

無症候性Brugada症候群における心室細動誘発性とNa⁺チャンネル遮断薬による薬物負荷試験の関連

山口展寛* 福田浩二* 若山裕司* 広瀬尚徳*
近藤正輝* 下川宏明*

【背景】Brugada症候群の植込み型除細動器(ICD)適応決定因子の一つとして、電気生理学的検査(EPS)による心室細動(VF)の誘発性があり、Brugada症候群の電気生理学的素因をみている可能性がある。一方、Na⁺チャンネル遮断薬(NaCB)はBrugada症候群の電気生理学的器質を修飾し、Brugada型心電図を顕在化すると考えられる。【目的】EPSによるVF誘発性と、NaCBを用いた薬物負荷試験との関連について検討した。【方法】2005年4月から当院で無症候性Brugada症候群が疑われた11例について、EPSによるVF誘発試験と薬物負荷試験を施行した。【結果】11例中VFが誘発されたのは6例で、誘発群は非誘発群と比べ、薬物負荷試験における反応性が有意に高かった。誘発群6例中3例にICD植込みを施行した。全11症例で、現在までICD作動や心事故のイベントは起きていない。【結語】無症候性Brugada症候群における薬物負荷試験の反応性は、VFの誘発性と関連する可能性がある。

I. はじめに

Brugada症候群は、器質的心疾患を認めないにもかかわらず、右側前胸部誘導で特徴的な心電図所見(coved型)と心室細動(VF)による心肺停止を引き起

Keywords

- Brugada症候群
- 電気生理学的検査
- 薬物負荷試験
- Na⁺チャンネル遮断薬

* 東北大学大学院循環器病態学
(〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

こす症候群である。VFや心停止を認めたBrugada症候群に対しては、二次予防として植込み型除細動器(ICD)植込みが唯一の治療法となっている。無症候性Brugada症候群は有症候性と比較して予後は良好とされているが、そのなかにも少数であるが心事故をきたす症例が存在する。突然死やBrugada症候群の家族歴、coved型心電図を認めるケースは心事故のリスクが高いとされているが、明確なリスク評価の指標は確立しておらず、一次予防を目的としたICD植込みは一定の見解を得ていない。リスク評価の一つの方法として電気生理学的検査(EPS)による

The relationships between VF inducibility and drug challenge test with Na⁺ channel blocker among the patients with asymptomatic Brugada syndrome
Nobuhiro Yamaguchi, Koji Fukuda, Yuji Wakayama, Masanori Hirose, Masateru Kondo, Hiroaki Shimokawa

VF誘発性の有無があげられるが、予後予測因子に有用とする報告¹⁾がある一方、必ずしも予後予測にはつながらないとする報告²⁾もあり、いまだ議論が続いている。しかしながら、日本循環器学会の『QT延長症候群(先天性・後天性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン』³⁾で述べられているように、日常臨床ではEPSによるVF誘発性がICD適応の決定因子の一つとして用いられている。EPSによるVF誘発性は、不整脈発生の一つの要因である電気生理学的素因をみているのかもしれない。また、心臓Na⁺チャネルの遺伝子異常が認められる症例があり⁴⁾、Na電流の減少がBrugada症候群の電気生理学的器質に関与しているとされる。加えてNa⁺チャネル遮断薬はBrugada型心電図を顕在化させることが知られており、その電気生理学的器質を修飾していると考えられる⁵⁾。しかし、EPSでのVF誘発性に関する電気生理学的素因と、Na⁺チャネル遮断薬により顕在化するBrugada症候群の電気生理学的器質との関連は不詳である。本研究では、無症候性Brugada症候群におけるEPSによるVF誘発試験とNa⁺チャネル遮断薬を用いた薬物負荷試験との関連について検討した。

