

Head-up tilt陽性所見を合併したBrugada症候群の臨床的・電気生理学的検討

平塚淳史*1 清水昭彦*2 吉賀康裕*1 土居正浩*1
杉 直樹*1 大宮俊秀*1 大野 誠*1 吉田雅昭*1
松崎益徳*1

【背景】Brugada症候群による失神と神経調節性失神(NMS)は、ともに迷走神経緊張がその失神発作に関連すると考えられている。しかし、Brugada型心電図を示す症例における原因不明の失神では、両者がどのように失神の病態に関連しているかいまだ不明な点が多い。今回、Brugada型心電図を呈する原因不明の失神患者に対しHead-up tilt(HUT)試験を施行し、その臨床的・電気生理学的特徴について検討した。【方法】対象はBrugada型心電図を呈し、HUTを施行した15例(平均年齢49±15歳)である。失神の性状、突然死の家族歴の有無、安静時心電図所見、加算平均心電図、およびHolter心電図、心室頻拍(VT)誘発試験の結果をHUT陽性例と陰性例とに分けて検討した。【結果】HUTは15例中5例で陽性、うち4例が血管抑制型、1例が混合型であった。HUT陽性例と陰性例では各検査項目に有意差はなかった。経過観察期間(平均3.0年)中、失神発作をHUT陰性およびVT誘発試験陽性の2例に認めたが、植込み型除細動器のモニター機能からいずれも致死性不整脈は否定された。【結論】Brugada症候群とNMSの合併例は多数存在すると考えられるが、失神の起因の鑑別を両者の症状、検査所見から行うことは容易ではないと考えられた。

Keywords

- Brugada症候群
- 神経調節性失神
- Head-up tilt試験

* 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

I. はじめに

Brugada症候群による失神と神経調節性失神(NMS)はともに迷走神経緊張がその失神発作に関連すると考えられ、近年両者の合併例も報告されている^{1)~4)}。原因不明の失神患者がBrugada型心電図を示す場合、両者がその失神の病態にどのように関

Clinical electrophysiological assessment in patients with positive Head-up tilt test and Brugada syndrome

Atsushi Hiratsuka, Akihiko Shimizu, Yasuhiro Yoshiga, Masahiro Doi, Naoki Sugi, Toshihide Omiya, Makoto Ono, Masaaki Yoshida, Masunori Matsuzaki

連しているかが問題となる。

そこで当院において、Brugada型心電図を呈する原因不明の失神患者にHead-up tilt(HUT)試験を施行し、その臨床的・電気生理学的特徴の検討を行った。

II. 対象と方法

対象は2001年から2008年までに原因不明の失神のため当科に入院した、Brugada型心電図を呈し、かつHUTを施行した15症例(平均年齢 49 ± 15 歳、男性14例、女性1例)である。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, 3および非Brugada型心電図を示す例についてはピルジカインド投与によりtype 1への顕在化を確認した。

HUTは、まず患者を15分間の安静仰臥位後70度での頭部チルト負荷を行い、以後30分間観察した。コントロールで陰性の場合、イソプロテレノールを点滴静注負荷し再度施行した。HUT陽性の判断基準は、①チルト負荷開始1分時点から30mmHg以上の収縮期血圧低下を認めた場合、②40bpm以下の徐脈を認めた場合、③3秒以上のポーズを認めた場合とした。

対象の15症例をHUT陽性例と陰性例の2群に分け、突然死の家族歴、安静時心電図所見、加算平均心電図、Holter心電図、心室頻拍(VT)誘発試験、臨床経過項目について検討した。

安静時心電図所見は、Brugada型心電図のうちtype 1～3まで含めた場合とtype 1のみを示した場合とで検討した。Holter心電図では、心室不整脈の有無と、心拍数変動解析について検討した。

