

Brugada 症候群の電気生理検査

櫻田春水*¹ 水澤有香*¹ 酒井 毅*¹ 辰本明子*¹
小泉章子*¹ 伊藤晋平*¹ 永島正明*¹ 山口博明*¹
呉 正次*¹ 岡崎英隆*¹ 手島 保*¹ 西崎光弘*²
平岡昌和*³

Brugada 症候群に電気生理検査 (EPS) を行い、その特徴を心停止群、失神群、無症候群に分類し比較検討した。HV 延長が心停止群で多く認められた。VF 誘発率は、心停止群 8/9 (89%)、失神群 5/7 (71%)、無症候群 12/21 (57%) であり心停止群で高率であった。平均 60 ヶ月の経過では、心停止群の 6 例、失神群の 1 例で VF の発生がみられたが、無症候群では不整脈事故は生じなかった。ネオスチグミンやプロプラノロールは VF 誘発性を増し、イソプロテレノールは VF の誘発性を阻止したが、アトロピンには誘発阻止効果はなく、VF 誘発性には β 交感神経系の関与が考えられた。抗不整脈薬ではキニジンに VF 誘発阻止効果が認められた。VF 以外の不整脈では心房細動が最も高率に誘発されたが、アブレーションにて根治可能な不整脈 (心房粗動、心房頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、単形性心室頻拍など) の誘発も認められた。

I. はじめに

1992 年に Pedro と Joseph の Brugada 兄弟が、安静時の 12 誘導心電図で右脚ブロック型 QRS と右側胸

Keywords

- Brugada 症候群
- 電気生理検査
- プログラム刺激

*1 東京都立広尾病院循環器科

(〒150-0013 渋谷区恵比寿 2-34-10)

*2 横浜南共済病院循環器センター内科

*3 東京医科歯科大学難治疾患研究所循環器病

部誘導 ($V_1 \sim V_3$) の ST 上昇を示す明らかな基礎心疾患のない心室細動 (VF) 症例 8 例を報告¹⁾して以来、同様の特徴がみられる例が Brugada 症候群といわれるようになった。当初は特有な心電図所見に加え VF (あるいは心停止) の既往がある例が Brugada 症候群とされていたが、失神の既往を有する例や、さらには無症候例が少なくないことが明らかとなり、Brugada 症候群の診断や無症候例のリスク層別化などが、論議されるようになった。欧州心臓病会議の診断基準²⁾では、原因の明らかでない coved 型 ST 上

Electrophysiologic study in patients with Brugada syndrome

Harumizu Sakurada, Yuka Mizusawa, Tsuyoshi Sakai, Akiko Tatsumoto, Akiko Koizumi, Shinpei Itoh, Masaaki Nagashima, Hiroaki Yamaguchi, Jung-cha Oh, Hidetaka Okazaki, Tamotsu Tejima, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

昇に加え、①VF、②自然停止する多形性心室頻拍、③45歳以下の突然死の家族歴、④coved型心電図の家族歴、⑤電気生理検査(EPS)でのVFの誘発、⑥失神発作、⑦夜間の苦悶様呼吸のいずれかが認められる場合をBrugada症候群とし、臨床的特徴を伴わずにcoved型のみがみられる例は特発性Brugada ECGパターンと呼ぶことを提唱しているが、必ずしも一般化はしていない。

EPSに関しても、様々な検討がなされてきたが、その有用性については一定した見解は得られていない^{3)~5)}。

本稿では、筆者らが経験したBrugada症候群例のEPSの結果から、Brugada症候群におけるEPSの役割について考察する。

II. 対 象

安静時12誘導心電図の右側胸部誘導でcoved型ST上昇を示した37例(男性35例、女性2例、平均年齢 46.9 ± 11.8 歳)を対象とした。うち心停止の既往あるいはVFが確認されている例が9例(心停止群：男9例、平均年齢 44.8 ± 11.1 歳)、原因不明の失神例が7例(失神群：男7例、平均年齢 45.4 ± 11.8 歳)、無症候例が21例(無症候群：男19例、女2例、平均年齢 48.5 ± 11.4 歳)である。

