

Brugada 症候群に対するジソピラミドの急性および慢性効果

高木明彦*¹ 中沢 潔*¹ 岸 良示*² 長田圭三*²
龍祥之助*² 桜井庸晴*³ 藤田禎規*²

【背景】Brugada 症候群に対するジソピラミドの使用可能性を検討した。【方法】Brugada 症候群 17 例にジソピラミドを静脈注射し、心電図 (ECG) 波形を検討した。また、電気生理検査 (EPS) を施行した 13 例で心室細動 (VF) 誘発性を検討した (急性効果)。急性効果を認めた 5 例にジソピラミドの経口投与を行った (慢性効果)。【結果】ジソピラミド負荷により ECG が変化した症例は 17 例中 4 例のみであった。EPS を施行した 13 例中 9 例は無投薬下で VF が誘発されたが、うち 6 例はジソピラミド負荷後に VF 誘発が不可能となった。残りの 3 例は負荷後も VF が誘発されたが、うち 2 例は持続時間が短縮し、1 例は誘発閾値が上昇した。ジソピラミドを経口投与した 5 例では、4 年 6 カ月から 14 年 7 カ月の投与期間で coved 型 ST 上昇は確認されなかった。5 例中 1 例は 4 年 8 カ月で突然死したが、4 例は VF の再発なく経過している。【結論】植込み型除細動器の植込みに同意が得られない症例、心房細動などの上室不整脈を合併した症例に対する薬物治療として、ジソピラミドの使用可能性が示唆された。

I. はじめに

現在のところ、Brugada 症候群に対する確立された薬物治療は存在しない。また、Na チャネル遮断

薬が Brugada 症候群の心電図 (ECG) 波形を悪化させることも知られており、心房細動などの上室不整脈を合併した症例ではその治療に苦慮することが多い。一方、一過性外向き電流 (I_{to}) 遮断薬は Brugada 症候群の ECG 波形を悪化させないとの報告がある。われわれもジソピラミドの I_{to} 遮断作用に注目し、Brugada 症候群に対する使用可能性を検討してきた^{1), 2)}。今回、ジソピラミドを静脈注射で投与した際の ECG 波形の変化、および電気生理検査 (EPS) における心室細動 (VF) 誘発性を検討したので報告する (急性効果)。また、実際にジソピラミドを長期間

Keywords ● Brugada 症候群
● ジソピラミド
● 治療

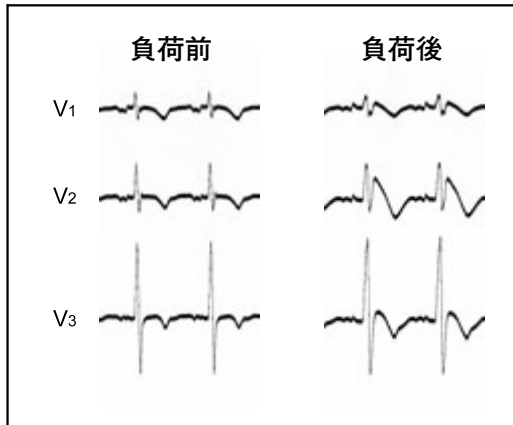
*1 医療法人社団総生会麻生病院内科

(〒215-0021 川崎市麻生区上麻生 6-25-1)

*2 聖マリアンナ医科大学内科学 (循環器内科)

*3 聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部

ピルジカイニド



ジソピラミド

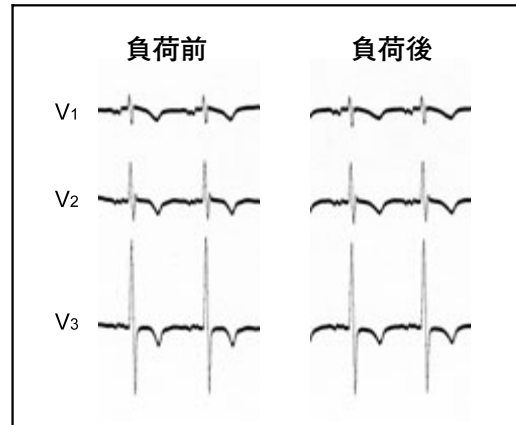


図1 薬物負荷による心電図波形の変化

68歳男性. ピルジカイニド負荷 (1.0 mg/kg, 静脈注射) では典型的な coved型 ST 上昇が誘発されたが, ジソピラミド負荷 (1.0 mg/kg, 静脈注射) による心電図変化は認めなかった.

