

Brugada 症候群における夜間就眠中の高解像度心電図記録を用いた薬効評価の試み

坂部茂俊* 笠井篤信* 後藤 至* 安富真史*
角田健太郎* 山中 崇* 大西孝宏* 説田守道*

Brugada 症候群では心室遅延電位 (LP) 陽性を示すことが多い。ホルター心電図記録装置 Spider View (ELA 社製) の高解像度記録モードを用いると、ノイズの混入しない安静時に限り経時的に LP を記録することができる。この装置を用いて Brugada 症候群患者における薬剤効果と LP の関係を調べた。

症例は 30 歳代の有症候性 Brugada 症候群の男性。心室細動 (VF) に伴う痙攣、意識障害があり、2005 年 3 月に当院で植込み型除細動器 (ICD) を植込んだ。経過中 VF を繰り返し、ICD 作動が頻回となったため薬物治療を開始。これまでの経過でデノパミンの有効性が確認されている。VF は必ず睡眠中未明ごろに記録される。夕食後薬剤 (単剤にてデノパミン 10 mg, シロスタゾール 100 mg, キニジン 200 mg) を服用させ Spider View を装着し翌朝まで記録した。LP は 30 分ごとに測定し、filtered QRS duration (F-QRS), RMS last 40 msec (RMS), Duration under 40 μ V (LAS) を算出した。これらのなかからノイズが 0.4 μ V 未満の値のみを採用して解析した結果、デノパミン、シロスタゾールは有意に LP を小さくしたがキニジンでは不変であった。シロスタゾール内服下で頭痛を訴えたため、現在もデノパミンの内服を継続している。

I. はじめに

心筋梗塞や心筋症において、加算平均心電図

Keywords

- 心室遅延電位
- デノパミン
- シロスタゾール
- キニジン

* 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)

(SAECG) で診断される心室遅延電位 (LP) はリエントリー回路の形成に関与することが知られている。一方 Brugada 症候群においても LP 陽性を示す例が多く、「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」¹⁾ では有症候群の 69%、無症候群の 63% が LP 陽性を示した。Brugada 症候群における LP は伝導遅延を反映するものと考えられているが、その機序は証明されておらず、心室細動 (VF) の危険因子として確立されたものでもない。

Can SAECG recorded in the sleeping time judge the drug effect for Brugada syndrome?

Shigetoshi Sakabe, Atsunobu Kasai, Itaru Goto, Masashi Yasutomi, Kentaro Kakuta, Takashi Yamanaka, Takahiro Ohnishi, Morimichi Setsuda

