九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

教職員の健康診断で検出されたBrugada症候群の実態

安田, 潮人
九州大学大学院病態修復内科学

安田, 雄一郎
九州大学大学院病態修復内科学

出口, 孝史
九州大学大学院循環器内科学

高橋, 優
九州大学大学院循環器内科学

他

https://doi.org/10.15017/10770

出版情報：健康科学. 28, pp.25-30, 2006-03-25. Institute of Health Science, Kyushu University
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

健　康　科　学
Vol.28, 2006年3月

— 研究資料 —

教職員の健康診断で検出されたBrugada症候群の実態

安田潮人[1)], 安田雄一郎[1)], 出口孝史[2)], 高橋　優[2)], 戸高浩司[2)]
田畠弘子[3)], 岩本朋子[3)], 図師宏美[3)], 丸山　徹[3)*], 上園慶子[3)]

Brugada Syndrome Detected by Annual Health Check in Kyushu University Staff

Shioto YASUDA[1)], Yuichiro YASUDA[1)], Takashi DEGUCHI[2)],
Yu TAKAHASHI[2)], Kohji TODAKA[2)], Hiroko TABATA[3)],
Tomoko IWAMOTO[3)], Hiromi ZUSHI[3)], Toru Maruyama[3)*],
Keiko UEZONO[3)]

Abstract

Brugada syndrome is characterized by specific electrocardiographic (ECG) findings such as right bundle branch bock pattern and ST segment elevation in right precordial leads (i.e., V_1~V_3). This syndrome is sometimes associated with sudden cardiac death due to idiopathic ventricular fibrillation observed especially at night. Most subjects with this syndrome are males and found occasionally by standard ECG recordings. In this report, we summarize all cases of this syndrome detected by annual health check of Kyushu University staff. They were all males (n = 8) without any symptoms ascribed to this syndrome. We also present a patient of this syndrome, who underwent ambulatory ECG monitoring and electrophysiologic study in detail under hospitalization. Incidence of this syndrome in Kyushu University staff (0.148 %) was similar to that reported in literature. Risk stratification of this syndrome and prevention of nocturnal sudden cardiac death should be highlighted.

Key words: Brugada syndrome, electrocardiogram, health check, sudden cardiac death

(Journal of Health Science, Kyushu University, 28: 25-30, 2006)

はじめに

Brugada症候群は1992年にBrugadaら[1)]により報告され,標準12誘導心電図で特徴的な異常所見を示し,心室細動などの致死的心室性不整脈を引き起こすことのある症候群である.心電図上は主に右胸部誘導で右脚ブロック様のRSR'パターンとST上昇を示す.標準12誘導心電図によってスクリーニングが可

[1)]九州大学大学院病態修復内科学 Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
[2)]同大学院循環器内科学 Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
[3)]同健康科学センター* Institute of Health Science, Kyushu University
*連絡先：九州大学健康科学センター第二部門 〒816-8580福岡県春日市春日公園6-1　Tel: 092-583-7863　Fax: 092-592-2866
*Correspondence to: Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga-Kohen 6-1, Kasuga, 816-8580, Japan.　Tel: +81-92-583-7863, Fax: +81-92-592-2866
E-mail: maruyama@ihs.kyushu-u.ac.jp

能で,失神や心臓突然死の危険性があるという意味で注目された反面,自覚症状も心室性不整脈の既往もない無症候性のBrugada症候群の取り扱いや治療・管理方針に関して,臨床の現場では不安や混乱が生じている傾向もみられる.くわえてBrugada症候群は,働き盛りの壮年の男性に多くみられ,ほとんどの対象が就労年齢にあるため,循環器領域の医療のみならず,産業衛生や健康管理上も大きな問題になっている. Brugada症候群は健康診断や人間ドック,住民健診での心電図検査により偶然発見される無症候性の場合が多いことも,対象者の取り扱いについて議論の余地を残している.今回,本学の教職員の定期健康診断で無症候性Brugada症候群を解析する機会を得たので,ここに報告する.

