

Volume 40 Supplement 1 2020

心電図



第16回 特発性心室細動研究会

第17回 特発性心室細動研究会



「第16回・17回特発性心室細動研究会」特集号発行にあたって

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 代表幹事
筑波大学医学医療系循環器内科教授
青沼和隆

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) は特発性心室細動の前向き観察研究として 19年の歴史を有しており、日本のみならず世界でも類を見ない、長期観察研究と言っても過言ではありません。

本研究会では毎年 1 回研究会を開催し、研究成果発表および情報交換などを行っております。現在 (2019年 12月時点) も全国 70施設にご協力いただき、750症例が登録されており、Brugada 症候群を含む特発性心室細動の病態解明に向けて日々研究を重ねております。

例年通り、2018年には第 16回、2019年には第 17回の研究会が開催され、第 16回の演題は「非 Brugada 型特発性心室細動に対するリスク評価と治療：非侵襲的アプローチについて」、非 Brugada 型特発性心室細動に対するリスク評価と治療：侵襲的アプローチについて」、第 17回の演題は「器質的心疾患を伴わない難治性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療について (QT 延長症候群、ベラパミル感受性心室頻拍、カテコラミン感受性心室頻拍、Purkinje 起源心室頻拍などを含む)」、「診断や治療に難渋した、あるいは興味深い特発性心室細動症例 (Brugada 症候群を含む) について」とし、多くの貴重な研究発表がなされ、熱いディスカッションが交わされました。海外からは、第 16回では Dr. Josep Brugada、第 17回では Dr. Michel Haïssaguerre を招聘し、非常に有意義な講演を賜りました。各回ともに 100名を超える方々にご参加いただき、大盛況を博しました。

本研究会は日本のみならず世界中で注目を集めており、国内では本研究会の前向き長期観察研究のエビデンスが日本循環器学会の『遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン』に大きく反映され、国外では本研究会の演題をヒントにしたと思われる多くの論文が一流誌に掲載されています。今後も、本研究会における研究発表およびディスカッションが新たな研究の一助となることを祈念して、ここに第 16回・17回特発性心室細動研究会の演題を記録集としてまとめ、発行させていただきます。

末筆となりましたが、幹事の先生方をはじめ、ご支援いただいている皆様に厚く御礼申し上げますとともに、引き続き調査研究のご協力を賜りますようお願い申し上げます。

2020年 1月吉日

第16回 特発性心室細動研究会 (J-IVFS)

会 期：2018年2月17日(土)

会 場：聖路加国際大学アリス・C・セントジョンメモリアルホール

代表幹事：青沼和隆(筑波大学医学医療系循環器内科教授)

目 次

第16回

事務局報告

登録症例の経過報告および Brugada 症候群に対する S-ICD の考察…………… 5

横山泰廣(聖路加国際病院循環器内科)

非 Brugada 型特発性心室細動に対するリスク評価と治療：非侵襲的アプローチについて (心電図診断, 画像診断, 遺伝子解析, 薬物治療など)

1. Na チャネル β 1 サブユニット *SCN1B* は致死性不整脈の原因遺伝子か? …………… 9

石川泰輔(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学)

2. QRS 幅の広い特徴的な右脚ブロックに心室細動や突然死の家族歴を合併した *SCN5A* 変異陽性の 3 症例…………… 14

福本大介(滋賀医科大学呼吸循環器内科)

3. 次世代シーケンサーによる遺伝子解析で *SCN3B* 変異を認めた Brugada 症候群の 2 症例…………… 15

伊藤章吾(慶應義塾大学医学部循環器内科)

非 Brugada 型特発性心室細動に対するリスク評価と治療：侵襲的アプローチについて (負荷試験, EPS, カテーテルアブレーションなど)

1. 当院での非 Brugada 型特発性心室細動症例に対するアブレーション経験…………… 16

中野 誠(東北大学大学院循環器内科学)

2. 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…………… 17

岡英一郎(日本医科大学付属病院循環器内科)

3. J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report のリスク評価の有用性と限界…………… 24

佃早央莉(岡山大学医歯薬学総合研究科循環器内科学)

4. 早期再分極症候群の診断における冠攣縮性狭心症の除外の重要性…………… 31

鎌倉 令(国立循環器病研究センター心臓血管内科部門不整脈科)

5. 早期再分極症候群患者における圧受容体反射と心室細動発症リスク…………… 32

石井悠海(大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座)

イブニングセミナー

Electrical Substrate Elimination by Epicardial Right Ventricular Ablation in Patients with Brugada Syndrome………… 39

Josep Brugada (Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, Hospital San Joan de Déu Barcelona, Spain)

※著者および共著者の氏名・所属については, 基本的に発表当時のプログラムをもとに記載させていただいた。

登録症例の経過報告および Brugada 症候群に対する S-ICD の考察

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

横山泰廣¹ 鎌倉 令² 篠原徹二³ 関口幸夫⁴

高木雅彦⁵ 相原直彦⁶ 青沼和隆⁴

2018年2月10日に開催された第16回特発性心室細動研究会において、Brugada症候群として登録されている533症例の2017年1月末までの予後調査結果を報告した。また、2016年5月より本邦で臨床使用が可能となった完全皮下植込み型除細動器(subcutaneous implantable cardioverter defibrillator: S-ICD)をBrugada症候群患者に用いる際の懸念事項を考察した。

I. 登録症例の経過報告

2017年1月末までに、本邦の69施設から742例の特発性心室細動(idiopathic ventricular fibrillation: IVF)およびBrugada症候群症例が特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された(図1)。その内訳はIVF 100例、有症候性Brugada症候群279例、無症候性363例である。Brugada症候群の登録は2016年で終了しているが、統一した方法による電気生理学的検査(EPS)の結果と予後の関連を調査している

Keywords ● Brugada 症候群
● S-ICD

1 聖路加国際病院循環器内科

(〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

2 国立循環器病研究センター病院心臓血管内科部門不整脈科

3 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座

4 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学

5 関西医科大学総合医療センター不整脈治療センター

6 千里中央病院

J-IVFS EP Testing 研究への Brugada 症候群登録症例は継続している。2016年1月の前回報告データから3症例増加しており、全例が心室頻拍(VT)/心室細動(VF)の既往がある Brugada 症候群であった。Brugada 症候群として登録されている 533 例の心臓イベント(VT/VF, 心臓突然死)発生率を調査した。平均年齢は 52 ± 14 歳(男性 95%), 平均観察期間は 82 ± 82 ヶ月(中央値 47 ヶ月)で、心臓イベントは 58 例(10.9%)で認められた。無症候性群、失神群、VF 群について個別に検証すると、無症候性群では 299 例中 8 例(2.7%, 年間発生率 0.4%), 失神群の心事故は 133 例中 10 例(7.5%, 年間発生率 1.1%), VF 群は 101 例中 40 例(40%, 年間発生率 6.8%)であった。Kaplan-Meier 生存曲線における log rank 検定で、VF 群は無症候性群および失神群より有意($p < 0.0001$)に心臓イベントが多かった(図2)。単変量解析では有症候性、自然発生のタイプ1心電図、 V_2 誘導の r-J 間隔 > 90 ms の 3 つが心臓イベントの有意

Prognosis of Registered Cases and Consideration of S-ICD for Patients with Brugada Syndrome

J-IVFS Secretariat: Yasuhiro Yokoyama, Tsukasa Kamakura, Tetsuji Shinohara, Yukio Sekiguchi, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma

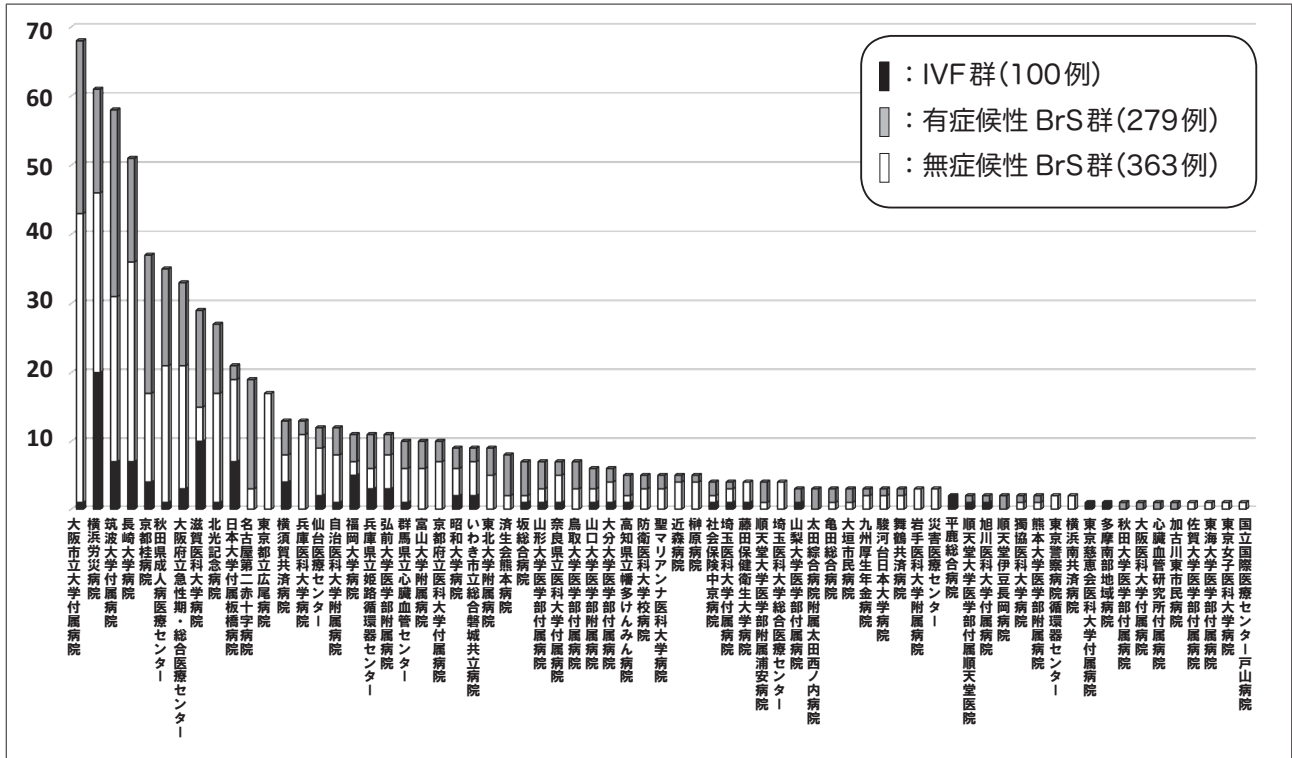


図1 症例登録施設(2002年～2017年1月31日)

IVF：特発性心室細動, BrS：Brugada症候群

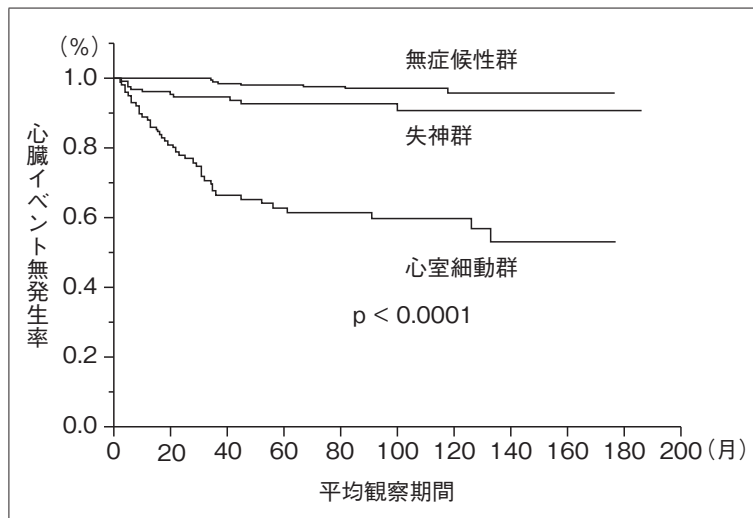


図2 タイプ1心電図を伴うBrugada症候群患者の心臓イベント無発生率のKaplan-Meier曲線

表 1 タイプ 1 心電図を伴う Brugada 症候群患者の心臓イベント発生予測因子

	HR	95% CI	p 値
有症候性	3.61	1.04-8.11	0.04
自然発生のタイプ 1 心電図	9.13	1.80-166.3	0.004
V ₂ 誘導の r-J 間隔 (> 90 ms)	3.82	1.02-24.7	0.04
男性	0.89	0.18-16.3	0.92
心房細動の既往歴	1.61	0.25-6.02	0.56
SCD 植込みの家族歴	1.83	0.58-5.54	0.29
早期再分極	1.54	0.17-4.21	0.60
下側壁誘導の早期再分極	2.99	0.16-15.4	0.37
水平型 ST 部分	1.29	0.03-32.6	0.86
水平型 ST 部分 + 下側壁誘導の早期再分極	5.45	0.30-27.7	0.19

単変量解析. HR: ハザード比, 95% CI: 95% 信頼区間

表 2 Brugada 症候群に対する S-ICD の利点, 欠点

利点

- ・感染性心内膜炎の恐れがない
- ・リードトラブルが少ない
- ・露出部の傷跡が目立たない

欠点

- ・心電図スクリーニングの不適合
- ・ジェネレーター発生器が大きい
- ・T波の過剰感知が起こりやすい

表 3 Brugada 症候群に対する S-ICD の懸念事項

- ・Brugada 症候群患者への S-ICD の適性が認知されていない.
- ・心電図の変動がスクリーニングに影響し, 植込み後に T 波の過剰感知を引き起こす恐れがある.
- ・S-ICD を植え込んだ Brugada 症候群患者の前向き臨床研究がない.

な予測因子であった(表 1).

II. Brugada 症候群に対する S-ICD

本邦における経静脈的植込み型除細動器(transvenous implantable cardioverter defibrillator: TV-ICD) 植込み患者の原疾患は欧米に比べて陳旧性心筋梗塞が少なく, 心筋症, Brugada 症候群, IVF などが多いことが知られている¹⁾. また, Brugada 症候群は若年者に多いことから, TV-ICD 植込み期間が長期にわたるために, リード断線, デバイス感染が問題となっている²⁾. S-ICD は, ジェネレーターをともに皮下に植込む ICD であり, 欧州では 2009 年, 米国では 2012 年より臨床使用されている. オランダでは, すでに 2012 年より, TV-ICD に対する S-ICD の非劣勢を検証するランダム化

前向き比較研究の PRAETORIAN³⁾が開始されている. S-ICD はリードが頑丈で断線しにくく, デバイス感染を起こしても心内には波及しないことが利点だが, 抗頻拍ペーシングを含むペーシング機能はない. そのため, 本邦ではペーシングを必要としない若年の Brugada 症候群患者, IVF 患者に S-ICD が多く用いられることが想定されていた. 実際, 本邦で臨床使用が可能となった 2016 年 5 月から 2017 年 2 月までの 10 ヶ月間で, S-ICD 植込みが行われた約 700 例の 36% は Brugada 症候群が原疾患であったと推計されている(ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社より). S-ICD は皮下のリード, ジェネレーター間で心電図波形を感知するため, 事前の心電図スクリーニングで近似波形が適切に感知できるのを確認しておくことが必須となるが, Brugada 症候群は心電図が日内および日差変動するため, その信頼性が問題となる^{3)~5)}. Brugada 症候群に対する S-ICD の利点, 欠点を表 2, 懸念事項を

表3に示す。TV-ICDと同様にS-ICDの原疾患分布が欧米とは異なり、Brugada症候群が多い本邦において、ICD植込みが必要なBrugada症候群患者に対するS-ICDの心電図スクリーニングの現状、S-ICD植込み後の作動状況を検証していくことが望まれる。

J-IVFSでは、本邦におけるBrugada症候群に対するS-ICDとTV-ICDの前向き無作為化比較研究(Randomized Evaluation of S-ICD Compared to TV-ICD in Brugada Syndrome Patients : RE-CI-B)を企画、準備中である。

[文 献]

- 1) Shimizu A, Nitta T, Kurita T, et al. : Actual conditions of implantable defibrillation therapy over 5 years in Japan. *Journal of Arrhythmia*, 2012 ; 28 : 263-272
- 2) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. : Outcome after

implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317-2324

- 3) Olde Nordkamp LR, Knops RE, Bardy GH, et al. : Rationale and design of the PRAETORIAN trial : a Prospective, RANdomizEd comparison of subcuTaneOus and tRansvenous ImplANtable cardioverter-defibrillator therapy. *Am Heart J*, 2012 ; 163 : 753-760
- 4) Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. : High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome : a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2018 ; 20 : 1188-1193
- 5) Kamakura T, Sato T, Wada M, et al. : T-wave oversensing during drug challenge test after subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep*, 2016 ; 2 : 391-394

Naチャンネル β 1サブユニット *SCN1B*は致死性不整脈の原因遺伝子か？

石川泰輔¹ 佐藤誠一² 高橋一浩^{2,3} 蒔田直昌¹

致死性不整脈の原因遺伝子である心筋 Naチャンネルには、 α サブユニット (*SCN5A*)のみならず β 1サブユニット (*SCN1B*)の変異も報告されており、ルーチン遺伝子スクリーニングの対象になっている。しかし、われわれがこれまでに行った致死性不整脈・突然死家系 515 例の遺伝子解析では、*SCN1B*変異陽性例はわずか 1 例だった。この患者は無症状の 11 歳男児で、父親と父方 4 世代に濃厚な突然死の家族歴をもつ。心電図には Brugada 型 ST 上昇はなく、ピルシカイニド負荷も陰性だった。心疾患関連 459 遺伝子の全エクソンを網羅的にスクリーニングする、次世代シーケンズパネルを作成し解析したところ、*SCN1B*のミスセンスレバリエーション V158M を認めた。この変異は 15 万人のゲノムデータベース (gnomAD) に登録はなく、*in silico*機能予測でも悪性と判断され、突然死の原因変異と推測された。しかし、この変異は突然死の家族が多い父親由来でなく、健常者である母親由来であることが判明した。したがって、*SCN1B*-V158M はこの家系の突然死の原因ではないと判断される。以上の結果から、*SCN1B*は少なくとも日本人の突然死や致死性不整脈の有力な原因遺伝子ではなく、もし見つかったとしても、家系情報や機能解析を合わせて、慎重に妥当性を検討する必要がある。

I. はじめに

心筋 Naチャンネルは心筋細胞の活動電位第 1 相における急速な脱分極を介して、心筋細胞の興奮性を

Keywords ● Naチャンネル β 1サブユニット
● 突然死
● 遺伝性不整脈

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科分子生理学
(〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4)

2 沖縄県立こども医療センター小児循環器内科

3 木沢記念病院小児科

担う¹⁾。近年、心筋 Naチャンネルは孔領域や電位センサーなどのチャンネルの主要部を構成する 24 回膜貫通型の α サブユニットと、1 回膜貫通型の β サブユニットだけでなく、細胞膜裏打ちタンパクのアンキリン G や、ギャップ結合、 β IV スペクトリンなど複数の分子と大きな複合体を形成することで細胞膜上に固定され、機能することがわかっている¹⁾。 α サブユニット (Nav1.5) 単独でも電位依存性 Naチャンネルとして機能することはできるが、 β サブユニット 1 (Nav β 1) は Na電流密度を増加させる²⁾。 β サブユニットは α サブユニットのチャンネル機能の

Are Rare Variants in SCN1B for Cardiac Sodium Channel Beta Subunit 1 Responsible for Inherited Lethal Arrhythmia?
Taisuke Ishikawa, Seiichi Sato, Kazuhiro Takahashi, Naomasa Makita

修飾のほかに、細胞間接着を促進するなどイオンチャンネルとしての働き以外にも多様な役割をもつ²⁾。

この心筋 Naチャンネルを構成する α サブユニットや $\beta 1$ サブユニットをコードする、*SCN5A* や *SCN1B* の機能喪失型変異は、これまでに Brugada 症候群 (Brugada syndrome : BrS) や進行性心臓伝導障害 (progressive cardiac conduction defect : PCCD) などの致死性遺伝性不整脈、家族性洞不全症候群 (sick sinus syndrome : SSS)、家族性心房細動 (atrial fibrillation : AF) の原因となることが報告されている^{3)~5)}。そのため、*SCN5A* と *SCN1B* は、これら遺伝性不整脈のルーチン遺伝子スクリーニングの対象になっている。*SCN5A* や *SCN1B* の機能喪失型変異に起因する Naチャンネル機能低下を介した、さまざまな表現型を示す遺伝性不整脈疾患群を心筋 Naチャンネル病と総称する¹⁾。

しかし *SCN5A* 変異が上記の不整脈症例で比較的良好に見つかるのに対して、*SCN1B* 変異は稀である⁶⁾。例えば、BrS において *SCN5A* 変異は 11~29% の頻度で見つかるが、*SCN1B* 変異は 1% 未満の頻度でしかない⁷⁾。PCCD や AF においても報告はあるが、稀である⁸⁾。そこで本研究では、長崎大学分子生理学で致死性不整脈症例を対象に行った *SCN1B* 解析結果を用いて、*SCN1B* が致死性不整脈の原因遺伝子として妥当か否かを検討した。

II. 方 法

検索対象は、長崎大学分子生理学研究室にて遺伝子解析を行った BrS (389名)、家族性 SSS (33名)、家族性房室ブロック (家族性 AVB) (43名)、家族性 PCCD (22名)、特発性心室細動 (26名) 患者に加えて、濃厚な突然死歴をもつ無症候例 (2名) であった。すべての患者は十分なインフォームドコンセントを受け、末梢血白血球からゲノム DNA を得て、遺伝子解析を実施した。解析は、心疾患関連 459 遺伝子の全エクソンを網羅的にスクリーニングする、次世代シーケンスパネル SeqCap EZ、もしくはエク

ソームパネル SureSelect v6 を使用して濃縮し、HiSeq2500 でシーケンス情報を取得後、*SCN1B* 変異キャリアを検索した。解析方法や対象遺伝子は過去の報告に従って行った^{9),10)}。同定したバリエントは、日本人バリエーションデータベースの東北メディカルメガバンク 2KJPN と Exome Aggregation Consortium (ExAC)、Genome Aggregation Database (gnomAD) において、マイナーアレル頻度が 0.5% 以下のものを抽出し、機能予測アルゴリズム Polyphen-2 を用いて、見つかったバリエントの *in silico* 機能予測を行った。その後、3130 Genetic Analyzer を使ったダイレクトシーケンス法によって、バリエントの存在を確認し、家系解析を行った。これらの研究は、各施設が設置する倫理審査委員会で承認を得たのちに実施した。

III. 結 果

BrS、家族性 SSS、家族性 AVB、家族性 PCCD、特発性心室細動を合わせた計 513 名に、*SCN1B* レアバリエントは認められなかった。しかし、突然死家系をもつ 1 家族に *SCN1B* のミスセンス変異 V158M を認めた。

1. *SCN1B*-V158M の発端者と変異家系の詳細

発端者は生来健康な 11 歳男児。濃厚な突然死の家族歴 (父親 17 歳、祖父 44 歳、曾祖父 36 歳) があったため、精査を希望され受診した (図 1)。男児は器質的異常および心電図異常はなく (図 2A)、ピルシカイニド負荷試験でも Brugada 型 ST 上昇は誘発されなかった。電気生理学的検査でも心室細動は誘発されなかった。母親にも心電図異常は見られなかった。 (図 2B)

2. *SCN1B*-V158M の評価

SCN1B-V158M は、公共バリエーションデータベース 2KJPN や ExAC、gnomAD のいずれにも未登録であった。*In silico* の変異機能予測プログラム Polyphen-2 では Probably damaging (3 段階中もっとも悪い可能性がある) と予測された。しかし、家系解析を行ったところ、変異は母親に同定され、突

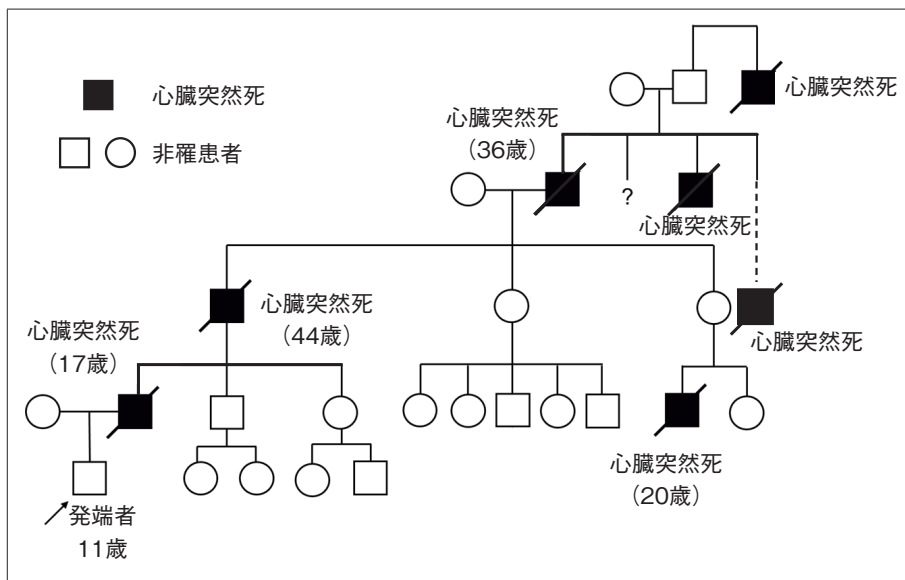


図1 *SCN1B*-V158M変異を同定した、濃厚な突然死の家族歴を有する家系

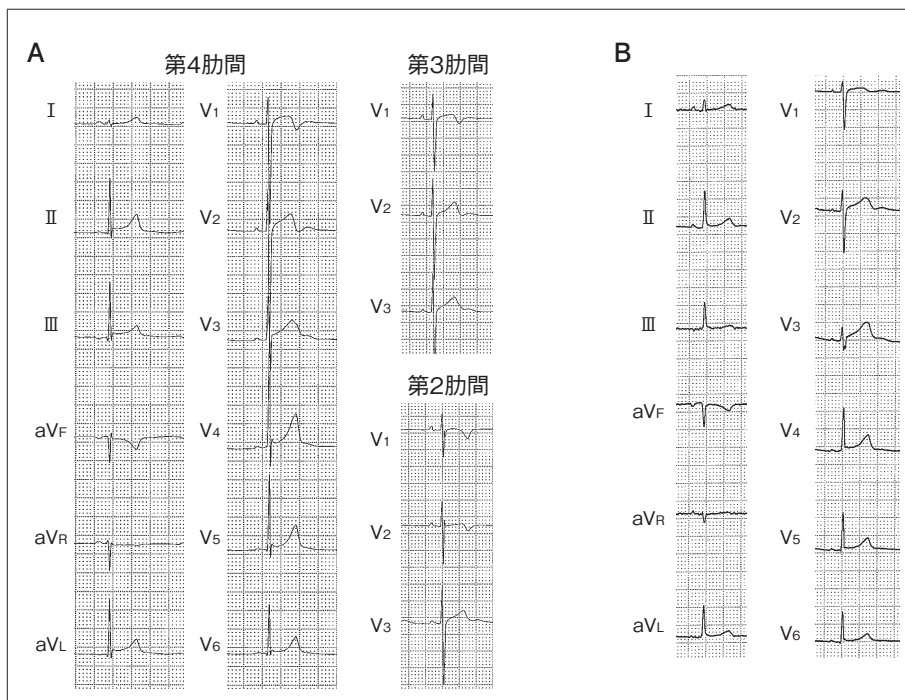


図2 *SCN1B*-V158M変異を見出した発端者(A)と母親(B)の心電図
発端者では高位肋間でも Brugada 型心電図は見出されなかった。

然死歴の濃厚な父方家系に由来するものでないことが判明し、*SCN1B*-V158M変異は突然死の原因ではないことがわかった。以上より、当研究室において

*SCN1B*の遺伝子解析を行った515名について再調査したところ、*SCN1B*変異は極めて稀であり、さらに*SCN1B*が強力な単一遺伝性疾患としての原因

遺伝子であることを示す結果も得られなかった。

IV. 考 察

致死性遺伝性不整脈の代表例である BrS では、SCN5A を筆頭に 23 個の関連遺伝子が報告されている。SCN5A 変異が BrS 患者の約 11~29% に同定される一方で、残りの 22 遺伝子については非常に稀で、大家系での報告も乏しいため、疾患と関連のない極めて稀なバリエーション (private variant) の可能性が否定できない。

