

Brugada 症候群における ST 上昇の日内変動と VF 発作 —単極誘導ホルター心電図による検討—

水牧功一* 藤木 明* 阪部優夫* 西田邦洋*
常田孝幸* 菅生昌高* 長沢秀彦* 井上 博*

【目的】Brugada 症候群の ST 上昇の日内変動を単極誘導ホルター心電図を用いて検討し、VF 自然発作の出現時間と比較検討した。【方法】Brugada 症候群の男性 25 例を対象とした。有症候例 ($n = 8$) と電気生理検査で VF が誘発された無症候例 ($n = 3$) を VF (+) 群、それ以外の無症候例 ($n = 14$) を VF (-) 群とした。単極 2 誘導 (V_1 , V_2) ホルター心電図を記録し、1 心拍ごとに J 点から 40 msec の ST レベル (mm) を測定した。また有症候群の VF、失神の自然発作の各時間帯の頻度を検討した。【結果】① ST 上昇の増強 ($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20 分間) がみられた 24 時間の総数は VF (+) 群が VF (-) 群より有意に多く (5.5 ± 2.2 vs 2.3 ± 2.4 回, $p < 0.01$)、各時間帯の ST 上昇の回数は VF (+), VF (-) 群ともに 18 ~ 24 時が最も多かった (2.0 ± 1.5 , 1.6 ± 1.6 回)。② V_2 誘導の ST レベル (mm) の各時間帯の平均値は VF (+), VF (-) 群ともに 18 ~ 24 時が最も高かった (2.7 ± 1.4 , 1.9 ± 0.9)。③有症候群の VF、失神における計 26 回の自然発作の 0 ~ 6, 6 ~ 12, 12 ~ 18, 18 ~ 24 時の各時間帯の頻度は 8, 2, 1, 15 回と 18 ~ 24 時が最も多かった。【総括】Brugada 症候群では ST 上昇の日内変動がみられたが、その変動は VF (+) 群が VF (-) 群より大であった。Brugada 症候群における ST の自然変動と ST 上昇の程度は 18 ~ 24 時に最も大きくなり、VF の自然発作との関連が示唆された。

Keywords ● Brugada 症候群
● 心室細動
● ST 上昇

* 富山医科薬科大学第二内科
(〒930-0194 富山市杉谷 2630)

I. はじめに

Brugada 症候群における VF 発作や突然死は、他の器質的心疾患に伴う心室不整脈と異なり主に夜間、安静時に多く迷走神経活動との関連が示唆されている^{1), 2)}。一方、Brugada 症候群における VF 発作は特徴的な ST 上昇と関連するが、この ST 上昇には日内

Relationship between circadian changes in ST elevation in daily life and occurrence of ventricular fibrillation in Brugada syndrome
Koichi Mizumaki, Akira Fujiki, Masao Sakabe, Kunihiro Nishida, Takayuki Tsuneda, Masataka Sugao, Hidehiko Nagasawa,
Hiroshi Inoue

変動, 日差変動が認められることが指摘されている^{3)~6)}. 迷走神経作動薬でST上昇が増強し交感神経β受容体刺激薬で減弱すること^{3)~5)}, および単極誘導ホルター心電図を用いた我々の検討で日常生活でのST上昇の増強に迷走神経活動が関与することが示され⁶⁾, ST上昇の日内変動に自律神経活動が関与すると考えられる. しかしながら, Brugada症候群における日常生活でのST上昇とVF発作の関係については詳細には検討されていない. そこで, 今回単極誘導ホルター心電図⁶⁾を用いこれらの関係について検討した.

II. 対象と方法

明らかな器質的心疾患がなく安静時心電図においてV₁-V₃誘導で2.0 mm以上のcoved型ST上昇(type I ST上昇)を認める⁷⁾か, 安静時saddle-back型ST上昇を呈しピルジカイニド(1 mg/kg)負荷後にV₁-V₃誘導でtype I ST上昇を認める⁷⁾男性25例を対象とした. VFや失神発作の既往のある有症候例は8例(36~53歳)で, VFや失神発作の既往のない無症候例は17例, このうち突然死の家族歴を有するものは有症候, 無症候例それぞれ1例ずつであった. 有症候例8例と無

症候例のうち電気生理検査でVFが誘発された3例をVF(+群, VFが誘発されない無症候例14例をVF(-)群とした.

