

日本心電学会誌

心電図

Volume 27 Supplement 4 2007

第5回 特発性心室細動研究会

Japanese Journal of Electrocardiology

研究会記録

第5回 特発性心室細動研究会(J-IVFS)

と き：平成19年2月17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)

目次

第5回 特発性心室細動研究会

「第5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. 致死性心室性不整脈と自律神経	井上 博	5
2. Brugada 症候群症例の臨床経過について：有症候症例と無症候症例の比較検討	高木 雅彦ほか	8
3. 本邦における Brugada 症候群に対する電気生理検査の意義および方法の調査結果	横山 泰廣ほか	14
4. WPW 症候群を合併した Brugada 症候群の2症例 —副伝導路による Brugada 型心電図の修飾—	福田 浩二ほか	21
5. 上室性不整脈のみを合併した Brugada 型心電図例の臨床的特徴	上山 剛ほか	22
6. Brugada 症候群患者における発作性心房細動発症と Naチャンネルブロッカー静脈投与後のP波幅の関係について	加藤 克ほか	27
7. Brugada 症候群に合併した発作性心房細動へのカテーテルアブレーション	小宮山浩大ほか	32
8. Brugada 症候群における心房細動の発生機序に関する検討 —心房活動電位持続時間および心房内伝導時間を用いた比較検討—	小船 雅義ほか	37
9. 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 浩ほか	42
10. 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 明彦ほか	47
11. 当院で経験した有症候性 Brugada 症候群の長期予後について	佐々木伸也ほか	53
12. 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 茂俊ほか	58
13. シロスタゾールとベプリジルの併用が有用であった特発性心室細動の2例	高橋 尚彦ほか	64

「第5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、毎年1回公開の研究会を開催し、その発表内容を本学会誌の特集号として発行している。本特集号は、平成19年2月に開催された第5回特発性心室細動研究会での発表内容をまとめたものである。今回は、Session 1として「Brugada症候群に合併した上室性不整脈(心房細動など)について—病態とその対策—」に関する演題発表が行われ、本症候群に合併頻度が高いとされる心房細動やその他の上室性不整脈に対する診断・治療法など、各施設での取り組みが提示され、質疑が行われた。Session 2としては、「Brugada症候群のICD植込み症例あるいは拒否症例における心室細動に対する薬物療法について—その判定基準と評価—」の発表が行われた。主に症例報告的に薬物療法やカテーテルアブレーションが有用な場合もあることが示されたが、全体的に症例数が少なく、また、結論を得るほどの一定の傾向は認められず、まだ試行錯誤の状態であることがうかがわれた。事務局報告1として、本研究会に登録された「Brugada症候群例の臨床経過」につき、94例の有症候群(VF群34例、失神群60例)と無症候群(88例)の平均36ヵ月にわたる追跡調査の結果が発表され、有症候群での再発率が高いこと、無症候群では再発例が認められなかったこと、および有症候群では心電図QRS幅の延長が再発の予測に有用であることが示された。事務局報告2として、「Brugada症候群に対する電気生理検査の意義および方法の調査結果」の報告がなされた。全国63施設からの回答であり、本試験を施行している大部分の施設を網羅したもので、この種の調査研究としては我が国ではじめての成績であり、今後の研究にきわめて示唆に富む調査結果といえた。興味深い点は、大部分の施設ではそのプロトコルに大きな差異は認められないが、症例へのICD植込みの適応決定は電気生理検査での不整脈の誘発のみならず、臨床症状その他臨床指標を加味して総合的に判断している施設が多かったことである。このことは、電気生理検査でのVF誘発性が必ずしもリスクや予後の判定に絶対的な指標とはなりえないことを反映し、その適応決定には総合的に判断する慎重な対応がなされている背景がうかがわれる。最後に特別講演として、井上博教授に「致死性心室性不整脈と自律神経」と題して、Brugada症候群を含めて致死性心室性不整脈の発生とその修飾要因としての自律神経の役割につき、自身の成績を用いてコンパクトにまとめていただき、参加者には大変有意義な講演であった。

このように、本研究会による調査研究と各施設からの成績発表は、我が国における

Brugada症候群の病像の解明を進めてゆくものと思われ，本特集号が研究会参加者のみならず当日参加できなかった方々にも，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19年9月

致死性心室性不整脈と自律神経

井上 博*

I. はじめに

致死性心室性不整脈による心臓性突然死は、基礎となる解剖学的要因と一過性の機能的要因が相互に関連して発生すると考えられている。解剖学的要因には、梗塞、線維化、心筋肥大などがあり、機能的要因には虚血・再灌流、電解質異常、自律神経機能、薬剤などがある。自律神経機能が致死性心室性不整脈の発生と密接に関係していることは後述するが、自律神経機能は致死性心室性不整脈発生の一つの要因にすぎず、これで心臓性突然死のすべてが説明できるというものではない。

II. 自律神経と心臓電気生理学

(1) 交感神経

交感神経緊張は主に β_1 受容体を刺激して、Ca電流、遅延整流K電流およびペースメーカ電流を増加させる。 α_1 受容体が刺激されると、イノシトール3リン酸増加を介して細胞内Ca濃度が上昇する。Ca

Keywords

- 交感神経
- 迷走神経
- 突然死
- 心事故

* 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二
(〒930-0194 富山市杉谷2630)

電流や細胞内Ca濃度の増加は撃発活動の発生を促し、遅延整流K電流の増加は活動電位持続時間を短縮し、頻脈性不整脈の発生に結びつく。ペースメーカ電流の増加により心拍数が上昇すると、冠動脈疾患例では心筋虚血を増悪させ、心室性不整脈発生の要因となる。これらの結果発生した心室性不整脈により、一過性に血圧が低下すると圧受容体反射を介して、交感神経緊張が増大し、心室性不整脈発生がさらに促進されるという悪循環に陥る。

(2) 迷走神経

迷走神経と心室性不整脈とを結びつける経路としては、内向き整流K電流の増加による活動電位持続時間短縮と、交感神経拮抗作用(cyclic AMPの減少、norepinephrine放出の抑制)によるCa電流抑制がある。内向き整流K電流の増加とCa電流抑制は活動電位持続時間には互いに逆向きに作用し、生体ではこれらが統合された結果として、心室筋不応期は延長する。迷走神経緊張による心拍数の抑制は冠動脈疾患例では心拍数の低下から虚血を抑制し、ひいては心室性不整脈発生を防ぐことが期待される。

III. 自律神経機能と心事故

(1) 交感神経

交感神経緊張が心事故と密接に関連していることの臨床上の知見を表1にまとめた。運動・労作ある

表1 交感神経と心事故の関連を示唆する臨床知見

- 1) 運動、労作による心室性不整脈誘発
- 2) 精神的ストレスと心事故
- 3) 心事故の日内変動
- 4) β 遮断薬の予防効果
- 5) 交感神経節摘除術の効果
- 6) 心拍変動と心事故

いは精神的緊張により頻脈性心室性不整脈が生じることは日常臨床の場で経験される。大地震の際に冠動脈疾患死亡率の増加することがしばしば引き合いに出されるが、実際に数年前の中越地震の当日にたこつぼ心筋症が多発したことが観察されている。

心筋梗塞や心室性不整脈には日内変動が存在し、午前中(特に起床後3時間前後)と夕方にピークをもつ二峰性を示すことが多く報告されてきた。植込み型除細動器を装着された例で、メモリー機能により心室頻拍・細動の発生時間帯を検討すると、大部分の報告では午前10時前後に最多となり深夜から早朝に最少となっている。

起床後3時間前後の時間帯に心事故がピークを示すことは以下のように説明される(図1)。覚醒後、立位をとり日常生活が始まると精神的興奮も加わり、交感神経が緊張する。交感神経緊張は基礎疾患がある例ではそれ自体で心室性不整脈の発生を促すが、この機序以外にも血圧上昇、心拍数増加、血小板凝集能亢進、冠動脈血流減少をもたらし、基礎に冠動脈疾患があると心筋虚血・梗塞を起こしうる。またこの時間帯に線溶系の機能が低下することも、心筋虚血の発生に関係する。心筋虚血・梗塞によっても心室性不整脈が発生し、心事故に至る。 β 遮断薬投与によりこうした午前中の心事故のピークが消失する。

しかし、心機能低下例を対象に検討してみると、心事故発生が午前中にピークをもつとする報告もあれば、日内変動がないとする報告もある。成績が必ずしも一致しないのは、心機能低下例では自律神経緊張の日内変動の影響を凌駕するほかの要因がある

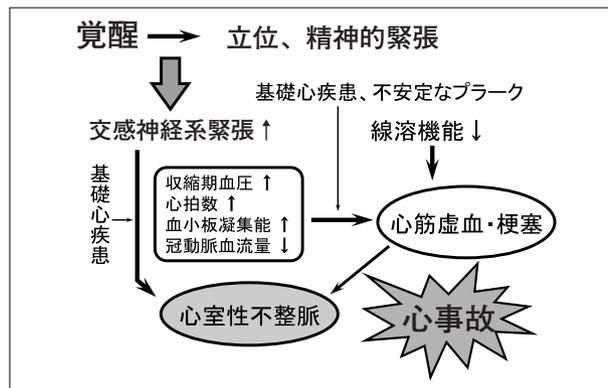


図1 午前中に心事故の発生が多いことの機序

表2 迷走神経と心事故の関連を示唆する臨床知見

- 1) 頸動脈洞マッサージによる心室頻拍停止
- 2) 心拍変動と心事故
- 3) 圧受容体反射機能と心事故
- 4) Heart rate turbulence と心事故
- 5) Brugada 症候群と心事故

ものと推測される。

(2) 迷走神経

迷走神経緊張は心房細動の発生を促す方向に作用するが、これまでになされた多くの臨床的観察は心室性頻脈性不整脈の発生を抑制する方向に作用することを支持している(表2)。少数例ではあるが、心室頻拍発作が迷走神経緊張により停止できる。迷走神経緊張度が低下(心拍変動、圧受容体反射機能、heart rate turbulence などによる評価)した例では、心筋梗塞後の生命予後が悪い。

動物実験のレベルでは、運動やM2受容体刺激薬に伴う迷走神経緊張により、心室細動の発生が抑制されたり心室細動閾値が上昇することが示されている。また、ラットの心筋梗塞後の心不全モデルで、頸部迷走神経幹を電氣的に刺激すると対照群に比べて生存率が高くなる。

IV. Brugada 症候群と自律神経機能

以上のように迷走神経緊張は心事故を抑制するこ

とが強調されてきたが、昨今Brugada症候群の病態が明らかになるに従い、本症候群では迷走神経緊張が悪影響を及ぼし、反対に交感神経緊張が良い影響を与えることがわかってきた。

我が国でポックリ病と呼ばれてきた病態は夜間睡眠中の突然死やニアミス例を指し、Brugada症候群との関係が示唆されている。またBrugada症候群に関する初期の臨床研究でも、迷走神経緊張が心電図所見を悪化し心室性不整脈を誘発することが示されている。一方で、運動やイソプロテレノールはBrugada症候群の心電図所見を軽減し、心室性不整脈の発生を抑制する。

Brugada症候群の電気生理的機序は以下のように説明されている。一過性外向き電流の分布が心外膜側で心内膜側に比べ多く、Naチャンネル(SCN5A)の変異により、心外膜側(ことに右室流出路付近)の活動電位の第1相が深くなる。この現象は徐脈により増強する。一方、活動電位の第2相のドーム形成にかかわるCa電流は、迷走神経緊張により減少する。夜間睡眠中に徐脈になると活動電位第1相のノッチが大きくなり、迷走神経緊張によりドームが低下しBrugada型心電図波形が増強され、心室性不整脈発生に結びつくと考えられている。

電気生理検査時のPP間隔変動と V_2 誘導のST上昇の程度を比較すると、心事故既往例では徐脈時のST上昇の度合いが大きい。また、心拍変動解析による自律神経緊張度の変化と V_2 誘導のST上昇の度

合いを検討すると、やはり心事故既往例では高周波成分のパワー(迷走神経緊張度の指標)の増大に伴い、ST上昇が増強した。

Brugada型心電図波形を有しているが、心事故の既往のない例と心事故既往のある例の自律神経緊張度の日内変動を比較すると、両群で高周波成分のパワーに差はなかった。しかし、夕方から深夜にかけて高周波成分が漸増する現象が両群で観察された。この時間帯に、心事故が集中的に発生し(午前0時から早朝に比べて)、また心事故既往例ではST上昇の程度が既往のない例に比べて大きい。したがって、Brugada症候群で迷走神経緊張は心事故の発生に関連はしているが、心事故の既往のない例では同じように迷走神経が緊張しても、あるいは同じように徐脈になってもST上昇の程度が軽く、このため心室細動を発生するに至らないと考えられる。すなわち心事故に結びつく、自律神経緊張とは別の理由が存在するものと思われる。

V. おわりに

自律神経緊張は心室性不整脈を始めとする心事故発生の一つの要因ではあるが、これだけですべての現象を説明できるものではない。しかし、心事故の予防手段を考慮する場合、自律神経に思いを巡らせないこともまた不十分であろう。特にBrugada症候群の病態と自律神経とのかかわりについてはさらなる検討が必要である。

Brugada 症候群症例の臨床経過について： 有症候症例と無症候症例の比較検討

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) に登録後 1 年以上経過した 202 例の Brugada 症候群症例のうち、追跡可能であった 182 例の心事故 (突然死または心室細動) 発生率を解析し、心停止既往群 (Vf 群, 34 例), 失神群 (Sy 群, 60 例), 無症候群 (As 群, 88 例) の 3 群間に分け比較検討を行った。また臨床的特徴、安静時 12 誘導心電図所見について解析し、心事故予測因子を検討した。平均 36 カ月の経過観察にて心事故発生率は Vf 群 29%, Sy 群 8%, As 群 0% であり、3 群間で有意差を認めた ($p < 0.001$)。心事故予測因子としては、臨床的特徴は明らかなるものを認めなかったが、心電図学的特徴において V_2 誘導での r-J 間隔 (r 波の開始点から J 点 [S 波以降で最も高い点] までの間隔) 90 msec 以上、 V_6 誘導での QRS 幅 90 msec 以上の症例で心事故発生率が有意に高く、これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた。以上の結果より、本邦における Brugada 症候群は有症候症例 (特に Vf 群) が無症候症例に比べ予後が不良であり、心室の伝導遅延がより顕性化することが示された。この心室の伝導遅延を表す指標が、心事故発生の予測因子として重要である可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- 12 誘導心電図
- 伝導遅延
- 短期予後

*1 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学
(〒545-8586 大阪府大阪市阿部野区旭町 1-5-7)

*2 国立循環器病センター内科心臓部門

*3 国立病院機構災害医療センター循環器内科

*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内科学

*5 厚生労働省労働保険審査会

I. はじめに

Brugada 症候群は 1992 年に報告されて以来¹⁾、さまざまな知見が得られ、予後に関しても報告されている。失神発作あるいは心停止の既往のある有症候性 Brugada 症候群症例では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている^{2), 3)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが、本邦での報告^{4)~7)} および近年の海外の報告⁸⁾ では比較的良好と考えられている。有症候症例と無症候症例の臨床的特徴の

The short-term prognosis in patients with Brugada syndrome ; comparison between symptomatic and asymptomatic individuals
Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Yasuhiro Yokoyama, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

相違は症状の有無以外明らかではなく、心電図学的特徴についても十分な検討がなされていない。第3回の本研究会では、登録されたBrugada症候群症例の安静時12誘導心電図について後向きに解析し、有症候症例と無症候症例の比較検討結果を報告した。今回は登録後1年以上追跡可能であった症例の臨床経過について、心停止既往群(Vf群)、失神群(Sy群)、無症候群(As群)の3群間に分け比較検討を行い、また臨床的特徴、安静時12誘導心電図所見から心事故発生の予測因子を検討した。

II. 対 象

対象は2000年2月から2006年1月に本研究会に登録し、1年以上経過したBrugada症候群症例202例中、追跡可能であった182例(男性172例)である。Vf群(34例)、Sy群(60例)、As群(88例)に分類し、これら3群間での比較検討を行った。

III. 方 法

1) 臨床経過

心事故(突然死または心室細動)の発生率を検討した。

2) 心事故予測因子の検討

〈臨床的特徴〉

突然死/Brugada症候群の家族歴、性別、心房細動(AF)の既往、加算平均心電図の陽性率、自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度、電気生理検査(EPS)での心室細動(VF)の誘発性について検討した。

〈安静時12誘導心電図所見〉

安静時12誘導心電図において以下の項目を計測した(図1)。

- ① r-J間隔：r波の開始点からJ点(S波以降の最初の最も高い点)までの間隔(msec)
- ② r-T top間隔(rTp)：r波の開始点からT波頂上点までの間隔(msec)
- ③ r-T end間隔(rTe)：r波の開始点からT波終了点(接線法で接線と基線の交点)までの間隔(msec)

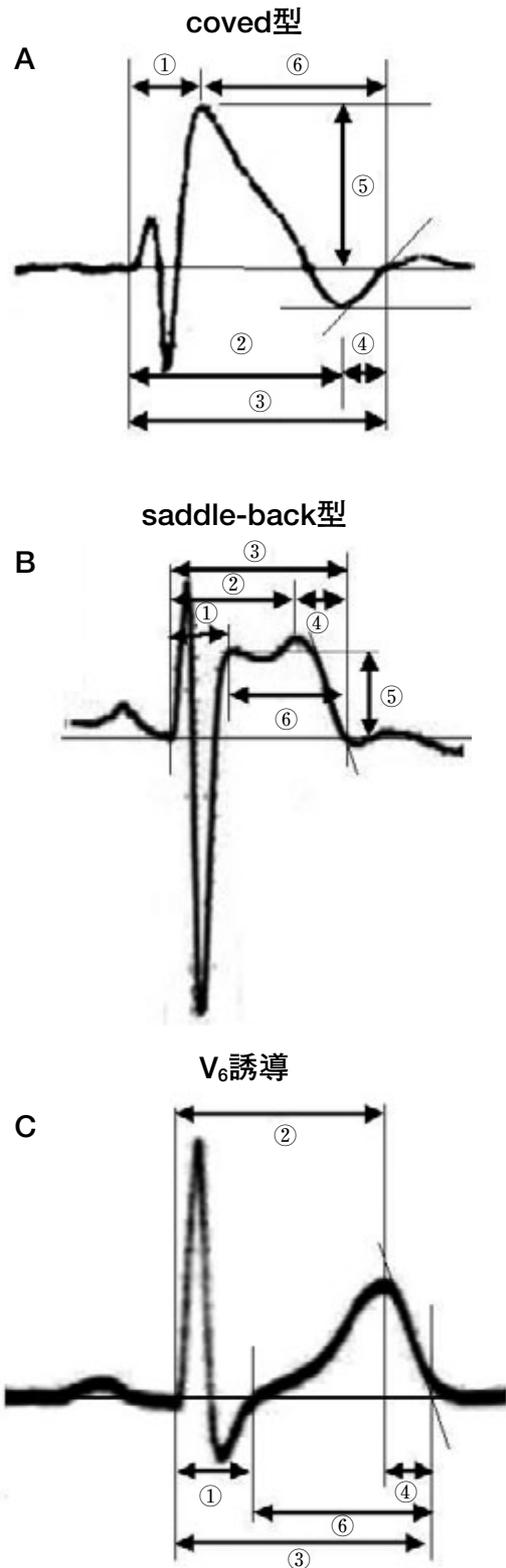


図1 安静時12誘導心電図の計測項目
①：r-J間隔(V₆；QRS幅)，②：r-T top間隔，③：r-T end間隔，④：TDR，⑤：J amplitude，⑥：J-T end間隔

④再分極過程の貫壁性のばらつき (TDR) : rTe-rTp

⑤J amplitude (J amp) : J点の基線 (P波開始点間を結んだ線) からの振幅 (mV)

⑥J-T end間隔 (JTe) : J点の開始点からT波終了点までの間隔 (msec)

上記6項目についてはV₂誘導にて各々計測した (図1A, B). 左側胸部誘導の代表としてV₆誘導にて上記項目⑤以外 (r-J間隔はQRS幅 (msec) として計測) を計測した (図1C). rTp, rTe, TDR, JTeについては, $\times 1/\sqrt{RR}$ 間隔で補正した値を計測した. また, 第II誘導にてP波幅, PR間隔, RR間隔を, 第I~III誘導にてQRS軸を計測した.

計測は患者背景を知らない3人の循環器医が行い, 平均値を3群間で比較検討した.

IV. 結 果

1) 臨床経過

182例の平均観察期間は 36 ± 16 ヶ月で, Vf群 32 ± 19 ヶ月, Sy群 37 ± 19 ヶ月, As群 38 ± 13 ヶ月で3群間にて有意差を認めなかった. 心事故発生率は3群間で有意差を認め ($p < 0.001$), Vf群29%, Sy群8%, As群0%でVf群の心事故が最も多かった (図2).

2) 心事故予測因子の検討

〈臨床的特徴〉

登録症例の平均年齢はVf群 49 ± 14 歳, Sy群 52 ± 14 歳, As群 53 ± 14 歳で, 3群間にて有意差を認めなかった. 突然死/Brugada症候群の家族歴, 性別 (図3), AFの既往, 加算平均心電図の陽性率 (図4), 自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度 (図5), EPSにおけるVFの誘発性 (図6) のいずれも心事故発生群と非発生群で有意差を認めず, 心事故発生の予測因子とならなかった.