最近、SCN1B レアバリエーションを集積し、BrS と致死性不整脈・突然死との関連を検討した国際共同研究が発表された¹¹⁾。この研究で集められた 6 種のレアバリエーションのうち、E87Q 変異は gnomAD によると、一般健常者にも 0.12% の割合で認められるという。BsS の有病率を仮に 1% と高く見積もっても、8 人に 1 人が E87Q により BrS を発症するとは考えにくい。そのため、*in vitro* 実験で Na チャネル機能を喪失させることが報告されているもの⁵⁾、E87Q には BrS をもたらすほどの強力な作用はないと結論付けられた¹¹⁾。また、この国際共同研究で白人 BrS 患者において最も高頻度に見つかった W179X 変異は、タンパクの合成途中で終止コドンが入るナンセンス変異である。ナンセンス変異では、新たに生じた終止コドン以降のアミノ酸配列が損なわれるため、一般には重度の機能喪失をもたらすと考えられる。しかし、一般健常者における W179X 変異の頻度は、gnomAD においては 0.0008% とかなり低いが、同じエクソンにはほかに 8 つのナンセンス変異が登録されているため、SCN1B においてナンセンス変異は病態発生に大きく寄与するものでなく、W179X 変異も単独では BrS をもたらさない可能性が高い¹¹⁾。ほかの 4 つのレアバリエーションも同様に、健常者集団における頻度の高さや家系解析の否定的な結果から、疾患に強く関連したバリエーションではなく、SCN1B は BrS の強力な原因遺伝子ではないと考えられる¹¹⁾。

本研究で同定した V158M も、*in silico* 機能予測で

は悪性度が高いことが示唆されたが、レアバリエーションの家系調査からは変異は否定された。家系解析の重要性はアメリカ臨床遺伝学会のガイドラインにおいても示されており、家系解析による遺伝型と表現型の対比が陰性であれば、レアバリエーションの影響を否定できる¹²⁾。また、*in silico* 機能予測からレアバリエーションの機能特性を推測しようとする研究もあるが^{13), 14)}、本研究で示されたように *in silico* 機能予測が的中しないことはよく経験される。*In silico* アルゴリズムを複数採用することで精度を高めようとする向きもあるが^{13), 14)}、これらのアルゴリズムは各構成要素の重みづけが異なるだけで、構成要素の中身は進化上の保存性や機能ドメイン予測などの同一情報に基づくため、複数のアルゴリズムで判定されても精度が高まるとは言い切れないことが、アメリカ臨床遺伝学会のガイドラインにおいても示されている¹²⁾。以上より、少なくとも現時点では、アルゴリズムによる機能予測は参考までに留めておくべきで、患者個人に向けた最終判断のための材料として用いるべきではない。

SCN5A 変異キャリア BrS 患者を非キャリア患者と比較すると、心電図 PQ 時間と心内心電図 HV 時間が長く、Na チャネル遮断薬投与時の PQ 時間・QRS 時間の延長幅が大きく、心房細動をより高頻度に呈することが知られている^{15), 16)}。SCN5A 変異と SCN1B 変異は、いずれも心筋 Na チャネル機能を損なうことで BrS 発症に関与することから、SCN1B 変異キャリアにも SCN5A 変異キャリアと同様の心電学的特徴が見られるはずである。しかし、上述の国際共同研究では、SCN1B キャリアと非キャリアの比較では、心電図 PQ 時間や QRS 時間に有意差は認めなかった (PQ 時間; キャリア 161 ± 7 msec vs. 非キャリア 165 ± 9 msec, $p = 0.83$, QRS 時間; キャリア 101 ± 6 msec vs. 非キャリア 89 ± 5 msec, $p = 0.35$)¹¹⁾。また、心房細動も報告されていない。このことから、SCN1B 変異キャリアの臨床像は SCN5A 変異キャリアの臨床像と一致しない点が多く、SCN1B 変異単独で SCN5A 変異同

様に心筋 Naチャンネル機能を喪失させ、種々の遺伝性不整脈をもたらすのかは疑問である。

本研究では、濃厚な突然死家族歴を有する2名を含めた、515名の遺伝性不整脈患者の *SCN1B* レアバリエーションを検索したが、最終的に *SCN1B* レアバリエーションが致死性遺伝性不整脈や突然死に関連することを示す結果は得られなかった。したがって、*SCN1B* は少なくとも日本人の突然死や致死性不整脈の有力な原因遺伝子でなく、もし見つかったとしても家系情報や機能解析を合わせて慎重に妥当性を検討する必要がある。さらに、このことは非常に多くの原因遺伝子が報告されている現在、*SCN1B* や BrS に限らず、ほかの遺伝子においても家系解析や機能解析を行って、原因遺伝子としての妥当性を検討する必要があることを示唆する。

〔文 献〕

- 1) Remme CA : Cardiac sodium channelopathy associated with *SCN5A* mutations : electrophysiological, molecular and genetic aspects. *J Physiol*, 2013 ; 591 : 4099-4116
- 2) Edokobi N, Isom LL : Voltage-Gated Sodium Channel beta1/beta1B Subunits Regulate Cardiac Physiology and Pathophysiology. *Front Physiol*, 2018 ; 9 : 351
- 3) Makita N, Behr E, Shimizu W, et al. : The E1784K mutation in *SCN5A* is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest*, 2008 ; 118 : 2219-2229
- 4) Watanabe H, Darbar D, Kaiser DW, et al. : Mutations in sodium channel beta1- and beta2-subunits associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 268-275
- 5) Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al. : Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest*, 2008 ; 118 : 2260-2268
- 6) Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al. : Spectrum and prevalence of mutations involving BrS1- through BrS12-susceptibility genes in a cohort of unrelated patients referred for Brugada syndrome genetic testing : implications for genetic testing. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 60 : 1410-1418
- 7) Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. : An international compendium of mutations in the *SCN5A*-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 33-46
- 8) Hayashi K, Konno T, Tada H, et al. : Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015 ; 8 : 1095-1104
- 9) Seki A, Ishikawa T, Daumy X, et al. : Progressive atrial conduction defects associated with bone malformation caused by a connexin-45 mutation. *J Am Coll Cardiol*, 2017 ; 70 : 358-370
- 10) Morimoto Y, Shimada-Sugimoto M, Otowa T, et al. : Whole-exome sequencing and gene-based rare variant association tests suggest that *PLA2G4E* might be a risk gene for panic disorder. *Transl Psychiatry*, 2018 ; 8 : 41
- 11) Gray B, Hasdemir C, Ingles J, et al. : Lack of genotype-phenotype correlation in Brugada Syndrome and Sudden Arrhythmic Death Syndrome families with reported pathogenic *SCN1B* variants. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 1051-1057
- 12) Richards S, Aziz N, Bale S, et al. : Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants : a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*, 2015 ; 17 : 405-424
- 13) Kapplinger JD, Giudicessi JR, Ye D, et al. : Enhanced Classification of Brugada Syndrome-Associated and Long-QT Syndrome-Associated Genetic Variants in the *SCN5A*-Encoded Na (v)1.5 Cardiac Sodium Channel. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015 ; 8 : 582-595
- 14) Clemens DJ, Lentino AR, Kapplinger JD, et al. : Using the genome aggregation database, computational pathogenicity prediction tools, and patch clamp heterologous expression studies to demote previously published long QT syndrome type 1 mutations from pathogenic to benign. *Heart Rhythm*, 2018 ; 15 : 555-561
- 15) Kusano KF, Taniyama M, Nakamura K, et al. : Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 51 : 1169-1175
- 16) Smits JP, Eckardt L, Probst V, et al. : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : electrocardiographic features differentiate *SCN5A*-related patients from non-*SCN5A*-related patients. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 350-356

QRS幅の広い特徴的な右脚ブロックに心室細動や突然死の家族歴を合併した SCN5A 変異陽性の 3 症例

福本大介¹ 大野聖子^{1, 2} 堀江 稔¹ 坂部茂俊³
笠井篤信³ 吉田葉子⁴

Brugada症候群とは異なる, QRS幅の広い特徴的な右脚ブロック(RBBB)を認め, 心室細動(VF)や突然死の家族歴を合併した SCN5A変異陽性の3症例を報告する. 症例1は40代男性. 失神歴があり, RBBBを認めた. 電気生理学的検査でVFが誘発され, 植込み型除細動器(ICD)が植込まれたが, 以後ICD作動を繰り返し, 遺伝子解析でSCN5A-Y68Xが同定された. 症例2は38歳男性. 運動中にVFを発症し, ICDが植込まれたが, 以後も作動を繰り返した. RBBBを認め, SCN5A-R1306Cを同定した. 心電図異常のない息子にも同一変異を認めた. 父方祖父が23歳で突然死している. 症例3は無症状の6歳男児. 父は心臓伝導障害および拡張型心筋症と診断され, 36歳で突然死, 父方祖父はICDを植込まれている. 家族検診で洞不全症候群と診断された. 5歳時には認めなかったRBBBが6歳時に出現し, SCN5A-L1338delが同定された. 伝導障害のない3歳の弟にも同一変異を認めた. 全症例でSCN5A変異を認め, 表現型との関連が示唆された. 幼少期は正常心電図であっても, 経過とともにRBBBへ移行する例もあり, 慎重な経過観察が必要と考える.

Keywords

- 右脚ブロック
- 心室細動
- 突然死
- SCN5A

1 滋賀医科大学呼吸循環器内科

(〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)

2 国立循環器病研究センター分子生物学部

3 伊勢赤十字病院循環器内科

4 大阪市立総合医療センター小児不整脈科

Three SCN5A Positive Cases with Wide RBBB Showing Ventricular Fibrillation and/or Family History of Sudden Death
Daisuke Fukumoto, Seiko Ohno, Minoru Horie, Shigetoshi Sakabe, Atsunobu Kasai, Yoko Yoshida

次世代シーケンサーによる遺伝子解析で SCN3B変異を認めた Brugada 症候群の 2 症例

伊藤章吾¹ 相澤義泰¹ 三山寛司¹ 藤澤大志¹
中嶋一晶¹ 勝俣良紀¹ 西山崇比古¹ 木村雄弘¹
湯浅慎介¹ 高月誠司¹ 小崎健次郎² 福田恵一¹

【背景】Brugada症候群(BS)で遺伝子変異を認める例は3割程度とされ, これまでに17遺伝子に変異が報告されているが, SCN5A以外の遺伝型の詳細は明らかではない. 【症例1】32歳男性. 失神の既往あり, 叔父が30代で突然死. ピルシカイニド負荷にてtype1心電図への変化を認め, EPSにて心室細動(VF)が誘発され, 18歳時に植込み型除細動器(ICD)を植込んだ. 29歳時にリード不全による不適切作動をきたし, 新規リード追加および本体交換術を施行したが, これまでにVFは認めていない. 【症例2】42歳男性. 36歳時に健診でBS型心電図を指摘された. 失神の既往および突然死の家族歴なし. LP陽性. 上記2症例に対し, 次世代シーケンサーにより遺伝子解析を行ったところ, 既報告のSCN3B-Val110Ile変異を認めた. 【考察】SCN5Aに会合するβサブユニットはSCN1B~SCN4Bで, なかでもSCN3BはNa⁺電流を増加させるよう制御する. 2009年にSCN3B変異によるBS7が報告され, その後SCN3B-Val110Ile変異は日本人の1.7%に認め, SCN5Aのトラフィックを障害することが報告されている. 【結語】当院のBrugada症候群のうち, SCN3B変異を認めた2症例を報告する.

Keywords

- Brugada 症候群
- SCN3B
- 次世代シーケンサー

¹慶應義塾大学医学部循環器内科
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町35)
²慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センター

The Case Report of 2 Patients with Brugada Syndrome Harboring SCN3B Variant Diagnosed by Genetic Analysis using Next Generation Sequencer

Shogo Ito, Yoshiyasu Aizawa, Hiroshi Miyama, Taishi Fujisawa, Kazuaki Nakajima, Yoshinori Katsumata, Takahiko Nishiyama, Takehiro Kimura, Shinsuke Yuasa, Seiji Takatsuki, Kenjiro Kosaki, Keiichi Fukuda

当院での非 Brugada 型特発性心室細動症例に対する アブレーション経験

中野 誠 長谷部雄飛 木村義隆 深澤恭之朗
千葉貴彦 三木景太 下川宏明

当院では、2006年1月より2017年11月までの間に、非 Brugada 型特発性心室細動症例 2 症例に対してカテーテルアブレーションを施行した。1 例は心室細動蘇生後の症例で、植込み型除細動器 (ICD) 植込み後、病棟モニターで心室期外収縮 (PVC) がトリガーとなって VF が誘発されている波形が認められた。右室流出路起源の PVC に対するアブレーション後、ICD 適切作動なく経過している。もう 1 例は失神症例であり、やはり入院後のモニターで、PVC がトリガーとなる NSVF (polymorphic VT) を認め、失神の原因と考えられた。Pacemap は右室下壁で一致し、同部位には比較的発達した肉柱を認め、PVC 起源との関与が疑われた。エコーガイド下に肉柱とその周辺に対して焼灼を施行、以後失神なく経過している。非 Brugada 型特発性心室細動症例においては、Brugada 症候群と異なり、明らかな電気生理学的器質へのアプローチは定まっていないが、VF のトリガーとなりうる PVC を認める症例においては、アブレーションが有効な治療オプションになりうると考えられた。

Keywords

- 特発性心室細動
- 非 Brugada 型
- カテーテルアブレーション

東北大学大学院循環器内科学
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1)

Radiofrequency Catheter Ablation for Idiopathic Ventricular Fibrillation Patients with Non-Brugada Electrogram
Makoto Nakano, Yuhi Hasebe, Yoshitaka Kimura, Kyoshiro Fukasawa, Takahiko Chiba, Keita Miki, Hiroaki Shimokawa

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 ヶ月後，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 2 mm 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 100 mg/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 ヶ月間で計 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 200 mg/日およびシロスタゾール 100 mg/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

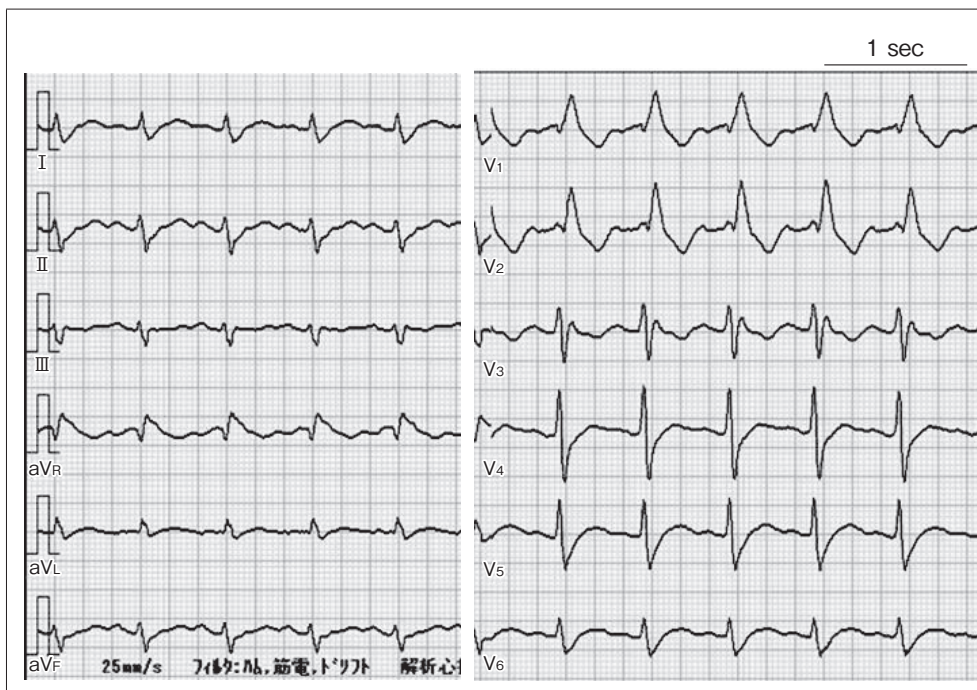


図1 当院搬送時12誘導心電図

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。

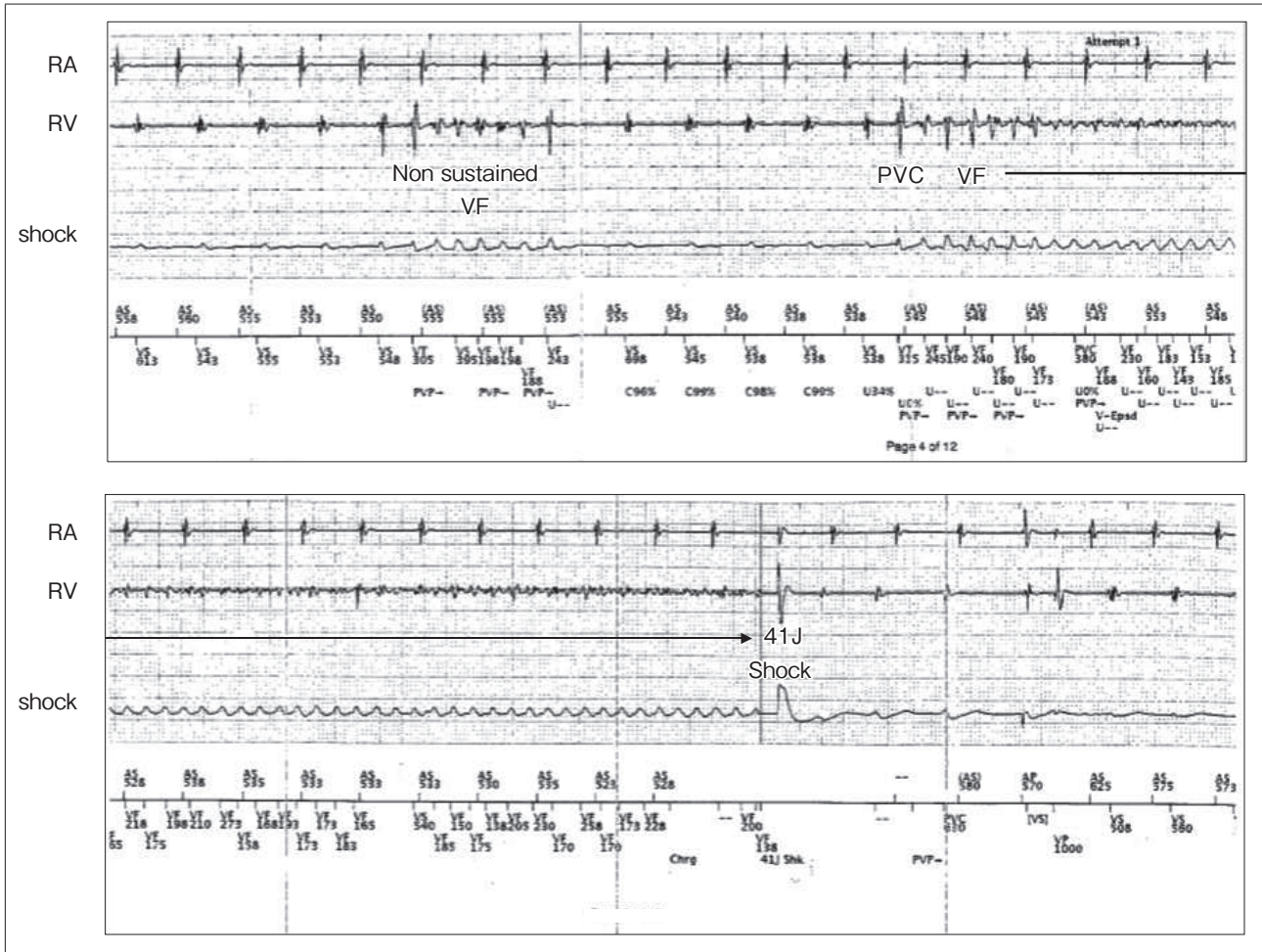


図2 初回退院後ICD作動時の心内波形記録

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

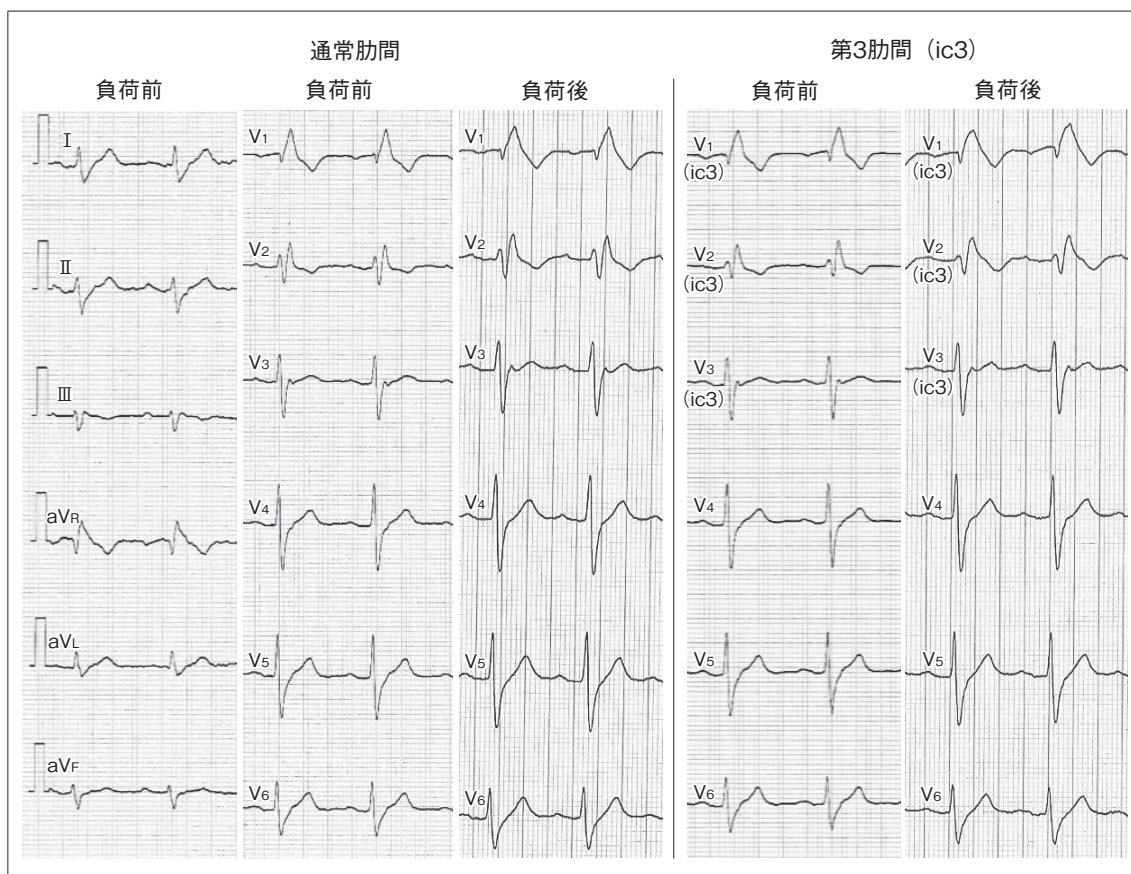


図3 ピルシカイニド負荷試験前後の心電図

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

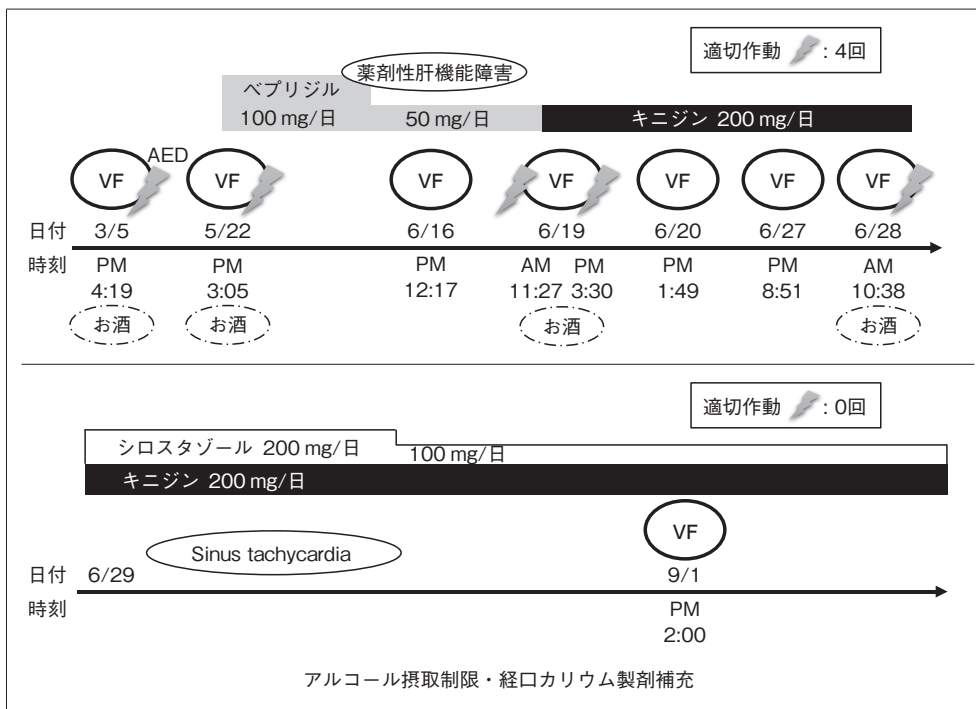


図4 本症例の臨床経過

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 Proband and the *SCN5A*-Negative Proband. *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

J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report のリスク評価の有用性と限界

佃早央莉¹ 森田 宏²

【背景】2016年に報告された“J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report” (以下, コンセンサスレポート)では, 上海スコアシステムにより遺伝性J波症候群 [Brugada 症候群 (BrS) および早期再分極症候群 (ERS)] を診断することを提唱し, これらを確定・疑診・非診断と分け, 有症候例・無症候例のリスクに応じた治療方針を示している. BrS では上海スコアシステムが診断基準として妥当であることが示されているが, ERS に関してはJ波を有する無症候例は多く, どの程度適切に ERS を同定できるかは, 明らかではない. 【方法】J波高 ≥ 0.1 mV で ERS が疑われた 23 症例 (男性 21 例, 女性 2 例, 平均年齢 38 ± 15 歳) について, コンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布, 予後を検討し, リスク評価の適切性を検討した. 【結果】診断基準では ERS の確定は 13 例 (56%), 疑診 8 例 (35%), 非診断 2 例 (9%) であった. 確定例と疑診・非診断例で経過中の VF 発生率は変わらなかった. コンセンサスレポート以外の因子ではピルシカイニド負荷 1/15 例 (VF 例) で J波増大, 心室期外収縮が誘発された. 加算平均心電図は 4/18 例で陽性, プログラム刺激で 4/14 例で VF が誘発されたが, いずれも経過中の VF 発生とは関連がなかった. 【結語】12 誘導心電図や薬剤負荷, プログラム刺激では高リスク例の同定に限界があり, 新たなリスク評価法を考慮すべきである.