VT誘発試験は全例に施行した。心室プログラム刺激は、右室心尖部と右室流出路において、コントロールでは3連期外刺激まで、薬物負荷時には2連期外刺激まで行った。

13例でイソプロテレノール負荷を、6例でプロプラノロール負荷を行った。

III. 結 果

対象15症例のうち、HUT陽性は5例、陰性は10例であった。陽性5例のうち、4例が血管抑制型、1例が混合型であった。

1. 突然死の家族歴

45歳未満の突然死の家族歴は、HUT陰性群では10例中3例(30%)、HUT陽性群では5例中0例であった($p=0.17$)。

2. 安静時心電図所見

安静時の心電図で、type 1～3のBrugada型心電図を呈していたのは、HUT陰性群5例(50%)、HUT陽性群1例(20%)であった($p=0.26$)。Type 1のみに限定すると、HUT陰性群3例(30%)、HUT陽性群0例(0%)であった($p=0.17$)。統計的有意差は認めないものの、HUT陰性群において典型的なBrugada型心電図を示す症例が多いという傾向にあった。

3. 加算平均心電図

加算平均心電図において、心室遅延電位(late potential)が陽性となったのは、HUT陰性群6例(60%)、HUT陽性群4例(80%)と、両群ともに高率であった($p=0.44$)。

4. Holter心電図

対象15症例全例において、失神の精査目的で入院した際にHolter心電図を施行した。その結果、HUT陽性群の1例に非持続性VT(心室期外収縮21連発)を認めたが、就寝中であつ無症候性であった。持続性VT、心室細動(VF)は全例で認められなかった。

Holter心電図における心拍数変動解析の結果、心臓副交感神経の指標とされる高周波成分(HF)は、HUT陰性群 $198 \pm 65 \text{msec}^2$ 、HUT陽性群 $269 \pm 56 \text{msec}^2$ で統計的有意差はない($p=0.08$)ものの、HUT陽性群では副交感神経の活動性が高い傾向にあった。低周波成分(LF)はHUT陰性群 $586 \pm 222 \text{msec}^2$ 、HUT陽性群 $666 \pm 149 \text{msec}^2$ で($p=0.51$)、交感神経の指標とされるLF/HFは、それぞれ 2.9 ± 0.8 、 2.5 ± 0.6 であった($p=0.37$) (図1)。

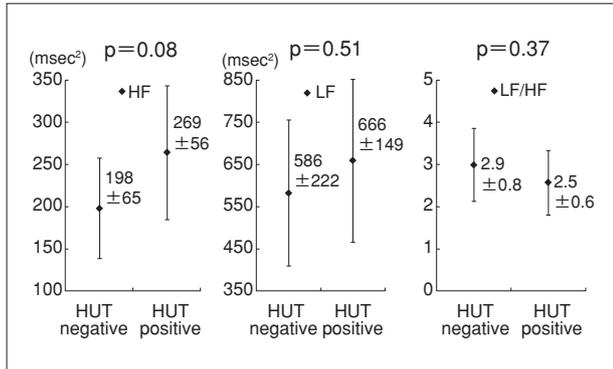


図1 心拍数変動解析での比較

5. 心室頻拍誘発試験

VT誘発試験の結果，コントロールではHUT陰性群8例(80%)，HUT陽性群5例(100%)でVT/VFが誘発された．イソプロテレノール負荷を行った13例(HUT陰性群9例，HUT陽性群4例)は，HUT陰性群では3例(33%)にVT/VFが誘発されたものの，HUT陽性群では1例も誘発されなかった．プロプラノロールは6例(HUT陰性群4例，HUT陽性群2例)に負荷され，それぞれ3例(75%)，2例(100%)でVT/VFが誘発された(図2)．

6. 臨床経過

Brugada症候群と診断した後の臨床経過については，平均3年間の観察期間においてHUT陰性群2例(20%)に失神を認めた．ともに植込み型除細動器(ICD)植込み症例であったが，ICDのイベント記録では心室不整脈のイベントは記録されておらず，失神の原因は致死的不整脈ではないと判断した．

IV. 考 察

Brugada型心電図を呈する原因不明の失神患者15例にHUTを施行したところ，1/3にあたる5例が陽性であった．HUT陰性群と陽性群の間で，突然死の家族歴，安静時心電図所見，加算平均心電図，Holter心電図，VT誘発試験，臨床経過の結果について比較検討したが，いずれも統計的有意差は認めなかった．

