

# 電気生理検査による心室細動誘発と薬物負荷試験 —ピルジカイニド負荷試験による心電図変化と 心室細動の誘発性—

上山 剛\*<sup>1</sup> 清水昭彦\*<sup>2</sup> 吉賀康裕\*<sup>1</sup> 沢 映良\*<sup>1</sup>  
鈴木慎介\*<sup>1</sup> 杉 直樹\*<sup>1</sup> 松崎益徳\*<sup>1</sup>

Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬負荷試験と電気生理検査(EPS)を行った51例を対象に、負荷前後の心電図と心室細動(VF)の誘発性について検討した。薬物負荷試験はピルジカイニド(1 mg/kg/10 min iv)を用い、負荷後に高位肋間誘導を含めてtype 1 ECG(2 mm以上のcoved型ST上昇)を呈するものを陽性と判定した。VF誘発試験は、右室心尖部と流出路から異なる基本周期にて最大3連発期外刺激まで施行した。薬物負荷試験により35例がtype 1 ECGを呈し陽性と判定され、残る16例は陰性(AN[After test negative]群)と判定された。負荷試験陽性35例のうち、16例は負荷前よりtype 1 ECG(BP[Baseline positive]群)を呈し、19例は負荷後にtype 1 ECG(AP[After test positive]群)を呈した。コントロールでVFは、BP群12例(75%)、AP群13例(68%)で誘発され、AN群2例(13%)であった。β遮断薬ないしNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬投与下では、BP群15例(94%)、AP群15例(79%)でVFが誘発され、AN群2例(13%)であった。薬物負荷試験によりtype 1 ECGを示さない症例においては、VF誘発性に対するnegative predictive valueが高い(88%)ことが示された。

## I. はじめに

2002年欧州心臓病会議において、Brugada型心電

### Keywords

- 薬物負荷試験
- Brugada症候群
- Brugada型心電図
- 誘発試験

\*1 山口大学大学院医学研究科循環病態内科学

(〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1)

\*2 山口大学大学院医学研究科保健学系学域

図のST上昇のパターンがtype 1~3の3型に分類されたが、現在、Brugada症候群の心電図基準としてはNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬の存在の有無にかかわらず典型的なcoved型ST上昇が重要視されている<sup>1), 2)</sup>。この心電図基準によると、Brugada症候群の診断には、J点において2 mm以上の上昇を有するcoved型ST上昇の所見が記録されることが必須となる。これまで報告されているように、Brugada症候群の心電図は日差・日内変動することが知られており、type 1心電図を示さない例においては、Na<sup>+</sup>チャネル遮断

表1 対照群の比較

	BP群 n=16	AP群 n=19	AN群 n=16	P value
平均年齢	50±14	56±16	48±14	ns
性比(M)	15	18	13	ns
家族歴	2	4	3	ns
有症状	10	16	13	ns
不整脈	9	8	14	p=0.054
心室性不整脈 (PVC除く)	6	4	8	ns
Max ΔJ	390±148 <sup>+</sup>	381±217 <sup>†</sup>	69±40	p<0.001
投与量	0.81±0.18 <sup>*</sup>	0.98±0.05	1.00±0.00	p<0.001

\* ; BP vs AP, + ; BP vs AN, † ; AP vs AN

薬を用いたtype 1心電図の顕在化を試みる薬物負荷試験が施行される<sup>1), 2)</sup>. Brugada症候群において、電気生理検査(EPS)による心室細動(VF)誘発率は概して高いと知られているが、これは誘発法や検査対象などによっても左右される可能性がある<sup>3)</sup>. また、薬物負荷試験によつてのみtype 1心電図が顕在化する例との誘発性の相違などは明らかでない。そこで、我々の施設でこれまでVF誘発試験とNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬負荷試験の両者を、所定のプロトコールに従い施行しえた症例から薬物負荷試験とVF誘発との関連について検討した。

