

日本心電学会誌

心電図

Volume 24 Supplement 4 2004

第2回 特発性心室細動研究会

Japanese Journal of Electrocardiology

目次

第2回 特発性心室細動研究会

「第2回特発性心室細動研究会」特集号の発行にあたって	平岡 昌和	3
1. 心電図QRS波形にノッチのある特発性心室細動 — J Wave Prominent Idiopathic VF —	相澤 義房	5
2. Brugada 症候群症例の安静時 12 誘導心電図解析：有症候性症例と無症候性症例の 比較検討(特発性心室細動研究会登録症例解析中間報告)	高木 雅彦ほか	12
3. Brugada 型心電図波形の診断における問題点	中沢 潔ほか	23
4. 検診および健常人における前胸部誘導の肋間の高さと Na チャネル遮断薬による QRS-ST 変化の検討	清水 昭彦ほか	29
5. Brugada 症候群の電気生理検査	櫻田 春水ほか	35
6. Brugada 症候群における Ic 群抗不整脈薬負荷についての検討	坪井 直哉ほか	39
7. 第1回特発性心室細動研究会特発性心室細動(IVF)ミニシンポジウムに関する報告	相原 直彦ほか	41
8. 心室再分極の不均一性増大と回復特性異常を特徴とする特発性心室細動の一家系	横山 恵理子ほか	42
9. 体表面マッピングにて異常パターンを呈する特発性心室細動 — 特発性心室細動と考えられた症例と Brugada 症候群との比較 —	鵜野 起久也ほか	50
10. 発作時にのみ Brugada 型心電図を認めた特発性心室細動の1例	大和田 真玄ほか	55
11. 特発性心室細動と考えられた2症例 — Short coupled variant of torsades de pointes との比較検討 —	渡辺 敦之ほか	61
12. 迷走神経興奮が心室細動誘発性の寄与因子と考えられた特発性心室細動	高木 明彦ほか	68
13. ICD 埋込を行った特発性心室細動の19歳男性例	伊藤 誠ほか	74
14. 麻酔導入で繰り返し心室細動を生じ学校にて突然死した左側前胸部誘導にJ波を伴う 大動脈縮窄症の症例	吉田 健太郎ほか	75

「第2回特発性心室細動研究会」特集号の発行にあたって

特発性心室細動研究会(J-IVFS)代表幹事 平岡昌和
(東京医科歯科大学名誉教授・厚生労働省労働保険審査会委員)

器質的心疾患を有しない症例に致死的不整脈である心室細動を発症する特発性心室細動は、特異な心電図所見を示すところから注目されるBrugada症候群と、そのような心電図学的特徴を示さない特発性心室細動が含まれる。Brugada症候群、ないしは類似の心電図所見を呈する症例は、我が国において比較的多く(欧米諸国に比べ)見られるところから、その臨床病態や成因、致死性不整脈の予防・予知に関する研究が我が国においても盛んに行われている。特発性心室細動研究会は、個々の大学・医療機関で取り扱う症例は限られるところから、全国的な規模での研究会を立ち上げ、情報の交換と本病態の解明を目指して活動を続けている。本特集号は平成16年2月に開催した「第2回特発性心室細動研究会」における研究成果発表をまとめたものである。今回の第2回研究会においては、Brugada症候群だけでなく、そのような特徴的な心電図所見を欠きながら心室細動を発症する特発性心室細動に関する発表も行われて、活発な議論がたたかわされた。これらのことから臨床の現場では、如何に多彩な症例が隠されており、それぞれの先生方が特発性心室細動の診断と対策に悩んでいることが改めて浮き彫りにされた。本研究会の成果が、日本心電学会誌「心電図」の特集号として掲載されることにより、研究会に参加されなかった方々にもその内容が周知され、少しでも臨床の場にフィードバックされることを祈念するものである。