〈安静時12誘導心電図所見〉

V₂誘導でのr-J間隔90 msec以上 (図7), V₆誘導でのQRS幅90 msec以上 (図8) の症例で心事故発生率が有意に高かった ($p = 0.02$). その他の計測項目に

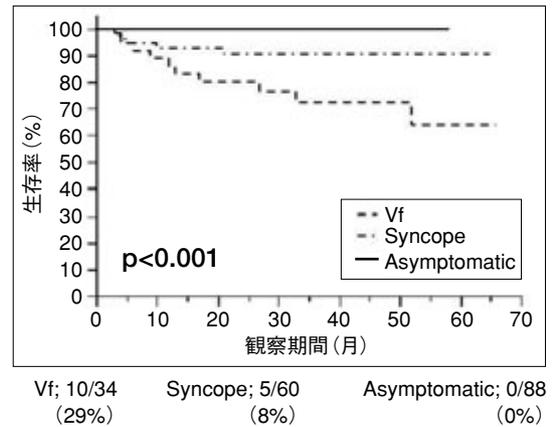


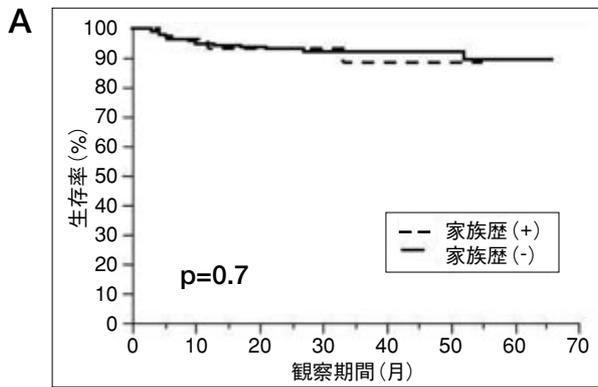
図2 心事故発生率の3群間比較

ついては, 3群間で有意差を認めなかった.

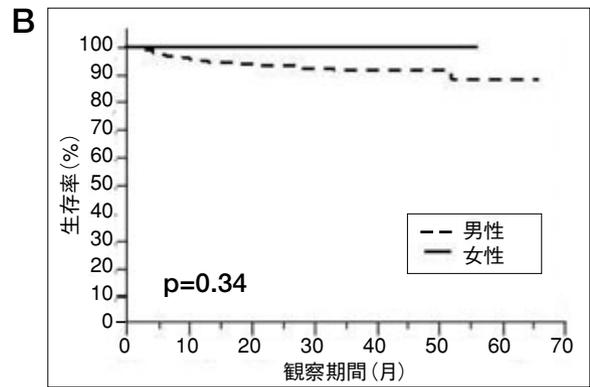
V. 考 察

今回182例のBrugada症候群症例について心事故発生率を解析した結果, 平均36ヶ月の経過観察にて心事故発生率は有症候症例 (特にVf群) で無症候症例に比べ有意に高かった. 心事故予測因子としては, 臨床的特徴では明らかなものを認めなかったが, 心電図学的特徴においてV₂誘導でのr-J間隔90 msec以上, V₆誘導でのQRS幅90 msec以上の症例で心事故発生率が有意に高く, これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた.

Brugada症候群症例の心事故発生率については, 主に欧米からの報告により, 失神発作あるいは心停止の既往のある有症候症例で心事故発生率が高いことが明らかになっている^{2), 3)}. 今回われわれは本邦の症例での心事故発生率について検討したが, 欧米の報告同様, 有症候症例で心事故発生率は高率であった. 一方無症候症例の心事故発生率はBrugadaらの報告³⁾に比べきわめて低率であり, 従来の本邦の報告^{4)~7)}, Eckardtらの報告⁸⁾と同程度であった. 平均36ヶ月の経過観察では心事故発生症例を認めず, 無症候症例の短期予後は良好と考えられた. 今回対象とした無症候症例のうち突然死の家族歴を有する症例は12%であり, Brugadaらの報告 (75%)³⁾

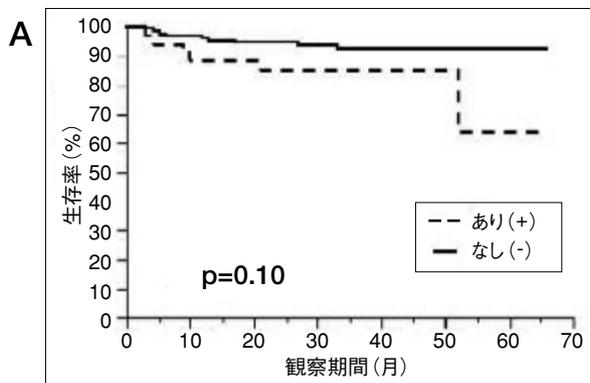


(+); 3/31 (10%) (-); 12/151 (8%)

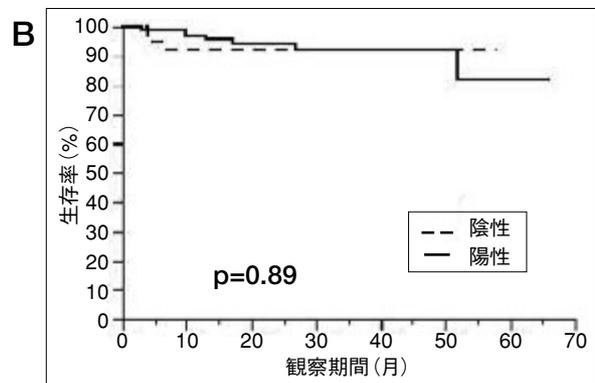


男性; 15/172 (9%) 女性; 0/10 (0%)

図3 突然死/Brugada症候群の家族歴(A), 性別(B)による心事故発生率の比較

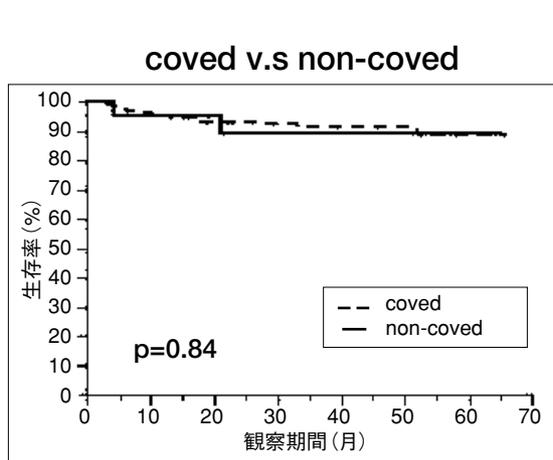


(+); 6/35 (17%) (-); 9/146 (6%)

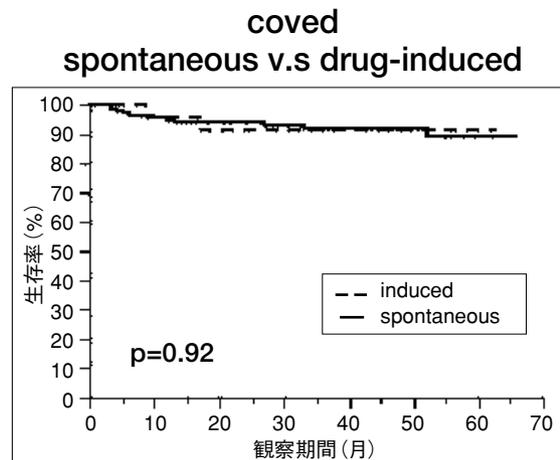


陽性; 6/76 (8%) 陰性; 3/38 (8%)

図4 心房細動の既往(A), 加算平均心電図(B)の陽性率による心事故発生率の比較

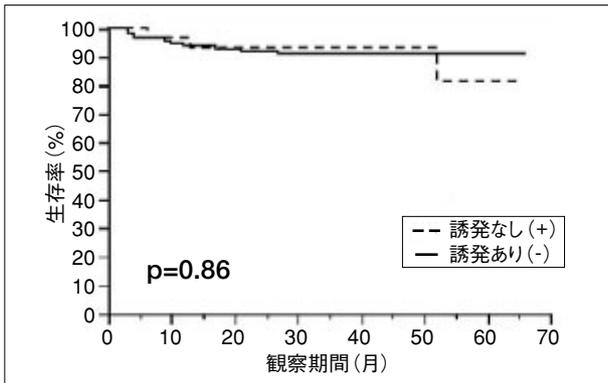


coved; 13/160 (8%) non-coved; 2/21 (10%)



spon; 11/135 (8%) drug; 2/25 (8%)

図5 ST上昇の形態による心事故発生率の比較

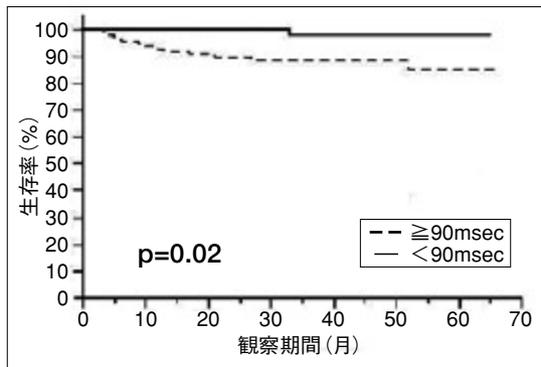


(+) ; 10/117 (9%) (-) ; 3/30 (10%)

図6 電気生理検査における心室細動の誘発性による心事故発生率の比較

と異なりきわめて少なく、対象となった無症候症例の臨床的特徴の違いが心事故発生率の違いに反映されている可能性が示唆された。

Brugadaらは心事故予測因子として自然発生coved型ST上昇、EPSでのVFの誘発性が重要であると報告しているが⁹⁾、今回われわれの検討ではこれらの項目も含め、いずれの臨床的特徴も明らかな心事故予測因子とならなかった。心事故予測に対するEPSの意義については賛否両論があり^{2), 8), 9)}、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されている。そのため近年統一プロトコールによる検討が行われるようになった¹⁰⁾。今回の検討でもEPSの方法やエンドポイントは統一されておらず、EPSの意



≥90 ; 13/109 (12%) <90 ; 1/61 (2%)

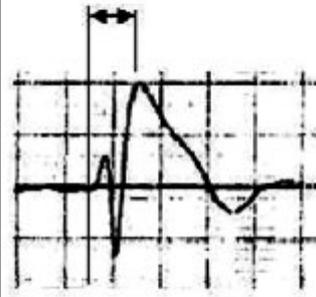
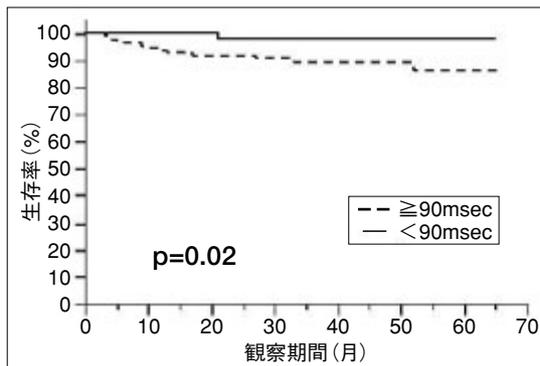


図7 V₂誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較



≥90 ; 13/127 (10%) <90 ; 1/47 (2%)

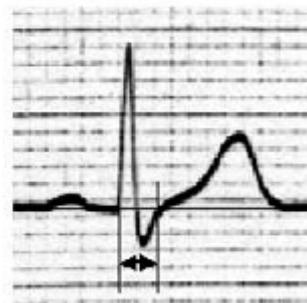


図8 V₆誘導におけるQRS幅による心事故発生率の比較

義については本邦でも同様に統一プロトコールによる検討が必要と考えられる。一方、心電図学的特徴においてはV₂誘導でのr-J間隔90 msec以上、V₆誘導でのQRS幅90 msec以上の症例で心事故発生率が有意に高く、これらの指標が心事故予測因子として重要と考えられた。この結果は、第3回時のわれわれの報告やAtarashiら¹¹⁾の報告と同様であり、高リスク群の評価として心室の伝導遅延(脱分極異常)が重要であることが示唆された。

今回の検討では無症候症例の心事故発生症例がなく、無症候症例の心事故予測因子の検討ができなかった。今後さらに症例を積み重ねたうえで、長期間の経過観察を行い、無症候症例の心事故予測因子を検討したい。

〔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) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H : 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. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 5) 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
- 6) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T : Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 2 ~ 6
- 7) 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
- 8) Eckardt LE, Probst V, Smits JPP, Schulze-Bahr E, 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
- 9) 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
- 10) Priori SG, Napolitano C : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? Circulation, 2005 ; 112 : 285 ~ 291, discussion 279 ~ 292
- 11) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. Circ J, 2003 ; 67 : 8 ~ 10

本邦における Brugada 症候群に対する電気生理検査の意義および方法の調査結果

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では平成 18 年 10 月に本邦における Brugada 症候群に対する電気生理検査 (EPS) 施行のアンケート調査を行い、全国 63 施設より結果を回収した。EPS は、右室心尖部と右室流出路の 2 カ所から 2 種類の基本刺激周期で S3S4 までの心室期外刺激を行い、最小刺激間隔は S1S2 が有効不応期まで、S2S3 が 180 msec まで、S3S4 が 200 msec までとする施設が多かった。71% の施設は心室頻回刺激も施行していた。EPS 陽性判定は心室細動誘発のみとする施設は 21% にとどまり、79% の施設は心室細動に加えて持続性単形性心室頻拍、非持続性多形性心拍も陽性と判定していた。多くの施設は EPS の結果と臨床症状、家族歴を組み合わせ、植込み型除細動器適応を判断していた。本アンケートにより本邦における Brugada 症候群に対する EPS 施行の現状の一端が明らかとなった。

I. はじめに

Brugada 症候群の電気生理検査 (EPS) による心室頻拍 (VT) / 心室細動 (VF) の易誘発性と予後の関係

Keywords ● Brugada 症候群
● 電気生理検査

*1 国立病院機構災害医療センター循環器内科

(〒192-0014 東京都立川市緑町 3256)

*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内科学

*5 厚生労働省労働保険審査会

が議論されているが^{1), 2)}、EPS 施行の適応、方法は施設によって異なっている。そこで、特発性心室細動研究会 (J-IVFS) では本邦における Brugada 症候群に対する EPS の現状を把握するためアンケート調査を行った。

II. 方 法

平成 18 年 10 月に Brugada 型心電図 (ECG) の診断基準、EPS の適応、方法、陽性判定、施行意義の 5 つの項目からなるアンケート調査を行い、全国 63 施設より結果を回収した。

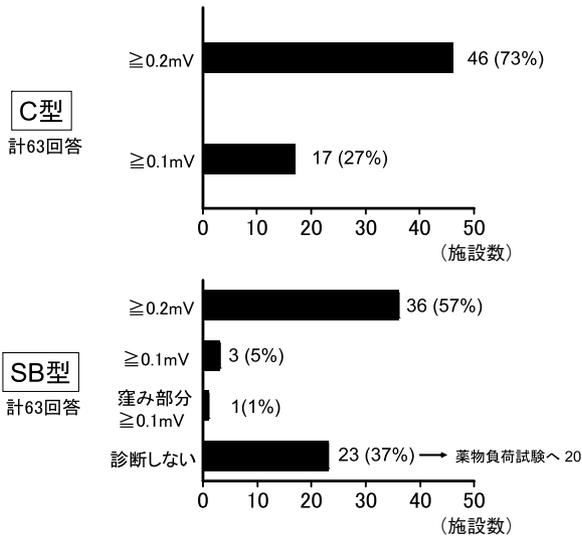


図1 Brugada型 ECG の診断基準
C型：covered型，SB型：saddle-back型。

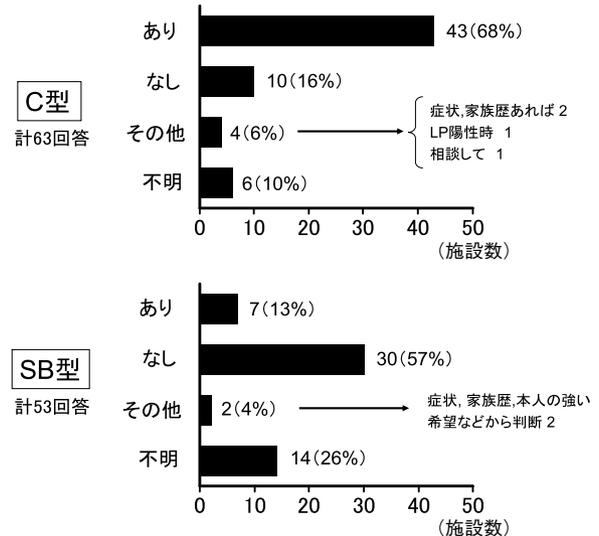


図2 自然発生 Brugada型 ECG の EPS 適応
LP：加算平均心電図

III. 結 果

1. Brugada型 ECG の診断基準

Coved型は63施設中46施設(73%)がST上昇 $\geq 0.2\text{mV}$ を，17施設(27%)がST上昇 $\geq 0.1\text{mV}$ をBrugada型 ECGと診断していた。

Saddle-back型は63施設中36施設(57%)がST上昇 $\geq 0.2\text{mV}$ を，3施設(5%)がST上昇 $\geq 0.1\text{mV}$ をBrugada型 ECGと診断していた。Saddle-back型をBrugada型 ECGと診断しない23施設(37%)のうち20施設では薬物負荷試験を行い，その結果coved型でST上昇 $\geq 0.2\text{mV}$ (16施設)，coved型でST上昇 $\geq 0.1\text{mV}$ (3施設)，coved型(1施設)への変化を認めればBrugada型 ECGと診断していた(図1)。

2. EPS 適応

A. 自然発生の Brugada型 ECG

自然発生coved型は63施設中43施設(68%)，自然発生saddle-back型は53施設中7施設(13%)でEPS適応と判断していた(図2)。

B. 薬物負荷試験による Brugada型 ECG

薬物負荷試験によるsaddle-back型からcoved型への変化は59施設中36施設(61%)，saddle-back型からsaddle-back型への変化は56施設中8施設(14%)

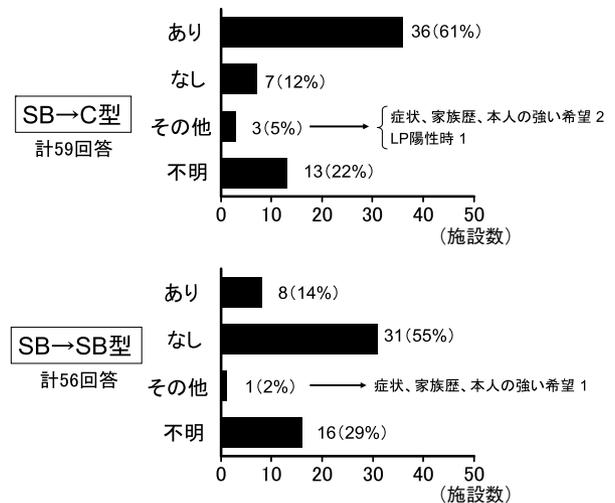


図3 薬物負荷 Brugada型 ECG の EPS 適応
SB→C型：SB型からC型への変化，SB→SB型：SB型からSB型への変化。

でEPS適応と判断していた(図3)。

C. 上位肋間における Brugada型 ECG

上位肋間でBrugada型 ECGを認めた場合，58施設中25施設(43%)がEPS適応あり，14施設(24%)が適応なしと判断していた。

D. 臨床症状，家族歴による EPS 適応

心停止は56施設中41施設(73%)，失神は56施設

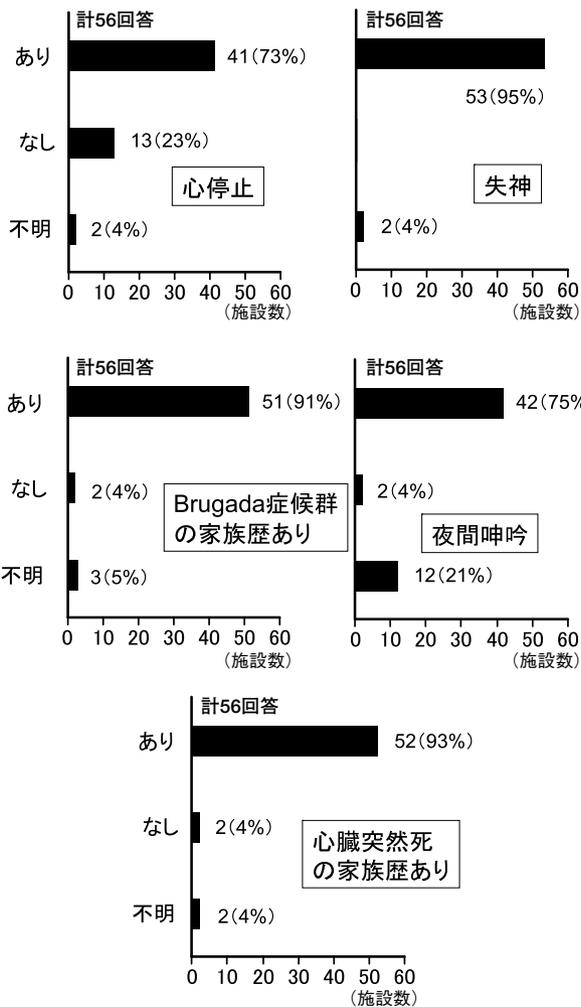


図4 臨床症状、家族歴によるEPS適応

中53施設(95%)、夜間呻吟は56施設中42施設(75%)がEPS適応と判断していた。Brugada症候群の家族歴は56施設中51施設(91%)、心臓突然死の家族歴は56施設中52施設(93%)がEPS適応と判断していた(図4)。

3. EPSの方法

A. 刺激部位

右室心尖部と右室流出路の2カ所であり、刺激順序は63施設中62施設(98%)が右室心尖部、次いで右室流出路であった。

B. 心室期外刺激の数

62施設中57施設(92%)が三連発刺激(S3S4)、5

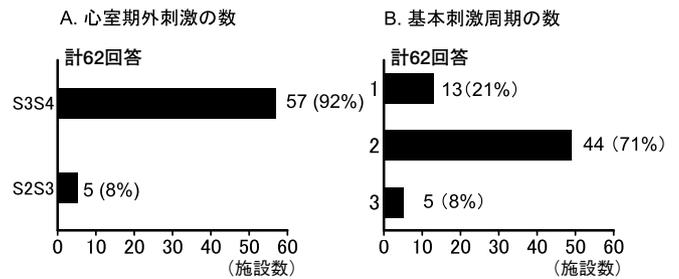


図5 EPS施行時の心室期外刺激数、基本刺激周期数

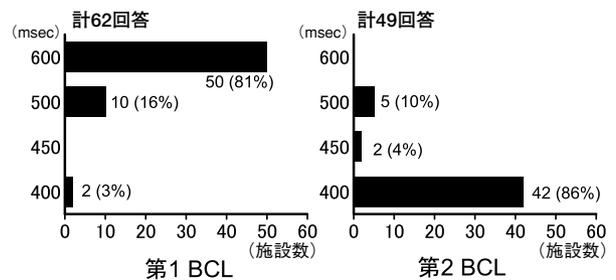


図6 基本刺激周期の種類

BCL：基本刺激周期

施設(8%)が二連発刺激(S2S3)を施行していた(図5A)。

C. 基本刺激周期の数、種類

62施設中44施設(71%)が2種類、5施設(8%)が3種類の基本刺激周期を用いており(図5B)、50施設(81%)がまず600 msec、次いで400 msecを用いていた(図6)。

