

Brugada 型心電図におけるピルジカイニド負荷加算平均心電図での心室遅延電位を用いた突然死リスクの検討

溝渕正寛* 円城寺由久* 山本龍治* 柴田兼作*
小野 剛* 船津篤史* 横内 到* 上林大輔*
小林智子* 中村 茂*

【背景】Brugada 症候群のリスク層別化に心室遅延電位 (late potential : LP) の有用性が報告されている。Brugada 症候群において、LP 陽性は 73 % 程度の発生率との報告があるが、LP 陰性例でも失神歴、電気生理検査 (EPS) での VF 誘発性などを有するハイリスク症例が存在しており、このような症例の検出法の確立が望まれる。【目的】Brugada 型心電図患者のピルジカイニド負荷加算平均心電図 (P-SAECG) によるリスク評価の有用性を検討する。【方法】Brugada 型心電図と診断された患者 41 例 (平均年齢 56.3 歳, 男性 75.6 %) 中 39 例に対し加算平均心電図 (SAECG) を施行。LP 陰性例では、さらに P-SAECG を施行し、再度 LP を測定。EPS での VF 誘発性、もしくは失神歴との関連を検討した。【結果】P-SAECG での LP は、VF 誘発性に対し、感度 (SE) 100 %, 特異度 (SP) 16.7 %, 陽性的中率 (PPV) 66.7 %, 陰性的中率 (NPV) 100 % であった。同じく P-SAECG において VF 誘発もしくは失神歴に対しては SE 100 %, SP 20.0 %, PPV 75.0 %, NPV 100 % であった。さらに、ピルジカイニド負荷下においてのみ、VF 誘発群で有意に RMS_{40} の低下 ($9.12 \pm 4.47 \mu V$ vs. $15.5 \pm 14.2 \mu V$: $p < 0.05$) が認められた。【結論】Brugada 型心電図症例のリスク評価にピルジカイニド負荷 SAECG が有用である可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- 心室遅延電位
- ピルジカイニド

* 京都桂病院心臓血管センター内科
(〒615-8256 京都府京都市西京区山田平尾町 17)

I. はじめに

いわゆる Brugada 症候群様の ST 上昇を伴う心電図異常は、日本人 1,000 人中約 1~2 人¹⁾ と比較的高頻度に認められる。このなかから突然死をきたすハイリスク症例を検出することは、重要な課題である。失神歴あるいは VF 既往の明らかな有症候性例が突

Risk stratification for Brugada syndrome by signal averaged electrocardiogram under administration of pilsicainide
Masahiro Mizobuchi, Yoshihisa Enjoji, Ryuji Yamamoto, Kensaku Shibata, Tsuyoshi Ono, Atsushi Funatsu, Itaru Yokouchi,
Daisuke Kanbayashi, Tomoko Kobayashi, Shigeru Nakamura

然死リスクの高いことは明白であるが、典型的な心電図波形を示すにもかかわらずこれらの既往のない無症候性例、非典型的な心電図波形を示す例などの予後についてのリスク評価に有用な指標はいまだ確立されていない。非侵襲的検査である加算平均心電図(SAECG)での心室遅延電位(LP)測定は、Brugada症候群のリスク評価への有用性が期待されている²⁾ものの、その評価についてはいまだ確立されていないのが現状である。一方、Brugada症候群においてはピルジカイニドをはじめとするNa⁺チャネル遮断薬により、前胸部誘導V_{1,3}でのST上昇が顕在化、もしくは増強することが知られており³⁾、特に典型的ECGを呈さないBrugada症候群の検出に有用である。今回我々は、Brugada型心電図を呈する患者にピルジカイニド負荷SAECGを行い、本法のリスク評価に対する有用性についての検討を行った。

II. 対象と方法

1. 対象

2004年9月から2005年12月までの15ヵ月間において、Brugada型心電図と診断され、かつ明らかな基礎心疾患が指摘されていない41例を対象とした。患者背景は平均年齢56 ± 12歳、男性31例(75.6%)、失神の既往のある患者は15例(36.6%)、心肺停止既往が明らかな患者は2例(4.9%)、突然死の家族歴は10例(24.4%)に認められており、36例に対し同意を得たうえで電気生理検査(EPS)による心室細動(VF)誘発試験を施行した。

2. 加算平均心電図およびピルジカイニド負荷

コントロールとして通常のSAECGを施行。SAECGシステムには：MAC5000(GE Marquette Medical systems)を使用し、胸部X, Y, Z誘導(Frank誘導)にて加算心電図を記録した。SAECGはFrank誘導のQRS波形を加算し、ノイズレベル0.3 μV以下を採用した。その結果、後述のLP criteriaを満たさないケースでは、患者同意のもと、10分間ピルジカイニド1 mg/kgを経静脈的に投与し、直後より再度SAECGを施行した。コントロー

ル、もしくはピルジカイニド負荷下のいずれかにおいて (1)RMS₄₀ < 20 μV, (2)fQRS > 114 msec, (3)LAS₄₀ > 39 msecのLP criteria 3項目中2項目以上を満たすものをLP陽性と定義した(図1)。