I. 背 景

遺伝性 J 波症候群の代表疾患として, 早期再分極

Keywords

- 早期再分極
- J 波症候群
- 早期再分極症候群
- Brugada 症候群
- 心臓突然死

1 岡山大学医歯薬学総合研究科循環器内科学
(〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1)

2 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科先端循環器治療学

症候群 (ERS) および Brugada 症候群 (BrS) がある. 2016年に Antzelevitch らにより報告された“J-Wave Syndromes Expert Consensus Conference Report” (以下, コンセンサスレポート)では, BrS および ERS を上海スコアシステムで診断することを提唱した. 項目は, 症状, 12 誘導心電図, 心室不整脈, 家族歴, 遺伝子変異が含まれる. また, 治療指針についてもフローチャートで示している¹⁾. Brugada 症候群ではタイプ 1 波形の存在が診断に重要で, 予後との関連も示されている. コンセンサスレポートの診断ポイントスコアでは自然発生タイプ 1 波形の

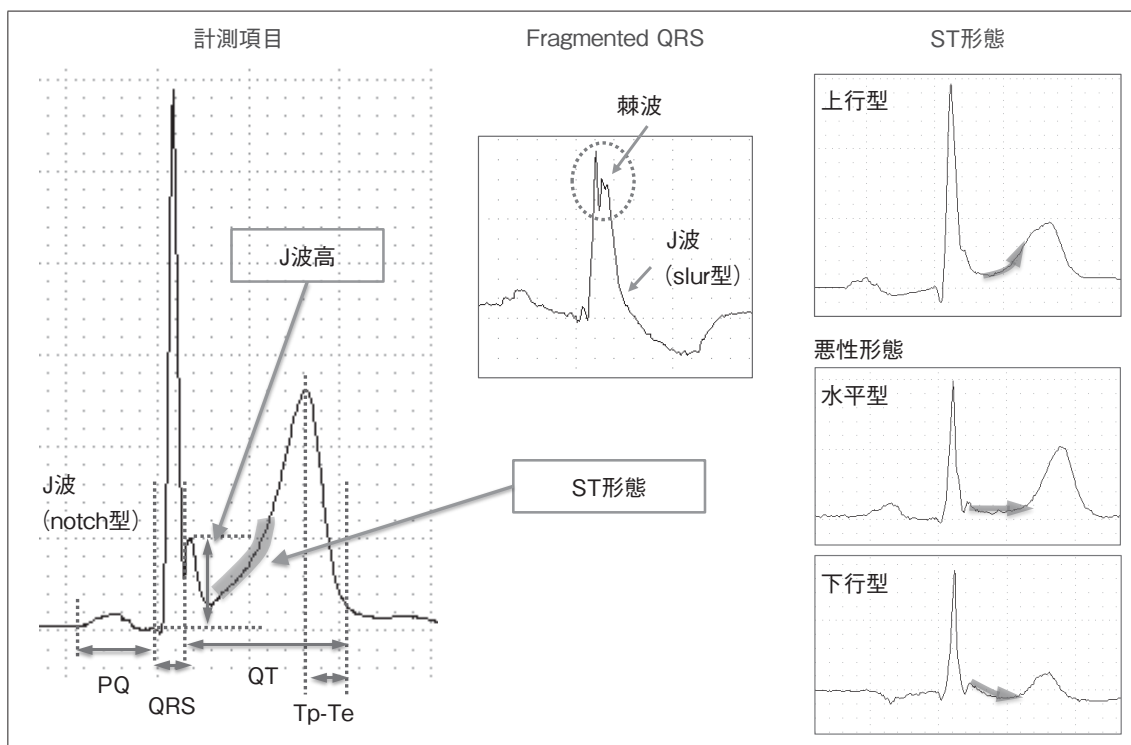


図1 12誘導心電図パラメーター

左：計測項目。ERの定義：隣接する2つ以上の下側壁誘導でJ波高 $\geq 0.1\text{mV}$ 。

中：fragmented QRSの例(破線丸)

右：ST形態の分類(矢印)

存在で、3.5点以上で診断確定となる。そのほかの項目の存在で、ポイントが加算されていくが、点数に応じ高得点のものほど、心室細動(VF)発生の予後が不良であることが示されており、上海スコアシステムが診断基準として妥当であることが示されている²⁾。しかし、ERSの概念は提唱されてから、年数がそれほど経過しておらず、また早期再分極パターン(ERP)は健常人でも多く見られるため、上海スコアシステムにおけるERSの診断、リスク評価の妥当性は定まっていない。今回、臨床的にERSが疑われた症例において、予後との関連から診断基準、リスク評価の適切性を検討した。

II. 対 象

対象は、当院に紹介された症例で、J波高 $\geq 0.1\text{mV}$ でERSが疑われた23症例(男性21例、女性2例、平均年齢 38 ± 15 歳)。初診時の症状は無症候2例、

失神5例、VF16例であった。各症例で、コンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布、予後を検討し、リスク評価の適切性を検討した。さらに、コンセンサスレポート評価項目以外の因子(12誘導心電図、加算平均心電図、ナトリウム(Na)チャネル遮断薬負荷試験(ピルシカイニド 1mg/Kg 、10分で静注)、冠攣縮誘発試験(アセチルコリン、エルゴノピン)、プログラム刺激がリスク評価となりうるかを検討した。心電図指標として、PQ間隔、QRS幅、J波高、J波形態(notch型)、QT間隔、T波頂点-T波終末部間隔(Tp-Te間隔)を計測した。また、QRS内の多棘性分裂電位(QRS区間に3個以上のspikeが見られる誘導が連続2誘導以上、fragmented QRS)、予後不良とされるST部分形態(J点からT波までが水平型ないし下降型を示すもの)も評価した(図1)。

表1 患者背景(左)と心電図パラメーター(右)

診断時年齢	38 ± 15 歳	PQ 時間	171 ± 29 msec
男性	21 人(91%)	QRS 幅	93 ± 10 msec
LVEF	66 ± 7.6%	Fragmented QRS	13 人(57%)
VT/VF 既往	16 人(70%)	J波高	0.35 ± 0.22 mV
心房細動合併	3 人(14%)	J波形態(notch型)	11 人(48%)
ICD 植込み	17 人(74%)	悪性 ST 形態*	13 人(60%)
フォローアップ期間	73 ± 65 ヶ月	QT 時間	401 ± 40 msec
フォロー中の VF 発症	9 人(39%)	Tp-Te 時間	116 ± 23 msec

(n = 23)

*悪性 ST 形態 : ST 部分が水平 / 下降型. (n = 23)

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景と心電図指標

表 1 左に患者背景を示す。診断時の年齢は 38 ± 15 歳、9 割が男性であった。心機能は正常で、発作性心房細動が 3 例に見られた。初診時の 12 誘導心電図では、PQ 時間や QRS 時間は正常範囲で、fragmented QRS を 57% に認めた(表 1 右)。J 波高の平均は 0.35 mV と高めで、notch 型は 48% に見られた。Malignant ER 所見である水平ないし下降型 ST 部分は 60% に見られた。Tp-Te 間隔は、116 msec で、一般には 100 msec 以上が異常とされることから、延長していると考えられた。

23 症例の平均フォローアップ期間は 73 ± 65 ヶ月、フォロー期間中に 9 例で VF または心臓突然死(SCD) イベントを認めた。最終フォロー時の症状は、無症候 2 例、VF 19 例、SCD 2 例であった。

2. 上海スコアシステムと予後

上海スコアシステムの各項目の患者分布、ERS のコンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布を示す(表 2, 図 2)。上海スコアシステムの各項目では、症状は蘇生後・失神精査のため、2~3 点の分布が多く見られた。J/ST 形態は半数以上で J 波高が高く(0.2 mV 以上)、水平・下降型 ST を示す malignant ST 部分を示していたが、J 波高 0.2 mV 未満の症例も 3 分の 1 に見られた。R on T 型の心室期外収縮は 26% で見られ、家族歴を有するもの

は少なかった。遺伝子診断は 4 例で施行し、1 例で SCN5A 変異が同定された。初診時の心電図、臨床状況から、診断基準では ERS の確定は 13 例(56%)、疑診 8 例(35%)、非診断 2 例(9%)であった(図 2)。

ERS 確定診断となる 5 点以上の高得点の群と、それ未満の疑診・非診断群でフォローアップ期間中の VF 発生を検討した(図 3)。診断確定例と疑診・非診断例では、その後の VF または SCD イベントに有意差を認めなかった(図 3)。

3. コンセンサスレポートにおける治療指針との関連

また、VF 発症前の検診時心電図が入手できた 9 症例について、コンセンサスレポートの治療指針に当てはめて検討した。検診時心電図では、2 例で ERP を認めなかった。ERP を認めた 7 例のうち、2 例に失神歴があり、5 例は無症候であった。リスク評価の結果、検診時心電図で ERP を示さなかった 2 例は治療指針に該当せず、症候性であった 2 例と家族歴を有する無症候性の 1 例は、class II b の植込み型除細動器(ICD)の適応であり、それ以外の症例については、慎重なフォローアップが推奨とされた。全例で、フォロー中に、VF/SCD イベントを認めた。

4. 加算平均心電図, Na チャネル遮断薬負荷試験, 冠攣縮誘発試験, 電気生理学的検査

コンセンサスレポート以外の因子(加算平均心電図, Na チャネル遮断薬負荷試験, 冠攣縮誘発試験, 電気生理学的検査)について検討した結果、加算平

表2 ERS診断のための上海スコアシステムにおける患者分布

	点数	患者数：n = 23
I. 臨床像		
A. 原因不明の心肺停止, VFないし多形性VT	3	16 (70%)
B. 不整脈が原因として疑われる失神	2	4 (17%)
C. 原因不明の失神	1	1 (4%)
II. 12誘導心電図波形		
A. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.2 mV かつST部分が水平/下降型	2	14 (61%)
B. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.1 mV かつJ点の変化を認める場合	1.5	1 (4%)
C. 下壁/側壁誘導でER \geq 0.1 mV	1	8 (35%)
III. 心電図モニター		
A. R on Tとなる連結期の短い心室期外収縮	2	6 (26%)
IV. ERSの家族歴		
A. ER \geq 0.2 mVの1親等の家族が2例以上	2	0 (0%)
B. ER \geq 0.2 mVの1親等の家族が1例	1	0 (0%)
C. 2親等以内で45歳未満での原因不明の突然死	0.5	2 (8%)
V. 遺伝子診断		
A. ERSの原因となりうる遺伝子異常	0.5	1/4 (25%)

\geq 5点：ERS確定, 3~4.5点：ERS疑診, < 2.5点：非診断.

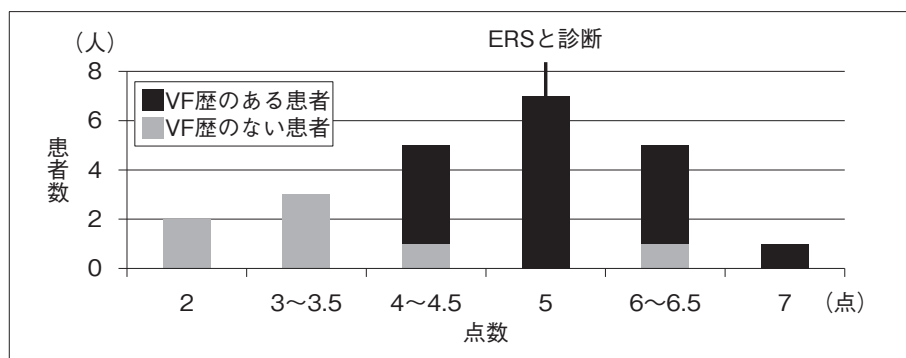


図2 当院初診時のコンセンサスレポートの診断ポイントスコアの分布

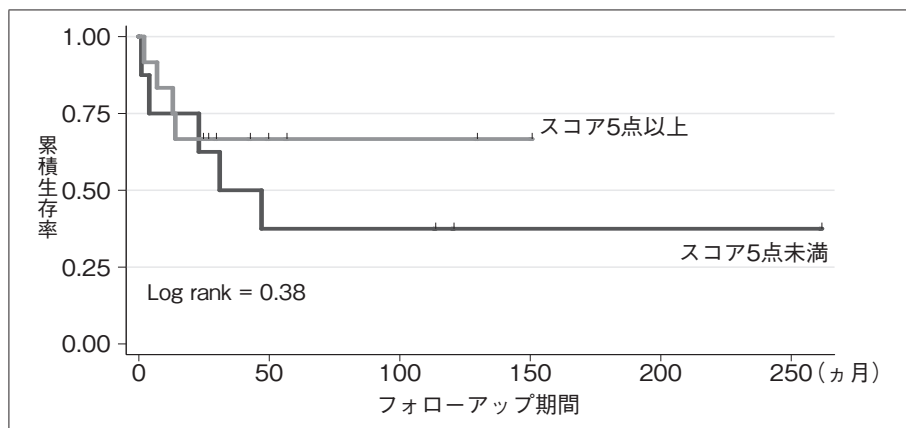


図3 ERSにおけるコンセンサスレポートの診断ポイントスコアとVF再発



図4 Naチャンネル遮断薬(ピルシカイニド)負荷試験

A: 58歳 男性, 心室細動歴あり. ピルシカイニドは, ほとんどの患者でJ波を増強しなかった.
 B: 53歳 男性, 心室細動歴あり. VF歴のある1例で, J波が増強され, PVCが多発した.

均心電図は, 18例中4例(22%)で陽性であった. 冠動脈造影は全例で有意狭窄を認めず, 冠攣縮誘発試験は10例中4例(40%)で陽性であった. しかし, いずれもVF前の胸痛はなく, 冠攣縮によりVFは誘発されなかったため, 冠攣縮とVFの関連は明確ではなかった. Naチャンネル遮断薬負荷試験では, 14例で薬剤投与によりERPは不変ないし縮小した. ERPの増強を認めたのは15例中1例(7%)で, notchが明瞭化, 幅広くなり, short coupled premature ventricular complexが多発する所見が得られた(図4). 電気生理学的検査では14例中4例(29%)でVFが誘発された. いずれの因子も, 経過中のVF/SCDイベントとの相関が得られなかった.

IV. 考 察

当院に紹介されたERSと考えられる23例の検討で, 下記3点が示された.

① ERSについて, コンセンサスレポートの診断ポイント

イントスコアシステムは, 患者の予後と関連しなかった.

- ② VF発症前の検診時心電図を入手できた9例で, 治療指針によるリスク評価を行ったが, 2例でERPが基準を満たさず, 4例では慎重なフォローアップが推奨され, 失神, 家族歴のある3例のみでclass II bのICD適応だった.
- ③ 当院初診以降のVF/SCDイベントと関連を認めた検査項目はなかった.

SCDを発症する前に高リスクのERS患者を特定するのは依然として課題であり, 今回は, ERSと診断された高リスク症例を中心として検討した. コンセンサスレポートでは, 遺伝性J波症候群(BrSおよびERS)について, 上海スコアシステムを用いて診断し, 治療指針が示されている. BrSについては, 典型的な心電図異常のみで確定診断がつけられるようになっており, コンセンサスレポートの診断ポイントスコアが予後と関連し, 診断基準として妥

当で、予後予測についても有用であることが報告されている²⁾。一方、ERSは、ERPを示す心電図のみでは診断ができない。ERPが一般集団において10%程度と高率に認められる一方、下側壁誘導のJ波が存在する場合は10万人に11人、J波に引き続いて水平型ST部分を合併するものでは10万人に30人と、ごく少数のみがVF/SCDを発症する³⁾ことが、リスク層別化を困難にしている主因である。Mahidaらは、原因不明の失神、下壁誘導や広範なJ点の上昇、著しく上昇したJ点、水平または下降型のSTセグメント、徐脈依存性のJ点上昇、short coupled TdPは、VF/SCDイベントのリスクではあるが、単独ではリスク層別化に寄与しないことを報告している⁴⁾。上海スコアシステムは有用であるが、現状ではリスクの層別化は困難であることが示唆された。

また、コンセンサスレポート以外の因子について、初診以降のVFイベントとの関連はいずれも認められないものの、いくつか本研究に限定された事象(下記①~③)を認めた。これらの事象については、より大規模集団での検討が必要と考えられる。

- ①加算平均心電図について、ERSでは陽性率7%とされている⁵⁾が、本研究の対象集団では22%と陽性率が高かった。
- ②冠攣縮とVFの明確な因果関係は示せなかったが、本研究での冠攣縮陽性率は検査施行例の4割であった。VF発症前後で、明らかな虚血性変化は見られておらず、先行する胸痛発作もないものの、冠攣縮による虚血発作がVFの発生に関与した可能性は否定できないと思われる。Parkらは、心筋梗塞とERPの合併例で、心筋梗塞後早期の心室不整脈イベントのリスクが高くなることを報告しており⁶⁾、ERPを認める症例では、虚血に対するVF発症の閾値が低いのもかもしれない。
- ③ERSでは、Naチャンネル遮断薬負荷試験でJ波は減高するとされる⁵⁾が、本研究では1/15例で、notchが明瞭化、幅広くなり、short coupled premature

ventricular complexが多発する所見が得られた。プログラム刺激に対する誘発率と、予後と関連しない点は、過去の報告と同様であった⁷⁾。

本研究のlimitationとして、単施設の少数集団での検討であり、またVF発症例を中心としており、高リスク例が多いことが挙げられる。また、Aizawaらは、ERS患者が安静時に、徐脈依存性のJ波の増強を伴って、VFエピソードを発症することを報告している⁸⁾が、今回この件に関しては、詳細な検討はできていない。

V. 結 語

高リスク症例でのみでの検討とはなるが、上海スコアシステムのみでは適切に診断がつけられず、コンセンサスレポートの治療指針に当てはめても予後を適切に評価できなかった。コンセンサスレポート以外の因子についても、強力な予後予測因子となりうるものを見出せなかった。12誘導心電図や薬剤負荷、プログラム刺激では高リスク例同様に限界があり、新たなリスク評価法を考慮すべきであると考えられた。

【文 献】

- 1) Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. : J-Wave syndromes expert consensus conference report : Emerging concepts and gaps in knowledge. Heart rhythm, 2016 ; 13 : e295-324
- 2) Kawada S, Morita H, Antzelevitch C, et al. : Shanghai Score System for Diagnosis of Brugada Syndrome : Validation of the Score System and System and Reclassification of the Patients. JACC Clin Electrophysiol, 2018 ; 4 : 724-730
- 3) Watanabe A, Morita H : Risk stratification of JWS. Early Repolarization Syndrome. Shimizu W editor. Springer, Japan, 2017 ; 55-70
- 4) Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. : History and clinical significance of early repolarization syndrome. Heart Rhythm, 2015 ; 12 : 242-249
- 5) Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. : Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/

- lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 77-83
- 6) Park YM, Kang WC, Suh SY, et al. : Early repolarization is associated with atrial and ventricular tachyarrhythmias in patients with acute ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*, 2014 ; 176 : 327-332
- 7) Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. : Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 65 : 151-159
- 8) Aizawa Y, Sato A, Watanabe H, et al. : Dynamicity of the J-wave in idiopathic ventricular fibrillation with a special reference to pause-dependent augmentation of the J-wave. *J Am Coll Cardiol*, 2012 ; 59 : 1948-1953

早期再分極症候群の診断における冠攣縮性狭心症の除外の重要性

鎌倉 令 中島健三郎 片岡直也 和田 暢
山形研一郎 石橋耕平 井上優子 宮本康二
永瀬 聡 野田 崇 相庭武司 草野研吾

【背景】冠攣縮性狭心症(CAS)では、早期再分極症候群(ERS)と同様に心室細動(VF)を生じ、そのさいの12誘導心電図で早期再分極(ER)パターンを高頻度に認めることが報告されている。一方、欧米のERSに関する報告では、その多くで冠攣縮誘発試験が施行されておらず、胸痛と冠動脈病変の有無により虚血性心疾患を除外しているため、ERSにCASが含まれている可能性がある。今回われわれは、下側壁誘導にERパターンを有する特発性心室細動におけるCAS診断の重要性を検討した。

【方法と結果】下側壁誘導にERパターンを呈する特発性心室細動34例(男性30例, VF時平均年齢 46.9 ± 15.8 歳)を対象とした。全例で器質的心機能異常は認めず、冠動脈造影検査では有意狭窄を認めなかった。34例中13例(38%)はCAS(冠攣縮誘発試験陽性8例, VF時の胸痛を伴うST上昇5例)と診断された。CAS13例中5例(38%)はVFに先行して胸部症状を認めず、無症候性のCASであった。残りの冠攣縮誘発試験が陰性であった21例(62%)はERSと考えられた。CAS例ではVF直前に、ERS例で報告されてきた典型的なJ波の増高所見が認められた。平均92カ月のフォローアップ期間中に、抗狭心症薬による適切な治療がなされたCAS例は予後良好であった。一方、ERS21例中4例(19%)でVFの再発を認め、キニジン、シロスタゾール、ペプリジルの内服でVFが抑制された。【結論】VFの既往があり、下側壁誘導にERパターンを有するCASのうち、約40%はVF時に胸部症状を認めない無症候性CASであり、これらはERSと誤診される可能性がある。CASとERSの治療方針は異なるため、冠攣縮誘発試験を行い、両者を鑑別することが重要と考えられた。

Keywords

- 早期再分極症候群
- 心室細動
- 冠攣縮性狭心症
- J波

国立循環器病研究センター心臓血管内科部門不整脈科
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6番1号)

The Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients with Early Repolarization Syndrome
Tsukasa Kamakura, Kenzaburo Nakajima, Naoya Kataoka, Mitsuru Wada, Kenichiro Yamagata, Kohei Ishibashi, Yuko Y. Inoue,
Koji Miyamoto, Satoshi Nagase, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Kengo Kusano

早期再分極症候群患者における圧受容体反射と心室細動発症リスク

石井悠海 篠原徹二 福井 暁 秋岡秀文
手嶋泰之 油布邦夫 中川幹子 高橋尚彦

【背景】早期再分極症候群(early repolarization syndrome : ERS)は、副交感神経緊張が増強される深夜から早朝にかけて心室細動(ventricular fibrillation : VF)を発症することが多い。圧受容体反射(baroreflex sensitivity : BRS)は、反射性の副交感神経機能を反映すると考えられているが、ERS患者のVF発症リスクとの関連を検じた報告は、著者が知る限り見当たらない。【方法】2005年1月から2017年2月までに、大分大学附属病院において植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD)を植込んだ11名のERS患者を対象とした(平均観察期間 : 53 ± 45 ヵ月)。フェニレフリン負荷によるBRS, ホルター心電図を用いた心拍変動(heart rate variability : HRV), および ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィを施行した。【結果】3名がICD植込み後にVF再発のために、ICDの適切作動を経験した(VF再発群)。BRS値はVF再発群では非再発VF群(8名)より有意に高かった(13.5 ± 2.3 vs. 8.4 ± 2.0 mmHg/sec, $p = 0.006$)。HRVは、両群間において有意差を認めなかった(HF : $p = 0.48$, LF/HF : $p = 0.92$)。 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィ検査におけるH/M比とwashout rate (WR)も両群間で有意差はなかった(早期H/M比 : $p = 0.67$, 後期H/M比 : $p = 0.33$, WR : $p = 0.45$)。【結論】フェニレフリン負荷によるBRSで示される反射性副交感神経機能の亢進は、ERS患者におけるVF発症と関係していた。BRSはERS患者におけるVF発症のリスク層別化に有用である可能性が示唆された。

