

日本心電学会誌

心電図

Volume 25 Supplement 4 2005

第3回 特発性心室細動研究会

Japanese Journal of Electrocardiology

目次

第3回 特発性心室細動研究会

「第3回特発性心室細動研究会」特集号の発行にあたって	平岡 昌和	3
1. Brugada 症候群の臨床電気生理学的特徴	大江 透	5
2. Brugada 症候群症例の安静時 12 誘導心電図所見と臨床経過について —有症候症例と無症候症例の比較検討—	高木 雅彦ほか	11
3. J-IVFS 症例登録の現況	横山 泰廣ほか	17
4. 無症候性 Brugada 症候群で突然死した 1 症例と突然死より蘇生された 3 症例	大久保 公恵ほか	19
5. 洞結節に有意な病変が認められた Brugada 症候群の 1 剖検例	森本 紳一郎ほか	27
6. 左脚ブロックおよび右脚ブロック上方軸の心室性期外収縮を認め、 無症候性 Brugada 症候群として経過観察中に突然死をきたした 1 例	熊谷 寛之ほか	31
7. 無症候性 Brugada 症候群 —診断と突然死のリスク評価が困難な症例の検討—	奥村 謙ほか	37
8. 三環系抗うつ薬投与中に痙攣を伴う意識消失発作を生じ Brugada 症候群と診断した 1 例	相原 英明ほか	44
9. ニアミス後に Brugada 症候群と診断された 2 症例の検討	田中 泰章ほか	50
10. 下壁および側壁誘導で J 波の日内・日差変動を認め、特発性心室細動による 院内突然死をきたした異型 Brugada 症候群の 1 例	阿部 敦子ほか	54
11. 発作時以外で明らかな心電図異常を示さなかった Brugada 症候群の 1 例	児玉 康史ほか	62
12. 12 誘導心電図による Brugada 症候群における日内変動の検討	西崎 光弘ほか	69
13. 12 誘導ホルター心電図による Brugada 症候群の日内 ST 変動の検討	渡辺 則和ほか	74
14. 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 功一ほか	75
15. Brugada 症候群における心室遅延電位変動率と不整脈誘発性との関連	吉岡 公一郎ほか	81

「第3回特発性心室細動研究会」特集号の発行にあたって

特発性心室細動研究会(J-IVFS)代表幹事 平岡昌和
(東京医科歯科大学名誉教授・厚生労働省労働保険審査会委員)

Brugada症候群を含む特発性心室細動は、一見健常な個人に突発する致死的不整脈であるところから、その成因の解明、治療法や心事故の予知・予防法等の解明が一刻も早く望まれる病態である。最近では、この病態がかなり広く知れわたってきていることもあって、定期健康診断などにおいても、類似の心電図所見が検出され、その対処に苦慮することも多い。特発性心室細動研究会(J-IVFS)では、Brugada症候群ないしは類似の病態に関する全国的な規模での研究会を立ち上げ、情報の交換と本病態の解明を目指して平成14年から活動を行ってきており、その症例の蓄積も200例を超すものとなっている。これらの症例から得られた知見、ならびに年1度開催される本研究発表会での成果により、日本における本症候群の特徴も少しずつ明らかにされつつある。平成17年2月に開催された第3回特発性心室細動研究会では、「無症候性Brugada症候群に関する症例」と、「Brugada症候群における日内・日差変動」をテーマとして取り上げて、それぞれの問題について発表と討議を行った。「無症候性Brugada症候群に関する症例」においては、初回発作が突然死という不幸な転機となる症例の特徴や臨床像から、突然死の予知につながる情報の解明を期待し、「Brugada症候群における日内・日差変動」のテーマにおいては、主に心電図所見の日内・日差変動をもたらす特徴、機序などを理解することにより、より正確な診断、治療法の判定、予後予測などに有益な情報が得られることを目的として討議が行われた。これまでの成果に加えて新たに本研究会での成績が、日本心電学会誌「心電図」の特集号として掲載されることにより、研究会に参加されなかった方々にもその内容が周知され、少しでも臨床の場にフィードバックされることを祈念するものである。また、本研究会から全国の各医療機関に依頼している患者登録も徐々にではあるが確実に増加してきており、これらの調査研究の集積が特発性心室細動の病態解決に資することが期待される。

平成17年9月

第3回 特発性心室細動研究会(J-IVFS)

と き：平成17年2月19日(土)

と ころ：大手町サンケイプラザ

代表幹事：平岡 昌和

(東京医科歯科大学 名誉教授・厚生労働省労働保険審査会委員)

Brugada 症候群の臨床電気生理学的特徴

大江 透*

Brugada 症候群の主な電氣的異常は右室流出路に限局していると考えられているが、洞結節や心房の電氣的異常も報告されている。ここでは、著者の施設で施行してきた Brugada 症候群における臨床電気生理学的検査の結果を中心に紹介する。修正洞結節回復時間は正常範囲であったが、洞房伝導時間は半数以上の患者で軽度に延長していた。心房細動を有する患者が多く、心房受攻性 (fragmented atrial activity zone) の拡大、心房間伝導時間の延長が亢進していた。心腔内電位の検討では右室流出路の心外膜側に限局して異常電位が記録された。この異常電位は加算平均心電図の後電位に対応していた。また、興奮回復間隔 (activation recovery interval) の検討では、右室心外膜側のほうが心内膜側に比べて延長していた。この所見は体表面心電図の右室流出路誘導の T 波陰転と関連していた。

I. はじめに

安静時心電図が右脚ブロック (不完全右脚ブロックを含む) と右側胸部誘導 (V_1 , V_2) で ST 上昇を呈する患者で多形性心室頻拍が発生した症例は以前より報告されていたが、通常は特発性心室細動として分類されていた。1989年に Lemery ら¹⁾が上記の安静

時心電図の特徴を有する多形性心室頻拍患者6例をまとめて報告し、相原ら²⁾も3例まとめて特発性心室細動の特殊な例として報告した。その後、Brugadaらが詳細な電気生理学的検査を行い、致死的不整脈を呈する新しい疾患であることを強調した³⁾。現時点では、①特徴的な安静時心電図を呈する、②明らかな器質的心疾患を認めない、③QT延長を伴わない多形性心室頻拍を起こすの3点から診断している (図1)⁴⁾。

Brugada 症候群は、①加算平均心電図で後電位が陽性、②電気刺激で多形性心室頻拍・心室細動が誘発されることより心筋になんらかの電氣的異常があると考えられている。しかし、この異常が心室筋再

Keywords

- Brugada 症候群
- 心房 vulnerability
- 異常電位
- 陰性 T 波

* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1)

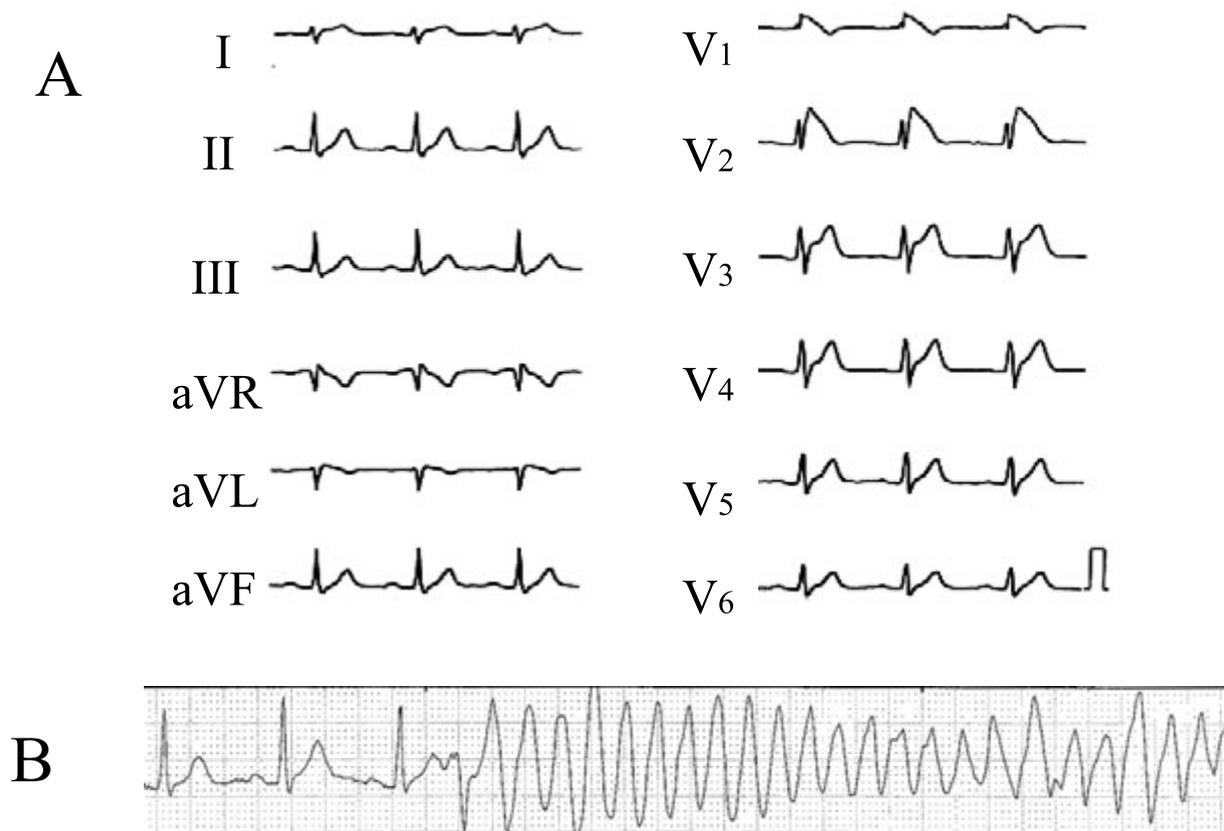


図1 Brugada症候群の心電図

A：体表面12誘導心電図

右側胸部誘導(V₁-V₃)で非定型的右脚ブロックパターン(J波)と著明なST上昇を認める。V₁でT波の陰転を認めcoved型と診断される。

B：夜間に生じた多形性心室頻拍

分極の異常によるものか、心筋の伝導異常によるものかはまだ結論が出ていない。また、この電氣的な異常が右室流出路に局限しているものなのか、心臓全体の異常なのかも不明である。今回は、Brugada症候群の心臓全体の電氣的異常を検討する目的で、洞結節機能、房室伝導、心房受攻性および心室異常電位の部位を検討した。また、右胸部誘導の陰性T波の機序について心内膜側・心外膜側の心内電位を記録して検討した。

II. 洞機能および房室伝導⁵⁾

Brugada症候群患者60人(平均年齢：47 ± 10歳，男性/女性：59/1人，有症候性/無症候性：13/47人)

を対象に洞機能を検討した。洞機能評価の指標として、CSNRT(修正洞結節回復時間)とSACT(洞房伝導時間)を測定した。CSNRTは30秒の心房ペーシング(100～200/分)後の最長の洞結節回復時間から基本洞調律間隔を引いた値、SACTはNarula法を用いて計測した。CSNRTは平均388 msec，SACTは平均145 msecであった。一方、CSNRTが525 msec以上は10人(17%)，SACTが525 msec以上は38人(63%)に認めた。

Brugada症候群患者18人(平均年齢：49 ± 11歳，全例男性，症状があるか家族歴に突然死を認める患者：10人，無症状かつ家族歴なし：8人)を対象に房室伝導を検討した。房室伝導の指標として、AH

間隔, HV間隔および1:1伝導ペースングレートを測定した. AH間隔はBrugada症候群患者群では 96.9 ± 10.6 msec(対照群: 73.8 ± 15.3 msec)と有意に延長していた. また, HV時間はBrugada症候群患者群では 41.3 ± 6.7 msec(対照群: 36.3 ± 6.5 msec)と長い傾向を認めた.

Ⅲ. 心房受攻性⁶⁾

Brugada症候群患者18人(平均年齢: 49 ± 11 歳, 全例男性, 症状があるか家族歴に突然死を認める患者: 10人, 無症状かつ家族歴なし: 8人)を対象に心房受攻性を検討した. 心房受攻性の指標として, 高位右房有効不応期(ERP), 心房間伝導時間(ICT), fragmented atrial activity zone(FAZ), 反復性心房firing(RAF)を用いた. EPRは基本調律600 msecで計測し, ICTは S_1 (基本調律刺激)および S_2 (早期期外刺激)における右房刺激から冠状静脈洞遠位までの伝導時間を測定した. FAZは高位右房で計測し, A_2 (S_2 によって生じる心房波の幅)が A_1 (S_1 によって生じる心房波の幅)に比べて150%以上延長した場合を陽性とした. RAFは S_2 による2発以上の心房興奮が認められた場合を陽性とした. なお, 対照群として12人の年齢・性が一致する発作性上室性頻拍患者(9人)と特発性心室頻拍患者(3人)における上記の指標を測定した.

心房細動の自然発作の有無は, 外来での心電図(平均1ヵ月に一回), 症状発生時の心電図, ホルター心電図を参考にした. 自然発作はBrugada症候群患者の18人中の7人(無症候性Brugada症候群: 2人)で認めた. 心房細動はすべて発作性タイプであった.

ERPでは両群に有意な差はなかった(Brugada症候群患者群: 247.1 ± 27.0 msec, 対照群: 110.1 ± 190.1 msec). ICT(S_1)は両群に有意な差はなかったが, ICT(S_2)はBrugada症候群患者群で有意に延長していた(Brugada症候群患者群: 168.4 ± 17.5 msec, 対照群: 131.8 ± 13.0 msec). FAZはBrugada症候群患者群の半分で陽性, 対照群では1人のみ陽性であった. RAFはBrugada症候群患者群で9人, 対照

群で12人中6人に認めた(両群に有意差なし).

Ⅳ. 心室異常電位の発生部位⁷⁾

Brugada症候群における心室異常電位(DP)の発生部位をBrugada症候群患者(5人)で検討した. DPの有無は心内膜側(左室・右室各10ヵ所以上)および心外膜側(右室流出路自由壁側)で検討した. 心内膜側の電位は通常の電極カテーテルで記録し, 右室流出路自由壁側の心外膜の電位は右冠動脈の枝である円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤーの先端より記録した(図2). 心内電位は30~400 Hzのバンドパスフィルターを用いて記録し, 体表面のQRS波形を明らかに超えた電位が記録された場合にDP陽性とした. DPは心内膜側(左室・右室)からは記録されず, 右室流出路自由壁側の心外膜にのみ認められた(図3). また, ピルジカイニドを投与したところ, DPは 38 ± 10 msecから 67 ± 24 msecに延長した.

Ⅴ. 右胸部誘導陰性T波の機序⁸⁾

AntzelevitchはBrugada症候群のT波陰転(coved型)の機序を, 動物実験のデータに基づいて右室の心外膜側と心内膜側の活動電位持続時間の違いで説明している⁹⁾. 今回, この仮説を臨床電気生理学的検査から検討した. まず, coved型心電図を有したBrugada症候群患者13人を対象に右室・左室の心内膜側(各10ヵ所)から電極カテーテル(0.05~400 Hzのフィルター)にてARI(activation recovery interval, 興奮回復間隔)を記録した. ARIのパラッキは全例60 msec以下(平均37.9 msec)で, 各部位間の差異は全例60 msec以下であった. 次に, 円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤーの先端より記録した右室流出路自由壁心外膜側のARIと心内膜側より同時記録した右室流出路中隔側のARIとを比較検討した. Coved型のBrugada症候群患者13人では全例, 心外膜側のARIのほうが心内膜側のARIより長かった(図4). 一方, saddle-back型の患者では, 心内膜側のほうが心外膜側のARIより長かった. また, saddle-back型を呈する患者でピルジカイニド投与

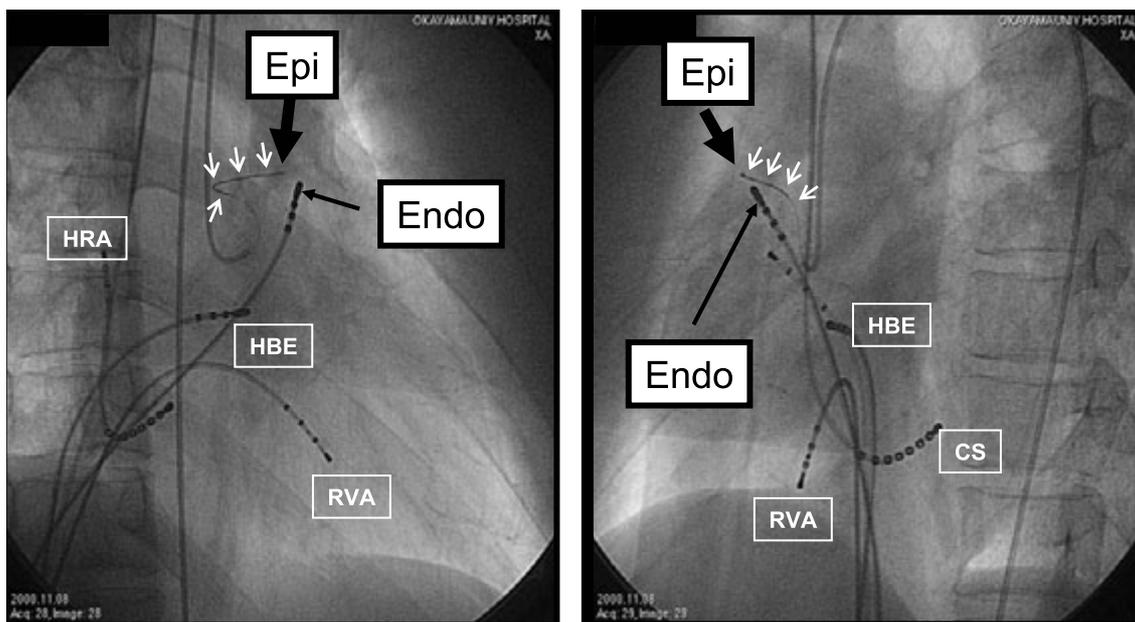


図2 右室流出路の心外膜側および心内膜側の電位記録

心内膜側は通常の電極カテーテル(長い↓)で心内膜側より記録し(Endo, ⇩), 右室流出路自由壁の心外膜側の電位は右冠動脈の枝である円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤー(↓↓↓↓)の先端より記録している(Epi, ⇩)

HRA: 高位右房, HBE: ヒス束, RVA: 右室心尖部, CS: 冠状静脈洞

後に coved 型になった場合は, 心外膜側と心内膜側 ARI は両者で逆転していた。

VI. 考 察

1. 電気的異常部位の検討

Brugada 症候群患者の心電図の特徴は, 右胸部誘導の J 波, ST 上昇, 陰性 T 波 (coved 型の場合) と右室流出路起源の多形性心室頻拍である⁴⁾。したがって, 病態としては右室流出路における電気的異常が注目されてきた¹⁰⁾。しかし, Brugada 症候群患者の SCN5A 遺伝子異常が報告されてからは¹¹⁾, Brugada 症候群の病態として右室流出路のみならず心臓全体の電気的異常を有する可能性が指摘されるようになった。実際, 房室伝導や心房の異常を伴う Brugada 症候群患者が報告されてきている。著者の施設で検討した Brugada 症候群患者における洞結節機能, 房室伝導能, 心房受攻性の検討では, 洞結節機能, 房室伝導能, および心房受攻性のすべてで潜在的な異常を認めた。この潜在的異常は洞調律時や基本調律時

では明らかでなく, 早期刺激で顕著化していた。異常は洞結節では洞房伝導時間の延長, 心房では心房間伝導時間の延長と伝導障害が主であった。一方, 房室伝導に関しては, AH 間隔, HV 間隔の両者とも延長していた。HV 間隔の延長は多くの報告があり, また理論的にも説明しやすい。一方, 房室結節の伝導能の低下は, Na⁺チャネル電流の異常では説明できないが, AH 間隔には一部心房伝導も含まれていることを考えると一応説明できる。

2. 心室異常電位の発生部位

多くの Brugada 症候群患者においては, 加算平均心電図で後電位が記録される¹¹⁾。この後電位の発生部位は, ST 異常の部位や心室不整脈の発生部位が右室流出路に限定されていることから, 右室流出路付近であると推定されてきた。今回, 右室流出路自由壁の心外膜側から電位を記録する方法を用いたことより, 異常電位は右室流出路自由壁から発生していることが明らかになった。しかし, この異常電位が伝導障害を意味するのか, Antzelevich らが考え

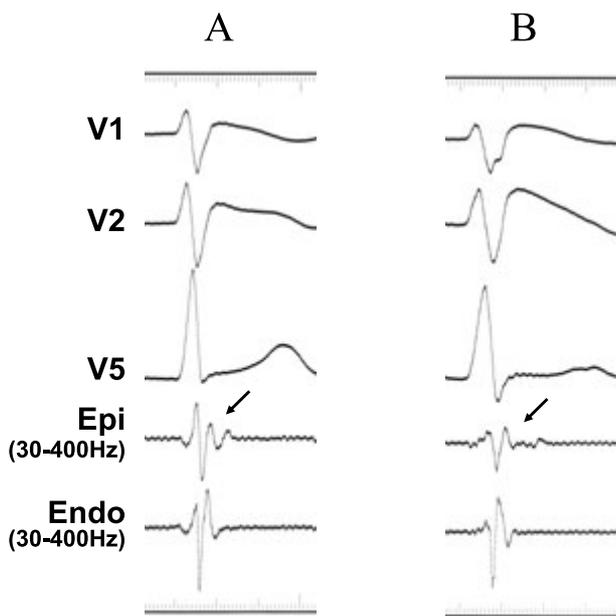


図3 右室流出路の心外膜側および心内膜側の電位

A：体表面心電図(V₁, V₂, V₅)と右室流出路の心外膜側(Epi)および心内膜側(Endo)の同時記録

V₁&V₂で非定型的右脚ブロックパターン(J波)と著明なST上昇を認める。心外膜側(Epi)で異常電位を認める(↓)。

B：ビルジカイニド投与後

ビルジカイニド投与で心外膜側(Epi)の異常電位は著明に延長している(↓)。

*数値は記録時の使用のフィルター値

ている活動電位の異常で説明されるのかは今後の検討が必要である。

3. 陰性T波の発生機序

右胸部誘導陰性T波は、Brugada症候群患者におけるcoved型の典型的な波形の特徴である。Antzelevichらは、動物実験の結果を基に、心室筋の心外膜側の活動電位が心内膜側に比較して延長するとT波が陰転すると説明している¹¹⁾。実際、栗田らはcoved型的心電図を有するBrugada症候群の患者で右室流出路の心外膜側と心内膜側の单相活動電位を記録して検討した結果、心外膜側の单相活動電位の持続時間が延長していることを報告している¹²⁾。今回の結果でも、右側胸部誘導でT波が陰転する場合は常に心外膜側のARIが心内膜側に比べて延長し

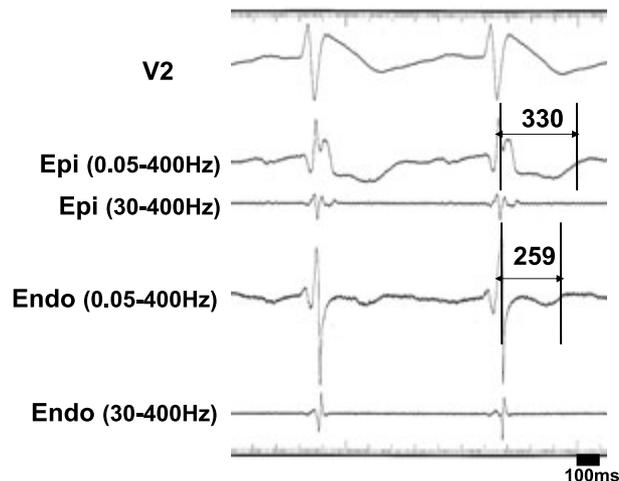


図4 右室流出路の心外膜側および心内膜側のARI

A：体表面心電図(V₂)と右室流出路の心外膜側(Epi)および心内膜側(Endo)のARI。非定型的右脚ブロックパターン(J波)とT波の陰転を認めcoved型と診断される。心外膜側のARIは330 msecと心内膜側のARI(259 msec)より長い。

*数値は記録時の使用のフィルター値

ていた。このことは、coved型に特徴的なT波の陰転は、動物実験の結果と同様に右室流出路心外膜側の活動電位持続時間の延長が機序である可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Lemery R, Brugada P, Della Bella P, Dugernier T, Wellens HJ: Ventricular fibrillation in six adults without overt heart disease. J Am Coll Cardiol, 1989; 13: 911~916
- 2) 相原直彦, 大江透, 松久茂久雄, 鎌倉史郎, 栗田隆志, 高木洋, 下村克朗: 特発性心室細動の臨床および電気生理学的特徴. 心臓, 1990; 22(suppl 2): 80~86
- 3) 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
- 4) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, 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. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1648 ~ 1654

- 5) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Miyaji K, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Watanabe A, Kakishita M, Takenaka-Morita S, Nakamura K, Saito H, Emori T, Ohe T : Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circ J*, 2004 ; 68 : 473 ~ 476
- 6) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
- 7) Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1992 ~ 1995
- 8) Nagase S, Kusano KF, Nishii N, Banba K, Watanabe A, Saitou H, and Ohe T : Mechanism of Brugada type ECG :

late repolarization in epicardium at right ventricular outflow tract. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : S-150

- 9) Antzelevitch C : The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 513 ~ 516
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y : The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 330 ~ 334

Brugada 症候群症例の安静時 12 誘導心電図所見と臨床経過について

—有症候症例と無症候症例の比較検討—

高木雅彦*¹ 相原直彦*² 横山泰廣*³ 青沼和隆*⁴
平岡昌和*⁵

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) にご登録いただいた 173 例の Brugada 症候群症例について、臨床的特徴、安静時 12 誘導心電図所見、および臨床経過について解析し、心停止既往群 (Vf 群, 22 例)、失神群 (Sy 群, 64 例)、無症候群 (As 群, 87 例) の 3 群間での比較検討を行った。臨床的特徴では、心房細動の既往を Vf 群、Sy 群で有意に多く認めた。安静時 12 誘導心電図所見では、Vf 群で V₁、V₂ 誘導での r-J 間隔 (r 波の開始点から J 点 [S 波以降で最も高い点] までの間隔)、V₆ 誘導での QRS 幅、QTc の有意な延長を認めた。平均 15 ヶ月の経過観察が可能であった 71 例の臨床経過では、Vf 群において心事故発生率が他の 2 群に比べ有意に多く認められた。以上の結果より、有症候性 Brugada 症候群症例 (特に Vf 群) では無症候症例に比べ、心室の伝導遅延がより顕性化することが示された。心事故発生率は 3 群間で有意差を認め、3 群間で予後が異なる可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群は 1992 年に報告されて以来¹⁾,

Keywords

- Brugada 症候群
- 12 誘導心電図
- 伝導遅延
- 短期予後

*1 大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学
(〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町 1-4-3)

*2 国立循環器病センター内科心臓部門

*3 横須賀共済病院循環器センター内科

*4 筑波大学人間総合科学研究科臨床医学系循環器内科

*5 東京医科歯科大学名誉教授・厚生労働省労働保険審査会

様々な知見が得られ、長期予後に関しても報告されている。失神発作あるいは心停止の既往のある有症候性 Brugada 症候群症例では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている^{2), 3)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが、本邦での報告^{4)~7)}、および近年の海外の報告⁸⁾では比較的良好と考えられている。有症候症例と無症候症例の臨床的特徴の相違は症状の有無以外明らかではなく、心電図学的特徴についても十分な検討がなされていない。前回の本研究会特集号にて本研究会にご登録いただいた Brugada 症候群症例の安静時 12 誘導心電図について解析し、有症候症例と無症候症例の比較検

The electrocardiographic characteristics and short-term prognosis in patients with Brugada syndrome : comparison between symptomatic and asymptomatic individuals

Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Yasuhiro Yokoyama, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

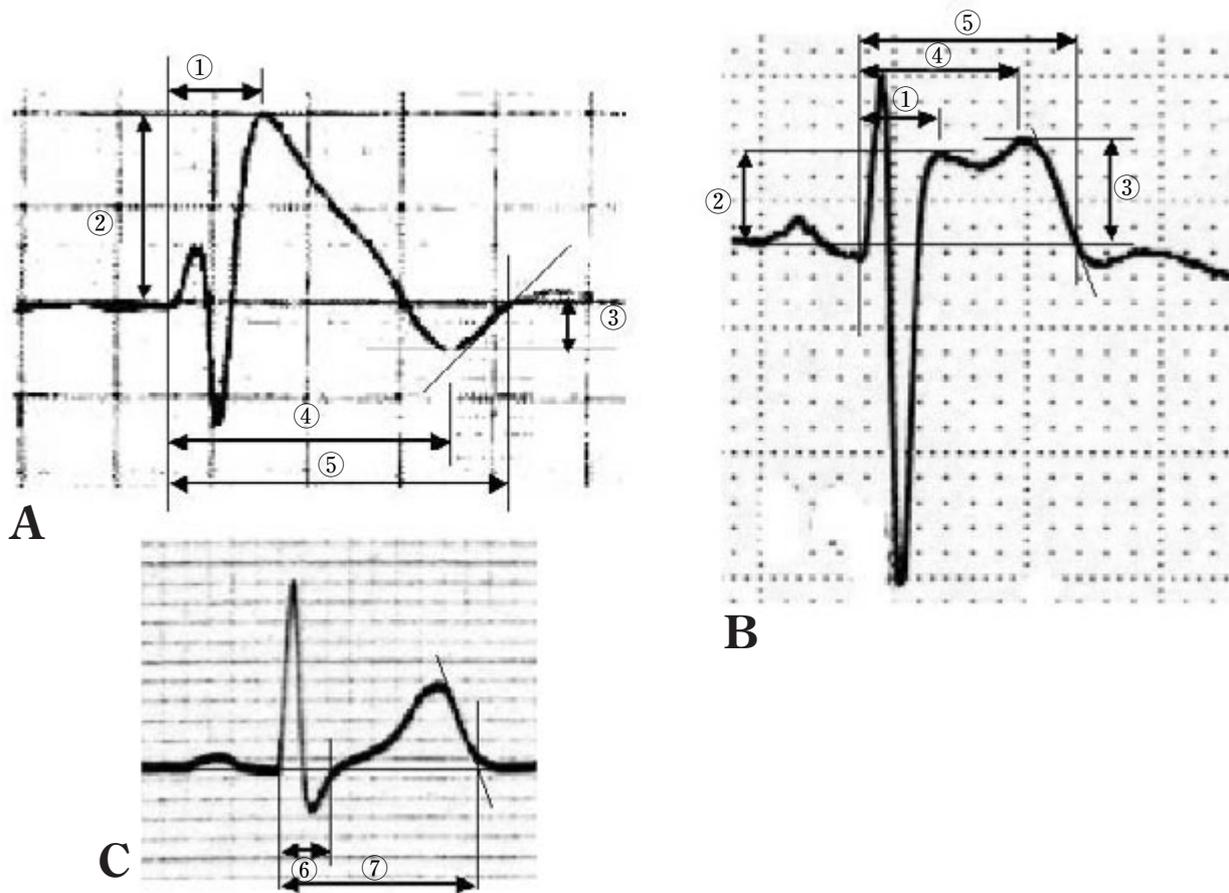


図1 安静時12誘導心電図の計測項目

A : Coved型, B : Saddle-back型, C : V_6 誘導

① : r-J間隔, ② : J amplitude, ③ : T top amplitude, ④ : r-T top間隔, ⑤ : r-T end間隔, ⑥ : QRS幅, ⑦ : QT間隔

討結果を報告した。今回はこの1年間に追加登録いただいた症例も含め、臨床的特徴、安静時12誘導心電図所見、および臨床経過について、心停止既往群(Vf群)、失神群(Sy群)、無症候群(As群)の3群間での比較検討を行った。

II. 対 象

対象は2000年2月～2004年11月に本研究会にご登録いただいた、安静時12誘導心電図で V_{1-3} 誘導においてcoved型あるいはsaddle-back型の典型的なST上昇を認めるBrugada症候群症例173例(男性166例, 女性7例, 平均年齢 53 ± 14 歳)である。心停止既往群(Vf群, 22例), 失神群(Sy群, 64例), 無症候群(As群, 87例)に分類し, これら3群間での

比較検討を行った。

III. 方 法

1. 臨床的特徴

年齢, 性別, 突然死の家族歴, 心房細動の既往, 加算平均心電図の陽性率, 電気生理学的検査での心室細動の誘発性について検討した。

2. 安静時12誘導心電図所見

安静時12誘導心電図において以下の項目について計測した(図1)。

- ① r-J間隔 : r波の開始点からJ点(S波以降の最初の最も高い点)までの間隔(msec)
- ② J amplitude : J点の基線(P波開始点間を結んだ線)からの振幅(mV)

表1 症例173例の臨床的特徴

	無症候群 (As群)	失神群 (Sy群)	心停止既往群 (Vf群)
年齢	54±13 歳	52±14歳	50±14歳
性別 (男性)	78/87 (90%)	61/64 (95%)	22/22 (100%)
突然死の家族歴あり	7/87 (8%)	9/64 (14%)	4/22 (18%)
心房細動の既往あり	12/87 (14%)	18/64 (28%)	7/22 (32%)
加算平均心電図陽性率	33/55 (60%)	21/31 (68%)	10/17 (59%)
電気生理学的検査 (心室細動の誘発率)	43/53 (81%)	48/57 (84%)	19/22 (86%)

- ③ T top amplitude : T波頂上点の基線からの振幅 (mV)
- ④ r-T top 間隔 : r波の開始点からT波頂上点までの間隔 (msec)
- ⑤ r-T end 間隔 : r波の開始点からT波終了点 (接線法で接線と基線の交点) までの間隔 (msec)

上記5項目についてはV₁, V₂誘導にて各々計測した(図1A, B). 左側胸部誘導の代表としてV₆誘導にて⑥QRS幅(msec)と⑦QT間隔(QRS開始点からT波終了点までの間隔, msec)を計測した(図1C). r-T top間隔, r-T end間隔, QT間隔については, $x \cdot 1/\sqrt{RR}$ 間隔で補正した補正值も計測を行った. また, 第II誘導にてP波幅, PR間隔, RR間隔を, 第I-III誘導にてQRS軸を計測した.

計測は患者背景を知らない3人の循環器医が行い, 3人の平均値を3群間で比較検討した.

3. 臨床経過

臨床経過の追跡が可能であった71例(Vf群16例, Sy群26例, As群29例)について, 心事故(突然死または心室細動)の発生率を検討した.

IV. 結 果

1. 臨床的特徴(表1)

登録症例の臨床的特徴を表1に示す. 平均年齢は50~54歳, 性別は男性が90~100%, 突然死の家族歴を有する症例は8~18%で, いずれも3群間で有意差を認めなかった. 心房細動の既往は, As群(14%)に比べ有症候群(Vf群: 32%とSy群: 28%)で有意に多く認めた($p = 0.04$). 加算平均心電図の陽性率は59~68%, 電気生理学的検査での心室細動誘発率は81~86%であり, いずれも3群間で有意差を認めなかった.

