

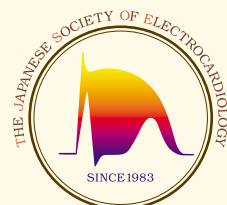
日本心電学会誌

心電図

Volume 29 Supplement 4 2009

第7回 特発性心室細動研究会

Japanese Journal of Electrocardiology



研究会記録

第7回 特発性心室細動研究会(J-IVFS)

会 期：平成21年2月14日(土)

会 場：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7回 特発性心室細動研究会

| | | |
|--|-----------------|----|
| 「第7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. Brugada 症候群症例の臨床経過と心事故予測因子について | 高木雅彦ほか | 5 |
| 2. 本邦における無症候性 Brugada 症候群の薬物負荷試験と EPS 適応に関するアンケート調査 | 横山泰廣ほか | 11 |
| 3. Brugada 型心電図症例における神経調節性失神とその特徴 | 籾 義仁ほか | 16 |
| 4. 神経調節性失神を合併した Brugada 症候群の特徴 | 五関善成ほか | 20 |
| 5. 神経調節性失神を合併する Brugada 型心電図 2 症例の臨床的特徴とその予後 | 大和田真玄ほか | 24 |
| 6. 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 | 平塚淳史ほか | 28 |
| 7. Brugada 症候群における頸動脈洞マッサージの反応性の検討 | 村井典史ほか | 32 |
| 8. 迷走神経活動の亢進が関与した Brugada 症候群の 1 例 | 箕浦慶乃ほか | 38 |
| 9. 無症候性 Brugada 症候群における心室細動誘発性と Na ⁺ チャネル遮断薬による薬物負荷試験の関連 | 山口展寛ほか | 43 |
| 10. 当院における無症候性 Brugada 症候群の予後および EPS プロトコールに関する検討 | 水上 暁ほか | 47 |
| 11. 無症候性 Brugada 症候群における EPS の適応 - 岡山大学での適応の変遷 - | 森田 宏ほか | 50 |
| 12. 当院における無症候性 Brugada 症候群の予後調査 | 水澤有香ほか | 56 |
| 13. 無症候性 Brugada 症候群における EPS 施行 49 例の検討 | 溝渕正寛ほか | 60 |
| 14. 無症候性 Brugada 症候群に対する EPS の予後評価 | 大久保公恵ほか | 65 |
| Evening Seminer | | |
| Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation, new developments | Arthur AM Wilde | 69 |

「第7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は、Brugada症候群を含む特発性心室細動に関する大規模研究を実施する傍らで、年に一度、調査研究の報告とそれに関連する諸問題を取り上げて討議する場を設けている。本号は、平成21年2月14日に東京で開催された第7回研究会の内容をまとめた特集号である。

研究会の前半では、これまでに集積された264例を基に事務局から「Brugada症候群症例の臨床経過について」と題した報告がなされ、次いで一般演題として「NMS(神経調節性失神)を合併したBrugada症候群の特徴とその治療」をテーマに6題の成績が発表された。後半は、最初に事務局より「無症候性Brugada症候群に関する全国アンケート調査結果」について報告され、引き続き一般演題として「無症候性Brugada症候群に対するEPSの適応」をテーマに5題の発表が行われた。

外国人招待講演者による恒例のEvening Seminarでは、オランダのDr. Arthur AM Wildeが登壇し、「Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation, new developments」という演題で講演を行った。Dr. WildeはBrugada症候群の診断基準を提唱したConsensus reportの責任者であり、多くの業績を発表している第一人者である。彼はBrugada症候群に関するこれまでの成果を踏まえ、新たに欧州で行われている大規模研究の結果を紹介し、さらにBrugada症候群と異なり、J波を呈するIdiopathic ventricular fibrillationの話題など、興味ある最新の知見についても発表した。

本特集号では、我が国におけるBrugada症候群の臨床経過と心事故発生の頻度、その予測因子が浮かび上がっているほか、NMSとの合併頻度やその対策、さらには無症候群に対するEPS検査やその適応に関する各施設での経験が蓄積されており、充実した内容となっている。

ご一読いただくことで、当日の興味ある発表内容を少しでも汲み取っていただけると希望しているものである。

平成21年6月

Brugada 症候群症例の臨床経過と心事故予測因子について

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

高木雅彦*¹ 関口幸夫*² 横山泰廣*³ 相原直彦*⁴
青沼和隆*² 平岡昌和*⁵

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) に登録後 1 年以上経過し追跡可能であった 264 例の Brugada 症候群症例について、心事故〔突然死または心室細動 (VF)〕発生率を解析し、心停止既往群 (VF 群, 49 例), 失神群 (Sy 群, 76 例), 無症候群 (As 群, 139 例) の 3 群間での比較検討を行った。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 48 ヶ月の経過観察にて、心事故発生率は VF 群 43%, Sy 群 9%, As 群 0% であり 3 群間で有意差を認めた ($p < 0.0001$)。心事故予測因子としては、臨床的特徴においては心房細動 (AF) の既往を有する症例で、また心電図学的特徴においては 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、我が国において 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、AF の既往と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
- 心房細動
- 伝導遅延
- 予後

*1 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

(〒545-8585 大阪府大阪市阿倍野区旭町 1-4-3)

*2 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御学循環器内科

*3 国立病院機構災害医療センター循環器内科

*4 国立循環器病センター心臓血管内科

*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⁾, 様々な知見が得られ、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、我が国での報告^{4)~7)}, および近年の海外の報告⁸⁾によると比較的良好と考えられている。しかし、Brugada 症候群症

Clinical follow-up and predictors of cardiac events in patients with Brugada syndrome

Masahiko Takagi, Yukio Sekiguchi, Yasuhiro Yokoyama, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

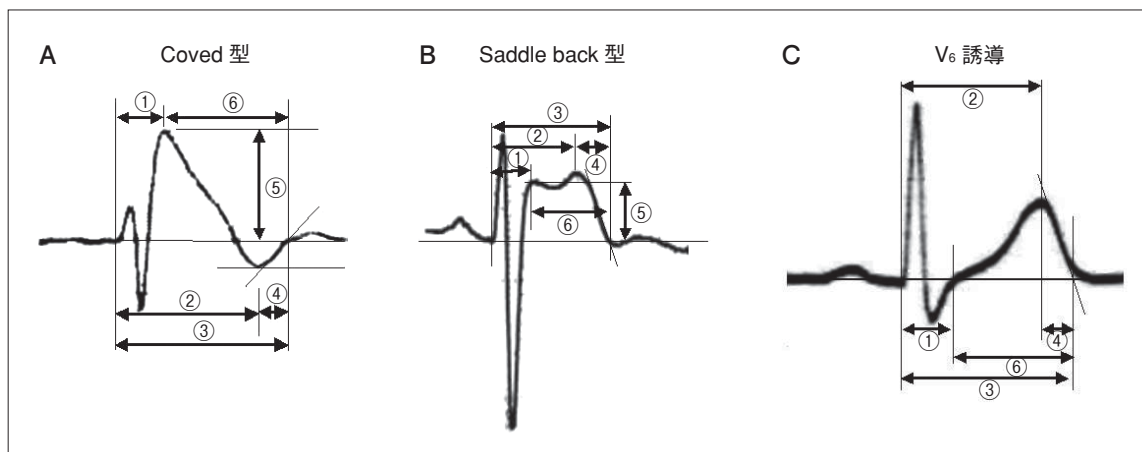


図1 安静時12誘導心電図の計測項目

①:r-J間隔(V_6 :QRS幅), ②:r-T peak間隔, ③:r-T end間隔, ④:TDR, ⑤:J amplitude, ⑥:J-T end間隔

例の予後や心事故予測因子について我が国の大規模研究での報告は少なく, 本研究会で登録された188例のBrugada症候群症例について検討, 報告した⁹⁾. 今回は, より多数例でより長期の予後および心事故予測因子について検討した.

II. 対 象

2002年2月から2007年11月に本研究会に登録され, 1年以上経過後も追跡可能であったBrugada症候群症例264例(男性252例, 平均年齢 52 ± 14 歳)を対象とした. 心停止既往群(VF群, 49例), 失神群(Sy群, 76例), 無症候群(As群, 139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(VF)]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

性別, 突然死・Brugada症候群の家族歴, 心房細動(AF)の既往, 自然発生または薬物誘発性coved型ST上昇の頻度, 加算平均心電図の陽性率, 電気生理学的検査(EPS)での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について計測した(図1).

- ①r-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).
- ②r-T peak 間隔(rTp): r波の開始点からT波頂上点までの間隔(msec).
- ③r-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).
- 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 V_2 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, V_6 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, 導き出した平均値を3群間で比較検討した.

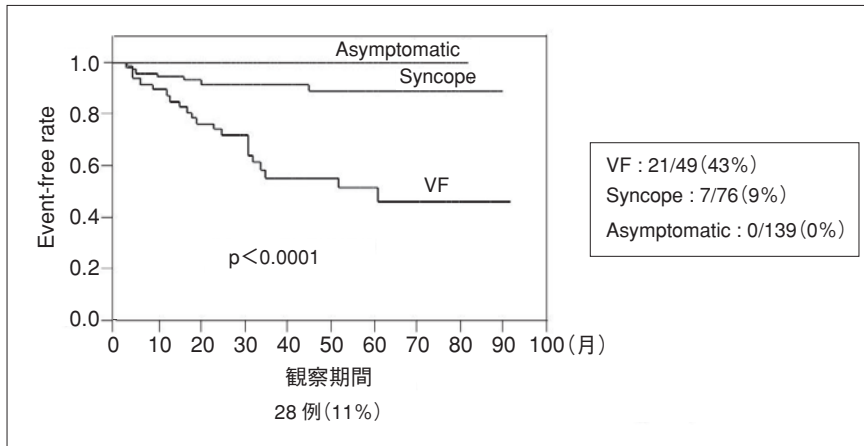


図2
心事故発生率の3群間比較

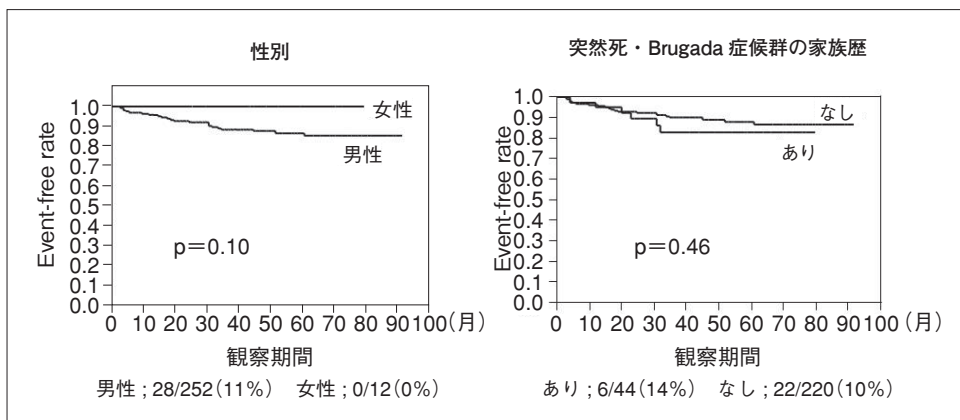


図3
性別、突然死・Brugada症候群の家族歴による心事故発生率の比較

IV. 結 果

1. 臨床経過

264例の平均観察期間は 48 ± 21 ヵ月で、VF群 43 ± 23 ヵ月、Sy群 52 ± 24 ヵ月、As群 47 ± 19 ヵ月で3群間に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($p < 0.0001$)、VF群43%、Sy群9%、As群0%でVF群に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

性別、突然死・Brugada症候群の家族歴(図3)、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でのVFの誘発率(図6)は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はならなかったが、AFの既往については、既往を有

する症例で有意に心事故発生率が高かった($p = 0.01$)(図4)。

安静時12誘導心電図所見

V_2 誘導でのr-J間隔90msec以上(図7)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ついては、3群間で有意差を認めなかった。

V. 考 察

今回264例のBrugada症候群症例の心事故発生率を解析した結果、平均48ヵ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。臨床的特徴においてはAFの既往を有する症例で、また心電図学的特徴においては V_2 誘導でのr-J間隔90msec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。

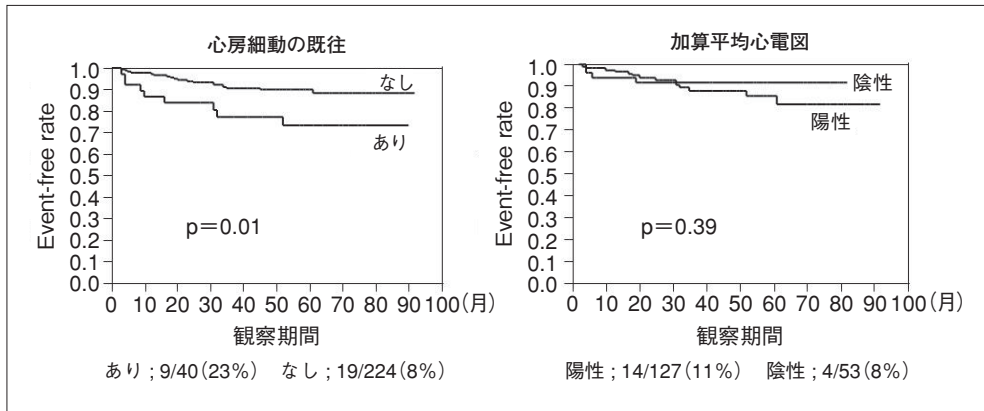


図4 心房細動の既往, 加算平均心電図の陽性率による心事故発生率の比較

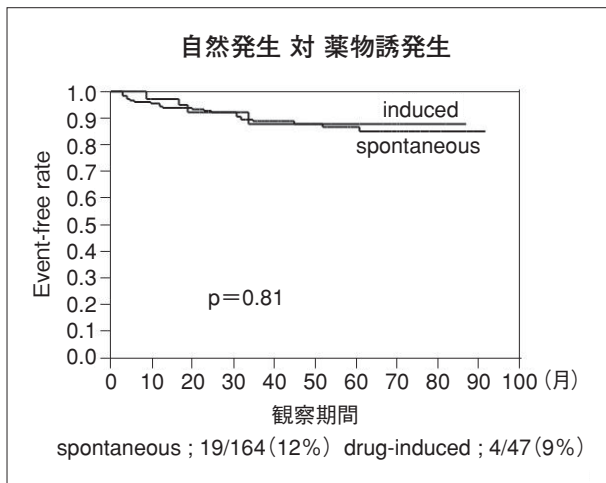


図5 ST上昇の形態による心事故発生率の比較

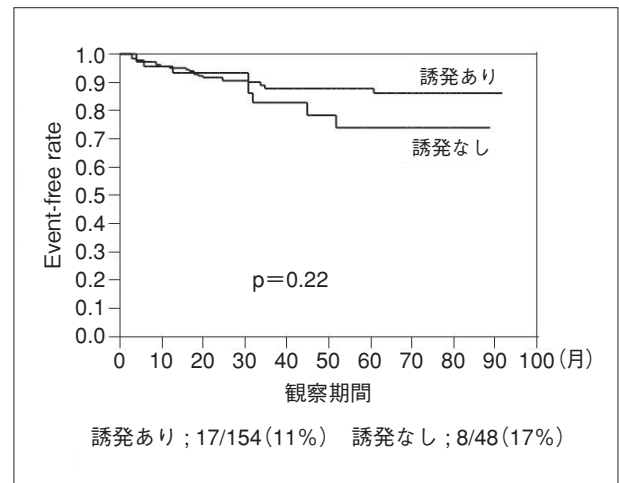


図6 電気生理学的検査における心室細動の誘発性による心事故発生率の比較

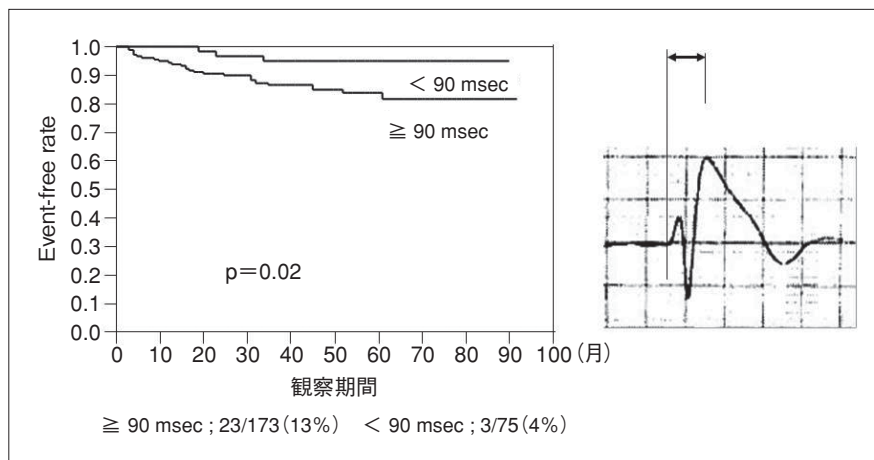


図7 V₂誘導におけるr-J間隔による心事故発生率の比較

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、我が国で集積された多数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が高かった。一方、無症候症例の心事故発生率はBrugadaらの報告³⁾に比べきわめて低く、平均48ヵ月の経過観察で心事故発生症例を認めず、従来の我が国からの報告^{4)~7), 9)}、Eckardtらの報告⁸⁾と同様に、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14%であり、Brugadaらの報告(75%)³⁾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。

心事故予測因子としては、Brugadaらは自然発生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¹⁰⁾、今回の検討でもこれらの項目は明らかな心事故予測因子とはならなかった。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), 10)}、EPSの方法やエンドポイントの違いが問題視されており、近年統一プロトコールによる検討が始まっている¹¹⁾。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の意義については我が国でも統一プロトコールによる検討が必要と考えられる。本研究会でも統一した前向き研究(J-IVFS EP Testing)が始まりその結果が期待される。一方、心電図学的特徴においてはV₂誘導でのr-J間隔90msec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、従来のわれわれやAtarashiら¹²⁾の報告と同様で、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。

今回の検討でも無症候症例の心事故発生症例が認められず、無症候症例の心事故予測因子の検討ができなかった。無症候症例の心事故予測因子を明らか

にするためには、今後さらに症例を積み重ね、長期間の経過観察を行う必要がある。

〔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: insight 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 L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005;

111 : 257~263

- 9) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M : Clinical Characteristics and Risk Stratification in Symptomatic and Asymptomatic Patients with Brugada Syndrome : Multi-center Study in Japan. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007 ; 18 : 1244~1251
- 10) 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

- 11) Priori SG, Napolitano C : Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing? Circulation, 2005 ; 112 : 285~291 ; discussion 279~292
- 12) Atarashi H, Ogawa S ; Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigator : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. Circ J, 2003 ; 67 : 8~10

本邦における無症候性Brugada症候群の薬物負荷試験とEPS適応に関するアンケート調査

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

横山泰廣*1 関口幸夫*2 高木雅彦*3 相原直彦*4
青沼和隆*2 平岡昌和*5

特発性心室細動研究会(J-IVFS)では、平成20年11月に無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験および電気生理学的検査(EPS)の適応についてアンケート調査を行い、48施設から回答を得た。アンケートでは以下の三つの臨床要因を設定した。(a)突然死またはBrugada症候群の家族歴、(b)加算平均心電図による心室遅延電位、(c)運動負荷直後のST上昇顕在化。これらをいずれも認めない場合は心電図変化を問わず、半数以上の施設がI群薬負荷試験、EPSを施行しないと判断していた。一方、(a)を有する場合は双方とも積極的に施行しており、濃厚な家族歴が無症候性Brugada症候群の検査方針に影響を与えていた。

I. はじめに

Brugada症候群に特徴的な心電図所見を示しながらも臨床症状を認めない症例(無症候性Brugada症候群)の短期予後は良好であることから^{1), 2)}、近年はそうした症例に対して積極的なNa⁺チャネル遮断薬(I群薬)負荷試験、電気生理学的検査(EPS)を控

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- I群薬負荷試験
- 電気生理学的検査

*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 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御学循環器内科

*3 大阪市立大学大学院医学科循環器病態内科学

*4 国立循環器病センター心臓血管内科

*5 厚生労働省労働保険審査会

える傾向にある。今回、特発性心室細動研究会(J-IVFS)では、本邦における無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験、EPS適応の現状についてアンケート調査を行った。

II. 方 法

平成20年11月に無症候性Brugada症候群に関するアンケートを全国140施設へ送付し、48施設(34%)より回答を得た。アンケートでは、無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験、EPS適応について質問した。適応の判断に影響を与える要因を対話的パーティショニングで検討した(JMP5.0.1J, SAS Institute Japan株式会社)。質問で設定した心電図所見には、それらが相当する欧州心臓病学会(ESC)のコンセンサスレポートによる心電図分類³⁾を付記した。

A survey of asymptomatic Brugada syndrome in Japan— Indication for drug test and EPS —

Yasuhiro Yokoyama, Yukio Sekiguchi, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma, Masayasu Hiraoka

Ⅲ. 結 果

A. 無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験の適応

質問1

下記の心電図所見A1～A3のいずれにI群薬負荷試験を検討するか？(ESC type 1は除く, 複数回答可)

A1: Saddle-back, ST上昇 \geq 2mm (type 2心電図): 65.3%

A2: Coved, ST上昇 $<$ 2mm, \geq 1mm (type分類なし): 38.8%

A3: Saddle-back, ST上昇 $<$ 2mm, \geq 1mm (type分類なし): 26.5%

Type 2心電図に相当するA1であっても選択率は60%台にとどまった. ST上昇 $<$ 2mmの心電図変化ではcoved, saddle-backを問わず選択率は40%以下であった.

質問2

上記の心電図所見を示す症例が, 以下に設定した臨床要因(a)～(c)をいくつ満たせばI群薬負荷試験を施行するか? また, ほかにどのような要因を参考としているか?

(a) 突然死またはBrugada症候群の家族歴

(b) 加算平均心電図による心室遅延電位(LP)

(c) 運動負荷直後のST上昇顕在化

回答結果を表1に示す. いずれの心電図所見でも(a)を認める場合は(b), (c)にかかわらず約80%が「施行する」と判断していた. 一方, (a)～(c)のいずれも認めない場合は50%以上が「施行しない」として「施行する」を上回っていた.

参考とするほかの要因として心房細動, 房室ブロック, 若年症例, 患者の希望, 心電図の日内変動・日差変動があげられていた.