Keywords

- 早期再分極症候群
- 心室細動
- 圧受容体反射

大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座
(〒879-5503 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1)

I. はじめに

心電図上の早期再分極所見は、隣接する2誘導以上における0.1 mV以上のJ点の上昇として、QRS下行脚のスラーあるいはノッチを認めるものとして定義され、健常人において1~24%ほど認められる¹⁾。この定義は2013年のHRS/EHRS/APHRS合同ステートメントで示されており、2017年に改定

Impact of Baroreflex Sensitivity on the Incidence of Ventricular Fibrillation in Patients with Early Repolarization Syndrome
Yumi Ishii, Tetsuji Shinohara, Akira Fukui, Hidefumi Akioka, Yasushi Teshima, Kunio Yufu, Mikiko Nakagawa, Naohiko Takahashi

された我が国の日本循環器学会ガイドラインもこれに準じて定義している²⁾。この早期再分極所見は、以前は徐脈、アスリート、若年者でしばしばみられることから、健康的な指標の一つとして考えられていた^{3,4)}。しかし、1990年から2000年代序盤にかけて、特発性心室細動をきたした症例では、この早期再分極所見が認められやすいことが報告され、突然死に寄与する観点から注目されるようになった⁵⁾。

2008年にフランスのHaïssaguerreらが、特発性心室細動症候群のうち、Brugada症候群、QT延長症候群、QT短縮症候群を除き、下壁または側壁誘導に早期再分極所見を認める症例群を早期再分極症候群としてまとめ、疾患概念として提唱した⁶⁾。この早期再分極症候群は夜中から早朝にかけて、すなわち副交感神経緊張が増強されるときに、心室細動(ventricular fibrillation: VF)を起こしやすい。このことは、自律神経活動の変化、特に過度の副交感神経活動亢進が早期再分極症候群患者のVF発症に重要な役割を果たしていることを示唆している。この点については、本邦から1997年にKasanukiらが特発性心室細動と迷走神経反射の関連を報告している⁷⁾。さらに、2016年にKonczらが冠動脈灌流したイヌの心室を用いて、アセチルコリン負荷時に再分極異常が促進されることを報告している⁸⁾。ヒトの自律神経活動との関連に関しても、本邦のAbeらが早期再分極症候群を含む特発性心室細動患者のホルター心電図記録において、J点の振幅は迷走神経機能の指標である高周波成分(high frequency component: HF)と強く相関していることを報告している⁹⁾。また、われわれも、J波症候群患者のホルター心電図記録におけるJ波の振幅は、迷走神経活動の亢進に伴って有意に増大することを報告した¹⁰⁾。さらにNamらは、J波振幅の高さとVF発症が関係していることを報告している¹¹⁾。これらの報告から、自律神経活動の評価は、早期再分極症候群患者におけるVF発症の予測因子となる可能性を示唆する。

圧受容体反射(baroreflex sensitivity: BRS)は、

反射性の副交感神経機能を反映する指標である。ATRAMI研究では、陳旧性心筋梗塞患者において、BRS値が低い患者では生命予後不良であることが示された¹²⁾。しかし、これまで早期再分極症候群患者のBRS値とVF発症リスクの関連を検討した報告は、著者が知る限りない。そこで、今回われわれは、早期再分極症候群患者における自律神経活動とVF発症の関連性を調べるために、BRSを含めた各種自律神経機能評価項目とVF再発との関係を検討した。

II. 対象と方法

1. 研究対象と評価項目

対象は、2005年1月から2017年2月までに、当施設で植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)を植込んだ11名の早期再分極症候群患者(平均年齢 44 ± 19 歳、男性10例、女性1例)とした。10例は心電図で早期再分極所見を有し、かつVFが確認された二次予防としてのICD植込み患者、1例は早期再分極所見を有し、反復性の失神症状があり、電気生理学的検査において心室プログラム刺激でVFが誘発された一次予防としてのICD植込み患者であった。全例において診断時に血液生化学的検査、心エコー図検査、心臓MRI検査、心筋シンチグラフィ、冠動脈造影検査が施行され、明らかな器質的心疾患は否定された。QT延長と短縮所見、ピルシカイニド薬物負荷による右側胸部誘導でのcoved型もしくはsaddleback型ST上昇所見、およびカテコラミン誘発性多形性心室頻拍鑑別目的での運動負荷試験は、いずれも陰性であった。また、加算平均心電図におけるlate potentialの評価も行った。

心臓自律神経機能を評価するために、①フェニレフリン負荷を用いたBRS値の測定、②心臓交感神経機能としての¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ、③ホルター心電図記録による心拍変動(heart rate variability: HRV)の解析、④ノルエピネフリン血漿濃度測定¹³⁾の4項目を検査した。

心電図の波形変化や失神症状の有無を確認するた

めに外来診察を1ヶ月毎、およびICDチェックを4ヶ月毎に行った(平均観察期間 53 ± 45 ヶ月)。

2. フェニレフリン負荷によるBRS値の測定

検査は、午前9時から11時までに静かな検査室で施行した。被検者をベッドに仰臥位に寝かせ、右肘静脈より静脈ルートを確認した。左橈骨動脈触知部位にトノメトリーを装着して動脈圧を非観血的に測定し、モニター心電図にて心拍数を同時に測定した。30分間安静にした後、静脈ルートより $2 \sim 3 \mu\text{g}/\text{kg}$ のフェニレフリンを静注して昇圧させ、血圧と頸動脈や大動脈弓に存在する圧受容体を介し、変動した心拍数を同時に測定した。得られた心拍(RR interval)と血圧の相関を近似直線で導き、この近似式の係数をBRS値とした¹³⁾。

3. ¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ

111MBqの¹²³I-MIBGを投与し、15分後(早期)と4時間後(後期)に撮像を行った。関心領域を心臓(heart: H)、上縦隔(mediastinum: M)に設定し、早期と後期で平均H/M比を計算した。Washout rate(WR)は $\{ (H) - (M) \}$ 早期 - $\{ (H) - (M) \}$ 後期 $\times 100 / \{ (H) - (M) \}$ 早期(%)で算出した(当院における正常値は、それぞれ早期H/M比は2.3~3.2%、後期H/M比は2.4~3.5%、WRは24~36%)。

4. HRVの解析

HRVは24時間ホルター心電図を使用し、解析した。スペクトル解析はR-R間隔の時系列変化をフーリエ変換し、主なる周波数分布を計算した。低周波成分(low frequency component: LF)を0.04~0.15 Hz、HFを0.15~0.40 Hzとし、LF/HF比を併せてコンピューター解析した。

5. 加算平均心電図

全例において加算平均心電図検査を施行して、late potentialを評価した。fQRSd > 135 msec, RMS40 $< 15 \mu\text{V}$, LAS40 > 39 msecの3項目のうち、2項目以上を満たす場合を陽性とした。

6. 統計解析

データは平均 \pm SDで示した。カテゴリカル変数においては χ^2 検定、連続変数においては分散分析

を用いた。ROC曲線よりcut-off値を算出し、BRS高値群とBRS非高値群の2群に分類した。Kaplan-Meier法を用いて、BRS高値群とBRS非高値群におけるVFの再発を比較検討した。単変量および多変量Cox比例ハザードモデルの回帰分析を行い、心臓自律機能に関連する因子のなかでICD植込み後のVF発症の独立した予測因子を同定した。多変量Cox回帰分析は、単変量解析によって有意差があった変数($p < 0.05$)のみで分析した。

III. 結 果

1. 対象患者の特徴(表1)

対象患者の性別、年齢および検査所見を表1に示す。全例における検討では、加算平均心電図におけるlate potentialは11例中5例(45%)で陽性だった。フェニレフリン負荷によるBRS測定値は平均 9.8 ± 3.1 msec/mmHgだった。ホルター心電図によるHRV解析では副交感神経指標としてのHF power 8.8 ± 2.1 ln-ms²であり、交感神経指標としてのLF/HF比は 2.6 ± 2.0 だった。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィでは早期H/M比は 2.8 ± 0.3 、後期H/M比は 2.9 ± 0.2 と当院における正常範囲内の値で、WRは $37.1 \pm 5.7\%$ (正常値: 24~36%)と軽度上昇していた。また、血漿ノルエピネフリン濃度は 263 ± 96 pg/ml (正常値: 150~570 pg/ml)と正常範囲内だった。

2. ICD植込み後のVF発症有無での比較検討(表2)

観察期間中、3例(27%)でVF再発に伴うICDの適切作動を認めた(VF再発群)。残りの8例(73%)ではICDの作動は認めなかった(VF非再発群)。VF再発の有無で2群に分けて、比較検討した(表2)。年齢において、VF再発群で若年傾向にあったが、有意な差は認められなかった(VF再発群 vs. 非再発群 = 31 ± 10 歳 vs. 49 ± 19 歳)。BRSにおいては、VF再発群で 13.5 ± 2.3 ms/mmHg、VF非再発群で 8.4 ± 2.0 ms/mmHgと有意にVF再発群で高値を示した($p = 0.006$)。血漿ノルエピネフリン濃度は両群間で差を認めなかった(VF再発群 vs.

表 1 本研究の早期再分極症候群患者の特徴

	症例 (n = 11)
男性	10 (91%)
年齢 (歳)	44 ± 19
診断時の VF 既往	10 (91%)
late potential 陽性率	5 (45%)
BRS 値 (msec/mmHg)	9.8 ± 3.1
LF/HF	2.6 ± 2.0
HF power (ln-ms ²)	8.8 ± 2.1
早期 H/M 比	2.8 ± 0.3
後期 H/M 比	2.9 ± 0.2
WR (%)	37.1 ± 5.7
血漿ノルエピネフリン濃度 (pg/ml)	263 ± 96
ICD 植込み後の VF 発症率	3 (27%)

BRS : baroreflex sensitivity, VF : ventricular fibrillation, LF : low frequency component, HF : high frequency component, WR : washout rate

表 2 VF 発症有無で比較した心臓自律神経機能評価

	VF 非再発群 (n = 8)	VF 再発群 (n = 3)	p 値
男性	7 (88%)	3 (100%)	0.52
年齢 (歳)	49 ± 19	31 ± 10	0.16
BRS 値 (ms/mmHg)	8.4 ± 2.0	13.5 ± 2.3	0.006
LF/HF	2.6 ± 2.4	2.7 ± 0.8	0.93
HF power (ln-ms ²)	9.2 ± 2.3	8.1 ± 1.4	0.48
早期 H/M	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.3	0.67
後期 H/M	2.9 ± 0.3	2.7 ± 0.2	0.33
WR (%)	38.0 ± 4.8	34.9 ± 8.4	0.45
血漿ノルエピネフリン濃度 (pg/ml)	253 ± 86	292 ± 135	0.57

BRS : baroreflex sensitivity, VF : ventricular fibrillation, LF : low frequency component, HF : high frequency component, WR : washout rate

VF 非再発群 = 292 ± 135 pg/ml vs. 253 ± 86 pg/ml, p = 0.57). ホルター心電図の解析結果では, HF および LF/HF に関して, 両群間ともに差は認められなかった (HF power : VF 再発群 vs. VF 非再発群 = 8.1 ± 1.4 ln-ms² vs. 9.2 ± 2.3 ln-ms², p = 0.48, LF/HF : VF 再発群 vs. VF 非再発群 = 2.7 ± 0.8 vs. 2.6 ± 2.4, p = 0.93). ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィでは早期 H/M 比, 後期 H/M 比, WR のすべてにおいて, 有意な差は認められなかった (早期 H/M 比 : VF 再発群 vs. VF 非再発群 = 2.7 ± 0.3 vs. 2.8 ± 0.3,

p = 0.67, 後期 H/M 比 : VF 再発群 vs. VF 非再発群 = 2.7 ± 0.2 vs. 2.9 ± 0.3, p = 0.33, WR : VF 再発群 vs. VF 非再発群 = 34.9 ± 8.4 vs. 38.0 ± 4.8, p = 0.45).

3. BRS 値と VF 再発リスクの関係

ROC カーブに基づいて, BRS 値 11.0 msec/mmHg を cut-off 値として, BRS 高値群と BRS 非高値群の 2 群に分類し, 比較検討した. BRS 高値群は非高値群と比較して有意に VF 再発が多かった (p = 0.029, 図 1).

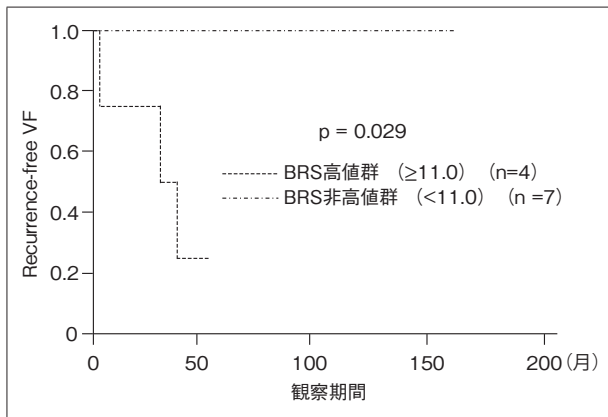


図1 BRS値にもとづくVF再発のKaplan-Meier曲線

ROCカーブに基づいて、BRS高値群とBRS非高値群の2群に分類し比較検討したところ、BRS高値群は非高値群と比較して有意にVF再発が多かった。

BRS: baroreflex sensitivity, VF: ventricular fibrillation

IV. 考 察

今回の検討において、得られた主な知見は下記に示すとおりである。

- ① BRS値は、VF非再発群と比較し、VF再発群が有意に高値だった($p = 0.006$)。
- ② ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィにおいてVF再発群がVF非再発群間で、早期H/M比、後期H/M比、WRの有意差は認められなかった(早期H/M比： $p = 0.67$ 、後期H/M比： $p = 0.33$ 、WR： $p = 0.45$)。
- ③ HRVにおいてHFおよびLF/HFは、両群間でも有意差は認められなかった(HF： $p = 0.48$ 、LF/HF： $p = 0.93$)。

早期再分極症候群は、疾患概念が提唱されてから10年が経過しているが、Brugada症候群との鑑別、無症候性の早期再分極所見の意義、疫学、予後など、いまだ不明な点が多い。性差は男性が50~60%と若干多い傾向とされており、実際に本研究でも男性が91%と多かった。早期再分極症候群におけるVF

や突然死の発生は30歳台が最も多いとされており、今回も平均年齢44歳と比較的若年であり、特にVF再発群の平均年齢は31歳と若年である傾向が認められた。これに関して、Noseworthyらは早期再分極は思春期の男性に多く、その後中年に至るまで有所見率は徐々に低下することを報告¹⁴⁾している。われわれも、テストステロンがJ波の増高に関係していることを、以前報告した¹⁵⁾。これらは、早期再分極症候群におけるVF出現と男性ホルモンの関連を示唆している。

また、対象患者の加算平均心電図におけるlate potential陽性は11例中5例(45%)だった。Haïssaguerreらは早期再分極症候群患者の陽性率は11%と報告している⁶⁾。Kawataらは、早期再分極症候群はBrugada症候群と比較して陽性率は7% vs. 60%と有意に低いことを報告し、これは加算平均心電図が右室流出路の脱分極異常をより強く反映するためではないかと考察している¹⁶⁾。

特発性心室細動患者において、ICD植込み後5年間のフォローアップ中に40%以上でVFが再発したとの報告⁶⁾があり、深刻な問題である。現在提唱されている、①下側壁の広範な誘導において早期再分極所見を認めるもの、②早期再分極のパターンが水平型(horizontal)/下降型(descending)を認めるもの、③0.2mV以上の早期再分極を認めるもの、④日内および日差変動の大きなJ波があげられている¹⁷⁾。そのほか、KamakuraらはVFの既往がある早期再分極症候群患者のうち、右側胸部誘導でsaddleback type ST上昇を認めた患者において、VFの再発が多かったことを報告している¹⁸⁾。Abeらは、24時間ホルター心電図記録から求めたlate potentialにおいて、早期再分極症候群患者で夜間に陽性となる日内変動を示したことから、late potentialの日内変動評価がリスク層別化に有用であると報告した⁹⁾。しかし、これまで多数例による十分な評価の報告は少なく、薬物負荷試験や電気生理学的検査などを含めたさらなる研究が待たれている。

今回の結果は、自律神経機能評価方法(BRS, ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィ, 心拍変動)のなかで、フェニレフリン負荷によるBRSが最もVF発症を予測できる評価法である可能性を示唆している。BRSとほかの検査との相違点は、反射性の迷走神経機能を再現できる点である。ホルター心電図解析や ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィで得られる自律神経系の評価は、平均的なその時点での評価には優れるが、BRSほどの急激な自律神経変動は負荷することが困難である。実際、われわれは2013年にJ波症候群患者を対象としたホルター心電図解析によるHF(副交感神経緊張)を評価し、J波高とHFに関しては強く相関を示していたが、VF発症との関連は認められなかったことを報告した¹⁰⁾。また、 ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィに関しては、特異性心室細動患者において、後壁での有意な局所交感神経障害を示した報告はあるが¹⁹⁾、VF再発との関連を検討した報告は、著者が知る限り見当たらない。Brugada症候群に限れば、2002年にWichterらが健常人と比較し、有意な ^{123}I -MIBGの取り込み異常を示したが²⁰⁾、この所見は心室細動、心停止、失神との関連は認められなかった。早期再分極症候群における ^{123}I -MIBG心筋シンチグラフィの有用性に関してはさらなる研究が必要と考えられる。

薬物負荷による副交感神経緊張を検討したものとして、Konczらがイヌの心室を用いてアセチルコリン負荷を行い、再分極異常が促進されることを報告している¹¹⁾。また、われわれも早期再分極症候群患者に対してジソピラミドを投与し、有意にJ波高が抑制されたことを報告した²¹⁾。これは、ジソピラミドの I_{to} 抑制作用とともに、抗コリン作用による副交感神経抑制がJ波の減高に関与した可能性が示唆される。

以上のことから、われわれは定常状態での副交感神経活動よりも、むしろフェニレフリン負荷によるBRSで再現したような過度な副交感神経反射がVF発症のリスクとなっている可能性を推定している(図2)。つまり、もともとJ波増高などの早期再分

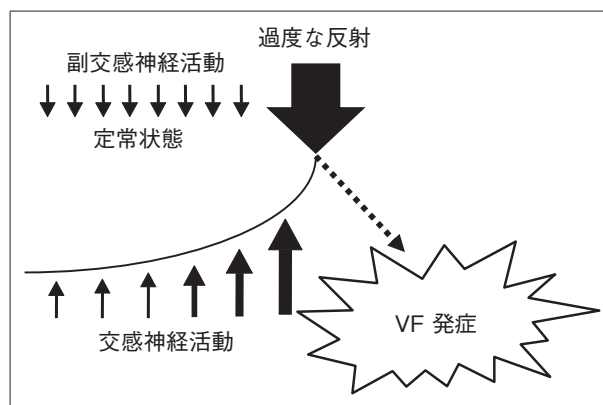


図2 副交感神経反射の増強に伴うVF発症

J波増高などの早期再分極によるVF発症気質を有する状態に加えて、過剰な副交感神経反射が契機となってVFが発症する。

極によるVF発症気質を有する状態に加えて、なんらかのストレスに遭遇した際に生じる過剰な副交感神経反射が契機となって、VFが発症するのかもしれない。

V. 結 語

フェニレフリンを用いたBRS評価法において高いBRS値を示す患者は、反射性の迷走神経亢進を有していると考えられ、早期再分極症候群患者でのVF発症のリスクと考えられる。BRSは早期再分極症候群患者におけるVF発症の有用な予測因子となりえる可能性が示唆された。

【文 献】

- 1) Haïssaguerre M, Nademanee K, Hocini M, et al. : Depolarization versus repolarization abnormality underlying inferolateral J-wave syndromes : New concepts in sudden cardiac death with apparently normal hearts. *Heart Rhythm*, 2019 ; 16 : 781-790
- 2) 日本循環器学会：遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版)(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_h.pdf)(2020年1月閲覧)
- 3) Wasserburger RH, Alt WJ : The normal RS-T segment elevation variant : *Am J Cardiol*, 1961 ; 8 : 184-192
- 4) Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. : The early

- repolarization normal variant electrocardiogram : correlates and consequences : *Am J Med*, 2003 ; 115 : 171-177
- 5) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, et al. : Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block : *Am Heart J*, 1993 ; 126 : 1473-1474
 - 6) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization : *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016-2023
 - 7) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease : *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277-85
 - 8) Koncz I, Gurabi Z, Patocskaï B, et al. : Mechanisms underlying the development of the electrocardiographic and arrhythmic manifestations of early repolarization syndrome : *J Mol Cell Cardiol*, 2014 ; 68 : 20-28
 - 9) Abe A, Ikeda T, Tsukada T, et al. : Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves : insights into alternative pathophysiology and risk stratification : *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 675-682
 - 10) Miyazaki H, Nakagawa M, Shin Y, et al. : Comparison of autonomic J-wave modulation in patients with idiopathic ventricular fibrillation and control subjects : *Cir J*, 2013 ; 77 : 330-337
 - 11) Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. : Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome : *Eur Heart J*, 2010 ; 31 : 330-339
 - 12) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al. : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators : *Lancet*, 1998 ; 351 : 478-484
 - 13) Shinohara T, Kondo H, Otsubo T, et al. : Exaggerated Reactivity of Parasympathetic Nerves Is Involved in Ventricular Fibrillation in J-Wave Syndrome : *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2017 ; 28 : 321-326
 - 14) Noseworthy PA, Tikkanen JT, Porthan K, et al. : The early repolarization pattern in the general population : clinical correlates and heritability : *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 57 : 2284-2289
 - 15) Ezaki K, Nakagawa M, Taniguchi Y, et al. : Gender differences in the ST segment : effect of androgen-deprivation therapy and possible role of testosterone : *Circ J*, 2010 ; 74 : 2448-2454
 - 16) Kawata H, Noda T, Yamada Y, et al. : Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome : *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 77-83
 - 17) Mahida S, Derval N, Sacher F, et al. : Role of electrophysiological studies in predicting risk of ventricular arrhythmia in early repolarization syndrome : *J Am Coll Cardiol*, 2015 ; 65 : 151-159
 - 18) Kamakura T, Kawata H, Nakajima I, et al. : Significance of non-type 1 anterior early repolarization in patients with inferolateral early repolarization syndrome : *J Am Coll Cardiol*, 2013 ; 62 : 1610-1618
 - 19) Schäfers M, Wichter T, Lerch H, et al. : Cardiac ¹²³I-MIBG uptake in idiopathic ventricular tachycardia and fibrillation : *J Nucl Med*, 1999 ; 40 : 1-5
 - 20) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al. : Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome : *Circulation*, 2002 ; 105 : 702-706
 - 21) Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, et al. : Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation : *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1082-1084

Electrical Substrate Elimination by Epicardial Right Ventricular Ablation in Patients with Brugada Syndrome

Josep Brugada¹, Carlo Pappone²

1 Hospital Clínic de Barcelona, University of Barcelona, Hospital San Joan de Déu Barcelona, Spain

2 IRCC Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Italy

Brugada syndrome (BrS) is a genetically determined disease that predisposes to cardiac arrest and/or sudden cardiac death due to ventricular malignant tachyarrhythmia. Therefore, the use of an implantable cardiac defibrillator (ICD) was an evident option since the first description of the syndrome for BrS patients who usually are young and otherwise healthy individuals. Symptomatic BrS patients can experience recurrent ICD shocks and impaired quality of life, with significant psychological sequelae. Recently, the epicardium of the right ventricle has been reported to be a potential area where the imbalance between eventually abnormal inward/outward currents would manifest. More recently, substrate-based epicardial ablation has been proposed as a promising adjunct in symptomatic BrS patients with recurrent episodes of VF, but the small sample size precluded any firm conclusion on its actual role. We investigated the methodology and results of substrate-based mapping/ablation in a large series of consecutive BrS patients with various clinical presentations, and verified if RFA could normalize the consequences of a genetic disease. We enrolled 135 symptomatic BrS patients having ICD : 63(Group 1) having documented VT/VF and BrS-related symptoms, and 72(Group 2) having inducible VT/VF without ECG documentation at the time of symptoms. 27 patients of Group 1 experienced multiple ICD shocks for recurrent VT/VF episodes. 3D maps before and after ajmaline determined the arrhythmogenic electrophysiological substrate (AES) as characterized by prolonged fragmented ventricular potentials. Primary end-point was identification and elimination of AES leading to ECG pattern normalization and VT/VF non-inducibility. Extensive areas of AES were found in the RV epicardium, which were wider in Group 1(P=0.007) . AES increased after ajmaline in both groups (P < 0.001) and was larger in men (P= 0.008) . The increase of type-1 ST-segment elevation correlated with AES expansion (r=0.682, P < 0.001) . RFA eliminated AES leading to ECG normalization and VT/VF non-inducibility in all patients. During a median follow-up of 10 months, the ECG remained normal even after ajmaline in all except two patients who underwent a repeated effective procedure for recurrent VF. In BrS, AES is commonly located in the RV epicardium and ajmaline determines its extension and distribution, which is correlated with the degree of coved ST-elevation. AES elimination by RFA results in ECG normalization and VT/VF non-inducibility. Substrate-based ablation is effective in potentially eliminating the arrhythmic consequences of this genetic disease.