Intravenous infusion of Pilsicainide 50mg

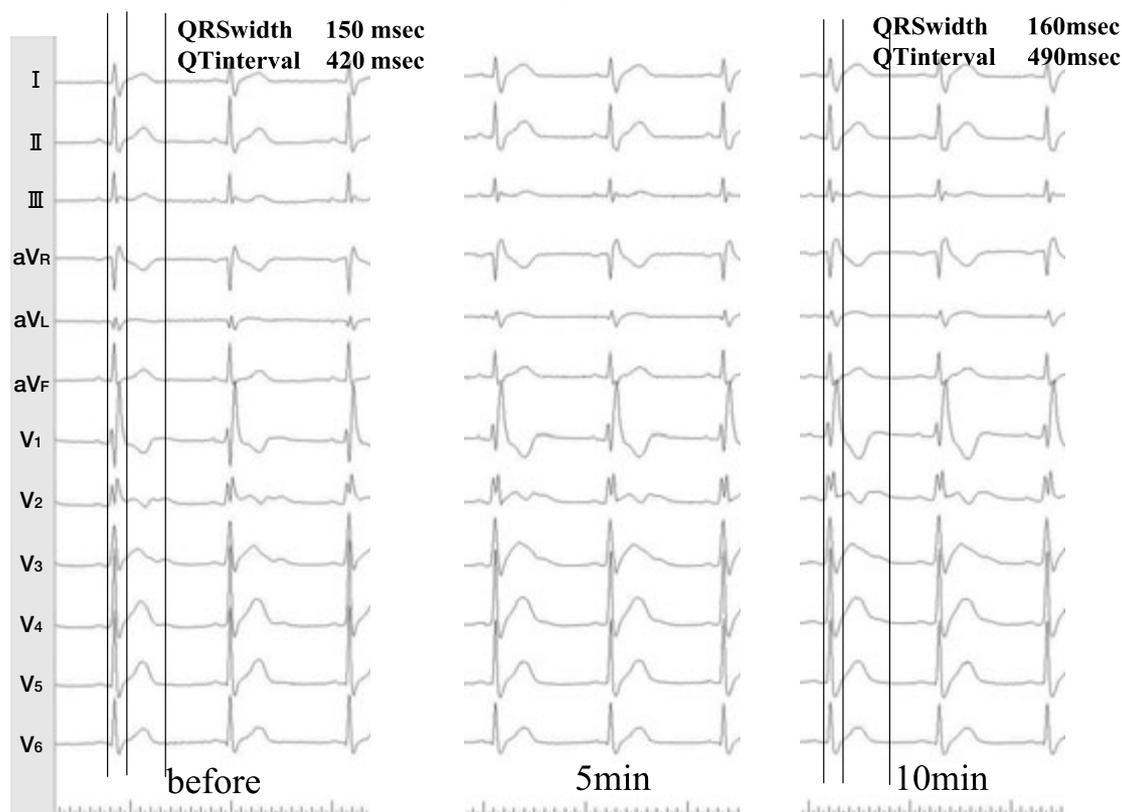


図1 安静時12誘導心電図およびピルジカイニド負荷
負荷でQRS幅の増大を認めるがST波高に変化はない。

またLPの大小や時間的な変動と心事故との相関性において一定した見解はない。

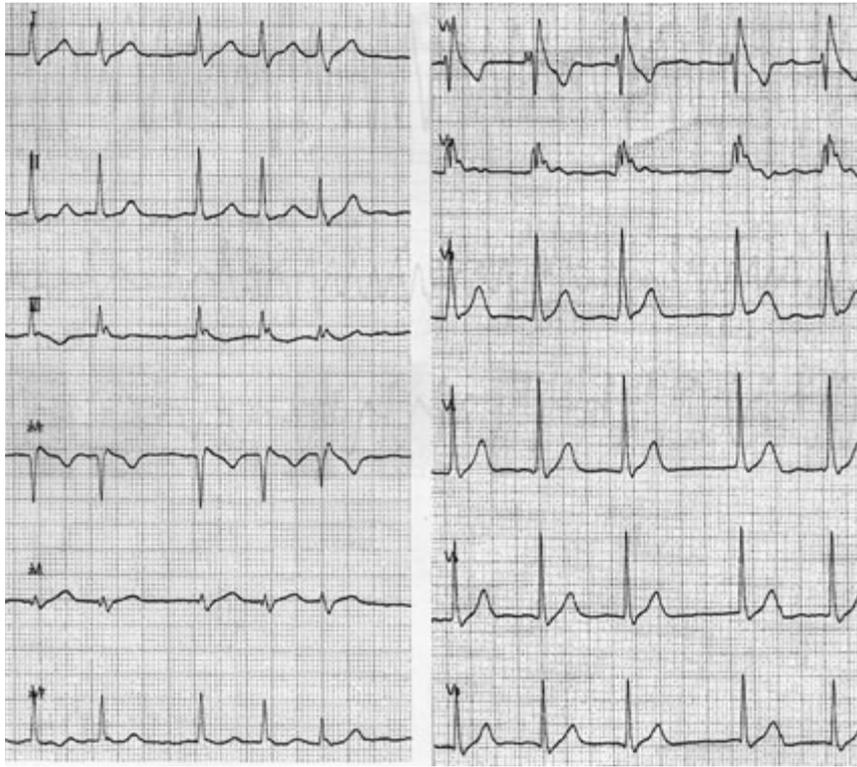
一般的にBrugada症候群患者においてVF発作は夜間睡眠時に多く、夜間睡眠時におけるLPは日中覚醒時のものより大きくなっている可能性がある。ホルター心電図記録装置Spider View (ELA社製)の高解像度記録モードを用いると夜間のSAECGの記録ができ、ノイズが少なければLPを求めることもできる。夜間睡眠中のSAECGが薬効評価に有効であるかBrugada症候群症例を用いて検討した。

II. 対 象

対象は30歳代の有症候性のBrugada症候群患者である。2005年3月にVFに伴う失神、痙攣があり、搬送先の病院で電氣的除細動を受けた。心臓性突然

死の家族歴はなかった。安静時12誘導心電図(図1)では完全右脚ブロックで、右側胸部誘導ではV₂誘導でtype 1に近いcoved型の波形が認められた。救急搬送時、除細動後には心房細動であったが、このときの心電図(図2)でV₂誘導のJ波の上昇が認められた。器質的心疾患なく、冠動脈に有意狭窄、攣縮はなかった。当院で施行した電気生理検査(EPS)では2連までの心室プログラム刺激でVFは誘発されなかった。またピルジカイニド負荷試験でQRS幅の延長を認めたがSTに変化はなかった。

