

日本心電学会誌

心電図

Volume 26 Supplement 4 2006

第4回 特発性心室細動研究会

Japanese Journal of Electrocardiology

目次

第4回 特発性心室細動研究会

「第4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 症候群とその類縁疾患における遺伝子異常	蒔田 直昌ほか	5
2. 特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 登録症例における Brugada 症候群女性症例の臨床的特徴	高木 雅彦ほか	10
3. J-IVFS 登録症例の検討. Brugada 型心電図の薬剤負荷試験 —臨床症状, 心事故発生との関連—	横山 泰廣ほか	14
4. 除脈頻脈症候群を伴う女性 Brugada 症候群の1例	鈴木 剛ほか	20
5. Brugada 症候群と診断した女性2例の症例について	中野 由紀子ほか	26
6. 複数の女性 Brugada 症候群患者を有した1家系例	辰本 明子ほか	30
7. 明らかな家族歴を有した無症候性 Brugada 症候群の女性例	田中 泰章ほか	36
8. 洞不全, 心房粗動, 心室細動, および Brugada 型心電図波形が姉妹に見られた 若年突然死家系	高木 明彦ほか	42
9. 濃厚な家族歴をもつ Brugada 症候群女性の1例	坂部 茂俊ほか	48
10. 男性突然死の多発家系において良好な経過をたどった女性 Brugada 症候群の3例	古山 准二郎ほか	53
11. 発熱時に Brugada 型心電図変化をきたした1女性例	加藤 律史ほか	59
12. 発作性心房細動を合併した Brugada 症候群の壮年女性の1例	奥山 裕司ほか	64
13. 右室流出路心内膜側興奮伝播遅延を認めた女性 Brugada 型心電図症例	福田 浩二ほか	68
14. 運動誘発性非持続性心室頻拍を認めた中年女性の Brugada 症候群の1例	田上 和幸ほか	73
15. 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 敦子ほか	79
16. ピルジカニド負荷試験にて心室性不整脈が誘発された Brugada 症候群の5症例	芦野 園子ほか	85
17. Brugada 型心電図を呈する症例に対するピルジカニド負荷前後での心電図変化と 心室遅延電位による検討	手塚 尚紀ほか	86
18. Brugada 型心電図におけるピルジカ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 正寛ほか	91
19. SCN5A 遺伝子変異を有する Brugada 症候群の心電図および電気生理学的特徴 —ピルジカニド負荷試験を中心に—	伴場 圭一ほか	97
20. 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 剛ほか	102

「第4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・労働保険審査会)

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を含む特発性心室細動の病態に関する全国的な規模での研究会を立ち上げ、調査研究、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例を超えるものとなっている。この研究の主たる活動の一つである研究発表会は、1年に1度開催され、その際の発表内容は日本心電学会誌『心電図』の特集号として発行されている。本特集号は、平成18年2月に開催された第4回特発性心室細動研究会での発表内容が特集されたものであるが、今回は、男性に多発するとされる Brugada 症候群の女性例に焦点をあてた「女性の Brugada 症候群」と、しばしばその診断に用いられる「Brugada 症候群における薬物負荷試験」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が行われた。「女性 Brugada 症候群」については、当初応募演題が集まるかが心配されたが、11施設から予想を上回る症例数の報告がなされた。その内容を見ると、男性例に比べて家族歴が多く認められるが、臨床症状としてはそれほど重篤でない症例が多いことが判明し、本症候群における性差に関して興味ある知見が得られている。「薬剤負荷試験」に関しては、それぞれの施設において、様々な角度からその有用性や特徴が検討されているが、まだ確定的な診断基準の確立までには至っていない現状が伺える。ただ、ヨーロッパ心臓病学会の不整脈グループが提唱した診断基準「Type 1のST上昇型心電図変化」が認められた場合に陽性とする判定には、我が国の症例では当てはまらない例がかなりの確率で認められるようで、今後さらに慎重な研究の必要性が痛感された。特別講演では、蒔田直昌先生に「Brugada 症候群とその類縁疾患における遺伝子異常」について、先生の豊富な遺伝子解析とそれらの機能解析の経験を披露して頂き、参加者に Na チャネル病の新しい概念と知識の整理・啓蒙をして頂いた。このように、本研究会における検討と全国の各医療機関に依頼している調査研究を通じて、Brugada 症候群の病像の実態が少しずつではあるが解明の方向に進んでいるものと自負しており、Brugada 症候群とその類縁疾患の診療と研究に取り組む方々にとって、本特集号が研究会の方向性と内容を理解する一助となることを期待するものである。

平成18年6月

研究会記録

第4回 特発性心室細動研究会(J-IVFS)

と き：平成18年2月18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・労働保険審査会)

Brugada 症候群とその類縁疾患における遺伝子異常

蒔田直昌*¹ 渡辺一郎*² 住友直方*³ 野上昭彦*⁴
清水 渉*⁵ 川村祐一郎*⁶ 堀江 稔*⁷ 筒井裕之*¹

近年, Brugada 症候群をはじめとする心筋 Na⁺チャンネル病の病態が分子レベルで明らかになってきた. しかし, その臨床的重症度は変異の機能異常の程度とは必ずしも一致しないことがある. 我々は有症候性 Brugada 症候群 40 例中 9 例心筋 Na⁺チャンネル遺伝子 (SCN5A) 変異を同定したが, そのうち 5 つはチャンネルとしては同様に無機能な変異であった. しかしそれぞれのキャリアの臨床像は大きく異なり, 軽微な異常しか示さないものもあった. 最近, Brugada 症候群に器質的心病変が認められるとの報告がある. Brugada 症候群とその類縁疾患の病態は, SCN5A の電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく, コネキシンなどを含めたさまざまな遺伝的要因や環境要因による機能修飾の可能性や, 不顕性の心筋炎や心筋症病変の存在なども考慮する必要があると思われる.

Keywords

- Brugada 症候群
- SCN5A
- PCCD
- nonsense-mediated mRNA decay

*1 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学
(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

*2 日本大学医学部内科学講座(循環器)

*3 日本大学医学部小児科

*4 横浜労災病院循環器科

*5 国立循環器病センター心臓血管内科

*6 旭川医科大学第一内科

*7 滋賀医科大学呼吸循環器内科学

I. はじめに

Brugada 症候群 (BrS) は右側胸部誘導の ST 上昇を呈する特発性心室細動の一群で, 10~30% の症例に心筋 Na⁺チャンネル α サブユニット (SCN5A) の変異が同定される¹⁾. SCN5A の遺伝子異常は, BrS のみならず, 3 型先天性 QT 延長症候群 (LQT3), 進行性心臓ブロック (PCCD, または Lenegre-Lev 病), 洞不全症候群, 家族性房室ブロック, 心房停止など, さまざまな不整脈症候群においても確認されている. これらの疾患は完全に独立したものではなく, 臨床的にもチャンネルの機能異常にもオーバーラップ

Genetics of Brugada syndrome and its related diseases

Naomasa Makita, Ichiro Watanabe, Naokata Sumitomo, Akihiko Nogami, Wataru Shimizu, Yuichiro Kawamura, Minoru Horie, Hiroyuki Tsutsui

が認められる類縁疾患で「Na⁺チャンネル病」と総称される。遺伝子変異が同定されたNa⁺チャンネルは培養細胞などに発現させ、パッチクランプ法などの電気生理学的手法を用いて機能解析することによって、Na⁺チャンネル病の分子病態が次第に明らかになってきた。しかし、同一家系内で同一の変異を有するキャリアが異なる臨床像を呈することがあるなど、臨床像と分子病態との間に乖離が見られることも少なくない。たとえば、SCN5A変異G1406Rはチャンネルとしては無機能であるが、家系内のキャリアにはBrugada型のST上昇を示すものとPCCD様の伝導障害を示すものが混在することが報告されている²⁾。このように、SCN5Aの臨床像は、変異チャンネルの機能によって一義的に決定付けられるのではなく、何らかの遺伝的な要因や環境因子による修飾を受けていると思われる。

II. SCN5A変異

筆者らはBrSおよび類縁疾患患者のSCN5A遺伝子解析を行い、有症候性BrS 40例中9例(22.5%)、無症候性BrS 30例中1例(3.3%)に変異を同定した。有症候群の変異陽性率は他の報告とほぼ同等であるが¹⁾、無症候群の陽性率ははるかに低い。この事実

は、BrSにSCN5A以外の遺伝子が関与していることを示唆するとともに、有症候性BrSと無症候性BrSが必ずしも同一の遺伝子背景を有するとは限らないことも示している。

有症候性BrSに認められた9つのSCN5A変異のうち、L212PとR367Hはともに心房停止合併例に認められたものである^{3), 4)}。L212Pチャンネルは著明な機能異常を有するが、父親はL212P変異キャリアであるにもかかわらず、心電図はほぼ正常であった。そこで、心房停止の病態への関与が報告されている心房特異的なギャップジャンクション、コネキシン40(Cx40)の遺伝子多型(SNP)を解析すると、発端者は父親からSCN5A変異L212Pを、母親からCx40のSNPを遺伝していることが判明した。Cx40のSNPは、心房停止の発症に関与する修飾遺伝子であることが示唆される³⁾。

有症候性BrSに同定された9個のSCN5A変異のうち、Q55X, L846R, c.5290G, D356N, R367Hはいずれも無機能であった。これらの変異キャリアは、理論的には心筋Na⁺電流が約半分に低下しhaploinsufficiency同様の臨床像を呈すると推測されるが(図1)、実際には個々の症例の臨床像は大きく異なっていた。L846RはNa⁺チャンネルのポア領域に

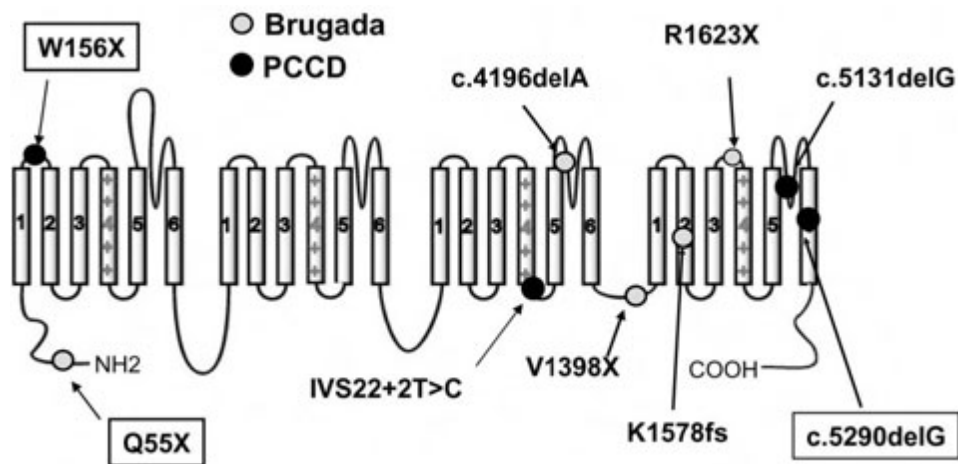


図1 停止コドンによる無機能変異

ナンセンス変異、塩基欠損、スプライシング異常などによって早期に停止コドンが入るため、完全長の蛋白ができず無機能となる。四角で囲んだ変異は筆者らの同定した新規変異。無機能のミスセンス変異は記載していない。

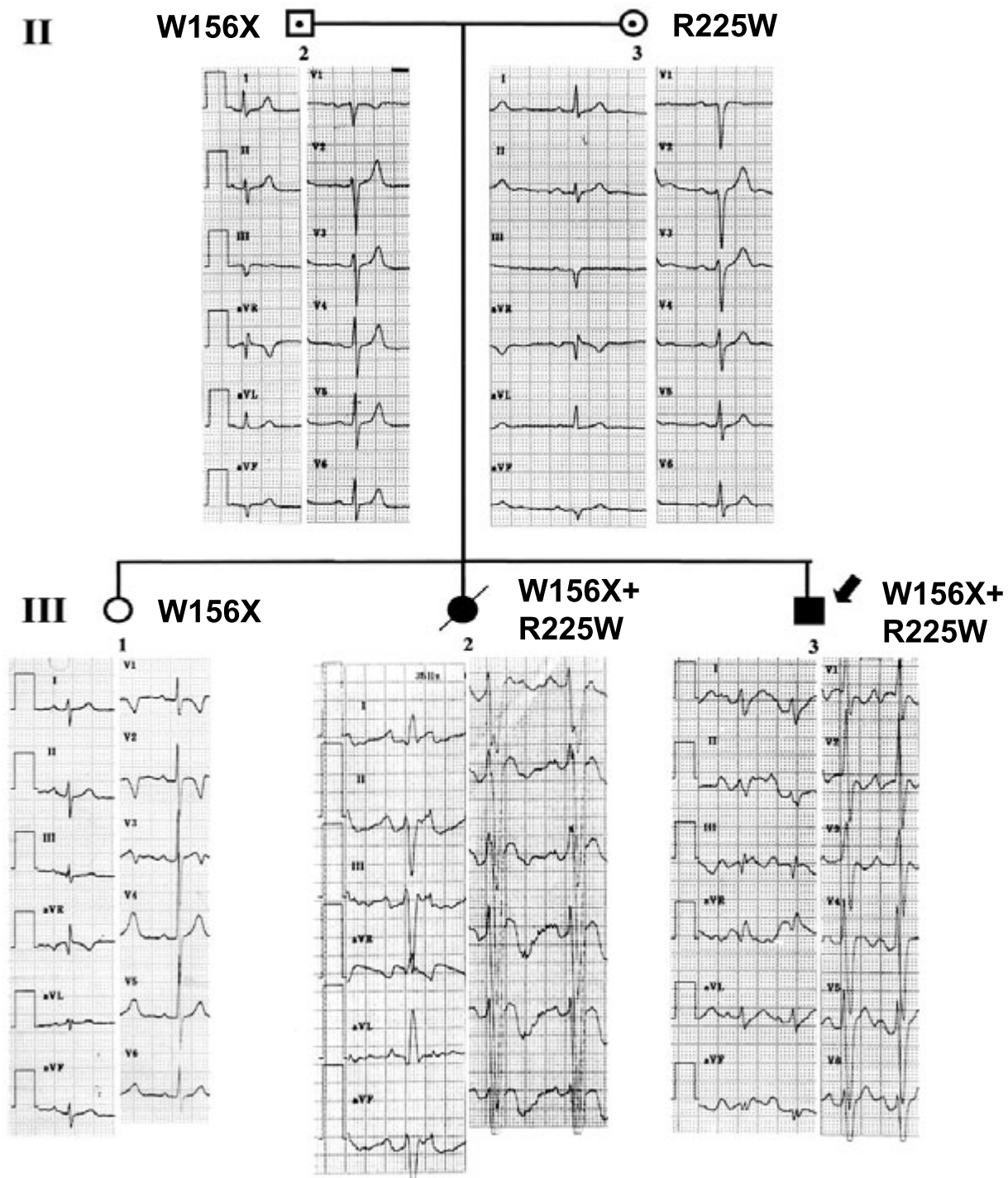


図2 W156XとR225Wによる複合変異⁵⁾

W156Xはナンセンス変異，R225Wは電流が90%低下するミスセンス変異である．死亡例Ⅲ-2と発端者Ⅲ-3は両方の変異を受け継いでおり，心筋症とPCCDの病態を示す．

父親(Ⅱ-2)と同じ遺伝型の子供(Ⅲ-1)は正常心電図である．

存在する変異で、変異キャリアのST上昇は糖負荷で増強し、ジソピラミドの投与によって心室細動発作が抑制されるという特徴を有していた。一方、c. 5290delGはNa⁺チャネルのC末端側に存在するフレームシフト変異で、患者は経年的に心室内伝導障害が増悪する典型的なPCCDの臨床像と同時に、痙攣・ミオパチーなどの神経症状や骨格筋障害なども示した。一方、Q55XはNa⁺チャネルのN末端に位置するナンセンス変異のため、重篤な臨床症状を呈することが推測される。しかし、患者は幼少時には典型的な神経調節性失神を示したのみであった。同じQ55Xキャリアである母と弟も、1度房室ブロックなど軽微な心電図異常しか示さなかった。Bezzinaらは、父親のW156Xという無機能ナンセン

ス変異と母親のR225Wという機能低下型のミスセンス変異が対立遺伝子として遺伝される複合変異 (compound heterozygosity) の家系を報告した⁵⁾ (図2)。父親とおなじW156Xのみを受け継いだ子供 (Ⅲ-1)は無症状であったが、両方のアレルを受け継いだ子供 (Ⅲ-2, Ⅲ-3)は重篤なPCCD様の臨床像を呈した。このように、無機能SCN5A変異という重篤な遺伝子異常が必ずしも重篤な臨床像を示すとは限らず、Na⁺チャネル病の臨床像は変異以外の要因による修飾を受けていることを示唆される。無機能変異が単独では明らかな臨床症状を呈さないという現象の機序は不明だが、一つの仮説として、nonsense-mediated mRNA decay (NMD) または mRNA surveillance ともよばれる機序があげられる⁶⁾。

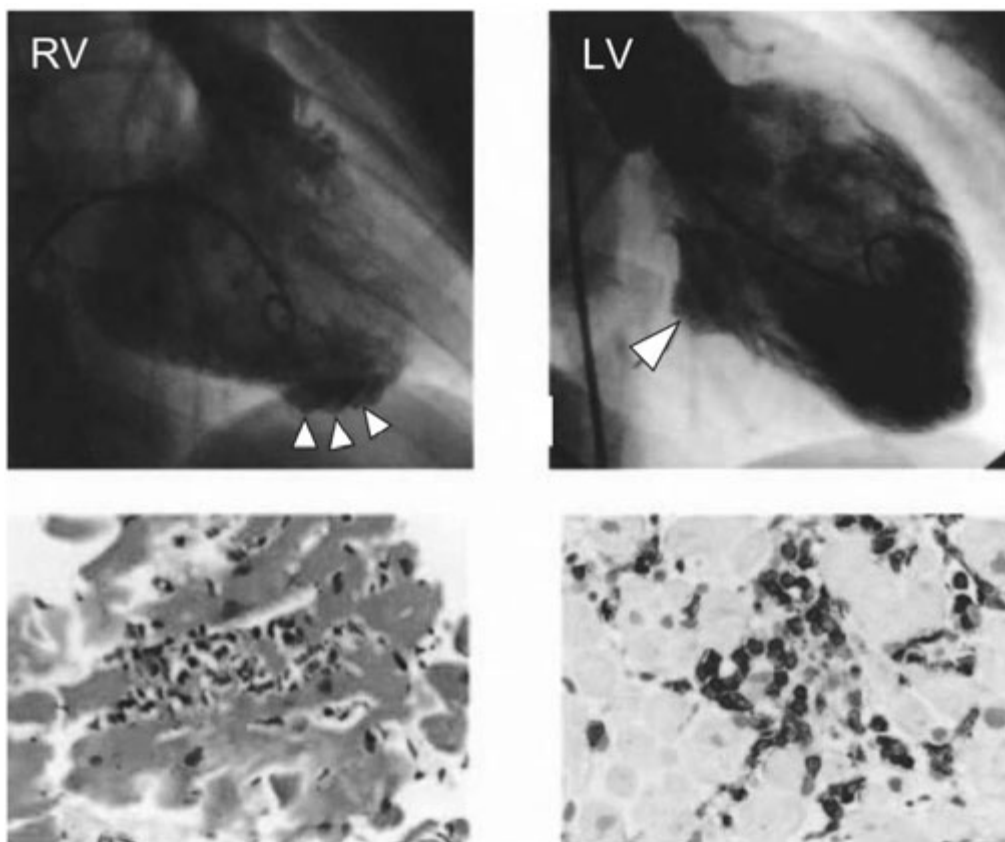


図3. BrSに認められた器質的心病変⁹⁾

上段：右室(RV)、左室(LV)造影で認められた微小心室瘤(三角)。

下段：BrSの心室筋生検標本に認められたリンパ球浸潤と心筋炎。HE染色(左側)、抗CD45抗体(右側)による免疫組織像。

転写の段階ではある程度の確率で誤って停止コドンが取り込まれるが、それが翻訳されると正常機能を阻害するおそれがある。NMDは停止コドンを取り込んだ異常RNAを特異的に認識し破壊する生体防御機構である。これまで報告されたBrSやPCCDのSCN5A変異の中には、早期に停止コドンを読み込まれるナンセンス変異やフレームシフト変異がいくつかあるが(図2), その一部はNMDによってRNAが破壊されるため、臨床的に顕性化しない可能性もある。

Ⅲ. Brugada症候群と器質的心病変

Brugada症候群は、器質的な心疾患をもたない特発性心室細動と定義される。しかし、BrSとその類縁疾患に器質的心病変が認められるとの報告がいくつかある。電子線CTで右室の形態異常を調べると、正常人では23例のうち2例にしか異常が見られないのに対して、BrSでは26例中21例に(右室流出路17例, 右室下壁4例)異常を認めた⁷⁾。また、前述したSCN5Aの複合変異家系の剖検例(図2, Ⅲ-2)では、心筋細胞壊死などの心筋症病変と刺激伝導系の線維化などのPCCD病変が見られた⁵⁾。Scn5aのヘテロノックアウトマウスでも同様に、加齢とともに伝導障害と心筋線維化が進行するという典型的なPCCDの病態を認めた⁸⁾。さらに最近、BrS患者18人に両心室生検による病理組織学検査とウイルスゲノム検査を行ったところ、非侵襲的検査では同定できなかった心筋炎や心筋症様の器質的病変が見られた(図3)。またSCN5A変異陽性例4例には心筋症様の病変が認められた⁹⁾。

以上の報告から、BrSとその類縁疾患の病態はSCN5Aなどのイオンチャネルの電気生理学的な機能異常によってだけ説明できるのではなく、不顕性的心筋炎や心筋症病変が基盤にある可能性や、重篤なSCN5A変異自体が器質的病変をもたらす可能性も考慮すべきと思われる。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H : Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. Circulation. 2001 ; 104 : 3081 ~ 3086
- 3) Makita N, Sasaki K, Groenewegen WA, Yokota T, Yokoshiki H, Murakami T, Tsutsui H : Congenital atrial standstill associated with coinheritance of a novel SCN5A mutation and connexin 40 polymorphisms. Heart Rhythm. 2005 ; 2 : 1128 ~ 1134
- 4) 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
- 5) Bezzina CR, Rook MB, Groenewegen WA, Herfst LJ, van der Wal AC, Lam J, Jongsma HJ, Wilde AA, Mannens MM : Compound heterozygosity for mutations (W156X and R225W) in SCN5A associated with severe cardiac conduction disturbances and degenerative changes in the conduction system. Circ Res. 2003 ; 92 : 159 ~ 168
- 6) Maquat LE : Nonsense-mediated mRNA decay : splicing, translation and mRNP dynamics. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004 ; 5 : 89 ~ 99
- 7) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S, Hamada S, Takamiya M : Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. Eur Heart J. 2001 ; 22 : 1032 ~ 1041
- 8) Royer A, et al. Mouse model of SCN5A-linked hereditary Lenegre's disease. Age-related conduction slowing and myocardial fibrosis. Circulation. 2005 ; 111 : 1738 ~ 1746
- 9) Frustaci A, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation. 2005 ; 112 : 3680 ~ 3687

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 登録症例における Brugada 症候群女性症例の臨床的特徴

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

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 216 例の Brugada 症候群症例の臨床的特徴について解析し、女性症例と男性症例との比較、女性症例のうち有症候症例と無症候症例の比較検討を行った。女性症例 (14 例) は全体の 6.5 % で、男性症例 (202 例) と比べ電気生理検査 (EPS) での心室細動 (VF) 誘発例が有意に少なく、突然死の家族歴が多い傾向を認めた。女性症例のうち、有症候症例 (心停止既往例: 0 例, 失神既往例: 3 例) と無症候症例 (11 例) の比較検討では、失神既往例で突然死の家族歴, EPS での VF 誘発例, 薬物負荷陽性例がむしろ少ない傾向を認めた。女性例が少ないものの、Brugada 症候群は男女間で臨床的特徴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⁾ 様々な知見が得られ、臨床的特徴に関しても明らかにされてきている^{2)~5)}。性別では男性症例が有意に多い

Keywords

- Brugada 症候群
- 女性症例
- 臨床的特徴

*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/厚生労働省労働保険審査会

ことが報告されているが、臨床的特徴の性差、女性症例の臨床的特徴については十分な検討がなされていない。今回我々は特発性心室細動研究会 (J-IVFS) にご登録いただいた Brugada 症候群症例を対象に臨床的特徴について解析し、女性症例と男性症例、さらには、女性症例のうち有症候症例と無症候症例の比較検討を行った。

II. 対 象

対象は 2000 年 2 月から 2006 年 2 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 V₁₋₃ 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 216 例 (男性 202 例, 女性 14 例, 平均年齢 53 ± 14 歳) である。

表1 失神既往女性例

症例	年齢	家族歴	ECG type	Afの既往	SAECG	Vfの誘発	薬物負荷	ICD
1	61	(-)	Type 2	(-)		(-)		(-)
2	38	(-)	Type 1	(-)	陽性	(-)	Procainamide Type 2 --> 2	(+)
3	46	(-)	Type 2	(+)	陽性	(+)	Pilsicainide Type 2 --> 2	(+)

ECG typeはWildeらの分類に基づく。

Ⅲ. 方 法

年齢、症候(心停止、心室細動(VF)、原因不明の失神)、突然死の家族歴、Wildeら⁶⁾の分類に基づくtype 1心電図、心房細動の既往(AF)、加算平均心電図(SAECG)の陽性率、電気生理検査(EPS)でのVFの誘発性、薬物負荷試験での陽性(Wildeら⁶⁾の分類に基づくtype 1心電図への変化)率について検討し、女性症例と男性症例との比較、女性症例のうち有症候症例と無症候症例の比較を行った。

Ⅳ. 結 果

1. 女性症例の臨床的特徴(表1, 2)

女性症例は216例中14例(6.5%, 平均年齢56±8歳)と少なく、内訳は有症候症例3例(心停止既往例:0例, 失神既往例:3例)、無症候症例11例であった。

2. 女性症例と男性症例の比較(表3)

男性症例に比べ女性症例では、有症候症例、EPSでのVFの誘発例が有意に少なく、突然死の家族歴を有する症例が多い傾向を認めた。

3. 女性症例の有症候症例と無症候症例の比較(表4)

有症候症例(失神既往例)と無症候症例を比較検討した場合、失神既往例で、突然死の家族歴、EPSでのVF誘発例、薬物負荷陽性例が少ない傾向を認めた。

Ⅴ. 考 察

今回、216例のBrugada症候群症例の臨床的特徴について特に女性症例に着目し、女性症例と男性症例、さらには、女性症例のうち有症候症例と無症候症例の比較検討を行った。その結果、女性症例は全体の6.5%で、女性症例では男性症例に比べ有症候症例、EPSでのVFの誘発例が有意に少なく、突然死の家族歴を有する症例が多い傾向を認めた。

Brugada症候群における女性症例の頻度は、欧米の報告^{2)~5)}では24~28%と報告されているが、今回の検討では6.5%であり、これらの報告と比べかなり女性症例が少ないことが明らかとなった。この相違の原因の一つとして、突然死あるいは症候性Brugada症候群の家族歴をもつ症例の比率が欧米と日本の登録症例で異なることが考えられる。日本では検診などで偶然発見される孤発例が多く、本研究でも突然死あるいは症候性Brugada症候群の家族歴

表2 無症候女性例

症例	年齢	家族歴	ECG type	Afの既往	SAECG	Vfの誘発	薬物負荷	ICD
1	58	Brugada	Type 2	(-)	陰性	(-)	Type 2 --> 1	(-)
2	56	(-)	Type 1	(-)				(-)
3	62	(-)	Type 1	(-)	陰性	(+)		(+)
4	57	突然死	Type 1	(-)				(-)
5	56	(-)	Type 1	(-)		(+)		(+)
6	52	(-)	Type 1	(-)	陽性			(-)
7	57	突然死	Type 2	(+)	陽性	(+)	Type 2 --> 1	(+)
8	60	(-)	Type 2	(-)	陰性			(-)
9	73	(-)	Type 2	(-)	陰性	(-)		(-)
10	55	突然死	Type 2	(-)	陽性	(+)	Type 2 --> 1	(+)
11	56	(-)	Type 2	(-)	陽性	(-)		(-)

表3 男性 v.s. 女性

	年齢	有症候	家族歴	Type 1 ECG	Afの既往	SAECG 陽性	Vfの誘発	薬物負荷 Type 2-->1
男性 (N=202)	52±14	101/202 (50%)	24/202 (12%)	128/202 (63%)	39/202 (19%)	83/127 (65%)	139/162 (86%)	35/97 (36%)
女性 (N=14)	56±8	3/14 (21%)	4/14 (29%)	6/14 (43%)	2/14 (14%)	6/10 (60%)	6/10 (60%)	3/5 (60%)
<i>P value</i>	<i>n.s</i>	<i><0.05</i>	<i>0.07</i>	<i>n.s</i>	<i>n.s</i>	<i>n.s</i>	<i><0.05</i>	<i>n.s</i>

をもつ症例は13%と欧米の報告(22~55%)²⁾⁻⁵⁾に比べきわめて少ない。突然死の家族歴を有する症例を多く含む対象は、特に予後に関する結果に影響を与える可能性があり、臨床的特徴を検討するためには、本研究のようにこれらの偏りの少ない対象がより適

切であると考えられる。

Brugada症候群の女性症例に着目し、その臨床的特徴を検討した報告は、我々の知る限りにおいて存在しない。本研究では女性症例は14例にすぎないが、男性症例との比較において、有症候症例およびEPS

表4 失神既往例 v.s. 無症候症例

	年齢	家族歴	Type 1 ECG	Afの既往	SAECG 陽性	Vfの誘発	薬物負荷 Type 2-->1	ICD
失神 (N=3)	48 ± 12	0/3 (0%)	1/3 (33%)	1/3 (33%)	2/2 (100%)	1/3 (33%)	0/2 (0%)	2/3 (67%)
無症候 (N=11)	58 ± 6	4/11 (36%)	5/11 (45%)	1/11 (9%)	4/8 (50%)	5/7 (71%)	3/3 (100%)	4/11 (36%)

でVFが誘発される症例が有意に少なく，男女間で臨床的特徴が異なることが明らかとなった．有症候症例およびEPSでVFが誘発される症例は予後が不良であるとする報告^{3), 4)}も多く，女性症例と男性症例において予後が異なる可能性も考えられる．今後心事故発生率の性差に関する前向き研究が必要である．

本研究では，さらに女性症例のなかで有症候症例と無症候症例の比較検討を行った．有症候症例(失神既往例)において，突然死の家族歴，EPSでのVF誘発例，薬物負荷陽性例はむしろ少ない傾向を認めたが，症例数が少なくこれらの結果の意義については不明である．今後さらに多くの症例を集積し，Brugada症候群女性症例のリスク評価に重要な指標を明らかにしたい．

〔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) 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) Eckardt L, Probst V, Smits JPP, 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
 6) 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

J-IVFS 登録症例の検討. Brugada 型心電図の薬剤負荷試験—臨床症状, 心事故発生との関連—

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

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

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) に登録されたブルガダ症候群 216 例のうち, プルジカイニド静注による I 群薬負荷試験が施行された 89 例 (年齢 51.2 ± 15.2 歳, 男性 87 例, 有症候性 44 例) の試験結果と臨床症状, 心事故発生との関連を調査した. プルジカイニド負荷試験陽性の判定は type 1 心電図への変化をヨーロッパ心臓病学会 (ESC) 基準, type 1 心電図への変化または J 波高のさらなる上昇 ≥ 2 mm を J-IVFS 基準とした. J-IVFS 基準は ESC 基準より多くの有症候性例を検出し, 心事故発生例も多く検出する傾向にあった. 有症候性例をより多く検出する J-IVFS 基準の方がブルガダ症候群の心電図診断を補助する I 群薬負荷試験の判定に適していると考えられる. また, I 群薬負荷試験を行い type 1 心電図への変化を認めない場合でも, J 波高がさらに ≥ 0.2 mV 上昇し, 有症候性であるブルガダ型心電図症例は慎重な経過観察が必要である.

Keywords ● Brugada 症候群
● 薬剤負荷試験

*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 大阪市立大学大学院医学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病態
医学

*5 厚生労働省労働保険審査会

I. はじめに

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) では, ヨーロッパ心臓病学会 (ESC) の心電図タイプ分類¹⁾に関わらず, ブルガダ症候群が疑われ coved 型または saddle-back 型 ST 形状を認める症例のデータ集積を継続している. また, I 群薬負荷試験については J 波高のさらなる上昇 ≥ 0.2 mV も陽性所見としている.