平成16年11月

心電図QRS波形にノッチのある特発性心室細動 —J Wave Prominent Idiopathic VF—

相澤義房*

心臓に器質的疾患の認められない特発性心室細動では、軽度の心電図変化が認められており、このなかから特徴的な Brugada 症候群が確立された。本症はJ波、ST部分の奇妙な上昇からなり、細胞電気生理学的にも Na^+ チャネルの異常とこれによる I_{to} の変化で説明ができるようになった。この心電図変化は自律神経、抗不整脈薬および心拍数などで修飾される。一方、我々はJ波を主徴とする特発性心室細動を報告した。その特徴は、Brugada 症候群の様な ST 上昇は認めず、J波を下壁と左側胸部誘導に認め、また徐脈依存性にJ波が増大することであった。なかにはJ波は一過性に出現し週単位で消失していく例があった。その後同様な症例の報告が散見されている。徐脈依存性のJ波の増大には徐脈依存性の伝導異常も考えられるが、現時点では I_{to} との関連で最も良く説明できると思われる。今後多様と思われる特発性心室細動において、J波、ST 上昇および不整脈の発生における I_{to} を中心にした統一的な成因や機序の解釈が待たれる。

I. はじめに

心室細動はときに諸検査で心臓に異常の認められない例にも発症し、特発性心室細動としてよばれていた^{1)~5)}。また日本では、若年者が夜間突然死することも古くから知られていた^{6), 7)}。これらの報告に

みられる心電図には、不完全右脚ブロック、ST変化、左軸偏位などわずかな異常が指摘できるが、いずれも非特異的所見とされてきた。

1992年、Brugadaらがそれまでの特発性心室細動例の心電図の特徴を報告し、特発性VFのなかに clinical entity が確立された⁸⁾。同年我々はJ波を伴う特発性VF例の1例を報告し⁹⁾、翌1993年、8例の特発性心室細動例のうち4例でQRS後半のノッチに注目して報告した¹⁰⁾。このJ波に(当時QRS後半のノッチとして報告)は、II、III、 aV_F と左側胸部誘導にみられることと、徐脈依存性に増大するなどの特徴を有していた。これはBrugada症候群の心電図所見と

Keywords

- ventricular fibrillation
- I_{to}
- J wave
- Brugada Syndrome

*新潟大学大学院 循環器学分野
(〒951-8510 新潟市旭町通一番町757)

J wave prominent idiopathic VF
Yoshifusa Aizawa

表1 特発性心室細動の病態

心電図で特徴的なもの
1) Brugada 症候群
2) 非 Brugada 症候群
1) Variant of Brugada syndrome
2) J Wave prominent VF
3) Short coupled PVC caused VF
4) CPVT
心電図が正常
上記以外の特発性心室細動

は異なる特発性心室細動の存在を示唆しており、特発性心室細動といってもおそらく多様であるので、臨床的にも柔軟に対処する必要がある(表1)。ここでは Brugada 症候群に対し、J wave associated VF として述べる¹⁰⁾。

II. J Wave Prominent Idiopathic VF

1. 臨床像

1993年、特発性 VF 例8例の検討で QRS 後半にノッチを示す4例が認められた(図1)。全例失神の既往と、心室細動または多形性 VT が記録されていたが、その発生時間は夜間であった。8例全例において諸検査で心臓疾患は否定され、ECHO および Coxackie などウイルス抗体も陰性であった。家族に突然死、失神あるいは不整脈例は認められなかった。QT 間隔は正常で、デルタ波も認められなかった。また抗不整脈薬を服用しておらず、また1ヵ月から1年前の心電図の確認できた例では、このようなノッチは認められなかった。

2. J波の出現誘導

全例で J 波は下壁誘導(II, III, aV_F)と左側胸部誘導(V₃~V₆)にみられた(図1)。これは Brugada 症候群⁹⁾での心電図所見のみられる部位とは異なっていた。1例で V₁~V₂ に saddle-back 様の ST 上昇が同時にみられた。

これらの症例の J 波にはいくつかの特徴が認めら

れた。その第1は、徐脈依存性にその波高が増大することであった。すなわち、3例で心室または心房性期外収縮により次の RR 間隔が延長すると、それに伴い J 波は増大した。1例は一過性の心房細動の合併例で、RR 間隔が延長するときに限って QRS の後半部にノッチが出現し、先行 RR 間隔の延長するほどノッチは増大した。