第17回 特発性心室細動研究会(J-IVFS)

会 期：2019年2月9日(土)

会 場：聖路加国際大学アリス・C・セントジョンメモリアルホール

代表幹事：青沼和隆(筑波大学医学医療系循環器内科教授)

目 次

第17回

事務局報告

登録症例の経過報告および RE-CI-B 研究の提案..... 43

横山泰廣(聖路加国際病院循環器内科)

器質的心疾患を伴わない難治性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療について
(QT延長症候群, ベラパミル感受性心室頻拍, カテコラミン感受性心室頻拍, Purkinje 起源心室頻拍などを含む)

1. 心室細動の trigger となる心室期外収縮に対するカテーテルアブレーションが有効であった
先天性 QT 短縮症候群の 1 例..... 47

森本芳正(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科)

2. 心外膜側の遅延電位消失後も Type 1 心電図を認めた Brugada 症候群の 1 例..... 50

木全 啓(聖路加国際病院循環器内科 / 筑波大学医学医療系循環器内科)

3. 陳旧性心筋梗塞に伴う左脚前枝領域 Purkinje 組織を起源とする束枝リエントリー性頻拍の 1 例..... 52

小松雄樹(筑波大学医学医療系循環器内科)

4. アブレーションが奏功した右室 Purkinje 起源心室頻拍の 2 症例..... 53

村瀬陽介(名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学)

診断や治療に難渋した, あるいは興味深い特発性心室細動症例(Brugada 症候群を含む)について

1. 乳頭筋が関与したと考えられる short coupled variant TdP の 1 例..... 60

中野 誠(東北大学大学院循環器内科学)

2. 小児期における Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴..... 61

小澤淳一(新潟大学医学部小児科学教室)

3. 心室細動を繰り返し生じ, 治療に苦慮した自閉症スペクトラム障害を合併した Brugada 症候群の 1 例..... 62

本池雄二(藤田医科大学循環器内科)

4. 下側壁誘導で J 波を認め心室細動を繰り返す冠攣縮試験陽性の若年男性例..... 63

山口由明(富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二)

イブニングセミナー

Deciphering the Phenotypes in Idiopathic VF and Early Repolarization- New Insights..... 71

Michel Haïssaguerre (Director of Liryc Institute, Member of Academy of Sciences, University of Bordeaux, France)

※著者および共著者の所属・氏名については, 基本的に発表当時のプログラムをもとに記載させていただいた。

登録症例の経過報告および RE-CI-B 研究の提案

特発性心室細動研究会(J-IVFS)事務局

横山泰廣¹ 鎌倉 令² 篠原徹二³ 関口幸夫⁴

高木雅彦⁵ 相原直彦⁶ 青沼和隆⁴

2019年2月9日に開催された第17回特発性心室細動研究会において、Brugada症候群として登録されている538症例の予後調査結果を報告した。また、本邦におけるBrugada症候群に対する完全皮下植込み型除細動器(subcutaneous implantable cardioverter defibrillator : S-ICD)と経皮的植込み型除細動器(transvenous implantable cardioverter defibrillator : TV-ICD)の前向き無作為化比較対照研究(Randomized Evaluation of S-ICD Compared to TV-ICD in Brugada Syndrome Patients : RE-CI-B)のプロトコル草案を提示した。

I. 登録症例の経過報告

2019年1月末までに、本邦の69施設から751例の特発性心室細動(idiopathic ventricular fibrillation : IVF)およびBrugada症候群症例が特発性心室細動研究会(J-IVFS)に登録された(図1)。内訳はIVF108例、有症候性Brugada症候群280例、

無症候性Brugada症候群363例である。Brugada症候群の登録は2016年、J-IVFS EP Testing研究の登録は2018年8月に終了しているが、IVFの登録は継続している。Brugada症候群症として登録されている538症例の心臓イベント〔心室頻拍/心室細動(VT/VF)、心臓突然死〕の発生率を調査した。平均年齢は 51 ± 14 歳(男性95%)であり、平均観察期間 95 ± 55 ヵ月(中央値97ヵ月)に心臓イベントは60例(11.2%)で認められた。無症候性群、失神群、VF群について個別に検証すると、無症候性群では301例中8例(2.7%、年間発生率0.3%)、失神群の心事故は135例中11例(8.1%、年間発生率1.0%)、VF群は102例中41例(40%、年間発生率6.0%)であった。Kaplan-Meier曲線におけるlog-rank検定で、VF群は無症候性群、失神群より有意($p < 0.0001$)に心臓イベントが多かった(図2)。単

Keywords

- Brugada 症候群
- S-ICD
- 無作為化比較対照研究

1 聖路加国際病院循環器内科

(〒104-8560 東京都中央区明石町9-1)

2 国立循環器病研究センター病院心臓血管内科部門不整脈科

3 大分大学医学部循環器内科・臨床検査診断学講座

4 筑波大学大学院人間総合科学研究科病態制御医学循環器内科学

5 関西医科大学総合医療センター不整脈治療センター

6 千里中央病院

Follow-up Report of Registered Cases and Proposal for RE-CI-B Study

J-IVFS Secretariat : Yasuhiro Yokoyama, Tsukasa Kamakura, Tetsuji Shinohara, Yukio Sekiguchi, Masahiko Takagi, Naohiko Aihara, Kazutaka Aonuma

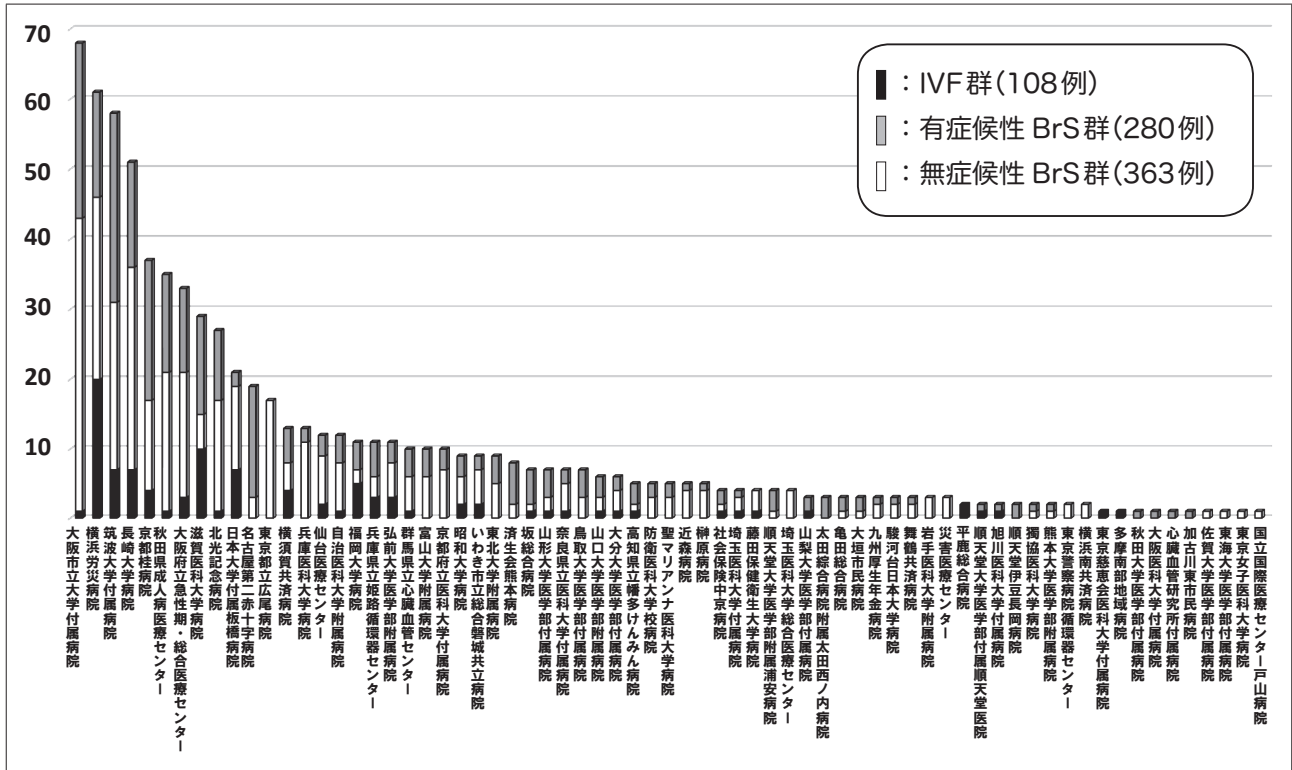


図1 症例登録施設(2002年～2019年1月31日)

Brugada症候群の登録は2016年に終了した。
 IVF：特発性心室細動，BrS：Brugada症候群

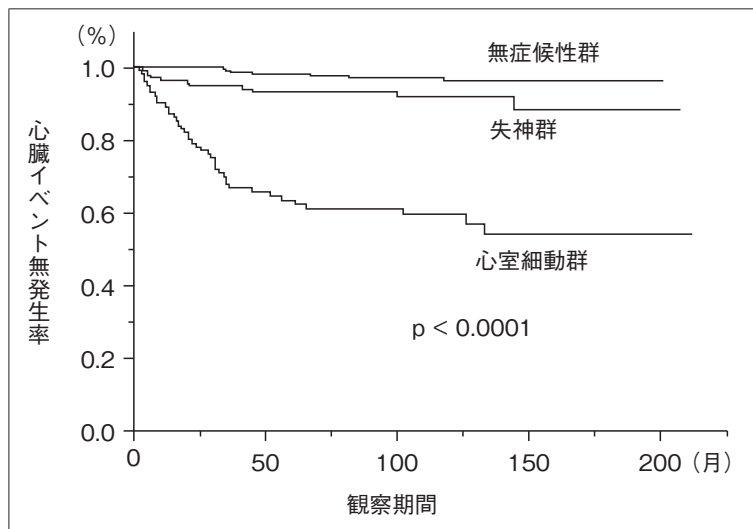


図2 タイプ1心電図を伴うBrugada症候群患者の心臓イベント無発生率のKaplan-Meier曲線

表1 タイプ1心電図を伴う Brugada症候群患者の心臓イベント発生予測因子

	HR	95% CI	p値
有症候性	3.09	1.25-7.97	0.01
自然発生のタイプ1心電図	3.63	1.21-15.6	0.02
V ₂ 誘導のr-J間隔(>90ms)	3.43	1.14-14.8	0.03
男性	1.38	0.28-24.8	0.74
心房細動の既往	1.44	0.34-4.34	0.58
SCD植込みの家族歴	0.97	0.32-2.57	0.97
早期再分極	1.66	0.39-4.98	0.45
下側壁誘導の早期再分極	2.62	0.15-12.7	0.41
水平型ST部分	2.87	0.28-61.8	0.37
水平型ST部分+下側壁誘導の早期再分極	7.14	0.40-34.6	0.14

単変量解析. HR:ハザード比, 95% CI:95%信頼区間

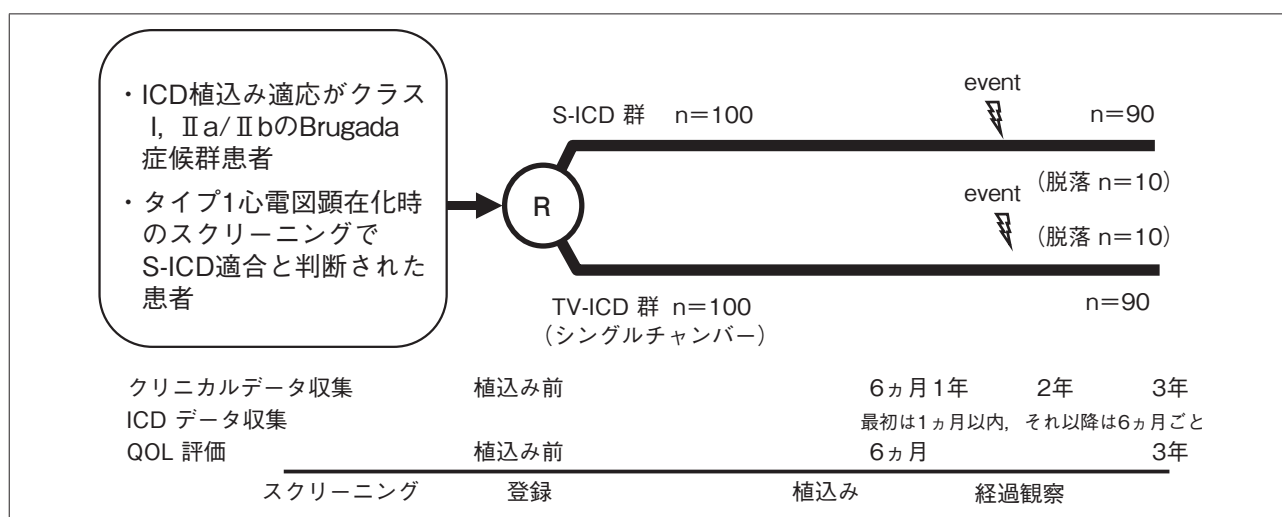


図3 RE-CI-B研究デザイン案

ICD: 植込み型除細動器, S-ICD: 完全皮下植込み型 ICD, QOL: quality of life, TV-ICD: 経静脈的植込み型除細動器, R: 無作為化

変量解析では有症候性, 自然発生のタイプ1心電図, V₂誘導のr-J間隔>90msの3つが心イベントの有意な予測因子であった(表1).

II. RE-CI-B研究について

本邦における完全皮下植込み型除細動器(subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: S-ICD)植込み患者の病因は欧米と異なり, Brugada症候群が30%以上を占めている(ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社より). Brugada症候群患者の心電図は変動するため,

S-ICDの皮下リードとジェネレーター間で感知する心電図波形の信頼性が問題となることが報告されているが^{1)~2)}, Brugada症候群患者におけるS-ICDの作動状況を経静脈的植込み型除細動器(transvenous implantable cardioverter defibrillator: TV-ICD)と比較検討した研究はまだ行われていない.

J-IVFSでは「本邦におけるBrugada症候群に対するS-ICDとTV-ICDの前向き無作為化比較研究(RE-CI-B)」を計画している. 本研究の目的は, Brugada症候群患者におけるS-ICDのTV-ICDに対する誤作動発生率の非劣勢を明らかにすることである.

表2 RE-CI-B研究におけるS-ICDおよびTV-ICDのICD設定案

	TV-ICD			S-ICD	
	モニターゾーン	Fast VTゾーン	VFゾーン	条件付ショックゾーン	ショックゾーン
不整脈検出範囲(拍/分)	> 180	> 220	> 250	> 220	> 250
治療開始までの時間(充電開始)	11s	8s	7.2s	固定 (18/24:6.5s)	固定 (18/24:5.8s)
ICD充電時間(予測)		7-8s		10-12s	
電気ショックまでの時間(予測)		15-18s		16-19s	
治療	none	41J×6(ATP off)	41J×8(ATP off)	80J×5	80J×5
AFの識別		オンセット/ スタビリティオン		AFモニター on	
ペーシングプログラミング		VVI 40拍/分		Postshock pacing : "On"	
SMART Pass				On	On

AF：心房細動, ATP：抗頻拍ペーシング

る。対象患者は、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator : ICD) 植込み適応がクラス I, II a/ II b^{3), 4)} の Brugada 症候群と判断され、徐脈・頻脈ペーシングを必要とせず、自然発生またはピルシカイニド負荷によるタイプ1心電図顕在化時の心電図スクリーニングで、S-ICD 適合と判断された患者である。無作為割付の結果に従って、S-ICD またはシングルチャンバーの TV-ICD 植込みを行い、ICD の誤作動発生を一次エンドポイントとして植込み後3年間の経過を比較する。Brugada 症候群患者の TV-ICD 誤作動率は3年間で15%と報告されている⁵⁾。Brugada 症候群患者の S-ICD 誤作動率を3年間で15%と推定し、臨床的に意味のある差 δ を15%とすると、 α 水準片側0.05、検出力80%で S-ICD の誤作動率が TV-ICD より多いという帰無仮説を棄却し、S-ICD の TV-ICD に対する誤作動率の非劣勢を示すためには、それぞれ90例のサンプルサイズが必要となる。経過観察中の脱落を11%(10名)と仮定し、それぞれの群に100例ずつ登録することを目標とする。研究デザイン案を図3、S-ICD および TV-ICD の ICD 設定案を表2に示す。研究費用はボストン・サイエンティフィック社の investigator sponsored research (ISR) に応募し、予備審査を通過しているが、現在本審査への準備中である。今後準備を進め、具体的なタイムスケジュールを提示す

る予定である。RE-CI-B 研究は、S-ICD 患者の病因として Brugada 症候群の比率が高い本邦においてこそ実行可能であり、今後 ICD を必要とする Brugada 症候群患者にとって有益と考えられる。

〔文 献〕

- 1) Conte G, Kawabata M, de Asmundis C, et al. : High rate of subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator sensing screening failure in patients with Brugada syndrome : a comparison with other inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace*, 2018 ; 20 : 1188-1193
- 2) Kamakura T, Sato T, Wada M, et al. : T-wave oversensing during drug challenge test after subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation in a patient with Brugada syndrome. *HeartRhythm Case Rep*, 2016 ; 2 : 391-394
- 3) 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. *Circulation Journal*, 2007 ; 71 (Suppl.IV) : 1205-1253
- 4) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*, 2015 ; 36 ; 2793-2867
- 5) Sacher F, Probst V, Iesaka Y, et al. : Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome : a multicenter study. *Circulation*, 2006 ; 114 : 2317-2324

抄 録 — 器質的心疾患を伴わない難治性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療について
(QT 延長症候群, ベラパミル感受性心室頻拍, カテコラミン感受性心室頻拍, Purkinje 起源心室頻拍などを含む)

心室細動の trigger となる心室期外収縮に対する カテーテルアブレーションが有効であった 先天性 QT 短縮症候群の 1 例

森本芳正 渡邊敦之 森田 宏 佃早央莉
宮本真和 川田哲史 中川晃志 西井伸洋
中村一文 伊藤 浩

先天性 QT 短縮症候群 (SQTS) は、著明な QT 短縮とともに心室細動をきたす、極めて稀な遺伝性不整脈疾患である。治療に関しては、心室細動 (VF) に対して植込み型除細動器 (ICD) が必要であり、再発を繰り返す場合には、薬剤による治療 (キニジン, ソタロール) を検討する必要がある^{1), 2)}。しかし、これらの薬剤に治療抵抗性であった場合、不整脈のコントロールに難渋する可能性が考えられる。今回、このような薬剤抵抗性の SQTS の VF に対して、アブレーションが治療の選択肢の一つとなりうる症例を経験したので、報告する。症例は 50 代女性、主訴は心肺停止。現病歴としては、生来健康で、失神、動悸などの自覚症状も認めていなかった。201X 年 4 月午前 9 時頃、事務仕事中に突然失神、心肺停止となり、同僚が蘇生処置を施行。救急搬送時は VF で、発症から 41 分後に心拍再開し、当院に緊急入院となった。低体温療法後、神経学的後遺症を認めず回復したが、12 誘導心電図では、QTc 291 msec (血清カリウム 4.0 mEq/L) と短縮していた (図 1)³⁾。ほかの modality による検査では器質的心疾患は認められず、電気生理学的検査 (EPS) では、右室不応期の著明な短縮を認め (S1/S2 : 600/150 ms, 400/130 ms)、先天性 QT 短縮症候群が疑われた。家族歴では、母方の叔母が 50 代で突然死。また本人の兄、長男は無症状ではあるものの、著明な QT 短縮 (兄 : QTc 330 ms, 長男 : QTc 321 ms) を認めていた。SQTS の原因遺伝子は特定できていないものの、先天性 QT 短縮症候群と診断し、ICD 植込み術を施行した。入院中は、心室期外収縮 (PVC) はまったく出現せず、抗不整脈薬なしで退院としたが、退院後 55 日目に VF で ICD が適切作動した。そのため、キニジンを開始したが、その後も非持続性心室頻拍 (NSVT) が多発していた。ソタロールに変更するも改善を認めず、退院後 99 日目に緊急入院として EPS・アブレーションの方針とした。アブレーションの方針にした理由に関しては、12 誘導心電図では coupling interval 270 msec で起こる PVC が polymorphic NSVT の trigger となっており、また VF にて ICD 作動時の心内波形を確認すると、coupling interval 270 msec の PVC から VF となっていた。このことから、この PVC が VF の trigger と考えられた。そのため、この PVC に対してのアブレーションを施行する方針とした。ペースマッピングでは右室心尖部下側壁部で PVC と同型の良好な QRS 波形が得られ、かつ PVC に 30 ms 先行する電位が認められた (図 2)³⁾。同部位で通

Keywords ● QT 短縮症候群
● アブレーション

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

Successful Radiofrequency Catheter Ablation of a Premature Ventricular Contraction Triggering Ventricular Fibrillation in a Patient with Short QT Syndrome

Yoshimasa Morimoto, Atsuyuki Watanabe, Hiroshi Morita, Saori Tsukuda, Masakazu Miyamoto, Satoshi Kawada, Koji Nakagawa, Nobuhiro Nishii, Kazufumi Nakamura, Hiroshi Ito

電を開始後、局所からの反復性発火が出現し、通電継続で、消失した。同部位と周囲を追加通電して、PVCは消失し、終了とした。以後、12ヵ月間心室不整脈の出現を認めず、経過している。SQTSのVFに対してのアブレーションの報告はこれまでになく、VFのtriggerとなるPVCのアブレーションも治療の選択肢として考えられた。

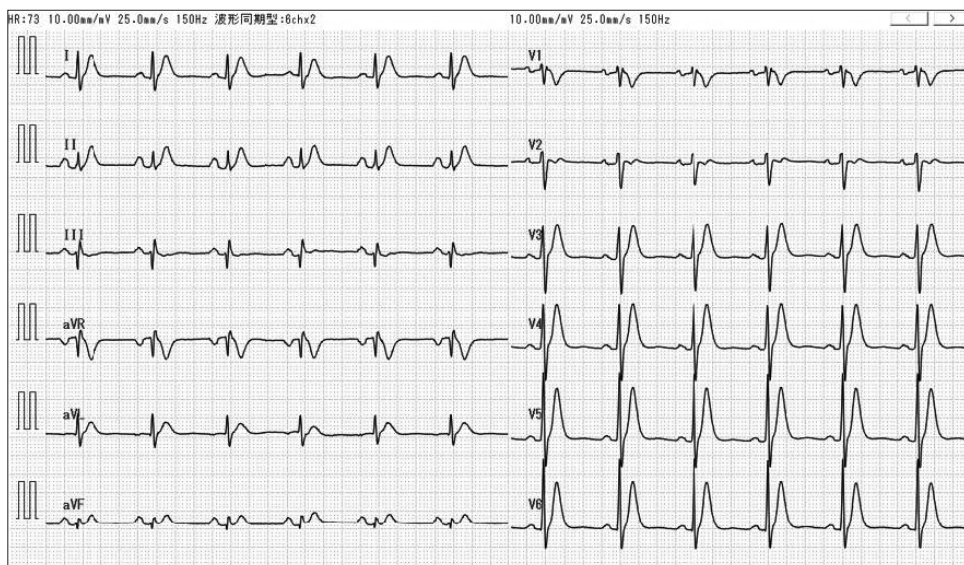


図 1

[文献3より引用]

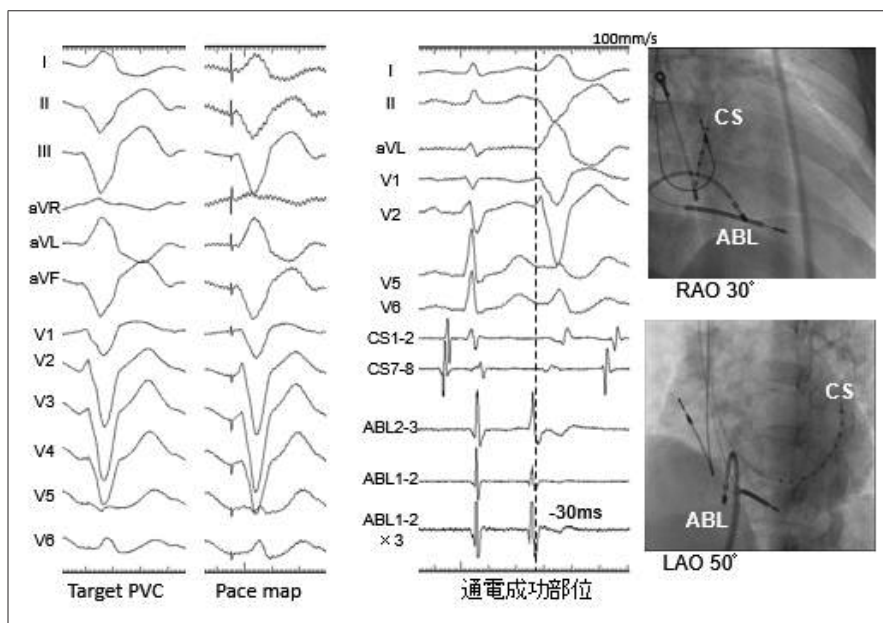


図 2

[文献3より引用]

〔文 献〕

- 1) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. : HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes : document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, 2013 ; 10 : 1932-1963
- 2) Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ; ESC Scientific Document Group : 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by : Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 2793-2867
- 3) Morimoto Y, Watanabe A, Morita H, et al. : Successful radiofrequency catheter ablation of a premature ventricular contraction triggering ventricular fibrillation in a patient with short QT syndrome. *HeartRhythm Case Rep*, 2019 ; 5 : 262-265

心外膜側の遅延電位消失後も Type 1 心電図を認めた Brugada 症候群の 1 例

木全 啓^{1, 2} 會田 敏^{1, 2} 斎藤 彰¹ 青柳秀史¹
中村浩章¹ 横山泰廣¹ 関口幸夫² 野上昭彦²
青沼和隆² 家田真樹²

【背景】心外膜アプローチによる不整脈基質へのカテーテルアブレーション(心外膜アブレーション)が、有症候性 Brugada 症候群に対して有効であることが報告されている。しかしながら、そのエンドポイントについては、定まったものがないのが現状である。【症例】41 歳男性。失神を伴う Brugada 症候群に対して植込み型除細動器植込み後に、薬剤抵抗性の適切作動を頻回に認めたため、心外膜アプローチによるカテーテルアブレーションを行った。右室流出路心外膜のマッピングでは、持続する分裂した異常電位を認めた。ピルシカイニドの投与で Type 1 心電図を呈し(図 A-I, II), 異常電位も顕在化した(図 B-I)。異常電位が記録された部位に対して広範囲に焼灼を行い、異常電位を除去した。焼灼後に再度ピルシカイニドを投与したところ、異常電位が認められないにもかかわらず、再度 Type 1 心電図を呈した(図 A-III, IV)。異常電位がないことを再確認(図 B-II)して治療は終了とした。術直後に一度適切作動を認めたが、その後は Type 1 心電図が記録されることもなくなり、1 年以上作動なく経過している。【考察】過去には治療によって心外膜側に記録される異常電位が消失し、Type 1 心電図が正常化することが報告されており、異常電位と Type 1 心電図の関連(脱分極仮説)の根拠となっている。しかし、本症例の治療経過からは、Type 1 心電図は脱分極仮説のみでは説明ができないと考えられた。また、本症例の経過はよく、Type 1 心電図の消失は得られなくても異常電位の消失が得られれば、治療のエンドポイントとしてよいのではないかと考えられた。

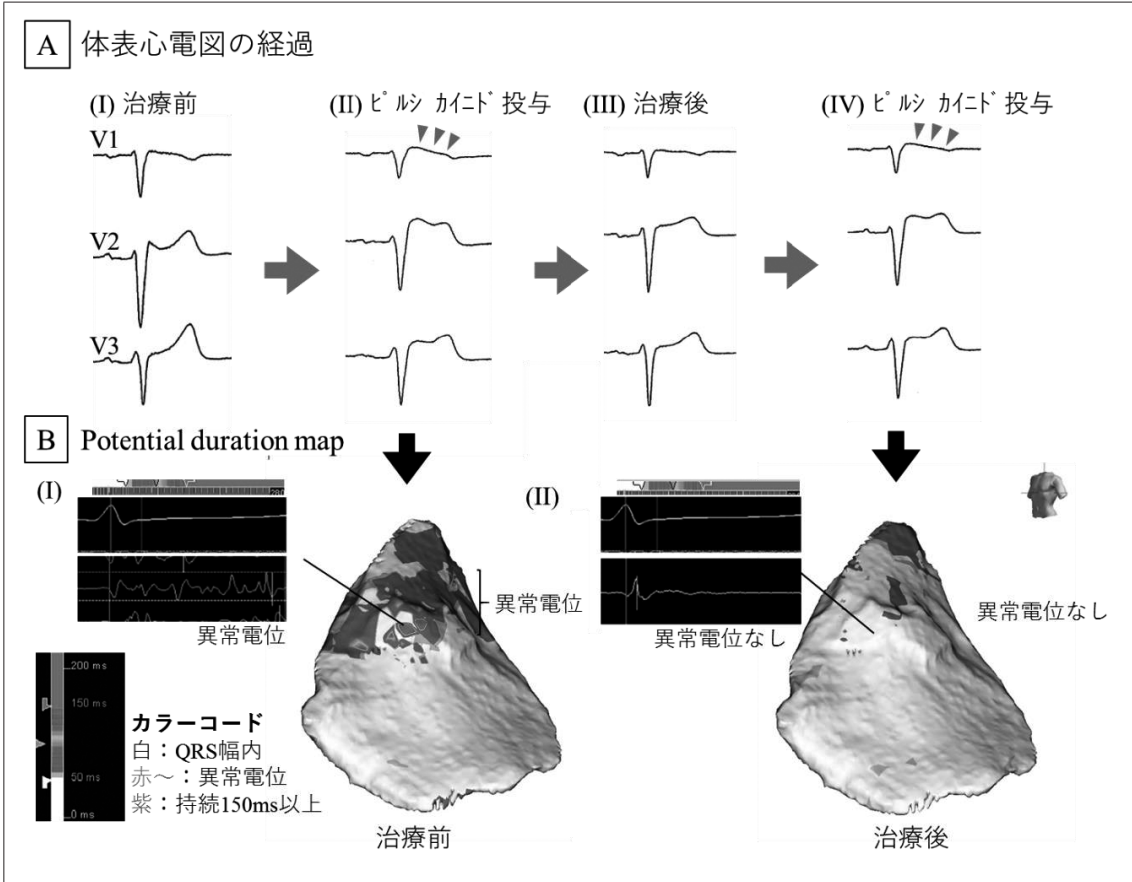
Keywords

- Brugada 症候群
- 心外膜アブレーション
- Type 1 心電図

1 聖路加国際病院循環器内科
(〒104-8560 東京都中央区明石町 9-1)
2 筑波大学医学医療系循環器内科

Epicardial Substrate-Based Ablation for Brugada Syndrome : Is it Acceptable to End the Procedure Even Type 1 Electrocardiogram is Still Inducible?

