

総 説

Brugada 症候群とその取扱い

齋藤 憲¹⁾, 野村 昌弘²⁾

¹⁾ 徳島大学医学部保健学科機能系検査学講座

²⁾ 徳島大学医学部病態予防医学講座臓器病態治療医学分野

(平成15年9月8日受付)

(平成15年9月22日受理)

1. はじめに

Brugada 症候群は, 器質的心疾患のない例に発生する特発性心室細動¹⁾ (idiopathic ventricular fibrillation: IVF) の内, 非発作時の標準12誘導心電図で“ 右脚ブロック型波形と V₁誘導の持続性 ST 上昇 ” という特徴的な心電図所見を呈する病態であり, 1992年, ベルギーの Brugada 兄弟により提唱された比較的新しい不整脈症候群である²⁾。本症候群は, QT 延長症候群と同様に心臓突然死 (sudden cardiac death: SCD) の原因となるため, 臨床的に注目されているが, 同様の心電図所見は通常健康診断時にも見られる場合があり, その取扱いが問題となる。

2. Brugada 症候群に特徴的な心電図所見

Brugada らは, 突然死につながるような心室細動発作を繰り返すもののうち, 心電図上, 右脚ブロック型波形と V₁から V₂にかけて 1 mm (0.1mV) 以上の持続性 ST 上昇を示す症例を 8 例まとめて報告し, このような例がその後 Yan らにより, Brugada 症候群と命名されている³⁾。Brugada らが報告した 8 例の内, 6 例は男性で, 20~50歳代の青~壮年期の者が多い。全例, 器質的心疾患は認めず, QT 延長もなかった。

Brugada 症候群に伴う ST 上昇は V₁誘導に限局しているのが特徴で, 上凸型の ST 上昇から陰性 T 波に移行する coved type (coved: 弓形折り上げの (形容詞, 建築用語)) と, 自転車のサドルの形をした saddleback type の 2 つのタイプがある (図 1)。本症候群にみられる ST 上昇は, 異型狭心症の発作時などとは異なり持続性であるが, 恒久性ではなく, ST 上昇の程度やパターンは変動しやすい。特に心室細動発作前後には coved type の ST 上昇がみられることが多い⁴⁾。また, QRS 波と ST 区間の移行帯が不明瞭で両者が融合しているようにみえるのも本症候群の心電図所見の特徴である⁵⁾。

表 1 に, 諸家の報告による Brugada 症候

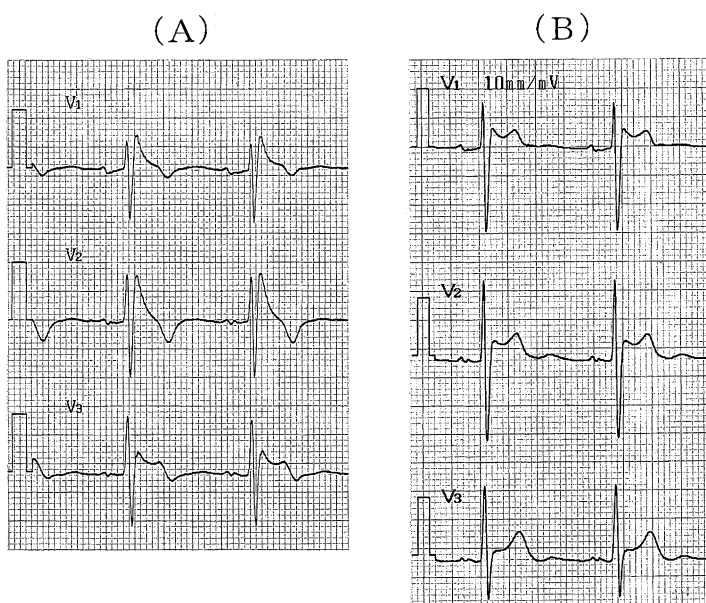


図 1. Brugada 型心電図 (V₁~V₃誘導)
 (A) coved type の ST 上昇 (59歳, 男性, 無症候例),
 (B) saddleback type の ST 上昇 (A と同一例の 1 年前の心電図。2 年前の心電図も B と同じパターンを示す)。本例の様に ST 上昇の程度やパターンが変動しやすいのは, Brugada 症候群に特徴的な心電図所見の一つである。