III. 方 法

患者およびその家族から承諾を得た後にEPSを行った。Brugada症候群の電気生理学的特徴を検討するとともに、以下に示すEPSの諸指標をVF群、失神群、無症候群の3群間で比較検討した。

1. 刺激伝導系の評価

洞結節回復時間、AH時間、HV時間を計測した。

2. 心室プログラム刺激

右室の2ヵ所(右室心尖部と右室流出路)から2種類の基本刺激周期(通常600msecと400msec)下で3発までの期外刺激法と最短刺激周期240msecまでの頻回刺激法を行った。期外刺激法では、非特異的な反応による心室性不整脈の誘発を少なくするため、

最短刺激間隔を2発期外刺激法では180msec、3発期外刺激法では200msecとした。VFが誘発される例では刺激部位による誘発性の差異を検討した。さらに、VFの誘発性に及ぼす自律神経作動薬や抗不整脈薬の影響も検討した。

3. 心房プログラム刺激

高位右房から基本刺激周期600および400msec下で2発までの期外刺激法と230msecまでの頻回刺激法を行い上室性不整脈の誘発性について検討した。

IV. 結 果

1. 刺激伝導系の評価

洞結節回復時間の3.5秒以上の延長は心停止群の1例、無症候群の1例で認められた。AH時間は3群間で差は認められなかった。HV時間は心停止群 59.4 ± 13.0 msec、失神群 45.1 ± 9.1 msec、無症候群 48.4 ± 7.0 msecと心停止群で延長していた。HV時間が60msec以上延長していた例は、心停止群で44%、失神群で14%、無症候群で5%と心停止群に多く認められた。

2. 心室プログラム刺激によるVFの誘発性

無投薬時でのVF誘発率は、心停止群で8/9(89%)、失神群で5/7(71%)、無症候群12/21(57%)であり、無症候群に比べ心停止群で有意に高かった。

3. 刺激部位による誘発性の差異

VFの誘発に右室心尖部からの刺激では不可能で右室流出路からの刺激を要した例は、心停止群で8例中2例(25%)、失神群で5例中4例(80%)、無症候群で12例中7例(58%)であり、右室心尖部に比べ流出路からの刺激によりVFは誘発されやすかった。

4. VF誘発性に及ぼす自律神経作動薬の影響

無投薬時にVFが誘発されなかった症例に対し、ネオスチグミン1.0mgあるいはプロプラノロール5~10mgを静注した後にプログラム刺激を繰り返したところ、VF群の1例、無症候群の5例で新たにVFが誘発された。

イソプロテレノール1.0~2.0 μ g/分の点滴静注は全例でVFの誘発を阻止したが、アトロピンには誘

発阻止効果は認められなかった。

5. VF誘発性に及ぼす抗不整脈薬の影響

VFが誘発された症例に対し、抗不整脈薬を投与し誘発性に及ぼす影響を検討した。ピルジカイニドは1mg/kg静注後に、ジソピラミドは1.5mg/kg静注後に、キニジンは600mg/日を2週間以上内服後にプログラム刺激を行った。ピルジカイニドでは全例で誘発阻止効果は得られなかったが、ジソピラミドでは8%の症例で、キニジンでは64%の症例で誘発阻止効果が認められた。

6. 心房および心室プログラム刺激によるVF以外の頻脈性不整脈の誘発性

心房細動が高率に誘発され、心房プログラム刺激を行った症例の検討では、心停止群で8/8(100%)、失神群で3/5(60%)、無症候群で11/19(58%)の誘発率であった。

その他、心房粗動、心房頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、持続性単形性心室頻拍がそれぞれ、2例、2例、3例、2例、5例で誘発された。

