

Ic 群抗不整脈薬により Brugada 型心電図波形を示す 発作性上室性不整脈患者の頻度とその予後

阿部敦子* 池田隆徳* 柚須 悟* 中村健太郎*
米良尚晃* 石黒晴久* 塚田雄大* 三輪陽介*
宮越 睦* 榊 桂* 四倉正之* 吉野秀朗*

Ic 群抗不整脈薬は Brugada 症候群の心電図波形を顕在化させる作用がある。本研究の目的は、発作性上室性不整脈 (P-AT) 患者において Ic 群薬が投与された際の Brugada 型心電図を呈する患者の頻度を評価することである。対象は P-AT に対して Ic 群薬が使用された連続 602 例であった。P-AT の内訳は心房細動 501 例、心房粗動 91 例、上室頻拍 10 例、Ic 群薬の内訳はプロパフェノン 335 例、ピルジカイニド 245 例、フレカイニド 22 例であった。Brugada 型心電図の定義は、Ic 群薬投与後に V₁ または V₂ 誘導において J 点で 0.2 mm 以上の ST 上昇を示した場合を定義 1、その変化に加えて coved 型変化を示した場合を定義 2 とした。定義 1 の変化を示したのは 38 例 (6.3%)、定義 2 (典型的 Brugada 型心電図) を示したのは 9 例 (1.5%) であった。これらの患者では現在も Ic 群薬投与が継続されているが、失神を含めて不整脈イベントは認められていない。Ic 群薬投与で Brugada 型心電図を示す P-AT 患者の頻度は比較的高いが、予後は良好と思われる。

I. はじめに

Brugada 症候群は、器質的心疾患を認めず、心室

Keywords

- Brugada 症候群
- Brugada 型心電図
- Ic 群抗不整脈薬
- 上室性不整脈

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

細動 (VF) による心臓突然死を引き起こす特発性の心電図症候群である^{1), 2)}。その特徴的な心電図波形は、右側胸部誘導における coved 型 ST 上昇であり、ハイリスク患者ほど日差・日内変動をきたすことが報告されている^{3)~8)}。一方で、Brugada 型心電図変化が捉えられていない患者に対しては、抗不整脈薬のなかでも Na⁺ チャネル遮断作用の強い Ic 群抗不整脈薬を投与すると心電図波形を顕在化させることができるため、薬物投与試験は Brugada 症候群の診断

Prevalence and prognosis of Brugada-type electrocardiograms with class Ic antiarrhythmic drugs in patients with paroxysmal atrial tachyarrhythmias

Atsuko Abe, Takanori Ikeda, Satoru Yusu, Kentaro Nakamura, Hisaaki Mera, Haruhisa Ishiguro, Takehiro Tsukada, Yosuke Miwa, Mutsumi Miyakoshi, Katsura Sakaki, Masayuki Yotsukura, Hideaki Yoshino

手法として活用されている^{9)~12)}。不整脈診療の場において、Ic群薬は発作性上室性不整脈(P-AT)に対する使用頻度の高い薬物である^{13~15)}。しかし、Brugada症候群とは無関係の患者群にIc群薬が投与されることにより、どのくらいの頻度をもってBrugada型心電図波形が生じるかは明らかではない。

本研究の目的は、P-ATの治療目的でIc群薬が投与された患者において、Brugada型心電図波形がみられる頻度を評価することであり、その波形が生じた患者の経過についても評価してみた。

II. 方 法

1. 対象患者

2000年1月から2004年9月までの間に、Ic群薬がP-ATを抑制する目的で投与され、その後継続的に内服することが可能であった連続602例を対象とした(表1)。全例、P-ATに対してIc群薬が有効と判断された症例であった。平均年齢は69±12歳、男性は333例、女性269例であった。P-ATの内訳は、発作性心房細動が501例(83%)、発作性心房粗動が91例(15%)、発作性上室頻拍が10例(2%)であった。Ic群薬の内訳は、プロパフェノン(300-450 mg/日)が335例(55%)、ピルジカイニド(150-200 mg/日)が245例(41%)、フレカイニド(100-200 mg/日)が

表1 対象患者の臨床像

症例数	602
年齢(歳)	69±12
性別	
男性	333 (55%)
女性	269 (45%)
発作性上室性不整脈	
発作性心房細動	501 (83%)
発作性心房粗動	91 (15%)
発作性上室頻拍	10 (2%)
IC群抗不整脈薬	
プロパフェノン(300-450 mg)	335 (55%)
ピルジカイニド(150-200 mg)	245 (41%)
フレカイニド(100-200 mg)	22 (4%)

