

複数の女性Brugada症候群患者を有した1家系例

辰本明子*¹ 水澤有香*¹ 小宮山浩大*¹ 弓場隆生*¹
谷井博亘*¹ 小泉章子*¹ 板倉英俊*¹ 田邊康宏*¹
山口博明*¹ 呉 正次*¹ 岡崎英隆*¹ 手島 保*¹
櫻田春水*¹ 日吉康長*² 西崎光弘*³ 平岡昌和*⁴

症例1：42歳女性。27歳より洞不全症候群(SSS)・心房頻拍あり、ペースメーカー(PM)植込み術施行。2001年42歳時、右側胸部誘導でcoved型ST上昇を認め、ピルジカイニド(PIL)負荷にて心室粗動が出現した。突然死の家族歴もあり、PMを植込み型除細動器(ICD)へ変更した。症例2：症例1の長女。2004年14歳時、心房粗動(AFL)を発症し、カテーテルアブレーション(RFCA)を施行した。電気生理検査(EPS)でSSSを認め、PIL負荷ではcoved型ST上昇が認められた。症例3：49歳女性。症例1の姉。39歳よりSSS。2005年saddle-back型ST上昇を認めた。PIL負荷にてcoved型ST上昇を経て心室細動(VF)が出現した。AFLも認めRFCAを行った。SSSの存在、家族歴、PILに対する反応性を考慮し、ICD植込みを行った。1家系内の姉妹・母娘で、Brugada症候群とSSS・上室性頻拍を合併して認めた報告はなく、まれと考えられる。

Keywords

- Brugada症候群
- 女性
- 洞不全症候群
- 心房性不整脈

- *1 東京都立広尾病院循環器科
(〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2-34-10)
*2 東京都立荏原病院内科
*3 横浜南共済病院循環器内科
*4 東京医科歯科大学

I. はじめに

1992年、Brugadaらは、右側前胸部誘導で特徴的なST変化を呈し、器質的心疾患を伴わず心室細動(VF)を発症する疾患としてBrugada症候群(BS)を報告した¹⁾。当初の報告から、家族内発症の存在や男性に多いといった特徴がみられ、以後、その遺伝的背景に注目が集まるようになった。近年では、常染色体に存在するナトリウムチャンネルをコードする

Report of 3 female cases of Brugada syndrome in one family

Akiko Tatsumoto, Yuka Mizusawa, Kota Komiyama, Takao Yuba, Hironobu Tanii, Akiko Koizumi, Hidetoshi Itakura, Yasuhiro Tanabe, Hiroaki Yamaguchi, Oh Jung-Cha, Hidetaka Okazaki, Tamotsu Tejima, Harumizu Sakurada, Yasunaga Hiyoshi, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

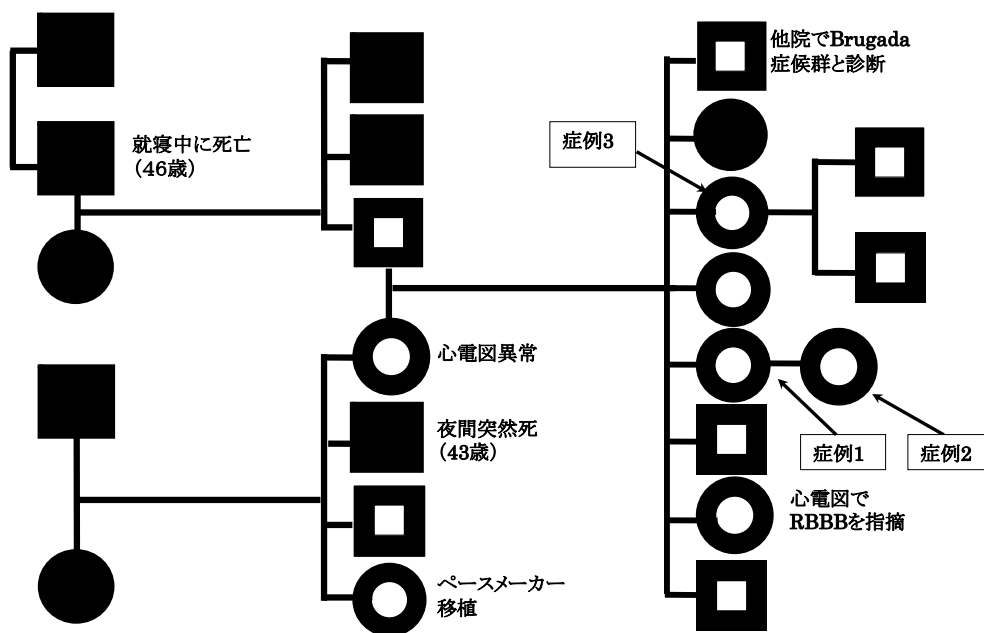


図1 症例1-3の家系図

症例1, 3の母方おじ, 父方祖父に原因不明の若年性突然死を認め, 実兄は他院にてBrugada症候群と診断されている。母方家系内の複数の女性に心電図異常や伝導障害を指摘された者が存在したが, 突然死を呈した例はみられない。

