

# Electrical Storm をきたした Brugada 症候群の 4 症例

辰巳裕亮 高木雅彦 鈴木健太郎 前田恵子  
葭山 稔

【症例 1】51 歳男性. 心肺停止(CPA)蘇生後の症例. ピルジカイニド負荷で coved 型の Brugada 型心電図(type1 ECG)を呈した. 突然死の家族歴(-), 電気生理学的検査(EPS)で VF 誘発(-), *SCN5A* 変異(-). イソプロテレノール(ISP)持続点滴にて electrical storm (ES)は寛解も, 減量にて再燃. シロスタゾール無効. キニジン内服下で ISP を減量したところ, VF の再発なく退院. その後 6 年間, VF の再発なし. 【症例 2】34 歳男性. 就寝中に痙攣失神をきたした症例. ピルジカイニド負荷で type1 ECG を呈した. 突然死の家族歴(+), EPS で VF 誘発(-), *SCN5A* 変異(-). 夜間心室ペーシング後の心室期外収縮(PVC)から ES が誘発されていた. ISP 持続点滴にて夜間の心拍数が 80/分程度となり, ES が寛解したため ISP を中止し心房ペーシングを行ったところ, 再発した. シロスタゾール内服後 11 ヶ月目に VF を認めためたため, ベプリジルを追加した. その後 13 ヶ月間 VF の再発なし. 【症例 3】29 歳男性. 失神発作の症例. ピルジカイニド負荷で type1 ECG を呈した. 突然死の家族歴(+), EPS で VF 誘発(+), *SCN5A* 変異(+). ISP にて ES 寛解後, 1 ヶ月で ES 再発し再入院. デノパミン, ピモベンダン, キニジン, シロスタゾール, ベプリジル+シロスタゾールを順に投薬したが, ES の再発はないものの VF の再発を認めている. 【症例 4】37 歳男性. 失神発作の症例. 自然発生 type1 ECG を呈した. 突然死の家族歴(-), EPS で VF 誘発(+), *SCN5A* 変異(-). ピルジカイニド負荷 5 時間後, VF による ES を発症し, ISP の持続点滴にて寛解後, ICD を植込み退院となった. その後, 高熱に伴う VF による ES で入院するも, 解熱で寛解した. 再度 ES で入院となる. ISP 持続点滴にて ES は寛解に至るも, 減量すると ES が再発した. キニジンは効果なく ISP 減量もできないため, 頻回に認めたトリガー PVC をアブレーションした. その後 6 年間 VF の再発なし. 【まとめ】今回われわれが経験した症例では, Brugada 症候群における ES 急性期の治療に ISP 持続点滴が全例で有効であった. 再発予防に対する各種薬剤の効果は症例により異なっており, 一定の傾向を認めなかった. トリガー PVC に対するカテーテル治療が有効であった症例も存在した.

**Keywords**

- Brugada 症候群
- Electrical storm
- 心室細動
- 治療

大阪市立大学大学院医学研究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)

## I. はじめに

Brugada 症候群は, 特徴的な心電図を示し, 若年での心室細動(VF)による突然死を引き起こす疾患である<sup>1)</sup>. 現時点での突然死予防の有効な治療法

*Clinical Characteristics of Four Brugada Patients with Electrical Storm*

*Hiroaki Tatsumi, Masahiko Takagi, Kentaro Suzuki, Keiko Maeda, Minoru Yoshiyama*