本研究では J-IVFS 登録データから I 群薬負荷試験を施行した症例の判定結果と臨床症状, 心事故発生

J-IVFS registry data investigation. Pharmacological challenge test in patients with Brugada syndrome -Relative to clinical presentation and cardiac events-

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

との関連を調査し、I群薬負荷試験の意義について検討した。

II. 方 法

J-IVFSに登録されたブルガダ症候群216例のうち、ピルジカイニド静注によるI群薬負荷試験が施行された89症例を対象とした。その他のI群薬による負荷試験例、右脚ブロック、心房細動症例は今回の検討から除外した。平均年齢は 51.2 ± 15.2 歳、87例(97.8%)が男性であった。有症候性は44例(49.4%)、無症候性は45例(50.6%)であった。有症候性例は27例に失神、17例に心室細動または心臓突然停止の既往があった。ピルジカイニドの平均静注量は 50.4 ± 13.0 mgだった。ピルジカイニド静注前後の心電図指標として、 V_2 誘導のST形状、J波高、r-J間隔、r-T top間隔、r-T end間隔、T top波高を計測した²⁾。その際、患者背景を知らされていない3名の循環器専門医が計測を行い、その平均値を計測値とした。ST形状は2名以上の結果が一致したものを採用した。ST形状はcoved型、saddle-back型に分類し、それら以外の異常はundecided型とした。ピルジカイニド負荷試験陽性の判定はtype 1への変化をESC基準、type 1への変化またはJ波高のさらなる上昇 ≥ 2 mmをJ-IVFS基準とした。ピルジカイニド負荷試験結果と臨床症状の関連を後向きに、心事故発生との関連を前向きに検討した。心事故は心室細動の出現、または心臓突然死と定義し、1年ご

との経過追跡フォームで発生の有無を確認した。心事故発生日の正確な情報収集が完了していないため、本研究では生存分析は行っていない。経過追跡フォームは53例(59.6%)が回収され、平均観察期間 33.5 ± 12.3 ヵ月の間に13例に心事故発生を認めた(心室細動12例、心臓突然死1例)。心事故発生を認めた全例が有症候性例であった。

III. 結 果

1. 有症候性例、無症候性例の患者背景の比較

有症候性群は無症候性群より有意に若かったが(48.0 ± 15.5 歳 vs 54.8 ± 14.2 歳, $p < 0.05$)、性別(男性比率98% vs 97%)、心臓突然死の家族歴(22.7% vs 13.3%)、電気生理検査(EPS)による心室細動の誘発性(79.4% vs 76.9%)に有意差はなかった。自然発生のtype 1心電図は有症候性例で23例(52.3%)、無症候性例で19例(42.2%)に認めたが、両群間で有意差はなかった。

2. 心電図計測指標の変化

ピルジカイニド負荷後にJ波高は有意に増加し、Ttop波高は有意に減少した。r-J間隔、r-Ttop間隔、r-T end間隔は有意に延長し、これらを先行RR間隔で補正した値についても同様であった(表1)。

負荷前のJ波高は無症候性例が有症候性例より有意に高値であった(表2)。有症候性例、無症候性例の間で負荷後の計測指標に有意差を認めず(表3)、負荷前後の変動値にも有意差はなかった(表4)。

表1 ピルジカイニド負荷前後の心電図計測指標

	前	後	p値
J波高 (mV)	0.31 ± 0.19	0.55 ± 0.32	<0.0001
Ttop 波高 (mV)	0.41 ± 0.31	0.29 ± 0.43	<0.001
r-J間隔 (sec)	0.107 ± 0.015	0.130 ± 0.022	<0.0001
r-J間隔/RR ^{1/2}	0.115 ± 0.019	0.140 ± 0.027	<0.001
r-Ttop間隔 (sec)	0.289 ± 0.037	0.311 ± 0.050	<0.001
r-Ttop/RR ^{1/2}	0.308 ± 0.032	0.335 ± 0.068	<0.001
r-Tend間隔 (sec)	0.387 ± 0.040	0.413 ± 0.050	<0.0001

表2 ピルジカイニド負荷前の有症候性例，無症候性例の心電図計測指標

負荷前	有症候性例	無症候性例	p値
J波高 (mV)	0.25 ± 0.10	0.36 ± 0.23	< 0.01
T top 波高 (mV)	0.43 ± 0.05	0.40 ± 0.32	n.s.
r-J 間隔 (sec)	0.109 ± 0.016	0.105 ± 0.014	n.s.
r-J 間隔/RR ^{1/2}	0.117 ± 0.020	0.113 ± 0.018	n.s.
r-T top 間隔 (sec)	0.290 ± 0.040	0.288 ± 0.035	n.s.
r-T top 間隔/RR ^{1/2}	0.309 ± 0.036	0.306 ± 0.028	n.s.
r-T end 間隔 (sec)	0.390 ± 0.040	0.385 ± 0.041	n.s.
r-T end 間隔/RR ^{1/2}	0.416 ± 0.036	0.410 ± 0.033	n.s.

表3 ピルジカイニド負荷後の有症候性例，無症候性例の心電図計測指標

負荷後	有症候性例	無症候性例	p値
J波高 (mV)	0.50 ± 0.25	0.61 ± 0.36	n.s.
T top 波高 (mV)	0.28 ± 0.42	0.31 ± 0.44	n.s.
r-J 間隔 (sec)	0.134 ± 0.024	0.126 ± 0.018	n.s.
r-J 間隔/RR ^{1/2}	0.144 ± 0.030	0.136 ± 0.023	n.s.
r-T top 間隔 (sec)	0.315 ± 0.052	0.301 ± 0.048	n.s.
r-T top 間隔/RR ^{1/2}	0.343 ± 0.057	0.327 ± 0.077	n.s.
r-T end 間隔 (sec)	0.419 ± 0.052	0.407 ± 0.047	n.s.
r-T end 間隔/RR ^{1/2}	0.457 ± 0.056	0.447 ± 0.051	n.s.

表4 ピルジカイニド負荷前後の計測指標の変動値

	有症候性例	無症候性例	p値
Δ J波高 (mV)	0.25 ± 0.24	0.24 ± 0.23	n.s.
Δ T top 波高 (mV)	- 0.19 ± 0.40	- 0.13 ± 0.35	n.s.
Δ r-J1 間隔 (sec)	0.025 ± 0.021	0.022 ± 0.017	n.s.
Δ r-T top 間隔 (sec)	0.025 ± 0.051	0.020 ± 0.053	n.s.
Δ r-T end 間隔 (sec)	0.030 ± 0.046	0.023 ± 0.049	n.s.

3. ピルジカイニド負荷試験の判定結果

ESC基準陽性が37例，陰性が52例，J-IVFS基準陽性が58例，陰性が31例であった。ESC基準陽性例の負荷後のST形状は当然全例がcoved型であり，J波高は0.38 ± 0.25 mV増加した。J-IVFS基準陽性例の負荷後のST形状はcoved型37例，saddle-back

型19例，undecided型2例であり，J波高はそれぞれ0.38 ± 0.25mV，0.33 ± 0.15mV，0.24 ± 0.01mV増加したが，3群間のJ波高増加に有意差は認めなかった。

4. ピルジカイニド負荷試験と臨床症状の関連

ESC基準陽性の37例は17例が有症候性，20例が無症候性であり，ESC基準陰性の52例は27例が有

表5 ESC基準, J-IVFS基準の判定結果と臨床症状

	有症候性	無症候性		
ESC陽性	17	20	37	感度 38.6%
ESC陰性	27	25	52	特異度 55.6%
	44	45	89	陽性的中率 45.9%
				陰性的中率 48.1%

	有症候性	無症候性		
JIVF-S陽性	27	31	58	感度 61.4%
JIVF-S陰性	17	14	31	特異度 31.1%
	44	45	89	陽性的中率 46.6%
				陰性的中率 45.2%

表6 ESC基準, J-IVFS基準の判定結果と心事故の発生

	心事故あり	心事故なし		
ESC陽性	4	20	24	感度 30.8%
ESC陰性	9	20	29	特異度 50.0%
	13	40	53	陽性的中率 16.7%
				陰性的中率 69.0%

	心事故あり	心事故なし		
JIVF-S陽性	7	29	36	感度 53.8%
JIVF-S陰性	6	11	17	特異度 27.5%
	13	40	53	陽性的中率 19.4%
				陰性的中率 64.7%

症候性, 25例が無症候性であった。J-IVFS基準陽性の58例は27例が有症候性, 31例が無症候性であり, J-IVFS基準陰性の31例は17例が有症候性, 14例が無症候性であった(表5)。

ESC基準は有症候性例の検出に対して感度38.6%, 特異度55.6%, 陽性的中率45.9%, 陰性的中率48.1%, J-IVFS基準は有症候性例の検出に対して感度は61.4%, 特異度31.1%, 陽性的中率46.6%, 陰性的中率45.2%であった。有症候性例の検出率はJ-IVFS基準がESC基準より有意に高かった($p < 0.05$)。

5. ピルジカイニド負荷試験と心事故発生の関連
経過観察フォームにより心事故の有無が確認でき

た53例中, ESC基準陽性の24例中4例(16.7%), およびESC基準陰性の29例中9例(31.0%)で心事故を認めた。一方, J-IVFS基準陽性の36例中7例(19.4%)およびJ-IVFS基準陰性の17例中6例(35.3%)で心事故を認めた(表6)。

ESC基準は心事故発生に対して感度30.8%, 特異度50.0%, 陽性的中率16.7%, 陰性的中率69.0%であり, J-IVFS基準は心事故発生に対して感度53.8%, 特異度27.5%, 陽性的中率19.4%, 陰性的中率64.7%であった。心事故発生の検出率はJ-IVFS基準がESC基準より高い傾向にあったが, 有意差は認めなかった。

IV. 考 察

ESCのコンセンサスレポート³⁾, Brugadaら⁴⁾は type 2, 3心電図を認める症例にはI群薬負荷試験を行い, type 1心電図への変化, つまり本研究におけるESC基準陽性の場合のみをブルガダ症候群の診断根拠の一つとしている. しかし, I群薬投与によるどのような心電図変化を陽性所見とすることが適当であるかを系統立って検証した報告はないのが現状である. 欧米では本邦よりも無症候性, 孤発生の type 2, 3心電図を偶発的に見かける頻度が少ないようであり, そのため type 1心電図のみに焦点を当てた報告が多いのではないかと推察される. 本研究ではピルジカイニド静注による type 1心電図への変化のみならず, J波高のさらなる上昇 $\geq 0.2\text{mV}$ を認めた場合も陽性とするJ-IVFS基準を定義し, ESC基準との比較検討を行った.

まず, ピルジカイニド負荷試験が有症候例をどれだけ検出するかを検討したが, ESC基準は感度は低いの特異度が高く, J-IVFS基準は感度は高いの特異度が低く, 陽性的中率, 陰性的中率は両基準でほぼ同程度であった. 続いてピルジカイニド負荷試験が経過観察中の心事故発生例をどれだけ検出するかを検討したが, やはりESC基準は感度は低いの特異度が高く, J-IVFS基準は感度は高いの特異度が低く, 陽性的中率, 陰性的中率は両基準でほぼ同程度であった. これらの検討から, J-IVFS基準はESC基準より多くの有症候性例を検出し, 心事故発生例も多く検出する傾向にあった. 明らかになった. 本研究の心事故発生例は全例が有症候性であり, 本邦の循環器病委託研究の報告⁵⁾においても有症候性例は無症候性例よりも心事故発生が多いことから, 有症候性例をより多く検出するJ-IVFS基準の方がブルガダ症候群の心電図診断を補助するI群薬負荷試験の判定には適していると考えられる.

一般的にI群薬負荷試験はブルガダ症候群の重症度や予後を予測するものではないと考えられているが⁶⁾, それらの報告においても経過観察期間が比較

的短く, 予後を判定するのに十分な心事故発生を認めていなかった可能性がある. 今後もブルガダ型心電図症例の経過観察データを蓄積し, その長期予後からI群薬負荷試験の臨床的意義を改めて検証する必要があると考えられる. また, ブルガダ症候群の中にはI群薬に対して異なった反応を示す亜型が存在する可能性もあり, 今後の研究の進展が待たれる.

V. ま と め

J-IVFS基準はブルガダ症候群の心電図診断を補助するI群薬負荷試験の判定に際してESC基準より適していると考えられる. I群薬負荷試験で type 1心電図への変化を認めない症例でも, J波高がさらに $\geq 0.2\text{mV}$ 上昇し, 有症候性である場合には慎重な経過観察が必要と考える.

〔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 (19) : 2514 ~ 2519
- 2) 高木雅彦, 相原直彦, 横山泰廣, 青沼和隆, 平岡昌和 : Brugada症候群症例の安静時12誘導心電図解析 : 有症候性例と無症候性例の比較検討(特発性心室細動研究会登録症例解析中間報告). *心電図*, 2004 : 24 (Supplement 4) ; 12 ~ 22
- 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 : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005 ; 111 (5) : 659 ~ 670
- 4) Brugada P, Brugada R, Brugada J : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?. *Circulation*. 2005 ; 112 : 279 ~ 292
- 5) 鎌倉史郎 : Brugada症候群の予後—我が国の登録調査より—, 不整脈2005. 杉本恒明, ほか編, メディカルビュー社, 大阪. 2005 : 166 ~ 176
- 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

徐脈頻脈症候群を伴う女性 Brugada 症候群の 1 例

鈴木 剛* 中里祐二* 西澤寛人* 土屋洋人*
佐々木玲聡* 中里 馨* 安田正之* 戸叶隆司*
代田浩之*

症例は 49 歳女性。繰り返す失神発作のため当科を受診。来院時の心電図は心房粗動で左軸偏位・不完全右脚ブロックを呈していた。電気生理検査時、心房粗動停止後に洞結節回復時間の延長を認めたため洞機能不全と診断した。また HV 時間も 75 msec と延長しており、DDD ペースメーカーを植込んだ。8 カ月後、失神発作再発のため来院時に V₁～V₃ 誘導で ST 上昇を示し、心室細動を認めたため、Brugada 症候群と診断した。植込み型除細動器植込み後、36 カ月間経過したが再発作はない。本例は失神発作を伴う洞不全症候群のため、ペースメーカー治療がなされたが、その後再度心室細動による失神発作を認め、Brugada 症候群と診断されたまれな 1 女性例である。

I. はじめに

1992 年に Brugada らは器質的心疾患がないにもかかわらず、右脚ブロック様波形と右側前胸部誘導 (V₁～V₃ 誘導) での ST 上昇を呈し、心室細動を生じる患者群を報告した¹⁾。近年、Brugada 症候群のなかに心房細動・粗動などの心房性不整脈の合併や心房受攻期の亢進が報告され²⁾、また洞機能不全を伴

う例も散見されることから、心室筋のみならず洞結節や心房筋においてもなんらかの不整脈基質が存在する可能性が指摘されている。過去の報告では Brugada 症候群の多くは男性例であり、女性例は比較的まれである。今回、当施設において心房粗動および洞機能不全を伴う Brugada 症候群の 1 女性例を経験したので報告する。

II. 症 例

49 歳女性。主訴は失神発作。特記すべき既往歴はなかったが、家族歴として弟が 30 歳時に突然死している (詳細不明)。48 歳時に失神発作を繰り返すようになり、精査目的で当科を受診した。その際の心電

Keywords

- 洞不全症候群
- Brugada 症候群
- 心房粗動

* 順天堂大学医学部循環器内科
(〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1)

A female case of Brugada syndrome with bradycardia-tachycardia syndrome

Takeshi Suzuki, Yuji Nakazato, Hiroto Nishizawa, Hiroto Tsuchiya, Akitoshi Sasaki, Kaoru Nakazato, Masayuki Yasuda, Takashi Tokano, Hiroyuki Daida

初診時 心電図 (2002年 7月20日)

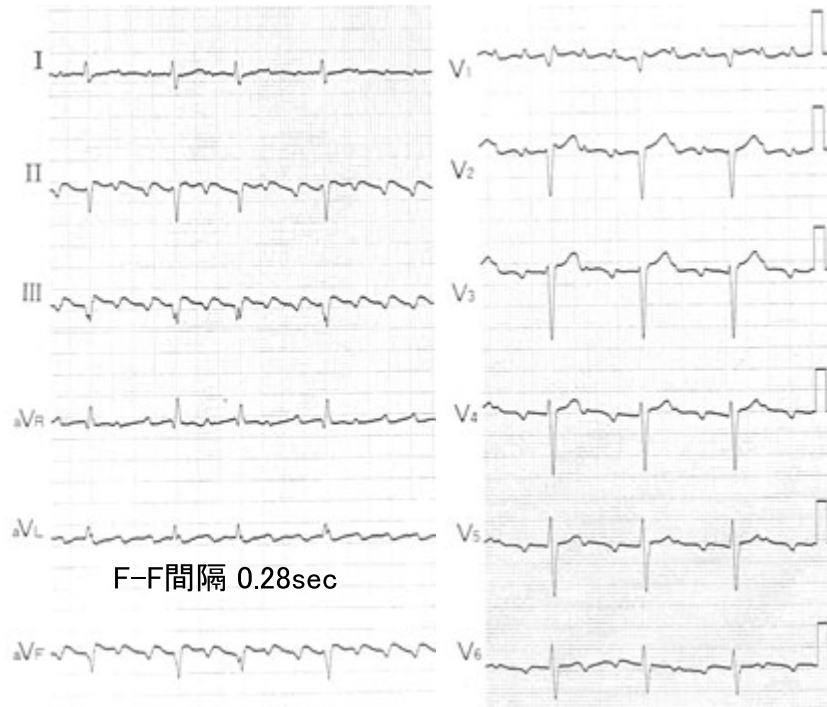


図1 外来初診時の心電図

基本調律は心房粗動(粗動波間隔0.28秒)で、QRS軸は左軸偏位、不完全右脚ブロックを呈する。

図は房室伝導比2:1~4:1の心房粗動を呈し(図1)、また心エコー検査で左室駆出率30%と心機能の低下を認めたため、精査目的で入院となった。入院時身体所見は、身長166 cm、体重55 kg、血圧104/68 mmHg、脈拍約60/分(不整)、異常心音および肺雑音は聴取されず、肝腫大や下肢の浮腫は認められなかった。また、血算・血清生化学検査・血清電解質検査にも異常を認めなかった。入院後のモニター心電図では心房粗動が持続し、一過性に1:1房室伝導を呈したが、そのほかに失神の原因となるような不整脈は認められず、また頭部CTやMRI、脳波検査でも明らかな異常所見を認めなかった。次に、刺激伝導系の評価と心室性不整脈の誘発性をみるために電気生理検査を施行した。粗動周期長280 msecの心房粗動に対し、周期長260 msecの右房中隔ペーシングを加えることにより除粗動しえたが、その後、41/分の房室接合部調律を伴う洞停止が持続した。硫酸アトロピン1.0 mg静注後に洞調律

へ移行したが、洞結節回復時間は5秒以上の延長を示し、またHV時間75 msecと延長を認めた。心房期外刺激法では、房室結節の有効不応期は正常範囲内で、心房受攻性の亢進はみられなかった。心室ペーシングでは、右室心尖部、流出路から200/分までの漸増ペーシング、さらに基本刺激周期長600および400 msecにおける2連までの期外刺激(最短連結期200 msecまで)を施行したが、心室性不整脈は誘発されなかった。これらの所見から、失神発作の原因として洞機能不全による徐脈が考えられ、His束以下の房室伝導障害も認めたためDDD型のペースメーカー植込みを施行した。退院後はジゴキシン0.25 mg、テモカプリル2 mg、アスピリン100 mg/日を内服し、順調に外来通院中であった。左室駆出率も68%まで改善したことから、心機能低下は心房粗動による頻拍の持続が原因と考えられた。以後経過良好であったが、ペースメーカー植込み術8ヵ月後の深夜、尿失禁を伴う失神発作を繰り返したため

2003年 2月25日

4月5日 (救急外来受診時)

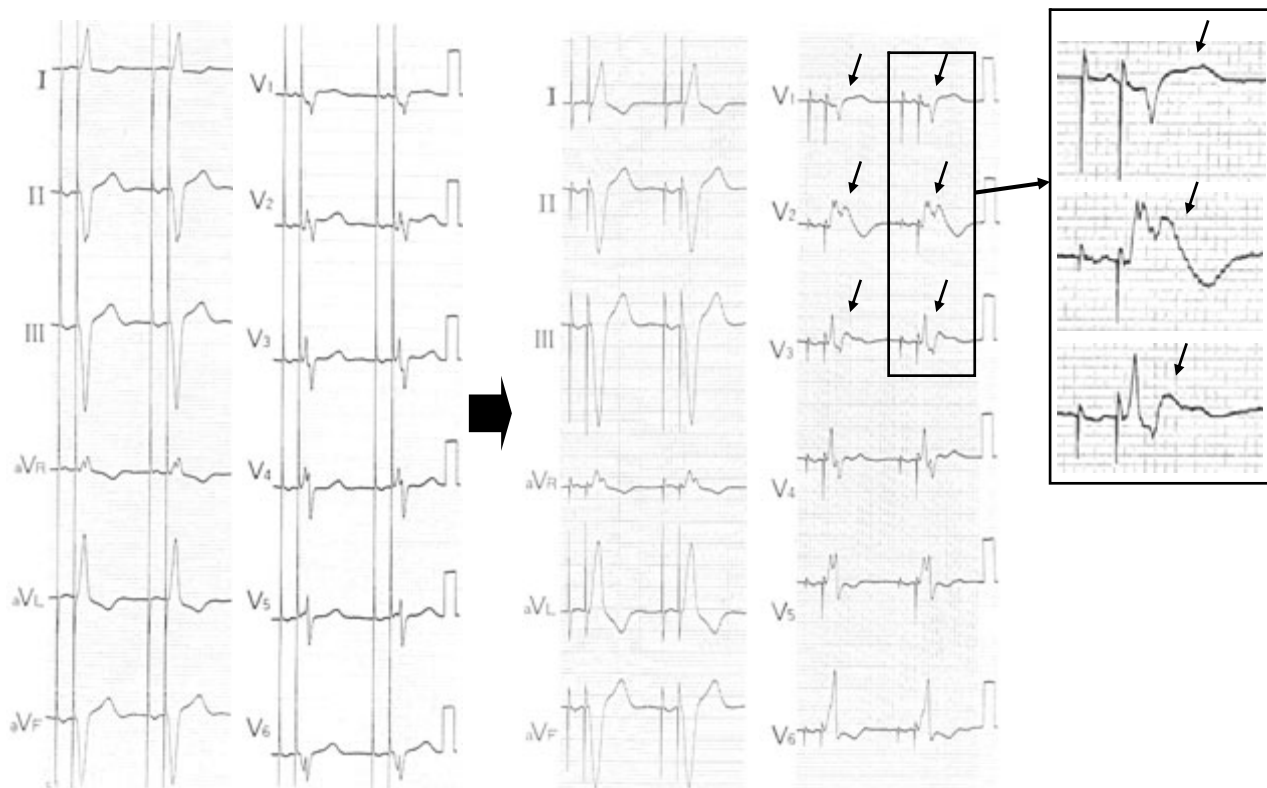


図2 定期外来受診時の心電図(左)と救急外来受診時の心電図(右)

左: 60/分のDDDペースングリズムで, QRS幅はペースングおよび自己QRS幅の融合収縮である。

右: 同様のリズムであるが, V₁~V₃誘導でsaddle-back型ST上昇を呈する。

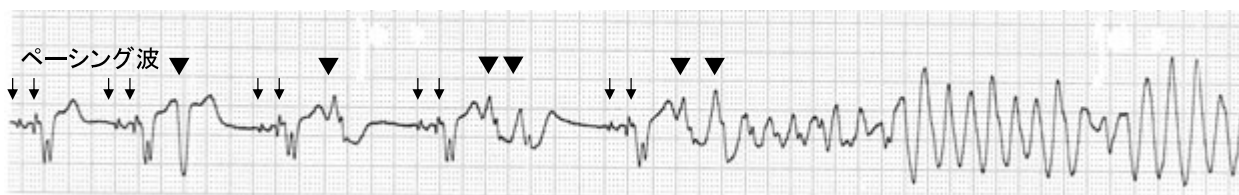
救急外来を受診した。その際、60/分の心房・心室同期ペースングリズムであったが、直前の外来受診時の心電図(図2左)に比し、V₁~V₃誘導で著明なST上昇を認めた(図2右)。その後医師と会話中に突然意識消失。モニター心電図は心室性期外収縮を契機として心室細動へ移行(図3上)したため直ちに200Jで直流通電を施行したところペースングリズムへ復した。ST変化の推移をみるためにペースング拍数80/分のAAIペースングに変更した際の心電図ではST上昇はsaddle-back型で、1肋間上の誘導でより顕著であったが、イソプロテレノール0.01 μg/kg/分の点滴静注により改善がみられた(図3下)。ST上昇は約5日間の経過で軽快し、STの再上昇および心室細動はみられなかった。冠状動脈造影検査では有意狭窄を認めず、左室心尖部後側壁からの心

筋生検標本では心筋細胞の脱落や線維化など心筋疾患を示唆する所見は明らかでなかったが、加算平均心電図ではlate potential陽性であった。これらの結果からBrugada症候群の心室細動発作と考え、除細動器植込み術を施行した。左側ペースメーカーの心房・心室リードおよびジェネレーター本体を除去後、対側から植込み型除細動器(Medtronic社製, GEM II DR7273)植込みを施行した。以後36ヵ月間経過したが再発作は認めていない。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群は心電図上特徴的なST上昇を呈し、心室細動発作をきたす疾患である^{1)~3)}。欧米および本邦の報告では、その患者構成は男性が70~90%と圧倒的に多く、女性は比較的まれである。本

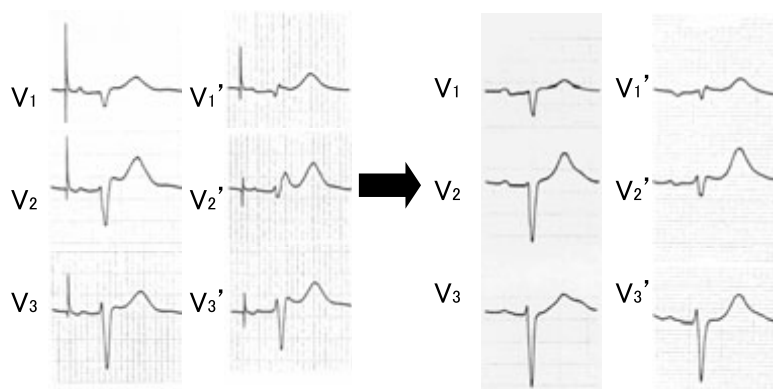
モニター心電図 (救急外来)



Isoproterenol

負荷 (0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)

$V_1' - V_3'$:
1肋間上での記録



心拍数 80/分

115/分

図3 モニター心電図(上)とAAIペースング(80/分)時の心電図所見(下)

上：心室性期外収縮を契機として心室細動が出現した。

↓：心房および心室ペースング波 ▼：心室性期外収縮

下：Saddle-back型ST上昇は1肋間上の誘導($V_1 \sim V_3$)でより顕著であったが、イソプロテレノール0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の点滴静注により軽快した。

疾患は失神発作や突然死の原因となり、植込み型除細動器植込みをしない場合の予後は不良である。したがって早期診断が重要となるが、健常人の約0.1~1%が同様の心電図変化を示すといわれ、それらの例に対するリスク評価法について様々な試みが行われている^{6)~8), 11), 12)}。そのなかでもBrugada症候群の診断、もしくはリスク評価にクラスIc群薬が有用とされ、 $V_1 \sim V_3$ 誘導におけるST上昇を顕在化させることが報告されている^{3), 6), 9)}。しかし、クラスIc群薬負荷によりBrugada様のST上昇を呈するものの、STの自然上昇、失神発作および心室細動を認めない例も報告され¹⁰⁾、潜在性のBrugada症候群との鑑別が困難な場合がある。

一方、Brugada症候群では、心房細動、もしくは心房粗動の合併や心房受攻性亢進を伴う例が存在するとされ⁴⁾、心房細動もしくは心房粗動を初発とする潜在性Brugada症候群に対して除細動・除粗動目的でクラスIc群薬を使用した場合、心室細動が誘発される危険性があることから注意を要する。

本例では1回目の入院中に典型的なST上昇を認めず、電気生理検査によっても心室性不整脈が誘発されなかったことから、クラスIc群薬負荷試験を施行しなかったこともあり、潜在性Brugada症候群の診断はなされなかった。しかし、2回目の入院ではペースング波形においても $V_1 \sim V_3$ 誘導における明確なST上昇を伴い、心室細動をきたしたことから、心

房ペースング時およびイソプロテレノール静注に対するSTの変化などからBrugada症候群と診断した。Brugada症候群では、右室流出路における一過性外向き電流 I_{to} の増大もしくは内向き電流である Ca^{2+} 電流(I_{Ca})や Na^{+} 電流(I_{Na})の低下が活動電位第一相終末から第二相におけるイオンチャネルのバランスを外向きに傾け、心外膜および心内膜間の電位勾配が形成された結果、STが上昇、再分極のばらつきを生じ、phase 2 reentryから心室細動を引き起こすとされている²⁾。本例では頻脈性心房性不整脈および洞機能不全を合併しており、上記した右室のイオンチャネルの異常のみならず、洞結節から心房に及ぶ病変の存在も示唆される。Moritaら⁴⁾はBrugada症候群18例の検討で、コントロール群に比し心房細動の合併が多く、その機序として心房内伝導遅延の関与を指摘したうえでBrugada症候群における心房病変の合併を示唆している。一方、洞機能不全との合併についてもMoritaら⁵⁾がBrugada型心電図を呈する60例について検討を行っており、電気生理検査により心室細動が誘発された26例において、誘発されなかった34例よりも洞機能および房室伝導障害がみられる頻度が高いとし、その機序としてイオンチャネルの異常などの可能性を述べている。すなわち、Brugada症候群では洞結節から心房、心室にかけて広範な病変を伴っている可能性があり、今後その程度や頻度について、さらに検討を加え、Brugada症候群の病態を明らかにする必要があると考えられる。

IV. 総 括

心房粗動、洞機能不全、His束以下の房室伝導障害を合併したBrugada症候群の1女性例を経験した。Brugada症候群の女性例は比較的まれと考えられるため報告した。また本例のごとく、失神発作を伴う洞機能不全で、ペースメーカー植込み後も失神を繰り返す例では、潜在性のBrugada症候群の存在も念頭に置き慎重に対処、治療する必要があると考えられる。

〔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) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR : The Brugada syndrome : clinical, electrophysiologic and genetic aspects. J Am Coll Cardiol, 1999 ; 33 : 5 ~ 15
- 3) 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
- 4) 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
- 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) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Risk stratification for

- asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 312 ~ 316
- 10) Yasuda M, Nakazato Y, Yamashita H, Sekita G, Kawano Y, Mineda Y, Nakazato K, Takano T, Sumiyoshi M, Nakata Y : ST segment elevation in the right precordial leads following administration of class Ic antiarrhythmic drugs. *Heart*, 2001 ; 85 : E3
- 11) 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
- 12) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J*, 2003 ; 67 : 8 ~ 10

Brugada 症候群と診断した女性2例の症例について

中野由紀子*¹ 尾木 浩*¹ 三好美和*¹ 小田 登*¹
末成和義*¹ 山本佳征*¹ 石橋 堅*² 平位有恒*²
沖本智和*² 茶山一彰*¹

【症例 1】24 歳の女性。16 歳時体育でグラウンドを走った後、突然心肺停止した。その後蘇生されたが蘇生後脳症となっている。今回、一過性に意識消失を認め、12 誘導心電図にて Brugada 型心電図を認めたため当科に紹介された。父親、姉および祖母にも Brugada 型心電図を認めたが意識消失の既往はみられない。父親の検査で、Brugada 症候群と診断されたら父親と本人に ICD を植込んで欲しいと希望があったため電気生理検査を施行した。プルジカイニド負荷陽性で右室流出路からのプログラム刺激にて心室細動 (VF) が誘発されたため ICD 植込みを行った。【症例 2】63 歳の女性。昼食後に突然意識消失したため、近医に搬送された。12 誘導心電図にて coved 型の Brugada 型心電図を認め、日内、日差変動が激しいため当院に紹介された。プルジカイニド負荷陽性で、右室流出路からのプログラム刺激にて VF が誘発されたため、ICD 植込みを行った。Brugada 症候群は女性の頻度が少ないとされており、実際、当院にて Brugada 症候群と診断あるいは診断後に紹介された 29 例のうちでも 2 例と稀なため今回紹介した。

I. はじめに

Brugada 症候群の有病率には人種差があり、アジ

Keywords ● Brugada 症候群
● 女性

*1 広島大学大学院分子病態制御内科学
(〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3)
*2 広島大学大学院分子内科学

ア人に多いこと、また性差もあり Brugada 症候群の約 80% が成人男性とも報告されている^{1), 2)}。Chen らが Brugada 症候群の SCN5A 遺伝子異常を報告して以来、多数の SCN5A 遺伝子変異が報告されているが、その遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、Brugada 症候群の頻度が男性に多く女性に少ない原因は明らかにされていない³⁾。今回我々は、当院で Brugada 症候群と診断された女性 2 例について報告する。