群の心電図基準を示す^{2,6-8}。ST 上昇は J 点 (QRS 波と ST-T 区間の移行部) で計測するものが多く, ST 上昇のパターンは coved type が本症候群に特徴的 (typical Brugada-type ECG) で, V₁誘導から V₃誘導まで全て saddleback type の心電図所見を呈する例は, 最近では Brugada 症候群の診断基準から外しているものもある。

我が国では, 中高年者を対象とした健康診断時に心電図検査を行う機会が多く, 失神発作や心室細動の既往のない例にも Brugada 症候群と同様の心電図所見を認める場合がある。このような例は Brugada 症候群のように高率に心室細動を起こすことはなく, 自覚症状を伴わない例に出現する ST 上昇を伴う右脚ブロック型波形は “Brugada 型心電図 (Brugada-type ECG)” と呼び, Brugada 症候群とは区別して取扱う。

3. Brugada 症候群の成因

1) 遺伝子異常

Brugada 症候群には遺伝素因があり, Alings らの集計 (総説) では, Brugada 症候群の約 22% に家族内発生がみられている⁹。Brugada 症候群の遺伝子解析では, 第 3 染色体短腕上 (3p21) にある心筋 Na チャネルの α サブユニットをコードする SCN5A 遺伝子の変異 (mutation) が報告されており¹⁰, Na 電流の低下 (loss of function) が ST 上昇の成因であると推測されている¹¹。しかし, SCN5A 遺伝子の変異が認められるのは Brugada 症候群の 15% 程度で¹², 第 3 染色体の他の領域 (3p22-25) の異常も報告されており, 本症候群における遺伝的多様性 (genetic heterogeneity) が指摘され

ている¹³。

Brugada 症候群の原因遺伝子の一つと考えられている SCN5A 遺伝子の変異が最初に報告されたのは先天性 QT 延長症候群 (LQT3) の症例である¹⁴。LQT3 では, Brugada 症候群とは別の部位の SCN5A の変異によってもたらされた Na チャネルの異常のため, 再分極相に Na チャネルが再開口し, 微量の Na イオンが心筋細胞内に流入すること (gain of function) が QT 延長の原因となると考えられており¹⁴, SCN5A 遺伝子のわずかな変異の違いが大きな臨床病態の変化をもたらす。さらに, 最近では, SCN5A 遺伝子の一つの同じコドン (codon: 遺伝暗号) の変異でありながら, 置換されるアミノ酸の違いにより (1795 番目のチロシンがシステイン, ヒスチジン, どちらに置換されるかにより), 臨床像が LQT3 か Brugada 症候群かになる 2 家系も報告されており¹⁵, 興味深い。

2) 自律神経異常

心室細動の発生など, 突然死の原因となる Brugada 症候群の不整脈発生には, 自律神経機能の異常が密接に関連している。Kasanuki らは, 心肺蘇生にて救命し得た 6 例の Brugada 症候群を対象として, 心室細動の発生と自律神経機能の関連性を検討している¹⁶。彼らの検討では, 心室細動 (失神発作) は多くの例で睡眠中や安静時に発生し, ホルター心電図による発作直前の心拍スペクトル解析では, 副交感神経機能の指標である高周波 (HF) 成分の急激な亢進が認められている。さらに薬物負荷などによる ST 区間の変化を検討すると, ST 上昇の程度は, 運動や β 刺激薬 (isoproterenol), アトロ

