

【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

Guidelines for Diagnosis and Management of Patients with Long QT Syndrome and Brugada Syndrome (JCS 2007)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心電学会，日本不整脈学会

班長	大江 透	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科			
班員	相澤 義房	新潟大学大学院医歯学総合研究科循環器学分野	協力員	池田 隆徳	杏林大学医学部附属病院第二内科
	新 博次	日本医科大学多摩永山病院内科		草野 研吾	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
	奥村 謙	弘前大学循環器呼吸器・腎臓内科		清水 渉	国立循環器病センター心臓血管内科
	笠貫 宏	東京女子医科大学循環器内科		杉 薫	東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
	鎌倉 史郎	国立循環器病センター心臓血管内科		住友 直方	日本大学小児科
	櫻田 春水	東京都立広尾病院循環器科		永瀬 聡	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
	矢野 捷介	長崎国際大学健康管理学部		西崎 光弘	横浜南共済病院循環器センター循環器内科
	吉永 正夫	鹿児島医療センター小児科		藤木 明	富山大学第二内科
協力員	青沼 和隆	筑波大学大学院人間総合科学研究科循環器内科学		蒔田 直昌	北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

外部評価委員

小川 聡	慶應義塾大学呼吸循環器内科	中田 八洲郎	湘南東部総合病院ふれあい湘南循環器センター
児玉 逸雄	名古屋大学環境医学研究所心血管分野	平岡 昌和	労働保険審査会
田中 茂夫	狭山中央病院		(構成員の所属は2007年9月現在)

目次

I. 序文	1258	1. Brugada 症候群の遺伝子異常	1262
1. ガイドライン作成の背景	1258	2. 特徴的心電図を呈する機序	1262
2. ガイドラインの基本方針	1259	III. 先天性QT延長症候群の診断	1263
II. 総論	1259	1. 心電図診断	1263
1. QT延長症候群の概論	1259	1. 補正QT時間値 (QTc 値)	1264
1. 先天性QT延長症候群	1259	2. Torsade de pointes	1264
2. 二次性QT延長症候群	1260	3. T-wave alternans	1264
2. QT延長症候群の発生機序	1260	4. Notched T wave in 3 leads	1264
3. Brugada 症候群の概論	1261	5. 年齢不相応の徐脈	1264
1. Brugada 症候群の疫学	1261	2. 負荷テスト	1264
2. Brugada 症候群の臨床的特徴	1261	1. 運動負荷	1264
3. Brugada 症候群の予後	1262	2. カテコラミン負荷	1264
4. Brugada 症候群の発生機序	1262	3. ホルター心電図	1265

4. 臨床電気生理検査.....1265	1. 診断 .....1267
1. TdPの発生機序 .....1265	2. 治療 .....1267
2. 電気生理学的特徴 .....1265	2. 徐脈依存性QT延長症候群 .....1268
5. 遺伝子診断.....1265	1. 機序・病態 .....1268
<b>IV. 先天性QT延長症候群の治療</b> .....1266	2. 治療 .....1268
1. 薬物治療.....1266	3. 薬剤性、徐脈性以外の二次性QT延長症候群 .....1268
1. $\beta$ 遮断薬 .....1266	<b>VI. Brugada症候群の診断</b> .....1268
2. ベラパミル .....1266	1. 心電図診断.....1268
3. カリウム .....1266	2. 負荷テスト.....1269
4. ニコランジル .....1266	3. 加算平均心電図.....1269
5. $\text{Na}^+$ チャンネル遮断薬 .....1267	4. 臨床電気生理検査.....1269
6. 硫酸マグネシウム .....1267	5. 遺伝子診断.....1269
2. 非薬物治療.....1267	<b>VII. Brugada症候群の治療</b> .....1270
1. 植込み型除細動器（ICD）.....1267	1. 薬物治療.....1270
2. ペースメーカ植え込み .....1267	1. 急性期の心室細動（electrical storm）の予防 .....1270
3. 左心臓交感神経節切除術 .....1267	2. 慢性期の心室細動の予防 .....1270
<b>V. 二次性QT延長症候群の診断と治療</b> .....1267	2. 非薬物治療.....1270
1. 薬剤性QT延長症候群 .....1267	

（無断転載を禁ずる）

## I 序 文

### 1 ガイドライン作成の背景

先天性QT延長症候群とBrugada症候群は、各々の患者の70%と20%にイオンチャンネル蛋白の責任遺伝子異常を認め、チャンネル病に分類されている。しかし、遺伝子異常が必ずしも予後や治療とは直接結びつかないことが判明し、また遺伝子異常の認めない孤立性の症例も多い。従って、実際の臨床現場では、心電図、臨床症状、および突然死の家族歴などを総合的に判断して診断している。

先天性QT延長症候群の診断は、Schwartzらが報告した診断基準を用いることが多い。これは、心電図所見、病歴、家族歴からそれぞれの程度に重みをつけて診断基準が作成されている。その後、先天性QT延長症候群は単一の遺伝子異常でなく、今日までに10個の異なる遺伝子異常が報告されており、各々のタイプで病態が異なっていることが判明し、診断基準の見直しが検討されている。二次性QT延長症候群は、QT延長を来す明らかな要因がある場合に診断される。しかし、明らかにQT延長を来す直接的な原因の他に、QT延長を増幅させる先天性素因が報告され、先天性と二次性との区別が曖昧

になってきた。

Brugada症候群の診断に関しては、2005年に開催された2回目のconsensus conferenceでは、type 1 (coved型)の心電図が右胸部誘導の一つ以上に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才以下の突然死の家族歴がある、3) 家族に典型的type 1の心電図がある、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している。この報告は必ずしも本邦でのBrugada症候群における臨床経験とは一致していない。本邦ではtype 2とtype 3の場合も、一肋間上で典型的なtype 1の心電図になる症例があるので、type 1と同様に重要視している施設が多い。

QT延長症候群とBrugada症候群の治療は、1) 症状の有無、2) 突然死の家族歴の有無、3) 発作の頻度と重症度、4) 心電図所見の異常の程度、5) 電気生理検査の結果などに基づいて、無治療、薬物治療または非薬物治療が選択される。突然死の予防として最も確実なのは植込み型除細動器であるが、予防的治療に関しては各国、各施設で異なっている。

今日まで発表されている不整脈に関する欧米および本邦のガイドラインは、特定の診断法や治療法の観点から作成されたものが主である。本ガイドラインでは、疾患（QT延長症候群やBrugada症候群）を診療する観点から、種々な診断法および治療法の有用性について検討した。



## 2 ガイドラインの基本方針

本ガイドラインは、QT延長症候群と Brugada 症候群の診療に関して、総論と各論に分けて作成した。総論としては、診断と治療に必要な基本的な知識としての臨床的特徴、予後、および発生機序を解説した。各論としては、1) 先天性QT延長症候群における診断、2) 先天性QT延長症候群における治療、3) 二次性QT延長症候群における診断と治療、4) Brugada 症候群における診断、5) Brugada 症候群における治療、の5項目に分けて検討した。診断に関しては、心電図を含む非観血的な検査、臨床電気生理検査などの観血的検査および遺伝子診断の臨床的意義を検討した。治療に関しては薬物治療と非薬物治療に分けて、各々の有用性を検討した。また、無症候性の場合の診断・治療は有症候性の場合と異なるので、両者を分けて検討した。

