

Brugada 症候群におけるピルジカイニド誘発 ST 上昇の程度と臨床像の関係

岸 良示*1 中沢 潔*1 桜井庸晴*2 小川竜一*3

Brugada 症候群ではナトリウムチャンネル遮断薬投与により心電図右側胸部誘導の J 点と ST 部分が上昇する。その上昇の程度と形状の臨床的意義を検討した。対象は当院でピルジカイニド負荷を行った 57 例である。調査項目は失神の既往、突然死の家族歴、各種検査の異常、および SCN5A 遺伝子多型である。その結果、ピルジカイニド投与により Coved 型 ST 上昇 (> 0.1mV) を認める例では、明らかに電気生理検査 (EP) での心室細動 (Vf) 誘発性が亢進しており、上昇の程度が大きい例で誘発率が高い傾向にあった。他の情報では遺伝子多型も含め有意な関係は認められなかった。予後については平均 1.5 年の観察で、Vf が確認できたのは Coved 型の ST 上昇 (< 0.3mV) の 1 例のみであった。自然発作と ST 上昇の程度あるいは EP における Vf 誘発性との関連を知るためには、さらなる観察が必要と考えられた。

I. 背 景

Brugada 症候群は 1992 年の Brugada らによる報告以来、様々な知見が報告されている。Brugada 症候群の患者ではナトリウムチャンネル遮断薬投与により、右側胸部誘導の ST 上昇が顕性化されるという知見もそのうちの一つであり、診断に利用されてい

る¹⁾。The Ramon Brugada Senior Foundation のオフィシャルサイト (<http://www.crtia.be/>) によれば、ナトリウムチャンネル遮断薬投与による陽性基準は 1mm 以上のさらなる ST 上昇としている。欧米ではナトリウムチャンネル遮断薬として、アジマリン、フレカイニド、プロカインアミドなどが使用されるが、本邦では純粋なナトリウムチャンネル遮断薬であるピルジカイニドが用いられることが多い。しかし、その上昇の程度・形状の臨床的意義については検討が不十分である。そこで、ピルジカイニドを静脈内投与した患者の心電図変化の形状・程度と臨床的背景との関係を検討した。

Keywords

- Brugada 症候群
- ピルジカイニド
- SCN5A

*1 聖マリアンナ医科大学循環器内科
(〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1)

*2 聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部

*3 明治薬科大学薬物治療学教室

Relationship between the degree of the ST-segment elevation induced by pilsicainide administration and clinical future in patients with Brugada syndrome

Ryoji Kishi, Kiyoshi Nakazawa, Tsuneharu Sakurai, Ryuichi Ogawa

II. 対 象

対象はピルジカイニドを投与した57例(男性48例, 女性9例, 平均年齢 53 ± 16 歳)である. 投与目的は心房細動治療7例, Brugada症候群の家族歴7例, Brugada症候群の疑い23例, 失神精査20例であった. 投与前の心電図は, 正常8例(14.0%), 早期再分極型ST上昇(ER型)26例(45.6%), ST上昇のない完全右脚ブロック(CRBBB)4例(7.0%), saddle back型ST上昇(SB型)19例(33.3%)であった. いずれも心臓超音波検査, 運動負荷試験, 心臓カテーテル検査などで, 器質的心疾患を認めなかった.

III. 方 法

ピルジカイニド1mg/kgを10分間で静脈内投与を行い, 通常的心電図あるいは1肋間上の $V_1 \sim V_3$ のいずれかでのSTの形状と程度の変化で分類し, 失神・突然死の既往, 突然死の家族歴, 平均1.5年間の予後の臨床情報, 心室遅延電位(LP), 心臓電気生理検査(EP)での心室細動(Vf)誘発の有無, SCN5A遺伝子多型の検査結果について検討した.

IV. 結 果

1. ピルジカイニド投与による心電図への影響

(1) Coved型ST上昇(coved型)は21例(36.8%)で誘発された. そのうち, 0.3mV以上の上昇は18例で, 投与前心電図の内訳はER型: 6例, CRBBB: 3例, SB型: 9例であった. 0.3mV未満の上昇は3例で, 投与前心電図は正常: 1例, SB型: 2例であった.