表 1. Brugada 症候群の心電図基準

報告者 (報告年)	QRS 波形 (V ₁)	ST 上昇度 (mV)	ST 上昇部位 (誘導)	ST 上昇の パターン
Brugada P., <i>et al.</i> (1992) ²⁾	RBBB 型	0.1	V ₁ to V ₂₋₃	Coved 型
Miyasaka Y., <i>et al.</i> (2001) ⁶⁾	rsR' or rsr' 型	0.1 (J 点)	V ₁ to V ₂ to V ₃	Coved 型 or Saddleback 型
Matsuo K., <i>et al.</i> (2001) ⁷⁾	terminal r' の存在	0.1 (J 点)	V ₁ (V ₂) が V ₂ (V ₃) が	Coved 型* Saddleback 型
Brugada J., <i>et al.</i> (2002) ⁸⁾	terminal r' の存在	0.2 (J 点)	V ₁ to V ₂	Coved 型

*: V₁から V₃誘導まで全て saddleback type のものは除外。

ピン投与により減少し、 β 遮断薬 (propranolol) や過換気が増加しており、副交感神経緊張状態が心室細動の発生に重要な要因となっていると述べている。

Nakazawa らも、27例の Brugada 例を対象として、ホルター心電図による自律神経機能の評価を行っているが、心室細動合併例では、心室細動のない例に比べて、24時間心拍数や最大心拍数が低下し、心拍スペクトル解析でも、症状を伴う Brugada 例で、前述した HF 成分の増加と交感神経機能の指標である LF/HF 比 (低周波成分と高周波成分の比率) の低下を認め、副交感神経機能の亢進と交感神経機能の低下が Brugada 症候群に特異的な所見であったと述べている¹⁷⁾。一方、Nomura らは、心筋交感神経終末に取り込まれる¹²³I-MIBI (metaiodobenzylguanidine) を用いた心筋シンチグラムで Brugada 症候群の自律神経機能を検討しているが、心室細動合併例で心臓交感神経機能の低下を示唆する所見を認めたと報告している¹⁸⁾。

4. Brugada 症候群の診断

1) 患者背景

Brugada 症候群は、QT 延長症候群が女性に多いのとは対照的に、男性に圧倒的に多い。Alings らの集計によれば、対象とした163例の Brugada 症候群の内、150例 (92%) は男性であった⁹⁾。発症のピークは40歳代にあり、アジアからの報告が過半数を占め (58%)、36例 (22%) に家族内発生がみられている。心室細動等の致死的不整脈の発生は安静時や睡眠時に多く、飲酒が引き金となる場合もある¹⁶⁾。また、Brugada 症候群には心房細動の合併が10~39%にみられる^{19, 20)}。Morita らは、個別の症例で心房細動の発生頻度は高くないが、Brugada 症候群では電気生理学的検査で心房細動の原因 (基質) となる心房の受感性 (atrial vulnerability) が亢進していたと報告している²⁰⁾。

2) 標準12誘導心電図の変化

前述した“右側胸部誘導の ST 上昇を伴う右脚ブロック型波形”が本症候群に特徴的な心電図所見である。本来の右脚ブロック (RBBB) と異なり、Brugada 症候群では左側胸部誘導の幅広い S 波は見られないことが多い。また、QRS 幅は0.12秒未満と、完全右脚ブロック型よりも不完全右脚ブロック型を呈することが多い。ST 上昇には、coved type と saddleback type の2つのパ

ターンがみられるが、coved type は心室細動などの致命的不整脈と関連が深いと報告されている^{21, 22)}。QT 間隔は正常であるが、左脚前枝ブロック (LAFB) の合併による左軸偏位がみられる場合がある²³⁾。

このような Brugada 症候群の心電図変化が不明瞭な場合、胸部誘導を1~2肋間上方で記録すると ST 上昇が明瞭となる場合がある。これは、Brugada 症候群で出現するイオン電流の異常が右室流出路 (right ventricular outflow tract: RVOT) に存在するため^{16, 24)}、 $V_1 \sim V_3$ 誘導の1~2肋間上方がちょうど右室流出路に該当するためである。

3) 薬剤による Brugada 型心電図の誘発試験 (drug challenge)

