

主 論 文

Prognostic significance of the sodium channel blocker test in patients with Brugada syndrome

(Brugada 症候群における予後予測指標としてのピルジカイニド負荷試験の有用性)

[緒言]

Brugada 症候群の診断には右側胸部誘導での特徴的な ST 上昇波形 (J 点で 0.2mV 以上の Coved 型 ST 上昇 : type 1 波形) が必須である。患者家族内の検索や典型的な波形を示さない潜在性 Brugada 症候群症例でも、抗不整脈薬であるナトリウム (Na) チャネル遮断薬の静注で type1 波形が顕在化すると、Brugada 症候群と診断可能である。非 type1 波形で type1 波形に変化しないものは予後良好とされているが、Na チャネル負荷試験は原則的に診断を目的としたものであり、すでに type 1 波形がみられる患者に対する同試験の意義は明らかでは無かった。しかし近年、Brugada 症候群に対する心外膜アブレーションが行われるようになり、確実な治療を行うために、Na チャネル遮断薬投与後に出現した心外膜異常電位を焼灼することが必要であることが報告された。自然 type1 波形を有する症例でも、治療時に潜在的な不整脈基質の顕在化のために Na チャネル遮断薬投与が必要である。このことから、Na チャネル遮断薬負荷試験による心電図指標の変化は、潜在的な不整脈基質を明らかにし、将来的な致死的不整脈発生のリスク評価に有用である可能性があると考えられる。今回、Brugada 症候群において、Ic 群抗不整脈薬であるピルジカイニド負荷試験によるリスク評価判定が可能かどうかを明らかにするため、自然 type1 または薬剤誘発性 type1 波形を有する症例において、ピルジカイニド静注後の心電図指標の変化と予後との関係を検討した。

[対象と方法]

1) 対象 : 症例は、当施設でピルジカイニド静注負荷試験を行った連続 245 例 (男性 240 例、平均年齢 46 歳) の Brugada 症候群患者とした。Brugada 症候群の定義は、2013 HRS/EHRA/APHRS コンセンサスステートメントに基づき、ベースラインあるいは I 群薬の投与下で、V₁₋₃ 誘導いずれか 1 つ以上の誘導に、通常肋間あるいは上位肋間記録で type 1 の ST 上昇を認めるものとした。181 例が自然 type1 波形、64 人が薬剤誘発性 type1 波形の症例であった。診断時点で 154 人が無症候であり、

79 人に失神、12 人に心室細動の既往があった。全症例で経胸壁心臓超音波検査を施行したが、器質的心疾患は認められなかった。

2) 方法：薬剤負荷試験は、塩酸ピルジカイニド (1mg/Kg) を 5-10 分で静注し、負荷前と負荷 15 分後とでの 12 誘導心電図波形の変化 (PQ 間隔、V1・V2 誘導での QRS 幅及び ST レベル、V5 誘導での QTc 間隔)、及び薬剤による心室性不整脈発生の有無を評価した。心室性不整脈については、負荷試験中に 1 発/分以上の頻度で出現する多発性心室性期外収縮、あるいは 3 連発以上の心室頻拍を、薬剤誘発性心室性不整脈 (薬剤誘発性 VA) と定義した。

全例入院とし、除細動器と救急カートを準備の上で負荷試験を実施した。ピルジカイニド静注後に重度の薬剤誘発性 VA がみられた場合、検査後は集中治療室での経過観察を行った。

3) 主要評価項目：観察期間中の突然死、持続性心室頻拍または心室細動、植込み型除細動器 (ICD) の適切作動から成る複合エンドポイントとした。

4) 統計解析：連続変数の群間比較には paired-t 検定または Wilcoxon の順位和検定を、カテゴリデータの比較には χ^2 検定または Fisher の正確検定を用いた。ロジスティック回帰分析を用いて、薬剤負荷前後の各心電図指標と観察期間中の不整脈イベントの有無との関連を検討し、ROC 解析により不整脈イベント発生に対するカットオフ値を設定した。Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し、この際の群間比較は log-rank 検定にて行った。基本臨床データと薬剤負荷前後の各心電図指標、薬剤誘発性 VA の有無について、Cox 回帰分析による単変量・多変量を行い、予後予測因子について検討した。有意水準は両側 5%とした。

[結果]

1) **ピルジカイニド負荷試験による心電図変化**：ピルジカイニド投与により、PQ 間隔、QRS 幅、QTc 間隔の延長、ST レベル上昇が有意にみられた。薬剤誘発性 VA は 24 例にみられ、13 例が心室性期外収縮、11 例が心室頻拍または心室細動であった。うち 5 例では電氣的除細動が必要であったが、致死的不整脈の遷延はみられなかった。薬剤誘発性 VA が認められた例 (VA 群) は 1 例を除き (23 例：96%)、自然 type1 波形を有する症例であった。VA 群では非 VA 群と比較し、V1 誘導の ST レベルが有意に負荷前後とも高値で、薬剤負荷後の QTc 間隔が延長していた。

