

飲酒を契機に頻回に心室細動が誘発された，完全右脚ブロックを呈する症例の確定診断および薬剤選択に難渋した1例

岡英一郎 林 洋史 岩崎雄樹 丸 有人
藤本雄飛 萩原かな子 高橋健太 山本哲平
淀川顕司 林 明聡 清水 渉

症例は59歳，男性．過去に2度，飲酒後に失神歴があるが，原因は不明であった．2017年3月，飲酒後に意識消失し，自動体外式除細動器で心室細動(VF)が解析され，除細動施行後に自己心拍が再開し，当院に搬送された．低体温療法を施行し，神経学的後遺症なく回復した．心臓カテーテル検査で有意狭窄なく，アセチルコリン負荷試験で冠動脈攣縮は誘発されなかった．心臓超音波検査および心臓造影MRI検査でも器質的心疾患の合併は示唆されなかった．12誘導心電図では完全右脚ブロック(CRBBB)および左軸偏位を認めたが，明らかな Brugada 型心電図ではなく，突然死家族歴もなかったため，特発性心室細動(IVF)として，突然死二次予防目的に植込み型除細動器(ICD)植込み術を施行して退院した．退院約1.5ヵ月後，飲酒後に意識消失およびICD作動があり再入院．伝導障害があるため，前回見送ったピルシカイニド負荷試験を施行したところ，負荷後にV₁誘導および第3肋間のV₁，V₂誘導で2mm以上のJ点上昇があり，CRBBBを呈する Brugada 症候群としてベプリジル100mg/日の内服を導入し，退院した．その後，ベプリジルによる薬剤性肝障害が出現し漸減中止したところ，再度ICD適切作動が見られた．植込み後3ヵ月間で計6回のVFイベントの記録があり，うち4回は適切作動(ほかは自然停止)あり，いずれも飲酒後のイベントであった．現在，キニジン200mg/日およびシロスタゾール100mg/日の併用療法下で飲酒制限の生活指導を行い，適切作動なく経過している．CRBBBを呈するIVFと考えられた症例の確定診断およびその後の薬剤選択に難渋し，いずれも飲酒がVFの誘因と考えられた稀有な症例の1例を報告する．

Keywords

- 心室細動
- 完全右脚ブロック
- Brugada 症候群
- アルコール

日本医科大学付属病院循環器内科
(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)

I. 症 例

症例：59歳，男性．
主訴：心肺停止

A Case of Frequent Episodes of Alcohol-Induced Ventricular Fibrillation in the Patients with Complete Right Bundle-Branch Block : Approach to Confirm Diagnosis and Select Drugs

Eiichiro Oka, Hiroshi Hayashi, Yu-ki Iwasaki, Yujin Maru, Yuhi Fujimoto, Kanako Hagiwara, Kenta Takahashi, Teppei Yamamoto, Kenji Yodogawa, Meiso Hayashi, Wataru Shimizu

現病歴：50歳時から高血圧症、脂質異常症に対して近医で内服加療中であった。12誘導心電図では完全右脚ブロックを指摘されていた。58歳時に飲酒後に二度の失神歴を有するが、原因は特定できていなかった。2017年3月5日、仕事帰りの午後4時頃、飲酒して帰宅途中のコンビニエンスストアで再度アルコールを購入して店前で飲酒しようとしていたところ、突如として意識消失した。直ちに店員が駆け寄ったところ、心肺停止状態であり、心肺蘇生が開始された。自動体外式除細動器(AED)により心室細動(VF)が解析され、2回の除細動が実施された。その後、自己心拍が再開し、当院へ救急搬送された。

既往歴：50歳から高血圧症、脂質異常症。

常用薬：ニフェジピン 20 mg/日、フェノフィブラート 106.6 mg/日。

家族歴：器質的心疾患や心臓突然死の家族歴なし。

生活社会歴：喫煙歴なし、焼酎水割り 4杯/日(純アルコール換算 86 g/日)程度の大酒家、職業は警備員。

入院時現症：意識レベル GCS7点(E1V2M4)、血圧 152/100 mmHg、心拍数 100/分、整、酸素飽和度 100%(自発呼吸、酸素マスク 10L)、体温 36.2℃、身長 156 cm、体重 61 kg。呼吸音は清で、心雑音や過剰心音は聴取せず、両側下腿に浮腫はない。

