

ポックリ病研究から突然死まで

山形 研一郎

1. はじめに
2. Brugada 症候群とは
3. Brugada 症候群の診断、及びリスクの層別化、今後の展望
4. まとめ

1. はじめに

ポックリ病とは、予期せず、睡眠中にうなされ、大きいいびきやを出して突然死する読んて字のごとくポックリと死んでしまう病気のことである。国が変われば呼び方も変わり、フィリピンでは「Bangungut」、タイでは「Lai Tai」、ハワイでは「Dream disease」と呼ばれ、日本を含めた東南アジア系人種に多いと言われている。その原因の多くは心筋梗塞や脳卒中であるが、一部には Brugada 症候群という疾患群が含まれている可能性がある¹⁾。この疾患は若年から中年の男性が突然死を来し、心電図において特異な像を呈するため、医学界では 1990 年代から注目を浴びている。しかし、その心電図学的特徴を有する者が全例突然死をするわけではなく、今後解明されなければならないことがまだまだ多い。今回機会を頂いたので、この Brugada 症候群という疾患について述べたい。

2. Brugada 症候群とは

Brugada 症候群とは器質的心疾患を合併せず心電図に特徴的な変化を示し、致死性不整脈や突然死を来す疾患群のことで 1992 年にスペインの Brugada 兄弟らにより最初に報告されている²⁾。その原因の一つとして心臓の刺激伝導系を司るナトリウムイオンの通路に異常を来し、脱分極という細胞が興奮する過程の障害が指摘されている。このために不整脈が安定しやすい基盤ができ、一度不整脈が起きると死に至ってしまう³⁾。

では、具体的にはどのような臨床像を呈するのか。Brugada 症候群患者は主に 30～50 代の男性を中心に、ストレスや睡眠、飲酒、入浴、発熱などが誘因となり、突然死や致死性不整脈を引き起こす。このような患者のうち、特徴的な心電図変化を平常時から有している患者がい

るが、健康診断でも日本人の場合 0.1% ~ 0.7% は同様の变化を示しており、決して珍しい変化ではない^{4), 5)}。また、その変異を持っていて実際に突然死を起こす患者は年間 0.5% ~ 9% 程度、つまり多ければ 1,000 人中 995 人は何もなく過ごせている。しかし逆に考えると少なくとも 1,000 人中 5 人は突然死、またはその状態から蘇生されており、いかにこの危険な患者群を見つけ出すかが現在の検討課題である。この患者群は重点的にフォローアップし、①特定の薬物を服薬することで発作頻度を減らす、②ICD（植え込み型除細動器：植込み型の心臓ペースメーカーと AED（自動体外式自動除細動器）を併せたもの）を手術により体内に植え込み、致死性不整脈が出現した際に体内で自動的に電気ショックを行い不整脈を止める、③生活様式を変え誘因を避ける、などで治療を行う。このうち現時点でもっとも確実に不整脈を止められるのは ICD の植え込みのみである。では心電図異常を有する全例にこの ICD を植え込めばいいかとも思われるなかなかそうもいかないのが現状である。というのも、この機器を植え込む際には観血的手術を行うことになるため、感染や出血などのリスクがあること、しばしば機械が誤作動し、不整脈が起きていないにも関わらず電気ショックが起きてしまい、肉体的及び精神的苦痛を引き起こしてしまうこと、保険償還価格が一台あたり 2,750,000 円以上かかり、現実的には保険医療が破綻してしまうことなどの理由から全例植え込みは現実的な対処法とはなっていない。

3. Brugada 症候群の診断、及びリスクの層別化、今後の展望

Brugada 症候群が疑われるきっかけとして①健診での心電図異常、②致死的不整脈、失神など症状があった際に心電図をとり異常を指摘される、③家族が Brugada 症候群であると診断され、スクリーニングを施行した際に心電図をとり指摘される、の 3 点が主にある。実際に Brugada 症候群が疑われたら、家族内で 45 才未満での突然死の有無、本人の失神や不整脈などの既往を問診し、トレッドミル運動負荷試験（心電図をつけながらルームランナーの上を走る検査）、胸部レントゲン写真、24 時間心電図、心臓超音波検査などの一般的な循環器の検査を行い、心臓疾患がないかを鑑別していくことから始まる。その中で致死的不整脈の既往がある患者がもっともリスクが高く、このような患者は 1 年に 10% ほどの人が致死性不整脈を再発しており、直ちに入院して ICD を植え込むことが推奨されている。続いて、失神や意識消失を起こしたことがある患者も比較的危険な患者であるため、脳疾患や起立性低血圧、てんかん、心臓血管疾患の異常など失神を引き起こす疾患の除外を行い、ICD の植え込みを検討していくことになる。いずれにしろ、症状が何かしらある患者はそれだけでリスクが高いことになり、このような患者に対しては ICD の植え込みを勧める上で大きな障壁はない。一方症状がない人のリスク層別化の方法として、心電図の特徴や電気生理学的検査、家族歴などがあるが、最初の報告があってから 20 年ほどが経過してもなお確固たる報告はなく、論文や地域により相反する結論を有している。そこで今後の切り口の一つとして遺伝子異常の検索があげらる。SCN5A 遺伝子がナトリウムイオンチャンネル（先述のナトリウムイオンの通路）を作る遺伝子の一つであるが、この遺伝子異常は Brugada 症候群患者の 10 ~ 30% にしかみつからず、他の遺伝子異常も散見され

るため、重症度と SCN5A 異常に関する研究はまだ解決されていない。また、東南アジア諸国では遺伝子多型（人口の1%以上の頻度で存在する遺伝子異常）が欧米諸国と異なっていることもすでに指摘されている⁶⁾。このことから、東南アジアで多い遺伝子多型により原因遺伝子（先述の SCN5A など）の作用を増強していることが示唆されており、欧米とは若干違った病態である可能性もある。このように Brugada 症候群という表現形は同じでも病態は違っており、リスク層別化の多様性の説明になるかもしれない。

4. まとめ

以上のようにポックリ病の少なくとも一部は Brugada 症候群という疾患である可能性があり、その確実な治療法は現時点では ICD しか存在しない。しかし、ICD 植え込みには種々の困難があるため、患者を層別化することが重要であり、現在は症状からの層別化が行われ、続いて検査による評価が、そして今後は遺伝子レベルでの層別化の時代が到来する可能性がある。このように遺伝子と疾患の関わりを追求することは Brugada 症候群に限らず、糖尿病や心筋梗塞、悪性腫瘍など、より一般的な疾患でも行われているが、倫理的な面も今後出てくると考えられ、慎重な研究姿勢も肝要になってくると思われる。

注

- 1) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*. 1997;96(8):2595-2600.
- 2) 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*. 1992;20(6):1391-1396.
- 3) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005;2(8):408-414.
- 4) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):765-770.
- 5) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(7):1916-1920.
- 6) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA. Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*. 2006;113(3):338-344.