無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験施行に影響を与える要因

心電図所見, 臨床要因(a)～(c)を説明変数として対話的パーティショニングで検討すると, (a)が最も影響を与えていた. (a)を認めない場合は(b)が,

表1 I群薬負荷試験を検討する心電図所見と臨床要因の関連

| (a) | (b) | (c) | I群薬負荷試験(%) | | |
|-----|-----|-----|------------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 32.7 | 57.1 | 10.2 |
| - | - | + | 42.9 | 32.7 | 24.4 |
| - | + | - | 59.2 | 24.5 | 16.3 |
| - | + | + | 61.2 | 24.5 | 14.3 |
| + | - | - | 87.8 | 8.2 | 4.0 |
| + | - | + | 87.8 | 10.2 | 2.0 |
| + | + | - | 87.8 | 8.2 | 4.0 |
| + | + | + | 85.7 | 12.4 | 1.9 |

| (a) | (b) | (c) | I群薬負荷試験(%) | | |
|-----|-----|-----|------------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 34.7 | 53.1 | 12.2 |
| - | - | + | 40.8 | 36.7 | 22.5 |
| - | + | - | 53.1 | 30.6 | 16.3 |
| - | + | + | 57.1 | 24.5 | 18.4 |
| + | - | - | 79.6 | 16.3 | 4.1 |
| + | - | + | 81.6 | 16.3 | 2.1 |
| + | + | - | 79.6 | 18.4 | 2.0 |
| + | + | + | 79.6 | 18.4 | 2.0 |

| (a) | (b) | (c) | I群薬負荷試験(%) | | |
|-----|-----|-----|------------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 24.5 | 61.2 | 14.3 |
| - | - | + | 34.7 | 40.8 | 24.5 |
| - | + | - | 51.0 | 30.6 | 18.4 |
| - | + | + | 53.1 | 26.5 | 20.4 |
| + | - | - | 81.6 | 14.3 | 4.1 |
| + | - | + | 81.6 | 16.3 | 2.1 |
| + | + | - | 83.7 | 14.3 | 2.0 |
| + | + | + | 79.6 | 18.4 | 2.0 |

(a): 突然死またはBrugada症候群の家族歴, (b): 加算平均心電図による心室遅延電位, (c): 動負荷直後のST上昇顕在化

(a), (b)とも認めない場合は(c)が影響を与えていた(図1).

B. 無症候性Brugada症候群に対するEPS適応

質問3

下記の心電図所見B1～B3のいずれをBrugada型心電図とするか?(自然発生または薬剤誘発性, 複数回答可)

B1: Coved, ST上昇 \geq 2mm (type 1心電図): 100%

B2: Saddle-back, ST上昇 \geq 2mm (type 2心電図): 62.5%

B3: Covedまたはsaddle-back, ST上昇 $<$ 2mm, \geq 1mm(ESC分類なし): 31.3%

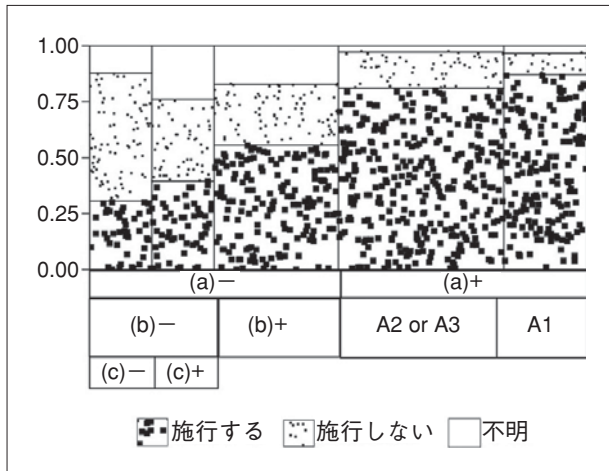


図1 無症候性Brugada症候群に対するI群薬負荷試験施行に影響を与える臨床要因

A1: saddle-backでST上昇 $\geq 2\text{mm}$ (type 1心電図), A2: coveredでST上昇 $< 2\text{mm}$, $\geq 1\text{mm}$ (type分類なし), A3: saddle-backでST上昇 $< 2\text{mm}$, $\geq 1\text{mm}$ (type分類なし), その他は表1参照

Type 1心電図に相当するB1は100%の選択率で, type 2心電図に相当するB2も60%以上の選択率であった。

質問4

上記のBrugada型心電図を示す症例が, 質問2で設定した臨床要因(a)~(c)をいくつ満たせばEPSを施行するか? また, ほかにどのような要因を参考としているか?

回答結果を表2に示す。いずれのBrugada型心電図でも(a)を認める場合は(b), (c)にかかわらず約60%以上が「施行する」と判断していた。一方, (a)~(c)のいずれも認めない場合は60%以上が「施行しない」として, 「施行する」を上回っていた。

参考とするほかの要因として心房細動, 房室ブロック, SCN5A変異, I群薬負荷試験によるT wave alternans出現, QRSにノッチを伴った右脚ブロック, 若年症例, 患者の希望, 心電図の日内変動・日差変動があげられていた。

表2 無症候性例にEPSを検討するBrugada型心電図と臨床要因の関連

B1. Covered, ST上昇 $\geq 2\text{mm}$ (type 1心電図)

| (a) | (b) | (c) | EPS (%) | | |
|-----|-----|-----|---------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 30.6 | 59.2 | 10.2 |
| - | - | + | 30.6 | 46.9 | 22.5 |
| - | + | - | 50.0 | 24.5 | 25.5 |
| - | + | + | 55.1 | 20.4 | 24.5 |
| + | - | - | 87.8 | 8.2 | 4.0 |
| + | - | + | 87.8 | 10.2 | 2.0 |
| + | + | - | 89.8 | 6.1 | 4.1 |
| + | + | + | 89.8 | 8.2 | 2.0 |

B2. Saddle-back, ST上昇 $\geq 2\text{mm}$ (type 2心電図)

| (a) | (b) | (c) | EPS (%) | | |
|-----|-----|-----|---------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 20.4 | 71.4 | 8.2 |
| - | - | + | 20.4 | 57.1 | 22.5 |
| - | + | - | 38.8 | 40.8 | 20.4 |
| - | + | + | 40.8 | 34.7 | 24.5 |
| + | - | - | 71.4 | 16.3 | 12.3 |
| + | - | + | 73.5 | 18.4 | 8.1 |
| + | + | - | 75.5 | 16.3 | 8.2 |
| + | + | + | 73.5 | 20.4 | 6.1 |

B3. Coveredまたはsaddle-back, ST上昇 $< 2\text{mm}$, $\geq 1\text{mm}$ (分類なし)

| (a) | (b) | (c) | EPS (%) | | |
|-----|-----|-----|---------|-------|------|
| | | | 施行する | 施行しない | 不明 |
| - | - | - | 12.2 | 79.6 | 8.2 |
| - | - | + | 16.3 | 65.3 | 18.4 |
| - | + | - | 30.6 | 53.1 | 16.3 |
| - | + | + | 32.7 | 49.0 | 18.3 |
| + | - | - | 59.2 | 30.6 | 10.2 |
| + | - | + | 63.3 | 32.7 | 4.0 |
| + | + | - | 65.3 | 28.6 | 6.1 |
| + | + | + | 65.3 | 28.6 | 6.1 |

EPS: 電気生理学的検査, その他は表1参照

無症候性Brugada症候群に対するEPS施行に影響を与える要因

Brugada型心電図, 臨床要因(a)~(c)を説明変数として対話的パーティショニングで検討すると, (a)が最も影響を与えていた。(a)を認めない場合は(b)が影響を与えていた(図2)。

IV. 考 察

I群薬負荷試験はtype 2, 3心電図, およびそれに類似する異常心電図が典型的なBrugada型心電図とされるtype 1心電図に変化するか否かを見るために施行される。質問1ではI群薬負荷試験を検討する心電図変化を尋ねたが, type 2心電図に相当する心電図変化であっても選択率は60%台と低く, 心電図変化のみでは積極的にI群薬負荷試験が検討さ

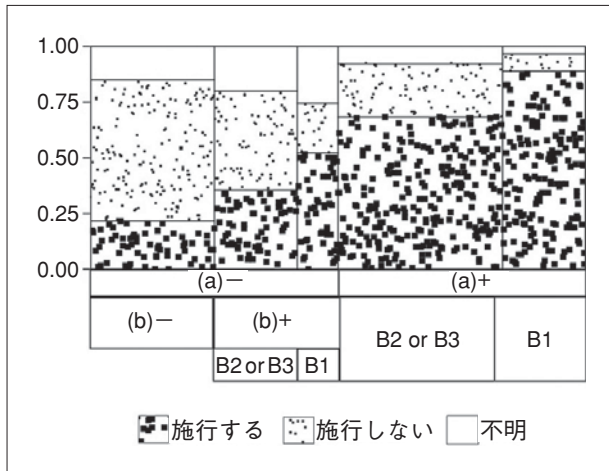


図2 無症候性Brugada症候群に対するEPS施行に影響を与える臨床要因

B1 : covered, ST上昇 ≥ 2 mm (type 1心電図), B2 : saddle-back, ST上昇 ≥ 2 mm (type 2心電図), B3 : coveredまたはsaddle-back, STE < 2 mm, ≥ 1 mm (type分類なし), その他は表1参照

れていないことが推察された。質問2の回答および解析から、無症候性Brugada症候群のI群薬負荷試験施行に最も影響を与えている臨床要因は濃厚な家族歴(a)であった。

EPSによる心室頻拍誘発はBrugada症候群のリスク評価のために施行されるが、その意義については議論が続いている^{4), 5)}。質問3ではEPS施行の前提となるBrugada型心電図について尋ねたが、type 1心電図のみをBrugada型心電図とするESCのコンセンサスレポート³⁾と異なり、type 2心電図に相当する心電図変化も60%以上の施設でBrugada型心電図とされていた。質問4の回答および解析から、無症候性Brugada症候群のEPS施行に最も影響を与えている臨床要因も濃厚な家族歴(a)で、(a)を認めない場合はtype 1心電図に相当する心電図変化B1の有無であった。

本研究のアンケート調査で設定した三つの臨床要因(a)~(c)を一つも認めない場合は、心電図変化を問わず半数以上の施設がI群薬負荷試験、EPSを施行しないと判断していたが、(a)を認める場合は双方とも積極的に施行しており、濃厚な家族歴が無症

候性Brugada症候群の検査方針に影響を与えていることが明らかとなった。本邦のBrugada症候群に対する植込み型除細動器のガイドライン⁶⁾では突然死の家族歴が重視されており、ESCのコンセンサスレポート³⁾もBrugada症候群診断の判断要因の一つに家族歴をあげているが、濃厚な家族歴がBrugada症候群の独立したリスクファクターであるか否かは見解が定まっていない。無症候性Brugada症候群のリスクファクターはまだ不確定なため、ほかの臨床要因も含めて引き続き検証していく必要がある。

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。

アンケートにご協力いただいた48施設：秋田成人病センター、秋田大学、旭川大学、社会保険中京病院、近森病院、獨協医科大学、姫路循環器センター、弘前大学、北海道大学、藤田保健衛生大学、福島大学、大阪府立医科大学、兵庫大学、岩手大学、順天堂大学練馬病院、亀田総合病院、神戸大学、高知大学、熊本大学、京都府立医科大学、杏林大学、京都桂病院、九州厚生病院、三重大学、横浜南共済病院、長崎大学、名古屋第二赤十字病院、名古屋大学、奈良県立大学、日本大学、太田西ノ内病院、大分大学、岡山大学、榊原病院、大阪府立大学、坂総合病院、札幌医科大学、聖マリアンナ医科大学、昭和大学、高木病院、東北大学、東京警察病院、鳥取大学、東海大学、富山大学、山田赤十字病院、山口大学、横須賀共済病院(順不同)

〔文 献〕

- 1) Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M ; Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators : Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome : multicenter study in Japan. J Cardiovasc Electrophysiol, 2007 ; 18 : 1244~1251
- 2) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt

- G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA : Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005 ; 111 : 257~263
- 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) Brugada P, Brugada R, Brugada J : Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *Circulation*, 2005 ; 112 : 279~285
- 5) Priori SG, Napolitano C : Management of patients with Brugada syndrome should not be based on programmed electrical stimulation. *Circulation*, 2005 ; 112 : 285~292
- 6) QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005 - 2006年度合同研究班報告). *Circ J*, 2007 ; 71(Suppl VI) : 1205~1253

Brugada型心電図症例における神経調節性失神とその特徴

簗 義仁* 景山倫也* 仲島宏輔* 上嶋 亨*
松久誠治* 北川善之* 松田隆子* 金子 昇*

【背景】Brugada症候群における右側胸部誘導のST変化や心室細動(VF)の出現には、迷走神経反射が関与していると考えられている。一方、神経調節性失神(NMS)は自律神経が関与する失神の一つであり、Head-up tilt(HUT)試験によって陽性となる。NMSを合併したBrugada症候群の報告例も散見される。【目的】Brugada型心電図を呈する症例にHUT試験を行い、NMSとの関連について検討した。【対象と方法】Na⁺チャンネル遮断薬の投与にかかわらず、12誘導心電図検査でtype 1 Brugada型心電図を示した24例(男性23例、女性1例、平均年齢44±9歳)を対象とした。無症候性が14例で、めまいや失神もしくはVFの既往を有する有症候群が10例であった。VFの既往もしくは突然死やBrugada症候群の家族歴を有する高リスク症例は4例であった。全例にHUT試験を行った。【結果】24例中8例(33%)においてHUT試験陽性であった。4例が混合型、2例が心抑制型、1例が血管抑制型であった。無症候性と有症候性の各々14例中3例(21%)と10例中5例(50%)でHUT試験陽性であった。また、高リスク症例の4例中2例(50%)でHUT試験陽性であった。【結語】Brugada型心電図症例の33%にNMSを合併した。めまいや失神といった症状の有無から治療方針を決定するにあたり、迷走神経反射の関与について慎重に検討すべきであるとする。

I. はじめに

Brugada症候群は、日差・日内変動を伴う右側胸部誘導のST上昇と夜間から早朝にかけての出現頻度が高い心室細動(VF)を特徴とする。その心電図変化とVFの出現には迷走神経反射が関与していると考えられている^{1),2),4),5)}。一方、神経調節性失神

Keywords

- Brugada型心電図
- 神経調節性失神(NMS)
- Head-up tilt(HUT)試験

* 獨協医科大学心血管・肺内科
(〒321-0298 栃木県下都賀郡壬生町北小林880)

Neurally mediated susceptibility in the individuals with type 1 Brugada ECG

Yoshihito Hata, Michiya Kageyama, Hirosuke Nakajima, Toru Kamijima, Seiji Matsuhisa, Yoshiyuki Kitagawa, Takako Matsuda, Noboru Kaneko

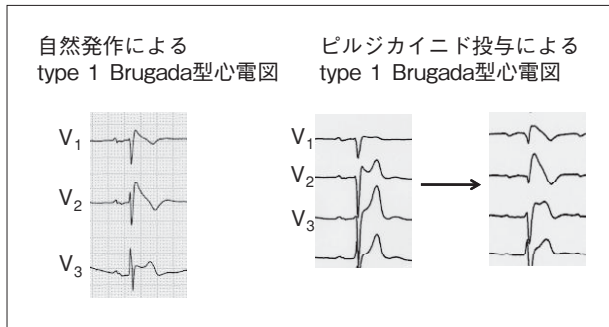


図1 Type 1 Brugada型心電図

(NMS)は自律神経が関与する失神の一つであり、Head-up tilt (HUT)試験によって陽性となる³⁾。自然発生またはI群抗不整脈薬の投与後に、12誘導心電図胸部誘導の通常肋間または1肋間上で記録された心電図でcoved型となったtype 1 Brugada型心電図を呈した症例においてHUT試験に対する反応とその特徴を検討した。

II. 対象と方法

器質的心疾患を有さず、自然発生またはI群抗不整脈薬(ピルジカイニド)投与後に、12誘導心電図胸部誘導の通常肋間または1肋間上で記録された心電図でcoved型となったtype 1 Brugada型心電図を呈した24例(男性23例, 女性1例, 平均年齢 44 ± 9 歳)を対象とした。薬物負荷試験はピルジカイニドの経静脈投与 $1\text{mg}/\text{kg}/10$ 分で行い、ピルジカイニド負荷投与後に経時的ST変化を観察し V_1 , V_2 誘導でJ点の 2mm 以上のST上昇が認められた場合を陽性と判定した。自然発生でtype 1 Brugada型心電図を示したのは8例であり、ピルジカイニド投与後にtype 1 Brugada型心電図を示したのは16例であった(図1)。HUT試験は、安静臥床5~10分後に傾斜角70度で30分間施行した。陰性の場合にはイソプロテレノール $1\mu\text{g}/\text{分}$ の持続点滴開始後、開始前より25%の心拍数増加を目標にしてイソプロテレノールを $3\mu\text{g}/\text{分}$ まで増加した。その後、傾斜角70度で15分間の検査を行った(図2)。HUT試験の判定は、悪心、嘔吐、眼前暗黒感、めまいなどの失神前駆症状

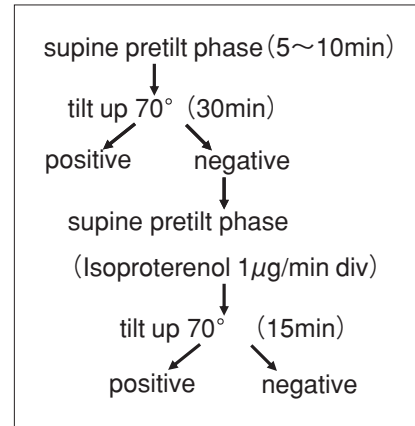


図2 Head-up tilt (HUT)試験のプロトコール

表1 Neurally-mediated syncope (NMS)の病型分類

| |
|---------------------------------------|
| Type 1 : 混合型 (mixed type) |
| Type 2 : 心抑制型 (cardioinhibitory type) |
| 2A |
| 2B |
| Type 3 : 血管抑制型 (vasodepressor type) |

や失神を伴う血圧低下と徐脈を認めた場合に陽性とし、Suttonらの定義に従い病型分類した(表1)。

III. 結 果

全24例中8例(33%)においてHUT試験陽性であった。この8例はすべてイソプロテレノール負荷併用下のHUT試験で陽性となった。4例が混合型(type 1)、2例が心抑制型(type 2A)、1例が血管抑制型(type 3)であった。無症候性と有症候性Brugada型心電図症例の各々14例中3例(21%)と10例中5例(50%)でHUT試験陽性であった。また、VFの既往、突然死やBrugada症候群の家族歴などを有する高リスク症例においては、4例中2例(50%)でHUT試験陽性であった(表2)。有症候性Brugada型心電図症例の群は、無症候性の群に対してHUT試験陽性率が高い傾向にあった。HUT試験時に心

表2 患者背景と結果

| No | Pt | symp/a symp | VT/VF | FH/SCD | FH/Bru | type of spontaneous ECG | after challenge with pilsicainide | SAECG | HUT | period | classification |
|----|-----|----------------|-------|--------|--------|-------------------------------|---|-------|-----|-------------------|----------------|
| 1 | 44M | symp | no | no | no | 2 | 1 | p | p | 12min without ISP | 1 |
| 2 | 35M | symp | no | yes | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 3 | 50M | symp | yes | no | no | 1 | 1 | p | p | 1min with ISP | 3 |
| 4 | 44M | symp | no | yes | no | 2 | 1 | n | p | 27min without ISP | 1 |
| 5 | 31M | symp | no | no | no | 3 | 1 | p | n | | |
| 6 | 37M | symp | no | no | no | 2 | 1 | p | p | 10min without ISP | 1 |
| 7 | 58M | symp | no | no | no | 2 | 1 | p | n | | |
| 8 | 39M | symp | no | no | no | 2 | 1 | p | p | 11min without ISP | 1 |
| 9 | 34M | symp | no | no | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 10 | 39M | symp | no | no | no | 3 | 1 | p | n | | |
| 11 | 49M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | p | 2min with ISP | 2A |
| 12 | 53M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 13 | 44M | asymp | no | no | yes | 2 | 1 | p | n | | |
| 14 | 54M | asymp | no | no | no | 3 | 1 | n | n | | |
| 15 | 45M | asymp | no | no | no | 3 | 1 | n | p | 12min without ISP | 2A |
| 16 | 25M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 17 | 40M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 18 | 48F | asymp | no | no | no | 2 | 1 | n | n | | |
| 19 | 55M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | n | | |
| 20 | 44M | asymp | no | no | no | 1 | 1 | p | p | 6min with ISP | 3 |
| 21 | 67M | asymp | no | no | no | 3 | 1 | p | n | | |
| 22 | 52M | asymp | no | no | no | 2 | 1 | p | n | | |
| 23 | 39M | asymp | no | no | no | 2 | 1 | p | n | | |
| 24 | 45M | asymp | no | no | no | 2 | 1 | n | n | | |

FH/SCD; family history of sudden cardiac death, FH/Bru; family history of Brugada syndrome, p; positive, n; negative

室頻拍(VT)/VFが誘発される, またはBrugada型心電図がcoved型に著明に変化するなどした症例はなかった。

IV. 考 察

この研究はtype 1 Brugada型心電図症例にどの程度の割合でNMSが誘発されるか, またそのNMSの病型にはどのような特徴があるかを調べるのが目的であった。NMSは外界からの様々な刺激やストレスに対して生体の自律神経が過剰に反応して, 血管抑制のための血圧低下や心抑制を原因とする過度の徐脈を引き起こす。また, Brugada型心電図症例で心電図の日差・日内変動を観察することができるが, これも自律神経興奮の変化が関与していると考えられている⁴⁾。迷走神経末端の伝達物質であるアセチルコリンは, I_{to}, I_K, I_{Ca}といったイオンチャネルに影響を与えることで心外膜細胞のnotchがさらに深くなりdomeが消失する。心内膜細胞ではこの

ような変化は起こらないため, 心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じ, J波およびこれに引き続くST部分が上昇するものと考えられる⁶⁾。交感神経終末の活動が低下すると, 相対的に迷走神経活動が活発となり同様の現象が起こる。これまでにNMSを合併したBrugada症候群の報告例も散見された。無症候性および有症候性type 1 Brugada型心電図症例24例にHUT試験を行い, 8例(33%)が陽性であった。内訳は無症候性と有症候性Brugada型心電図症例の各々14例中3例(21%)と10例中5例(50%)である。また, VFの既往, 突然死やBrugada症候群の家族歴などを有する高リスク症例においては4例中2例(50%)でHUT試験陽性であった。一般市民を対象にHUT試験を行った過去の研究では, 10~15%のHUT陽性率であると報告されている^{7)~10)}。このことから考えると, VFの既往, 突然死やBrugada症候群の家族歴などを有する高リスク症例や有症候性type 1 Brugada心電図症例では, 普

段から迷走神経緊張状態にあるうえに、刺激やストレスに対する過剰な迷走神経反応が惹起されやすいのではないかと考えられる。Makitaらは思春期にNMS発作を起こし、成人後にBrugada型心電図が顕性化して、遺伝子検査により新しいSCN5A遺伝子変異を呈した症例を報告している¹¹⁾。これはBrugada型心電図とNMSとの間に関連性があることを示唆しており、本研究の結果をも支持するものと考えられる。

V. 結 語

当院で経験したBrugada型心電図症例の33%にNMSを合併した。めまいや失神といった症状の有無からBrugada型心電図症例の治療方針を決定するにあたり、迷走神経反射の関与につき慎重に検討すべきであると考えられる。また、今後さらに症例数を増やして長期に経過観察することで、HUT試験陽性とVT/VFとの関係およびその予後予測因子としての評価を検討する必要があると考えられる。