初療時 12誘導心電図(図 1)：洞調律、心拍数 100/分、左軸偏位、PR 170 msec、QTc 460 msec、QRS幅 182 msec、完全右脚ブロック(CRBBB)。

検査所見：血中アルコール濃度は 25.9 mg/dl であり、肝機能障害(AST 49 IU/l、ALT 34 IU/l、 γ GTP 82 IU/l)および低カリウム血症(3.0 mEq/l)を認めた。甲状腺機能や副腎機能など内分泌学的検査異常はなかった。心筋逸脱酵素の上昇や炎症反応の上昇は認めず、そのほかの採血所見は基準値内であった。頭部 CT では明らかな低酸素脳症の所見は認めなかった。経胸壁心臓超音波検査では左室駆出率は 69%と保持されており、壁運動異常はなく、壁厚や左室径も正常範囲で、高度弁膜症も認めなかった。

入院後経過：低体温療法を施行し、神経学的後遺症はなく回復した。器質的心疾患検索目的に諸検査を実施した。心臓カテーテル検査では、冠動脈に有意狭窄は認めず、アセチルコリン負荷試験では有意な冠攣縮は誘発されなかった。心臓造影 MRI 検査でも T2 高信号域や遅延造影効果は指摘されなかった。加算平均心電図では、F-QRS 161 msec (> 114 msec)、RMS40 9.09 μ V ($< 20 \mu$ V)、LAS40 57 msec (> 38 msec)であり、心室遅延電位は陽性であった。繰り返し 12誘導心電図を施行して高位肋間の胸部誘導も記録したが、明らかな Brugada Type1 波形は記録されなかった。

以上より、器質的心疾患の合併は示唆されず、入院経過中に致死性心室不整脈の再発は見られなかった。特発性心室細動が臨床診断として第一に考えられ、心臓突然死二次予防目的に植込み型除細動器(ICD)留置の方針としたが、伝導障害も強く示唆され、今後長期的にはペーシングの必要性も予想されたため、経静脈的二腔 ICD を左胸部に留置して退院となった。

退院後、ショック作動から再入院後経過：退院して約 1.5 ヶ月後の 5 月 22 日午後 3 時過ぎ、銭湯で入浴後に飲酒して、帰宅途中で路上で失神し、転倒。ICD ショック作動後に意識回復し、当院に救急搬送された。心内電位を確認すると、VF に対する適切作動であり 1 回のショックで洞調律へ復帰していた(図 2)。短期間でのショック作動であり、今後の治療方針の検討目的に再入院となった。伝導障害もあり、初回入院中は見送っていたが、薬物治療選択および確定診断目的にピルシカイニド負荷試験を少量(0.5 mg/kg)で実施した。薬剤負荷後の V_1 誘導および第 3 肋間 V_1 、 V_2 誘導で 2 mm 以上の J 点上昇を伴う Brugada Type1 波形が記録された(図 3)。

以上より、CRBBB を伴う Brugada 症候群(BrS)と確定診断した。致死性不整脈イベント抑制目的に、ベプリジル 100 mg/日の内服を導入した後に退院となった。