Two female cases diagnosed as Brugada syndrome

Yukiko Nakano, Hiroshi Ogi, Miwa Miyoshi, Noboru Oda, Kazuyoshi Suenari, Yoshimasa Yamamoto, Kazuaki Chayama, Ken Ishibashi, Aritsune Hirai, Tomokazu Okimoto

II. 症 例

【症例1】24歳，女性．15歳時，学校検診にて心電図異常を指摘された．16歳時，マラソンで走った後，突然心肺停止をきたし心肺蘇生されるが，蘇生後脳症となった．平成16年7月施設で坐位にて突然顔面蒼白となり一過性に意識消失したが回復した．近医に搬送されECG異常を指摘されたため，精査目的で当院小児科紹介後Brugada型心電図と診断され当科紹介となる．既往歴には特記すべきことなし．意識消失後の近医での心電図でV₁，V₂誘導にてtype 1 (coved型のST上昇)波形を認めていたが，初診時の心電図でST上昇は少し改善しており，その後も心電図は日によって変化した(図1)．父親，姉および祖母にもBrugada型心電図を認めたが意識消失の既往はなく，突然死の家族歴もみられなかった．叔母に失神歴があり，洞不全症候群と診断されペース

メーカーが植込まれている．血液検査所見，胸部X線写真および心エコー検査にて異常を認めなかった．家族から，まず父親の検査をしてBrugada症候群と診断されたら父親と本人にICDを植込んで欲しいとの希望があり電気生理検査を施行した．電気生理検査にてsinus node dysfunctionとAV node dysfunctionを認めた．プルジカイニド負荷においてJ点で1.5 mmのST上昇があり，baselineで右室流出路からの3連発早期刺激にてVFが誘発されたため，ICD植込みを行った．本人と父親のSCN5Aの遺伝子解析ではP1090Lのpolymorphismを認めるのみであった．

【症例2】63歳，女性．平成17年10月19日，昼食後坐位にて突然失禁を伴う意識消失あり(1分以内)，近医に救急搬送され入院．Brugada型心電図を認め，日内・日差変動も激しいことから精査のため当科紹介となった．既往歴には特記すべきことなし．突然

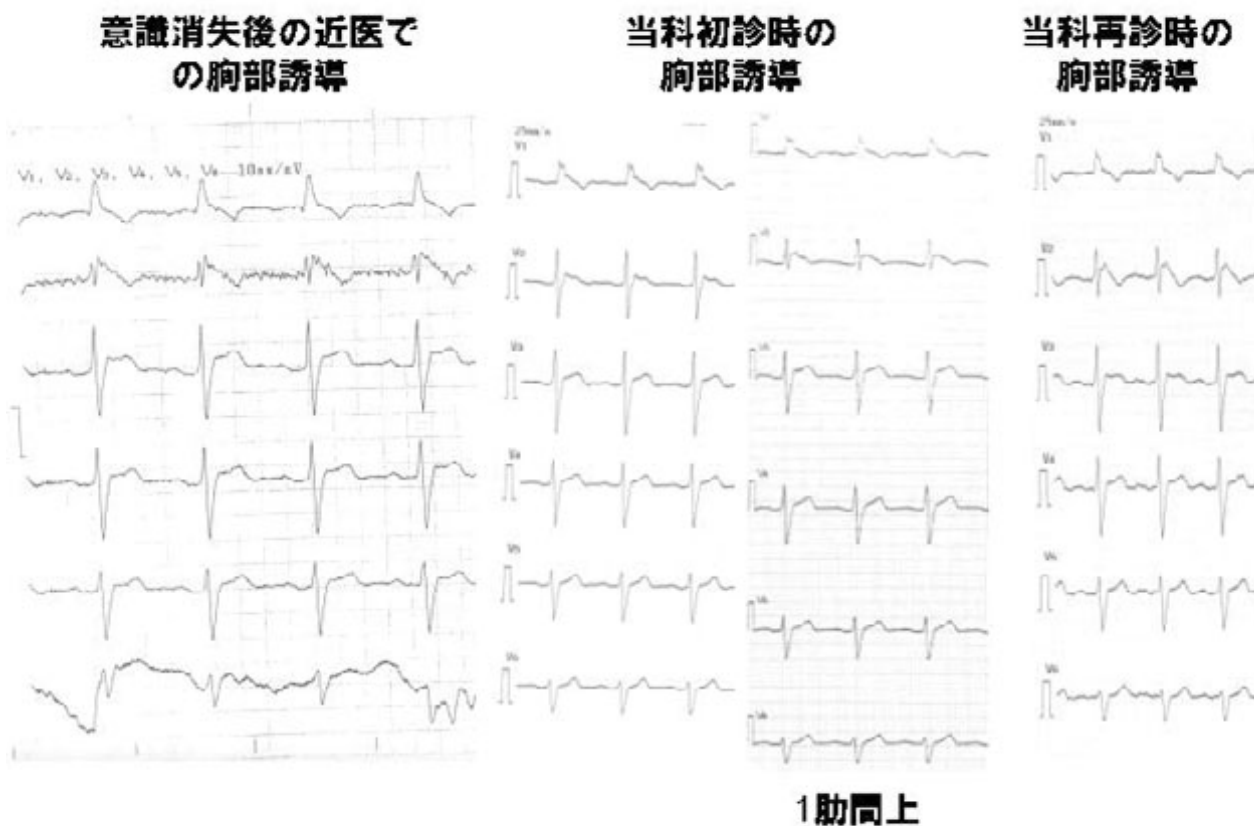


図1 症例1の心電図経過

H17/10/19 搬送当日

H17/10/20

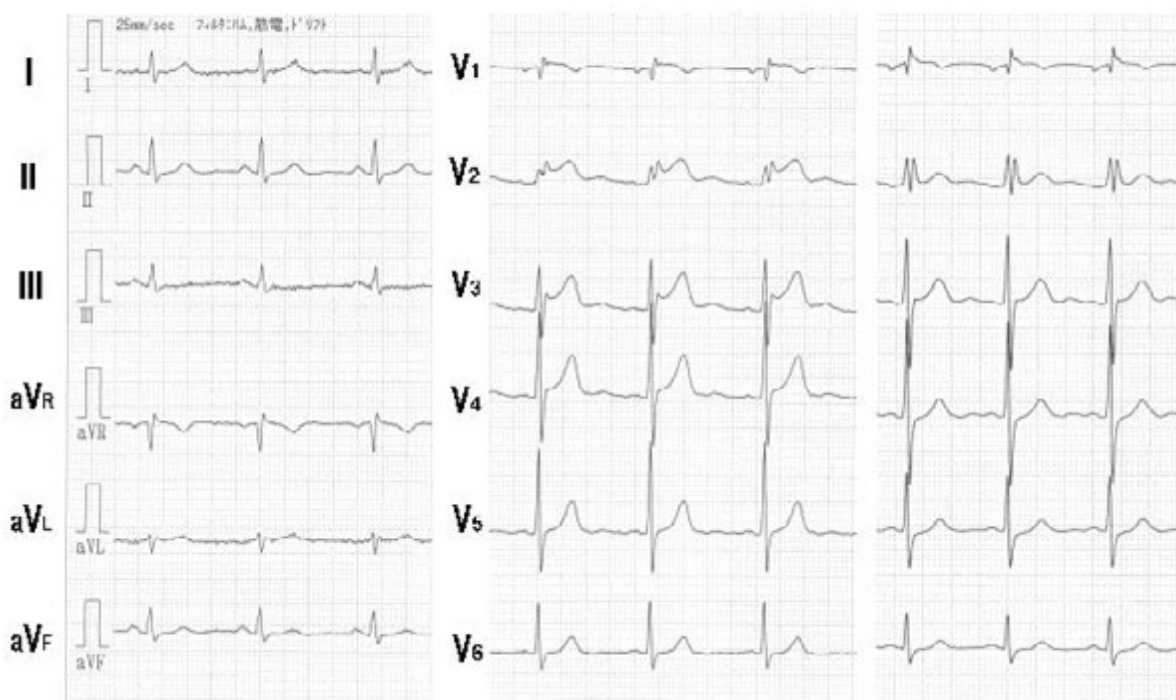


図2 症例2の搬送当日とその翌日の心電図

死や失神の家族歴もなかった。血液検査所見、胸部X線写真および心エコー検査にて異常を認めなかった。頭部MRIでは陈旧性脳梗塞を認めたが今回の意識消失の原因とは考えにくく、脳波には異常を認めなかった。搬送当日はV₁、V₂誘導にてtype 1(coved型)のST上昇)波形を示していたが、翌日にはSTはtype 3に変化していた(図2)。電気生理検査にてsinus node、AV nodeの機能は正常であったが、baselineで右室流出路からの2連発早期刺激にてVFが誘発されたため、ICD植込みを行った。ピルジカイド負荷においてJ点で1.8 mmのST上昇を認めた。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群の頻度は女性に少ないことが報告されている²⁾。イヌの右室心外膜心筋の実験でI_o電流が男性で顕著であること⁴⁾や性ホルモン(テストステロン)がBrugada症候群が男性に多いことと関連しているという報告⁵⁾があるが、その理由は完全に

は解明されていない。

我々の施設でも29例(26~68歳)中、男性が27例で女性2例であった。29例のBrugada症候群の初発症状はVF 13例、意識消失8例、無症候性8例で、合併不整脈は心房細動5例、房室ブロック1例、心房頻拍1例、房室回帰性頻拍1例であった。突然死の家族歴を5例に、Brugada型心電図type 1(coved型ST上昇)の出現を24例に認めた。治療はICD植込み26例で、1例が死亡した。遺伝子解析では1例でエクソンとイントロンの接合部の遺伝子変異を認めたが、その他は遺伝子多型のみだった。今回症例も少なく、1例は父親のみしか電気生理検査がされていないので、女性のBrugada症候群の症例の特徴を明らかにすることはできなかったが、女性のBrugada症候群例の頻度は少ないので、今後多施設で症例を集めての検討が望まれる。

〔文 献〕

- 1) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P : Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2595 ~ 2600
- 2) Shimizu W : Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 70 ~ 71
- 3) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez M, 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
- 4) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002 ; 106 : 2004 ~ 2011
- 5) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K : Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration : a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003 ; 26 : 1551 ~ 1553

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

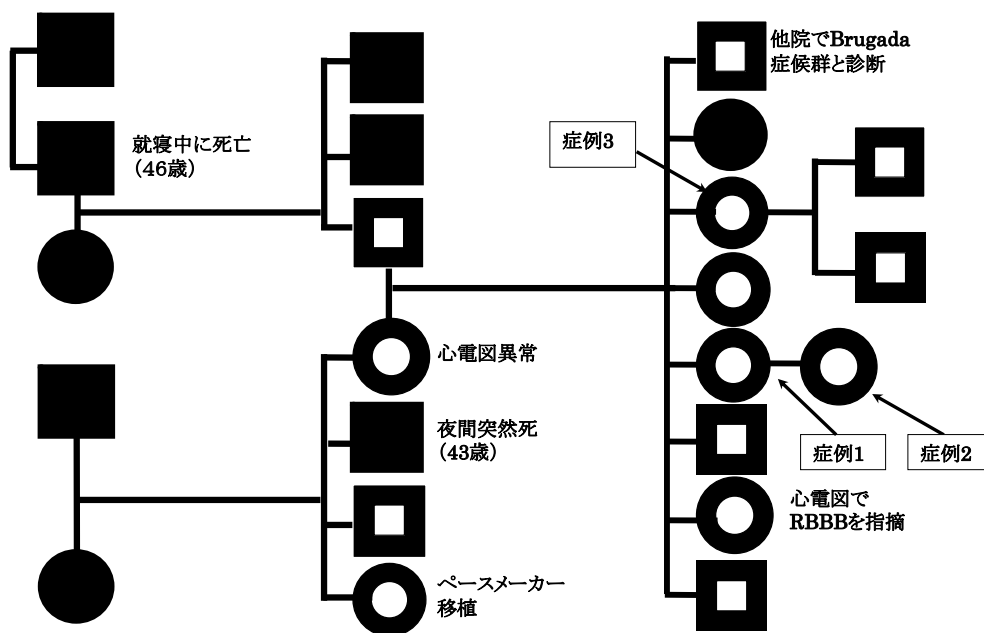


図1 症例1-3の家系図

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)

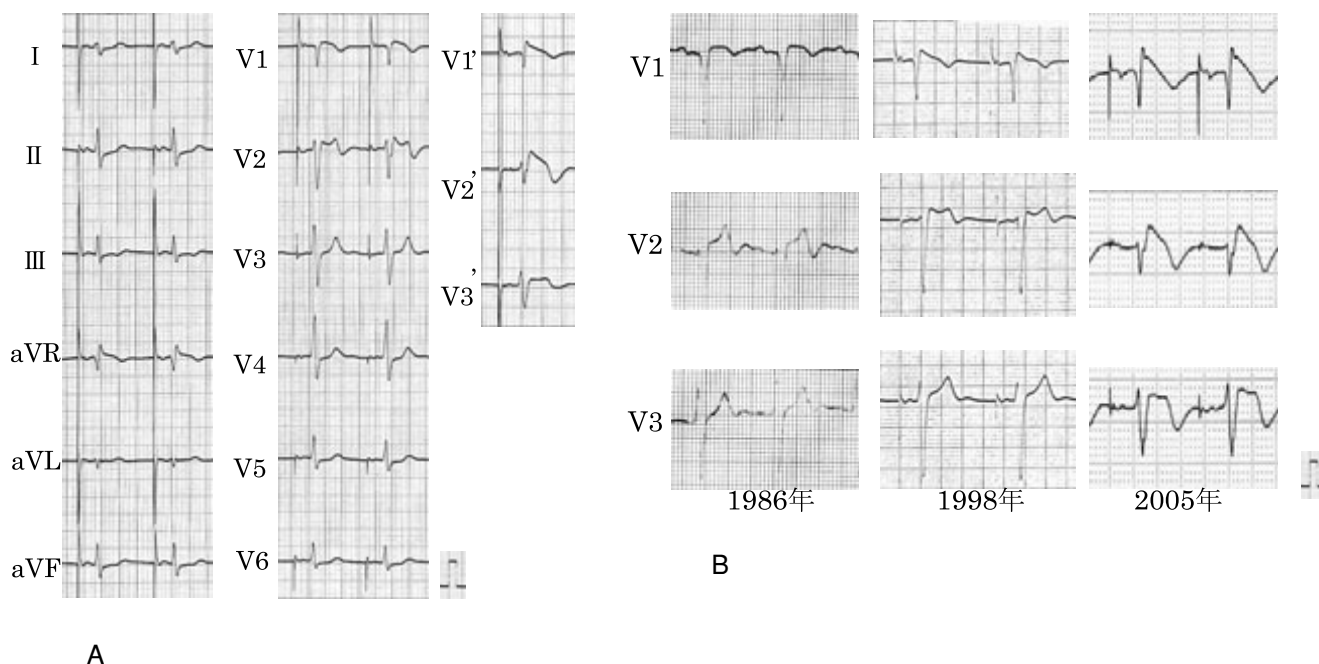


図2 症例1の入院時12誘導心電図(A)と経年的な右側胸部誘導心電図(B)

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。

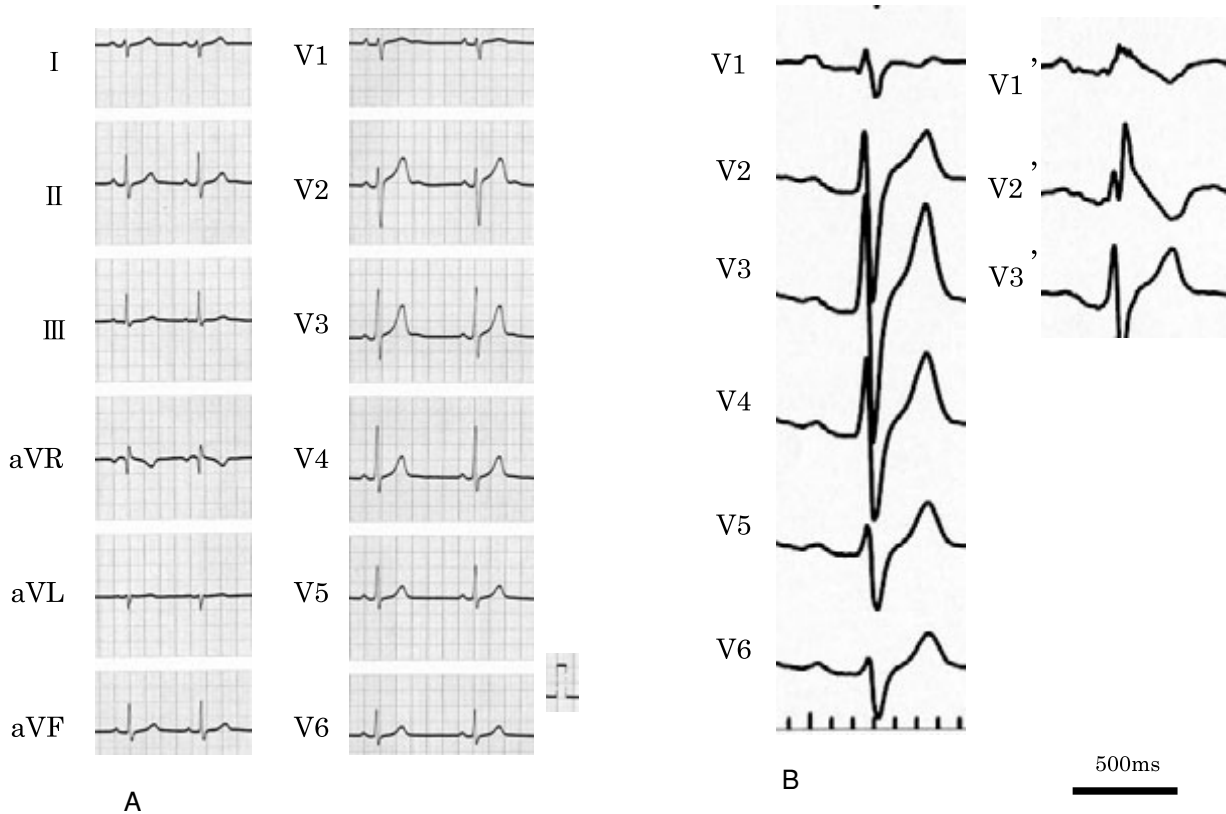


図3 症例2の洞調律時12誘導心電図(A)とピルジカイニド負荷時の心電図(B)

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

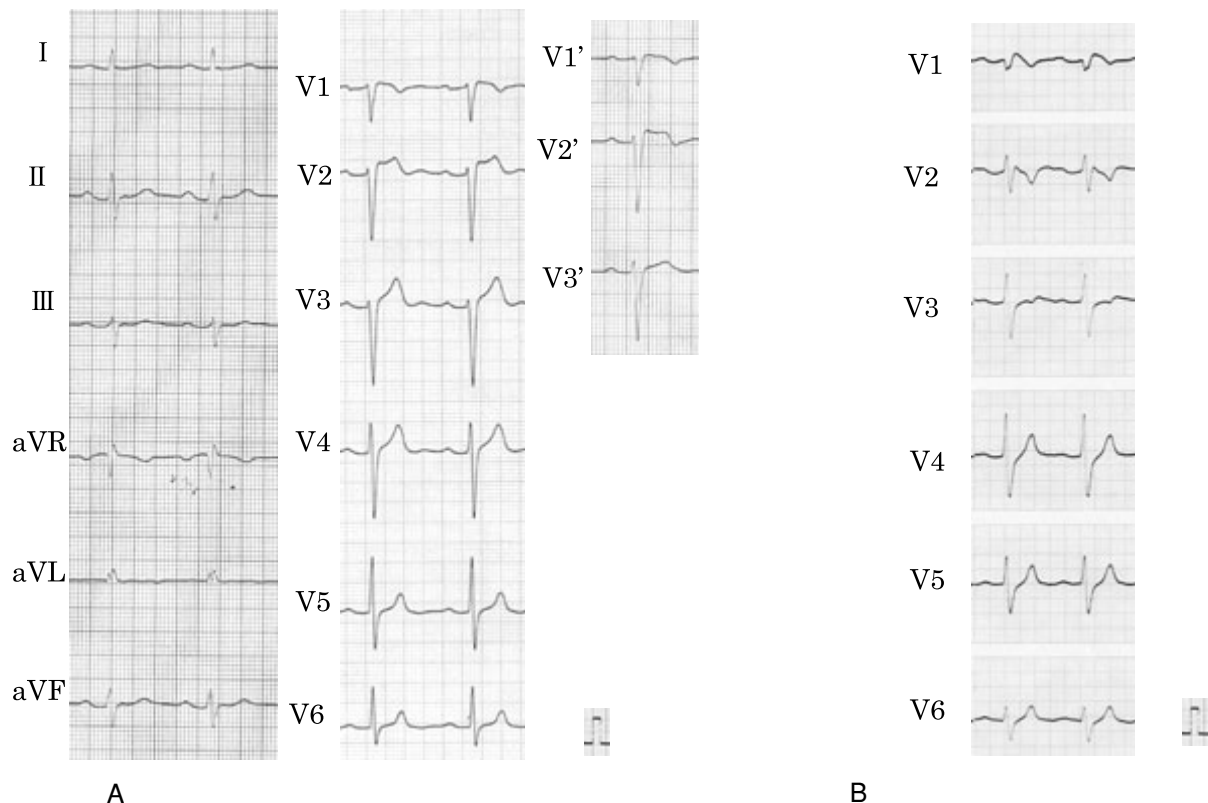


図4 症例3の入院時心電図(A)とピルジカイニド負荷時の胸部誘導心電図(B)

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, Mineda 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

明らかな家族歴を有した無症候性Brugada症候群の女性例

田中泰章*¹ 山分規義*¹ 仁木沙織*¹ 林 達哉*¹
宮地浩太郎*¹ 藤井洋之*¹ 足利貴志*¹ 西崎光弘*¹
櫻田春水*² 平岡昌和*³

症例は42歳，女性．健康診断で心電図異常を指摘され当院を受診した．12誘導心電図で不完全右脚ブロック，V₁，V₂誘導でcoved型，V₃誘導でsaddle-back型のST上昇を認めたためBrugada症候群の疑いで精査入院となった．失神等の自覚症状はなかった．父親が48歳時に昼食前後に2度失神，同日の夕食時に心肺停止となり死亡していた．長女はWPW症候群，妹も心室性期外収縮の頻発を指摘されていた．加算平均心電図は陽性であり，トレッドミル検査では最大負荷でJ点の減高を認めた．ピルジカイニド負荷試験ではV₂誘導でSTが最大4mmの増高を示し，coved型から单相型(Box like)へ変化し，QT時間短縮を認めた．またV₃誘導もcoved型へ変化した．75g経口ブドウ糖負荷試験中の心電図ではV₂誘導のJ点が約1mm上昇した．心臓電気生理検査で心室細動が誘発されたため，植込み型除細動器植込み術を施行した．

I. はじめに

Brugada症候群における女性例の頻度は低く，欧米では全体に占める割合は15%から24%^{1)~3)}と報告

Keywords

- Brugada症候群
- 突然死
- 女性

*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 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

されており，本邦においても頻度は低いと考えられている．さらに，女性例の特徴について検討した報告はいまだ少ない．今回，当院にて経験した家族歴を有するBrugada症候群の女性例について報告する．

II. 症 例

症例は42歳の女性．特記すべき既往歴はなく，失神歴やめまい症状の出現もなかった．父親は48歳時に初回の失神発作から1週間後の昼食前後に再び失神，同日の夕食時に心肺停止となって死亡していた（生前の心電図所見は不詳）．長女はWPW症候群，

A case of asymptomatic Brugada syndrome woman with family history of sudden death

Yasuaki Tanaka, Noriyoshi Yamawake, Saori Niki, Tatsuya Hayashi, Kotaro Miyajii, Hiroyuki Fujii, Takashi Ashikaga, Mitsuhiro Nishizaki, Harumizu Sakurada, Masayasu Hiraoka

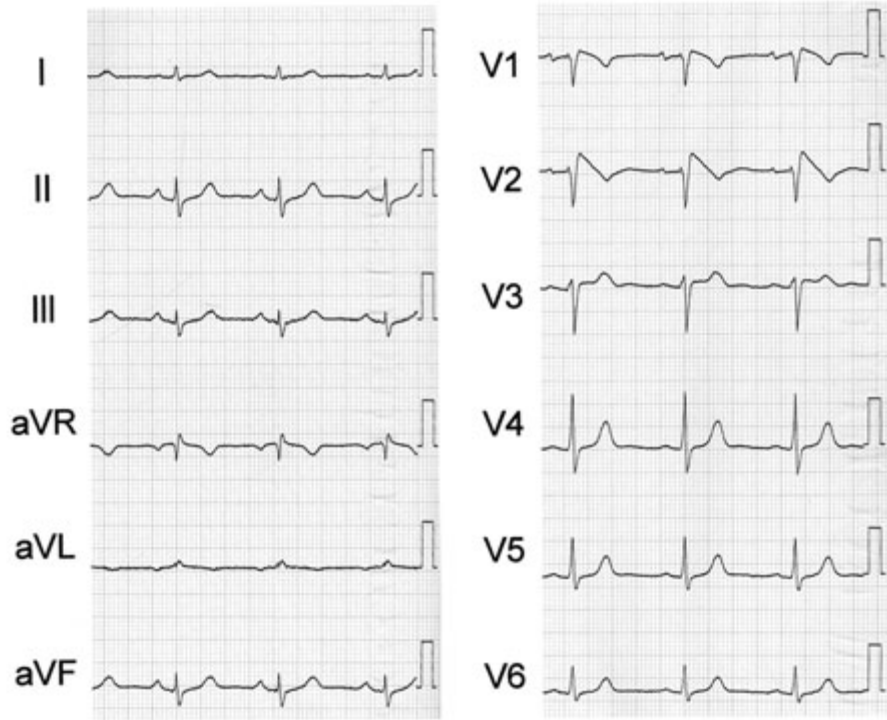


図1 安静時12誘導心電図



図2 日差変動を呈した胸部誘導心電図

妹は心室性期外収縮の頻発を指摘されていた。

41歳時の健康診断で初めて心電図異常を指摘されたが放置していた。翌年の健診でも同様の指摘を受けたため当院を受診し、心電図上V₁、V₂誘導でcoved型ST上昇を認めたためBrugada症候群の疑いで精査入院となった。身体所見に異常はなく、血液検査も正常であった。安静時12誘導心電図は心拍数70回/分の正常洞調律、不完全右脚ブロック、V₁、V₂誘導でcoved型、V₃誘導でsaddle-back型ST上昇を認めた(図1)。加算平均心電図は陽性(filtered QRS: 120 msec, RMS₄₀: 8 μV, LAS₄₀: 48 msec)であった。心臓超音波検査およびホルター心電図では明らかな異常は認めなかった。トレッドミル検査では最大負荷時にJ点の減高を認めた。また異なる日付のほぼ同時刻に記録された心電図ではJ点の高さ、およびST形状の変化が認められた(図2)。さらに、食事および時間帯に関連した心電図変化では食後にJ点の増高傾向、深夜0時、3時にはJ点の減高を認めた。これらのことから、本症例は心電図所見

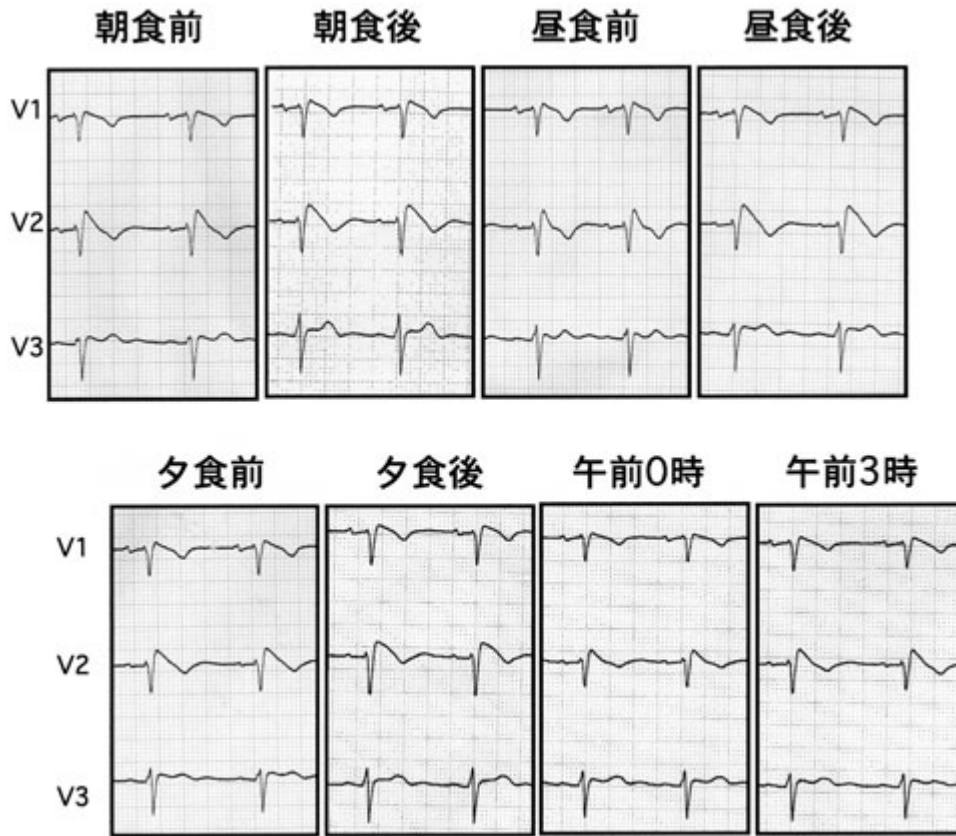


図3 日内変動を呈した右側胸部誘導心電図

の日差，日内変動を有することが明らかであった（図3）．ピルジカイニド負荷試験（1 mg/kg 静注）では負荷後10分でV₂誘導のSTが最大4 mm 増高し，coved型から单相型（Box like）に変化した．これに伴いV₂誘導のQT時間は520 msec から300 msec へと短縮した．さらに，V₃誘導もcoved型へと変化した（図4，図5）．また，75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 gOGTT）⁴ではV₂誘導のJ点が1 mm 上昇した．心臓電気生理検査（EPS）では右室心尖部からの2発早期刺激で容易に心室細動が誘発された．以上より本症例は家族歴を認める無症候性Brugada症候群であると診断し，植込み型除細動器（ICD）植込み術を行った．術後10ヵ月間が経過しているが，心室頻拍・細動は認めていない．

Ⅲ．考 察

本症例はタイプ1型Brugada様心電図（V₂誘導でcoved型ST上昇）を認め，無症候性ではあるが突然死の家族歴を有し，EPSで心室細動が容易に誘発されたことからBrugada症候群と診断した^{5)・6)}．Brugada症候群が男性に多いことはBrugadaらによる1992年の最初の報告から指摘されていた⁷⁾．その機序として性ホルモンの関与や，心筋チャネルの局在性，チャネルの構造に性差が存在することなどが推測されている．YanらはBrugada症候群における右側胸部誘導のST上昇は右室流出路の心内膜側と心外膜側の電位不均衡（心筋活動電位第1相の形成に関与する一過性外向き電流（I_{to}）や内向き電流Na⁺などの不均衡）による電位較差により生じると説明している⁸⁾．また，イヌの右室の心外膜側心筋の第1



図4 ピルジカイニド負荷による胸部誘導心電図の変化

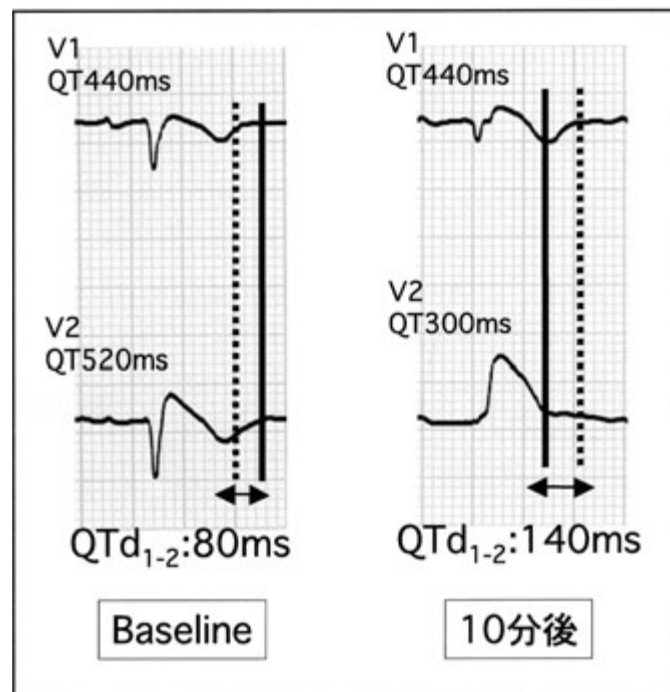


図5 ピルジカイニド負荷前後の心電図V₁V₂誘導

QTd = QT dispersion

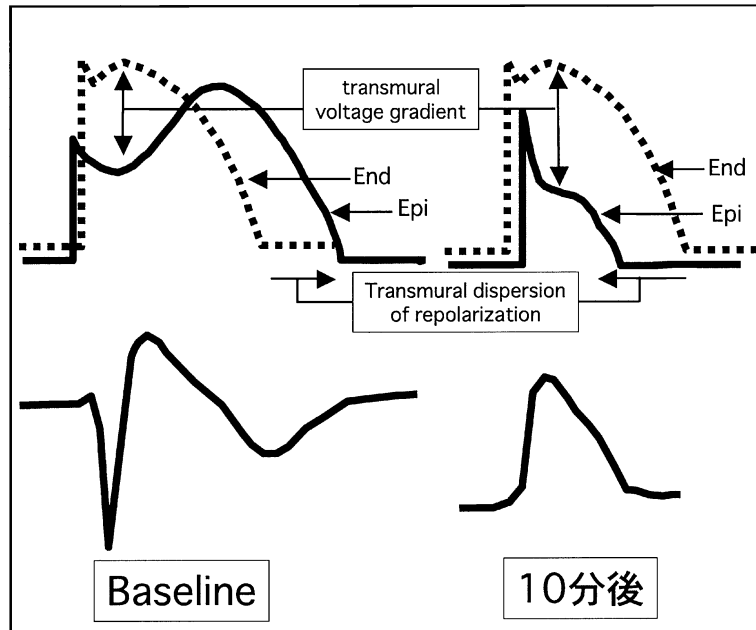


図6 ピルジカイニド負荷前後のST-T変化の細胞電気生理的機序
 End = Endocardial action potential
 Epi = Epicardial action potential