3. 電気生理検査(EPS)

本研究に登録された41例中36例に同意を得たうえで、EPSを施行した。EPSのプロトコールは心室早期刺激を右室心尖部(RVA)および右室流出路(RVOT)から基本周期600 msecおよび400 msecで単発から3連刺激まで施行することとした。心室連続刺激は局所の2:1ブロック出現または250 bpmまで施行した。さらに症例によっては、ピルジカイニド1 mg/kg/10 minにて薬剤負荷を施行した後、RVAおよびRVOTから同様に基本周期600 msecおよび400 msecで心室早期3連刺激まで施行した。

III. 結 果

1. SAECG

41例中39例でSAECGによりLPを計測した。13例はコントロールでLP criteriaを満たした。コントロールLP陰性26例中24例においてピルジカイニド負荷を行った結果、22例がLP criteriaを満たした。2例はLP criteriaを満たさず、LP陰性と診断された。

2. LPとEPSによるVF誘発性

コントロールのLPのVF誘発に対する感度は43.4%、特異度は83.3%、陽性的中率は83.3%、陰性的中率は43.5%との結果であった。一方、ピルジカイニド負荷を施行した場合の感度は100%、特異度は16.7%、陽性的中率は66.7%、陰性的中率は100%であった(図2)。

3. LPとEPSによるVF誘発性もしくは失神歴

VF誘発、もしくは失神の既往のいずれかに対しては、コントロールLPの場合、感度は42.3%、特異度は75.0%、陽性的中率は84.6%、陰性的中率は28.5%との結果であった。一方、ピルジカイニドを負荷した場合、感度は100%、特異度は20.0%、陽性的中率は75.0%、陰性的中率は100%であった(図3)。

Study population

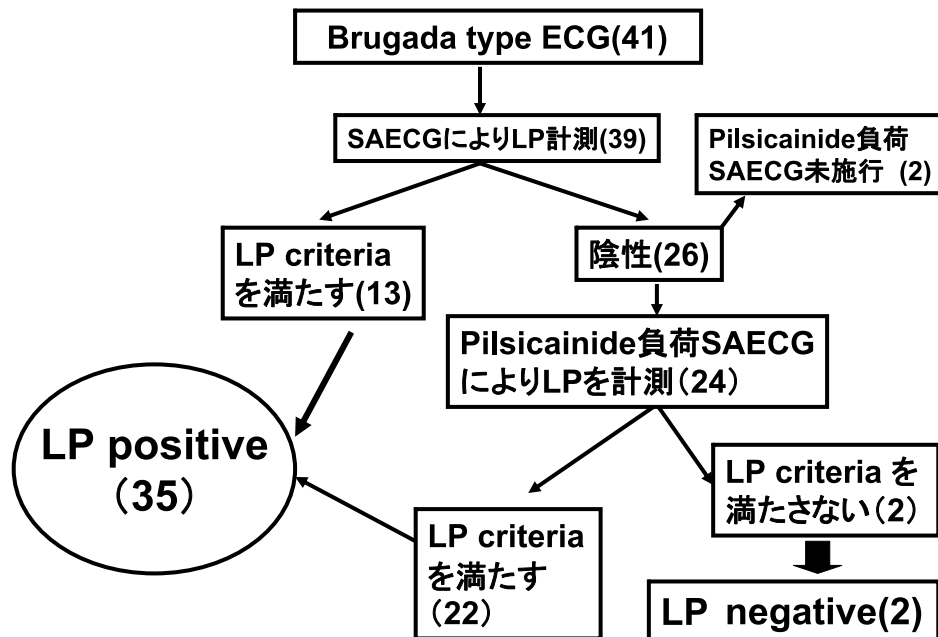


図1 本研究におけるプロトコール

(A)

Control SAECG	VF(+)	VF (-)	
LP (+)	10	2	12
LP (-)	13	10	23
	23	12	35

Sensitivity(SE): 43.4%
 Specificity(SP): 83.3%
 Positive predictive value (PPV): 83.3%
 Negative predictive value (NPV): 43.5%

(B)

Pilsicainide-SAECG	VF(+)	VF (-)	
LP (+)	21	10	31
LP (-)	0	2	2
	21	12	33

SE : 100%
 SP : 16.7%
 PPV: 66.7%
 NPV: 100%

図2 コントロールLP(A)とピルジカイニド負荷LP(B)によるVF誘発性に対する診断特性

ピルジカイニド負荷LP陰性例でのVF誘発は認められない。

4. 各パラメーターとVF誘発性との相関

SAECGおよびEPSを両方とも施行可能であった患者を対象に、SAECGの3つのパラメーター(1)fQRSd,

(2)RMS₄₀, (3)LAS₄₀と、VF誘発性との関連を検討した。コントロールSAECGを施行した35例の検討では、(1)fQRSd, (2)RMS₄₀, (3)LAS₄₀いずれの値

(A)

Control SAECG	VF (+) or syncope(+)	VF (-) and syncope(-)		
LP (+)	11	2 (-)	13	SE : 42.3% SP : 75.0% PPV: 84.6% NPV: 28.5%
LP (-)	15	6 (-)	21	
	26	8 (-)	34	