遺伝子異常による「チャンネル病」として, その理解が深まってきている²⁾が, 多くの報告で女性のBS例は少なく, 性差の存在する理由についてはいまだ不明な点が多い。

一方, 遺伝子異常はBSのみならず, その他の伝導障害, 上室性頻拍, QT延長などといった表現型として発現しうることも報告されている³⁾。

今回我々は, 1家系内の母娘, 姉妹の3例において無症候性BSと心房性不整脈, 洞不全症候群(sick sinus syndrome; SSS)の合併例を経験したため報告する。

II. 症 例

今回提示する3症例の家系を示す(図1)。症例1, 3の母方おじ, 父方祖父に原因不明の若年性突然死を認め, 実兄はBSと診断されている。母方家系内女性に心電図異常や伝導障害を指摘された者を認めるが, 突然死を呈した例はみられない。

【症例1】42歳女性。29歳時, SSSとの診断から

ペースメーカー(PM)植込み術を施行された。外来経過観察中の2001年6月上室性頻拍を発症した。また12誘導心電図にてBrugada型心電図波形を認めたため, 精査目的に入院となった。

入院時の心電図所見ではV₁でcoved型, V₂でsaddle-back型のST上昇を示した(図2A)が, 明瞭な器質的心疾患は認めなかった。加算平均心電図(SAECG)では, RMS₄₀: 8.07 μVと, 心室遅延電位(late potential: LP)は陽性を示した。ピルジカイニド(PIL)50 mgを静注したところ, 胸部誘導でのST上昇を伴いQRS幅が延長した後, 心室粗動を呈した。電気的除細動およびイソプロテレノール(ISP)持続点滴により, 洞調律へ復した。

電気生理検査(EPS)では冠静脈洞(CS)入口部を最早期興奮部位とするATP感受性のリエントリー性心房頻拍が誘発され, 臨床的に認められた頻拍と同一と考えられた。心房頻拍は最早期部位のカテーテルアブレーション(RFCA)により根治した。無投薬下の心室プログラム刺激(PVS)では, 心室細動(VF)

