

有症候性 Brugada 症候群に対するアセチルコリン 負荷試験の検討

大宮俊秀*¹ 清水昭彦*² 吉賀康裕*¹ 鈴木慎介*¹
杉 直樹*¹ 大野 誠*¹ 吉田雅昭*¹ 松崎益徳*¹

【目的】有症候性 Brugada 症候群に対しアセチルコリン負荷試験を行い, 冠スパズムの誘発率およびアセチルコリン負荷前後における心電図の微細な変化の有無について検討を行った。

【方法】対象は 7 症例で全例に原因不明の失神歴を認めた。右冠動脈内へアセチルコリン 50 μ g を注入し, 冠スパズムの誘発率および注入前後における連続 5 心拍の各指標 (心拍数, $V_1 \sim V_3$ 誘導での J 点波高, RJ 時間, corrected-R to T peak time, corrected-QT 時間) の平均値の変化について比較した。

【結果】冠スパズムは 1 症例で左回旋枝に完全閉塞を認めた (誘発率 14%)。心電図の検討ではすべての指標で有意な変化を認めなかった。

【結語】有症候性 Brugada 症候群におけるアセチルコリン投与の ST Junction への影響は, 7 症例中 1 例にわずかな上昇を認めるのみであった。Brugada 症候群に対するアセチルコリンの ST Junction への影響は今回の研究では明らかにされなかった。

I. はじめに

Brugada 症候群は, 体表面心電図における右側前胸部誘導の 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的不整脈を主徴とするが, 同様な ST 上昇, 失神および突然死を引き起こ

す可能性を有する冠スパズムの有無を十分に検討する必要がある。一方, 冠スパズムの診断は一般にアセチルコリン負荷試験で確認されるが, 近年, Brugada 症候群のなかにアセチルコリン負荷試験にて, 冠スパズムを認めることなく $V_1 \sim V_3$ 誘導の ST 上昇が認められたり, VF が誘発されたりするものがあることが報告されている¹⁾。また当院におけるピルジカイニド負荷試験の検討では, 優位な ST 上昇を示さない健常群においてもほとんどの症例で数十 μ V のレベルで ST Junction の上昇が認められた²⁾。そこで当院において, 有症候性 Brugada 症候群に対しアセチルコリン負荷試験を行った症例の心電図変