当院に入院後ICDの植込みを行い、約1年間は無治療でVFの出現なく経過したが、2005年3月より除細動を必要とするVFの出現を認めた。いずれも睡眠中であったが、除細動が複数回におよび、患者のQOLが悪化したためVF抑制治療が必要と判断し



ECG just after termination of VF with external direct cardioversion

図2 除細動直後の12誘導心電図
心房細動でありV₂誘導でJ点の上昇が認められる。

た。VFの出現は午前3時～5時ごろに多く、出現前の心拍数は40～50 bpmであった。VFが徐脈に依存している可能性を考え、まずペースング治療を試みた。ICDの心房リードからlower rate 60 ppm, 70 ppmでペースングを行い、夜間の心拍はペースメーカーに依存したが、いずれにおいてもVFを抑制することはできなかった。4月より薬物療法としてデノパミン(10 mg 眠前)内服を開始したところVFは出現しなくなった。ICDのlower rateは60 ppmで、夜間はほとんどの時間帯においてペースングされており、デノパミンは心拍数に影響を与えなかった。薬剤の副作用はなかったが、VF消失が薬剤の効果でなく、季節的なもので自然消失した可能性が否定できなかったため約1ヵ月後に投与をいったん中止したところ数日後にVFが複数回出現した。以降デノパミンを継続投与し、VFの再発を認めていない。

Ⅲ. 方 法

患者は指定された薬剤を3日間連続して内服し、3日目に検査を行った。LPの評価にはSpider Viewの高解像度記録モードを用いた。装置は双極XYZ誘導で、フィルターは40～250 Hzに設定した。30分ごとに250心拍の相乗平均を加算してLPを定量的に評価した。この装置の記録時間は最長12時間であるが、体動時にはノイズが混入してデータが得られないため、実際には安静を保てる夜間睡眠時のみ有効な検査である。検査の対象となった患者のVFはすべて夜間睡眠中に出現しており検査の良い適応と考えられた。薬剤の用量はデノパミン10 mg, シロスタゾール100 mg, キニジン200 mgとし、すべて1日1回夕食後(午後7時)に内服させた。患者は午後9時30分就寝、午前6時起床の規則正しい生活を行っ