Na チャネル遮断薬である I 群抗不整脈薬には、非典型的な Brugada 症候群の心電図変化を明瞭にする作用がある。Brugada らは、非典型的な心電図所見 (transient normalization of ECG pattern) を呈する Brugada 症候群の症例に Ia 群抗不整脈薬のプロカインアミド (10mg/kg) や Ic 群抗不整脈薬のフレカイニド (2 mg/kg) を静脈内投与すると ST 上昇が明瞭となり、将来の致死的不整脈イベントの予測に有用であったと報告している²⁵⁾。Shimizu らは、フレカイニドを静脈内投与した場合に 0.15mV 以上の ST 上昇が見られた際には、Brugada 症候群と正常群を明瞭に区別できると述べている²⁶⁾。Na チャネル遮断薬による負荷試験時には心室細動等の発生をきたす恐れがあり、除細動などの適切な処置ができる施設以外では行うべきでない²⁵⁾。

4) 致死的不整脈の診断

Brugada 症候群では、連結期の短い心室性期外収縮より誘発されるレートの高い多形性心室頻拍 (polymorphic VT) や心室細動が突然死の原因となる。電気生理学的検査法 (electrophysiological study: EPS) では、心室の電気刺激 (programmed electrical stimulation) で心室頻拍や心室細動が誘発されやすく、本症候群の確定診断に利用されているが、限界もある。Prioi らは、39例の Brugada 症候群を対象として電気生理学的検査を行い、26例 (67%) (有症状13例、無症状13例) に心室細動や持続性の多形性心室頻拍が誘発されたと報告しているが、この内、33±38ヵ月の経過観察期間に心室細動が発生したのは有症状例の5例のみで、将来の心室細動発生に対する EPS の陽性予見率は50%、

陰性予見率は46%とそれ程高くなかったと述べている¹²⁾。

致死的不整脈の自然発作の確認や、不整脈の誘因となる自律神経異常の解析にはホルター心電図(ambulatory electrocardiography: AECG)が有用な検査法となる。また、加算平均心電図(signal-averaged ECG)で検出される心室遅延電位(late ventricular potentials: LP)の存在が致死的不整脈のよい指標になり、Brugada 症候群のリスクの層別化に有用であるという報告もみられる²⁴⁾。

5) Brugada 症候群の診断基準

表2は、Gussakらにより提唱されたBrugada 症候群の診断基準を示す²⁷⁾。Brugada 症候群の診断には、基礎疾患の否定と本症候群に特徴的な心電図所見を証明すると共に、心臓突然死の家族歴、心室細動等の致死的不整脈の確認、遺伝子異常の証明などが必要で、本基準では、主基準(major criteria)一つと副基準(minor criteria)一つがそろったものをBrugada 症候群と判定している。

6) 鑑別診断

Brugada 症候群の診断には、右側胸部誘導でST 上昇を来す左室肥大や心筋虚血～梗塞、心筋炎等の各種病態の除外診断が必要となる。不整脈源性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)は、遺伝的にはBrugada 症候群と全く異なった疾患であるが、発病早期にはBrugada 型心電図を示す場合(Brugada-like phenotype)があり²⁸⁾、両者の鑑別が困難となる。表3に両者の鑑別点を示す。Na チャネル遮断薬の投与(drug challenge)は、両者の鑑別に役立つ可能性がある²⁹⁾。

5. 健康診断時の Brugada 型心電図の出現頻度

健康診断時の心電図検査では、稀にBrugada 型心電図に遭遇する機会がある。戸兵らは、小中学校の学童検診(6~14歳)9,569例、成人病検診(30~60歳)4,092例を対象にして、Brugada 型心電図の出現頻度を検討してるが、小中学生では1例(0.01%)、成人では3例(0.07%)に典型的なBrugada 波形を認めている(全て男性)。対照とした病院受診者(12~94歳)8,366例の検討では、8例(0.09%)にBrugada 型心電図がみられ(全て男性)、内4例に失神発作(3例は心室細動に