本ガイドラインでは、従来の方法に準じて、各診断法・治療法の適応に関する勧告の程度をクラスⅠ、クラスⅡ、クラスⅢに分類し、その証拠のレベルとして、レベルA、レベルB、レベルCを出来る限り附記した。このガイドライン策定の手順としては、1) AHA・ACCのガイドライン、2) 公表されている本邦のガイドライン、3) 海外での報告（疫学調査、研究報告など）、4) 本邦での報告（疫学調査、研究報告など）、5) 班員の臨床経験、を基にして作成した。

なお、このガイドラインの作成に当たり、いままでに報告されている循環器学会合同研究班のガイドラインと整合性があるように考慮したが、適応クラス別で一致し

ない場合はその違いを付加として記述した。

## Ⅱ 総論

### 1 QT延長症候群の概論

QT延長症候群（LQTS）は、心電図にQT延長を認め、torsade de pointes（TdP）と呼ばれる特殊な心室頻拍、あるいは心室細動などの重症心室性不整脈を生じて、めまい、失神などの脳虚血症状や突然死を来す症候群である。LQTSは大きく先天性と二次性に分けられる。これらのうち、先天性LQTSには明らかな遺伝性を認める例（Romano-Ward症候群とJervell-Lange Nielsen症候群）のほかに、遺伝関係が明瞭でないかあるいは遺伝関係の調査が困難な例（特発性LQTS）も含まれる（表1）。一方、薬物、電解質異常、その他の原因などで生じたものが二次性LQTSである（表1）。

### 1 先天性QT延長症候群（先天性LQTS）

Romano-Ward症候群は常染色体優性遺伝形式をとり、患者の子供には原則として50%に本症候群の遺伝子が伝えられ、また患者の両親のいずれかに本症候群の遺伝子を認めると考えられる。

先天性LQTSは、心筋細胞におけるイオンチャネルの機能や細胞膜構成蛋白の調節に関係する遺伝子の異常が

表1 QT延長症候群の分類

先天性QT延長症候群	
遺伝性QT延長症候群	
Romano-Ward症候群（常染色体優性遺伝）	
Jervell-Lange Nielsen症候群（常染色体劣性遺伝）：先天性聾垂を伴う	
特発性QT延長症候群	
二次性QT延長症候群	
薬物誘発性	抗不整脈薬：Ⅰ群薬（キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなど） Ⅲ群薬（アミオダロン、ソタロール、ニフェカラント） 向精神薬：フェノチアジン系（クロルプロマジンなど）、三環系抗うつ薬 抗生物質・抗ウイルス薬：エリスロマイシン、アマニタジン 抗潰瘍薬：H2受容体拮抗薬（シメチジンなど） 消化管運動促進薬：シサプリド 抗アレルギー薬：テルフェナジン 高脂血症治療薬：プロブコール 有機リン中毒
電解質異常	低K <sup>+</sup> 血症、低Mg <sup>2+</sup> 血症、低Ca <sup>2+</sup> 血症
徐脈性不整脈	房室ブロック、洞不全症候群
各種心疾患	心筋梗塞、急性心筋炎、重症心不全、心筋症
中枢神経疾患	クモ膜下出血、頭部外傷、脳血栓症、脳外科手術
代謝異常	甲状腺機能低下症、糖尿病、神経性食欲不振症

原因とされており、現在では60～70%の家系で遺伝子異常が見つかっている。Romano-Ward症候群は、現在までに10個の遺伝子型が報告されており、それが確認された順番にLQT1～LQT10と呼ばれている。

これまでに報告された多数例の調査では、先天性QT延長症候群の死亡率は0.9～2.6%/年とされているが、初回発作が突然死である症例もある。近年の遺伝子型による層別化の試みでは、QTc 500 msec<sup>1/2</sup>以上のLQT1, LQT2, 男性のLQT3は危険度が高いとされている。LQT1患者における心事故の初発年齢はLQT2, LQT3患者に比較して若く、20歳以降における心事故の初発は少ないとされている。また、心事故の初発年齢は男性が女性に比較して若く、LQT1の男性患者の調査では全例が15歳以下で心事故が発生したという報告がある。 $\beta$ 遮断薬の投与はLQT1, LQT2患者の心事故を減少させるが、投与前の心停止を既往歴にもつ例では、 $\beta$ 遮断薬投与開始後の5年間に14%の例が致死的な心事故を起こすと報告されている。

## 2 | 二次性QT延長症候群

先天性QT延長症候群以外に、薬剤や徐脈などが原因で二次的にQT延長がおり、TdPが発生することがある。これらは二次性QT延長症候群あるいは後天性QT延長症候群と呼ばれる。二次性QT延長症候群の分類とそれをきたす薬剤や要因は表1に示した。このうち抗不整脈薬については古くからキニジン失神として知られている。抗不整脈薬によるTdPの頻度は、2.0～8.8%とされる。抗不整脈薬以外の非循環系薬剤である向精神薬、抗生物質、抗真菌薬、抗アレルギー薬、消化器疾患薬などもQT延長をきたす。しかし同じ薬剤を用いても、一様にQT延長をきたすとは限らない。これは薬剤への個体差や感受性の差異があることを示しており、さらにこの個体差の背景には心筋のイオンチャネルのレベルでの遺伝子異常やSNPが想定されている。実際、二次性LQTSのなかには、*KCNQ1*や*KCNH2* (HERG), *SCN5A*の遺伝子に変異を認める症例が報告されており、これらの症例は潜在型の先天性LQTSである可能性が示唆されている。

QT間隔は心拍数が上昇すると短縮し、低下すると延長する。しかし時に徐脈や心室期外収縮などによってRR間隔が延長すると、著明なQT延長をきたしTdPが発生する症例がある。このような徐脈によって正常範囲を超えてQTが延長するものを、徐脈依存性QT延長症候群と呼び、TdPの原因となる。従って、洞不全症候群や房室ブロックなどの徐脈では、徐脈自体に加えQT延長

によるTdPも死因となる。

## 2 QT延長症候群の発生機序

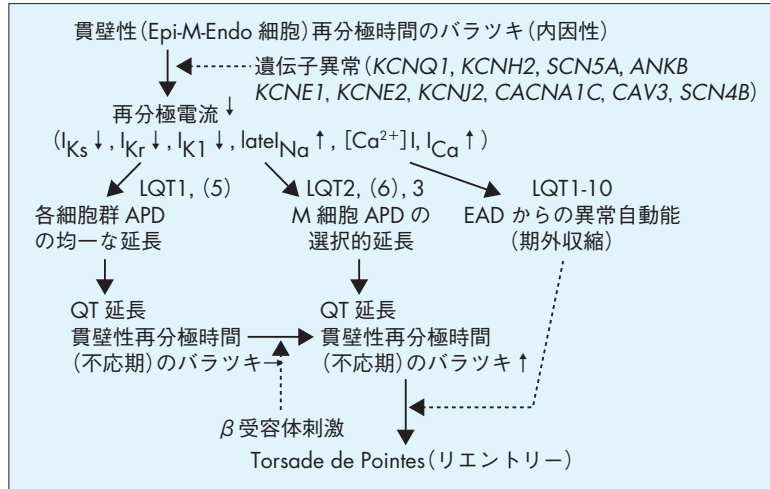
先天性LQTSでは、現在までに10個の遺伝子異常が報告されているが、その中の7つが比較的よく解明されている。いずれの遺伝子型でも、外向きK<sup>+</sup>電流が減少(LQT1, 2, 5, 6, 7), 内向きNa<sup>+</sup>電流が増加(LQT3, 9, 10), または内向きCa<sup>2+</sup>電流が増加(LQT4, 8)することにより活動電位持続時間(APD)が延長し、共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する。