〔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, Brugada P : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V₁ through V₃ : a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 1998 ; 97 : 457~460
- 3) Benditt DG : Neurally mediated syncopal syndromes. Pathophysiological concepts and clinical evaluation. *PACE*, 1997 ; 20 : 572~584
- 4) Kawanishi H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277~2285
- 5) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y : The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 330~334
- 6) 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
- 7) Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R : Head-up tilt : A useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet*, 1986 ; 1352~1355
- 8) Colman N, Nahm K, Ganzeboom KS, Shen WK, Reitsma J, Linzer M, Wieling W, Kaufmann H : Epidemiology of reflex syncope. *Clin Auton Res* 2004 ; 14 : 9~17
- 9) Alboni P, Brignole M, Uberti ECD : Is vasovagal syncope a disease? *Europace* 2007 ; 9 : 83~87
- 10) Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos G, Sideris A, Kardaras F : Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern. 2008 ; 31 : 418~421
- 11) Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H : Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm* 2007 ; 4 : 516~519

神経調節性失神を合併したBrugada症候群の特徴

五関善成* 小野晴捻* アブライテ・アブラ*
石山泰三* 山科 章*

失神を主訴に来院しBrugada症候群と診断され、かつHead-up tilt(HUT)試験陽性であった7症例を対象に、神経調節性失神(NMS)との関連を検討した。全例男性で、平均年齢は47±8歳であった。突然死などの家族歴はいずれにも認めなかった。失神の既往は3例に認め、残り4例は今回入院時が初発の失神であった。全例が右側胸部誘導でsaddle back型ST上昇を認め、ピルジカイニド負荷試験では、比較的少量(平均19.5±8mg)の投与にて全例coved型へ変化した。また、2例で日内変動によるcoved型への変化を認めた。HUTでは4例が血压低下型、3例が混合型を示し、4例がイソプロテレノール負荷を要した。電気生理学的検査を6例に施行し、全例で心室細動が誘発された。Brugada症候群と診断され、少量のピルジカイニド負荷にて心電図変化が陽性となる場合は、NMSを合併している可能性が高いと思われた。

I. はじめに

Brugada症候群は器質的心疾患を有さないが、12誘導心電図で右側胸部誘導における右脚ブロックパターンとST上昇を引き起こすことを特徴とし、心室細動(VF)による突然死の原因となる疾患である。Brugada症候群における不整脈や失神、心電図変化の出現には自律神経と関係した日内変動の存在が知

られている¹⁾。一方、神経調節性失神(NMS)は、異常な、または過剰な迷走神経反射を反映して起きる失神である。今回われわれはBrugada症候群にNMSを合併した7症例につき検討した。

II. 対象と方法

対象は失神を主訴に当院を受診し、Brugada症候群と診断された16症例のうち、Head-up tilt(HUT)試験陽性の7症例である。全例が男性で、平均年齢は47±8歳であった。循環器疾患の既往や突然死などの家族歴はいずれにも認めなかった。

Brugada症候群の診断は臨床症状に加え、12誘導心電図、ピルジカイニド負荷試験、電気生理学的検

Keywords

- Brugada症候群
- 神経調節性失神
- ピルジカイニド負荷試験

* 東京医科大学第2内科
(〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1)

The characteristics of Brugada syndrome patients with Neurally-mediated susceptibility
Yoshinari Goseki, Harunori Ono, Abulaiti Abula, Taizou Ishiyama, Akira Yamashina

表1 患者背景

| | 症例1 | 症例2 | 症例3 | 症例4 | 症例5 | 症例6 | 症例7 |
|----------|-------|-----|-------|------------|------------|------------|------|
| 年齢 | 23歳 | 65歳 | 65歳 | 36歳 | 27歳 | 57歳 | 54歳 |
| 性別 | 男性 | | | | | | |
| 家族歴 | 突然死なし | | | | | | |
| 失神の既往 | なし | なし | 20歳 | 20歳 29歳 | なし | なし | 53歳 |
| 今回の失神の状況 | 創部洗浄中 | 夕食中 | 自宅で早朝 | 夜間排尿後 | 夕食中 | 睡眠中 | 性交後 |
| 処置 | CPR | CPR | 自然回復 | 自然回復 | DC 300J | DC 300J | 自然回復 |

査(EPS)にて行った。ピルジカイニド負荷試験は0.1mg/kg/分で持続点滴し、1分ごとに心電図を記録した。HUTは10分間の安静仰臥位後、テーブル角度70度で30分間行い、所見を認めない場合はイソプロテレノール負荷(0.01~0.03 μ g/分)下でテーブル角度70度で20分間の追加試験を行った。失神が誘発されれば陽性とした。

Ⅲ. 結 果

来院の契機となった失神の状況を表1に示す。3例で失神の既往を認め、残り4例は今回が初めてであった。失神時の状況は、食事中が2例、その他は睡眠中、排尿後、性交後、創部洗浄中、自宅安静時と様々であった。NMSに特徴的な長時間の立位姿勢を伴う例は認めなかった。

各症例の検査結果を表2に示す。全例、胸部X線および血液検査では異常を認めなかった。また、全例、心臓超音波検査でも心機能異常や器質的心疾患の所見を認めなかった。12誘導心電図では、第4肋間または第3肋間の右側胸部誘導においてsaddle back型のST上昇を全例に認めた。症例6、7の2例で日内変動においてcoved型のST上昇も認めた。ピルジカイニド負荷試験は平均19.5 \pm 8mg(12~25mg)投与した時点で、全例において右側胸部誘導に2mm以上のST上昇とsaddle back型からcoved型への変化を認めたが、心室不整脈の出現は認めなかった。HUTでは全例にNMSが誘発され、混合型

表2 検査結果

| | 症例1 | 症例2 | 症例3 | 症例4 | 症例5 | 症例6 | 症例7 |
|-------------------------|---|-------------------------------------|---|--------|--|---|--|
| 心室遅延電位 | 陰性 | 陽性 [QRSd/ RMS ₄₀] | 陽性 [RMS ₄₀ / LAS ₄₀] | 陰性 | 陽性 [RMS ₄₀ / LAS ₄₀ / QRSd] | 陽性 [RMS ₄₀ / LAS ₄₀] | 陽性 [RMS ₄₀ / LAS ₄₀ / QRSd] |
| ピルジカイニド負荷試験 | 25mg | 25mg | 25mg | 13mg | 25mg | 12mg | 12mg |
| | saddle back type \rightarrow coved type ST 上昇 | | | | | | |
| 電気生理学的検査 | VF誘発 | 未施行 | VF誘発 | VF誘発 | VF誘発 | VF誘発 | VF誘発 |
| Upright tilt table test | Type 3 | Type 3 | Type 1 | Type 3 | Type 1 | Type 3 | Type 1 |

が3例、血管抑制型が4例で、4例(症例1~4)がイソプロテレノール負荷下での誘発であった。NMS誘発直後に記録した12誘導心電図では、右側胸部誘導でのST上昇の増強やcoved型への変化などは特に認めなかった。心室遅延電位(late potential)は5例が陽性であり、RMS₄₀陽性が共通していた。同意の得られた6例に対しEPSを施行し、全例右室心尖部からのプログラム期外刺激にて、イソプロテレノール負荷なしでVFが誘発された。患者と相談のうえ、VFが誘発された6例全例に植込み型除細動器(ICD)植込み術を施行した。

Ⅳ. 考 察

Brugada症候群とNMSはともに自律神経の変動と密接な関係があることが知られており、特に迷走神経活性亢進と関与が深い²⁾。NMSは様々な刺激から引き起こされる迷走神経の異常な、または過剰な反応による徐脈・心停止や、血管拡張の結果起こる失神と特徴づけられる²⁾。一方Brugada症候群では、日常生活における迷走神経活性の亢進に伴った自然変動程度のST上昇が報告されている³⁾。これはアセチルコリン負荷により、I_{to}、I_K、I_{Ca}といったイオン電流が影響を受けて、心外膜側細胞の活動電位のドーム形成が消失することが原因と考えられている⁴⁾。実際、不整脈が発生しやすい時間帯も副交感神経の緊張する夜間睡眠中や安静時である。副交感神経の緊張のみならず、同時に生じる徐脈がI_{to}を

活性化し、心外膜側細胞のnotchが深くなることで、ST上昇が顕著になると考えられている。

Brugada症候群とNMSとの合併はいくつか報告されている。Yokokawaら⁵⁾はtype 1心電図を示すBrugada症候群患者34人中12人(35%)で、同じくLetsasら⁶⁾は8人中3人(38%)でHUT陽性であったと報告している。Yokokawaらはさらに、HUT陽性群と陰性群との間で年齢や突然死の家族歴、EPSでのVFの誘発率などに差はなかったと報告している。今回のわれわれの検討では、16例のBrugada症候群患者のうち7例(44%)はHUT陽性であった。ほかの報告と比べややHUT陽性率が高い傾向にあったが、これは全例失神を主訴に来院し、Brugada症候群と診断された症例を対象としたことが一因と思われた。

Brugada症候群では有症候例の約20%に突然死の家族歴があり、1998年にはChenらによりBrugada症候群患者において心筋Na⁺チャネル α サブユニット遺伝子(SCN5A)の異常が報告されている⁷⁾。同定されたSCN5Aの変異遺伝子を用いた解析によれば、Na⁺チャネル機能異常には機能欠損、ゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常などが報告されているが、共通する機能異常はNa電流の減少である。一方、Makitaら⁸⁾はBrugada症候群とNMS合併例における新たなSCN5A遺伝子変異例を報告し、両疾患の合併以上の繋がりを示唆している。今回の検討では比較的低用量のピルジカイニド負荷にて、saddle back型からcoved型への変化を認めるといった特徴が認められたが、これが遺伝子レベルでの変異を反映しているかどうかは不明である。ただ少なくとも、低用量のピルジカイニド負荷試験にて陽性を認めるBrugada症候群においては、NMSの合併も念頭に置いたうえで精査を進めていくことが必要と思われた。

治療については、一般的にBrugada症候群には薬剤は無効であり、ICD植込みが最も確実な治療法とされている。一方、NMSには必要に応じていくつかの治療薬が選択される。NMSの失神予防に β 遮

断薬やジソピラミドなどの抗コリン作用をもつ薬剤が投与されることが多いが、これらの薬剤はBrugada症候群においては、逆に発作を誘発する可能性があるため注意を要する。大規模コホート研究では、HUTを用いてNMSと診断された群の観察期間中の死亡率はほぼ0%であったと報告されている⁹⁾。一方、type 1心電図のBrugada症候群で失神発作を伴う患者では、失神発作のない例に比べ約6倍心血管イベントが増加するため¹⁰⁾、ICD植込みが推奨されている。今回提示した症例の治療方針は、同意が得られた6例に対しては生命予後を優先してICD植込み術を行い、NMSに対しては無投薬下での生活指導および立位トレーニングで経過観察とした。平均2.5年の経過観察中、2例に失神を伴うVFが発生し、ICDの適切作動が確認されているが、退院後に失神を認めたのはこの2例のみであった。

今後も症例の集積により、Brugada症候群におけるNMS合併例の特徴を明らかとし、病態に応じた適切な治療法を確立していくことが重要と思われた。

[文 献]

- 1) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K: The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999; 20: 465~470
- 2) Kapoor WN: Syncope. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1856~1862
- 3) 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
- 4) Litovsky SH, Antzelevitch C: Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Cir Res*, 1990; 67: 615~627
- 5) Yokokawa M, Sato Y, Kitamura S, Tanaka K, Nagai T,

- Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with type 1 Brugada ECG. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : S58
- 6) Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F : Neurally Mediated Susceptibility in Individuals with Brugada-Type ECG Pattern. *PACE*, 2008 ; 31 : 418~421
- 7) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borgghefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293~296
- 8) Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H : Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 516~519
- 9) Kapoor WN, Smith MA, Miller NL : Upright tilt testing in evaluating syncope : A comprehensive literature review. *Am J Med*, 1994 ; 97 : 78~88
- 10) 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

神経調節性失神を合併するBrugada型心電図2症例の臨床的特徴とその予後

大和田真玄* 佐々木真吾* 伊藤太平* 佐々木憲一*
堀内大輔* 木村正臣* 奥村 謙*

Brugada症候群において失神の既往はその診断上重視されるが、神経調節性失神(NMS)をはじめとする非心原性失神との鑑別が重要である。症例1は42歳男性。突然死の家族歴はなく、2回の失神歴あり。安静時12誘導心電図でBrugada型変化(type 2)を認めたが、電気生理学的検査(EPS)での心室頻拍・心室細動(VT/VF)の誘発は認められなかった。Head-up tilt (HUT) 試験は陰性であったが、状況失神として生活指導のみを行ったうえで経過観察し、88ヵ月間再発なく経過している。症例2は51歳男性。突然死の家族歴あり、複数回の失神歴あり。安静時12誘導心電図ではBrugada型変化は不明瞭であったが、ピルジカイニド負荷試験は陽性。EPSでVT/VFの誘発は認めず。HUT試験は陽性であり、血管抑制型NMSとして β 遮断薬投与下に経過観察を行い、78ヵ月間再発なく経過している。いずれの症例も詳細な病歴聴取と失神の病態に応じた処置が有効であった。

I. はじめに

Brugada症候群は右側胸部誘導にて右脚ブロック様の心電図波形を示すことを特徴としており、致死性不整脈による突然死をきたす可能性のある心電図症候群として知られている¹⁾。Brugada症候群による心事故は概日性を有することから²⁾、自律神経系との関連性も指摘されている。一方、失神の最も多

い原因とされる神経調節性失神(NMS)も自律神経系が関与する病態である。両者が合併することも報告されているが、その鑑別診断は必ずしも容易ではない。Brugada症候群のハイリスク群では一次予防として植込み型除細動器(ICD)の植込みが推奨されるが、Brugada波形と失神の既往を有する症例では、しばしばICDの適応に迷う。

II. 症 例 1

42歳男性。心疾患の既往なし。突然死の家族歴なし。27歳時、夜間排尿後に立位で意識消失したが、すぐに回復した。30歳時、飲酒後の歩行時に意識を消失した。このときもすぐに意識回復したため、

Keywords

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

*弘前大学大学院医学研究科循環呼吸腎臓内科学
(〒036-8562 青森県弘前市在府町5)

Clinical characteristics and prognosis in 2 cases of Neurally-mediated syncope having Brugada-type ECG
Shingen Owada, Shingo Sasaki, Taihei Itoh, Kenichi Sasaki, Daisuke Horiuchi, Masaomi Kimura, Ken Okumura

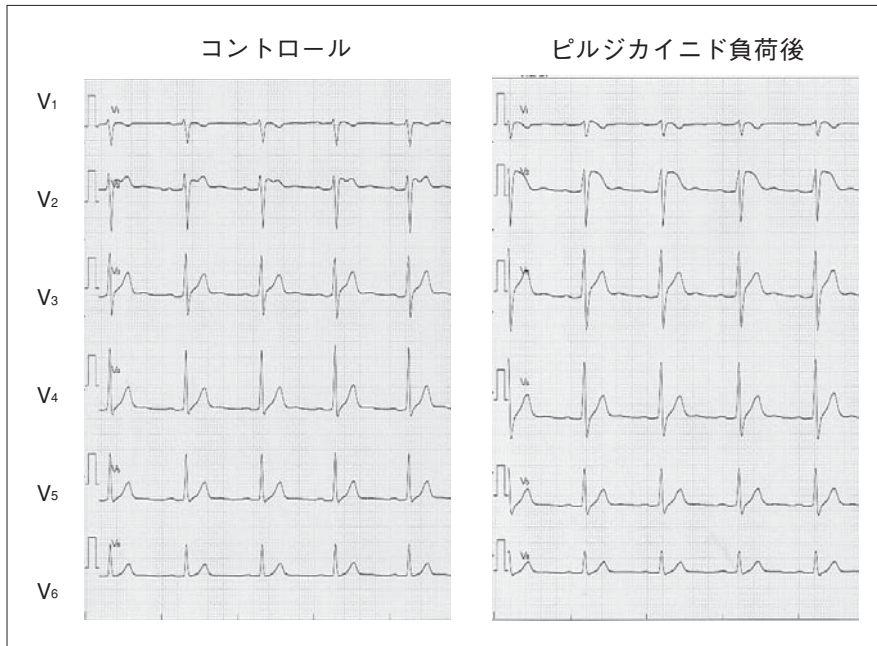


図1
症例1の安静時12誘導心電図
(前胸部誘導のみ)
左側はコントロールの心電図. 右側は
ピルジカイニド負荷後の心電図.

特に気にすることもなく経過を観察していた。平成13年7月、検診にて心電図異常を指摘されて当科を受診した。安静時12誘導心電図ではV₂誘導にてtype 2のBrugada型心電図変化を認めた(図1左)。心エコーでは特記すべき所見なく、器質的心疾患は否定的であった。ピルジカイニド負荷試験(1mg/kg/10分で投与)を施行したところ、V₂誘導はtype 1のBrugada型心電図に変化したため、陽性と判定した(図1右)。突然死の家族歴はなかったが、失神歴があること、心電図変化が明瞭であることを考慮して電気生理学的検査(EPS)を施行した。右室心尖部および右室流出路からの頻回刺激法と期外刺激法を行ったが、心室頻拍・心室細動(VT/VF)の誘発性は確認されなかった。Head-up tilt(HUT)試験は陰性であったが、状況失神と診断し生活指導のみで非投薬下に経過観察を行い、88ヵ月間再発なく経過している。

Ⅲ. 症 例 2

51歳男性。心疾患の既往はないが、突然死の家族歴あり(母と母方の従兄弟、詳細不明)。平成13年8月、日中の立位作業中に前駆症状なく眼前暗黒

感を自覚した後に意識消失した。同様に平成14年5月にも、日中の立位作業中に意識消失した。このときは一度覚醒後、上司と会話中に再度意識消失している。繰り返す失神の精査を目的に当科を受診し、入院となる。安静時12誘導心電図ではBrugada型変化は不明瞭であったが(図2左)、ピルジカイニド負荷試験にてtype 1のBrugada型心電図に変化したため陽性と判定した(図2右)。EPSによるVT/VFの誘発は認めず、HUT試験は陽性であり、その血圧低下のパターンから血管抑制型のNMSと診断した(図3)。β遮断薬投与下に経過観察を行い、78ヵ月間再発なく経過している。

Ⅳ. 考 察

Brugada症候群の診断基準が示すとおり³⁾、本症候群の診断に際して失神の有無は非常に重要な位置を占めている。日本循環器学会のガイドラインにおいても、無症候性Brugada症候群で失神歴および家族歴がありVT/VFが誘発される場合には、ICDの使用がclass IIaと勧告されている。一方、失神の最も多い原因は非心原性のNMSであるが、これらの疾患はその病態生理に自律神経系が関与していると

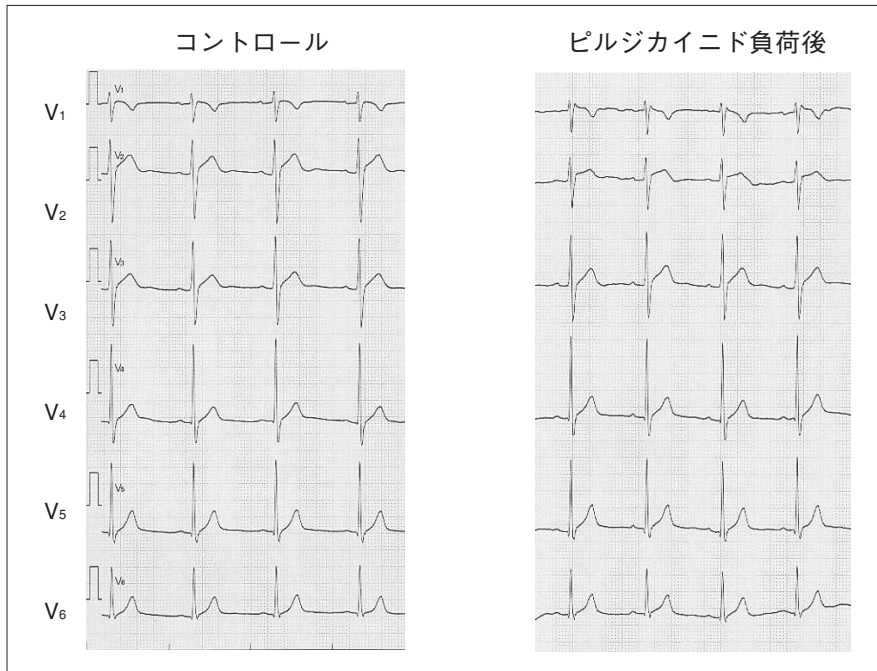


図2
症例2の安静時12誘導心電図
(前胸部誘導のみ)
左側はコントロールの心電図. 右側は
ピルジカイニド負荷後の心電図.

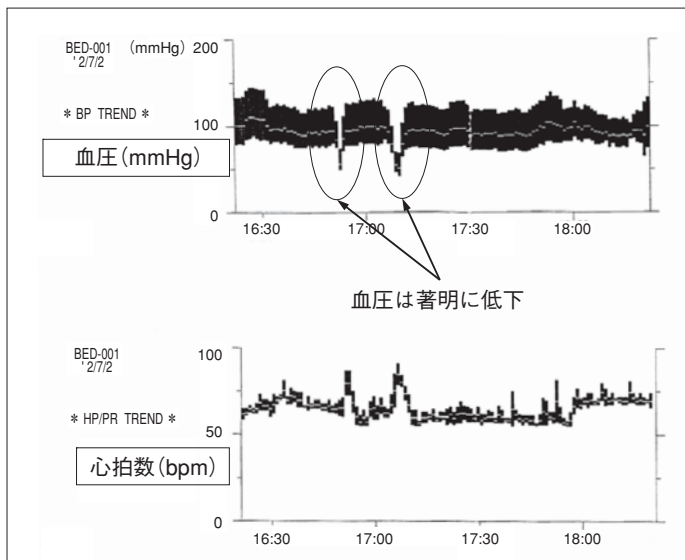


図3
症例2でのHUT試験の結果
上段は血圧のトレンド, 下段は心拍数のトレンドを示した.
心拍数の低下を伴わずに血圧低下を示しており, 血管抑
制型の神経調節性失神と診断した.

いう点で共通しており²⁾, 診断に迷うことが少なからずある.

Letsasらは, 無症候性Brugada症候群では正常例に比較してHUT試験の陽性率が有意に高いことを報告している⁴⁾. また, Patrunoらは失神歴を有しBrugada型心電図を呈する若年男性に対して行われたHUT試験は陽性であったものの, ICD植込みを行った後にVFによるICD適切作動が確認された症

例を報告している⁵⁾. これらの報告からも, Brugada症候群とNMSが合併している症例が少なからずあることがわかる.

今回, われわれが経験した2症例はいずれも失神の既往があり, Brugada型心電図波形を呈していた. 最終的にはEPSも行ったがVT/VFは誘発されず, 病歴およびHUT試験の結果と併せてNMSと診断した. いずれも長期間心事故なく経過している. この

表 失神の精査目的に当科を受診した症例の失神時の状況

| 時間 体位 | 日中 (7～19時) | 夜間 (19～7時) |
|----------|----------------------|---------------|
| 立位 | ○○○○○○○○○○ ○○○○○○ | ○○○ ■ |
| 座位 | ○○○○○○ ■■ | ○○○○ ■■■ |
| 臥位 | ■ | ○ ■■ |

○非心原性失神 (n=30), ■Brugada症候群 (n=9)

体位(立位, 座位, 臥位)および時間帯に分けて失神時の状況を分類した. 非心原性失神30例, Brugada症候群9例.