経口投与した Brugada 症候群 5 例の臨床経過を報告する (慢性効果).

II. 対象と方法

対象は自然経過, あるいはピルジカイニド負荷 (1.0 mg/kg, 静脈注射) で coved 型 ST 上昇が確認された 17 例 (男性 16 例, 女性 1 例, 平均年齢 49.2 ± 16.3 歳) である.

1. 急性効果

① ECG 波形の検討

ジソピラミド 1.0 mg/kg を 10 分間で静脈注射し, 負荷前後の ECG 波形を比較した. 右側胸部誘導は標準誘導部位と一肋間高位にした誘導部位で記録し, いずれも評価の対象とした. 正常から saddle-back 型または coved 型へ変化したもの, saddle-back 型から coved 型へ変化したもの, coved 型の場合で負荷前より 1 mm 以上 J 点が上昇したものを ECG 変化ありと定義した.

② EPS における VF 誘発性の検討

VF 誘発性の検討はジソピラミド負荷後に EPS を施行し得た 13 例で行った. VF の誘発は心室期外刺激法および心室頻回刺激法を用い, 刺激部位は右室心尖部および右室流出路から行った. 心室期外刺激

法の基本周期は 600 ms および 400 ms とし, 不応期あるいは 200 ms までの期外刺激を単発から 3 連発まで行った. 心室頻回刺激法は 200 bpm から開始し, 刺激による心室の反応が 2 : 1 となるまで, あるいは 300 bpm まで行った.

2. 慢性効果

ジソピラミドの急性効果が認められた症例中 5 例に対して, ジソピラミドの経口投与 (450 mg/日) を行い, 投与中の ECG 波形および予後を検討した. これら 5 例は本邦で植込み型除細動器 (ICD) 植込み術が認可されていない時期の症例, あるいは ICD の植込みに同意が得られなかった症例である.

III. 結 果

1. 急性効果

① ECG 波形の検討

実例を 2 例示す. 図 1 は 68 歳男性. 失神精査のためピルジカイニドを負荷したところ, 典型的な coved 型 ST 上昇が誘発された. この症例にジソピラミドを負荷したが, ECG 変化は認められなかった. 図 2 は 35 歳男性. ピルジカイニド負荷により一肋間高位とした右側胸部誘導の coved 型 ST 上昇が悪化した. この症例ではジソピラミドでも同様の ECG

