論文の内容の要旨

論文題目　Clinical impact of the augmentation of ST-segment elevation during recovery from exercise and the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada syndrome.
(Brugada 症候群における運動負荷検査回復期の ST 上昇増強現象、及び心臓電気生理学的検査での期外刺激数とその予後予測能についての検討)

氏　名　　牧元　久樹

【研究の背景と目的】Brugada 症候群は壮年期に心室細動（VF）による突然死を生じる疾患で、12 誘導心電図の前胸部誘導（V1-V3）での coved 型 ST 上昇が特徴的である。VF 発症を予測する指標が複数提唱されているが、先行した心イベント（VF もしくは失神）と、12 誘導心電図前胸部誘導での coved 型 ST 上昇の自然発生以外の予測因子は有用でない、との結果も示されている。しかし、VF 既往のない Brugada 症候群患者のリスク層別化の指標については、未解明の点が多い。

Brugada 症候群での VF 発生は、夜間から明け方に多く、副交感神経活性との関連が示唆される。実際に、Brugada 症候群での ST 上昇は、ムスカリン受容体の選択的刺激により増強し、β 受容体刺激で減高することが報告されている。

運動負荷試験中の心拍数は、心筋における自律神経機能の指標の一つとして有用であり、特に運動負荷終了直後の回復期早期では、副交感神経活性の増強が生じる。しかし、Brugada 症候群患者に対する運動負荷による ST 上昇増強の臨床的意義の検討は、これまでに行われていない。

また、心臓電気生理学的検査による心室細動誘発試験による Brugada 症候群患者のリスク層別化はこれまで多くの施設で行われてきているが、その有用性については未だ結論が出ていない。

本研究の目的は、1.) Brugada 症候群における運動負荷回復期早期の ST 上昇増強の

頻度、及びその臨床的予後との関連の検討、2.) Brugada 症候群における、心拍数回復を用いた運動負荷回復期早期における副交感神経活性及び、その ST 部分変化との関連の検討、3.) VF 既往のない Brugada 症候群患者において心室細動誘発時の心室期外刺激数とその臨床的予後との関連の検討を行うことである。

【研究の方法】1994 年から 2006 年までの間に国立循環器病センターに検査入院した Brugada 症候群患者 93 名を対象とした。また、この患者群と年齢・性別・QRS 幅をマッチングさせた 102 名の器質的心疾患を持たない健常群をコントロール群とした。自然発生または薬剤による 0.2mV 以上の前胸部誘導での coved 型 ST 上昇に加え、1.) VF または多型性心室頻拍の既往、2.) 45 歳未満での心臓突然死の家族歴、3.) Brugada 症候群の家族歴、4.) 心臓電気生理検査における VF の誘発、5.) 失神または夜間の死戦期呼吸、の何れかを満たした場合に、Brugada 症候群と診断した。Brugada 症候群患者のうち、22 名は VF 既往、35 名は原因不明の失神の既往を持ち、残りの 36 名は無症候性であった。心臓電気生理学的検査は、右室心尖部・右室流出路より 2 発までの期外刺激、引き続き右室心尖部・右室流出路より 3 発の期外刺激を VF が誘発されない限り、最短刺激インターバル 180msec までの心室刺激が行われた。

93 名の Brugada 症候群患者及び 102 名のコントロール群に対して、トレッドミル検査による症候限界最大下運動負荷を行った。負荷開始前、各ステージ終了時、最大負荷時、及び回復期 1 分毎に 12 誘導心電図が記録され、同時に、心拍数と血圧が測定された。心電図上、V1-V3 の ST 部分の基線からの変位（V5 の QRS 終点から上げた垂線と V1-V3 の交点で測定）と、V5 での QRS 幅につき、3 拍動の平均値が記録された。運動負荷回復期 1-4 分において、運動負荷前と比較して 0.05mV 以上の ST 部分上昇を認めた場合、有意な ST 上昇増強と定義した。また、心拍数回復は最大負荷時から 1 分間での心拍数の減少と定義した。

トレッドミル検査終了後、全ての Brugada 症候群患者について、外来で定期的にフォローアップが行われた。心イベントの発生は、心臓突然死または心肺蘇生処置、植込み型除細動器（ICD）や心電図で記録された VF または持続性心室性不整脈と定義した。ICD は、63 名（VF 既往 20 名、失神既往 25 名、無症候性 18 名）に対し植込みが行われた。

【研究の結果】93 名の Brugada 症候群例のうち、34 名(37%)に回復期早期の ST 上昇増強を認めた（ST 上昇増強群）。残りの 59 名(63%)の Brugada 症候群例（ST 上昇非増強群）及びコントロール群 102 名には、回復期早期の ST 上昇増強を認めなかった。ST 上昇増強群では、最大負荷時には ST 部分は運動前と比較して軽度低下しており、その後 ST 部分の上昇を認め、回復期 3 分に最大の上昇幅が記録された。これに対し、ST 上昇非増強群及びコントロール群では、最大負荷時に運動前と比較して低下した ST 部分が回復期に徐々に運動前のレベルに戻っていくことが観察された。