全例無投薬下で単極2誘導(V₁, V₂)の24時間ホルター心電図を記録しホルター心電図解析システム(SCM-6000, フクダ電子)で1心拍ごとにJ点から40 msecのSTレベルを測定して, 20分間で $\Delta ST \geq 1.5$ mmのST上昇の増強がみられる⁶⁾回数, ST上昇の自然変動の程度, 1時間ごとのSTレベルの平均値を算出した. また, 有症候群におけるVF(失神)の自然発作の頻度を各時間ごとに集計した.

III. 結 果

V₂誘導でST上昇の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)がみられた24時間の総数はVF(+群)がVF(-)群より有意に多く(5.5 ± 2.2 vs 2.3 ± 2.4 回, $p < 0.01$), ST上昇の自然変動(増強)の程度(ΔST)もVF(+群)がVF(-)群より有意に大(2.1 ± 0.2 vs 1.8 ± 0.2 mm, $p < 0.05$)であった(図1). ST上昇の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)の回数を各6時間ごとに集計した(図2). その結果, ST上昇の増強はVF(+),

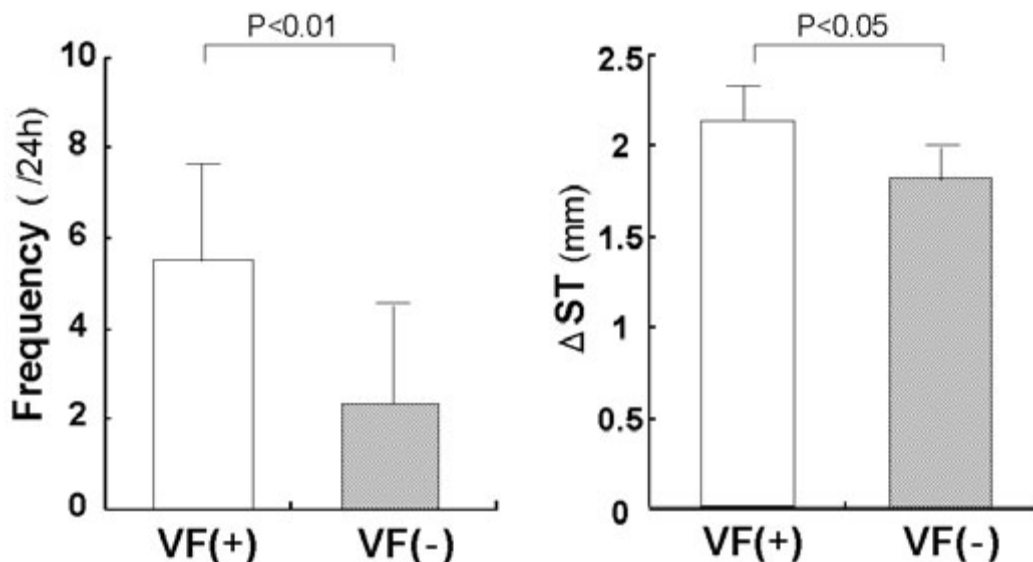


図1 ST上昇(V₂)の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)がみられた24時間の総数とST上昇の変動(増強)の程度(ΔST)

左: ST上昇の増強はVF(+群)がVF(-)群より有意に多く(5.5 ± 2.2 vs 2.3 ± 2.4 回, $p < 0.01$).

右: ΔST もVF(+群)がVF(-)群より有意に大(2.1 ± 0.2 vs 1.8 ± 0.2 mm, $p < 0.05$)であった.