ピルジカイニド

ジソピラミド

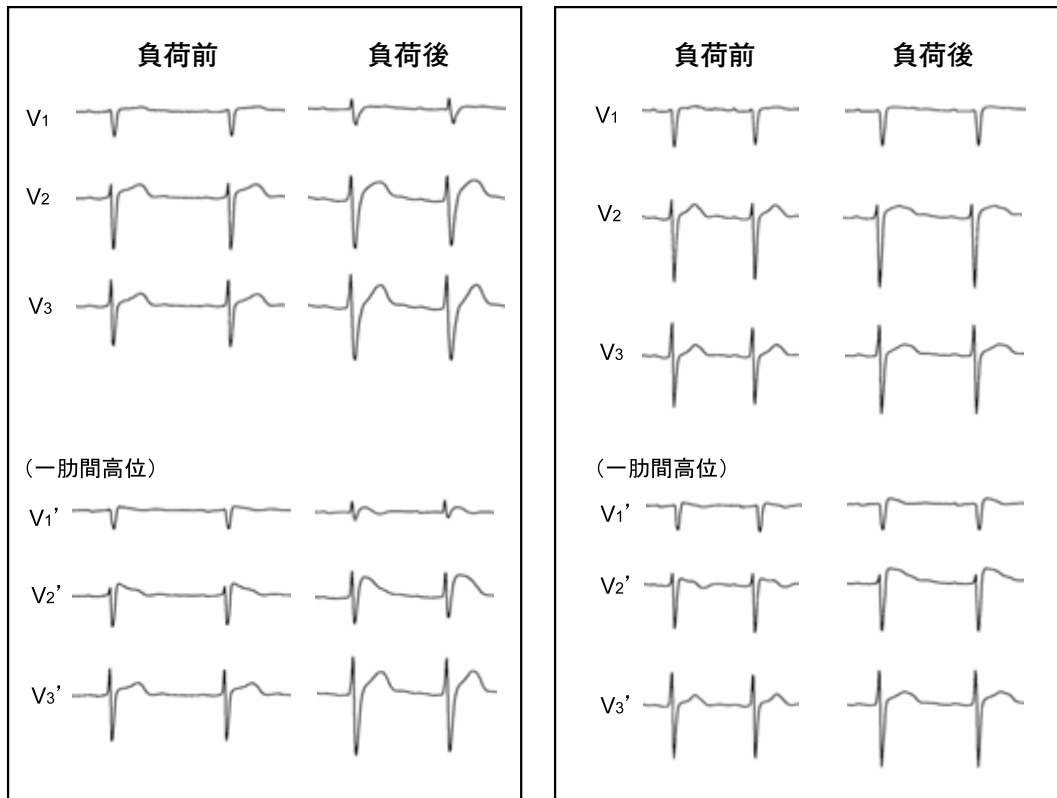


図2 薬物負荷による心電図波形の変化

35歳男性. ピルジカイニド負荷 (1.0 mg/kg, 静脈注射) で一肋間高位とした右側胸部誘導のcoved型ST上昇が悪化した. ジソピラミドを負荷 (1.0 mg/kg, 静脈注射) したところ, 同様の変化が認められた.

変化を認めた.

表1にジソピラミド負荷前後のECG波形をまとめた. ジソピラミド負荷後にECGが変化した症例は17例中4例で, coved型でのJ点上昇が2例, saddle-back型からcoved型への変化が1例, 正常からsaddle-back型への変化が1例であった.

②EPSにおけるVF誘発性の検討

EPSを施行した13例中9例はジソピラミド負荷前にVFが誘発されたが, うち6例はジソピラミド負荷後にVF誘発が不可能となった. 残りの3例はジソピラミド負荷後もVFが誘発されたが, うち2例はVFの持続時間が短縮し, 1例は誘発閾値が上昇していた. ジソピラミド負荷前にVFが誘発されなかった4例は, 負荷後もVFは誘発されなかった (表2).

2. 慢性効果

実例を2例示す. 図3は前失神症状と突然死の家族歴を認める73歳男性. ピルジカイニド負荷によりsaddle-back型ST上昇が認められ, EPSでは無投薬下でVFが誘発された. ジソピラミド負荷ではECG波形に変化はなく, VF誘発も不可能となった. ジソピラミドの経口投与を開始し, 現在4年6ヵ月経過しているが, VFの再発はない. この間に記録されたECG波形は, 早期再分極様のST上昇が19%, 右脚ブロック型でV₂誘導のST上昇を伴わないものが12%, saddle-back型ST上昇が69%であった. ジソピラミド経口投与中に明らかなcoved型ST上昇は確認されなかった. 図4は前失神症状を認める33歳男性. 経過中coved型ST上昇が確認され, EPSでは無投薬下でVFが誘発された. ジソピラミド負

