

頻回の心室細動を繰り返す Brugada 症候群に対して少量のキニジンが有効であった 2 症例

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

心室細動 (VF) を繰り返す Brugada 症候群に対して、既報の投与量よりかなり少量のキニジンが有効であった 2 例を経験した。【症例 1】24 歳男性。平成 12 年 4 月深夜、飲酒後に意識消失があった。入院後 V₁、V₂ で coved 型 ST 上昇と VF を認め、Brugada 症候群と診断、植込み型除細動器 (ICD) 植込みを行った。同年 5 月下旬より深夜に VF を頻回に認めたため、キニジン 200 mg/日 (1 × 睡前) の投与を開始した。平成 13 年 1 月、2 月に VF を認め、キニジン 300 mg へ増量後は VF は発生していない。【症例 2】25 歳男性。平成 14 年 10 月深夜に意識消失し、入院。V₁、V₂ で coved 型 ST 上昇を認めたため、Brugada 症候群と診断、ICD 植込みを行った。平成 15 年 1 月と 3 月に VF により ICD が作動したため、キニジン 200 mg/日 (1 × 夕) の投与を開始した。以後安定していたが、平成 18 年 6 月 28 日 22 時、VF による ICD 作動を認めた。この日はキニジンを内服していなかった。少量のキニジンが VF 抑制に有効であると考えた。

I. はじめに

Brugada 症候群の治療は植込み型除細動器 (ICD) 植込みが原則であるが、植込み後も心室細動 (VF)

Keywords

- Brugada 症候群
- キニジン
- 心室細動

*1 広島大学大学院医歯薬総合研究科分子病態制御内科学
(〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3)

*2 広島大学大学院医歯薬総合研究科分子内科学

が頻回に出現し、VF の予防が必要となる症例を経験することがある。キニジンは Brugada 症候群における VF の予防に有効であることが報告されているが、消化器症状や QT 延長など、副作用も少ない。今回われわれは、VF を頻回に認める Brugada 症候群に対して少量のキニジンが VF の予防に有効であった 2 例を経験したので報告する。

II. 症 例

【症例 1】24 歳男性。主訴は意識消失。既往歴は 10

Low dose quinidine was effective for prevention of repetitive ventricular fibrillation in two patients with Brugada syndrome
Hiroshi Ogi, Yukiko Nakano, Miwa Miyoshi, Yoshiyuki Yamamoto, Kazuyoshi Suenari, Noboru Oda, Shigeyuki Ueda, Yuko Hirai, Tomokazu Okimoto, Kazuaki Chayama