相活動電位/第2相活動電位が雌に比べて雄では低く、 I_{to} の局在が雌に比べて雄の右室心外膜側に多いことを報告している⁹⁾。これらのことから、同程度のチャンネル異常の存在下では女性はBrugada型心電図を呈しにくいと考えられる。本症例は女性であるにも関わらず典型的なcoved型ST上昇を認めており、右室流出路の心外膜側と心内膜側の間に著明な活動電位較差が生じることが推察された(図6 Baseline)。さらに、 Na^+ チャンネル遮断薬(ピルジカイニド)投与下の V_1 - V_2 におけるQT dispersionは80 msecから140 msecへと明らかに増大しており、再分極過程におけるepicardial dispersionが著しく増加していると考えられた(図5)。また、ピルジカイニド負荷で V_2 誘導は单相型(Box like)に変化していることから、transmural dispersionの増大も著明であることが推測された(図6 10分後)。以上のように、本症例は女性例であるにも関わらず著明なST-T変化を認めることから遺伝子レベルの強い変異の存在が疑われた。ICD植込み術後であるが、今後の心事

故発生に注意が必要と考えられた。

[文 献]

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AA: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 350~356
- 4) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, Yamawake N,

- Fujii H, Akira 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
- 5) 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
- 6) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe J, 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
- 7) 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
- 8) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 ; 10 : 1660 ~ 1666
- 9) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2004 ~ 2011

洞不全，心房粗動，心室細動，および Brugada 型心電図波形が姉妹に見られた若年突然死家系

高木明彦*1 中沢 潔*1 岸 良示*1 長田圭三*1
龍 祥之助*1 松田央郎*1 藤田禎規*1 三宅良彦*1
桜井庸晴*2 松本直樹*3

Brugada 症候群の姉妹における 2 症例を報告する。家族歴としては，母親に心房期外収縮が多発し，同胞(男性)が 31 歳で就寝中に突然死している。症例 1(次女)は現在 39 歳。10 歳時より不整脈を指摘され，13 歳時に最初の失神を認めた。明らかな心疾患はなく，洞不全，発作性心房粗動(AFL)，心室細動が確認された。ペースメーカー治療と薬物治療が行われたが，AFL による症状が著明となり，26 歳時にカテーテルアブレーション(CA)による房室ブロック作成術を追加した。症例 2(長女)は現在 46 歳。明らかな既往歴はなかったが，33 歳時より動悸と前失神症状を認めるようになった。電気生理検査で AFL が誘発されたため CA を施行したが，42 歳時に明確な失神発作を認めた。この姉妹にピルジカイニド負荷を施行したところ，右側胸部誘導の J 点上昇が誘発された。失神歴，突然死の家族歴，ピルジカイニド負荷の結果より，Brugada 症候群の家系と判断した。

I. はじめに

Brugada 症候群の姉妹を経験したので報告する。

Keywords

- Brugada 症候群
- 女性
- 心房不整脈
- 突然死

*1 聖マリアンナ医科大学内科学 (循環器内科)

(〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

*2 聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部

*3 聖マリアンナ医科大学薬理学

この姉妹の特徴は，①失神歴，②母親の心房期外収縮多発と同胞の突然死(兄弟が 31 歳で就寝中に突然死している)，③心房不整脈(洞不全と心房粗動(AFL))の合併，④ピルジカイニド負荷による右側胸部誘導の J 点上昇である。

II. 症 例

① 症例 1(次女)

この家系で最初に症状を認めたのは現在 39 歳になる次女である。

A case with sudden death at a young age, whose sisters had sinus arrest, atrial flutter, ventricular fibrillation, and a Brugada electrocardiographic pattern

Akihiko Takagi, Kiyoshi Nakazawa, Ryoji Kishi, Keizo Osada, Shonosuke Ryu, Hisao Matsuda, Sadanori Fujita, Fumihiko Miyake, Tsuneharu Sakurai, Naoki Matsumoto

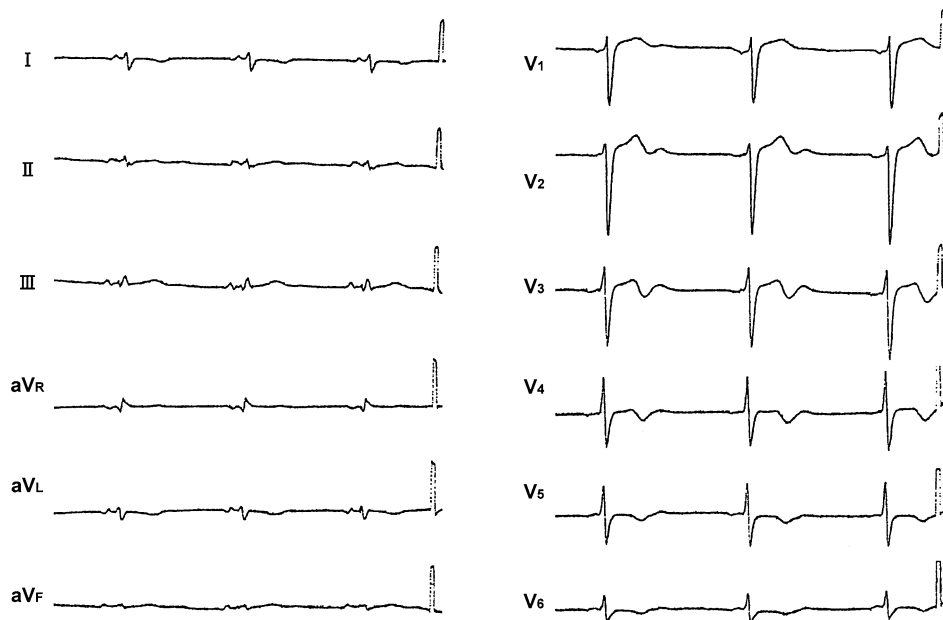
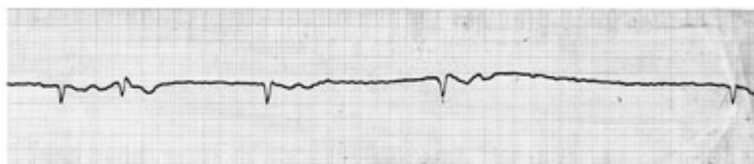


図1 症例1(次女)の標準12誘導心電図(13歳時)
肢誘導の低電位と胸部誘導の非特異的ST-T変化を認める。

洞停止



心房粗動

2:1 伝導



1:1 伝導

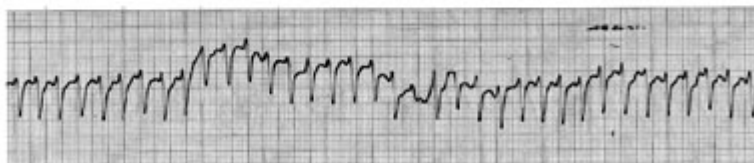


図2 症例1(次女)のホルター心電図(13歳時)

最大RR間隔3.7秒の洞停止と2:1および1:1房室伝導の心房粗動が確認された。

10歳時より不整脈を指摘されていたが、13歳時に最初の失神を認め入院となった。心電図(ECG)では肢誘導の低電位と胸部誘導の非特異的ST-T変化を認め(図1)、心エコー図は正常であった。入院中に最大R-R間隔3.7秒の洞停止と発作性AFLが確認さ

れた(図2)。AFLの房室伝導は大部分が2:1伝導であったが、1:1伝導となることもあり、その心拍数は220 bpmまで上昇した。また、AFLから心室細動(VF)への移行も確認され、その際には失神を伴った(図3)。徐脈に対してはペースメーカー植込み術

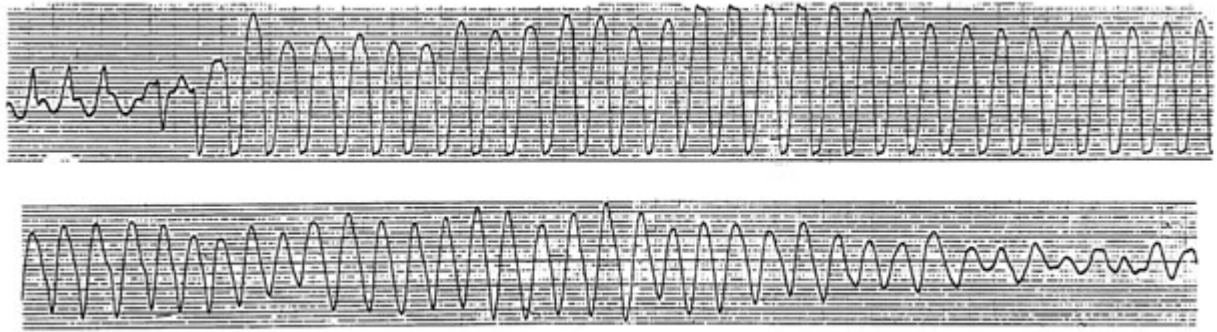


図3 症例1(次女)のモニター心電図(13歳時)
心房粗動から心室細動への移行が確認され、失神を伴った。

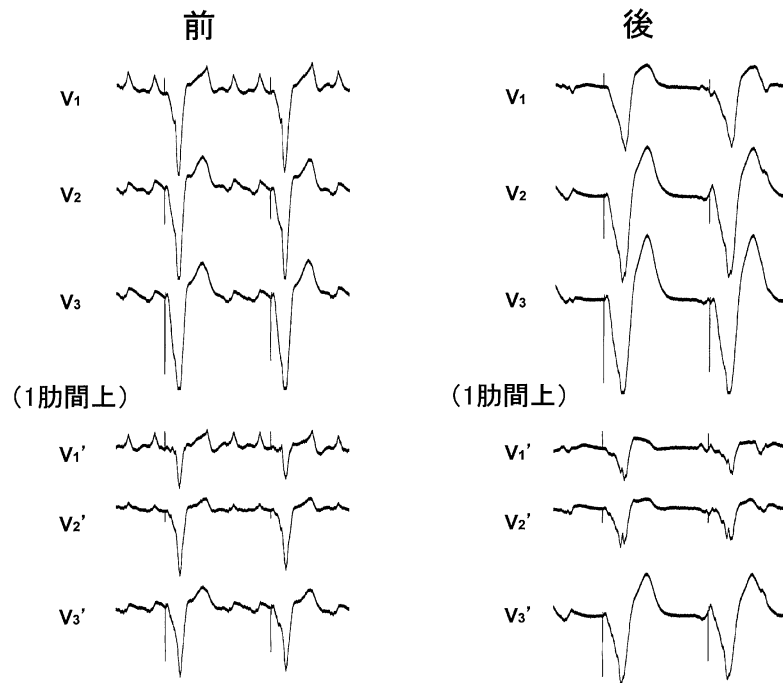


図4 症例1(次女)のピルジカイニド負荷(38歳時)
心室ペースングでの評価ではあるが、ピルジカイニド負荷(1 mg/Kg, 静脈注射)後に右側胸部誘導のJ点上昇が確認された。

を施行し、発作性AFLには薬剤によるコントロールを試みた。しかし、I群抗不整脈薬は無効で、ジゴキシン、ベラパミル、プロプラノロールによる心拍数コントロールも不十分であった。AFLによる動悸は年々著明となり、一般的な日常生活にも支障をきたすようになったため、26歳時にカテーテルアブレーション(CA)による房室ブロック作成術を施行

した。以後は無投薬で症状なく経過している。

その後姉(後述の症例2)にBrugada型心電図波形が確認されたこともあり、38歳時にピルジカイニド負荷(1 mg/Kg, 静脈注射)および遺伝子解析を行った。房室ブロック作成術後で自己心拍がないため、心室ペースングでの評価ではあるが、ピルジカイニド負荷後に右側胸部誘導のJ点上昇が確認された

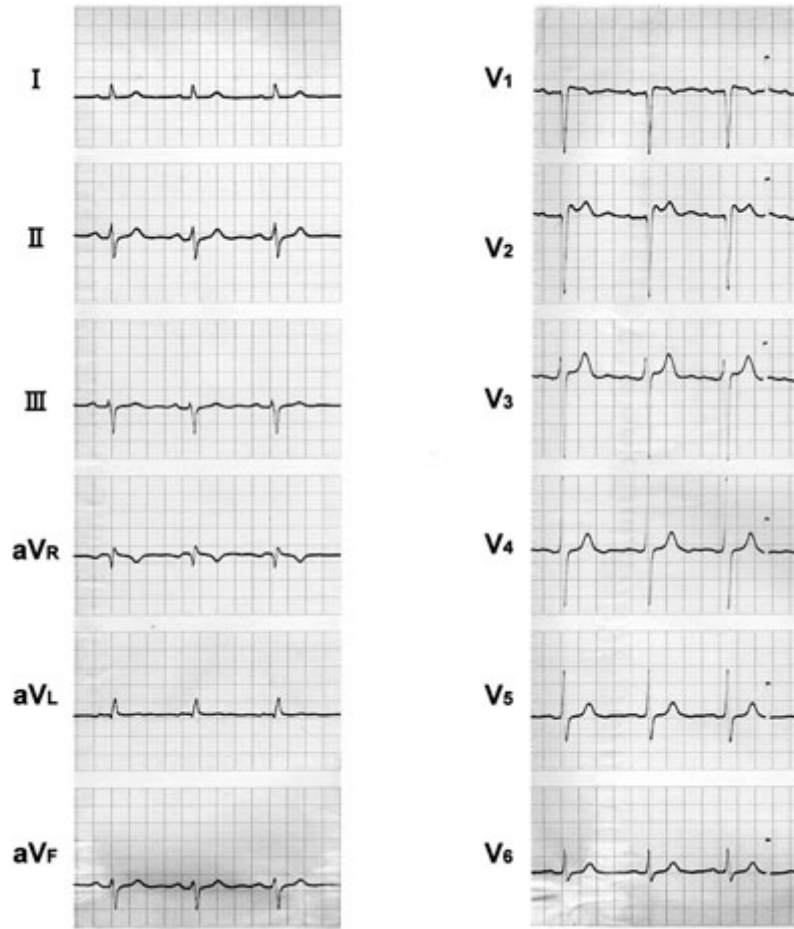


図5 症例2(長女)の標準12誘導心電図(33歳時)
右側胸部誘導の非特異的ST-T変化を認める。



図6 症例2(長女)のホルター心電図(33歳時)
洞徐脈のみ確認された。

(図4)．遺伝子解析による *SCN5A* 遺伝子の異常は指摘されなかった。

②症例2(長女)

症例2は症例1の姉で現在46歳である。

明らかな既往歴はなかったが、33歳時より動悸発

作を自覚するようになり、動悸に伴う前失神症状も認めようになった。ECGでは右側胸部誘導に非特異的ST-T変化(saddle-back型ST上昇を呈しているが、1993年のECG記録であり、当時Na⁺チャネル遮断薬負荷等は施行されていない)を認め(図5)、心エコー図、トレッドミル運動負荷試験は異常所見を認めなかった。繰り返しホルターECGを施行したが、洞徐脈以外の所見は得られなかった(図6)。

原因検索のため、心臓カテーテル検査を行ったが、冠動脈造影、左室および右室造影は正常であった。電気生理検査(EPS)による洞機能・房室伝導は正常で、副伝導路も認めなかった。心室頻拍、VFの誘発はなかったが、比較的容易にAFLが誘発された

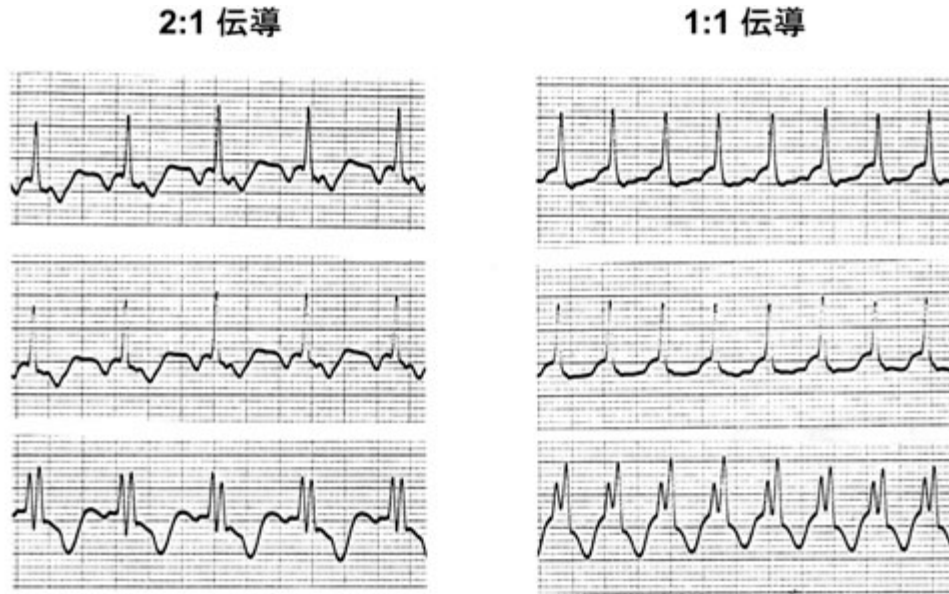


図7 症例2(長女)の電気生理検査(33歳時)
2:1および1:1房室伝導の心房粗動が誘発された。

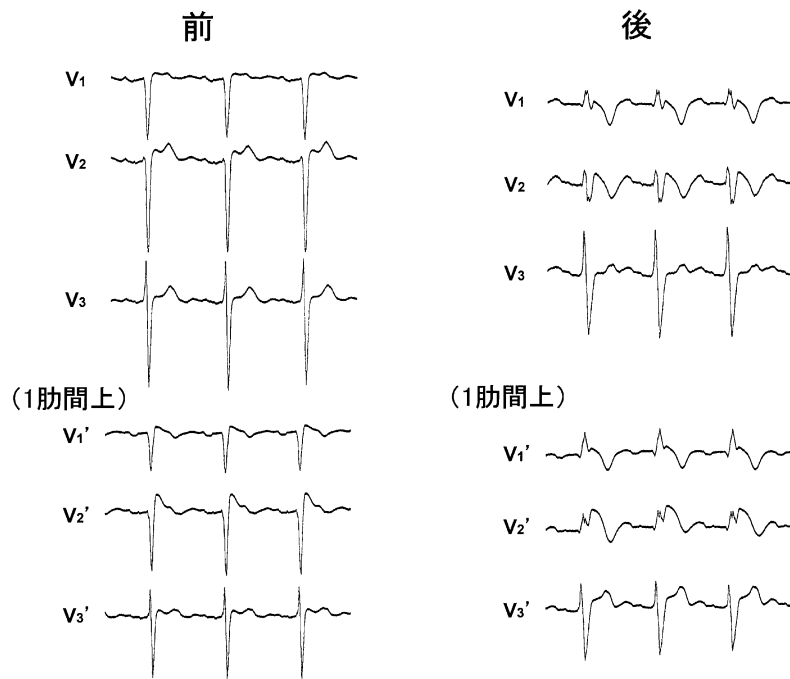


図8 症例2(長女)のピルジカイニド負荷(42歳時)
ピルジカイニド負荷(1 mg/Kg, 静脈注射)後に右側胸部誘導のcoved型ST上昇が誘発された。

(図7). 誘発されたAFLは1:1房室伝導となることもあり、その時の症状は臨床症状と一致していた。

動悸発作、前失神症状はAFLによるものと判断し、CAを施行した。

その後は症状なく経過したが、41歳時より再び動悸と前失神症状を認めるようになり、42歳時には明確な失神発作があった。再度EPSを施行したが、非持続性のAFLと心房細動が誘発されたのみで、失神の原因となる所見は得られなかった。そこでピルジカイニド負荷(1 mg/Kg, 静脈注射)を行ったところ、右側胸部誘導でcoved型ST上昇が誘発された(図8)。ピルジカイニド負荷後のEPSでもVF誘発はなかったが、失神と突然死の家族歴を有する症例であったため、最終的には植込み型除細動器植込み術を行った。後日施行した遅延電位は陽性で、遺伝子解析によるSCN5A遺伝子の異常はなかった。

Ⅲ. 考 察

この姉妹に関しては、心房不整脈を失神の原因と考え長期間観察してきた¹⁾。しかし、経過中に長女(症例2)のピルジカイニド負荷で右側胸部誘導のcoved型ST上昇が確認され、Brugada症候群を疑う

ようになった²⁾。その後次女(症例1)にも、心室ペーシング時の評価ではあるが、ピルジカイニド負荷後に右側胸部誘導のJ点上昇が確認された。

姉妹とも失神歴があり、同胞(男性)が31歳で就寝中に突然死している。遺伝子解析による異常はなかったが、心房不整脈の家族性発症は遺伝的要素を疑う。また、姉妹のピルジカイニド負荷の結果などから、Brugada症候群の家系と判断した。

〔文 献〕

- 1) 松本直樹, 中沢 潔, 赤城 格, 三宅良彦, 村山正博, 須貝二郎, 黒川叔彦: 突然死の原因として心房性不整脈が考えられた家系. 臨床心臓電気生理別冊, 1995; 18: 17~23
- 2) 高木明彦, 中沢 潔, 岸 良示, 長田圭三, 原田智雄, 桜井庸晴, 三宅良彦, 松本直樹, 小林真一: 多彩な心房不整脈を呈したBrugada症候群と思われる一家系. 心臓, 2003; 35(Suppl.3): 23~27

濃厚な家族歴をもつBrugada症候群女性の1例

坂部茂俊* 笠井篤信* 角田健太郎* 仲田智之*
坂井正孝* 大西孝宏* 西山 敦* 説田守道*

濃厚な突然死の家族歴をもつBrugada症候群女性例を経験した。【症例】53歳女性。【主訴】意識障害。【家族歴】父：41歳時突然死。兄：21歳時突然死。【現病歴】2003年4月6日午前8時ころ、胸部不快感を訴えN市立病院救急外来を受診した。診察中に突然意識消失し、心電図モニターで心室細動(VF)が認められたため電氣的除細動を受けた。除細動直後の心電図は心房細動で、 $V_1 \sim V_3$ 誘導にcoved型のST上昇、II, III, aV_F 誘導にST低下が認められた。心エコー検査、冠動脈、左室造影検査で異常所見なく、Brugada症候群と診断された。VFからの蘇生例であり植込み型除細動器(ICD)を植込んだ。Brugada症候群の男女比は8~10:1とされており、女性に少ないことが知られている。特に臨床的に心室細動が認められた女性例はまれであると思われたため報告する。

I. はじめに

Brugada症候群は、Brugadaらが特発性心室細動のサブグループとして報告したもので、Brugada型心電図波形、心室細動(VF)による失神や心停止の既往、突然死の家族歴を特徴とする¹⁾。Brugada症

Keywords

- Brugada症候群
- 女性
- 心室細動
- 家族歴

* 山田赤十字病院循環器科
(〒516-0805 三重県伊勢市御園町高向810)

候群発症には性差が存在することが知られており、男女比は8~10:1とされている。本邦における疫学的調査「特発性心室細動(Brugada症候群)の病態とその治療法に関する報告」によると、Brugada症候群女性25例(全体の6%)では29ヵ月間の観察期間において、心事故発生が1例も記録されなかった²⁾。またBrugada症候群には家族内集積を認める例が多く、一部にチャンネル遺伝子異常をもつグループが存在することが明らかにされているが、遺伝形式から本症発現の性差を説明することはできない。

今回我々が経験した53歳の女性は、失神時にVFが確認された。VF発作のエピソードをもつ

A female patient of Brugada syndrome with an episode of ventricular fibrillation and family history of sudden death
Shigetoshi Sakabe, Atsunobu Kasai, Kentaro Kakuta, Tomoyuki Nakata, Masataka Sakai, Takahiro Ohnishi, Atsushi Nishiyama, Morimichi Setsuda

Brugada 症候群女性例はまれと思われるので報告する。

II. 症 例

53歳，女性。
主訴：意識障害。

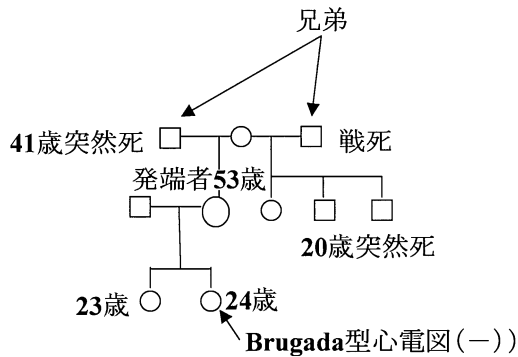


図1 家系図

患者と兄は異父兄妹であるが，患者の父親と兄の父親は兄弟。

既往歴：特記すべきことなし。

職業：教員。

家族歴：①父；41歳時突然死。②兄（異父兄であるが兄の父と患者の父は兄弟）；21歳時突然死（図1）。

現病歴：2003年4月6日午前8時ころ，胸部不快感を自覚しN市立病院救急外来を受診した。診察中に突然失神し，心電図モニターでVFが認められ電氣的除細動を受けた。除細動直後の12誘導心電図は，心房細動で， $V_1 \sim V_3$ 誘導でcoved型のST上昇，II，III， aV_F 誘導でST低下が認められた（図2）。約5時間後には洞調律に復し， $V_1 \sim V_3$ のST上昇も軽減した（図3）。N市立病院で心エコー検査，冠動脈造影，左室造影がなされたが異常所見なく，Brugada症候群と診断された。4月6日以降VFの再発はなかったがVF蘇生例であり，植込み型除細動器（ICD）の適応と考えられ，4月23日当院に紹介入院となった。

身体所見：身長155 cm，体重57 Kg。血圧

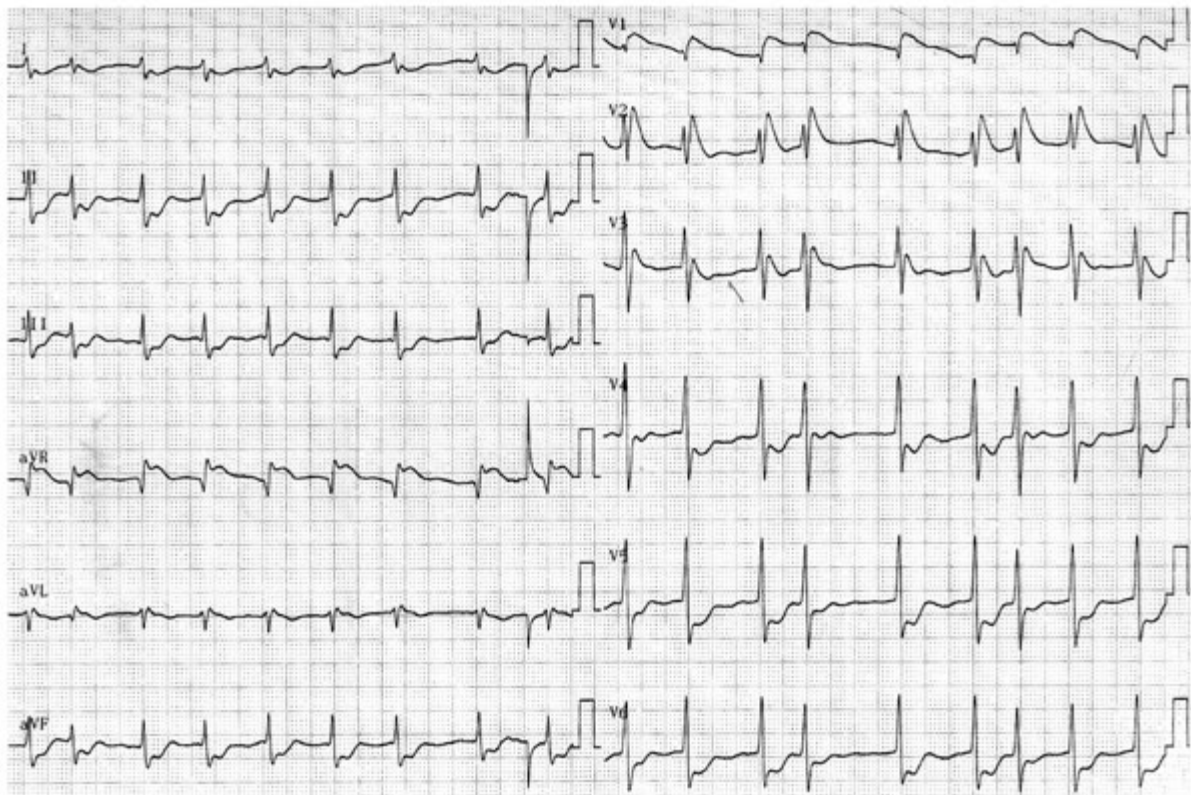


図2 心室細動から除細動された直後の12誘導心電図

心房細動で前胸部誘導にcoved型のST上昇が認められる。

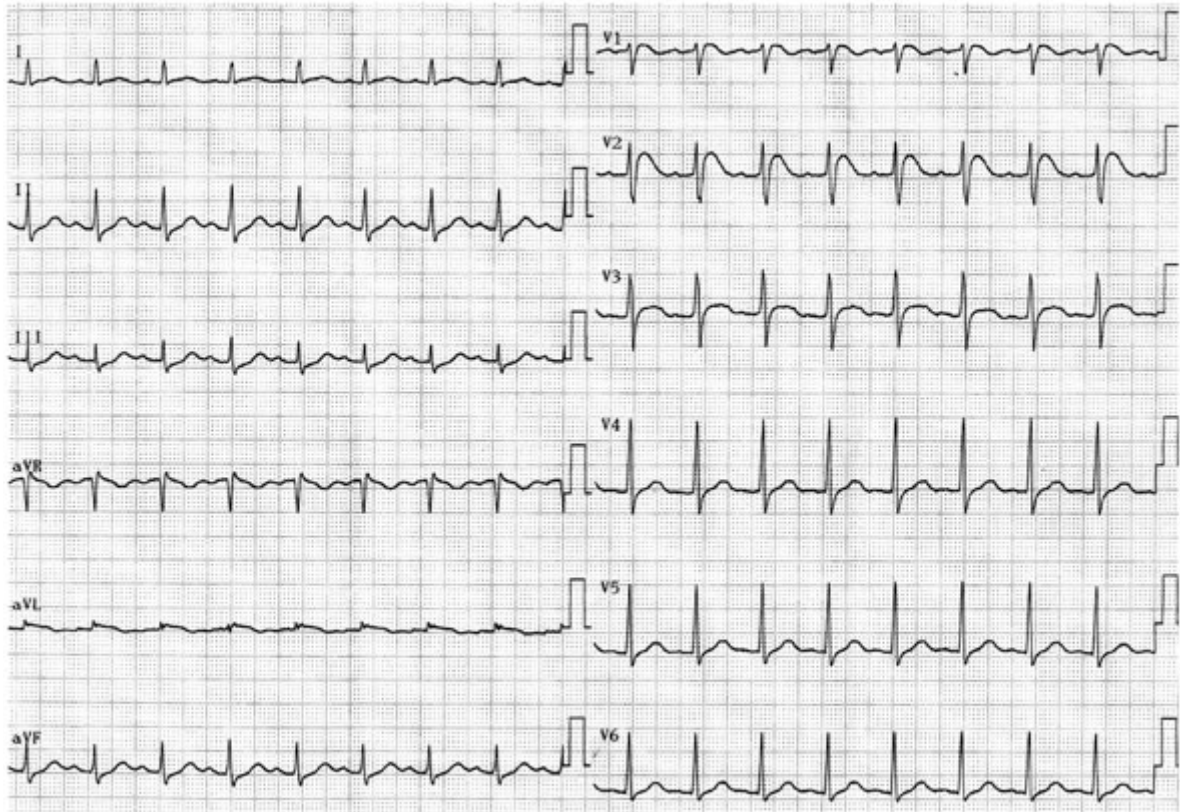


図3 心室細動出現から約5時間後の12誘導心電図
自然に洞調律に復しており前胸部誘導のST波高は低下した。

126/80 mmHg, 脈拍84回/分・整。心音, 呼吸音ともに正常。頭頸部, 胸部, 腹部に異常所見なし。神経学的異常所見なし。

血液, 生化学検査: 異常所見なし。

胸部X線写真: 心拡大なし。肺野に異常陰影なし。

12誘導心電図: 洞調律, 脈拍84回/分, 前胸部誘導でsaddle-back型のST上昇を認めた。

ホルター心電図(2003.4.2): 洞調律, 総心拍数119,043拍/日, VTなし, ST変化なし, QT時間延長なし。

心エコー図: LVDd 43 mm, LVDs 23 mm, IVST 9 mm, PWT 9 mm, LAD 31 mm, LVEF 78%, 器質的異常なし。