表1 ジソピラミド負荷(1.0 mg/kg, 静注注射)前後の心電図波形

症例	年齢	性別	心電図波形		ジソピラミドによる 心電図変化
			ジソピラミド負荷前	ジソピラミド負荷後	
1	19	M	normal	normal	(-)
2	50	M	coved	coved	(-)
3	65	M	saddle-back	saddle-back	(-)
4	49	F	normal	normal	(-)
5	49	M	saddle-back	saddle-back	(-)
6	68	M	normal	normal	(-)
7	35	M	coved	coved (J点↑)	(+)
8	58	M	coved	coved (J点↑)	(+)
9	68	M	saddle-back	coved	(+)
10	57	M	normal	saddle-back	(+)
11	42	M	normal	normal	(-)
12	70	M	normal	normal	(-)
13	73	M	saddle-back	saddle-back	(-)
14	33	M	normal	normal	(-)
15	36	M	normal	normal	(-)
16	33	M	saddle-back	saddle-back	(-)
17	32	M	saddle-back	saddle-back	(-)

表2 ジソピラミド負荷(1.0 mg/kg, 静注注射)前後の電気生理検査における心室細動誘発性

症例	年齢	性別	心室細動誘発性	
			ジソピラミド負荷前	ジソピラミド負荷後
2	50	M	(-)	(-)
4	49	F	(-)	(-)
5	49	M	(-)	(-)
7	35	M	(-)	(-)
8	58	M	(+) 持続	(+) 非持続
9	68	M	(+) 基本周期600ms	(+) 基本周期400ms
11	42	M	(+) 非持続	> (+) 非持続
12	70	M	(+)	(-)
13	73	M	(+)	(-)
14	33	M	(+)	(-)
15	36	M	(+)	(-)
16	33	M	(+)	(-)
17	32	M	(+)	(-)

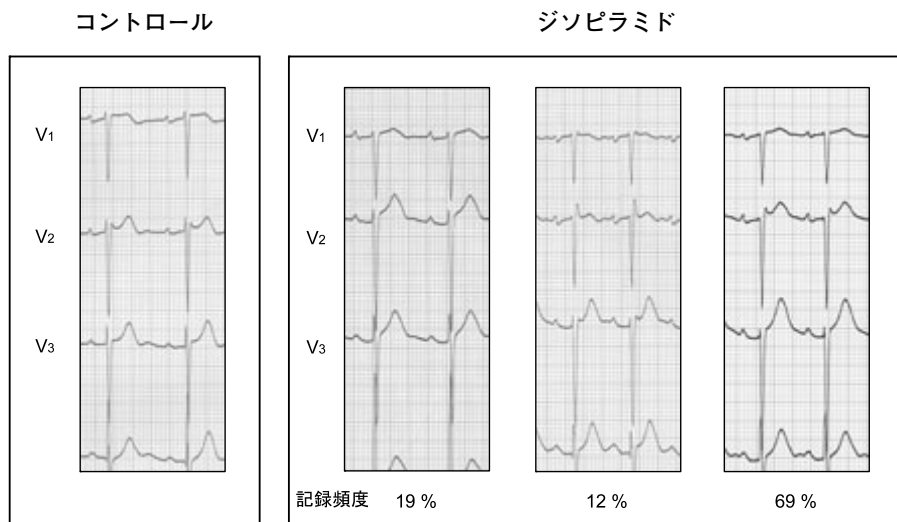


図3 ジソピラミド経口投与中の心電図波形
73歳男性. ジソピラミド経口投与(450 mg/日)中に明らかな coved 型 ST 上昇は確認されなかった.