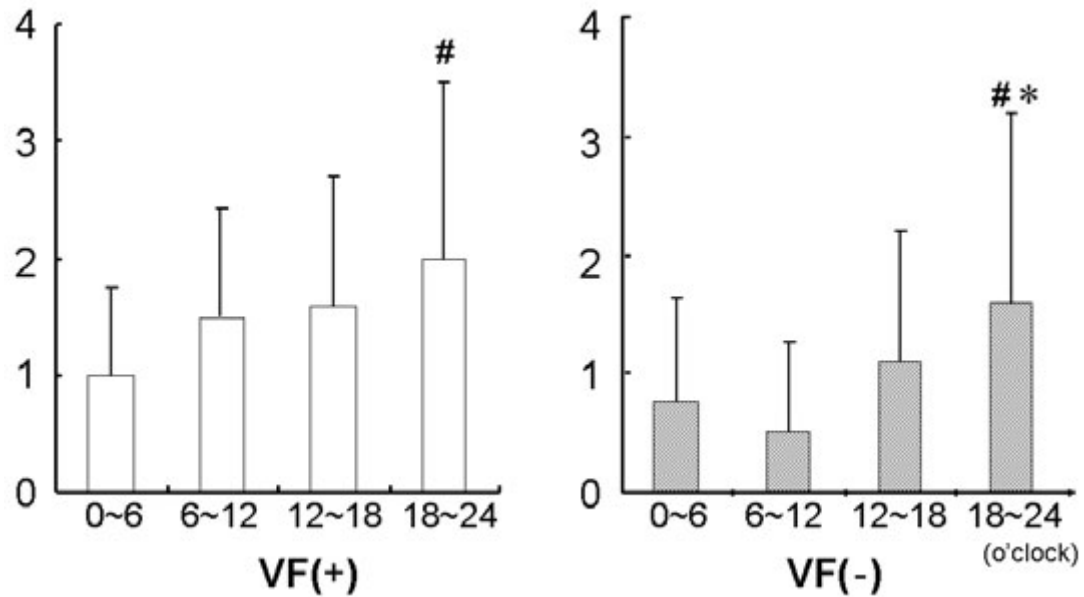


図2 各6時間ごとのST上昇(V_2)の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)の回数
ST上昇の増強はVF(+), VF(-)両群とも18~24時が最も多く(2.0 ± 1.5, 1.6 ± 1.6回), VF(+)で0~6時(1.0 ± 0.8回), VF(-)群で6~12時(0.5 ± 0.8回)が最も少なかった(# $p < 0.01$ vs 0~6時, * $p < 0.01$ vs 6~12時).