患者はVF蘇生時の低酸素脳症のため情動失禁等あり, 電気生理検査, ピルジカイニド負荷検査はせず, 2003年4月28日にICD植込み術を施行した。

ICD植込み後約3年間経過したが, VFは記録されていない。3ヵ月ごとに記録された12誘導心電図では前胸部誘導, 特にV₂誘導においてST波高, 波形に変化が認められた。正常ST, saddle-back型ST上昇, coved型ST上昇の3タイプが混在していた(図4)。心電図はいずれも午後2時ごろに記録されており, 昼食との間隔もだいたい一定であった。また抗不整脈薬を含め薬剤は投与しなかった。

家族内集積に関しては, 父, 兄が突然死しており, 父方家系の遺伝子が関与するものと考えられた。患者自身のチャンネル遺伝子検索は現在進行中である。生存血縁者に関しては患者の次女のみ本人の希望により12誘導心電図を記録したが, Brugada型心電図ではなかった。

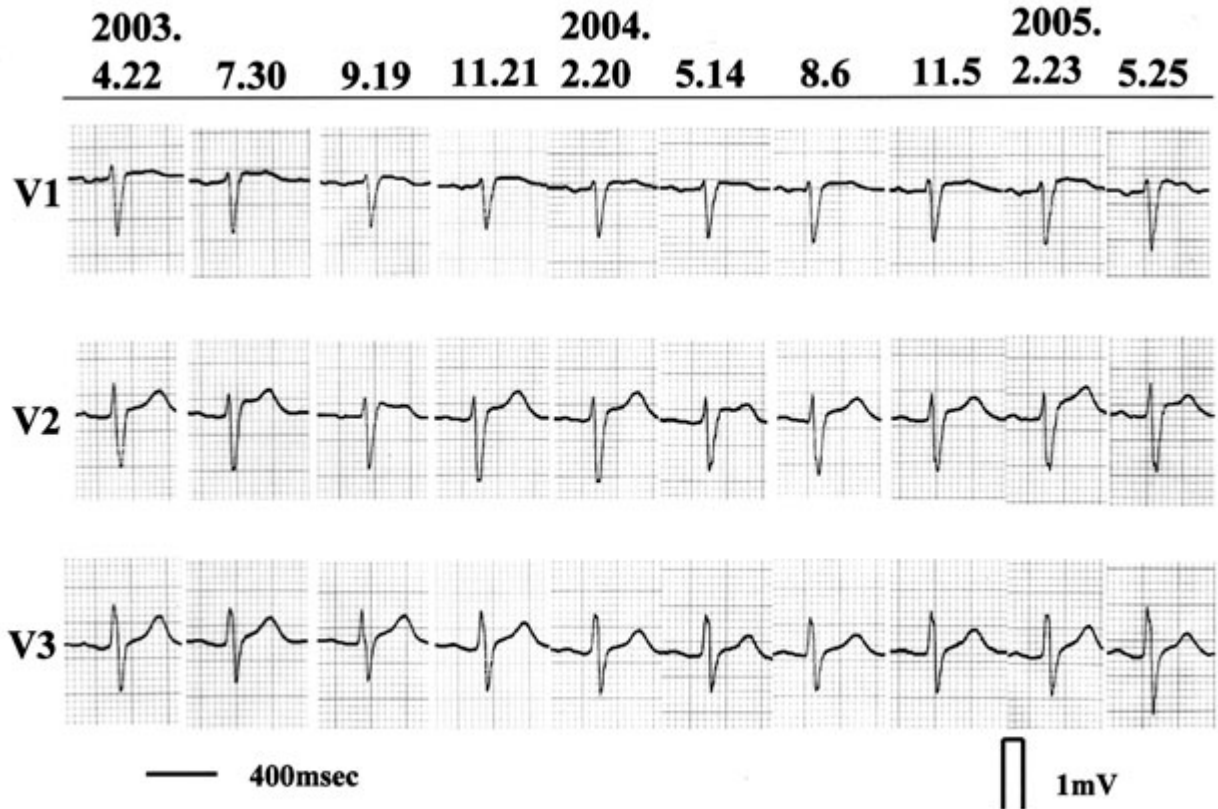


図4 前胸部誘導の心電図変化
記録ごとにST波形、波高に変化がみられる。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群発症に性差が存在することは明らかだが、その機序は不明であり、いくつかの仮説がある。同症候群の約20%に存在するとされるチャネル遺伝子SCN5A異常の遺伝形式は常染色体優性遺伝であり、遺伝形式では性差を説明できない³⁾。Diegoらはオスイヌの右室心外膜ではItoの発現が大きく、活動電位第1相のノッチが深くなっており、terfenadineを用いてNa⁺電流とCa²⁺電流を減少させるとオスイヌにおいてのみBrugada様のST上昇や心室性不整脈が発生したと報告した⁴⁾。これらの事実は、チャネル遺伝子とは独立して右室心外膜側のIto発現に性差があり、Brugada症候群発症の性差に関与している可能性を示唆する。Matsuoらは前立腺癌に対する外科的除根術後に心電図変化が消失し

た2症例を報告し、心電図変化に対する男性ホルモンの関与を提唱している⁵⁾。また、チャネル遺伝子SCN5A異常が明らかであるにもかかわらずBrugada症候群の発症が男性に限られる家系の報告もある⁶⁾。本症例は突然死の家族歴をもつことから、遺伝疾患としてのBrugada症候群と考えられるが、女性であるにも関わらず実際にVFが出現しており、上記の仮説が当てはまらないものと考えられた。

〔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) 鎌倉史郎 : Brugada症候群の予後—わが国の登録調査よ

- り. Medical Topics Series不整脈2005(井上 博編), メ
ディカルレビュー, 東京2005 ; 166~176
- 3) 佐々木孝治, 蒔田直昌, 横田 卓, 筒井裕之: Brugada
症候群とNaチャンネル病. 最新医学, 2005 ; 60 : 2261~
2266
- 4) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM,
Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C :
Ionic and cellular basis for the predominance of the
Brugada syndrome phenotype in males. Circulation,
2002 ; 106 : 2004~2011
- 5) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K : Disappearance
of the Brugada-type electrocardiogram after surgical
castration : a role for testosterone and an explanation
for the male preponderance. Pacing Clin Electrophysiol,
2003 ; 26 : 1551~1553
- 6) Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier
JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D,
Le Marec H : Novel SCN5A mutation leading either to
isolated cardiac conduction defect or Brugada
syndrome in a large French family. Circulation, 2001 ;
104 : 3081~3086

男性突然死の多発家系において良好な経過をたどった女性 Brugada 症候群の 3 例

古山准二郎* 本田俊弘* 小田川幸成* 本田 喬*

Brugada 症候群は男性に好発し、その発症に性差の存在が知られている。今回我々は、濃厚な男性突然死の家族歴を有する女性 Brugada 症候群の長期予後を観察しえた。症例は 58 歳(症例 1)、63 歳(症例 2)の姉妹およびその母親(症例 3)である。発端者である症例 1 の伯父(母親の兄)、および症例 1、2(姉妹)の兄弟 3 名は夜間に突然死をきたしていた。症例 1 は coved 型の ST 上昇を示す典型的な Brugada 型心電図波形を有するものの無症状であり、症例 2 はピルジカイニド負荷後のみ Brugada 型心電図波形を示すが、やはり無症状であった。症例 1、2 はその後 2 年間の経過観察にてなんらの症状も認めなかった。症例 3 は心電図の確認はないが、複数回の尿失禁を伴う意識消失を繰り返したものの 88 歳まで生存した。この Brugada 症候群の 1 家系に認められた各男女メンバーの臨床経過は、この症候群における予後の著しい性差を典型的に示すものであった。

I. はじめに

Brugada ら¹⁾が 1992 年に心電図上、右脚ブロックと右側前胸部誘導における ST-segment の上昇を認め、心室細動(VF)による心停止から蘇生した 8 症例を報告して以来、Brugada 症候群については多くの

知見が重ねられてきた。なかでも Brugada 症候群における VF あるいは突然死の指標としては、失神の既往や VF からの蘇生あるいは突然死の家族歴が知られており、このような指標を有する症例に対しては、詳細なリスク評価のための精査と積極的な ICD (植込み型除細動器)植込みが勧められている^{2), 3)}。

一方、Brugada 症候群は男性に好発し、女性の Brugada 症候群症例は比較的まれである。Brugada 症候群の予後については性差が存在し、女性症例では有症候性の割合が少ないとする報告⁴⁾もあるものの、その詳細はいまだ明らかではない。今回我々は、家系内に濃厚な男性突然死歴を有する女性 Brugada 症候群と思われる 3 症例を経験し、その長期の臨床

Keywords

- Brugada 症候群
- 女性
- 突然死
- 家族歴
- 長期予後

* 済生会熊本病院心臓血管センター内科
(〒861-4193 熊本県熊本市近見 5-3-1)

Three female cases of Brugada syndrome with multiple family history of sudden death in male members
Junjiroh Koyama, Toshihiro Honda, Yukinari Odagawa, Takashi Honda

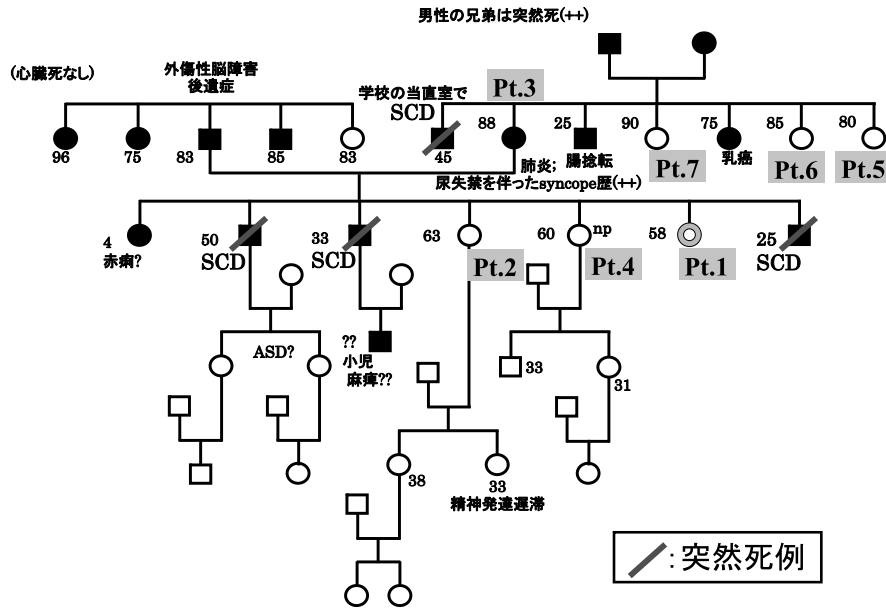


図1 症例1の家系図

発端者である症例1の兄弟，男性に高率の夜間突然死を認める。

経過と予後を観察しえたので報告する。

II. 症 例

【症例1】58歳，女性(図1. Pt.1)．主訴は心電図異常の指摘．2003年7月，回転性めまいを主訴に当院神経内科へ入院．めまいについては内耳性のめまいと診断されたが，入院時の心電図にて右側前胸部誘導でのST上昇(coved型)を指摘され，当科外来紹介となった．これまで，動悸，ふらつきや失神の既往はなかった．受診時の理学所見，血液生化学所見には特記すべき所見なく，心エコー検査上も心拡大なく，左右心機能は正常で左室駆出率は62%，弁装置にも異常を認めなかった．心電図は洞調律で心拍数62拍/分，右脚ブロックでV₁₋₃および第3肋間のV₁₋₃でcoved型の著明なST上昇を認めた(図2)．心室内遅延電位はfiltered QRS(f-QRS)が182 msec，duration of HFLA signalsが105 msec，mean voltage of HFLA signals(RMS₁₀)が8 μVと3項目すべてに有意な所見を認め強陽性であった(図3)．なお，電気生理検査(EPS)は未施行である．

家族歴については，本症例を発端者として詳細な

家系調査を行った(図1)．症例1の兄弟3名はいずれも50歳，33歳，25歳と青壮年期の夜間就寝中に突然死をきたしており，また母方の伯父の1人も就寝中に45歳で突然死をきたしていた．他にも母方の祖父家系内に男性同胞の夜間の突然死歴が多数聴取され，同家系内では著しく高率に男性突然死が生じていることが明らかとなった．家系内に突然死を高率に認めたこと，典型的なBrugada型心電図所見を呈することより本症例をBrugada症候群と診断した．しかし，本症例にはこれまで自覚症状がまったくなく，ICD植込みを希望しなかったため経過観察とした．以後2年間の経過観察中も失神，突然死などの心事故を認めず，現在まで経過は良好である．

また，本症例の母親(図1. pt.3)は，尿失禁を伴う意識消失を繰り返していた既往があるも，88歳まで生存し肺炎のため死亡していた．心電図を得られなかったが，その臨床経過からBrugada症候群であった可能性が強く示唆された．

さらに突然死の多発家系であることが判明したため，家族の精査を勧めたことより，以下に述べる症例1の同胞，および母方の同胞の協力が得られた．

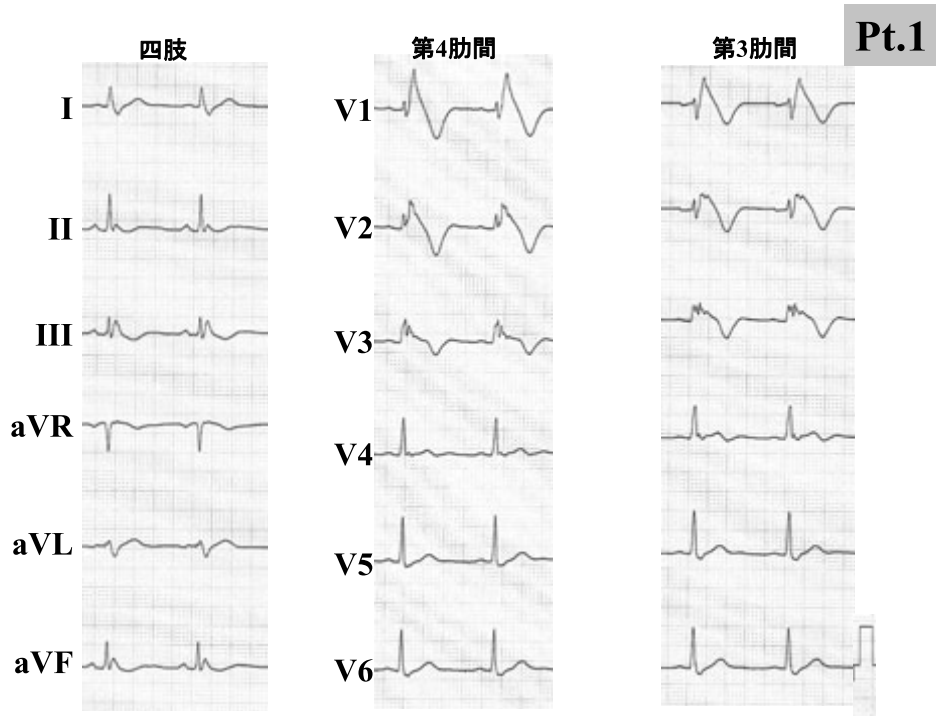


図2 症例1の受診時12誘導心電図
 V₃誘導で著明なST上昇(coved型)を認める.

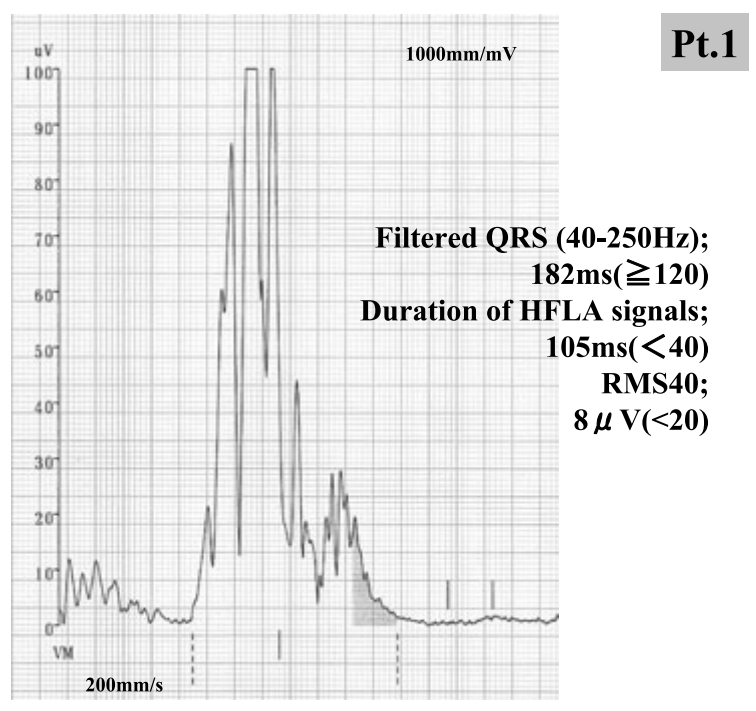


図3 症例1の加算平均心電図

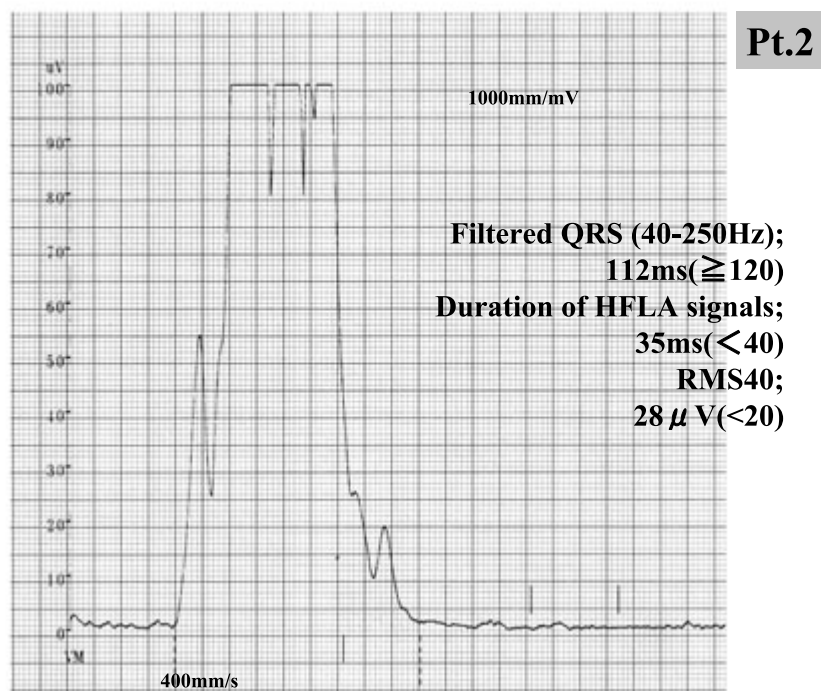


図4 症例2の加算平均心電図

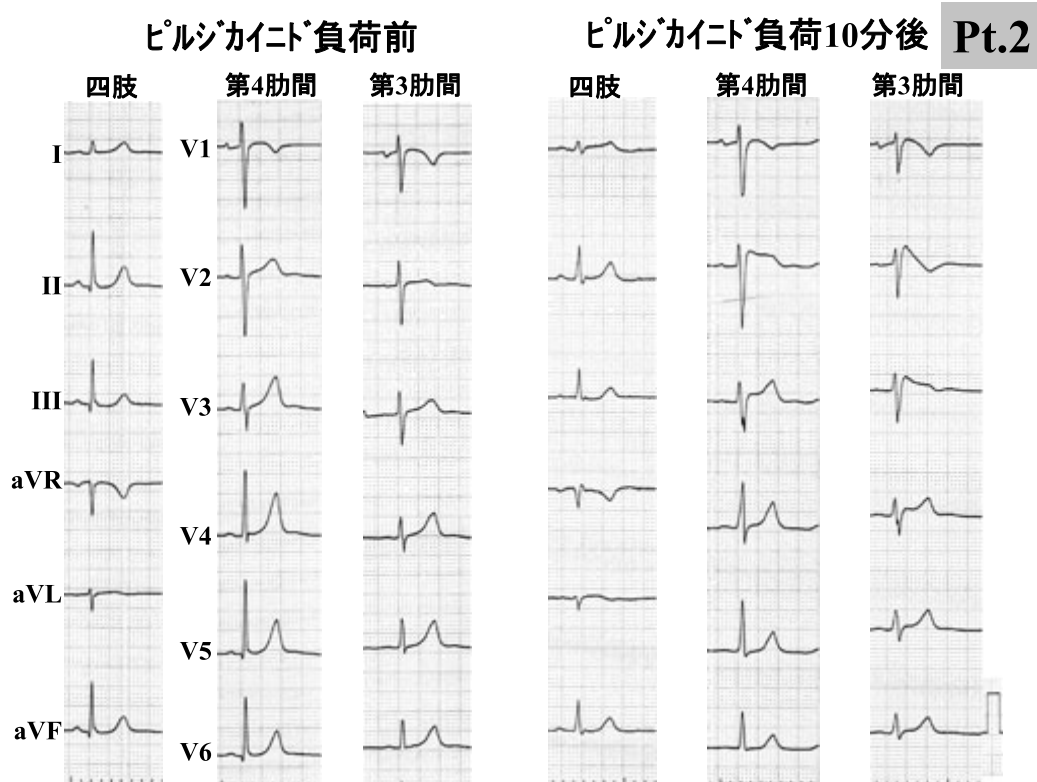


図5 症例2のピルジカイノド負荷12誘導心電図
 ピルジカイノド負荷(1mg/kg, iv)にてV_{1,2}で著明なST上昇(coved型)を認めた。

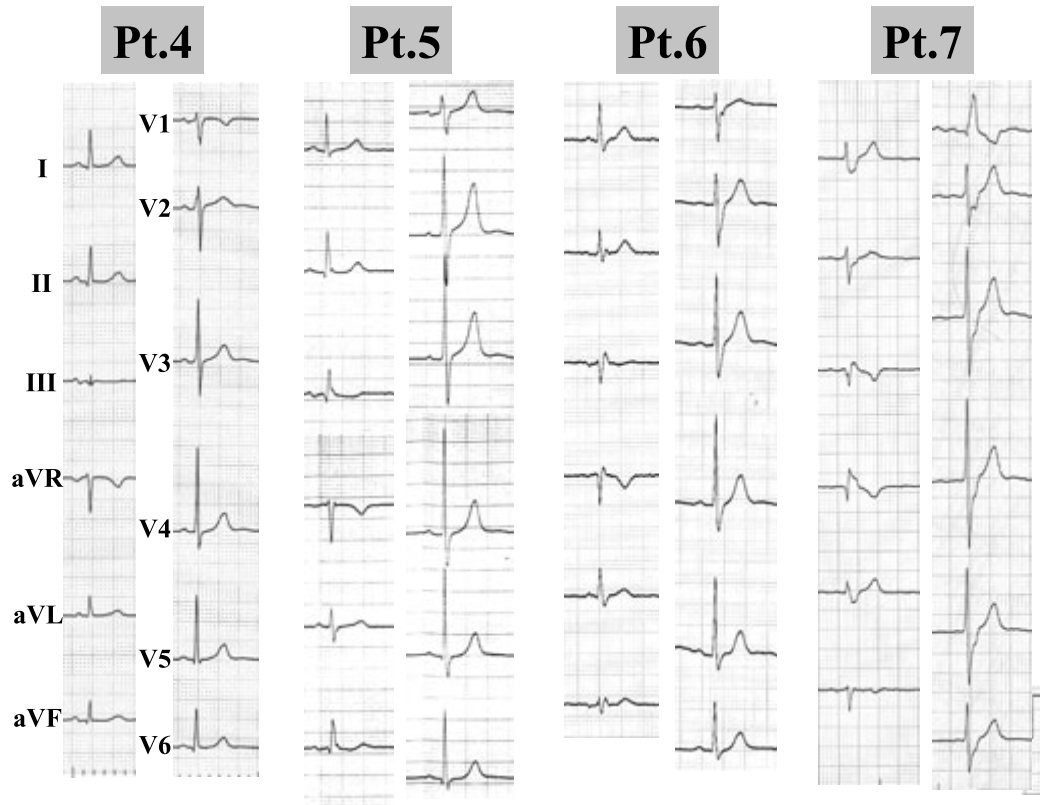


図6 症例1の姉(Pt.4)および叔母(Pt.5～Pt.7)の12誘導心電図
 その他の女性同胞および叔母にはBrugada型心電図波形を認めなかった。

【症例2】63歳，症例1の姉(図1. Pt.2)．これまで動悸，ふらつき，失神などの既往はまったくない．受診時の理学所見，血液生化学所見には特記すべき点はなく，心エコー検査上も心拡大なく，心機能は正常で左室駆出率は66%，弁装置にも異常を認めなかった．心室内遅延電位は陰性であった(図4)．繰り返しの心電図検査では，Brugada症候群を示唆する所見を認めなかったが，ピルジカイニド負荷(1 mg/kg)にてV_{1,2}でcoved型のST上昇を認め，Brugada症候群と診断した(図5)．本例もEPSの同意が得られず，自覚症状をまったく認めないため経過観察としたが，2年間の経過で失神，突然死などの心事故はまったくみられない．

その他に症例1の姉(図1. Pt.4)および母方の同胞女性(図1. Pt.5,6,7)3例の心電図検査を行ったが，いずれもBrugada症候群を示唆する所見は認めな

かった(図6)．

Ⅲ．考 察

Brugada症候群は男性に好発し，発症に著しい性差が認められるため，女性のBrugada症候群症例は比較的まれとされている．本邦のJ-IVFS登録症例においても，女性症例は173例中わずか7例(4%)⁵⁾となっている．また，Brugada症候群において突然死やVFの予知指標としては，失神の既往，VFからの蘇生歴および突然死の家族歴であることがよく知られており，有症候性Brugada症候群においてはVFの再発率が69%に達すると報告されている⁶⁾．その一方で，無症候性Brugada症候群においては同様の観察期間でのVFの頻度あるいは心事故は0.8～8%^{6)～8)}と，有症候性症例に対して著しく低いと報告されている．このため無症候性Brugada症候

群においてはICD植込みの適否について意見が分かれるところであり、心電図波形の日内・日差変動、Ic群抗不整脈薬負荷での心電図変化、心室内遅延電位陽性、EPSでのVFの誘発が突然死の予知指標として有用とする報告があるものの、その評価についてはいまだ定まっていない。

今回、我々の報告した症例1, 2は自覚症状がまったくみられず、いずれも無症候性Brugada症候群と考えられた。症例2はピルジカイニド負荷時のみBrugada型心電図波形がみられたが、症例1は典型的なBrugada型心電図所見を呈しており、心室内遅延電位が強陽性である。このため、その家系内にきわめて濃厚な突然死歴を有していることを考慮すれば、無症候性とはいえ突然死のリスクを十分に考慮しなければならない症例であった。症例1, 2ともにEPSでの評価やICD植込みに同意が得られなかったためリスク評価に苦慮し、やむをえず経過観察とした。しかし、結果的にはその後も経過は良好であり、症例1, 2とも2年間の経過観察で心事故の発生を認めず、現在まで健在である。また、症例1の母親は意識消失を繰り返した既往があるため、有症候性のBrugada症候群が強く疑われたが、88歳で肺炎で亡くなるまで生存しており、その不整脈予後は良好であったものと推測された。

本症例の家系を俯瞰すると、突然死が著しく多発していることが理解されるが、男性同胞はいずれも青壮年期の夜間睡眠中に突然死をきたしており、これらの突然死例はBrugada症候群であったと考えられる。しかし、一方で突然死は男性にのみ生じており、我々の調べた範囲内では本家系内で突然死した女性はみられなかった。Brugada症候群の多発家系において男性にのみ著しく高率に突然死が生じており、その長期予後に極端な性差が存在していた可能性が考えられた。このような予後の精査についてはこれまでの報告と同様であるが、なぜこれほどの性差が生じるのかその機序については不明であり、さ

らに多数の女性症例の集積を要するものと思われる。

【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) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 高木雅彦, 相原直彦, 横山泰廣, 青沼和隆, 平岡昌和 : 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—, *心電図*, 2005 ; 25 : S-4-11 ~ S-4-16
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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

発熱時に Brugada 型心電図変化をきたした1女性例

加藤律史*¹ 松本万夫*¹ 飛梅 威*¹ 須賀 幾*¹
西村重敬*¹ 秋間 崇*² 濱部 晃*² 高瀬凡平*²

当院で植込み型除細動器 (ICD) の植込みを施行した Brugada 症候群 8 例中 1 例で、女性による症例を経験した。本症例では発熱により特徴的な心電図変化を示し、興味深い症例と思われたので報告する。症例は 61 歳女性。4 年前に発熱のため近医を受診、その際心電図上右側胸部誘導にて ST 上昇を指摘され、大学病院を紹介、精査目的で入院した。入院後、心電図変化は正常に復しており、運動負荷試験、加算平均心電図等に異常所見を認めなかった。冠動脈造影も異常なかったが、引き続き施行したピルジカイニド負荷試験にて、近医での発熱時と同様の coved 型 ST 上昇を右側胸部誘導にて認め、イソプロテレノールの点滴にて正常に復した。その後施行した右室からの 3 連発早期刺激では多形性心室頻拍から心室細動が再現性をもって誘発され、蘇生の既往はないものの無症候性 Brugada 症候群と診断し、患者の希望もあり ICD 植込み術を施行した。以後 ICD の作動はない。発熱にて Brugada 型心電図変化が惹起された興味深い女性症例と考えられた。

I. はじめに

Brugada 症候群患者では、発熱で心電図変化が顕在化し診断される例が報告^{1)~7), 9)~12)}されているが、その詳細な成因や頻度等いまだ不明な点が多い。当

院では植込み型除細動器の植込みを施行した Brugada 症候群 8 例中 1 例で女性による症例を経験したが、本症例では発熱により特徴的な心電図変化を示し、興味深い症例と思われたので文献的考察を加えて報告する。

Keywords

- Brugada 型心電図
- 発熱
- 植込み型除細動器

II. 症 例

症例は 61 歳女性。過去に失神、不整脈等の既往はなく、家族歴では兄の心筋梗塞以外異常は認められず、突然死例もない。4 年前に 38℃ 台の発熱のため近医を受診し、上気道炎と診断され治療を受けた。

*1 埼玉医科大学心臓内科
(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)
*2 防衛医科大学校第一内科