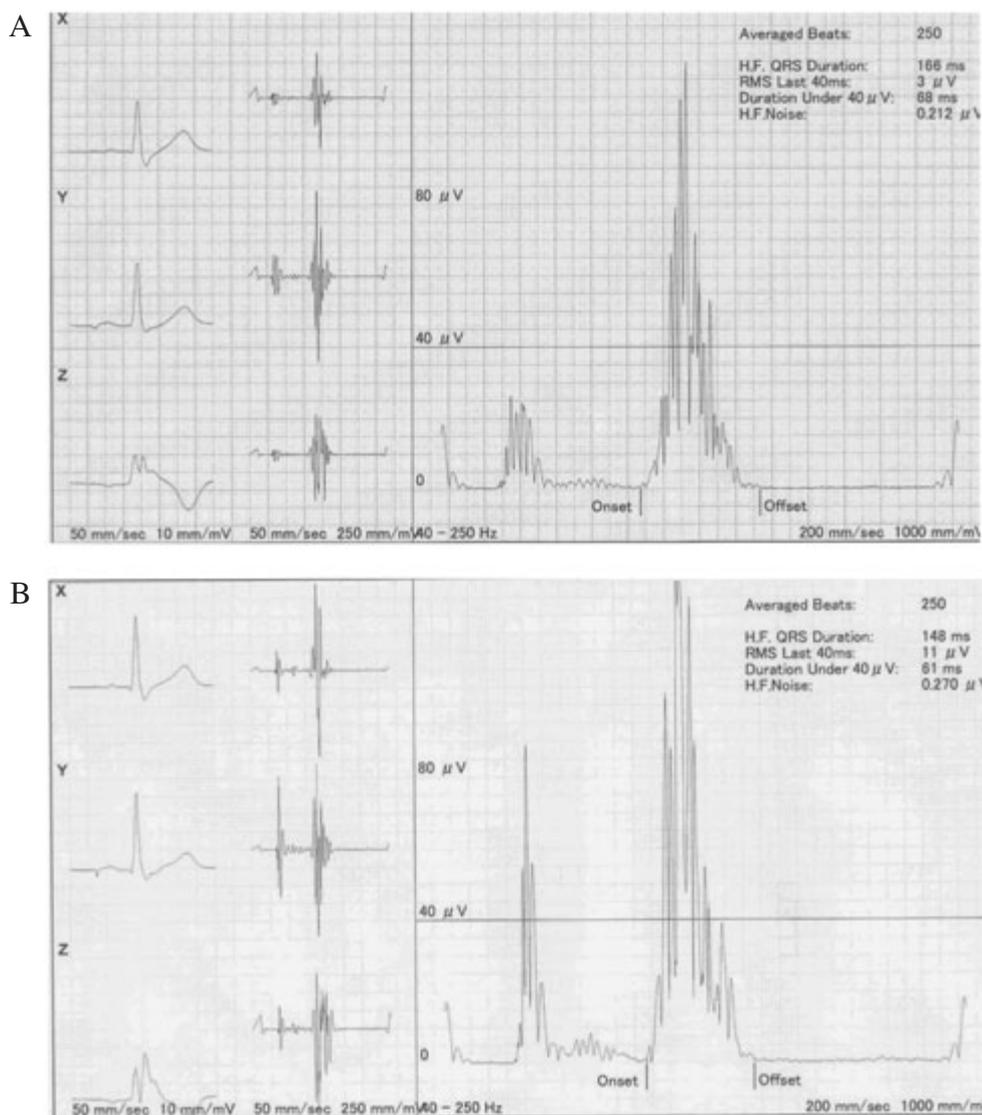


図3 コントロールの加算平均心電図(A), デノパミン負荷下の12誘導心電図(B)
 A : F-QRS 166 msec, RMS 3 μ V, LAS 68 msec, B : F-QRS 148 msec, RMS 11 μ V, LAS 61 msec.

た。LPの評価はfiltered QRS duration (F-QRS), RMS last 40 msec (RMS), Duration under 40 μ V (LAS)の指標を用い、これらの値からノイズが0.4 μ V未滿のもののみを採用して評価した(図3)。

IV. 結 果

検査は12時間連続して行い、30分ごとにLPを計測した。実際に有効なデータが得られるのは就眠か

ら起床までの体動のない時間帯(約8時間30分)に限られた。患者は睡眠中の安静を十分に保っており、約70%の測定点においてノイズは0.4 μ V未滿であった。睡眠中の心拍数は、ほとんどの時間帯で心房からのペースング(60ppm)に依存しており、心拍数の差はなかった。また測定中にコントロール、薬物のいずれにおいてもVFの出現はなかった。