2. 安静時12誘導心電図所見(図2~4)

r-J間隔は, V₁, V₂誘導いずれにおいてもVf群, Sy群, As群の順に有意な延長を認め(V₁: $p = 0.008$, V₂: $p = 0.0002$), 群間比較ではVf群とAs群間, Sy群とAs群間で有意差を認めた(図2). V₆誘導では, QRS幅が有症候群(Vf群とSy群)で有意に広く($p = 0.007$), QTcも3群間で有意差を認めVf群で延長を認めた($p = 0.01$)(図3). しかし, QT間隔については3群間で有意差を認めず, RR間隔がVf群で他の2群に比べ有意に小さかった($p = 0.01$)(図4). その他の計測項目については, 3群間で有

r-J間隔

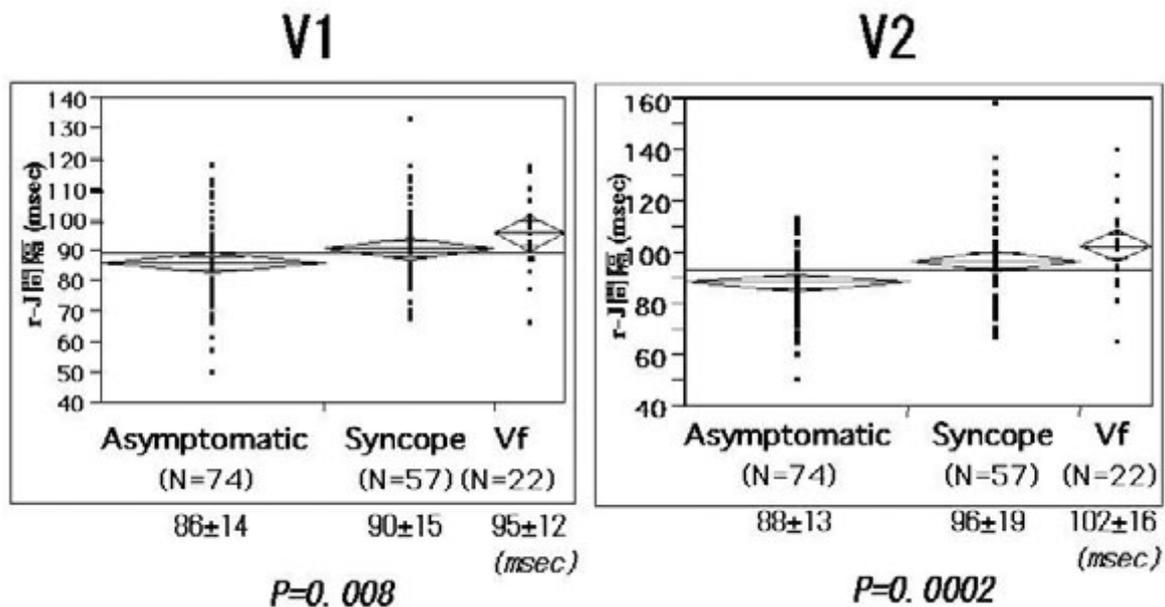


図2 V₁, V₂誘導におけるr-J間隔の3群間比較

V6誘導

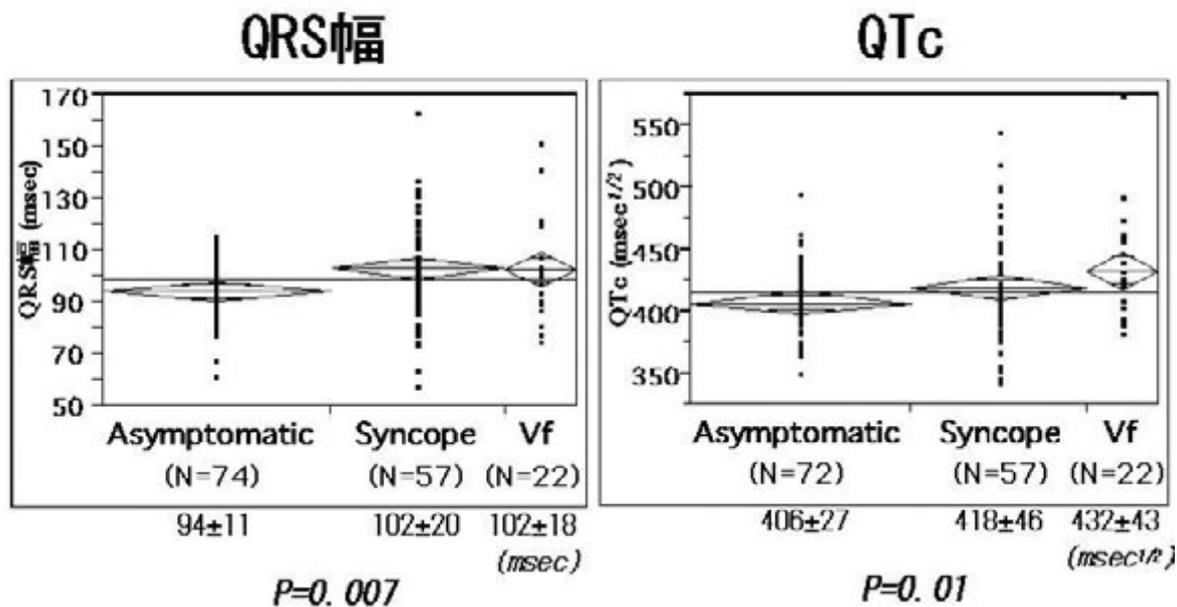


図3 V₆誘導におけるQRS幅とQTcの3群間比較

V6誘導

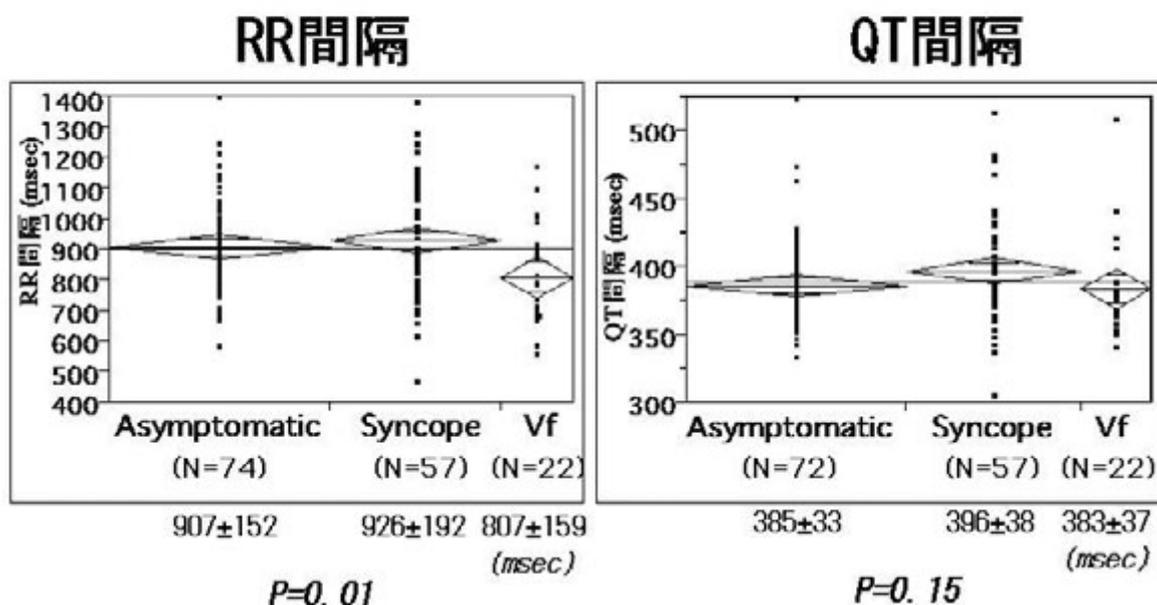


図4 V₆誘導におけるRR間隔とQT間隔の3群間比較

心事故発生率

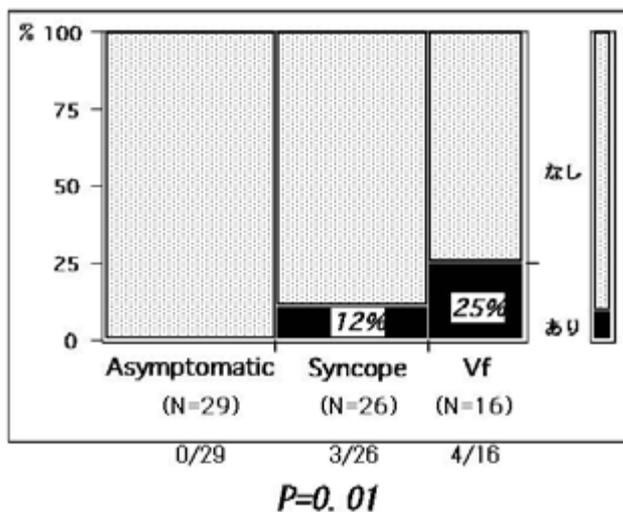


図5 追跡症例71例での心事故発生率の3群間比較

有意差を認めなかった。

Coved型ST上昇を認めた症例の頻度は、Vf群82%、Sy群75%、As群77%で3群間で有意差を認

めなかった。

3. 臨床経過(図5)

71例の平均観察期間は15±5ヵ月で、Vf群15±6ヵ月、Sy群14±5ヵ月、As群16±5ヵ月で3群間にて有意差を認めなかった。心事故発生率は3群間で有意差を認め(p=0.01)、Vf群25%、Sy群12%、As群0%でVf群で最も多く認めた(図5)。

V. 考 察

今回173例のBrugada症候群症例について、臨床的特徴と安静時12誘導心電図所見について検討した。その結果、臨床的特徴では心房細動の既往が有症候群で多いことが示され、安静時12誘導心電図所見では有症候性Brugada症候群症例(特に心停止既往例)で無症候症例に比べ、心室の伝導遅延がより顕性化することが示された。

心房細動はBrugada症候群に合併する上室性不整脈のなかで比較的多い不整脈として知られている。Moritaら⁹⁾は、Brugada症候群症例18例中7例(39%)

に発作性心房細動を認め、このうち5例は心室細動既往または突然死の家族歴を有する症例であったことを報告した。また、電気生理学的検査にて、Brugada症候群症例では心房細動の既往の有無にかかわらず心房の受攻性が亢進していることを示した。我々の症例でも173例中37例(21%)に心房細動の既往を認め、有症候症例で有意に多く認めた。心室と心房の受攻性が関連している可能性もあり、今後電気生理学的検査にて心房細動の誘発性や心房の受攻性について、3群間での比較検討が必要と思われる。

安静時12誘導心電図所見の結果は、前回の我々の報告やAtarashiら¹⁰⁾の報告と同様であり、高リスク群の評価として心室の伝導遅延(脱分極異常)が重要であることが示唆された。

臨床経過の追跡が可能であった71例について、心事故発生率は3群間で有意差を認め、3群間で予後が異なる可能性が示唆されたが、観察期間が短く今後さらに長期の経過観察が必要と思われる。有症候症例と無症候症例の臨床的特徴の相違の検討は、高リスク群の鑑別にきわめて重要である。また、coved型症例の予後に関する報告は散見されるが、saddle-back型症例の予後に関する報告はない。今後さらに症例を積み重ね、Brugada症候群症例のリスク評価に重要な指標を明らかにし、心電図のタイプごとの予後も検討したい。

〔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) 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

- 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) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : 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. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 5) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 771 ~ 774
- 6) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T : Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 2 ~ 6
- 7) 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 : 765 ~ 770
- 8) Eckardt L, Probst V, Smits JPP, Schulze-Bahr E, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AAM : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257 ~ 263
- 9) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Takenaka Morita S, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
- 10) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10

第3回特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局報告 2

J-IVFS 症例登録の現況

横山泰廣*¹ 高木雅彦*² 相原直彦*³ 青沼和隆*⁴ 平岡昌和*⁵

*¹横須賀共済病院循環器センター内科

*²大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学

*³国立循環器病センター内科心臓部門

*⁴筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学

*⁵東京医科歯科大学名誉教授・厚生労働省労働保険審査会

はじめに

平成12年の第17回日本心電学会サテライトシンポジウム「Brugada症候群とその治療法」および平成13年の第18回日本心電学会ファイアサイドカンファレンス「Brugada症候群」で全国レベルの共同調査研究の必要性が話し合われ、その結果として平成14年から特発性心室細動研究会 (J-IVFS) が発足いたしました。以来、本邦における Brugada 症候群の前向き研究の一つとして症例の集積、Brugada 型心電図の解析、臨床経過の追跡が進行中です。

登録状況

症例登録のご連絡をいただいた施設に事務局から登録フォームを送付し、記載後に返送していただいています。登録フォームは有症候性・無症候性 Brugada 症候群、特発性心室細動それぞれについて用意しています。患者背景に加えてホルター心電図、心エコー、運動負荷試験、加算平均心電図所見、上室性不整脈(心房細動、発作性上室頻脈など)の有無、心臓電気生理検査における心室不整脈の誘発性、治療内容などについて可能な範囲で記載をお願いしています。Brugada 症候群については肋間を上げての右側胸部誘導、Vaughan Willimas 分類 I 群薬負荷試験の結果についても施行していれば記載をお願いしています。平成14年2月の登録開始から平成16年

11月現在までに全国39施設から計214症例をご登録いただいています。その内訳は Brugada 症候群 196 例(有症候性 94 例、無症候性 102 例)、特発性心室細動 18 例です(図1)。臨床経過追跡フォームを年に一回、ご登録いただいた施設に送付し、81 例の追跡フォームを回収しています。

今後の展望

最近の欧米からの Brugada 症候群の報告は V_{1,3} 誘導の coved 型 ST 上昇 $\geq 2\text{mm}$ のみに焦点が絞られている観がありますが^{1)~3)}、本邦では健康診断時の 12 誘導心電図で無症候性の coved 型または saddle-back 型 ST 上昇 $< 2\text{mm}$ を認めることが多く^{4)~5)}、こうした症例については指針がないのが現状です。本邦の Brugada 症候群症例の臨床データを集積し、予後、危険因子について引き続き調査を行い、臨床現場に情報を還元することが本研究会の目標の一つです。お忙しい中、症例をご登録いただきました各施設の先生方に感謝いたしますとともに、引き続き症例のご登録、追跡フォームの回収につきましてよろしくご協力下さいますようお願い申し上げます。

【文 献】

- 1) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA : Study Group on

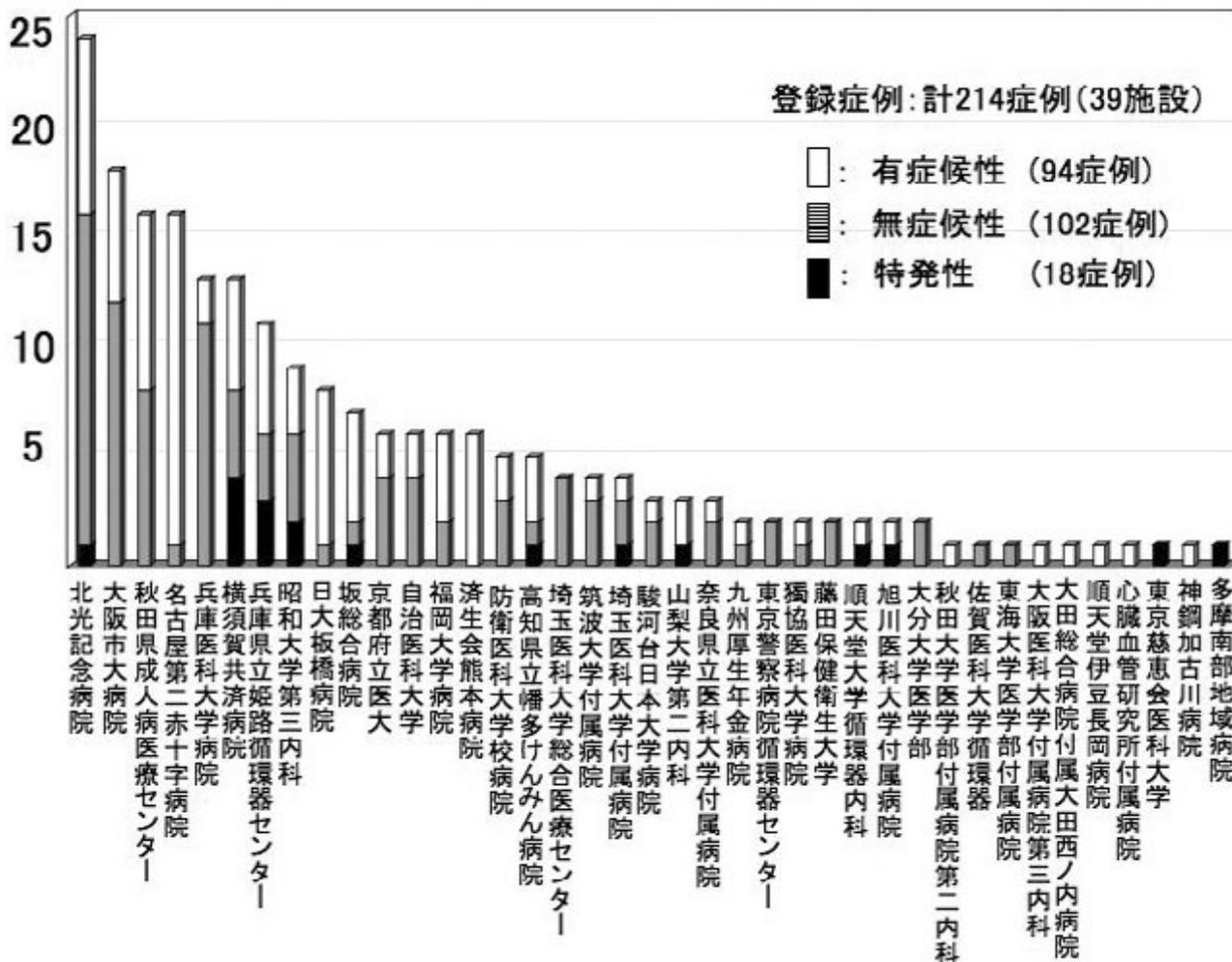


図1 J-IVFS症例登録の現況(H14年2月～H16年11月)

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

- 2) 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 ; Heart Rhythm Society ; European Heart Rhythm Association : 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
- 3) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A,

Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. Circulation, 2005 ; 111 : 257 ~ 263

- 4) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 38 : 771 ~ 774
- 5) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : 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. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920

無症候性Brugada症候群で突然死した1症例と突然死より蘇生された3症例

大久保公恵* 渡辺一郎* 奥村恭男* 橋本賢一*
杉村秀三* 進藤敦史* 中井俊子* 斎藤 穎*
小沢友紀雄*

症例1：27歳男性。1996年ECG異常，精査目的で入院。V₁₋₃でcoved型(C) ST上昇。LP陽性。EPSにおいて心室早期刺激(PVS)で心室細動(VF)が誘発された。退院翌日に突然死した。症例2：68歳男性。他院に肝炎で入院中の2001年2月突然意識消失，心肺停止となった。蘇生後のECGでV_{1,2}においてC型ST上昇を認めた。当院へ転院となり，EPSでピルジカイニド負荷後V_{1,2}においてST上昇，PVSでVFが誘発され，ICDの植込みを行った。症例3：43歳男性。2003年3月意識消失を発見され，救急隊到着後VFに対しDCが施行され当院へ搬送。V_{1,2}でC型のST上昇。LP陽性。EPSにおいてS₃でVFが誘発され，ICDの植込みを行った。症例4：43歳男性。2004年3月痙攣後に意識消失。当院を受診，検査中に心肺停止，VFに対しDCが施行され入院。V_{1,2}でC型のST上昇。LP陽性。EPSでS₂においてVFが誘発され，ICDの植込みを行った。

I. はじめに

1992年にBrugadaらが右脚ブロックと右側胸部誘導におけるST-segmentの上昇を有し，心室細動

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 心室内遅延電位陽性
- 心室細動
- ICD

* 日本大学医学部循環器内科
(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1)

(VF)による心停止蘇生例を8症例報告した(Brugada症候群)¹⁾。Brugada症候群では失神の既往，VFからの蘇生歴および突然死の家族歴は，VFもしくは突然死を予知する指標として確立されている。また，無症候性Brugada症候群においても心電図波形やその変動，I c群抗不整脈薬負荷，加算平均心電図，EPSでのVFの誘発の有無などが突然死の予知指標として知られている。今回，著者らは，無症候性Brugada症候群で突然死した1症例と突然死より蘇生された3症例を経験したので報告する。

A case of cardiac sudden death and 3 cases resuscitated from cardiac sudden death of asymptomatic Brugada syndrome
Kimie Ohkubo, Ichiro Watanabe, Yasuo Okumura, Kenichi Hashimoto, Hidezo Sugimura, Atsushi Shindo, Toshiko Nakai, Satoshi Saito, Yukio Ozawa

Case 1

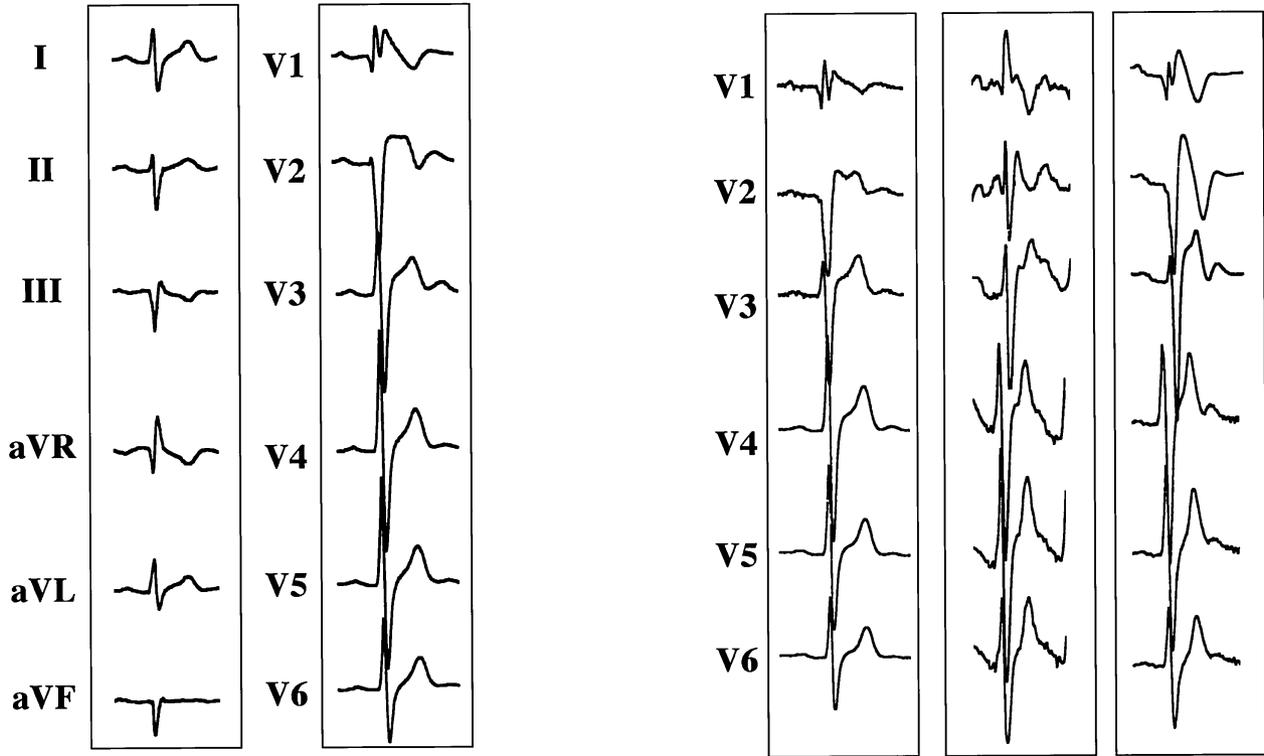


図1 症例1の入院時およびトレッドミル運動負荷時の心電図

左は症例1の入院時心電図。V₃でcoved型のST上昇を認めている。右はトレッドミル運動負荷時の左からコントロール，負荷時，回復期の胸部誘導で，回復期はST上昇がさらに著明となっている。

II. 症 例

【症例1】27歳，男性，主訴は心電図異常。患者は警察の遭難救助隊で1996年4月，水難救助の訓練中に頭痛を訴え，近医を受診したところ，心電図異常を指摘され精査目的にて当院外来を受診。既往で中学生の時から心電図異常を指摘されていた。家族歴では父親が39歳で突然死しており，また弟に心電図異常があり，後にBrugada症候群と診断された。入院時身体所見，血液検査所見に特記すべきことなし。心エコー図上心拡大なし，心機能は正常，左室駆出分画率77%，弁に異常なし。心電図は洞調律で心拍数64/分，右脚ブロックでV₃でcoved型のST上昇を認めた(図1左)。トレッドミル運動負荷試験では，負荷時にコントロールと比べてST上昇の程度は改

善し，負荷終了後の回復期では運動前よりもさらにSTは上昇していた(図1右)。心室内遅延電位は3項目中2項目のfiltered QRS(f-QRS)が150 msec，low amplitude signal duration under 40 μ V(LAS₄₀)10.5 msecと陽性であった(図2左)。心臓電気生理学的検査では，右室流出路よりの早期刺激で基本刺激周期S₁：500 msec，S₂：230 msec，S₃：200 msecで再現性をもって心室細動(VF)が誘発された(図2右)。同時に施行した冠動脈造影は正常，心筋生検では配列の乱れ，心筋細胞の肥大と不整がみられ核の大小不整と変形および間質の線維化も著明であったが，脂肪変性は伴っていなかった。9年前の症例でありICD植込みの保険適用はいまだなく，また本人も希望しなかったため退院となったが，その翌日の朝起きてこないとのことで家族が見にいったとこ

Case 1

S1 600 msec, S2 230 msec, S3 200 msec

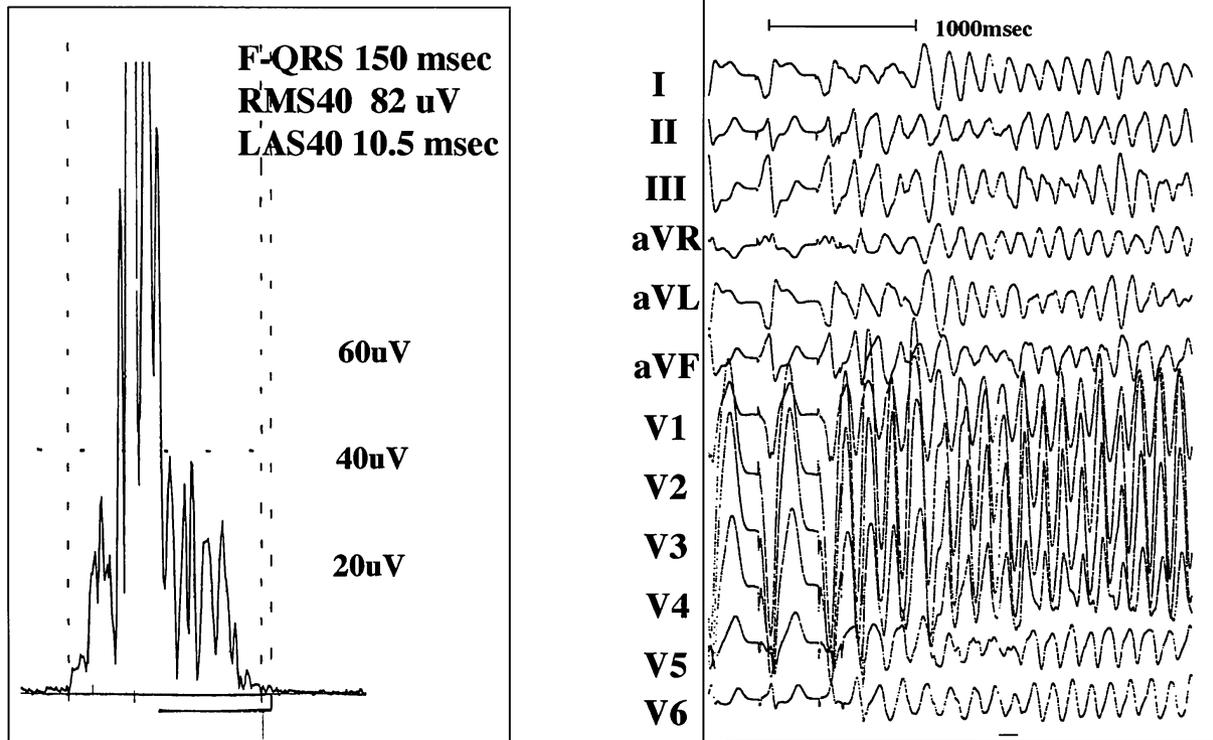


図2 症例1の心室内遅延電位

左は症例1の心室内遅延電位。f-QRSとLAS₄₀で陽性である。右はEPSで誘発されたVF。

ろ死亡しており、心臓突然死と考えられた。

【症例2】68歳，男性，2001年1月30日より急性A型肝炎の診断で他院に入院中の2月9日午後3時に突然の意識消失，心肺停止となった。気管挿管，人工呼吸開始後，モニター心電図上でVFを認めたため，電氣的除細動を行い洞調律に復した。既往歴は特記すべきことなし。家族歴では父親の兄弟が突然死している。入院時身体所見，血液検査所見に特記すべきことなし。心エコー図上心拡大なし，心機能は左室駆出分画率82%と正常，弁に異常はみられなかった。図3左は前医でのVFが起る前日のもので，図3右の2月17日の当院入院時の胸部誘導と比べて，V_{1,2}でさらに著明なcoved型のST上昇を認めている。図3一番右の2月22日の心電図では完全右脚ブロックであり，心電図変化が変動している。心室内

遅延電位は陰性(図4左)。心臓電気生理学的検査では右室流出路よりの早期刺激で基本刺激周期S₁：600 msec，S₂：250 msec，S₃：210 msecで再現性をもってVFが誘発された(図4右)。同時に施行した冠動脈造影は正常，右室中隔より施行した心筋生検では軽度の心筋配列の乱れ，線維化を認めた。ICD植込みを施行し，約4年間の経過観察で作働はない。

【症例3】43歳，男性，主訴は意識消失，心肺停止。2003年3月11日感冒様症状，発熱にて近医を受診，内服薬を投与され帰宅。その翌日午前10時，部屋で倒れているのを家族が発見し救急隊を要請。救急隊到着時，モニター心電図上，VFを認めたため電氣的除細動が施行され心拍再開し，当院救命センターに搬送。全身状態改善後，精査目的にて当科に転科となった。既往歴，家族歴に特記すべきことはなし。

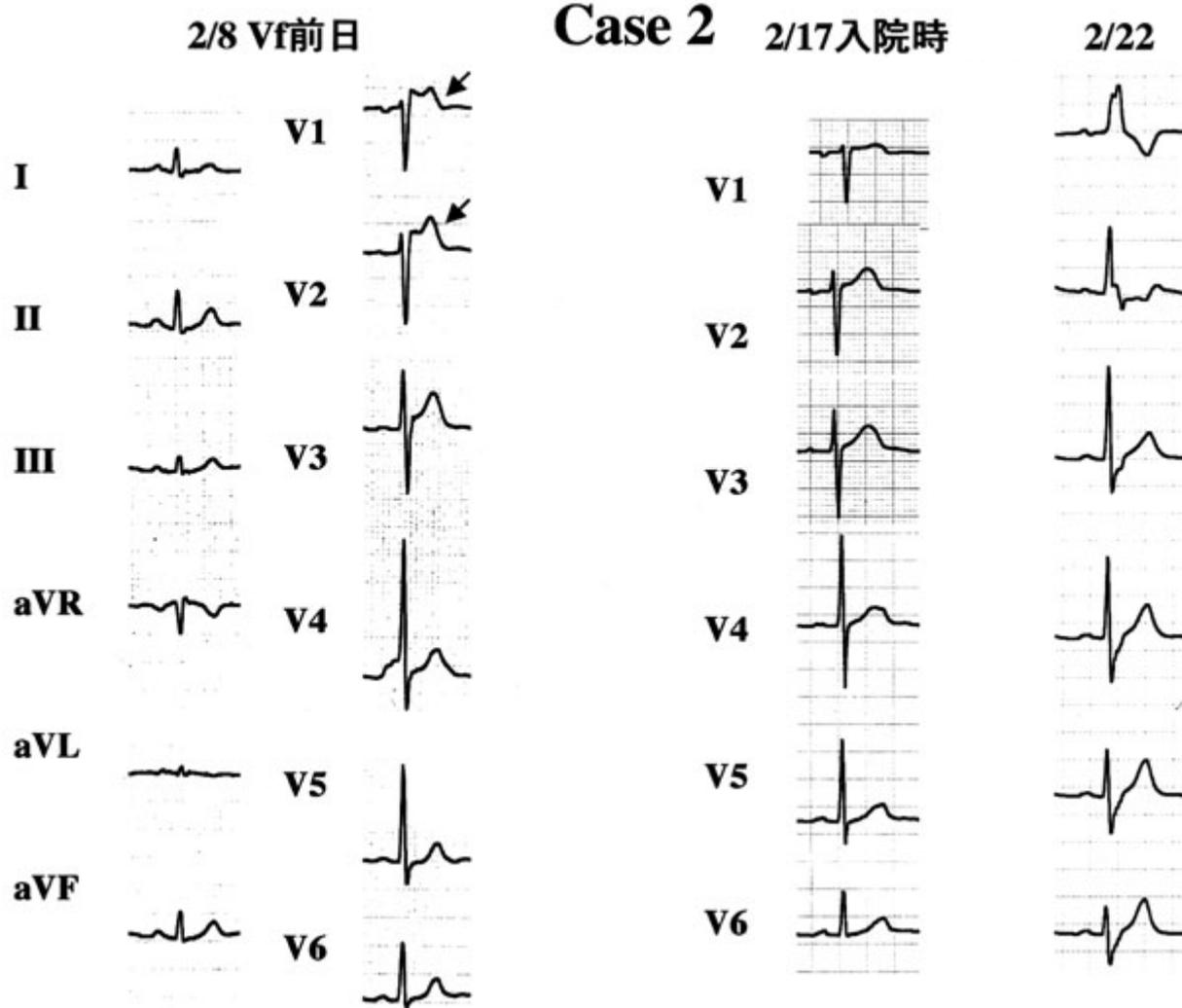


図3 症例2のVF前日および入院時の心電図

左は症例2の前医でのVFが起こる前日の心電図。V_{1,2}でcoved型のST上昇を認める。中は2月17日の当院入院時の心電図で、一番右(22日)は完全右脚ブロックの所見である。

入院時検査所見に異常なし。心エコー図上、心機能は左室駆出分画率60%と正常。入院時心電図は洞調律で心拍数70/分、右脚ブロックでV_{1,2}でcoved型のST上昇を認めた。図5はピルジカイニド1 mg/kg 負荷施行時の心電図で、図5左のコントロールのものとは比べ図5右のピルジカイニド負荷時のものではV₁₃で著明にcoved型のST上昇を認めた。心室内遅延電位は3項目中2項目が陽性(図6左)。心臓電気生理学的検査では右室流出路よりの早期刺激で基本刺激周期S₁: 400 msec, S₂: 210 msec, S₃: S-4-22

210 msecで再現性をもってVFが誘発された(図6右)。同時に施行した冠動脈造影は正常、右室中隔より施行した心筋生検では間質の線維化と軽度の脂肪変性を認めた。ICD植込みを施行し、23ヵ月の経過観察で作働はない。

【症例4】43歳、男性。主訴は意識消失。2004年3月31日朝、安静時に意識消失を認めたが数分で回復。同日、当院救急外来を受診。病歴聴取時、突然直性痙攣、眼球上転の後、意識消失したが約1分で回復。頭部CT施行時、再び同様の発作を認め、モニター