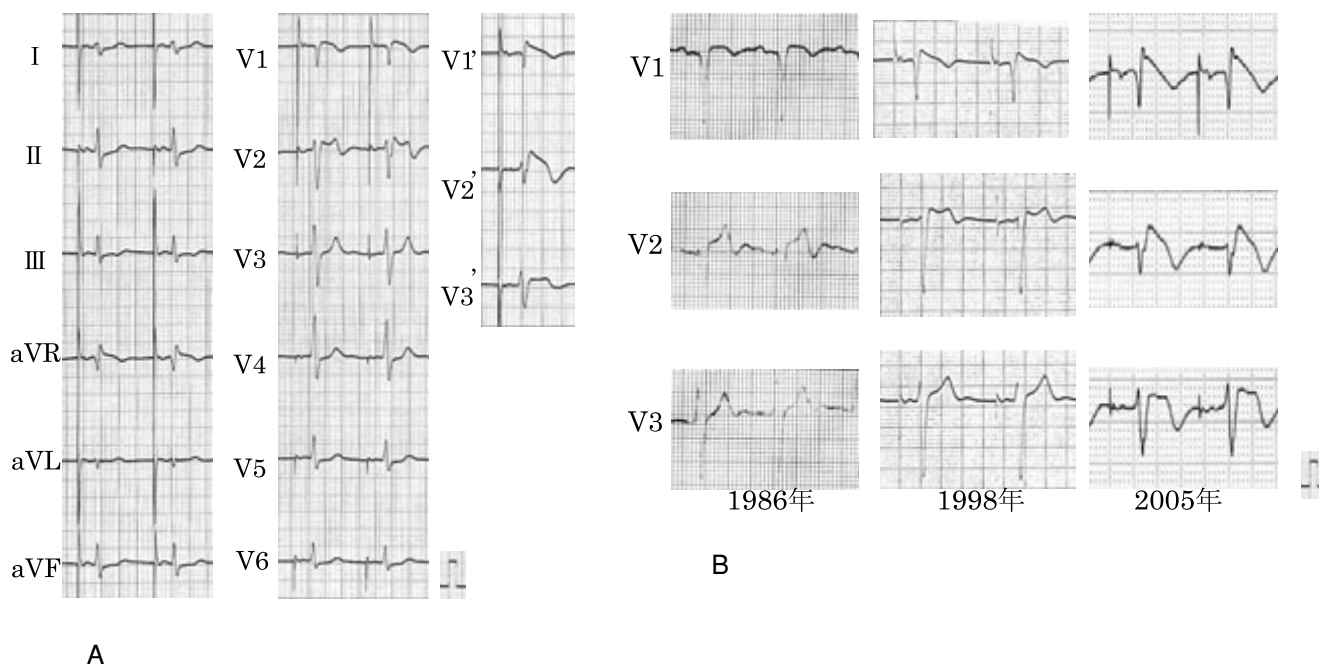


図2 症例1の入院時12誘導心電図(A)と経年的な右側胸部誘導心電図(B)

A：心房ペースキングとそれに追従する自己QRS波を認め、V₁でcoved型、V₂でsaddle-back型のST上昇を認めた。1肋間上の誘導(V₁'~V₃')ではcoved型ST上昇が顕著となっている。

B：経年的な右側胸部誘導心電図。年次とともにcoved型ST上昇が明瞭となってきている。

は誘発されず、ネオスチグミン1 mg投与直後の右室流出路(RVOT)からの3連発期外刺激にてVFが誘発された。突然死の家族歴もあるためPMから植込み型除細動器(ICD)への交換術を行った。植込み後、現在までの56ヵ月の経過観察中にICDの適切作動は認めていない。

【症例2】14歳女性、症例1の長女。2004年10月、マラソンの練習後、持続する動悸を自覚し当科外来を受診した。心房粗動(AFL)を認め、加療目的に入院となった。洞調律時の12誘導心電図は正常範囲であり(図3A)、また明瞭な器質的心疾患も認めなかった。SAECGではRMS₁₀は16.87 μ VとLP陽性であった。BSの家族歴のあること、LP陽性であることから、承諾を得た後に、PIL43 mgを静注したところ、1肋間上右側胸部誘導にてcoved型ST上昇が認められた(図3B)。

EPSにてAFLが誘発され、RFCAを行い根治に成功した。洞結節回復時間は4,180 msecと延長して

おりSSSと診断した。PVSは家族の同意が得られなかったため施行しなかった。本症例はその後、外来にて経過観察中であるが心事故は認めていない。

【症例3】49歳女性、症例1の姉。1995年よりSSSとして他院で経過観察されていた。1995年の時点で心電図はcoved型ST上昇を示していたが、2005年9月の心電図ではsaddle-back型のST上昇であったため(図4A)、同院でPIL負荷試験が施行された。

PILを30 mg静注したところV₁誘導にてcoved型のST上昇が生じ(図4B)、その後心室性期外収縮が頻発した後、多形性心室頻拍・VFへ移行した。電気的除細動およびISP持続点滴でVFは停止したが、その後数日間AFLと洞停止を繰り返した後、洞調律へ復した。精査加療目的に当院紹介入院となった。

SAECGではLPはRMS₁₀：4.27 μ Vと陽性を示した。EPSではAFLが誘発され、RFCAにより根治した。AFL停止時に5秒を超える洞停止を認めた。PVSでは多形性心室頻拍やVFは誘発されなかった。