薬物治療導入後の長期経過：ベプリジル 100 mg/日

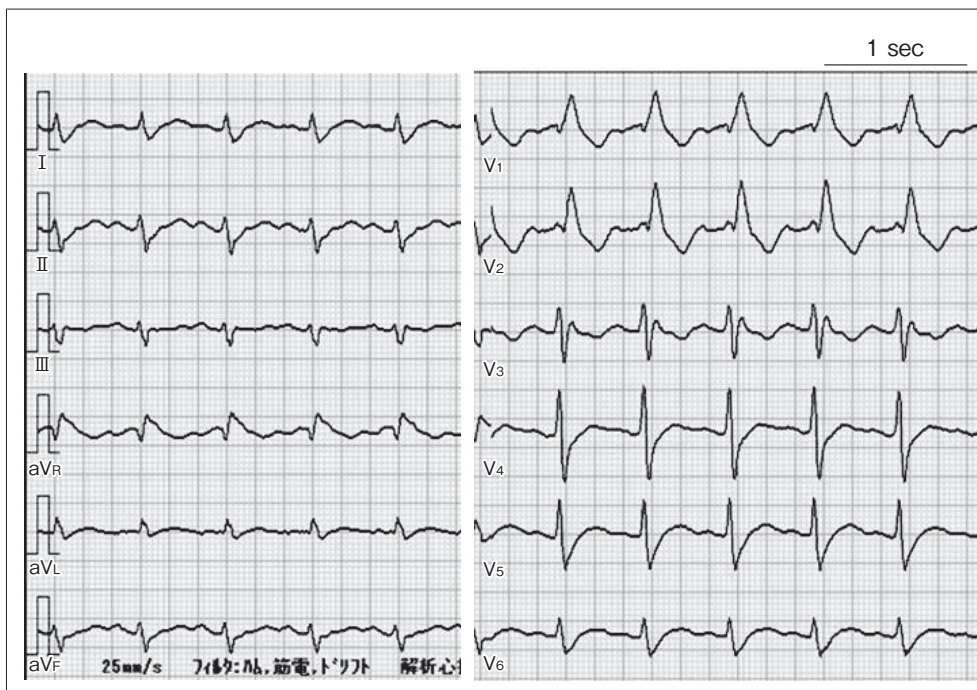


図1 当院搬送時12誘導心電図

自動体外除細動器により2回除細動が実施され、自己心拍再開後に当院搬送された際の初療時12誘導心電図。洞調律で、心拍数は100/分。左軸偏位、PR170 ms、QRS幅182 msの完全右脚ブロックを認めた。典型的なBrugada様の心電図変化はなかった。

内服開始後より新規に肝機能障害が出現し、経過から薬剤性肝障害が疑われたため、50 mg/日に減量したところ、6月19日の飲酒後、ICD適切作動が2回記録された。肝機能障害は遷延しており、ペプリジル内服は中止し、キニジン200 mg/日に切り替えた。その後、6月28日にも飲酒後に一度適切作動が記録されたため、キニジンに加えてシロスタゾール200 mg/日を併用開始した。

心臓突然死二次予防目的にICD留置後、3ヵ月以内に計4回のVFに対するICD適切作動が見られた。いずれも夜勤仕事明けに飲酒をし、日中時刻にVFは記録されていた。また、自然停止するVFも計3回記録されていたが、ショック作動はなかったため、そのときの状況を振り返ることはできず、飲酒との関連は特定不能であった。飲酒とVFの関連が濃厚に示唆されたために、厳しく飲酒制限を繰り返し指導し、またショック作動時には低カリウム血

症も呈しており、カリウム製剤の補充も行った。

経過中、洞性頻脈ありシロスタゾール100 mg/日に減量したが、その後は短時間の自然停止するVFが9月に一度記録されたのみで、以降は約1年8ヵ月の経過観察中にVFに対する適切作動は認めていない(図4)。

症例まとめ

アルコール摂取後に頻回にVFが誘発されたCRBBBを呈するBrSであるが、CRBBBにより典型的なBrugada心電図波形はマスクされており、確定診断にはピルシカイニド負荷試験が有用であった。心臓突然死二次予防目的にICD留置後、3ヵ月間で計6回のVFが同定され、4回の適切作動を要した。ペプリジル内服を開始したが、薬剤性肝障害で継続困難となり、キニジンおよびシロスタゾールの併用療法および飲酒制限の指導により、その後VFを抑制することができている。