診断をするにあたり, われわれは失神時状況などの病歴に着目した. 表に当科で失神の精査を行った症例の失神時の状況(体位, 時間)を示した(39例; 非心原性失神30例, Brugada症候群9例). よく知られているように, 日中かつ立位での失神の状況はNMSのみであり, Brugada症候群は臥位か座位の夜間に多いことが示唆される. 症例1は夜間に発作が起こったが, 排尿後と飲酒後という状況であった. 症例2は日中に立位での労作時に発作が起こった例で, いずれもBrugada症候群の失神状況とは異なるものであった. これらの失神時の状況およびEPSの結果などから, 2症例ともにBrugada波形を呈するNMSと診断した. 長期の経過観察(6年以上)を行っているが心事故の発生はない.

V. 結 語

Brugada症候群およびNMSでは, いずれも自立神経の関与が指摘されており, 両者が合併することも報告されている. ICDの適応に迷う症例もあるが, 失神の有無だけでなく, 失神時の詳細な状況を確認して判断することが重要と考えられた.

[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) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K : The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999 ; 20 : 465～470
- 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) 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 : 418～21
- 5) Patrino N, Pontillo D, Anastasi R, Sunseri L, Giamundo L, Ruggeri G : Brugada syndrome and neurally mediated susceptibility. *Ital Heart J*, 2005 ; 6 : 761～764

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は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)。

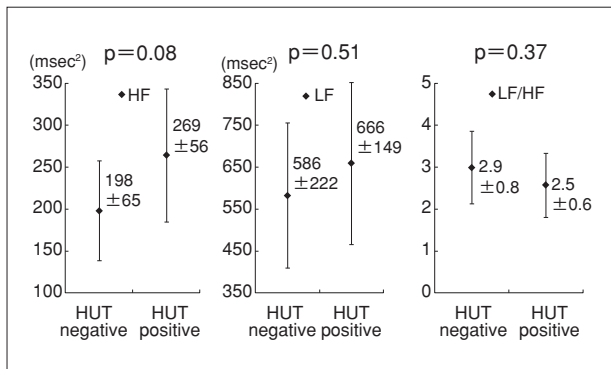


図1 心拍数変動解析での比較

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

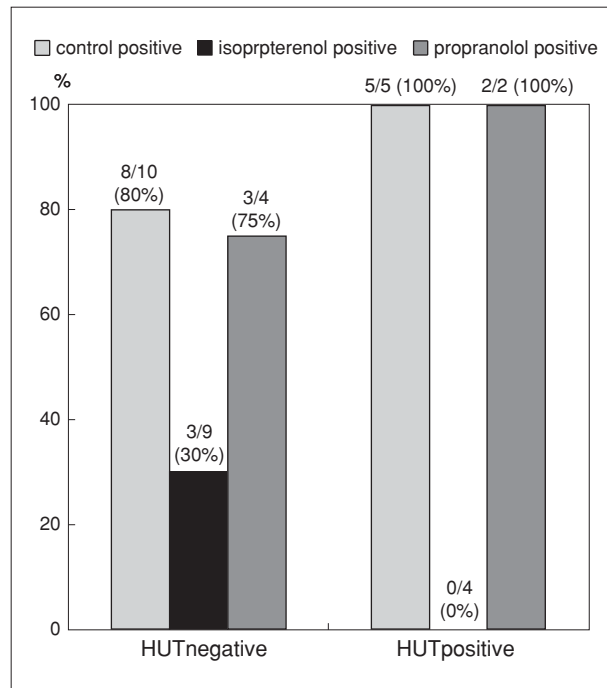


図2 心室頻拍誘発試験

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

Brugada 症候群における頸動脈洞マッサージの反応性の検討

村井典史*¹ 山分規義*¹ 島田博史*¹ 浅野充寿*¹
井原健介*¹ 鈴木秀俊*¹ 前田真吾*¹ 藤井洋之*¹
足利貴志*¹ 西崎光弘*¹ 櫻田春水*² 磯部光章*³
平岡昌和*⁴

【背景】Brugada 症候群の心電図変化には自律神経の関与が知られており、神経調節性失神(NMS)との合併例の報告が散見される。しかし、Brugada 症候群患者に行われた頸動脈洞マッサージ(CSM)に対する反応性についての報告はきわめて少ない。【目的】Brugada 症候群患者に行われたCSMに対する反応性について検討した。【対象と方法】自然発生またはNa⁺チャンネル遮断薬にてBrugada型心電図type1を示した21例(男性19例、平均年齢52±15歳)を対象とし、CSMによる反応性について検討した。【結果】21例中、1例に頸動脈洞症候群(max RR間隔5秒)、2例に頸動脈洞過敏症(max RR間隔各8秒)が認められた。さらに、3例中1例にはNMS、ほかの1例には左室流出路起源心室期外収縮の合併が認められた。なお、頸動脈洞過敏症の2例にはCSM後にST上昇の増強が認められた。【結語】Brugada 症候群患者のなかには、CSMによる迷走神経刺激に過敏な反応を示す例があり、ST-T波形にも影響を及ぼす可能性が考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 頸動脈洞マッサージ
- 頸動脈洞過敏症

- * 1 横浜南共済病院循環器内科
(〒236-0037 神奈川県横浜市金沢区六浦東1-21-1)
* 2 東京都立広尾病院循環器科
* 3 東京医科歯科大学循環制御学
* 4 東京医科歯科大学

I. はじめに

Brugada 症候群の心電図変化には自律神経の関与が知られており、神経調節性失神(NMS)との合併例の報告が散見される^{3)~5)}。しかし、頸動脈洞マッサージ(CSM)に対するBrugada 症候群の心電図の反応性についての報告はきわめて少ない。今回、われわれはBrugada 症候群患者に行われたCSMに対

Influence of carotid sinus massage on ECG in the patients with Brugada syndrome

Norifumi Murai, Yoshinori Yamawake, Hiroshi Shimada, Mitsutoshi Asano, Kensuke Ihara, Hidetoshi Suzuki, Singo Maeda, Hiroyuki Fujii, Takashi Ashikaga, Mitsuhiro Nishizaki, Harumizu Sakurada, Mitsuaki Isobe, Masayasu Hiraoka

表1 Brugada症候群にCSS, CSHが合併した3症例

| No. | Sex | Age | Diagnosis | Spontaneous type of Brugada Syndrome | CSM Max R-R interval | symptoms | Complication | Family history of SCD |
|-----|-----|-----|-----------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------|
| 1 | M | 49 | CSS | Type 2 | 5.0sec | Syncope (due to NMS), presyncope | NMS | none |
| 2 | M | 57 | CSH | Type 1 | 8.1sec | presyncope | NMS | none |
| 3 | M | 60 | CSH | Type 2 | 8.3sec | none | PVCs (LVOT) | none |

CSS : Carotid Sinus Syndrome, NMS : Neurally mediated syncope, CSH : Carotid Sinus Hypersensitivity, SCD : Sudden cardiac death
 21例中3例で3秒以上の著明なRR間隔の延長を認め、CSSおよびCSHの診断となった。49~60歳と比較的若年者であり、また3例中2例にNMSの合併を認めた。

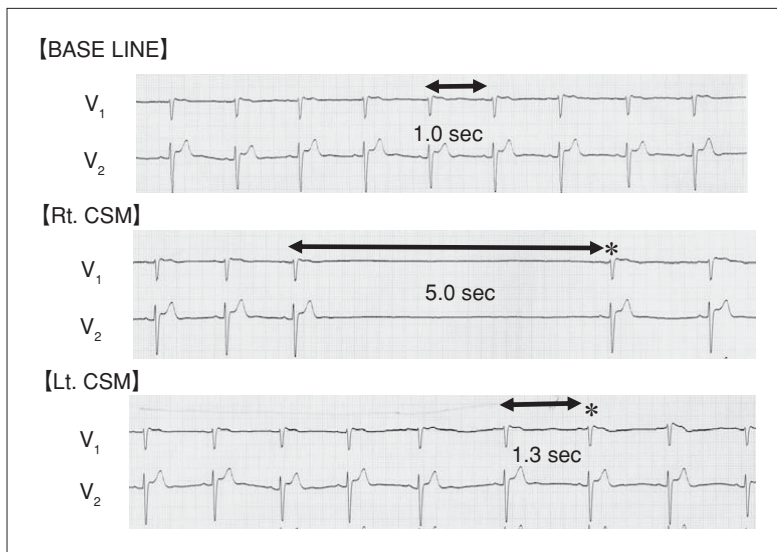


図1 症例1のCSS患者に対するCSM施行時の心電図
 右側CSM(Rt. CSM)にて最大5秒の心停止を認めた。一方、左側CSM(Lt. CSM)では1.3秒の延長にとどまった。

する反応性について検討した。

II. 対象と方法

当院において、自然発生またはNa⁺チャネル遮断薬によりBrugada型心電図type 1を呈した21例(男性19例, 平均年齢52.5 ± 15歳)が対象である。検査は仰臥位で行い、両側の頸動脈洞を3分間の間隔においてそれぞれ5秒間ずつ圧迫する方法によった。検査時にtype 1以外のBrugada型心電図波形を呈した例にはピルジカイニドを投与し(1mg/kg/分)、投与後30分でCSMを施行した。それぞれの心電図

において、CSM前とCSM施行時の最も延長したRR間隔(max RR間隔)後の第1拍目のST-T波形およびST上昇の程度を検討した。Max RR間隔の3秒以上の延長、またST上昇については0.10mV以上の上昇を有意と判定した。

III. 結果

心臓抑制型の頸動脈洞症候群(Carotid Sinus Syndrome ; CSS), 頸動脈洞過敏症(Carotid Sinus Hypersensitivity ; CSH)は21例中3例に認められた(表1)。3例とも49~60歳と比較的若年者であり、

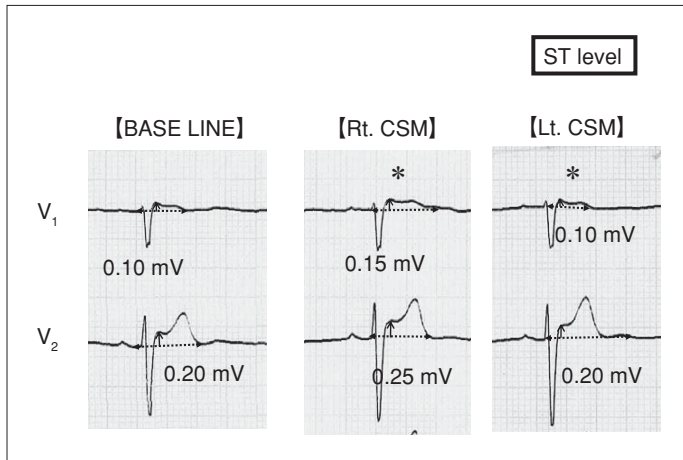


図2
症例1のCSS患者に対するCSM前後のV₁、V₂の波形
右側CSMではわずかにST上昇を認めたが、有意な変化を認めなかった。

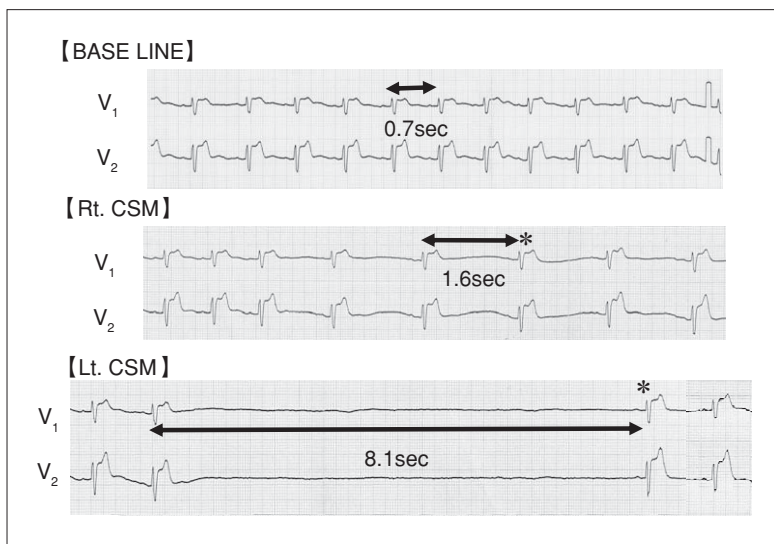


図3
症例2のCSH患者に対するCSM施行時の心電図
左側CSMでは8.1秒もの心停止を認めた。一方、右側CSMでは1.6秒の延長は軽微であった。

3例中2例に神経調節性失神 (Neurally mediated syncope ; NMS)の合併を認めた。また、それ以外の18例ではRR間隔の有意な延長を認めず、心電図波形に変化はみられなかった。

図1に症例1のCSS患者に対するCSM施行時の心電図を示す。右側CSMにて最大5秒の心停止を認めた。一方、左側CSMでは有意な延長は認めなかった。図2に症例1でのCSM前後のV₁、V₂の波形を提示した。右側CSMでは、RR間隔が最も延長した直後にわずかながらSTの上昇を認めたが、有意な変化ではなかった。

図3に症例2のCSH患者に対するCSM施行時の心電図を示す。左側CSMではRR間隔8.1秒の心停

止を認めた。一方、右側CSMでの延長は軽微であった。症例2ではNa⁺チャンネル遮断薬であるピルジカイニドを投与し、その後にCSMを施行した。薬剤負荷前と同様に左側CSMで有意なRR間隔の延長を認め、最大5.4秒であった(図4)。図5ではCSMによる波形の変化を提示したが、薬剤負荷前では特に延長を示した左側CSMにて強くSTの上昇を認めた。薬剤負荷後では右左どちらのCSMにおいても0.10mV以上のST上昇を認めた。しかし、いずれもsaddle back型であり、coved型への移行は観察できなかった。

図6, 7, 8は症例3のCSM施行時の心電図であるが、右側CSMではRR間隔 8.3秒の高度延長を認

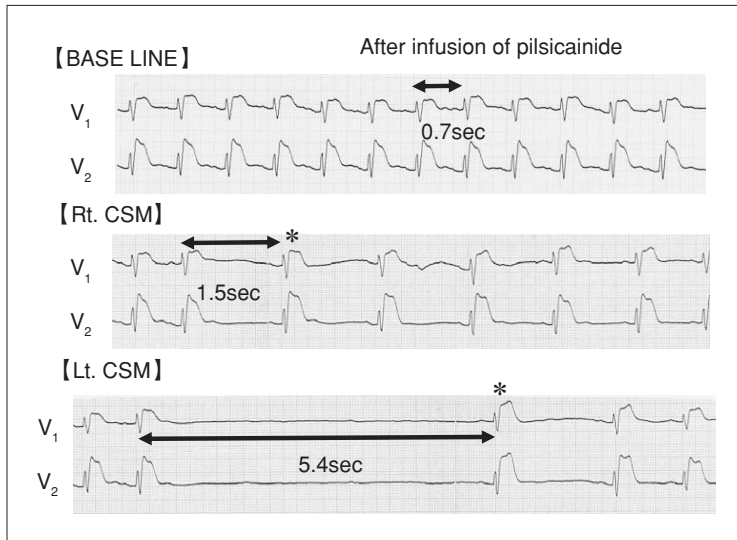


図4
症例2におけるピルジカイニド投与後の波形
Na⁺チャンネル遮断薬であるピルジカイニドを投与し、投与後30分にCSMを施行した。薬剤負荷前と同様に左側CSMで有意にRR間隔の延長を認め、最大5.4秒であった。

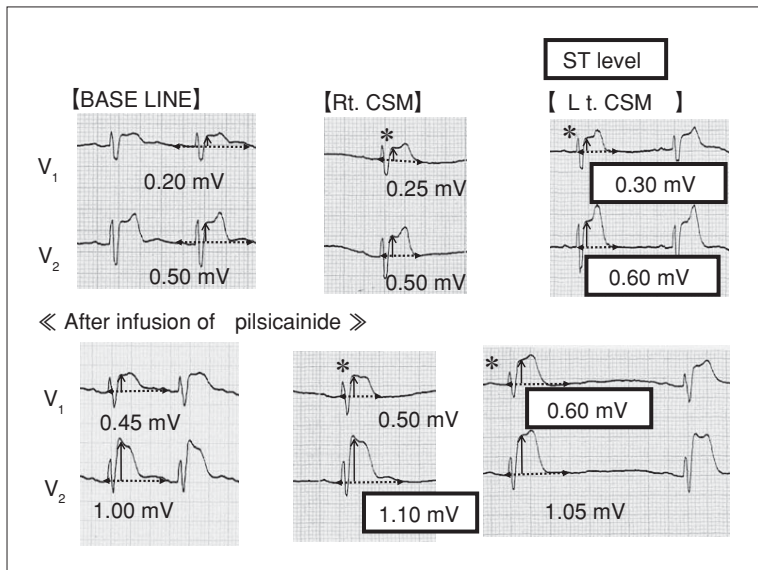


図5
症例2のCSM施行による波形の変化
薬剤負荷前では特に延長を示した左側CSMで強くSTの上昇を認めた。薬剤負荷後では右・左どちらのCSMにおいてもSTレベルの上昇を認めたが、coved型への移行は認められなかった。

め、また左側CSMではAVブロックを認めたが、RR間隔は2.0秒であった。ピルジカイニド負荷後も右側CSMでは著明な延長を認めた。ST波形を図8に示すが、右側CSMで有意なST上昇を認めたものの、左側CSMでは有意なST変化を認めなかった。また両側CSMでは、ともにcoved型への移行は認められなかった。

表2に今回検討したCSS、CSHの3症例におけるCSM前後のSTレベルの変化を示す。症例1はわずかなST変化を認めたが、STレベル0.1mV以上の変化は認めなかった。一方、症例2・3のST上昇は

RR間隔の延長を伴う側で、有意なST上昇を認める傾向にあった。また、すべての症例においてCSMによってsaddle back型からcoved型への移行は認められなかった。

IV. 考 察

現在のガイドラインでは、Brugada症候群における失神の既往は突然死のリスクとして考えられている¹⁾。一方で、失神は日常診療上よく遭遇する疾患であり、6.2/1,000人/年の頻度で発症し、失神のうち21.2%は血管迷走神経性によるとの報告もある²⁾。

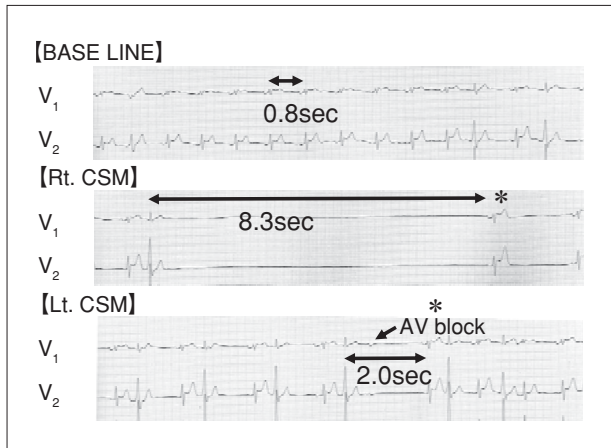


図6 症例3のCSH患者に対するCSM施行時の心電図

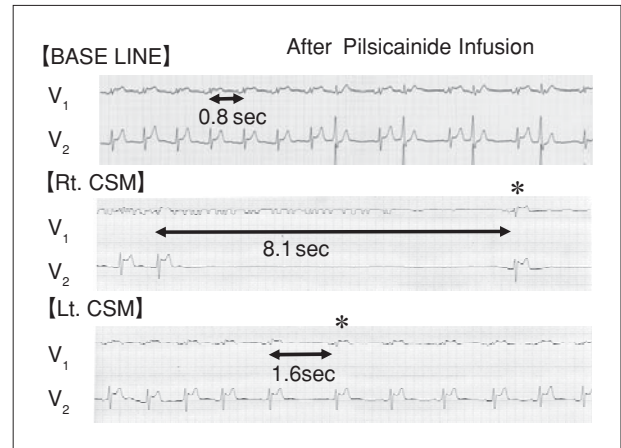


図7 症例3におけるピルジカイニド投与後の波形

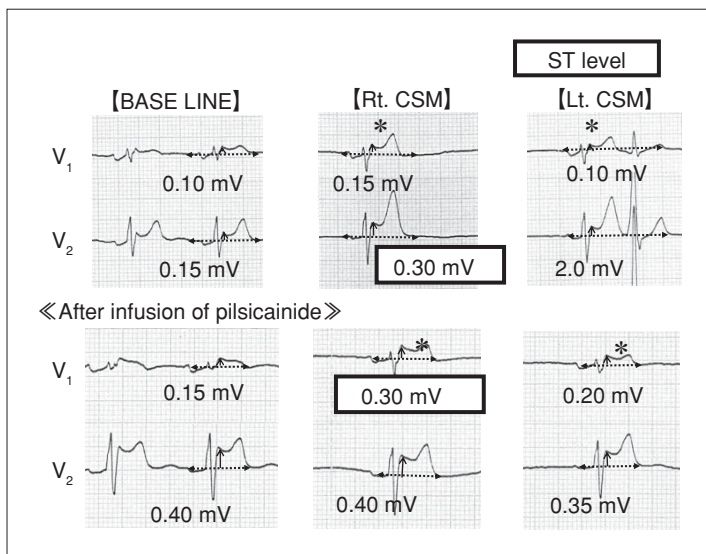


図8

症例3のCSH患者に対するCSM施行による波形の変化

右側CSMでは8.3秒の延長を認めたが、左側CSMではAVブロックを認めた。ピルジカイニド投与後も右側CSMでは著明な延長を認めた。ST波形においては、RR間隔の延長の弱い左側CSMでは有意なST変化を認めず、RR間隔の著明な延長を呈した右側CSMで有意なST上昇を認めた。

Brugada症候群はNMSの合併頻度が高いとの報告が散見され、Brugada症候群の37%にNMSを合併するという報告もある³⁾。Brugada症候群にNMSなどの失神が合併した場合、しばしばその治療方針に苦慮する^{4)~6)}。一方、一般集団においてCSS、CSHはNMSと比較してその頻度は低いものの、中高年者において、また男性に多いとの報告がある⁷⁾。原因不明の失神の17.6%はCSM陽性との報告もあり⁸⁾、失神の鑑別にはCSMが必須と考えられる。Brugada症候群におけるCSS、CSHの合併の頻度は明らかでなく、また合併例においてCSMによる刺激が心電図波形にどの程度の影響を及ぼすのかは不

明である。

今回の結果では、Brugada症候群において心抑制型を示すCSS、CSHを合併する症例は、21例中3例(14%)と多く存在していた。それらの症例において、RR間隔の顕著な延長を示すものは、最も延長したRR間隔から回復した1拍目で、特にST上昇を伴っていた。その現象の要因として、RR間隔が延長したときに強くST上昇が認められることから、vagal toneの増強による I_{CaL} の減弱に加え、 I_{to} 電流が不活性化状態から十分に回復するまでの時間を得られることも一因と考えられた^{9), 10)}。またRR間隔の延長やST上昇の変化の程度はピルジカイニド投与によ