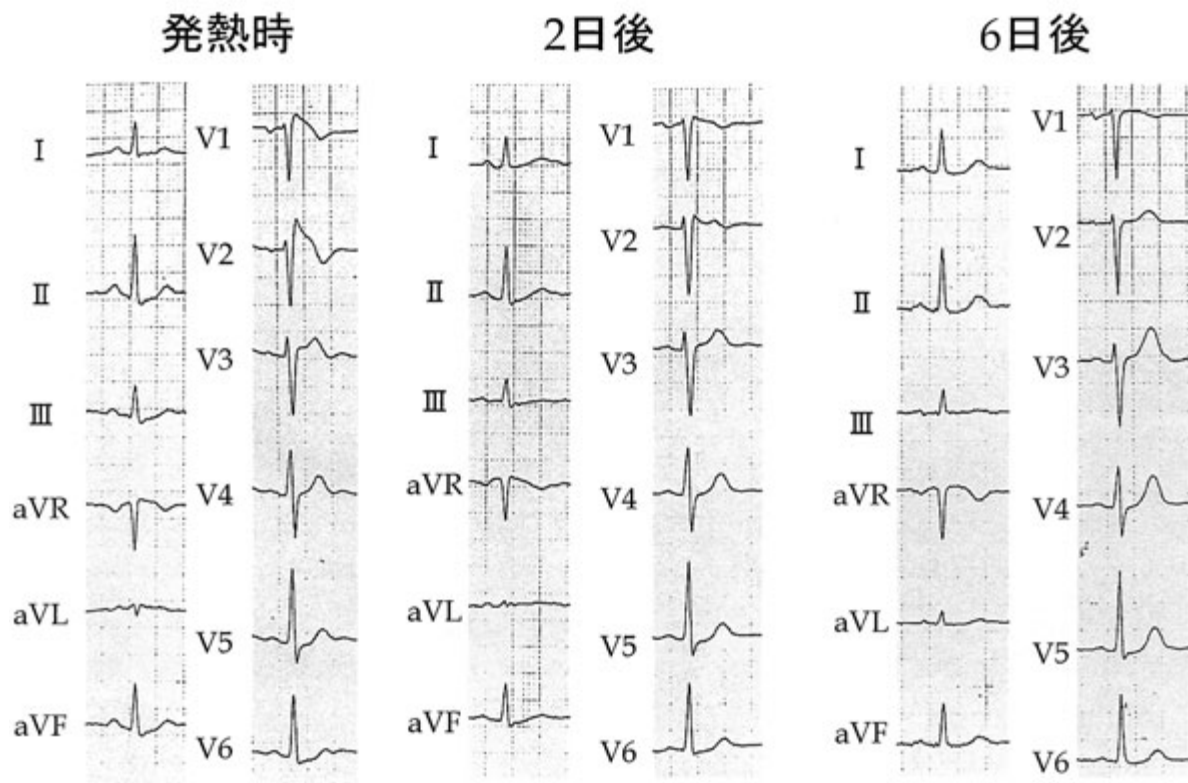


図1 近医で記録された心電図

38℃台の発熱のため近医を受診した際の心電図。右側胸部誘導にてcoved型ST上昇が認められた。発熱の消失した2日後にフォローされた心電図では、ST変化は徐々に回復し、6日後の心電図ではほぼ消失していた。

その際、数秒の胸痛もあったため心電図検査を施行したところ、右側胸部誘導にてcoved型ST上昇が認められた(図1)。そのため、発熱の消失した2日後、6日後においても心電図をフォローされた。ST変化は徐々に回復し、胸部症状もなかったため経過観察となった。しかし、その後施行されたホルター心電図では軽度のST変化が認められ、虚血性心疾患を疑われ精査目的で大学病院へ紹介入院となった。大学病院入院時は、血圧144/82 mmHg、脈拍58回/分、整で、ほかに身体所見や血液生化学所見に異常は認めなかった。前医で認められた心電図変化は入院時には正常に復しており、明らかなST変化を認めなかった。入院後施行した心臓超音波検査でも形態的な異常はなく、心機能は正常であった。運動負荷心電図ではBruce 7 Metsまでの負荷でupsloping型のST低下は認められたが、胸部症状や不整脈は

出現せず、心室遅延電位、T波変動解析も陰性所見であった。冠動脈造影でも有意狭窄を認めなかったが、引き続き施行したピルジカイニド負荷試験で、静注後5分程度経過時に前医での発熱時と同様のcoved型ST上昇を右側胸部誘導にて認め、右室流出路起源と考えられる心室性期外収縮が出現した。心電図変化はイソプロテレノールの点滴にて速やかに正常に復した(図2)。薬物負荷試験として、ほかにプロプラノロール(7.5 mg)、硫酸アトロピン(1.5 mg)の静脈内投与も施行したが、明らかな心電図変化は認められなかった。後日施行した無投薬下での右室心尖部3連発早期刺激(400-240-200-200 msec)では多形性心室頻拍から心室細動が再現性をもって誘発(図3)され、直流通電による停止を必要とした。以上から、心室細動の自然発作の既往はないものの、自然に出現するcoved型の心電図を認め、電気生理

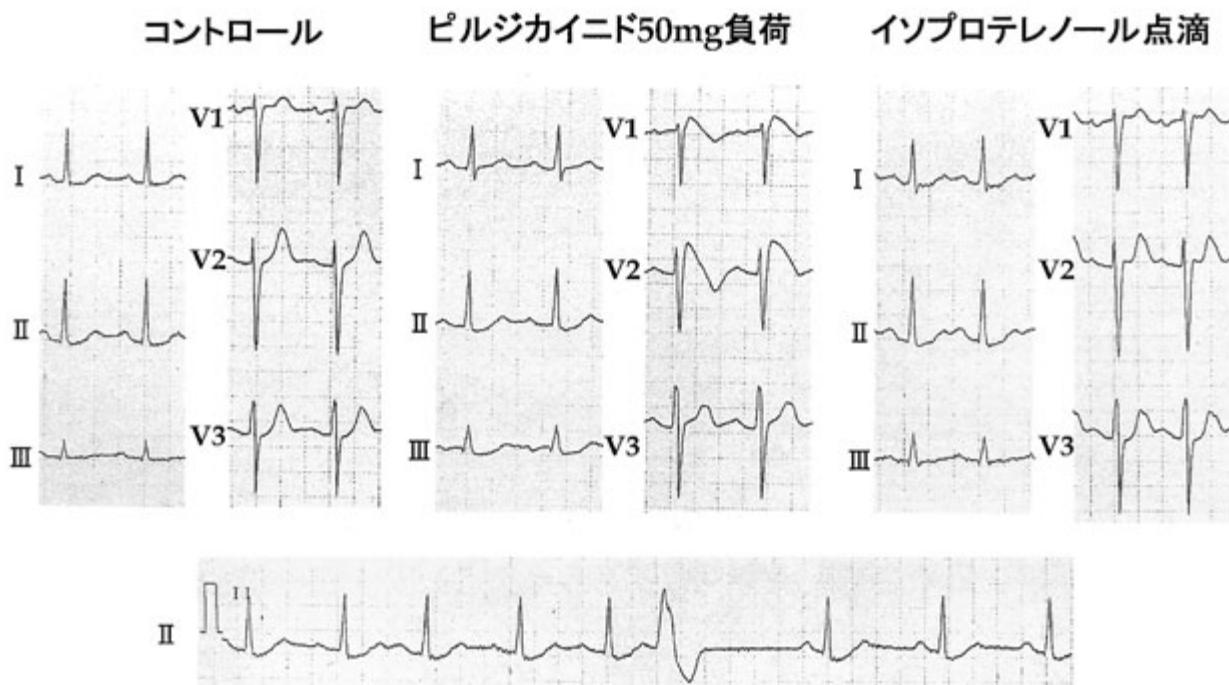


図2 ピルジカイニド負荷時の心電図

ピルジカイニド静注後5分程度で、前医での発熱時と同様のcoved型ST上昇を右側胸部誘導にて認め、右室流出路起源と考えられる心室性期外収縮の出現が認められた(下段)。心電図変化はイソプロテレノールの点滴にて速やかに正常に復した。

検査により心室細動が誘発される無症候性Brugada症候群であり、患者の希望もあったため植込み型除細動器(Medtronic社製GEM II DR)植込み術を施行した。発熱時は解熱剤を早期に使用することをお話して経過観察中であるが、以後約3年半の経過後もICDの作動および不整脈イベントは、ともに認められていない。

Ⅲ. 考 察

現在まで発熱にて顕在化したBrugada型症候群の報告が多数みられ^{1)~7), 9)~12)}、本邦でも3論文が認められるが、これらのうちで女性例と明らかに示されているものは1例のみであり、女性例は比較的まれと考えられた。またこれらの報告のなかでは、発熱の原因は多様で37~40℃と比較的幅のある体温でSTの偏位が報告されている。

発熱にてBrugada型心電図が顕在化するメカニズムとして、SCN5A遺伝子でのThr1620Metミスセン

スを用いた実験的検討で、温度上昇の場合にNa⁺チャネル不活性化が促進することによる心筋内電位勾配の上昇が報告⁸⁾され、このミスセンスと発熱感受性のST変化との関連性が推測可能である。その後、温度感受性を示した54歳男性の遺伝子解析⁹⁾ではSCN5A遺伝子でのHis681Pro変異が報告、また発熱にてBrugada型心電図を呈した4症例¹⁰⁾の検討では、遺伝子的背景は多様に変異特異性はないことが推測されている。さらに、発熱で示されたST変化がフレカイニドにて再現できない症例も報告³⁾されており、その詳細なメカニズムはいまだ不明のままである。臨床的な見地からは、発熱にて心室頻拍・細動をきたした例が報告¹²⁾され、Brugada症候群自体に対する有効な治療法がない現在、Brugada症候群患者での発熱にはできるだけ早期に内服での解熱を勧めるように^{11), 12)}、患者への指導が重要と考える。

本症例の経過は、第21回埼玉不整脈ペースング研

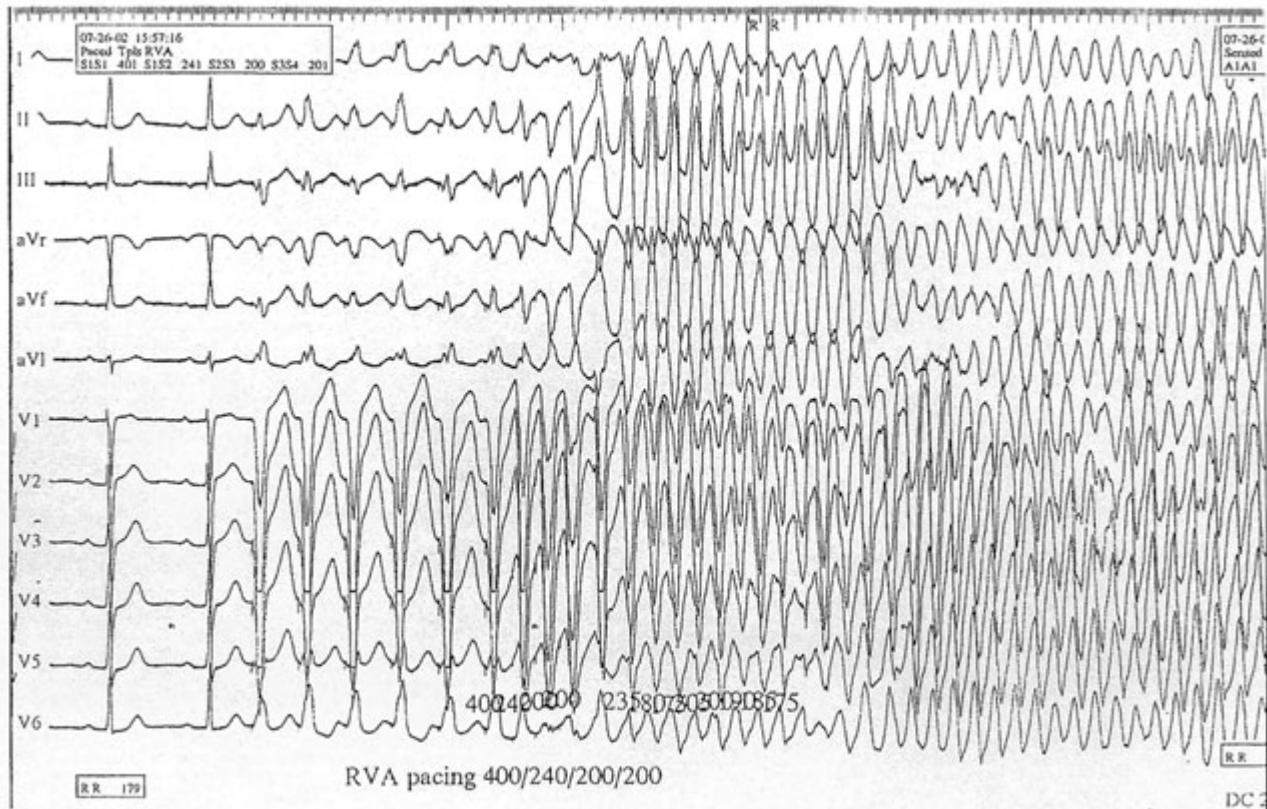


図3 心室期外刺激法による心室細動の誘発

無投薬下での右室心尖部3連発早期刺激(400-240-200-200 msec)では多形性心室頻拍から心室細動が再現性をもって誘発され、直流通電による停止を必要とした。

究会(2002年)においても報告した。

〔文 献〕

- 1) Gonzalez Rebollo JM, Hernandez Madrid A, Garcia A, Garcia de Castro A, Mejias A, Moro C : Recurrent ventricular fibrillation during a febrile illness in a patient with the Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol*, 2000 ; 53 : 755 ~ 757
- 2) Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, Garcia F, Reviejo K, Marco P : Fever unmasking the Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002 ; 25 : 1646 ~ 1648
- 3) Saura D, Garcia-Alberola A, Carrillo P, Pascual D, Martinez-Sanchez J, Valdes M : Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002 ; 25 : 856 ~ 859
- 4) Kum LC, Fung JW, Sanderson JE : Brugada syndrome unmasked by febrile illness. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002 ; 25 : 1660 ~ 1661
- 5) Morita H, Nagase S, Kusano K, Ohe T : Spontaneous T wave alternans and premature ventricular contractions during febrile illness in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 816 ~ 818
- 6) Wakita R, Watanabe I, Okumura Y, Yamada T, Takagi Y, Kofune T, Okubo K, Masaki R, Sugimura H, Oshikawa N, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K : Brugada-like electrocardiographic pattern unmasked by fever. *Jpn Heart J*, 2004 ; 45 : 163 ~ 167
- 7) Aramaki K, Okumura H, Shimizu M : Chest pain and ST elevation associated with fever in patients with asymptomatic Brugada syndrome : fever and chest pain in Brugada syndrome. *Int J Cardiol*, 2005 ; 103 : 338 ~ 339
- 8) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C : Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*, 1999 ; 85 : 803 ~ 809
- 9) Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M,

- Baroudi G : A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 407 ~ 411
- 10) Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, Benammar N, Fressart V, Guicheney P, Madle A, Fromer M, Schlapfer J, Abriel H : Brugada syndrome and fever : genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 67 : 510 ~ 519
- 11) Antzelevitch C, Brugada R : Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002 ; 25 : 1537 ~ 1539
- 12) Dinckal MH, Davutoglu V, Akdemir I, Soydinc S, Kirilmaz A, Aksoy M : Incessant monomorphic ventricular tachycardia during febrile illness in a patient with Brugada syndrome : fatal electrical storm. *Europace*, 2003 ; 5 : 257 ~ 261

発作性心房細動を合併した Brugada 症候群の 壮年女性の 1 例

奥山裕司* 岡 崇史* 平山篤志* 児玉和久*

発作性心房細動治療によって ST 上昇が誘発された壮年女性症例を経験した。【症例】57 歳女性。数年前から発作性心房細動があり、近医で加療していた。心房細動発作停止目的でピルジカイニド 50 mg を静注したところ右胸部誘導で著明な ST 上昇が出現したため Brugada 症候群を疑われ、当科紹介受診となった。失神の既往、突然死の家族歴はなく、受診時の心電図では V₂ 誘導で Rsr' パターンを呈したが、明らかな ST 上昇は認められなかった。右室心尖部・右室流出路で頻回刺激・早期刺激を無投薬およびピルジカイニド負荷後に行ったが、心室性不整脈は誘発されなかった。また心房頻回刺激・単発早期刺激では心房細動・反復性心房興奮は誘発されなかったが、ピルジカイニド静注後には反復性心房興奮が誘発された。心臓突然死の可能性は高くないと判断し、外来経過観察を行っている。約 3 年の経過で問題となる心事故なく経過している。【まとめ】ピルジカイニド負荷後も心室性不整脈は誘発されなかった。Brugada 症候群では心房細動の合併率が高いことが知られており、ピルジカイニドが心房の不整脈基盤をも修飾する可能性が示唆された。

I. はじめに

心臓突然死の原因疾患として Brugada 症候群が認知され、様々な知見が集積されつつある。有症候性患者は一般に中年男性が多く、女性患者の占める割

合は 20% 以下であると推定されている。また Brugada 症候群では心房性不整脈の合併が多いとの報告もあり、心室だけの異常ではない可能性が指摘されている。

II. 症 例

57 歳女性。数年前から発作性心房細動があり、近医で加療していた(図 1)。心房細動発作停止目的でピルジカイニド 50 mg を静注したところ、右胸部誘導で著明な ST 上昇が出現したため Brugada 症候群

Keywords

- Brugada 症候群
- 女性
- 発作性心房細動

*大阪警察病院心臓センター内科
(〒543-0035 大阪市天王寺区北山町 10-31)

A case of paroxysmal atrial fibrillation in Brugada syndrome revealed by the drug treatment
Yuji Okuyama, Takafumi Oka, Atsushi Hirayama, Kazuhisa Kodama



図1 発作性心房細動中の標準12誘導心電図
前胸部誘導でもST上昇は認められない。

を疑われ、当科紹介受診となった(図2)。失神の既往、突然死の家族歴は無く、当科受診時の心電図ではV₂誘導でRSr'パターンを呈したが、著明なST上昇は認められなかった(図3)。

右室心尖部および右室流出路で刺激閾値の2倍の強さで頻回刺激と早期刺激を無投薬およびピルジカイニド負荷後に行った。頻回刺激は4秒間で、局所の2:1ブロックが生じるまで行った。早期刺激は基本周期600 msecと400 msecで3発早期刺激まで実施した。持続性の心室性不整脈はまったく誘発されなかった。また心房頻回刺激・単発早期刺激では心房細動およびいわゆる反復性心房興奮は誘発されなかったが、ピルジカイニド静注後には反復性心房興奮が誘発された。突然死の家族歴はなく、本人にも心室性不整脈の存在を疑わせるような症状が認められなかったため、心臓突然死の可能性は高くないと判断し、外来経過観察を行っている。約3年の経過で特に心事故なく経過している。

Ⅲ. 考 察

心臓突然死の原因疾患としてBrugada症候群が認知され、様々な知見が集積されつつある。有症候性患者は一般に中年男性が多く、女性患者の占める割合は20%以下であると推定されている¹⁾。Antzelevitchらは右室流出路の心外膜側の心筋細胞で活動電位第一相のamplitudeが低いことが前胸部誘導でのST上昇を引き起こし、これは主として一過性外向き電流の発現によることを示している²⁾。またDi Diegoらはイヌの実験で性差について検討しており、雌イヌのほうが活動電位第一相のamplitudeが高い、すなわち前胸部誘導でのST上昇度が小さくなることを示している³⁾。ラットでは一過性外向き電流をコードするKv4.3がエストロゲンによって抑制されるとの報告があり⁴⁾、性ホルモンによってBrugada症候群の病態が修飾されていることが推定される。

Brugada症候群では心室のみならず、心房の電気生理学的異常をも呈することが報告されている^{5)~8)}。



図2 ピルジカイニド静注後、洞調律復帰時の標準12誘導心電図
V₂誘導を中心にcoved型のST上昇を認める。

Moritaらは60人のBrugada症候群の患者を心室プログラム刺激で持続性心室性不整脈が誘発される群とされない群で、洞機能および房室結節伝導能を比較した⁵⁾。修正洞結節回復時間、洞房伝導時間、ヒス束-心室時間は、心室性不整脈が誘発された群で有意に長く、Brugada症候群では心房筋にも電気生理学的異常が存在することが示唆された。また彼らはBrugada症候群では発作性心房細動の合併が多く、プログラム刺激による誘発を行った過半数の症例で心房細動が誘発されることを報告している⁶⁾。彼らはBrugada症候群と正常群を比較したところ、心房の有効不応期は正常群と差がなかったが、心房内伝導時間や局所心房電位の持続時間がBrugada症候群では長かったと報告し、心房の脱分極異常が心房受攻性の増大に重要な役割を果たしていると推定

している。我々の症例ではピルジカイニド静注後には、心房受攻性が顕在化した。ピルジカイニドで心室の電気生理学的異常が強調されるのと同様の現象が心房筋においても生じた結果と推定され、興味深いと考えられた。また性差についてはMoritaらの報告症例は全例男性であり⁶⁾、心房の受攻性や発作性心房細動においても他のBrugada症候群の特徴的所見と同様に、性差が著しく存在するのかどうかは不明である。

【文 献】

- 1) 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



図3 当科受診時の標準12誘導心電図
 V₂誘導でRSr'パターンを呈し、若干のST上昇を認める。

stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347

- 2) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 3) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2004 ~ 2011
- 4) Song M, Helguera G, Eghbali M, Zhu N, Zarei MM, Olcese R, Toro L, Stefani E : Remodeling of Kv4.3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Biol Chem*, 2001 ; 276 : 31883 ~ 31890
- 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) 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) Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, Starmer CF, Memmi M, Napolitano C, Priori S : Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest*, 2002 ; 110 : 1201 ~ 1209

右室流出路心内膜側興奮伝播遅延を認めた女性 Brugada 型心電図症例

福田浩二* 熊谷浩司* 若山裕司* 菅井義尚*
遠藤秀晃* 下川宏明*

症例は51歳女性。特発性右室流出路由来の心室性期外収縮、前胸部誘導の軽度ST上昇で当科紹介。生来健康、失神の既往・突然死の家族歴なし。各種画像診断で異常所見なし。ピルジカイニド負荷でcoved型ST上昇を認め、Brugada型心電図と診断。また加算平均心電図における遅延電位は陽性。Electroanatomical mapping下に電気生理検査を施行。洞調律時のsubstrate mappingにて右室流出路興奮伝播遅延を認めた。その一部のpre-potential様の電位が認められる部位のカテーテルアブレーションにて心室性期外収縮は消失した。引き続き行った心室早期刺激で心室頻拍・心室細動は誘発されなかった。Brugada症候群において右室流出路心外膜側興奮伝播遅延の存在を示唆する報告はある。今回の症例は心内膜側における興奮伝播遅延を認めた貴重な症例として報告する。

I. はじめに

Brugada型心電図の成因として、右室流出路心内外膜の再分極過程の差が実験的データをもとに支持されている¹⁾。一方、右室心筋の脱分極異常においても前胸部誘導のST上昇をきたしうるとする報告があり²⁾、いまだ議論が分かれている。今回、我々はelectroanatomical mapping下に右室流出路心内膜

側の興奮伝播遅延を認めたBrugada型心電図症例を経験したので報告する。

II. 症 例

51歳女性。2003年末、仕事中に気の遠くなる感じが数分あり、近医受診。12誘導心電図上、前胸部誘導のrSR'パターン・軽度ST上昇に加え、左脚ブロック・下方軸型の心室性期外収縮頻発を認めた(図1)。ホルター心電図では最高で11連発の非持続性心室頻拍を認めた。Brugada症候群の鑑別および心室性期外収縮・頻拍の加療目的に当科紹介となる。心エコー検査では心機能・壁運動は正常。右室腔の拡大なし。マルチスライスCTにおいて右室内に明らかな脂肪変性は認めなかった。負荷心電図は陰性。

Keywords

- Brugada症候群
- 心室細動
- 遅延電位
- 心室性期外収縮

* 東北大学大学院循環器病態学
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

The presence of right ventricular endocardial activation delay in female case with a Brugada type ECG
Koji Fukuda, Koji Kumagai, Yuji Wakayama, Yoshinao Sugai, Hideaki Endo, Hiroaki Shimokawa

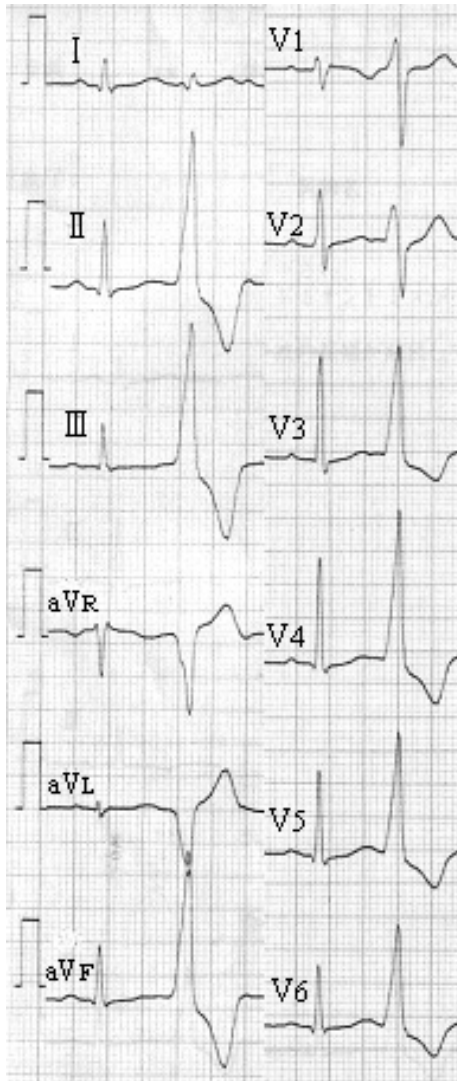


図1 心室性期外収縮の12誘導心電図
左脚ブロック下方軸を示す。

以上より心室性期外収縮・頻拍は右室流出路由来の特発性のものと考えられた。しかし、加算平均心電図は遅延電位陽性であり、Brugada症候群の鑑別のためにピルジカイニド負荷試験を施行した。前胸部誘導でcoved型ST上昇を認め、Brugada型心電図を呈した(図2)。2004年9月、心室性期外収縮・心室頻拍に対するカテーテルアブレーション、Brugada型心電図のリスク評価のため電気生理検査を施行した。初めにCARTO system (Biosense, Cordis Webster) を用いて electroanatomical

mappingを施行。洞調律下の activation mapにて右室流出路前壁中隔部で前収縮期電位 (presystolic potential)を伴う、QRSより明らかに遅れる遅延電位を認めた(図3)。カテーテルアブレーションの目標心室性期外収縮時、同部位の電位はQRSに20 msec先行し、ペースマッピングでは perfect pace mappingが得られた。同部位の高周波通電にて心室性期外収縮は消失した。引き続き心尖部・右室流出路からの心室早期刺激で心室細動の誘発試験を施行した。2種類の基本周期(400msec, 600msec)で行ったが心室細動・心室頻拍は誘発されなかった。術後の加算平均心電図では遅延電位を継続して認めている。その後2年半のフォローを行っているが、現在のところ無症状で経過している。

Ⅲ. 考 察

Yanらの右室壁心筋切片を用いた実験的考察より、Brugada型心電図の成因は右室流出路心内・外膜側心筋の再分極過程の違いによるとする説が有力である¹⁾。すなわち右室流出路において心外膜側が早期に再分極することにより、心内膜側から心外膜側に向けて電位勾配が生じ、前胸部の単極誘導におけるST上昇をきたすとされる。また早期の再分極・再興奮に伴うPhase 2 reentryが心室性不整脈の発生につながるとしている。一方、Brugada型心電図の機序は右室流出路の興奮伝播遅延による脱分極異常の可能性もある²⁾。Brugada症候群患者においては加算平均心電図の遅延電位が認められる症例が少なくない³⁾。Nagaseらは右冠動脈 conus branch に挿入した電極ワイヤーを通して、右室流出路心外膜側の遅延電位を観察している⁴⁾。この遅延電位は右室流出路心外膜側の局所的な phase 2 reentryの2番目の活動電位の立ち上がりを示している可能性のほか⁵⁾、右室流出路における興奮伝播遅延の器質の存在を意味するのかもしれない³⁾。今回我々の経験した症例では、右室流出路の心外膜側ではなく心内膜側に fragmentationした前収縮期電位 (presystolic potential)を伴う遅延電位を認めており、後者を示

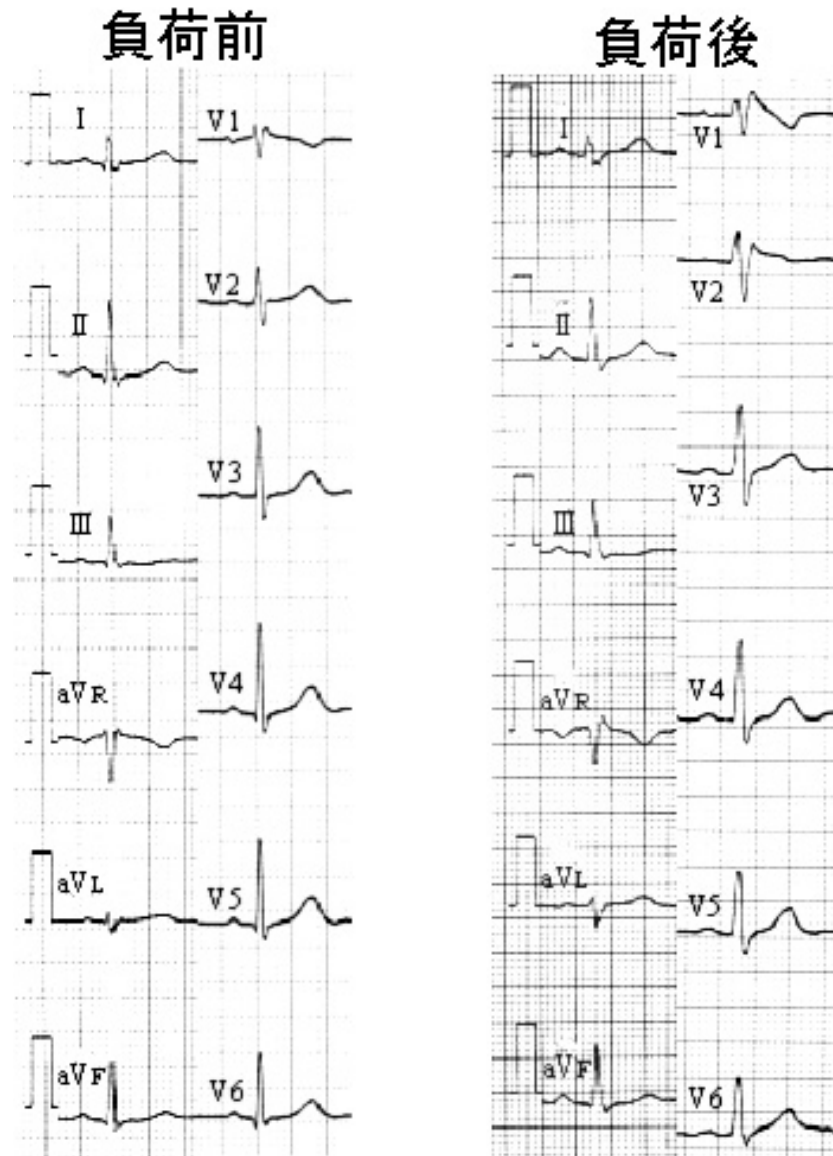


図2 ピルジカイニド 50 mg 負荷前後の12誘導心電図
負荷後に前胸部V₁誘導にcoved型ST上昇認める。

唆する所見と考えられる。また、最近 Coronel らは繰り返す心室性不整脈による ICD 頻回作動のために心移植した Brugada 症候群患者の摘出心での詳細な電気生理学的検討を行った。その中で Brugada 型心電図・心室性不整脈発生は右室流出路の心内膜側の興奮伝播遅延により生ずるとし、心内外膜側の貫壁性再分極過程の差はなかったと報告している⁶⁾。心内膜側の興奮伝播遅延は我々の所見と一致し、

S-4-70

Brugada 型心電図の一つの成因として右室流出路になんらかの伝導遅延をきたす器質が存在する可能性があると考えられる。

Brugada 症候群において心室性期外収縮と心室性不整脈発生の関連性は不明である。心室性期外収縮の合併の頻度は多くないとされているが⁷⁾、半数以上で特定の心室性期外収縮が心室細動の発生に先行するという報告がある⁸⁾。また Haissaguerre らは

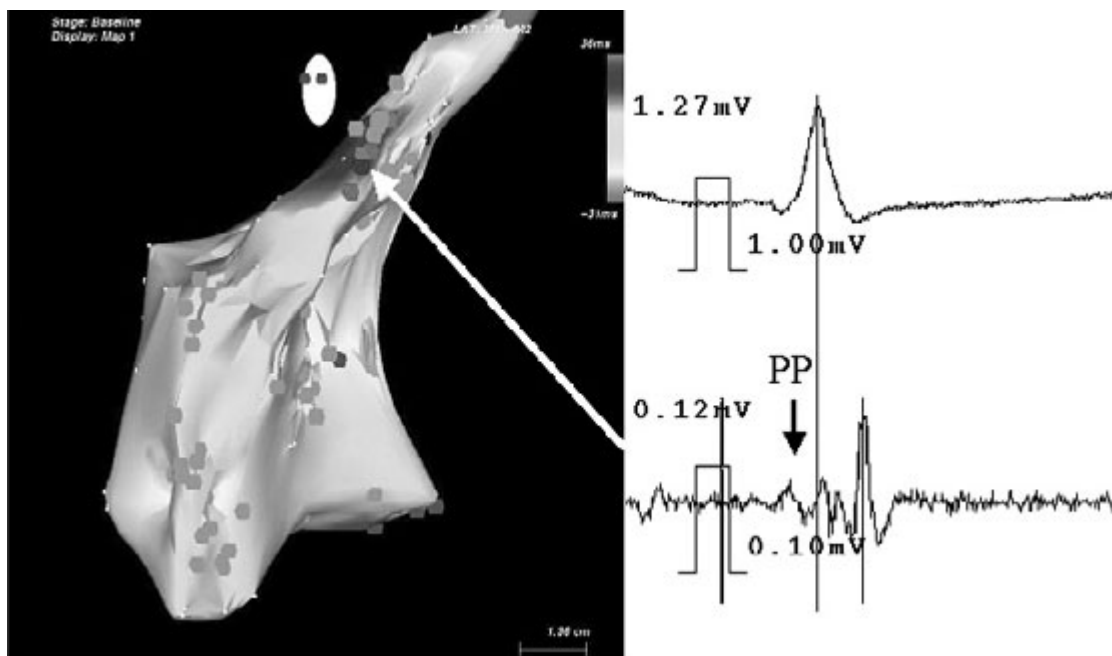


図3 洞調律下の electroanatomical mapping(activation map)
前壁中隔側に presystolic potential (PP)を伴う興奮遅延を認める(右下).