電気生理検査時にも、心房または心室刺激の中止時に RR が延長すると、J 波は増大する所見が繰り返し認められ(図2)、先行 RR 間隔と J 波の波高は正相関を示した。1例で J 波は失神と多形性 VT が確認されてから1週間後には消失した。

3. 心室不整脈の発生

図2に示すように、心室刺激などで RR 間隔が延長すると PVC が出現し、増高した J 波に続く PVC からそのまま VF に移行した。本例は13歳男子で、繰り返す VF に対するカテーテルアブレーションの可能性を考え他院から転送された。VF に対して200回以上の回数の DC が施行されており、リドカイン、プロカインアミド、ベラパミルおよびフェニトインは無効で、プロカインアミドではむしろ増悪が考えられた。

転院当日の夕方以降も非持続性 VT が頻発し、VF に移行した。VF 発生時のトリガーとなる PVC を12誘導心電図で繰り返し記録した。VF 出現直前に PVC が2段脈で出現し、J 波の増大を伴っていた。多くの PVC は右脚ブロック型を示し、左室後側壁起源と想定された。左脚ブロック型の PVC も1種類みられた。

電気生理検査で VF に先行する PVC のマッピングを行った。予想どおり左室の後側壁が起源で、この部位からのペースマッピングで VF に先行する PVC と同一の波形が得られた。この部位に電極を置いて観察すると、PVC から非持続性 VT や心室細動に移行するときに、電位の fragmentation がみられた。右室に心室期外刺激を与えたときに、左室の PVC 起源での電位が分裂した(図3)。当時は DC によるカテーテルアブレーションであったが、50J と 100J で