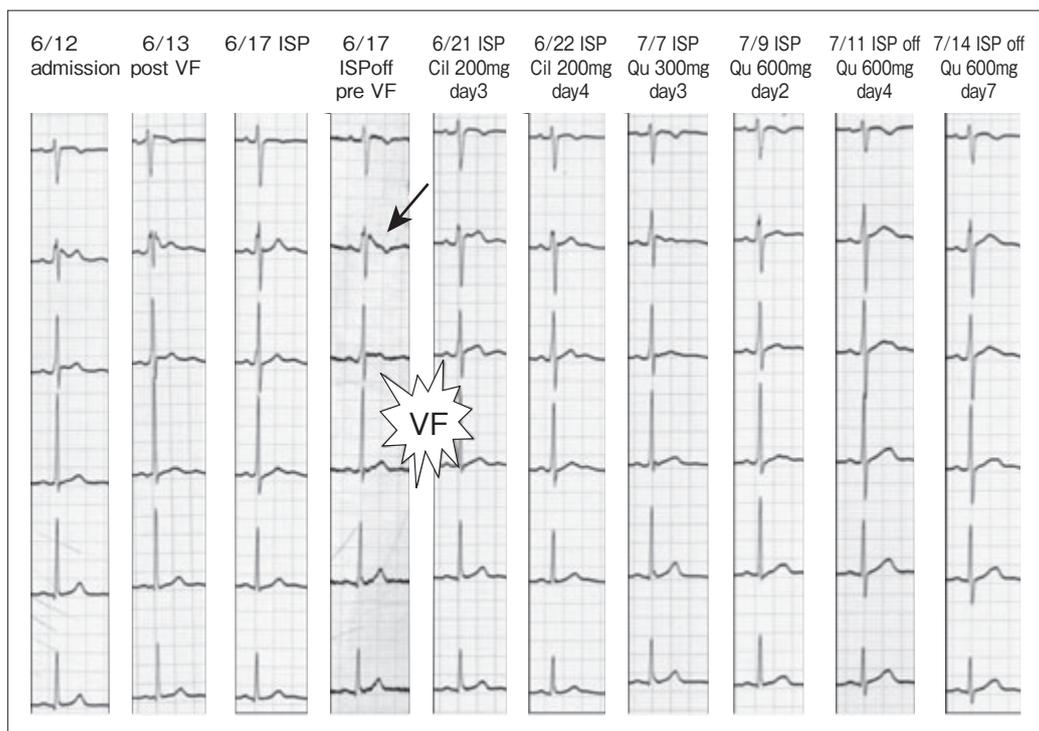


図1 症例1における12誘導心電図の経時的変化

入院後よりISP点滴を行い、心電図所見は寛解した。ISP中止によりV<sub>1</sub>誘導において自然発生型 type1 ECGが認められ(矢印)、直後にVFを発症した。キニジン内服追加にて心電図所見が改善した。

Cil: シロスタゾール, Qu: キニジン

は、植込み型除細動器(ICD)治療である。しかし、ICD植込み症例の10~30%に頻回作動が認められるといわれており<sup>2)</sup>、Brugada症候群症例でもICDの頻回作動をきたすことが知られている。今回、VFによるelectrical storm(ES)のため、ICDが頻回作動した4症例の臨床的特徴と治療内容について報告する。

## II. 症例1

50歳男性。2005年4月末午前1時ごろ、就寝中に息苦しさを自覚したもののすぐに軽快した。その30分後、トイレの前で倒れているところを家人に発見された。救急車でVFを認め、AEDで除細動した後、近医に搬送された。12誘導心電図にてsaddleback型心電図(type2 ECG)を認めたため、Brugada症候群と診断され当院紹介となった。突然死の家族歴はなく、当院入院後に施行したピルジカ

イニド負荷心電図検査にて陽性であったが、その後にとった心電図で自然発生型のcoved型のBrugada型心電図(type1 ECG)が認められた。電気生理学的検査(EPS)でVFは誘発されず、遺伝子検査においてSCN5Aの変異を認めなかった。Brugada症候群による心肺停止(CPA)蘇生後であったためICD適応と診断し、5月末ICD植込み術を施行した。退院後2週間を経過した6月中旬の深夜、ICDのショック作動を自覚したため、翌日来院し緊急入院となった。ICDの心内電位記録によると、深夜に2回、翌朝にも1回VFを認め、12時間以内に3回発作がみられた。24時間以内に3回以上の持続性心室頻拍/VF発作があった場合をESと定義し、今回の一連のepisodeをESとした。ESの安定化のため、イソプロテレノール(ISP)点滴を開始したところ、ST上昇は軽減し、VF発作なく経過した。その後、ISPを漸減し第4病日に中止したところ、2時間後にV<sub>2</sub>