Monophasic action potential (MAP) 記録を用いた臨床研究により、QT時間の延長はMAP持続時間(MAPD)の延長によることが証明された。また、イソプロテレノールやエピネフリンなどのカテコラミン点滴静注により早期後脱分極(early afterdepolarization: EAD)様のhumpが記録され、TdP第1拍目の心室期外収縮の機序として、EADからの撃発活動が関与することが直接的に証明されている。

一方、カテコラミン投与により心室筋各部位のMAPDのバラツキ(spacial dispersion of repolarization: SDR)も増大し、TdPの維持にはSDRの増大によるリエントリーも重要と考えられる。その後、動脈灌流左室心筋切片を用いた薬理的LQTSモデルにより、先天性LQTS患者におけるTdPの細胞学的成因がさらに明らかとなった。LQT1, LQT2, LQT3の各モデルでは、しばしば心室期外収縮(単発または連発)の2段脈に引き続いてTdPが誘発される。自然発生のTdPを認めない場合でも、action potential duration (APD)が最短のEpi細胞からの単発期外刺激により容易にTdPが誘発される。一方、TdPの引き金となる心室期外収縮は、比較的QRS幅が狭く、心内膜細胞側からのペーシング波形と同じ極性を示すことから、M細胞またはEndo側のプルキンエ細胞を起源とするEADからの撃発活動が機序と考えられる場合もある。いずれのLQTSモデルでも、M細胞のAPDの相対的な延長によりTDRが増大しており、TdPの2発目以降の機序には、心室筋各部位のSDRの増大に加えて、貫壁性のTDRの増大を基質とするリエントリーも重要であると考えられる。図1に臨床的および実験的検討により考えられる先天性LQTSのQT延長およびTdPの発生機序を示す。



図1 先天性LQTSのQT延長およびTdPの発生機序



### 3 Brugada 症候群の概論

#### 1 Brugada 症候群の疫学

Miyasakaらは、守口市の40歳以上の健診で、右脚ブロックで0.1mV以上のST上昇を呈する人は全体で0.70%、男性では2.14%に達すると報告している。Atarashiらは右脚ブロックと、0.1mV以上のcoved型ST上昇を呈した人の比率は0.16%であり、その全員が男性であったと報告している。一方、小児、または学童における本症候群の頻度は、成人に比べ著明に少ない。戸兵らは小中学生で0.1mV以上のcoved型ST上昇が0.01%に見られたとし、Yamakawaらは右脚ブロックを伴う0.1mV以

上のcoved型またはsaddleback型のST上昇が、6才～15才の0.054%に認められ、その91%が男児であったと報告している。

#### 2 Brugada 症候群の臨床的特徴 (表2)

欧米の報告では全症例の72～76%を男性が占め、45才未満での突然死の家族歴は全体の22～55%の症例に、特に無症候性では50～70%に認められると報告されている。しかしながらこれら家族歴や性比率は登録の手法により大きく異なる。無症候性の多くを有症候性の家系から抽出した欧米の研究でこれらの比率が高いが、主として孤発例が集積された本邦の登録調査(循環器病委託研究)では男性の比率が94%と多く、突然死の家族歴を有する例も16%にとどまっていた。表2に日本と欧米

表2 日本と欧米のBrugada症候群の特徴の違い

	循環器病委託研究		Brugada*		Priori**	
	有症候	無症候	有症候	無症候	有症候	無症候
総数(例)	144	268	144	190	48	152
男女比	139/5	251/17	120/24	135/55	152/48	
平均年齢(才)	51.2	53.4			41	
突然死(家族歴)	19%	15%	34%	72%	29%	
初発年齢(才)	33	46			33	
夜間発症率	66%					
心室性不整脈出現率	51%					
心房細動出現率	29%	12%				
薬剤負荷陽性率	53% (50/96)	63% (97/154)			41.50%	
VF誘発率(EPS)	71% (87/123)	52% (65/125)	73%	33%		
VF/VT誘発率(EPS)	81%	62%			65%	68%
SAECG陽性率	70% (66/95)	63% (89/141)				
VSA誘発率	22% (15/67)	18% (7/38)				

VF：心室細動，VT：多形性心室頻拍，EPS：電気生理検査，SAECG：加算平均心電図，VSA：冠攣縮

\*Brugada J, et al. Circulation 2003；108 (25)：3092-3096より改変

\*\*Priori S, et al. Circulation 2002；105 (11)：1342-1347より改変

のBrugada症候群の特徴の違いを示す。

心室細動は安静時または夜間睡眠中に生じやすい。委託研究では夜間（20時から8時）発症例が66%を占め、その51%で急性期に心室期外収縮が認められた。また心室細動（VF）の他に心房細動（AF）も合併しやすく、有症候性で29%、無症候性で12%にAFが認められ、そのほとんどが発作性AFであった。さらに冠攣縮性狭心症や神経調節性失神も合併しやすいことが知られており、委託研究では冠攣縮性狭心症がアセチルコリンまたはエルゴメトリンで20%前後の症例に誘発されていた。

本症候群ではビルジカニド、フレカイニド、アジマリン等のNa<sup>+</sup>チャンネル遮断薬投与後に60~90%の例でSTが上昇し、一部の例では心室性不整脈や交代性T波が出現することが知られている。一方、運動負荷中やイソプロテレンール投与中にはST上昇が改善（正常化）するが、負荷後や投与後には再上昇する。また60~80%の症例で加算平均心電図が陽性となる。電気生理検査（EPS）では2連発または3連発の心室早期期外刺激で50~80%の例にVFや多形性VTが誘発され、その誘発率は無症候性よりも有症候性で有意に高いとされている。委託研究においても、VF誘発率は有症候性が無症候性に比べ有意に高かった（71% vs 52%）。

### 3 Brugada症候群の予後

これまでの欧米の登録研究では、有症候性の予後は悪く、VF/心蘇生群では17.4%/年、失神群では6.2%/年の頻度で、重篤な心事故を発症する。本邦の報告でもVF/心蘇生群の再発率は同様に高い。一方、無症候性の発症率に関しては、欧米の報告でも0.6~3.7%/年の頻度と施設により違いがある。本邦では、無症候性では0.5%前後と報告されている。

無症候性患者の発症予測の指標の検討では、安静時にtype 1心電図が記録される例、男性、EPSでのVF誘発例、突然死家族歴などが心事故の有意な予測因子として知られている。特にBrugadaらは、EPSでVF/持続性VTが誘発される無症候性の心事故発生率は5%/年と高く、自然のST上昇があれば7%/年、さらに失神を伴えば14%になると報告している。一方、PrioriらはVF/多形性VT誘発は必ずしも有用な予測指標ではないとし、臨床症状と不整脈誘発性は無関係と報告している。また自然のtype 1 ST上昇がなく、薬剤ではじめてtype 1に移行する例の予後は良好であり、SCN5A遺伝子の変異があっても薬剤負荷でtype 1に移行しない例は予後が良好と報告されている。