心拍数回復は、ST 上昇増強群で ST 上昇非増強群（32±15 拍 vs. 23±10 拍, p=0.0007）及びコントロール群（32±15 拍 vs. 26±10 拍, p=0.021）より有意に高値であっ

た。ST 上昇非増強群の心拍数回復は、コントロール群に比較し有意に低値であった（23±10 拍 vs. 26±10 拍, p=0.026）。

2 群の臨床的・心電学的特徴については、*SCN5A* 変異を持つ症例の割合（6/34[17%] vs. 3/59[5%], p=0.048）と、加算平均心電図で心室遅延電位が記録された症例の割合（28/34[82%] vs. 30/57[53%], p=0.004）が ST 上昇増強群に多かったこと以外には、有意な差を認めなかった。

93 名の Brugada 症候群患者のうち、78 名に対し心臓電気生理学的検査を行い、59 名(76%)で VF が誘発された。また、心臓電気生理学的検査を受けた 78 名のうち、VF 既往歴のない患者は 57 名(73%)で、そのうち 46 名で VF が誘発された。

フォローアップは、平均で約 76 か月行われ、93 名の Brugada 症候群患者のうち 25 名（27%）に心イベントの発生を認め、1 名が死亡した。心イベントの発生は、ST 上昇増強群で ST 上昇非増強群よりも有意に高率であった（15/34[44%] vs. 10/59[17%], p=0.004）。VF の既往があったものの、ICD 植込みを拒否したため disopyramide の投与を行っていた 1 例では、VF による死亡が確認された。

ST 上昇増強群では ST 上昇非増強群と比較して、有意に心イベント発生率が高値であった（p=0.0029）。VF の既往（p=0.0013）及び、*SCN5A* 変異（p=0.028）を持つ例でも心イベント発生率が有意に高率であった。また、心臓電気生理学的検査における VF 誘発性は予後との有意な関連を認めなかった(p=0.47)。

Cox regression による単変量解析では、VF の既往（p=0.003）、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強（p=0.005）、*SCN5A* 変異（p=0.037）が心イベントの発生と有意に関連していた。多変量解析（Step-wise 法）を行うと、VF の既往（p=0.005）と、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強（p=0.007）のみが心イベントの発生と有意な関連を認めた。

VF 既往のない 71 名の患者群でも、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強群では有意に心イベント発生率が高値であった(p=0.0041)。また、VF の誘発性そのものは、予後との有意な関連を認めなかったが(p=0.29)、2 発以内の心室期外刺激による VF 誘発群は 3 発期外刺激による VF 誘発群及び VF 非誘発群よりも有意に心イベント発生率が高値であった（p=0.021）。

35 名の失神既往群では、心イベント発生率は、ST 上昇増強群で ST 上昇非増強群と比較して有意に高値であった（6/12[50%] vs. 3/23[13%], p=0.016）。また、36 名の無症候性患者においても、心イベント発生率は、ST 上昇増強群で有意に高値であった（3/15[20%] vs. 0/21[0%], p=0.039）。

【考案】1.) Brugada 症候群例のうち 37%の症例で、運動負荷回復期早期の ST 上昇増強を認めた、2.) 運動負荷回復期早期の ST 上昇増強は Brugada 症候群に特異的であり、その後の心イベント発生と有意な関連を認めた、3.) 運動負荷回復期早期の ST 上昇増強は、心拍数回復の大きさと有意な関連を認めた、4.) 心臓電気生理検査において 2 発以内での VF 誘発性はその後の心イベント発生と有意な関連を認めた。以上 4 点が本研究により得られた主

な結果であった。

本研究において、回復期早期の ST 上昇増強群でより大きな心拍数回復を認めたことは、ST 上昇増強が副交感神経活性の亢進と大きな関連を持っている可能性を示している。しかし、ST 上昇増強を認めた症例が、より亢進した副交感神経活性を持っていたのか、それとも副交感神経活性亢進に対する高い感受性を持っていたのか、という点については、本研究の結果からは判断できなかった。

本研究においては、VF 既往のない患者群で、2 発以内の期外刺激での VF 誘発性は心イベントの独立した予測因子であった。また、3 発の期外刺激を加えて VF 誘発を行うことは、予後予測という観点からすると有用ではないと考えられた。

本研究では、VF の既往が最も強い予後予測因子であったことに加え、運動負荷検査回復期早期における ST 上昇増強が、独立した予後予測因子であった。さらに、VF 既往のない患者群においては、2 発以内の心室期外刺激による VF 誘発も独立した予後予測因子であった。以上のことから、運動負荷試験と 2 発以内の期外刺激による心室細動誘発試験の結果は、特に VF 既往のない Brugada 症候群患者の予後予測において有用である可能性が本研究により示された。