D. 最小刺激間隔

単発刺激(S1S2)では59施設中41施設(69%)が有効不応期(ERP)、11施設(19%)が200 msec、7施設(12%)が180 msecであった。S2S3では59施設中24施設(41%)が180 msec、19施設(32%)が200 msec、15施設(25%)がERPであった。S3S4では56施設中24施設(43%)が200 msec、22施設(39%)が180 msec、9施設(16%)がERPであった(図7)。

E. 心室頻回刺激法

62施設中44施設(71%)で施行しており、最短刺激周期は27施設が214~286 msec、6施設が

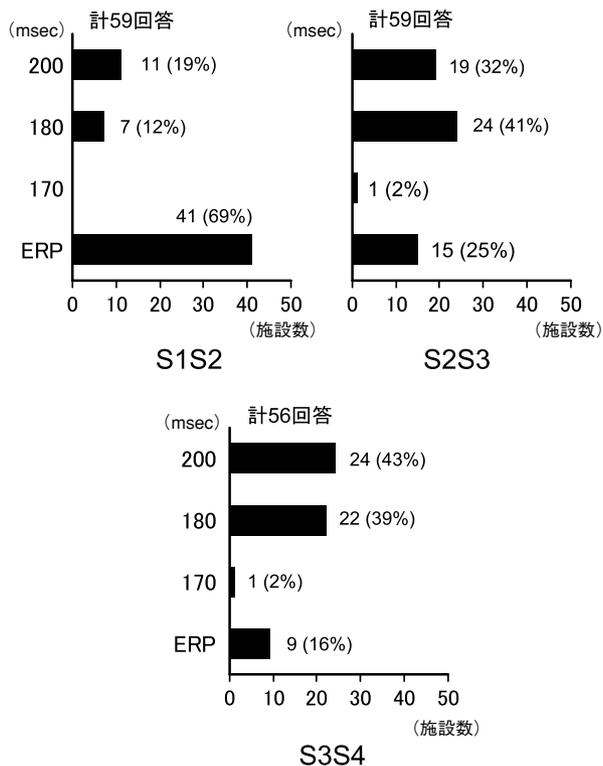


図7 心室期外刺激の最小刺激間隔

S1S2：単発刺激，S2S3：二連発刺激，S3S4：三連発刺激，ERP：有効不応期。

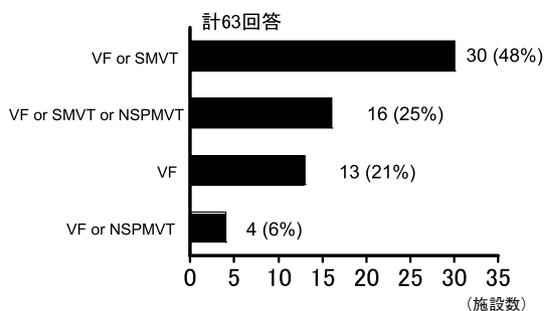


図8 EPS陽性と判定する不整脈

VF：心室細動，SMVT：持続性単形性心室頻拍，NSPMVT：非持続性多形性心室頻拍。

300 msec，3施設が200 msec，4施設が2：1伝導までであった。

F. 薬剤負荷下EPSの施行

通常のEPSで陽性と判定する心室性不整脈が誘発

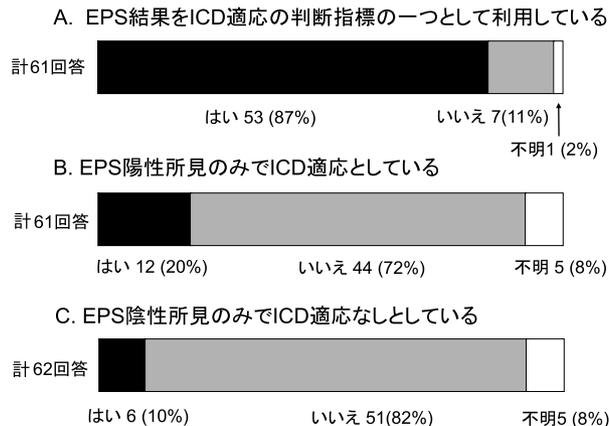


図9 EPS結果とICD適応の関連

ICD：植込み型除細動器

されない場合，薬剤負荷下EPSを行うか否かという設問に対し，63施設中24施設(38%)が行う，33施設(52%)が行わない，4施設(6%)が不明としていた。61施設中7施設(11%)は薬剤負荷下EPSを常に施行していた。

4. EPS陽性判定

63施設中30施設(48%)はVFまたは持続性単形性心室頻拍(SMVT)誘発，16施設(25%)はVFまたはSMVTまたは非持続性多形性心室頻拍(NSPMVT)誘発，13施設(21%)はVF誘発のみ，4施設(6%)はVFまたはNSPMVT誘発を陽性と判定していた(図8)。NSPMVTは6施設が10連以上，1施設が6連以上，3施設が5連以上，1施設が血圧低下・めまいを伴うもの，1施設が血行動態の破綻するものとしていた。

5. EPS施行の意義

61施設中53施設(87%)はEPS結果を植込み型除細動器(ICD)適応の判断指標の一つとして利用していた(図9A)。

A. EPS陽性の場合

61施設中12施設(20%)はEPS陽性所見のみでICD適応と判断していたが，44施設(72%)は判断していなかった(図9B)。EPS陽性の場合，ICD適応ありと判断する臨床所見，家族歴は失神が47施設中

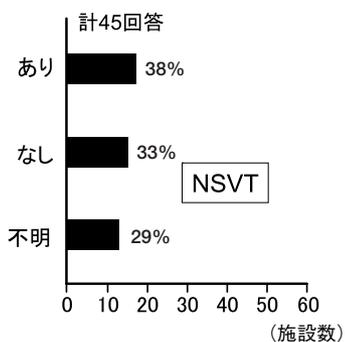
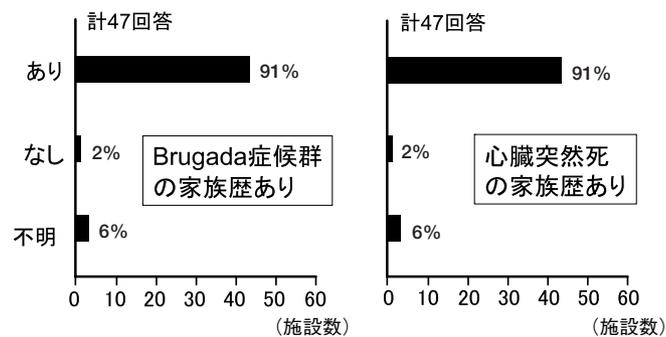
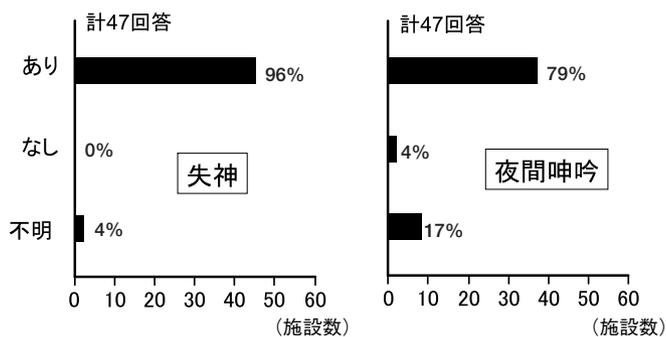


図10 EPS陽性例：ICD適応ありと判断する所見
NSVT：非持続性心室頻拍

45施設(96%)、夜間呻吟が47施設中37施設(79%)、Brugada症候群の家族歴が47施設中43施設(91%)、突然死の家族歴が47施設中43施設(91%)、非持続性心室頻拍(NSVT)が45施設中17施設(38%)であった(図10)。

B. EPS陰性の場合

62施設中6施設(10%)はEPS陰性所見のみでICD適応なしと判断していたが、51施設(82%)は判断していなかった(図9C)。EPS陰性でもICD適応ありと判定する臨床所見、家族歴は失神が53施設中31

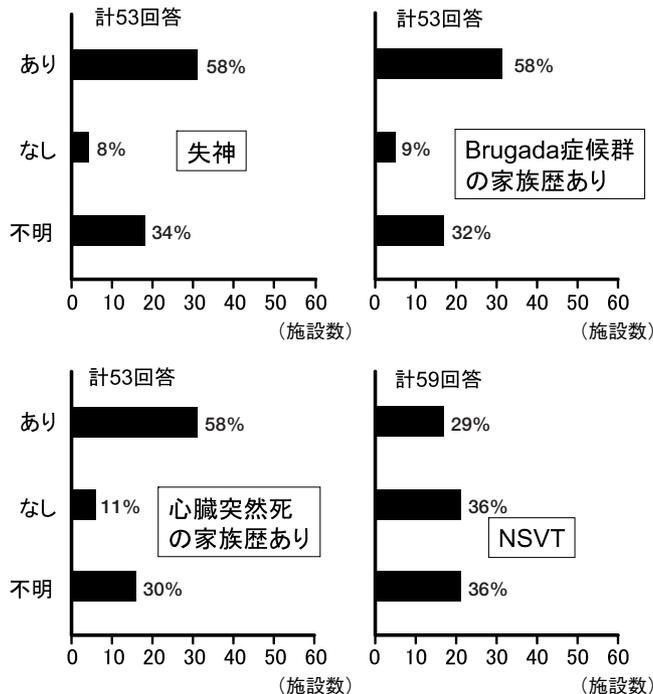


図11 EPS陰性例：ICD適応ありと判断する所見

施設(58%)、Brugada症候群の家族歴が53施設中31施設(58%)、突然死の家族歴が53施設中31施設(58%)、NSVTが59施設中17施設(29%)であった(図11)。EPS陰性の場合、ICD適応なしと判断する臨床所見、家族歴は失神なしが49施設中39施設(80%)、Brugada症候群の家族歴なしが48施設中36施設(75%)、突然死の家族歴なしが48施設中35施設(73%)であった(図12)。

IV. ま と め

欧州心臓病学会(ESC)のコンセンサスレポート³⁾はcoved型でST上昇 ≥ 0.2 mV (type1)のみをBrugada型ECGとしているが、本アンケートではcoved型でST上昇 ≥ 0.1 mV、saddle-back型でST上昇 ≥ 0.2 mVをBrugada型ECGとする施設もあり、いわゆるtype2、3⁴⁾ECGを見かけることが多い本邦の現状⁵⁾を反映していると考えられた。自然発生、薬物負荷後のcoved型は60%以上の施設でEPS適応としていたが、saddle-back型でEPS適応とする施

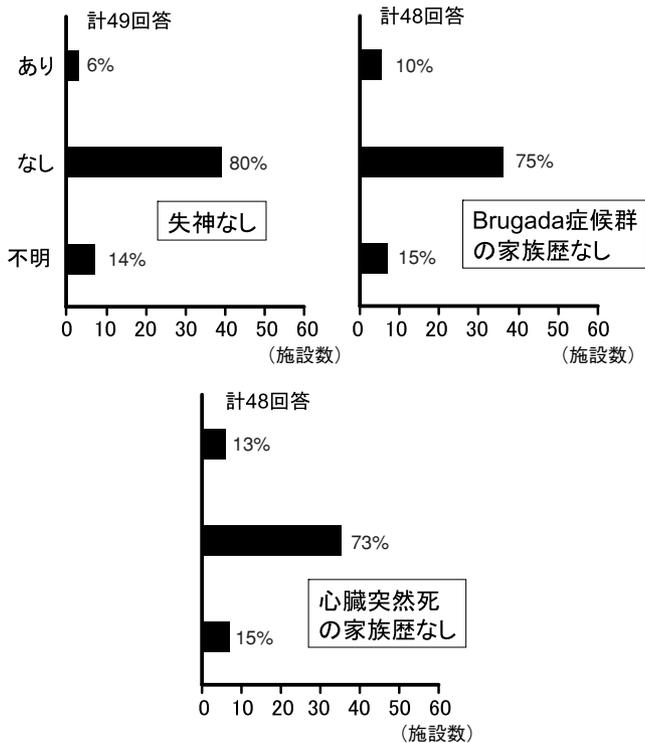


図12 EPS陰性例：ICD適応なしと判断する所見

施設は少なかった。また、臨床症状、家族歴もEPS適応を判断するうえでの大きな要因であった。EPSの方法は、右室心尖部と右室流出路の2カ所から2種類の基本刺激周期(BCL)でS3S4までの心室期外刺激を行い、最小刺激間隔はS1S2がERPまで、S2S3が180 msecまで、S3S4が200 msecまでとする施設が多かった。大半の施設は刺激周期300 msec以下までの心室頻回刺激も施行していた。心室性不整脈が誘発されない場合、薬物負荷下のEPSを再度行うことを検討する施設は40%に上り、積極的なEPSを施行している本邦の現状が窺われた。EPSの陽性判定はVF誘発のみとする施設は21%にとどまり、多くの施設はSMVT、NSPMVT誘発も陽性と判定していたが、NSPMVTの定義は施設により異なっていた。EPS陽性所見のみでICD適応ありと判断する施設が12%、EPSの陰性所見のみでICD適応なしと判断する施設が10%あったが、多くの施設はEPSの結果と臨床症状、家族歴を組み合わせでICD適応

を判断していた。本アンケート結果は臨床現場における複合的な判断プロセスを正確に反映しているわけではないが、本邦におけるBrugada症候群に対するEPS施行の現状の一端が明らかとなったといえる。イタリアでは2004年よりBrugada症候群を対象として、EPSの方法、判定基準を定めた前向き研究であるPRELUDE⁶⁾が遂行中であるが、欧米に比べBrugada型ECGに遭遇することの多い本邦においては、EPSの基本的なプロトコルの作成がより必要と考えられる。

謝辞

アンケートに回答をいただいた施設、関係各位に深甚なる感謝の意を表します。

旭川医科大学、札幌医科大学、北光記念病院、北海道大学大学院研究科、弘前大学、秋田大学、秋田県成人病医療センター、岩手医科大学、坂総合病院、東北大学、新潟大学、新潟県立中央、富山大学、太田西ノ内病院、群馬大学、山梨大学、独協医科大学、自治医科大学、筑波大学、埼玉医科大学川越医療センター、亀田総合病院、日本医科大学多摩永山病院、東京警察病院、慶應義塾大学、多摩南部地域病院、東京医科大学、東京慈恵会医科大学、心臓血管研究所、東京女子医科大学、東邦大学医療センター大橋病院、東京医科歯科大学、都立広尾病院、杏林大学、横浜市立大学、横浜労災病院、聖マリアンナ医科大学、横浜南共済病院、横須賀共済病院、平塚共済病院、静岡済生会総合病院、順天堂大学医学部附属静岡病院、藤田保健衛生大学、三重中央医療センター、三重大学、岐阜大学、奈良県立医科大学、京都府立医科大学、国立循環器病センター、大阪市立大学、大阪市立総合医療センター、大阪医科大学、大阪府立急性期・総合医療センター、兵庫県立姫路循環器病センター、岡山大学、鳥取大学、広島大学、善通寺病院、神鋼加古川病院、福岡大学、大分大学、佐賀大学、佐賀社会保険病院、長崎大学 (順不同)

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada R, Brugada J. Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *Circulation*. 2005 ; 112 : 279 ~ 285
- 2) Priori SG, Napolitano C. Management of patients with Brugada syndrome should not be based on programmed electrical stimulation. *Circulation* 2005 ; 112 : 285 ~ 292
- 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 ; Heart Rhythm Society ; European Heart Rhythm Association. 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) 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
- 5) 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
- 6) Priori SG, Corrado D, Gaita F, Gasparini M, Giordano U, Pappone C, Raviele A, Santini M. Programmed electrical stimulation predictive value in the Brugada syndrome. *G Ital Aritmol Cardiol* 2004 ; 2 : 99 ~ 106 (In Italian)

WPW 症候群を合併した Brugada 症候群の 2 症例 — 副伝導路による Brugada 型心電図の修飾 —

福田浩二* 熊谷浩司* 若山裕司* 菅井義尚*
広瀬尚徳* 山口展寛* 下川宏明*

Brugada 型心電図の機序の一つに心室筋脱分極異常が考えられる。顕性 WPW 症候群の副伝導路 (AP) を介する心室筋興奮伝播の変化は、Brugada 型心電図に影響を与える可能性がある。われわれは顕性 WPW 症候群を合併した Brugada 症候群 2 症例を経験し、AP を介する興奮が Brugada 型心電図に及ぼす影響を検討した。

【症例 1】53 歳男性。主訴は動悸。失神発作、突然死の家族歴なし。前胸部誘導で coved 型 ST 上昇を認めた。電気生理検査 (EPS) にて AP の局在は左側後壁であり、心房早期期外刺激による AP 伝導最大時にその ST 上昇は増大。高周波カテテルアブレーション (RFCA) にて AP 離断後 ST は低下したが、ピルジカイニド負荷で再び coved 型 ST 上昇出現。無症候性 Brugada 症候群と診断。

【症例 2】失神歴のある 40 歳男性。主訴は動悸。前胸部誘導で coved 様の ST 上昇を認めた。ピルジカイニド負荷にてデルタ波消失後、coved 型 ST 上昇出現。EPS にて AP の局在は左側後側壁であり、RFCA による AP 離断後に前胸部誘導 ST は低下。最終的に有症候性 Brugada 症候群と診断し、植込み型除細動器植込みとなった。

【まとめ】AP を介する興奮伝播の変化が Brugada 型心電図を修飾した。Brugada 型心電図の機序に脱分極過程の関与する可能性が示された。

Keywords

- Brugada 症候群
- WPW 症候群
- 心室細動
- 興奮伝播遅延

* 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)

*Two cases of Brugada syndrome coexisting with WPW syndrome-The modification of Brugada-type ECG by accessory pathways-
Koji Fukuda, Koji Kumagai, Yuji Wakayama, Yoshinao Sugai, Masanori Hirose, Nobuhiro Yamaguchi, Hiroaki Shimokawa*

上室性不整脈のみを合併した Brugada 型心電図例の臨床的特徴

上山 剛*¹ 吉賀康裕*¹ 沢 映良*¹ 鈴木慎介*¹
杉 直樹*¹ 大宮俊英*¹ 大野 誠*¹ 松崎益徳*¹
清水昭彦*²

上室性不整脈のみを有する Brugada 型心電図例の臨床的特徴について検討した。I 群抗不整脈薬の有無にかかわらず Brugada 型心電図 (type1) を呈した 95 例を症状別に 4 群 [I 群 : 上室性不整脈 (n = 17), II 群 : 失神 (n = 21), III 群 : 無症状 (n = 52), IV 群 : 心室細動・心肺停止 (VF/CPA) (n = 5)] に分類し, 年齢・薬物非投与下での Brugada 型心電図 (type1 ~ 3) の頻度・心室遅延電位 (LP) 陽性率 (n = 93)・VF 誘発率 (n = 41) について比較した。平均年齢は I 群 (63 歳) において有意に高く (II 群 49 歳, III 群 51 歳, IV 群 54 歳), 薬物非投与下での Brugada 型心電図の頻度は I 群 (29%) で最も低かった (II 群 62%, III 群 50%, IV 群 60%)。I 群の LP 陽性率は 56% で IV 群 (60%) とほぼ同等であり, II 群 (38%), III 群 (51%) に比し高く, 薬物非投与下での VF 誘発率は IV 群 (100%) に次いで高かった (I 群 80%, II 群 79%, III 群 50%)。以上より, 上室性不整脈のみを合併する Brugada 型心電図例は高齢者に多く, 心房筋のみならず心室筋における伝導遅延も合併している可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群は, 体表面心電図における右側前

Keywords

- Brugada 型心電図
- 臨床症状
- 上室性不整脈
- Brugada 症候群

*1 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学

(〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1)

*2 山口大学大学院医学系研究科保健系学域

胸部誘導の coved 型 ST 上昇と心室細動 (VF) あるいは多形性心室頻拍などの致死性心室性不整脈を主徴とするが, 心室性不整脈のみならず, 心房細動 (AF) などの上室性不整脈との合併例や心房筋の電気生理学的異常の存在も報告されている^{1), 2)}。また, 検診心電図を契機に Brugada 型心電図が見いだされ, 薬物負荷試験および誘発試験によって無症候性 Brugada 症候群と診断される症例もある。このように Brugada 型心電図例は, ある一定の割合で存在しており, saddle-back 型 ST 上昇例に限らず正常心電

Clinical characteristics in patients with Brugada type ECG associated with only supraventricular arrhythmias

Takeshi Ueyama, Yasuhiro Yoshiga, Akira Sawa, Shinsuke Suzuki, Naoki Sugi, Toshihide Omiya, Makoto Ono, Masunori Matsuzaki, Akihiko Shimizu

図例においてもNaチャンネル遮断薬の投与により典型的Brugada型心電図が顕在化される例が少なからず存在することが知られている³⁾。したがって、Brugada症候群は、その臨床症状としてVF・心肺停止(CPA)や失神などを引き起こすものから、無症状のものまで幅広いスペクトラムを有していると考えることができる。本研究では、Brugada型心電図を呈し、AFなどの上室性不整脈のみを症状として有する症例の臨床的位置づけを明らかにするために、そのほかの臨床症状を有するグループとの比較検討を行った。