Akira Kimata, Satoshi Aita, Akira Saito, Hideshi Aoyagi, Hiroaki Nakamura, Yasuhiro Yokoyama, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda



図

陳旧性心筋梗塞に伴う左脚前枝領域 Purkinje 組織を起源とする束枝リエントリー性頻拍の 1 例

小松雄樹 関口幸夫 野上昭彦 青沼和隆 家田真樹

症例は 81 歳女性。慢性心房細動 (AF), 陳旧性前壁心筋梗塞の経過中にベラパミルで停止する心室頻拍 [ベラパミル感受性心室頻拍 (ベラパミル感受性 VT)] を発症した。基本調律 (AF) 時の 12 誘導心電図は左脚前枝ブロック, QRS 幅 138 msec であった。VT 中の心電図は QRS 幅 144 msec で, 基本調律中の QRS 波形と類似していた。左脚前枝領域においては, 基本調律中に心室波に引き続いて遅延電位が記録され, VT 中には遠位部から近位部に伝播する拡張期 Purkinje 電位が記録された。基本調律中の遅延電位は傷害 Purkinje 線維による遅延電位と考えられた。また, アブレーション proximal 電極で記録されていた基本調律中の遅延電位は, VT 中は 2 : 1 伝導を呈しており, 瘢痕組織内の傷害心筋による遅延電位と考えられた。拡張期 Purkinje 電位記録部位への通電直後に VT は停止し, その後いかなる刺激によっても誘発不能となった。本症例は陳旧性心筋梗塞の瘢痕心室筋組織を峡部とする VT ではなく, 左脚前枝領域 Purkinje 組織を必須緩徐伝導部位とする束枝リエントリー性頻拍と考えられた。

Keywords

- 心筋梗塞
- Purkinje 線維
- ベラパミル感受性心室頻拍
- アブレーション

筑波大学医学医療系循環器内科
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1)

A Case of Verapamil-Sensitive Left Fascicular Tachycardia after Myocardial Infarction
Yuki Komatsu, Yukio Sekiguchi, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda

症 例 — 器質的心疾患を伴わない難治性心室頻拍に対するカテーテルアブレーション治療について
(QT 延長症候群, ベラパミル感受性心室頻拍, カテコラミン感受性心室頻拍, Purkinje 起源心室頻拍などを含む)

アブレーションが奏功した右室 Purkinje 起源心室頻拍の 2 症例

村瀬陽介 因田恭也 柳澤 哲 藤井亜弥
坂本裕資 間宮慶太 岡本均弥 室原豊明

症例 1 は 56 歳, 男性. 心不全増悪にて他院入院中, 非持続性心室頻拍 (NSVT) の頻発を認めた. 左室駆出率 (LVEF) 20% 程度の低心機能であり, 精査にて拡張相肥大大型心筋症と診断, 電気生理学的検査 (EPS) で心室頻拍 (VT) が誘発された. VT 治療目的に当院へ紹介され, 植込み型除細動器 (ICD) 植込み後, アブレーションを施行した. VT は頻拍周期 285 ms, 左脚ブロック, 左上方軸, 移行帯は $V_4 \sim V_5$, 前胸部誘導はノッチを伴う波形であった. VT 中に右室心尖部前壁側で心室電位に先行する Purkinje 電位が観察され, 最早部位は -40 ms の先行度であった. 右室 Purkinje 起源 VT と診断し通電を行い, VT 誘発は不可能となった. 症例 2 は 43 歳, 男性. 基礎心疾患として不整脈原性右室心筋症を指摘されており, 経過中 VT を認めた. ICD 植込み後, 他院にて外来通院していた. 飲酒後に VT による ICD 作動を認め, 当院を紹介され, アブレーションを施行した. EPS では NSVT のみ誘発され, 頻拍周期 305 ms, 左脚ブロック, 左上方軸, 移行帯は $V_4 \sim V_5$, 前胸部誘導はノッチを伴う波形であった. 右室前壁側で NSVT 中に心室電位から先行する Purkinje 電位が観察され, 最早で -25 ms の先行度が得られた. 同部位の pacemap が VT に一致したため, 右室 Purkinje 起源 VT と診断し通電したところ, acceleration を認め, VT の誘発は不可能となった. 上記 2 症例とも右室前壁側の distal Purkinje fiber を起源とする focal Purkinje VT と考えられ, アブレーションが奏功した貴重な症例であり, 報告する.

Keywords

- 右室 Purkinje 起源 VT
- カテーテルアブレーション
- focal Purkinje VT

名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学
(〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地)

I. 背 景

Purkinje 線維がベラパミル感受性心室頻拍 (VT) などの心室不整脈の発生機序にかかわっていることは, 広く知られている. 刺激伝導系は His 束以下で右脚と左脚に分岐して, 左右の心室内膜下に分布し Purkinje 線維に移行し, 最終的に作業心筋と連結する¹⁾. Purkinje 起源 VT は左室起源のリエント

Purkinje-Related Ventricular Tachycardia Originating from Right Ventricle : A case Report of Two Patients

Yosuke Murase, Yasuya Inden, Satoshi Yanagisawa, Aya Fujii, Yusuke Sakamoto, Keita Mamiya, Hiroya Okamoto, Toyoaki Murohara

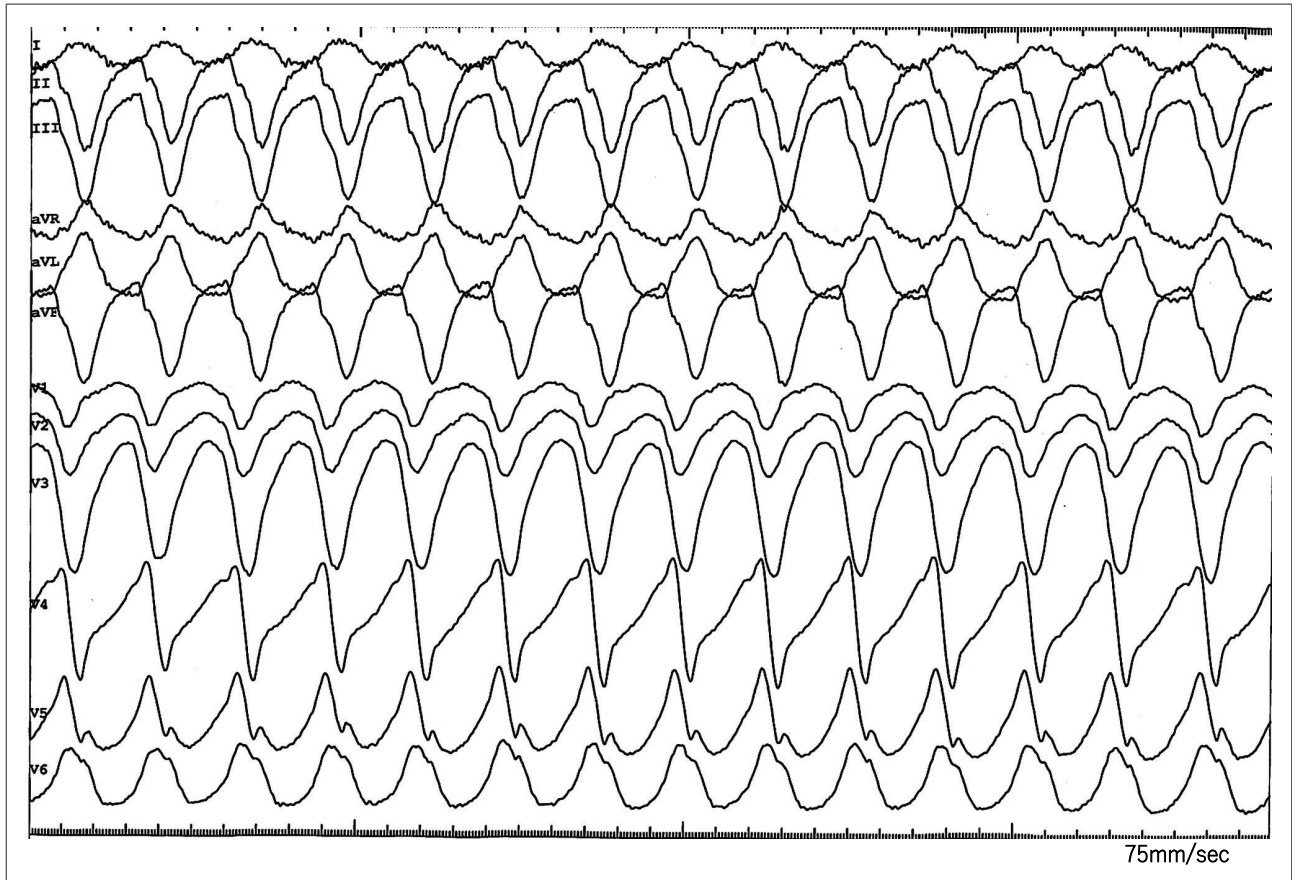


図1 【症例1】VT中の心電図，頻拍周期 285 ms

リー性^{2)~4)}や focal パターン^{5), 6)}のものが報告されているが，右室 Purkinje 起源 VT についての報告は少ない。今回われわれは，カテーテルアブレーションが奏功した右室 Purkinje 起源 VT の2症例を経験し，比較的稀であると考えられるため，報告する。

II. 症 例

1. 症例 1

56歳，男性。

既往歴：高血圧症，脂質異常症，慢性腎不全。

家族歴：心疾患，突然死の家族歴なし。

現病歴：前医にて心不全に対して入院治療中，非持続性心室頻拍(NSVT)が頻発していた。心エコーでは左室拡大と全周性の左室壁運動低下を認め，LVEF 20%程度と，左室収縮能高度低下を認めていた。前医で行われた冠動脈造影検査では，冠動脈

に有意狭窄を認めなかった。基礎心疾患は，心筋生検より拡張相肥大型心筋症と診断された。電気生理学的検査では持続する心室頻拍が誘発されたため，治療目的に当院を紹介され，植込み型除細動器(ICD)植込み後，カテーテルアブレーションを施行した。

当院紹介時の12誘導心電図では洞調律で，I・aV_L・V₄~V₆誘導でST低下と左室肥大所見を認めた。当院で施行したカテーテルアブレーション時，EPSで容易にVTが誘発された。誘発されたVTは，頻拍周期(CL)285 ms，左脚ブロック波形，左上方軸，移行帯はV₄~V₅，前胸部誘導はノッチを伴う波形であった(図1)。洞調律中に右室心内膜側の voltage map を作成したところ，右室内に明らかな低電位領域や癒痕領域は認められなかった。次にVTを誘発し，右室内のマッピングを行ったところ，activation map 上右室心尖部前壁側を最早とする

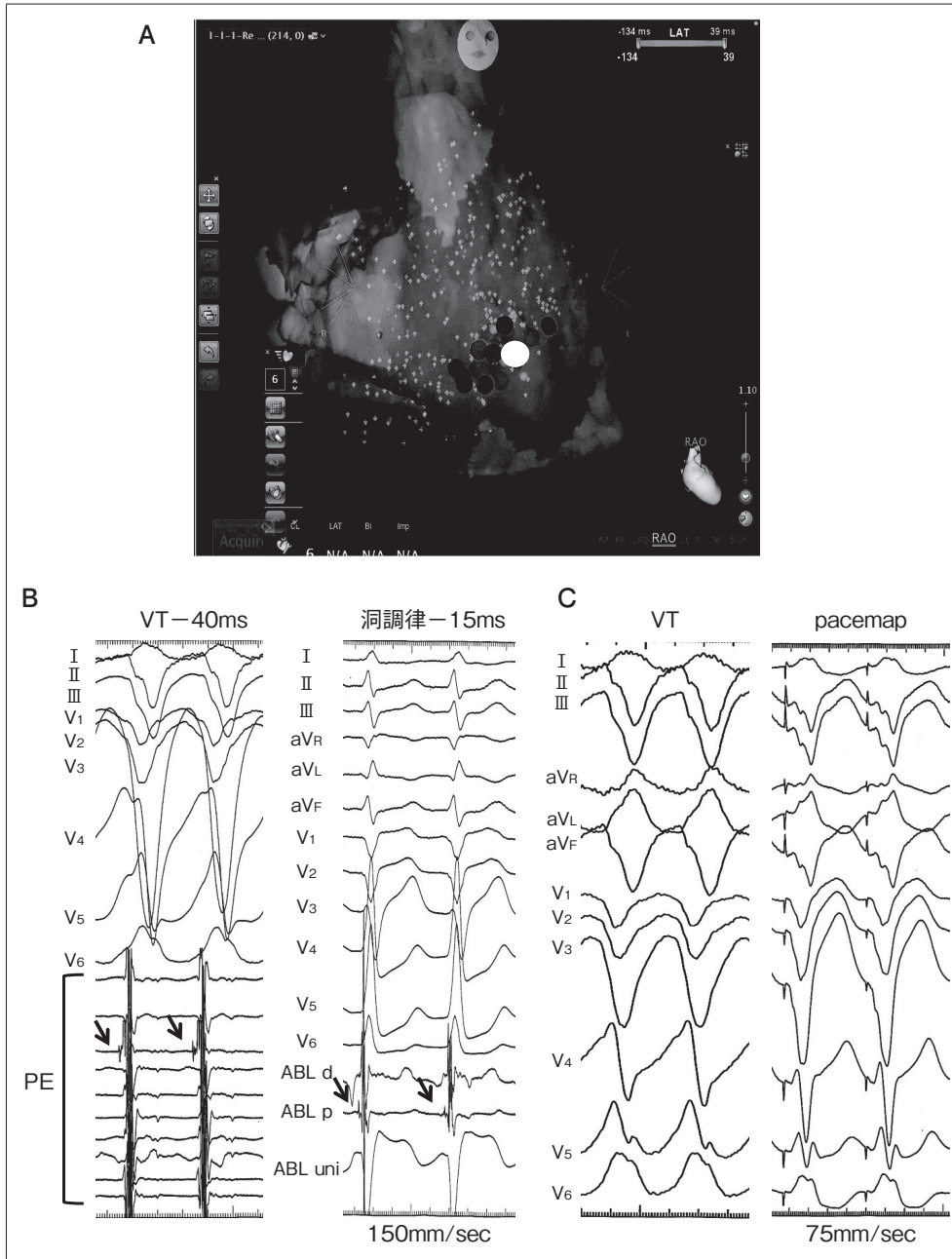


図2 【症例1】VT中の最早期興奮部位および Purkinje 電位, pacemap 心電図

- A : 右室の RAO view. 白丸が VT中に最早の Purkinje 電位が記録された部位。
 B : VT中および洞調律中の心内電位. 矢印が心室電位に先行する Purkinje 電位 (PE).
 C : VT 心電図と VT中に最早の Purkinje 電位が記録された部位での pacemap 心電図.

focalパターンを示した。Activation map上での最早部位での局所電位およびその周辺で、VT中に心室電位に先行する Purkinje 電位が観察され、最早部位では - 40 ms の先行度が得られた。また同部位

での洞調律中の局所電位には、心室電位に - 15 ms 先行する Purkinje 電位が観察された。VT中の最早部位での pacemap 波形は VT 波形と比較的似ているものの、一致した波形は得られなかった(図2)。ま

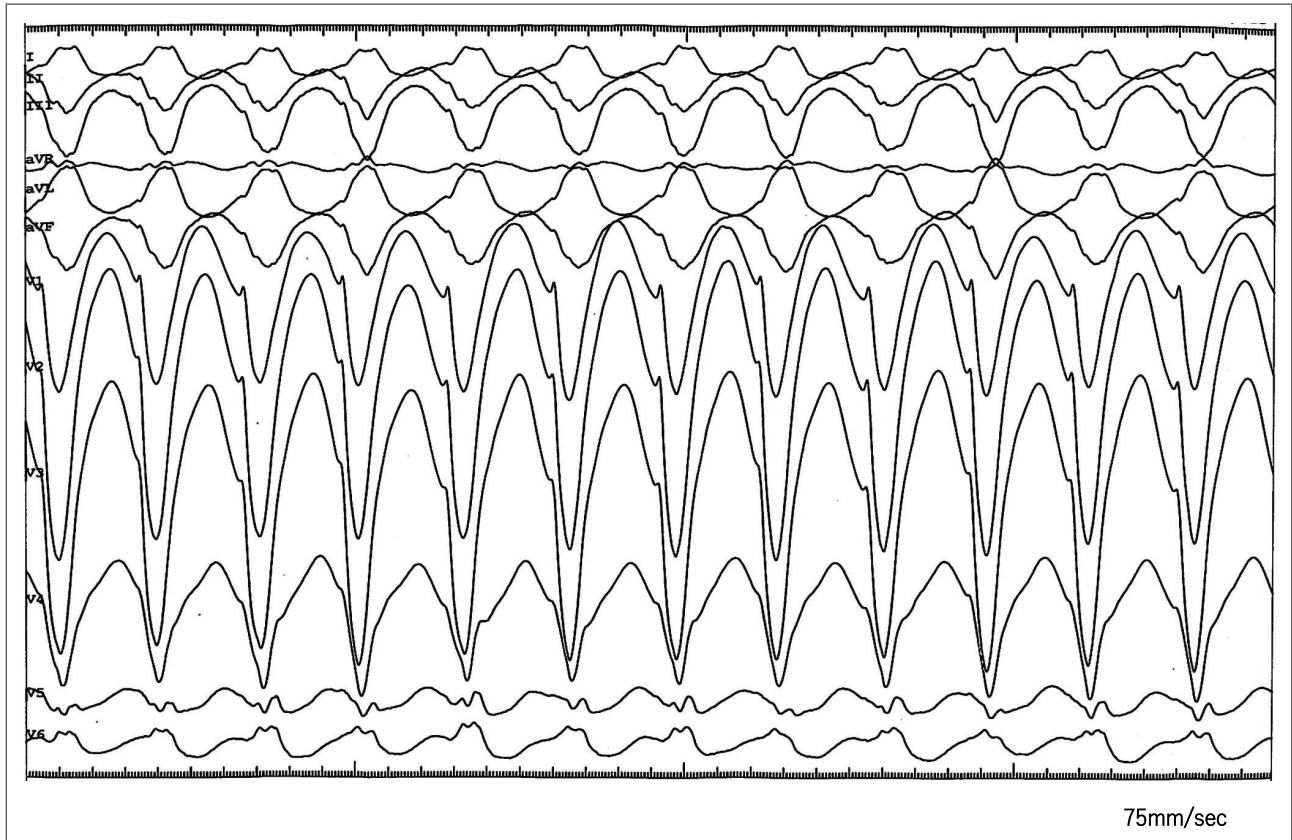


図3 【症例2】NSVT心電図，頻拍周期 305 ms

た，マッピング途中からVTは持続しなくなったため，エントレインメントは困難であった。

以上より，右室心尖部前壁側の最早の Purkinje 電位が観察された部位を起源とする focal VTと診断した。洞調律中に通電を行い，VTが acceleration したのち停止する所見が得られた。最早部位およびその周囲の通電後にはVTは誘発不能となり，セッションを終了した。

2. 症例2

43歳，男性。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：心疾患，突然死の家族歴なし。

現病歴：動悸症状が出現し経過を見ていたが，改善せず持続するため，近医を受診した。12誘導心電図で持続するVTが記録され，洞調律に自然に復した。MRIで右室拡大，変性所見を認め，不整脈原

性右室心筋症 (ARVC) と診断され，ICD 植込み術を施行した。しかし植込み後6ヵ月，飲酒後にVTによるICD作動を認め，治療目的に当院に紹介，カテーテルアブレーションを施行した。

当院紹介時の12誘導心電図は洞調律，完全右脚ブロックであり，明らかなイプシロン波は認められなかった。当院でのカテーテルアブレーション時，EPSで10～20秒程度持続するNSVTが誘発されるも，安定した持続が得られなかった。NSVTのCLは305msであり，左脚ブロック波形，左上方軸，移行帯はV₄～V₅，前胸部誘導はノッチを伴う波形であった(図3)。洞調律中の右室 voltage map には，右室心内膜側に明らかな低電位領域や瘢痕領域は認められなかった。この症例ではVTが持続しなかったため，VT中に右室全体をマッピングすることが困難であったが，NSVT中に右室前壁側にアブレー

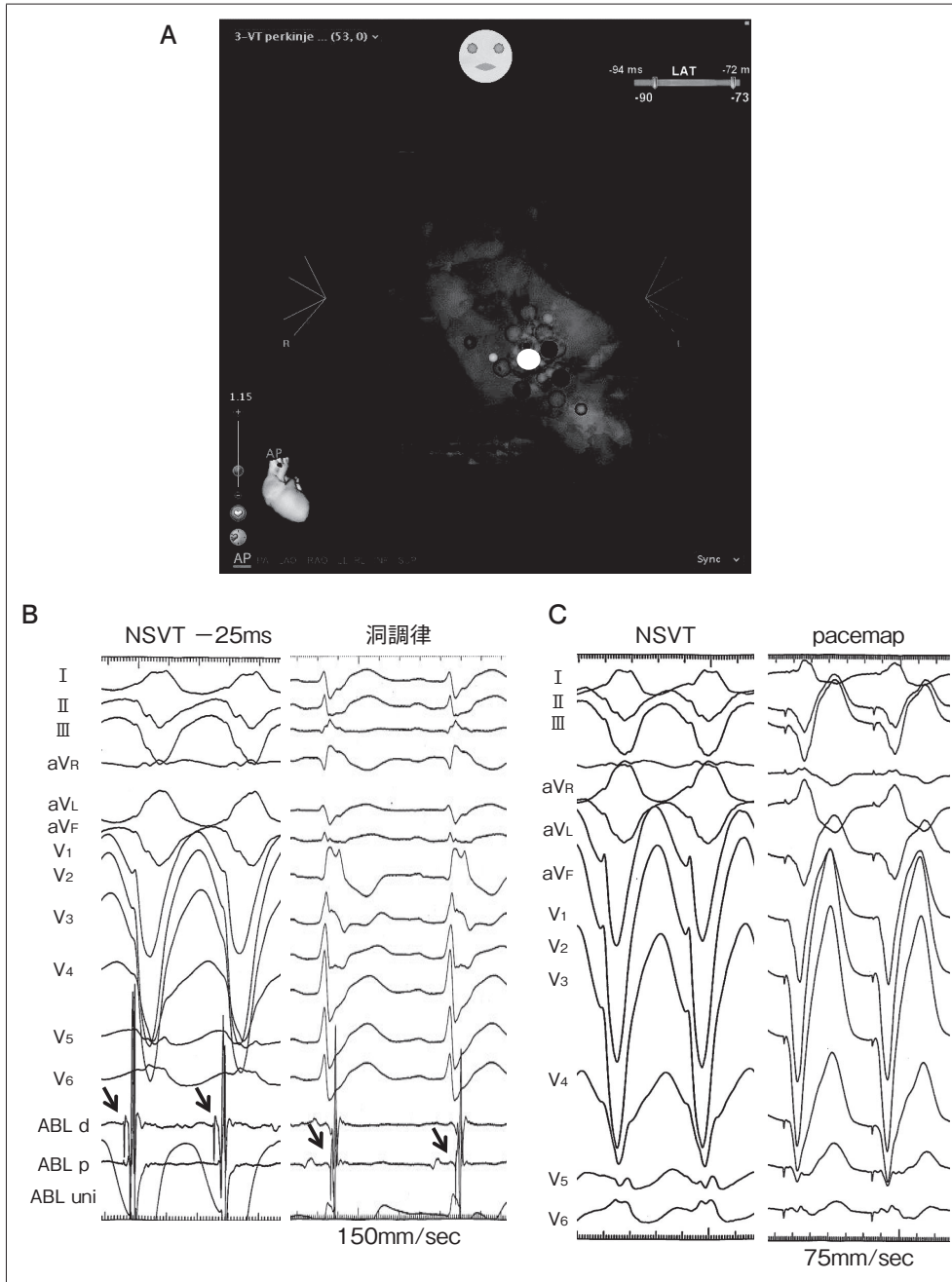


図4 NSVT中の最早期興奮部位および Purkinje 電位, pacemap心電図

- A : 右室の RAO view. 白丸が NSVT中に最早の Purkinje 電位が記録された部位.
- B : NSVT中および洞調律中の心内電位. 矢印が心室電位に先行する Purkinje 電位で, 本症例は右脚ブロックのため洞調律中には心室電位内に認められる.
- C : NSVT心電図と NSVT中に最早の Purkinje 電位が記録された部位での pacemap心電図.