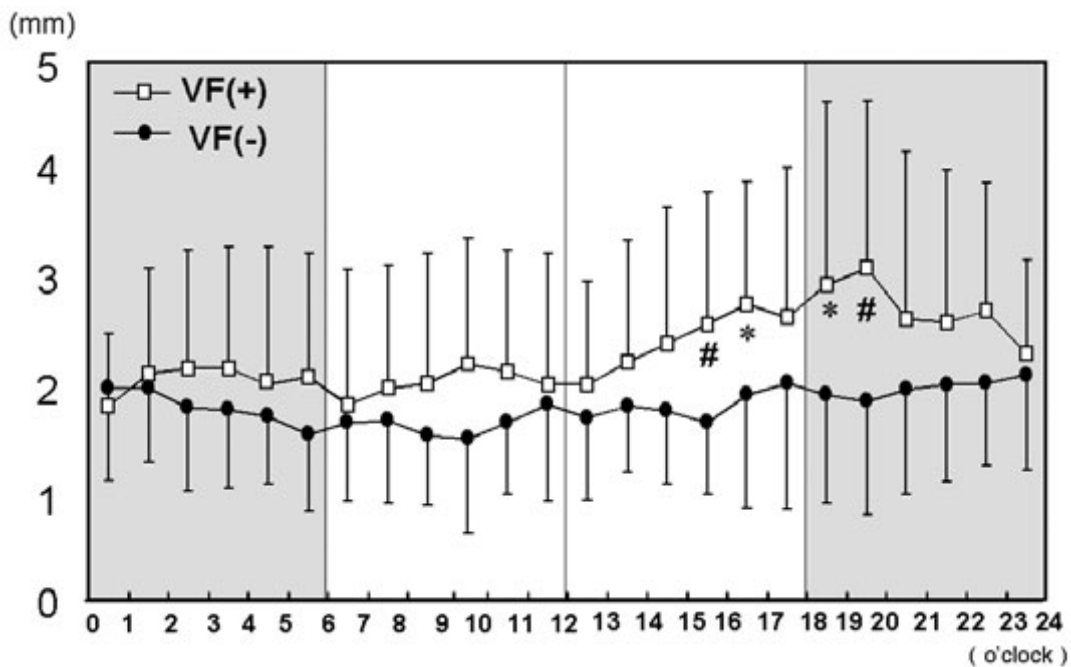


図3 VF(+), VF(-)両群のSTレベル(V_2 , mm)の各1時間ごとの平均値
VF(+)群では12時以降STレベルが徐々に上昇し18~23時の間, 高値が持続した. 一方VF(-)群ではSTの変動は小さかった. (* $p < 0.1$, # $p < 0.05$ vs Group VF(-))