## 4 Brugada症候群の発生機序

### 1 Brugada症候群の遺伝子異常

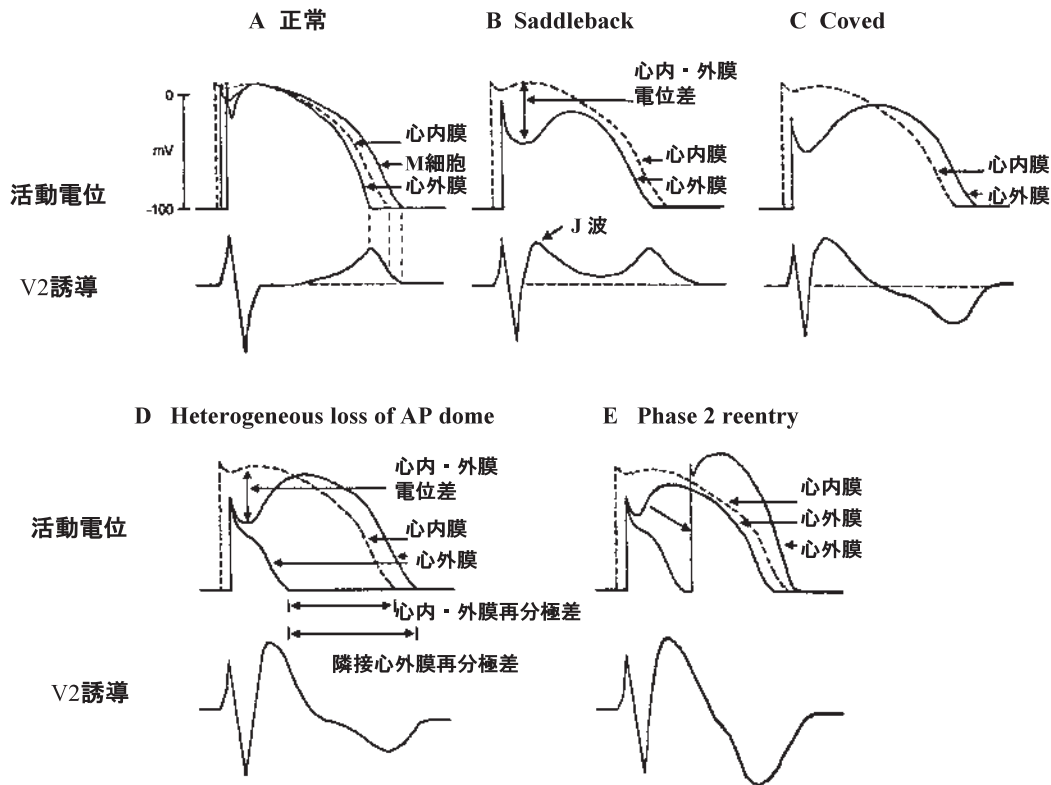
Brugada症候群のなかには家族性の発症も少なくない。1998年に、ヒト心筋Na<sup>+</sup>チャンネル $\alpha$ サブユニットをコードするSCN5Aの変異が報告された。しかし、SCN5Aの変異が同定されるのはBrugada患者の18~30%である。同定されたSCN5Aの変異遺伝子を用いた発現実験・機能解析によれば、Na<sup>+</sup>チャンネル機能異常には、Na<sup>+</sup>チャンネルの機能欠損、Na<sup>+</sup>チャンネルゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常（trafficking defect）などが報告されているが、共通する機能異常はNa<sup>+</sup>電流の減少（loss of function）である。

Na<sup>+</sup>電流のloss of functionとBrugada症候群の特徴的な心電図波形やVF発生との関連については、現時点ではAntzelevitchらの犬の動脈灌流右室心筋切片を用いた実験的Brugada症候群による右室心筋細胞の貫壁性電位勾配での説明が最も有力視されている。

### 2 特徴的心電図を呈する機序（図2）

心外膜細胞と心内膜細胞の活動電位波形を比較すると、脱分極は心内膜側細胞で早期に生じ、再分極は心外膜側が早期に終了する。したがって、活動電位持続時間（APD）は心内膜側細胞で延長している。さらに活動電位第1相のnotch形成に違いがある。心外膜細胞では第1相にnotchを認めるのに対して、心内膜細胞ではnotchを認めない。ヒトを含めた多くの動物で、このnotch形成には一過性外向きK<sup>+</sup>電流（I<sub>to</sub>）が直接的に関係する。I<sub>to</sub>は同じ心外膜細胞でも、左室に比べて右室とくに右室流出路で豊富である。また、notch形成には、第0相脱分極に関与するNa<sup>+</sup>電流やnotchに引き続くdomeの形成に関与するL型Ca<sup>2+</sup>電流も間接的に影響する。I<sub>to</sub>や他の外向きK<sup>+</sup>電流である遅延整流K<sup>+</sup>電流（I<sub>K</sub>）、ATP感受性K<sup>+</sup>電流などの増加、あるいは内向き電流（Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>）が減少した場合には、心外膜側細胞のnotchがさらに深くなり、引き続くdome形成に影響を及ぼす。心内膜側の細胞ではこのような変化は起こらない。したがって、正常状態の右側胸部誘導ではST部分はほぼ基線に記録される（図2-A）が、心臓の活動電位の立ち上がり（脱分極）に大きく関与するNa<sup>+</sup>電流の抑制（loss of function）があると、I<sub>to</sub>と拮抗することができないため心外膜側細胞のnotchが深くなる。その結果、心外膜側細胞でいわゆるspike and domeの形状が顕著となる。こ

図2 Brugada症候群において推定される心電図変化の機序



Antzelevitch C. J Cardiovasc Electrophysiol. Feb 2001 ; 12 (2) : 268-272. より改変

の際、電位勾配によりSTの上昇（J波）が認められるが、心外膜側細胞のAPD延長が軽度で、心内膜側細胞のAPDより短いままであれば、saddle back型ST上昇となる（図2-B）。さらに、内向き電流が減少すると notch 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細胞で活動電位の再分極が心内膜側より遅れる。この結果、上に凸のST上昇に続いてT波の終末部は陰性化する（図2-C）。この形状がBrugada症候群に特徴とされるcoved型ST上昇である。Notchがさらに深くなり、Ca<sup>2+</sup>電流の流入が不活化されるとdomeが消失する（loss of dome）。これらのdomeの遅延や消失は心外膜細胞間でも不均一に生じるため、心外膜間細胞間でdomeが消失する細胞と保たれる細胞が近接すると、細胞間で再分極時間の大きなばらつきが生じ（図2-D）、phase 2 reentryが生じる（図2-E）。