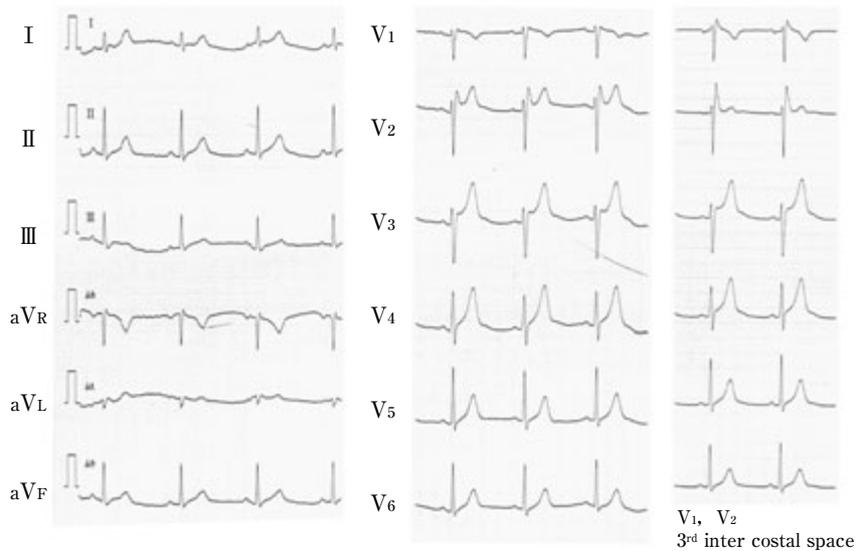


図1 症例1の入院時心電図

V₁でcoved型ST上昇を認め、第3肋間ではV₁のST上昇が顕在化する。

歳時に肺炎を発症しているが、突然死の家族歴はない。平成12年4月23日深夜飲酒後、夜間3回うめき声を伴う数分間の意識消失に母親が気づいて、近医に救急搬送された。問診中に再び意識消失し、モニター上にVFが認められたため、除細動された。心電図にてV₁、V₂でcoved型ST上昇を認めたことから、Brugada症候群と診断され、当院転院となった。入院時心電図は洞調律で、V₁はtype1、V₂はsaddle-back型type2のBrugada型心電図で、一肋間上でV₁のST上昇がさらに顕在化した(図1)。右側胸部誘導の波形は日内変動を認め、V₂でもcoved型ST上昇を認めた。VFが頻回に起こるため、ICD植込みを優先し、その後諸検査を行った。心エコー、胸部CT、両心室造影を行うも器質的心疾患はなかった。冠動脈造影では有意狭窄を認めず、冠攣縮誘発試験も陰性であった。SCN5Aの遺伝子解析も行ったが、SCN5Aエクソン部分に変異はなかった。電気生理検査(EPS)ではAH間隔78 msec、HV間隔41 msecでSNRT1214 msec、右室心尖部と右室流出路より頻度刺激法と期外刺激法を施行したが、VFは誘発されなかった。EPSではVFは誘発されていないが、

ICD植込み時右室心尖部のリードからの単発期外刺激でVFは誘発された。フレカイニド負荷試験ではV₂で2 mmのST上昇を認め、陽性と考えた。同年5月末より飲酒後などにVFを頻回に認めるようになり、6月に再入院し、キニジン200 mg/日(1×眠前)の内服を開始した。その後、VFを認めなかったため退院し外来フォローとした。入院中にキニジン内服後、数時間ごとに心電図にて右側胸部誘導のST波形とQTcを比べたが、ほとんど変化はなかった(図2)。またキニジン内服初日に測定した内服4時間後と10時間後の血中濃度は、それぞれ0.6 μg/ml、0.4 μg/mlであった。その後外来フォロー中であったが、平成13年1月と2月にVFを起こしたので、キニジンを300 mg/日(1×眠前)へと増量した。以後VFは認めていない。なお、増量後に外来(午後)で測定したキニジンの血中濃度は0.5 μg/mlであった。

【症例2】25歳男性。主訴は意識消失。既往歴に特記事項なし。父親は35歳時に失神歴があり、父方従兄弟が27歳で突然死している。平成14年10月、夕食後深夜0時ごろに30秒間の意識消失を母親が目撃し、近医入院となった。入院時は心房細動(AF)で

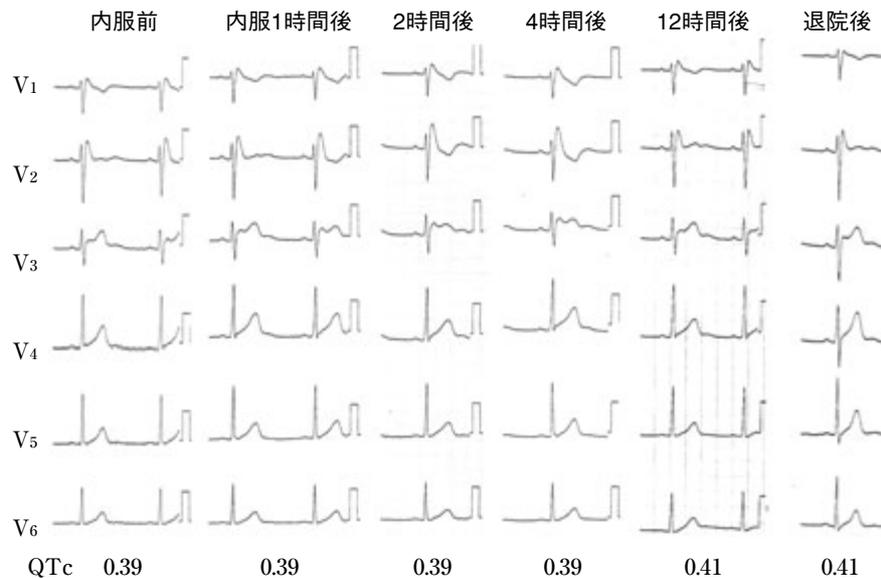


図2 症例1のキニジン内服後の心電図変化

キニジン内服後の心電図変化(午後8時200 mg内服). ST波形, QTcとも著明な変化は認めず.

