

主 論 文

Exercise stress test reveals ineligibility for subcutaneous implantable cardioverter defibrillator in patients with Brugada syndrome

(運動負荷試験は Brugada 症候群患者の隠れた S-ICD 不適合性を明らかにする)

【緒言】

ブルガダ症候群(BrS)は右胸部誘導 (V1-3)心電図で Type1 波形という特徴的な ST 上昇を来し、4-12%が心室細動による突然死を来す遺伝性疾患である。心臓イベントのほとんどは中高年の男性患者で見られる。BrS の心室細動は安静時や夜間就寝中、運動負荷試験では運動後の回復期に出現しやすく、心室細動出現時は心電図で Type1 波形が顕在化することが指摘されている。

完全皮下植え込み型除細動器 (S-ICD) は心内にリードを植え込む必要がなく、従来の経静脈の植え込み型除細動器の合併症であったリード断線やリード不全、感染性心内膜炎といった重大な合併症が回避できる。このため、BrS のようなペースメーカー機能の必要のない若年患者は一般的には S-ICD の良い適応とされている。しかし、BrS に対する S-ICD 植え込みの報告は少なく、いずれも少数例の報告にとどまる。

S-ICD の問題点は T 波のオーバーセンスによる不適切作動である。不適切作動を予防するため、S-ICD 植え込み前には安静時に臥位と立位でそれぞれ S-ICD 専用の心電図を記録し、専用のスクリーニングスケールに合致すれば植え込みの適応となる。BrS では、ST-T 波形が条件により変化することが指摘されており、特に運動負荷後の波形の変化は著明な例を経験する。このため、安静時の心電図のみでは BrS 患者には不十分である可能性がある。また、S-ICD 用心電図は一般的ではなく、通常 12 誘導心電図で S-ICD 不適合を予測できれば臨床的に不適切作動を来しやすい症例の検出に役立つと考えられる。

我々は、BrS 患者の S-ICD の適合率を安静時、運動負荷時に評価し、通常 12 誘導心電図における S-ICD 不適合の予測因子を検討した。

【材料と方法】

対象患者

2015 年 12 月から 2016 年 12 月に岡山大学循環器内科を受診した連続 112 人の BrS 患者の内、2 人 (心室ペーシング患者 1 人と立位困難な患者 1 人) を除いた 110 人を対象とした。心電図の Type1 波形が自然出現または運動負荷で出現した患者を BrS と診断した。110 人中 13 人は心室細動または心肺蘇生の既往があり、39 人は失神の既往があった。全ての患者で年齢、性別、BMI、45 歳未満の突然死の家族歴の有無を評価した。51 人の患者では SCN5A の遺伝子変異の有無についても確認した。

通常 12 誘導心電図

全ての患者で S-ICD 用心電図の記録日と同日に通常 12 誘導心電図を記録した。12 誘導心電図では QRS 幅、II 誘導での QT 間隔、I、II、aVF 誘導での完全右脚ブロック、不完全右脚ブロック、QRS-T discordance、I 誘導での S 波 (≥ 0.1 mV または ≥ 40 ms) を検討した。QRS-T discordance は QRS と T 波のベクトルが逆向きのものと定義した。

S-ICD スクリーニング心電図 (安静時)

全ての患者に S-ICD スクリーニング心電図を行った。S-ICD スクリーニング心電図は、S-ICD の 3 つの誘導に似た記録ができる位置に心電図の電極を貼り、記録された心電図を専用のスクリーニングテンプレートに当てはめ、全ての QRS-T 波形がスケール内に納まれば S-ICD 適合、納まらなければ不適合と判断した。心電図記録は 5、10、20mm/mV の 3 つの感度で記録速度 25 mm/秒で 10 秒間行った。臥位、立位の同じ誘導で 1 つ以上適合となった場合にのみ S-ICD 適合と定義した。

S-ICD スクリーニング心電図 (運動負荷時)

安静時に S-ICD 適合となった患者の中で連続 45 人の患者に対して S-ICD スクリーニング用の心電図の記録をトレッドミル負荷中に行った。運動負荷試験を拒否した患者と運動負荷試験が下肢痛などで不可能な患者は除外した。四肢誘導は S-ICD 用の電極の位置で、胸部誘導は通常的位置で記録を行った。トレッドミル負荷心電図は Bruce プロトコールでウォームアップステージから 2 分毎に 1 段階ずつステージを上げ、症候限界まで行った。負荷後は 1 分毎に 5 分まで回復期の心電図記録を行った。S-ICD の適合性は S-ICD 用テンプレートを用いて、安静時臥位、安静時立位、最大運動負荷時、回復期 1 分、回復期 3 分、回復期 5 分のそれぞれの段階で評価し、全ての時点で S-ICD 適合である場合のみ運動負荷試験での S-ICD 適合と定義した。また各時点での QRS と T 波高値、QRS 幅、QT 間隔を測定した。QTc (補正 QT 時間) は Buzzet 法を用いて計算した。