### Ⅲ 先天性QT延長症候群の診断

#### 1 心電図診断

QT延長症候群の診断は、心電図所見、家族歴、既往歴、現症の組み合わせによってなされ、Schwartzらによって作成された診断基準（表3）が用いられることが多い。

表のポイントからわかるように、心電図診断としてQTc値、torsade de pointes (TdP)、T-wave alternans、3誘導以上でのnotched T waveが診断上重要になる。TdPは失神と同一の意味を持ち、T-wave alternansはTdPや失神を伴う時に出現しやすく、またnotched T waveの存在も重要な診断基準となる。他にQT dispersionの増大もLQTSの診断的補助になる。したがって安静時心電図以外に、QT間隔の増大、QT dispersionの増大、T波の変化を誘発する目的で運動負荷、顔面冷水負荷、24時間心電図、薬物負荷などが施行される。特に薬物負荷はQT延長症候群患者の分類と健常者との区別ができる有

表3 QT延長症候群の診断基準

	points
1. 心電図所見	
A. Bazett法補正によるQT間隔	
$\geq 0.48\text{sec}^{1/2}$	3
$0.46\text{-}0.47\text{sec}^{1/2}$	2
$0.45\text{sec}^{1/2}$ (男子)	1
B. torsade de pointes*	2
C. 交代性T波	1
D. 3誘導以上での notched T波	1
E. 年齢不相応の徐脈	0.5
2. 臨床症状	
A. 失神*	
ストレス時	2
非ストレス時	1
B. 先天性聾	0.5
3. 家族歴	
A. definite LQTSの家族歴	1
B. 30歳未満の突然死	0.5

算定法(診断法):  $\geq 4$ ポイント: high probability (or definite), 2-3ポイント: intermediate probability,  $\leq 1$ ポイント: low probability

\*: torsade de pointesと失神は同時に算定してはいけない

\* Schwartz PJ et al. Circulation. 1993; 88(2): 782-784. より改変

用な方法と考えられるが、健常女性でも変化することがあるので注意が必要である。

### 1 補正QT時間値 (QTc値)

一般的にQT間隔を先行するRR間隔の二乗根で割るBazettの補正【(QT間隔)/(RR間隔)<sup>1/2</sup>】が用いられる。しかし、BazettのQT間隔補正は高心拍数帯のQT間隔を過剰補正することがわかっており、心拍数が高い小児には別の補正式も必要である。心拍数が高い場合、あるいは心拍数が異なるQT時間を比較する場合、QT間隔を先行するRR間隔の三乗根で割るFridericiaの補正が妥当と考えられている。

### 2 Torsade de pointes

QRSの極性と振幅が心拍ごとに変化して等電位線を軸にしてねじれるような特徴的な波形を呈する心室頻拍をいう。QT時間が延長している時に出現する。失神は一時的な、自然に回復したTdPによるものと考えられている。しかし、TdPから心室細動に増悪すると心臓突然死につながる。

### 3 T-wave alternans

体表面心電図で、T波が1心拍ごとに変化するものという。T-wave alternansが存在するときは心室頻拍を起こしやすく、予後が悪い。T-wave alternansはQT延長症候群だけでなく、虚血性心臓病などでも出現する。

### 4 Notched T wave in 3 leads

Bifid T waveともいう。陽性T波のピーク部の直前(上降脚)あるいは直後(下降脚)に切れ込みがあるT波をいう。反対に、陽性T波のピーク部の直前(上降脚)あるいは直後(下降脚)に突然の隆起部があるT波という定義をしてある論文もある。通常、3誘導以上に認めた場合に陽性とする。Notched T waveがある場合、予後が悪い。

### 5 年齢不相応の徐脈 (low heart rate for age)

この項目は小児だけの診断基準になる。Romano-Ward症候群患児と健常児との間で心拍数に有意差があるのは新生児期から3歳までとなっている。

## 2 負荷テスト (運動負荷, 薬物負荷, など)

### 1 運動負荷

運動による失神、突然死を予測する上で、運動負荷試験は有用である。LQT1では、運動によりQTは延長するが、LQT2では延長するという報告としないという報告がある。陽性(QT延長と正常の鑑別の基準)としては、安静時と運動時のQTcの延長度( $\Delta\text{QTc} > 85\text{msec}^{1/2}$ )などが報告されている。表4に運動負荷テストの適応を示す。

### 2 カテコラミン負荷 (isoproterenol, epinephrine)

運動負荷と同様カテコラミン負荷試験も診断に有用な症例がある。運動負荷が困難な症例でも負荷を行える利点がある。表5に適応のクラス別を示す。

表4 運動負荷テストの適応

クラス I
1. QT延長症候群が疑われるが、安静時心電図がQTc $\leq 440\text{msec}$ でQT延長症候群かどうかの診断が困難な症例
2. 安静時心電図でQT延長を認め、運動に対する反応により治療方針を決定する必要がある症例
3. 運動中の原因不明の失神を認める症例
クラス II a
1. 原因不明の失神をみとめるが、運動との因果関係が不明な症例
2. LQT1かLQT2かの鑑別を要する症例
クラス II b
明らかなQT延長症候群の診断がついている症例



表5 カテコラミン負荷の適応

## クラス II b

1. QT延長症候群が疑われるが、安静時心電図がQTc ≤ 440msecでQT延長症候群かどうかの診断が困難でかつ運動負荷が困難な症例
2. 安静時心電図でQT延長を認め、カテコラミンに対する反応により治療方針を決定する必要がある症例

## 3 ホルター心電図

先天性QT延長症候群では、QT時間が延長（≥440～460 msec）していることがその診断の根拠になる。しかし、12誘導心電図においてその延長が明らかでない患者では、その診断に苦慮するときがある。このような場合は、ホルター心電図を用いてQT時間あるいはT波の変化を解析することで診断率が向上することが示されている。ホルター心電図で計測された再分極の空間的異常を反映するQT dispersionあるいは貫壁性異常を反映するT peak-endもQT延長症候群の診断に有用であることが示されている。ホルター心電図上のRR間隔の変動、すなわち心拍変動（HRV）を解析し、交感神経活動の亢進とTdP発現とに関連性があることを評価した報告もある。先天性QT延長症候群の遺伝子異常の型の鑑別において、ホルター心電図によるQT時間やT波あるいは心拍変動の解析が有用であるとする報告が多いなかで、これらのホルター心電図指標が有用でないとする報告もある。

先天性QT延長症候群では電図上で肉眼的に識別可能なT-wave alternansがみられることが知られており、診断基準の一つに入られている。このT-wave alternansの有無をホルター心電図で解析した報告が幾つかあり、TdP発現のリスクの高い患者ほどその傾向が強いといえる。しかし、ホルター心電図で計測されたTWAは、先天性QT延長症候群の遺伝子異常の型の診断には有用でないとする報告が出されている。

## 4 臨床電気生理検査

## 1 TdPの発生機序

臨床例においてもカテテル電極押し付け法による单相性活動電位（monophasic action potential：MAP）により、先天性、二次性ともにQT時間の延長に一致してMAPの延長やEADが記録されることから、撃発活動による発生機序が考えられている。発症時にshort-long-

shortの先行周期により生じやすいこともEADの関与を示唆する所見である。

## 2 電気生理学的特徴

先天性QT延長症候群では洞性徐脈を示し、洞房伝導時間も延長している例が少なくない。房室伝導は正常であるが、心室筋の不応期の延長により、2:1房室ブロックがみられる例がある。実験と異なりプログラム刺激（PES）によるTdPの誘発がみられることは稀である。これは、APDの比較的長い心内膜側からの刺激であるためと考えられている。誘発がみられた例では、心室頻回刺激後のR-R間隔延長に伴い、あるいはshort-long-shortのPESにより誘発されている。したがって、現時点では先天性QT延長症候群におけるPESの有用性は少ないと考えられる。