よる)を認めたが、検診例ではBrugada 波形以外、異常所見はなかったと報告している³⁰⁾。

著者らも、徳島県の職場検診7,449例を対象として心電図波形の検討を行ったが、19例(0.26%)にBrugada 型心電図を認めた³¹⁾。19例は全て男性で、年齢は46.8±8.5(27~61)歳であり、coved type が12例(0.16%)、saddleback type が7例(0.09%)であった。右脚ブロックは不完全右脚ブロック型が15例(79%)と圧倒的に多く、3例(16%)に左脚前枝ブロックの合併を認めた。問診票には心愁訴はなく、基礎疾患の合併を示唆する記載もなかった。

表2. Brugada 症候群の診断基準

主基準 (major criteria)	
1. Brugada 型心電図の存在 (基礎疾患なし)	
2. 薬剤負荷 (Na チャネル遮断薬) による Brugada 型心電図の誘発	
副基準 (minor criteria)	
1. 心臓突然死の家族歴	
2. 原因不明の失神	
3. 心室頻拍, 心室細動の既往	
4. 電気生理学的検査法による心室頻拍, 心室細動の誘発	
5. 遺伝子異常の証明	

表3. Brugada 症候群と ARVC の鑑別

臨床的特徴	Brugada 症候群	ARVC
好発年齢 (歳)	35 ~ 40	25 ~ 35
性別 (男性:女性)	8 : 1	3 : 1
原因遺伝子	SCN5A	hRYR2, plakoglobin
症状	失神, 心停止	動悸, 失神, 心停止
不整脈の発生	安静時	労作時
画像検査所見	異常なし	右室の形態的 ~ 機能的異常
病理所見	異常なし	右室の脂肪浸潤, 線維化
心電図所見 (QRS)	右脚ブロック / 左脚前枝ブロック	ε 波
心電図所見 (ST-T)	V ₁ ~ V ₃ の ST 上昇	QRS 間隔の延長
心電図所見の変動性	(+)	胸部誘導の T 陰性化
心室性不整脈	多形性 VT/VF	多くは (-)
心房性不整脈	10 ~ 25% (早期より)	単形性 VT/VF
不整脈の発生機序	Phase 2	2 次性 (末期)
ST 区間の上昇		Scar-related
群薬	増加	減少
群薬	増加	減少
群薬	不変 ~ 増加	減少
群薬	不変	不変 ~ 減少
β 刺激	減少	増加
転帰 (natural history)	突然死	突然死, 心不全

(Wilde A. A. M., et al.: Circulation 106: 2514, 2002より改変引用)

Hermidaらは、ヨーロッパにおける健常者1,000例を対象として、Brugada型心電図の出現頻度を検討しているが、12例(1.2%)で右脚ブロック+ST上昇波形を認め、内1例(0.10%)にcoved typeのST上昇を伴うBrugada波形を認めたと報告している³²⁾。このcoved typeの症例は38歳の男性で、失神発作の既往があり、電気生理学的検査で持続性の多形性心室頻拍が誘発されたためICDの植込みを勧められたが拒絶している。しかし、対象例全体の49±30ヵ月に及ぶ経過観察期間内には、1例も失神発作はみられていない。

Miyasakaらは、大阪守口市で13,929例に及ぶ多数の検診例を対象として、Brugada型心電図の出現頻度を検討すると共に、Brugada例の生命予後を前向きに調査している⁶⁾。彼らの検討では、98例(0.70%)にBrugada型心電図を認め(年齢58±9歳、81%が男性)、この内、QRS波形がrsR'型でcoved typeのST上昇を伴う典型的なBrugada型波形は17例(0.12%)存在したと報告している。また、2.6±0.3年の前向き調査では、saddleback typeのST上昇を示した56歳の男性が1例突然死したが、Brugada型心電図を認めない例でも139例の死亡がみられ、Brugada型心電図の有無による死亡率の違いはなかったと報告している。