方　法

平成17年度の本学教職員定期健康診断において心電図検査を実施した.被験者は安静臥位で標準12誘導心電図を記録した.記録前に心電図の台紙に身長,体重,血圧,心臓病（高血圧を含む）の既往や治療歴,自覚症状（動悸,胸痛,失神）,45歳以下での突然死の家族歴の有無を記入してもらった.心電計の自動解析機能には,Brugada症候群の診断のためのアルゴリズムは含まれず,その判定は循環器専門医の診断によった.Brugada症候群の判定は複数の右胸部誘導で,右脚ブロック様のRSR'パターンとcoved型ないしはsaddle-back型いずれかのST上昇を認めるものとした.単なる右脚ブロックとこれによる二次性のST-T変化や,右胸部誘導に限局した早期再分極症候群,電解質異常によるST-T変化などは除外した.心電図の有所見者は面談を行い,必要に応じて病院への受診勧奨を行った.受診結果を踏まえて,通常の就労継続可能,就労制限,就労禁止の区分けを行った.

結　果

総受診者は計5410名であった.うちBrugada症候群と判定された被験者は8名（0.148%）であった.全員男性で,その平均年齢は52.4 ± 8.7歳であった.身長（167.7 ± 2.8 cm）と体重（61.7 ± 7.2 kg）から算出したBMIは22.0 ± 2.8,収縮期血圧は136.5 ± 18.1 mmHg,拡張期血圧は86.3 ± 12.7mmHgであった.また心臓病の既往・治療歴を有する者はなかったが,高血圧の治療歴を有する者が1名（健診時の血圧は156 / 98 mmHg）であった.電解質異常をはじめとする血液生化学検査での異常所見は認めなかった.自覚症状に関しては,動悸を自覚する者が1名のみで,この例では健診時の心電図で上室性期外収縮を認めた.突然死の家族歴は認めなかったが,同胞に心室細動の既往を有する例が1例あった.

全例の心電図記録を図1に示す.全例で右胸部誘導（V_1-V_3）において右脚ブロック様のRSR'パターンとST上昇を示しており,その傾向はV_2誘導で最も顕著であった.下方誘導（II, III, aV_F）でこれらの心電図変化を示した例はなかった.今回検出されたBrugada症候群の8症例のうち,コンセンサス分類[2]のタイプ1が1例(**h**),タイプ2が2例（(**a**)と(**d**)）,タイプ3が5例であった.すなわちケース(**h**)ではV_1誘導でcoved型のST上昇とこれに続くT波の陰転化を認め,ケース(**a**)と(**d**)ではsaddle-back型のST上昇を示すが,ST上昇ポイントが基線より0.2mV以上であった.これら8例に対しては,産業医が個別に面談を行い,必要に応じて医療機関への受診を勧めた.タイプ2の心電図変化を示したBrugada症候群で,実際に本学附属病院の外来を受診したケース(**a**)は,外来主治医の判断で,電気生理学的検査を含む精査の目的で入院となった.

この症例の詳細な家族歴では,母親に徐脈性不整脈（詳細不明）,実兄に特発性心室細動の既往があったが,本人の生活歴,既往歴に特記すべきことはなかった.入院時の血圧は142 / 78mmHg,脈拍60bpm整で,他に特記事項はなかった.また検尿,血液生化学検査などの入院時の一般検査に異常所見はなく,胸部X線写真にも異常は認めなかった（心胸郭比42.6%）.入院時心電図は図1の(**a**)と変化なく,右胸部誘導でRSR'型を示しsaddle-back型のST上昇を認め,一肋間上からの記録でも同様であった.心臓超音波検査では左心機能は良好で（左室駆出率87%）,心嚢液の貯留や弁逆流はなく,器質的な心疾患は認めなかった.