ションカテーテルをもって行ったところ, 心室電位から先行する Purkinje 電位が認められた. 右室前壁側のマッピングを行い, NSVT中に最早で -25 ms

先行する Purkinje 電位が観察された. 本症例は右脚ブロックであり, 洞調律中には同部位の心室電位内に spiky な局所電位を認めた. NSVT中の最早部

位での pacemap 波形は VT 波形と一致した(図 4). VT が安定して持続しなかったため, エントレインメントは困難であった.

以上より, 右室前壁側の最早の Purkinje 電位が観察された部位を起源とする focal VT と診断, 洞調律中に通電を行ったところ, acceleration する所見が得られた. 最早部位およびその周囲の通電後, VT は誘発不能となり, セッションを終了した.

Ⅲ. 考 察

Purkinje 線維は右室, 左室ともに存在し, VT, VF といった心室不整脈の発生にかかわっている. Purkinje 起源心室不整脈の発生機序としては, リエントリー, triggered activity, 異常自動能に分類され, 左室 Purkinje 起源 VT に対するアブレーションはいくつも報告がなされている^{2)~6)}. われわれが今回報告した上記 2 症例については, 右室起源の focal Purkinje VT であり, 左室起源のものと比較すると, 過去の報告は少ない.

今回の 2 症例とも, Purkinje 電位が記録されアブレーションを行った部位は右室前壁側であり, Purkinje 線維の遠位側の関与が考えられる. 同様な場所を起源とする Purkinje 起源心室不整脈のアブレーションについて, Haïssaguerre らは特発性心室細動のトリガーとなる心室期外収縮(VPC)の症例を報告している⁷⁾. 右室前壁側の洞調律時と VPC 時両方で QRS に先行する Purkinje 電位が記録される部位でアブレーションを行っており, トリガーとなる VPC の波形は左脚ブロック, 左上方軸, 移行帯 V₄~V₅, 前胸部誘導にノッチを伴い, 本症例の VT 2 症例と同様な心電図の特徴を有していた. また, 右室前壁側起源の VPC, VT に対するアブレーションについては, Sadek らが報告している⁸⁾. 10 症例の右室前壁側起源の心室不整脈についてのアブレーションをまとめているが, VPC, VT に先行する Purkinje 電位を認めた症例は 5 症例であった. また, 10 症例全例でアブレーション後の再発を認めておらず, 良好な成績が報告されてい

る. 今回報告した 2 症例も, アブレーション後に VT の再発を認めていない. 心電図波形から右室前壁側起源が示唆される症例では, 丹念にマッピングを行い, 先行する Purkinje 電位を確認することが, 確実な診断およびアブレーション成功にとって重要である.

背景となる基礎心疾患については, 上記で引用した報告はすべて器質的心疾患を認めない特発性的心室不整脈であるが, われわれの報告では症例 1 は拡張相肥大型心筋症, 症例 2 は ARVC といずれも器質的心疾患を有していた. 右室 Purkinje 起源 VT は器質的心疾患を有する症例においても発生しうることが, われわれの報告から示唆されるが, 過去に同様の報告はなされていない. 右室 Purkinje 起源 VT と器質的心疾患の関連については, 今後のさらなる知見の蓄積が求められる.

Ⅳ. 結 語

今回, われわれは右室 Purkinje 起源 VT に対して, アブレーションをしえた 2 症例について報告した. 2 症例とも器質的心疾患を合併しており, 右室前壁側の distal Purkinje fiber を起源とする focal Purkinje VT と考えられ, アブレーションが奏功した貴重な症例であった.

【文 献】

- 1) Tawara S : Das Reizleitungssystem des Säugetierherzens. Eine anatomisch-histologische studie über das Atrioventricularbündel und die Purkinjeschen Fäden. Gustav Fischer, 1906.
- 2) Nogami A, Tada H : Idiopathic left ventricular tachycardias. *In* Wilber DJ, Packer DL, Stevenson WG (eds) : Catheter ablation of cardiac arrhythmias : basic concepts and clinical applications. Blackwell/Futura, 2008, 298-313
- 3) Ohe T, Shimomura K, Aihara N, et al. : Idiopathic sustained left ventricular tachycardia : clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation*, 1988 ; 77 : 560-568
- 4) Shimoike E, Ueda N, Maruyama T, et al. :

- Radiofrequency catheter ablation of upper septal idiopathic left ventricular tachycardia exhibiting left bundle branch block morphology. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 203-207
- 5) Lopera G, Stevenson WG, Soejima K, et al. : Identification and ablation of three types of ventricular tachycardia involving the his-purkinje system in patients with heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 52-58
- 6) Zeppenfeld K, Blom NA, Bootsma M, et al. : Incessant ventricular tachycardia in fulminant lymphocytic myocarditis : Evidence for origin in the Purkinje system and successful treatment with ablation. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 88-91
- 7) Haïssaguerre M, Shoda M, Jais P, et al. : Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*, 2002 ; 106 : 962-967
- 8) Sadek MM, Benhayon D, Sureddi R, et al. : Idiopathic ventricular arrhythmias originating from the moderator band : Electrocardiographic characteristics and treatment by catheter ablation. *Heart Rhythm*, 2015 ; 12 : 67-75

乳頭筋が関与したと考えられる short coupled variant TdPの1例

中野 誠 相澤健太郎 長谷部雄飛 三木景太
諸沢 薦 林 秀華 下川宏明

症例は68歳男性。基礎心疾患を有さず、心機能は保たれている。Torsade de pointes (TdP)の既往あり、完全皮下植込み型除細動器(S-ICD)を植込んだところ、今回、TdPによるS-ICD作動を呈し、入院した。入院後も自然停止するTdPが頻発、数回は持続しS-ICD作動を呈した。Trigger心室期外収縮(PVC)の焼灼により治療しうる可能性を考え、カテーテルアブレーションを行う方針とした。TdPのtriggerとなると考えられたPVCは2種類(PVC1, 2)あり、PVC1は右室乳頭筋起源と考えられ、通電した。PVC2は偽検索を認める左室心尖部からやや側壁側の筋肉起源と考えられ、通電した。PVC2連発にても持続するTdPが誘発されず、手技を終了した。しかし、数日後TdPによるS-ICD作動の再発を認め、再アブレーションを施行した。TdPのtriggerとなるPVCは前回とやや形が異なっており、PVC3は左室中隔側の肥厚した筋肉起源と考えられた。その後の誘発では、PVC2連発で容易にNSVFが生じたため、誘発時にtriggerとなっていたPVC4に合致した前乳頭筋基部側を通電した。その後、PVC3連発でやはりNSVTが生じ、triggerとなるPVC5は右室乳頭筋起源と考えられたため、通電した。最終的にはPVC3連発でVF誘発不能(最大4連まで)を確認し、手技を終了した。術後S-ICD作動なく経過している。

Keywords

- torsade de pointes
- 心室期外収縮
- 乳頭筋

東北大学大学院循環器内科学
(〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1)

A Case of Short Coupled Variant of Torsade de Pointes Triggered by Premature Ventricular Contractions from Papillary Muscles
Makoto Nakano, Kentaro Aizawa, Yuhi Hasebe, Keita Miki, Susumu Morosawa, Hideka Hayashi, Hiroaki Shimokawa

小児期における Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴

小澤淳一^{1,2} 大野聖子^{2,3} 渡部 裕⁴ 牧山 武⁵
鈴木 博¹ 斎藤昭彦¹ 伊藤英樹² 堀江 稔²

【背景】Brugada症候群(以下, BrS)は, 遺伝性不整脈疾患の一つであるが, 小児期に顕在化することは稀である. これまでテストステロンによる催不整脈作用により, 思春期以降の男児で心イベントが増えることは報告されているが, 小児期における心イベントのリスク層別化はいまだ確立されていない. 本邦には小学校1年, 中学校1年での学校心臓病検診があり, われわれは無症候例を含めた, 小児期における BrS についての正確な検討が可能である. 【方法・結果】20歳以下で BrS と診断された23家系25人(男児19人, 76%)を対象とした. 診断時の平均年齢は9歳であった. 21人はBrugada (type I)心電図を自然に示し, 4人は薬剤負荷試験で示した. 13人(52%)にSCN5Aのヘテロ接合型変異を, 3人(12%)にSCN5Aのexon挿入/欠失を同定した. 診断の契機は, 心肺停止が4人, 失神が4人, 心室期外収縮が1人, 上室頻拍が1人, 他の医学的理由による心電図記録が6人, 家族スクリーニングが4人, 学校心臓病検診が5人であった. 17歳時に家族スクリーニングで診断された1人を除いた, すべての女児は10歳未満で診断されていた. 10歳未満で診断された児には, 男女差はなかった(男児8人, 女児5人, $p = 0.41$)が, 10歳以上では有意に男児が多かった(男児11人, 女児1人, $p = 0.004$). 18人(72%)は, PR延長を示し, そのうち12人でSCN5Aの変異が同定された. またBrSと診断前に, 1人が洞不全症候群に, 1人が心房粗動に, 1人が発作性心房頻拍に罹患していた. 【結論】これまでのヨーロッパからの報告と一致して, BrS小児におけるSCN5Aの変異同定率は64%と, 成人の12%より高かった. さらに, 10歳未満では患者数に男女差は認めず, 女児は6人中5人が10歳未満で診断されていた.

Keywords

- Brugada 症候群
- 小児
- 遺伝子

1新潟大学医学部小児科学教室
(〒951-8510 新潟県新潟市中央区旭町通1番町757)
2滋賀医科大学呼吸循環器内科
3国立循環器病研究センター分子生物学部
4新潟南病院循環器内科
5京都大学循環器内科

Clinical and Genetic Characteristics of Brugada Syndrome in Children Based on a School-Based Electrocardiographic Screening Program in Japan

Junichi Ozawa, Seiko Ohno, Hiroshi Watanabe, Takeru Makiyama, Hiroshi Suzuki, Akihiko Saitoh, Hideki Itoh, Minoru Horie

心室細動を繰り返し生じ、治療に苦慮した自閉症スペクトラム障害を合併した Brugada 症候群の 1 例

本池雄二 渡邊英一 長坂 遼 野村佳広
越川真行 原田将英 尾崎行雄

【症例】16歳男性。【現病歴】自閉症スペクトラム障害のため、知的障害を伴っていた。20XX年Y月、就寝中にいびき様呼吸を認め、救急要請された。自動体外式除細動器(AED)により心室細動と診断され、直流除細動を行い搬送された。12誘導心電図でV₂誘導でcoved型ST上昇を認め、Brugada症候群と診断した。植込み型除細動器(ICD)が考慮されたが、患者自身の理解が得られないため、薬物治療(シロスタゾール)を行い、自宅にAEDを設置し経過を観察した。6ヵ月後、心室細動の再発を認め、自宅のAEDを使用して蘇生に成功した。ICDを再度検討し予定していたが、待機中に心室細動の再発を認めた。キニジンを開始し、全身状態が改善した後、皮下植込み型除細動器(S-ICD)を植込んだ。以後、心室細動の再発を認めず経過している。【考察】知的障害により患者の理解が得られないため、ICDは合併症のリスクが高いと考えられた。S-ICDはリード関連合併症を回避できる可能性があり、本症例においてよい適応と考えられた。心室細動を短期間に繰り返し生じており、発作の予防のため、濃厚な薬物治療が必要と考えられた。

Keywords

- Brugada 症候群
- 自閉症スペクトラム
- 皮下植込み型除細動器

藤田医科大学循環器内科
(〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1番地98)

*A Case of Brugada Syndrome Suffering Repeated Ventricular Fibrillation Complicated by Autistic Spectrum
Yuji Motoike, Eiichi Watanabe, Ryo Nagasaka, Yoshihiro Nomura, Masayuki Koshikawa, Masahide Harada, Yukio Ozaki*

下側壁誘導で J 波を認め心室細動を繰り返す 冠攣縮試験陽性の若年男性例

山口由明¹ 坂本 有¹ 辻野 泰¹ 絹川弘一郎¹
水牧功一²

症例は 22 歳男性。20 歳時、運動後に車の助手席に乗って帰宅中、22 時頃に突然意識消失した。救急隊到着時、心室細動 (VF) を認め、電気的除細動 (DC) で洞調律に復帰した。前医での冠動脈造影で有意狭窄はなく、アセチルコリン (Ach) 100 μ g により V₄ ~ V₆ 誘導で陰性 T 波を伴う左冠動脈の 90% 狭窄が誘発されたため、冠攣縮性狭心症に伴う VF と診断され、植込み型除細動器 (ICD) 植込みとニフェジピン 20 mg の内服が開始された。その後、前医通院中に二度早朝の VF 自然発作に対して ICD 作動が見られた。22 歳時、飲酒後就寝中に ICD 作動を認め、当院に救急搬送となった。病歴からは冠攣縮狭心症が疑われたため、ベニジピン 4 mg へ変更した。一方、来院時の 12 誘導心電図 (ECG) で下側壁誘導に J 波を伴う早期再分極を認め、ピルシカイニドでは右側胸部誘導で Brugada 型 ST 上昇は見られず、運動負荷およびイソプロテレノールで J 波が抑制されたため、早期再分極症候群も考慮し、ペプリジル 100 mg を追加した。退院後、再び夜間に VF に対する ICD 作動を認め、シロスタゾールを追加したところ、J 波およびそれに続く ST 上昇は抑制され、以後 ICD 作動を認めていない。治療前後のホルター心電図において、治療前に見られた徐脈依存性に J 波が増高する傾向は抑制され、心拍変動スペクトル解析において HF 成分の増大に対する J 波の増高も減弱した。当初は冠攣縮性狭心症に伴う VF と診断されたが、下側壁誘導の J 波の特性から早期再分極症候群の可能性が考えられ、繰り返す VF 発作に対する薬物療法が有効であった 1 例を経験した。

Keywords

- 心室細動
- J 波
- 冠攣縮性狭心症
- テストステロン
- ホルター心電図

¹ 富山大学大学院医学薬学研究部内科学第二

(〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630 番地)

² アルペン室谷クリニック

I. はじめに

J 波とは QRS 終末と ST 部分の接合部の上昇であり、若年者やアスリートなどの健常者において 1 ~ 10% を占めるとされ、良性の心電図所見とされてきた¹⁾。一方、特発性心室細動 (IVF) 症例においては、J 波の出現率が健常者と比べ有意に高く^{2)~4)}、心室

Recurrent Ventricular Fibrillation in a Young Man with Vasospastic Angina and J-Wave in Inferolateral Leads

Yoshiaki Yamaguchi, Tamotsu Sakamoto, Yasushi Tsujino, Koichiro Kinugawa, Koichi Mizumaki

細動(VF)や突然死への関与が明らかとなってきた。このJ波は深夜から早朝にかけて増高し、就寝中や食後などにVFが頻発することから、J波症候群におけるVF発生に迷走神経活動が関与することが示唆されている。また、冠攣縮性狭心症によりVFが生じた症例で高頻度に早期再分極パターンを認め、冠攣縮性狭心症におけるJ波の意義について検討されている⁵⁾。

今回われわれは、当初は冠攣縮性狭心症に伴うVFと診断されたが、下側壁誘導のJ波の特性から早期再分極症候群の可能性が考えられ、薬物療法が有効であった1例を経験したため、報告する。

II. 症 例

症例 1

22歳、男性。

主訴：失神、ICD作動。

既往歴：失神なし。

家族歴：母方の伯父：20歳で突然死。

嗜好歴：タバコ：10～20本/日、アルコール：機会飲酒。

現病歴：これまで失神はなかったが、20歳時、運動後に車の助手席に乗って帰宅中、22時頃に突然意識消失した。自動体外式除細動器(AED)でVFと判断され、電氣的除細動(DC)で洞調律に復帰し、近医に搬送された。冠動脈に有意狭窄はなく、アセチルコリン負荷(100 μ g)で陰性T波を伴う左冠動脈の90%狭窄が誘発されたため、冠攣縮性狭心症に伴うVFと診断し、ICD植込み術とニフェジピン20mgが開始された。

退院後、ニフェジピンの怠薬はなかったものの喫煙を継続していたことから、二度の早朝のVFに対してICD作動を認めた。22歳時、喫煙・飲酒翌日の早朝就寝中に頻回のVFによるICD作動を認めて、当院に入院となった。

入院時12誘導心電図(図1A)：洞調律、62/分、正常軸、PQ時間150ms、下側壁誘導にJ波(+),QTc(V₄誘導)0.38sec。

加算平均心電図(図1B)：fQRS 170ms、RMS40 0.6 μ V、LAS40 91msと3項目とも陽性。

心臓超音波検査：心室中隔/後壁 8/8mm、左室拡張末期径/収縮末期径 54/36mm、左室駆出分画61%、局所の壁運動低下(-)、右室拡大(-)、弁の異常(-)。

トレッドミル検査(図2)：運動負荷前に見られた下側壁誘導のJ波(矢印)は運動中のHR上昇に伴い消失したが、運動負荷後に再出現した。

薬剤負荷：ピルシカイニド(50mg)負荷では第3肋間誘導の右側胸部誘導では明らかなBrugada型ST上昇(coved型)は見られなかったが、下側壁誘導のJ波および下壁誘導のST上昇を認めた(図3)。また、イソプロテレノール(0.01 μ g/kg/min)点滴静注下で下側壁誘導のJ波は減高した(白矢印)が、エドロホニウム(10mg)静注後は再度同部位でのJ波の増高を認めた(黒矢印)(図4)。シロスタゾール(100mg)投与後は下側壁誘導のJ波および下壁誘導のST上昇(矢印)が減高した(図5)。

ホルター心電図解析：ホルター心電図のCM5誘導において、1心拍毎のJ波高とその直前のRR間隔を測定した。10秒毎の平均値をプロットし、J-RR関係について一次回帰直線を用いて検討した。また、自律神経評価として30分毎に周波数解析を行い、その区間に対応する平均RR間隔を用いて、J-HF関係、J-LF/HF関係を検討した。

J-RR関係では、シロスタゾール投与前(A)はJ-RR slopeが急峻で徐脈依存性にJ波が増高していた。投与後(B)はJ-RR関係の傾きが低下したことから徐脈依存性のJ波増高の程度が減高した(図6)。

J-HF関係、J-LF/HF関係では、シロスタゾール投与前(白丸)はJ-lnHF関係の傾きが急峻であったが、投与後(黒丸)はグラフが左にシフトし、傾きも減弱した(図7)。このことから、迷走神経活動亢進に伴いJ波が増高する傾向が減弱したと考えられた。J-LF/HF関係はシロスタゾール投与前後でその傾きが減弱した。

臨床経過：前医での精査および夜間から早朝にかけ

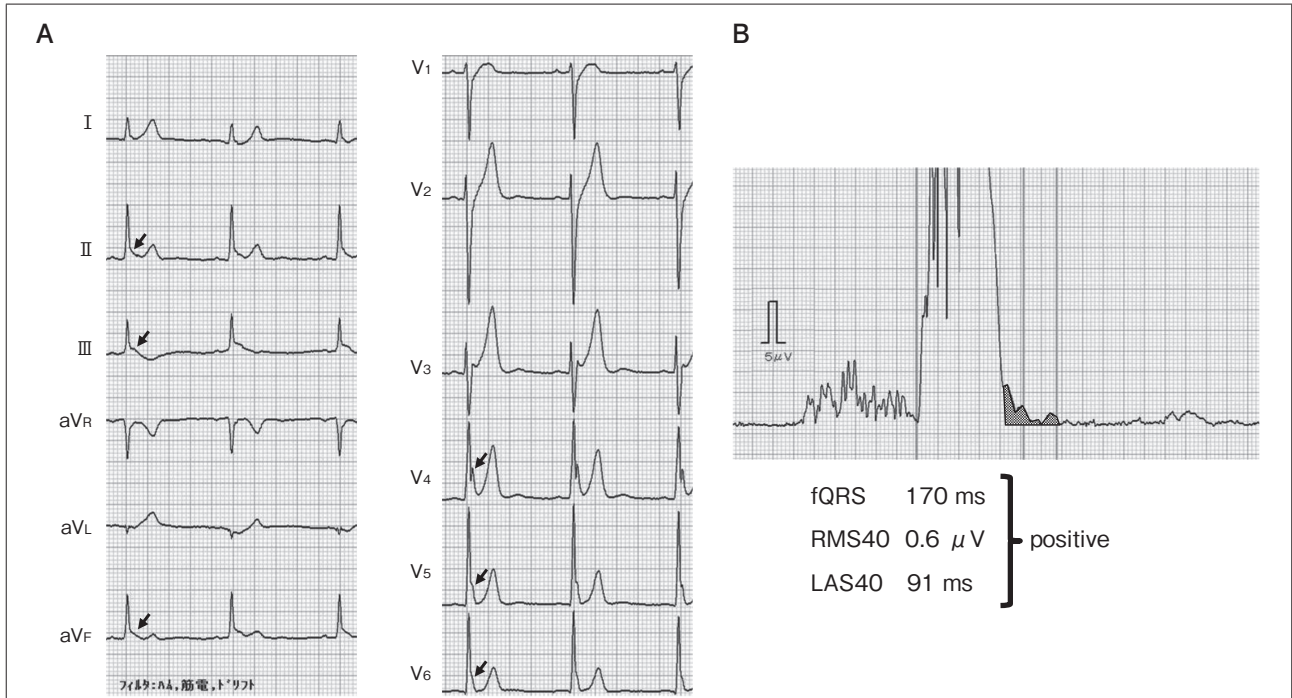


図1 当院入院時の12誘導心電図(A)と加算平均心電図(B)