(2) coved型の誘発は投与前正常からは1例($< 0.3mV$)のみで, ER型, SB型, およびCRBBBでは誘発される確率がより高かった(図1).

(3) coved型の上昇の程度は0.3mV未満3例, 0.3~0.4mV: 8例, ~0.5mV: 5例, ~0.6mV: 3例, ~0.7mV: 1例, 0.8mV: 1例であった.

2. ST変化の程度と臨床像の関係

投与後に無変化あるいは0.1mV未満の変化(0.1mV未満), ER型のST上昇(ER型), SB型のST上昇(SB型), coved型0.1mV以上0.3mV未満のST上昇($< 0.3mV$), およびcoved型0.3mV以上の変化($\geq 0.3mV$)に分類した.

(1) 各群と臨床情報との関連では, 失神, 家族歴(突然死), LPは, 有意差はなかった. Vf誘発に関しては, 0.1mV未満群10例(前心電図: 正常4例,

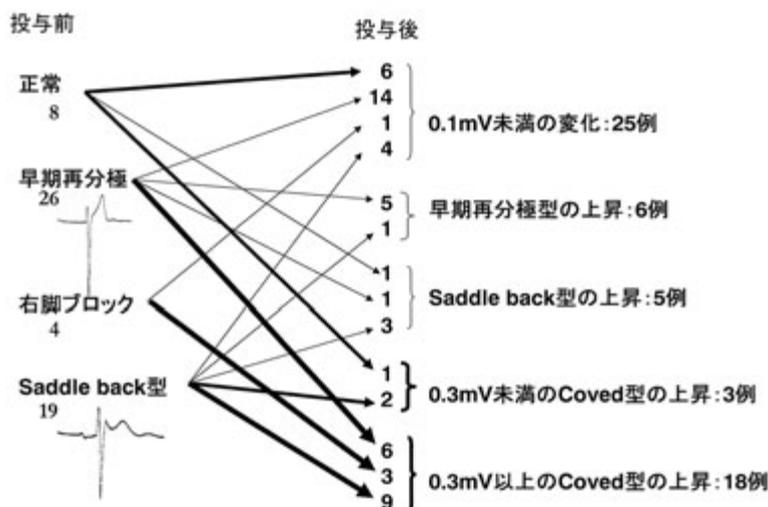


図1 ピルジカイニド投与後のST変化

数字はそれぞれの症例数を示す.

表1 誘発された心電図変化と臨床情報との関係

臨床情報 ST上昇	失神	家族歴 (突然死)	LP	Vf誘発	event
0.1mV未満 n=25	56.0% (14/25)	12.0% (3/25)	44.4% (4/9)	0% (0/10)	0
ER型 n=6	33.3% (2/6)	60.0% (3/5)	66.7% (2/3)	0% (0/3)	0
SB型 n=5	20.0% (1/5)	0% (0/6)	100% (1/1)	— (0/0)	0
coved型					
<0.3mV n=3	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	100% (1/1)	1
≥0.3mV n=18	38.9% (7/18)	22.2% (4/18)	81.8% (9/11)	81.8% (9/11)	0

それぞれ、失神の既往あり、突然死の家族歴あり、心室遅延電位(LP)陽性、心室細動(Vf)誘発可能であった症例の割合および1.5年の平均観察期間での突然死、Vfのeventの症例数を示した。

ER型：早期再分極型ST上昇，SB型：saddle back型ST上昇，coved型：coved型ST上昇，LP：心室遅延電位，Vf：心室細動

早期再分極型5例，saddle back型1例)でEPによるVf誘発が試みられたが，全例誘発不能であった。coved型では12例試みられ，10例(<0.3mV：1例，>0.3mV：9例)で誘発可能であった(表1)。

(2)42例で遺伝子解析が行われ，R1193Q，H558R，IVS24 + 53T → C，サイレント変異であるA29A，D1819Dの5種類の多型を認めた。A29AとD1819Dの2つはそれぞれ42例中38例，43例中33例と多数例に見られた。これ以外の3種類の変異の有無と各群との間には明確な傾向はなかった(表2)。