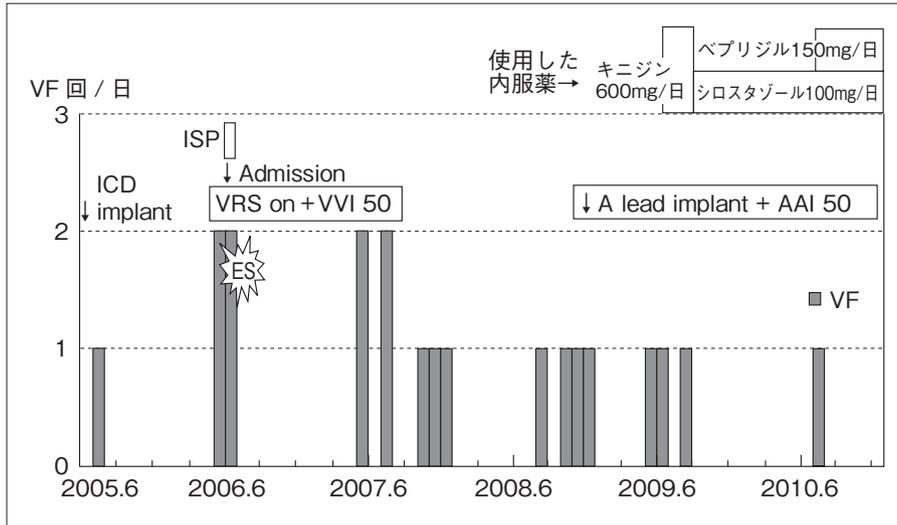


図 2  
症例 2 における経過表  
夜間の徐脈が VF 発作に関連すると考え、ペーシング治療行っても効果なく、内服治療により ES は抑制されている。棒グラフは VF の回数を示す。  
VRS : ventricular rate stabilization pacing, ISP : イソプロテレノール

誘導にて type2 から type1 への変化を認め (図 1 矢印)、2 回の VF 発作の再発により ISP を再開し、シロスタゾール 200 mg/日の内服を追加した。ST 上昇が軽減した第 8 病日に ISP を中止したところ、第 18 病日に VF の再発を認めた。シロスタゾールは無効と考えられたため、キニジン 300 mg/日へと変更したが、2 日後に VF の再発を認めた。QTc の十分な延長はみられなかったことから、キニジンの血中濃度が不十分だったと考え、600 mg/日へ増量した。その後 ISP を中止したが、VF 発作は認められず、ST 上昇が軽減し、Brugada 症候群に特徴的な心電図所見は消失した。以降、現在まで 6 年間 ICD の適切作動は認められていない。

### Ⅲ. 症 例 2

35 歳男性。2005 年 6 月就寝中に突然うなり声を上げ、痙攣失神した。家族が駆けつけたところ、全身の痙攣、発汗、失禁を認め近医に救急搬送された。頭部 CT では異常はみられず、心電図検査にて type2 ECG を認め、当院を紹介された。家族歴では、血縁者 3 名に若年での突然死が認められた。ピルジカイニド負荷心電図検査で type1 への変化を認めた。EPS において VF は誘発されず、遺伝子検査において SCN5A の変異は認められなかった。症候性 Brugada 症候群と診断し、7 月初め ICD 植込み術