MAP記録では、カテコラミン負荷後にQT延長やT波終末部の増高に伴い、EADがしばしば記録され、EADに及ぼす薬剤の有効性が検討されている。表6に臨床電気生理検査の適応のクラス別を示す。

## 5 遺伝子診断

1995年に先天性QT延長症候群（LQTS）患者で最初の原因遺伝子が同定されて以来、常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群では7つの染色体上に10個の遺伝子型が報告されている。いずれの遺伝子型でも、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少（loss of function）するか、または内向き電流が増加（gain of function）することにより活動電位持続時間（APD）が延長し、共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する。LQT1とLQT5の原因遺伝子であるKCNQ1（ $\alpha$ サブユニット）とKCNE1（ $\beta$ サブユニット）、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子であるKCNH2（ $\alpha$ サブユ

表6 臨床電気生理検査の適応

クラス I	なし
クラス II $\alpha$	1. 原因不明の失神があり、QT延長を伴う患者
クラス II b	1. 心停止蘇生例、または心室細動が臨床的に確認されている例（エビデンスレベルC） 2. Torsade de pointes（TdP）が確認されている例（エビデンスレベルB） 3. 突然死やTdPによる失神の家族歴があり、心電図上QT延長が確認されている例（エビデンスレベルC）。
クラス III	1. QT延長の原因、誘因が明らかであり、それらの除去、是正後にQT時間が正常化する、家族歴のない例（エビデンスレベルC）。

ニット）と *KCNE2*（ $\beta$ サブユニット）は、それぞれ複合体を形成して遅延整流 $K^+$ 電流（ $I_{Kr}$ ）の活性化の遅い成分（ $I_{Ks}$ ）および速い成分（ $I_{Kr}$ ）の機能を示し、これらの遺伝子変異により  $I_{Ks}$  または  $I_{Kr}$  の減少をきたす。LQT3の原因遺伝子である *SCN5A* は心筋タイプ  $Na^+$  チャネル遺伝子であり、その異常により活動電位プラトー相で流れる *late Na<sup>+</sup>* 電流（ $I_{Na}$ ）が増強する。

先天性LQTSの遺伝子診断率は世界的にみても50～70%である。すなわち先天性LQTSと臨床診断がついた患者あるいは家族構成員の半数以上で遺伝子型が同定される。

遺伝子診断される患者の中における各遺伝子型の頻度は、Romano-Ward症候群のLQT1が40%、LQT2が30～40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める。このため、特に頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型（臨床的特徴）の関連が詳細に検討されている。これにより、遺伝子型特異的な心電図異常（T波形態）、torsade de pointes（心事故）の誘因、自然経過、予後、重症度の違いなどが明らかとなり、遺伝子型に基づいた患者の生活指導がすでに可能となっている。また、初期の臨床的検討や実験的LQTSモデルによる検討から、遺伝子型特異的な抗不整脈薬による薬物治療、ペースメーカや植込み型除細動器などの非薬物治療も実践されつつある。さらにLQT1とLQT2については、原因遺伝子である *KCNQ1*、*KCNH2* 上の変異部位の違いによる重症度やQT時間の違いも報告されており、遺伝子型に留まらず、遺伝子変異部位別の患者管理や治療の可能性も示唆されている。

なお、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングにおける諸問題に関しては、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004-2005年度合同研究班報告）の“心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン”に従って行うことが重要である。

## IV 先天性QT延長症候群の治療

先天性QT延長症候群の治療は、QT延長に伴って生じる多形性心室頻拍のtorsade de pointes（TdP）発症時の治療（急性期治療）とTdPおよびこれによる心停止、突然死予防のための治療（予防治療）に分けられる。

TdPは自然停止する場合と持続して心室細動に移行する場合がある。心室細動に移行すれば、ただちに電氣的

除細動が必要となる。TdPの停止と急性再発予防には硫酸マグネシウムの静注が有効である。徐脈がTdP発症を助長すれば一時的ペースングで心拍数を増加させる。再発予防の基本は $\beta$ 遮断薬であるが、徐脈の増悪が予測されれば一時的ペースングを併用する。薬剤誘発性QT延長症候群に伴うTdPの抑制にはイソプロテレノールによる心拍数の増加が有効であるが、先天性QT延長症候群においてはTdP発生を助長するため避けるべきである。症例によっては抗不整脈薬（リドカインおよびメキシレチン）がTdP停止に有効なこともある。なお低 $K^+$ 血症はTdP発症を助長するので是正する。

## 1 薬物治療

### 1 $\beta$ 遮断薬

QT延長症候群は運動やストレスが原因で失神が誘発されるものが大部分である。このような場合の第一選択薬が $\beta$ 遮断薬である。ただし、LQT3など $\beta$ 遮断薬が効果の薄い例もあることに注意が必要である。表7に $\beta$ 遮断薬投与の適応のクラス別を示す。

### 2 ベラパミル

$Ca^{2+}$ 拮抗薬の使用例は多くない。しかしLQT8（Timothy症候群）や、EADが心室性不整脈に関与していることが疑われる例で、使用されることが考えられる。

### 3 カリウム

QT延長症候群の多くが $I_{Ks}$ 、 $I_{Kr}$ などの $K^+$ チャネルの異常で発症する。このため低 $K^+$ 血症はQT延長を悪化させる。

### 4 ニコランジル

$K^+$ と同様、有効な症例の報告があるが、エビデンスは少ない。

表7  $\beta$ 遮断薬投与の適応

クラス I 失神の既往のあるQT延長症候群、特にLQT1、LQT2 クラス II a 症状はないが、QT延長を認め、①先天性聾、②新生児、もしくは乳児期、③兄弟姉妹の突然死の既往、④家族もしくは本人の不安、もしくは治療に対する強い希望がある場合 クラス II b 症状がなく、①先天性聾、②兄弟姉妹の突然死の既往などを認めないもの。
---

## 5 Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬（メキシレチン）

SCN5Aの機能亢進で発症するLQT3では有効である。適応と考えられているのは、1) LQT3と診断のついた失神歴のあるQT延長症候群、2) β遮断薬単独で効果のないQT延長症候群。

## 6 硫酸マグネシウム

Torsade de Pointes（TdP）の急性期治療として有効である。

## 2 非薬物治療

QT延長症候群に対する非薬物治療には植込み型除細動器（ICD）治療、ペースメーカー治療、左側交感神経節切除術がある。これらの治療法は、発作誘引となる運動制限やQT延長をもたらす薬物使用の制限など日常生活の注意点を守り、さらに薬物治療を十分行った上でも致命的発作がコントロールできない可能性が高い場合に選択される。

## 1 植込み型除細動器（ICD）

表8にICD植え込みの適応のクラス別を示す。

## 2 ペースメーカー植え込み

β遮断薬の投与によりTdPは抑制されたが徐脈となり、徐脈による症状が出現した場合は、ペースメーカー植

表8 先天性QT延長症候群におけるICDの植え込みの適応

クラス I :	心室細動または心停止の既往を有する患者（エビデンスレベルA）					
クラス II <sup>注1</sup> :	①Torsade de pointes（TdP）または失神の有無、②家族の突然死の有無、③β遮断薬に対する治療抵抗性、の3つから以下の表に示すようにII a、II bに分類する。					
TdP・失神の既往	+	+	-	+	+	-
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+
β遮断薬 <sup>注2</sup>	無効	無効	無効	有効	有効	有効
	II a	II a <sup>注3</sup>	II a	II a	II b	II b

