特別講演(司会: 中屋豊教授)として発表したものである。]