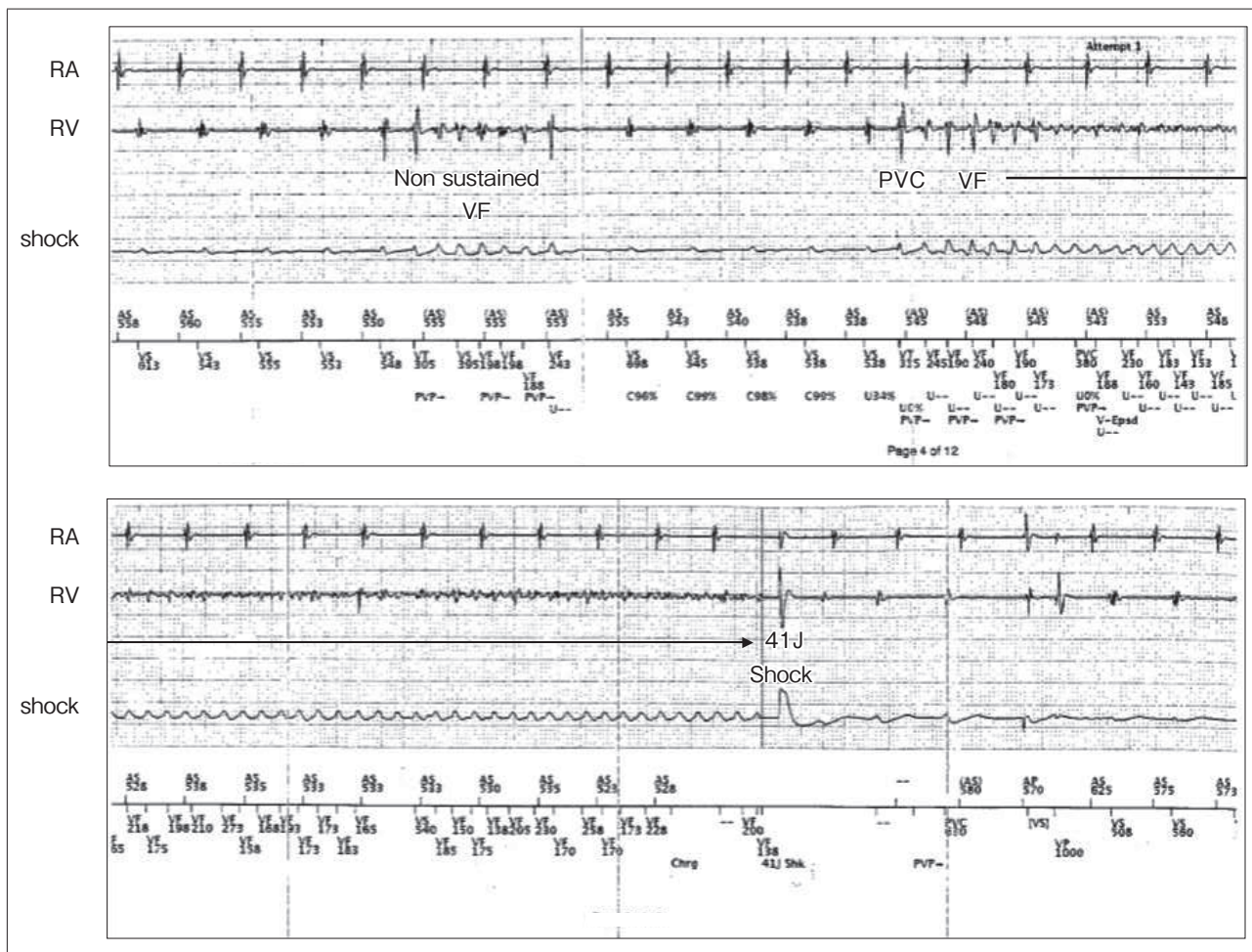


図2 初回退院後ICD作動時の心内波形記録

5月22日午後3時5分、銭湯で入浴後に飲酒して帰宅途中に意識消失した。心内電位を確認すると、非持続性の心室細動(VF)が記録された直後に、心室期外収縮(PVC)契機にVFへ移行して持続し、心内41J除細動により停止し、洞調律へ復帰していた。

II. 考 察

BrSは、不完全右脚ブロックを伴う右側胸部誘導で典型的なST上昇を呈し、青壮年男性に多く、夜間就寝中や安静時にVFを発症し、心臓突然死をきたしうる症候群である¹⁾。近年、BrSの典型的な心電図所見を不明瞭にしうる、CRBBBを伴うBrSが報告されているが²⁾、本症例もそれに該当した。

従来、CRBBBは予後良好な心電図所見とみなされ、一般健診でもしばしば遭遇し、Aizawaらの報告ではCRBBBの頻度は7,277例中1.37%と報告されている³⁾。Naチャンネル異常と関連するBrSは心

内伝導障害と重複することも知られており、年齢と相関性を有する進行性の伝導障害や洞不全症候群を伴う例の報告がある^{4),5)}。本症例も、完全右脚ブロックに左軸偏位を伴った伝導障害が示唆され、QRS幅も180 msec以上と著明に延長していた。したがって、CRBBB症例のなかでも伝導障害が強く示唆される例では、BrSの合併も念頭に置く必要が考えられた。

CRBBBとBrSの心電図鑑別は通常では困難であることが知られているが、CRBBBを有する症例でBrSを検出する方法として、ピルシカイニド負荷試験の有用性が報告されている²⁾。ただし、伝導障害