II. 対象と方法

対象は、当院にて経過観察を行っているBrugada型心電図例95例である。それらを症候別に、I群：上室性不整脈(n=17)、II群：失神(n=21)、III群：無症状(n=52)、IV群：VF/CPA(n=5)に分類し、①年齢分布、②薬物非投与下でのBrugada型心電図の頻度、③加算平均心電図での心室遅延電位(LP)陽性頻度(n=93)、④誘発試験におけるVF誘発率(n=41)について検討を行った。

本研究でのBrugada型心電図の診断基準は、コンセンサスレポートの心電図分類に準拠し、安静時心電図にてtype2、type3および非Brugada型心電図を示す例についてはNaチャンネル遮断薬によりtype1への顕在化を確認した^{4)、5)}。既報のごとく、心電計は日本光電社製心電計を用い、右側前胸部V₁~V₃誘導については、1、2肋間高位の補助誘導記録も行った。J点の振幅の測定には心電計内臓の自動解析プログラム(日本光電社製ECAPS12C)を用いた^{3)、6)}。

Naチャンネル遮断薬負荷試験は、ピルジカイニド(0.1 mg/kg/min)を用いて静脈内投与を行い、新たな不整脈や明らかなST上昇所見を認めた時点で投与を中止した。

加算平均心電図は、Case 16(Marquette社製)ないしFDX-6531(フクダ電子社製)を用いて記録を行い、f-QRS、LAS₄₀、RMS₄₀を測定した。今回の検討では、前者での記録の場合はLAS₄₀>38 msかつRMS₄₀<

20 μVを、後者ではLAS₄₀>40 msかつRMS₄₀<15 μVの場合をLP陽性と定義した。

VF誘発試験は当院の誘発プロトコールに従い、右室心尖部(RVA)と右室流出路(RVOT)の2カ所から、基本周期600 msおよび400 msにて①単発期外刺激法、②最短180 ms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 ms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。薬物非投与下においてVFが誘発されなかった場合、または誘発に④を要した症例については、β遮断薬(プロプラノール0.1 mg/kg 静注)を投与して同様に①~④を行った。なお、誘発試験は全例、プロポフォールによる静脈麻酔を併用して施行した。

III. 結 果

1. 年齢分布

図1に各群の年齢別ヒストグラムおよび各群における年齢別分布割合を示す。各群の平均年齢は、I群：63±10歳、II群：49±17歳、III群：51±13歳、IV群：54±17歳で、4群間においてI群の平均年齢が最も高かった。

2. 薬物非投与下の心電図所見

図2に各群における薬物非投与時の心電図所見の結果を示す。ベースラインにおいてBrugada症候群のtype1心電図を示す症例の割合はIV群において高く、残りの群は30%前後と低かった。しかしtype 2、3心電図を含めると、I群以外は半数以上がBrugada型心電図を呈していた。

3. LP陽性

図3に各群のf-QRS、LAS₄₀、RMS₄₀およびLP陽性率を示す。I群のf-QRS、LAS₄₀の平均値は、IV群に次いで延長しており、RMS₄₀はIV群に次ぎ低値であった。またLP陽性率は、IV群が60%と最も高く、I群は56%とIV群に次いで高かった。

4. VF誘発試験

95例中、同意の得られた41例に対し、VF誘発試

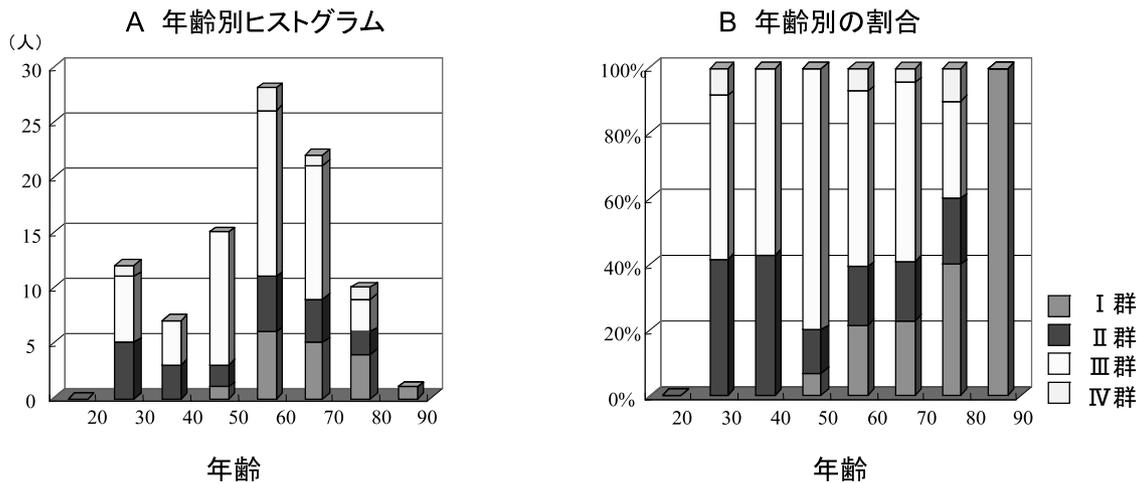


図1 各群における年齢分布

I群：上室性不整脈 (n = 17), II群：失神 (n = 21), III群：無症状 (n = 52), IV群：VF/CPA (n = 5)
I群は高齢者に占める割合が高い。

	I群	II群	III群	IV群
Brugada型心電図	5 (29%)	13 (62%)	26 (50%)	3 (60%)
coved型 (type 1)	4 (24%)	6 (29%)	17 (33%)	3 (60%)
saddle-back型 (type 2,3)	1	7	9	0
非Brugada型心電図	12	8	26	2

I群: 上室性不整脈, II群: 失神, III群: 無症状, IV群: VF/CPA

図2 薬物非投与下心電図所見

薬物非投与下において、I群におけるBrugada型心電図を呈する割合は低い。

験を施行した。薬物非投与下2連発期外刺激法までのプロトコル内でのVF誘発率は、II群およびIV群ではそれぞれ50%、60%であったのに対し、I群およびIII群でのVF誘発率は30%、33%であった。3連発期外刺激法までのプロトコルを含めると、IV群は100%、I群とII群は80%、79%が誘発されたが、III群は50%にとどまった。β遮断薬投与による誘発試験までを含めると、I～III群のいずれのグループも80%以上のVF誘発率を認めた(図4)。

	I群(n=16)	II群(n=21)	III群(n=51)	IV群(n=5)
f-QRS (ms)	131 ± 18	129 ± 15	126 ± 14	139 ± 11
LAS ₄₀ (ms)	46 ± 18	38 ± 10	39 ± 10	52 ± 25
RMS ₄₀ (μV)	20 ± 15	25 ± 14	21 ± 11	15 ± 10
LP陽性	9 (56%)	8 (38%)	26 (51%)	3 (60%)

I群: 上室性不整脈, II群: 失神, III群: 無症状, IV群: VF/CPA

図3 薬物非投与下加算平均心電図

	I群(n=10)	II群(n=14)	III群(n=12)	IV群(n=5)
薬物非投与時				
2連発期外刺激法	3 (30%)	7 (50%)	4 (33%)	3 (60%)
+3連発期外刺激法	8 (80%)	11 (79%)	6 (50%)	5 (100%)
+薬物投与時 β遮断薬	8 (80%)	12 (86%)	10 (83%)	5 (100%)

I群: 上室性不整脈, II群: 失神, III群: 無症状, IV群: VF/CPA

図4 心室細動誘発試験

IV. 考 察

今回の研究では、AFを主とした上室性不整脈のみを臨床症状として有するBrugada型心電図症例の臨床的特徴を明らかにするために、Brugada型心電図例を、無症状、失神およびVF/CPAの臨床症状を示すグループと症状別に分類し比較検討を行った。その結果、上室性不整脈のみを有する群では、平均年齢が高く、薬物非投与下においては、典型的なtype1心電図を呈する割合が低いことが判明した。それらの症例の多くは、心電図異常が軽微にとどまるために検診心電図では異常を指摘されずに、年齢を経てAFをはじめとする不整脈に対して抗不整脈薬などが投与された際に初めて心電図異常が顕在化し発見された症例が多かったと推測される。

AFは、一般的に年齢を経るにつれ発作頻度が増加するため、上室性不整脈が本症候群に関連して出現したものであるのか、もしくは偶然合併したものであるのかを厳密に区別することは容易ではない。Brugada症候群において心房筋の異常との関連を示す報告があるものの、本研究は記録されたBrugada型心電図例を後ろ向きに検討したものであるため、AFの好発年齢のなかからBrugada型心電図を抽出したに過ぎない可能性がある。

心室における脱分極異常の存在を示唆するLP陽性率と電気生理検査でのVF誘発については、LP陽性率はVF例に次いで高かったにもかかわらず、薬物非投与下での2連発期外刺激法までのVF誘発率については失神群よりも低く、無症候例と同程度であった。しかし、3連発期外刺激法や β 遮断薬を含めた誘発試験を行うと各群間での誘発率はほぼ同等となり、いずれのグループにおいても高いVF誘発率が示された。Brugada型心電図例における高いVF誘発率については前回の研究会で報告したとおりであるが⁷⁾、誘発方法によっては、その誘発率と臨床症状はある程度相関していると思われるため症例を重ねて検討する余地があると思われる。上室性不整脈群においてLP陽性率が高い理由については不

明である。その理由が年齢などの影響ではなく、それが特異的な特徴であるか否かについては今後さらなる検討を必要とし、Brugada型心電図例の長期にわたる前向きの観察が必要と思われる。

V. ま と め

臨床的に上室性不整脈のみを有するBrugada型心電図例は高齢者に多い。そのほとんどは薬物負荷ないし投与後に心電図の特徴が顕在化し、非薬物投与下でのVFの誘発率は無症候性に比して高かった。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Ueyama T, Shimizu A, Yamagata T, Esato M, Ohmura M, Yoshiga Y, Kanemoto M, Kametani R, Sawa A, Suzuki S, Sugi N, Matsuzaki M : Different effect of the pure Na⁺ channel-blocker pilsicainide on the ST-segment response in the right precordial leads in patients with normal left ventricular function. Circ J, 2007 ; 71 : 57 ~ 62
- 4) 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
- 5) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, Le Marec 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
- 6) 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⁺チャン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

7) 上山 剛, 清水昭彦, 吉賀康裕, 沢 映良, 鈴木慎介, 杉

直樹, 松崎益徳: 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—心電図, 2006; 26(Suppl. 4): 102~106

Brugada 症候群患者における発作性心房細動発症と Na チャネルブロッカー静脈投与後の P 波幅の関係について

加藤 克*¹ 井川 修*¹ 足立正光*¹ 矢野暁生*¹
三明淳一郎*¹ 井上義明*¹ 小倉一能*¹ 飯塚和彦*¹
久留一郎*²

【背景】Brugada 症候群患者では心房細動(AF)の合併を多く認めるが、その機序は不明である。今回われわれは、Brugada 症候群患者における AF 発症の予測因子として、Na チャネルブロッカー静脈投与後の P 波幅の有用性を検討した。【対象と方法】心電図上 Brugada 症候群と診断され、Na チャネルブロッカー静脈投与後に有意な ST 上昇を認めた 18 例。AF 発症の有無により 2 群に分け(A 群 5 例：AF 合併例，B 群 13 例：AF 非合併例)，Na チャネルブロッカー静脈投与前後での第 II 誘導における P 波幅，QRS 幅，年齢，左房径を比較した。【結果】Na チャネルブロッカー静脈投与前の P 波幅は，2 群間で有意差を認めなかった(A 群：104 ± 5.5 ms vs B 群：105 ± 5.0 ms)。Na チャネルブロッカー静脈投与後の P 波幅はいずれも延長するものの，A 群が B 群に比べ有意に大であった(A 群：160 ± 14.5 ms vs B 群：123 ± 5.5 ms； $p < 0.05$)。また，QRS 幅，年齢，左房径については投与前後で 2 群間に有意差を認めなかった。【結論】Brugada 症候群患者における発作性 AF 発症メカニズムの一つとして心房内伝導障害が関与している可能性が考えられた。また，Brugada 症候群患者において Na チャネルブロッカー静脈投与後の P 波幅を評価することで，発作性 AF 発症を予測できる可能性が示唆された。

Keywords

- Brugada 症候群
- 心房細動
- ビルジカイニド

*1 鳥取大学医学部附属病院循環器内科
(〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1)

*2 鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学専攻遺伝子再生医療学分野

I. はじめに

Brugada 症候群患者では心房細動(AF)の合併率が正常人に比べ高いといわれている^{1), 2)}。近年，Brugada 症候群患者のなかには，AF または心房粗動など心房性不整脈を併発し，心房受攻性が亢進した症例が報告されているが，その機序の多くは不明である³⁾。今回われわれは，Brugada 症候群患者に

The Intra-atrial Conduction Disturbance in Brugada Syndrome Patients with Atrial Fibrillation

Masaru Kato, Osamu Igawa, Masamitsu Adachi, Akio Yano, Junichiro Miake, Yoshiaki Inoue, Kazuyoshi Ogura, Kazuhiko Iitsuka, Ichiro Hisatome

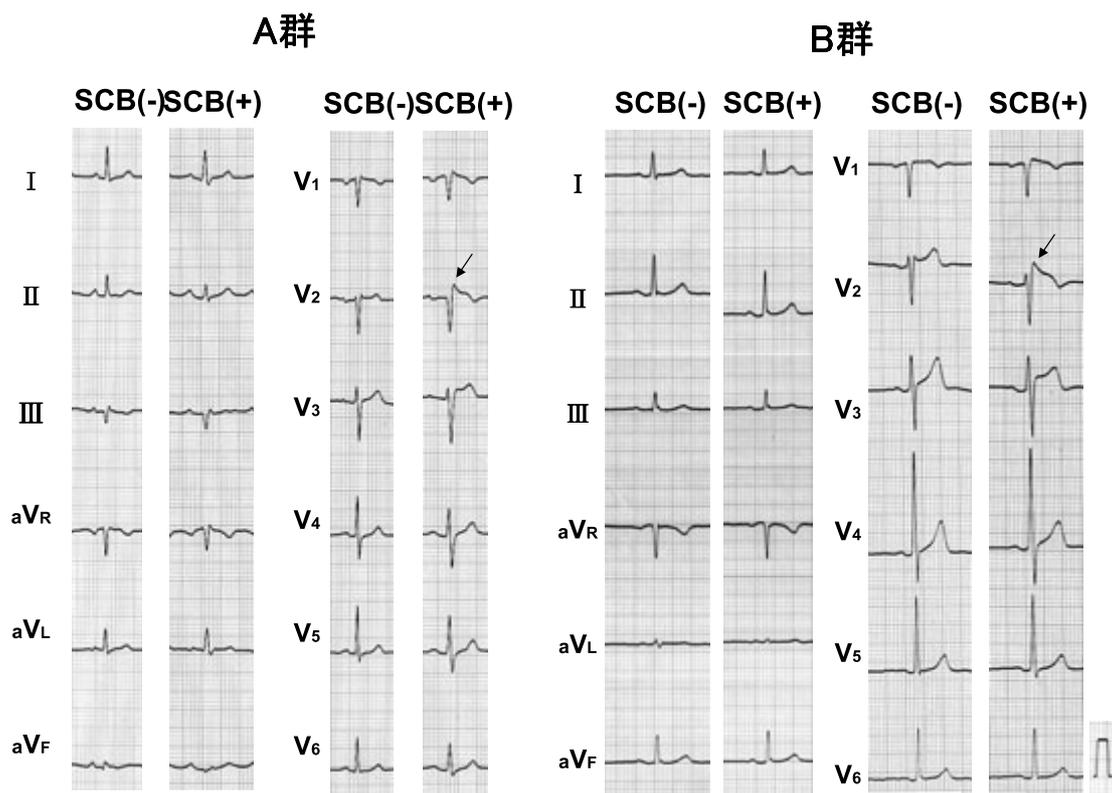


図1 Naチャンネルブロッカー投与前後の12誘導心電図
 左はA群の1例で、右はB群の1例。両者とも有意なST上昇を認める。
 SCB：Naチャンネルブロッカー

おける発作性AF発症の予測因子として、Naチャンネルブロッカー静脈投与後のP波幅の有用性を検討した。

II. 対象と方法

対象は当院にて1998年から2006年の間に精査を行ったBrugada症候群18例(平均年齢 53 ± 13 歳の男性)で基礎心疾患は認めなかった。これらの患者を発作性AFの有無により2群に分け、Naチャンネルブロッカー静脈投与前後でのP波幅、QRS幅を比較した。Naチャンネルブロッカーはピルジカイニド(1 mg/kg)を用い、10分以上かけて緩徐に静脈内投与した。また、静脈注射中12誘導心電図記録を2分おきに行い、20分後に心電図がtype 1に変化するか、type 2でも2 mm以上J点が上昇すれば陽性とした。P波幅の測定は第II誘導を用い、拡大して計測した。

III. 結果

AF合併例をA群(5例)、AF非合併例をB群(13例)とした。平均年齢(A群： 48 ± 8 歳，B群： 56 ± 5 歳)，心エコーでの左房径(A群： 35.2 ± 2.1 mm，B群： 33.4 ± 1.1 mm)に有意差を認めなかった。図1にNaチャンネルブロッカー投与前後の12誘導心電図を示す。左はA群，右はB群の一例である。いずれもNaチャンネルブロッカー投与後に右側胸部誘導でのST上昇を，特にV₂誘導においてtype 1に変化する所見を認めた。この際の，第II誘導における拡大心電図を図2に示す。図2左はA群のNaチャンネルブロッカー投与前後のP波幅を示すが，静脈投与前の95 msに比べ，投与後は145 msecと明らかな延長を認めた。また，図2右はB群のNaチャンネルブロッカー投与前後のP波幅を示す。静脈投与前は115 msecで

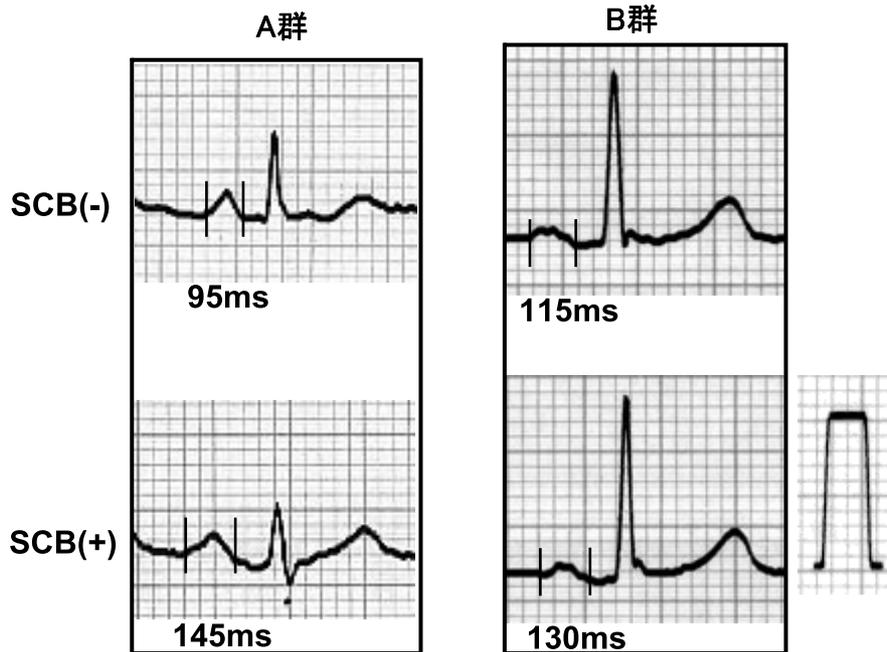


図2 Naチャンネルブロッカー投与前後における第Ⅱ誘導の拡大心電図
 左：A群の投与前後のP波幅，右：B群の投与前後のP波幅。

あったのに対し，投与後は130 msとP波幅の延長はA群に比べ軽度であった。

図3aに両群間におけるNaチャンネルブロッカー静脈投与前後のP波幅を比較検討したグラフを示す。Naチャンネルブロッカー静脈投与前のP波幅は2群間で有意差を認めなかった(A群：104 ± 5.5 ms vs B群：105 ± 5.0 ms；n.s.)が，投与後のP波幅はA群がB群に比べ有意に大であった(A群：160 ± 14.5 ms vs B群：123 ± 5.5 ms；p < 0.05)。また，図3bに両群間におけるNaチャンネルブロッカー静脈投与前後のP波幅の差(ΔWidth of the P wave)を比較検討したグラフを示す。ΔWidth of the P waveはA群がB群に比べ有意に大であった(A群：60 ± 12.3 ms vs B群：20 ± 0.5 ms；p < 0.005)。また，図3cに示すように，Naチャンネルブロッカー静脈投与前後で比較した2群のQRS幅に有意差を認めなかった(投与前A群：87 ± 5.5 ms vs B群：88 ± 5.0 ms；n.s. 投与後A群：111 ± 5.3 ms vs B群：114 ± 5.0 ms；n.s.)。

IV. 考 察

Brugada症候群患者のなかにはAFまたは心房粗動など心房性不整脈を併発し^{1), 2)}，心房受攻性の亢進した症例が多く報告されている³⁾。また，Moritaらは電気生理検査(EPS)において，コントロール群に比べBrugada症候群患者はAF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ている⁴⁾。本研究により，Brugada症候群患者のうち，AFを合併する群において，Naチャンネルブロッカー投与後にP波幅がより延長することが確認された。すなわち，Brugada症候群患者のなかで，AFの既往のある群では心房内伝導遅延がより起こりやすく，AF発症に関与している可能性が示唆された。さらには，Brugada症候群患者においてNaチャンネルブロッカー静脈投与後のP波幅を検討することにより，AF発症を予測できる可能性も示唆された。また，Naチャンネルブロッカー静脈投与前と投与後のP波幅の差(ΔWidth of the P wave)を比較検討する