22例(4%)であった。Ic群薬のなかで投与中に変更があった場合は、最終的に投与された薬物で分類した。

除外基準は、①器質的心疾患(虚血性心疾患、心筋症など)の既往、②失神の既往歴、③突然死の家族歴、④Ic群薬投与前の右側胸部誘導におけるST上昇の記録歴であり、これらが一つでも認められた患者は研究対象から除外された。

2. 心電図の解析法

Brugada型心電図波形の有無は、Ic群薬投与前後の洞調律時の12誘導心電図で評価した。投与前の心電図については投与開始に最も近い時期に記録された心電図のみ、投与後の心電図についてはその後に記録されたすべての心電図を用いて評価した。

12誘導心電図の解析は、コンピュータ処理可能な日本光電社製心電図解析装置ECAPS 12Cで行った。実際の評価法としては、まず12誘導心電図を重ね合わせてIc群薬投与後のST上昇の程度を自動計測し、数値化して表示した。次にcoved型、saddle-back型を含めたBrugada型心電図の評価を、循環器内科医2名による肉眼的識別で行った。

3. 心電図変化の定義

Ic群薬投与後の心電図変化を下記のように定義した。定義1はV₁またはV₂誘導においてJ点で0.2 mm以上のST上昇を伴う変化、定義2はその変化に加えてcoved型変化、すなわち典型的なBrugada型心電図を示した場合とした。

III. 結 果

1. 心電図変化の頻度

Ic群薬投与後に施行された12誘導心電図は平均4.6±6.4回であった。定義1を満たした症例は、対象602例中38例(6.3%)であった。そのなかで、定義2を満たしたもの、すなわちcoved型心電図変化を呈していた症例は、9例(1.5%)であった。図1、図2は、それぞれ定義1または定義2の基準を満たした症例の実例である。

2. Brugada型心電図を示した患者の特徴

Ic群薬によりBrugada型心電図変化(定義2)を示

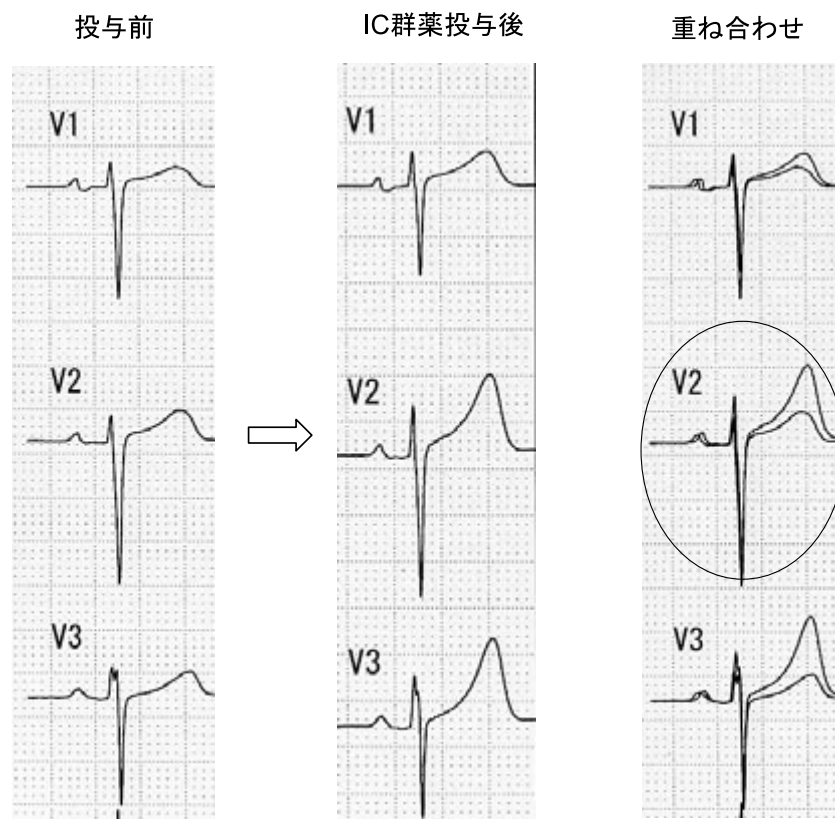


図1 Ic群薬投与後にST上昇を示した症例の心電図の実例
心電図変化は重ね合わせることで評価された。V₂誘導で0.2 mm以上のST上昇が認められており、心電図変化の定義1の基準を満たしている。ST上昇は認められるものの、Brugada型心電図とはいえない。

した9例の臨床的特徴を調べたところ、年齢は 68 ± 14 歳、男性が7例(77%)であり、不整脈の種類としては発作性心房細動が8例(89%)で最も多く、薬物としてはピルジカイニドが8例(66%)で多かった。表2に全対象群との比較を示した。年齢、性別、不整脈疾患、薬物のすべてにおいて、両群間で有意な差はなかったが、Brugada型心電図変化を示した患者では男性でピルジカイニドを服用している患者が比較的多い傾向にあった。