を施行した。7 月末に VF 発作による ICD の適切作動を 1 回認めた。2006 年 5 月中旬から 6 月中旬までの就寝中に VF 発作による ICD の適切作動を 15 回認めた。夜間の徐脈に対する心室ペーシング (VVI 40 ppm) 後の心室期外収縮 (PVC) にて VF 発作が誘発されたため、ICD の VRS (ventricular rate stabilization pacing) 機能を使用して経過をみたが、6 月末に ES を認め、緊急入院となった。ISP の持続点滴を行ったところ、夜間の心拍数が 80/分前後となり、VF 発作なく経過した。ISP を減量し夜間の徐脈を回避するため ICD の設定を VVI 50 ppm に変更したところ、夜間の PVC が抑制され VF 発作の再発を認めず、退院となった。しかし、退院後も ES ではないものの VF 発作を繰り返していた。2008 年 12 月の電池交換の際、心房リードを追加し、心房ペーシングにて VF 抑制を図るも、2009 年 5 月に VF 発作を認めた。そのためキニジン 600 mg/日の内服を開始したが副作用のため中止。2009 年 8 月よりシロスタゾール 100 mg/日の内服を開始したが、2010 年 7 月に VF 発作を認めたため、ベプリジル 150 mg/日を追加したところ、その後 13 ヶ月間再発を認めない (図 2)。

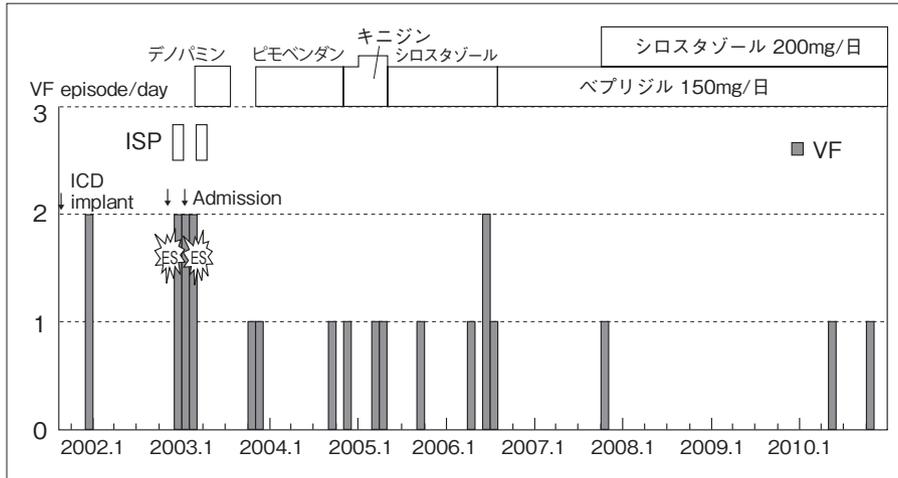


図3  
症例3における経過表  
2003年1月と2月にESがみられた。  
棒グラフはVFの回数、上部に使用した内服薬と期間を示す。  
ISP：イソプロテレノール

#### IV. 症例3

30歳男性。2001年12月中旬午前10時、外出から帰宅し読書中突然動悸を自覚した後に、意識消失した。数分後意識回復したが、近医緊急入院となった。入院時心電図検査において心房細動を認めたためピルジカイニド50mgを内服投与したが、3時間後VFを発症。VFは自然停止し、意識回復した。冠動脈造影検査、頭部CT、脳波検査、心エコー、電解質などに問題はなく、不整脈精査目的のため12月末当院紹介入院となった。ピルジカイニド薬物負荷心電図にて、上位肋間でtype1 ECGを認めた。EPSで右室心尖部(RVA)500/240後のPVCでVFが誘発された。VFを伴うBrugada症候群と診断し、2002年1月末ICD植込み術を施行した。遺伝子検査においてSCN5Aの変異が認められた。

以降、2回/年程度、夜間にVFによるICD適切作動を認めた。しかし、2003年1月末と2月末に仕事上でのストレスがあり、夜間(22時~1時)のVF発作によるESのため二度入院した。発作予防のため、2003年2月よりデノパミン15mg/日、2003年12月よりピモベンダン2.5mg/日、2004年11月よりキニジン300mg/日、2005年4月よりシロスタゾール200mg/日、2006年7月よりベプリジル150mg/日の内服にそれぞれ変更したが、ESはないもののVFの再発を認めた。そのため、2007年