Brugada 症候群患者で右室流出路由来の特定の心室性期外収縮により心室細動が誘発され、その期外収縮をカテーテルアブレーションで根治することにより心室細動を抑制しえた症例を報告している⁹⁾。今回の症例は右室流出路由来の特発性と考えられる期外収縮を、カテーテルアブレーションで根治した。この期外収縮のリスクは不明だが、Haissaguerreらの症例では右室流出路由来の心室性期外収縮が検出されてから10年以上経過ののち心室細動を経験している。これは経過中にならかの器質的変化が心筋に生じ、期外収縮に対する受感性が増したためと思われる。今回の症例においても心室性期外収縮の再発を含めて、引き続き慎重なフォローが必要である。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL : Pathophysiological

mechanisms of Brugada syndrome : depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res*, 2005 ; 67 : 367 ~ 378

- 3) 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
- 4) Nagase S, Fukushima-Kusano K, 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 Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1992 ~ 1995
- 5) Antzelevitch C : Late potentials and the Brugada syndrome : *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1996 ~ 1999
- 6) Coronel R, Casini S, Koopmann TT, Wilms-Schopman FJ, Verkerk AO, de Groot JR, Bhuiyan Z, Bezzina CR, Veldkamp MW, Linnenbank AC, van der Wal AC, Tan HL, Brugada P, Wilde AA, de Bakker JM : Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome : a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*, 2005 ; 112 : 2769 ~ 2777
- 7) 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
- 8) Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Yamamoto F, Kobayashi J, Kosakai Y, Ohe T : Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2000 ; 36 : 1646 ~ 1653
- 9) Haissagurre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre J, Leenhardt A, Sanders P, Scavee C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clementy J : Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 2003 ; 108 : 925 ~ 928

運動誘発性非持続性心室頻拍を認めた中年女性の Brugada 症候群の 1 例

田上和幸*¹ 石塚竜太郎*¹ 吉田健太郎*¹ 山崎 浩*¹
黒木健志*¹ 久賀圭祐*¹ 青沼和隆*¹ 山口 巖*¹
馬場 良*²

56 歳女性。健康診断で Brugada 症候群が疑われ、当院初診となった。V₁, V₂ に coved 型の 3 mm の ST 上昇, V₃ に saddle-back 型 2 mm の ST 上昇を認め、type 1 Brugada 型心電図と判定された。運動負荷後に V₁, V₂ の coved 型 ST 上昇は 5 mm に増悪し、上方軸、左脚ブロック型の心室性期外収縮 (VPC) の頻発と、心拍数 200/分の非持続性心室頻拍 (NSVT) が出現した。また電気生理検査 (EPS) で右室心尖部、右室流出路からの 3 連発のプログラム刺激を行ったが、心室細動 (VF) は誘発されなかった。さらに三尖弁直下、右室基部中隔側起源の頻発する単形性 VPC に対し通電を行った。治療後においては運動負荷でも VPC の出現はなく、NSVT も認めなくなった。これにより Brugada 症候群において致死性心室性不整脈の triggering VPC へのカテーテルアブレーションが有効な治療法となり得ることが示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群は比較的女性に少ないとされる。以下に type 1 Brugada 型心電図を呈した中年女性に

Keywords

- Brugada 症候群
- 運動誘発性心室頻拍
- triggering VPC
- カテーテルアブレーション
- 女性例

*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
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1)

*2馬場医院

運動誘発性非持続性心室頻拍を認め、triggering VPC をカテーテルアブレーションすることにより治療可能であった症例を呈示する。

II. 症 例

症例は 56 歳女性。2004 年 10 月健康診断で心電図異常を指摘され、近医を受診したところ、V₁, V₂ に coved 型 3 mm の ST 上昇を認め、type 1 Brugada 型心電図と判定された。トレッドミル試験、ホルター心電図で心室性期外収縮 (VPC) の頻発と非持続性心室頻拍 (NSVT) の頻発を認め、2005 年 2 月精査目的に当院入院となった。

A woman case of Brugada syndrome with exercise-induced and non-sustained ventricular tachycardia

Kazuyuki Tanoue, Ryutarou Ishitsuka, Kentarou Yoshida, Hiro Yamasaki, Kenji Kuroki, Keisuke Kuga, Kazutaka Aonuma, Iwao Yamaguchi, Ryou Baba

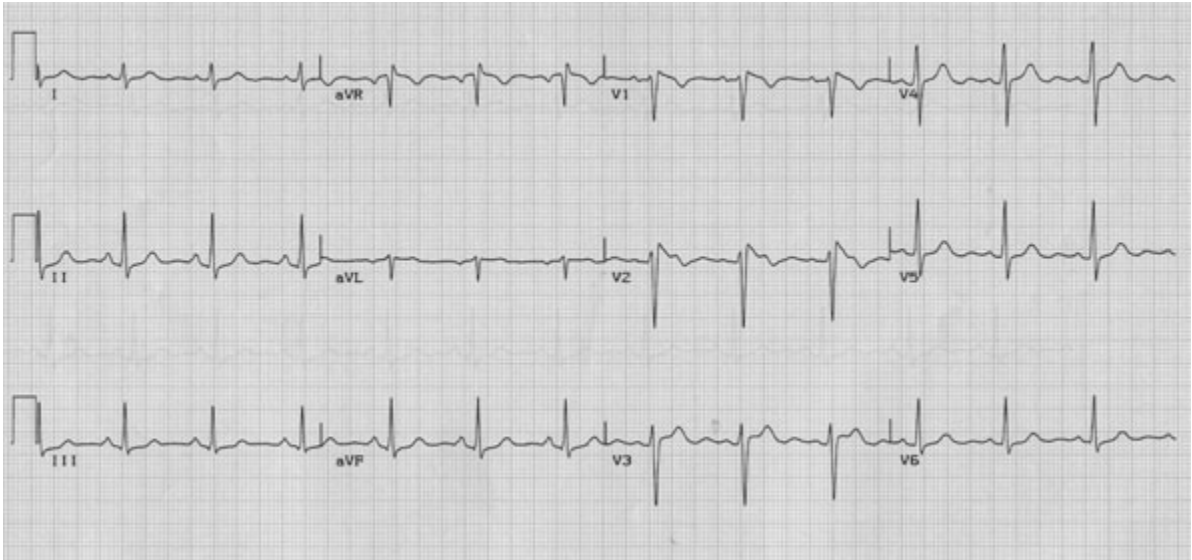


図1 入院時心電図

心拍数70/分の正常洞調律で、V₁、V₂でcoved型3 mmのST上昇、V₃でsaddle-back型2 mmのST上昇を認めた

21歳でバセドウ病に対し甲状腺亜全摘術を受けており、30歳から気管支喘息を発症した。失神の既往はなく、また突然死や失神の家族歴もなかった。

入院時検査では、血液検査は正常範囲内で、BNPは16.0 pg/mLであった。

心エコー検査では器質的心疾患はなく、また左室駆出率65%で左室収縮機能は良好であった。

心電図は心拍数70/分の正常洞調律で、V₁、V₂でcoved型3 mmのST上昇、V₃にsaddle-back型2 mmのST上昇を認めた(図1)。

トレッドミル試験では、最大負荷(3 Mets)で左脚ブロック型、上方軸の頻発するVPCを認め、心拍数200/分のNSVTが出現した。またV₁、V₂で認めていたcoved型ST上昇が5 mmに増悪した(図2)。

ホルター心電図では、全心拍数110,247拍のうちVPC 5,108拍、最大4連拍を認めた。

加算平均心電図ではQRS duration = 117 msec, LAS₄₀ = 41 msec, RMS₄₀msec = 11.6 μVで陽性所見であった。

さらなる精査目的に、心臓カテーテル検査・電気生理検査(EPS)を施行した。冠動脈造影では、有意狭窄はなかった。EPSでは右室心尖部、右室流出路

(RVOT)からの3連発プログラム刺激では、反復性心室興奮(RVR)を認めるのみで、心室細動(VF)は誘発されなかった(図3)。また、Electro-anatomical mapping system(CARTO system)を併用し、右心室の詳細なマッピングを施行した。その結果、頻発する単形性VPCの起源は、三尖弁直下、右室基部中隔側と考えられたため(図4)、局所電位が36 ms先行し、単極電位が完全なQSパターンを示し(図5)、12/12誘導で良好なペースマッピングが得られた部位で通電したところ、VPCは生じなくなった。

カテーテルアブレーション後ホルター心電図でVPCを全く認めなくなり、トレッドミル試験でも、最大負荷(7 Mets)でVPC、NSVTを認めず、V₁、V₂のcoved型ST上昇の増悪も認めなかった(図6)。

EPSではVFは誘発されなかったが、type 1 Brugada型心電図、心室遅延電位陽性、非持続性心室頻拍の存在から、植込み型除細動器(ICD)植込みのclass II aの適応¹⁾と考えられたものの患者の同意を得られなかった。このように本来ならばICD植込みの適応と考えられたケースにおいて、triggering VPCに対するカテーテルアブレーション治療のみ施行したが、約1年の経過は良好であった。

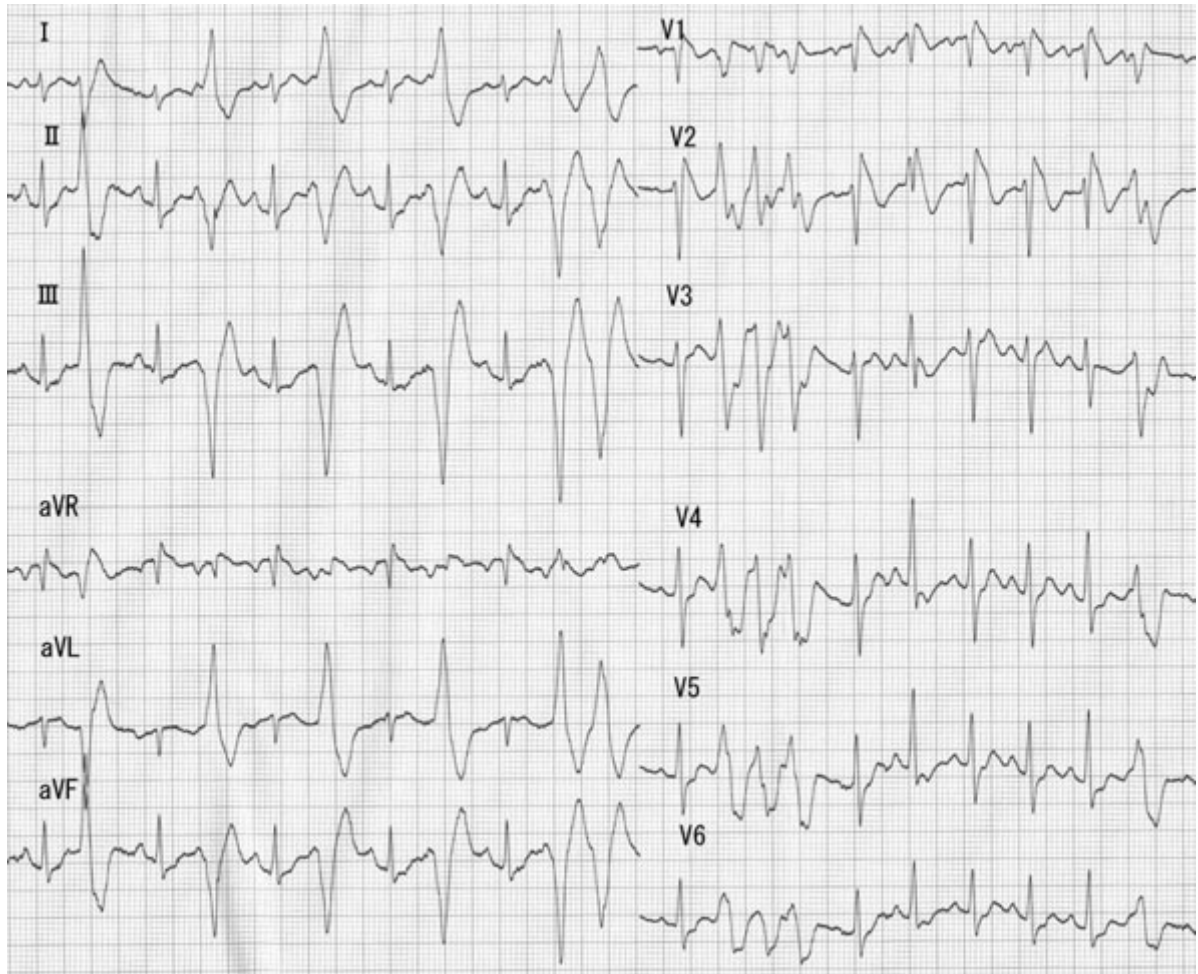


図2 カテーテルアブレーション前トレッドミル試験
最大負荷(3 Mets)で左脚ブロック型, 上方軸の頻発するVPCを認めた

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群は, 12誘導心電図の右側胸部誘導で右脚ブロック様波形とV₁のST上昇を特徴とし, VFによる突然死を引き起こす疾患である²⁾. Brugada型心電図を呈する日本人は0.7~1.0%と多く, 男性に多いとされる³⁾. Frustaciらは, Brugada症候群18例の中で, SCN5A陽性例は4例で, 心筋生検で大多数に心筋炎の所見を認めると報告し⁴⁾, いまだ本症候群の詳細については議論されているところである.

治療に関しては, Brugada型心電図を呈する無症候性患者であっても, 初回発作で突然死をきたしう

るため, そのリスク評価が困難であり⁵⁾, ICD植込み術を選択する場合が一般的である.

最近Haissaguerreらはlong QT症候群やBrugada症候群の7例に対し, VT/VFのtriggering VPCに対しカテーテルアブレーションすることが有効であることを示している⁶⁾.

本症例は, type 1 Brugada型心電図を呈する女性例で, 器質的心疾患がなく, トレッドミル試験によりVPCおよびNSVTが誘発され, それが将来致死性心室性不整脈のtriggerになり得るものと考えられた. 通常, Brugada症候群では迷走神経活動の亢進でST上昇が増強し⁷⁾, イソプロテレノールが治療薬として使用されることもしばしばである. 本症例

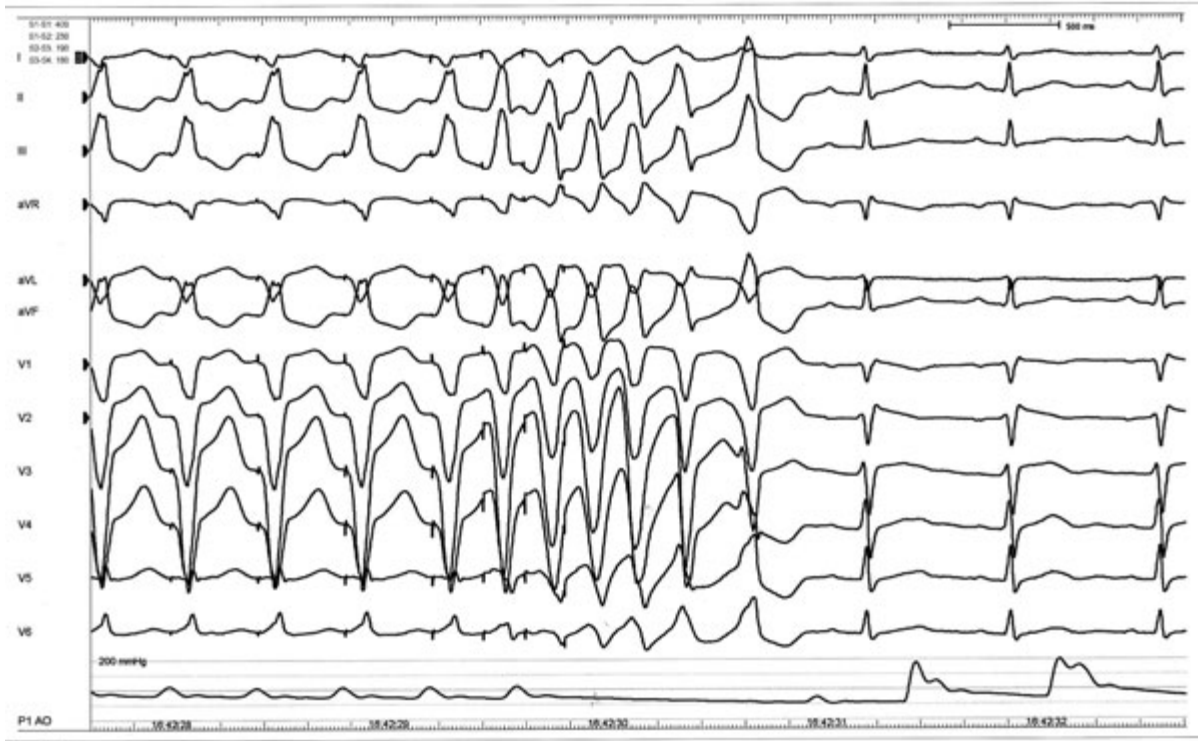


図3 右室流出路(RVOT)からの3連発プログラム刺激
反復性心室興奮(RVR)を認めるのみで、心室細動(VF)は誘発されなかった

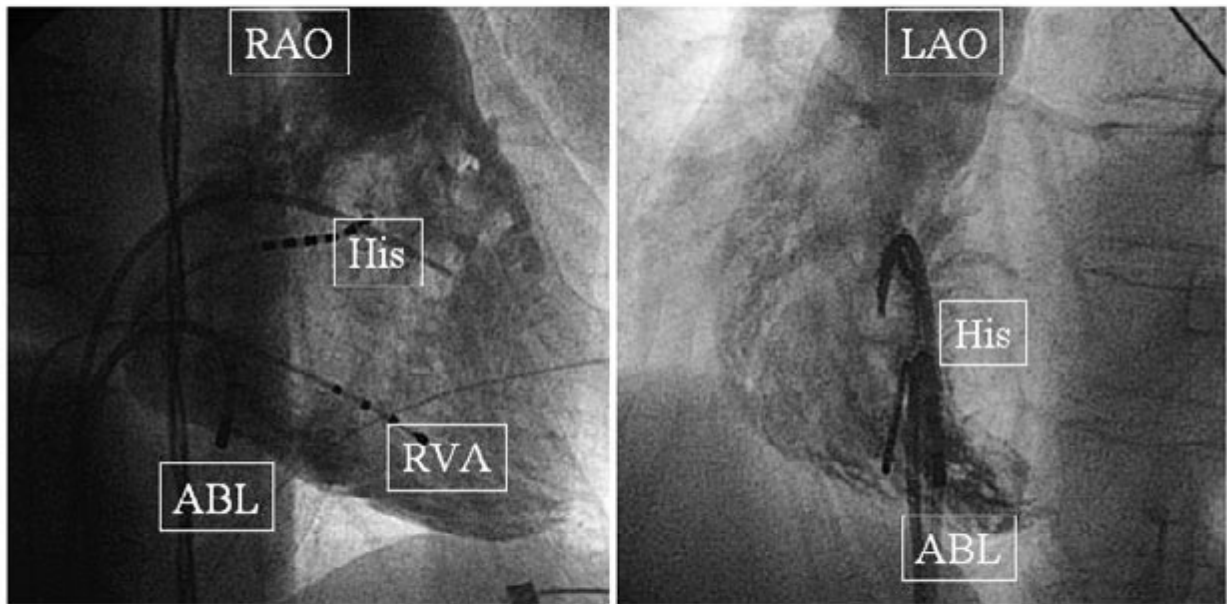


図4 右室造影

アブレーションカテーテルの位置がtriggering VPCの起源と考えられた
ABL = アブレーションカテーテル, RVA = 右室心尖部, His = ヒス束

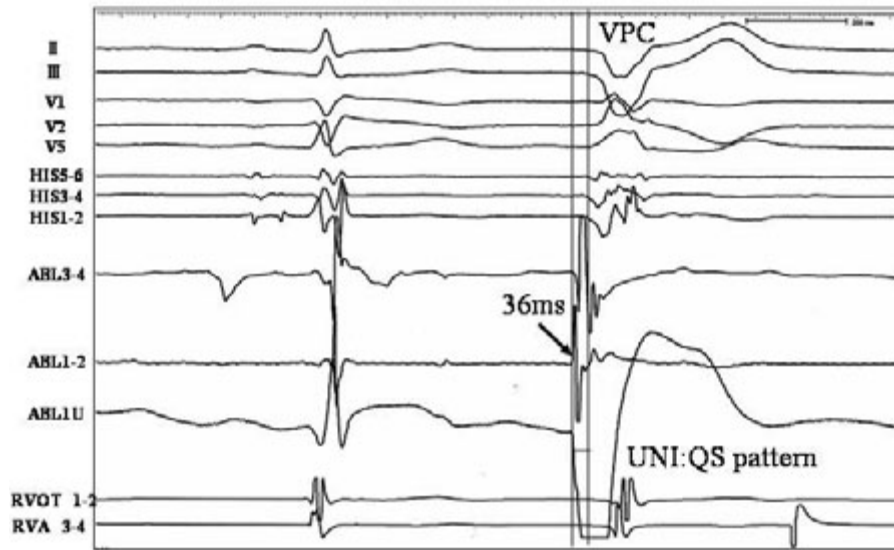


図5 通電部位の局所電位
局所電位が36 ms 先行し、単極電位が完全なQSパターンを示している

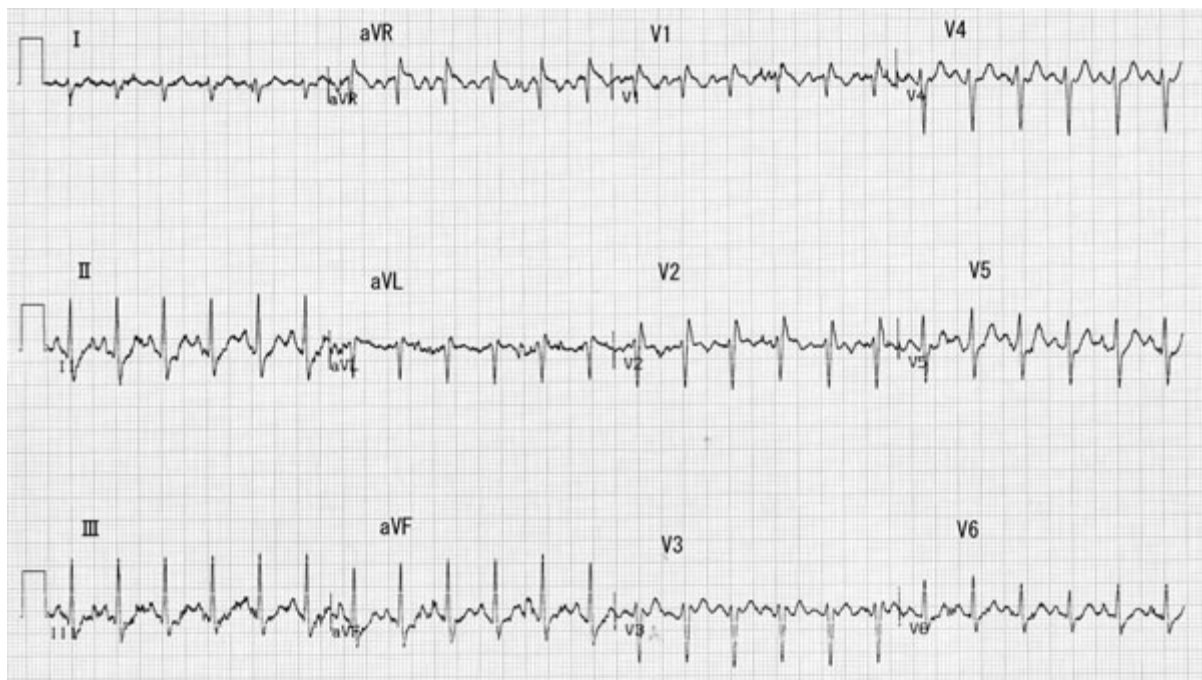


図6 カテーテルアブレーション後トレッドミル試験
最大負荷(7 Mets)でVPC, NSVTを認めず、V₁、V₂のcoved型ST上昇の増悪も認めなかった

では、それに反して運動負荷でVPCおよびNSVTが誘発されている点が注目すべきであると考えられる。

またEPSでVFは誘発されなかったが、そのこと

が予後規定因子になるという一定した見解はなく^{8), 9), 10)}、今回はtriggering VPCに対してカテーテルアブレーションを施行した。triggering VPCは

RVOTに多く¹¹⁾、同部位をアブレーションすることで、triggerは治療可能と考えられるが、一方でBrugada症候群のsubstrateがRVOTにあるとすれば、アブレーションによりtriggerとsubstrateの両方を治療し得るため、その治療効果は定かではない。本症例ではRVOTとは異なる部位にtriggering VPCの起源があり、運動誘発性にVPCやNSVTが出現するという点も考慮すると、triggering VPCとBrugada症候群とは直接因果関係がない可能性もある。

いずれにしても本症例のように気管支喘息の既往があり β 遮断薬を投与しにくく、またICD植込みの同意が得られなかった症例に対し、致死性心室性不整脈のtriggering VPCへのカテーテルアブレーションが今後治療戦略の一つとなりうる可能性が示唆された。

さらに今後は、triggering VPCを有するBrugada症候群例の特徴やアブレーション症例の予後に対する研究・データの蓄積がなされ、たとえICD植込みを施行した患者であっても、その作動回数が減るといったように、多くの患者のQOLが改善することを期待する。

〔文 献〕

- 1) 合同研究班：不整脈の非薬物療法ガイドライン. Jpn Circ J, 2001 ; 65 (Suppl V) : 1127 ~ 1175
- 2) 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
- 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) Frustaci A, Priori SG, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, Sanna T, Bellocci F, Russo MA : Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. Circulation, 2005 ; 112 : 3680 ~ 3687
- 5) 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 : 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—。心電図, 2005 ; 25 (Suppl 4) : 37 ~ 43
- 6) Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farre J, Leenhardt A, Sanders P, Scavée C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clémenty J : Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. Circulation, 2003 ; 108 : 925 ~ 928
- 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) 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
- 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 P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J : Natural history of Brugada syndrome : the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. J Cardiovasc Electrophysiol, 2003 ; 14 : 455 ~ 457
- 11) 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

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

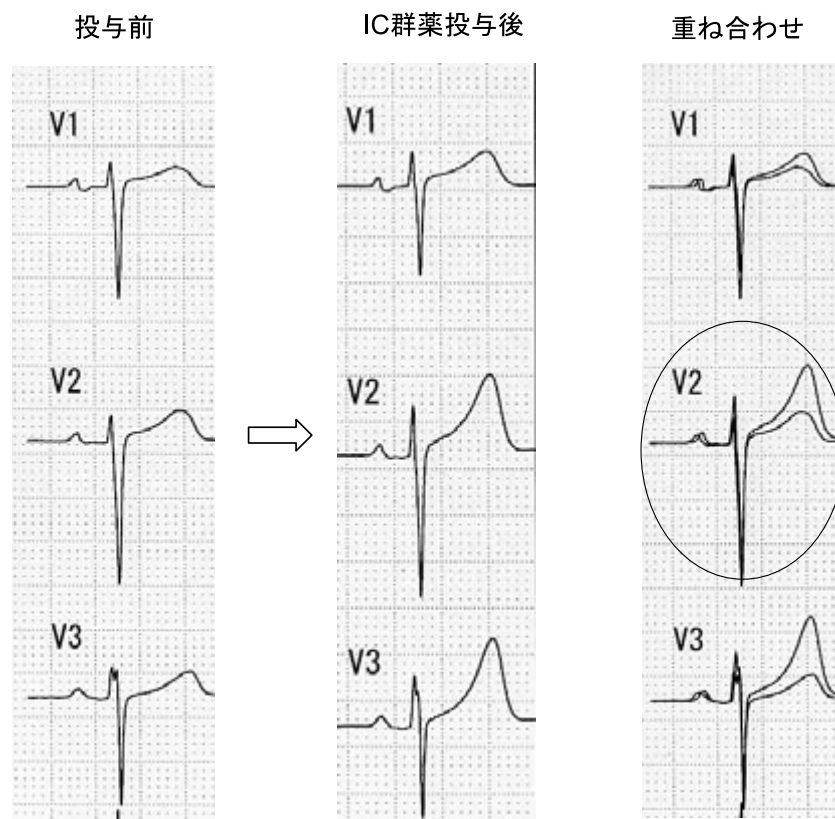


図1 Ic群薬投与後にST上昇を示した症例の心電図の実例

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

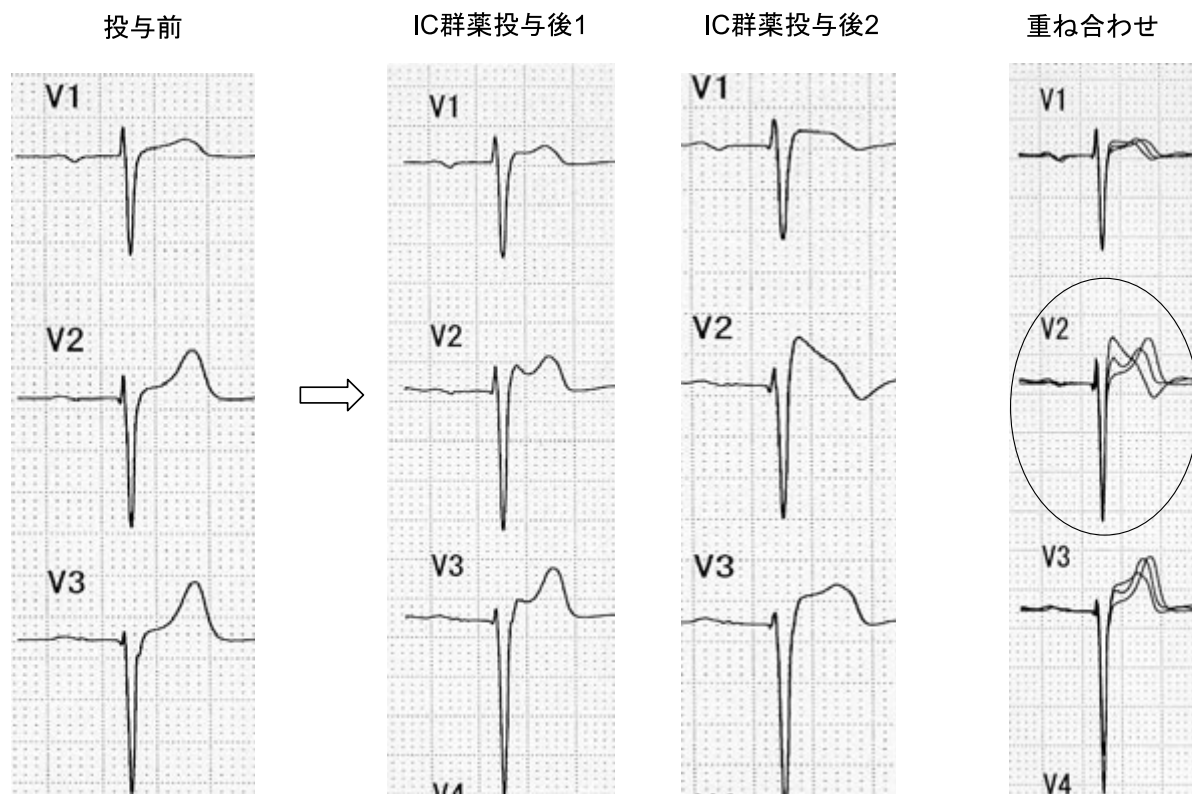


図2 Ic群薬投与後にcoved型ST上昇を示した症例の心電図の実例

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

Brugada 症候群の薬物負荷試験

ピルジカイニド負荷試験にて心室性不整脈が誘発された Brugada 症候群の 5 症例

芦野園子*¹ 渡辺一郎*¹ 小船雅義*¹ 川内千徳*¹ 山田健史*¹
小船達也*¹ 大久保公恵*¹ 橋本賢一*¹ 進藤敦史*¹ 杉村秀三*¹
中井俊子*¹ 國本 聡*¹ 齋藤 穎*²

*¹ 日本大学医学部附属板橋病院循環器内科部門

*² 日本大学医学部先端医学講座

Brugada 型心電図を呈する 23 症例に対し施行したピルジカイニド負荷試験中、心室性不整脈が誘発された 5 症例につき検討を行った。対象は 34 歳から 72 歳の男性 4 名、女性 1 名の計 5 症例。いずれも基礎心疾患はなく、無症候性であった。負荷試験前、5 症例はいずれも 12 誘導心電図 (ECG) 上、不完全右脚ブロック (ICRBBB) と V₁、V₂ 誘導の ST 上昇を示す Brugada 型心電図を呈していた。ST 上昇のタイプ