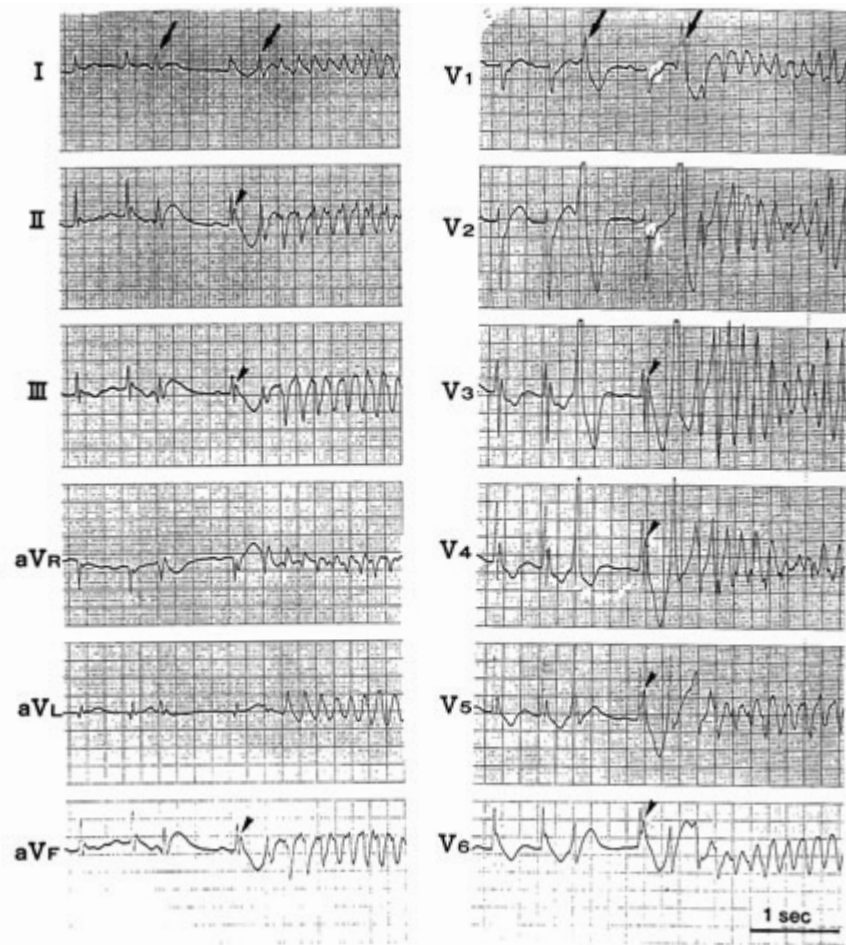


図1 J波の12誘導心電図

J波は下壁と左側胸部誘導で明らかである(矢頭)。またPVC後のRR間隔が延長すると、J波は増強し、胸部誘導記録時にはVFに移行した。〔文献9〕より引用〕

通電を行った。後日右室起源のPVCにもDC通電を行い、VFは小康状態となった。以後3ヵ月間再発は消失し、その後ICD治療に移行した。本例はVFに先行するPVC起源に対するアブレーションの最初の報告であるが、同時にJ波も消失した。これはアブレーション部位とJ波の関係を示唆している。

4. その他のJ波

約700例の成人健診例での心電図でJ波の有無を検討すると、約7%にJ波が認められる。J波の出現する誘導部位は下壁誘導または左側誘導が中心であった。これらの例は、全例失神歴はなくその他の心電図所見も正常であった。また、期外収縮または心房細動の出現例では、期外収縮または心房細動のた

めにRR間隔が変動しても、J波の波高は不変であった。

5. J波を伴う特発性VF例の報告

J波を伴う特発性VFの報告がある。第1回のJ-IVFSでも同様の4例の報告がなされた。簾らは2例のJ波を示す男性例を報告した¹²⁾。1例目は26歳で、就寝中にうなり声を上げ呼吸停止が生じた。救急隊の心電図でVFが確認された。搬送先の病院で数回のVFが発生しDC通電がなされた。洞調律時の心電図でV₃~V₆でJ波を認めた。V₁~V₄でSTは上昇していたが、Brugada症候群に特徴的な所見ではなかった。ジソピラミドでJ波は不変であった。心臓エコー、心臓カテーテル検査で異常は認められず、右室心内膜心筋生検でも異常は認められな

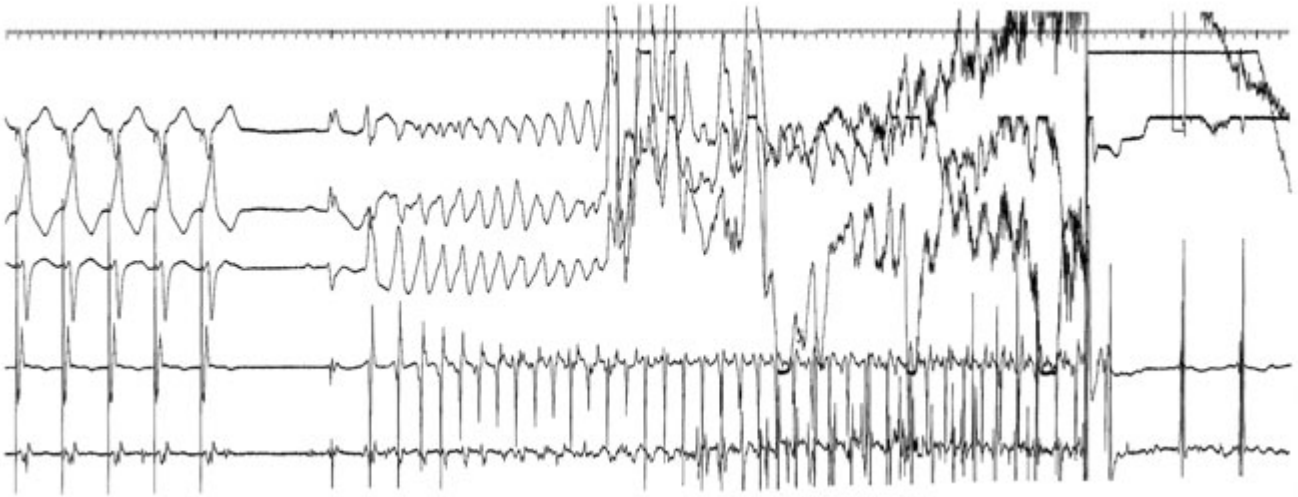


図2 RR間隔とJ波および心室性不整脈

図1と同一症例. 右室ペーシングを中断することでRR間隔が延長するとJ波は増強し, VFが誘発された. 非持続性VFも含めて, これらの所見は再現を示していた. [文献9]より引用]