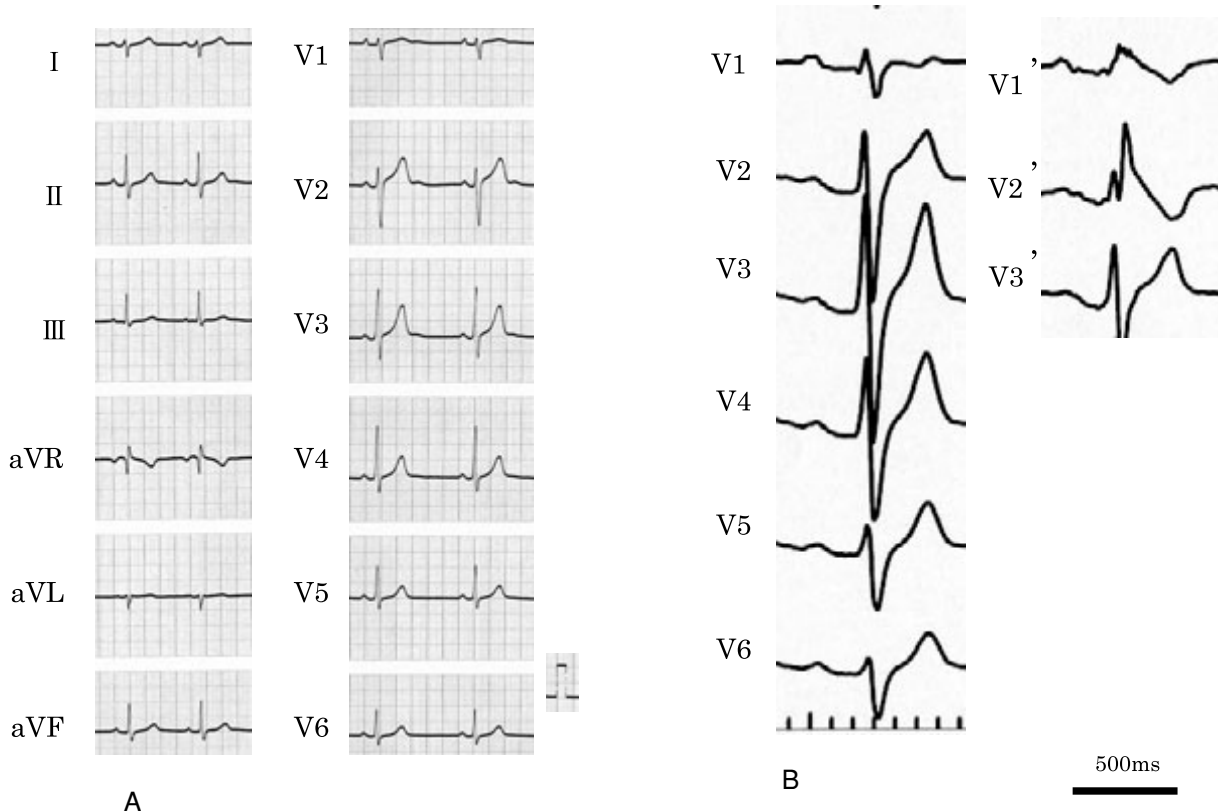


図3 症例2の洞調律時12誘導心電図(A)とピルジカイニド負荷時の心電図(B)

A：右側胸部誘導で明らかなST変化を認めない。

B：ピルジカイニド負荷試験にて、1肋間上右側胸部誘導にてcoved型ST上昇を呈した。

しかし、症状を伴うSSSであること、突然死・BSの家族歴を有すること、PILに対し過剰な反応を呈することより、ICD植込みを行い以後経過観察を継続している。

Ⅲ. 考 察

BSでは、常染色体上の遺伝子異常がその成因に寄与しているにもかかわらず、発症に大きな性差が存在することが知られている。その一つの原因として、Antzelevitchらは右室流出路における心内膜・心外膜側における活動電位持続時間と電位差に明らかな性差の存在することを報告している⁴⁾。

また、濃厚な遺伝的背景のあるBSの家系のなかでも実際の突然死例やVFからの蘇生例は男性に多いとされている^{5), 6)}。今回筆者らが経験した家系に

おいても、突然死例はいずれも男性で、女性例は心電図異常や、伝導障害のみが認められており、その表現型に性差の存在することはきわめて興味深い。

症例1, 3については、10～20年間の心電図変化を観察することが可能であり、症例1では、経過とともに明らかにcoved型ST上昇を示す心電図へと変化してきており(図2B)、症例3では経過中も日差変動が継続して認められた。このような心電図変化とBSの予後の関係はいまだ不明であり、多症例での長期の観察が必要と思われる。

本3症例では、洞結節機能低下、心房性頻拍を合併した。BSで、心房細動をはじめとする上室性頻拍が多く存在することは、いくつかの報告がなされており^{1), 7), 8)}、また近年、SSSの合併もまれではないことが報告されている^{9), 10)}。症例1, 2についての