## II. 対象と方法

VFを含む不整脈、失神あるいは心電図異常を認めるか、突然死の家族歴を有する患者に対しNa<sup>+</sup>チャネル遮断薬負荷試験およびEPSによるVF誘発試験の両者を施行しえた51例を対象とした。全例につい

て事前に心エコー検査を行い、明らかな器質的異常を認めないことを確認した。Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬負荷試験は、文書による承諾を得た後に既報のごとく純粋Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬である塩酸ピルジカイニドを用い、0.1 mg/kg/minの速度で静脈内投与(1 mg/kg)を行い、明らかなST増高が確認された場合や新たな心室性不整脈が出現した場合はその投与を中止した<sup>4)</sup>。心電図記録には、日本光電社製心電計を用い、右側胸部誘導V<sub>1-3</sub>誘導については、標準誘導に加え、それぞれ1肋間、2肋間高位に移動して高位右側前胸部誘導も合わせて記録した。J波の振幅は、心電計内臓自動解析プログラム(ECAPS 12C)にて計測し、既報の方法を用いてJ波の最大増高度(Max ΔJ)を求めた<sup>4)</sup>。ST上昇の形態は欧州心臓病会議の心電図分類(type 1~3)に基づき、高位右側前胸部誘導を含め、いずれかの誘導でtype 1心電図を認めた場合を心電図陽性と定義した<sup>4)</sup>。この

51例を、心電図所見および薬物負荷試験の結果によってBP(Baseline positive)群(n = 16, 男性15例), AP(After test positive)群(n = 19, 男性18例), AN(After test negative)群(n = 16, 男性13例)の3群に分類した。

文書による承諾を得た後にEPSを行い、VFの誘発を目的とするために全例、プロポフォルによる静脈麻酔を併用した。VF誘発試験は、右室心尖部(RVA)および右室流出路(RVOT)の2箇所から、基本周期600 msecおよび400 msecにて①単発期外刺激法、②最短180 msecまでの2連発期外刺激法、③毎分250拍までの連続刺激法、④最短200 msecまでの3連発期外刺激法の順に行った。刺激出力は閾値の2倍で行い、2回以上VFが誘発された場合を誘発試験陽性と定義した。BP・AP群および、AN群の一部ではVFが誘発されなかった場合あるいは誘発に④を要した症例では、β遮断薬(プロプラノール0.1mg/kg静注)を投与して同様に①~④を行った。VFが誘発された症例では、β刺激薬(イソプロテレノール0.8~2.0 μg/min持続静注)を投与して、①~④を行った。

### Ⅲ. 結 果

#### 1. 対象別患者背景, J波増高度, 薬物投与量

表1に示すように、各群間で平均年齢, 男女比, 家族歴, 有症状の占める割合に有意差は認めなかった。不整脈の占める割合は、AN群で多い傾向にあったが、単発性を除く心室性不整脈の割合では有意差は認めなかった。Max ΔJはAN群に比しBP群・AP群で有意に大であり、その程度は同程度であったが、BP群におけるピルジカイニドの投与量はAP群・AN群に比し有意に少量であった。

#### 2. VF誘発試験

BP群では16例中、12例(75%)が薬物非投与下でVFが誘発された。また、β遮断薬投与により1例を除く15例(94%)でVFは最終的に誘発された。誘発モードでは、8例は2連発期外刺激法(RVA4例, RVOT4例)で誘発可能であった。薬物負荷を含めて

	BP群 n=16	AP群 n=19	BP+AP群 n=35
コントロール	12 75%	13 68%	25 71%
+β遮断薬	15 94%	15 79%	30 86%

図1 ピルジカイニド負荷陽性群におけるVFの誘発性

誘発不可能であった1例は、無症状で家族歴を有さない57歳男性であった。AP群では19例中、13例(68%)が薬物非投与下で、またβ遮断薬投与を加えると15例(79%)でVFは誘発された。したがって、BP群とAP群をあわせた心電図陽性群35例においては、25例(71%)が薬物非投与下でVFが誘発され、β遮断薬投与下においては30例(86%)でVFが誘発可能であった(図1)。この35例の中で、症状および突然死の家族歴もない症例7例(BP群5例)でのVF誘発は、薬物非投与下では4例(BP群3例), β遮断薬投与下では5例(BP群4例)で可能であった。