(3)予後(平均経過観察期間1.5年)では1例(coved型，<0.3mV)にVfを認めた。

V. 考 察

Brugadaらの報告以来²⁾，この心電図上の特徴はBrugada型心電図として注目されている。彼らは，発作直後の典型的なST上昇は，2週から3年の間に正常化し，IaあるいはIc群抗不整脈薬を投与すると再上昇する症例があることを観察している^{3), 4)}。Brugadaらはこの結果から，ナトリウムチャンネル遮断薬投与による陽性基準は1mm以上のさらなるST S-4-20

表2 誘発された心電図変化とSCN5A多型との関係

ST上昇	遺伝子多型			
	R1193Q	H558R	IVS24 +53T → C	左記いずれもなし
0.1mV未満 n=20例	1例(5.0%)	2例(10.0%)	12例(60.0%)	7例(35.0%)
ER型 n=3例	0例(0%)	0例(0%)	1例(33.3%)	2例(66.7%)
SB型 n=5例	1例(20.0%)	2例(40.0%)	3例(60.0%)	0例(0%)
coved型				
<0.3mV n=0例	-	-	-	-
≥0.3mV n=14例	1例(7.1%)	2例(14.3%)	3例(21.4%)	9例(64.3%)

(n=42)

それぞれの多型を有した症例数およびその割合を示した。

ER型：早期再分極型ST上昇，SB型：saddle back型ST上昇，coved型：coved型ST上昇

上昇としている。しかし，Vfの既往がなく，この陽性基準のみを満たす例でのVf誘発性については不明である。

本研究のピルジカイニド負荷検査の結果，明確な傾向を認めたのは，0.1mV以上のcoved型を認めた症例ではEPによるVf誘発率が高いということであった。SB型を示した症例に関してはVf誘発を行っていないため，評価は不能であった。coved型の程

度とVf誘発性との関係では、誘発不能であった例は0.3～0.4mV上昇の2例で、0.5mV以上の上昇例は全例が誘発可能であった。ST上昇の程度が大きいほどVf誘発がより容易である可能性が示唆された。経過観察中、自然発作のVfが確認できたのは0.3mV未満の上昇を見た1例だけであったことから、EPによるVf誘発性と自然発作との関連は疑わしかった。しかし、まだ平均1.5年のみの観察であり、さらに検討を進める必要があると考えられた。以上より、ピルジカイニドによるSTの上昇の程度と突然死の危険性とは相関しない可能性が示唆された。したがって、現時点では、積極的にEPおよび植込み型除細動器(ICD)の植込みを勧めざるをえない。

一方、Chenらが、Brugada症候群の家系でナトリウムチャンネルの遺伝子(SCN5A)の異常を初めて報告して以来⁵⁾、genetic channelopathyである可能性が高まり、様々なナトリウムチャンネルの遺伝子異常が報告されている。今回の症例でもSCN5Aの解析を行いサイレント変異も含め5種類の多型が認められた。この多型の有無と心電図変化の関係についての検討では、サイレント変異であるA29A、D1819Dに関しては心電図変化の有無にかかわらず多数例で認められた。ほかの3つの多型に関しても心電図変化との有意な関係は認めなかった。遺伝子に関する今回の検討では、PCR-SSCP法によりSCN5Aのフルスクリーニングを行ったうえで、異常を認めた部分のダイレクトシーケンスを行っており、

SCN5Aにこれら5種類以外の多型を有する可能性は少ないものと思われる。したがってBrugada症候群の原因検索においては、ナトリウムチャンネルのβサブユニットあるいは他のチャンネル遺伝子の変異、さらには遺伝子以外の要因も視野においたさらなる検討が必要と考えられた。

〔文 献〕

- 1) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P : Sodium Channel Blockers Identify Risk for Sudden Death in Patients With ST-Segment Elevation and Right Bundle Branch Block but Structurally Normal Hearts. *Circulation*, 2000 ; 101 : 510～515
- 2) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391～1396
- 3) Brugada J, Brugada P : Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 325～331
- 4) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 1998 ; 97 : 457～460
- 5) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293～296