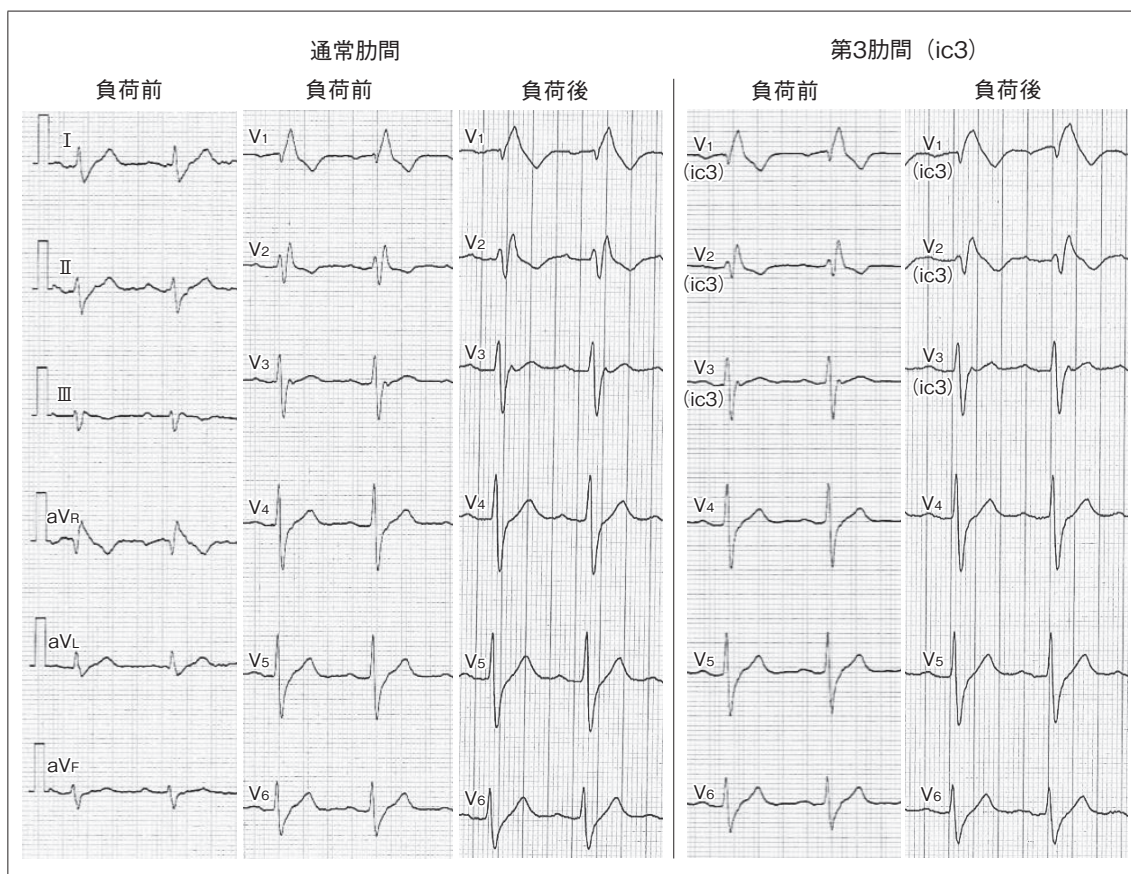


図3 ピルシカイニド負荷試験前後の心電図

左軸偏位かつ完全右脚ブロックの伝導障害を呈していたため、通常よりも少量のピルシカイニド(0.5 mg/kg)負荷試験を行った。負荷後にV₁誘導および第3肋間のV₁、V₂誘導でBrugada Type1心電図波形が記録された。

が強い症例では、ピルシカイニド負荷に伴う危険性もあり、本症例においてはICDによるペースバックアップ可能な状態で、通常量よりも少なく0.5 mg/kgで実施したが、負荷後にV₁誘導および第3肋間V₁、V₂誘導でType 1波形に変化し、陽性であった。そのほか、右室ペースングによりCRBBBを解除した際のST変化を記録することで、BrSを顕在化することができるとの報告もある⁶⁾。しかし、本症例ではICDを用い、心房に同期して心室ペースングを行ったが、明らかなBrugada波形は記録されなかった。

本症例のもう一つの特徴は、飲酒を契機にVFが複数回誘発され、ICD適切作動を要した点である。BrSは夜間安静時の不整脈イベントが多く報告されているが、発熱や入浴などによる体温上昇時の致死