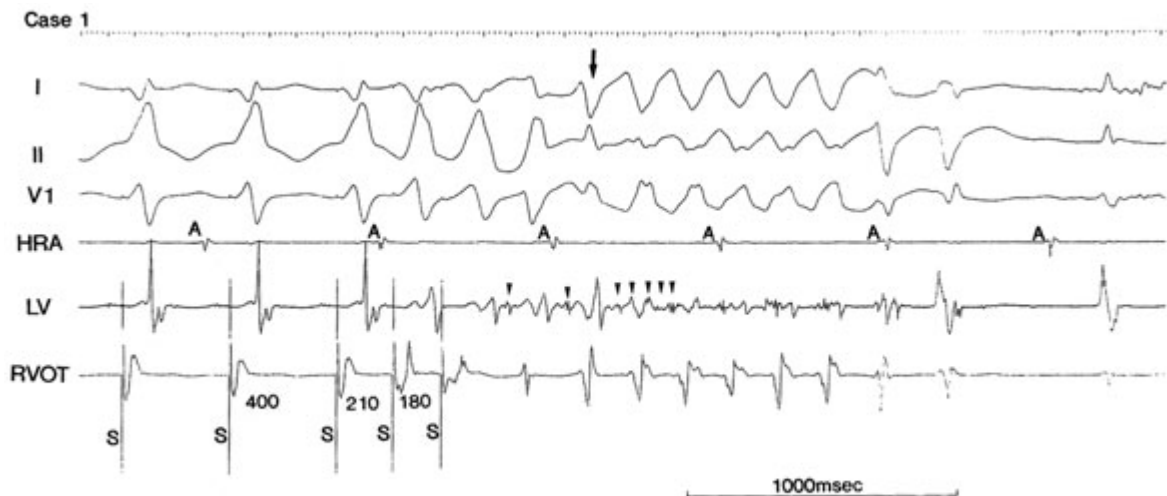


図3 VFに先行するPVC起源の異常電位

図1, 2と同一症例. VFに先行するPVCをマッピングで同定して同部位に右電極カテーテルを留置した. 右室からの期外刺激を与えると, 同部の電位がfragmentationを生じ, その周期は不規則でかつ速い.

かった. 右室からの3連の期外刺激でもVT/VFは誘発されなかった. ICDを植込み経過観察となった. 退院8日目にelectrical stormとなり再入院となった. VFは夜間から早朝に集中し, メキシレチンでJ波が一時的に消失した. そのためメキシレチンを投与し, その後イソプロテレノールに変更するとJ波はみられなくなった. 以後ICDの作動もみられなくなった.

2例目は36歳男性で, 夕方(18時30分ごろ), 職場で会話中に意識を失った. 救急隊のモニタ心電図でVFが確認されDC通電するも無効で, 他院に搬送後のDC通電で洞調律となった. 組成後の心電図でV₄~V₆にJ波を認められ, II, III, aV_Fおよび胸部誘導にSTの軽度も上昇がみられている. 心臓カテーテル検査を含め諸検査で異常なく, 電気生理検査で3連の期外刺激でVFは誘発されなかった. ICDの植

込みは拒否され外来観察であるが、PVCやNSVTは認められない。

同研究会で高木らも38歳男性と46歳の男性の2例を報告している¹³⁾。1例目では主訴の意識消失発作が繰り返し生じている。入院時の心電図所見はQT間隔も含め正常範囲内であった。J波は1例目では、I、II、aV_L、aV_FとV₄～V₆で明らかであった。VFはT波の下降脚からのPVCで開始していた。J波はイソプロテレノールで減高し、ジソピラミドとプロプラノロールで増高した。2例目は意識消失時にVFが認められ、除細動がなされた。そのときの12誘導心電図でQT間隔を含めて異常所見はなく、II、III、aV_FにQRSの終末部にノッチがみられた(aV_Fで最も顕著)。両例とも、心臓エコーやカテーテル検査で異常は認められなかった。他にもV₁～V₃以外の部位にJ波を伴う特発性VF例が報告されているが⁸⁾(^{14)～21)}、1例ごとにJ波の特徴を検討していく必要がある。