検診時には、判読者間での所見の一致率も心電図判定の重要な要因となる。上述したMiyasakaらの検討では、一人の判読者は104例を、別の判読者は133例をBrugada型心電図と判定していたため、2人の判定が一致した98例が調査対象群となっている⁶⁾。この際、6~26%の例が共通したBrugada型心電図の判定から外れており、判定に躊躇する機会が比較的多いBrugada型心電図の判定は複数の判読者で行うのが望ましい。

6. Brugada症候群の治療

Brugada症候群による突然死を確実に防止できる抗不整脈薬はなく、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)が唯一の治療法となる³³⁾。Brugadaらが、本症候群を一つの独立した疾患単位として報告するきっかけとなった2歳の女兒もアミオダロンの内服とペースメーカー治療を受けていたが突然死している³⁴⁾。日本循環器学会が中心となって作成したBrugada症候群に対するICDの植込みが推奨される病態は、心停止蘇生例、自然停止する心室細動または多形性心室頻拍が確認されている場合、原因不明の

失神とBrugada型心電図所見を有し、電気生理検査によって多形性心室頻拍または心室細動が誘発される場合である³⁵⁾。

7. Brugada症候群の予後

Brugada症候群の生命予後は不良で、心室細動や失神発作の既往のある例(有症状例)では、平均33~36ヵ月の経過観察中に16~34%の症例で心事故が発生している^{12,33,36)}。一方、職場検診や学童検診で行われる心電図検査でも、心室細動や失神発作の既往のない例で、Brugada症候群に特徴的な心電図所見を呈する例(Brugada型心電図)に遭遇する機会があるが、このような偶然発見された無症候例の生命予後は比較的良好であると考えられている。しかし、稀に突然死の報告もあり、慎重な経過観察は必要である^{6,12,36)}。表4にBrugada症候群の病態別不整脈イベント発生率を示す^{8,12)}。

8. 無症候例の取扱い

心電図健診などで偶然発見された無症候例の取扱いに関しては、明確な結論は得られていない。0.2mV以上のcoved typeのST上昇が薬剤負荷を行わなくてもみられる例(spontaneous abnormal ECG)や心臓突然死の家族例を有する例、Brugada症候群の家族では電気生理学的検査(EPS)が勧められるが、EPSで持続性心室頻拍や心室細動が誘発される場合には突然死の可能性もあり、ICDの植込みが勧められる⁸⁾。

上記以外の無症候例では、心室細動発生リスクは少なく、定期的な心電図検査で経過をみる場合が多い。この際、服用薬剤や電解質異常による心電図変化(ST上昇)やARVCとの鑑別を行うため、薬歴調査や血液検

表4. Brugada症候群の不整脈イベント発生率

対象	例数	観察期間(月)	不整脈発生率
Brugada J., et al. (2002) ³⁾			
心停止よりの蘇生例	71	54 ± 54	62%
失神発作を認める例	73	26 ± 36	19%
無症状例	190	27 ± 29	8%
Priori S.G., et al. (2000) ²⁾			
有症状例	30	33 ± 38	16%
無症状例	30	33 ± 38	0%

査, 心臓超音波検査によるスクリーニングが必要である³⁷⁾。運動負荷試験は冠動脈疾患による ST 上昇を除外するために必要であるが, Brugada 症候群では運動時に ST 上昇が消失し, 運動後に再上昇をきたすという所見がみられることが多く, 右側胸部誘導の ST 区間の変動には注意を払う必要がある。さらに, 夜間や安静時に発生する致死的な不整脈を確認するためにはホルター心電図検査が有用である。

低リスク群に属する無症候例では, 運動制限等の特別な生活指導は必要としないが, Brugada 症候群では飲酒が致死的な不整脈の誘因となる場合があり, アルコールに対する指導は必要である。患者には本症候群の概要を十分説明し, 意識消失発作や眼前暗黒感等の失神前駆症状が現れた場合には, ただちに受診させる必要がある。I 群抗不整脈薬等の薬剤服用時のみに ST 上昇がみられる無症候例では, 特別な治療は必要としないが^{8, 38)}, Brugada 症候群では, I 群抗不整脈薬 (Na チャネル遮断薬) は ST 上昇を増悪させ致死性不整脈を誘発する恐れがあり, 期外収縮や心房細動等の不整脈の治療に際しては注意が必要である。