2) **経過観察中の不整脈イベントの発生**：平均 113 ± 57 ヶ月の観察期間で、31 例に不整脈イベントが発生した (突然死：3 例、心室細動：26 例[うち ICD 適切作動が 24 例]、持続性心室頻拍が 2 例)。生存時間解析 (Kaplan-Meier 法) では、自然 type1

波形は薬剤誘発性 type1 波形よりも、有症候性例（失神または心室細動既往）は無症候例よりも、有意にイベント発生率が高かった。また、薬剤誘発性 VA 群は非 VA 群と比較しイベント発生率が有意に高かった。

3) Cox 回帰分析による予後予測因子の検討

a) 単変量解析：基本臨床データの単変量解析では家族歴、年齢、性別、遺伝子変異は予後との関連は見られず、症状(失神、心室細動既往)、自然 type1 波形の存在が有意な予後予測因子であった。

心電図指標では薬剤負荷試験前は QRS 幅 (V1・V2 誘導) が、負荷試験後では PQ 間隔、QRS 幅 (V1・V2 誘導) ST レベル (V1 誘導) がイベント発生と関連していた。薬剤誘発性 VA もイベント発生と強い関連が認められ、心室期外収縮及び心室頻拍・心室細動のいずれもが有意な予後予測因子であった。ROC 解析を用いて、薬剤負荷後の心電図指標における、不整脈イベント発生に対するカットオフ値を設定した (PQ 間隔 ≥ 235 ms、V1 誘導の QRS 幅 ≥ 132 ms、V1 誘導の ST レベル ≥ 0.3 mV)。

b) 多変量解析：基本データ (①失神などの症状の既往、②自然 type1 波形) 及び薬剤負荷後の心電図変化 (③著明な PQ 間隔延長 ≥ 235 ms], ④QRS 延長 ≥ 132 ms、V1 誘導]、⑤ST 上昇 ≥ 0.3 mV, V1 誘導]、⑥薬剤誘発性 VA) の 6 因子を含めた多変量解析では、症状(ハザード比 [HR] 3.28、 $p=0.0019$)、薬剤負荷後 ST 上昇 (HR 2.80、 $p=0.0067$)、薬剤誘発性 VA (HR 3.62、 $p=0.0019$) の 3 つが独立した予後予測因子であった。

[考察]

心停止の既往が無い Brugada 症候群患者については、自然 type1 波形、失神既往が代表的な予後不良因子として報告されている。しかしながら無症状の自然 type1 症例や、原因不明の失神を有する症例に対し、どこまで治療介入を行うかはまだ議論の分かれているところである。この様なケースについては、本邦のガイドラインでは、症状の性質、遺伝子検査、心臓電気生理検査や心電図波形などを参考に植え込み型除細動器の適応を検討することとなっているが、まだ十分なエビデンスは確立されていない。

本研究での解析の結果、薬剤負荷により誘発される V1 誘導での著明な ST 上昇と、薬剤誘発性 VA は、観察期間中の致死的不整脈イベントの発生と有意な関連が認められた。過去の報告では、非 type1 の Brugada 型心電図を有する症例において、Na チャネル遮断薬負荷試験にて type1 波形が顕在化しない例は予後良好とされている。一方で自然発生 type1 での薬剤負荷試験の意義は十分に検討されておらず、また Na

チャンネル遮断薬投与による ST 変化以外の心電図指標や心室性不整脈誘発の有無の臨床的意義は明らかでは無かった。このため、Na チャンネル遮断薬負荷試験は、原則的には Brugada 症候群の診断のために、非 type1 波形を有する症例に対して行われてきた。しかしながら本研究の結果により、自然発生 type1 波形を有する症例においても、リスク層別化の観点から薬剤負荷試験に重要な意義があることが示された。

また本研究での結果とは逆に、これまでのいくつかの報告では、薬剤誘発性 VA は致死的不整脈イベントとの関連が無いとされてきた。しかしこれらの研究では症例数が少ないか、あるいは自然 type1 症例を含んでおらず、本研究とは背景が異なっていた。本研究では自然 type1 症例も対象とし、また薬剤誘発性 VA はほとんどが自然 type1 波形を有する症例に発生していた。この事は、薬剤誘発性 VA の有無は特に自然 type1 症例のリスク評価に有用である事を示唆している。

【結論】

ピルジカイニド負荷後の心室性不整脈発生や著明な ST 上昇は、将来的な致死的不整脈イベントの発生に関連していることが示された。Brugada 症候群における Na チャンネル遮断薬負荷試験は、診断を目的とした検査であるのみならず、突然死のリスク予測にも有用であると考えられる。