入院中に行ったHolter心電図検査では,心拍数変動範囲が46-126 bpm（平均69 bpm）で,心室性期外収縮が3 beats /日,上室性期外収縮が13 beats /日であり,いずれも連発は認めなかった.また一日を通して右胸部誘導相当のCC_5誘導でsaddle-back型のST上昇を認め,これがcoved型に変化することはなかった.加算平均心電図検査では,filtered QRS幅が104 msec（< 120 msec）, QRS波終末40 msecの部分のroot mean square voltageが23 μV（> 20 μV）,同部分の

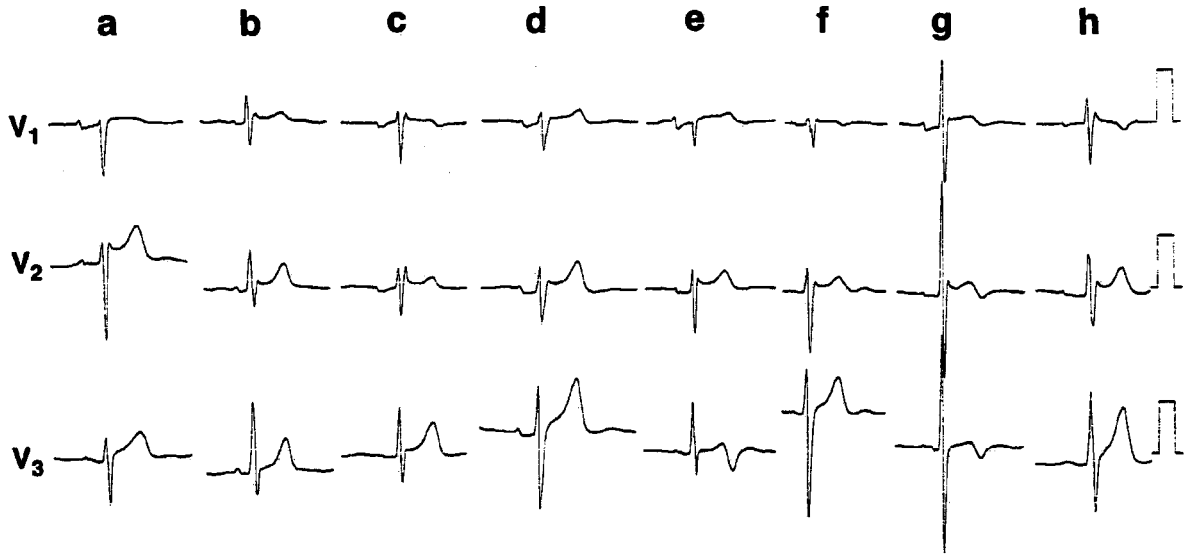

Figure 1. Precordial leads (V_1-V_3) of standard electrocardiographic (ECG) recordings of Brugada syndrome detected by annual health check in Kyushu University Staff. Calibration is 0.1 mV/mm, and paper speed is 25 mm/sec. Patient (**a**) was hospitalized to investigate the risk stratification of sudden cardiac death.

40 μV未満のlow amplitude signalの持続時間が36 msec（< 38 msec）であり,心室遅延電位（ventricular late potential）は陰性と判断した（カッコ内の数値は正常値）.なおQT間隔のdispersionとμVレベルでのT波の交互性（T wave alternans）については評価しなかった.