AN群では、16例のうちVFが誘発されたのは2例(13%)のみであり、いずれも薬物非投与下で誘発された。1例は44歳男性でVFによる心肺停止蘇生後で、右室流出路2連発期外刺激法で誘発された。もう1例はホルター心電図にて33連発の単形性心室頻拍が捉えられた失神の既往がある57歳男性であり、右室心尖部2連発期外刺激法にてVFが誘発された。また、VFが誘発されたすべての症例においてイソプロテレノール持続投与下ではVFが誘発不能になるか自然停止を認め、イソプロテレノールによるVF抑制効果が確認された。

#### 3. 誘発性VFに対する薬物負荷試験の検査特性

図2に示すように、当施設で実施されたβ遮断薬投与を含むVF誘発に対する薬物負荷試験の検査特性は、感度94%, 特異度74%, 陽性検査的中率86%, 陰性検査的中率88%であった(図2)。

		心室細動の誘発		計
		あり	なし	
薬物負荷試験	陽性	30*	5	35
	陰性	2	14	16
計		32	19	51

図2 誘発性VFに対するピルジカイニド負荷試験の検査特性

\*薬物負荷にてVF誘発されたものも含む

Sensitivity = 30/32 = 0.94

Specificity = 14/19 = 0.74

Positive predictive value = 30/35 = 0.86

Negative predictive value = 14/16 = 0.88

#### IV. 考 察

今回、ピルジカイニドを用いた薬物負荷試験による心電図所見とEPSでのVF誘発試験におけるVF誘発性との関係について検討した。その結果、VF誘発性は、Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬の存在の有無にかかわらず心電図陽性(type 1)において高く、陰性では低いことが示された。本研究では、薬物非投与下でのVF誘発率は、BP群で75%、AP群で68%であったのに対し、薬物負荷試験陰性のAN群でのVF誘発率は13%であった。

Brugada症候群におけるEPSによるVFが誘発されやすいことは知られているが、その成績については施設間によってその報告にばらつきもみられる<sup>3), 5)~8)</sup>。これまでの報例では多施設間において行われたものをまとめた成績が多い。原因のひとつとして各施設の誘発プロトコルが異なるためと考えられる。さらに、VFの誘発性は、刺激条件(刺激出力を大きくすれば誘発率は高くなる)、誘発プロトコル(2連発期外刺激法までにとどめるか、3連発期外刺激法まで行うか)、刺激間隔(最短刺激間隔を定めるか不応期まで行うか)、刺激部位(刺激を右室心尖部のみで行うか、流出路など他の部位で行うか)などによってVF誘発性は左右される可能性がある。

Eckardtらが同一施設で共通したプロトコルで行った報告と比較すると、不応期まで行った3連発期外刺激での誘発率は68%であったが、200 msecまでの誘発試験では、有症候で31%、無症候で18%と低く、当施設における結果は彼らの不応期まで行った成績に近かった<sup>5)</sup>。

本研究は心電図の表現型に従って分類したため、各群には心停止を含むハイリスク症例から無症状例まで様々な症状が含まれている。有症候と無症候でのVFの誘発率は、有症候において高い報告例が多いようであるが、ほぼ同等の成績を示す報告もある<sup>5)~7)</sup>。今回の対象には様々な症状を有するものが含まれているため、対象自体がVF誘発性を左右する因子となりうるが、本研究においては少なくとも各群での致死性不整脈に含まれる割合において3群間の有意差はなかった。今後は、これらのVF誘発性にかかわる因子を検討する必要がある。