Keywords ● Brugada 症候群
● アセチルコリン負荷試験
● 冠攣縮性狭心症

* 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学系学域

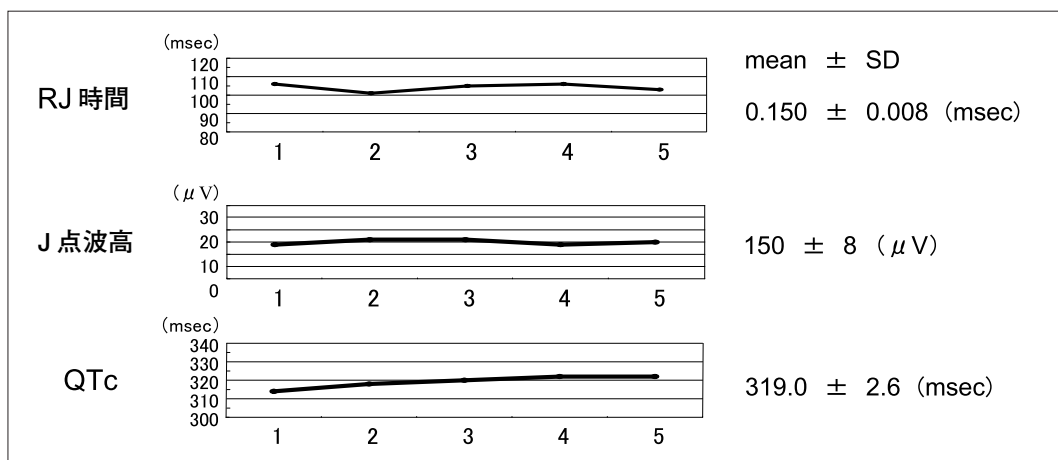


図1 解析方法

各誘導で連続5心拍の各指標の平均値と標準偏差(SD)を求めた。

化をCardio-Labの計測ソフトを用いて解析し、アセチルコリン負荷前後における心電図の微細な変化の有無について検討を行った。

II. 対象と方法

対象は当院で有症候性Brugada症候群に対しアセチルコリン負荷試験を行った7症例(平均年齢46 ± 18歳, 男性6例, 女性1例)である。全例に失神歴を, また突然死の家族歴を2名に認めた。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type 2, type 3および非Brugada型心電図を示す例についてはピルジカイニド投与によりtype 1への顕在化を確認した^{3), 4)}。ピルジカイニド負荷前心電図は5例でBrugada型波形を呈しており, ピルジカイニド投与により, 全例でtype 1への変化を確認した。また1症例で投与終了後数分してVFの発生を認めた。心臓電気生理検査によるVF誘発試験では女性症例を除く6症例全例で, VFが無投薬下で誘発されている。

今回の試験方法は, まず各症例で無投薬下における連続5心拍の各指標(心拍数, $V_1 \sim V_3$ 誘導でのJ点波高, RJ時間, corrected-R to T peak time, corrected-QT時間)をCardio-Labの計測ソフトを用いて μV , msecの単位で測定した。 $V_1 \sim V_3$ 誘導のJ

点は V_5 誘導のS波の終点で測定した。

次に, アセチルコリン負荷試験を行い負荷後に同様の計測を行った。アセチルコリン負荷試験は $50 \mu g/30 \text{ sec}$ で右冠動脈へ注入し, 心電図の計測は注入終了直後の連続5心拍で行った。なお, 注入終了前に房室ブロックが誘発された場合には, ブロックが起こる直前の5心拍を計測した。左冠動脈に関しては冠スパズムの有無のみを調べた。冠スパズムの判定は99%以上の狭窄と心電図変化で判定した。

上記の方法で得られた各指標の値を以下の方法で解析し, 比較検討した。①各誘導で連続5心拍の各指標の平均と標準偏差(SD)を求めた(図1), ②各誘導でアセチルコリン負荷前後の各指標の変化(平均値の差)を求めた, ③各誘導におけるアセチルコリン投与前SDの平均値の2倍以上の変化を示したものの(2SD以上)を異常値とした。

III. 結 果

1. アセチルコリン負荷試験

6症例中1例で左回旋枝13番に冠スパズムを認めしたが, その症例の投与直前の心電図では V_1 誘導でsaddleback型を呈していた(図2)。冠スパズムの誘発により, $V_2 \sim V_5$ 誘導においてST部分の低下を認めたが, V_1 誘導においては, saddleback型波形