3. 臨床経過

Ic群薬で典型的なBrugada型心電図変化を示した症例においても、Ic群薬がP-ATの抑制に有効であったことから投与は続行された。服用後、現在まで平均 32 ± 21 ヵ月を経過しているが、定義2のみならず

定義1を満たした症例を含めても、経過中に失神あるいは重症心室性不整脈を呈した例はなく、良好に経過している。

IV. 考 察

Brugada症候群が疑われた患者において、抗不整脈薬を用いた薬物投与試験は、有用度の高い検査法の一つであり、欧州心臓病学会が中心となって行われたBrugada症候群に関するコンセンサスレポートにおいても診断基準としてあげられている。典型的なBrugada型波形を示さない症例においては必須の検査法となっている^{16), 17)}。抗不整脈薬の種類としては、欧米ではアジマリン、わが国ではピルジカイニドの使用頻度が高く、静注で使用する人が多いが

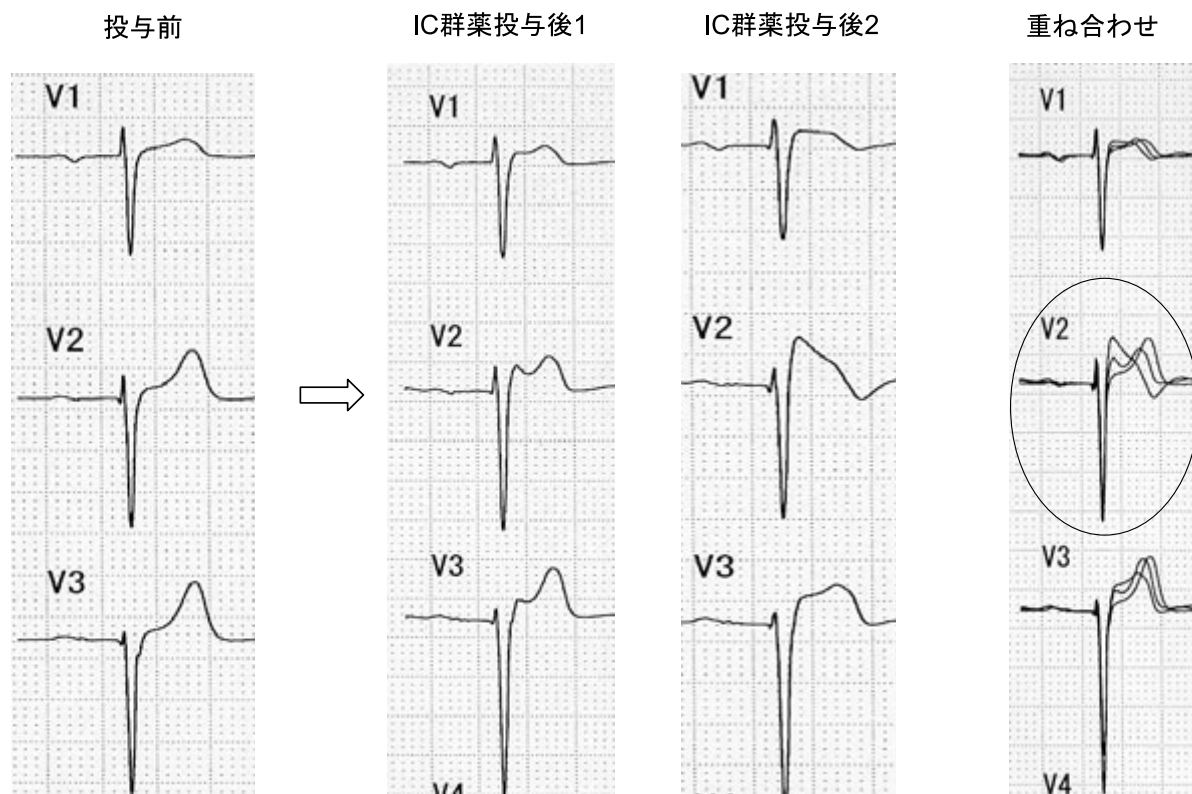


図2 Ic群薬投与後にcoved型ST上昇を示した症例の心電図の実例

V₂誘導で0.2 mm以上のST上昇が認められる。加えて、図中のIc群薬投与後2ではcoved型を呈しており、心電図変化の定義2の基準を十分に満たしている。Ic群薬投与後にはsaddle-back型も認められており、典型的なハイリスク患者のBrugada型心電図に類似した変化である。

表2 定義2(典型的Brugada型心電図)を示した患者群と全対象群との臨床像の比較

	典型的なBrugada型 心電図を示した患者群 n=9	全対象群 n=602	p value
年齢(歳)	68±14歳	69±12歳	N.S.
性別(男性)	7例(77%)	333例(55%)	N.S.
不整脈(発作性心房細動)	8例(89%)	501例(83%)	N.S.
薬物(ピルジカイニド)	6例(66%)	245例(41%)	N.S.