10月からベプリジル150mg/日+シロスタゾール200mg/日の併用を行ったが、VFの再発を認めている(図3)。

#### V. 症例4

37歳男性。2001年6月の17時ごろテレビを見ているときに、突然めまい、嘔気を覚え、その後失神した。9月には車を運転中に突然意識消失し、交通事故を引き起こした。数分で意識回復も、その後再度失神し、近医に緊急受診した。MRI、タリウム心筋シンチなどの検査を施行されたが、異常所見なく、心電図にてBrugada症候群を疑われ、当院紹介受診となった。入院時心電図にてtype1 ECGを認めた。EPSにおいて、右室流出路(RVOT)600/240/180でVFが誘発された。また、RVOT free wall, septum, RV inferior base起源の3種類のPVCも散発していた。遺伝子検査においてSCN5Aの変異はなかった。ピルジカイニド薬物負荷心電図検査では、負荷直後からT-wave alternanceがみられ、2時間後に15秒のVF、4時間後に25秒のVF、5時間後に持続するVFを発症した。ISPの点滴を行った直後よりPVCが減少し、VFの再発は抑制された。その後ISPを減量、中止し、11月ICD植込み術を施行したうえで退院となった。2002年6月低カリウム血症を契機にVFによるESを発症し、ISP持続点滴とカリウム補正でコントロールされた。2005

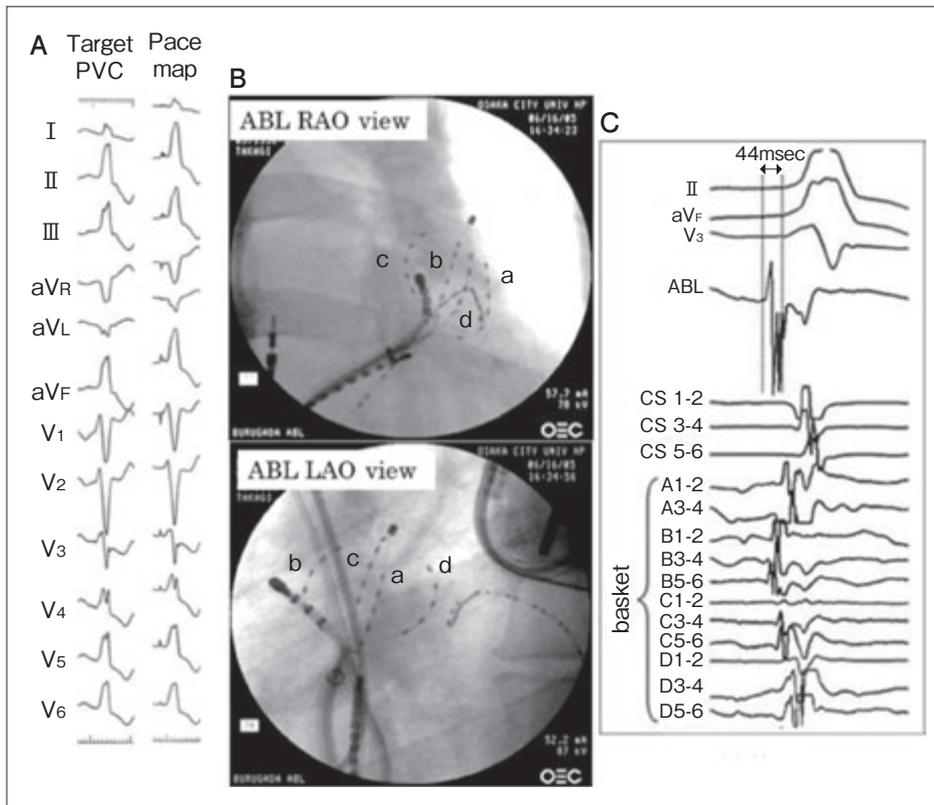


図4  
アブレーションにおける心電図所見と透視画像

A : Target PVCと通電成功部位での Pace mapを示す。

B : 中透視像. 通電位置でのカテーテル位置と冠静脈洞内に留置したパスファインダーカテーテルとRVOTに留置したバスケットカテーテル(a:前壁 b:側壁 c:後壁 d:中隔).