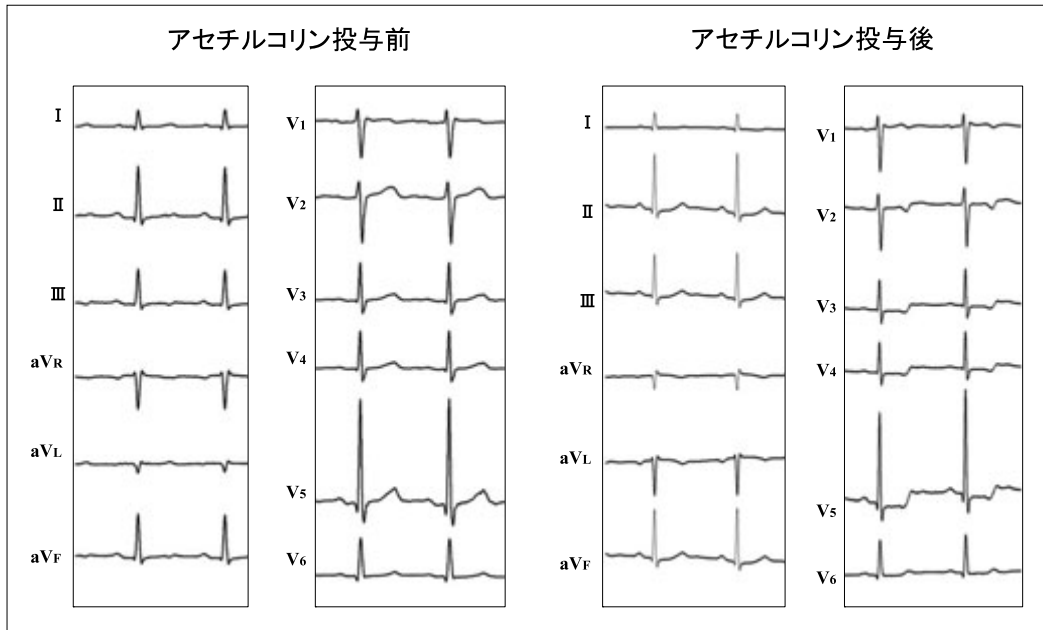


図2 冠スパズム誘発症例

38歳男性。左冠動脈内へアセチルコリン50 μ gの注入にて左回旋枝13番に完全閉塞を認めた。心電図ではV₂～V₃誘導でST低下を認めた。

に変化を認めなかった。

2. 各指標の変化

1症例でV₁誘導におけるT波が平坦でありQT時間は計測不能であったが、それ以外の誘導および症例ではすべての計測値が得られた。

心拍数への影響に関しては増加、減少がいずれにも認められたが、全体として有意な変化はなかった($p = 0.172$)。

J点波高への影響としては、1症例においてアセチルコリン負荷後にV₁誘導で2SD以上のJ点の上昇を示したが、実数値としては30 μ Vとわずかであった(図3)。また逆に4症例ではアセチルコリン負荷により-2SD以上のJ点の低下を認めたが、やはり実数値としては-60～-110 μ Vとわずかなものであった。全体の変化としてはいずれの誘導も有意な変化を認めなかった(V₁誘導： $p = 0.575$, V₂誘導： $p = 0.165$, V₃誘導： $p = 0.100$)。

RJ時間は、5症例に不変、2症例に短縮を認めたが、有意差はなかった(V₁誘導： $p = 0.429$, V₂誘

導： $p = 0.405$, V₃誘導： $p = 0.475$) (図4)。短縮した症例も実数値で6～8 msec程度とわずかな変動であった。Corrected-QT時間は短縮、延長、不変がいずれにも認められ、一定の傾向はなかった(V₁誘導： $p = 0.389$, V₂誘導： $p = 0.524$, V₃誘導： $p = 0.322$) (図5)。Corrected-R to T peak timeに関しては、有意ではないがV₁～V₃誘導において短縮傾向にあった(V₁誘導： $p = 0.077$, V₂誘導： $p = 0.178$, V₃誘導： $p = 0.090$) (図6)。

IV. 考 察

今回のわれわれの研究では、有症候性Brugada症候群に対しアセチルコリン負荷試験を行い、冠スパズムの合併頻度とアセチルコリン負荷による心電図への影響を検討した。

まずBrugada症候群と冠スパズムとの合併であるが、両者の合併については近年いくつかの症例報告が散見される^{5)~7)}。またNodaらの報告¹⁾では、Brugada症候群におけるアセチルコリン負荷での冠