経口でも使用されている^{2), 9), 10)}。

ピルジカイニド、プロパフェノンなどのIc群薬は、わが国においては発作性心房細動に対して使用されることの高い薬物であり、停止のみならず予防目的でも用いられている^{13)~15)}。日常臨床の場においてこ

れらのIc群薬を投与した場合、ときおりBrugada症候群に矛盾しない心電図変化を示す患者に遭遇することがある。しかし、Ic群薬を服用した患者でどのくらいの頻度をもってBrugada型心電図が生じるかについては、これまで明らかにされていなかった。

本研究ではこの点を踏まえて、Ic群薬投与後のBrugada型心電図を解析することでその頻度を評価してみた。その結果、ST上昇については6.3%の頻度で認められ、典型的なBrugada型心電図(coved型ST上昇)も1.5%の頻度で生じることが示された。健常日本人におけるBrugada型心電図は、これまでに報告された疫学調査から累計すると約0.1%の頻度で認められるが^{18)~21)}、今回Ic群薬服用患者で評価した頻度はその10倍以上であり、決してまれな心電図変化ではないと考えられる。薬物投与試験のみでしかBrugada型心電図を示さない患者においてBrugada症候群の診断をする場合は、他の臨床所見に基づく十分な根拠が必要と考えられる。一方で、Brugada症候群患者の20~40%で上室性不整脈を合併するとの報告もされており^{22)~25)}、本研究でIc群薬によりBrugada型心電図を示した患者がそのサブグループである可能性は否定できない。Ic群薬投与後平均32±21ヵ月をすでに経過し、不整脈イベントをきたした症例は1例も認められておらず、これらの患者の予後は良好と思われるが、さらなる経過観察が必要である。

V. おわりに

P-A-Tを認める患者では、Ic群薬投与によりBrugada型心電図を呈する例が比較的高率に認められることが示された。薬物投与試験によるBrugada症候群の診断およびリスク層別化においては、十分な配慮が必要である。

〔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) Ikeda T : Brugada syndrome : current clinical aspects and risk stratification. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2002 ; 7 : 251 ~ 262
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 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) Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H : Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005 ; 10 : 396 ~ 403
- 9) Krishnan SC, Josephson ME : ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents : Underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 1167 ~ 1172
- 10) Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H : ST segment elevation in the right precordial leads induced with class IC antiarrhythmic drugs : Insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 214 ~ 218
- 11) Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Ohe T : Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 42 : 1624 ~ 1631
- 12) Ogawa R, Kishi R, Mihara K, Tahahashi H, Takagi A, Matsumoto N, Masuhara K, Nakazawa K, Miyake F, Kobayashi S, Echizen H : Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of a class IC antiarrhythmic, pilsicainide, in patients with cardiac arrhythmias. *J Clin Pharmacol*, 2006 ; 46 : 59 ~ 68
- 13) Atarashi H, Inoue H, Hiejima K, Hayakawa H :

- Conversion of recent-onset Atrial Fibrillation by a single oral dose of Pilsicainide (Pilsicainide Suppression Trial on atrial fibrillation). The PSTAF Investigators. *Am J Cardiol*, 1996 ; 78 : 694 ~ 697
- 14) Okishige K, Nishizaki M, Azegami K, Igawa M, Yamawaki N, Aonuma K : Pilsicainide for conversion and maintenance of sinus rhythm in chronic atrial fibrillation : A placebo-controlled, multicenter study. *Am Heart J*, 2000 ; 140 : 437 ~ 444
 - 15) Kumagai K, Abe H, Hiraki T, Nakashima H, Oginosawa Y, Ikeda H, Nakashima Y, Imaizumi T, Saku K : Single oral administration of pilsicainide versus infusion of disopyramide for termination of paroxysmal atrial fibrillation : a multicenter trial. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 ; 23 : 1880 ~ 1882
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, Nagahara D, Hyakukoku M, Ohtomo T, Satoh S, Nishimiya T, Shimamoto K : Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugada-type ST shift) among the general Japanese population. *Heart*, 2001 ; 86 : 161 ~ 166
 - 21) Sakabe M, Fujiki A, Tani M, Nishida K, Mizumaki K, Inoue H : Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years follow-up. *Eur Heart J*, 2003 ; 24 : 1488 ~ 1493
 - 22) Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M : Brugada syndrome and supraventricular tachyarrhythmias : a novel association? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 680 ~ 685
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M, Clementy J : Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2004 ; 25 : 879 ~ 884