C : 左心内心電図. PVC中の心内電位ではバスケットカテーテルではBが先行しており, 後側壁に留置したABLカテーテルが最早期であった. 通電したところ, PVCは消失した。

ABL : 局所電位

年3月には, ウイルス感染による高熱に伴い, VFによるESとなり入院した. ISPの持続点滴にてPVCが減少しVF発作も消失した.

2005年6月, 明らかな誘因がなくVF発作によるESのため入院となった. ISPにてST上昇が軽減し, VF発作が消失も, ISP減量にてVFが再発した. キニジン600mg/日内服を追加するも効果なく, ISPを減量するとVF発作を繰り返した. ISPを中止するとPVCが頻発するようになり, 同じ形態の左脚ブロック型下方軸のPVCをトリガーとするVFが再発したため, このトリガーPVCをターゲットとしてアブレーションを施行した. 右室流出路基部の後側壁側に, QRSより44msec先行し, pacemapが良好な部位を認めたため, 同部位で通電を施行したところトリガーPVCが消失した(図4). アブレーション終了後ISPを漸減したが, PVCの増加なく, またVFの再発も認めなくなった. 以降6年間, VFの再発を認めていない.

## VI. 考 察

今回のESをきたしたBrugada症候群の4症例は全例が男性で, 発症の経緯はCPA症例が1例, 原因不明の失神発作が3例であった. 心電図の形態(自然発生型type1 ECG vs.薬物誘発性type1 ECG), 突然死の家族歴, 遺伝子異常に一定の傾向は認めなかった. ES急性期の治療にはISPの持続点滴が全例で有効であった. 再発予防に対する各種薬剤の効果は症例により異なっていた. いかなる薬剤にも効果を示さず, トリガーPVCに対するカテーテル治療のみがESコントロールに有効であった症例も1例に認めた(表).

Brugada症候群におけるVFの発生機序のひとつとしては, 心外膜側心筋に優位な内向き $\text{Na}^+$ 電流の低下<sup>3)</sup>により, あるいは一過性外向き $\text{K}^+$ 電流( $\text{I}_{to}$ )が増強することにより心外膜のノッチが深くなり, 心外膜側心筋の心筋活動電位の第2期のドームの消失を引き起こすことで心外膜と心内膜の電位差が発

表 4 症例のまとめ

症例 番号	年 齢	性 別	発症 形態	Brugada型心電図 Type	突然死 家族歴	VFの 誘発性	SCN5A 変異	ISP の効果	再発予防 有効薬	VFの 再発	ESになった 引き金
1	51	男	CPA	自然発生 Type1	-	-	-	+	キニジン	-	ストレス
2	34	男	失神 発作	薬誘発性 Type1	+	-	-	+	ベプリジル	+	徐脈+心室 ペースキング
3	29	男	失神 発作	薬誘発性 Type1	+	+	+	+	ベプリジル シロスタゾール	+	ストレス
4	37	男	失神 発作	自然発生 Type1	-	+	-	+	(アプレーション)	-	発熱, PVC