性不整脈易誘発性も知られている。飲酒と心室不整脈イベントとの関連が示唆されたBrSの報告も散見されている^{7),8)}。実験的には、高濃度のエタノールは心筋細胞のNaチャンネルの活性化を抑制することが報告されており⁹⁾、再分極相早期での相対的な外向き電流増大を引き起こし、右側胸部誘導のST上昇増強やVF発症に関与する可能性が考えられる。ただし、本症例では、初回VF蘇生後の血中アルコール濃度は酩酊状態といえるほどではなく、アルコールによるNaチャンネル抑制作用を示すほどであったかは定かではない。

通常、BrSは夜間就寝時など副交感神経活性が優位となる際に、致死性不整脈イベント発症は多いとされている。本症例の場合は、いずれも日中の活動時間帯にVFイベントは発症しており、飲酒との濃

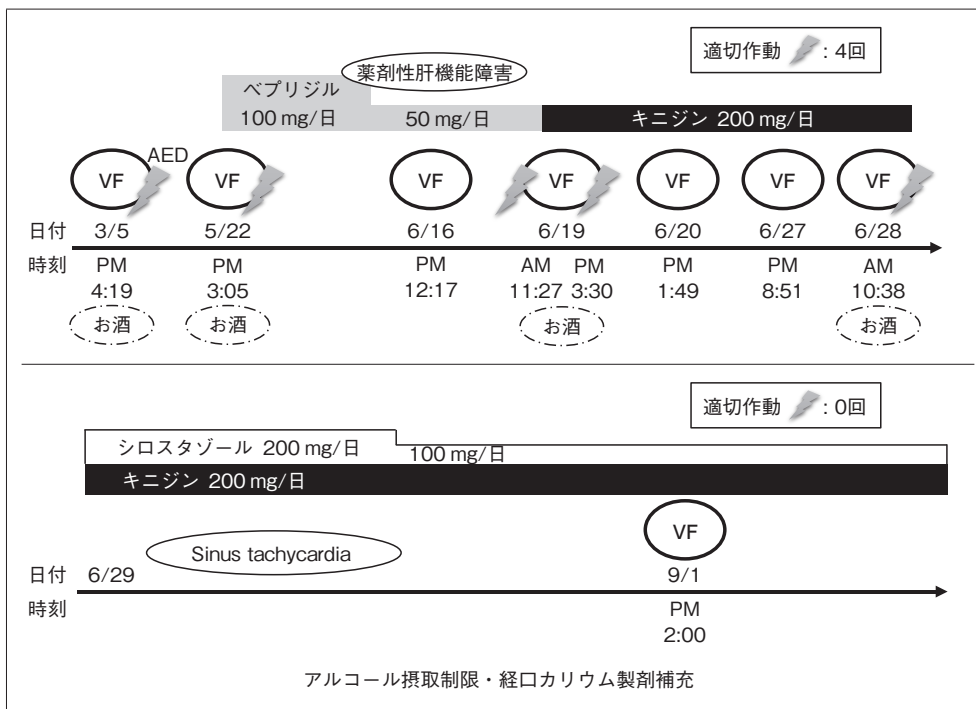


図4 本症例の臨床経過

3月5日に心室細動(VF)蘇生後、心臓突然死二次予防目的に3月27日に植込み型除細動器(ICD)移植術を施行。その後の約3ヵ月間に計6回のVFイベントが記録され、そのうち4回の適切作動を要した。作動した4回はいずれも飲酒後のイベントであった。その後、キノジンとシロスタゾールの併用及び飲酒制限、経口カリウム製剤補充によりICD適切作動なく経過している。

厚な関与が示唆された。習慣的な大酒家ではあるものの、VF後のアルコール血中濃度からは、ある程度飲酒からの時間経過も予想された。運動負荷後の回復期にST上昇が起こることも報告されており¹⁰⁾、交感神経刺激から副交感神経系緊張へ移行する際に、ST変化が起こりやすい可能性が考えられる。アルコール摂取に伴う急性効果として血管抵抗を減少させることで、中枢性交感神経活性を上昇させると考えられており、その後の時間経過でアルコールの代謝とともに副交感神経系活性へ変化する際に、ST変化が誘発されて不整脈イベントが発症した可能性も考えられた。

また、本症例では、VF蘇生後の採血では低カリウム血症を認めた。慢性的なアルコール多飲者では尿細管機能不全などで低カリウム血症を呈しやすいといわれ、さらにアルコール摂取後の利尿作用や脱水の関与も考えられる。また、VF蘇生後の結果と