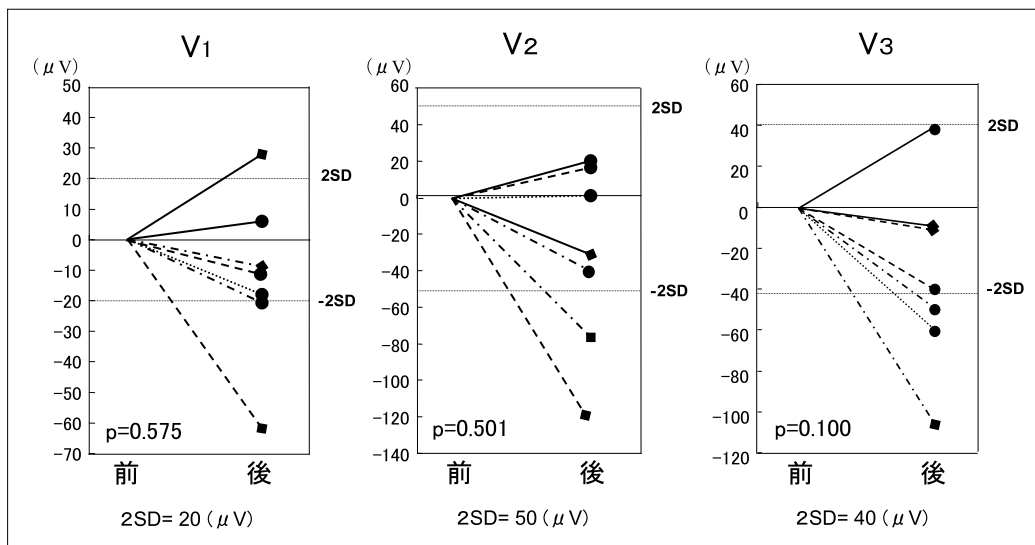


図3 J点波高の変化
1症例で $30\mu V$ とわずかにJ点の上昇を認めた。

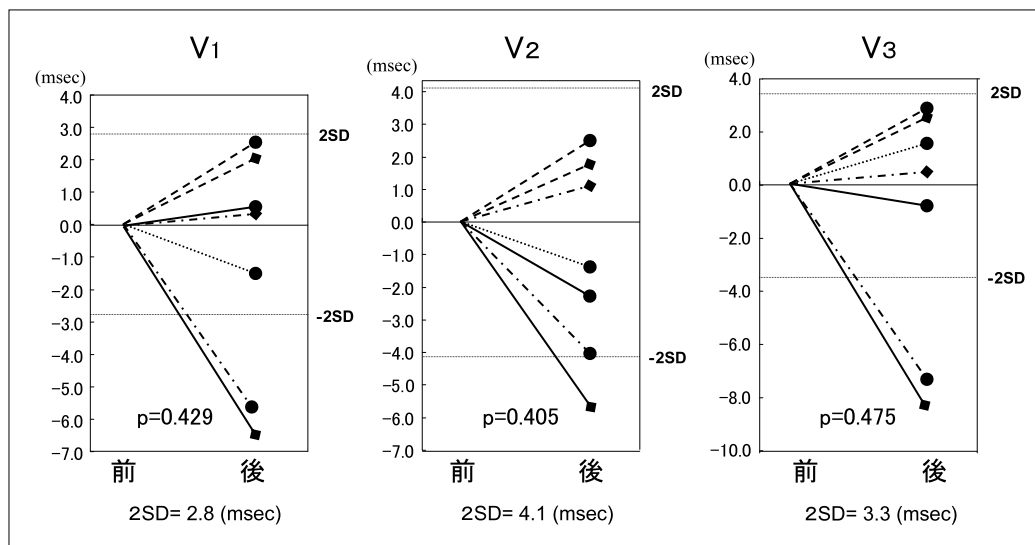


図4 RJ時間の変化
2症例で短縮を認めたが、値にして6～8 msec程度とわずかな変動であった。

スパズム誘発率は18%と決してまれではないとされる。今回われわれの検討でも7症例中1例(14%)とNodaらの報告と同程度の合併率であった。しかし冠スパズムは加齢に伴う血管内皮機能の低下によるNO活性の低下が原因とされており、これまでの報告のごとくBrugada症候群に冠スパズムを合併する

理由は明らかではない。また本来比較対象とすべき健常者におけるアセチルコリン負荷による冠スパズム誘発率の報告がないことも、比較を困難にする原因と考えられる。あるいはBrugada症候群と冠スパズムのどちらも中高年の男性に認められやすいという共通の特徴を有するため、血管内皮機能の低下を