入院時12誘導心電図(A)では下側壁誘導にJ波を認めた(矢印)。また、加算平均心電図(B)は著明な遅延電位を認め、3項目とも陽性であった。

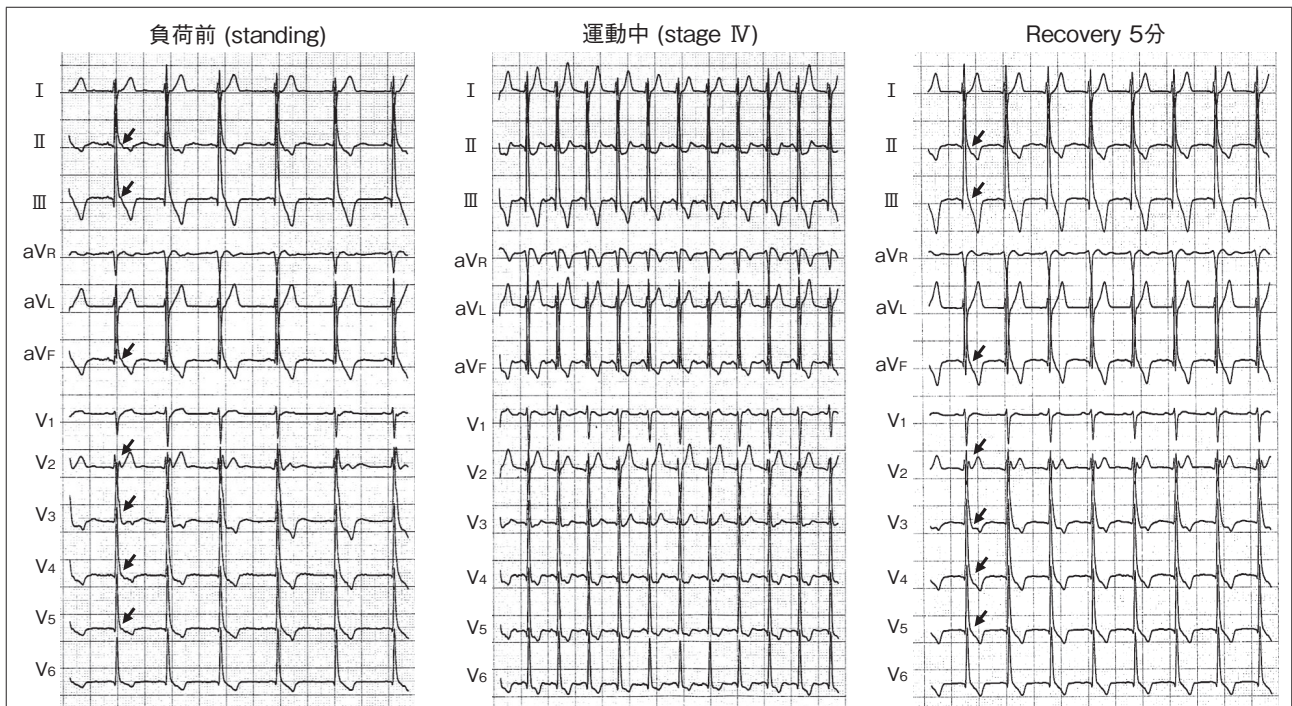


図2 トレッドミル検査

負荷前(左図)は下側壁誘導にJ波を認めた(矢印)が、運動中(中図)はJ波が抑制された。しかし、Recovery(右図)で抑制されていたJ波が再上昇した(矢印)。

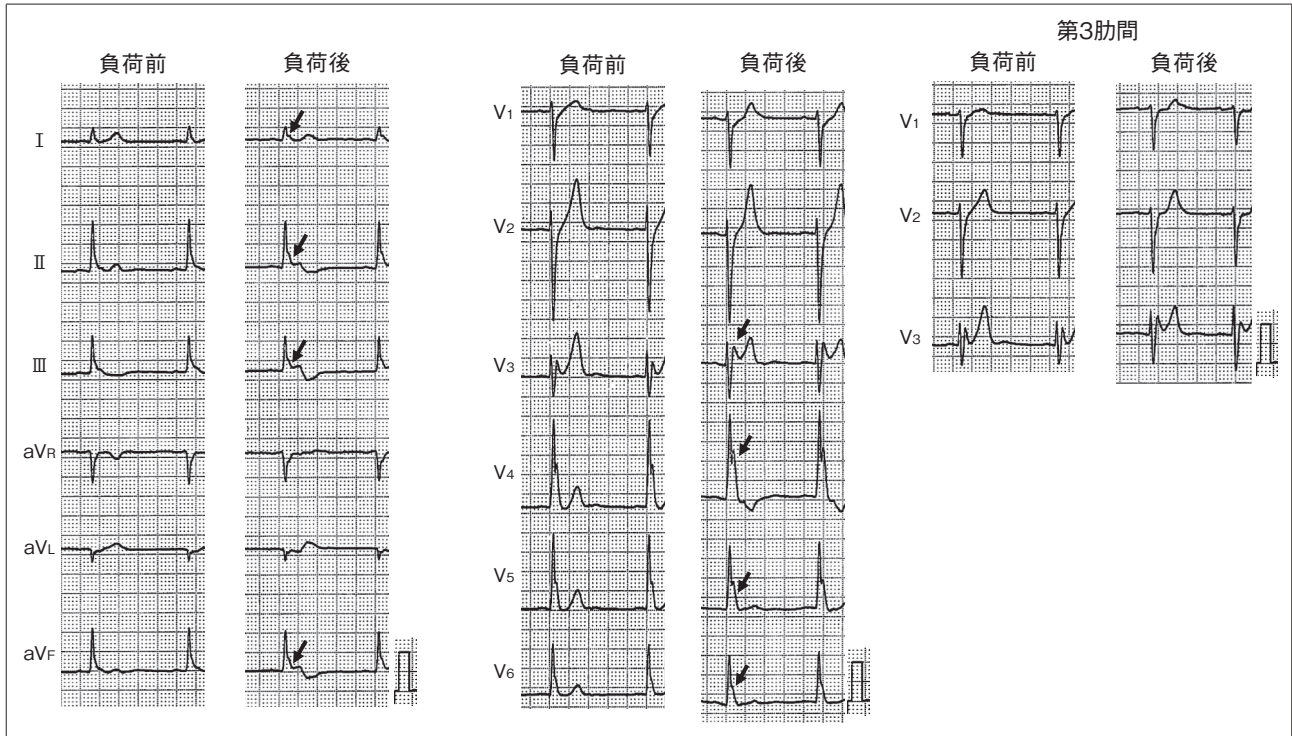


図3 ピルシカイニド負荷

負荷後は第3肋間誘導でも明らかな coved 波形は見られなかった。ピルシカイニド負荷後下側壁誘導を中心にJ波および下壁誘導のST部分の上昇を認めた(矢印)。

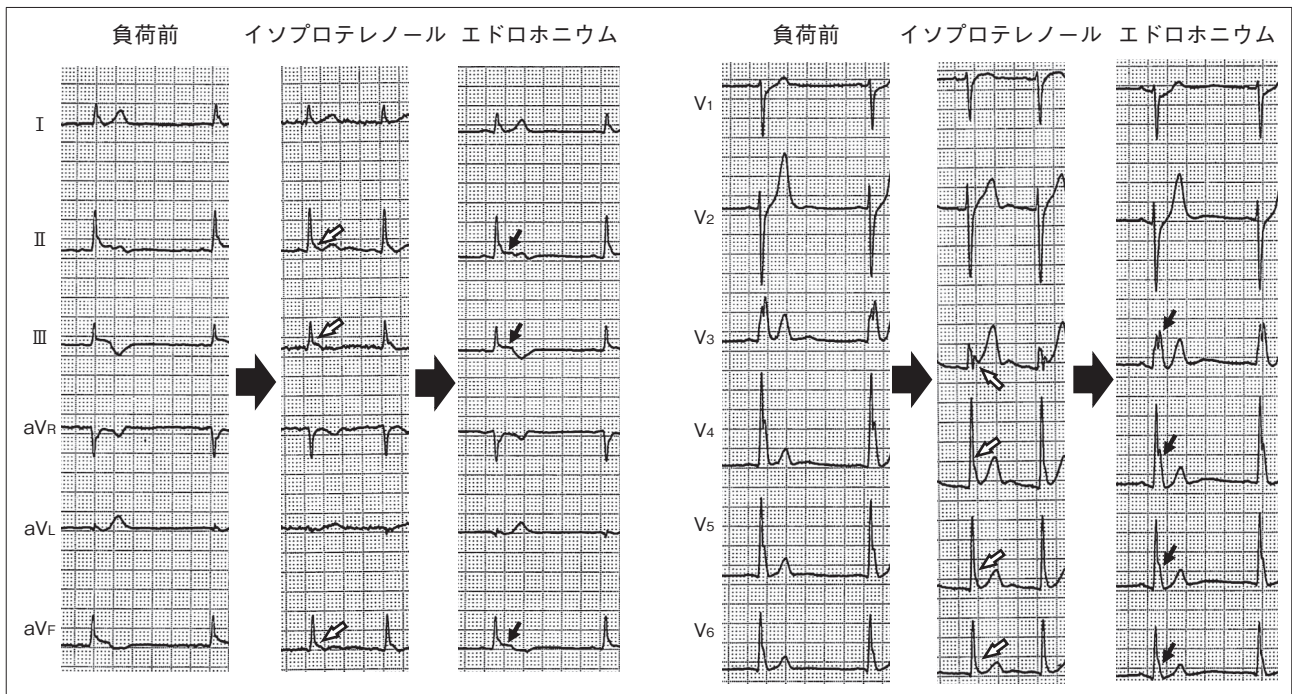


図4 イソプロテレノール、エドロホニウム負荷

イソプロテレノール投与(0.01 μ g/kg/min)点滴静注下では下側壁誘導のJ波は減高した(白矢印)が、エドロホニウム(10 mg)静注後は再度同部位でのJ波の増高(黒矢印)を認めた。

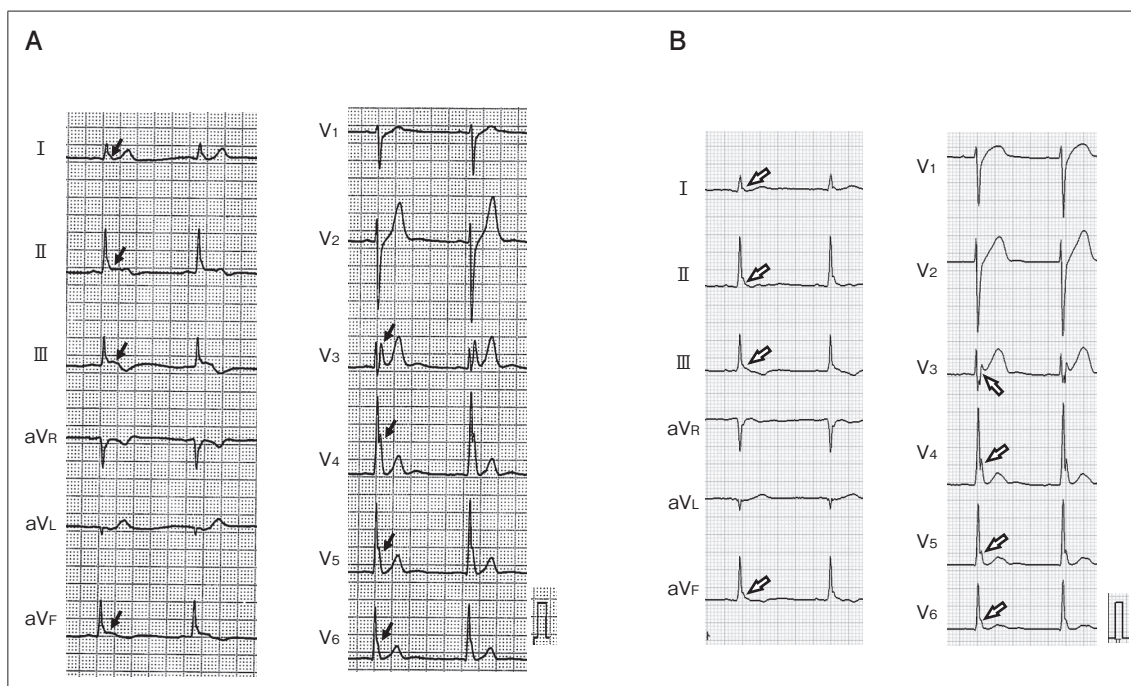


図5 シロスタゾール投与前後の心電図変化

シロスタゾール開始前の心電図(ベニジピン 4 mg+ベプリジル 100 mg ; A)と比較すると, シロスタゾール開始後(ベニジピン 4 mg+ベプリジル 100 mg+シロスタゾール 150 mg ; B)は, 下側壁誘導のJ波および下壁誘導のST上昇(黒矢印)が減高した(白矢印).

での喫煙, 飲酒後にVFによるICD作動を認めたことから, 冠攣縮性狭心症が疑われていたものの, 入院後に行った薬剤負荷と運動負荷の結果からJ波症候群に合致することが多く, 両疾患の可能性を考慮し, ベニジピンに加えベプリジル(100 mg/日)を追加した. しかし, 退院1ヵ月後に内服を継続し禁酒・禁煙を続けていた状態で, 午前2時にICD作動が出現し, 再入院した. 経過から, 冠攣縮性狭心症よりJ波症候群の関与が大きいと判断され, シロスタゾール 100 mg/日を追加したところ, 下側壁誘導のJ波および下壁誘導のST低下を認め, 以後, VFによるICD作動なく経過している.

Ⅲ. 考 察

今回われわれは, 冠攣縮試験陽性で下側壁誘導においてJ波を有する若年VF症例を経験した.

1. 冠攣縮性狭心症との鑑別

前医での検査結果と夜間のVFの出現, および当院の初回入院時も飲酒, 喫煙後の早朝にVFを認めたことから, 当初冠攣縮性狭心症によるVFと考えた. 一方, 冠攣縮性狭心症によるVFを生じた症例において, 12誘導心電図で早期再分極パターンを認めることが報告されている^{6)~8)}. そのため, 心電図所見とVFの既往から, 早期再分極症候群と考えられていた症例にも冠攣縮性狭心症が含まれている可能性もある. 冠攣縮性狭心症と早期再分極症候群では治療が異なるため, 本症例に対して診断および治療に十分に注意し, いずれにも効果があるベプリジルを初回治療として選択した. しかし, ベプリジル追加に加え, 禁煙, 禁酒の状態でもVFが再燃したことから, 本症例は冠攣縮性狭心症ではなく, J波症候群(早期再分極症候群)と判断してシロスタゾールを投与し, VFの再発を予防することができた.

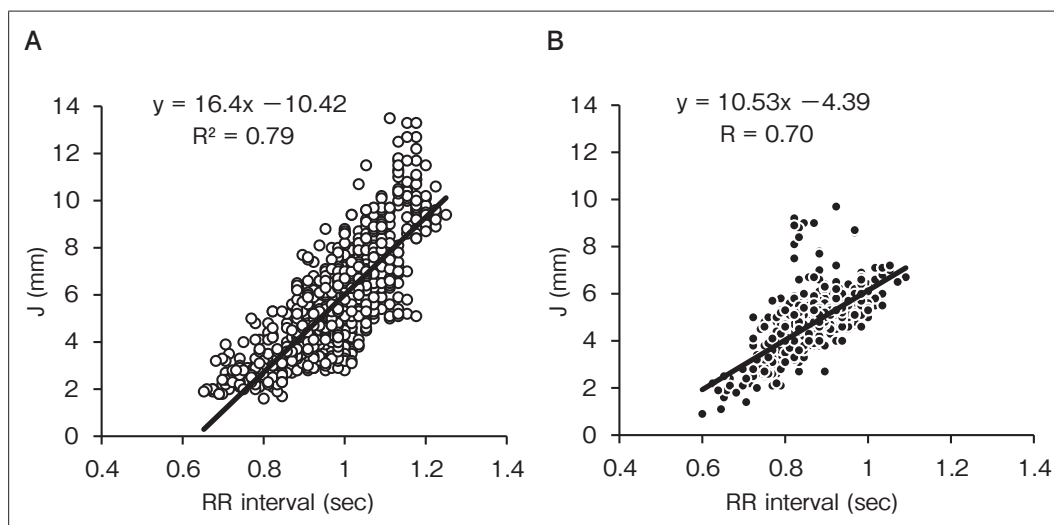


図6 シロスタゾール投与前後のJ-RR関係

シロスタゾール投与前(A)は、J-RR slopeが急峻で徐脈依存性にJ波が増高していたが、シロスタゾール投与後(B)はJ-RR slopeの傾きが減弱した。

2. 運動・薬物負荷の結果から、従来のJ波症候群との類似点と相違点

J波症候群の原因遺伝子から、カリウム電流(一過性外向き電流: I_{to})、カルシウム電流、ナトリウム電流の関与が考えられている。これらの電流の特性から、徐脈時にJ波は増高し、頻脈時に減弱する⁹⁾。また、ベラパミルなどのカルシウム拮抗薬ではJ波は増強し、 I_{to} 電流を抑制するジソピラミド、カルシウム電流が増加する交感神経の緊張などではJ波が増高するといわれている¹⁰⁾。これらのJ波症候群におけるJ波の変化はBrugada症候群の右側胸部誘導のST上昇の変化と同様である一方、ナトリウムチャンネル遮断薬ではBrugada症候群と異なりJ波が減弱するという本症例では、運動負荷中の頻脈でJ波は減高し、負荷後は再度増高し、イソプロテレノール負荷でJ波が減高し、副交感神経を刺激するエドロホニウムで増高した。一方、ナトリウムチャンネル遮断薬のピルシカイニドではJ波およびそれに続くST部分の増高を認め、J波症候群でこれまで報告されている変化とは異なっていた。

3. 自律神経の評価

J波症候群を含む早期再分極症候群における心室

細動の発生には、自律神経の関与が大きい。一般に健常者のJ波は夜間に増高し、日中に減高する日内変動を認める。J波を有するIVF患者は夜間を中心にJ波高が著明に増高する¹¹⁾。また、周波数解析によるJ波と自律神経の関係についての検討においては、健常者と比べてVF症例は、迷走神経活動の亢進に伴うJ波の増高の程度が大きいことが報告された¹²⁾。本症例においても、ホルター心電図を用いてJ波の特徴を評価し、J-RR関係においては徐脈依存性にJ波が増高する傾向が大きく、周波数解析においては副交感神経の亢進に伴うJ波増高の特徴も増強していることから、J波症候群と同様の特性も持っていると考えた。また、本症例はカルシウム電流を増強するシロスタゾール内服によって、VFが抑制された。シロスタゾール投与後は、投与前にみられた徐脈依存性にJ波が増高する特徴は減弱し、副交感神経依存性のJ波増高の特徴も減弱したことから、ホルター心電図によるJ波の評価は治療効果判定にも有用な可能性が考えられた。

4. 本症例の増悪因子

本症例は20歳までは失神なく経過し、初回エピソード後に頻回のVFのエピソードを認めたが、そ

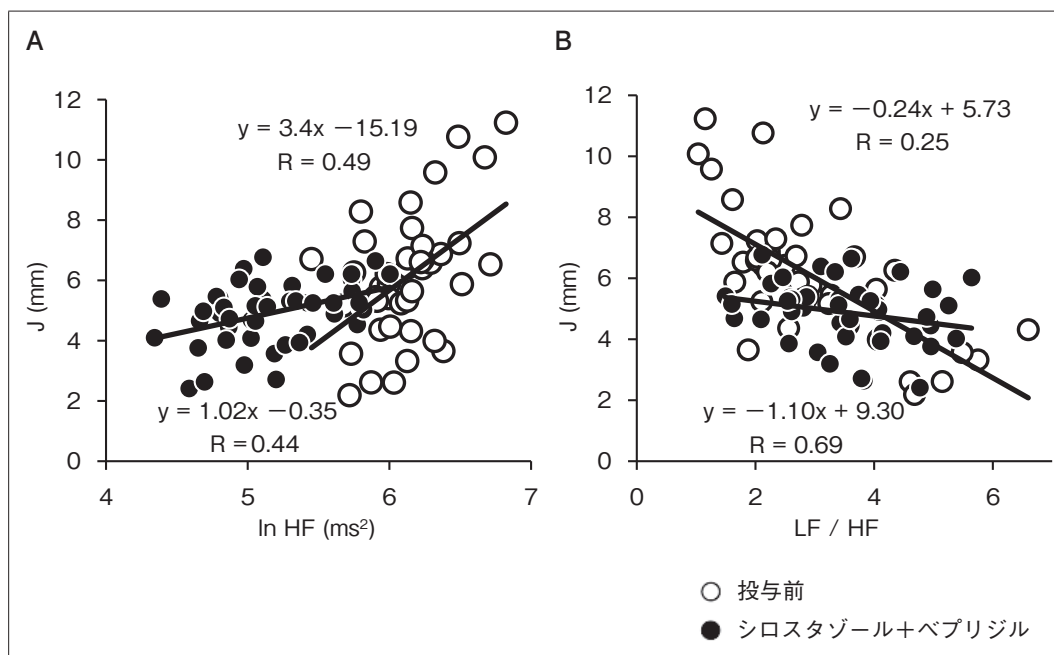


図7 ホルター心電図を用いたシロスタゾール投与前後の心拍変動周波数解析

J-HF関係ではシロスタゾール投与前(白点)はHF成分が増大するに従ってJ波も増大していたが、シロスタゾール投与後(黒点)は、グラフが左にシフトしJ-HF関係の傾きは小さくなった(A)。J-LF/HF関係では、LF/HFの増大に伴いJ波は減高し、負の相関を認めたが、シロスタゾール投与後はその傾きが小さくなった。

の要因として以下の2つの可能性が考えられた。

① L型Ca拮抗薬

初回のエピソードから冠攣縮性狭心症が疑われ、L型カルシウムチャネルブロッカーであるニフェジピンを開始し、その後L型カルシウムブロック作用を有するベプリジルの追加によって、さらにカルシウム電流を抑制する作用が増強した結果、20歳まで一度も見られなかったVFのエピソードが急増したと考えられた。しかし、カルシウムチャネル電流を増大するシロスタゾール投与後に抑制されていることから、本症例はL型カルシウムチャネルブロッカーが増悪因子である可能性が示唆された。

② テストステロン

遺伝子検査を行ったところ、これまで報告のあるカルシウム、カリウム、ナトリウムチャネルの既知の遺伝子異常がなかった。一方、母方の家系で叔父の突然死の家族歴があり、性ホルモンのアンドロゲ

ンレセプターのCAGリピートを認めた。この遺伝子異常は、リピート数に応じてその程度が強くなるというが、本例のリピート数はそれほど多くなかった。しかしながら、年齢に影響を受けない血清総テストステロン値は1020 ng/ml (正常値< 750 ng/ml)と高値であった。この値は正常よりも高いと報告されたBrugada症候群患者のテストステロン値よりも、さらに高い結果であった¹³⁾。テストステロンはカルシウムチャネル電流を減少させる作用があり、カルシウムブロッカーに加えてテストステロンのカルシウム電流抑制作用も増悪因子として関与した可能性が考えられた。

IV. 結 語

今回、われわれは下側壁誘導でJ波を認め、VFを繰り返す冠攣縮試験陽性の若年男性例を経験した。病歴からは当初冠攣縮性狭心症を考えていた

が、カルシウム拮抗薬の内服、生活指導の徹底にもかかわらずVFによるICD作動が再燃したことと、薬物・運動負荷の結果から、J波症候群の関与を疑った。I_{to}電流を抑制するベプリジルではVFは抑制できなかったものの、シロスタゾール投与後にJ波は減高し、VFを抑制できた。

[文 献]

- 1) Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al. : The early repolarization normal variant electrocardiogram : correlates and consequences. *Am J Med*, 2003 ; 115 : 171-177
- 2) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016-2023
- 3) Nam GB, Ko KH, Kim J, et al. : Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with early repolarization pattern vs. Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2010 ; 31 : 330-339
- 4) Ae A, Ikeda T, Tsukada T, et al. : Circadian variation of late potentials in idiopathic ventricular fibrillation associated with J waves : insights into alternative pathophysiology and risk stratification. *Heart Rhythm*, 201 ; 7 : 675-682
- 5) Inamura Y, Nishizaki M, Shimizu M, et al. : Early repolarization and positive T-wave alternans as risk markers for life-threatening arrhythmias in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol*, 2015 ; 196 : 7-13
- 6) Fumimoto T, Ueyama T, Shimizu A, et al. : inferior J wave in patients with vasospastic angina might be a risk factor for ventricular fibrillation. *J Cardiol*, 2017 ; 70 : 271-277
- 7) Kodama H, Fujita K, Moriyama S, et al. : Manifestation of J wave induced by acetylcholine applied for a coronary spasm provocation test in a patient with aborted sudden cardiac death. *J Arrhythm*, 2017 ; 33 : 234-236
- 8) Sakaguchi Y, Fuse K, Kitazawa H, et al. : Accentuation of J waves by intracoronary administration of multiple agents in a patients with vasospastic angina : implication for pathogenesis. *J Electrocardiol*, 2019 ; 18 : 34-37
- 9) Kalla H, Yan GX, Marinchak R : Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads : a Brugada syndrome variant? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 95-98
- 10) Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, et al. : Characterization of J wave in a patient with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1082-1084
- 11) Miyazaki H, Nakagawa M, Shin Y, et al. : Comparison of autonomic J-wave modulation in patients with idiopathic ventricular fibrillation and control subjects. *Circ J*, 2013 ; 77 : 330-337
- 12) Mizumaki K, Nishida K, Iwamoto J, et al. : Vagal activity modulates spontaneous augmentation of J-wave elevation in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*, 2012 ; 9 : 249-255
- 13) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al. : Sex hormone and gender difference-Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007 ; 18 : 415-421

Deciphering the Phenotypes in Idiopathic VF and Early Repolarization- New Insights

Michel Haïssaguerre

Director of Liryc Institute, Member of Academy of Sciences, University of Bordeaux, France

Although genetic testing discovered many ion channel mutations, only a part of individuals with unexplained SCD or IVF have currently a genetic etiology. Whole-exome studies appears deceiving in wide populations although cardiac structure -genes variants are often identified. The complexity of gene interaction result in phenotypes (the pathophysiologic substrate) which are highly variable. Detailed electrophysiological evaluation have been performed in young patients surviving IVF defined after comprehensive negative investigations. Body surface recordings were used to identify the regions of drivers maintaining VF. Then, endo- epicardial mapping was performed to analyze electrograms in the regions of drivers. Abnormal electrograms indicating localized structural pathology were found in 65% of patients. The pathology involved only a part of the ventricular wall (particularly epicardium) and a limited surface ; explaining why they were undetected by imaging. In others patients, Purkinje abnormalities were the dominant mechanism. Nearly 90% of IVF could be classified as either 'cardiomyopathic' depolarization abnormality or 'Purkinjopathy'. In early repolarization/ inferolateral J wave, we will report a 3-center study involving 54 patients with high density endo-epicardial mapping at the time of J-wave. Two distinct substrates, delayed depolarization or abnormal early repolarization, could explain the J wave, with significant implications for diagnostic or therapy. New data will also be presented using optical mapping in explanted human hearts. Therefore, the spectrum of arrhythmogenic diseases leading to SCD in apparently normal hearts comprises an emerging subgroup underlied by depolarization abnormalities that may or may not have an ECG expression. A simplified mechanistic classification based on the primary pathogenesis can be proposed.

編集組織

編集部部长	村川裕二						
副編集部部长	古川哲史						
編集顧問	相澤義房	飯沼宏之	井上博	大江透	小川聡		
	加藤貴雄	笠貫宏	児玉逸雄	外山淳治	長嶋正實		
	橋本敬太郎	早川弘一	林博史	菱田仁	平岡昌和		
	三崎拓郎	山内一信	山口巖				
編集部会員	芦原貴司	安部治彦	池田隆徳	石崎一穂	今井克彦		
	大野聖子	小野克重	草野研吾	小林義典	佐久間一郎		
	清水涉	住友直方	高月誠司	樗木晶子	中里祐二		
	丹生治司	蒔田直昌	李鍾國	渡邊英一			

複写される方へ

日本不整脈心電学会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センターと包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません(社外頒布目的の複写については、許諾が必要です)。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F
FAX : 03-3475-5619 E-mail : info@jaacc.jp

複写以外の許諾(著作物の引用、転載、翻訳等)に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。直接、日本不整脈心電学会へお問い合わせください。

日本不整脈心電学会誌「心電図」

Vol. 40 Supplement 1

2020年1月22日印刷 2020年1月30日発行

作成 特発性心室細動研究会 (J-IVFS) 事務局

発行人 村川裕二

編集 日本不整脈心電学会誌編集委員会

発行所 一般社団法人日本不整脈心電学会

<http://new.jhrs.or.jp/>

〒102-0073

東京都千代田区九段北 4-3-24 KYONI BLDG. 4階

TEL : 03-6261-7351 FAX : 03-6261-7350