II. 対象と方法

対象は、2005年4月から2008年11月の間に当院で無症候性Brugada症候群が疑われ、EPSによるVF誘発試験と薬物負荷試験を施行した11症例で、平均年齢48歳、全て男性であった。突然死の家族歴を有する症例が4例であり、10例が自然発生coved型心電図を示していた。電気生理学的パラメータに加え、加算平均心電図の心室内遅延電位(LPs)を測定した。LPsは次の3項目のうち2項目以上を満たすものを陽性とした。①f-QRS(total filtered QRS duration) > 120msec, ②RMS₄₀(root mean square voltage at last 40msec) < 20μV, ③LAS₄₀(under 40μV duration) > 38msec。薬物負荷試験はプルジカイニド1 mg/kgを10分間で静脈投与し、前胸部誘導において0.2mV上のST上昇もしくは新規の

coved型心電図の出現を陽性とした。EPSによるVF誘発試験は、右室心尖部と右室流出路より基本刺激周期600msecおよび400msecで最大3連期外刺激まで行い、最小刺激間隔は180msecとした。EPSによりVFが誘発された群をin-VF、誘発されなかった群をnon-VFとして2群に分類した。

III. 結 果

EPSによりVFが誘発された6例がin-VF群へ、誘発されなかった5例がnon-VF群へ分類された。in-VF群では、突然死の家族歴を2例(33%)が有し、自然発生coved型心電図は全例(100%)に認め、LPs陽性は5例(83%)であった。non-VF群では突然死の家族歴を2例(40%)が有し、自然発生coved型心電図は4例(80%)、LPs陽性は3例(60%)に認めた。これらの因子については2群間に有意差を認めなかったが、薬物負荷試験の陽性率は、in-VF群では6例(100%)、non-VF群では1例(20%)であり、有意差を認めた(表)。LPsは各項目に分けて検討したが、いずれも有意差は認めなかった(図1)。薬物負荷試験での前胸部V₂誘導におけるST上昇はin-VF群では0.27±0.12mV、non-VF群では0.01±0.12mVであり、薬物負荷試験における反応性がin-VF群で有意に高かった(図2)。in-VF群6例中3例にICD植込みを施行したが、VF誘発症例を含め無症候性

表 患者背景

	in-VF	non-VF	p
Case (M/F)	6(6/0)	5(5/0)	
Age	51 ± 8	46 ± 14	n.s.
Type I EGG (%)	6(100)	4(80)	n.s.
Familial history (%)	2(33)	2(40)	n.s.
LP positive (%)	5(83)	3(60)	n.s.
PQ (msec)	159 ± 16	173 ± 12	n.s.
QRS (msec)	114 ± 12	115 ± 6	n.s.
QTc (msec)	411 ± 11	399 ± 23	n.s.
DCT positive (%)	6(100)	1(20)	p < 0.01

Mean ± SD

LP: 心室遅延電位, DCT: 薬物負荷試験

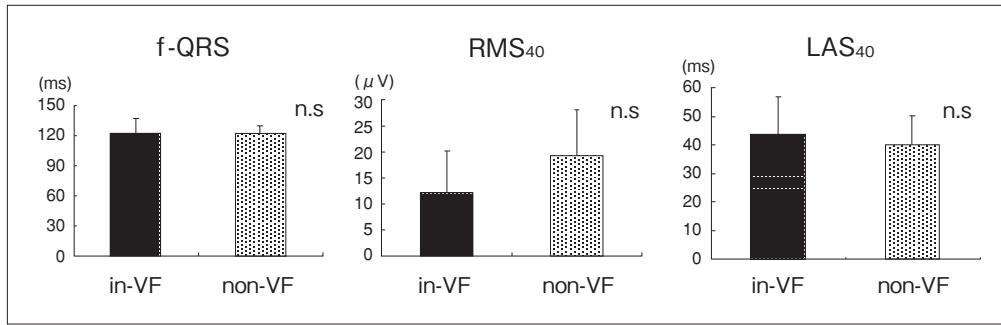


図1 電気生理学的検査における心室細動誘発群(in-VF)と非誘発群(non-VF)の心室遅延電位の比較
 f-QRS : total filtered QRS duration, RMS₄₀ : root mean square voltage at last 40msec, LAS₄₀ : under 40μV duration