して低カリウム血症を呈していた可能性も考慮される。低カリウム血症とBrSの不整脈イベントとの関連が示唆された症例も報告されており^{11), 12)}、カリウム製剤の補充も行った。

そのほか、NogamiらとNishizakiらはグルコース・インスリンテストによりST変化が増強されると報告しており^{13), 14)}、Ikedaらは空腹の状態から短時間に大量の食事摂取を行う満腹試験により、ハイリスク群でST上昇が増強することも報告している¹⁵⁾。したがって、BrSにおいては、飲酒や食事摂取がさまざまな自律神経活性の変化やインスリンを含めたホルモン分泌の変化を起こし、個々の有する不整脈発症リスクに加わる環境因子となって、イベント発生に関与していた可能性が考えられる。

BrSにおける突然死予防に対して最も確実であるICD植込み後も、本症例は3ヵ月間で計6度のVFイベントが記録された。ICDの補助的治療の薬物療

法として、一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) 遮断作用を有するキニジンやベプリジル、細胞内サイクリックAMPの増加を介して I_{ca} を増強させて洞頻脈になるため、 I_{to} が減少することが期待できるシロスタゾールの有効性が報告されているが、本症例では薬剤性肝障害でベプリジルの使用継続が困難となり、キニジンおよびシロスタゾールの併用療法を行っている。飲酒制限などの生活指導も行い、VFイベントは抑制できているが、今後さらなるイベントが繰り返されるようであれば、最近ではBrSに対するカテテルアブレーションの有効性の報告^{16), 17)}もあり、検討される。

Ⅲ. 結 語

当初、CRBBBを呈するIVFと考えられたが、ピルシカイニド負荷試験により、BrSと確定診断に至った症例を経験した。日中のアルコール摂取後に頻回にVFが誘発されて、ICD適切作動を要した。生活指導として飲酒制限およびキニジンおよびシロスタゾールの併用療法により、現時点でVFは抑制することができている。

〔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) Aizawa Y, Takatsuki S, Sano M, et al. : Brugada syndrome behind complete right bundle-branch block. *Circulation*, 2013 ; 128 : 1048-1054
- 3) Aizawa Y, Takatsuki S, Kimura T, et al. : Ventricular fibrillation associated with complete right bundle branch block. *Hear Rhythm*, 2013 ; 10 : 1028-1035
- 4) Makiyama T, Akao M, Tsuji K, et al. : High risk for bradyarrhythmic complications in patients with Brugada syndrome caused by *SCN5A* gene mutations. *J Am Coll Cardiol*, 2005 ; 46 : 2100-2106
- 5) Yokokawa M, Noda T, Okamura H, et al. : 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
- 6) Chiale PA, Garro HA, Fernández PA, et al. : High-degree right bundle branch block obscuring the diagnosis of Brugada electrocardiographic pattern. *Hear Rhythm*, 2012 ; 9 : 974-976
- 7) Hayashi T, Mitani H, Goto K, et al. : Alcohol-induced Ventricular Fibrillation in Brugada syndrome. *J Arrhythmia*, 2009 ; 25 : 32-35
- 8) Ohkubo K, Nakai T, Watanabe I : Alcohol-induced ventricular fibrillation in a case of Brugada syndrome. *Europace*, 2013 ; 15 : 1058
- 9) Klein G, Gardiwal A, Schaefer A, et al. : Effect of ethanol on cardiac single sodium channel gating. *Forensic Sci Int*, 2007 ; 171 : 131-135
- 10) Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. : Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2010 ; 56 : 1576-1584
- 11) Araki T, Konno T, Itoh H, et al. : Brugada syndrome with ventricular tachycardia and fibrillation related to hypokalemia. *Circ J*, 2003 ; 67 : 93-95
- 12) Kutsuzawa D, Arimoto T, Watanabe T, et al. : Persistent abnormal value of late potential in Brugada syndrome associated with hypokalemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011 ; 16 : 104-106
- 13) Nogami A, Nakao M, Kubota S, et al. : Enhancement of J-ST-Segment Elevation by the Glucose and Insulin Test in Brugada Syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003 ; 26 : 332-337
- 14) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al. : Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 243-249
- 15) Ikeda T, Abe A, Yusu S, et al. : The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 602-607
- 16) Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, et al. : Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1270-1279
- 17) Sunsaneewitayakul B, Yao Y, Thamaree S, et al. : Endocardial mapping and catheter ablation for ventricular fibrillation prevention in Brugada Syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2012 ; 23 : 10-17