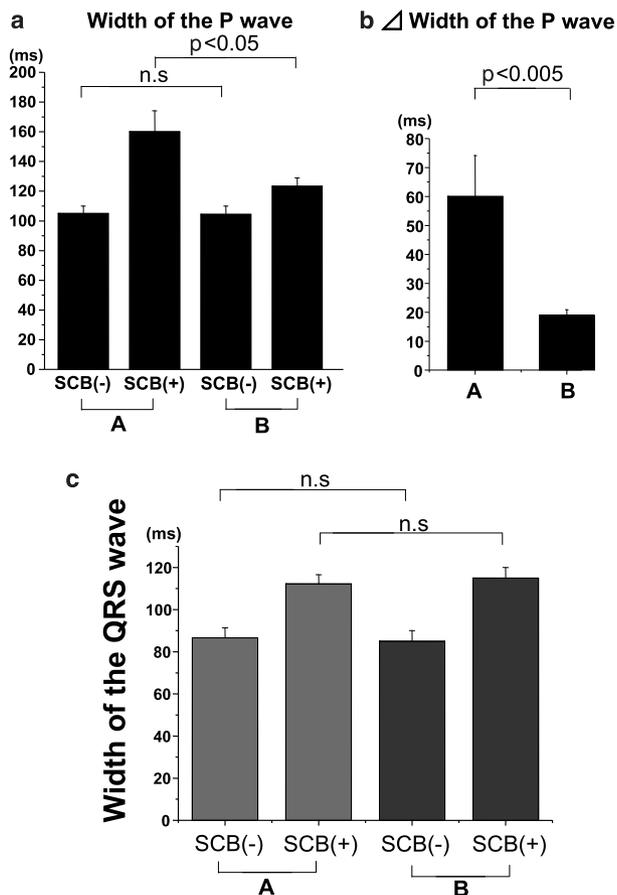


図3 Naチャンネルブロッカー静脈投与前後のP波幅、QRS幅の比較

- a : Naチャンネルブロッカー静脈投与前のP波幅に2群間で有意差を認めなかったが、Naチャンネルブロッカー静脈投与後のP波幅はA群がB群に比べ大であった。
- b : Δ Width of the P waveはA群がB群に比べより有意に大であった。
- c : 投与前後のQRS幅に2群間で有意差を認めなかった。
SCB : Naチャンネルブロッカー, Width of the P wave : P波幅, Δ Width of the P wave : 投与前後のP波幅の差。

と、A群ではすべて40 ms以上の差を認めており、12誘導で認識できる変化と考えられた。このことはBrugada症候群患者の植込み型除細動器(ICD)植込みにあたり、その設定を決定するうえで有用な情報であると考えられた。ただし、今回Naチャンネルブロッカー投与前後のEPSによる検討はしておらず、不応期や不応期のばらつきなどの心房受攻性の亢進については不明であった。また、今回の症例のAF

合併の確認として、心電図、またはICDにて記録されたものをA群に振り分けており、AFの誘発性、持続時間に関する検討は行っていない。

本研究では、ヨーロッパ心臓病学会(ESC)の診断基準ではなく^{5), 6)}、特発性心室細動研究会(J-IVFS)の診断基準を用いた。すなわち、薬剤負荷後にtype 1 Brugada波形に変化する症例のみならず、type 2 Brugada波形でも2 mm以上J点が上昇すれば陽性と判断した⁷⁾。J-IVFS基準はESC基準より心事故発生の検出率が高いとされている。われわれが検討したA群での心事故発生は5例中4例(80%)と、B群の9例中5例(55.6%)よりも高い傾向にあった。このことは、Brugada症候群患者においてNaチャンネルブロッカー静脈投与後、P波幅が延長した症例はAF発症の予測のみならず、心事故発生を検出できる可能性を示唆している。さらには、Naチャンネルブロッカー静脈投与前後で比較した2群のQRS幅に有意差を認めず、P波幅に有意差を認めたことは、心室筋に比べ心房筋により伝導障害が検出されやすいことを意味している可能性がある。これについては、今後さらなる検討が必要である。

V. 結 論

Brugada症候群患者におけるAF発症メカニズムの一つとして、心房内伝導障害が関与しているものと考えられた。また、Brugada症候群患者においてNaチャンネルブロッカー静脈投与後のP波幅を検討することにより、AF発症を予測できる可能性が示唆された。このことはBrugada症候群患者のICDプログラム設定にあたり、有用な情報であると考えられた。

〔文 献〕

- 1) Bordachar P, Reuter S, Garrigue S, Cai X, Hocini M, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J : Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *European Heart Journal*, 2004 ; 25 :

- 2) Eckardt L, Kirchhof P, Loh P, Schulze-Bahr E, Johna R, Wichter T, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M : Brugada Syndrome and supraventricular arrhythmias : a novel association? J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 680～685
- 3) 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
- 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) 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
- 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
- 7) 横山泰廣, 高木雅彦, 相原直彦, 青沼和隆, 平岡昌和 : 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—. 心電図, 2006 ; 26(suppl. 4) : 14～19

Brugada 症候群に合併した発作性心房細動へのカテーテルアブレーション

小宮山浩大*¹ 水澤有香*¹ 弓場隆生*¹ 久次米真吾*¹
辰本明子*¹ 田辺康宏*¹ 深水誠二*¹ 山口博明*¹
岡崎英隆*¹ 手島 保*¹ 櫻田春水*¹ 西崎光弘*²
平岡昌和*³

Brugada 症候群では発作性心房細動(PAF)が20%に合併し、かつ電気生理検査により高率に誘発されることが知られている。一方Brugada 症候群に伴う心房細動(AF)の発生機序は明らかでない。しかも多くの抗不整脈薬は右側胸部誘導のcoved型ST上昇を増悪させ、さらにphase2リエントリーから心室細動を起こすリスクがある。そのため、AFの治療に用いることができず治療に難渋するケースが多い。われわれはBrugada 症候群に合併したPAFに対するカテーテルアブレーションを4例(4本の肺静脈隔離1例、circumferential PV isolation 3例)経験した。いずれの症例も通常みられるAFと同様に肺静脈からの期外収縮を認め、肺静脈の電氣的隔離を行うことで3例(75%)で発作が抑制された。Brugada 症候群に伴うAFに対し、カテーテルアブレーションは有効な治療になりえると思われた。

I. はじめに

Brugada 症候群は右側前胸部誘導にて特徴的なST上昇(coved型, saddle-back型)を呈し、器質的心疾患を伴わず心室細動(VF)を発症する疾患であ

り¹⁾、若年から中年男性に多く認められる。またBrugada 症候群の20%に心房細動(AF)を合併することが報告されており、電気生理検査(EPS)により高率にAFが誘発されやすい^{2), 3)}。Brugada 症候群に伴うAF発生機序については明らかにされていないが、心室筋同様に心房筋における電気生理学的異常の存在が推測されている。多くのNaチャンネル遮断薬はVFを誘発する可能性があるため、AFに対する抗不整脈薬の選択には限界がある。一方で、AFはそのトリガーとなる肺静脈(PV)からの期外収縮を標的としたアブレーションにより、根治可能である

Keywords

- Brugada 症候群
- 心房細動
- カテーテルアブレーション
- 肺静脈隔離術

*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 横浜南共済病院循環器内科
*3 東京医科歯科大学

表1 患者一覧

	症例1	症例2	症例3	症例4
性	男性	男性	男性	男性
年齢	41	50	52	67
ECG	薬剤coved	薬剤coved	自然coved	自然coved
AF症状	+	+	+	+
VF歴/失神歴	-/-	-/-	VF/+	-/-
家族歴	-	-	+	-
isolation type	CPVI	4PVI	4PVI	4PVI

CPVI：circumferential PV isolation, 4PVI：各々4本の肺静脈隔離.

ことが示されている⁴⁾。今回われわれはBrugada症候群に合併したAFへのカテーテルアブレーションを4例経験したので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

対象はBrugada型心電図を呈した4症例(男性、平均年齢は52.5 ± 18.4歳)である。自然にcoved型を呈した症例と、ピルジカイニド負荷にてcoved型を呈した症例はともに2症例であった。そのうち心臓突然死の家族歴を有するものは1症例(症例3)で、VF歴を有するものと同であった。4症例すべてにおいてAFの自覚症状が強く、患者からの希望によりカテーテルアブレーションを選択した(表1)。

2. 方法

① 心電図

Brugada症候群の診断は、Wildeらが報告したconsensus reportに従った⁵⁾。Type 2, type 3のみの症例にはピルジカイニド 1 mg/kg/10 minを用い、type 1へ変化したものとした。EPSにて全例でVFが誘発されており、Brugada症候群と診断された。

② 電気生理検査(EPS)およびアブレーション

AFおよびVFを誘発するため、患者とその家族から同意を得た後に、経皮的に左右大腿静脈から挿入した4極電極カテーテルをそれぞれ高位右房(HRA)、His束(HBE)、右室心尖部(RVA)、右室流出路(RVOT)に留置しEPSを施行した。

心房刺激はHRAから、基本周期600 msと400 msの2連期外刺激までと、230 msまでを頻回に行った。

心室刺激はRVAおよびRVOTから、基本周期600 msと400 msの3連期外刺激(S2S3は180 msまで、S3S4は200 msまで。その範囲内で捕捉可能なS3S4を5回繰り返す)までと、240 msまでを頻回に行った。

③ 肺静脈隔離術(PVI)

Haissaguerreらが考案した電気生理学的アプローチによる各々4本の肺静脈隔離術(4PVI)⁶⁾と、CARTOシステム(Biosense, Cordis Webstar)を用いた解剖学的アプローチによる同側上下両PVをラインで囲むように隔離するcircumferential PV isolation(CPVI)⁷⁾のいずれかを4症例に対し施行した。

いずれの方法でもPV入口部に多極リング状カテーテルを留置し、PV起源の期外収縮の有無を観察し、arrhythmogenic veins同定後にアブレーションを行った(図1)。

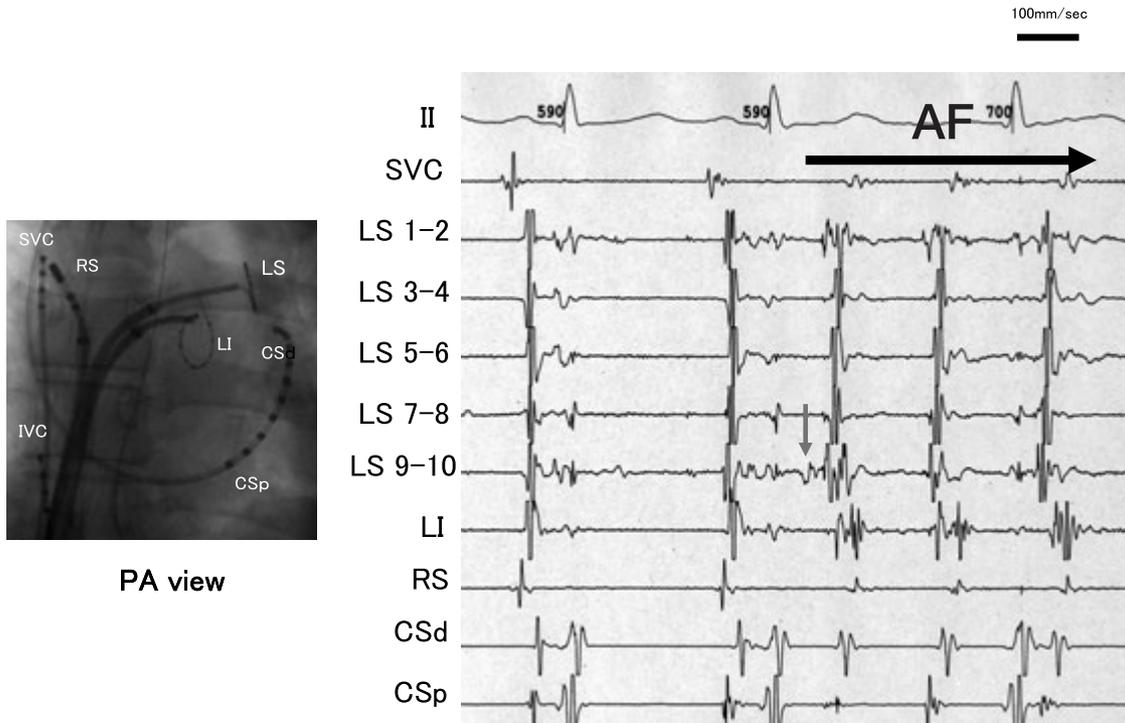


図1 症例1の肺静脈起源の期外収縮頻発から心房細動へ移行している所見

SVCに4極電極カテーテル、IVCに4極電極カテーテル、CSに10極電極カテーテル、RSに4極電極カテーテル、LSに10極電極リング状カテーテル、LIに10極電極リング状カテーテルを挿入している。

↓：LS起源の期外収縮、SVC：上大静脈、IVC：下大静脈、CS：冠状静脈、RS：右上肺静脈、LS：左上肺静脈、LI：左下肺静脈。

4PVIでは、8 mm tip アブレーションカテーテルを用い、最大出力35W、最高温度53度で電氣的に4本のPVを左房から隔離した。

解剖学的アプローチでは、4 mm tip アブレーションカテーテルを用い、最大出力35W、最高温度53度でCARTOガイド下にて同側上下両PVを電氣的に隔離した(図2)。アブレーションのエンドポイントは、コントロールおよびイソプロテレノール(ISP)負荷時の両方向性ブロックを認めることとした。

またすべての症例において、三尖弁-下大静脈間峡部の線状アブレーションを行い、両方向性ブロックを確認した。

Ⅲ. 結 果

EPSでは4症例全例に心房刺激を加えると再現性をもって容易にAFが誘発され、いずれの症例でも

心房の受攻性が亢進していることが示された。また、心室刺激を加えると再現性をもって全例にVFが誘発された。全例でPV起源の期外収縮の頻発を認めた。アブレーション後、4症例ともにコントロールおよびISP負荷時の両方向性ブロックが確認された。ほかの上室性不整脈は、通常型心房粗動が2症例で誘発された。観察期間は 23.5 ± 20.5 ヵ月で、AFの再発は3例で認めなかった(抑制率75%)。AFの再発を認めた1例では、AF時の心室応答が速く植込み型除細動器(ICD)の誤作動を招いた(表2)。

Ⅳ. 考 察

Brugada症候群の特徴的な右側胸部誘導でのST上昇とVF発作は、Antzelevitchらの動物実験モデルでの検討からRVOT心筋における再分極異常により説明されている⁸⁾。

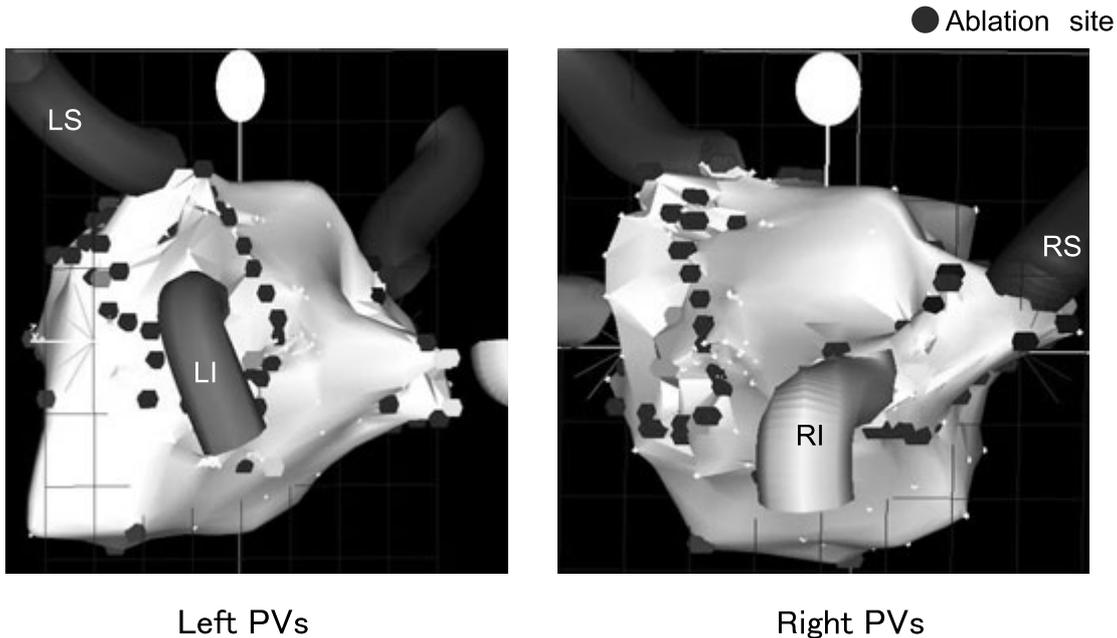


図2 CARTO systemを用いたCPV1例
 CARTOガイド下にて同側上下両PVを電氣的に隔離している(症例1).

表2 4症例の結果

	症例1	症例2	症例3	症例4
isolation type	CPVI	4PVI	4PVI	4PVI
EPSでのAF誘発	誘発	誘発	誘発	誘発
PVからの期外収縮頻発	+	+	+	+
ほかの不整脈	-	c-AFL	c-AFL	-
観察期間(月)	14	22	30	43
AF再発	-	-	+ ICD誤作動	-

EPSでは全例にAFが誘発され、全例にPV起源の期外収縮が頻回に認められた。ほかの上室性不整脈では、症例2と3に通常型心房粗動が認められた。AFの再発は3例(症例1, 2, 4)では認めなかった(抑制率75%)が症例3で認められた。

CPVI：circumferential PV isolation, 4PVI：各々4本の肺静脈隔離, c-AFL：通常型心房粗動。

Brugada症候群の20～39%に上室性頻脈を認めることが報告されている²⁾。なかでもAFはBrugada症候群の39%に合併し、EPSにより57.1%で誘発されたという報告がある³⁾。すなわちBrugada症候群では心房受攻性が亢進しており、心室筋のみならず心房筋にも電気生理学的異常が存在することが考えられる。

しかしその一方でNaチャンネル遮断薬には、右側胸部誘導上のST上昇を惹起しVFを発生しうる催不整脈作用がある⁹⁾ため、Brugada症候群に伴うAFに使用できる抗不整脈薬の選択は限られる。

今回われわれは、AFを伴う4例のBrugada症候群に対しPV isolationを行い、3例(75%)でAFを抑制できた。これはBrugada症候群に伴うAFでも、トリガーとなる期外収縮が発生するPVを電氣的に隔離するアブレーションによって抑制できることを示唆している。またBrugada症候群では心房受攻性が亢進しているため異常なsubstrateが推測されるが、図1に示したようにPVからの期外収縮頻発よりAFへ移行する所見が全例に認められており、PVの電氣的隔離によりAFが抑制できたものと思われる。

したがってカテーテルアブレーションによる電氣的PV隔離術は、AFを伴うBrugada症候群患者のQOL改善やICD誤作動の減少に役立つ可能性がある。ただしBrugada症候群の病態についてはまだ不明な点もあり、長期的な経過観察が必要と考えられる。

V. 結 語

Brugada症候群に伴うAFの治療には、カテーテルアブレーションも選択肢の一つになりえると思われた。

〔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) 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

3) 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, Fukutani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444

4) Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Mouroux AL, Metayer PL, Clementy J : Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N England J Med*, 1998 ; 339 : 659 ~ 666

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) Haissaguerre M, Shah DC, Jais P, Hocini M, Yamane T, Deisenhofer I, Chauvin M, Garrigue S, Clementy J : Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation*, 2000 ; 102 : 2463 ~ 2465

7) Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro MP, Mazzone P, Ficarra E, Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O : Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation : efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 2001 ; 104 : 2539 ~ 2544

8) 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

9) 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 ; 8 : 510 ~ 515

Brugada 症候群における心房細動の発生機序に関する検討—心房活動電位持続時間および心房内伝導時間を用いた比較検討—

小船雅義*¹ 渡辺一郎*¹ 芦野園子*¹ 奥村恭男*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 平山篤志*¹ 齋藤 穎*²

Brugada 症候群 (BS) における心房細動 (AF) の発生機序を検討した。【方法】BS9 例および対照群 9 例を対象に、右房有効不応期 (RAERP)、心房内伝導時間 (IACT) および高位右房での单相性活動電位 (RAMAP) を計測した。【結果】対照群では 2 連早期刺激にて持続する AF は誘発されなかったが、BS では全例に 3 分間以上持続する AF が誘発された ($p < 0.001$)。基本刺激周期 600 msec での RAERP は対照群と BS で有意差はみられなかった。最短 diastolic interval (DI) での右房单相性活動電位持続時間 (RAMAPD) は BS で短縮傾向があり (145.8 ± 17.72 msec vs 131.2 ± 21.41 msec, $p = 0.075$)、また IACT 延長率も BS で有意に高かった ($149.2 \pm 16.3\%$ vs $168.7 \pm 9.2\%$, $p = 0.01$)。BS においては、最短 DI における活動電位持続時間の短縮および、IACT の延長が AF の易誘発性に關与していると考えられた。

I. はじめに

Brugada 症候群 (BS) では心房細動 (AF) を合併する頻度が高く¹⁾、その電気生理学的背景として、Filtered P-wave duration (FPD) の延長^{2), 3)}や心房内

Keywords

- Brugada 症候群
- 心房細動
- 活動電位持続時間

*1 日本大学医学部内科学講座循環器内科部門
(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

*2 日本大学医学部先端医学講座

伝導障害⁴⁾などが報告されている。しかしながら、BS における心房筋の再分極障害と心房受攻性との関連についてはいまだ検討されていない。今回われわれは、BS における右心房筋の活動電位持続時間の restitution kinetics および心房内伝導時間 (IACT) を健常人と比較検討した。

II. 対 象

ピルジカイニド負荷試験陽性の BS9 症例 (男性、平均年齢 52.9 ± 13.2 歳) を対象とし、そのうち有症候性は 2 例、無症候性は 7 例であった。AF の既往は

Abnormal Atrial Action Potential Restitution and Increased Intraatrial Conduction Time Contribute to the Inducibility of Atrial Fibrillation in Brugada Syndrome