表2 3症例におけるCSM前後のSTレベルの変化

| Case | | only CSM | CSM After pilsicainide infusion |
|------|---------|--|------------------------------------|
| | | max RR interval / max ΔST level | max RR interval / max ΔST level |
| 1 | Rt. CSM | 5.0sec / 0.05mV (V ₁ & V ₂) | |
| | Lt. CSM | 1.3sec / 0.0mV (V ₁ & V ₂) | |
| 2 | Rt. CSM | 1.6sec / 0.05mV (V ₁) | 1.5sec / 0.10mV (V ₂) |
| | Lt. CSM | 8.1sec / 0.10mV (V ₁ & V ₂) | 5.4sec / 0.15mV (V ₁) |
| 3 | Rt. CSM | 8.3sec / 0.15mV (V ₂) | 8.1sec / 0.15mV (V ₁) |
| | Lt. CSM | 2.0sec / 0.05mV (V ₂) | 1.6sec / 0.05mV (V ₁) |

り有意差を認めなかったが、負荷後にはCSMでRR間隔が延長した際にV₁誘導でSTが増高する傾向にあった。

また、CSMによる迷走神経刺激の影響を評価するために、今回はRR間隔の評価を行ったが、RR間隔の延長が認められない18症例では有意なST上昇や波形の変化を認めなかった。迷走神経刺激が十分に加わったと推測される今回の症例でもST上昇を認めるのみであり、波形においてはsaddle back型からcoved型へ移行はしなかった。以上のような特徴から、症例数は少ないもののBrugada心電図波形のcoved型への変化は迷走神経刺激以外の要因も関与している可能性が示唆された。

今回の評価ではCSS、CSHの合併はST波高に影響を与えると考えられたが、ST波形、特にcoved型への変化は観察できなかった。Brugada症候群には少なからずCSS、CSHの合併が存在する可能性があり、Brugada症候群における失神の鑑別にもCSMは有用と考えられた。

[文 献]

- 1) 日本循環器学会：QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J*, 2007 ; 71 (Suppl IV) : 1205~1253
- 2) Soteriades ES, Evans JC, Larson MG, Chen MH, Chen L, Benjamin EJ, Levy D : Incidence and prognosis of syncope. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 878~885
- 3) 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
- 4) 山分規義, 西崎光弘, 有田匡孝, 櫻田春水, 平岡昌和 : 心臓抑制型神経調節性失神を合併したBrugada症候群の1例. *臨床心臓電気生理*, 2002 ; 25 : 331~336
- 5) Patruno N, Pontillo D, Anastasi R, Sunseri L, Giamundo L, Ruggeri G : Brugada syndrome and neurally mediated susceptibility. *Ital Heart J*, 2005 ; 761~764
- 6) Samniah N, Iskos D, Sakaguchi S, Lurie KG, Bendit DG : Syncope in pharmacologically unmasked Brugada syndrome : indication for an implantable defibrillator or an unresolved dilemma? *Europace*, 2001 ; 3 : 159~163
- 7) Mathias CJ, Deguchi K, Schatz I : Observations on recurrent syncope and presyncope in 641 patients. *Lancet*, 2001 ; 357 : 348~353
- 8) Kumar NP, Thomas A, Mudd P, Morris RO, Masud T : The usefulness of carotid sinus massage in different patient groups. *Age and Ageing*, 2003 ; 32 : 666~669
- 9) 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
- 10) Antzelevitch C : The Brugada Syndrome : Ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268~272

迷走神経活動の亢進が関与したBrugada症候群の1例

箕浦慶乃* 三好史人* 小貫龍也* 河村光晴*
浅野 拓* 丹野 郁* 小林洋一*

症例は29歳、男性。主訴は意識消失。救急隊到着時の心電図で心室細動(VF)を認め、電気的除細動で洞調律に復帰した。1肋間上で記録された洞調律の心電図では、右側胸部誘導V₁、V₂でcoved型のST上昇が認められたため、Brugada症候群を疑い各種検査を施行した。右側胸部誘導波形のST変化は日内変動・日差変動を認め、加算平均心電図の遅延電位は陽性、ピルジカイニド負荷後の右側胸部誘導波形でもST上昇を認めた。心臓超音波検査などでは器質的心疾患はなく、冠動脈造影検査では有意狭窄を認めず、冠動脈へのアセチルコリン負荷試験陰性により冠攣縮性狭心症は否定された。電気生理学的検査では心室3連期外刺激でVFが誘発された。Head-up tilt(HUT)試験では失神は出現しなかったが、HUT後半では高周波成分(HF)の上昇に伴って右側胸部誘導のST上昇が認められた。インプロテレンール負荷、アルコール負荷後のHUT中にも同様の所見が認められた。迷走神経活動の亢進の関与が示唆されたBrugada症候群を経験した。

I. はじめに

Brugada症候群における右側胸部誘導のST変化は自律神経異常が関与していると指摘されており¹⁾、本症候群と神経調節性失神(NMS)合併例も報

告^{2), 3)}されている。

われわれはBrugada症候群例で、Head-up tilt(HUT)試験中の自律神経異常と右側胸部誘導のST変化の関与を検討したため報告する。

II. 症 例

29歳男性、生来健康。主訴は意識消失。家族歴、既往歴は特になし。2004年8月11日午後11時、同僚と飲酒中に突然意識消失。心肺停止状態となり救急搬送。モニターで心室細動(VF)を認め、電気的除細動(DC 200J)により心拍再開し当院搬送。搬送時、

Keywords

- Brugada症候群
- Head up tilt試験
- 迷走神経活動亢進
- 心拍変動解析

* 昭和大学内科学講座循環器部門
(〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8)

A case of Brugada syndrome involved in vagotonia

Yoshino Minoura, Fumito Miyoshi, Tatsuya Onuki, Mitsuharu Kawamura, Taku Asano, Kaoru Tanno, Youichi Kobayashi

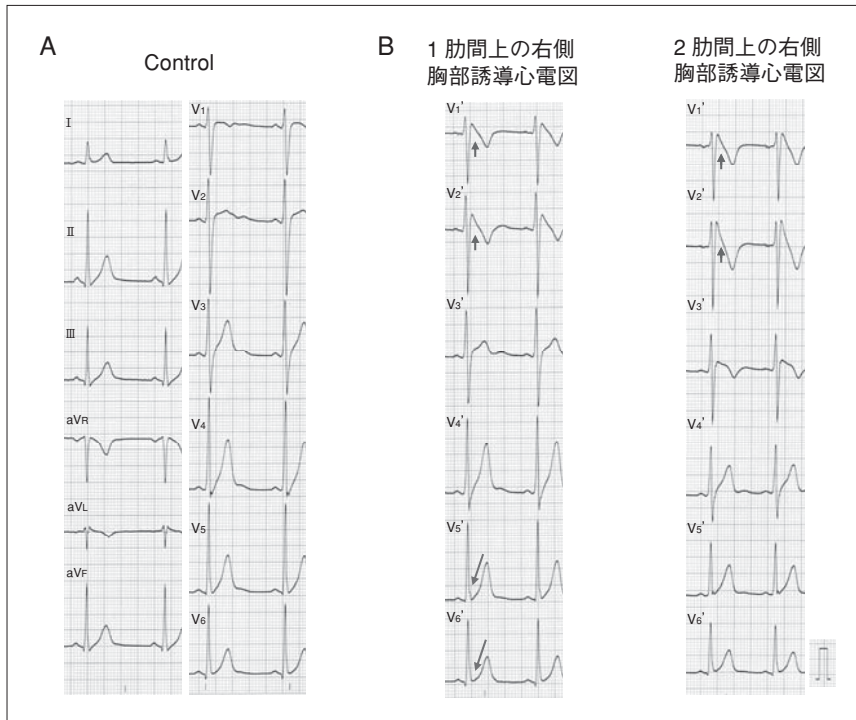


図1
1, 2肋間上の右側胸部誘導での
心電図記録

意識レベルはE1V1M2, 下顎呼吸, 救急隊によるDC施行後は心室期外収縮が頻発していたが, 搬送後は心室不整脈の再発なく, 洞調律を維持していた。

まず蘇生後脳症に対し, 低体温療法を施行し当科入院となった。次に, 全身状態改善後の心電図を記録した(図1)。図1Aは通常の12誘導心電図で, 図1Bは1肋間と2肋間上の右側胸部誘導心電図を示す。V₁, V₂誘導では2mm以上のJ点の上昇とcoved型ST上昇を認めていた。さらに経過中の心電図では日差変動を認めておりBrugada症候群を疑い精査をすすめた。

心臓超音波検査では心機能は良好であり, CTやMRI検査でも明らかな器質的心疾患は認めなかった。冠動脈造影では冠動脈に有意狭窄はなく, 心筋生検でも明らかな異常所見はなかった。冠動脈内アセチルコリン負荷試験も行ったが, 冠攣縮性狭心症は否定的であった。加算平均心電図ではlate potentialは陽性で, T-wave alternansは陰性であった。

電気生理学的検査(EPS)を施行し, エドロホニウ

ム, イソプロテレノール(ISP), ピルジカイニドを投与下に, それぞれ右室心尖部から3連心室期外刺激まで行い, VFの誘発を試みた。ピルジカイニド負荷でV₁, V₂のcoved型ST上昇を認め(図2), エドロホニウムとピルジカイニド負荷下のEPSでVFが誘発された。ISP負荷下では, VFは誘発不能であった。

本症例は, 経過中の心電図やピルジカイニド負荷試験での心電図においてtype 1 ST上昇を認めたとえ, VFが臨床的に捉えられていることからBrugada症候群と診断した。

続いて, 自律神経の影響を調べるためにHUTを施行した。HUT中は12誘導Holter心電計を装着した。HUT中の血行動態を図3に, 心拍変動解析と右側胸部誘導の心電図波形を図4に示す。HUT(30分間)では失神は認められなかったが, tilt後の心拍数, 血圧上昇は不良であった。また, tilt後に低周波成分(LF)/高周波成分(HF)の上昇は認めず, HFの上昇を認めた。各時点において, HFの上昇時に右側胸部誘導のST上昇を伴っていた。

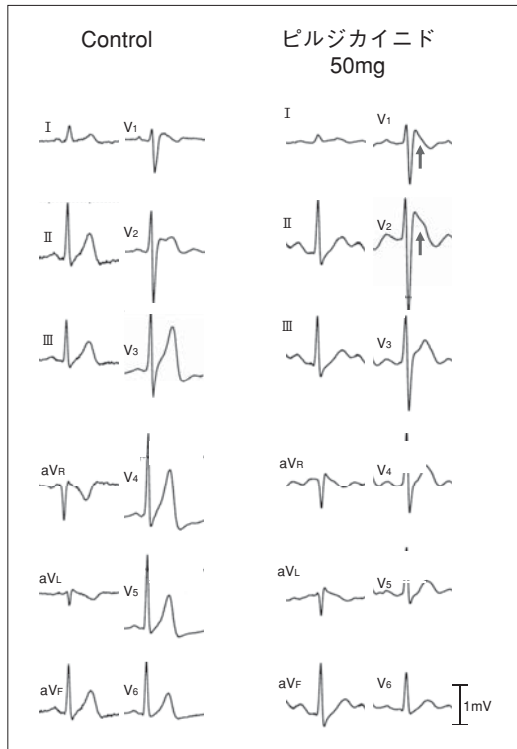


図2 ピルジカイド(50mg)投与前後での心電図変化

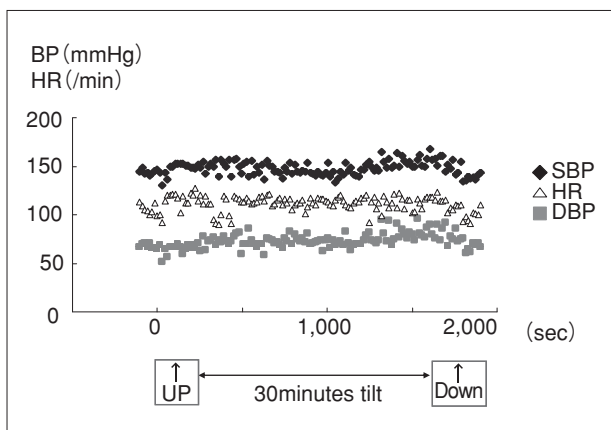


図3 HUT中の血行動態

Upから30分間のHUTを施行。

SBP；収縮期血圧，HR；心拍数，DBP；拡張期血圧

次に、ISP負荷下でのHUT(15分間)を施行した際の経過を図5に示す。仰位でのISP投与によってLF/HFは徐々に軽度上昇したが、tilt直後は明らかな上昇を認めず、その後LF/HFは上昇しなかった。tilt後半ではHFの上昇を認めた。

さらにアルコール負荷後にHUT(15分間)を続けて施行した。同様に、HUT経過中の心拍変動解析ではtilt直後に著明なHFの上昇、tilt後半でのHFの上昇を認めた。またHFの上昇時にST上昇を伴っていた。

Ⅲ. 考 察

Brugada症候群においては、心電図でのST変化に伴う自律神経異常の関与が報告されている。最近では、Brugada症候群のなかでもSCN5A遺伝子異常をもつ症例でNMSの合併が多いとの報告もある²⁾。NMSは複雑な圧受容器反射経路を連絡する自律神経が関与しており、それらのアンバランスが発症の一因となっている。NMS発症前には心拍数や血圧の上昇が認められること、エピネフリン上昇との間に関連があること⁴⁾、心拍変動スペクトル解析を用いた検討などからも明らかである⁵⁾。本症例ではHUTによりNMSは誘発されなかったが、HUT中の血行動態、心拍変動解析、右側胸部誘導でのST変化などより自律神経機能異常の関与が示された。

本症例では、通常みられるようなtilt直後の一過性の血圧下降とその後の回復といった反射性循環調節はほとんどみられなかった。また、通常はtilt後には交感神経を示すLF/HFは上昇し、副交感神経を示すHFは低下すると報告されているが⁵⁾、本症例ではtilt後のLF/HFの明らかな上昇はなく、tilt後半ではHFの持続的な上昇を認め迷走神経活動が亢進状態であったと考えられる。

ISP負荷下でのHUTではLF/HFは徐々に軽度上昇したが、tilt直後はやはり明らかな上昇はなく、その後LF/HFは徐々に低下した。これはISP投与により内因性の交感神経活性が低下した結果と考えられた。tilt後半では薬剤負荷前と同様にHFの上昇を認め、同時点での右側胸部誘導のST上昇を伴っていた。ISPは $\beta 1$ 刺激作用で心稼働率を上げ交感神経の活性化をもたらすが、 $\beta 2$ 刺激作用で血管抵抗を減少させ、それに伴い副交感神経活性の亢進をももたらすことがある。KikushimaらはNMS発症

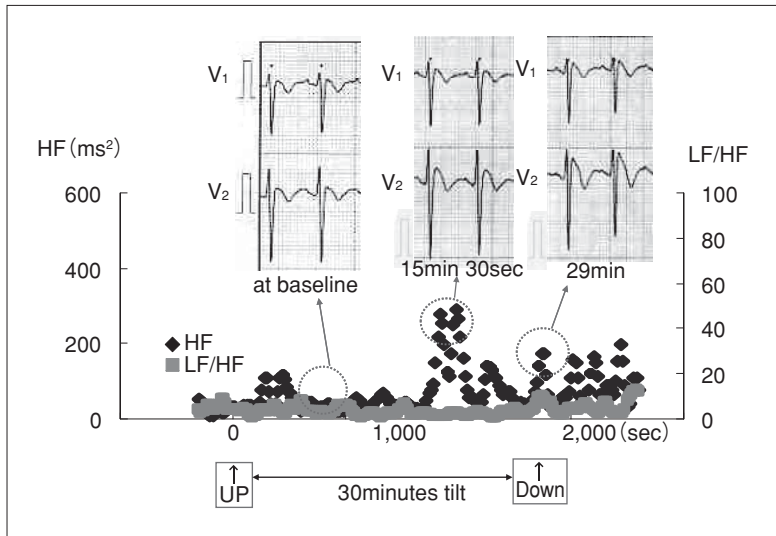


図4 HUT中の心拍変動解析と右側胸部誘導波形
HF：高周波成分，LF：低周波成分

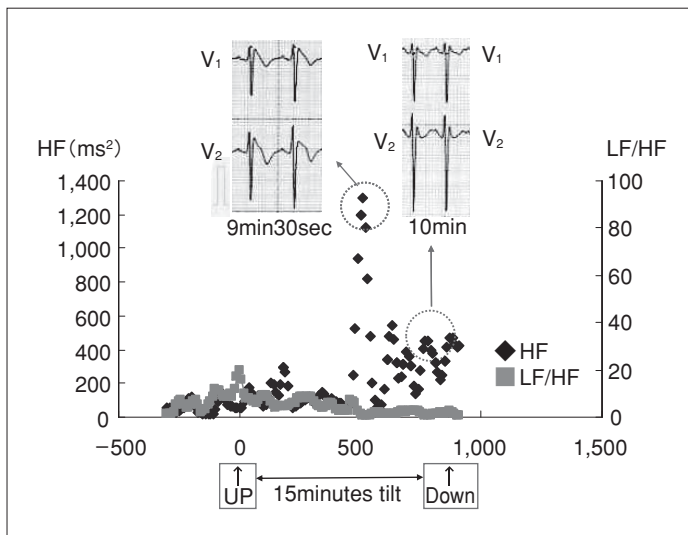


図5 イソプロテレノール投与後のHUT中の心拍変動解析と右側胸部誘導波形
HF：高周波成分，LF：低周波成分

前にエピネフリンサージが認められ，ISPはエピネフリンサージを助長すると報告しており，NMS発症に自律神経の亢進が関与していることを証明している．本症例では，HUT中のISP投与により交感神経活性化のみならず迷走神経活性化も生じたため，HFの上昇を抑制できなかったと考えられた．しかし，実際にはISPの作用が圧受容器反射経路とそれを連絡する自律神経にどのように，どの程度作用するかは個々で異なる．圧受容器反射経路には頸動脈洞や大動脈の圧受容器のほかにも，求心性迷走神経，延髄，遠心性迷走神経，脊髄，各交感神経臓器などの様々な因子が関与している．われわれは，自験例

でもNMS患者での薬剤に対する反応の違いを報告している⁶⁾が，本症例のような反応がBrugada症候群例で一般的に認められるかどうかは不明である．

また，その他NMS発症機序の一つに脳血流の低下が指摘されており⁷⁾，ISPは脳血流も低下させるとする報告もある⁸⁾．

日常診療において飲酒後の失神例は多い．飲酒後にNMSを発症する場合は，まず飲酒を控えることも治療の一つである．本症例は飲酒後の失神であり，アルコールがVF発症に関与した可能性は否定できない．アルコール負荷後のHUTではtilt直後の著明なHFの上昇とtilt後半でのHFの上昇を認め，右側

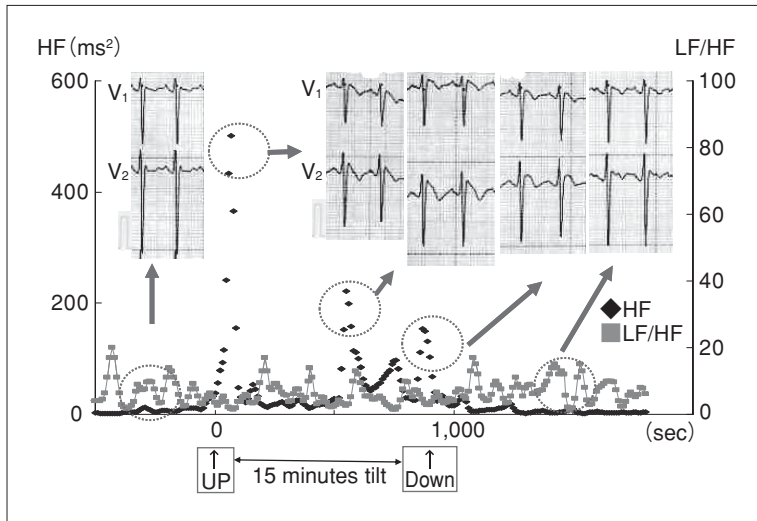


図6
アルコール投与後のHUT中の心拍変動解析
と右側胸部誘導波形
HF：高周波成分，LF：低周波成分

胸部誘導でもST上昇が観察された。アルコールは血管抵抗を減少させ、中枢性交感神経活性を上昇させると考えられている。本症例ではアルコールによる交感神経活性化が迷走神経活動の亢進を促した可能性が示唆された。

IV. 結 語

HUT中の迷走神経の亢進と右側胸部誘導のST変化の関連が示されたBrugada症候群例を経験した。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H : Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 516~519
- 3) Patrino 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) Kikushima S, Kobayashi Y, Nakagawa H, Katagiri T : Triggering mechanism for neurally mediated syncope induced by head-up tilt test : role of catecholamines and response to propranolol. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 350~357
- 5) Kouakam C, Lacroix D, Zghal N, Logier R, Klug D, Le Franc P, Jarwe M, Kacet S : Inadequate sympathovagal balance in response to orthostatism in patients with unexplained syncope and a positive head up tilt test. *Heart*, 1999 ; 82 : 312~318
- 6) Minoura Y, Onuki T, Itho H, Watanabe N, Asano T, Tanno K, Kobayashi Y : Hemodynamics changes after tilting and the efficacy of preventive drugs. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2008 ; 31 : 1130~1139
- 7) Grubb BP, Gerard G, Roush K, Temesy-Armos P, Montford P, Elliott L, Hahn H, Brewster P : Cerebral vasoconstriction during head-upright tilt-induced vasovagal syncope. A paradoxical and unexpected response. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1157~1164
- 8) Obara C, Kobayashi Y, Ueda H, Nakagawa H, Kikushima S, Baba T, Ozawa M, Katagiri T : Hypersensitivity of cerebral artery response to catecholamine in patients with neurally mediated syncope induced by isoproterenol. *Am J Cardiol*, 2000 ; 85 : 1376~1379

無症候性Brugada症候群における心室細動誘発性とNa⁺チャ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

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

Keywords

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

* 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)

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) < 20 μ V, ③LAS₄₀(under 40 μ V 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 \pm 0.12mV、non-VF群では0.01 \pm 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 \pm 8 | 46 \pm 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 \pm 16 | 173 \pm 12 | n.s. |
| QRS(msec) | 114 \pm 12 | 115 \pm 6 | n.s. |
| QTc(msec) | 411 \pm 11 | 399 \pm 23 | n.s. |
| DCT positive (%) | 6(100) | 1(20) | p < 0.01 |

Mean \pm SD

LP: 心室遅延電位, DCT: 薬物負荷試験

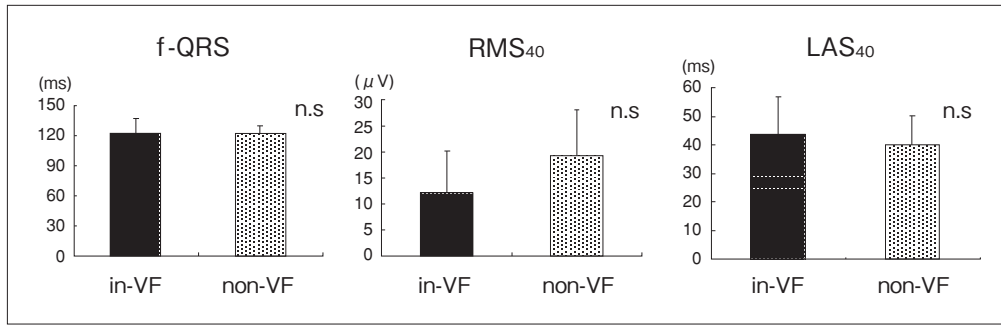


図1 電気生理学的検査における心室細動誘発群(in-VF)と非誘発群(non-VF)の心室遅延電位の比較
 f-QRS : total filtered QRS duration, RMS₄₀ : root mean square voltage at last 40msec, LAS₄₀ : under 40μV duration