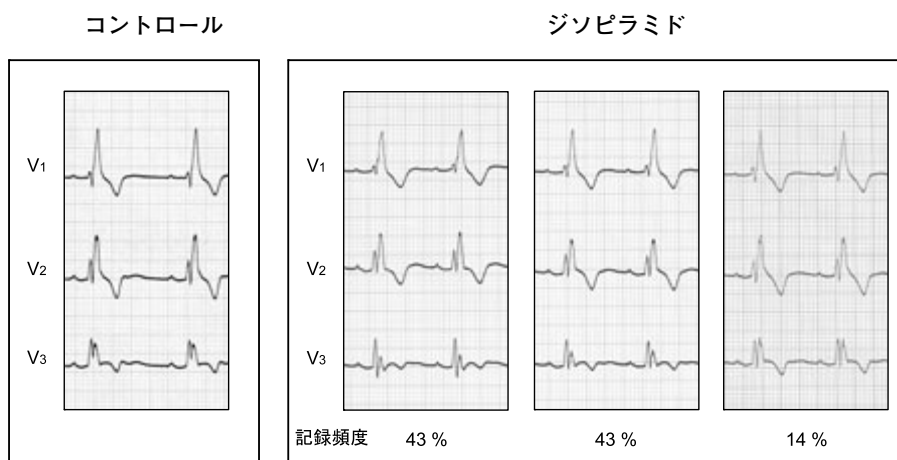


図4 ジソピラミド経口投与中の心電図波形
33歳男性. ジソピラミド経口投与(450 mg/日)中に明らかな coved 型 ST 上昇は確認されなかったが, 投与開始後4年8ヵ月で突然死した.

表3 ジソピラミド経口投与(450 mg/日)中の心電図波形および予後

症例	年齢	性別	ジソピラミド経口投与		
			投与期間	coved 型 ST 上昇	心室細動再発
13	73	M	4年 6ヵ月	(-)	(-)
14	33	M	4年 8ヵ月	(-)	突然死
15	36	M	14年 7ヵ月	(-)	(-)
16	33	M	11年	(-)	(-)
17	32	M	9年	(-)	(-)

荷ではECG波形に変化はなく、VF誘発も不可能となったため、ジソピラミドの経口投与を開始した。経口投与中のECG波形は、ST上昇を認めないものが43%、約1 mm (V_2 誘導)のST上昇が43%、約1.5 mm (V_2 誘導)のST上昇が14%であった。明らかなcoved型ST上昇は確認されなかったが、ジソピラミド経口投与開始後4年8ヵ月で突然死した。

表3にジソピラミドを経口投与した5例のECG波形および予後をまとめた。4年6ヵ月から14年7ヵ月の投与期間で、明らかなcoved型ST上昇が確認された症例は存在しなかった。5例中1例が突然死したが、残りの4例はVFの再発なく経過している。

IV. ま と め

I_{to} 遮断作用の強い薬物としてはキニジンがあげられるが、注射薬が存在しないことから急性効果の評価困難なため、ジソピラミドを用いてBrugada症候群に対する効果を検討した。

今回の検討では、ジソピラミドの静脈注射によりBrugada症候群のECG波形が悪化することは少なく、EPSにおけるVF誘発閾値も上昇する症例が多かった。ECG波形が悪化した症例も存在したが、これはジソピラミドのNaチャンネル遮断作用と I_{to} 遮断作用のバランスの問題と思われる。相対的にNaチャンネル遮断作用が強くなった場合にECG波形が悪化する可能性が考えられる。しかし、実際にECG波形が

悪化した症例でも、ジソピラミドによりVF誘発閾値が低下することはなかった。

ジソピラミドの経口投与では、経過中に明らかなcoved型ST上昇が確認された症例はなかった。VF再発のない長期生存例も存在しており、ジソピラミドがBrugada症候群の予後を悪化させない可能性が考えられた。

現在のところ、Brugada症候群に対する最も確実な治療法はICDである。しかし、ICDの植込みに同意が得られない症例、心房細動などの上室不整脈を合併した症例では薬物治療が必要となる場合もある。今回の検討より、そのような症例に対するジソピラミドの使用可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) 高木明彦, 中沢 潔, 岸 良示, 長田圭三, 桜井庸晴, 龍 祥之助, 松田央郎, 藤田禎規, 三宅良彦: Brugada症候群に対するジソピラミド長期投与の経験. 心臓, 2006; 38: 985~987
- 2) Takagi A, Nakazawa K, Kishi R, Osada K, Sakurai T, Miyazu O, Watanabe Y, Nishio S, Matsuda H, Miyake F: Possibility of Medical Treatment for Brugada Syndrome. Advances in electrocardiology 2004: Proceedings of the 31st international congress on electrocardiology (Hiraoka M, Ogawa S, Kodama I, Inoue H, Kasanuki H, Katoh T, editors). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., Singapore, 2005; 421~429