Masayoshi Kofune, Ichiro Watanabe, Sonoko Ashino, Yasuo Okumura, Kazunori Kawauchi, Takeshi Yamada, Tatsuya Kofune, Kimie Ohkubo, Kenichi Hashimoto, Atsushi Sindo, Hidezou Sugimura, Toshiko Nakai, Satoshi Kunimoto, Atsushi Hirayama, Satoshi Saito

表1 対象

<p>Brugada症候群：9例 (全症例ピルジカイニド負荷試験陽性・心房細動の既往なし)</p> <p>男性：9例，年齢：52.9 ± 13.2 歳 (36～76)</p> <p>有症候性：2例</p> <p>無症候性：7例 { 突然死の家族歴有り：2例 突然死の家族歴無し：5例</p> <p>対照群：8例</p> <p>男性：3例、女性：5例，年齢：43.5 ± 16.7 歳 (17～64)</p> <p>房室結節回帰性頻拍：4例</p> <p>WPW症候群：2例</p> <p>右室流出路起源心室頻拍：2例</p>

全例で認められなかった。表1に示した疾患にて、カテーテルアブレーションを施行した8例(男性3例・女性5例，平均年齢 43.5 ± 16.7 歳)を対照群として比較検討した。性別はBSが男性のみで偏りがみられた($p = 0.004$)ものの，年齢での有意差はみられなかった。

Ⅲ. 方 法

電気生理検査として右心耳，His束電位記録部位，冠静脈洞および右心室に電極カテーテルを挿入し，右心耳より基本刺激周期600 msecおよび400 msecで2連早期刺激まで施行した。S2は有効不応期(ERP)まで，S3は180 msecまで施行した。心房单相性活動電位(RAMAP)はFranz catheter(EPT/Boston Scientific社製)を高位右房側壁に押し付けて記録した。右房ペーシングおよび右房有効不応期(RAERP)測定はFranz catheterの近位電極を用い，拡張期刺激閾値の2倍の出力で施行した。S1およびS2刺激時の80% RAMAP持続時間(RAMAPD)およびdiastolic interval(DI：S1のRAMAP再分極終了点よりS2のRAMAPの立ち上がりまでの時間)を測定した。基本刺激周期は600 msecで12拍連続刺激を行い，S1S2を600～400 msecでは20 msecずつ，400～300 msecでは10 msecずつ，300～ERPでは5 msecずつ漸減した。

また，IACTは刺激スパイクから遠位CS電位まで

の伝導時間で計測した。さらに，基本刺激周期におけるRAERP，RAMAPD，IACTと最短DIでの活動電位持続時間(APD)，IACTおよび早期刺激時のRAMAPDの回復曲線(restitution curve)の最大勾配(slope max)を計測した。基本刺激周期時と最短拡張期時それぞれのIACTよりIACTの延長率を算出した(図1)。

Ⅳ. 結 果

対照群では2連早期刺激にて持続するAFは誘発されなかった。一方，BS9例では全例に3分以上持続するAFが誘発された($p < 0.001$)。対照(C)群とBS間で，基本刺激時におけるRAMAPD(C： 208.9 ± 22.36 ，BS： 216.6 ± 27.07 msec)およびIACT(C： 121.6 ± 15.12 ，BS： 112.6 ± 10.34 msec)に有意差はなく，またRAERP(C： 212.5 ± 18.52 ，BS： 205.0 ± 27.90 msec)にも有意差は認めなかった(表2)。

最短DIでのRAMAPDはBSで短縮傾向があり(C： 145.8 ± 17.72 msec，BS： 131.2 ± 21.41 msec， $p = 0.075$)，またIACT延長率もBSで有意に延長していた(C： $149.2 \pm 16.3\%$ ，BS： $168.7 \pm 9.2\%$ ， $p < 0.02$)。DIを横軸に，これに対応するRAMAPDを縦軸にプロットし回復曲線を作成し，その一次関数より求めたslope max(図2)はC群(0.56 ± 0.3)とBS(0.67 ± 0.2)で有意差を認めなかった(表2)。

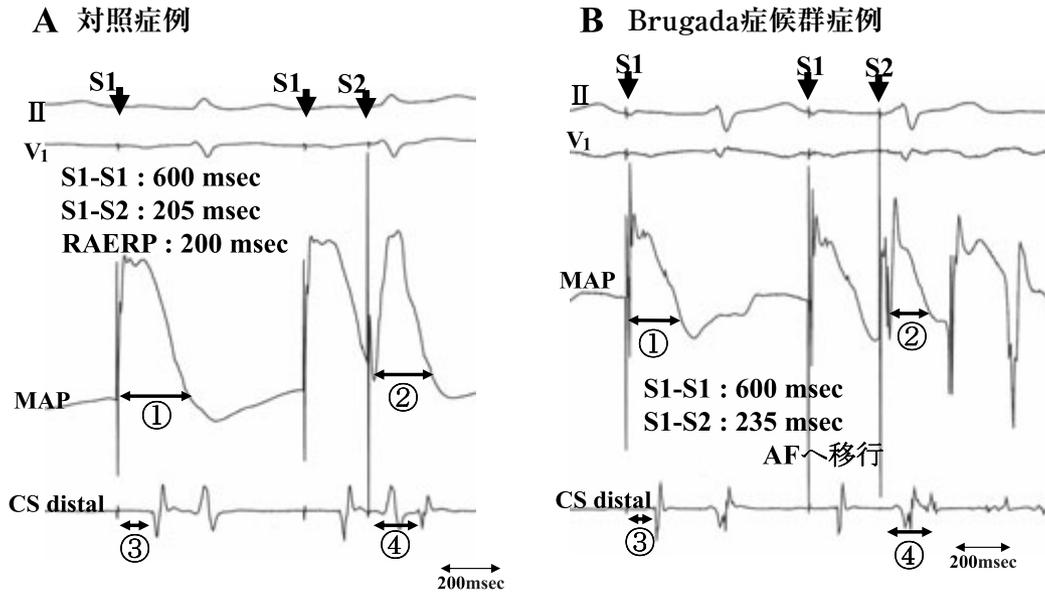


図1 右心房単相性活動電位

- ①：基本刺激周期での右房単相性活動電位持続時間 ②：最短拡張期での右房単相性活動電位持続時間
 ③：基本刺激周期での心房内伝導時間 ④：最短拡張期での心房内伝導時間

表2 右心房の電気生理学的性質の比較

	Control	Brugada	
RAERP	212.5 ± 18.52	205.0 ± 27.90 (ms)	ns
基本刺激周期時のRAMAPD	208.9 ± 22.36	216.6 ± 27.07 (ms)	ns
基本刺激周期時のIACT	121.6 ± 15.12	112.6 ± 10.34 (ms)	ns
最短DIでのRAMAPD	145.8 ± 17.72	131.2 ± 21.41 (ms)	p=0.075
最短DIでのIACT延長率	149.2 ± 16.3	168.7 ± 9.2 (%)	p=0.01
RA slope max	0.56 ± 0.3	0.67 ± 0.2	ns
心房細動誘発	0/8	9/9	p<0.001

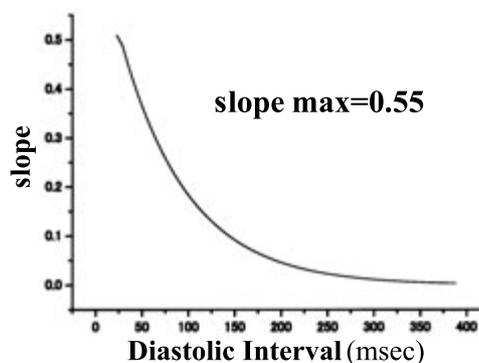
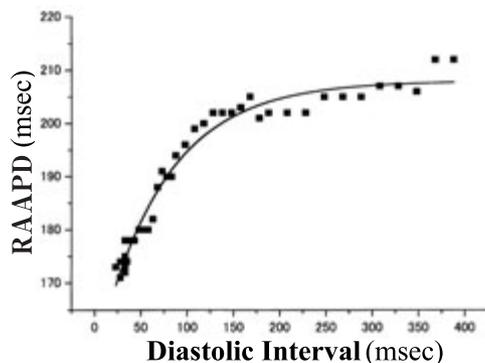
RAERP：右心房有効不応期，RAMAPD：右房単相性活動電位持続時間，IACT：心房内伝導時間，DI：拡張期間隔，slope max：RAMAPDの回復曲線の最大勾配。

V. 考 察

今回のわれわれの検討では、BSにおいて高率にAFが誘発され、心房の受功性の亢進が認められた。また、基本刺激時におけるIACT，MAPDには有意差がなかったものの、最短DIでのIACTおよびその延長率，RAMAPDには有意差がみられたことから、

RAMAPDの回復特性の異常が示唆された。われわれは以前、P波加算平均心電図よりFPDをBSと対照群で比較し、FPDはBSで有意に延長すること³⁾およびAFを合併したBSに対し肺静脈隔離術が有効であった症例を経験した⁵⁾。これらのことから今回の比較で基本刺激時における右房-洞静脈洞間の伝導時間で有意差がみられなかった原因として、肺静脈

A 対照患者症例



B Brugada症候群症例

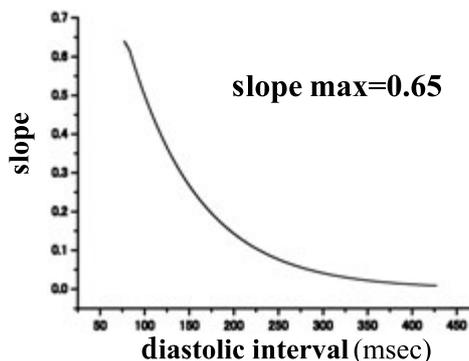
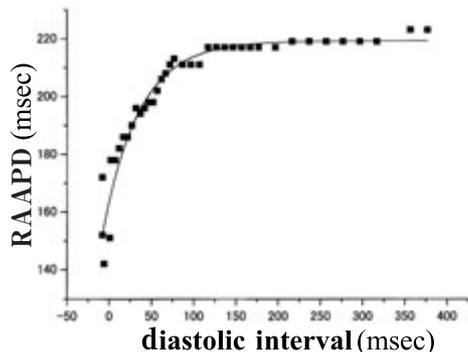


図2 右心房筋単相性活動電位の回復曲線

APD：右房単相性活動電位持続時間，diastolic interval：拡張期間隔。

入口部から肺静脈内での伝導遅延が生じている可能性が考えられた。APD回復曲線の傾きが急峻(>1)な時にはAFを誘発しやすいといわれている⁶⁾が、今回の検討ではslope maxはBSで急峻にはならず、対照群と有意差はなかった。

VI. 結 語

BSにおいて、最短DIでのAPDの短縮およびIACTの延長が、AFの易誘発性に参与していると考えられた。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Ulrik Diken, Jan Parner, Verner Rasmussen, et al : Atrial fibrillation recurrence : the roles of hypertension, duration of atrial fibrillation, and prolonged signal-averaged P wave duration. Journal of the American College of Cardiology, 2002 ; 39 (supple1) : 79
- 3) Yamada T, Watanabe I, Okumura Y, Takagi Y, Okubo K, Hashimoto K, Shindo A, Nakai T, Kasamaki Y, Saito S : Atrial electrophysiological abnormality in patients with Brugada syndrome assessed by P-wave signal-averaged ECG and programmed atrial stimulation. Circ J, 2006 ; 70 : 1574 ~ 1579

- 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. Journal of the American College of Cardiology, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
- 5) 大久保公恵, 渡辺一郎, 奥村恭男, 芦野園子, 橋本賢一, 進藤敦史, 杉村秀三, 中井俊子, 小沢友紀雄, 齊藤 穎 : 無症候性Brugada症候群に合併した発作性心房細動に肺静脈隔離を施行した1症例. 第20回日本心臓ペースング・電気生理学会学術大会, 2005
- 6) Kim BS, Kim YH, Hwang GS, Pak HN, Lee SC, Shim WJ, Oh DJ, Ro YM : Action potential duration restitution kinetics in human atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology, 2002 ; 39 : 1329 ~ 1336

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、副作用も少なくない。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

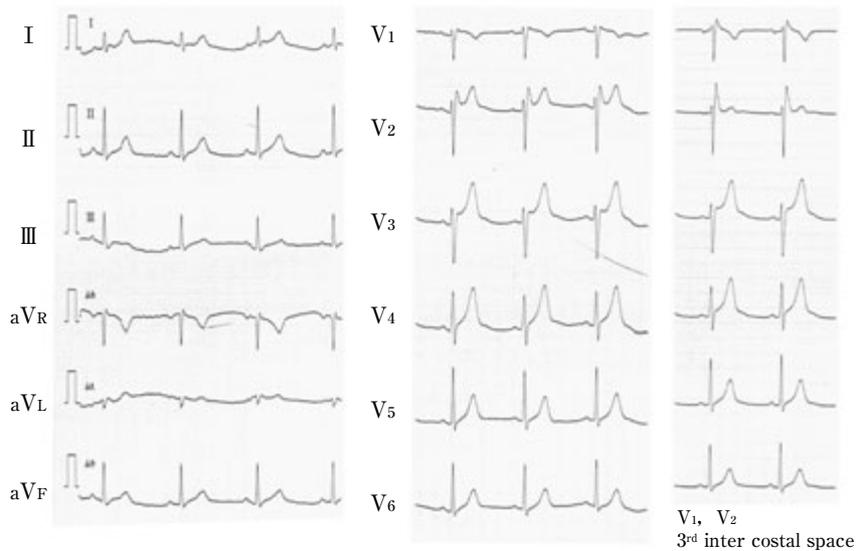


図1 症例1の入院時心電図

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

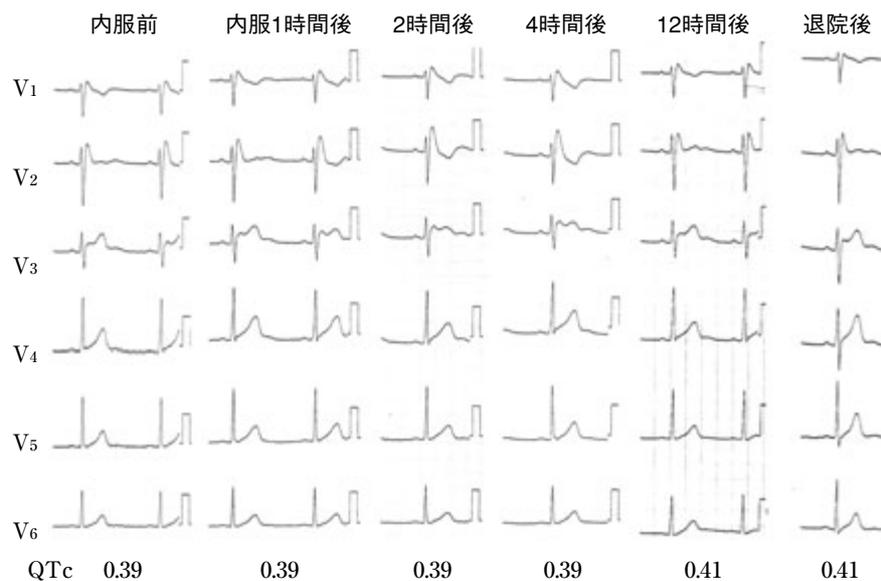


図2 症例1のキニジン内服後の心電図変化

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.

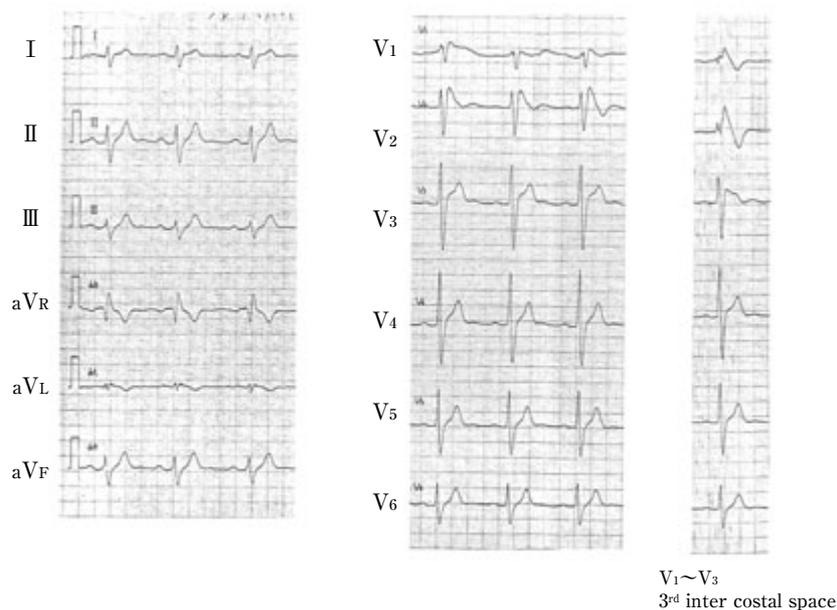


図3 症例2の入院時心電図

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

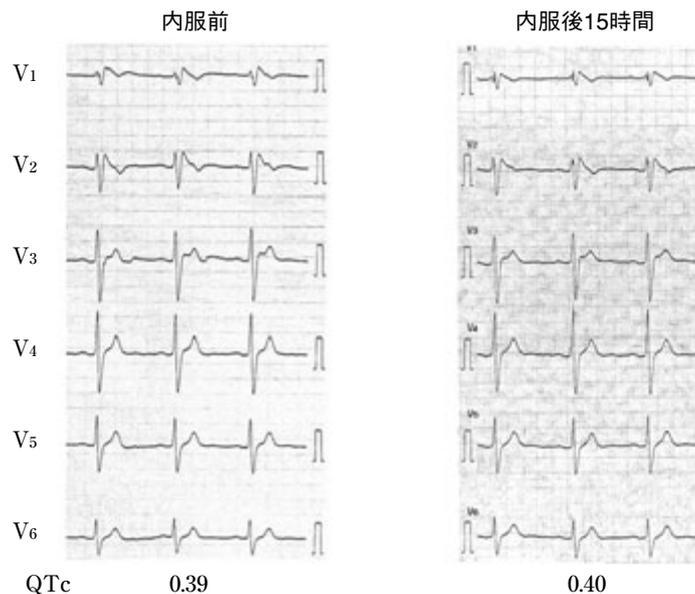


図4 症例2のキニジン200mg内服前後の心電図
ST波形, QTcとも著明な変化は認めず。

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

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

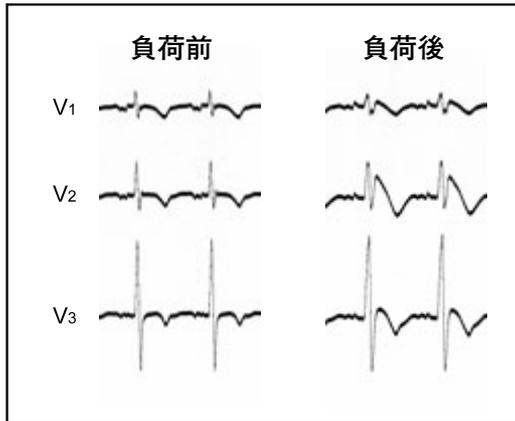
*1 医療法人社団総生会麻生病院内科

(〒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

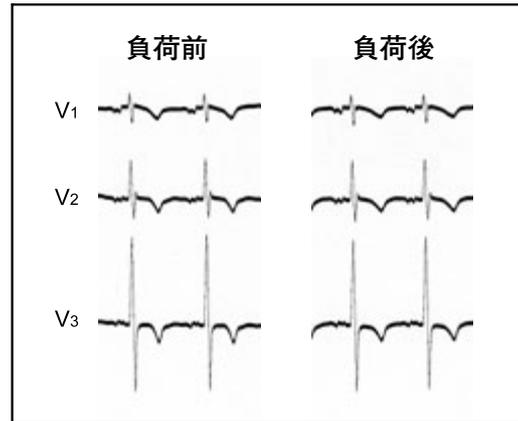


図1 薬物負荷による心電図波形の変化

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

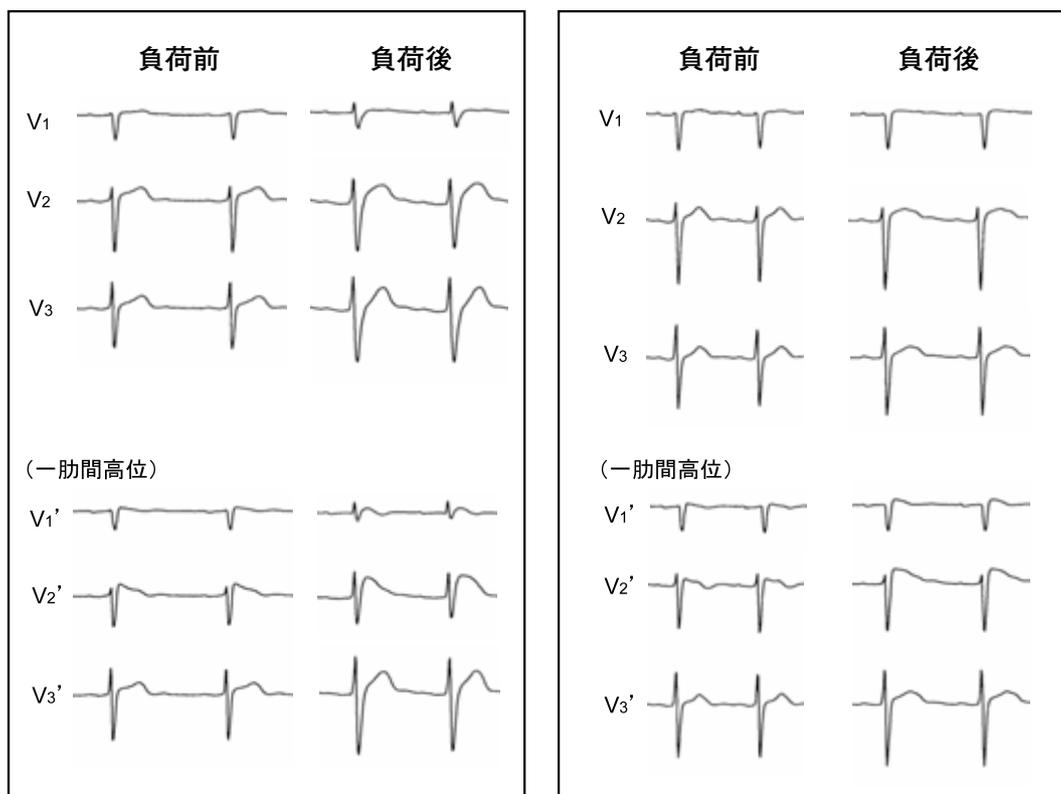


図2 薬物負荷による心電図波形の変化

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	(+)	(-)

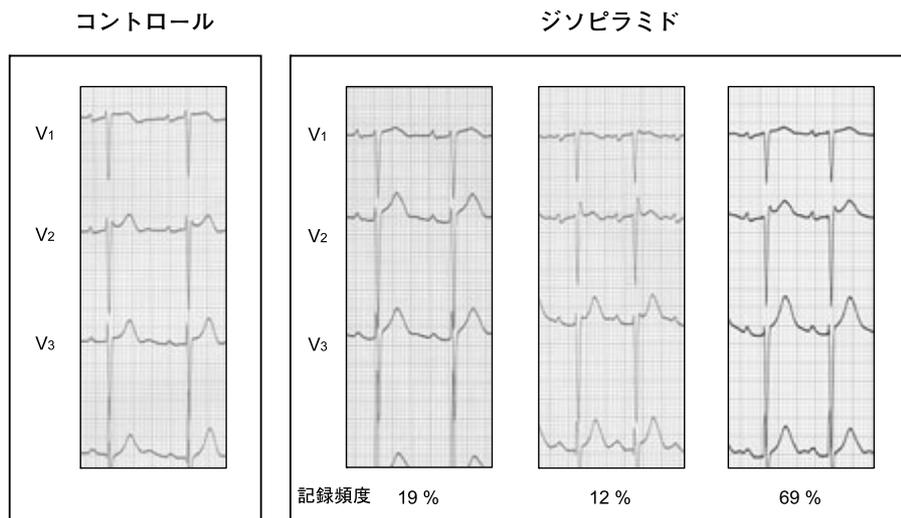


図3 ジソピラミド経口投与中の心電図波形
73歳男性. ジソピラミド経口投与(450 mg/日)中に明らかな coved 型 ST 上昇は確認されなかった.