しかしながらHUT陽性群においては，①突然死

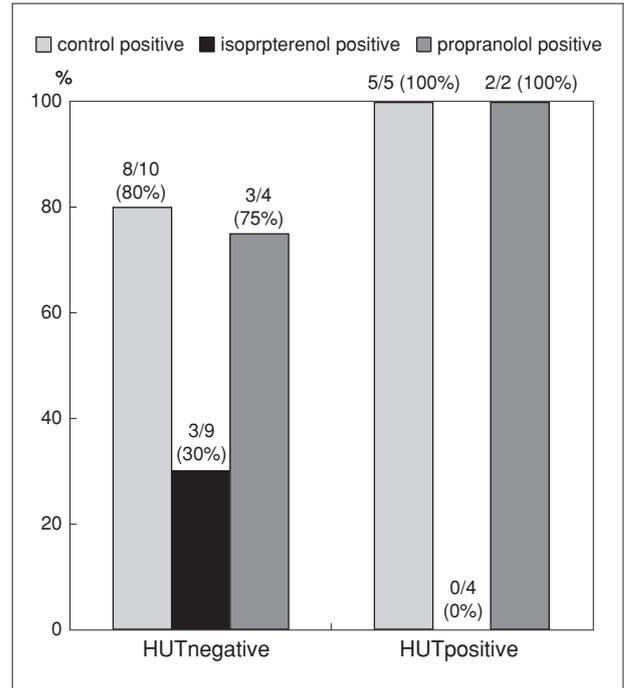


図2 心室頻拍誘発試験

の家族歴を有する症例が少ない，②安静時心電図においてBrugada型心電図を呈する症例が少ない，③イソプロテレノール負荷時のVT誘発試験においてVT/VFが誘発される症例が少ないという傾向を認めた．

Brugada症候群において，突然死の家族歴を有する症例，安静時にBrugada型心電図を呈する症例，VT誘発試験での高い誘発性は，いずれも突然死の高リスク要因とされている^{5)~7)}．今回の研究結果からは，HUT陽性群ではその高リスク要因が少ない傾向にあった．そのため本群は突然死リスクが低い群である可能性が考えられた．

一方，Holter心電図での心拍数変動解析の結果，HUT陽性群でHF値が高い傾向にあり，HUT陽性群では副交感神経活性が高い傾向にあることが示唆された．Brugada症候群に特徴的な右側胸部誘導のST部分の変化は，自律神経の影響を受けることが報告されている⁸⁾．HUT陽性群は副交感神経系が優位であり，本来Brugada症候群としての不整脈基盤に乏しく突然死リスクが低い症例が，副交感神経

系の影響でBrugada型心電図に変化している可能性が考えられる。HUT陽性群で副交感神経系が優位である理由としては、本群にはNMS合併例が多く含まれるからではないかと思われた。

したがってBrugada型心電図を呈する原因不明の失神患者において、HUT陽性を示す患者では突然死リスクが低い可能性もあり、治療方針の決定、特にICD植込みについてはより慎重な検討を要する。実際、HUT陰性群とHUT陽性群で臨床経過に差があるか否かについては不明な点が多く、今後症例を重ね検討していく必要がある。

〔文 献〕

- 1) Samniah N, Iskos D, Sakaguchi S, Lurie KG, Benditt DG : Syncope in pharmacologically unmasked Brugada syndrome : indication for an implantable defibrillator or an unresolved dilemma?. *Europace*, 2001 ; 3 : 159~163
- 2) Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F : Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008 ; 31 : 418~421
- 3) Patruno N, Pontillo D, Anastasi R, Sunseri L, Giamundo L, Ruggeri G : Brugada syndrome and neurally mediated susceptibility. *Ital Heart J*, 2005 ; 6 : 761~764
- 4) 江里正弘, 清水昭彦, 山縣俊彦, 上山剛, 大村昌人, 角川浩之, 土居正浩, 亀谷良介, 金本将司, 井上宣子, 沢 映良, 藤井崇史, 松崎益徳 : Head-up tilt陽性所見を合併したBrugada症候群の1例. *心電図*, 2003 ; 23 : 631~638
- 5) 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
- 6) Ikeda T, Takami M, Sugi K, Mizusawa Y, Sakurada H, Yoshino H : Noninvasive risk stratification of subjects with a Brugada-type electrocardiogram and no history of cardiac arrest. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2005 ; 10 : 396~403
- 7) 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
- 8) 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