本検査のLP陽性基準はF-QRS > 114 msec, RMS

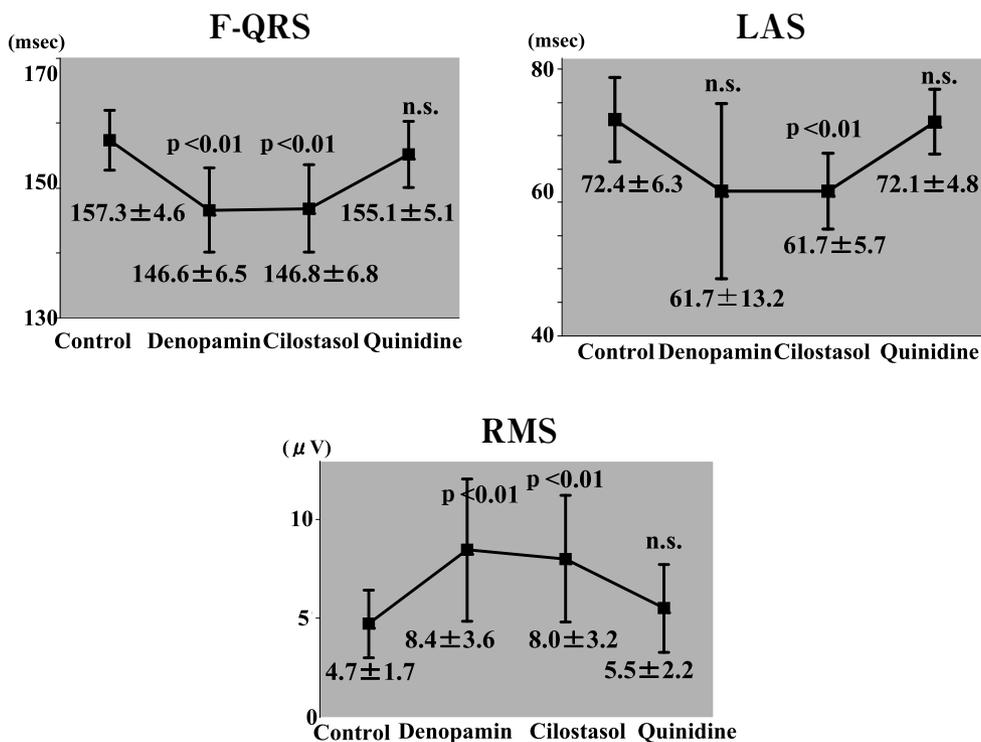


図4 コントロールおよび薬剤負荷下のF-QRS, RMS, LAS値

< 20 μV , LAS > 38 msecでコントロール, 薬物ともにほとんどの計測値がLP陽性を示した. コントロール, 薬物投与群ともに経時的なLP変化は明らかでなかった. コントロールとそれぞれの薬物間の比較に関してはH.F.noise 0.4 μV 未満におけるF-QRS, RMS, LAS値を用いて有意差検定を行った. 結果はコントロール, デノパミン, シロスタゾール, キニジンの順にF-QRS【157.3 \pm 4.6, 146.6 \pm 6.5 ($p < 0.01$) 146.8 \pm 6.8 ($p < 0.01$), 155.1 \pm 5.1 (n.s.)】, RMS【4.7 \pm 1.7, 8.4 \pm 3.6 ($p < 0.01$), 8.0 \pm 3.2 ($p < 0.01$), 5.5 \pm 2.2 (n.s.)】, LAS【72.4 \pm 6.3, 61.7 \pm 13.2 (n.s.), 61.7 \pm 5 ($p < 0.01$), 72.1 \pm 4.8(n.s.)】であった. コントロールに対し, デノパミン, シロスタゾールはLPを小さくしたが, キニジンでは不変であった. (図4)

検査でシロスタゾールにもデノパミンとよく似た結果がみられたことよりVF抑制効果が期待されたが, シロスタゾール内服下で患者は頭痛を訴えたため継続投与できなかった. 現在もデノパミン内服を継続している.

V. 考 察

デノパミン内服下で, F-QRS, RMS, LASすべての指標においてLPは小さくなった. シロスタゾール内服下でもLPは小さくなったが, キニジンでは不変であった.

Brugada症候群ではLP陽性例が多いことが知られるものの, Brugada症候群におけるLP陽性群と陰性群の差は明らかにされていない. 比較的小さい集団を対象に有症候性Brugada症候群でLP陽性率が高かったという報告²⁾や, LP陽性例では心室プログラム刺激でVFが誘発されやすいとの報告³⁾があるが, 大規模な調査では有症候群と無症候群にLPにおける差はないとされる. また薬剤でLPを小さくしたときにVFのリスクが小さくなるとの報告はない.

電気的な不均一性がBrugada症候群の成因とされている. つまりNaチャネル異常がNa電流の低下を惹起し, 右室流出路心外膜の活動電位のドームを低下させることが前胸部誘導のSTセグメントを上昇

させ、また多形性心室頻拍の引き金となる phase 2 リエントリーを容易にする。一方で右室流出路の伝導遅延の存在も報告されており、LPの増大は右室流出路心外膜のdelayed potentialに一致する⁴⁾。

Brugada 症候群の治療薬として、キニジンは Ia 群に属する Na チャネルブロッカーであるが、一過性外向き電流 (I_{to}) 抑制作用が有効に働いているものと考えられている。デノパミンは Ca 電流 (I_{ca}) を増強させることで Na 電流低下を補い、 I_{to} とのバランスを保つものとされている。シロスタゾールでは I_{ca} を増強させることに加え、 I_{to} 抑制作用もあるといわれる。またキニジンは Na チャネルブロッカーであるために、conduction velocity を低下させ LP を大きくする可能性を有している。キニジンの薬効を評価するうえで LP は適していないのかもしれない。

〔文 献〕

- 1) 鎌倉史郎：Brugada 症候群の予後—我が国の登録調査より。Medical Topics series. 不整脈, 2005 ; 166~172
- 2) Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H : Assesment of Markers for Identifying Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2005 ; 16 : 45~51
- 3) Eckardt L, Bruns HJ, Paul M, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Wichter T, Breithardt G, Borggreffe M, Haverkamp W : Body Surface Area of ST Elevation and the Presence of Late Potentials Correlate to the Inducibility of Ventricular Tachyarrhythmias in Brugada Syndrome. Journal of Cardiovascular Electrophysiology, 2002 ; 13 : 742~749
- 4) Nagase S, Kusano KF, 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 the Brugada Syndrome : Using the Epicardial Lead. Jpnal of the American College of Cardiology, 2002 ; 39 : 1992~1995