教育講演

3. 日本におけるBrugada症候群：診断と治療

堀江 稔

Key words : Brugada症候群, 遺伝子異常, 植え込み型除細動器

はじめに

Brugada症候群¹⁾(Brugada syndrome : BrS) は, 我が国で, 『ぼっくり病』とされてきたものの一部と考えられ, 明らかな基礎心疾患がなく心電図胸部誘導V1～V3の特異なST上昇(図1)を示し夜間や安静時に発症する特発性心室細動のため突然死や脳機能障害を来す疾患である²⁻⁷⁾. 1998年に, その一部で心筋NaチャンネルをコードするSCN5A遺伝子に変異が発見された⁸⁾. その後, GPD1L (BrS2)⁹⁻¹¹⁾, 心筋カルシウムチャンネル関連遺伝子のCACNA1C (BrS3)¹²⁾やCACNB2 (BrS4)¹²⁾, SCN1B (BrS5)¹³⁾, KCNE3 (BrS6), SCN3B (BrS7)¹⁴⁾, KCNE5¹⁵⁾に変異が発見されたが, その頻度は非常に低い. また, われわれは, すでに報告のあったKCNE2変異¹⁶⁾が心臓突然死とBrugada型心電図に関連すること¹⁷⁾, 一方, KCNH2変異がgain-of-functionでは, Brugada型心電図を惹起することを報告した¹⁸⁻²⁰⁾.

1. BrSの診断

心電図V1～V3誘導の一つ以上にtype 1(coved型でJ点が0.2 mVあるいは2 mm以上の上昇)所見が認められることに加え, 1)多形性心室頻拍・心室細動が記録されている, 2)45歳以下の突然死の家族歴がある, 3)家族に典型的type 1の心電図がいる, 4)多形性心室頻拍・心室細動が電気生理により誘発される, 5)失神や夜間の瀕死期呼吸を認める, のうち一つ以上を満足するものとされる²¹⁾. coved型以外のsaddle-back型症例(type 2, 3)については, 予後が良いとされてきた. しかし, 最近の本邦での検討では必ずしもそうではなく²²⁾, また一肋間上で典型的なtype 1心電図を示すことがある^{23, 24)}. 薬物負荷としては, 本邦ではピルジカイニド負荷試験(1 mg/kgを10分で静注)^{5, 6, 25)}が主に行われている. さらに加算平均心電図の陽性^{26, 27)}と臨床電気生理検査により心室頻拍・細動の誘発があるが, 後者と実際の心イベントとの関連に論議があり, その有用性には限界がある^{22, 28-31)}. 遺伝子検査³²⁾は, 現在限られた施設でしか行われていないが診断

滋賀医科大学呼吸循環器内科

108th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational lecture: 3. Diagnosis and treatment of Japanese patients with Brugada syndrome.

Minoru Horie : Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Japan.

図 1

失神の既往のある 40 歳台男性の安静時 12 誘導心電図。Wenckebach 型 2 度房室ブロックを起こしており、心室収縮が一回抜けた後、右側胸部誘導 ST 上昇が、type 2 から、type 1 の coved 型に変化している。また、下壁・側壁誘導でも、いわゆる J 波を認め、心室収縮の休止後、J 波の amplitude が増強していることがわかる（機序の詳細は本文参照）。

表. BrS の臨床的特徴

- ・ 男性に圧倒的に多い（男：女 ≥ 10：1）
- ・ 心房細動の合併が多い
- ・ 家族歴を有するものが多い（22%）
- ・ 日本・東南アジアに多い
- ・ 心室細動発作の好発時間帯-副交感神経との関係
- ・ 経時的な ST レベルの変化
- ・ ナトリウムチャンネルブロッカーによる ST レベルの変化
- ・ 心筋ナトリウムチャンネル遺伝子の変異（SCN5A）

には有用である。本症と関連すると考えられている遺伝子は上述のように少なくとも 9 つあるが、最も高頻度に発見される SCN5A 変異の発現率でも日本では 10～15% 程度である³²⁾。BrS が日本人に多い理由として、SCN5A 翻訳領域ではなく、上流の転写領域の SNP (single nucleotide polymorphism) 解析で、アジア人に多いハプロタイプが報告され、実際、このキャリアーは、SCN5A の転写効率が低下するようである³³⁾。