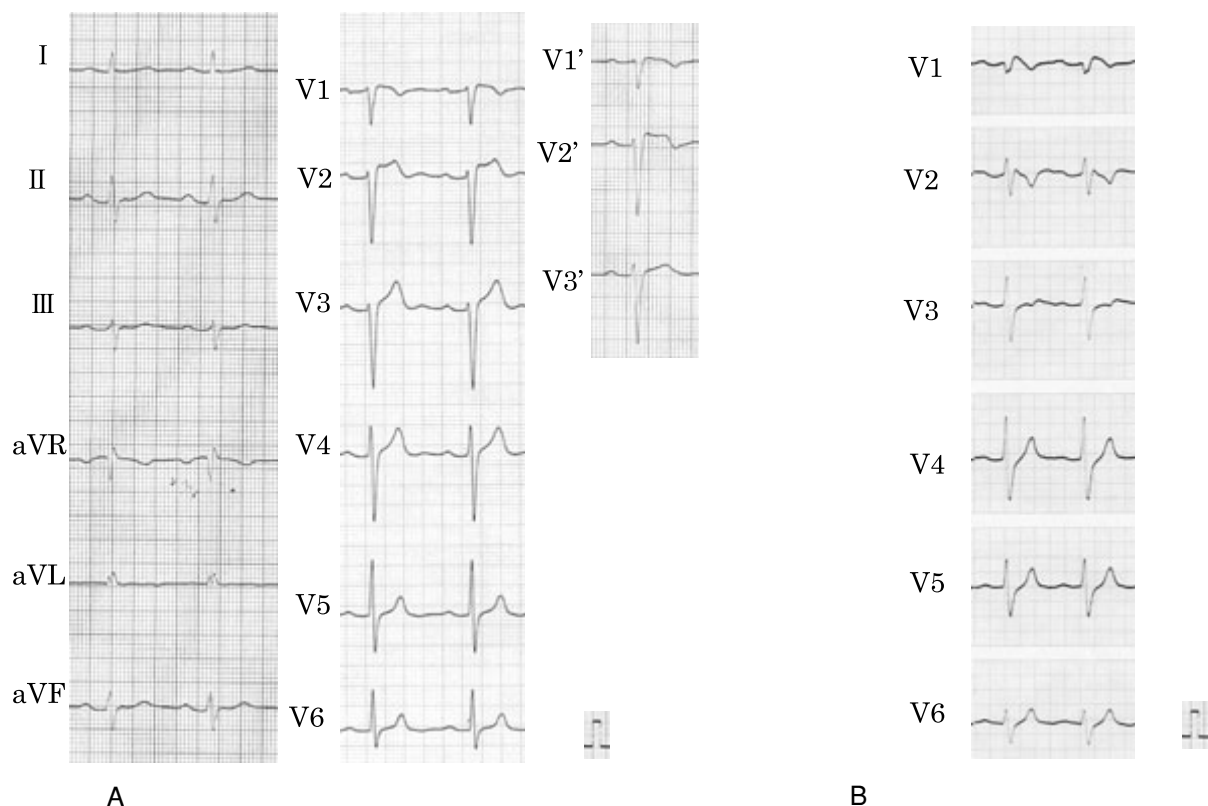


図4 症例3の入院時心電図(A)とピルジカイニド負荷時の胸部誘導心電図(B)

A：右側胸部誘導において軽度のST上昇を示している。

B：ピルジカイニドを投与したところV₁誘導にてcoved型ST上昇を示した。本症例はこの後、多形性心室頻拍・心室細動への移行を示した。

遺伝子検索は施行しておらず、症例3について現在解析中の段階であるが、症状の多様性からはなんらかの異常が存在する可能性が示唆された。

IV. 結 論

BSと、心房性不整脈あるいはSSSの合併はときに報告されているものの、本3症例のごとく同一家系の女性例に合併した例はまれと考えられた。

〔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) 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

3) Sarkozy A, Brugada P : Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. J Cardiovasc Electrophysiol, 2005 ; Suppl 1 : S8 ~ S20

4) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 268 ~ 272

5) 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

6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Sumiyoshi M, Nakazato Y, Tokano T, Yasuda M, Minoda Y, Nakata Y, Daida H : Sinus node dysfunction concomitant with Brugada syndrome. *Circ J*, 2005 ; 69 : 946 ~ 950
- 10) Makiyama T, Akao M, Tsuji K, Doi T, Ohno S, Takenaka K, Kobori A, Ninomiya T, Yoshida H, Takano M, Makita N, Yanagisawa F, Higashi Y, Takeyama Y, Kita T, Horie M : High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by SCN5A gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 2100 ~ 2106