

受賞対象論文

Tokioka K, Kusano KF, Morita H, Miura D, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Kohno K, Ito H, Ohe T: Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. J Am Coll Cardiol (2014) 63, 2131-2138.

時 岡 浩 二

Koji Tokioka



岡山市立市民病院 循環器内科

Department of Cardiovascular Medicine, Okayama City General Medical Center

<プロフィール>

昭和54年生まれ

平成17年3月 兵庫医科大学卒業

平成26年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

平成17年4月 国立病院機構岡山医療センター 初期臨床研修医

平成19年4月 りんくう総合医療センター市立泉佐野病院 循環器内科 医員

平成22年4月 岡山大学病院 循環器内科入局

平成22年4月 岡山大学病院 循環器内科 医員 (レジデント)

平成23年4月 岡山大学病院 循環器内科 医員

平成26年11月 岡山労災病院 循環器内科 医員

平成27年4月 岡山市立市民病院 循環器内科 医員

現在に至る

研究の背景と経緯

Brugada 症候群は器質的心疾患のない患者が時として突然死を引き起こす疾患である。前胸部誘導に ST 上昇と右脚ブロック様の特徴的な波形を示し、失神の既往や、spontaneous type1 心電図を有する患者は、心室細動や心臓突然死の危険性が高いことが報告されている。しかしながら、無症候性の患者の中でも心室細動を引き起こす場合があり、注意する必要がある。現在までに、臨床的な指標では心臓突然死の家族歴、発作性心房細動の発症¹⁾、遅延電位陽性²⁾、fragmented QRS³⁾、下壁側壁誘導での早期再分極⁴⁾、SCN5A 遺伝子異常⁵⁾、電気生理学検査での心室細動の誘発などが心室細動発症の危険因子になることが報告されている。しかしながら、これらの指標の関連性や有用性についてはまだ十分に議論されていない。我々の研究では、非侵襲的な12誘導心電図の指標に着目し、様々な危険因子を評価し、また脱分極異常、再分極異常に分けて評価することにより、Brugada 症候群における心室細動移行の危険予測をより正確に行えるように試みた。

研究成果の内容

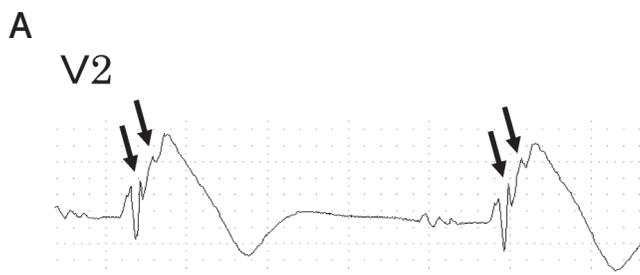
1. 方法

岡山大学で Brugada 型心電図を示す連続246人の患者を後ろ向きに解析した。脱分極異常の指標である fragmented QRS の定義は、V1-3 誘導の内、1つの誘導で QRS 内に4個以上の棘波を認めるか、ないしは V1-3 の3つの誘導で QRS 内に8個以上の棘波を認める場合を陽性とした (図A)³⁾。

また再分極異常の指標である下壁側壁誘導の早期再分極の定義は、少なくとも連続した2誘導でのJ点の上昇とした。J点の上昇 (J波の存在) とは、下壁誘導 (II, III, aVF)、側壁誘導 (I, aVL, V4-6) のいずれかあるいは両方ともにノッチかスラーを伴う基線から1mm以上の上昇と定義した (図B)⁴⁾。

2. 結果

患者の特徴としては69人 (28.0%) の患者が心臓突然死の家族歴を有し、40人 (16.3%) の患者に失神の既往があり、13人 (5.3%) に心室細動の既往があった。平均45.1±44.3ヵ月の follow up 期間中に24人の患者に不整脈イベント (23人は心室細動により ICD が作動、1人は睡眠中に突然死) が起こった。結果につ