2. 病態生理

BrS の臨床的特徴を表に示す。その発症が中年以降の男性に圧倒的に多く、高頻度で心房細動を合併（特に夜間の発症）する点である^{34～38)}。Matsuo ら³⁹⁾は精巣がんのため castration を行った BrS 症例で、心電図変化が消失したことから男性ホルモンとの関連を指摘した³⁹⁾。また、Shimizu らは、男性 BrS 患者の血中テストステロンを測定したところコントロールに比べて有意に高値であると報告した⁴⁰⁾。一方、Brugada らの最初の 8 例の報告¹⁾の内、3 例が小児（2 歳、2 人と 8 歳が 1 人）であったように、若年者の発症も知られている^{1～3)}。また、従来、SIDS (sudden infant death syndrome：乳児突然死症候群) と診断される患児のなかに、Brugada 型心電図を示し、遺伝子検索で SCN5A の変異 (L567Q) を認めた家系を Priori らは報告している²⁾。さらに、最近、我が国の Suzuki ら³⁾は、6 カ月乳児で VF (ventricular fib-

図2. (文献47より引用). 説明は本文参照.

rillation)/polymorphic VT (ventricular tachycardia)を契機として診断された例を記載している. この症例は双生児の片方で, もう一方の患児は生後6カ月時に突然死している. 本例は臨床上, 明らかなBrSであり, 乳児においても発症する劇症型とも言えるものが存在する可能性が示唆された. BrSの心イベントには, 迷走神経の関与が示唆され, 心室細動は, あきらかに夜間に多く発症している^{6, 37, 38}). ST上昇のレベルや形態が, 経時的に変化する点も特徴的であり, 薬物負荷ではなく自然にtype 1型のST上昇を起こす例は予後が悪いとされる^{28, 41}).

SCN5A遺伝子変異の発現系を用いた機能解析が行われた結果^{32, 42~45}), Na電流が減少する, いわゆる, loss-of-function型の機能障害が観察される. Antzelevitchら^{7, 46, 47})は, 右室の再分極時間

のdispersionによる第二相リエントリー (phase 2 re-entry) と伝導遅延を心室細動発現の原因としている (図2). 心臓の活動電位の立ち上がり (脱分極)に大きく寄与し, 興奮の伝導にも働くNa電流が減少すると, 右室流出路, 特に, 心外膜側に多く発現する一過性外向き電流 (Ito) と拮抗することができずに, 外膜側心筋細胞で活動電位ノッチが大きくなる一方, Itoの密度が少ない心内膜側の心筋細胞では, このノッチが形成されないため, 内側外側間の電位格差が増大して, J波やそれに続くST上昇が形成される.

内向き電流がさらに減少 (活性化閾値に達さない内向きCaチャネル電流の減少も関与する)するか, 徐脈でIto電流が増強すると, ノッチは大きく深くなり, これに続くドーム部分が遅れて外膜側心筋細胞で活動電位の再分極が遅れる.

この結果、心電図では陰性T波が出現し、coved型のST上昇となる(図1参照)。したがって、内向きCa電流を増加するイソプロテレノール投与や交感神経の刺激はBrS心電図を正常化するように働く。実際、臨床所見でもしばしば、同様の変化が観察される。右室自由壁で、このような現象が出現すると表現型としてBrSとなるが、近年、下壁・側壁誘導でのJ波出現と心室細動の関係が注目されており、その発症メカニズムの相関性が示唆されている^{48, 49)}。

3. 治 療

蘇生例や自然停止する心室細動・多形性心室頻拍が記録された症例では、対症的ではあるが植え込み型除細動器(ICD)がクラス1の適応となる²¹⁾。一方、無症候例では、当初のBrugadaらの報告と異なり、日本を含めて心事故率は高くはないことが示され、心房細動に対する誤作動⁵⁰⁾などから、慎重に適応を決定すべきである²¹⁾。薬物療法は、ごく限られているが、ICD作動頻回の場合やいわゆるelectrical storm例では、プロタノール、キニジン、シロスタゾールなど使用される^{6, 21)}。キニジンは、古くより使用されている薬剤であるが、前述のIto電流を抑制する結果、抗不整脈作用を発揮するようで、消化管の副作用を避けるためもあり、少量での使用でも好成績を得ている⁵¹⁾。Brugada兄弟による報告¹⁾から、すでに20年近くが経過し、その臨床像が急速に明らかとされるに従い本邦においてもICDによる治療が普及してきたが、その病態生理や遺伝的背景については、まだまだ不明な点が多い。今後の研究が期待される。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