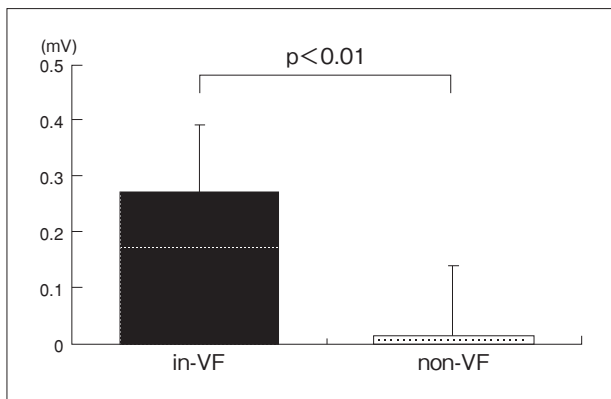


図2 薬物負荷試験前後のV₂におけるST上昇
 心室細動誘発群(in-VF)は非誘発群(non-VF)と比較し、有意に高くST上昇を認めた。

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

当院における無症候性Brugada症候群の予後およびEPSプロトコールに関する検討

水上 暁* 鈴木 誠* 末永祐哉* 岩塚良太*
外山堅太郎* 大山明子* 熊坂礼音* 飯田啓太*
新井淳司* 長堀 亘* 大野正和* 松村昭彦*
橋本裕二*

【方法】当院におけるBrugada症候群患者18例(男性17例, 女性1例, 平均年齢 51 ± 15 歳)を, 有症候群8例, 無症候群10例(突然死の家族歴3例)に分け, 電気生理学的検査(EPS)による心室細動(VF)の誘発率および平均観察期間31 ± 25ヵ月間における心事故発生率を比較したEPSのプロトコールについても検討を行った。【結果】心事故は有症候群の3例(38%)に認められたが, 無症候群では認められなかった。EPSによるVFの誘発は有症候群8例(100%), 無症候群5例(71%)に認められた。VF誘発例におけるEPS所見を検討したところ, $S3 \geq 200$ msecでの誘発は無症候群(家族歴なし)1/3例(33%), 無症候群(家族歴あり)2/2例(100%), 有症候群6/7例(86%)に, 右室心尖部からの刺激のみでの誘発は無症候群(家族歴なし)1/3例(33%), 無症候群(家族歴あり)1/2例(50%), 有症候群6/7例(86%)に認められた。【結論】無症候群に心事故は認められなかったが, EPSによるVFの誘発は無症候群でも71%に認められ, 予後予測因子とはいえないことが示唆された。VF誘発例においても症状や家族歴の有無により誘発の容易さが異なる可能性があり, EPSのプロトコールや陽性基準の調節, もしくは誘発様式の定量化などの検討を行うことで, 予後と関連する因子が得られる可能性も考えられた。

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 予後
- 電気生理学的検査
- プロトコール

* 亀田総合病院循環器内科
(〒296-8602 千葉県鴨川市東町929)

I. はじめに

失神や心肺停止の既往を有する有症候性Brugada症候群は心事故発生率が高く, 植込み型除細動器(ICD)の効果も確立されている。しかし無症候性Brugada症候群の心事故発生率は, Brugadaらの報

Prognosis of asymptomatic Brugada syndrome at our hospital and analysis of the EPS Protocol

Akira Mizukami, Makoto Suzuki, Yuya Matsue, Ryota Iwatsuka, Kentaro Toyama, Akiko Ohyama, Reon Kumasaka, Keita Handa, Junji Arai, Wataru Nagahori, Masakazu Ohno, Akihiko Matsumura, Yuji Hashimoto

表1 結果1

| | Symptomatic group (n=8) | Asymptomatic group (n=10) |
|--|----------------------------|------------------------------|
| Sudden cardiac deaths (including aborted) | 3/8(38%) | 0/10(0%) |
| EPS performed | 8/8(100%) | 7/10(70%) |
| VF induction | 8/8(100%) | 5/7(71%) |
| ICD implantation | 6/8(75%) | 2/10(20%) |

告¹⁾では8%(平均観察期間26±36ヵ月)とされたが、Eckardtらの報告²⁾では0.8%(平均観察期間40±50ヵ月)と低く、報告により差が認められる。これらが無症候例のリスク評価法や、ICDの適応に関して一定の見解が得られていない原因にもなっている。特にリスク評価法としての電気生理学的検査(EPS)における心室細動(VF)の誘発性は、Brugadaらにより¹⁾有用とされていたが、Eckardtらを始め、有用ではないとする報告も多く^{2)~4)}、コンセンサスは得られていない^{5), 6)}。

II. 対象と方法

われわれは当院においてtype 1のBrugada型心電図が記録された患者(薬物負荷試験によるtype 1の出現も含む)連続18例(男性17例, 女性1例, 平均年齢51±15歳)を対象に、有症候群8例, 無症候群10例に分け、両群のEPSによるVFの誘発率および平均観察期間31±25ヵ月間における心事故発生率を比較した。無症候群には突然死の家族歴を有する患者が3例含まれていた。EPSでは右室心尖部と右室流出路より、基本周期600msec, 400msecにおいて3連早期刺激(PVS)を施行し、S2は有効不応期まで、最短の連結期は180msecまでとした。30秒以上持続する、もしくは停止に除細動を要するVFが再現性をもって誘発された場合を陽性とした。

表2 結果2

| | Symptomatic group (n=7) | Asymptomatic group with family history (n=2) | Asymptomatic group without family history (n=3) |
|--|----------------------------|---|--|
| VF induction with S3, S4 ≥ 200msec | 6/7(86%) | 2/2(100%) | 1/3(33%) |
| VF induction with only RVA stimulation | 6/7(86%) | 1/2(50%) | 1/3(33%) |

III. 結 果

平均観察期間31±25ヵ月間において、心事故は有症候群の3/8例(38%)に認められたが、無症候群では認められなかった。EPSは有症候群8/8例(100%)、無症候群7/10例(70%)に施行され、VFは有症候群8/8例(100%)、無症候群5/7例(71%)に誘発された(表1)。両群のVF誘発例における誘発時の期外刺激法に関してもそれぞれ検討を行った。最短連結期≥200msecにおけるVFの誘発は、無症候群(家族歴なし)1/3例(33%)、無症候群(家族歴あり)2/2例(100%)、有症候群6/7例(86%)に認められた。また右室心尖部刺激のみでの誘発は、無症候群(家族歴なし)1/3例(33%)、無症候群(家族歴あり)1/2例(50%)、有症候群6/7例(86%)に認められ、患者背景による差が示唆された(表2)。

IV. 考 察

観察期間中、心事故は有症候群のみで認められ、無症候群では突然死の家族歴を有する患者3例を含めても認められなかった。無症候群の良好な予後が確認されたが、EPSによるVFの誘発は無症候群でも71%に認められ、危険予測因子とはなりえないと考えられた。Eckardtらの報告²⁾では、その後の心事故発生に関するEPSの低い陽性的中率(5.4%)と高い陰性的中率(95.7%)が示されており、特に無症候群では、VFが誘発されなかった38例全例に心

事故発生を認めなかった(平均観察期間40±50ヵ月)としている(無症候群の陽性的中率0%,陰性的中率100%)。本研究でもEPSのプロトコールや陽性基準が異なるものの,陽性的中率23.1%,陰性的中率100%と同様の傾向が示され,無症候群でVFが誘発されなかった2例は,少数ではあるが心事故発生を認めていない(無症候群の陽性的中率0%,陰性的中率100%)。よってEPSは,高リスク患者の抽出は困難であるが,低リスク患者の判定には有用と考えられる。以上より,無症候群でEPSによるVFの誘発がなければ,ICD植込みを行わずに経過をみる事が可能であり,VFが誘発される無症候群ではVFの誘発性のみではなく,多種のモダリティを用いて多角的にリスク評価を行い,ICD植込みの適応を決める必要があると考えられる。

当院のVF誘発例におけるEPS所見の検討では,症状や家族歴の有無などの患者背景が誘発の容易さに差をもたらす可能性が示唆された。Brugada症候群に対するEPSのプロトコールは報告により様々で^{1)~6)},本邦においても施設間で異なっている⁷⁾。そのため,これらがEPSの結果に影響を及ぼしている可能性が指摘されている。今後,EPSプロトコールや陽性基準の調節および統一化,もしくは誘発様式の定量化などの検討を行うことで,予後と関連する因子が得られる可能性もあり,さらなる検討を続ける必要性が考えられた。

[文 献]

- 1) 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
- 2) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005; 111: 257~263
- 3) 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
- 4) Gehi AK, Duong TD, Metz LD, Gomes JA, Mehta D: Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006; 17: 577~583
- 5) Imaki R, Niwano S, Fukaya H, Sasaki S, Yuge M, Hirasawa S, Sato D, Sasaki T, Moriguchi M, Izumi T: Predictive impact of the inducibility of ventricular fibrillation in patients with Brugada-type ECG. *Int Heart J*, 2006; 47: 229~236
- 6) Brugada P, Brugada R, Brugada J, Priori SG, Napolitano C: Should patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram undergo pharmacological and electrophysiological testing?. *Circulation*, 2005; 112: 279~292
- 7) 横山泰廣, 関口幸夫, 高木雅彦, 相原直彦, 青沼和隆, 平岡昌和: 本邦におけるBrugada症候群に対するEPS結果とICD適応の関連. *心電図*, 2008; 28(Suppl 4): 10~13

無症候性Brugada症候群におけるEPSの適応 — 岡山大学での適応の変遷 —

森田 宏* 草野研吾* 永瀬 聡* 西井伸洋*
多田 毅* 村上正人* 平松茂樹* 中村一文*
幡 芳樹* 大江 透* 伊藤 浩*

当院では1996年に無症候性Brugada型心電図を有する症例に最初の電気生理学的検査(EPS)を施行して以来、その適応については3期に分類される。第1期(2002年9月以前)ではBrugada型心電図を呈する例を適応とし、無症候例41例にEPSを施行した。心室細動(VF)誘発は14例(33%)で陽性、うち7例に植込み型除細動器(ICD)植込みを行った。この時期の所見として、ピルジカイニド負荷によりST上昇がみられなかった例ではVFが誘発されなかったことより、第2期(2002年9月～2007年6月)ではBrugada型心電図を呈しかつピルジカイニド負荷でST上昇が増強するものをEPS適応とした。無症候例68例にEPSを行い、25例(37%)にVFが誘発され、うち16例にICD植込みを施行した。第3期(2007年7月以降)では日本循環器学会ガイドライン改訂に伴いICD植込み基準が、失神、家族歴、EPSによるVF誘発のうち2項目以上陽性がclass IIaとされたことより、無症候例へのEPS適応は家族歴を有するものが中心となった。それ以外にも独自の基準として、強い遅延電位、ピルジカイニド負荷によるT波交代現象や不整脈誘発、心室期外収縮の頻発、ST上昇の著明な日内・日差変動、本人の希望などもEPSの施行を考慮する材料としている。現在までに無症候例13例にEPSを施行、うち7例でVFが誘発されたため、ICD植込みを2例に行った。

Keywords

- Brugada症候群
- 電気生理学的検査
- 心室細動

* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科
(〒700-8558 岡山県岡山市鹿田町2-5-1)

I. はじめに

Brugada症候群患者に対して多くの施設で電気生理学的検査(EPS)が行われ、その結果が予後予測、植込み型除細動器(ICD)の適応についての判断材料とされている¹⁾。すでに心室細動(VF)が確認されて

Electrophysiological test in asymptomatic patients with Brugada type ECG in Okayama University
Hiroshi Morita, Kengo Kusano, Satoshi Nagase, Nobuhiro Nishii, Takeshi Tada, Masato Murakami, Shigeki Hiramatsu,
Kazufumi Nakamura, Yoshiki Hata, Tohru Ohe, Hiroshi Ito

いる患者の場合、ICDはEPS施行の有無にかかわらず適応となるため、ほかの不整脈との合併の有無(心房細動、発作性上室頻拍、洞不全症候群、心室頻拍など)、他疾患との鑑別(不整脈原性右室心筋症など)、病態の解明などがEPSの主目的となる^{2),3)}。無症候性患者におけるEPSの意義としては、ICDの適応があるか否か、すなわち将来VFを発症する危険性が高いかどうかを評価するために行われている。日本循環器学会ガイドラインによると、Brugada症候群のICD適応について、VFが確認されていない例では、突然死の家族歴、失神の有無、EPSによるVF誘発のうち2項目以上を満たす場合をclass IIaとしている¹⁾。しかしながらリスク評価としてのEPSによるVFの誘発性については有用性が高いとする説、高くないとする説があり、いまだ決着はついていない^{4)~6)}。今回、約10年に渡る当科での経験を踏まえ、無症候性Brugada型心電図を有する症例におけるリスク評価としてのEPSの有用性を検討した。

II. 方 法

1996年より当科にてBrugada症候群ないしBrugada型心電図の精査目的に入院し、EPSを行った155名(女性3名)を対象とした。初診時症状はVF蘇生例13例(女性0例)、失神20例(女性1例:神経調節性失神は含まず)無症候例122例(女性2例)であった。全例で加算平均心電図(ART1200EPX)、ピルジカイニド負荷試験(1mg/Kgを10分で静注)を行った⁷⁾。プログラム刺激のプロトコールは、右室心尖部(RVA)、右室流出路(RVOT)、左室(LV)より連続刺激(≤ 260 bpm)、3連早期刺激(最短連結期 ≥ 180 msec、基本周期600、400 msec)を行い⁸⁾、VF誘発は停止に直流通電を要したものないし15秒以上持続するもの、非持続性多形性心室頻拍(NSPVT)は4連発以上のものを陽性とした。

EPSでのVF誘発率を、症状・VF自然発作の有無、ピルジカイニド負荷試験の結果、EPS施行時期、コンセンサスレポートの心電図タイプ別⁹⁾、突然死の家族歴の有無、プログラム刺激での誘発モードで検

討し、予後予測についての評価を行った。

また無症候例ではEPS施行時期についての検討も行った。当院における無症候性Brugada型心電図を有する例に対して施行されたEPSの適応は予後報告や自験例の蓄積に伴い、大きく3期に分けられる。それぞれの時期と、EPSの適応について以下に示す。
①第1期(2002年9月以前): Brugada型心電図を呈する例(すべての心電図タイプを含む、41例)、②第2期(2002年9月~2007年6月): Brugada型心電図を呈しかつピルジカイニド負荷でST上昇が増強する例(68例)、③第3期(2007年7月以降): 日本循環器学会ガイドラインに準拠し¹⁾、Brugada型心電図(spontaneous type 1)を呈し、突然死の家族歴を有する例ないし、心電図所見で異常が強いと考えられる例、またほかの不整脈に対するEPS施行例(13例)。

III. 結 果

1. 電気生理学的検査による心室細動の誘発率

EPSによるVFの誘発率は無症候例で39%、失神例で45%、VF蘇生例では47%であった。NSPVTの誘発率はそれぞれ13%、21%、15%であった。

EPS時期による無症候性患者のVF誘発率は第1期で34%、第2期で38%、第3期で54%と、近年のEPS症例ほど高率であった。NSPVTの誘発率はそれぞれ5%、21%、15%であった。無症候例に対するICD植込みは第1期で7例、第2期で16例、第3期で2例と、VF誘発にかかわらず、ICD植込みはやや減少傾向となった。

2. ピルジカイニド負荷と電気生理学的検査

第1期でピルジカイニド負荷陰性例(n=9)ではEPSでVF/NSPVTとも誘発されず、現在までに心事故もみられていない。このため、第2期以降はEPSの対象を原則としてピルジカイニド負荷でST上昇が著明となる症例(陽性例)としたが、他病院からの紹介、本人の希望などにより、現在までにピルジカイニド陰性16例でEPSを施行している(無症候性15例、失神1例)。16例中VFが誘発されなかったものは13例、NSPVT誘発は2例、VF誘発は1例

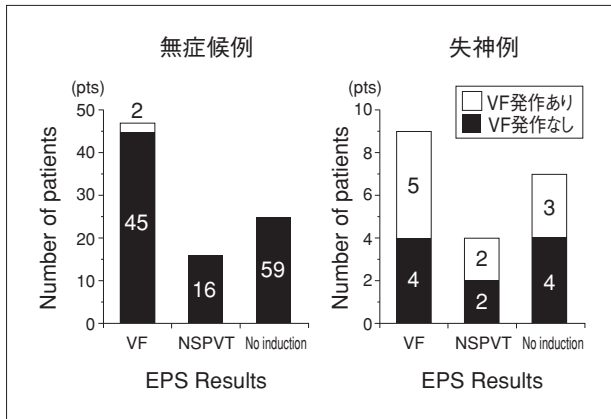


図1 電気生理学的検査の結果と心室細動発症，確認無症候例では2例に新規発症がみられ，いずれもEPSでVFが誘発されていた．VF非誘発例からの新規発症はみられなかった．失神を有する例ではVF誘発の有無にかかわらず，VFが確認されている．

であったが，ICD植込みは行わず現在まで心事故発生もみられていない．

3. 電気生理学的検査結果と心室細動の発症，確認

失神を主訴に入院し，VFがその時点で確認されていない患者に対し行われたEPSによりVFが誘発された9例中5例で，その後VF自然発作が確認された．NSPVT誘発例では4例中2例でVF自然発作が，EPSでVF，NSPVTとも誘発されなかった7例中3例にVF自然発作が確認された．失神例ではEPSの誘発の有無によるVF自然発作の予測は不可能と考えられた(図1)．

一方，無症候例ではEPSでVFが誘発された47例中2例(4%)にVF発症がみられたが，NSPVT誘発例，非誘発例では自然発作は出現していない(平均観察期間62 ± 40ヵ月)．新規発症例ではいずれもICD植込みを施行しており，適切作動が確認された．無症候例では新規発症例はEPSによるVF誘発例のみであったが，そのなかでも発症率は非常に低かった(図1，2)．

4. 無症候例の細分類

EPSによりVFが誘発された症例のみで新規発症しているものの，予後予測が非常に低率であるため，それに加えて，心電図タイプ，家族歴の有無，プロ

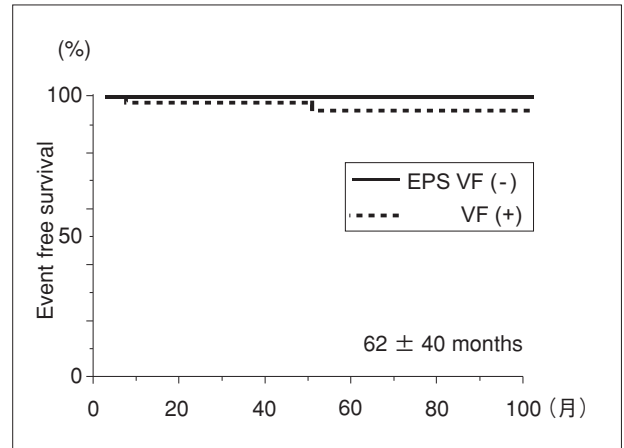


図2 無症候例の予後曲線

EPSで誘発されたものの2例に新規発症がみられた．

グラム刺激での誘発モード，誘発の連結期，遺伝子変異(SCN5A)を加えて細分類し，予後予測につきEPSが有用か否か検討した．

欧米でのBrugada型心電図の診断基準であるtype 1~3で無症候例(かつEPSでVF誘発例)における発症率を比較すると，診断意義があるとされるtype 1では36例中2例(6%)で新規発症がみられた．しかし，type 2心電図症例10例では新規発症がみられず，またEPSによるVF誘発例ではtype 3心電図例は含まれていなかった．

次いで，日本循環器学会ガイドラインでも重視されている家族歴の有無で無症候例を細分類すると，EPSでのVF誘発例で家族歴ありは27例，なしは19例で，それぞれに新規発症が1例ずつみられたに過ぎず，家族歴の有無は決定的な予後予測因子とはならなかった．Type 1心電図例のみに限ると，家族歴ありは19例，なしは17例で，新規発症はそれぞれが1例ずつという結果であった．

また無症候例50例でSCN5A変異を検討したところ，11例は陽性，39例は陰性で，新規発症例は2例ともSCN5A変異陰性例であった．

以上のように無症候性患者でのEPSのVF誘発例で新規発症がみられたものは，type 1心電図を有す

表1 無症候例と心室細動確認例との比較

| | | Documented VF | Asympt | Asympt (type 1) |
|-------------------|--------|---------------|---------|-----------------|
| Total number | | 25 | 107 | 76 ()内は新規発症 |
| ECG type | 1 | 23 | 76 | 76 (2) |
| | 2 | 2 | 30 | — |
| | 3 | 0 | 1 | — |
| FH | (-) | 16 | 70 | 39 (1) |
| | (+) | 9 | 37 | 37 (1) |
| EPS | VF | 14 | 47 | 36 (2) |
| | NSPVT | 4 | 16 | 10 |
| | no VF | 7 | 44 | 30 |
| Mode | Single | 6 | 4 | 4 (1) |
| | Double | 8 | 44 | 33 (1) |
| | Triple | 2 | 12 | 10 |
| | Burst | 2 | 0 | 0 |
| Coupling Interval | | 180-250 | 180-250 | 180-250 |
| | | 209±24 | 195±16 | 197±16* |

* Documental VF Asympt (type 1) p<0.05

る例のみであったが、やはり発症率は低かった。

5. 無症候例と心室細動確認例との比較

EPS結果のみでは無症候例からの新規発症予測が低率であるため、心電図タイプ、家族歴、EPSによる誘発性、プログラム刺激でのVFの誘発モード、連結期を無症候例とVF確認例で比較した(表1)。最終的にVFが確認された患者は25例で、心電図タイプはtype 1が圧倒的に多いものの、type 2も少数みられた。家族歴は陰性が多く、EPSで心室不整脈が比較的高率に誘発され(VF 56%, NSPVT 16%), ほとんどが2連刺激(Double paired)の連結期の比較的長いプログラム刺激で誘発されていた。無症候例と比較すると、VFの連結期が無症候例で有為に短かったものの、ほかの指標では明らかな差は認めなかった。

IV. 考 察

今回の結果ではBrugada型心電図を有する無症候性患者から新規発症したものはEPSによりVFが誘発されていたが、発症例が非常に少なく、的確に予後を予測する検査とはいい難いと考えられる。これに現在まで報告されている予後予測因子(type 1心電図)⁶⁾や日本循環器学会ガイドラインでのICD植

表2 岡山大学での無症候性患者に対する電気生理学的検査の適応基準

Patients with spontaneous type 1 ECG and more than one of following observations ;

- ① family history of sudden death (JCS guideline 2007)
- ② abnormal late potential (RMS₄₀ < 10 μV)
- ③ T wave alternans and / or ventricular arrhythmia induced by pilsicainide test
- ④ spontaneous significant ST-T variation
- ⑤ frequent spontaneous ventricular arrhythmias
- ⑥ fragmented QRS