B

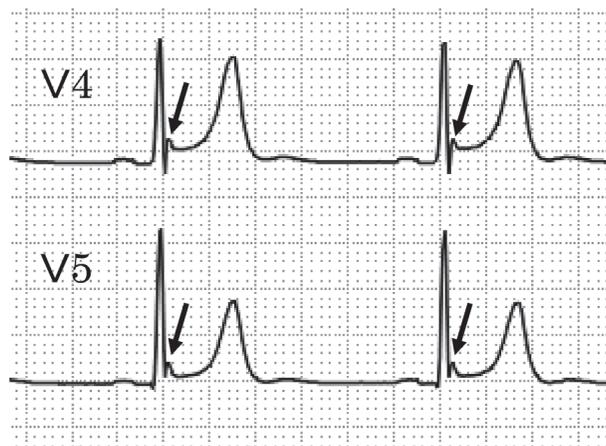


図 fragmented QRS と早期再分極

A : fragmented QRS ; V2 誘導で QRS 内に 2 つの棘波 (矢印) を認める。 B : 早期再分極 ; V4, V5 誘導で notch (矢印) を伴う, 1 mm 以上の J 点の上昇を認める。

いては初診時からの follow up 期間中の不整脈イベント (心室細動, 心臓突然死) の有無により比較検討した。その結果, 単変量解析では心室細動, 心臓突然死 (VF/SCD 群) を起こした患者群は発作性心房細動の発症 ($P=0.013$), 心室細動の既往 ($P<0.001$), 失神の既往 ($P<0.001$), 電気生理学検査での心室細動の誘発 ($P=0.007$), spontaneous type1 心電図 ($P=0.002$) を有する割合が, 不整脈イベントのなかった群 (non-VF/SCD 群) に比較して有意に高かった。また, 心電図指標については, 脱分極異常の指標である QRS 幅 $\geq 120\text{ms}$, fragmented QRS が VF/SCD 群で有意に高い割合でみられた ($P=0.015$, $P<0.001$)。また再分極異常の指標である QT 間隔 $> 440\text{ms}$, 下壁側壁誘導の早期再分極が VF/SCD 群に高い割合で認められた ($P=0.036$, $P<0.001$)。

多変量解析を行い, 不整脈イベントの独立した危険因子を 4 因子特定した。Fragmented QRS (HR : 5.21 ; 95% CI : 1.69-16.13 ; $P=0.004$), 早期再分極 (HR : 2.87 ; 95% CI : 1.16-7.14 ; $P=0.023$), 心室細動の既往 (HR : 19.61 ; 95% CI : 4.12-90.91 ; $P<0.001$), 失神の既往 (HR : 28.57 ; 95% CI : 6.14-142.86 ; $P<0.001$) の 4 つの因子が Brugada 症候群において致死性不整脈のハイリスクであることを示した。我々は次に fragmented QRS と早期再分極の follow up データを解析した。Fragmented QRS 陽性群と陰性群に, 早期再分極陽性群と陰性群に分け, 致死性不整脈の発生を Kaplan-Meier で描出し, log-rank test で

解析した。その結果, fragmented QRS においても, 早期再分極についても, 陽性群が有意に follow up 期間中に致死性不整脈が多いことを示した ($P<0.001$, $P<0.001$)。

最後に, fragmented QRS と早期再分極が併存している患者の解析を行った。Fragmented QRS と早期再分極が併存した群では, 両方ともない群と比較して有意に多く致死性不整脈が発生した ($P<0.001$)。さらに, fragmented QRS と早期再分極が併存した群は, fragmented QRS のみ存在する群より有意に多く致死性不整脈が発生した ($P=0.045$)。