心停止群では1例で心房頻拍が、1例で房室結節リエントリー性頻拍が、2例で持続性単形性心室頻拍が誘発されたが、カテーテルアブレーションあるいは外科的治療により根治可能であった。

7. 経過観察

60.3 ± 38.2ヵ月の経過観察中、心停止群では6例(66%)でVFの再発が認められ、ICDが適切に作動した。失神群では1例でVFの発生があり、ICDが適切に作動した。VFによるICD作動が複数回以上みられた例には、キニジンの内服投与が有効であった。無症候群では全例で、不整脈事故は生じなかった。

V. 考 察

Coved型ST上昇を示すBrugada症候群37例にEPSを行い、その電気生理学的特徴を心停止群、失神群、無症候群に分類し比較検討した。その結果、HV時間の延長例、心室プログラム刺激によるVF誘発例、右室心尖部からのプログラム刺激によるVF

誘発例、心房プログラム刺激による心房細動誘発例が心停止群で有意に多く認められ、これらの所見は重症例の特徴であることが示唆された。平均60ヵ月の経過観察中に心停止群の6例でVFの再発が、失神群の1例でVFの新たな発生がみられたが、無症候群ではVFの誘発の有無にかかわらず不整脈事故は生じておらず、無症候例においてリスク層別化となりうる指標を明らかにすることはできなかった。

ネオスチグミンやプロプラノロールはVF誘発性を増し、イソプロテレノールはVFの誘発性を阻止したが、アトロピンには誘発阻止効果はなく、EPSによるVF誘発性にはβ交感神経系の関与が考えられた。

Brugada症候群における抗不整脈薬療法としては、一過性外向きK⁺チャネル抑制作用のあるキニジンが注目されている^{6), 7)}。筆者らの経験でもキニジンでVF誘発阻止効果が高く、ICD作動例に対しても再発予防にキニジン内服が有効であった。したがって、Brugada症候群における電気生理学的薬効評価も有用と考えられた。

VF以外の不整脈では心房細動が最も高率に誘発されたが、アブレーションにて根治可能な不整脈(心房粗動、心房頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、単形性心室頻拍など)の誘発も少なからず認められた。

心停止既往例ではICDが第一選択の治療法であり、EPSは必要としないという考え方もあるが、Brugada症候群ではいまだ解明されていない問題点も残っていること、さらには本研究で明らかになったようにVF以外の不整脈が誘発される例も少ないことからEPSの有用性は高いものと考えられる。

右側胸部誘導でcoved型ST上昇を示す頻度(有病率)を検討した報告をまとめると、成人男性では約0.2%にみられており⁸⁾、いわゆる無症候性Brugada症候群例は少ない。無症候例のリスク層別化におけるEPSの有用性については一定した見解はない^{3)~5)}が、EPSによりVFが誘発された場合にはICDをひとつの選択として考慮することが治療指針の多

くに記されている⁹⁾。これは、VF誘発例では非誘発例より不整脈事故発生率が高いとしたBrugadaらの報告^{3), 4)}が、最も多数例を検討した内容であるためと考えられる。したがって、Brugada症候群、とくに無症候例の特徴や予後、リスク層別化がより明らかになるまでは、EPSの意義はあるものと考えられる。

〔文 献〕

- 1) 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 : 1391 ~ 1396
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RNW, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA, Study group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 106 : 2514 ~ 2519, 2002
- 3) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : 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*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 4) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3092 ~ 3096
- 5) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 6) Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M : Effects of electrophysiologic-guided therapy with class Ia antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 1301 ~ 1312
- 7) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A : Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1853 ~ 1860
- 8) Sakurada H, Okazaki H, Tejima T : What is the prevalence, incidence and prognostic value of Brugada-type electrocardiogram in the general population? *Cardiac Arrhythmias 2003*. Edit by Raviele A, Springer-Verlag, Heiderburg, 2003 ; 331 ~ 334
- 9) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K : Brugada syndrome : 1992 ~ 2002 A historical perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 1665 ~ 1671