Case 2

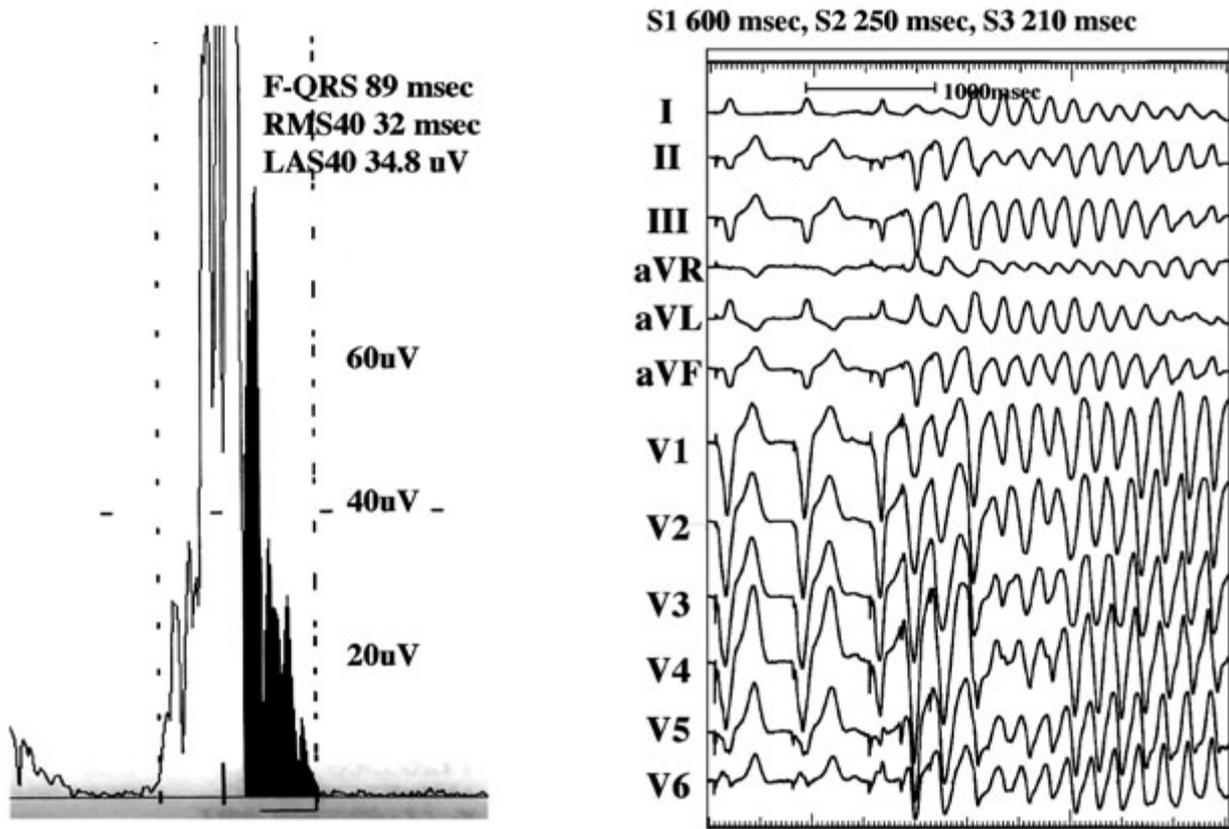


図4 症例2の心室内遅延電位
左は心室内遅延電位で、陰性。右はEPSで誘発されたVF。

心電図上VFを認めたため、電氣的除細動が施行され心拍再開した。そして、精査目的にて当科入院となった。既往歴、家族歴に特記すべきことはなし。入院時身体所見、血液検査所見は異常なし。心エコー図上、心機能は左室駆出分画率78%と正常。図7左は電氣的除細動直後の心電図で、図7右の心電図と比べ $V_{1,2}$ でcoved型のST上昇がさらに著明となっている。

ピルジカイニド1 mg/kg負荷を行ったところ、コントロールと比較し負荷時にはわずかに $V_{1,2}$ でST上昇を認めた。心室内遅延電位は3項目中 LAS_{40} の1項目が陽性(図8左)。心臓電気生理学的検査では右室流出路よりの早期刺激で基本刺激周期 S_1 : 400 msec, S_2 : 210 msec, S_3 : 210 msecで再現性を

もってVFが誘発された(図8右)。同時に施行した冠動脈造影は正常、右室中隔より施行した心筋生検では軽度の脂肪変性を認めた。ICD植込みを施行し、11ヵ月の経過観察で作働はない。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群¹⁾では失神の既往、VFからの蘇生歴および突然死の家族歴は、VFもしくは突然死を予知する指標として確立されている。また、無症候性Brugada症候群においても心電図波形やその変動、Ic群抗不整脈薬負荷、加算平均心電図、EPSでのVFの誘発の有無などが突然死の予知指標として知られているが、いまだ一定の見解は得られていない。無症候性Brugada症候群患者のなかで、EPS

Pilsicainide 負荷

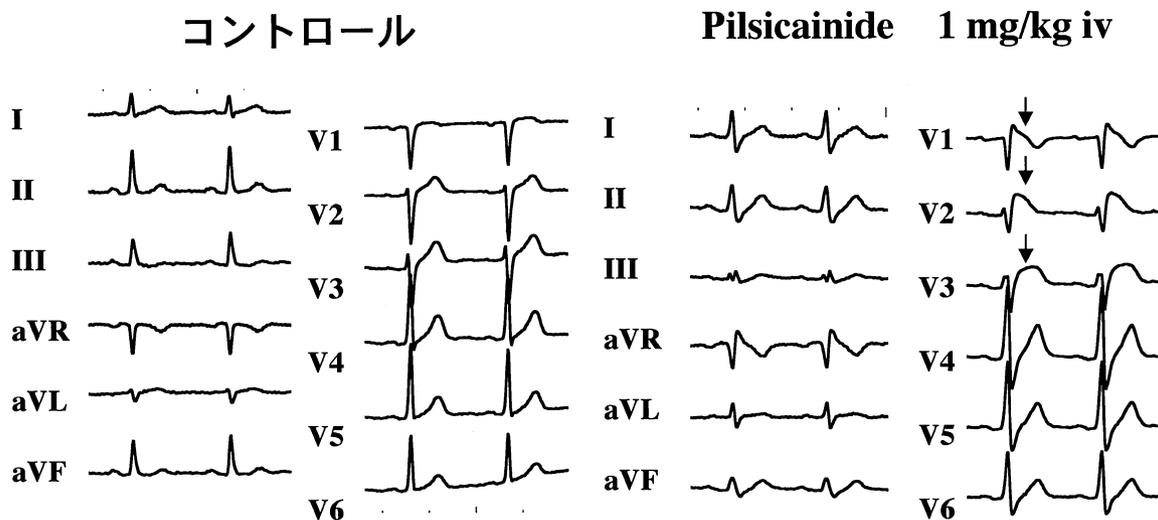


図5 症例3ピルジカイニド負荷前後の心電図

症例3で、ピルジカイニド1 mg/kg 静脈投与前後の心電図. 左のコントロールに比較し右の投与時ではV₁₋₃でcoved型のST上昇が著明となっている.

Case 3

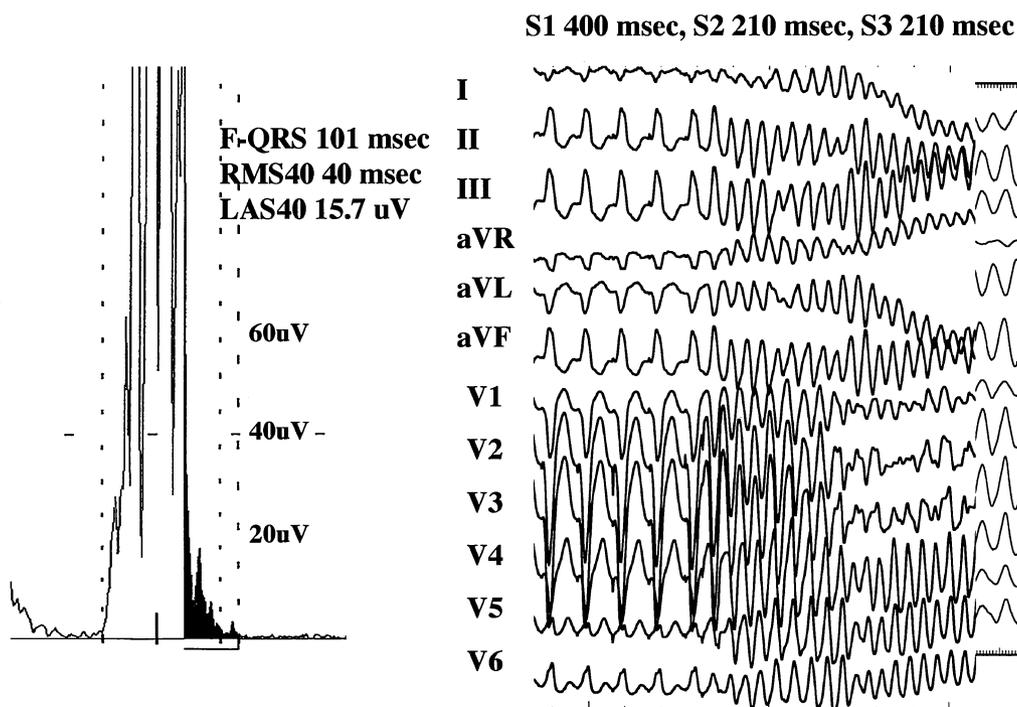


図6 症例3の心室内遅延電位

左は心室内遅延電位, RMS₄₀とLAS₄₀で陽性. 右はEPSで誘発されたVF.

Case 4

4/2 安静時心電図

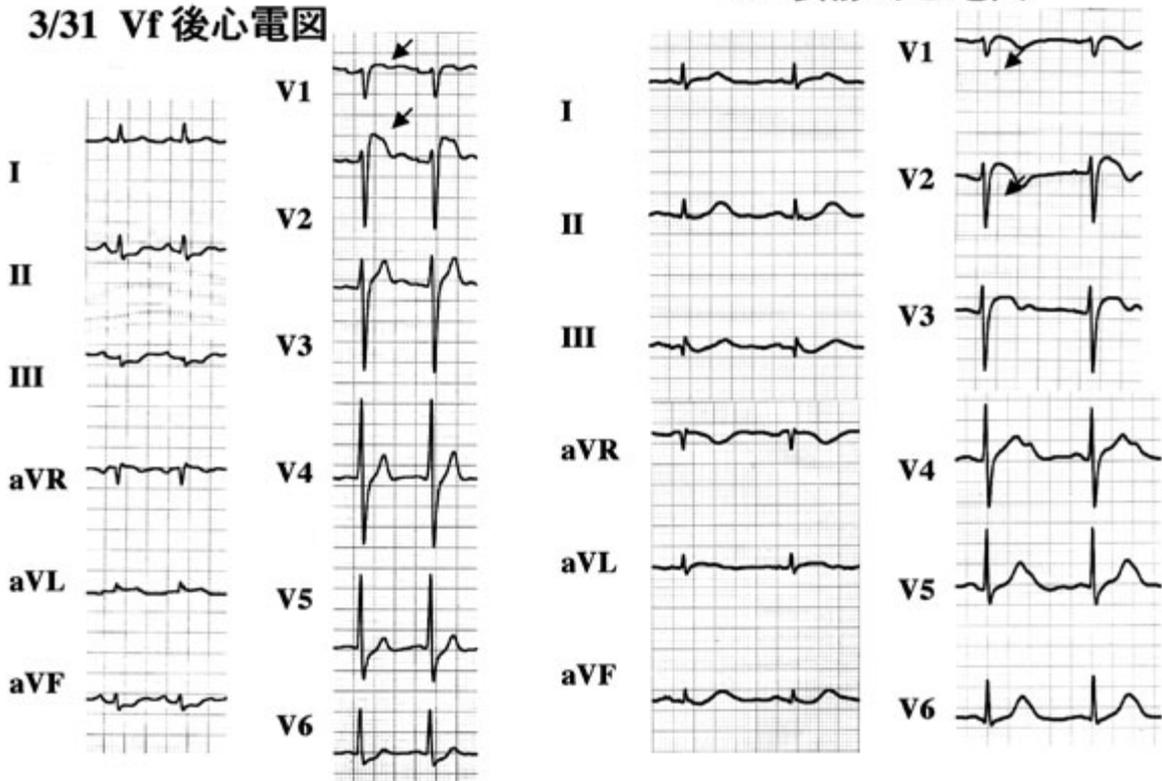


図7 症例4のVF後と、安静時の心電図

症例4で、左は入院時、VFから蘇生後の心電図。V_{1,2}でcoved型のSTの上昇を認める。右は安静時の心電図である。蘇生直後と比べるとST上昇の程度は減高している。

でVFが誘発された症例の致死性不整脈の発生あるいは突然死の可能性、および治療法に関して統一した見解は得られておらず^{2)~5)}、大江らは無症候性患者へのアプローチとして各種負荷試験やEPSで患者を5段階に分類し、段階の高いものほどリスクが高いとしている⁶⁾。また、Prioriらによる心臓突然死の勧告によると家族歴、失神歴のない無症候性Brugada症候群患者でEPSでVT/VFが誘発された症例は一次予防としてICDが推奨されているが、class II bのエビデンスレベルはCであり、やはり確立されたものはない⁷⁾。今回の症例は突然死した症例1を除いて、いずれもそれまでは無症候性であったが、失神時のVFがモニター上確認されている蘇生例である。家族歴のある症例は2例、加算平均心

電図が陽性の症例は3例で、全例においてEPSでVFが誘発されている。偶然心電図異常で発見された無症候性ではなく、蘇生例であるため陽性率は高いと考える。VF易誘発性はBrugada症候群における脱分極異常の程度を示唆するとの報告はあるが、長期の経過観察における心イベントの予測因子ではない。無症候性でも初回の心イベントで死亡する可能性は十分あり、様々な危険因子を考える必要がある。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic

Case 4

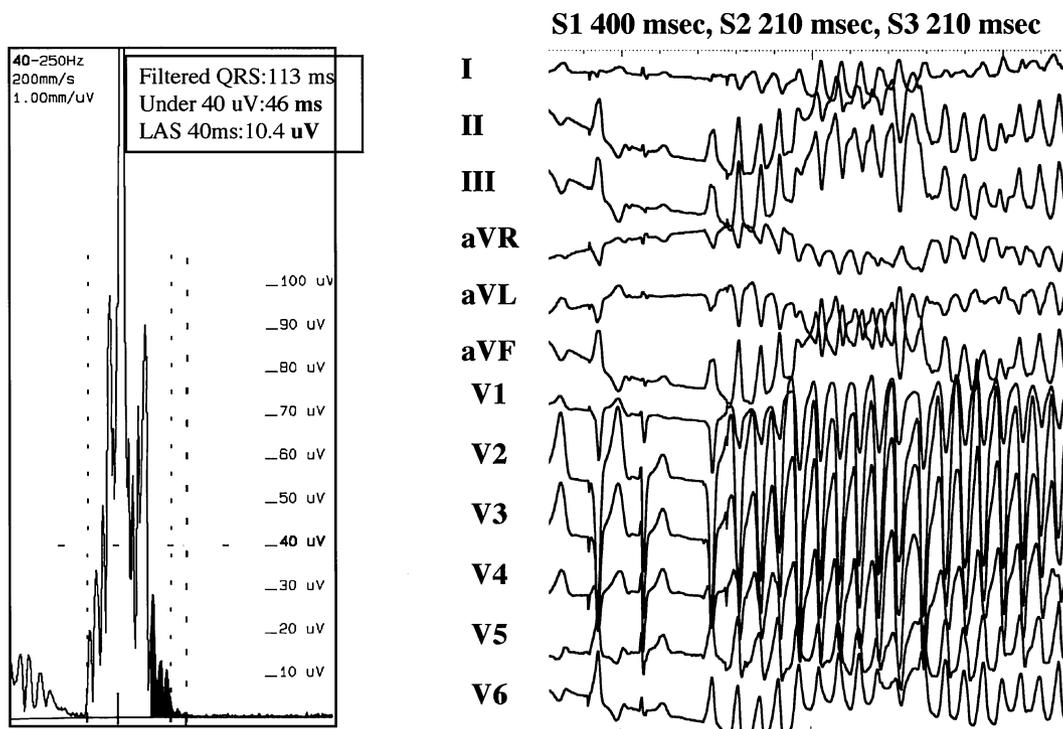


図8 症例4の心室内遅延電位とEPSで誘発されたVF
左は心室内遅延電位，LAS₄₀が陽性。右はEPSで誘発されたVF。

syndrome. A multicenter report. J Am Coll Cardiol, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396

- 2) Brugada P, Brugada J, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada R : 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
- 3) Brugada P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J : Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 1004 ~ 1007
- 4) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol, 39 : 1799 ~ 1805

- 5) 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. Heart Rhythm, 2005 ; 2 : 429 ~ 440
- 6) 森田 宏, 永瀬 聡, 大江 透, 藤尾栄起, 原岡佳代, 久松研一, 森田志保, 草野研吾, 江森哲郎, 松原広己 : Brugada 症候群の不整脈の予知 : 症候性と無症候性患者でのアプローチ. 心電図, 2001 ; 21 : 589
- 7) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, Mckenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP : Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2001 ; 22 : 1374 ~ 1450

洞結節に有意な病変が認められたBrugada症候群の1剖検例

森本紳一郎* 植村晃久* 平光伸也* 大槻眞嗣*
加藤 茂* 加藤靖周* 宮城島賢二* 森 奈美*
依田竜二* 菱田 仁*

Brugada症候群の30歳の男性が突然死し、病理組織学的な検討が行われた。心重量は380gで、左室壁が軽度ながら肥厚しており、右室流出路に著しい脂肪織が認められた。なお左右両心室の拡大は観察されなかった。収縮帯壊死が左右両心室でびまん性に観察された。心室では心筋細胞の肥大や萎縮および有意な間質の線維化は認められなかった。洞結節では洞結節細胞は半減しており、脂肪織と線維化が目立った。なお右脚には病変は認められなかった。

I. 緒 言

Brugada症候群は突然死をきたすことがあり、注目されている^{1), 2)}。最近、Brugada症候群で心房静止を有するとの症例報告³⁾や、本症候群で洞結節機能異常が認められたとの報告⁴⁾がある。また、本症候群の約1/3に一過性心房細動が認められたとの報告^{5), 6)}もみられる。しかし、本症候群における洞結

節に関する組織学的な検討は、きわめて少ない⁷⁾。今回、筆者らは洞結節に有意な病変を有するBrugada症候群の突然死例を経験したので報告する。

II. 症 例

30歳の男性が夕食後に突然意識消失をきたした。3分後に意識はもどったものの、救急車で当院の救急外来を受診した。毎年健康診断を受けており、今までに特に異常を指摘されたことはなかった。意識は清明で血圧は124/81mmHg、脈拍は80/分整であった。心雑音は聴取されず、肺野にラ音も聴取されなかった。その他神経学的所見も含め、特に異常は認められなかった。心電図検査を終えたところで、再び意識を失くした。顔面蒼白で、呼吸停止、心停止となり、救急蘇生が行われたが、2時間後に死亡

Keywords

- Brugada症候群
- 洞結節
- 脂肪織
- 剖検
- 突然死

* 藤田保健衛生大学医学部循環器内科
(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1-98)

A case of Brugada syndrome with significant lesions in the sinus node : autopsy findings in a sudden death case
Shin-ichiro Morimoto, Akihisa Uemura, Shinya Hiramitsu, Masatsugu Ohtsuki, Shigeru Kato, Yasuchika Kato, Kenji Miyagishima, Nami Mori, Ryuji Yoda, Hitoshi Hishida

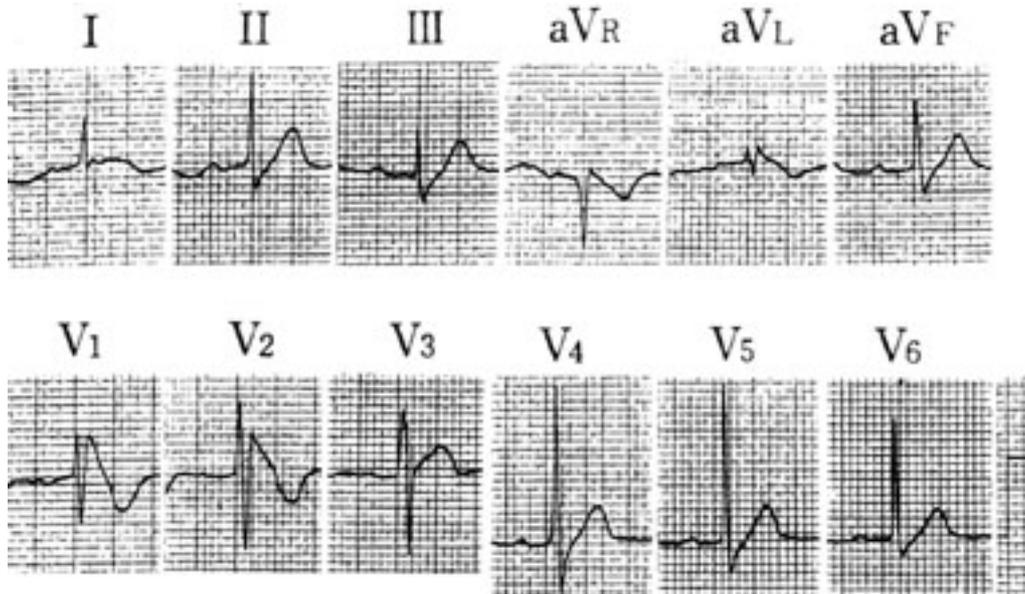


図1 12誘導心電図
不完全右脚ブロックとV_{1,2}でST上昇が認められる。

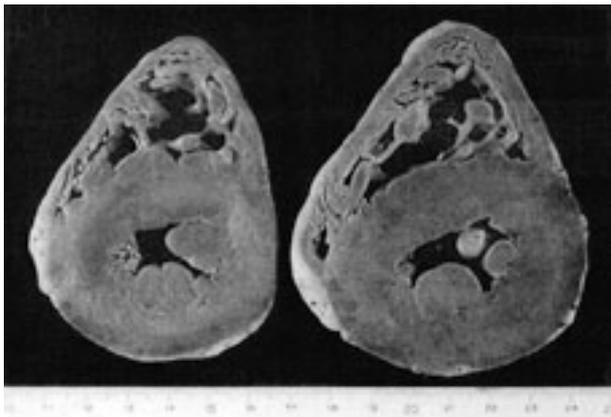


図2 心室の横断像
左室壁が軽度ながら肥厚している。

が確認された。心電図は右脚ブロックとV_{1,2}でcoved型のST上昇を示し(図1), Brugada症候群と診断された。なお, 心臓マッサージを行いながら施行した頭部CTでは特に異常は認められなかった。

死亡17時間後に病理解剖が行われた。家族より検索の同意が得られたのは心臓のみであった。心重量は380gで, 弁膜には異常なく, 冠動脈にも有意な狭窄は認められなかった。左右両心室, 左右両心房の

拡大は観察されなかったが, 左室壁が軽度ながら肥厚していた(図2)。組織学的な検索では, 右室流出路に著しい脂肪織が観察され(図3A), 収縮帯壊死^{8)~10)}が左右両心室でびまん性に認められた(図3B)。心室および心房では心筋細胞の肥大や萎縮および有意な間質の線維化は認められなかった。刺激伝導系については, Levの方法^{11), 12)}により連続切片標本を作成し検討が行われた。洞結節では洞結節細胞は半減しており, 脂肪織と線維化が目立った(図3C)。房室結節には異常なく(図3D), His束, 左脚, 右脚ともに異常は認められなかった(図3E)。

Ⅲ. 考 察

本症候群における洞結節に関する組織学的な検討は, 唯一Corradoら⁷⁾によって行われているのみである。彼らは右脚ブロックと右側胸部誘導でのST上昇を有し, 突然死した13例で刺激伝導系について検討している。それによると13例中2例で, 洞結節で軽度の線維化が認められたと述べている⁷⁾。今回の症例が, 生前上室性の不整脈を有したかどうかは全く不明である。しかし, 本症候群で心房静止³⁾,

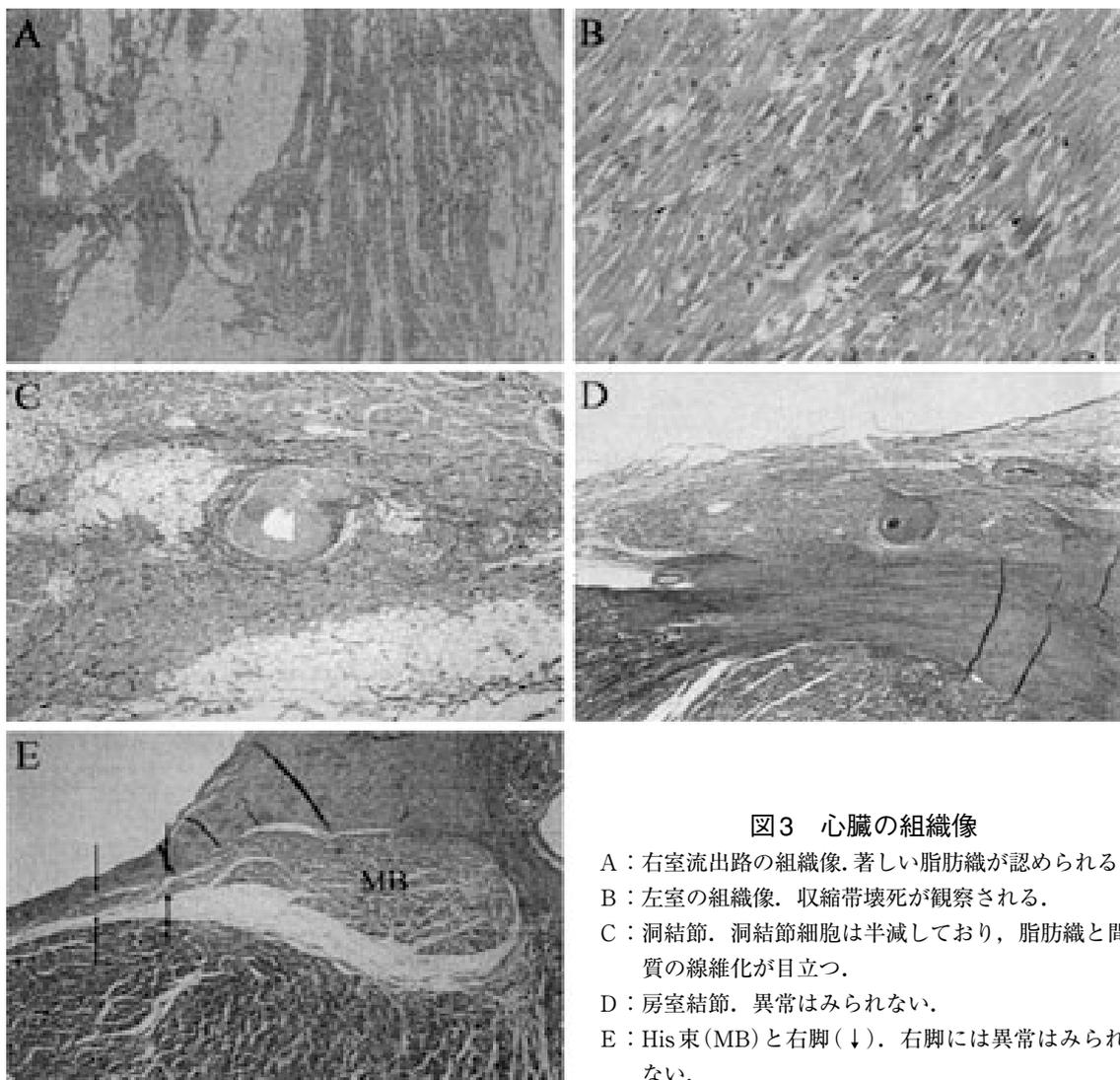


図3 心臓の組織像

- A：右室流出路の組織像。著しい脂肪織が認められる。
 B：左室の組織像。収縮帯壊死が観察される。
 C：洞結節。洞結節細胞は半減しており、脂肪織と間質の線維化が目立つ。
 D：房室結節。異常はみられない。
 E：His束(MB)と右脚(↓)。右脚には異常はみられない。

洞結節機能異常⁴⁾、一過性心房細動^{5)、6)}等が認められることを考えると、今回の症例の洞結節に有意な病変が認められたことは大変興味深い。また彼ら⁷⁾は、右脚に中等度ないし著しい線維化が認められることがあると述べているが、今回の症例では認められなかった。

Brugada症候群では、しばしば右室腔の拡張や右室心筋に広汎な脂肪織が認められると報告されている^{7)、13)~16)}。今回の症例では、右室腔の拡張はないものの、右室流出路で著しい脂肪織が観察された。この脂肪織以外に目立った変化は、両心室における収縮帯壊死^{8)~10)}であった。Teraokaら⁸⁾は、連続500例

の剖検心を用い、心室筋について病理組織学的に詳細に検討している。彼らは原因不明の突然死28例中19例(67.9%)で、収縮帯壊死が観察されたと述べている。また、彼らはこれらの症例とは別に、いわゆるポックリ病¹⁷⁾16例中11例(68.8%)でも、心室筋に広汎に収縮帯壊死が認められたと報告している⁹⁾。一方、収縮帯壊死は冠動脈閉塞後の再灌流によって生じることは広く知られている¹⁰⁾。今回、当院受診直前に心室細動によると思われる意識消失をきたしており、収縮帯壊死が心拍再開後に再灌流傷害として生じたのか、あるいはTeraokaら^{8)、9)}がいうように突然死との関連として生じたのか、その点は明ら

かではなかった。しかし本症候群の突然死例で、心室筋に収縮帯壊死が観察されたとの報告例は今までになく、本症例が初めてである。

〔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) 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
- 3) Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K : A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med*, 2004 ; 255 : 137 ~ 142
- 4) van den Berg MP, Wilde AA, Viersma TJW, Brouwer J, Haaksma J, van der Hout AH, Stolte-Dijkstra I, Bezzina TCR, Van Langen IM, Beaufort-Krol GC, Cornel JH 2nd, Grijns HJ : Possible bradycardic mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 630 ~ 636
- 5) Itoh H, Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, Fujino N, Mabuchi H ; Hokuriku Brugada Study Group : Arrhythmias in patients with Brugada-type electrocardiographic findings. *Jpn Circ J*, 2001 ; 65 : 483 ~ 486
- 6) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita TS, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
- 7) Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G : Right bundle branch block, right precordial ST-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation*, 2001 ; 103 : 710 ~ 717
- 8) Teraoka K, Kaneko N, Takeishi M : Clinical and pathologic studies on contraction band lesion : relation to acute myocardial infarction and unexplained sudden death. *Mod Pathol*, 1991 ; 4 : 6 ~ 12
- 9) 寺岡邦彦, 金子 昇, 村井達哉, 村井直子 : 突然死剖検心の臨床病理学的検討—Kinetic cell deathとの関係について. *心臓*, 1990 ; 22 (Suppl 2) : 102 ~ 107
- 10) Fujiwara H, Onodera T, Tanaka M, Miyazaki S, Wu DJ, Matsuda M, Kawamura A, Ishida M, Takemura G, Fujiwara Y, Fujiwara T, Kawai C : Acceleration of cell necrosis following reperfusion after ischemia in the pig heart without collateral circulation. *Am J Cardiol*, 1989 ; 63 : 14E ~ 18E
- 11) Lev M, Wante AL : Method of routine histopathologic study of human sinoatrial node. *Arch Pathol*, 1954 ; 57 : 168 ~ 177
- 12) Lev M, Widran J, Erickson EE : A method for the histopathologic study of the atrioventricular node, bundle and branches. *Arch Pathol*, 1951 ; 52 : 73 ~ 83
- 13) Corrado D, Nava A, Buja G, Martini B, Fasoli G, Oselladore L, Turrini P, Thiene G : Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 443 ~ 448
- 14) Martini B, Nava A, Thiene G, Buja GF, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Della Volta S : Ventricular fibrillation without apparent heart disease : description of six cases. *Am Heart J*, 1989 ; 118 : 1203 ~ 1209
- 15) Tada H, Aihara N, Ohe T, Yutani C, Hamada S, Miyanuma H, Takamiya M, Kamakura S : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden death. *Am J Cardiol*, 1998 ; 81 : 519 ~ 522
- 16) Morgera T, Sinagra GF, Viel E, Ricci C, Bussani R, Camerini F : The syndrome of right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. Which is the histological substrate? *Eur Heart J*, 1997 ; 18 : 1190 ~ 1191
- 17) Gotoh K : A histopathological study on the conduction system of the so-called "pokkuri disease" (sudden unexpected cardiac death of unknown origin in Japan). *Jpn Circ J*, 1976 ; 40 : 753 ~ 768

左脚ブロックおよび右脚ブロック上方軸の心室性期外収縮を認め、無症候性Brugada症候群として経過観察中に突然死をきたした1例

熊谷寛之* 山城荒平* 水谷和郎* 岡嶋克則*
高見 薫* 林 孝俊* 池田嘉弘* 山田慎一郎*
月城泰栄* 赤神隆文* 井上通彦* 村井直樹*
梶谷定志*

症例は56歳男性、平成11年8月の健診で高脂血症および肝機能障害を指摘され近医受診した。心電図上心室性期外収縮、V₁ - V₃誘導でcoved型ST上昇を認め当センター紹介受診となった。失神歴はなく、家族歴も認めなかった。来院時、心電図上V₁ - V₃誘導でsaddle-back型ST上昇、日差変動が認められた。左室駆出率は60%で器質的心疾患は認めず、ホルター心電図で心室性期外収縮22,531発/日、2連発まで認めていた。運動負荷心電図で運動後安静時にV₂、V₃誘導でST上昇を認めたが、6分後に元のSTレベルに戻った。その後の5年間、症状なく経過していたが、平成16年7月13日、椅子に腰掛けテレビを見たまま死亡しているのを家族に発見され

I. はじめに

有症候性Brugada症候群では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている¹⁾が、無症候性Brugada症候群の予後に関しては突然死はまれと報告されている²⁾。今回当センターにて無症候性Brugada症候群として経過観察中に突然死をきたした症例を経験したので報告する。

Keywords

- Brugada症候群
- 心室性期外収縮
- 突然死

* 兵庫県立姫路循環器病センター循環器科
(〒670-0981 兵庫県姫路市西庄甲520)

II. 症 例

症例は56歳の男性。既往歴、家族歴に特記すべきことはない。51歳時、健康診断にて高脂血症および肝機能障害を指摘され、近医受診した。心電図上coved型ST上昇を指摘され、精査目的で当センター紹介となった。

前医の標準12誘導心電図(図1)は洞調律で、V₂誘導でcoved型ST上昇(0.3 mV)を認めたが、当センター初診時の心電図(図2)においてもcoved型ST上昇、および右脚ブロック上方軸の心室性期外収縮を認めていた。一肋間上での心電図変化は認められなかった。血液検査所見においては血清カリウムがやや低

A case of sudden death during observation as asymptomatic Brugada syndrome with multifocal ventricular premature beats
Hiroyuki Kumagai, Kohei Yamashiro, Kazuo Mizutani, Katsunori Okajima, Kaoru Takami, Takatoshi Hayashi, Yoshihiro Ikeda, Shinichiro Yamada, Yasue Tsukishiro, Takafumi Akagami, Michihiko Inoue, Naoki Murai, Teishi Kajiya