Ⅲ. 考 案

1. J波連関特発性心室細動

我々の当初の4例と¹⁰⁾、昨年の本研究会で報告された4例¹²⁾、¹³⁾はV₁～V₃以外の誘導でJ波を示し、全例でVFまたは多形性VTが確認されている。全例男性で、年齢は13～51歳の範囲と若年者であった。発作は、夕方(18時30分以後)から早朝までに、夜間に集中していた。またJ波は日から週の間で消失する例があった。しばしば先行RRの延長に伴いJ波は増強し、これは検診例に認めたJ波とは異なる挙動と思われた。

VFに先立ち、PVCやNSVTの頻発を認める例があり、1例でPVC起源を同定しカテーテルアブレーションを行い、頻発するPVCとともにVFの消失をみた⁹⁾。これまでの6例では、J波はI群薬で増強または不変、イソプロテレノールで減高、プロプラノロールで増高を認める例も確認された。これら抗不整脈薬や自律神経のJ波の影響は、Brugada症候群のJ波とST異常でも認められており²²⁾、両者に共通

の成因を想定させる。

Brugada症候群とこの心電図上の相違点は、①胸部誘導に典型的なST上昇がない、②J波の出現部位は左側および下壁誘導である、③徐脈依存性にJ波の増高を認める、④VFに先行するPVCは右室流出路ではない、などがある。

共通点はVFの発生時間帯が夕刻以降の夜間に集中しており男性が主である以外に、心電図では①J波を有すること、②おそらくI群薬によるJ波(およびST上昇)の増高、などがある^{8)～14)}。一部の例では、J波は一過性にのみ認められた^{11)～13)}。

2. J波の成因

Brugada症候群やここでのJ波の成因を検討した、Antzelevitchらの一連の業績がある²³⁾、²⁴⁾。Brugada症候群でのV₁～V₃に認める心電図変化は、右室流出路では心内膜側と心外膜側の心筋におけるI_{to}の差異が大であるためとしている²³⁾。I群薬でNa電流を抑制するとI_{to}はJ波の増強をもたらすとともに、活動電位のプラトーの減少と活動電位のドームの消失をもたらし、Brugada症候群に特徴的なST上昇をもたらしたりそれを増強する¹⁵⁾、¹⁶⁾。活動電位のドームの消失と持続時間の短縮は、近接する心筋(内膜側)との間で第2相リエントリをきたし、VFの原因となる²⁴⁾。細胞電気生理学的に、J波は先行の拡張期間隔が延長すると増高することも確認されており²³⁾、ここでのJ波連関特発性心室細動におけるRR間隔とJ波高との関係もよく説明できる。Brugada症候群もJ波の特徴的な特発性VFも、成因や増悪に果たすI_{to}の役割は大と思われる。

Brugada症候群では一部にSCN5Aの遺伝子異常が報告されている^{25)～27)}。この遺伝子異常によるNa⁺チャネル機能異常によりNa電流は減少し、I群薬と同様な機序でBrugada症候群の心電図変化をもたらすと考えられる。

今後、遺伝子検索を含めてI_{to}を修飾する因子を検討するなかで、Brugada症候群や類縁の特発性VFが明らかにされていくことが期待される。

[文 献]