文 献

- 1) 斎藤 憲, 野村昌弘, 岸 史子, 中屋 豊: 特発性心室細動, 循環器症候群, 別冊日本臨床, 日本臨床社, 東京, 1996 pp 424 427
- 2) Brugada, P., Brugada, J.: Right bundle branch block, persistent ST-Segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 20 : 1391 1396, 1992
- 3) Yan, G.X., Antzelevitch, C.: Cellular basis for the electrocardiographic J-wave. *Circulation*, 93 : 372 379, 1996
- 4) 小川 聡, 新 博次, 春見建一, 早川弘一 他: 右脚ブロック・右側胸部誘導 (V₁ V₃) ST 上昇をきたす症例の調査 (中間報告). *心臓* 27 (Suppl 6) : 103 107, 1995
- 5) Osher, H.L., Wolff, L.: Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am. J. Med. Sci.*, 226 : 541 545, 1953
- 6) Miyasaka, Y., Tsuji, H., Yamada, K., Tokunaga, S., *et al.* : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38 : 771 774, 2001
- 7) Matsuo, K., Akahoshi, M., Nakashima, E., Suyama, A., *et al.* : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram. A population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 38 : 765 770, 2001
- 8) Brugada, J., Brugada, R., Antzelevitch, C., Towbin, J., *et al.* : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 105 : 73 78, 2002
- 9) Alings, M., Wilde, A.: "Brugada" syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 99 : 666 673, 1999
- 10) Chen, Q., Kirsch, G.E., Zhang, D., Brugada, R., *et al.* : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 392 : 293 296, 1998
- 11) Antzelevitch, C., Yan, G.X., Shimizu, W.: Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J. Electrocardiol.*, 32 (Suppl) : 158 165, 1999
- 12) Priori, S., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., *et al.* : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102 : 2509 2515, 2000
- 13) Weiss, R., Barmada, M., Nguyen, T., Seibel, J. S., *et al.* : Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome. A novel gene locus on chromosome 3. *Circulation*, 105 : 707 713, 2002
- 14) Wang, Q., Shen, J., Splawski, I., Atkinson, D., *et al.* : SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*, 80 : 805 811, 1995
- 15) Bezzina, C., Veldkamp, M.W., van den Berg, M.P., Postma, A.V., *et al.* : A single Na⁺ channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ. Res.*, 85 : 1206 1213, 1999
- 16) Kananuki, H., Ohnishi, S., Ohtuka, M., Matsuda, N., *et al.* : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 95 : 2277 2285, 1997
- 17) Nakazawa, K., Sakurai, T., Takagi, A., Kishi, R., *et al.* :

- Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ. J.*, 67 : 511 514 2003
- 18) Nomura M., Nada T., Endo J., Kondo, Y., *et al.* : Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart* 80 : 194 196 ,1998
- 19) Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J., *et al.* : The Brugada syndrome. In: Camm A.J., editor. *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. Armonk, Futura, N.Y., 1999 ,pp.1 99
- 20) Morita, H., Kusano, K.F., Nagase, S., Fujimoto, Y., *et al.* : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 40 : 1437 1444 2002
- 21) Atarashi, H., Ogawa, S., Harumi, K., Hayakawa, H., *et al.* : Characteristic of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am. J. Cardiol.*, 78 : 581 583 ,1996
- 22) Matsuo, K., Shimizu, W., Kurita, T., Inagaki, M., *et al.* : Dynamic changes of 12 lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 9 : 508 512 ,1998
- 23) 森 博愛, 田岡雅世, 柴 昌子, 清重浩一 他 : Brugada 症候群 . *日本医事新報* 3726 : 11 14 ,1995
- 24) Ikeda, T., Sakurada, H., Sakabe, K., Sakata, T., *et al.* : Assessment of noninvasive markers identifying patients at risk in the Brugada syndrome: Insight into risk stratification. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1628 1634 2001
- 25) Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, C., Kirsch, G. E., *et al.* : 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 2000
- 26) Shimizu, W., Antzelevitch, C., Suyama, K., Kurita, T., *et al.* : Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, 11 : 1320 1329 2000
- 27) Gussak, I., Bjerregaard, P., Hammill, S.C. : Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1635 1638 2001
- 28) Corrado, D., Basso, C., Buja, G., Nava, A., *et al.* : Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation* ,103 : 710 717 2001
- 29) Wilde, A.A.M., Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., *et al.* : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. Consensus report. *Circulation* , 106 : 2514 2519 2002
- 30) 戸兵雄子, 中沢 潔, 小沢 敦, 田中 修 他 : 右脚ブロックパターンと ST 上昇型心電図の疫学 . *Jpn. J. Electrocardiol.*, 15 : 223 226 ,1995
- 31) 井上佳尾子, 岩附敦子, 齋藤 憲, 百瀬圭三 他 : 職場検診における Brugada 型心電図の出現頻度と問診票による病歴調査について . *徳島県臨床衛生検査技師会誌* 32 : 192 ,1995
- 32) Hermida, J.S., Lemoine, J.L., Aoun, F.B., Jarry, G., *et al.* : Prevalence of the Brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am. J. Cardiol.*, 86 : 91 94 2000
- 33) Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P. : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in lead V₁ through V₃. A maker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* , 97 : 457 460 ,1998
- 34) Antzelevitch, C., Brugada, P., Brugada, J., Brugada, R., *et al.* : Brugada syndrome : 1992 2002 . *J. Am. Coll. Cardiol.*, 41 : 1665 1671 2003
- 35) 循環器の診断と治療に関するガイドライン (1999 2000年度合同研究班報告) : 不整脈の非薬物治療ガイドライン . *Jap. Circ. J.*, 65 (Suppl. V) : 1127 1160 , 2001
- 36) Atarashi, H., Ogawa, S., Harumi, K., Sugimoto, T., *et al.* : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37 : 1916 1920 2001
- 37) Littmann, L., Monroe, M. H., Kerns II, W. P., Svenson, R.H., *et al.* : Brugada syndrome and “Brugada sign” : Clinical spectrum with a guide for the clinician. *Am. Heart J.*, 145 : 768 778 2003
- 38) Priori, S.G., Napolitano, C., Gasparini, M., Pappone, C., *et al.* : Natural history of Brugada syndrome: Insight for risk stratification and management. *Circulation* ,105 : 1342 1347 2002

The Brugada syndrome and its treatment

Ken Saitoh¹⁾ and Masahiro Nomura²⁾

¹⁾*Department of Functional Laboratory Science, School of Health Sciences, The University of Tokushima, and* ²⁾*Department of Digestion and Cardiovascular Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan.*

SUMMARY

In 1992, Brugada brothers reported 8 patients with aborted sudden death without organic heart disease and exhibiting a characteristic ECG pattern of right bundle branch block (RBBB) and ST-segment elevation in right precordial leads (V₁-V₃). The syndrome is a familial disease and most frequently diagnosed in middle-aged men of Asian origin. The arrhythmic events such as polymorphic ventricular tachycardia (VT) or ventricular fibrillation (VF) are frequently generated during sleep. The Brugada syndrome has been linked to mutations in SCN5A, the gene encoding for the α -subunit of the sodium channel. Sodium channel blockers (class IA and IC) identify the risk of sudden death in patients with the syndrome. Implantation of ICD is the only effective treatment of the VF for Brugada syndrome. The Brugada-type ECG in annual health examinations for adult citizens is not a very rare condition in Japan. Although it is reported that the mortality of subjects with the Brugada-type ECG in a community-based population is low compared with the mortality seen in a hospital-based study, there is also a report of the example of death in asymptomatic cases and the further study about a prognosis of Brugada syndrome is required.

Key words : Brugada syndrome, Brugada-type ECG, autonomic imbalance, idiopathic VF, sudden cardiac death