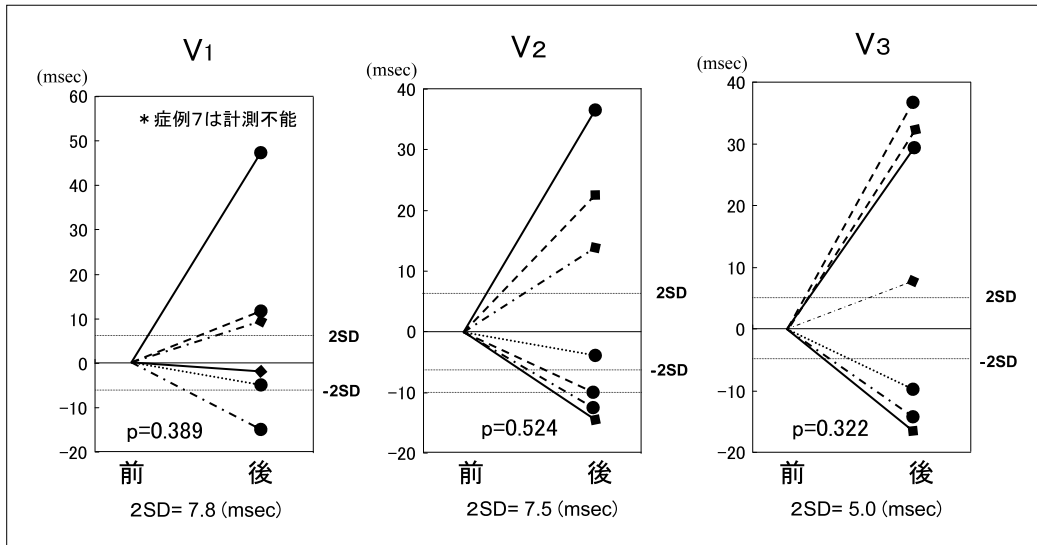


図5 Corrected-QT時間の変化

Corrected-QT時間は短縮，延長，不変がいずれにも認められ，一定の傾向はなかった。

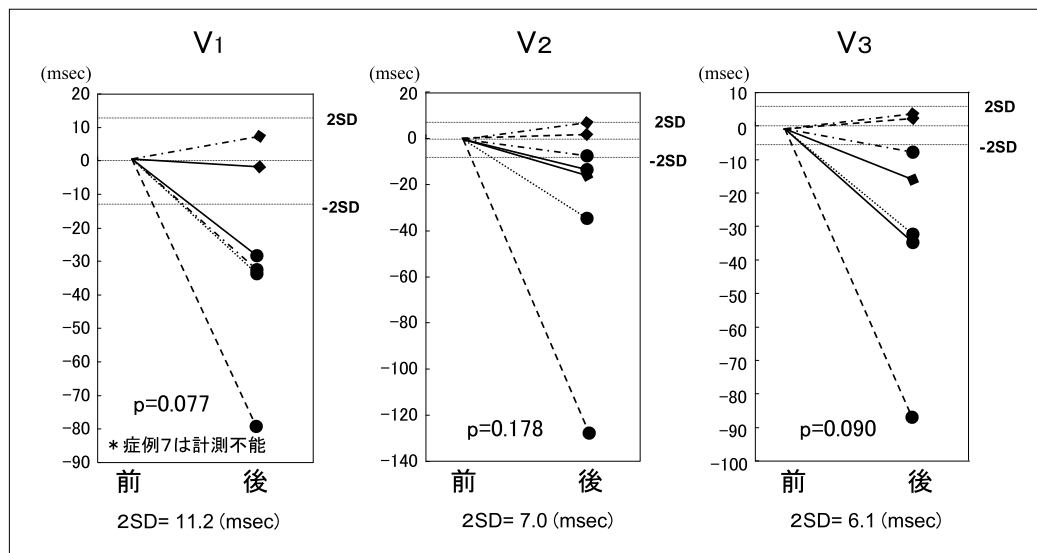


図6 Corrected-R to T peak time の変化

Corrected-R to T peak time に関しては，全体として短縮傾向にあった。

Brugada症候群の集団においても捉えやすくした可能性がある。したがって，Brugada症候群と冠スパズムの関連については，加齢による血管内皮機能低下がないか，もしくはわずかと考えられる若年Brugada症候群の集団による検討が必要と思われる。