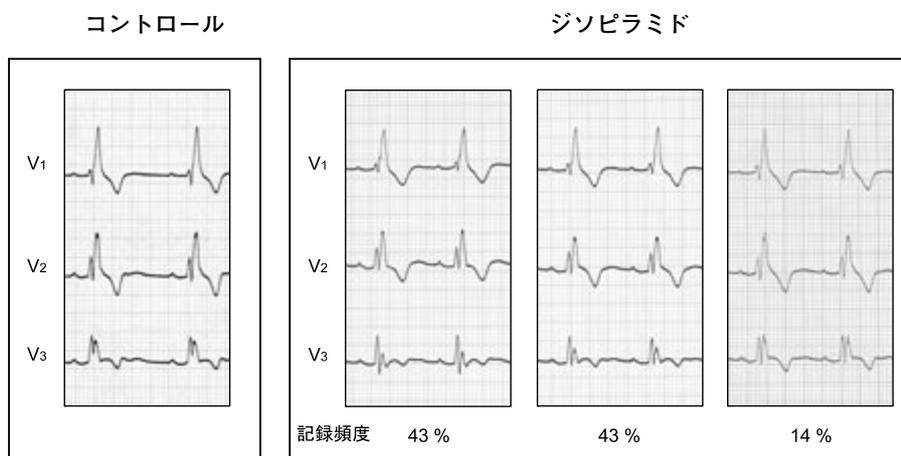


図4 ジソピラミド経口投与中の心電図波形
33歳男性. ジソピラミド経口投与(450 mg/日)中に明らかな coved 型 ST 上昇は確認されなかったが, 投与開始後4年8ヵ月で突然死した.

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

当院で経験した有症候性 Brugada 症候群の長期予後について

佐々木伸也* 渡部 潔* 田澤寿子* 渋谷清貴*
小幡 篤* 宮沼弘明*

1987 年から 2006 年までに当院で診断した有症候性 Brugada 症候群について調査した。該当症例は 11 例。初診時年齢は平均 43.5 歳で全例男性であった。突然死の家族歴は 2 例、心合併症は冠攣縮性狭心症 (VSA) 1 例、心房細動 (AF) 1 例であった。電気生理検査 (EPS) での心室細動 (VF) 誘発例は 8 例であった。初期治療は、植込み型除細動器 (ICD) 植込み 2 例、抗不整脈薬投与 8 例 (主にジソピラミド) で、無治療が 1 例であった。同症例について追跡調査を行い、平均観察期間 134.5 ヶ月で 1 例が突然死したが、他の 10 例は生存が確認された。本調査結果では、従来本邦で報告されてきた Brugada 症候群の特徴と比較し、好発年齢、性別、EPS での VF 誘発率についてはほぼ一致していた。しかし、平均観察期間約 10 年で、抗不整脈薬投薬群、非投薬群いずれも VF/失神再発例は少なく、必ずしも生命予後が不良とはいえない結果であった。

I. はじめに

Brugada 症候群は、青壮年の突然死を呈する群のうち、特徴的な心電図を認めた疾患として 1992 年 Brugada ら¹⁾により報告された。失神、心室細動 (VF) をきたした有症候例や電気生理検査 (EPS) での VF 誘発例は予後不良^{2), 3)}とされ、本邦でも 2002 年から有症候性 Brugada 症候群に対する植込み型除細

動器 (ICD) が保険適応となった。

しかし、本邦での疫学調査が進められるにつれ、欧米の報告に比し予後はよく、特に有症候例のうち、VF が確認されていないいわゆる「失神群」では心事故発生率がきわめて少ないという結果が得られている⁴⁾。一方で、ICD 植込み後の発作予防としての薬物療法はいまだ確立しておらず、Ia 群抗不整脈薬であるジソピラミドやキニジンのほかペプリジルやシロスタゾールなどが有効との報告^{5)~7)}もされているが、いまだ確固たる有効性を証明できた薬物は存在しない。本研究では、当院で精査、加療を行った症例のうち、有症候性 Brugada 症候群例を調査し、長期予後と薬物療法について検討した。

Keywords ● Brugada 症候群
● 長期予後
● ジソピラミド

*宮城厚生協会坂総合病院循環器科
(〒985-0024 宮城県塩竈市錦町 16-5)

	初診年 月	初診時 年齢	性	発作時 間	VF自然 発作	家族歴	まとめ
症例 1	87.7	46	男性	夜間	+	-	・初診時期:1987年7月~2003年2月 ・初診時年齢 26~55歳(平均43.5歳) ・11例全例男性 ・全例が失神を契機に来院。 ・夜間の発作:8例(72.7%) ・初診時VF発作あり :5例(45.5%) ・突然死の家族歴:2例(18.2%)
症例 2	91.2	39	男性	夜間	+	-	
症例 3	92.6	45	男性	日中	+	-	
症例 4	89.3	41	男性	夜間	+	-	
症例 5	88.9	42	男性	夜間	-	+	
症例 6	91.7	26	男性	夜間	-	-	
症例 7	92.8	42	男性	夜間	+	-	
症例 8	97.5	47	男性	夜間	-	-	
症例 9	98.7	55	男性	日中	-	+	
症例10	02.4	46	男性	日中	-	-	
症例11	02.8	49	男性	夜間	-	-	

図1 各症例の臨床的特徴とその総括

II. 方 法

対象は1987年から2006年までの間に、失神やVF発作を契機として、当院で精査、加療を行った症例のうち、有症候性Brugada症候群と診断された11例でその後の経過を調査した。当院外来通院中の患者についてはカルテ参照により、外来通院を終了、中断もしくは他院で経過をみられている患者については、本人または外来主治医に電話で状況を確認し、その後の転帰や治療内容を調査した。

III. 結 果

1. 臨床的特徴

該当症例の特徴を図1に示す。初診時年齢は26~55歳(平均43.5歳)で、全例男性であった。失神出現時間は11例中8例(72.7%)が午後8時~午前8時の夜間帯で、発作時VFが確認されていたのは5例(45.5%)であった。突然死の家族歴は2例(18%)に認められた。その他の心合併症として、Wenckebach型2度房室ブロックとアセチルコリン負荷冠動脈造影にてspasmが確認された例、および来院時のVF発作から回復後一時AFを呈した例がそれぞれ1例(9.1%)みられた。

	control (VF)	薬効評価(+:VF誘発、±VF域値↑、-:VF誘発されず)
症例 2	+	D:-
症例 3	+	D:+、M:+、D+Q:-
症例 4	+	M:+、P:+、V:+、D:±、A:±
症例 5	+	
症例 8	+	
症例 9	+	β:+、D:±
症例10	+	D:-
症例11	+	

D: ジソピラミド、M: メキシレチン、Q: キニジン、P: プロカインアミド
V: ベラパミル、β: プロプラノロール、A: アプリンジン

図2 EPSにおける右室早期刺激法でのVF誘発と薬効評価

11例中8例(72.7%)で多形性心室頻拍または心室細動(VF)が誘発された。薬効評価は5例中4例で、ジソピラミドがVFの誘発を抑制、または誘発域値を上昇させた。

2. 電気生理検査と薬効評価

EPSは全例に施行された。右室早期刺激法にて持続性多形性心室頻拍またはVFが誘発されたのは8例(72.7%)であった。薬効評価が行われた5例のうち、ジソピラミド投与によりVFが誘発されなくなったのは2例、VF誘発の域値が上昇したのは2例。残りの1例は、ジソピラミド投与後もVFが誘発されたが、キニジン追加後にVFが誘発されなくなった(図2)。

・過労、ストレス回避指導	10例／11例
・植込み型除細動器 (ICD)	2例／11例 (2例とも無投薬)
・薬物療法・ICDともに (-)	1例
・薬物療法	8例／11例
・プロカインアミド	1例
・ジソピラミド	7例
ジソピラミド+K製剤	4例
ジソピラミド+キニジン	1例

図3 初期治療の概要

3. 初期治療(図3)

初期治療として、症例1を除く全例にストレス回避の生活指導が行われた。抗不整脈薬による薬物療法のみ行われたのは8例(72.7%)、無治療で経過観察となったのは1例(9.1%)であった。ICD植込みが本邦で保険適応となってからの症例は2例(18.0%)で、いずれもICD植込み術が施行された。

抗不整脈薬治療群8例の内訳は、ジソピラミドが6例、ジソピラミド+キニジンが1例、プロカインアミドが1例であった。ICD植込み群2例にはいずれも抗不整脈薬の投与は行われなかった。

4. 長期経過と予後

2006年11月に行われた追跡調査の平均観察期間は134.5ヵ月(39~218ヵ月)で、死亡は1例であった。死亡例は1987年初診の症例1で、ストレス回避指導は行われなかった。初期にプロカインアミドが開始されたが、その後他院を転々とし服薬を中断していた。1990年9月に当院へ心肺停止状態で搬送され死亡が確認された。病理解剖にて死因を特定しうる明らかな異常はなく不整脈死と診断された。

その他の10例については全例生存が確認され、死亡率は9.1%であった。

生存例10例のうち、2例で失神再発が確認されており、死亡例と合わせると心事故発生率(失神含む)は27.3%であった。

失神再発例は症例2、症例10である。症例2は夜間発症、初回発作時VFが確認された例で、EPSで

VF誘発陽性であったが、ジソピラミドでVFが誘発されなかったためジソピラミドが処方され退院となった。1994年に失神再発にて再入院。ジソピラミドを内服していないことが判明したため、服薬指導とともにICD植込みをすすめられたが本人の希望で施行されなかった。2006年3月まで服薬継続し、失神再発なく生存が確認されている。

症例10は1994年から繰り返す失神発作により、1998年当院精査入院となった症例である。突然死の家族歴(父、48歳)を有し、Wenckebach型2度房室ブロックとアセチルコリン負荷冠動脈造影でのspasm誘発陽性を合併していた。EPSでVF誘発陽性であったがジソピラミド投与で誘発されなくなったため、ジソピラミド処方にて退院となったものの、味覚低下が出現しピルメノールに変更となった。2002年4月朝7時、運転中に失神。ICD植込みは本人の希望で施行されなかった。2005年より服薬を中止しているが2006年11月まで失神再発なく生存が確認されている。

ICD群2例は、無投薬のまま平均54ヵ月間経過していたが、いずれもVF発作は確認されていない。

調査時点までに、服薬の継続が確認されたのは4例(36.4%)であった。

IV. 考 察

1. 特徴

今回の調査では、Brugada症候群の概念が報告される以前の1987年まで振り返り症例を検討した。本症候群の予後に関連した報告^{4), 14)}のうち、本邦での孤発例を対象とした登録調査(循環器病委託研究2004年)⁴⁾と比較すると男性比率、平均年齢、突然死の家族歴、夜間発作の頻度についてはほぼ同様の結果であった(図4)。

本症候群は、AFや冠攣縮性狭心症(VSA)、神経調節性失神(NMS)を合併しやすい⁸⁾とされており、同研究⁴⁾においても有症候群ではAF合併が29%にみられているが、本調査ではAF、VSAとも1例(9%)と少なかった。EPSにおける右室期外刺激法

	循環器病委託研究 (2004年)	当院での 検討
男女比	139:5	11:0
平均年齢	45.0歳	43.5歳
家族歴(突然死)	19.0%	18.2%
夜間発症率(20~8時)	65.5%	72.7%
VF自然発作率(VF群)	50.0%	45.5%
AF出現率	29.0%	9.1%
VSA誘発率	22.4%	9.1%
EPS陽性率(VF誘発)	70.7%	72.7%

図4 当院の症例と、本邦で報告された循環器病委託研究調査結果(2004年)の臨床的特徴の比較

でのVF誘発率は72.7%で、同研究⁴⁾の有症候群での誘発率71%とほぼ同等であった。

2. 薬物治療

EPSでの薬効評価は5例中4例で、ジソピラミドがVF誘発の域値を上昇させる結果であった。Brugada症候群のVF発生のメカニズムは、右室外膜心筋での一過性外向きK電流(I_{to})の亢進⁹⁾が一因とされており、その他の増悪因子としては副交感神経の亢進やNa, Ca電流の低下、 β 遮断薬などが関与しているといわれている^{10), 11)}。ジソピラミドはNa遮断作用を有する抗不整脈薬であるが、Kチャネル遮断作用と抗コリン作用をも有する薬剤であり、同様の作用を持つキニジンとともにBrugada症候群の発作予防に有効となる可能性がある。本調査においても、ジソピラミド内服中の患者で失神再発、突然死は1例も認めておらず、発作の予防に有効となる可能性があるが、心事故発生率は低率で、服薬継続例も少ないことから、統計学的な評価は困難であった。また、本邦では、ジソピラミドが有効であったとする報告がある一方、発作が誘発されたという報告^{12), 13)}もあり、さらなる症例の蓄積や前向き試験による検討が必要と思われる。

3. 長期生命予後

今回の調査では長期経過した症例が多く存在したため、平均観察期間は約10年であった。過去に報告された本邦での心事故発生率、死亡率^{4), 14)}と比較し

	Atarashiらの 多施設共同研究 2001年	循環器病委託 研究2004年	当院での 検討
平均観察期間	36ヵ月	27ヵ月	134ヵ月
死亡率 (+VF発作)	25.7%	16.0%	9.1%
心事故発生率 (失神含む)	32.4%	—	27.3%

図5 過去の報告と当院での予後の比較

でも、比較的予後は良好であった(図5)。本邦の報告の一部は、有症候群のうち心停止やVFが確認された「VF群」と、失神の病歴しかない「失神群」とに分けて予後が比較検討され、「失神群」の心事故発生率が低いとの報告もある⁴⁾。そのため、「失神群」が多く含まれる母集団での検討では、心事故発生率が低くなる可能性もある。しかし本調査では、「VF群」が11例中5例含まれほかの報告とほぼ同じ組成であるにもかかわらず、比較的予後が良好であった。また、本調査では全例EPSによるVF誘発が行われ、VF誘発率は72.7%と高率であったにもかかわらず心事故率は低く、EPS結果と長期予後に乖離がみられるという結果となった。これらの原因として、長年にわたる外来でのストレス回避の生活指導が奏功した可能性があるが、各症例におけるストレスの定量評価は困難で、過去の報告との比較も不可能なため証明はできなかった。

〔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) 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) 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
 - 4) 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
 - 5) Balhassen B, Glick A, Viskin S : Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*, 2004 ; 110 : 1731 ~ 1737
 - 6) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M : Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 698 ~ 701
 - 7) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H : Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation : pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005 ; 45 : 545 ~ 549
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 高木明彦, 中沢 潔, 岸 良示, 長田圭三, 桜井康晴, 龍祥之助 : 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 : 983 ~ 984
 - 13) 本田俊弘, 古山准二郎, 林 雅道, 本田 喬 : Disopyramideの投与にて心室細動が誘発されたBrugada症候群の一例. *Circulation Journal*, 2004 ; 68 Suppl II : 851
 - 14) 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

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

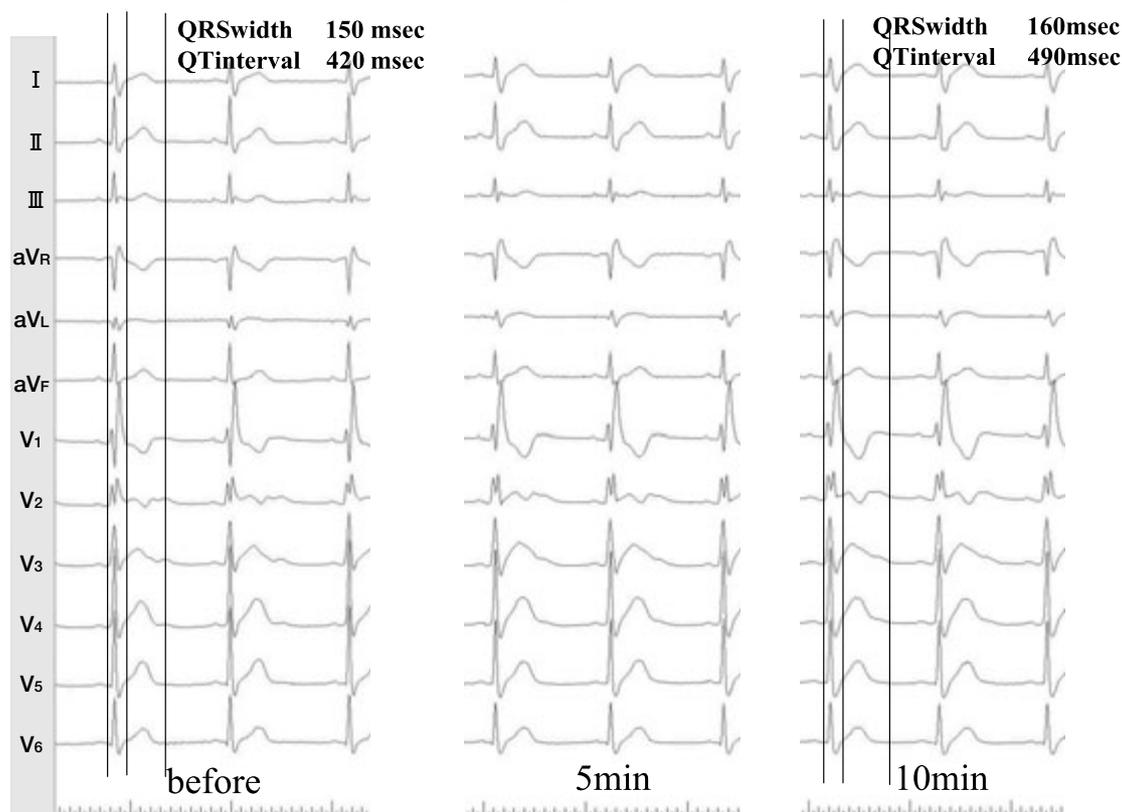


図1 安静時12誘導心電図およびピルジカイニド負荷
負荷でQRS幅の増大を認めるがST波高に変化はない。

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。

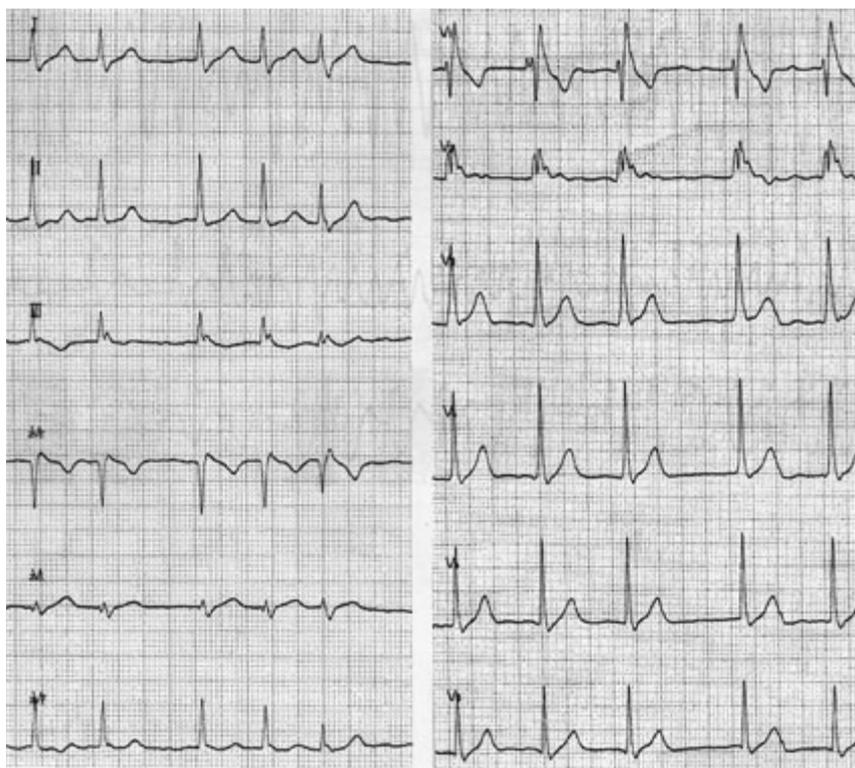
一般的にBrugada症候群患者においてVF発作は夜間睡眠時に多く、夜間睡眠時におけるLPは日中覚醒時のものより大きくなっている可能性がある。ホルター心電図記録装置Spider View (ELA社製)の高解像度記録モードを用いると夜間のSAECGの記録ができ、ノイズが少なければLPを求めることもできる。夜間睡眠中のSAECGが薬効評価に有効であるかBrugada症候群症例を用いて検討した。