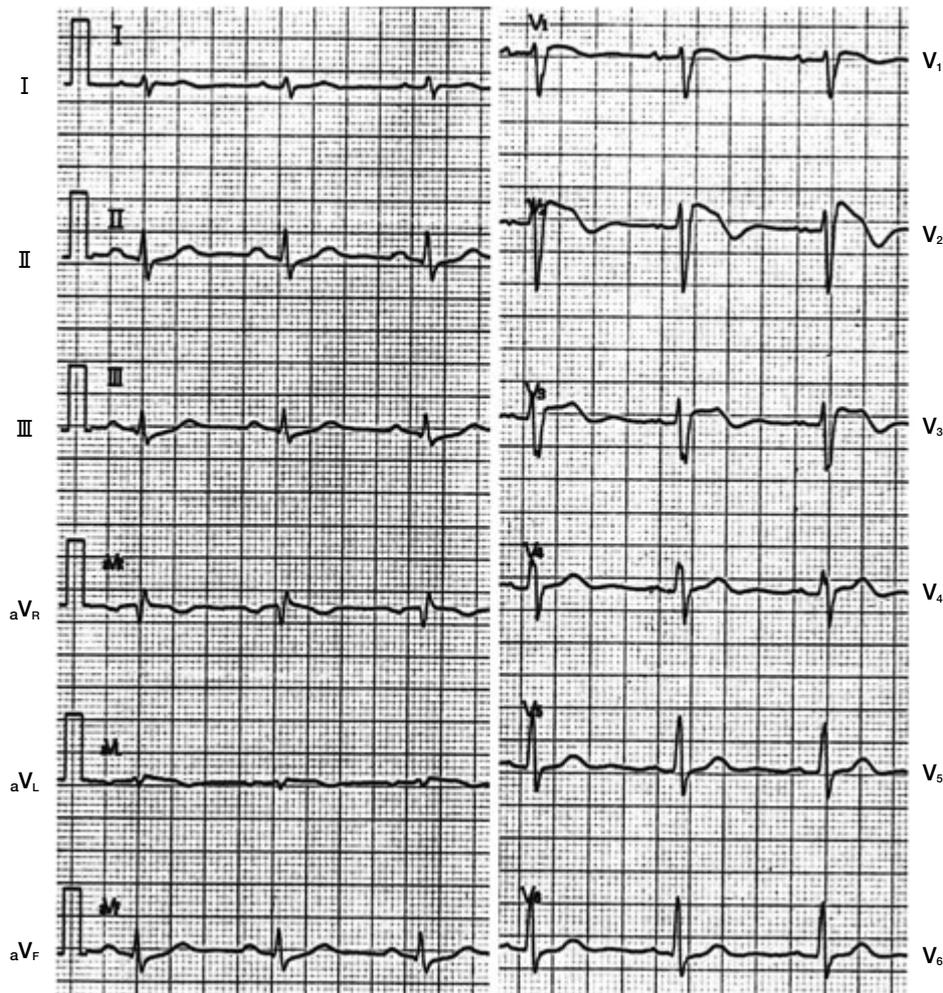


図1 前医の12誘導心電図

い傾向(3.6 mEq/L)にあったが正常範囲内であった。胸部X線写真においても心拡大はなく、心臓超音波検査でも明らかな器質的心疾患は指摘しえなかった。

無症候性Brugada症候群として外来経過観察中の右側前胸部誘導(図3)では、coved型ST上昇を呈する日もあれば、saddle-back型ST上昇を呈していることもあった。平成15年4月7日、ホルター心電図(図4)を施行した。CM₂誘導にて深夜saddle-back型ST上昇、日差変動が認められた。また、主に左脚ブロック型、上方軸の心室性期外収縮を22,531発/日、2連発まで認めていた。安静時における心室性期外収縮の連結期は500 msecで変動はみられなかった。さらに、平成16年2月23日に施行した運動負荷心電図

(図5)において運動負荷終了2分後にV₂誘導においてcoved型ST上昇を認めた。また、平成16年1月22日に再施行したホルター心電図(図6)において、心室性期外収縮の頻度(4,975発/日)は減少するも、非持続性心室頻拍3連(130拍/分)を認めた。

平成16年7月12日、仕事を終え20時30分に自室に戻った本人がテレビを見たまま椅子に座って死んでいるのを、7月13日6時30分に家人が発見した。検死により直腸温、死斑から7月12日22時が死亡推定時刻であった。

Ⅲ. 考 察

無症候性Brugada症候群の有病率は成人男性では

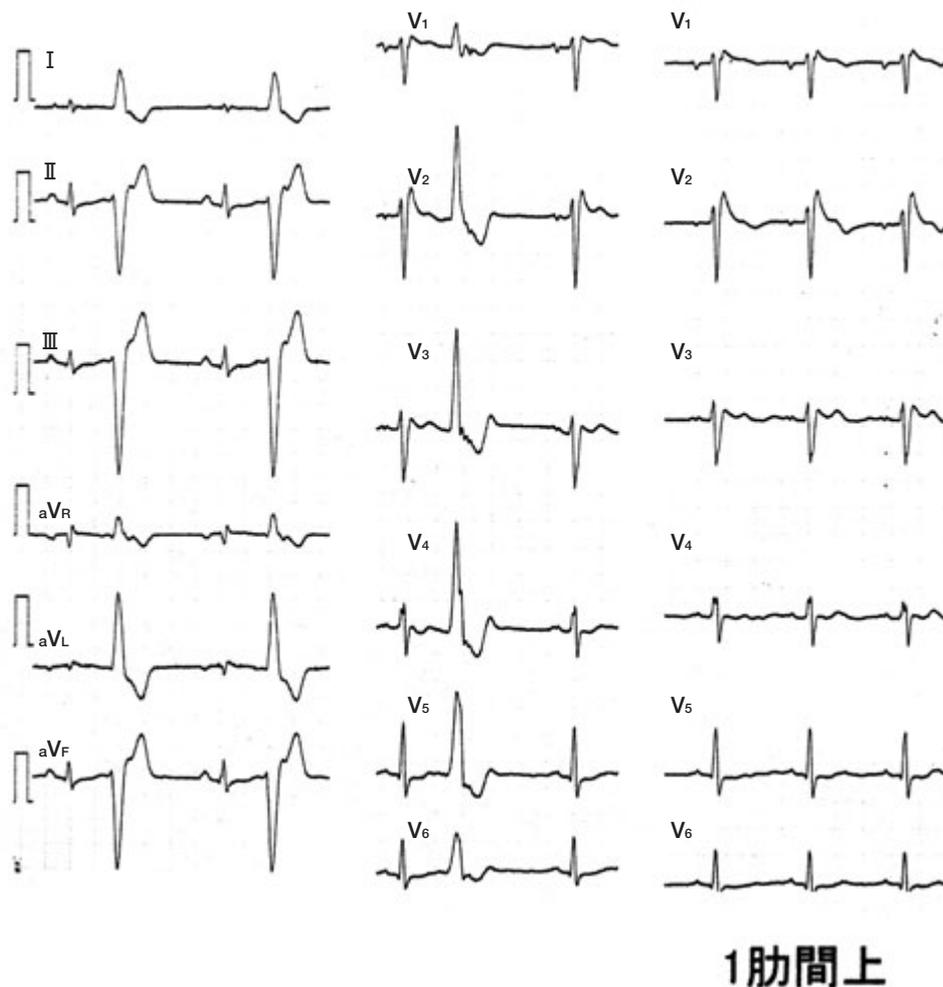


図2 当センター初診時の12誘導心電図

約0.2%である³⁾が、無症候性Brugada症候群の心室細動の頻度は32±24ヵ月の経過観察期間で8%⁴⁾から45±50ヵ月で0.8%⁵⁾といわれている。その一方で、有症候性Brugada症候群における心室細動の再発頻度は同様の経過観察期間で69%⁴⁾とされ、無症候性Brugada症候群とのイベントの頻度に大きな差がある。無症候性Brugada症候群のリスク層別化の方法は、確たるものがないのが現状である。

Brugada症候群患者において、心室性期外収縮は心室細動発作直後を除けばまれであると報告されている¹⁾。心室性期外収縮との関連においては、Moritaら⁶⁾の検討によればBrugada症候群患者の心室性期外収縮の起源とプログラム刺激の誘発部位に関連が

ある。心室性期外収縮の存在は電気的な異常や不整脈基質の存在をさし示すとし、右室流出路自由壁に大部分の不整脈基質があるのではないかとしている。今回の症例では心室性期外収縮の多くは右脚ブロック、あるいは左脚ブロック上方軸を示したことから右室流出路以外に起源および不整脈基質が存在した可能性がある。近年、下壁誘導でST上昇を示す特発性心室細動例の報告が散見されるが^{7), 8)}、本症例ではST変化は前胸部誘導のみであり、心室性期外収縮と突然死との関連性は明らかでない。

無症候性Brugada症候群の予後予測するうえで、電気生理学的検査の有用性については一定した見解はない^{1), 2), 5)}。現在のところ、心室細動が誘発

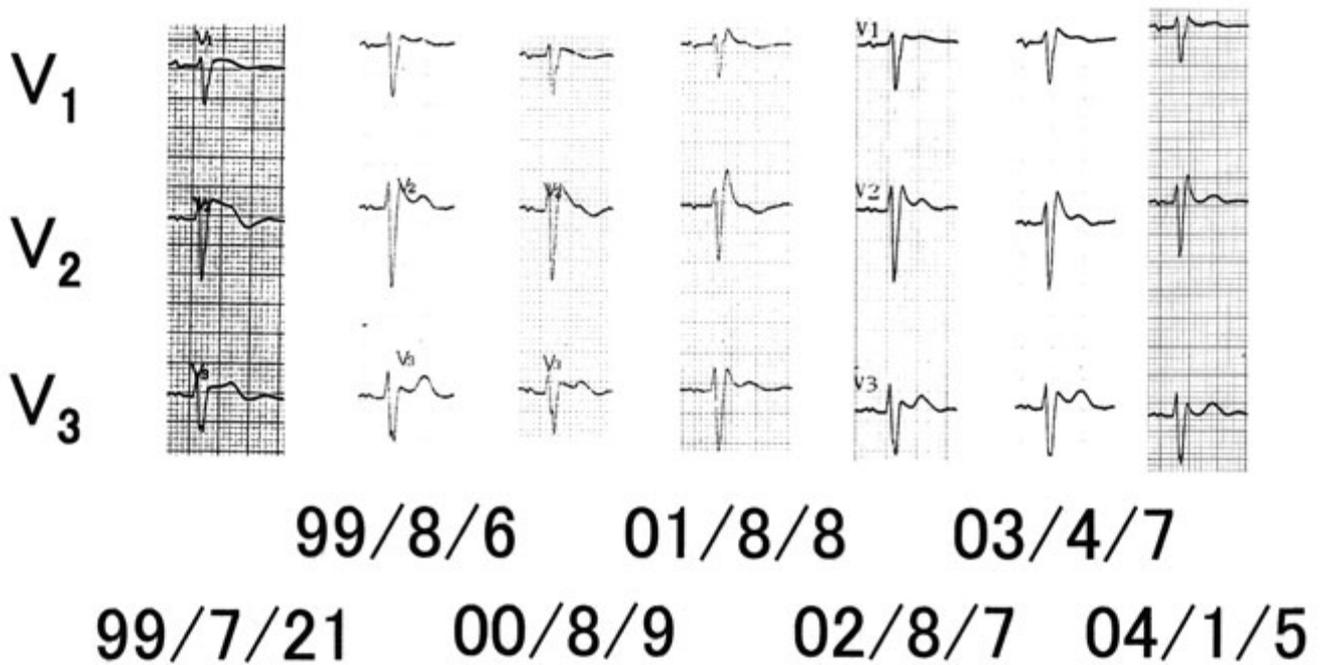


図3 外来受診時における右側前胸部誘導の経過

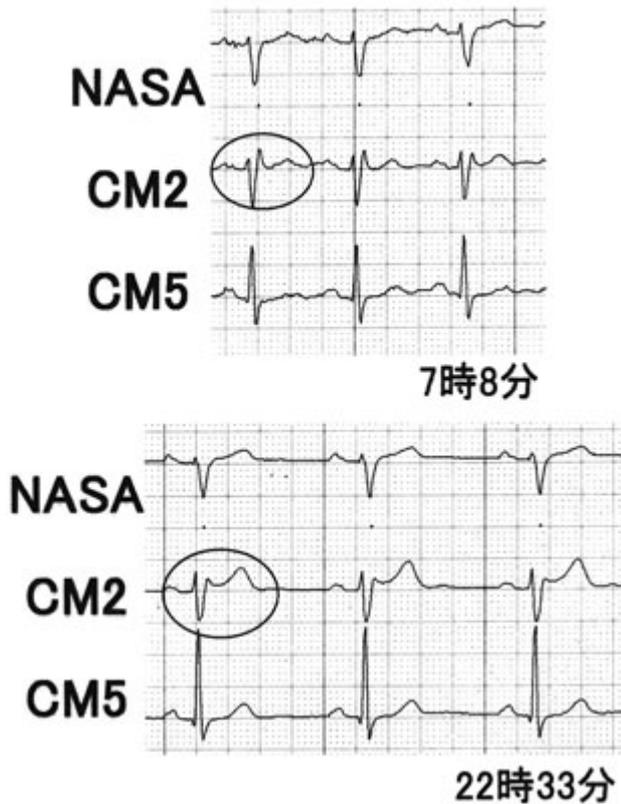


図4 平成15年4月7日施行したホルター心電図
CM₂誘導にてsaddle-back型ST上昇を認める。

された場合は非誘発例より不整脈事故発生率が高いとしたBrugadaら¹⁾の報告が最も多数例を検討した内容であり、電気生理学的検査において心室細動が誘発された患者には植込み型除細動器植込みを一つの選択として考慮すべきであると考えられる。今回の症例においては、患者本人が検査を希望せず施行に至らなかった。

Atarashiら⁹⁾の検討によればV₁、V₂誘導のS波幅80 msec以上、V₂誘導におけるST上昇0.18 mV以上を呈する患者が有症候性患者において有意に多く認められたとあり、本患者においても上記基準を満たしており、無症候性患者においても上記基準を満たす場合には注意が必要と考える。また、Prioriら²⁾は失神歴および右側前胸部誘導における一過性のST上昇は心事故の強い予測因子であるとし、失神のない一過性のST上昇でも中等度のリスクがあるとしている。本症例においてもホルター心電図、運動負荷心電図にて一過性のST変化を認めており、リスクの高い群として更なる検討が必要であった可能性が考えられる。

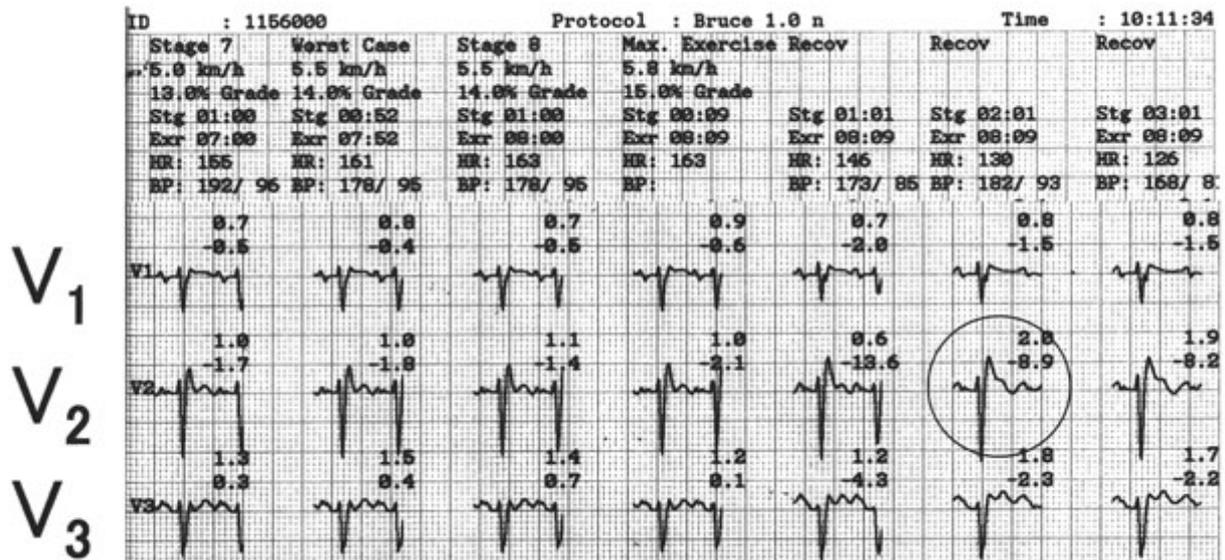


図5 平成16年2月23日に施行した運動負荷心電図
負荷終了2分後にcoved型ST上昇を認める。

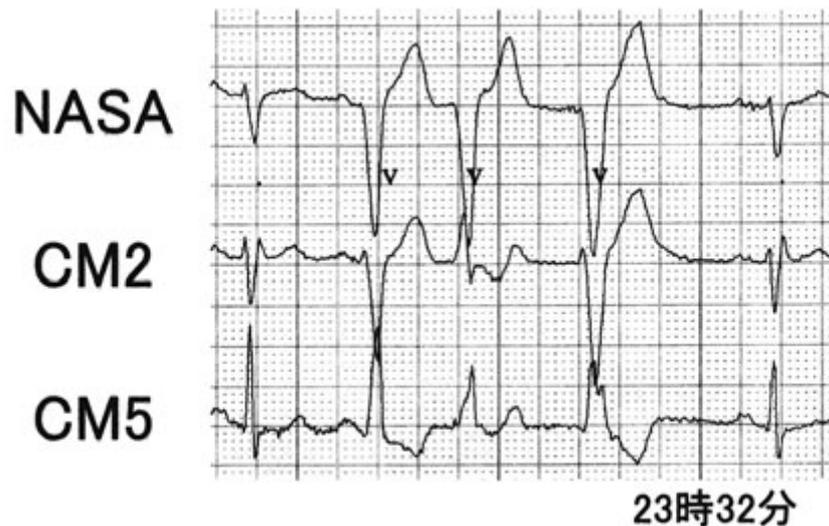


図6 平成16年1月22日に施行したホルター心電図
心室頻拍3連を認める。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 櫻田春水, 水澤有香, 酒井 毅, 辰本明子, 小泉章子, 伊藤晋平, 永島正明, 山口博明, 呉 正次, 岡崎英隆, 手島 保, 西崎光弘, 平岡昌和 : Brugada症候群の電気生理検査. 心電図, 2004 ; 24 : S-435~S-438
- 4) 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

- 5) Eckard L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggreffe M, LeMarec H, Bocker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257 ~ 263
- 6) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 373 ~ 379
- 7) Ogawa M, Kumagai K, Yamanouchi Y, Saku K : Spontaneous onset of ventricular fibrillation in Brugada syndrome with J wave and ST-segment elevation in the inferior leads. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 97 ~ 99
- 8) Riera AR, Ferreira C, Schapachnik E, Sanches PC, Moffa PJ : Brugada syndrome with atypical ECG : downsloping ST-segment elevation in inferior leads. *J Electrocardiol*, 2004 ; 37 : 101 ~ 104
- 9) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10

無症候性Brugada症候群 —診断と突然死のリスク評価が困難な症例の検討—

奥村 謙* 岩佐 篤* 佐々木真吾* 小林孝男*
木村正臣* 大和田真玄* 足利敬一*

Brugada型心電図を呈するものの症状や家族歴を認めず、治療法を選択において判断に迷う症例が認められる。また、随時に記録された心電図はBrugada型所見を呈さず、偶発的にBrugada型心電図が記録されることもある。症例1は42歳男性で、症状も突然死の家族歴も認めなかった。心電図ではsaddle-back型ST上昇が認められ、運動負荷中にcoved型ST上昇、負荷後に10 mmのST上昇を認めたが、胸痛はなかった。冠動脈は正常で、アセチルコリン負荷、過換気負荷試験も陰性であった。1993年、宴会中に突然意識消失した。VFが確認されたが、蘇生されなかった。症例2は80歳男性で、完全右脚ブロックを指摘されたが、症状も家族歴も認めなかった。2002年突然意識消失し、心室細動が確認された。DCにより蘇生され、ICD治療が行われた。発作直後の心電図ではcoved型ST上昇を認めたが、その他は完全右脚ブロックのみでST上昇は認めなかった。ピルジカイニド負荷後にcoved型ST上昇が認められた。これらは初回発作で突然死、またはニアミスをした症例であるが、本症候群の診断と管理が容易ではないことが改めて示唆された。

I. はじめに

Brugada症候群では、心室細動(VF)からの蘇生例や原因不明の失神既往例の生命予後は不良であり、治療法としては2次予防として植込み型除細動器(ICD)の適応となる(クラスI適応)¹⁾。自覚症状

Keywords

- Brugada症候群
- 心室細動
- ピルジカイニド

*弘前大学医学部循環器・呼吸器・腎臓内科
(〒036-8562 青森県弘前市在府町5)

がなくとも、coved型ST上昇(type 1 Brugada型心電図²⁾)を呈し、突然死の家族歴を有する例や電気生理検査にてVFが誘発される例はそうでない例に比してハイリスクとされ、ICD治療が考慮される(クラスIIaまたはIIb適応)¹⁾。一方、Brugada型心電図所見を呈するもののこれらの基準に合致せず、治療法、管理法の選択において判断に迷う症例も多く認められる。また、症例のなかには随時に記録された心電図はBrugada型所見を呈さず、偶発的にBrugada型の心電図が記録されることもある。これらのいわゆる無症候性Brugada症候群の治療方針を

Asymptomatic Brugada syndrome : cases with difficulties in the diagnosis and risk stratification of sudden death

Ken Okumura, Atsushi Iwasa, Shingo Sasaki, Takao Kobayashi, Masaomi Kimura, Shingen Ohwada, Keiichi Ashikaga

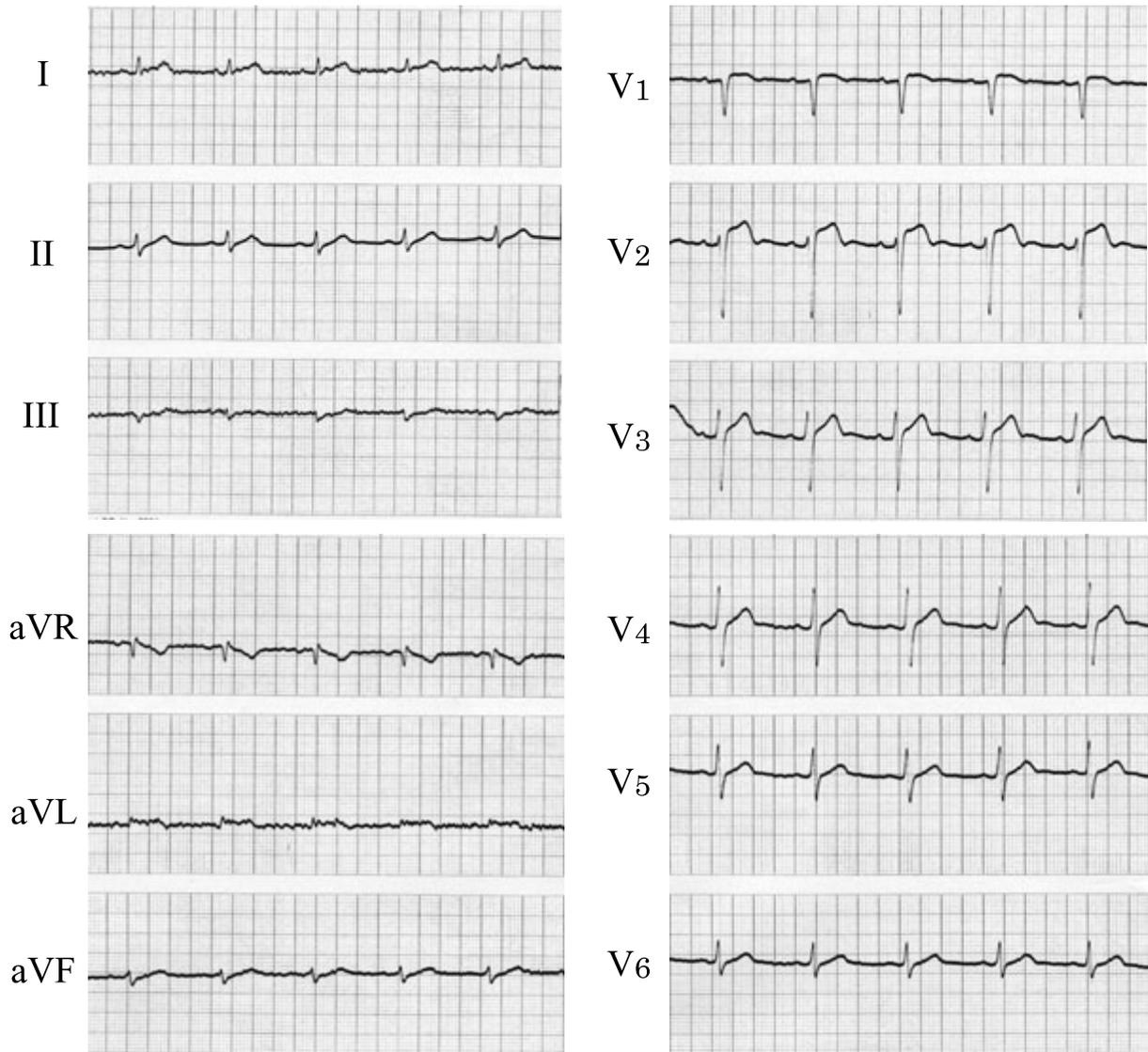


図1 症例1(42歳男性)
外来受診時の12誘導心電図

確立するためには、多数の症例の自然歴を解析し、リスクの層別化を行うことが重要であろう。

以下に、無症候性Brugada症候群でありながら初回発作で突然死した症例と、随時心電図では典型的なBrugada型心電図を認めず、80歳という高齢で初回発作をきたした症例の病歴と心電図所見を呈示する。

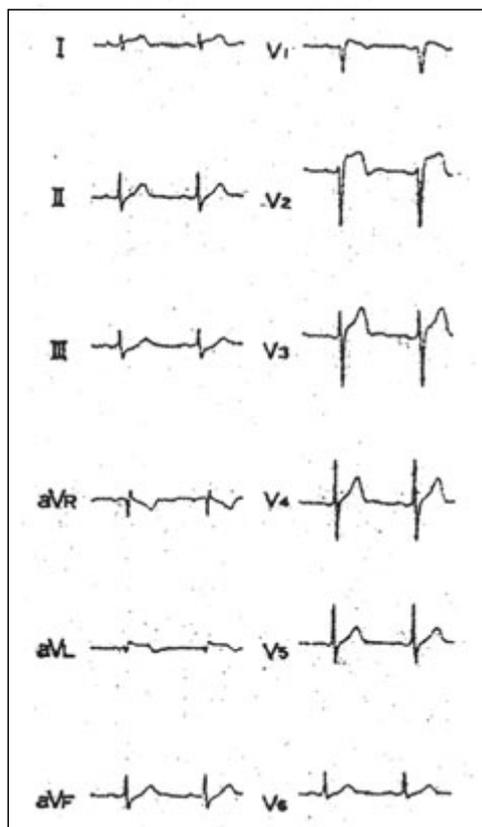
II. 症 例

症例1は42歳男性で、心電図異常のため、1992年

のBrugadaらの報告³⁾以前から熊本大学医学部循環器内科外来で経過観察されていた。自覚症状はなく、動悸、失神、めまい等も認めなかった。図1にこの症例の安静時12誘導心電図を示すが、V₂誘導で4mmのsaddle-back型のST上昇が認められた。心エコーでは軽度の左室肥大を認めたのみで、左室収縮は正常であった。1992年12月、Bruce protocolによりtreadmill運動負荷試験を行ったところ、負荷前は図1と同様のST上昇が認められ、負荷直後(3分)

Treadmill負荷試験(Bruce protocol)

負荷前 ECG



3分 6分 9分 終了 3分 6分

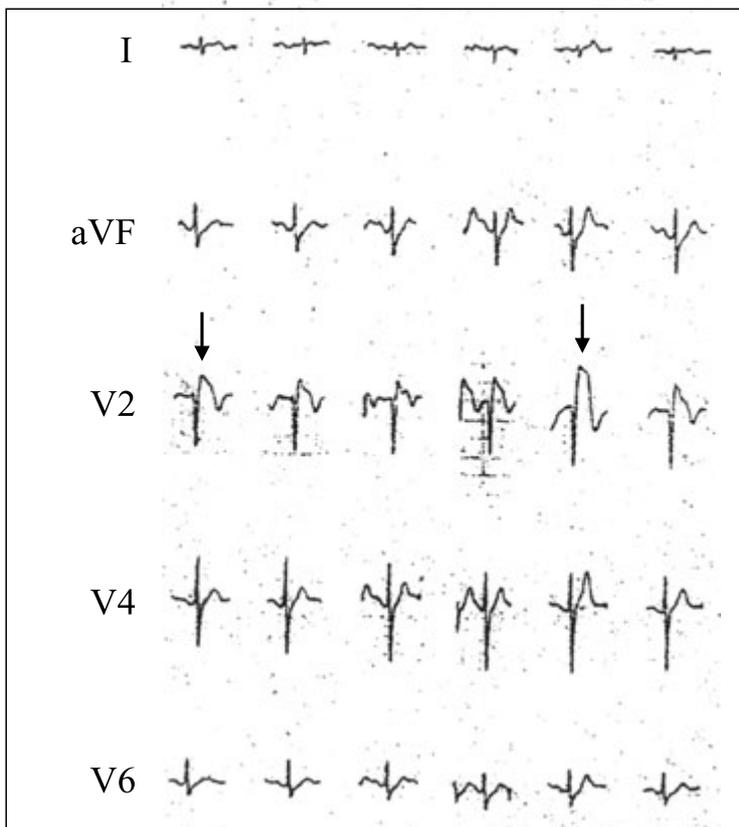


図2 Treadmill運動負荷試験(Bruce protocol)(症例1)

Stage 4, 13分で下肢疲労にて中止した。

にcoved型のST上昇を認めた(図2)。負荷の進行とともにST上昇は軽減したが、負荷終了直後より再びcoved型のST上昇を認め、その3分後に約10mmのST上昇をきたしたが、胸痛は認めなかった。運動誘発冠攣縮発作が疑われ、冠動脈造影目的に入院となった。冠動脈は正常で、アセチルコリン負荷による冠攣縮誘発試験は陰性であった。過換気負荷試験も陰性で、冠攣縮性狭心症は否定された。

退院後、再び外来で経過観察となったが、約1ヵ月後の夜間、宴会中に突然意識消失した。近医に救急搬送されVFが確認されたが、蘇生されなかった。

家族歴には突然死を認めなかったが、数年後、兄もBrugada型心電図所見を呈することが明らかとなった。

症例2は80歳男性で、1998年(77歳時)の検診で心電図異常(完全右脚ブロック)を指摘されたが、動悸、失神等の自覚症状は認めなかった。服薬もなかった。2002年2月下旬の20時30分ごろ、正座して妻と会話中に突然仰向けに倒れ意識消失した。2~3分後に自然に覚醒したが、家人の通報により、21時に近医に救急搬送となった。救急車で搬送中にも2度の意識消失を認めた(ECG記録はなし)。近医到着後再び意識消失し、ECGモニターでVFが確認され、計3度のDCが施行された。直ちに循環器専門施設へ救急搬送されたが、車内でさらに2度のVFが出現し、1度目は自然停止、2度目にはDCにて洞調律に復した(図3)。

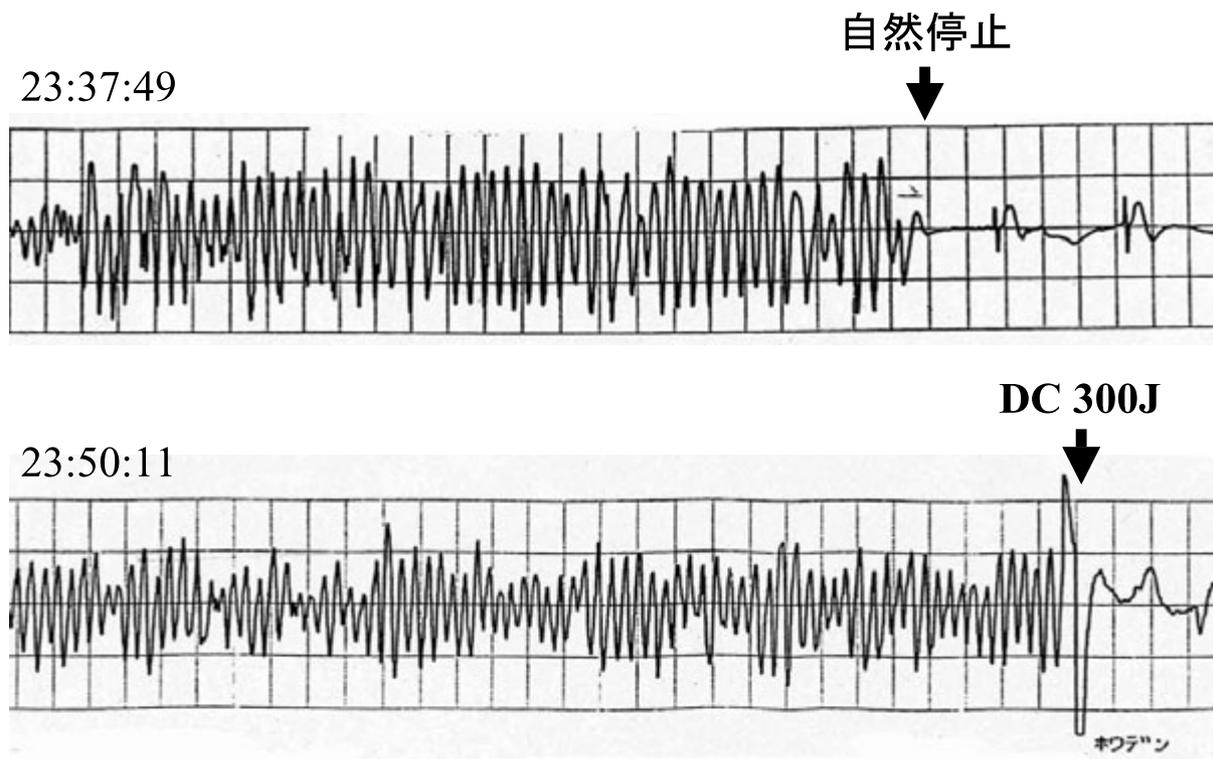


図3 症例2(80歳男性)
救急搬送中の心室細動で、1度目は自然停止し、2度目にはDCにて洞調律に復した。

循環器専門施設到着後の心電図では V_1 、 V_2 に coved型ST上昇が認められ(図4)、急性冠症候群の鑑別のため緊急冠動脈造影が施行された。冠動脈には有意狭窄はなく、左室の壁運動異常も認められなかったが、カテーテルが右室に入る際にVFが容易に誘発された。以後VFは出現せず、 V_1 、 V_2 のST上昇も軽減したが、Brugada症候群として精査加療目的に当科に紹介され入院となった。入院時の心電図を図5に示すが、完全右脚ブロックでST上昇は認められない。ピルジカイニド負荷(1 mg/kg/10分)を行ったところ、図4と同様のcoved型ST上昇が認められた。ICD治療のクラスI適応であり、植込み術を実施した。

なお、家族歴では心臓死や突然死は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

随時心電図にてまたは薬剤負荷後にcoved型ST上昇を示すものの、VFや失神の既往、突然死の家族歴のない無症候性Brugada症候群に対するICD治療の適否、有効性については議論のあるところである。Brugadaらは長期に生命予後を観察すると無症候性であってもある程度の突然死のリスクを認めるとし、特に電気生理検査でVFが誘発される例のリスクは比較的に高いとしている⁴⁾。一方、Prioriらは無症候であれば突然死のリスクは低いとしている⁵⁾。我が国においては、Brugada型心電図波形を示す例はそうでない例に比して突然死発生率が高く、Atarashiらは3年間で67例中1例にVFの発生を⁶⁾、Matsuoらは40年間に32例中7例に突然死の発生をみている⁷⁾。すなわち、症候を有するBrugada症候群に比して発生頻度は低いものの、無症候性であ