は Type 1 : 2 例, Type 2 : 3 例, Type 3 : なしであった。ピルジカイニド計 50 mg 静注後、全例で V₁、V₂ 誘導の ST が増高後 Type 1 を呈し、4 症例で単発性心室性期外収縮 (PVC)、1 症例で持続性心室頻拍 (VT) が出現した。PVC はいずれも左脚ブロック型で、肢誘導でもとらえられた 2 症例においては下方軸を呈していた。一方持続性 VT は右脚ブロック型、不定軸を呈していた。

Brugada 型心電図を呈する症例に対するピルジカイニド負荷前後での心電図変化と心室遅延電位による検討

手塚尚紀* 野呂真人* 久次米慎吾* 森山明義*
沼田綾香* 熊谷賢太* 酒井 毅* 中江武志*
坂田隆夫* 杉 薫*

Brugada 症候群において、ハイリスク群の正確な抽出に有用な検査方法はいまだ確立されていない。そこで、臨床症状の有無に関係なく、Brugada 型心電図を呈する症例 65 例を対象に、Na⁺チャンネル遮断薬であるピルジカイニド 1 mg/kg/10 min を静注し検討した。Wilde らの type 分類に基づき、type 2 または 3 から明らかに type 1 へと変化した症例および負荷前に type 1 であった症例を心電図陽性と定義した。また静注直後に、非観血的検査として心室脱分極異常を表す心室遅延電位 (LP) を記録し、それらの陽性率を検討した。心電図が陽性の症例は 65 例中 23 例 (35%) であった。ピルジカイニド静注前後の LP の変化は以下のとおりであった。LP (-) → (+) 37 例 (57%)、(+) → (+) 13 例 (20%)、(-) → (-) 15 例 (23%)、(+) → (-) 0 例であり、ピルジカイニド静注後の LP 陽性率は 77% と高率であった。また、65 例のうち電気生理検査 (EPS) まで施行した症例は 20 例 (31%) で、うち 17 例 (85%) において心室細動 (VF) が誘発された。この 17 例において、ピルジカイニド静注後の LP 陽性例は 17 例 (100%) であったのに対し、著明な type 1 への心電図変化を伴ったものは 8 例 (47%) であった。ピルジカイニド静注による変化の検討から、心電図変化例 (type 1 ST 上昇を示す症例) よりも LP 陽性への変化を示す症例において VF の誘発が高く、心事故を高率に生じる可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- ピルジカイニド
- 心室遅延電位
- 心室細動

* 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)

I. はじめに

Brugada 型心電図を呈する症例に対して、Na⁺チャンネル遮断薬を負荷した場合、右前胸部誘導 (V₁₋₃) において、より顕著に coved 型心電図を示す症例が多い。一方、記録時間や記録肋間の違いにより出現

Late potentials and electrocardiographic changes after administration of pilsicainide in patients with Brugada like electrocardiogram
Naoki Tezuka, Mahito Noro, Shingo Kujime, Akiyoshi Moriyama, Ayaka Numata, Kenta Kumagai, Tsuyoshi Sakai, Takeshi Nakae, Takao Sakata, Kaoru Sugi

しない場合があったり¹⁾、心電図変化の判定があいまいであるなどの問題がある。Brugada症候群の予後因子として、既往歴、家族歴があげられるが、他の検査で、特に非侵襲的な予後判定方法の確立が望まれている。そこで無症候、有症候を問わずBrugada型心電図を呈する症例において、Ic群抗不整脈薬の静注による予後予測を踏まえたhigh risk群抽出診断の方法を試みた。

II. 対象ならびに方法

対象

2000年2月から2005年9月の間に、Brugada型心電図を呈した基礎心疾患のない連続65例を評価対象とした。無症候性患者は26例であり、有症候性患者は39例であった。有症候性の定義として突然死の家族歴、および失神や心室細動(VF)の既往患者とした。突然死の家族歴患者は8例であり、失神やVFの既往歴を有した患者は36例であった。平均年齢は 51 ± 16 歳で、男性は61例であり女性は4例であった。

方法

Brugada型心電図を示す症例を無症候・有症候を問わずに連続にエントリーした。同意を確認後に純粋なNa⁺遮断薬であるピルジカイニドを1 mg/kg ; 10 mg/minで静脈投与し、その前後で12誘導心電図および心室遅延電位(LP)を記録測定した。必要と思われる症例にはインフォームドコンセントが得られる限り電気生理検査(EPS)を行い心室性不整脈(VT/VF)の誘発試験を行った。長期にわたり不整脈イベントを追跡調査した。

心電図の陽性基準

Wilde等が報告したconsensus report²⁾を用いて行った。ピルジカイニドの投与を行い、type 2もしくはtype 3がtype 1に変化した場合を陽性とした。また負荷前にtype 1であった場合も陽性とした。

心室遅延電位の陽性基準

Arrhythmia Research Technology社製model 1200EPX unitを用いた。Simsonらの方法に準じてFrank X, Y, Z誘導にて行い、フィルターは40～

250 Hzのband pass filterを使用した。

指標は

1) フィルター化されたQRSの長さ(total filtered QRS duration ; f-QRS)

2) QRS終末部の40 μ V以下の持続時間(under 40 μ V duration ; LAS₄₀)

3) QRS終末部40 msのlast 40 ms root mean square voltage ; RMS₄₀)

の3つとし、陽性基準はf-QRSが130 ms以上、LAS₄₀が40 ms以上、RMS₄₀が15 μ V以下で3つの指標を満たした場合を陽性とした。

電気生理検査(EPS)

EPSは心室頻回刺激法および3連発までのプログラム心室早期刺激法を用いた。心室頻回刺激法は1 : 2伝導まで、早期刺激の連結期は心室筋不応期までとし、刺激部位は2カ所(右室心尖部および流出路)から行い、基本刺激周期は600 msおよび400 msとした。誘発不能の場合はピルジカイニド1 mg/kgまたはエドロホニウム0.2 mg/kgの静注下で心室刺激を行った。

III. 結 果

ピルジカイニド負荷前後における心室遅延電位の各指標の変化

ピルジカイニド負荷前後におけるLPの各指標の変化は負荷前にf-QRSは110.4 ms, RMS₄₀は30.6 μ V, LAS₄₀は34.3 msであったが、負荷後にf-QRSは127.3 msと延長, RMS₄₀は19.1 μ Vと減少, LAS₄₀は45.6 msと延長し統計学上の有意差(P = 0.0001)を認めた。

ピルジカイニド負荷前後の心室遅延電位と心電図変化

LPにおいてピルジカイニド負荷前に陰性例が陽性に変化した症例は37例(57%)であった。陽性例が陽性のまま変化しなかった症例は13例(20%)であり、計50例(77%)が負荷後に陽性であった。ピルジカイニド負荷前に陰性例で陰性のまま変化しなかった症例は15例(23%)であり、陽性例が陰性と

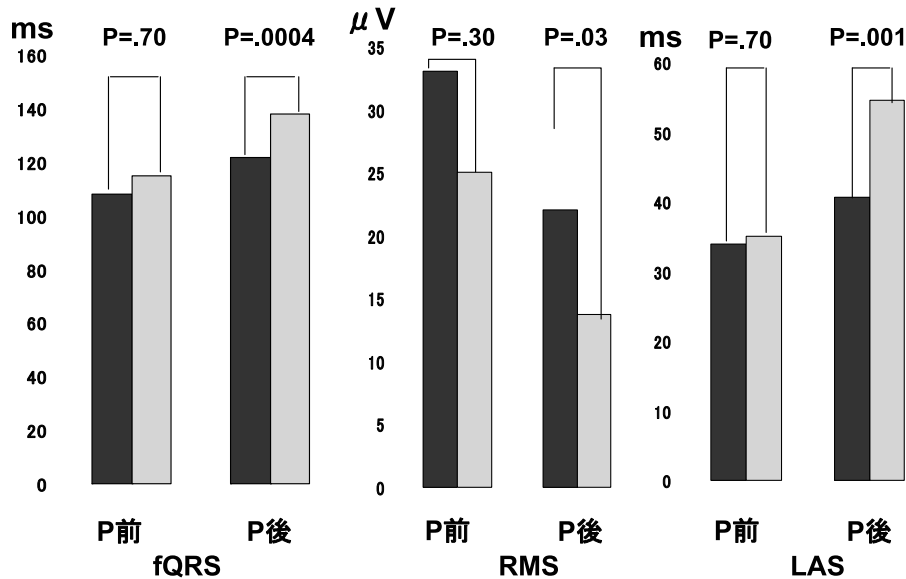


図1 type 1心電図に変化した例と変化のなかった例の2群間における心室遅延電位の各指標の変化

黒：心電図変化なし群 グレー：心電図変化群

P：ピルジカイニド負荷，f-QRS：total filtered QRS duration，LAS₄₀：under 40 μV duration RMS₄₀：last 40 ms root mean square voltage

なった症例は一例も認めなかった。それに対し心電図の変化でtype 2, 3がtype 1へ変化した症例は65例中23例(35%)であり，LPと比較し低値であった。

ピルジカイニド負荷後の心電図変化群と無変化群の比較

type 1心電図に変化した群と変化のなかった群の2群に分け，LPの各指標の変化を示す(図1)。心電図変化群では無変化群に比べ各指標の変化が著明になり，特にf-QRSの延長およびLASの延長は統計学上の有意差(P = 0.0004, P = 0.001)を認めた。

VT/VFの誘発

EPSが施行された患者は65例中20例(31%)であった。薬物負荷なしでの誘発は4例であり，エドロホニウム負荷での誘発は1例，ピルジカイニド負荷での誘発は12例で，合計20例中17例(85%)にVFが誘発された。誘発部位は右室心尖部が8例，右室流出路が9例であり，誘発部位での違いはなかった。誘発された17例中では，薬物負荷でtype 1への心電図変化患者は8例(47%)であるのに対しLP陽性患者

は17例(100%)であった。VFの誘発例と非誘発例の2群間におけるLPの各指標の変化を示す(図2)。LAS₄₀に関して誘発群で非誘発群に比較し統計学上の有意差(P = 0.05)を認めた。

IV. 考 案

Antzelevitchらの報告³⁾では，無症候性Brugada症候群において自然状態でtyp 1を示す症例で，EPSによりVT/VFの誘発された症例に対する植込み型除細動器(ICD)の適応はclass II aとしている。それに対しNa⁺チャンネル負荷後にtype 1を示す症例ではEPSでVT/VF誘発されたとしてもICDの適応はclass II bである。しかしBrugadaらは持続性VT/VFが誘発された無症候性の心事故発生率は一年間で5%と報告している⁴⁾。本研究での結果では85%でVT/VFが誘発されており，その中でピルジカイニド負荷によるtyp 1への心電図変化患者は47%でほぼ半数であるのに対し，全例がLPは陽性であった。

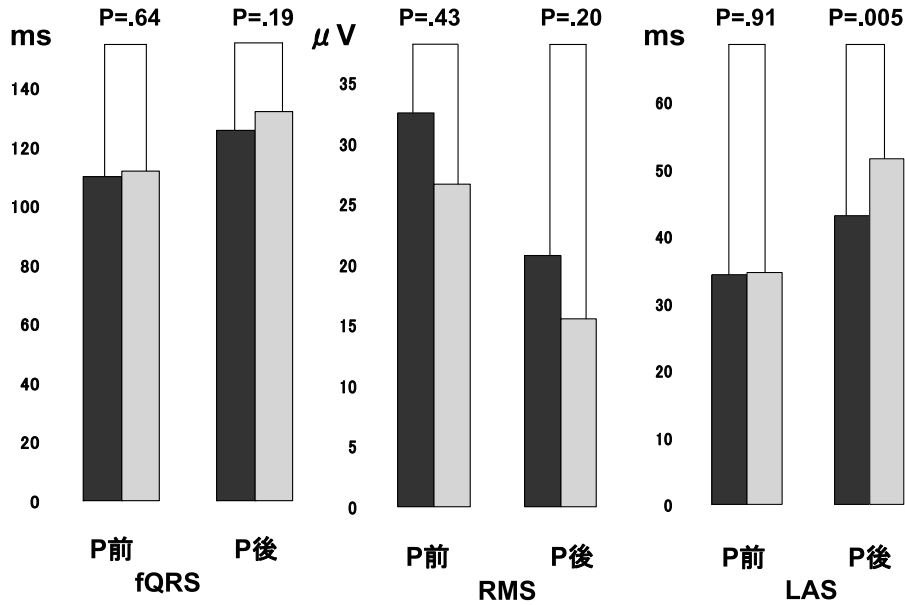


図2 心室細動の誘発例と非誘発例の2群間での心室遅延電位の各指標の変化
 黒：非誘発群 グレー：誘発群

表1 ピルジカイニド負荷前後の心室遅延電位と心電図変化

LP	Pilsicainide負荷前	Pilsicainide負荷後	症例数
	(-) → (+)	(+)	37例(57%)
	(+) → (+)	(+)	13例(20%)
	(-) → (-)	(-)	15例(23%)
	(+) → (-)	(-)	0
計)			65例(100%)

ECG変化	Pilsicainide負荷によりtype I 心電図を示した
Type 2,3 → Type 1	あり 23例(35%)
	なし 42例(65%)

また多くのBrugada症候群患者においては加算平均心電図で陽性を示すことが知られている⁵⁾。自然状態でのtyp 1症例およびEPSでのVF誘発症例ではピルジカイニド負荷により著明にLPが変化した。このことにより自然状態でのtyp 1症例およびEPSでのVF誘発症例では心事故を高率に生じる可能性が示唆された。Brugada症候群において、ピルジカイニド負荷によるLPの変化は心電図変化よりも突

然死ハイリスク群の的確な初期抽出に役立つ非観血的な方法になり得る可能性が高いと思われた。ただし、Brugada型心電図を示さず器質的心疾患のない症例におけるピルジカイニド負荷の成績は明らかではないため、ピルジカイニド負荷の影響についてさらに検討を要すると考えられた。

〔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. A multicenter report. *J Am Coll cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) 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
- 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 : 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
- 4) 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
- 5) Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circulation Journal*, 2003 ; 67 : 312 ~ 316

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⁺チャンネル遮断薬により、前胸部誘導V₁₃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

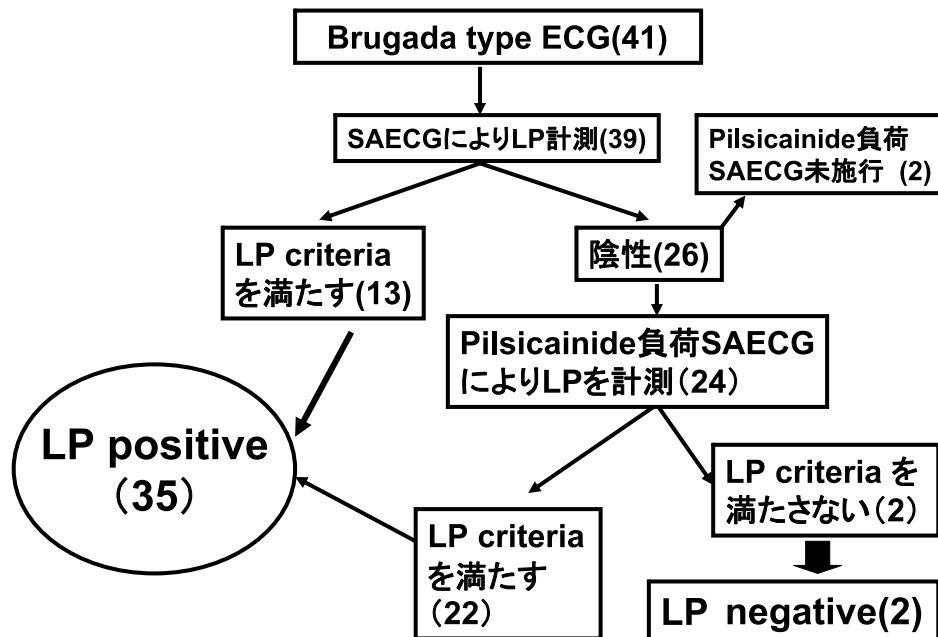


図1 本研究におけるプロトコール

(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

SCN5A 遺伝子変異を有する Brugada 症候群の心電図 および電気生理学的特徴 —ピルジカイニド負荷試験を中心に—

伴場主一* 草野研吾* 中村一文* 永瀬 聡*
渡邊敦之* 西井伸洋* 三浦大志* 森田 宏*
櫻木 悟* 大江 透*

【背景】欧米では Brugada 症候群の 15% に SCN5A 遺伝子変異が存在すると報告されている。【方法と結果】Brugada 症候群 60 例に対し、SCN5A 遺伝子変異の解析を行い、ピルジカイニド負荷前後で心電図、電気生理検査 (EPS) における各種測定値につき保因者と非保因者とで検討を行った。遺伝子解析の結果、11 例に SCN5A 遺伝子変異を認めた。両群で臨床的背景、心電図上の計測値に差はなく、EPS での心室細動誘発率にも差を認めなかった。ピルジカイニド負荷前後に変異群 9 例と陰性群 43 例で EPS を施行した。負荷前より HV 間隔は変異群で有意に延長し、負荷後には変異群で PQ 時間、QRS 幅は有意に延長した。ROC 曲線を用いた検討で特に QRS 幅の増加率は SCN5A 遺伝子変異の検出に有用な指標であった。【結論】ピルジカイニド負荷試験は脱分極異常を顕在化し、SCN5A 遺伝子変異の検出に有用である可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群では、その原因遺伝子の一つとして心筋ナトリウムチャンネルをコードする SCN5A 遺伝子の変異が同定され¹⁾、欧米では SCN5A 遺伝子変

異の頻度は約 15% 程度と報告されている^{2), 3)}。Brugada 症候群の病因としては様々な機序が推測されているが、特に SCN5A 遺伝子変異を有する群については、ナトリウムチャンネルの機能低下に起因する心室の伝導障害が致死性不整脈の発生の機序として注目されている。一方、日本においては SCN5A 遺伝子の変異に関する臨床的検討はまだ十分になされていない。今回我々は、Brugada 症候群患者における SCN5A 遺伝子変異の有無を解析し、変異の有無と臨床所見、ピルジカイニド負荷試験に対する反応および電気生理検査 (EPS) 所見との関連について

Keywords

- Brugada 症候群
- チャンネル
- SCN5A 遺伝子
- ピルジカイニド

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

Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics in Brugada syndrome patients with SCN5A mutation

Kimikazu Banba, Kengo Kusano, Kazufumi Nakamura, Satoshi Nagase, Atsuyuki Watanabe, Nobuhiro Nishii, Daiji Miura, Hiroshi Morita, Satoru Sakuragi, Tohru Ohe

検討を行った。

II. 対 象

Brugada症候群60例を対象として検討した。男性59名で、平均年齢は 49 ± 12 歳。Brugada症候群としてtype 1, type 2 ST上昇を認めるものを対象に、25例でtype 1 ST上昇を認めた。また、20例(33%)に突然死の家族歴を、10例(17%)に心室細動(VF)の既往を認めた。

III. 方 法

当院において経験したBrugada症候群60例に対して、SCN5A遺伝子の変異の有無を解析した。すべての症例より、遺伝子解析、EPS、薬物負荷試験に対する同意書を得た。遺伝子変異の有無は、末梢血からDNAを抽出し、PCR法にて増幅した後、ダイレクトシーケンス法にてSCN5A遺伝子すべてのコーディング領域を解析した。遺伝子変異保因者群(SCN5A + 群)と非保因者群(SCN5A - 群)の2群間で臨床的背景(突然死の家族歴、VFの既往)、心電図での各種計測値[PQ時間、QRS幅、QT、RR間隔、 V_1 、 V_2 誘導のST上昇(V_1 -ST、 V_2 -ST)の程度]、EPSでの各種計測値(HV間隔、右心室での局所有効不応期、心室細動の誘発率)について検討した。また、ピルジカイニド負荷試験(静脈内投与：投与量1 mg/kg、投与速度10 mg/分)の前後で心電図とEPSを施行し各種計測値について検討を行った。

IV. 結 果

SCN5A遺伝子の変異は、全対象患者60例中11例(18%)に認めた。SCN5A + 群とSCN5A - 群で突然死の家族歴(SCN5A + 群 45% vs SCN5A - 群 31%)、VFの既往(SCN5A + 群 36% vs SCN5A - 群 12%)に有意差を認めなかった。Brugada型心電図におけるtype 1 ST上昇の心電図波形の頻度(SCN5A + 群 60% vs SCN5A - 群 44%)および心電図上での計測値についても両群間で有意な差を認めなかった(PQ： 186 ± 22 msec vs 171 ± 21 msec、

QRS： 111 ± 24 msec vs 104 ± 16 msec, QT： 372 ± 30 msec vs 359 ± 22 msec, RR： 844 ± 187 msec vs 779 ± 140 msec, V_1 -ST1： 1.7 ± 1.2 mm vs 1.5 ± 1.1 mm, V_2 -ST： 2.4 ± 1.3 mm vs 2.9 ± 1.8 mm, それぞれSCN5A + 群 vs SCN5A - 群)。EPSにおける計測値では、HV間隔はSCN5A + 群で延長していた(HV： 47 ± 7 msec vs 41 ± 7 msec, $p = 0.02$)。また右心室での局所有効不応期、VF誘発率(SCN5A + 群 18% vs SCN5A - 群 45%)については有意差を認めなかった。ピルジカイニド負荷試験では、心電図上PQ時間、QRS幅、QT間隔はSCN5A + 群において有意に延長した(PQ： 255 ± 46 msec vs 217 ± 32 msec $p = 0.032$, QRS： 198 ± 62 msec vs 137 ± 25 msec $p = 0.01$, QT： 440 ± 71 msec vs 388 ± 22 msec $p < 0.05$, RR： 776 ± 154 msec vs 751 ± 119 msec NS, V_1 -ST1： 1.7 ± 1.3 mm vs 3.3 ± 1.8 mm $p = 0.01$, V_2 -ST： 5.8 ± 3.1 mm vs 7.0 ± 3.5 mm NS, それぞれSCN5A + 群 vs SCN5A - 群)(図1)。EPSでは、SCN5A + 群においてピルジカイニド投与後のHV間隔は著明に延長した(HV： 76 ± 21 msec vs 60 ± 10 msec, $p = 0.003$)。右心室局所有効不応期については両群間に有意差を認めなかった。またピルジカイニド負荷試験において、負荷前後における各種計測値・指標のなかで、SCN5A遺伝子変異の有無を検出するために有用な指標の存在をROC曲線にて検定したところ、QRS幅の増加率(%QRS)(図2)はAUC(Area under the curve) = 0.914, $p < 0.0001$ であり、有用な指標であることが示された(図3)。

V. 考 察

今回、自験例におけるBrugada症候群での検討において、従来の欧米の報告と同様に15%程度にSCN5A遺伝子の変異を認めた。しかし、このSCN5A遺伝子の変異の存在する割合は、臨床的背景によって異なる可能性がある。実際に今回の対象においても、VFの既往歴のある症例群では40%(10

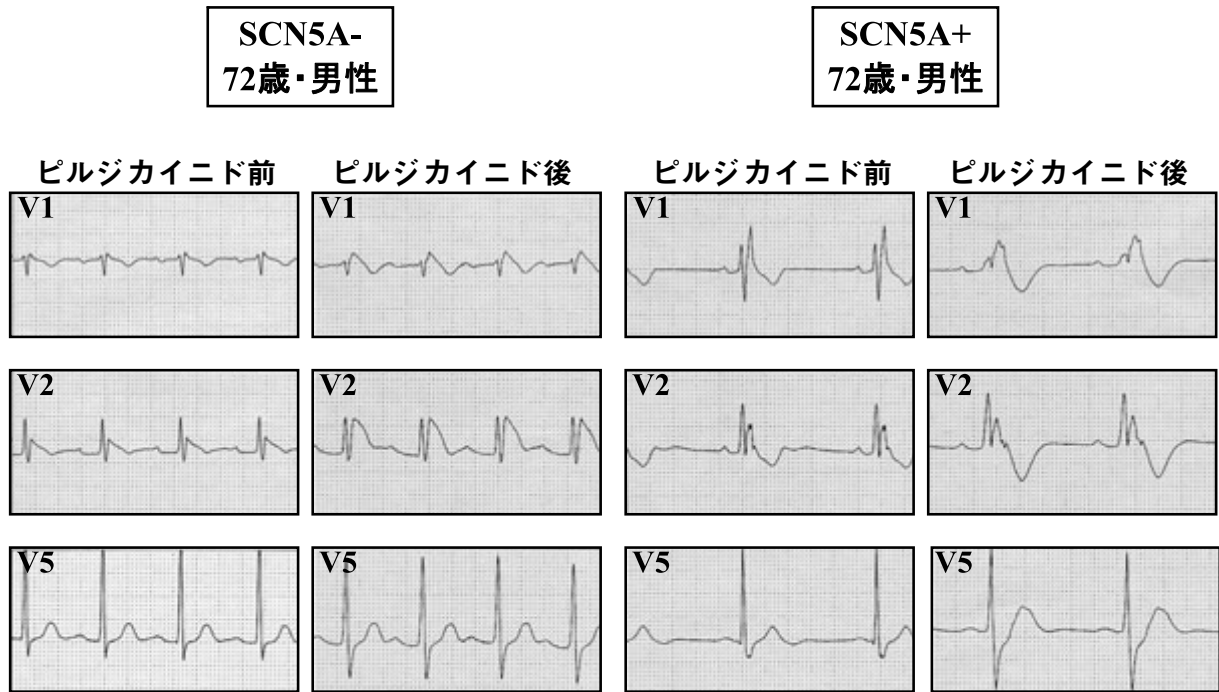


図1 ピルジカイニド負荷前後の心電図
2症例ともPQ時間，QRS幅は延長するが，SCN5A遺伝子変異のある症例ではQRS幅の延長が著明である。

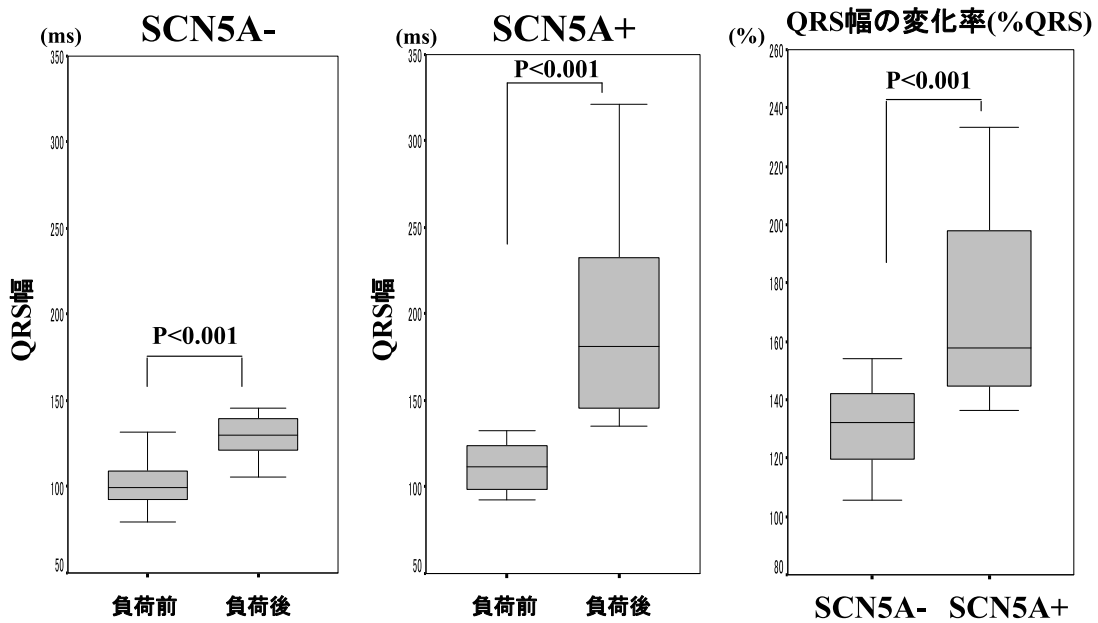


図2 ピルジカイニド負荷前後でのQRS幅と変化率

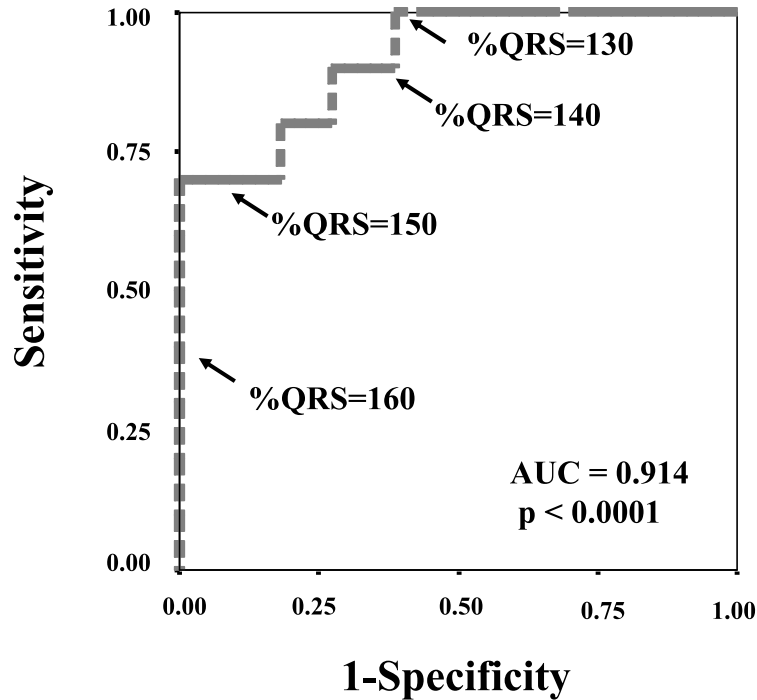


図3 ROC曲線

ピルジカイニド負荷前後のQRS幅の増加率(%QRS)とSCN5A遺伝子変異の有無との関係

人中4人), VFの既往歴のない群では14%(50人中7人), 突然死の家族歴のある症例群では25%(20人中5人), 突然死の家族歴のない症例群では15%(40人中6人), 突然死の家族歴もVFの既往もない群では9%(33人中3人)と, 対象とする患者群によって大きく異なる可能性があると思われる。また突然死の家族歴を有する患者群でも, 75%(20人中15人)ではSCN5A遺伝子変異を認めず, 他の遺伝子異常の存在が考えられた。

薬物負荷前の状態では, HV間隔の延長をSCN5A遺伝子変異群で認めた。これは, 従来報告されているとおりの結果で⁴⁾, ナトリウムチャネルの異常で理論的にも説明可能と思われる。ピルジカイニド投与後は, SCN5A遺伝子変異群で著明に脱分極異常を顕在化する結果となった。保因者においてはナトリウムチャネルの機能低下の存在が予想され, 純粋なナトリウムチャネル遮断薬であり強い遮断作用を有するピルジカイニドの投与は, さらに伝導障害を顕

在化してSCN5A遺伝子変異の保因者を検出する有用性の高い検査法である可能性が示された。また今回の検討によりSCN5A遺伝子領域における遺伝子変異の場所は, まだ報告されていない変異部位を含んでおり, 機能解析を施行し, 遺伝子変異によるナトリウムチャネルの機能異常と臨床症状およびピルジカイニドに対する反応の違いなどをさらに検討することは重要であると思われる。

Brugada症候群において原因遺伝子の一つとしてSCN5A遺伝子の変異が同定されているが, その割合はたかだか15%程度である。SCN5A遺伝子変異群ではナトリウムチャネルの機能低下が致死性不整脈の発生に関与していると考えられる。しかし, ナトリウムチャネル遮断薬に対する反応が異なる変異陰性群ではSCN5A遺伝子変異以外の原因が致死性不整脈の発生に関与していると考えられ, 今後はその原因を追究するとともに, 病因の違いによる検討も重要と思われる。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 2000 ; 102 : 2509 ~ 2515
- 3) Bezzina CR, Rook MB, Wilde AA : Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovasc Res*, 2001 ; 49 : 257 ~ 271
- 4) Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schulze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AA : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : electrocardiographic features differentiate SCN5A-related patients from non-SCN5A-related patients. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 350 ~ 356

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*¹ 清水昭彦*² 吉賀康裕*¹ 沢 映良*¹
鈴木慎介*¹ 杉 直樹*¹ 松崎益徳*¹

Na⁺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⁺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⁺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^{1), 2)}。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⁺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 ⁺	381±217 [†]	69±40	p<0.001
投与量	0.81±0.18 [*]	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^{1), 2)}. 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³⁾. 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⁺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⁺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⁺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⁺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⁴⁾。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V₁₋₃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⁴⁾。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⁴⁾。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、プロポフォー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⁺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^{3), 5)~8)}。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⁵⁾。

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^{5)~7)}。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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、 β 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 β 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、 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 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