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

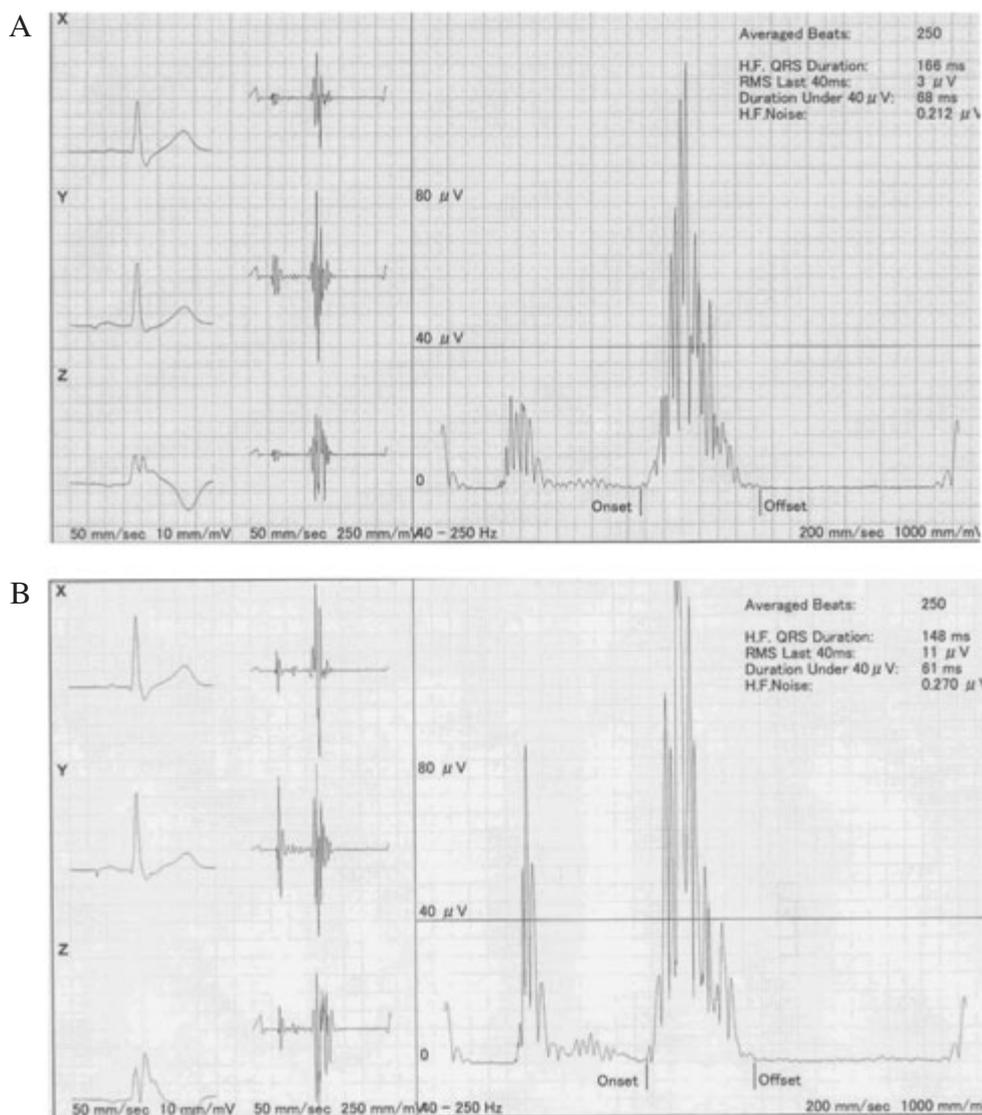


図3 コントロールの加算平均心電図(A), デノパミン負荷下の12誘導心電図(B)
 A : F-QRS 166 msec, RMS 3 μ V, LAS 68 msec, B : F-QRS 148 msec, RMS 11 μ V, LAS 61 msec.

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

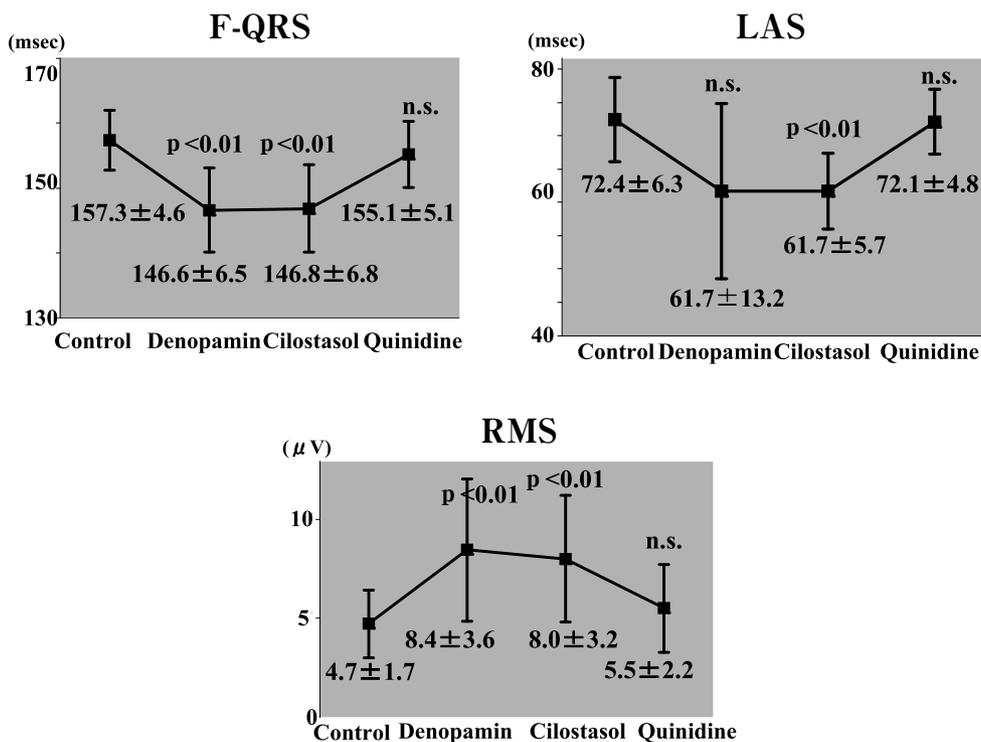


図4 コントロールおよび薬剤負荷下のF-QRS, RMS, LAS値

< 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.

電氣的な不均一性が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

シロスタゾールとベプリジルの併用が有用であった特発性心室細動の2例

高橋尚彦*1 篠原徹二*1 岡田憲広*1 油布邦夫*2
原 政英*1 吉松博信*1 鳥越徳子*2 中川幹子*2
小野克重*2 犀川哲典*2

【症例 1】38 歳男性. Prominent J 波症候群. 深夜に失神し, 救急隊が心室細動 (VF) を確認した後, 電氣的除細動に成功. 植込み型除細動器 (ICD) 植込みを行った. J 波はプロプラノロール, ベラパミルで増高し, イソプロテレノール, ジソピラミド, 心房ペーシングで減高した. VF 発作により ICD が頻回作動した. VF はシロスタゾール 300 mg/日で抑制されたが, 患者は洞性頻脈による強い動悸を自覚した. ベプリジル 150 mg/日を併用したところ心拍数が低下し動悸は消失した. 【症例 2】35 歳男性. Brugada 症候群. 深夜に失神し, 救急隊が VF を確認した後電氣的除細動に成功. ICD を植込んだが, VF が頻回に生じるようになった. シロスタゾール 200 mg/日を投与したところ VF は抑制されたが洞性頻脈による動悸を訴えた. ベプリジル 100 mg/日を併用したところ心拍数が低下し動悸は消失した. 特発性心室細動患者の VF 発作に対し, シロスタゾールが有用な症例は少なからず存在すると考えられる. シロスタゾールの VF 抑制機序として, 内向き Ca 電流 (I_{Ca}) 増加と一過性外向き電流 (I_{to}) 抑制が推測される. シロスタゾール 200 ~ 300 mg/日の投与では洞性頻脈による動悸を自覚する場合が多く, その場合, 心拍数低下作用のある薬剤として I_{Ca} 抑制作用を伴うものの I_{to} 抑制効果を有するベプリジルの併用が有用と考えられた.

Keywords

- J 波
- 一過性外向き電流
- 心室細動
- シロスタゾール
- ベプリジル

*1 大分大学医学部内科学第一講座
(〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1)
*2 大分大学医学部循環病態制御講座

I. はじめに

特発性心室細動 (IVF) は, 心臓に明らかな器質的異常を認めないとされる患者に生じる心室細動 (VF) である. 下壁誘導および左側胸部誘導の QRS 終末部に顕著なノッチ (J 波) を認める IVF 患者は, Prominent J 波症候群と呼ばれる. 一方, Brugada

Two cases of idiopathic ventricular fibrillation in whom the combination of cilostazol and bepridil is effective
Naohiko Takahashi, Tetsuji Shinohara, Norihiro Okada, Kunio Yufu, Masahide Hara, Hironobu Yoshimatsu, Yasuko Torigoe, Mikiko Nakagawa, Katsushige Ono, Tetsunori Saikawa

症候群は右側胸部誘導での coved 型 ST 上昇が特徴的である。今回、植込み型除細動器(ICD)植込み後に VF を頻回に生じた Prominent J 波症候群の 38 歳男性例¹⁾、および Brugada 症候群の 35 歳男性例に対して、ともにシロスタゾールとベプリジルを併用した。その結果、両薬剤の併用が VF を生じる IVF 症例に対する有効な薬物治療法と考えられたので報告する。

II. 症 例

【症例 1】38 歳男性。平成 17 年 7 月、深夜に意識消失し、救急隊が VF を確認した後、電気的除細動に成功した。ただちに近医に搬送され緊急心臓カテーテル検査が施行された。冠動脈に有意狭窄なく冠攣縮誘発も陰性であった。入院後、モニター心電図で、夕方から午前 3 時過ぎにかけ、J 波の増高から心室性期外収縮が頻発するようになり、VF 発作が確認された(図 1)。IVF と診断し ICD 植込みを行った。シロスタゾール 200 mg/日 を投与したところ VF は抑制され退院したが、VF 再発により ICD が数回作動したため再入院した。入院後、シロスタゾールを中止した。図 2A に同日午後 10 時に記録した 12 誘導心電図を示す。この記録直後に VF が生じた(図 2B)。J 波は、左側胸部誘導($V_4 \sim V_6$ 誘導)および下壁誘導(II, III, aV_F 誘導)で認められ、夜間から早朝にかけて増高し、日中は減高もしくは消失する日内変動を示した。以上の所見より Prominent J 波症候群と診断した。点滴静注による薬理的検討で、J 波はプロプラノロール、ベラパミルで増高し、イソプロテレノール、ジソピラミドで減高もしくは消失した。心房ペーシングも J 波を減高させた。臨床電気生理検査(EPS)では、右室心尖および右室流出路からの心室プログラム刺激で VF は誘発されなかった。シロスタゾールを再開し 300 mg/日に増量したところ、VF は完全に抑制された。しかし洞性頻脈によると考えられる強い動悸を自覚するようになったため、ベプリジル 200 mg/日 を追加したところ、心拍数が低下し動悸は消失した。その後ベプリジルを

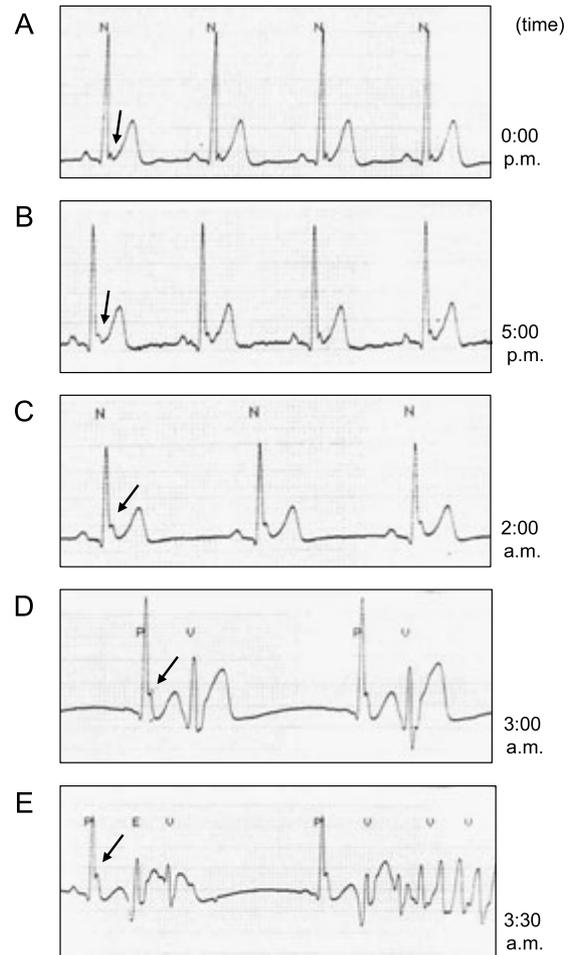


図 1 症例 1 のモニター心電図

夕方から深夜にかけて J 波が増高し、午前 3 時から心室期外収縮が頻発するようになり(D)、3 時 30 分には心室細動(VF)が生じた(E)。 [文献 1)より引用]

150 mg/日に減量した。以後 VF 発作をまったく生じていない。

【症例 2】35 歳男性。平成 15 年、夜間に意識消失をきたし、近医で心臓カテーテル検査を受けたが、冠動脈に有意狭窄なく冠攣縮誘発検査も陰性であった。平成 17 年 5 月深夜、再度意識消失した。5 分後に救急隊が到着、VF を確認し電気的除細動に成功した。心電図は日内・日差変動が大きく、ときとして coved 型 ST 上昇が認められた(図 3)。心電図所見および VF のドキュメントより、Brugada 症候群と診断し ICD を植込んだ。退院後、1 ヶ月間で VF によ

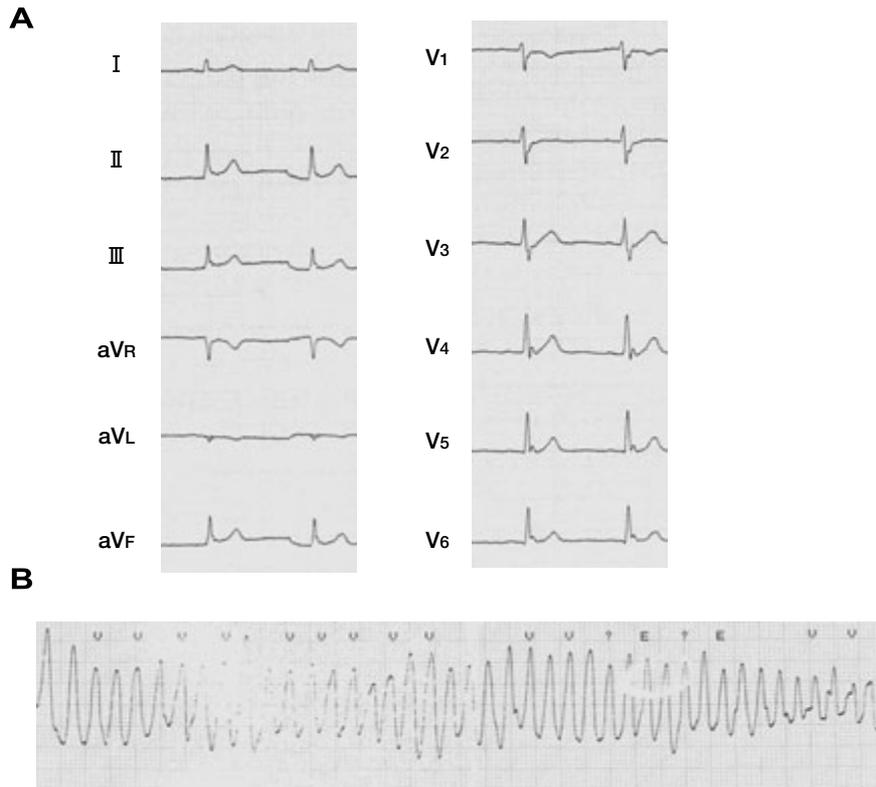


図2 症例1の12誘導心電図(A)と心室細動時のモニター心電図(B)
 午後10時の記録. V₄~V₆誘導でJ波が顕著である. この記録の直後にVFを生じた(B).
 [文献1)より引用改変]

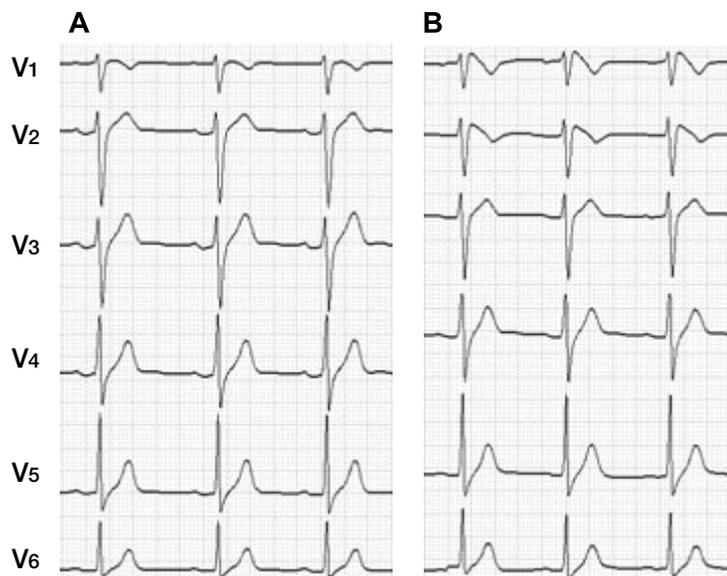


図3 症例2の胸部誘導心電図の日差変動
 Aでは明らかなST上昇を認めないが, Bではcoved型ST上昇が認められる.

るICD作動が3回認められた。再入院しEPSを行ったが、右室心尖および右室流出路からの心室プログラム刺激でVFは誘発されなかった。シロスタゾール200 mg/日を投与したところVFは抑制されたが、洞性頻脈によると考えられる動悸を訴えた。そのため、ベプリジル100 mg/日を併用したところ心拍数が低下し動悸は消失した。その後VFをまったく生じていない。

Ⅲ. 考 察

今回、ICD植込み後にVFを頻回に生じたIVF患者2症例を経験した。ICDはIVF症例の突然死予防に大きな効果を発揮するが、VF発作によるICD作動はQOLを著しく損なう。IVF患者のVF発作に対する薬物治療はいまだ確立されていない²⁾。Prominent J波症候群のJ波およびBrugada症候群の右側胸部誘導におけるcoved型ST上昇には共通する電気生理学的成因为有と考えられる。一過性外向き電流(I_{to})は活動電位第1相にノッチを生じる。心外膜側では I_{to} が豊富でノッチが大きい。心内膜側では I_{to} が少なくノッチが小さい。この心外膜と心内膜間の I_{to} の差による電位勾配が、J波およびcoved型ST上昇を形成すると考えられている^{3), 4)}。

われわれは、Tsuchiyaらの報告⁵⁾を参考に、IVF患者に対してシロスタゾールを投与した。シロスタゾールがBrugada症候群のVF抑制に有用である機序として、心拍数増加による I_{to} の二次的な抑制、およびPDE阻害作用による細胞内cAMP増加を介したCa電流(I_{Ca})増加が推測される⁵⁾。本報告の2症例に対してもシロスタゾールがVF抑制に有効であったが、洞性頻脈による動悸を強く自覚した。一方、ベプリジルはL型Ca電流($I_{Ca,L}$)を抑制するが⁶⁾、弱いNaチャンネル抑制作用のほか、多くのKチャンネル抑制効果を有する。またベプリジルには I_{to} 抑制作用があり、臨床的にベプリジル単独投与がBrugada症候群を含むIVF抑制に有効であったとの報告もされている⁷⁾。さらにベプリジルには徐拍効果があり、本報告の2症例では、シロスタゾールにベプリジル

を併用することによって、日中の心拍数は10~20分ほど減少し動悸は消失した。この併用開始後、VFは両症例でまったく認められていない。

今回呈示した2症例のように、シロスタゾールが有効であるIVF症例は少なからず存在すると推測される。いずれの症例も、200~300 mg/日の投与によって洞性頻脈にともなう動悸が生じたが、100~150 mg/日のベプリジルを併用したところ、シロスタゾールのVF抑制効果を損なうことなく心拍数が減少した。ICD植込み後にVFを生じるIVF患者において、シロスタゾールとベプリジルの併用がVF発作に対し有効である可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, Yoshimatsu H : Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. Heart Rhythm, 2006 ; 3 : 1082~1084
- 2) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Mechanisms of disease : current understanding and future challenges in Brugada syndrome. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005 ; 2 : 408~414
- 3) Antzelevitch C, Yan GX : Cellular and ionic mechanisms responsible for the Brugada syndrome. J Electrocardiol, 2000 ; 33 (Suppl) : 33~39
- 4) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic J wave. Circulation, 1996 ; 93 : 372~379
- 5) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M : Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002 ; 13 : 698~701
- 6) 清末達人. 心筋イオンチャンネル電流と収縮張力に対するPDEⅢ阻害薬シロスタゾールの作用. Ther Res, 2004 ; 25 : 767~772
- 7) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H : Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation : pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. J Cardiovasc Pharmacol, 2005 ; 45 : 545~549