【結果】

患者背景

110 人中 89 人が S-ICD 適合、21 人が不適合であった。年齢、性別、BMI、スクリーニング時の Type1 波形、自然発生 Type1 波形、12 誘導心電図での完全右脚ブロック、QRS 幅、QT 間隔、植え込み型除細動器の有無、SCN5A 遺伝子変異、心室細動の既往、失神の既往の有無は、安静時の S-ICD 適合、不適合の患者間で有意差はみられなかった。

通常 12 誘導心電図での S-ICD 不適合を予測する因子

単変量解析では、完全右脚ブロックと QRS 幅の拡大が 12 誘導心電図で S-ICD 不適合の予測因子であった。多変量解析では完全右脚ブロックのみが S-ICD 不適合の予測因子であった。

運動負荷試験による S-ICD 適合性の変化

45 人の安静時 S-ICD 適合であった BrS 患者に対して運動負荷試験を行ったところ 11 人が検査中に新たに S-ICD 不適合となった。不適合となった患者は最大負荷～回復期 3 分までに適合から不適合に変化し、回復期 5 分では再び適合となった。不適合となる場合の心電図変化を評価するため、負荷中も S-ICD 適合となり続けた 34 人と不適合となった 11 人の心電図を比較した。心電図の比較は不適合となった 11 人中 9 人が不適合であった回復期 3 分で行った。不適合となった患者は適合であり続けた患者と比較して、T 波高値が増大し、その結果 QRS/T 比が適合患者より有意に小さくなっていた。

【考察】

主要所見

S-ICD は突然死予防に対する治療として広く受け入れられているが、BrS での報告は少ない。我々の報告は検索範囲内では過去最大の BrS 患者数である。BrS の S-ICD 適合率は 81%と安静時でも低く、運動負荷を行うと安静時に適合であった患者のうち 24%は新たに不適合となった。12 誘導心電図での S-ICD の不適合の有意な予測因子は完全右脚ブロックであった。

Brugada 症候群患者での S-ICD 適合率

BrS 患者では運動による洞性頻脈は ST を低下させ、負荷後の回復期に ST が上昇し Type1 波形が顕在化することが知られている。過去の報告では、37%の BrS 患者が運動負荷試験の回復期に ST 上昇を認め、心室細動のイベントと関連していたとされる。特に、致死的不整脈の危険の高い患者ほど通常 12 誘導心電図で ST 上昇が顕著であったとの報告もみられる。S-ICD 用心電図で評価した我々の研究でも、過去の通常 12 誘導心電図を使用した報告と同様に、運動負荷中に心電図波形が大きく変化することで、安静時 S-ICD 適合であった患者の 24%もの患者が S-ICD 不適合となった。この結果は、BrS 患者では S-ICD 植え込み前に安静時だけでなく運動負荷試験を行い、S-ICD 適合の有無を評価する必要があることを示唆している。BrS に対する他の負荷試験として、薬物負荷試験が報告されている。薬物負荷試験も Type1 波形の顕在化に有用であると考えられるが、薬物負荷試験の結果、S-ICD 不適合となった患者に対して、植え込み不可とするかどうかについての結論は臨床的には出ていない。今回、負荷の方法として薬物ではなく運動を選択した理由としては、運動負荷試験のほうがより、日常生活に似た状況で評価できると考えたためである。また、

薬物負荷試験では施行後数時間してから致死的不整脈が誘発された報告があり、薬物が体外に排出されるまでの院内での経過観察が望まれる。このため、外来患者では運動負荷試験がより安全に施行可能と考えられる。

12 誘導心電図での S-ICD 不適合因子の予測

従来の経静脈 ICD と同様に S-ICD も不適切作動を回避する努力が必要である。S-ICD の不適切作動の多くは T 波のオーバーセンスである。植え込み前のスクリーニングテンプレートは T 波のオーバーセンスを抑制する目的で作られている。過去の報告では、スクリーニングテンプレートで S-ICD 不適合となる 12 誘導心電図の予測因子として、陰性 T 波、QRS 幅の拡大、QT 間隔の延長が指摘されている。我々の研究では、多変量解析の結果、完全右脚ブロックが唯一の S-ICD 不適合の予測因子であった。12 誘導での心電図変化は臨床医に気が付かれやすい。臨床経過で心電図が完全右脚ブロックに変化した際に、患者が S-ICD 不適合となっている可能性に気づく鍵となりえると思われる。

【結論】

BrS 患者の 19%は S-ICD 不適合であった。安静時に適合となった患者の 1/4 近くは運動負荷試験では S-ICD 不適合であり、運動負荷試験を S-ICD 植え込み前に施行すべきと思われた。12 誘導心電図での S-ICD 不適合の予測因子は完全右脚ブロックであった。S-ICD 植え込み後の患者の心電図が完全右脚ブロックに変化した場合、S-ICD の適合性を再評価する必要があると考えられる。