注1 クラスIIの項では、TdP・失神の既往の有無・突然死の家族歴の有無・β遮断薬の有効性の有無の3つを同等の重みとして、2つ以上の場合をII a、1つの場合はII bに分類した

注2 β遮断薬の有効性は症状と負荷によるQT延長の程度で判断する。LQT3と診断された場合は、β遮断薬は無効とする

注3 不整脈の非薬物治療のガイドライン（2006年改訂版）ではII bに分類している

表9 左心臓交感神経節切除術の適応

クラス I
なし
クラス II b
1. ICD装着後にβ遮断薬治療にかかわらず頻回作動を認める
2. β遮断薬による治療にかかわらずtorsade de pointesによる失神を認める（エビデンスレベルB）

え込み適応となる。一方、徐脈が増悪因子となりTdPによる失神を認める症例も以前はペースメーカーが植え込まれたが、最近ではペースメーカーの代わりにICDを植え込むようになった。

## 3 左心臓交感神経節切除術

本邦ではほとんど行われていない手術であるが、欧州からは薬剤抵抗性の患者に施行したよい結果が報告されている。表9に適応のクラス別を示す。

## V 二次性QT延長症候群の診断と治療

### 1 薬剤性QT延長症候群

薬剤投与後にQT時間が過度に延長し、それに起因するtorsades de pointes（TdP）が生じることで診断される。QT延長の原因となった薬剤（抗不整脈薬、抗生物質、向精神薬、抗アレルギー薬など、表1）を中止し、薬剤やペースメーカーにより治療する。またQT延長の誘引となる低K<sup>+</sup>血症、徐脈など増悪因子に注意する。

### 1 診断

Bazettによる補正QT時間（QTc）が薬剤投与後に25%以上延長するか、0.50 sec<sup>1/2</sup>以上となる場合に異常QT延長ありと診断される。

### 2 治療

発作急性期（QT延長に伴うtorsades de pointesを認める場合）

- 1) QT延長の原因となった薬剤を中止する。（エビデンスA）
- 2) 硫酸マグネシウム静注  
硫酸マグネシウム2gを数分で静注する。さらに状態により2から20mg/分で持続静注する。（エビデンスB）



- 3) ペーシング  
頻度100/分で心房または心室ペーシングを行う（房室伝導が不良であれば心室刺激）。（エビデンスB）
- 4) イソプロテレノール  
点滴投与で心拍数100/分を目標に投与量を調節する。基本的には心室ペーシングまでのつなぎである。（エビデンスB）
- 5) カリウム点滴静注  
カリウムが正常範囲でも4.5から5mmol/Lを目標に点滴投与する。（エビデンスC）
- 6) リドカイン静注  
通常50から100mgを数分で静注した後、維持点滴を行う。

## 2 徐脈依存性QT延長症候群

徐脈依存性QT延長症候群はQT延長症候群に伴うTdPの後天的原因として代表的疾患であり、房室ブロックや洞不全症候群による著明な徐脈により惹起される。

### 1 機序・病態

完全房室ブロック、洞不全症候群などによる顕著な徐脈により、徐脈依存性にNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ポンプの活動性が抑制され、更に遅延整流K<sup>+</sup>チャンネルの脱活性化により活動電位は延長して、QT間隔の延長をきたし、早期後脱分極（EAD）を形成し、torsade de pointes型の心室頻拍（TdP）が発現する。しかし、著明な徐脈による反応は個体差があり、QT延長およびTdPをきたす例において過剰反応を示すと考えられている。また、Vaughan-Williams分類ⅠA群やⅢ群投与後に発現するTdPにおいても、しばしば徐脈が増悪因子となる。

QTc間隔が550 msec<sup>1/2</sup>以上となった場合、TdPは発現しやすい。またTdP発生直前にはT波形の異常が顕著になり、long-shortのsequenceを呈することが多い。

### 2 治療

徐脈依存性の再分極異常であるため、心拍数を増加させ、早急に徐脈を改善させることが必要である。薬物治療として、迷走神経緊張に伴う徐脈の場合はアトロピンやイソプロテレノール投与が有効性を示すことがある。しかし、交感神経作動薬はEADの形成を引き起こすため、投与後には心拍数増加の程度とQT間隔およびT波形を注意深く観察すべきである。一般に、原因疾患として高度房室ブロックの頻度が高いため、ペースメーカ植込み術が適応となる。房室ブロックを伴う本疾患群では、

ペースメーカの心拍数を60/分以下に設定するとQT間隔の延長をきたし、TdP発生のリスクが高くなるため、70/分以上にすることが推奨される。徐脈依存性QT延長症候群に伴うTdPはペースメーカ治療により予防されるため、通常、ICDは選択されない。

## 3 薬剤性、徐脈性以外の二次性QT延長症候群

二次性QT延長症候群の原因として多いのは抗不整脈薬や抗精神薬をはじめとする薬剤と、房室ブロックなどの徐脈性不整脈に伴う場合である。これ以外のQT間隔延長をきたす原因は表1の通りであり、主なものとして急性心筋梗塞、低カリウム血症などの電解質異常、中枢神経疾患などが上げられる。

原疾患の治療を優先するが、TdPを生じたときには、①心臓ペーシングで心拍数を上昇させてQT間隔の短縮をはかる、②硫酸マグネシウム（マグネゾール注2g）をゆっくり静注する。

## VI Brugada症候群の診断

### 1 心電図診断

Wildeらによる2002年のconsensus reportではV1-V3誘導のJ点が2 mm以上を示すST上昇において、type1はST上昇波形がcoved型を示す場合、type 2とtype 3はsaddle back型を呈し、それぞれSTの終末部が1 mm以上あるいは1 mm未満の上昇を示す場合としている。さらに、2005年のconsensus conferenceの報告では、type 3はST上昇波形がcoved型かsaddle back型のどちらかを示す場合としている。

Brugada症候群の診断に関しては、type 1の心電図（薬剤投与後の場合も含む）が右胸部誘導の一つ以上に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才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学的検査によって誘発される、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、としている。心電図がtype 2と3の場合は、薬物で典型的なtype 1になった症例のみ上記の診断基準に当てはめている。本邦では、失神などの症状や心室細



動・心室頻拍が認められた場合を有症候性 Brugada 症候群、特徴的な心電図を有するが発作を起こしていない場合は無症候性 Brugada 症候群に分類する事が多い。type 2と3でも、一肋間上で典型的な type 1 の Brugada 型心電図を有する症例があり、一肋間上での記録法は潜在的な Brugada 症候群の検出と、ハイリスク群の識別に有用とされている。

## 2 負荷テスト

薬物負荷には Vaugahn Williams 分類 IA 群および IC 群の Na<sup>+</sup>チャンネル遮断薬が用いられ、症状の有無により診断的アプローチは異なるが、薬物負荷後に ST 上昇の程度や波形変化が増強し、coved 型の ST 上昇 (J 点が 0.2mV 以上) に移行した場合に陽性と判定される。代表的薬剤として、ピルジカイニド (1mg/Kg を 10 分で静注)、フレカイニド (2mg/Kg を 10 分で静注)、プロカインアミド (10mg/Kg を 10 分で静注) などが用いられる。