研究成果の意義

我々の研究では Brugada 症候群患者において早期再分極と fragmented QRS が, 致死性不整脈の独立した危険因子であることを示した。早期再分極と fragmented QRS の併存した際には, 致死性不整脈が発生する可能性が非常に高い。一方, 早期再分極と fragmented QRS の両者とも存在しない場合には, 致死性不整脈の発生は非常に少ない。つまりこの研究は, 臨床的に Brugada 症候群患者において, 脱分極異常の指標である fragmented QRS と再分極異常の指標である早期再分極の併存を 12 誘導心電図で観察することにより, 心室細動発症のリスク評価に有用であることを示した。

これまでの研究では, 失神の既往, 心室細動の既往,

心臓突然死の家族歴がBrugada 症候群患者の心室細動発症のリスク因子と報告されている。我々の研究では、失神の既往、心室細動の既往は心室細動発症の独立した危険因子であった。それ故に症候性の患者は以前と同様に危険性が高いことがわかる。しかしながら、Brugada の患者は無症候性である場合も多く、この患者層のリスク評価が重要な課題となっている。最近の研究ではこれらの患者層の危険予測因子も報告されているが、まだ十分ではない。無症候性 Brugada 患者の簡便なリスク評価方法の更なる検討が重要と考える。

これまでに多くの研究で、心室細動の発症に再分極異常が重要であることが報告されている。例えば、Naチャンネル阻害薬投与後の T-wave alternans や、運動後ないしは満腹時の ST 上昇などがある。下壁側壁誘導の早期再分極は元来、健常若年男性の 2～5% にみられるが、近年の報告では Brugada 症候群患者で、下壁側壁誘導の早期再分極が心室細動のリスクになることが報告されている⁴⁾。我々も同様に、早期再分極が心室細動の独立した危険因子であることを示した。

また脱分極異常も近年の研究では Brugada 症候群における心室細動の発症に重要であることが報告されている。例えば、PQ 間隔の延長、QRS 幅の拡大、遅延電位陽性²⁾、fragmented QRS がある。特に fragmented QRS の存在は Brugada 症候群患者での心室細動発症のハイリスクであることが報告されている³⁾。これを支持するように我々の研究でも、Brugada 患者で、fragmented QRS の存在は心室細動発症の独立した危険因子であった。

我々の研究では、Kaplan-Meier analysis で示したように、fragmented QRS と早期再分極の併存が Brugada 症候群において心室細動のリスクを予測するために有用であることを示した。これらの心電図指標を用いて、Brugada 症候群患者を注意深く follow up する必要がある。

Brugada 症候群は heterogeneous disease と考えられる。それ故に、心室細動の起こり方はそれぞれの患者によって異なると考えられる。我々の研究では、脱分極異常 (fragmented QRS) と再分極異常 (早期再分極) の併発の有無が、Brugada 症候群の心室細動のリスクを評価するのに有用であることを示した。現時点、臨床的には ICD 植込みの適応を決定するのに、電気生理学検査で心室細動が誘発されるか否かが基準の一つとなっている。我々は fragmented QRS や早期再分極

があれば、無症候性であっても電気生理学検査をすべきであると考え、また反対に fragmented QRS と早期再分極が両方ともない場合には侵襲的な検査である電気生理学検査は必要ないと考える。

今後の展開や展望

我々のこの研究は後ろ向き研究であり、今後前向き研究によるリスク評価が必要と考える。また、12誘導心電図だけではなく、他のモダリティを使用しながら、それを組み合わせることにより、心室細動発症の更なるリスク低減に向け、引き続きの研究が必要と考える。

文 献

- 1) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T, Murakami M, Miyaji K, et al. : Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol* (2008) 51, 1169-1175.
- 2) Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol* (2002) 39, 1992-1995.
- 3) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* (2008) 118, 1697-1704.
- 4) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, et al. : Brugada Syndrome Investigators in Japan : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* (2009) 2, 495-503.
- 5) Nishii N, Ogawa M, Morita H, Nakamura K, Banba K, Miura D, Kumagai N, Matsunaga A, Kawamura H, Urakawa S, Miyaji K, Nagai M, et al. : SCN5A mutation is associated with early and frequent recurrence of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Circ J* (2010) 74, 2572-2578.