(B)

Pilsicainide SAECG	VF (+) or syncope(+)	VF (-) and syncope(-)		
LP (+)	24	8 (-)	32	SE : 100% SP : 20.0% PPV : 75.0% NPV : 100%
LP (-)	0	2 (-)	2	
	24	10 (-)	34	

図3 コントロールLP (A)とピルジカイニド負荷LP (B)による、失神歴
もしくはVF誘発性のいずれかに対する診断特性

ピルジカイニド負荷LP陰性例では失神歴、VF誘発のいずれも認められない。

もVF誘発群と非誘発群との間において有意差は認められなかったのに対して、ピルジカイニド負荷SAECG施行した33例の検討においては、 RMS_{40} のみVF誘発群が非誘発群に対し、有意に低下していた($9.12 \pm 4.47 \mu V$ vs. $15.5 \pm 14.2 \mu V$; $p < 0.05$)。fQRSdはVF誘発群において有意差は認めないものの、延長している傾向が認められた(154 ± 19.2 msec vs. 143 ± 16.5 msec; $p = 0.06$)。LAS₄₀については明らかな有意差は認めなかった(図4)。

IV. 考 察

現在、Brugada症候群におけるリスク評価の指標として心電図所見のほか、自覚症状すなわち失神歴の有無、VFの誘発性や心事故の既往が予後予測因子として検討されている⁴⁾。しかし、これらの所見を検出するうえでいくつかの問題点があげられる。まず失神歴については自覚症状が明らかでないことがあり、過去に失神があるにもかかわらず他覚的に確認されていないために、その重要な病歴が見過ごされるケースが存在する。さらにEPSにおけるVF

誘発については、例えば事前に失神のようなリスクファクターが明らかでない患者には積極的に施行されない可能性がある。一方、Brugadaら³⁾はBrugada型心電図患者における、EPSでのVF誘発例は、非誘発例に比し心事故イベントの発生率が高いと報告しており、欧米に比べ、Brugada型心電図の発生率が高いとされる本邦において¹⁾は、客観的な突然死ハイリスク患者の検出法の確立が望まれる。

本研究の対象は一般健常人を対象としたものではなく、ECG異常を指摘され当科にてBrugada型心電図と診断された患者群であった。今回の研究において、コントロールLPではスクリーニングテストとしての十分な感度は得られなかった。さらに陰性的中率も低く、これらの結果からはコントロールLPはハイリスク患者の除外診断には十分でないと考えられた。実際、本研究においてはコントロールLP陰性と診断された23例中13例(56.5%)でVF誘発が確認され、VF誘発もしくは失神歴のある患者は21例中15例(71.4%)となり、コントロールLP単独ではリスクを過小評価することが明らかとなった。一方、

Conventional SAECG	VF (+)	VF (-)	p
fQRSd	120±14.6	117±12.5	NS
RMS40	30.4±24.6	24.2±12.7	NS
LAS40	37.6±15.7	37.4±11.2	NS
SAECG with Pilsicainide	VF (+)	VF (-)	p
fQRSd	154±19.2	143±16.5	0.06
RMS40	9.12±4.47	15.5±14.2	<0.05
LAS40	64.8±20.7	59.3±18.3	NS

図4 VF誘発群と非誘発群でのSAECGパラメーターの比較
コントロールLPでは、両群において有意差は認めないが、ピルジカイニド負荷下では、VF誘発群において、有意差をもってRMS₄₀の低下が認められた。

ピルジカイニド負荷LPは特異度には乏しいものの、VF誘発性については陽性的中率66.7%、陰性的中率100%であり、さらにVF誘発もしくは失神歴については陽性的中率75.0%、陰性的中率100%であった。したがって、ピルジカイニド負荷LP陰性を呈するBrugada型心電図患者はハイリスク群からの除外が可能であると示唆された。

さらに、fQRSd、RMS₄₀、LAS₄₀の各パラメーターと、VFの誘発性との関連を検討すると、コントロールではいずれもVF誘発群、非誘発群の2群間での有意差は認めなかったが、ピルジカイニド負荷下ではVF誘発群において、RMS₄₀の値が有意に低下していることが明らかとなった。fQRSdについては、VF誘発群において増加傾向を認めたが、有意差は認めなかった。これらの結果からは、Brugada型心電図患者におけるピルジカイニド負荷は心室内の興奮伝播よりも、むしろ電気生理学的な催不整脈性基質を強く修飾し強調するものと考えられ、それがVFの誘発性に関与している可能性が示唆された。そして、従来のコントロールLPではその基質の存

在を検出するには十分でない可能性が考えられた。

なお、本研究では症例数が41例と少なく、またSAECG施行にあたっては患者選択バイアスの存在が本研究の限界といえる。今後、さらに症例を重ねて検討する必要がある。

V. ま と め

Brugada型心電図症例におけるピルジカイニド負荷心室遅延電位は、EPSにおけるVF誘発性および失神歴に対して高い陰性的中率を示した。したがって、ピルジカイニド負荷LP陰性例はハイリスク群からの除外診断が可能であると考えられ、リスク評価に有用である可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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