次にBrugada型波形に対するアセチルコリン負荷

の影響であるが，Nodaらの報告¹⁾によるとアセチルコリン負荷により冠スパズムを伴うことなく6症例中4例(67%)と高率に右側前胸部誘導のST上昇の増高がみられたとされる。その機序として，アセチルコリンの迷走神経活性によるカルシウム電流(I_{Ca})の抑制が示唆されている。しかしわれわれの施設で

はBrugada症候群に対しアセチルコリン負荷を行った症例において、ST部分の明らかな増高を認めた症例の経験はこれまでなかった。そこで、Cardio-Labの計測ソフトを用いて得られた心電図を μV の単位で計測することによりアセチルコリン負荷による微細な変化の有無を検討した。結果、今回計測対象としたJ点波高、RJ時間、corrected-R to T peak time、corrected-QT時間のいずれにおいてもアセチルコリン負荷前後で有意な変化を認めなかった。J点波高に関しては1症例でわずかな上昇を示すのみであり、逆に3症例ではわずかな低下を示して、アセチルコリンのJ点への影響は確認できなかった。アセチルコリンの影響が唯一示唆されたのは、 V_1 、 V_2 誘導においてcorrected-R to T peak timeがアセチルコリン後に短縮傾向を示したことである。これはアセチルコリンが右室流出路の活動電位再分極時間の貫壁性dispersionを増大させたことによるものかもしれない。

アセチルコリンによるST Junctionへの影響の有無がBrugada症候群の臨床経過へ及ぼす影響は明らかではない。今回検討した7症例は4症例で植込み型除細動器による加療を行ったが、その後の経過観察中に致死的事件を認めた症例はなく経過良好である。今後も厳重なフォローを続け、Brugada症候群に対するアセチルコリンの影響の有無による予後への影響を明らかにすることが望まれる。

V. ま と め

当院での7症例による検討では、有症候性Brugada症候群におけるアセチルコリン投与のST Junctionへの影響は、わずかな上昇を1症例に認めるのみであった。Brugada症候群に対するアセチル

コリンのST Junctionへの影響は、今回の研究では明らかにされなかった。

【文 献】

- 1) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 40: 1841 ~ 1847
- 2) 清水昭彦, 上山 剛, 江里正弘, 亀谷良介, 金本将司, 沢 映良, 松崎益徳: 検診および健常人における前胸部誘導の肋間の高さとNaチャンネル遮断薬によるQRS-ST変化の検討. *心電図*, 2004; 24(Suppl 4): 29 ~ 34
- 3) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA; Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*, 2002; 106: 2514 ~ 2519
- 4) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A: Brugada syndrome. Report of the second consensus conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005; 111: 659 ~ 670
- 5) Peters RH, Wever EF, Hauer RN, Robles de Medina EO: Low prevalence of coronary artery spasm in patients with normal coronary angiograms and unexplained ventricular fibrillation. *Eur Heart J*, 1998; 19: 1070 ~ 1074
- 6) Itoh E, Suzuki K, Tanabe Y: A case of vasospastic angina presenting Brugada-type ECG abnormalities. *Jpn Circ J*, 1999; 63: 493 ~ 495
- 7) Chinushi M, Kuroe Y, Ito E, Tagawa M, Aizawa Y: Vasospastic angina accompanied by Brugada-type electrocardiographic abnormalities. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001; 12: 108 ~ 111