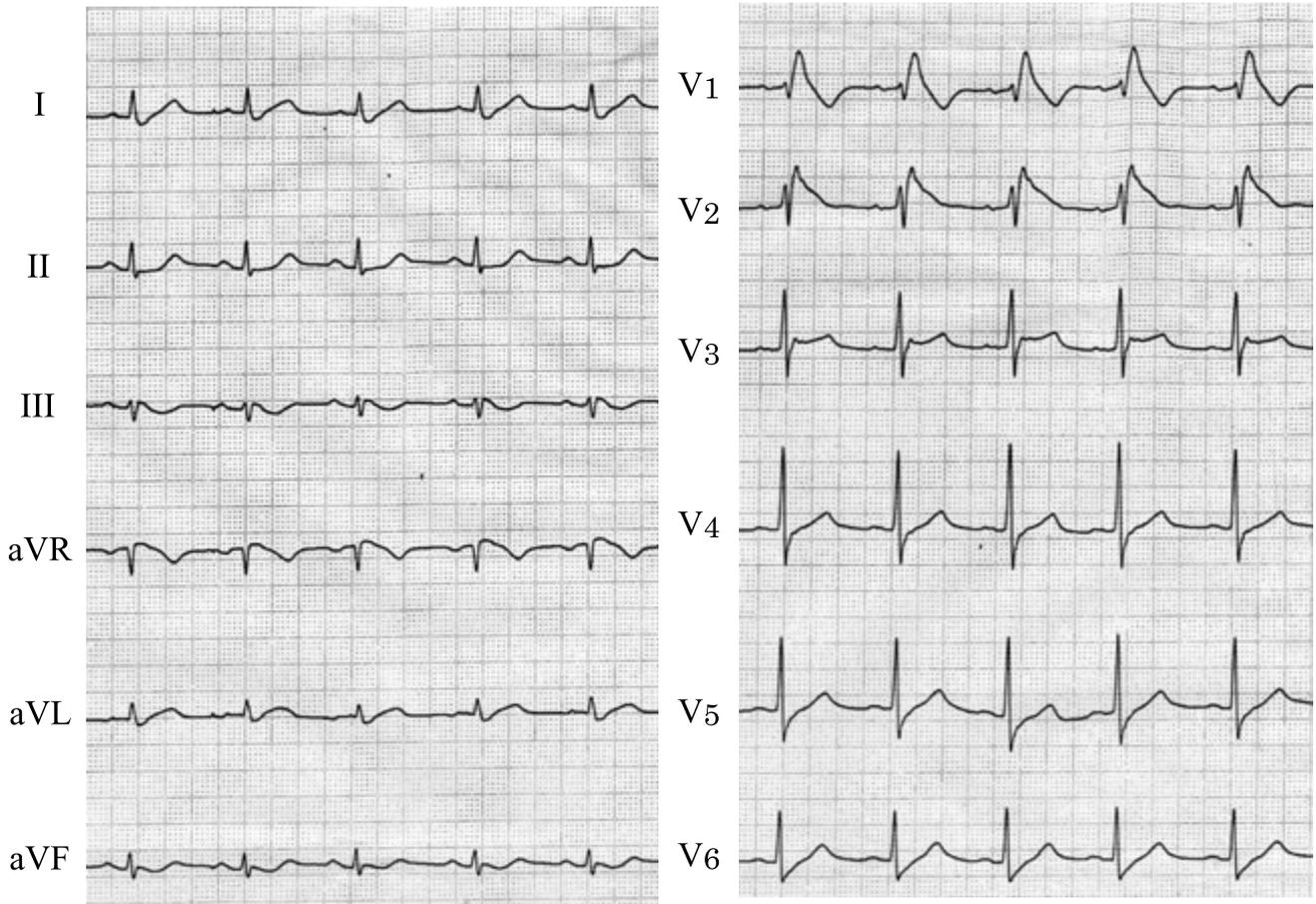


図4 搬送直後の12誘導心電図(症例2)

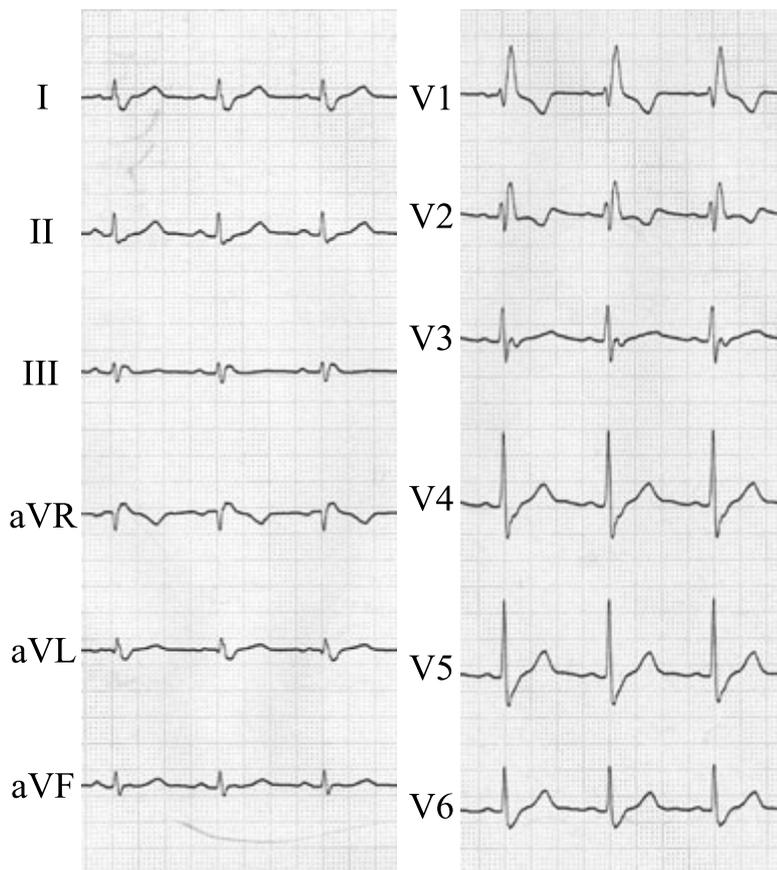
でも突然死のリスクはないわけではなく、個々の例でみるときわめて重大な問題となる。さらに、通常は典型的なBrugada型心電図を示さないものの、偶発的に記録された心電図がtype 1 Brugada型波形²⁾を呈する無症候例もしばしば経験され、いかに管理するかが問題となる。

今回の症例1は随時に記録された心電図はsaddle-back型ST上昇を示したが(図1)、運動負荷試験中にcoved型ST上昇へと変化しており、しかも負荷終了後に約10 mmと著明なST上昇を認め、type 1のBrugada型心電図を呈したといえる。本症例はBrugadaの報告以前とはいえ、失神等の症状もなく、さらに突然死の家族歴も認めなかったことより、無症候性Brugada症候群と判断され、積極的なICD治療の適応とはならなかったであろう。後に兄が

Brugada型心電図所見を呈することが判明したが、家族の心電図所見も不明のまま推移することも多く経験される。本症例から学ぶべきことは、あらゆるBrugada症候群は初回発作をきたすまでは無症候性Brugada症候群であり、有症候となった時点で、すなわち初回発作でVFにて突然死する可能性があることである。対策としては、30～45歳の男性でtype 1のBrugada型心電図を呈する例では、無症候性であっても電気生理検査を実施し、VF誘発性からみたリスク評価を行うべきであろう⁴⁾。現時点では、自覚症状や家族歴を認めない例のリスク評価法はほかには認められず、Brugadaらの提唱が妥当といえる。

症例2は、80歳に至るまで心電図検診で異常を指摘された以外に自覚症状も家族歴も認めていない。

弘前大学循環器内科入院時



Pilsicainide負荷

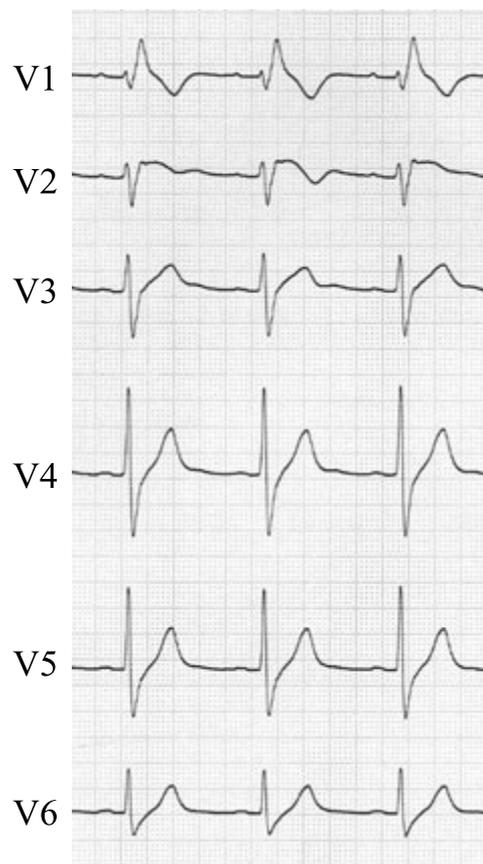


図5 当科入院時の12誘導心電図とピルジカイニド負荷試験直後の胸部誘導(症例2)

心電図異常についても Brugada 型心電図とは明らかに異なり，ST 上昇を伴わない典型的な完全右脚ブロックであった(図5左)．当然ながらこの時点で無症候性 Brugada 症候群とはいえず，突然死(VF 発生)を予期することは不可能であった．本例は VF 発作後(図4)とピルジカイニド負荷後(図5右)にのみ coved 型 ST 上昇を呈し，これにより ICD のクラス I 適応となる Brugada 症候群と診断された．

Brugada 症候群では，心電図所見に日差変動を認めることが知られている．ST 上昇が偶発的にでも記録されなければ Brugada 症候群とはいえず，予防治療の対象ともならないし，また VF を発症しても特発性 VF と診断されるであろう．無症候例の診断，一般検診レベルでの心電図診断の困難さを示唆する

症例と考えられる．

【文 献】

- 1) 合同研究班：不整脈の非薬物治療ガイドライン．Jpn Circ J, 2001 ; 65(Suple V) : 1127～1175
- 2) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJ, Zipes DP : Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2001 ; 22 : 1374～1450
- 3) 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, 1992 ; 20 : 1391～1396

- 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) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : 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. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 7) 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 : 765 ~ 770

三環系抗うつ薬投与中に痙攣を伴う意識消失発作を生じBrugada症候群と診断した1例

相原英明*¹ 青沼和隆*¹ 吉田健太郎*¹ 美崎昌子*¹
久賀圭祐*¹ 渡辺重行*¹ 山口 巖*¹ 遠藤 剛*²
堀 孝文*² 朝田 隆*²

三環系抗うつ薬内服中の患者に失神発作と心電図上右側胸部誘導にて coved 型 ST 上昇を認め、Brugada 症候群と診断した症例を経験した。症例は 43 歳男性。他院の心療内科で三環系抗うつ薬内服により治療が行われたが十分なコントロールに至らず当院精神科へ紹介入院となり、様々な内服薬と電気痙攣療法(ECT)が施行された。しかし、改善はわずかであり、三環系抗うつ薬のノルトリプチリンの内服を開始したところ、突然 1 分間の間代性の痙攣を伴う意識消失発作が出現し、その直後の心電図上で右側胸部誘導における coved 型 ST 上昇を認めた。Brugada 症候群の疑いにより循環器内科へ転科となった。ピルジカイニド負荷テストでは陽性であり、VT 誘発試験では右室心尖部からの 2 連発刺激で VF が誘発された。以上の結果から、Brugada 症候群と診断し ICD 植込みを行った。

I. はじめに

三環系抗うつ薬の副作用として、QT 延長・心室頻拍の存在はよく知られているが、これらの薬剤と Brugada 症候群の関係については報告が少ない。今回、三環系抗うつ薬内服中の患者に失神発作と心電

図上右側胸部誘導にて coved 型 ST 上昇を認め、Brugada 症候群と診断した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例は 43 歳男性。32 歳より強迫行為が出現し、39 歳時には抑うつ状態に確認強迫を認めたため他院の心療内科を受診し、抗うつ薬の投与が開始された。当時より三環系抗うつ薬の内服により治療が行われたが十分なコントロールに至らず、2004 年 7 月、当院精神科へ紹介入院となった。

既往歴には 42 歳時に大腸ポリープを指摘される以

Keywords

- Brugada 症候群
- tri-cyclic antidepressant (三環系抗うつ薬)
- Na⁺チャンネル

*1 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学 (〒305-0005 茨城県つくば市天久保 2-1-1)

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学精神病態医学

Marked ST elevation associated with convulsion attack induced by tri-cyclic antidepressant : potentially drug induced Brugada syndrome
Hideaki Aihara, Kazutaka Aonuma, Kentaro Yoshida, Masako Misaki, Keisuke Kuga, Shigeyuki Watanabe, Iwao Yamaguchi,
Tsuyoshi Endo, Takafumi Hori, Takashi Asada

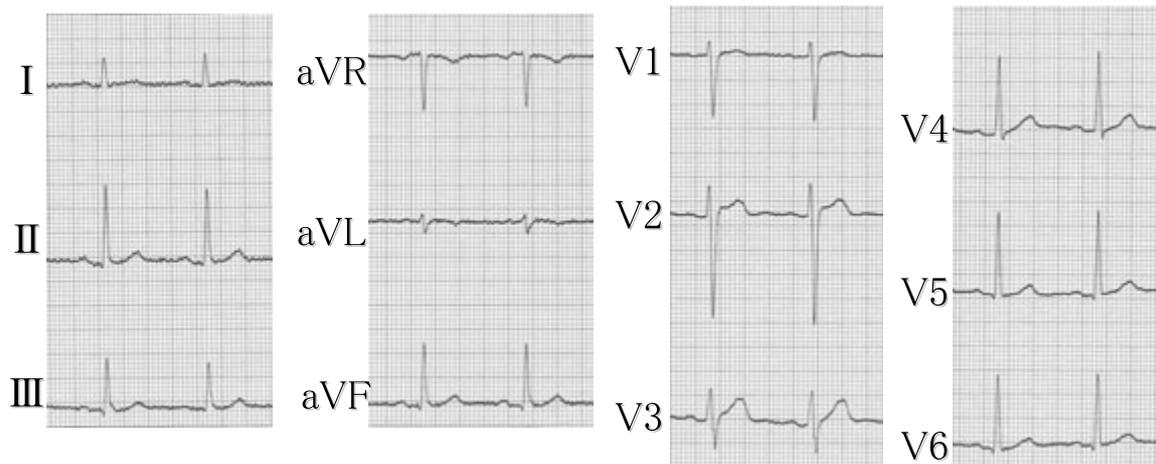


図1 安静時心電図

- ◆ PQ 180 msec, QRS 100 msec, QT/QTc 320/360 msec
- ◆ Saddle-back型ST elevation (≤ 0.15) in V_2

外に特記事項なし。家族歴には心疾患や突然死を認めず、飲酒歴は機会飲酒で、喫煙歴は一日15本を20年間であった。

入院時の心電図(図1)は、PQ 180 msec, QRS 100 msec, QT/QTc 320/360 msecと正常範囲内であり、 V_2 に局限した0.1 mm程度 saddle-back 型の非特異的なST上昇を認めるのみであった。

入院後、様々な内服薬と電気痙攣療法(ECT)が施行されたが著効は得られず、三環系抗うつ薬のノルトリプチリンの内服が開始され、最大量の150 mgまで増量したところ症状は徐々に改善し、外泊も可能な状態まで回復を認めた。しかし、10月末より口渇や手足の振戦が出現し、薬剤の副作用と考えられ、120 mgへと減量されて経過観察となっていた。

11月初旬、談話室にて休憩中に突然1分間の間代性痙攣を伴う意識消失発作が出現し、約20分後には意識状態は改善した。その時の心電図上に右側胸部誘導にてcoved型ST上昇を認め、意識消失発作や発作直後の心電図よりBrugada症候群が疑われ、当院循環器内科へ転科となった。

意識消失発作直後に施行された心電図(図2)では、 $V_{1,3}$ でのcoved型のST上昇を認めた。このST上昇は減弱しながらほぼ20時間持続し、翌日には入院時

心電図へと回復していた。

発作直後の血液検査ではCK(538 U/L)の上昇を認めたがCK-MBの上昇は認めず、これは痙攣発作による影響と考えられた。

心エコー検査ではEF 63%であり、局所壁運動異常を認めず、加算平均心電図ではTotal QRS Duration: 111 msec ($N \leq 120$ msec), Duration Under $40 \mu V$: 40 msec ($N < 37$ msec), RMS last 40 msec: $15.0 \mu V$ ($N > 20 \mu V$)を示し陽性と考えられた。

さらなる精査の目的で施行されたVT誘発試験では右室心尖部からの基本周期400 msecにおける2連発刺激(210~190 msec)により、多形性VTが誘発され、その後心室細動へ移行した。この時には意識消失を認め、DC 360 Jにて洞調律に復帰した(図3)。

ピルジカイニド負荷テストは1 mg/kg(75 mg)を静脈投与し、心電図を経過観察とした結果、 $V_{1,3}$ でST上昇を認め、特に $V_{1,2}$ ではcoved型へと変化する陽性所見であった(図4)。

VT誘発試験が陽性であったこと、安静時心電図でsaddle-back型ST上昇を呈し、ピルジカイニド負荷ではsaddle-back型からcoved型のST上昇へ変化したことから、Brugada症候群と診断し、12月中旬

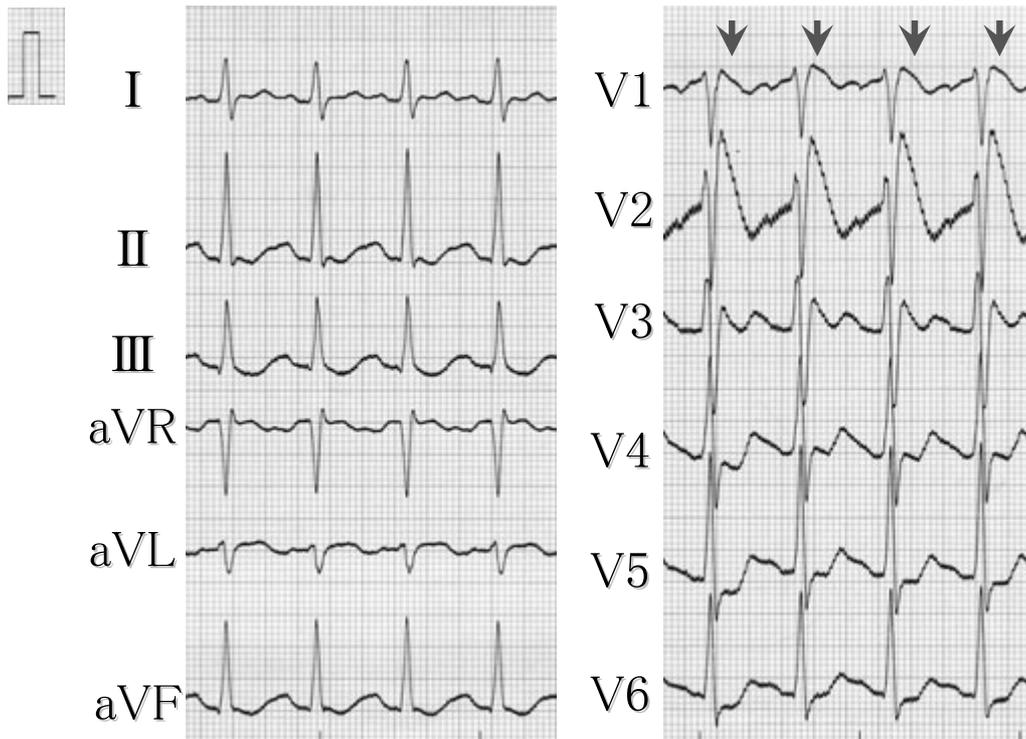


図2 意識回復後の心電図

にICD植込みを行った^{1), 2)}。

ICD導入後はVT/VFを認めず、意識消失発作の出現はない。一方で、精神疾患の治療のためにノルトリプチリンを中断することは不可能であったため、60 mg内服の状態で退院し現在外来通院となっている。

Ⅲ. 考 察

環系抗うつ薬(CA：cyclic antidepressant)による心電図上のQT延長作用はよく知られた合併症であるが、一方でST上昇の報告は多くない。

Babalariosら³⁾は、三環系抗うつ薬(TCA：tricyclic antidepressant)を過量投与中に心電図上V₁₋₃のcoved型ST上昇を呈した症例を報告している。同症例は三環系抗うつ薬中止後にST上昇が消失していることが確認されている。その他にも、Bolognesiら⁴⁾やRouleauら⁵⁾も同様の報告をしている。このなかには四環系抗うつ薬やSSRI(セロトニン選択性再取り込み阻害薬)も含まれている(図5)。

また、Goldgran-Toledanoら⁶⁾は環系抗うつ薬の過剰内服により入院した患者に関して、抗うつ薬の血中濃度が高い群にBrugada様の心電図変化を有意に多く認めたと報告している。

以上のように、通常使用量以上の三環系を含む抗うつ薬の使用にてBrugada様のST上昇を示す報告は過去に認めるものの、本症例のように通常量の使用でBrugada様の心電図変化をきたしたという報告はほとんどない^{7)~9)}。

三環系抗うつ薬がBrugada症候群の素因をもつ患者を顕在化したのか、あるいは直接的にBrugada様の心電図変化を引き起こしたのか議論となる点と考えられるが、本症例では難治性の抑うつ状態・強迫症状を認め、他剤での代用が困難であった。VT誘発試験時にも、ノルトリプチリン30 mg/dayが投与されていたが、難治性の抑うつ状態・強迫症状により、薬剤の中止や他剤への変更が困難であり、薬剤内服下での試験であったが、ICD植込みの適応があると考えられた。

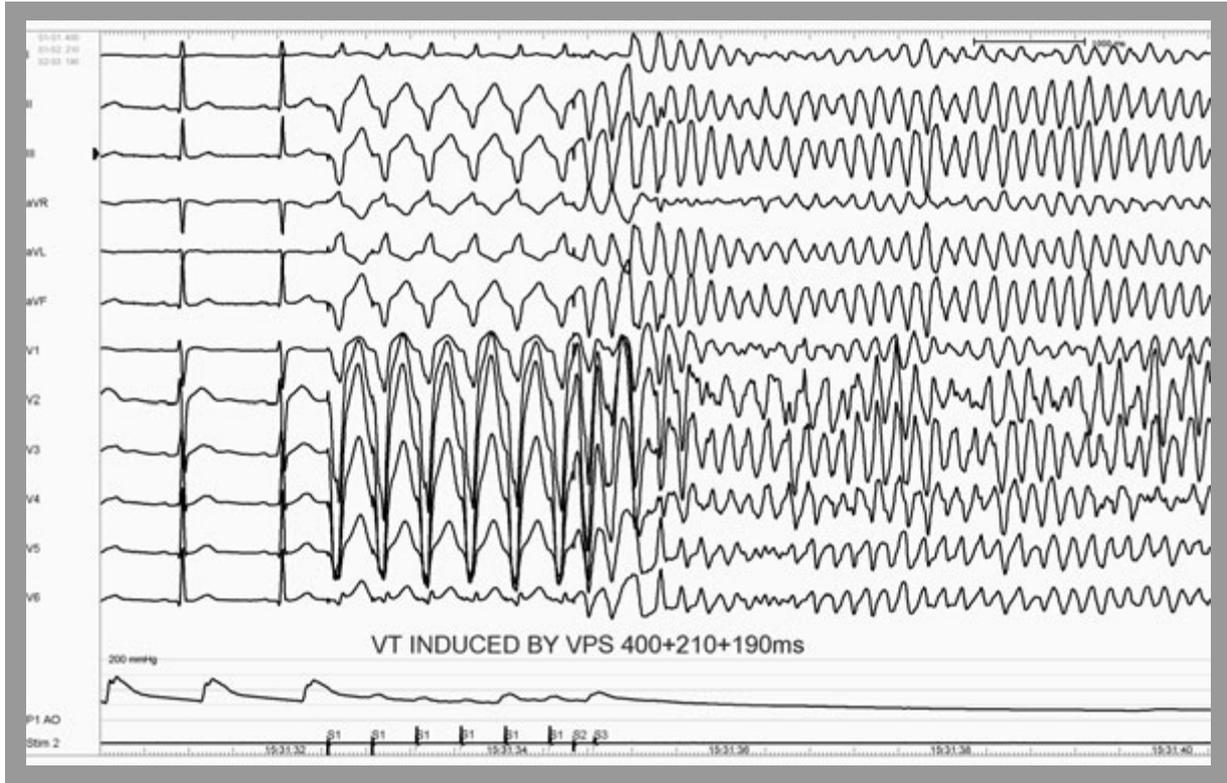
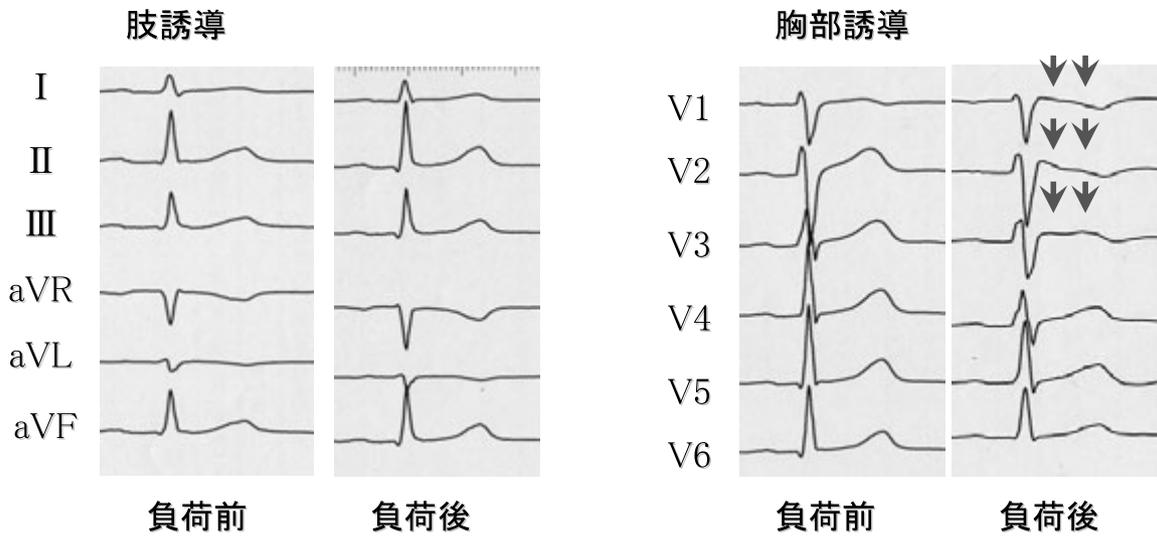


図3 VT Induction



Pilsicainide 1mg/kg(75mg) i.v.

図4 ピルジカイニド負荷テスト

報告	掲載論文	年齢	性別	薬物	ST上昇
Babalia ros et al.	ClinCardiol 2002 25(8) 395-8			Tricyclic antidepressant (TCA)	
Roberto B et al	Am J cardiol 1996 79:242-5	39	♀	Maprotiline(50mg)140C (tetracyclic)	Coved
		25	♀	Amitoliptyline(25mg)150C (TCA)	Coved
Frederic R et al	J carddiovasc electro 2001 12:61-5	60	♀	Amitoliptyline800mg (TCA)	Coved
		42	♂	Fluoxetine560mg (SSRI)	Coved
		46	♂	Trifluoperazine300mg, loxapine200mg daily	Coved

図5 向精神薬の過剰投与とST上昇の報告

〔文 献〕

環系抗うつ薬がBrugada様心電図の特徴であるV_{1,2}でのST上昇を引き起こす理由として、Barberら¹⁰⁾は三環系抗うつ薬がNa⁺チャンネルをブロックすることを報告している。右室流出路では内向き電流であるNa⁺電流、Ca²⁺電流と外向き電流であるI_{to}のバランスで再分極相であるSTが形成されているが、Na⁺チャンネルブロックにより相対的に外向き電流が増加し、ST上昇につながるとしている。

薬剤投与量の点では本症例に使用されていたノルトリプチリンの血中濃度は、発作直後の検査では推奨されている値をやや上回るものの、環系抗うつ薬の至適血中濃度に関しては厳密な基準が定められておらず、決して高値とはいえない程度であった。

抗うつ薬によるBrugada様心電図の発現は過量の抗うつ薬の投与・内服によるものが多いと報告されているが、本症例のように通常使用量でもcoved型ST上昇を呈する症例が存在することが示された。

Brugada症候群の患者に対してICD植込み後にVT/VFやICD作動がストレスとなり、抑うつ状態から抗うつ薬を必要とする症例も経験されるところであり、抗うつ薬を使用中の患者では心電図所見に十分注意する必要があると考えられた。

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggreffe 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
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggreffe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, 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
- 3) Babaliaros VC, Hurst JW : Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome : an example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. Clin Cardiol, 2002 ; 25 : 395 ~ 398
- 4) Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, Conti M, Manca C : Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. Am J Cardiol, 1997 ; 79 : 242 ~ 245
- 5) Rouleau F, Asfar P, Boulet S, Dube L, Dupuis JM, Alquier P, Victor J : Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs : relationship to the Brugada syndrome. J Cardiovasc Electro Physiol, 2001 ; 12 : 61 ~ 65
- 6) Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP : Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada

- syndrome. *N Engl J Med*, 2002 ; 346 : 1951 ~ 1952
- 7) Pimentel L, Trommer L : Cyclic antidepressant overdoses. A review. *Emerg Med Clin North Am*, 1994 ; 12 : 533 ~ 547
- 8) Newton EH, Shih RD, Hoffman RS : Cyclic antidepressant overdose : a review of current management strategies. *Am J Emerg Med*, 1994 ; 12 : 376 ~ 379
- 9) Lavoie FW, Gansert GG, Weiss RE : Value of initial ECG findings and plasma drug levels in cyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med*, 1990 ; 19 : 696 ~ 700
- 10) Barber MJ, Starm CF, Grant AO : Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res*, 1991 ; 69 : 677 ~ 696

ニアミス後に Brugada 症候群と診断された 2 症例の検討

田中泰章*³ 横山泰廣*¹ 小堀敦志*¹ 野里寿司*¹
桑原大志*¹ 佐藤 明*¹ 高橋 淳*¹ 青沼和隆*²

Brugada 症候群によるニアミス 2 症例の自然歴、経過を検討し、症状発現前に危険を察知しえたか否かを検証した。症例 1 は 32 歳、男性。夕食後に突然卒倒し、除細動抵抗性の心室細動 (VF) のため心肺蘇生を継続しながら当院へ搬送され救命された。失神歴、突然死の家族歴はなく、心電図異常を指摘されたこともなかったが、状態改善後に 2 mm 以上の coved 型 ST 上昇を認め、心臓電気生理検査で VF が誘発されたため Brugada 症候群と診断し、植込み型除細動器 (ICD) の植込みを施行した。症例 2 は 31 歳、男性。早朝に倒れ、救急隊到着時に VF であったため除細動が行われ当院へ搬送された。入院前に失神の既往はなく、心電図異常を指摘されたこともなかったが、祖父、従兄弟が突然死していた。状態改善後のピルジカイニド負荷試験が陽性であったため Brugada 症候群と診断し、ICD 植込みを施行した。2 症例ともそれまで全く症状がなく、健康診断で心電図異常を指摘されたこともなかった。症例 1 は孤発例であったが、症例 2 は突然死の家族歴を有しており、事前に精査の余地があったと考えられる。突然死をきたす危険性のある Brugada 症候群が存在し、その診断には特徴的な心電図所見とともに突然死の家族歴も重要な手がかりとなることを健康診断にかかわる医療従事者、および一般社会に啓蒙していくことが重要と考えられる。

Keywords

- Brugada 症候群
- 心臓突然死
- 家族歴

*1 横須賀共済病院循環器センター内科

(〒238-8558 神奈川県横須賀市米が浜通1-16)

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学

*3 横浜南共済病院循環器内科

I. はじめに

Brugada 症候群の発端者や孤発例の無症候例を症状発現前に発見するのは困難であり、健康診断や他疾患で受診した際の心電図による偶然に頼らざるをえないのが現状である。今回、当院で経験した Brugada 症候群によるニアミス (心臓突然死からの

Two cases diagnosed as Brugada syndrome after recovery from sudden cardiac death

Yasuaki Tanaka, Yasuhiro Yokoyama, Atsushi Kobori, Toshihiro Nozato, Taishi Kuwahara, Akira Sato, Atsushi Takahashi, Kazutaka Aonuma

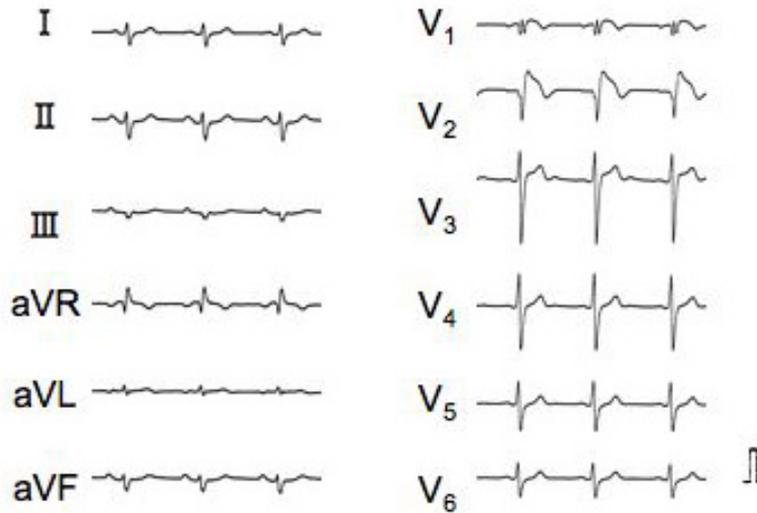


図1 症例1の安静時12誘導心電図(25 mm/sec, 10 mm = 1 mV)
V₂誘導にtype 1型ST上昇を認める.

蘇生)2症例の自然歴, 経過を検討し, 症状発現前に危険を察知しえたか否かを検証した.

II. 症 例 1

32歳, 男性. 平成15年10月15日, 夕食後に突然卒倒し, 心肺停止となった. 隣人が駆けつけ心臓マッサージを開始し, 救急隊到着時には心室細動(VF)であったため除細動を4回施行したが無効であった. 心肺蘇生を継続しながら当院へ搬送となり, リドカイン, マグネシウム, ニフェカランを投与後の除細動でようやく洞調律に復したが, 約1時間の心肺蘇生を要した. 蘇生直後から施行した脳低体温療法が奏功し, やがて意識レベルはほぼ改善した. 入院前に失神歴はなく, 突然死の家族歴もなかった. また, 心電図異常を指摘されたこともなかった. 全身状態改善後の安静時12誘導心電図では, V₂誘導にtype 1型¹⁾に相当する2 mm以上のcoved型ST上昇を認め(図1), 加算平均心電図は陽性であった. 心臓電気生理検査では右室心尖部からの2発早期刺激で容易にVFが誘発された.

これらの所見からBrugada症候群と診断し, 植込み型除細動器(ICD)の植込みを施行した. ニアミス後1年以内に, VFによるICD作動を1回認めている.

III. 症 例 2

31歳, 男性. 平成16年5月12日午前6時ごろ, 自室でうめき声を発して意識消失. 呼吸と脈がないため, 父親が心臓マッサージを開始して救急車を要請した. 救急隊到着時にVFであったため直ちに除細動が行われ洞調律に復した後, 当院へ搬送された. 入院前に失神の既往はなく, 心電図異常を指摘されたこともなかったが, 祖父が50歳で, 母方の従兄弟が24歳で突然死していた. 状態改善後の安静時12誘導心電図ではV₁誘導に2 mm以下のsaddle-back型ST上昇を認めるのみであったが(図2), 加算平均心電図は陽性であった. プルジカイニド負荷試験(1 mg/kg静注)でV₂誘導にJ波上昇>2 mmを認めたためBrugada症候群と診断し, ICD植込みを施行した.