VF(-)両群で18~24時が最も多く(2.0 ± 1.5, 1.6 ± 1.6回), VF(+)で0~6時(1.0 ± 0.8回), VF

(-)群で6~12時(0.5 ± 0.8回)が最も少なかった.
VF(+), VF(-)両群の V_2 誘導でのSTレベル

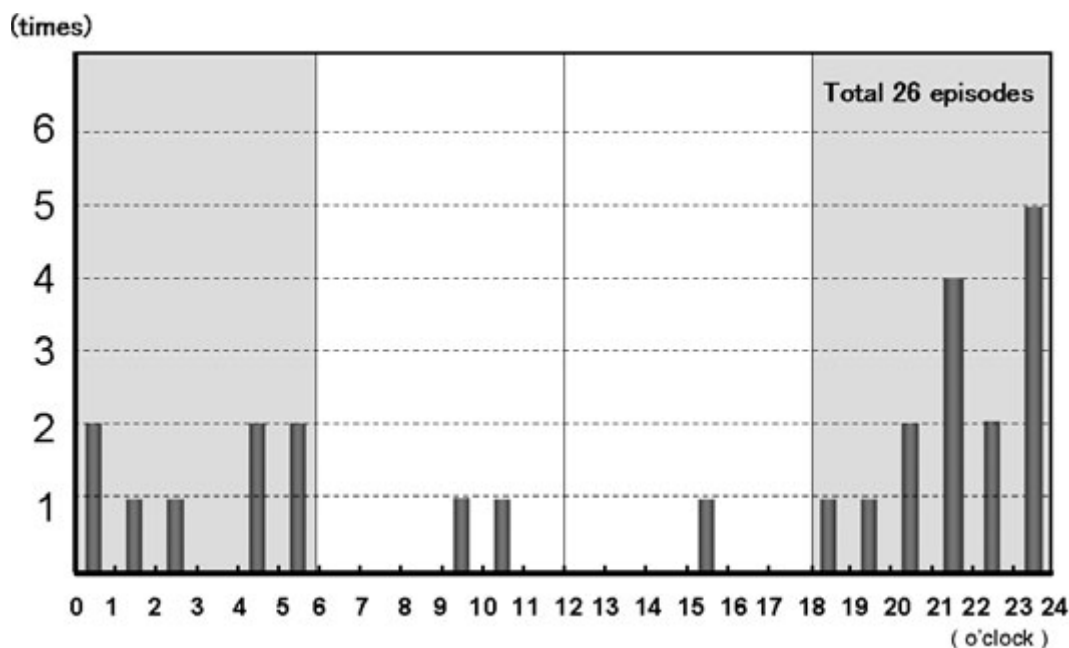


図4 有症候群のVF自然発作や失神発作の発症時間

(mm)の各時間の平均値を図3に示した。VF(+)群では12時以降、STレベルが徐々に上昇し18～23時の間、高値が持続した。一方VF(-)群ではSTの変動は小さかった。有症候群のVFの自然発作や失神発作の時間帯を各時間ごとに図4に、またVF(+), VF(-)両群の6時間ごとのSTレベル(V_2)の平均値と有症候群の6時間ごとのVF(失神)発作の頻度を対比して図5に示した。有症候群のVF(失神)発作の58%(15/26)は18～24時に認められた。6時間ごとのSTレベルの平均値はVF(+), VF(-)両群とも18～24時が最も高く(2.7 ± 1.4 , 1.9 ± 0.9 mm), 有症候群のVF(失神)発作の頻度が最も多かった時間帯と一致しており、Brugada症候群におけるST上昇の自然変動とVF発作との関連が示唆された。

IV. 考 察

Brugada症候群では特徴的なST上昇とVF発作との関連が示され^{3)~5), 8)~10)}, このST上昇には日内変動, 日差変動が認められる^{3)~6)}. しかしながら, Brugada症候群におけるST上昇の日内変動につい

て, 連続的に検討した報告はこれまではみられなかった. 最近, 我々は単極誘導ホルター心電図を用いBrugada症候群における日常生活でのST上昇の日内変動を24時間連続的に検討し⁶⁾, 今回の研究でも同様に V_1 , V_2 の単極誘導ホルター心電図でST上昇の日内変動を検討した. その結果, Brugada症候群では右側胸部誘導でのST上昇の日内変動が頻回に認められ, その頻度やST変動の程度はVF(+)群がVF(-)群より大であった. すなわち, VFを有するBrugada症候群ではST上昇の日内変動が大きくかつ頻回に認められ, VF発作との関連が示唆された.

これらのST上昇の機序については, 右室流出路の心外膜細胞活動電位における一過性外向き電流(I_{to})の増大, あるいは Na^+ 電流(I_{Na})または Ca^{2+} 電流(I_{Ca})の減少によるphase 1のnotchの増大とdomeの消失が関与するという^{11), 12)}. そして, VFは近接する心外膜細胞間での不均一なdomeの消失に基づくphase 2 reentryがその機序と考えられている^{11), 12)}.