Brugada症候群に対する薬物負荷試験として,ピルジカイニド50 mgを10分間かけて点滴投与したが,V_2誘導のJ点が0.5 mV上昇したのみで心室性不整脈は誘発されなかった.さらに電気生理学的検査を本人の同意のもとで行った.刺激電極を右室心尖部と右室流出路へおいて,基本刺激間隔（S_1-S_1）を600 msecと400 msecでプログラム刺激を行った.プログラム刺激は単発早期刺激法（S_2）から3連続早期刺激法（S_2,S_3,S_4）までを行った.右室心尖部刺激では心室細動や多形性心室頻拍などの心室性不整脈は誘発されず,S_1-S_1間隔600 msec,S_1-S_2間隔310 msec,S_2-S_3間隔290 msecの2連続早期刺激法で心室早期応答を一発認めた（図2上段）.また右室流出路刺激でも心室性不整脈は誘発されず,S_1-S_1間隔が600 msecの単発早期刺激法では,S_1-S_2間隔が260 msecから320 msecまでのゾーンに心室早期応答を一発認めた(図2下段).右室心尖部においても右室流出路においても,fragmentationやdelayed potentialなどの異常な局所電位はみられなかった.ベッドサイドでの薬物負荷試験は陰性であったため,電気生理学的検査中の薬物負荷試験は行なわず,冠動脈攣縮の誘発試験も行わなかった.さらに電気生理学的検査中に心房細動が誘発されることもなかった.

以上の入院中の諸検査の結果より,心室細動による失神などのエピソードも,電気生理学的検査での心室性不整脈の易誘発性もなく,家族歴のみに問題を有する比較的リスクの少ない症例と判断して,薬物治療も植込み型除細動器の植込み術も行わずに,外来で定期的な観察を行うことになった.今回の健診で検出された他の無症候性Brugada症候群の教職員も医療機関で継続的な治療を開始した例はなく,就労制限,配置転換などを課した例もなかった.

考　察

Brugada症候群はわが国を含めた東南アジアの壮年の男性に多く[3],夜間に心室細動の発作により失神や突然死をきたすことがあるために,近年わが国でも注目されている.従来「ポックリ病」といわれた症例のなかにも,本症候群が含まれている可能性が考えられる.家族歴を有する例もあり,そのような例のなかには心臓の電気的な興奮伝播に不可欠なイオンチャネルである電位依存性Naチャネルをコードする遺伝子SCN5Aの変異が報告されている[4].しかしBrugada症候群の多くは,今回のように健診時の心電図検査で偶然発見され,かつ無症候性の孤