ICD植込み後, 6ヵ月の間にVFによるICD作動を6回認めたためシロスタゾール投与を開始し, 以後VFは認めていない.

IV. 考 察

2症例ともにニアミスとなった初回発作まで全く症状がなく, 学校, 会社の健康診断で心電図異常を指摘されたこともなかった. 孤発例である症例1は

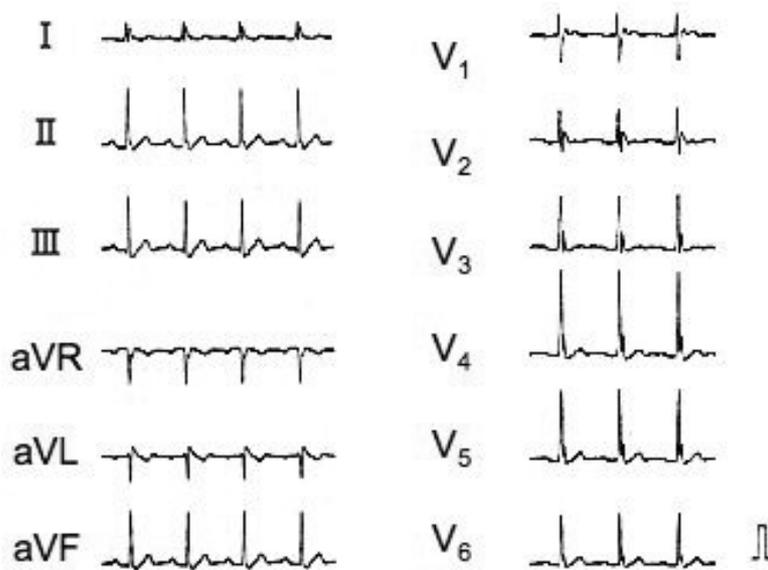


図2 症例2の安静時12誘導心電図(25 mm/sec, 10 mm = 1 mV)
V₁誘導に2 mm以下のsaddle-back型ST上昇を認める。

事前に危険を察知することは不可能であったが、症例2は近親の男性が若年および壮年で2名突然死しており、事前に精査の余地があったと考えられる。

突然死の家族歴はBrugada症候群の心臓突然死、心室細動発生の独立した危険因子としては報告されていないが²⁾、診断に際しては重要な臨床項目の一つである¹⁾。本邦では、健康診断時の12誘導心電図で1 mm以上のsaddle-back型またはcoved型ST上昇が全体の約0.16～0.70%で発見されると報告されているが^{3), 4)}、Brugada型心電図は日内変動を示すため見逃される例も少なくない。健康診断では心電図のみならず、突然死の家族歴の問診も無症候性Brugada症候群スクリーニングのためには重要と思われる。

しかしながら、Brugada症候群の家系で突然死の原因を調べたところ約50%はBrugada症候群と関連がなかったとも報告されており⁵⁾、突然死の家族歴の聴取に際しては詳細を把握するよう努める必要がある。突然死をきたす危険性のあるBrugada症候群が存在し、その診断には特徴的な心電図所見とともに突然死の家族歴も重要な手がかりとなることを健康診断にかかわる医療従事者、および一般社会に啓

蒙していくことが重要と考えられる。今回報告した2症例ともにニアミス後にICD植込みを行い、その後比較的短期間にVF再発を認めている。ニアミス症例にVF再発が多いのは周知のことであるが²⁾、全く症状のなかった症例がなにをきっかけとして、なぜ有症候となるのかはいまだ不明であり、今後の研究が必要である。

〔文 献〕

- 1) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, 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
- 2) 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 ; Heart Rhythm Society ; European Heart Rhythm Association : 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

- 3) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 38 : 771 ~ 774
- 4) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : 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 : 1916 ~ 1920
- 5) Brugada R : Brugada syndrome : role of genetics in clinical practice. *The Brugada Syndrome : From Bench to Bedside* (Antzelevitch C ed). Blackwell Futura Pub, Malden MA, 2005 ; 130 ~ 139

下壁および側壁誘導でJ波の日内・日差変動を認め、特発性心室細動による院内突然死をきたした異型Brugada症候群の1例

阿部敦子* 池田隆徳* 柚須 悟* 中村健太郎*
石黒晴久* 塚田雄大* 信太研二* 宮山和彦*
加地英生* 四倉正之* 吉野秀朗*

症例は28歳男性。生来健康。突然死の家族歴あり。残業が続いていた週の朝、起床後に突然倒れ意識消失となる。救急隊が到着した時の心電図で心室細動が記録されたため、直ちに電氣的除細動が行われ、当院に搬送された。12誘導心電図では下壁・左側壁誘導でJ波がみられ、そのJ波は日内・日差変動を示した。心拍変動解析では迷走神経活動が夜間～早朝で著しく亢進していた。冠攣縮性狭心症を除外するため、右冠動脈にアセチルコリンを少量負荷したところ、ST-T変化を伴うことなく突然に房室ブロックが誘発され、その直後に心室細動が発症した。電氣的除細動が頻回に行われたが、心室細動は停止と再発を繰り返し、35分後ようやく洞調律を維持した。その10日後に除細動器の植込み術を予定したが、その当日の早朝に再び心室細動が頻発し、約3時間の心肺蘇生と電氣的除細動に反応することなく院内突然死に至った。剖検では心臓に器質的異常は認められなかった。下壁・左側壁誘導で記録されたJ波と迷走神経活動の亢進が、心室細動の発現に関与した異型Brugada症候群症例と考えられた。

Keywords

- 異型Brugada症候群
- J波
- 自律神経活動
- 特発性心室細動
- 心臓突然死

*杏林大学医学部第二内科
(〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2)

I. はじめに

特発性心室細動を惹起することで心臓突然死をきたす病態としてBrugada症候群がある^{1), 2)}。Brugada症候群の特徴的な心電図変化は、右側胸部誘導($V_1 \sim V_3$)でみられるのが原則であるが、その異なるタイプとして、下壁誘導(II, III, aV_F)でJ波を伴うST上昇を認め、通常のBrugada症候群と同様の臨床像

A case of atypical Brugada syndrome causing in-hospital sudden death due to idiopathic ventricular fibrillation with diurnal and/or daily variations of J waves in the inferior and lateral leads

Atsuko Abe, Takanori Ikeda, Satoru Yusu, Kentaro Nakamura, Haruhisa Ishiguro, Takehiro Tsukada, Kenji Shida, Kazuhiko Miyayama, Eisei Kachi, Masayuki Yotsukura, Hideaki Yoshino

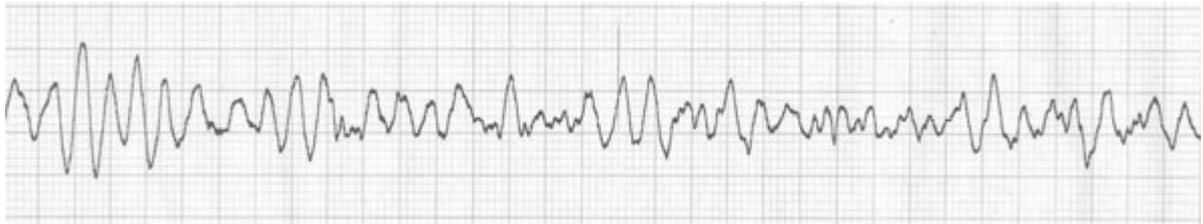


図1 救急隊によって記録されたモニター心電図記録
心室細動が記録されている。

を呈する病態が報告されており、異型Brugada症候群とよばれている^{3)~5)}。J波とはQRSの終末部にみられるノッチのことであるが、異型Brugada症候群のみならず、他の特発性心室細動の発現にも関与するとされ、下壁誘導あるいは左側壁誘導で見られることが多い^{6)~9)}。Aizawaら⁷⁾は、自験例の特発性心室細動8例中4例でJ波が認められたと報告しており、特発性心室細動におけるJ波の検出率は50%程度と推定される。

Brugada症候群では、ST上昇が変動する症例ほど突然死の危険性が高いと報告されているため^{10)~12)}、下壁誘導あるいは左側壁誘導のJ波の変動を詳細に解析することは、異型Brugada症候群の予後を推察するうえでの重要な根拠となる。また、Brugada症候群での心電図変化は、自律神経活動の変調、特に迷走神経活動の亢進によってもたらされるため^{13)~18)}、J波の変動と迷走神経活動との関連性を評価することはリスク層別化における重要な要素となる。

今回我々は、下壁および側壁誘導でJ波の日内・日差変動を認め、院内突然死の引き金となった心室細動の発現に、迷走神経活動の亢進が強く関与したと考えられた異型Brugada症候群の若年齢の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：28歳男性、主訴は突然の意識消失発作である。生来健康であり、めまい発作などを含めて特に既往症はないが、家族歴として祖父が40歳代で原因不明の突然死をきたしている。

現病歴：旅行代理店に勤務しており、連日の残業で疲労と不眠が続いていた週の休日の朝にイベントが発生した。起床後に食事を摂ろうとして食堂にある椅子に腰かけたところ、突然椅子から崩れ落ち、意識消失に至った。家族が救急隊を要請したところ、3分後に先発隊としてポンプ隊が到着した。脈拍が触知されなかったことから、直ちに心肺蘇生が開始された。要請から約6分後に救急隊が到着し、その際に心電図で心室細動が記録された(図1)。直ちに救急隊によって電氣的除細動が施行され、3回目の除細動で洞調律に復した。その後、杏林大学付属病院高度救命救急センターに搬送された。

入院時現症：入院時現症としては、血圧110/74 mmHg、脈拍68/分、体温36.4℃、意識混濁(気管挿管直前の状態)であり、胸部所見では心音整、心雑音なし、腹部には特記すべき所見なし、また神経学的にも特に所見は認められなかった。

入院時一般検査：血液検査上は肝・腎機能は正常であり、血清カリウム値(3.9 mEq/L)、血清マグネシウム値(2.2 mg/dL)とも正常であった。また、胸部X線写真でも心胸郭比45%で心拡大はなく、肺うっ血も認められなかった。入院時12誘導心電図では、正常洞調律であり、心筋虚血を疑わせるようなST-T変化はなく、Brugada症候群、QT延長症候群などを疑わせる心電図変化も認められなかった。しかし、II、III、aV_F、V₅、V₆誘導においてQRS部の終末部に小さなノッチ(J波)が認められた(図2)。

入院後の経過：当院の救命救急センターに入室後、直ちに気管挿管による呼吸管理が行われた。第

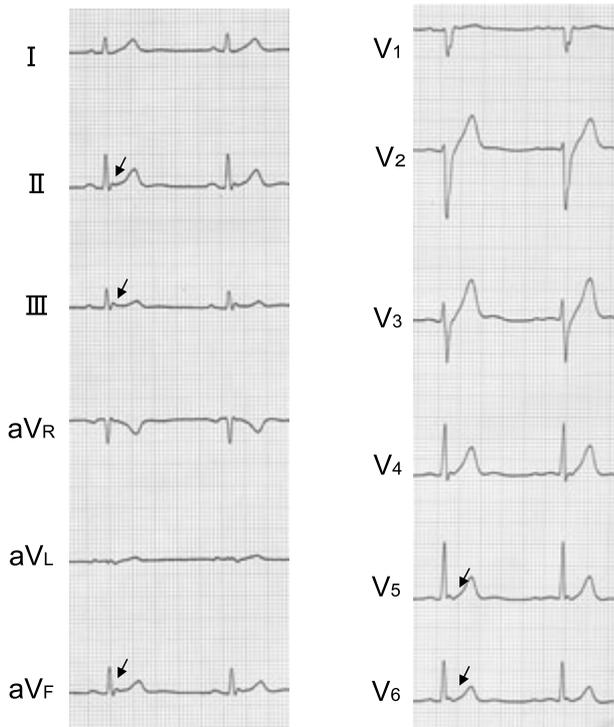


図2 入室時の12誘導心電図

II, III, aV_F, V₅, V₆誘導でQRS終末部にノッチ(↓: J波)を認める。

3病日には意識清明となり抜管された。心室細動による意識消失であったことから、モニター心電図および2度のホルター心電図で持続的に不整脈の評価がなされたが、入室後は常に正常洞調律が維持され、不整脈は記録されなかった。第5病日には一般病棟での管理が可能となり、原疾患の検索のため各種画像検査が予定された。同時に心室細動再発による心臓突然死の可能性が模索された。心臓超音波検査では左室拡張末期径43 mm, 左室駆出率73%と正常であり、左室の壁運動異常は認められなかった。また、心臓MRI検査においても、明らかな異常は検出されなかった。リスク層別化因子として、フクダ電子社製の加算平均心電図計(FDX6521)を用いてtime domain法により心室遅延電位を評価したところ、f-QRS 141 msec, RMS₄₀ 8.8 μ V, LAS₅₀ 59 msecであり、心室遅延電位は陽性であった。同一の心電計を用いてQT dispersionも自動解析されたが、54 msec S-4-56

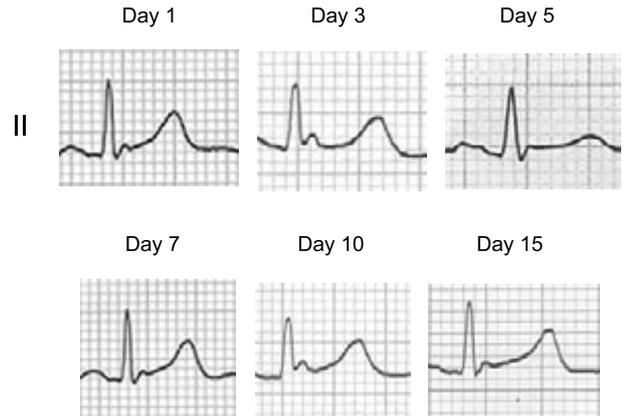


図3 II誘導におけるJ波の日差変動

心電図はいずれも午前7時ごろに記録された。第3病日と第10病日にはJ波の増強が認められ、逆に第5病日にはJ波は消失している。J波が日によって変動するのがわかる。

と明らかな延長は認められずQT dispersionは陰性と判断された。

以下に、本症例で認められた心室細動の原因とその再発を予知するうえで有用な検査結果を示す。

心電図解析

12誘導心電図解析：入院時の12誘導心電図において、下壁誘導(II, III, aV_F)と側壁誘導(V₅, V₆)でQRS終末部にJ波が認められたため、経時的にその変化が観察された。その結果、入院中にみられた下壁・左側壁誘導のJ波は日差・日内変動を呈した。図3はII誘導における日差変動の実例である。J波は著しく増強する日もあれば、逆に消失する日もあり、日によって大きく変動した。

24時間ホルター心電図解析：J波の変化をホルター心電図で評価したところ、日内変動が観察された。図4はV₅誘導(CC₅誘導を変更して記録)における日内変動の実例である。夜間から明け方にかけてJ波は顕在化し、早朝で最も顕著となった。逆に、起床後は低下し、朝9時以降ではJ波は完全に消失した。

心拍変動解析：ホルター心電図の24時間記録を用いて心拍変動が解析された(図5)。副交感(迷走)神経機能を反映する高周波成分(HF)は24時間を通して高値であり、その平均値は954 msec²であった。

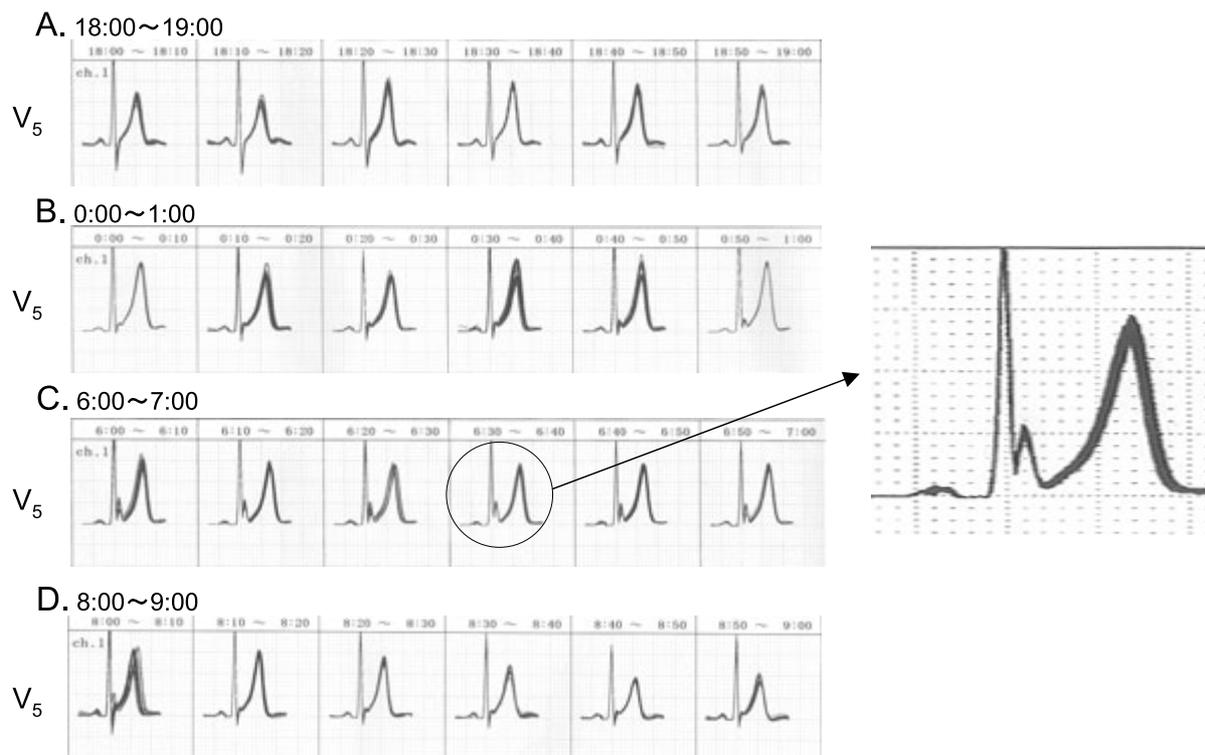


図4 24時間ホルター心電図で記録されたV₅誘導におけるJ波の日内変動
早朝の6～7時にかけてJ波が増強している。

特に、夜間(0時)から明け方(7時)にかけての時間帯では、HFの平均値は1,895 msec²まで上昇した。逆に、交感神経活動の目安となるLF(低周波成分)をHFで除した値(LF/HF)は、24時間の平均値では1.7、0～7時にかけての平均値では1.2であり、夜間～早朝の時間帯に低下傾向を示した。

アセチルコリン負荷試験

第7病日に冠動脈造影検査が行われた。左右冠動脈ともに明らかな狭窄はなく、異常所見は認められなかった。冠動脈攣縮による心室細動を否定するため、アセチルコリン負荷試験が試みられた。まず、左冠動脈内にアセチルコリンを100 μgまで投与したが、冠動脈攣縮は認められなかった。次に、右冠動脈内に初回量である10 μgを投与したところ、その直後に冠動脈攣縮、ST-T変化、胸痛を伴うことなく、突然に房室ブロックが誘発された(図6)。その7秒後に突然に心室細動が惹起され、意識消失に

至った。直ちに心臓マッサージが開始され、体外からの電氣的除細動(360 J)が頻回に行われた。しかし、心室細動はいったん停止するものの繰り返し出現し、いわゆる electrical storm の状態を呈した。13回目の除細動でようやく洞調律を維持した。最終的に洞調律に回復するまでの時間は35分間であり、その間は心肺蘇生が絶えず続けられた。心室細動に対する薬物治療として、心肺蘇生中にニフェカレントおよびアミオダロンの静注が行われたが、心室細動の抑制には無効であった。特記すべき点は、房室ブロックおよび心室細動の直前の12誘導心電図をよく観察すると、II、III、aV_F誘導でJ波が著しく増強していたことである。

突然死までの経過：アセチルコリン負荷試験時にみられた心室細動により、再び挿管管理となったが、2日後には抜管可能となり、全身状態も改善傾向となった。検査がいくつか予定されていたが、突然死

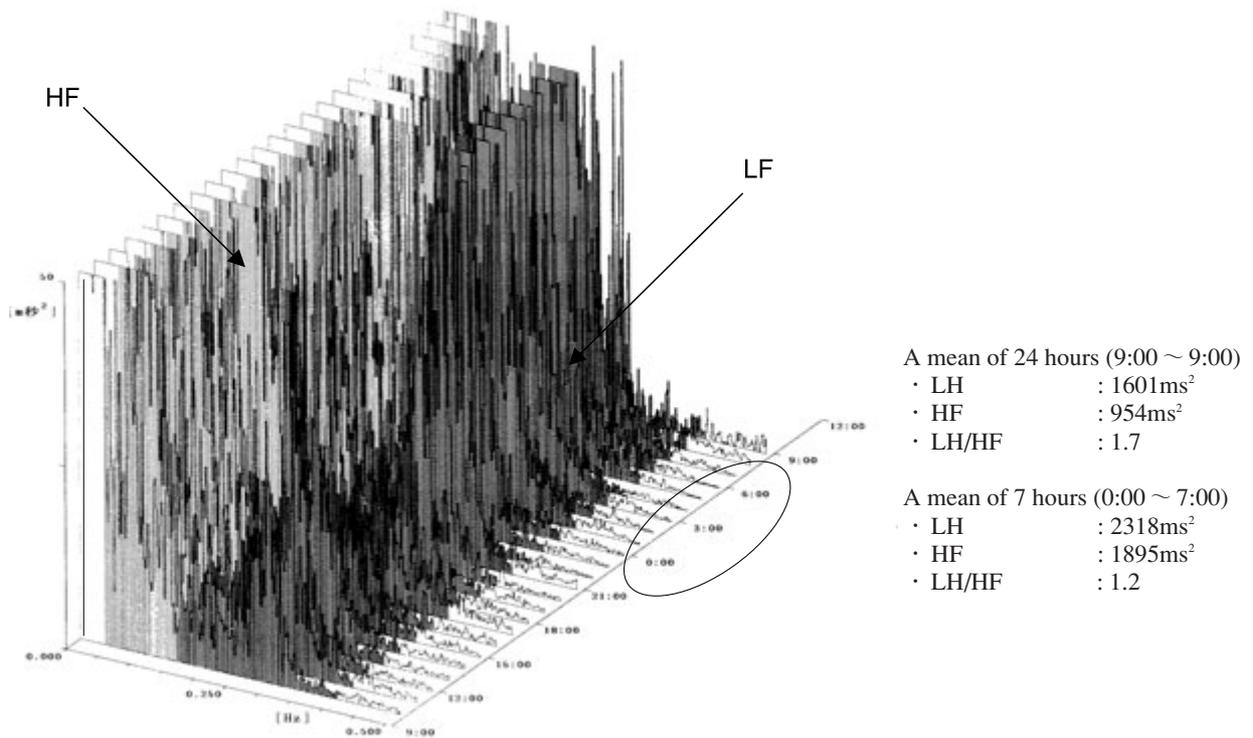


図5 24時間の心拍変動解析(周波数領域解析)

全体的に副交感神経活動が亢進しており，特に夜間(0時)～早朝(7時)にかけて著しい。

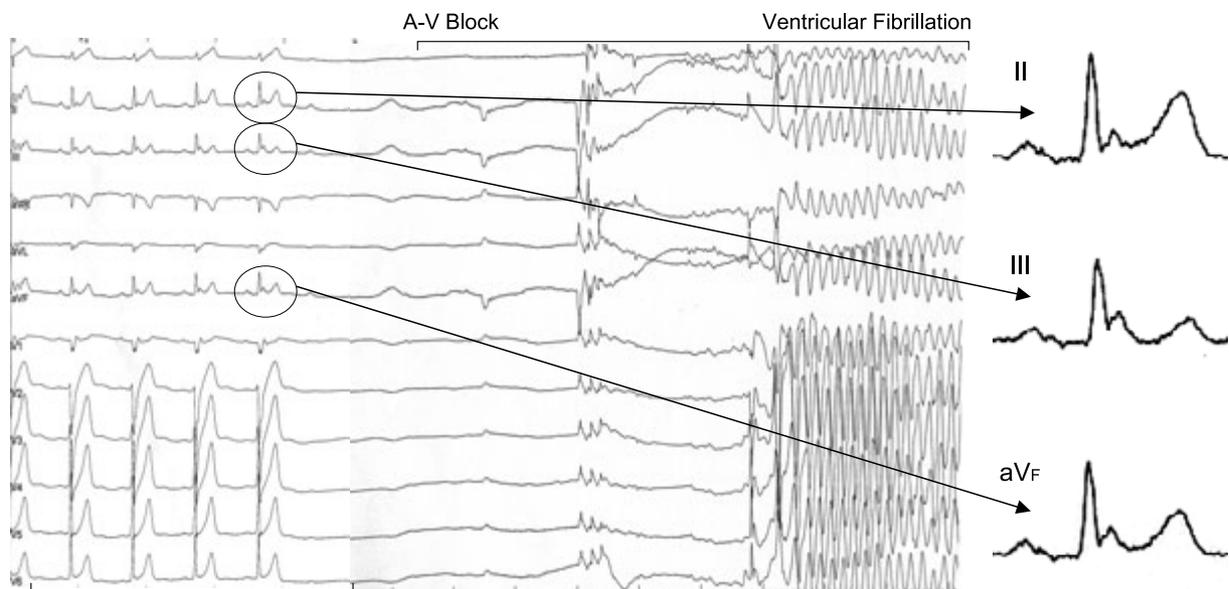


図6 右冠動脈へのアセチルコリン負荷直後の不整脈の発現

アセチルコリン10 μ g投与後に虚血性ST上昇を伴うことなく，突然に房室ブロックが誘発され，その直後に心室細動が発現した。一連の不整脈が発現する直前には，J波が著しく増強している。

のリスクが高いと判断され、その10日後に植込み型除細動器の手術を予定した。しかし、その当日の早朝の睡眠中、再び心室細動が出現した。心肺蘇生と数十回の電氣的除細動が約3時間にわたって行われたが、正常洞調律に復することなく、院内突然死に至った。剖検が行われたが心臓には明らかな器質的異常は認められず、特発性心室細動による心臓突然死と診断された。異型Brugada症候群の可能性を考えて、SCN5Aのスクリーニングが行われたが、全28エクソンで変異は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

1. J波の関与

Brugada症候群は、右側胸部誘導で特徴的なST上昇を示し、心室細動を惹起することで心臓突然死をきたす原発性の心電図症候群とされている^{1), 2)}。ST上昇のタイプとしては、coved型とsaddle-back型があり、coved型のほうが危険性は高く¹⁹⁾、心室細動が発現する直前には波形が増強することが示されている²⁰⁾。危険性の高い症例では、ST上昇の日内あるいは日差変動を呈しやすく^{10)~12)}、我々はST上昇の変動はBrugada症候群におけるリスク層別化の重要な因子であることを報告している¹²⁾。

本症例では、ホルター心電図あるいは頻回に記録された12誘導心電図でV₁~V₃誘導のST上昇は認められず、たび重なる心室細動出現のために、I群抗不整脈薬を用いた薬物負荷試験による心電図変化を詳細に検討することはできなかったが、心電図診断としては通常のBrugada症候群の病態とは明らかに異なる。しかし、ST上昇の変動をJ波の変動として置き換えれば、本症例はBrugada症候群に類似している。本症例のJ波は日内あるいは日差変動を呈し、ときには消失することもあり、この変化は本来のBrugada症候群のST上昇の変化と類似している。しかも、初回の心室細動の直後にJ波が記録されており、さらにアセチルコリン負荷直後に心室細動が誘発された際の12誘導心電図でも、明らかなJ波が認められており、Brugada症候群におけるST上昇

の変化に類似する。ただし、本症例ではV₅、V₆の左側壁誘導でも同様の心電図変化が観察されている点で異なる。また、これまでの下壁誘導でJ波が記録された報告では、J波に加えて同じ下壁誘導でST上昇が認められているが、本症例ではJ波の増強のみであった点も異なる。臨床像としては、①若年の男性であり、②突然死の家族歴があり、③器質的心疾患がなく、④心室遅延電位が陽性であり²¹⁾、通常のBrugada症候群と合致する点が多い。

J波は低体温、血清電解質の異常、心筋虚血で出現しやすいとされているが、一方で、健常人の約7%に認められるとの報告もある²²⁾。そのため、決して珍しい心電図変化とはいえない。しかし、本症例では心室細動の直前でJ波が増強しており、一連の心室細動の発現にJ波が強く関与した可能性はきわめて高いと考える。

2. 迷走神経活動の関与

Brugada症候群のST上昇は、自律神経活動の変調によって生じやすく、特に迷走神経活動の亢進で増強することが示されている^{14)~18)}。異型Brugada症候群における特発性心室細動の発現についても、迷走神経活動の亢進はその大きな要因と考えられている。

本症例での初回の心室細動は起床後、2回目の心室細動はアセチルコリン負荷時、3回目の心室細動は除細動器の植込み術を予定していた当日の早朝であり、いずれも著しく迷走神経活動が亢進している状況であった。一般に、迷走神経活動の亢進は、睡眠中、安静時、飲酒後、満腹時、排尿時などできやすいとされているが、日内変動としては早朝で最も亢進する。本症例でも、24時間ホルター心電図を用いた心拍変動解析で、早朝で迷走神経活動の顕著な亢進が認められた。心室細動が自然に発現した2回の発作はこの時間帯に認められており、アセチルコリン負荷で房室ブロックと心室細動が誘発されたが、これも人為的ではあるが迷走神経活動が亢進した状態である。迷走神経活動の亢進は本症例の不整脈源性と密接に関連しているものと考えられる。

IV. おわりに

下壁および側壁誘導でJ波の日内・日差変動を認め、特発性心室細動による院内突然死をきたした異型Brugada症候群と考えられる若年齢の1例を経験した。

本症例の心室細動の発現には、迷走神経活動の亢進によって増強されたJ波が関与したものと考えられた。本症例では、家族歴として祖父が壮年期に突然死をきたしており、SCN5Aのスクリーニングにおいて変異は認められなかったものの、遺伝子異常がその基盤にあった可能性もありうると考えられた。

〔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. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Ikeda T : The Brugada syndrome : insight into risk stratifications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2002 ; 7 : 251 ~ 262
- 3) Kalla H, Yan GX, Marinchak R : Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads : a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 95 ~ 98
- 4) Takagi M, Aihara N, Takaki H, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S : Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 844 ~ 848
- 5) Sahara M, Sagara K, Yamashita T, Abe T, Kirigaya H, Nakada M, Iinuma H, Fu LT, Watanabe H : J wave and ST segment elevation in the inferior leads : a latent type of variant Brugada syndrome? *Jpn Heart J*, 2002 ; 43 : 55 ~ 60
- 6) Jain U, Wallis DE, Shah K, Blakeman BM, Moran JF : Electrocardiographic J waves after resuscitation from cardiac arrest. *Chest*, 1990 ; 98 : 1294 ~ 1296
- 7) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, Hosono H, Shibata A : Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J*, 1993 ; 126 : 1473 ~ 1474
- 8) Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JE, Janosik D : Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J*, 1994 ; 127 : 1426 ~ 1430
- 9) Daimon M, Inagaki M, Morooka S, Fukuzawa S, Sugioka J, Kushida S, Tateno K, Ozawa S : Brugada syndrome characterized by the appearance of J waves. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 ; 23 : 405 ~ 406
- 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) 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
- 12) Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H : Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no past history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005 (in press)
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, Kishi R, Osada K, Nanke T, Miyake F, Matsumoto N, Kobayashi S : Autonomic imbalance as a property of symptomatic Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 511 ~ 514
- 17) Krittayaphong R, Veerakul G, Nademanee K, Kangkagate C : Heart rate variability in patients with Brugada syndrome in Thailand. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1771 ~ 1778
- 18) 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
- 19) Takami M, Ikeda T, Enjoji Y, Sugi K : Relationship between ST-segment morphology and conduction disturbances detected by signal-averaged electrocardiography in Brugada syndrome. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2003 ; 8 : 30 ~ 36
- 20) 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
- 21) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T : Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome : insight into risk stratification. J Am Coll Cardiol 2001 ; 37 : 1628 ~ 1634
- 22) 相澤義房 : 心電図QRS波形にノッチのある特発性心室細動 : J wave prominent idiopathic VF. 心電図, 2004 ; 24(Suppl 4) : S-45 ~ S-4-11

発作時以外で明らかな心電図異常を示さなかった Brugada 症候群の 1 例

児玉康史*¹ 梅谷 健*¹ 一木美英*¹ 山本君男*¹
藤岡大祐*¹ 中村貴光*¹ 免出 朗*¹ 橘田吉信*¹
吉田裕史*¹ 川端健一*¹ 高野 一*¹ 久木山清貴*¹
小川竜次*² 長田 満*² 岩崎 宏*² 露口直彦*²

2004年4月9日、夜間、意識消失、四肢硬直で近医救急搬送。Brugada型心電図を認めた。心室細動(VF)が出現しDCを施行。J波がI、II、III、aV_R、aV_F、V₄₋₆で認められた。典型的なcoved型ST上昇は発作時のみで、30分後にはsaddle-back型ST上昇、第4病日には健診時と同様の早期再分極様ST上昇となった。J波は第3病日まで認められた。Coved型ST上昇は日内変動というよりも時間単位で変動、消失し、J波はその変化に遅れ、その出現は3日間継続した。QT延長は認められなかった。ピルジカイニド負荷でsaddle-back型へのSTの変化は認められたが、STはもともと上昇しており、薬物負荷でさらに上昇することはなかった。植込み型除細動器(ICD)植込み時に行った電気生理学的検査でVFは誘発されなかった。発作時のみ典型的な心電図を認め、非発作時の心電図、薬物負荷時の心電図からはBrugada症候群の診断が困難であった。以上よりJ波の遷延は診断の助けになると考えられた。

Keywords

- Brugada症候群
- J波(Osborn wave)
- 特発性心室細動
- 植込み型除細動器

*¹山梨大学医学部第二内科
(〒409-3898 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110)
*²甲府城南病院

I. はじめに

Brugada症候群は特徴的な心電図変化と臨床経過にて診断されることが多く¹⁾、心電図変化はBrugada症候群の診断に非常に重要である。本症候群のST上昇はcoved型(type 1)とsaddle-back型(type 2 and type 3)に分類されている²⁾。これらの心電図変化は固定したものではなく、同一症例でも時間経過

A case of Brugada syndrome presenting typical Brugada type electrocardiogram only after ventricular fibrillation
Yasushi Kodama, Ken Umetani, Yoshihide Ichigi, Kimio Yamamoto, Daisuke Fujioka, Takamitsu Nakamura, Akira Mende, Yoshinobu Kitta, Hiroshi Yoshida, Kenichi Kawabata, Hajime Takano, Kiyotaka Kugiyama, Ryuji Ogawa, Mitsuru Osada, Hiroshi Iwasaki, Naohiko Tsuyuguchi