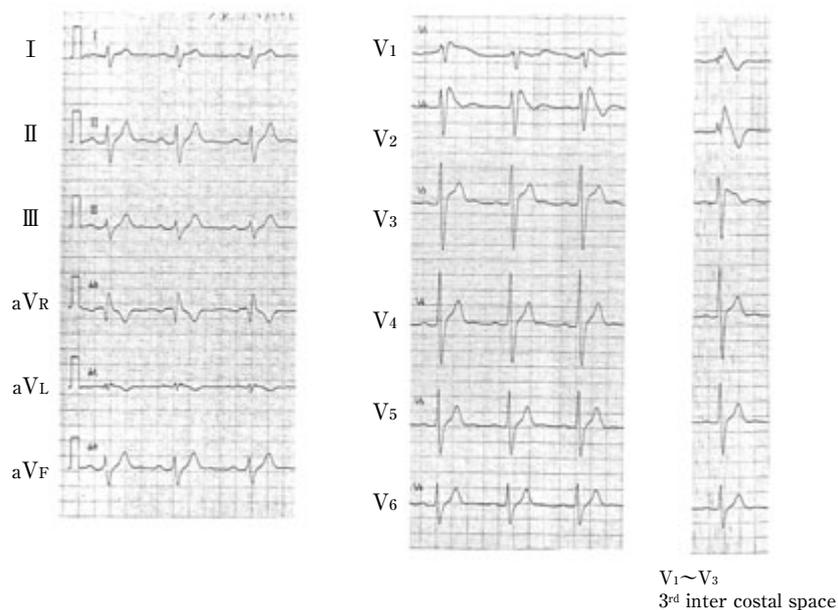


図3 症例2の入院時心電図

V₁, V₂でcoved型ST上昇を認める. 第3肋間ではV₁~V₃でさらにSTが上昇し, V₃までcoved型ST上昇を認める.

V₁, V₂でcoved型ST上昇を認め, Brugada症候群の疑いより当院転院. 入院時心電図は洞調律で, V₁, V₂はcoved型type1のBrugada型心電図で, 一肋間