Brugada症候群におけるVF発作や突然死は, 他の器質的心疾患に伴う心室不整脈と異なり主に夜間, 安静時に多く迷走神経活動との関連が示唆され

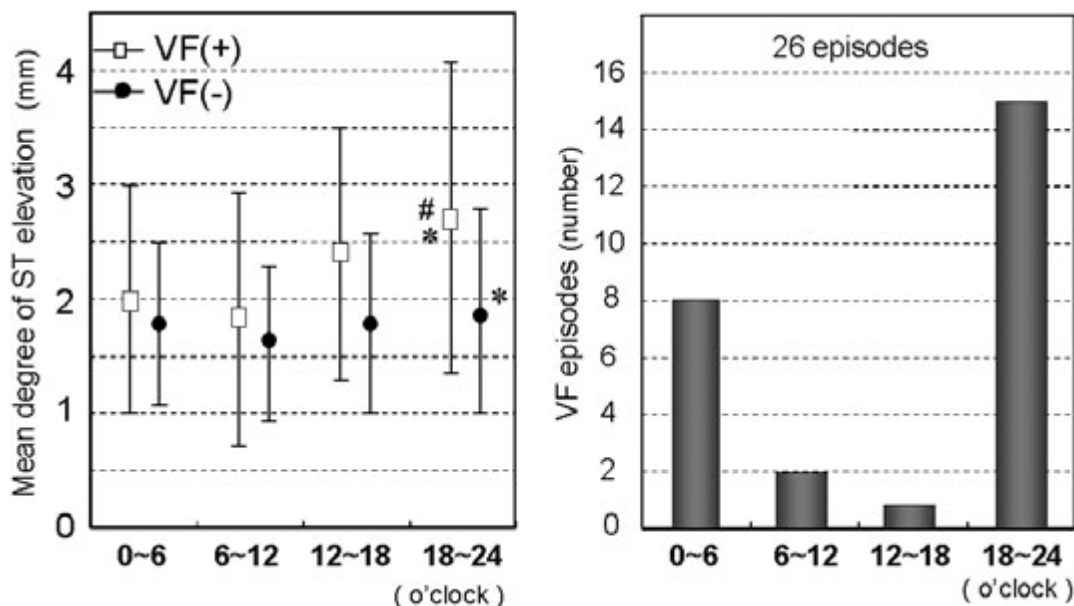


図5 VF(+), VF(-)両群の6時間ごとのSTレベル(V_2)の平均値と有症候群の6時間ごとのVF(失神)発作の頻度

左：6時間ごとのSTレベルの平均値はVF(+), VF(-)両群とも18~24時が最も高く(2.7 ± 1.4 , 1.9 ± 0.9 mm), 6~12時が最も低かった(1.8 ± 1.1 , 1.6 ± 0.7 mm).

右：有症候群のVF(失神)発作の58% (15/26)は18~24時に, 31% (8/26)は0~6時に認められた. (* $p < 0.01$ vs 6~12時, # $p < 0.01$ vs 12~18時)

ている^{1), 2)}. 一方, 迷走神経作動薬でST上昇が増強し交感神経 β 受容体刺激薬で減弱すること^{3)~5)}, および単極誘導ホルター心電図を用いた我々の検討で日常生活でのST上昇の増強に迷走神経活動が関与する⁶⁾ことが示され, ST上昇の日内変動に自律神経活動が関与すると考えられる. すなわち, Brugada症候群では夜間や睡眠中にST上昇が増強しVF発作に繋がる可能性が考えられる. しかしながら, Brugada症候群における日常生活でのST上昇の日内変動とVF発作の関係についての詳細な検討はなかった. 今回の単極誘導ホルター心電図を用いた検討では, 各6時間ごとのST上昇の回数はVF(+), VF(-)群ともに18~24時が最も多く, V_2 誘導のSTレベル(mm)の各時間帯の平均値も両群ともに18~24時が最も高かった. 一方, 有症候群のVF発作の各時間帯の頻度も18~24時に最も多く, ST上昇の増強とVF発作の関係が示唆された. 迷走神経活動の亢進がST上昇やVF発作に関与するならば,

最も迷走神経の緊張が高い0~6時にSTが最も上昇し, VF発作の頻度が多くなると考えられる. 実際にICDに記録されたVF発作が0~6時に最多であったという報告¹⁾がある一方, 今回の結果と同様にVF発作は0~6時より18~24時のほうが多かったとする報告¹³⁾もある. これらの差異の原因は明らかではないが, Brugada症候群での非蘇生例の検討は困難であり, 夜間就寝中のVF発作による突然死例が含まれていないことが結果に影響している可能性はある. また, 今回の研究ではホルター心電図は最後のVF発作から 7.7 ± 6.4 (3~21)週間後の記録であり, 必ずしも発作時のST上昇を反映していないことが考えられる.

Brugada症候群でグルコース負荷試験や食後にST上昇の増強がみられることから, インスリンとST上昇の日内変動の関係が示唆されている¹⁴⁾. 今回の研究での18~24時のST上昇に夕食後のインスリン上昇が関与する可能性が考えられるが, 朝食後や

昼食後の時間帯ではST上昇との関係は明らかではなかった。

V. おわりに

Brugada症候群ではST上昇の日内変動がみられたが、その変動はVF(+)群がVF(-)群より大であった。Brugada症候群におけるSTの自然変動とST上昇の程度は18~24時に最も大きくなり、VFの自然発作との関連が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K : The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999 ; 20 : 465 ~ 470
- 2) Litovsky SH, Antzelevitch C : Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Circ Res*, 1990 ; 67 : 615 ~ 627
- 3) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S : Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 1061 ~ 1070
- 4) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277 ~ 2285
- 5) Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S : Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 508 ~ 512
- 6) Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H : Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 667 ~ 673
- 7) Wilde AAM, 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*, 2002 ; 106 : 2514 ~ 2519.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 12) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 ; 100 : 1660 ~ 1666
- 13) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 14) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, Yamawake N, Fujii H, Arita M, Isobe M, Hiraoka M : Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 243 ~ 249