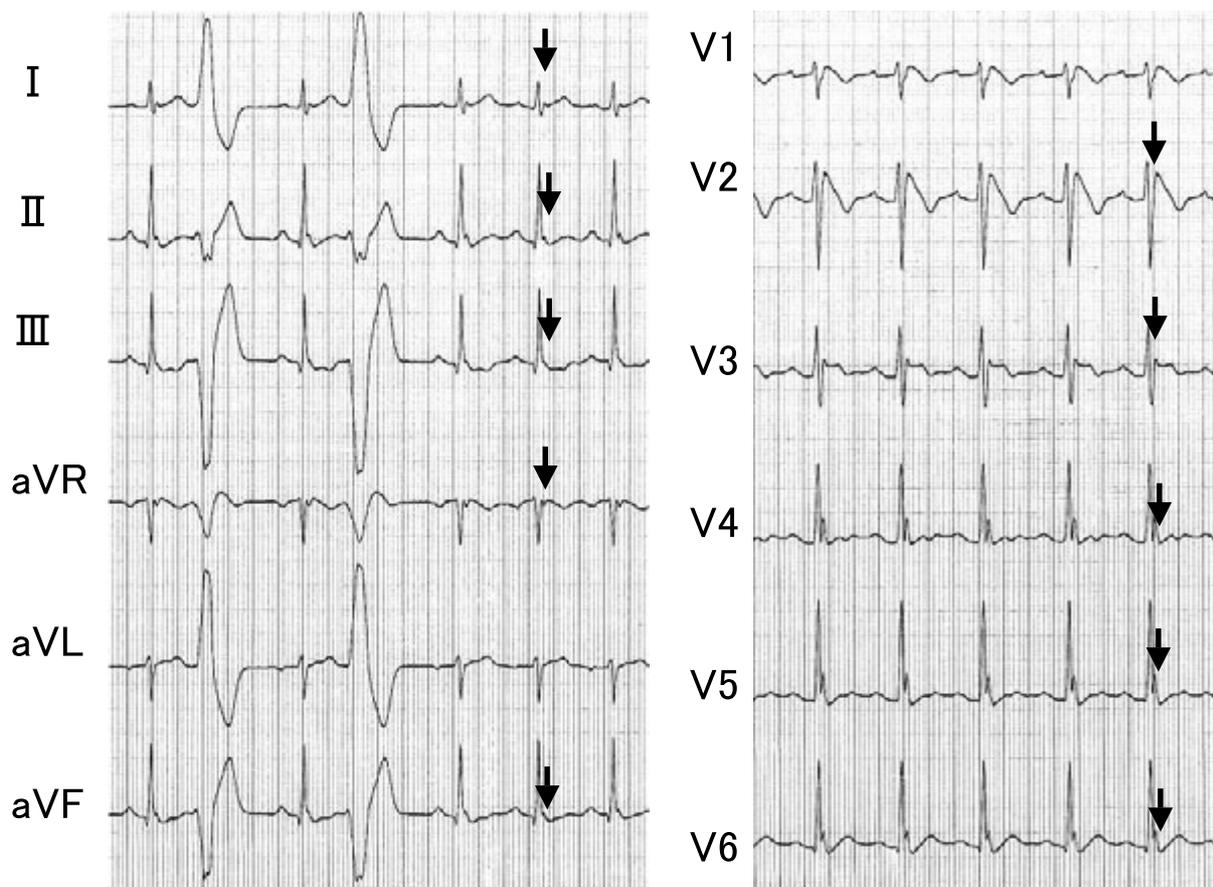


図1 救急搬送時心電図(2004年4月9日4時40分)

心電図記録後に心室細動が認められ、電氣的除細動(DC)を施行した。V₂誘導でのcoved型のST上昇とI, II, III, aV_F, aV_R, 左側胸部誘導でのJ波が特徴であり、時相はcoved型のr'の時相にほぼ一致している。PVC起源はII, III, aV_Fで上方軸を示す。

とともに変動すると報告されているが^{1), 3)}, どのような時間経過で変動するかは不明である。今回、我々は、時間単位で心電図変化をきたし、発作時の数時間のみで典型的な心電図変化を示したBrugada症候群の1例を経験したので報告する。また、同時に観察されたJ波の変動についても併せて報告する。

II. 症 例

症例は45歳の男性。両親、同胞、親戚に突然死の家族歴は有していない。喫煙歴はなく、アルコールは機会飲酒。生来健康で、健診等で心電図異常を指摘されたことはなかった。2004年4月より年度はじめで仕事の忙しい状態が続いていた。4月8日22時

ごろ、飲み会より帰宅し、入浴後23時過ぎに就寝した。4月9日午前3時ごろ、隣で寝ていた妻が本人のいびきに気づき見ていると、寝返りと同時にベッドから転落、呼びかけに応答せず目を見開いた状態であった。何度か呼びかけると気が付き、起き上がって水を飲んだ後、再び就寝。30分ほどして再びいびきが聞こえ、同時に目を見開き応答がなかった。呼びかけにて1~2分で覚醒し、その後ソファーに座っていたところ、突然に四肢硬直、尿失禁を認め、意識消失したために、救急車にて近医搬送となった(4時30分)。この時Brugada型(coved型)心電図とII, III, aV_FのQRS波形から考えた電気軸が上方軸の、心室性期外収縮(PVC)を認めた(図1)。ST部分は

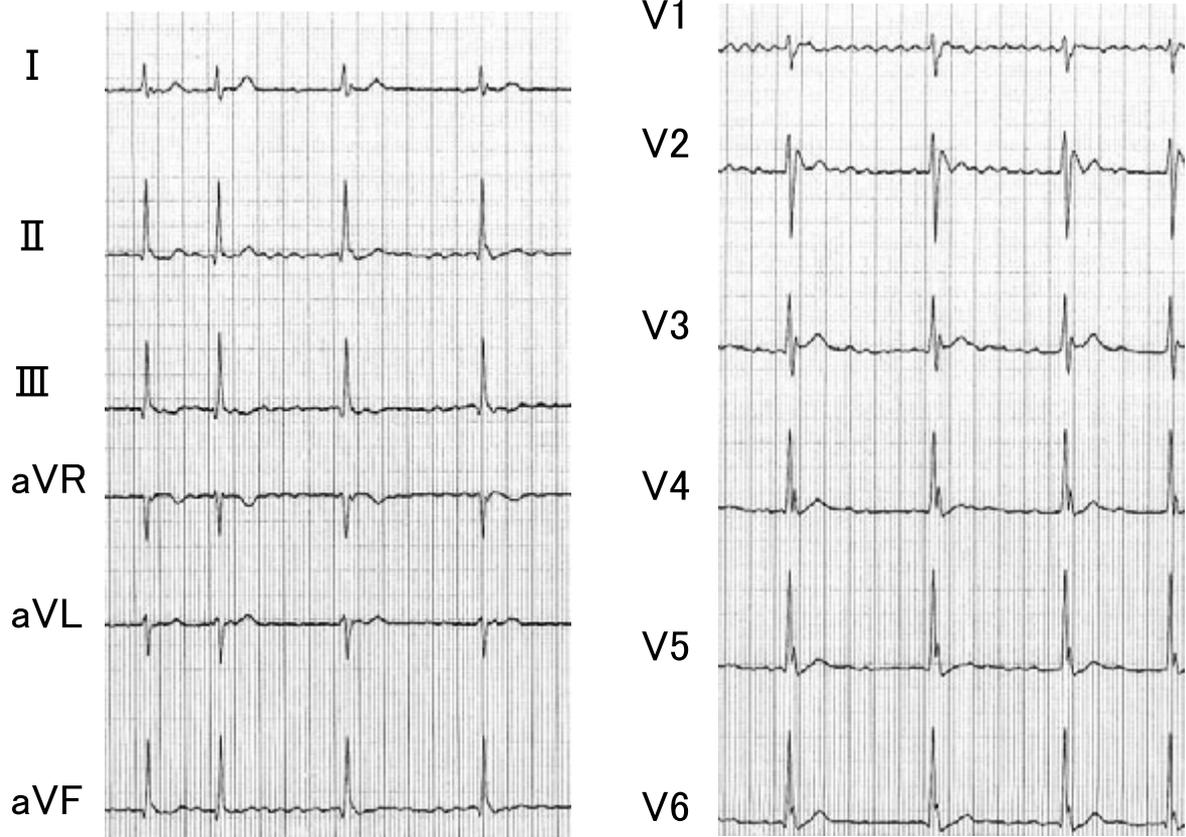


図2 電氣的除細動(DC)直後の心電図(2004年4月9日5時16分)

一過性に心房細動になったが、自然に洞調律に回復。DC直後の心電図ではcoved型のST上昇がsaddle-back型に変化した。V₄₆誘導には明瞭なJ波を認める。

V₂でcoved型(type 1)を示し、coved型のr'の時相にはほぼ一致して左側胸部誘導，I，II，III，aV_F，aV_Rで同様のnotch(J波)を認めた。J波の大きさは先行するRR間隔には依存していなかった。その後、救急外来で心室細動(VF)を生じ、電氣的除細動(DC)を行った。DC直後の心電図ではcoved型ST上昇はsaddle-back型のST上昇(type 2 ST上昇)へ変化した(図2)。DC直後、一過性の心房細動となったが自然に洞調律に復帰した。PVCがトリガーとなってVFが生じたものと考えてリドカインの投与を開始、その後PVCは認められなくなり、VFもその後出現しなかった。7時、当院へ救急搬送時の心電図では、saddle-back型のST上昇とII，III，aV_F，V₄₆でJ波を認めた(図3)。呼吸音は正常、心雑音は

なく、その他身体所見に特記事項はなかった。胸部単純X線写真では肺うっ血の所見はなく心胸郭比は45%であった。心エコーでは左室拡張末期径および収縮末期径は51 mm，36 mm，左室駆出率は58%，左室の壁運動は正常であった。4月11日までJ波を認めたが波高は減高していった。第4病日の4月12日の心電図は早期再分極様のST上昇を認めるのみでJ波は消失、健診時の心電図と同様の所見であった(図4)。以後、心電図変化はとらえられていない。同日行った加算平均心電図は陰性(QRS = 115 msec，HFLA < 40 μV = 25 msec，RMS₄₀ = 53 μV)。Holter ECGではQTc 445 msecで延長はなく、明らかなQT間隔の日内変動も認められなかった。4月14日、心臓カテーテル検査実施、冠動脈造影検査、左室造

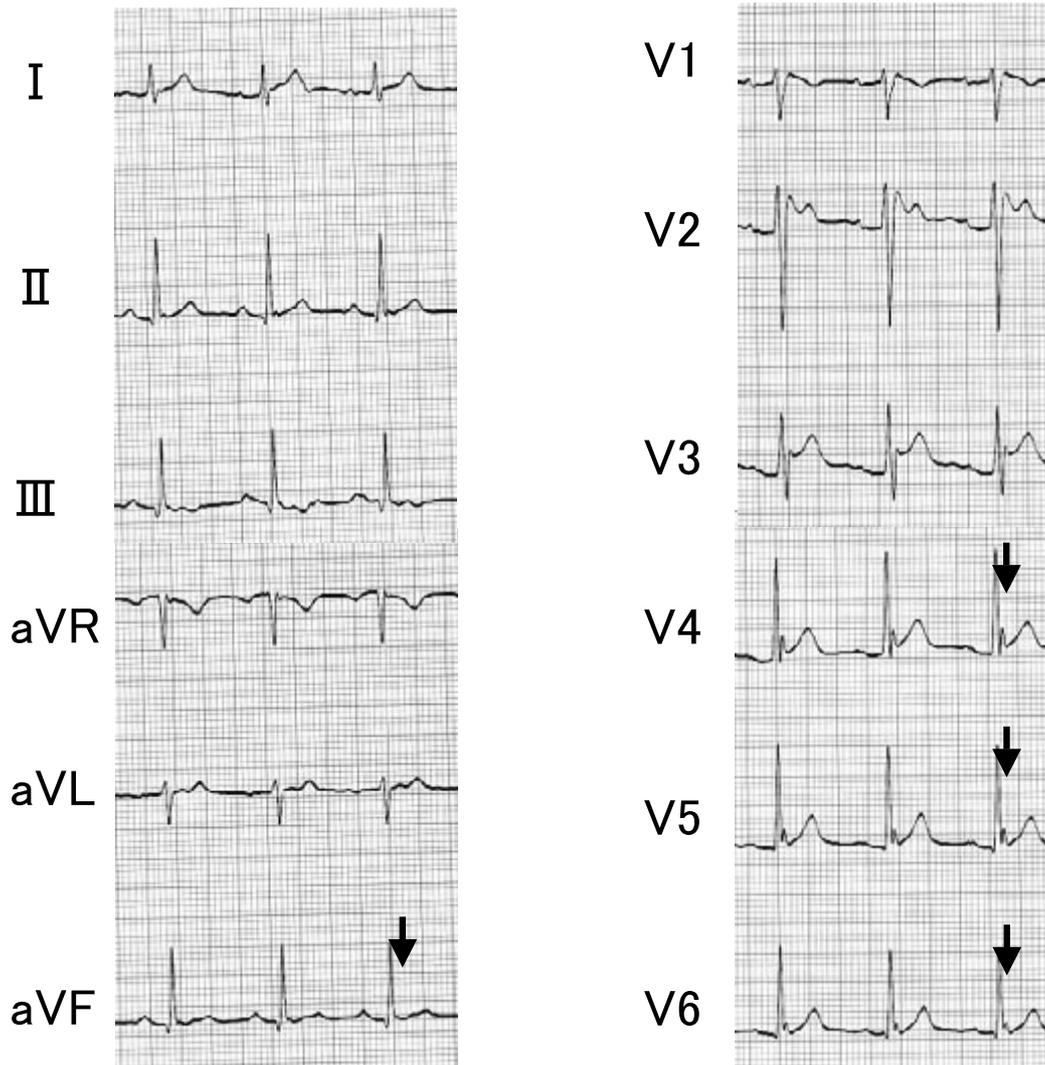


図3 当院来院時心電図(2004年4月9日7時02分)

V_{2,3}誘導でsaddle-back型のST上昇が認められ、典型的なcoved型ではなかった。V_{4,6}誘導には明瞭なJ波を認める。

影検査で異常はなく、アセチルコリンによる冠攣縮誘発試験も陰性であった。同日、植込み型除細動器(ICD)の植込み術を実施。ICDを用いた心臓電気生理学的検査で2連刺激まで行うもVFは誘発されなかった。ICD植込み後に行ったピルジカイニドによる負荷試験ではST波形の変化は認められたが、ST上昇はなく陰性であった。2肋間上での誘導でもSTの上昇はcoved型に類似するが典型的な変化を示さなかった(図5)。4月23日退院、現在外来通院中で

あるが、1年2ヵ月の経過中VFの出現はなく、coved型の心電図変化も発作時のみでその後は認められなかった。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群の診断基準として、2002年ヨーロッパ心臓病学会において、典型的なcoved型のST上昇を認めないものはBrugada症候群とはせず、典型的な心電図所見と①心室細動の既往、②自然停止する

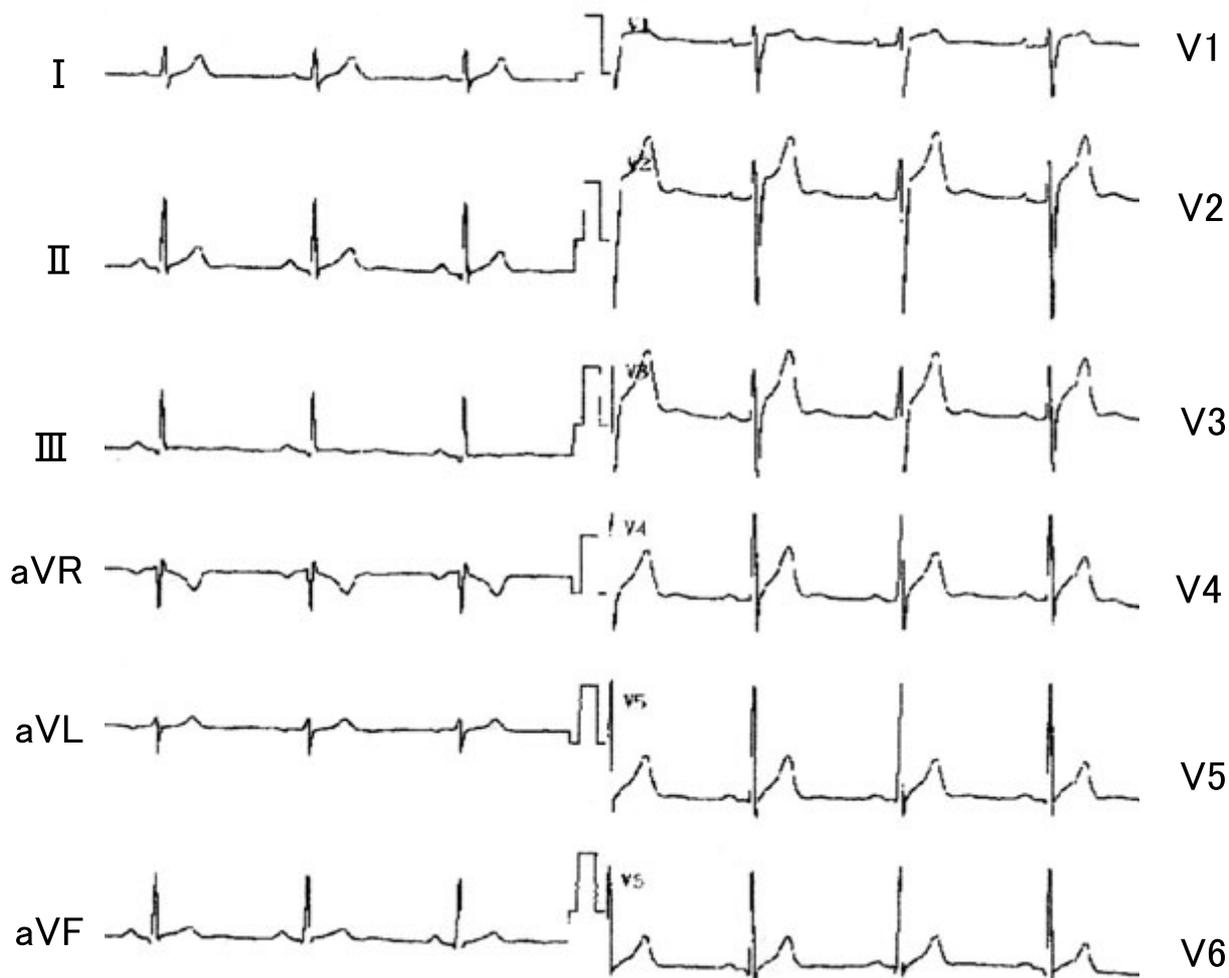


図4 健康診断時の心電図

入院4ヵ月前の心電図。不完全右脚ブロックパターンは明らかではなく、ST上昇は早期再分極のためと思われる。入院後4日目には、この心電図とほぼ同等の心電図となった。

多形性心室頻拍，③突然死(45歳未満)の家族歴，④家族にcoved型のST上昇のあるもの，⑤電気生理学的検査で心室細動の誘発，⑥失神ないし夜間のあえぎ様呼吸，これら6項目のいずれかを有する場合をBrugada症候群と診断し，心電図所見のみのは特発性Brugada型心電図としている。Brugada型心電図にはcoved型とsaddle-back型のST上昇パターンがあるが，ヨーロッパ心臓病学会ではさらに3つに分類している。Coved型のSTで2 mm以上の上昇と2 mm以上のJ波をtype 1，saddle-back型のSTで1 mm以上の上昇と2 mm以上のJ波をtype 2，

saddle-back型のSTで1 mm未満の上昇と2 mm以上のJ波をtype 3としている²⁾。このように典型的な心電図変化はBrugada症候群の診断には必須であるが，本例のように発作1時間後にはtype 1からtype 2の心電図に変化する場合もあり，もし図1の心電図が記録されていなければ，確定診断に迷う可能性もある。本例は発作時のみcoved型の心電図変化(type 1)を示し，1時間以内の経過でsaddle-back型(type 2)の心電図に変化した。第4病日(4月12日)には早期再分極様のST上昇を示し，健康診断時の心電図と同様となった。その後の経過では1度も

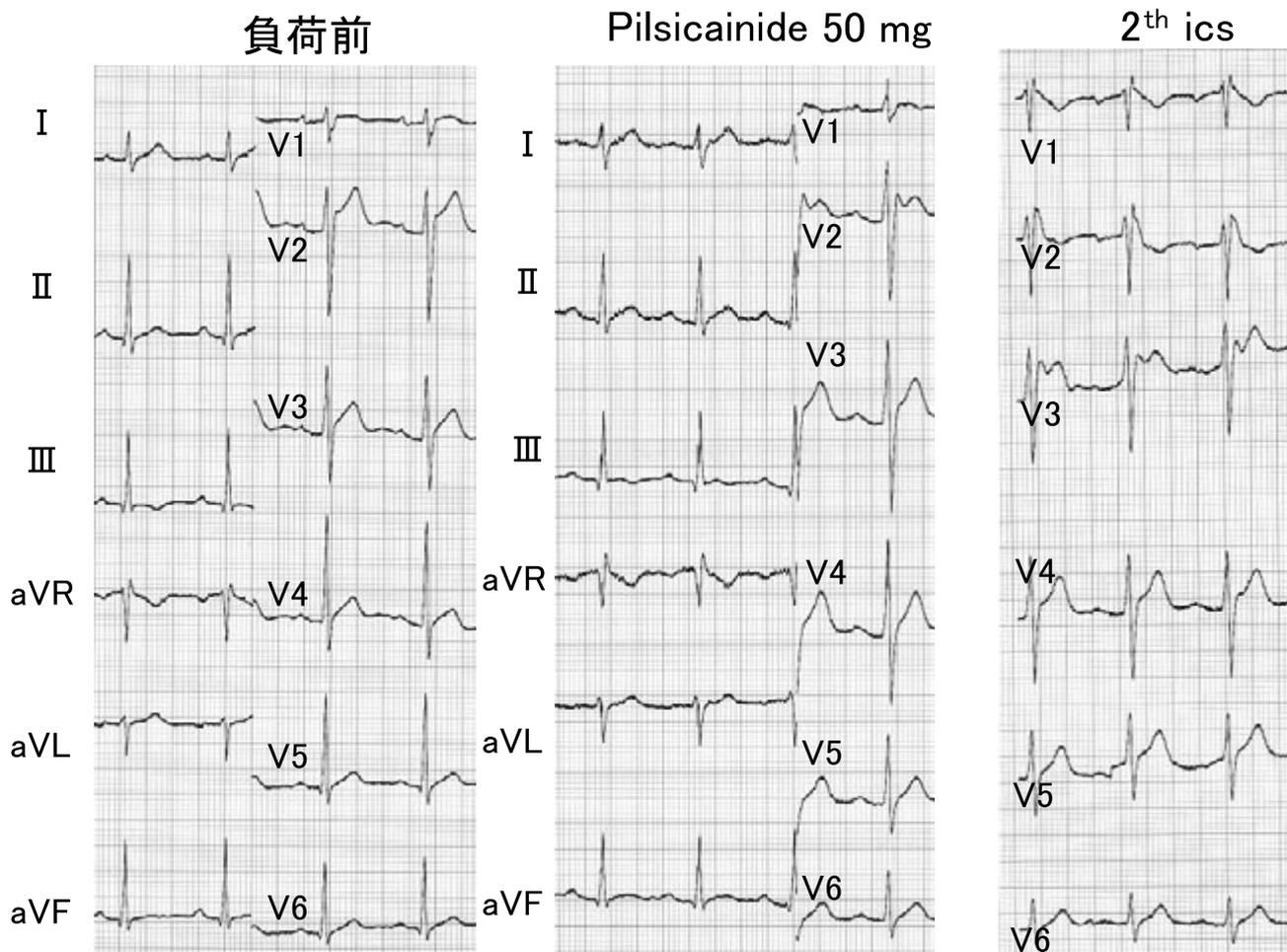


図5 ピルジカイニド負荷試験

負荷前から早期再分極によるST上昇を認めた(図4と同様)。負荷後ST波形の変化は認めるものの、さらなるST上昇は認めなかった(中央)。2肋間上の誘導ではcoved型に類似するが典型的なBrugada型心電図の変化を示さなかった(右側)。

coved型の心電図は認められなかった。薬物負荷においても典型的な心電図変化は得られなかった。

Brugada症候群のST変化はNa⁺チャンネル遮断薬や、副交感神経刺激により増強することが知られている⁴⁾。交感神経β受容体遮断、交感神経α受容体刺激、副交感神経刺激、Ia群抗不整脈薬、過換気でST上昇の程度を増強し、交感神経β受容体刺激、交感神経α受容体遮断、副交感神経遮断、運動負荷でST上昇の程度を減じる。本例は薬物使用前で、電氣的除細動後のSTの変化であり、自律神経の急激な変動が影響したと推測される。

J波に関しては、第3病日(4月11日)まで遷延して認められた。J波はQRS波とST起始部との間の陽性波で、Osborn波ともよばれる⁵⁾。低体温のほか、中枢神経障害、脳障害、心停止後の蘇生術中などに出現する。Brugada症候群の発作時にも観察されると報告されているが⁶⁾、その時間経過は明らかではない。

J波の成因としてAntzelevitchらはBrugada症候群において右室流出路で心内膜側と心外膜側の心筋における一過性外向き電流I_{to}の差異の違い(心内膜と心外膜の電気勾配)の変化であるとしている⁷⁾。心

筋細胞活動電位第1相をつくる I_{to} は、心内膜側心筋のほうが心外膜側心筋よりも強いため心外膜側では活動電位時間が短く、心筋細胞の活動電位波形は第1相から第2相にかけて notch を形成、spike and dome 波形を描く。 I_{to} の増加により notch が著明となり、心内膜、心外膜側心筋細胞の活動電位に差を生じ、J波が増大することとなる。

J波の出現はBrugada症候群に特異的ではないが、典型的な type 1 のST異常が認められない場合であっても本例のように、J波の異常が遷延している場合がありBrugada症候群の診断の一助になると思われる。

〔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 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
- 3) 中沢 潔, 松本直樹, 武信秀史, 赤城 格, 三宅良彦, 村山正博 : 最近経験した特発性心室細動の特徴. 右脚ブロック + ST上昇を中心に. *心臓*, 1994 ; 26 : 26 ~ 31
- 4) 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
- 5) Osborn JJ : Experimental hypothermia : Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol*, 1953 ; 175 : 389 ~ 398
- 6) Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JE, Janosik D : Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J*, 1994 ; 127 : 1426 ~ 1430
- 7) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, 1996 ; 93 : 372 ~ 379

12誘導心電図による Brugada 症候群における日内変動の検討

西崎光弘*¹ 宮地浩太郎*¹ 藤井洋之*¹ 小川亨*¹
菅原真治*¹ 足利貴志*¹ 山分規義*¹ 水澤有香*²
桜田春水*² 平岡昌和*³

【背景】Brugada 症候群においては、糖負荷後の血清インスリン値 (IRI) に対応して ST 偏位が増悪することが知られている。一方、12 誘導心電図 (ECG) による本疾患における日内変動と食事との関係についての検討はない。【方法】Brugada 症候群 17 例に対し、各食前および食後 1 時間、0 時、3 時に施行した ECG における V₁～V₃ 誘導の ST 上昇の変化を検討した。同時に血糖値、IRI、血漿 K 値を測定した。【結果】17 例中 9 例 (53%) に ST 波形の日内変動を認め、そのうち朝食後、昼食前、夕食前、夕食後に変化を認めたのは、それぞれ 2 例、2 例、2 例、3 例であり、全例 0～3 時にかけて ST 波形変化は改善し、正常化する例も認められた。ST 上昇の程度は夕食後に最も高値を示し、0 時および 3 時で有意に低下し、その関係は血糖値、IRI においても同様であった。【結語】Brugada 症候群における ST 偏位はしばしば日内変動を示し、その程度は夕方、特に夕食後に強く認められ、真夜中から早朝にかけては軽快する傾向があった。以上より、Brugada 症候群における心室細動の発生時間に関する所見と考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 12 誘導心電図
- 日内変動
- 食事
- インスリン

*1 横浜南共済病院循環器内科

(〒236-0037 神奈川県横浜市金沢区六浦東 1-21-1)

*2 東京都立広尾病院循環器科

*3 東京医科歯科大学名誉教授・厚生労働省労働保険審査会

I. はじめに

Brugada 症候群における ST-T 波形変化はしばしば日内および日差変動を示し、予後との関係について注目されている^{1)~3)}。特に、ST-T 波形の日内変動は、一般に自律神経活動の変化によって生じやすく、その他、代謝的および内分泌的な多因子的要素が関与していると考えられている^{3)~7)}。一方、Brugada 症候群においては、糖負荷後の血清インスリン値に

Circadian changes of ST-segment elevation on 12 lead ECG in the Brugada syndrome

Mitsuhiro Nishizaki, Kotaro Miyaji, Hiroyuki Fujii, Toru Ogawa, Shinji Sugawara, Takashi Ashikaga, Noriyoshi Yamawake, Yuka Mizusawa, Harumizu Sakurada, Masayasu Hiraoka

表1 血漿K値, 血糖値, 血清インスリン値(IRI), ST上昇度の日内変動

	朝食前	朝食後	昼食前	昼食後	夕食前	夕食後	0時	3時
血漿K値(mEq/l)	4.1 ± 0.4	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.3	4.1 ± 0.3	4 ± 0.4	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.2
血糖値(mg/dl)	98 ± 9	132 ± 35*	110 ± 28	126 ± 20**	107 ± 24	147 ± 32*	107 ± 23 [†]	101 ± 10 [†]
IRI(μ U/ml)	6 ± 2	47 ± 32*	20 ± 16	37 ± 27**	14 ± 18	48 ± 38*	10 ± 13 [†]	6 ± 3 [†]
ST上昇度(V2)	2.9 ± 1.4 [§]	3.1 ± 1.4	3.1 ± 1.7	3.0 ± 1.6	3.3 ± 1.9	3.4 ± 1.8	2.7 ± 1.4 [†]	2.5 ± 1.3 [†]

*P < 0.01 vs 食前, **P < 0.05 vs 食前, [†]P < 0.01 vs 夕食後 [§]P < 0.05 vs 3時

対応してST偏位が増悪することが知られている^{8),9)}. しかし, 12誘導心電図(ECG)によるBrugada症候群における日内変動と食事との関係についての検討はない.

今回, 我々の研究はBrugada症候群における日内変動について, 12誘導ECG記録から検討することを目的とした.

II. 方 法

1. 対象

Brugada症候群17例(男性17例, 平均年齢55 ± 14歳)を対象として検討した. 全例において, V₁~V₃誘導でST上昇(≥2 mm)を認め, うち9例は一過性または持続性のcoved型ST上昇を呈し, 8例はsaddle-back型ST上昇を認めた. 後者はNa⁺チャネル遮断薬負荷試験によって, 6例がcoved型に移行し, 2例は2 mm以上のST上昇を呈した. 17例中6例(35%)が症候性であり, 4例(23%)に心臓突然死の家族歴を認めた. また, 17例中14例に電気生理学的検査を施行し, 心室プログラム刺激により14例全例に心室細動が誘発された. また, 対象例において糖尿病は認められなかった.

2. 12誘導心電図および血糖値, 血清インスリン値, 血漿K値の日内測定

患者に検査の説明を十分に行い, 同意を得て検査を施行した. 朝食, 昼食, 夕食の各食前および食後1時間, 0時, 3時の各8点において12誘導心電図記録を行った. また, 同時に各8点で血液採取し, 血糖値, 血清インスリン値(IRI), 血漿K値を測定した.

3. 12誘導心電図における日内変動の判定

各心電図記録時において, V₁~V₃誘導のST波形が変化した場合を日内変動ありと判定した. つまり, 各点の記録を比較し, ST上昇の波形が正常, saddle-back型, coved型より, それぞれ異なったST波形に変化した場合を陽性とした. ST上昇の程度の日内変動を評価するために, V₂誘導のJ点におけるST上昇度(mm)を測定し, 各食事前および0時, 3時との間で比較検討した.

III. 結 果

1. 血漿K値, 血糖値, 血清インスリン値(IRI)の日内変動(表1)

表1に示すように, 血漿K値は各測定時において有意な差は認められず, 日内変動は示さなかった. 一方, 血糖値およびIRIは食後に有意に上昇し, 0時, 3時においては夕食後に比し有意に低値を示した. さらに, 血糖値に比較し, IRIは食後の上昇および夜間の低下の程度が強く認められた.

2. ST上昇の程度における日内変動

表1に示すように, ST上昇の程度は夕食後に最も高値(3.4 ± 1.8 mm)を示し, 0時および3時で有意に低下した. しかし, 朝食前より再びST上昇の程度は強くなり, 朝食後には一層上昇し, 日中から夕食後にかけて高値を示した. 0時および3時のST低下時ではIRIも同様に低値を示した.