上でV₁~V₃のST上昇が顕在化し, V₃にもcoved型ST上昇を認めた(図3). 心エコー, 左心室造影で器質的心疾患はなかった. 冠動脈造影でも有意狭窄を

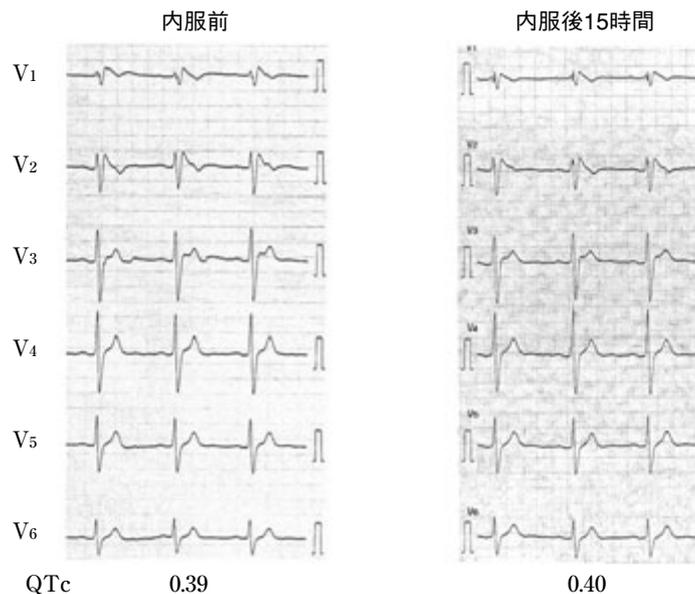


図4 症例2のキニジン200mg内服前後の心電図
ST波形, QTcとも著明な変化は認めず。

認めず, 冠攣縮誘発試験も陰性. SCN5A の遺伝子解析も行ったが, SCN5A エクソン部分の変異は認めなかった. EPSではbaselineでAH間隔125 msec, HV59 msecでSNRT1231 msec. 心房期外刺激法にてAFが誘発された. 右室心尖部と右室流出路より頻回刺激法, 3発期外刺激法を行うもVFは誘発されなかった. ピルジカイニド負荷試験ではV₁でSTがさらに2 mm上昇し, 陽性であった. 経過と検査結果よりBrugada症候群と診断し, ICD植込みを行い退院した. 平成15年1月と3月の夜間にVFが発生し, ICDが作動したためキニジン200 mg/日(1×夕食後)の内服を開始した. キニジン内服前後で心電図を比べたが, 明らかな波形の変化, QTcの変化は認めなかった(図4). 外来で午後測定したキニジンの血中濃度は0.3 μg/mlであった. 平成18年6月28日22時ごろ, VFのためICDが作動した. この日はたまたまキニジンを内服していなかった. なお, 父親もV₁でcoved型ST上昇を認めており, 失神の既往, 家族歴からBrugada症候群と思われたが, 精査, 治療を拒否されたため, ICD植込みは行われていない.

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群の右側胸部誘導のST上昇は, 右室流出路の心外膜側と心内膜側の一過性外向き電流(I_{to})量の違いによる心外膜-心内膜間の電位勾配がその原因と考えられており, さらに心外膜側の筋細胞間で活動電位持続時間が不均一になれば第2相リエントリーが生じ, VFの引き金になるとされる¹⁾.

キニジンがBrugada症候群のVF抑制に有効であると報告されているが^{2)~6)}, 主な作用機序としてI_{to}の遮断が考えられる. Hermidaらは平均609 ± 89 mg/日のキニジン投与にて, 無症候性Brugada症候群の76%(22/29)においてEPSでの心室頻拍(VT)とVF誘発を抑制したと報告している²⁾. また, Belhassenらは平均1483 ± 240 mg/日のキニジン投与にて, 有症候性/無症候性Brugada症候群患者の88%(22/25)でVFの誘発と自然発作を抑制したと報告している³⁾. さらに, Mizusawaらによる300~600 mg/日の少量のキニジンがVFの予防に効果的であったとの報告もある⁴⁾.

今回われわれはVFを頻回に認めるBrugada症候

群症例に対して、既報の投与量よりかなり少量のキニジン内服投与を夜間にのみ行い、副作用もなく、VFのコントロールが良好であったため報告した。2例とも外来時(午後)に血中濃度を測定したが、有効血中濃度に達していなかった。さらに症例1はキニジン200 mg内服開始時にも夜間と早朝の血中濃度を測定したが、有効血中濃度に達していなかった。ただし、2例とも現在の投与量での夜間、早朝の血中濃度は測定しておらず、夜間、早朝は有効血中濃度に達していて、夜間のみのVFイベントが抑制できているのか、あるいは有効血中濃度に達していなくても効果があるのかは明らかでない。キニジンは消化器症状などの副作用が強く、可能であれば少量投与が望ましい。キニジン内服前後で右胸部誘導のST波形を検討した報告では、STが正常化、上昇、不変と変化のバリエーションを認めている^{2), 5)}。今回は2例ともキニジン内服後、VFのイベントが減少し、1例は内服を忘れた日にVFを起こしており、臨床症状からキニジンの有効性は明らかであるが、内服前後で明確な胸部誘導の波形の変化を認めず、心電図や血中濃度による投与量の決定は困難であった。キニジンのVF抑制効果は完全ではないため、ICDのバックアップは必要であるが、頻回作動の予防に向け、今後さらに症例を積み重ね、キニジンの投与量と有効性の関係および、有効性の指標を検討したい。またキニジンはI_{to}のみに選択的なチャンネル

ブロッカーではないので、I_{to}選択的チャンネルブロッカーが日本で使用できるようになれば、Brugada症候群の薬物療法の可能性は一層広がると考えられる。

〔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) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A : Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1853 ~ 1860
- 3) Belhassen B, Glick A, Viskin S : Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1731 ~ 1737
- 4) Mizusawa Y, Sakurda H, Nishizaki M, Hiraoka M : Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome : low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006 ; 47 : 359 ~ 364
- 5) Watanabe H, Chinushi M, Washizuka T, Sugiura H, Hirano T, Komura S, Hosaka Y, Yamamura M, Tanabe Y, Furushima H, Fujita S, Aizawa Y : Variable electrocardiographic effects of short-term quinidine sulfate administration in Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005 ; 28 : 372 ~ 377
- 6) Probst V, Evain S, Gournay V, Marie A, Schott JJ, Boisseau P, LEMarec H : Monomorphic ventricular tachycardia due to Brugada syndrome successfully treated by hydroquinidine therapy in a 3-year-old child. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 97 ~ 100