薬物負荷試験陰性でありながらEPSを行ったAN群が、EPSを行うに足るその他の理由(症状・不整脈)を有するのはある意味当然であり、AP・BP群に比し症状を有する割合が有意に高かったにもかかわらず、VFが誘発されたのは2例(13%)のみであった。AN群で臨床的にVFの既往のある4例のうち2例は冠動脈攣縮試験陽性であり、冠攣縮に関連したVFと診断した。VFの再現的な誘発が可能であった2例は、VF誘発はイソプロテレノールにおいて抑制され、薬物負荷試験陰性にもかかわらず心電図陽性群と同様な電気生理学的な所見が得られた。

薬物負荷によるVF誘発性においては、自律神経作動薬に誘発性が影響されることが報告されている。そのため、当施設ではBrugada型心電図またはBrugada症候群を疑う例については、β遮断薬(プロプラノロール)およびβ刺激薬(イソプロテレノール)による薬効評価をこれまで行ってきた<sup>9)</sup>。心電図陽性群のVF誘発性はβ遮断薬(プロプラノロール)の投与により、より高くなることが判明した。静脈麻酔下で迷走神経緊張状態のうえに、β遮断薬を投与することでいっそう迷走神経緊張状態を強くした

結果かもしれない。AN群では薬物負荷試験でBrugada症候群の可能性はほぼ否定されているため、VF誘発プロトコールは、コントロールでの誘発方法は同一であるが、その後の薬効評価は基礎心疾患を有する場合の誘発プロトコールに従った<sup>10)</sup>。そのためコントロールでVFが誘発されなかった場合には、 $\beta$ 刺激薬の投与を行い、期外刺激も通常2連発期外刺激までにとどめた。AN群でVFが誘発された2例は、イソプロテレノールを投与すると3連発期外刺激まで加えても誘発は逆に抑制されたため、後日改めてEPSを行い、VF誘発の再現性と $\beta$ 遮断薬投与下のVF誘発性を確認した。

本研究をまとめると、Brugada型心電図所見を示す例においてのVF誘発性は高く、一方非Brugada型心電図例でのVF誘発率は低く、またAN群における陰性反応的中率は高いことが判明した。AP群では日差変動の影響も考えられるが、少なくとも薬物負荷時およびEPS時のコントロールの心電図において心電図陽性ではないことが確認されており、BP群・AP群のEPSでの高いVF誘発率に関しては、ST上昇に関連しているのではなく、何らかの未知なるVF誘発に関する電気生理学的基盤を共通に有している可能性も考えられ、 $\text{Na}^+$ チャネル遮断薬の存在下で心電図学的特徴が顕在化されるのかもしれない。また、AN群においても少数ながらBrugada症候群に矛盾しない電気生理学的性質が得られた症例を経験したことから、そのようなVF発生に関与する基盤を有しながらも心電図学的には現れない症例が特発性VFの一部に存在する可能性が考えられる。特発性VFとBrugada症候群との病因の観点からも興味深く、症例を重ねて検討する価値があると思われる。

## 〔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 for the 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 : 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) Alings M, Wilde A : "Brugada" syndrome : clinical data and suggested pathological mechanism. *Circulation*, 1999 ; 99 : 666 ~ 673
- 4) 上山 剛, 清水昭彦, 森谷浩四郎, 中村安真, 大村昌人, 阿野正樹, 松崎益徳 : Brugada型心電図の診断における $\text{Na}^+$ チャネル遮断薬負荷試験と右側(高位)前胸部誘導心電図. *心電図*, 2004 ; 24 : 120 ~ 128
- 5) Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, Bruns HJ, Witte A, Milberg P, Borggrefe M, Breithardt G, Wichter T, Haverkamp W : Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome. yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1394 ~ 1401
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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*, 2002 ; 39 : 1799 ~ 1805
- 9) 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
- 10) Sakurada H, Motomiya T, Hiraoka M : The Role of electrophysiologic study for prediction and treatment of life-threatening arrhythmias. *Jpn Circ J*, 1990 ; 54 : 1315 ~ 1322