込みの根拠の一つとなる家族歴を加えても¹⁾、発症率の予測はわずか2%改善するのみであった。またVFが確認されている症例でも、type 2心電図を示すもの、家族歴を認めないもの、EPSでVFが誘発されないものがあり、EPSの有用性が必ずしも高いとはいえないと考えられた。これはBrugadaらによる無症候性患者の予後予測にEPSが有用とする報告に反し⁴⁾、WildeやPrioriらによるEPSの有用性が低いとする報告^{6), 7)}に一致する。さらに今回は家族歴、心電図タイプ、VF誘発モードなどを加え検討したが、EPSの有用性を高めるには至らなかった。無症候例からの発症頻度は低いため、近年では無症候例に対するICD植込みは症例の医学的、社会的状況も考慮し、慎重に決定するようになり、EPSでVFが誘発された場合でも、無症候例のICD植込み適応は減少しつつある。しかしながら、新規発症例は誘発されたもののみで、非誘発例からの発症はみられなかったことから、EPSの意義は失われたものではないと思われる。今回の検討より、EPSのリスク評価は、①type 1心電図のもので誘発された例、②VFが誘発された例(NSPVTは除外)、③2連早期刺激までの誘発例、④比較的長い連結期(200msec程度)でのVF誘発のもので、ある程度リスクが高いと考えられる。しかし、これらの指標を有さないVF確認例も少数存在することになる。一方、無症候例に関しては発症率が非常に低いため、的確な予後予測には長期的な観察、ほかの指標との組み合わせが必要になるとと思われる。

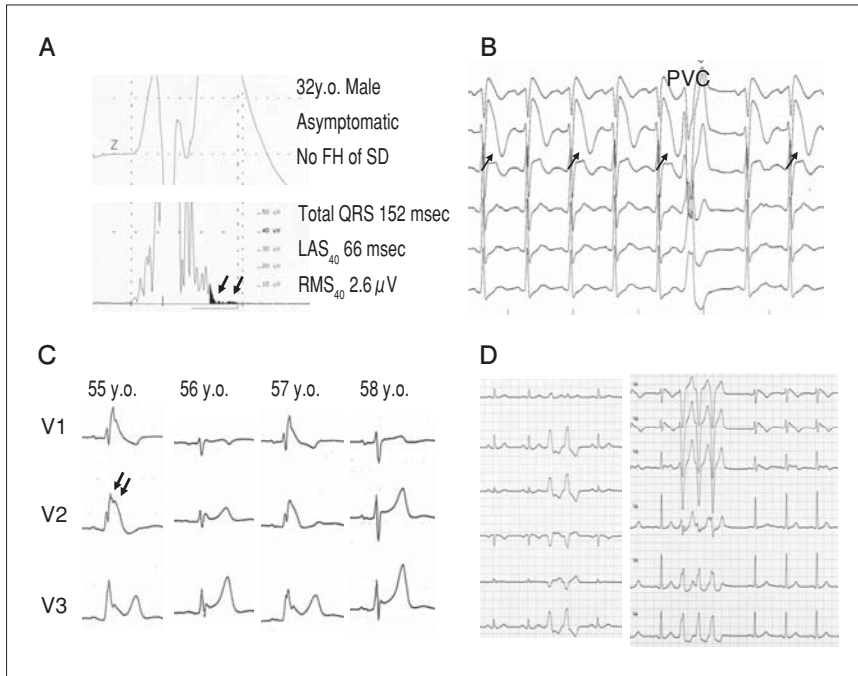


図3

無症候性患者での電気生理学的検査適応を考慮する心電図異常

A：著明な遅延電位の存在(矢印)。

B：ピルジカイニド投与後にTWA(矢印)と心室期外収縮(PVC)が発生。

C：ST上昇の著明な日差変動とfragmented QRS(矢印)。

D：心室期外収縮の連発例。

[文献7), 10)より引用]

現在当院での無症候例に対するEPSの適応の判断は、日本循環器学会ガイドラインに準拠しているが、独自の基準として表2にあげるように、体表面心電図検査などで異常が強い例もEPSの適応としている。これは心電図での異常所見が強い症例(図3)はVFを引き起こす基質を有していると推測し行っているが、それぞれの心電図指標とEPSの組み合わせが予後予測因子となりうるかどうかは今後検討が必要である¹⁰⁾。

〔文 献〕

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005～2006年度合同研究班報告)。QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン。Circ J, 2007; 71 (Supple IV): 1205～1270
- 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) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, Miura D, Banba K, Nagase S, Morita H, Nishii N, Watanabe A, Tada T,

Murakami M, Miyaji K, Hiramatsu S, Nakagawa K, Tanaka M, Miura A, Kimura H, Fuke S, Sumita W, Sakuragi S, Urakawa S, Iwasaki J, Ohe T: Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. J Am Coll Cardiol, 2008; 51: 1169～1175

- 4) Brugada P, Brugada R, Mont L, 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
- 5) Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AA, Breithardt G, Eckardt L: Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. Eur Heart J, 2007; 28: 2126～2133
- 6) 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
- 7) Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Ohe T: Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol, 2003; 42: 1624～1631
- 8) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, Nakamura K, Emori T,

- Matsubara H, Ohe T : Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 373~379
- 9) 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. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 429~440
- 10) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Oha T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1697~1704

当院における無症候性Brugada症候群の予後調査

水澤有香*1 深水誠二*1 辰本明子*1 高野 誠*1
北條林太郎*1 仲井 盛*1 小田切史徳*1 小宮山浩大*1
弓場隆生*1 田辺康宏*1 手島 保*1 櫻田春水*1
西崎光弘*2 平岡昌和*3

【背景】無症候性Brugada症候群における心室細動(VF)発症率は年間0.5~1.7%と報告されている。【方法】当院で長期経過観察しえた連続59例の無症候性Brugada症候群の予後について後ろ向きに検討した。またピルジカイニド負荷試験を行った患者のうち3例に負荷試験中のVF発症を認めため、その背景を検討した。【結果】1991年1月から2009年1月に当院へ来院した119名の無症候性Brugada症候群のうち、1年以上の長期観察をしえた患者は59例(男性55例)、平均年齢49±16歳、平均経過観察期間は51±44ヵ月であった。突然死の家族歴を14例、加算平均心電図による心室遅延電位陽性を44例に認めた。46例(日本循環器学会ガイドラインによる電気生理学的検査(EPS)適応class I 14例、class II b 32例)にEPSの同意を得て施行した。32例(70%)でVFが誘発され、23例に植込み型除細動器(ICD)を植込んだ。経過観察中VFの自然発作は認められなかった。癌死を2例に、ICDの合併症を5例(8%)に認めた。対象群のうちピルジカイニド負荷試験中3例に心室期外収縮(PVC)、多形性心室頻拍/VFを認め、停止にDCを要した。これら3例では突然死の家族歴と12誘導心電図上のPQ時間延長を認めた。【結語】平均4.2年の経過観察中、VFの自然発作による死亡例は認められなかった。ピルジカイニド負荷試験の際、突然死の家族歴を有し12誘導心電図上PQ時間延長を認める場合には、負荷試験の適応について慎重な検討が必要と考えられた。

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 予後
- 電気生理学的検査

*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センター循環器内科

*3 東京医科歯科大学

Prognosis of asymptomatic Brugada syndrome : Retrospective study in a single center

Yuka Mizusawa, Seiji Fukamizu, Akiko Tatsumoto, Makoto Takano, Rintaro Hojo, Mori Nakai, Fuminori Odagiri, Kota Komiyama, Takao Yuba, Yasuhiro Tanabe, Tamotsu Tejima, Harumizu Sakurada, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

I. はじめに

Brugada症候群は12誘導心電図上右前胸部誘導に特徴的な右脚ブロック様波形を有し、心室細動(VF)による突然死を引き起こす疾患である。突然死の既往、または失神歴をもつ有症候例はVFの再発率が高いことが報告されている¹⁾。一方、無症候例の予後は良好とする報告が多いものの、Brugadaらは予後不良としており、研究者間の一致した見解が得られていない^{1), 2)}。これらの欧米から報告された無症候例の予後調査は主に発端者の家族を対象としているが、日本の日常診療では健康診断をきっかけに来院する患者が多く、家族歴を有しない無症候例を多く含んでいる。また日本におけるBrugada症候群の有病率は欧米より高く³⁾、欧米の報告とは予後が異なる可能性がある。そのため、当院で過去18年間に経験した無症候例における予後を後ろ向きに検討した。さらに、無症候例におけるピルジカイニド負荷試験中に3例でVFが誘発されたため、それらの患者の特徴も検討した。

II. 方 法

1991年1月から2009年1月に、Brugada型心電図を疑われたものの、症状を有しない119例の患者が当院を受診した。ピルジカイニド負荷試験陽性に加え、70歳未満での突然死の家族歴を有する、または電気生理学的検査(EPS)にてVFが誘発され無症候性Brugada症候群と診断された患者は86名であった。これらの患者のうち1年以上経過観察しえた連続59例の無症候性Brugada症候群の予後について、後ろ向きに検討した。

対象群のうち3例で、ピルジカイニド負荷試験の際、多形性心室頻拍(多形性VT)/VFが誘発されたため、同症例について臨床上の背景と予後を検討した。

なお、ピルジカイニド負荷試験の陽性基準は、ピルジカイニド1mg/kgを10分間かけて経静脈的に投与した後12誘導心電図を記録し、右前胸部誘導

(正常肋間、および1, 2肋間上を含む)にてJ点の2mm以上の上昇と典型的なcoved型を認めることとした。

EPSはプロポフォールを経静脈的投与による鎮静下に行った。プロトコールは、無投薬下、拡張期閾値の2倍の出力で右心尖部(RVA)、右室流出路(RVOT)の2ヵ所から、2種類の基本刺激周期(600msec, 400msec)を用いて3連までの期外刺激を行った。次いで、心室頻回刺激(200~250bpm)を行った。最短刺激間隔は2連期外刺激を180msecまで、3連期外刺激を200msecまでとした。直流通電を要するVFが再現性をもって誘発される場合をEPS陽性とした。またVFが誘発された症例では、イソプロテレノール投与後に上記プロトコールを繰り返し行い、イソプロテレノールによるVF誘発抑制効果を全例で確認した。

III. 結 果

無症候性Brugada症候群の予後について

対象患者59例(男性55例)の平均年齢は49±16歳(14~85歳)、平均経過観察期間は51±44ヵ月(12~159ヵ月)であった。突然死の家族歴を14例、加算平均心電図による心室遅延電位陽性を44例に認めた。

EPSは46例(日本循環器学会ガイドラインによるEPS適応class I 14例, class II b 32例)に同意をえて施行した。32例(70%)でVFが誘発され、23例に植込み型除細動器(ICD)を植込んだ。ICD植込み症例の内訳は、日本循環器学会ガイドラインによるBrugada症候群のICD適応基準class II a(突然死の家族歴およびEPS陽性)が7例、class II bが計16例(突然死の家族歴2例, EPS陽性14例)であった。

本研究の対象群では、経過観察中VFの自然発作を認めなかった。死亡例は2例(3%)で癌死(膵臓癌1例, 大腸癌1例)であった。ICDの合併症を5例(8%)に認め、内訳は上室頻拍による不適切作動2例, リード損傷1例, T波oversense 1例, ポケット感染1例であった。

ピルジカイニド負荷による多形性 VT/VF が誘発された症例の特徴について

ピルジカイニド負荷試験にて多形性 VT/VF が誘発された無症候例 3 例は、男性 1 例 (49 歳)、女性 2 例 (41 歳、49 歳) で女性は姉妹であった。3 例とも突然死の家族歴を有し、1 例 (女性) は洞不全症候群と心房頻拍を合併していた (29 歳時ペースメーカー挿入術、のち 41 歳で Brugada 症候群と診断され dual chamber ICD に upgrade した)。ピルジカイニド負荷試験中、全例で QRS 幅の拡大に続いて心室期外収縮 (PVC) が出現し、多形性 VT/VF へ移行した。2 例は体外式除細動器を用いて VF を停止した。また 1 例は試験前に ICD が植込まれており、ICD の適切作動を認めた。いずれも VF 誘発による後遺症を認めなかった。全例 ICD を植込み経過観察したが、平均 123 ± 102 ヲ月 (38~237 ヲ月) の経過観察中 VF の自然発作を認めなかった。

これらの 3 例で 12 誘導心電図および心内心電図の特徴を検討した。HV 時間は長い傾向にあるものの著明な延長は認めなかったが (46~57 msec)、12 誘導心電図では PQ 時間延長 (200~280 msec) を認め、ピルジカイニド負荷試験で多形性 VT/VF が誘発されなかった無症候例 (170 ± 25 msec) と比較すると、有意に長かった ($p < 0.05$)。P 波、QRS 幅は有意差を認めなかった。Coved 型 ST 上昇の日差変動、日内変動は認めなかった。なお、遺伝子異常に関する検討は患者の同意がえられず行っていない。

IV. 考 察

本研究の対象となった無症候性 Brugada 症候群患者においては、平均 4.2 年の経過観察中 VF の自然発作による死亡例を認めなかった。しかし、無症候性 Brugada 症候群における突然死の報告はこれまで散見されており¹⁾、また予後予測因子は現時点では明らかでないため、本研究の対象群の予後が良好と断言することは困難である。よって ICD 植込みの有無にかかわらず、予後調査を引き続き長期間に渡って行い予後予測因子の検討を継続する必要がある。

ピルジカイニド負荷試験については、同研究の対象群では遺伝子検索の同意が得られなかったが、SCN5A に異常を認める症例でより PQ 時間延長が観察されることが報告されている⁴⁾。Antzelevitch らによる Brugada 症候群の second consensus report には、ピルジカイニド負荷試験中に QRS 幅の 130% 以上の延長、もしくは PVC が出現した場合、速やかに試験を中止する必要があると記載されている³⁾。さらに、12 誘導心電図上 PQ 延長を認める症例では SCN5A 異常を有する可能性があり、突然死の家族歴を含めてピルジカイニド負荷試験の必要性を検討し、遺伝子検索を優先することで薬物負荷試験による致死性不整脈の誘発のリスクを防ぐよう心がける必要がある。

V. おわりに

当院における無症候性 Brugada 症候群の予後に関する後ろ向きの検討では、VF の自然発生による死亡例を認めなかった。しかし、同様の臨床的背景を有する症例での死亡例が報告されているため、これらの症例の長期経過観察を継続し予後予測因子の検討を引き続き行う必要があると考えられた。またピルジカイニド負荷試験を行う際には、12 誘導心電図上の PR 時間延長、突然死の家族歴を事前に確認し、SCN5A の異常が疑われる症例では試験施行について慎重な検討が必要であると考えられた。

【文 献】

- 1) QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン。循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005~2006 年度合同研究班報告)。Circulation J, 2007; 71 (Suppl VI): 1205~1253
- 2) Antzelevitch C: Brugada syndrome. PACE, 2006; 29: 1130~1159
- 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: 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) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Comparison

of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol*, 2007 ; 100 : 649~655

無症候性Brugada症候群におけるEPS施行49例の検討

溝渕正寛* 円城寺由久* 江島恵美子* 村西寛実*
宇都宮誠* 柴田兼作* 船津篤史* 小林智子*
中村 茂*

【背景】無症候性Brugada症候群における電気生理学的検査(EPS)施行の意義については、一定の見解は得られていない。【対象および目的】当院にて過去5年間に無症候性Brugada症候群の診断によりEPSが施行された49例を対象とした。患者背景は、男性38名(78%)、突然死の家族歴4名(8%)、spontaneous type 1心電図は8名(16%)に認められた。総死亡、植込み型除細動器(ICD)作動、心室不整脈イベント〔心室頻拍・心室細動(VT/VF)〕を評価項目とし検討した。【結果】EPS陽性は29名、陰性は20名であった。平均観察期間31ヵ月において総死亡は2例であったが、いずれも非心臓死であった。計26名にICD植込みが施行され、適切作動は0名、不適切作動は4名(16%)、VT/VFは5名(19%)に確認され、うち2名(8%)はVFであった。【結語】無症候性Brugada症候群の長期予後は良好であった。しかし、VT/VFの発生は高率であり、EPS陽性例はフォローアップに際し注意が必要と考えられた。

I. はじめに

Brugada症候群において明らかな症状が認められず、心電図所見のみの無症候性患者の予後は比較的

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 長期予後
- 心室不整脈
- ICD

* 京都桂病院心臓血管センター内科
(〒615-8256 京都府京都市西京区山田平尾町17)

良好とされているが、欧米の報告とは患者背景が異なるため、本邦でのフォローアップデータの集積が必要である。また臨床的イベントとしての予後は良好であっても、実際の心室不整脈イベントの発生の有無については不明である。われわれはこれまでに失神などの既往がない無症候性Brugada症候群患者に対して行われた電気生理学的検査(EPS)の結果と長期予後、さらに植込み型除細動器(ICD)植込みを行った患者において臨床的イベントとして表出されることがない心室不整脈発生状況についても検討した。

Prognosis of asymptomatic Brugada syndrome; Electrophysiological testing and clinical outcome based on the follow-up data in a single center Masahiro Mizobuchi, Yoshihisa Enjoji, Emiko Ejima, Hiromi Muranishi, Makoto Utsunomiya, Kensaku Shibata, Atsushi Funatsu, Tomoko Kobayashi, Shigeru Nakamura

表1 患者背景

| | Total (n=49) | EPS Positive (n=29) | EPS Negative (n=20) | p |
|--------------------------|-----------------|------------------------|------------------------|------|
| 年齢(歳) | 55 ± 17 | 58 ± 14 | 63 ± 12 | n.s. |
| 男性 | 38 | 23 | 15 | n.s. |
| 家族歴 | 4 | 2 | 2 | n.s. |
| 12誘導心電図 (spontaneous) | | | | |
| Type 1 | 8 | 6 | 2 | n.s. |
| Type 2 | 27 | 15 | 12 | n.s. |
| Type 3 | 14 | 8 | 6 | n.s. |
| 心室遅延電位陽性 (n=44) | 27 | 17 | 10 | n.s. |
| Follow-up(月) | 31 ± 14 | 30 ± 12 | 33 ± 15 | n.s. |

II. 対象と方法

1. 患者背景

2003年11月から2008年11月の5年間に、当院においてBrugada症候群の診断で111例にEPSを施行した。53名が無症候性で、EPS後6ヵ月以上の経過観察が可能であった49例を対象とした。患者背景を表1に示す。全例、失神、めまいなどの症状の既往のない患者である。男性が38名(78%)、突然死の家族歴は4名(8%)、spontaneous type 1心電図は8名(16%)に認められた。ピルジカイニド負荷試験は43名(88%)に施行され、drug-induced type 1心電図は26名に認められた。加算平均心電図は44名に施行され、27名(61%)が陽性所見を呈した。

2. 電気生理学的検査(EPS)

EPSは無症候性Brugada症候群のリスク層別化の目的で施行された。血行動態の破綻する心室細動(VF)もしくは多形性心室頻拍(Polymorphic VT)が誘発された場合をEPS陽性と定義した。高位右房(HRA)、His束電位記録部(HBE)、右心室心尖部(RVA)、および流出路(RVOT)に電極カテーテルを留置した後、刺激閾値の2倍の出力で5~10秒間の心室連続刺激(100~250ppm)を行った。また基本周期600msec、400msecにおいて3連までの心室期外刺激を有効不応期、もしくは180msecまで施行した。非誘発例ではピルジカイニド負荷試験(1.0mg/

kg/10分間)を行った後、さらに本プロトコルを追加施行した。

3. フォローアップ

平均追跡観察期間は31 ± 14ヵ月であった。追跡開始時点はEPS施行日とした。

4. 植込み型除細動器(ICD)

EPS陽性所見、家族歴、type 1心電図などのリスク因子を勘案し、患者の同意のもとICD植込みの適応を判断した。心室不整脈の発生についてはICDの記録から判定し、6連以上のVTを心室不整脈イベント(VT/VF)と定義した。

III. 結 果

1. EPS結果および治療

EPS陽性は29名、陰性が20名であった。陽性例と陰性例における患者背景(年齢、性別、家族歴、12誘導心電図所見、心室遅延電位)に有意差は認められなかった(表1)。EPS陽性29名中25名、EPS陰性20名中1名の合計26名にICD植込みが施行された(図1)。なおEPS陰性の1例は突然死の家族歴とspontaneous type 1心電図が認められたことから、ICD植込みの適応とされた患者であった。

2. 長期予後

31 ± 14ヵ月の観察において、総死亡は2名(4.1%)で、いずれも癌による死亡であり心臓死は認められなかった。また、フォローアップ期間中、全例におい

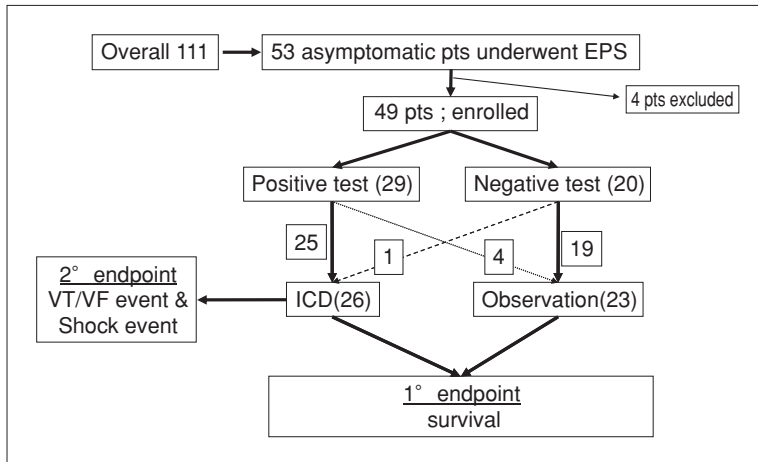


図1
研究デザインと患者分布

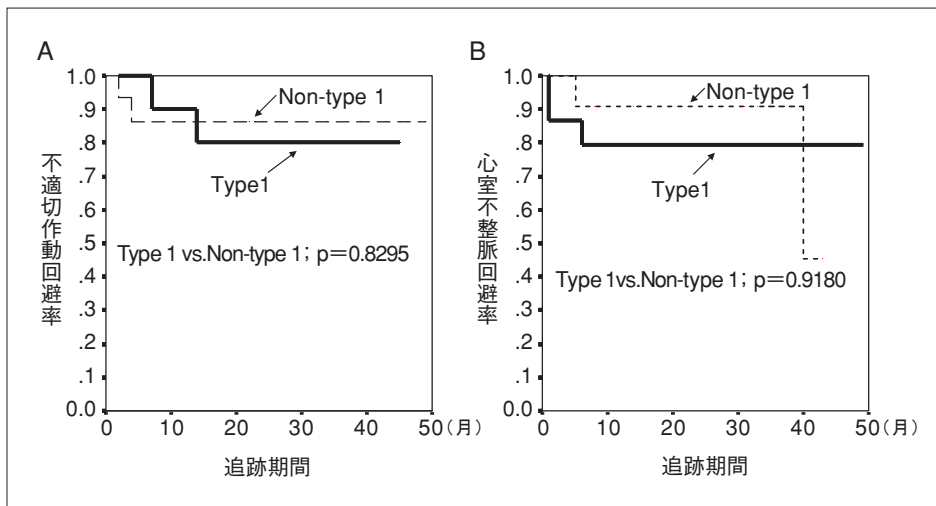


図2
ICD不適切作動および心室不整脈イベント

てICD以外でのVT/VFの記録は認められなかった。

3. ICD作動状況

平均34 ± 10カ月の観察において、適切作動は認められなかった。不適切作動は4名に4イベント認められ、初回誤作動までの期間は平均6.8 ± 5.3カ月であった。内訳はT wave over-sensingが3例、洞性頻脈の誤認識が1例であった。いずれもイベント発生後に再設定を行った後は2009年3月まで不適切作動は確認されていない。不適切作動のKaplan-Meier曲線を図2Aに示す。Type 1 (spontaneous+drug-induced)および非type 1心電図患者間でその発生に有意差は認められなかった。