ES : electrical storm, ISP : イソプロテレノール, VF : 心室細動, CPA : 心肺停止, PVC : 心室期外収縮

生して生じる Phase II リエントリーが報告されている<sup>4)~6)</sup>。少量のキニジンは心外膜心筋の  $I_{to}$  を抑制し、また抗コリン作用を有することが知られている<sup>7)</sup>。Belhassenらは Brugada 症候群における VF の誘発をキニジン内服により 88% 抑制したと報告している<sup>8)</sup>。機序としては、 $I_{to}$  の抑制によって心外膜のノッチの形成を抑制し、ドーム形成を促すことで、Brugada 症候群における VF 再発予防をもたらすことと推測される。症例 1 においてもキニジン投与後 ST 変化が改善し、その結果 VF が抑制されており、キニジンによる  $I_{to}$  抑制効果が推測されている。 $I_{to}$  と同様に、アセチルコリンの促進は  $Ca^{2+}$  電流の抑制と  $K^+$  電流の増大によって心筋活動電位第 2 相のドームの消失を引き起こすと報告されている<sup>7)~9)</sup>。 $\beta$  刺激薬はアセチルコリンに抗し、内向き  $Ca^{2+}$  電流を増大することにより第 2 相のドームを復元すると考えられる Brugada 症候群においては、 $0.15 \sim 0.3 \mu g/\text{分}$  の持続点滴により VF を抑制すると考えられている<sup>6), 12)</sup>。シロスタゾールはホスホジエステラーゼ III 抑制剤 (PDE III inhibitor) であり第 3 相の内向き  $Ca^{2+}$  電流を増加させ心外膜の活動電位のドーム形成を促す。また心拍数増加作用があるため間接的に  $I_{to}$  を抑制し、Brugada 症候群における Phase II リエントリーを予防することが期待される<sup>13)</sup>。Brugada 症候群に対するベプリジルの有用性は、プルキンエ線維において、初期内向き整流  $K^+$  電流 ( $I_{K1}$ )、遅延外向き整流  $K^+$  電流 ( $I_K$ ) および  $I_{to}$

を濃度依存的に抑制し、VF を抑制することと報告されている<sup>14)</sup>。

## Ⅶ. おわりに

今回われわれは、ES をきたした Brugada 症候群の 4 症例を経験したので報告した。4 症例すべてにおいて急性期治療には ISP 持続点滴が有効であった。しかし ES を呈した Brugada 症候群の臨床的特徴を明らかに示したものは認められなかった。ES を呈する症例の臨床的特徴や薬剤の効果については、より多くの症例での検討が必要であると思われる。

## 【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(6) : 1391 ~ 1396
- 2) Exner DV, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, Beckman KJ, Coromilas J, Lancaster S, Hallstrom AP ; AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators : Electrical storm presages nonsudden death : the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. Circulation, 2001 ; 103(16) : 2066 ~ 2071
- 3) Antzelevitch C : The Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998 ; 9(5) : 513 ~ 516
- 4) Litovsky SH, Antzelevitch C : Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine

- ventricular endocardium differs from that of epicardium : role of the transient outward current. *J Am Coll Cardiol*, 1989 ; 14(4) : 1053 ~ 1066
- 5) 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(5) : 1061 ~ 1070
  - 6) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 ; 100(15) : 1660 ~ 1666
  - 7) Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, Hiraoka M : Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome : low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006 ; 47(3) : 359 ~ 364
  - 8) Belhassen B, Glick A, Viskin S : Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation*. 2004 ; 110(13) : 1731 ~ 1737
  - 9) Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J : Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace*, 2004 ; 6(2) : 130 ~ 133
  - 10) Tanaka H, Kinoshita O, Uchikawa S, Kasai H, Nakamura M, Izawa A, Yokoseki O, Kitabayashi H, Takahashi W, Yazaki Y, Watanabe N, Imamura H, Kubo K : Successful prevention of recurrent ventricular fibrillation by intravenous isoproterenol in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2001 ; 24(8 Pt 1) : 1293 ~ 1294
  - 11) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A : Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43(10) : 1853 ~ 1860
  - 12) Watanabe A, Fukushima Kusano K, Morita H, Miura D, Sumida W, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Nagase S, Nakamura K, Sakuragi S, Ohe T : Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2006 ; 27(13) : 1579 ~ 1583
  - 13) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, Arita M : Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13(7) : 698 ~ 701
  - 14) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H : Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation : pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005 ; 45(6) : 545 ~ 549