## 3 加算平均心電図

有症候性あるいは不整脈イベントを経験した Brugada 症候群患者の多くで、加算平均心電図 (SAECG) において心室遅延電位 (LP) が検出される。LP の存在は電気生理学的誘発性に関連することが示されており、右室流出路における伝導遅延がその原因である。LP の検出率は Brugada 型心電図の波形によって異なり、自然変動することも知られている。

## 4 臨床電気生理検査

Brugada 症候群における臨床電気生理検査は、1) 電気刺激による発作の誘発、2) 発生機序を検討する、3) 他の電氣的な異常の有無を検討する、を目的で行われる。しかし、実際は、ほとんど 1) の目的で施行される。表 10 に臨床電気生理検査の適応のクラス別をしめす。

## 5 遺伝子診断

1998 年、Brugada 症候群の数家系に膜電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネル  $\alpha$  サブユニット (SCN5A) の変異が同定されて以来、現在までに 100 種以上の変異が報告されている。SCN5A はすでに 3 型先天性 QT 延長症候群 (LQT3) の原因遺伝子であることが判明していたが、その後さらに、進行性心臓ブロック (PCCD)、洞不全症候群などにも

変異が報告され、これらの疾患は臨床像もオーバーラップを有する「心筋 Na<sup>+</sup>チャンネル病」と総称される。Brugada 症候群患者のうち SCN5A 変異が同定されるのは約 20% にすぎず、また同一家系内の遺伝子キャリアには Brugada 症候群の臨床像を呈さないものもある (低浸透率)。

Brugada 症候群のうち SCN5A 変異キャリアに特徴的な心電図所見として PQ 時間と HV 時間の延長などがあげられているが、不整脈やその他の臨床上的特徴についてはまだ十分なデータがない。したがって、Brugada 症候群の遺伝子解析の診断的意義は大きい、リスク階層化を含む臨床的意義については、少なくとも現時点では限定的であるといわざるをえない。

一方、日本人全体の 0.1~0.2% に認められる無症候性 Brugada 症候群 (または Brugada 型心電図) は、有症候性群に比較して一般に予後が良好であるが、その中から不整脈死の高リスク症例を見出して突然死を予防することは重要な課題である。しかし、無症候性 Brugada 症候群の SCN5A 変異頻度に関する十分なデータはまだなく、また SCN5A プロモータの遺伝子多型やその他の遺伝子の関与も考えられ、今後の研究が期待される。

なお、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングにおける諸

表 10 臨床電気生理検査の適応

### クラス I

1. coved 型 Brugada 心電図 (薬剤負荷後を含む) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されていないが、失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状を有す。
2. coved 型 Brugada 心電図 (薬剤負荷後を含む) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されてなく、また失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状はないが、若年~中年者の突然死の家族歴がある。

### クラス II a

1. saddle back 型 Brugada 心電図を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されていないが、失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状を有す。
2. saddle back 型 Brugada 心電図を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍は確認されてなく、また失神・めまい・動悸などの不整脈を示唆する症状はないが、若年~中年者の突然死の家族歴がある。
3. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍が確認されているが、植え込み型除細動器の植え込みが困難な症例における電気生理学的薬効評価 (エビデンスレベル B)

### クラス II b

1. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍の記録、不整脈を示唆する症状、若年~中年者の突然死の家族歴、のいずれも認めない場合。
2. Brugada 心電図 (coved 型および saddle back 型) を呈する患者で、心室細動・多形性心室頻拍が確認されている。

問題に関しては、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004-2005年度合同研究班報告）の“心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン”に従って行うことが重要である。

## VII Brugada 症候群の治療

### 1 薬物治療

Brugada 症候群の突然死予防に有効な治療手段は植込み型除細動器（ICD）である。しかしすべての Brugada 症候群に ICD が直ちに植え込めるわけではなく、薬物治療が必要になる場合もある。また ICD 装着後の頻回作動例には薬物による発作予防が必要になる。

#### 1 急性期の心室細動 (electrical storm) の予防

イソプロテレノールを 0.01 μg/Kg/min から開始し、心電図変化を確認しながら投与量を調節する。（エビデンス C）

#### 2 慢性期の心室細動の予防

##### 1) キニジン

欧米からの報告では、発作予防のためには大量投与 1400mg/日が必要とされるが本邦での通常の投与量は 300 から 400mg/日である。（エビデンス C）

##### 2) シロスタゾール

フォスフォジエステラーゼ阻害薬で I<sub>Ca</sub> を増加し、頻脈により I<sub>to</sub> を減少させ発作を予防する。200mg/日の投与で発作が抑制できると報告されている。

##### 3) ベプリジル

Ca<sup>2+</sup>拮抗薬であるが I<sub>to</sub> と複数の K<sup>+</sup>チャネルを含むマルチチャネルブロッカーであり発作を予防する。通常 200mg/日の投与で有効である。

## 2 非薬物治療

Brugada 症候群は明らかな器質的心疾患を認めず、特徴的な心電図所見を有し、心室細動による心停止発作を認める症候群であり、現在のところ突然死予防に唯一の有効な治療法は植込み型除細動器（ICD）である。しかしながら、ブルガダ症候群として考えられる症例の中には、心停止発作蘇生例から無症候例まで多くのサブタイプを認め、全ての例に ICD 植え込みがなされるべきであるとは考えられない。現時点では病状を層別化し、致死的な心停止発作が生じる可能性の高い場合において ICD 植え込みが選択される。表 11 に ICD 植え込みの適応のクラス別を示す。

表 11 ICD 植え込み適応

クラス I							
1. 心停止・蘇生例							
2. 自然停止する心室細動・多形性心室頻拍が確認されている							
クラス II <sup>注1</sup>							
Brugada 型心電図 (coved 型) <sup>注2</sup> を有する例で、①失神の既往の有無、②突然死の家族歴の有無、③電気生理検査における心室細動の誘発の有無、の 3 つから以下の表に示すように II a、II b に分類する。							
失神	+	+	-	+	-	-	+
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+	-
VF 誘発される <sup>注3</sup>	+	+	+	-	+	-	-
	IIa	IIa	IIa	IIa	IIb	IIb	IIb

- 注1 クラス II の項では、失神の既往の有無・突然死の家族歴の有無・電気生理検査における心室細動の誘発の有無の 3 つを同等の重みとして、2 つ以上の場合を II a、1 つの場合は II b に分類した。一方、厚生省委託研究班 (Brugada 症候群) の結果は、突然死の家族歴の方が失神の有無よりも死亡率が高い結果が報告されている。
  - 注2 薬物負荷、一肋間上の心電図記録で認めた場合も含む。
  - 注3 誘発された心室細動時の症状により、失神の原因として心室細動が最も考えられる場合はクラス I にする。
- ◎不整脈の非薬物治療ガイドライン（2006年改訂版）では、クラス III として“Brugada 型心電図 (saddle back タイプ) を有するが、心室細動・失神の既往及び突然死の家族歴を認めず、電気生理検査によって心室頻拍および心室細動が誘発されない場合”が分類されている。