4. 心室不整脈イベント (VT/VF)

平均34 ± 10カ月の観察において、VT/VFは5例

に認められ、うち2例はVFであったが、いずれも自然停止したため作動に至らなかったケースである(表2)。VT/VFのKaplan-Meier曲線を図2Bに示す。初回発作までの期間は平均11 ± 17カ月であり、type 1 (spontaneous+drug-induced) および非type 1心電図患者間でその発生に有意差は認められなかった。またVT/VFの有無で、患者背景に有意差は認められなかった。VFが記録された2名はいずれもdrug-induced type 1心電図を呈し、かつEPS陽性であった。

IV. 考 察

明らかな症状を認めないにもかかわらずBrugada型心電図を呈する無症候性患者は日本人全体の約

表2 ICDにてVT/VFを記録した患者の背景

| | 年齢 | 性別 | 家族歴 | Baseline 心電図 | ビルジカイニド 負荷心電図 | LP | EPS | イベント |
|-----|-----|----|-----|-----------------|------------------|-----|-----|------|
| 患者1 | 55歳 | 女性 | あり | type 2 | type 1 | (-) | (+) | VF |
| 患者2 | 60歳 | 男性 | なし | type 2 | type 1 | (+) | (+) | VF |
| 患者3 | 76歳 | 男性 | なし | type 1 | type 1 | (-) | (+) | NSVT |
| 患者4 | 56歳 | 男性 | なし | type 1 | type 1 | (-) | (+) | NSVT |
| 患者5 | 76歳 | 男性 | なし | type 3 | N/A | (+) | (+) | NSVT |

0.1~0.2%に認められる。有症候性に比して一般に予後は良好とされるが、そのなかから不整脈死の高リスク症例を見出して突然死を予防することは重要である¹⁾。Brugadaらはspontaneous type 1心電図でEPS陽性患者の17%において不整脈イベントの発生を報告している²⁾。一方、Eckardtらは無症候性患者の予後は良好であると報告している³⁾。しかしながら、これらの研究では家族歴を有する患者が多く含まれており、かつ、アジア人は欧米人に比し、原因遺伝子の一つであるSCN5Aに関連した遺伝子多型が高頻度で存在することが報告される⁴⁾など、本邦の患者背景とは大きく異なると考えられる。

本研究の対象となった患者は、家族歴を有する割合が少なく、いわゆる「Brugada型心電図」のみ認められた無症候性患者が92%を占めている。すなわち日本循環器学会のBrugada症候群におけるEPS適応ガイドラインでclass IIbに該当する患者が中心である。

本研究では生命予後に関してはEPSの結果いかによらず心臓死は認められず約31ヵ月の観察の範囲では良好であった。この結果は本邦の循環器病委託研究の結果とも合致している⁵⁾。

さらに、ICD植込みを行った患者のフォローアップデータを基にVT/VFの発生状況についても検討した。上述の過去の報告はいずれも記録されたVF、あるいは突然死などの臨床的イベントに基づく検討であり、VT/VFの正確な発生状況についてはデバイスの植込み例でのみ検討可能となる。ICDでVT/VFが確認された5例はいずれもEPS陽性で、そのうち2例はVFの自然停止によるAborted therapy

とされたニアミス例であった。この2例についてはICD治療は行われていないものの、臨床的には突然死と同等のイベントと考えられた。EPS陽性29名中4名はICD植込みを行っていないため、全例での不整脈イベントの記録は不可能であるが、最低でも17%(5/29)のVT/VF発生は充分高率と考えられる。非持続性VTの自然発生と突然死などのclinical eventとの関連について明確な見解は得られていないが、class IIbの適応とされる無症候性Brugada症候群に対し施行されるEPSについては、さらなる検討の余地があることを示唆する結果と考えられた。

一方、本研究ではICD植込み患者における不適切作動の頻度が約15%と高いことも明らかとなった。この結果は、有症候性Brugada症候群を含めたICDの一次予防における研究の結果⁶⁾とも一致しており、今後のICD適応に関する課題である。

本研究のlimitationは1施設の後向き研究であること、症例数が少ないこと、ICD非植込み患者の不整脈イベントが不明であること、遺伝子異常の検索が行われていないことなどである。また観察期間は約31ヵ月であり、心事故発生にはさらに長期間の観察が必要と考えられる。

V. ま と め

無症候性Brugada症候群の長期予後はEPSの結果によらず良好であったが、EPS陽性例では高率に心室不整脈イベントの発生が認められた。突然死と同等と考えられるニアミス例も認められているため、EPS陽性例に対してはフォローアップやICD適応に際し慎重な判断が求められる。

〔文 献〕

- 1) 大江 透, 相澤義房, 新 博次, 奥村 謙, 笠貫 宏, 鎌倉史郎, 櫻田春水, 矢野捷介, 吉永正夫, 青沼和隆, 池田隆徳, 草野研吾, 清水 渉, 杉 薫, 住友直方, 永瀬 聡, 西崎光弘, 藤木 明, 蒔田直昌, 小川 聡, 児玉逸雄, 田中茂夫, 中田八洲郎, 平岡昌和: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2006年度合同研究班報告): QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診察に関するガイドライン. *Circ J*, 2007; 71: 1213~1217
- 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) Eckardt L, Probst V, Smits JP, Bahr ES, Wolpert C, Schimpf R, Wichter T, Boisseau P, Heinecke A, Breithardt G, Borggrefe M, LeMarec H, Böcker D, Wilde AA: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*, 2005; 111: 257~263
- 4) Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA: Common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 2006; 113: 338~344
- 5) 鎌倉史郎: 本邦のBrugada症候群470例の臨床像と治療. *心電図*, 2008; 28(Suppl 3): 84~92
- 6) Sarkozy A, Boussy T, Kourgiannides G, Chierchia GB, Richter S, De Potter T, Geelen P, Wellens F, Spreeuwenberg MD, Brugada P: Long-term follow-up of primary prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2007; 28: 334~344

無症候性Brugada症候群に対するEPSの予後評価

大久保公恵* 渡辺一郎* 奥村恭男* 芦野園子*
 小船雅義* 山田健史* 高木康博* 小船達也*
 中井俊子* 國本 聡* 平山篤志*

【背景】無症候性Brugada症候群患者に対して行われた電気生理学的検査(EPS)による心室細動(VF)の誘発や、治療、予後に関する報告は多施設でなされているが、誘発条件は様々であり、致死性不整脈のリスク評価においても一定の見解は得られていない。【目的】Brugada症候群患者に一定のプロトコールにて心室早期刺激(PVS)を行い、無症候性Brugada症候群の誘発性と予後を観察した。【方法】46例のBrugada症候群患者(男性45例、平均年齢 52 ± 13 歳、無症候性35例)に対しEPSを施行した。右室心尖部(RVA)と右室流出路(RVOT)より基本刺激周期600msec、400msecで、 S_2 - S_3 は180msecまでのPVSを施行した。【結果】VFは46例中34例(74%)で誘発された。無症候群では35例中26例(74%)で、有症候群では11例中10例(91%)でVFが誘発された。VFが誘発されたこれらの34例は平均 46.7 ± 35.6 ヵ月の経過観察において、心イベントや植込み型除細動器(ICD)の作動は認めていない。35例の無症候群では、経過観察中1例が突然死しているが、ほかの無症候性Brugada症候群および有症候性Brugada症候群例では突然死を認めていない。【結語】EPSにより誘発されたVFは、Brugada症候群の将来における心イベントの予測因子とはならない可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada症候群における失神の既往、心室細動(VF)からの蘇生歴および突然死の家族歴は、VFもしくは突然死を予知する指標とされている。また無症候性Brugada症候群においても心電図波形やその変動、Ic群抗不整脈薬負荷、加算平均心電図、

Keywords

- 無症候性Brugada症候群
- 電気生理学的検査
- 心室細動

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

Prognostic value of ventricular fibrillation induction in patients with asymptomatic Brugada syndrome

Kimie Ohkubo, Ichiro Watanabe, Yasuo Okumura, Sonoko Ashino, Masayoshi Kofune, Takeshi Yamada, Yasuhiro Takagi, Tatsuya Kofune, Toshiko Nakai, Satoshi, Atsushi Hirayama

電気生理学的検査(EPS)によるVFの誘発の有無などが突然死の予知指標として役立つことが報告されている。しかし、Brugada症候群におけるEPSによるVFの易誘発性と予後に関する報告は多施設共同でなされていることが多いため、誘発条件は様々であり、致死性不整脈のリスク評価についても一定の見解は得られていないのが現状である。特に無症候性Brugada症候群においてハイリスク群の正確な鑑別に有用な検査方法は、EPSによるVF誘発も含め確立されたものはない。今回われわれは、Brugada症候群に一定のプロトコールにて心室早期刺激(PVS)を行い、当院におけるVF誘発性と予後を症候性、無症候性Brugada症候群において検討した。

II. 対象と方法

対象は、当院にて経過観察を行っている46例のBrugada症候群患者で、男性45例(平均年齢52±13歳、24~76歳)。そのうち有症候性は11例で全例男性、無症候性は35例であった。突然死の家族歴を有する患者は5例、心電図はtype 1が21例、type 2が11例、type 3が14例であった。EPSで高位右房、His束電位記録部位、右室に電極カテーテルを挿入し、右室心尖部(RVA)と右室流出路(RVOT)より基本刺激周期600msecおよび400msecで2連早期刺激(PVS)を施行した。刺激条件はS₁-S₂は有効不応期まで、S₂-S₃は180msecまでとした(表1)。

III. 結 果

EPSにてVFは46例中34例(74%)で誘発された。無症候群では35例中24例(68%)でVFが誘発され、有症候群では10/11例(91%)で誘発された(p=0.11)。有症候群11例中、type 1心電図は4例(36%)、加算平均心電図(LP)陽性例が5例(45%)であった。無症候群35例中、type 1心電図は17例(49%)、LP陽性例が10例(29%)で、植込み型除細動器(ICD)植込みは15例で施行されており、内訳は有症候群6例、無症候群9例であった。無症候群の1例が突然死し

表1 患者背景

| Case | Age | Gender | FH | Symptoms | ECG Type | LP | Pil 負荷 | f/u (Month) |
|------|-----|--------|-----|------------|----------|-----|--------|-------------|
| 1 | 24 | M | (+) | (-) | I | (+) | NA | 1 (CSD) |
| 2 | 39 | M | (-) | Syncope | III | (-) | NA | 143 |
| 3 | 45 | M | (-) | (-) | I | (-) | NA | 139 |
| 4 | 61 | M | (-) | (-) | III | (-) | NA | 139 |
| 5 | 61 | M | (-) | (-) | II | (-) | NA | 136 |
| 6 | 54 | M | (-) | (-) | II | (-) | NA | 119 |
| 7 | 48 | M | (-) | (-) | I | (+) | NA | 107 (ICD) |
| 8 | 63 | M | (-) | (-) | I | (+) | NA | 105 |
| 9 | 42 | M | (-) | presyncope | III | (-) | (+) | 98 |
| 10 | 53 | M | (-) | presyncope | III | (+) | (+) | 97 |
| 11 | 68 | M | (+) | CPA | II | (-) | (+) | 97 (ICD) |
| 12 | 33 | M | (-) | (-) | I | (+) | NA | 87 |
| 13 | 54 | M | (-) | presyncope | I | (+) | (-) | 78 |
| 14 | 66 | M | (-) | presyncope | I | (-) | (+) | 76 |
| 15 | 40 | M | (-) | (-) | I | (+) | (+) | 74 (ICD) |
| 16 | 53 | M | (-) | CPA | I | (-) | (+) | 70 (ICD) |
| 17 | 54 | M | (-) | CPA | III | NA | NA | 168 (ICD) |
| 18 | 29 | M | (-) | (-) | II | (+) | (+) | 98 |
| 19 | 63 | M | (-) | Syncope | II | (+) | (+) | 74 |
| 20 | 50 | F | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 76 |
| 21 | 73 | M | (-) | (-) | II | (-) | (+) | 68 |
| 22 | 64 | M | (-) | (-) | III | (-) | (-) | 65 |
| 23 | 54 | M | (-) | (-) | II | (-) | (+) | 67 |
| 24 | 43 | M | (-) | CPA | III | (+) | (+) | 70 (ICD) |
| 25 | 43 | M | (-) | CPA | III | (+) | (+) | 58 (ICD) |
| 26 | 61 | M | (-) | (-) | III | (+) | (+) | 58 |
| 27 | 45 | M | (-) | (-) | III | (+) | (+) | 55 (ICD) |
| 28 | 28 | M | (-) | (-) | II | (-) | (+) | 62 (ICD) |
| 29 | 65 | M | (-) | (-) | II | (-) | (+) | 50 (ICD) |
| 30 | 58 | M | (+) | (-) | I | (+) | (+) | 56 |
| 31 | 76 | M | (-) | (-) | I | (+) | (+) | 44 (ICD) |
| 32 | 40 | M | (-) | (-) | III | (-) | (+) | 43 (ICD) |
| 33 | 52 | M | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 42 |
| 34 | 71 | M | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 41 |
| 35 | 36 | M | (+) | (-) | I | (+) | (+) | 40 (ICD) |
| 36 | 58 | M | (-) | (-) | I | (+) | (+) | 44 (ICD) |
| 37 | 54 | M | (-) | (-) | III | (-) | (+) | 29 (ICD) |
| 38 | 47 | M | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 28 (ICD) |
| 39 | 42 | M | (-) | (-) | II | NA | (+) | 27 |
| 40 | 54 | M | (-) | (-) | II | (-) | (+) | 26 (ICD) |
| 41 | 73 | M | (-) | (-) | I | (-) | NA | 18 |
| 42 | 42 | M | (-) | (-) | I | (+) | (+) | 15 |
| 43 | 32 | M | (-) | (-) | III | (-) | NA | 14 |
| 44 | 45 | M | (-) | (-) | I | (+) | (+) | 8 |
| 45 | 46 | M | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 7 |
| 46 | 54 | M | (-) | (-) | I | (-) | (+) | 6 |

FH : Family history of sudden death, LP : late potential, Pil : pilsicainide load test, SCD : sudden cardiac death, CPA : cardiopulmonary arrest

ている。家族歴を有する5例では有症候群2例、無症候群3例であった。PVSでVFが誘発されたこれらの31例は、平均29±29ヵ月(1~133ヵ月)の経過観察期間中、1例の突然死を除くと、11例の有症

表2 結果

| | Symptomatic | Asymptomatic | p value |
|--------------|-------------|--------------|---------|
| N | 11 | 35 | |
| Type 1 | 4 (36%) | 18 (51%) | p=0.38 |
| Vf induction | 10 (91%) | 24 (68%) | p=0.14 |
| LP positive | 5 (45%) | 12 (34%) | p=1.91 |
| SCD | 0 | 1 (3%) | |
| ICD | 6 (55%) | 12 (38%) | |

LP : 加算平均心電図, SCD : sudden cardiac death

候群に心イベントやICDの適切作動は認めなかった。有症候群のなかの失神を除いた蘇生例やVFが確認されている症例5例には、全例でICD植込みがされているが、作動は認めていない。症候性であることと、type 1心電図、LP陽性、EPSでのVF誘発いずれとの間にも有意差はみられなかった(表2)。

IV. 考 察

Brugada症候群における失神の既往、VFからの蘇生歴および突然死の家族歴は、VFもしくは突然死を予知する指標とされている¹⁾。また無症候性Brugada症候群においてもtype 1心電図波形やその変動、Ic群抗不整脈薬負荷、加算平均心電図、EPSによるVFの誘発の有無などが突然死の予知指標として報告されているが、いまだ一定の見解は得られていない。EPSによりVFが誘発された無症候性Brugada症候群症例において、致死性不整脈の発生あるいは突然死の可能性および治療法に関しては現在のところ統一した見解は得られていない^{2)~5)}。森田らは無症候性Brugada症候群患者へのアプローチとして各種負荷試験やEPSで患者を5段階に分類し、段階が上にいくほどリスクが高いとしている⁶⁾。また、Prioriらの心臓突然死の勧告によると、家族歴、失神歴のない無症候性Brugada症候群患者でEPSによりVT/VFが誘発された症例に対しては、一次予防としてICD植込みが推奨されているが、class IIbのエビデンスレベルCであり、やはり確立されたものとはいえない⁷⁾。Brugadaらは心事故予測因子として自然発生coved型ST上昇、EPSによるVFの誘発性が重要であると報告してい

る⁸⁾。しかし、今回のわれわれの検討では、突然死した1例を除いて、心事故の発生、ICDの適切作動は認めていないため、予後に関しての検討はできなかった。その他、症候性であることと、type 1心電図、LP陽性、EPSによるVF誘発いずれとの間にも有意差を認めなかった。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⁹⁾、EPSの方法の違いが問題視されている。今回は心事故発生が少ないため、検討できなかったが、有症候性群のなかの蘇生例もそれ以前に失神やVFの既往がなく、いずれも初回の症状が致死的な心イベントであることより、無症候性でも初回のイベントで死亡する可能性も十分あるといえる。今後も様々な危険因子を考慮しながら、さらに長期間の経過観察を行っていく必要がある。

〔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 P, Brugada J, 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 P, Geelen P, Brugada R, Mont L, Brugada J : Prognostic value of electrophysiologic investigation in Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 1004~1007
- 4) 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. JACC, 2002 ; 39 : 1799~1805
- 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. Heart Rhythm, 2005 ; 2 : 429~440
- 6) 森田 宏, 永瀬 聡, 藤尾榮起, 原岡佳代, 久松研一,

森田志保, 草野研吾, 江森哲郎, 松原広己, 大江 透 :
Brugada 症候群の不整脈の予知 : 症候性と無症候性患者
でのアプローチ. 心電図, 2001 ; 21 : 589

- 7) Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L,
Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe
SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK,
Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens
HJ, Zipes DP : Task Force on Sudden Cardiac Death of
the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2001 ;
22 : 1374~1450

- 8) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Determinants of sud-
den Cardiac death in individuals with the electrocardio-
graphic pattern of Brugada syndrome and no previous
cardiac arrest. Circulation, 2003 ; 108 : 3092~3096

- 9) 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 his-
tory of Brugada syndrome : insites for risk stratification
and management. Circulation, 2002 ; 105 : 1342~1347

Brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation, new developments

Arthur AM Wilde

Heart failure research centre, department of Cardiology,
Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Brugada syndrome (BrS), now clearly recognized as characteristic subset of idiopathic ventricular fibrillation (IVF, i.e. ventricular fibrillation in the absence of structural heart disease or a clear QT-interval related disorder), is a disease entity associated with sudden cardiac death in, most often, relatively young individuals. The signature ECG is represented by right precordial ST-segment elevation and discrete prolongation of diverse conduction parameters. Type 1, i.e. the 'coved type' ST-segment and one of the 3 ECG types, is mandatory for the diagnosis, although this might not be too strict in all ethnic populations. BrS is diagnosed when it is associated with documented (or inducible) ventricular arrhythmias or premature sudden cardiac death or similar ECGs in family members or nocturnal agonal respiration¹⁾. When the ECG is absent at baseline, drug challenge (i.v. flecainide, ajmaline or other sodium channel blockers) almost always unmasks the required ECG features. A genetic diagnosis is not critical for the clinical diagnosis. SCN5a mutations are found in up to 30% of patients. Five other genes have been identified to date to be causal to BrS, most likely, however, responsible for a significant smaller subset of patients.

In BrS a number of issues are highly controversial, among which the pathogenesis of the ECG characteristics. The theory of repolarization inhomogeneity over the right ventricular wall competes with the depolarization theory focussing on significant delayed activation of the right ventricular outflow track²⁾. Another highly controversial issue relates to risk stratification. Indeed, the risk for malignant ventricular arrhythmias of patients with a spontaneous or drug-induced coved-type ECG is ill-defined. On the (Japanese) population level it has been shown that a Brugada ECG discloses a significantly increased life-time risk for unexpected sudden death. What this means in terms of treatment necessity of asymptomatic patients is completely unknown. At the other hand, it is clear that patients that have been successfully resuscitated or otherwise symptomatic patients (with a type 1 ECG) should be treated with an ICD. Both risk in absolute terms as well as risk predictors are disputed. As to the latter in particular the role of programmed electrical stimulation is controversial. Reasons for the different observations in different cohorts are unknown but potentially relate to patient characteristics. There seems a potential bias towards more severe cases in the Brugada registry³⁾, but this is no more than speculation at the moment. Non-invasive markers are hardly available although some small studies indicate a potential role for daily fluctuations in the magnitude of the right precordial ST-segment elevation and in the appearance of late potentials⁴⁾⁻⁶⁾.

IVF other than BrS is even less well studied. It is recognized as an inherited disease but potentially causal genes other than SCN5a are not known. We recently described a founder haplotype on chr 7 associated with IVF with a very malignant course⁷. At age 50 almost 50% of affected individuals has experienced OHCA or SCD. In a large number of patients we have so far not been able to identify any structural (i.e. imaging) or electrophysiological marker that could be useful in risk stratification. The identity of the causal genetic variant is as yet unknown. Further studies are ongoing.

References

- 1) Wilde AAM, Antzelevitch Ch, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RNW, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA for the study group on the molecular basis of arrhythmias of the European Society of Cardiology. Diagnostic Criteria for the Brugada Syndrome. A Consensus Report. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1648~1654
- 2) Meregalli PG, Wilde AAM, Tan HL. Pathophysiology of Brugada syndrome : repolarization, depolarization disorder or more. *Cardiovasc Res*, 2005 ; 67 : 367~378
- 3) Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Breithardt G, Wichter T, Wilde AAM, Eckardt L. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome—A meta-analysis of worldwide published data. *Eur Heart J*, 2007 ; 28 : 2126~2133
- 4) 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. *Annals Noninvasive Electrocardiology*, 2005 ; 10 : 396~403
- 5) Tatsumi H, Takagi M, Nakagawa E, Yamashita H, Yoshiyama M. Risk stratification in patients with Brugada syndrome : analysis of daily fluctuations in 12-lead electrocardiogram (ECG) and signal-averaged electrocardiogram (SAECG). *J cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 705~711
- 6) Veltmann C, Schimpf R, Echternach C, Eckardt L, Kuschyk J, Streitner F, Spehl S, Borggreve M, Wolpert C. A prospective study on spontaneous fluctuations between diagnostic and non-diagnostic ECGs in Brugada syndrome : implications for correct phenotyping and risk stratification. *Eur Heart J* 2006 ; 2544~2552
- 7) Alders M, Koopmann TT, Christiaans I, Beekman L, Mannens MM, Bezzina CR, Wilde AA. Haplotype Sharing Analysis Identifies DPP6 as a Novel Gene for Familial Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*, 2008 ; 118, : 4407 (suppl 2)