3. ST波形変化の日内変動

実例を示す. 図1に57歳男性のBrugada症候群における心電図の日内変動を示す. V_{1,2}誘導にて, 朝食後ST上昇に伴い, ST波形はsaddle-back型から

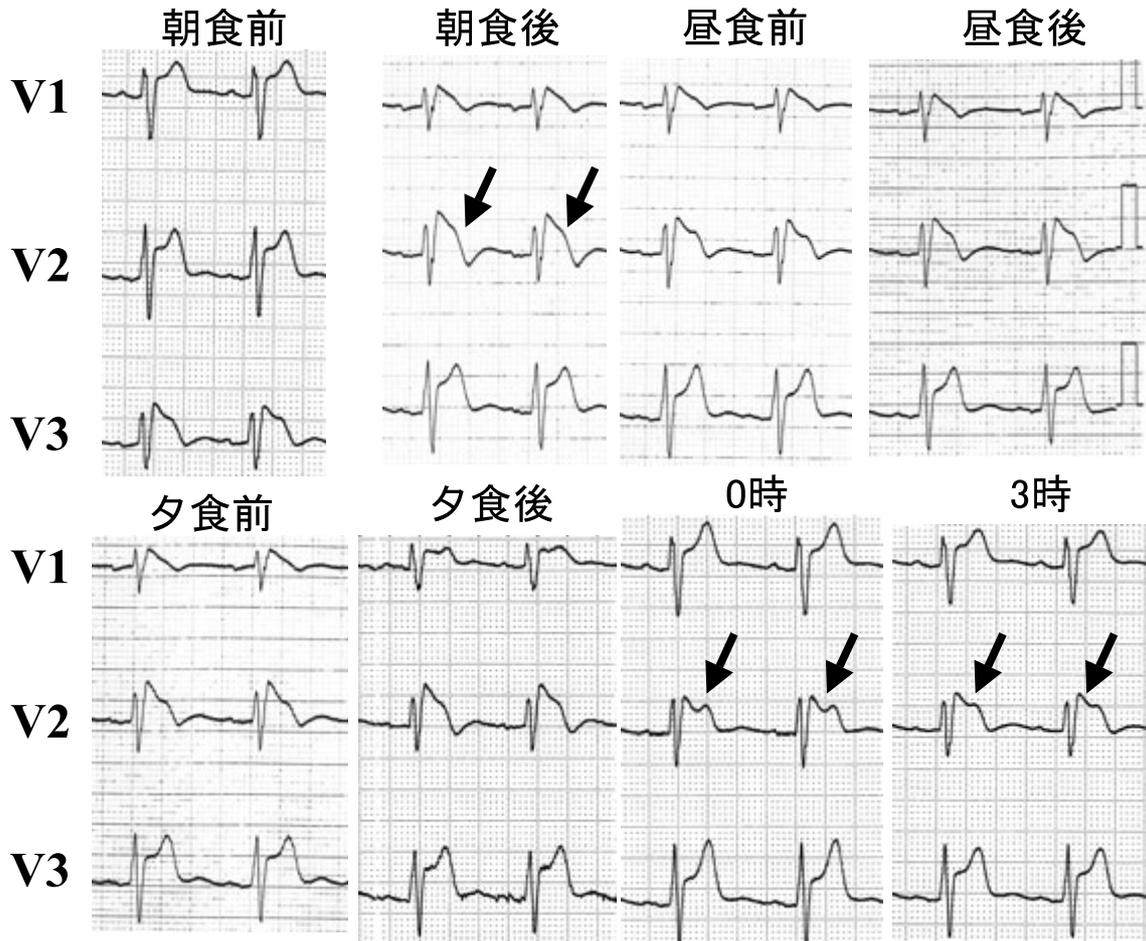


図1 57歳男性のBrugada症候群における心電図の日内変動

朝食後にV_{1,2}誘導で、ST上昇およびsaddle-back型からcoved型のST波形変化を認め(矢印)、波形変化は日中から夕食後まで持続し、夕食後にてcoved型の変化は強く認められた。0時、3時にはST波形はsaddle-back型に戻った(矢印)。

coved型に移行し、その波形は日中から夕食後まで持続し、夕食後にてcoved型の変化はやや強く認められた。しかし、0時、3時にはST上昇の程度は弱くなり、saddle-back型ST上昇に戻った。図2に47歳男性のBrugada症候群の症例を示す。V₁～V₃誘導において、昼食前よりsaddle-back型からcoved型ST上昇に変化し、ST上昇の程度は夕食前で最も強く認められた。しかし、0時、3時にはST上昇の程度は弱くなり、saddle-back型のST波形に戻り、朝食前のST上昇へ移行した。図1の症例とは異なったST波形の日内変動を示した。

図3に17例全例のST上昇波形の日内変動を示す。17例中9例(53%)にST波形の日内変動を認めた。そのうち朝食後、昼食前、夕食前、夕食後に変化を認めたのは、それぞれ2例、2例、2例、3例であり、全例0～3時にかけてST上昇波形の変化は改善し、正常化する例も認められた。

IV. 考 案

今回の検討より、Brugada症候群におけるST上昇の程度および波形はしばしば日内変動を示し、その変化は夕方、特に夕食後に強く認められ、逆に真

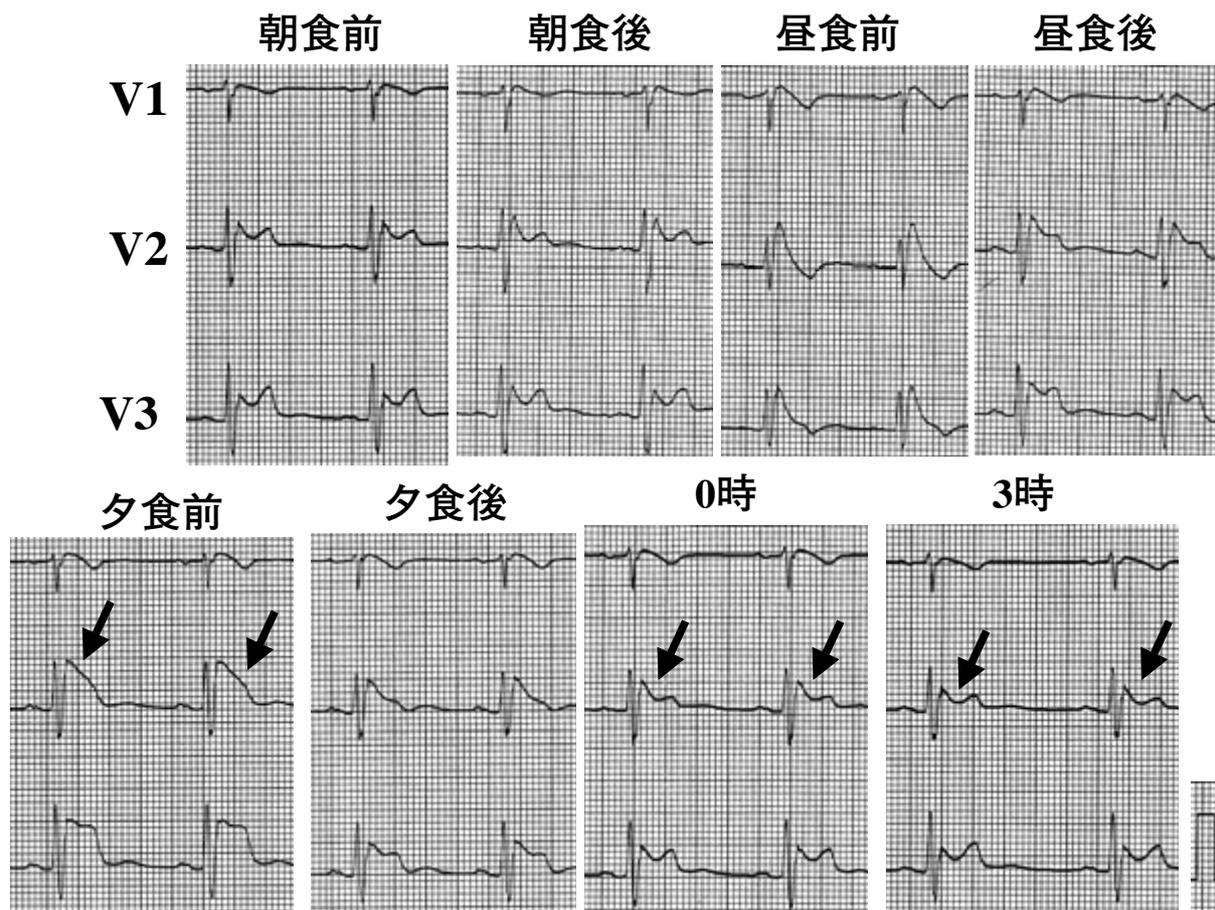


図2 47歳男性のBrugada症候群における心電図の日内変動

V₁～V₃誘導で、昼食前より saddle-back 型から coved 型の ST 波形変化を認め、ST 上昇の程度は夕食前で最も増強した (矢印)。0時、3時にはST波形は saddle-back 型に戻り、ST 上昇の程度も減弱した (矢印)。

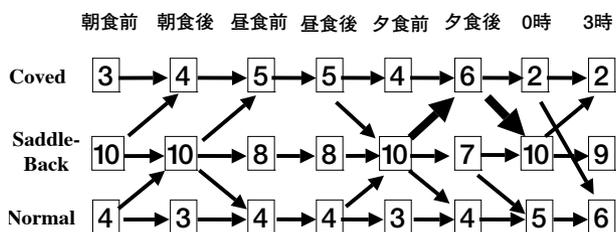


図3 17例全例のBrugada症候群におけるST上昇波形の日内変動

ST波形変化(+): 9/17例(53%)

夜中から早朝かけては軽快する傾向であった。本疾患ではST上昇の程度やST波形変化が強いほど、心室性不整脈の発生基質となる脱分極および再分極異

常を反映し、心室細動の発生に関与すると考えられている^{10)・11)}。つまり、このようなST偏位の日内変動は心室細動の発生時間に関連する可能性が考えられた。

しかし、Brugada症候群における心室細動の発症はICDの作動状況より、真夜中から早朝までの迷走神経活動が亢進した就寝中の時間帯に好発すると報告されている⁶⁾。これは、本疾患の病態において、就寝中では迷走神経活動亢進に伴って徐脈が生じることが増悪因子となると考えられている^{3)・5)}。一方、夕方から真夜中にかけても、心室細動が発症する頻度が高いという報告もあり、必ずしも就寝中にのみ出現するとは限られてはいない^{3)・7)}。今回の我々の

検討においても、ST 偏位の出現は夕食後に高率に認められ、むしろ夜間就寝中には軽快しており、迷走神経活動の亢進を反映したとは考えにくい。

我々は Brugada 症候群において、経口ブドウ糖負荷試験で、糖負荷後の血清インスリン値の上昇に対応して ST 偏位が増悪することを報告してきた^{8), 9)}。これらの結果より、経口ブドウ糖負荷と同様に食事の負荷によっても ST 偏位が増悪することが推測される。しかし、本研究では、必ずしも朝食や昼食による食事負荷は ST 偏位に影響を及ぼさず、夕食後においてのみ ST 偏位が増悪し、ST 上昇の程度も有意に増強した。夕食後における血糖値および血清インスリン値が最も高値を示したことから、経口ブドウ糖負荷と同様に、夕食による食事負荷が ST 偏位を増強した可能性も考えられる。また、血漿 K 値は有意な日内変動を示さなかったが、他の体液的变化や自律神経活動の変化も ST 偏位に密接に関与したとも推測される。さらに、真夜中から早朝において、迷走神経活動が亢進しているにもかかわらず、ST 偏位が改善していることより、就寝中に好発する心室細動の発生機序において、自律神経活動の変化のみが関与したとは考えにくい。以上より、Brugada 症候群における ST 偏位はしばしば日内変動を示し、その成因の解明にはより一層の検討が必要と考えられた。

〔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) 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
- 3) 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 ; The Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association : Brugada syndrome : report of the second consensus conference. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Nishizaki M, Fujii H, Sakurada H, Kimura A, Hiraoka M : Spontaneous T wave alternans in a patient with Brugada syndrome—responses to intravenous administration of class I antiarrhythmic drug, glucose tolerance test, and atrial pacing. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2005 ; 16 : 217 ~ 220
- 10) 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
- 11) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272

12誘導ホルター心電図による Brugada 症候群の日内ST変動の検討

渡辺則和* 小林洋一* 伊藤啓之* 小貫龍也* 三好史人* 河村光晴* 劉 俊昌* 浅野 拓*
丹野 郁* 片桐 敬*

*昭和大学医学部第三内科

【目的】12誘導ホルター心電図(12HDCG)を用い、Brugada症候群の前胸部ST変動による突然死リスクの層別化の可能性を検討した。

【方法】Brugada型心電図を示す11例に対し、12HDCGを施行し、1時間ごとのST高を測定した。V₁-V₃誘導の平均ST高、ST高の最大・最小の差、ST高の変動をBrugada型心電図症例11例のうち、持続性心室性不整脈の既往がある3例(E群)とその他の8例(Non-E群)に分け、比較検討した。

【結果】E群のV₂誘導でのみ平均ST高(55.4 ± 23.2 vs 30.4 ± 12.2)、ST高の最大・最小の差(58.3 ± 27.5 vs 20.0 ± 14.0)、ST高の変動(16.2 ± 7.8 vs 6.5 ± 4.5)はNon-E群に比べ有意な差を認めた(単位×100mV、各々p<0.05)。

【結論】12HDCGは24時間のBrugada症候群における前胸部誘導のST高を評価可能であり、STの変動が致死性不整脈発生の予知因子になる可能性が示唆された。

Keywords ● 12誘導ホルター心電図 ● Brugada 症候群 ● ST変化

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, Kunihiko 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(+),

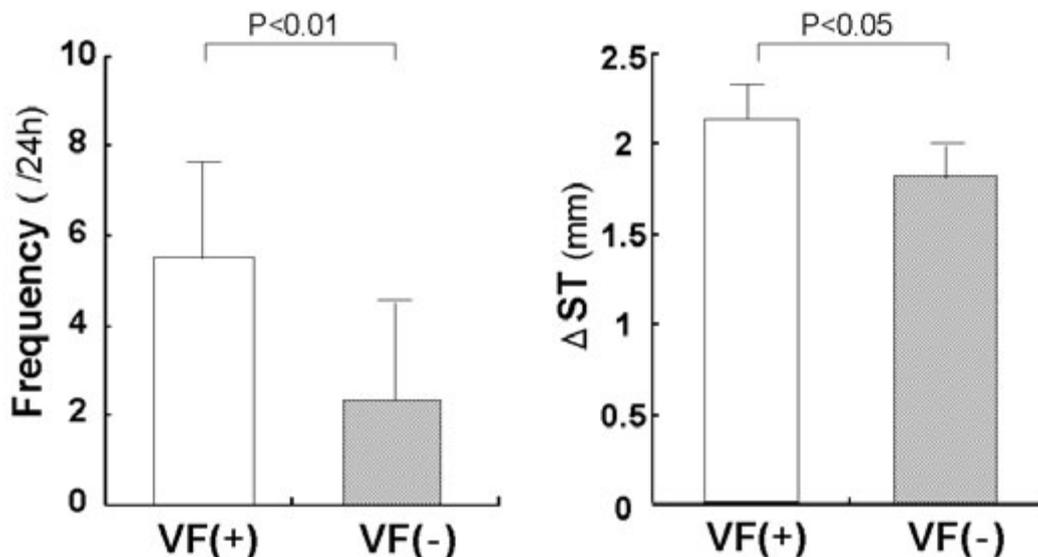


図1 ST上昇(V₂)の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)がみられた24時間の総数とST上昇の変動(増強)の程度(ΔST)

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.

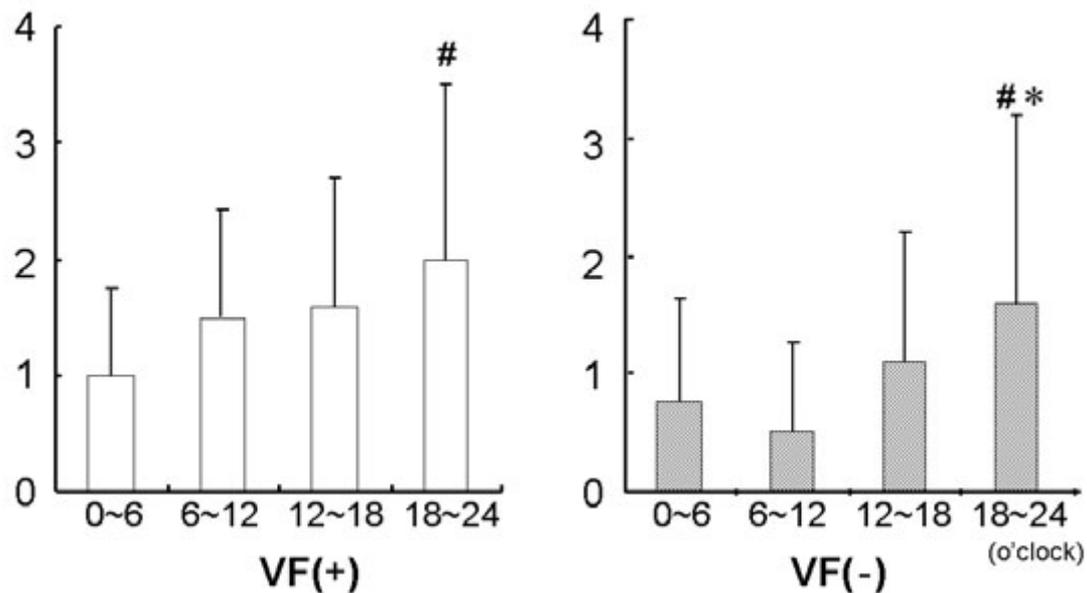


図2 各6時間ごとのST上昇(V_2)の増強($\Delta ST \geq 1.5$ mm/20分間)の回数
ST上昇の増強はVF(+), VF(-)両群とも18~24時が最も多く(2.0 ± 1.5, 1.6 ± 1.6回), VF(+)で0~6時(1.0 ± 0.8回), VF(-)群で6~12時(0.5 ± 0.8回)が最も少なかった(# $p < 0.01$ vs 0~6時, * $p < 0.01$ vs 6~12時).

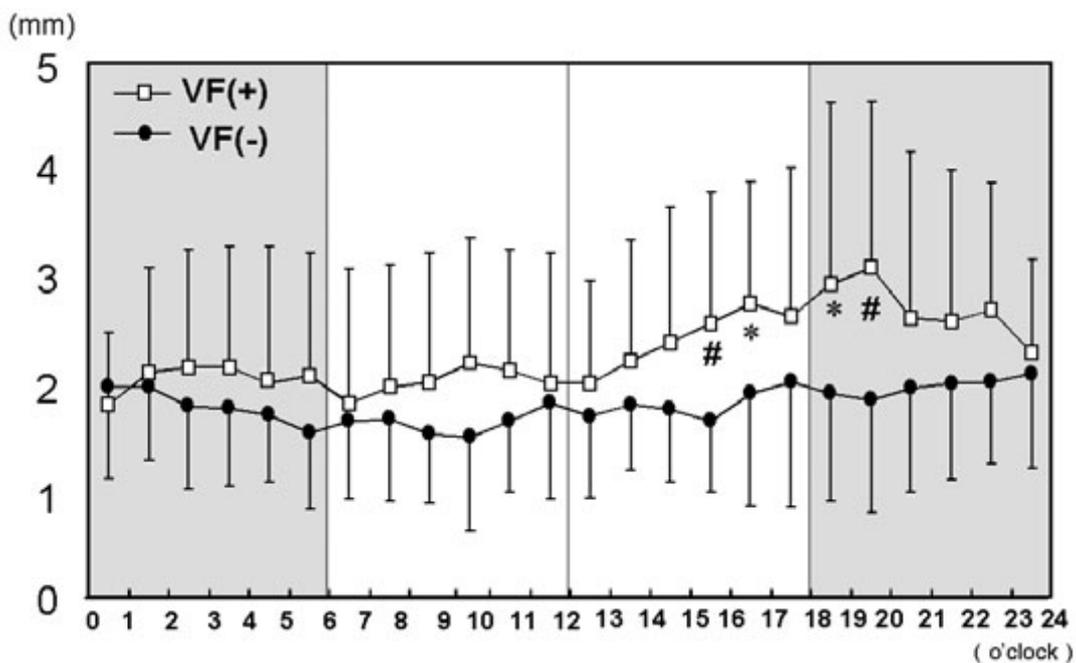


図3 VF(+), VF(-)両群のSTレベル(V_2 , mm)の各1時間ごとの平均値
VF(+)群では12時以降STレベルが徐々に上昇し18~23時の間, 高値が持続した. 一方VF(-)群ではSTの変動は小さかった. (* $p < 0.1$, # $p < 0.05$ vs Group VF(-))

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

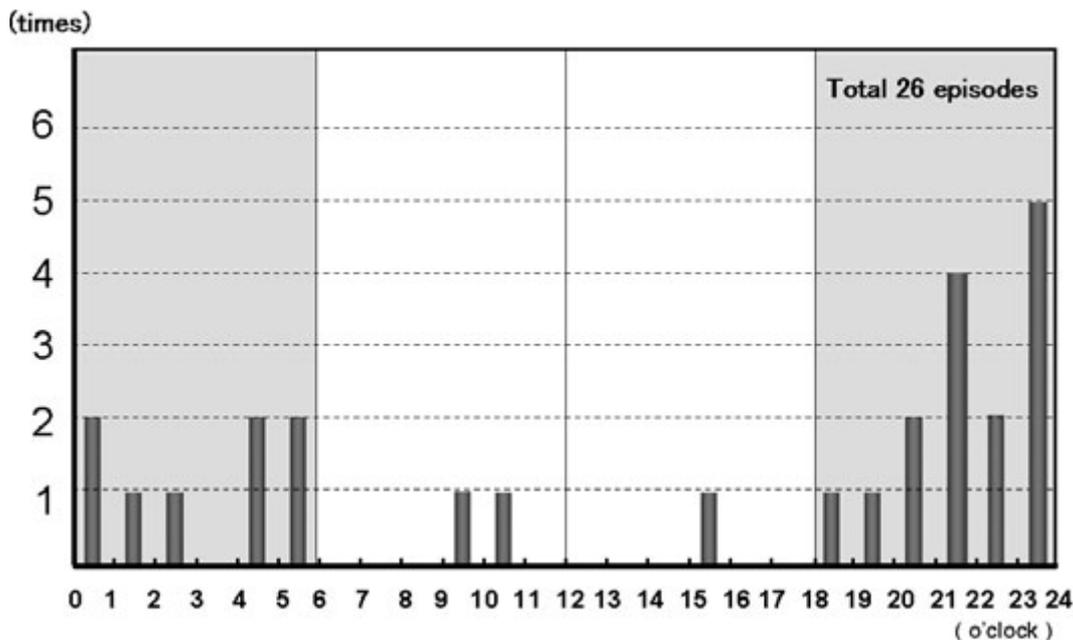


図4 有症候群のVF自然発作や失神発作の発症時間

(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

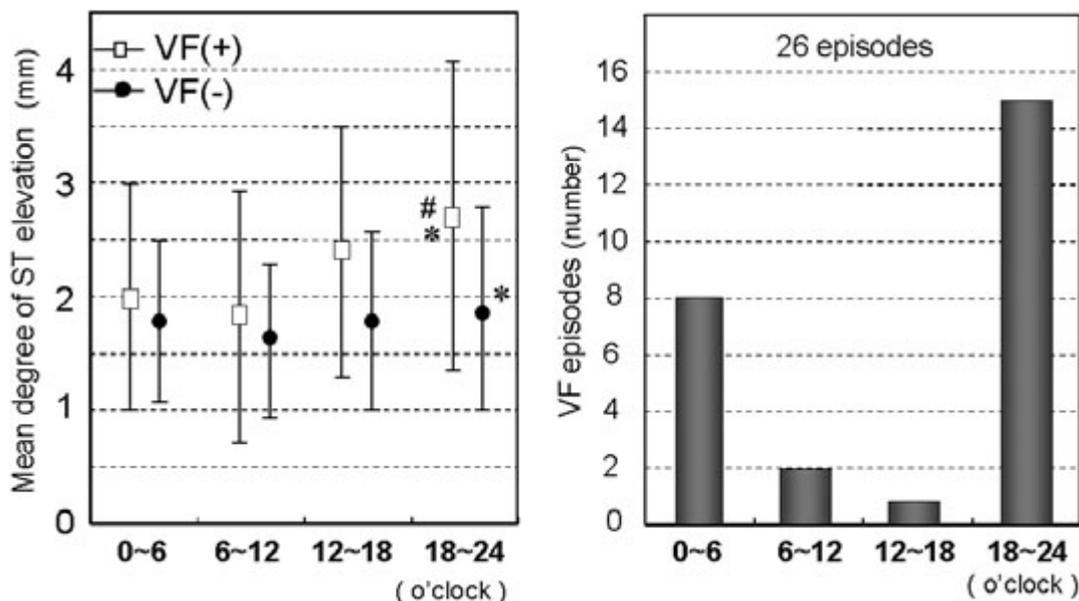


図5 VF(+), VF(-)両群の6時間ごとのSTレベル(V_2)の平均値と有症候群の6時間ごとのVF(失神)発作の頻度

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

Brugada 症候群における心室遅延電位変動率と不整脈誘発性との関連

吉岡公一郎* 網野真理* 松崎 淳* 神田茂孝*
竹内博樹* 笠井智司* 出口喜昭* 田邊晃久*

心室遅延電位(LP : late potential)は致死的不整脈の独立した予後規定因子であり, Brugada 症候群において有用性が高いとされている。【目的】我々はLP連続記録が可能なホルター心電計を用い, Brugada 症候群の経時的LP変化について検討した。【対象・方法】Brugada型心電図の男性17例。ELA Medical社製ホルター心電計を用い, 記録時間は①ピルジカイニド負荷試験(SUN)を施行し, その静注前後2時間までと, ②夜間就寝時は午後9時から午前3時までの連続6時間とした。測定はハイレゾリューション(HR : 2.5 μ V, 1,000 Hz)記録により, 心電図でQRSを200回加算平均した後, 20分ごとにf-QRS, RMS₄₀, LAS₄₀を計測し2項目以上の陽性基準を満たす場合を陽性とした。また, 同時に心拍変動解析を行いLF, HF, LF/HFを求めた。【成績】SUNにより12例で0.5 mV以上のcoved型ST上昇およびLP指標の陽性変化を認めた。夜間LPの変動程度により25%以上を変動群(L群 : 7例), 25%未満を軽度変動群(S群 : 5例)とし, SUN陰性例5例は5%以内の変動であった。L群は5例で電気生理学検査によりVFが誘発されたが, S群では全例で誘発されなかった。変動の誘因として3例はHR減少によりLP増悪がみられたが, 夜間の心拍変動とLP指標の間には有意な関連は認められなかった。【結論】Brugada 症候群におけるLPの変動には複数の要因が関与していると考えられるが, 夜間のLP変動の増大はVF誘発性と関連する可能性が示唆される。

Keywords

- ホルター心電図
- 心室遅延電位
- Brugada 症候群

* 東海大学医学部内科系循環器内科
(〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143)

I. はじめに

心室遅延電位(LP : late potential)は心室局所の伝導遅延を反映し, 心室細動(VF)や心室頻拍(VT)などの致死性不整脈の独立した因子となる。特に虚血性心疾患¹⁾やBrugada 症候群²⁾において, その予後評

Correlation between LP fluctuation rates and VF vulnerability in Brugada syndrome

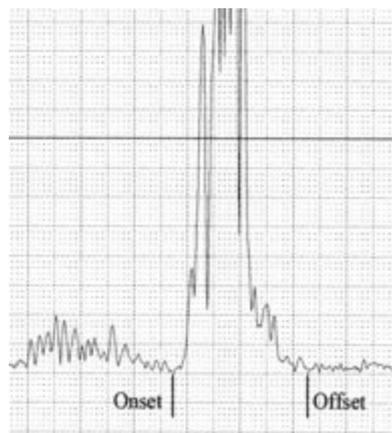
Koichiro Yoshioka, Mari Amino, Atsushi Matsuzaki, Shigetaka Kanda, Hiroki Takeuchi, Satoshi Kasai, Yoshiaki Deguchi, Teruhisa Tanabe

体表面加算心電図



f-QRS 123 ms
RMS₄₀ 5.4 μ V
LAS₄₀ 49 ms
noise 0.5

ホルター加算心電図



f-QRS 127 ms
RMS₄₀ 5 μ V
LAS₄₀ 54 ms
noise 0.6

図1 同一患者における体表面加算心電図とホルター加算心電図の比較

価における有用性は高いとされている。標準12誘導心電図を用いた単回加算平均心電図では、3項目中2項目以上が陽性基準を満たす場合にLP陽性と判定している。

ホルター心電図を用いた場合、長時間記録によるQRS波形の加算が可能となるため加算平均心電図の経時的な変化についての追跡が可能となる。しかし、これまでのホルター心電計はテープを使用していたためノイズレベルが高く、たとえ加算回数を増加させてもノイズレベルの減少は限定的であり、解析に耐える記録を得ることは困難であった^{3), 4)}。近年、デジタルホルター心電計の開発により高分解能を有し、ノイズレベルのきわめて低い加算心電図が記録可能となった(図1)。今回我々はLPをフランク誘導の電極位置における加算平均心電図法で評価し、指標としてはfiltered-QRS(f-QRS), root mean square amplitude of the last 40 msec(RMS₄₀), low amplitude signal duration under 40 μ V(LAS₄₀)を用いた。

II. Brugada症候群と心室遅延電位

Brugada症候群は日本をはじめとする東南アジアで多くみられる疾患であり、突然死を引き起こすいわゆる“ポックリ病”の原因の一つと考えられている。12誘導心電図においてV₁, V₂誘導に特徴的なR'を伴うST上昇を示し、男女比では圧倒的に男性に多い。夜間は迷走神経緊張の増強により病態が増悪するためVFや多形性心室頻拍に移行し、失神および急死に至ると考えられている。疾患の原因として心筋のNa⁺チャネル異常があり、遺伝的な素因が指摘されているため、親族に原因不明の心臓突然死歴がある場合は注意を要する。

しかしながら健診において、Brugada型心電図に遭遇する機会は必ずしも少なくなく、1,000人当たり1~3人程度の割合で観察される。このため症状の有無や家族歴により、失神もしくはVFの既往のある有症候性Brugada症候群と、典型的な心電図波形を呈するが症状がなく遺伝的な素因を有していない

無症候性Brugada症候群の2つのタイプに分けられている。経過中に無症候性が有症候性に変化する可能性があるが、その予後について有用な指標がないのが現状である。

有症候性Brugada症候群ではLPが陽性となる症例が多いことが指摘されているが^{5), 6)}、一方で、有症候/無症候性ともにLPの陽性率は変わらないとの報告もあり⁷⁾、従来の任意安静時における単回LPの評価では限界があると言わざるをえない。また心電波形ではR'に続くST上昇において、同一症例のなかでcoved型からsaddle-back型への変化を観察することが少なくない。こうした変化は、Brugada症候群が自律神経、ホルモンなどにより機能的な影響を受ける可能性が大きいことを示唆している。すなわちLPにおいてもST変化同様の変動を呈することが予測される。以前、我々はLP連続記録が可能なホルター心電計を用い、Brugada症候群のLPが日内変動することを報告した。本研究ではBrugada症候群におけるLPの変動幅とVF誘発性との関連および心拍変動との相関について検討した。

Ⅲ. 対象と方法

対象は標準12誘導心電図でV₁、V₂誘導に典型的なBrugada型心電図を呈した17例(平均年齢：57±10歳、性別：全例男性)。記録器は高時間分解能シネフラッシュデジタルホルター心電計(ELA Medical社製：2.5 μV, 1,000 Hz)を用い、胸部X、Y、Z誘導(フランク誘導)にて加算心電図を記録した。記録時間は全例でIc群抗不整脈薬ピルジカイニド(1mg/kg)負荷試験を施行し、①ピルジカイニド静注前と静注後2時間まで、ならびに②同日の夜間就寝時午後9時から連続6時間とした。Z誘導ではR'を伴うST成分の形状変化を検討した。自動加算平均心電図はフランク誘導のQRS波を20分ごとに200回加算し、ノイズレベル0.8 μV以下を採用した。LPの指標としてf-QRS、RMS₄₀、LAS₄₀を計測し、経時的にLPを評価するための新しい基準として以下のように独自の基準で簡易的にスコア化した。

	0 point	1 point	2 point
1) f-QRS(msec)	≤ 110	111 ~ 130	131 ≤
2) RMS 40 msec(μV)	≥ 25	24 ~ 15	14 ≥
3) LAS 40 μV(msec)	≤ 32	33 ~ 40	41 ≤

各指標を合計すると最低0点から最高6点となり、スコアを5分ごとに求めてその経時的変動を観察した。心拍変動解析はHF、LF成分についてLP同様に5分間隔で解析を行い、LPの各指標との関連を検討した。

Ⅳ. 結 果

ピルジカイニド静注でV₁誘導のR'を伴うST上昇の増大あるいはsaddle-back型からcoved型に形状が変化した、いわゆる増悪型は対象17例中12例であった。ピルジカイニド負荷試験陽性12例における夜間睡眠中の加算平均心電図の連続記録の検討では、LPの各指標から求めたLPスコアが経時的に大きく変動する群と、変動が小さくほぼ一定の群に大別された。LPスコアが経過中で最大になる値と最小になる値の差を変動幅と定義すると①最大値と最小値の差が25%以上の群は7例であった(Large：L群)。一方、②25%未満の群は5例であった(Small：S群)。L群ではピルジカイニド静注以前よりLP陽性であったものが3例あり、残り4例は静注後に陰性から陽性に変化した。また、L群ではピルジカイニド静注同日の夜間睡眠中もLPの各指標が各々陽性から陰性ないしは、陰性から陽性への変化を示した(4/7例)。一方、S群ではLP指標のうちf-QRSならびにLAS₄₀はピルジカイニド静注前後で陰性から陽性への変化を認めたが、RMS₄₀は負荷前より陽性を呈することが多かった(4/5例)。睡眠中は各指標とも陽性が持続し、陽性-陰性間の変換は減少もしくは消失した(5/5例)。以下にLPスコアが経時的に大きく変動した1症例を呈示する。

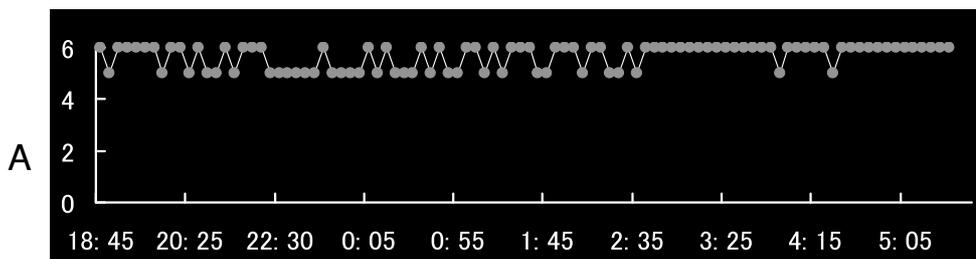
症例

64歳 男性

主訴：心肺停止

現病歴：生来健康。2004年11月24日夕食中、突

ピルジカイニド静注前



ピルジカイニド静注後

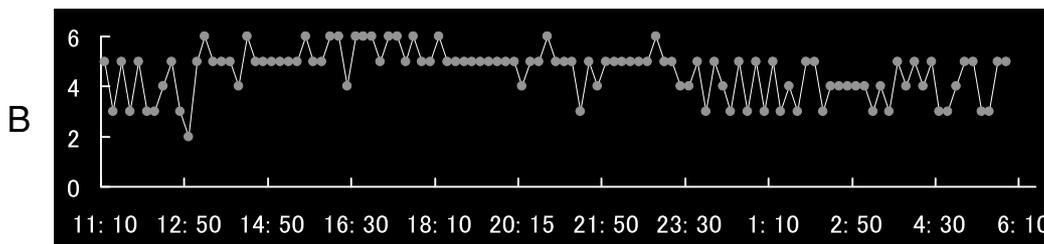


図2 64歳男性のピルジカイニド静注前後におけるLPスコア

然意識消失したため家人が救急車を要請。救急隊到着時モニター上にVFが認められたため、直ちに心肺蘇生術(CPR)が施行された。当院到着後VFに対して電気的除細動を計5回施行後、CPR開始から約40分経過の後心拍再開し入院となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：突然死歴なし。

本症例のピルジカイニド静注前後のLPスコアを示す(図2)。ピルジカイニド静注前ではLPの変動は少なく安定しているが、静注後は変動を呈し、その影響が夜間睡眠時にまで及ぶ変動を示している。

V. 考 察

ピルジカイニド負荷試験陽性12例における電気生理学検査は右室流出路および心尖部より3連早期刺激を行うもので、L群において7例中5例でVFが誘発され、残り2例では誘発されなかった。ただし、この2例中1例は後に特発性のVFが記録された。一方、S群5例ではVFは1例も誘発されなかった。

同一患者における心拍変動解析を行い、自律神経

系の変動との関連について検討を行った。HF、LFともにLPの各指標との明らかな相関は認められなかった。しかし、RR間隔に注目してみるとLPの改善はRR間隔の短縮と一致し、LPの増悪はRR間隔の延長と一致する症例が3例認められた。これよりLPの変動には一部自律神経系の関与が示唆されるが、ホルモン分泌を含めた他因子の複合的な要因で規定されている可能性が考えられた。

従来の標準12誘導心電図による単回LPでは、Brugada症候群のように機能的な不整脈基質が変化する疾患の重症度を評価するには不十分であり、また夜間変動の観察は不可能であった。これに対して、ホルター心電図における経時的な検討では潜在的な不整脈基質の変動程度を評価できることから、今後は薬効評価や予後評価に対しても重要な評価法となりうる可能性が期待される。

Brugada症候群におけるLPの変動には複数の要因が関与していると考えられるが、夜間のLP変動の増大はVF誘発性と関連する可能性が示唆される。

〔文 献〕

- 1) Silverman ME, Pressel MD, Brackett JC, Lauria SS, Gold MR, Gottlieb SS : Prognostic value of the signal-averaged electrocardiogram and a prolonged QRS in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1995 ; 75 : 460 ~ 464
- 2) Ikeda T : Brugada syndrome : current clinical aspects and risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2002 ; 7 : 251 ~ 262
- 3) Kelen G, Henkin R, Lannon M, Bloomfield D, el-Sherif N : Correlation between the signal-averaged electrocardiogram from Holter tapes and from real-time recordings. *Am J Cardiol*, 1989 ; 63 : 1321 ~ 1325
- 4) 白井和胤, 吉岡公一郎, 高橋 潔, 北田 守, 吉川 広, 田邊晃久, 五島雄一郎 : ホルター心電図法による signal-averaged ECG の記録—心室頻拍例での検討. *心臓*, 1992 ; 24(Suppl 4) : 97 ~ 101
- 5) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T : Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome : insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1628 ~ 1634
- 6) Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wichter T, Breithardt G, Borggrefe M, Haverkamp W : Body surface area of ST elevation and the presence of late potentials correlate to the inducibility of ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 742 ~ 749
- 7) 青沼和隆, 山内康熙, 横山恭廣, 相原直彦, 高木雅彦, 平岡昌和 : 我が国における Brugada 症候群の臨床像. *心電図*, 2003 ; 23 (supple 4) : S-4-9 ~ S-4-13