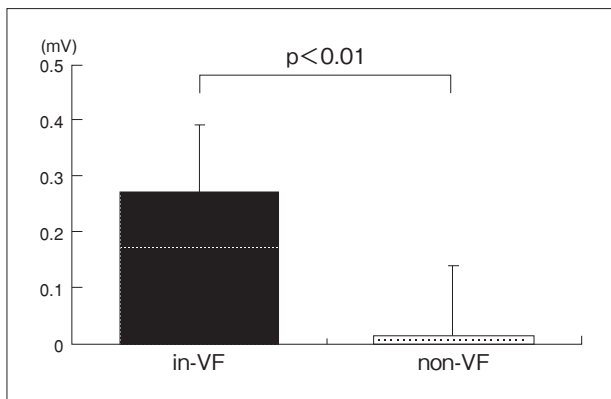


図2 薬物負荷試験前後のV₂におけるST上昇
 心室細動誘発群(in-VF)は非誘発群(non-VF)と比較し、有意に高くST上昇を認めた。

Brugada症候群11例は、平均31.8±17.6カ月の経過観察においてICD作動や突然死などの心イベントを認めていない。

IV. 考 察

今回の検討では、Na⁺チャンネル遮断薬に対する反応性はVF誘発群で有意に高い結果であった。加算平均心電図の心室遅延電位に関しては、VF誘発群で6例中5例と高率に認められたが、非誘発群でも5例中3例に認められたため、両群間で差を認めなかった。

Brugada症候群の治療において、失神を含めた症候性群に対してはICD植込みが検討される。一方、

無症候性群は心事故のリスクが低いことが知られているが、そのなかの一部は症候性に移行する可能性があり、リスクの層別化が重要な課題とされている。

Na⁺チャンネル遮断薬による薬物負荷試験は、Brugada型心電図を顕在化させるため、診断における有効性が認められている⁶⁾。Na⁺チャンネル遮断薬によるBrugada型心電図修飾の機序としては、動物実験的に右室心筋の活動電位再分極過程において心外膜側の再分極が促進され、心内膜側との電位差が増大することで説明されている。また、その再分極のばらつきからPhase 2リエントリーを生じ、心室不整脈のトリガーになると報告されている⁷⁾。すなわち、Na⁺チャンネル遮断薬はBrugada症候群の電気生理学的器質を修飾すると考えられる。本研究でのin-VF群では全例薬物負荷試験陽性であったのに対し、non-VF群では5例中1例のみが陽性であったことは、Na⁺チャンネル遮断薬がVF易誘発性にかかわる電気生理学的不整脈器質を顕在化させうる可能性を示唆している。このVF誘発性につながる不整脈器質はLPsにも反映されるかもしれないが⁸⁾、今回の研究ではin-VF群、non-VF群ともに高率に認められているため、LPsのみでVFの誘発性を区別することは難しいと考えられる。

両群ともに経過中にICD作動や心室不整脈による突然死の心事故イベントは認められなかったため、VF誘発性とピルジカイニド負荷試験を心室不

整脈の予測因子として評価することはできなかった。実際の心事故のイベント発生には、これらの電気生理学的器質以外にもほかの複数の因子が関係すると考えられ、さらなる検討を要する。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada R, Mont L, Rivero M, Geelen P, Brugada J : Natural history of Brugada syndrome : the prognostic value of programmed electrical stimulation of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 455~457
- 2) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1799~1805
- 3) QT延長症候群(先天性・後天性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. 日本循環器学会
- 4) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schultze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293~296
- 5) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268~272
- 6) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nadamanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schultze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : report of second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659~670
- 7) 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
- 8) Antzelevitch C : Late potentials and the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1996~1999