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. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 20 (6) : 1391-1396, 1992.
- 2) Priori SG, et al: Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 355 (9206) : 808-809, 2000.
- 3) Suzuki H, et al: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11 (11) : 1277-1280, 2000.
- 4) Brugada P, et al: The Brugada syndrome in cardiac electrophysiology from cell to bedside. 4th Edition, Saunders, 2004, 8.
- 5) Wilde AA, et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 106 (19) : 2514-2519, 2002.
- 6) Antzelevitch C, et al: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111 (5) : 659-670, 2005.
- 7) Gussak I, et al: The Brugada syndrome: clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 33(1) : 5-15, 1999.
- 8) Chen Q, et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392(6673) : 293-296, 1998.
- 9) Weiss R, et al: Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 105 (6) : 707-713, 2002.
- 10) London B, et al: Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 116 (20) : 2260-2268, 2007.
- 11) Makiyama T, et al: Mutation analysis of the glycerol-3-phosphate dehydrogenase-1 like (GPD1L) gene in Japanese patients with Brugada syndrome. *Circ J* 72 (10) : 1705-1706, 2008.
- 12) Antzelevitch C, 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(4) : 442-449, 2007.
- 13) Watanabe H, et al: Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 118(6) : 2260-2268, 2008.
- 14) Delpon E, et al: Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 1 (3) : 209-218, 2008.
- 15) Shi L, et al: Immunohistochemical distribution of serum proteins in living mouse heart with in vivo cryotechnique. *Acta Histochem Cytochem* 44 (2) : 61-72, 2011.
- 16) Abbott GW, et al: MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 97 (2) : 175-187, 1999.

- 17) Wu J, et al : KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 7 (2) : 199–205, 2010.
- 18) Itoh H, et al : A novel KCNH2 mutation as a modifier for short QT interval. *Int J Cardiol* 137 (1) : 83–85, 2009.
- 19) Verkerk AO, et al : Role of sequence variations in the human ether-a-go-go-related gene (HERG, KCNH2) in the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 68(3) : 441–453, 2005.
- 20) Wilders R, Verkerk AO : Role of the R1135H KCNH2 mutation in Brugada syndrome. *Int J Cardiol* 144 (1) : 149–151, 2010.
- 21) 大江 透, 他 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006 年度合同研究班報告)【ダイジェスト版】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. *日本心臓病学会誌 [解説]* 2 (2) : 605–618, 2008.
- 22) Kamakura S, et al : Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2 (5) : 495–503, 2009.
- 23) Miyamoto K, et al : Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 99 (1) : 53–57, 2007.
- 24) Shimizu W, et al : Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11(4) : 396–404, 2000.
- 25) Miyazaki T, et al : Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 27(5) : 1061–1070, 1996.
- 26) Ikeda T, et al : Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome : insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 37 (6) : 1628–1634, 2001.
- 27) Ajiro Y, et al : Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16 (1) : 45–51, 2005.
- 28) Priori SG, et al : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation* 105 (11) : 1342–1347, 2002.
- 29) Brugada J, et al : Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 108 (25) : 3092–3096, 2003.
- 30) Brugada P, et al : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? *Circulation* 112(2) : 279–292 ; 2005 ; discussion-92.
- 31) Eckardt L, et al : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation* 111 (3) : 257–263, 2005.
- 32) Makiyama T, et al : High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 46(11) : 2100–2106, 2005.
- 33) Bezzina CR, et al : Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 113 (3) : 338–344, 2006.
- 34) Itoh H, et al : Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. *Jpn Circ J* 65(6) : 483–486, 2001.
- 35) Morita H, et al : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 40 (8) : 1437–1444, 2002.
- 36) Takagi M, et al : Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18 (12) : 1244–1251, 2007.
- 37) Kananuki H, et al : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 95 (9) : 2277–2285, 1997.
- 38) Nademanee K, et al : Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 96 (8) : 2595–2600, 1997.
- 39) Matsuo K, et al : Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration : a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 26 (7 Pt 1) : 1551–1553, 2003.
- 40) Shimizu W, et al : Sex hormone and gender difference—role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18 (4) : 415–421, 2007.
- 41) Sumiyoshi M, et al : A case of idiopathic ventricular fibrillation with incomplete right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Jpn Heart J* 34(5) : 661–666, 1993.
- 42) Rook MB, et al : Human SCN5A gene mutations alter cardiac sodium channel kinetics and are associated with the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 44(3) : 507–517, 1999.
- 43) Priori SG, et al : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : a prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 102 (20) : 2509–2515, 2000.
- 44) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12 (2) : 268–272, 2001.
- 45) Balser JR : The cardiac sodium channel : gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 33 (4) : 599–613, 2001.
- 46) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 100

- (15) : 1660–1666, 1999.
- 47) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : diagnostic criteria and cellular mechanisms. *Eur Heart J* 22 (5) : 356–363, 2001.
- 48) Haissaguerre M, et al : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 358 (19) : 2016–2023, 2008.
- 49) Haissaguerre M, et al : Characteristics of recurrent ventricular fibrillation associated with inferolateral early repolarization role of drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 53 (7) : 612–619, 2009.
- 50) Sarkozy A, et al : Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J* 28 (3) : 334–344, 2007.
- 51) Mizusawa Y, et al : Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome : low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 47(3) : 359–364, 2006.
-