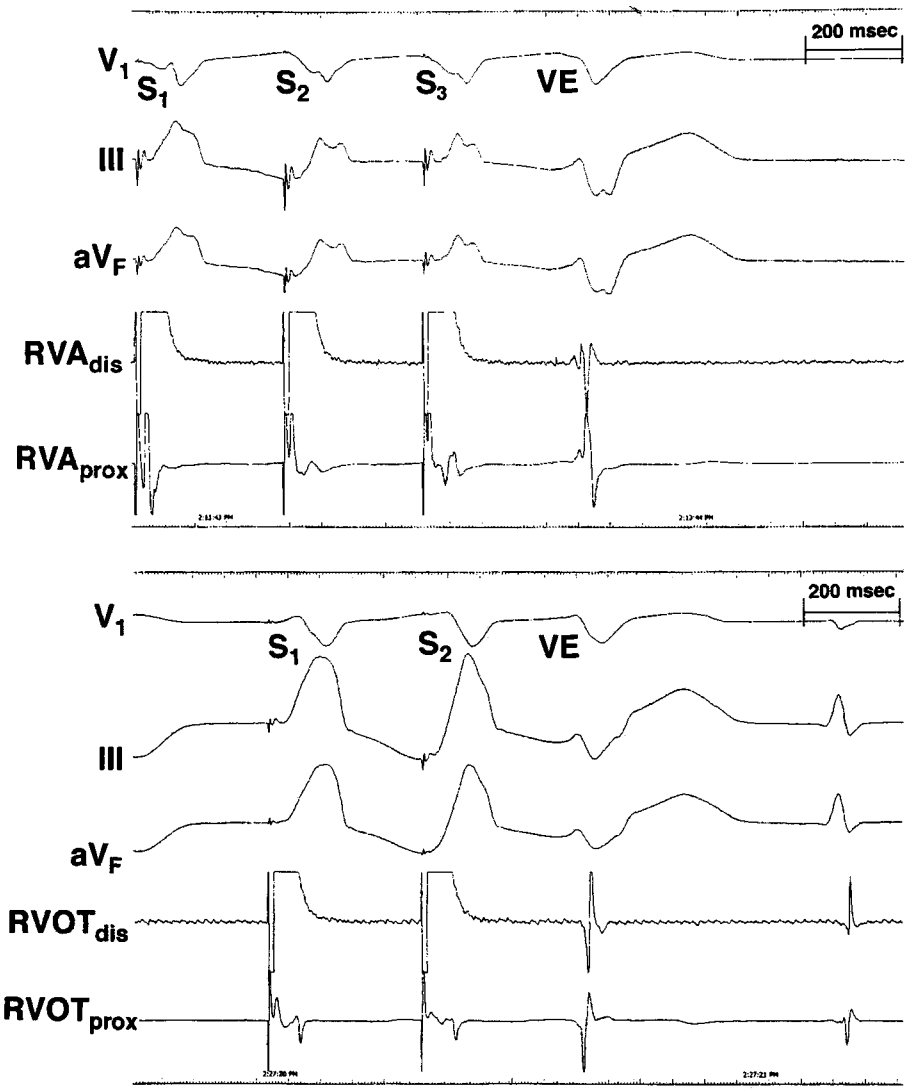

Figure 2. Intracardiac electrograms recorded by electrophysiologic study (EPS) of case (a) presented in Fig. 1. Although program stimulation was applied at either right ventricular (RV) apex (upper) or RV outflow tract (lower), ventricular arrhythmia was not induced. Administration of intravenous pilsicainide was not attempted in EPS. RVA_{dis} and RVA_{prox} indicate the distal and proximal portion of RV apex. $RVOT_{dis}$ and $RVOT_{prox}$ mean the distal and proximal portion of RV outflow tract, respectively. S_1, basic stimuli; S_2, single extrastimuli; S_3, double extrastimuli; VE, ventricular echo beat induced by program stimulation. S_1- S_2 and S_2- S_3 intervals were 310 and 290 msec in the upper part (double extrastimulation), whereas S_1- S_2 interval was 320 msec in the lower part (single extrastimulation).

発例であるため,その取り扱いや治療・管理が大きな問題となっている.事実, 無症候性Brugada症候群のリスクの層別化や長期的な予後予測に関しては,いまだに議論のあるところである.

Brugada症候群の特徴的な心電図波形の成立機序は,右胸部誘導に反映される右室流出路における心内膜側と心外膜側の活動電位波形の相違によるとする考え方が一般的である.すなわち右室流出路の心外膜側における一過性外向き電流(I_{to})を運ぶチャネル分布が密であるために,同部位の活動電位の1相が顕著になり,心内膜側との間で電位勾配が生じ,右胸部誘導で特徴的な心電図波形を生じる[5].I_{to}が増大する徐脈時（夜間など）にはこの心電図変化が顕著になり,活動電位2相でのリエントリーをきっかけに心室細動が生じやすくなる.

特徴的な心電図変化や不整脈発作の出現は,副交感神経との関係も指摘されているため[6],過重労働下での睡眠中には心臓突然死の危険性は高まることが予想される[7].電気生理学的な誘発試験では,右室流出路からのプログラム刺激は右室心尖部からのそれよりも心室性不整脈を誘発しやすいとされている[8].この点からもBrugada症候群では,右室流出

路の局所的な電気生理学的異常が心室細動の発生に関与していることが示唆される.Brugada症候群の特徴的な心電図所見は電位依存性Naチャネルに対する抑制作用の強いピルジカイニドで顕在化するが[9], 今回入院精査となった最も典型的なBrugada症候群の対象者（図1のケース(a)）において, ① ベッドサイドでのピルジカイニド誘発試験が陰性であったこと, ② 心室遅延電位が陰性であったこと, ③ 電気生理学的検査で右室流出路からのプログラム刺激でも心室性不整脈は誘発されなかったことの三点から, この症例は比較的低リスクの症例であると考えられた.

今回の本学のBrugada症候群の単回の健診での検出頻度は0.148%であった.わが国の一般健康診断でのBrugada症候群の検出頻度は,対象とする母集団の報告間での違いによって若干の相違はあるが,小中学生で0.01%[10], 成人では0.07-0.33%とされている[10)-12)].これらを総合すると,成人でのBrugada症候群の頻度は0.1-0.2%の範囲が妥当と考えられ[13],今回の成人健康診断での無症候性Brugada症候群の検出頻度もほぼこれに一致する.無症候性Brugada症候群は, いまだにその心臓突然死のリスクを層別化する有力な検査方法が確立していない.職域で検出された無症候性Brugada症候群に対しては産業医と主治医の連携が不可欠である.産業医にあっては定期健診でのチェックと適正配置や救急体制などの職場環境の整備への働きかけが重要であろうし,主治医にあっては加算平均心電図,薬物負荷試験,Holter心電図などの複数の検査を組み合わせてスクリーニングを行い,必要に応じて電気生理学的検査による誘発試験や遺伝子検索を行って,心臓突然死のリスクを多方面から評価し,定期的な外来でのフォローアップを欠かさないことが必要であろう.

ま と め

今回,本学教職員の定期健康診断を利用した心電図検査によってBrugada症候群の検出を試みた.その結果,Brugada症候群は受診者の0.148%で,全員男性で無症候性であった.心電図はほとんどsaddle-back型のST上昇を示した.これらは文献的な報告に一致した.最も典型的な心電図所見を呈した1例については入院精査を行ったが,重症心室性不整脈は誘発されず,外来での経過観察となった.

今回の結果は,健診などで偶発的に発見されるBrugada症候群の取り扱いの難しさを示しており, 無症候性Brugada症候群の取り扱いガイドラインの早急な作成が望まれる.

謝　辞

今回の報告にあたり,精査入院となったケースについて貴重な助言を頂いた九州大学病院病態修復内科の伊東裕幸,加治良一両先生,同循環器内科の小池城司先生,九州大学医学部保健学科の樗木晶子先生に深謝します.

文　献

1) Brugada P, Brugada J (1992): Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. J Am Coll Cardiol, 20: 1391-1396.

2) Study group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology (2002): Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. Circulation, 106: 2514-2519.

3) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P (1997): Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. Circulation, 96: 2595-2600.

4) Chen Q, Kirsch GE, Zang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Oritz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q (1998): Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. Nature 392: 293-296.

5) Yan GX, Antzelevitch C (1999): Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. Circulation, 100: 1660-1666.

6) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S (1996): Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. J

Am Coll Cardiol 27: 1061-1070.

7) 遠田和彦,長友敏寿,村上太三,指原俊介(2004): Brugada症候群の職域管理における問題. 産業衛生学誌 46: 10-12.

8) 桜田春水(2001): Brugada症候群の臨床電気生理. 呼吸と循環 49: 437-444.

9) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P (2000): Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. Circulation, 101: 510-515.

10) 戸平雄子,中沢潔,小沢敦,田中修,綿貫麻里子,高木明彦,赤城格,桝井良裕,松本直樹,三宅良彦,村山正博 (1995): 右脚ブロックパターンとST上昇型心電図の疫学. 心電図, 15: 223-226.

11) 特発性心室細動調査委員会(1996): 右脚ブロック・右側胸部誘導(V_1-V_3)ST上昇をきたす症例(Brugada症候群)の調査. 心臓, 28 (Suppl. 6): 121-124.

12) 相原直彦,鎌倉史郎(2003): Brugada型心電図の頻度と意義. Heart View 7: 919-924.

13) 森博愛(2005): Brugada症候群の臨床. 医学出版社, 東京, pp26.