- 1) Belhassen B, Shapira I, Shoshani D, Paredes A, Miller H, Laniado S : Idiopathic ventricular fibrillation : inducibility and beneficial effects of class I antiarrhythmic agents. *Circulation*, 1987 ; 75 : 809 ~ 816
- 2) Poole JE, Mathisen TL, Kudenchuk PJ, McAnulty JH, Swerdlow CD, Bardy GH, Greene HL : Long-term outcome in patients who survive out of hospital ventricular fibrillation and undergo electrophysiologic studies : evaluation by electrophysiologic subgroups. *J Am Coll Cardiol*, 1990 ; 16 : 657 ~ 665
- 3) Siebels J, Schneider MA, Geiger M, Kuck K : Unexpected recurrences in survivors of cardiac arrest without organic heart disease. (Abstract). *Eur Heart J*, 1991 ; 12 (Suppl 1) : 86
- 4) Roelke M, Powell AC, Libberthson RR, et al : Electrophysiologic observations and long-term follow-up in eleven patients with idiopathic ventricular fibrillation (Abstract). *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 19 : 283A
- 5) Meissner MD, Lehmann MH, Steinman RT, Mosteller RD, Akhtar M, Calkins H, Cannom DS, Epstein AE, Fogoros RN, Liem LB, et al : Ventricular fibrillation in patients without significant structural heart disease : a multicenter experience with implantable cardioverter-defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1993 ; 21 : 1406 ~ 1412
- 6) Sugai M : A pathological study on sudden and unexpected death, especially on the cardiac death autopsied by medical examiners in Tokyo. *Acta Pathol Jpn*, 1959 ; 9 : 723 ~ 752
- 7) 林 雅美, 村田 実, 森川政津嗣他 : 器質的心疾患を認めない若年者の torsade de pointes ないし心室細動の3例. *心臓ペーシング*, 1984 ; 1 : 50 ~ 52
- 8) 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
- 9) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Niwano S, Kusano Y, Naitoh N, Shibata A, Tohjoh T, Ueda Y, Joho K : An attempt at electrical catheter ablation of the arrhythmogenic area in idiopathic ventricular fibrillation. *Am Heart J*, 1992 ; 123 : 257 ~ 260
- 10) Aizawa Y, Tamura M, Chinushi M, Naitoh N, Uchiyama H, Kusano Y, Hosono H, Shibata A : Idiopathic ventricular fibrillation and bradycardia-dependent intraventricular block. *Am Heart J*, 1993 ; 126 : 1473 ~ 1474
- 11) Aizawa Y, Naitoh N, Washizuka T, Takahashi K, Uchiyama H, Shiba M, Shibata A : Electrophysiological findings in idiopathic recurrent ventricular fibrillation : special reference to mode of induction, drug testing, and long-term outcomes. *PACE*, 1996 ; 19 : 929 ~ 939
- 12) 旗 義仁, 堀田一彦, 佐藤嘉洋, 伊藤明一, 平盛勝彦 : 特発性心室細動(非Brugada型)の2例. *心電図*, 2003 ; 23(Suppl 4) : S-36 ~ S-41
- 13) 高木康博, 渡辺一郎, 奥村恭男, 山田健史, 脇田理恵, 川内千徳, 小船達也, 押川直廣, 杉村秀三, 斎藤 穎, 小沢友紀雄, 上松瀬勝男 : 非Brugada型特発性心室細動の2症例. *心電図*, 2003 ; 23(Suppl 4) : S-42 ~ S-46
- 14) Jain U, Wallis DE, Shah K, Blakeman BM, Moran JF : Electrocardiographic J waves after resuscitation from cardiac arrest. *Chest*, 1990 ; 98 : 1294 ~ 1296
- 15) Bjerregaard P, Gussak I, Kotar SL, Gessler JE, Janosik D : Recurrent syncope in a patient with prominent J wave. *Am Heart J*, 1994 ; 127 : 1426 ~ 1430
- 16) 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
- 17) Takagi M, Aihara N, Takaki H, Taguchi A, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Kamakura S : Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 844 ~ 848
- 18) Daimon M, Inagaki M, Morooka S, Fukuzawa S, Sugioka J, Kushida S, Tateno K, Ozawa S : Brugada syndrome characterized by the appearance of J waves. *PACE*, 2000 ; 23 : 405 ~ 406
- 19) Maruyama M, Atarashi H, Ino T, Kishida H : Osborn waves associated with ventricular fibrillation in a patient with vasospastic angina. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 486 ~ 489
- 20) Sahara M, Sagara K, Yamashita T, Abe T, Kirigaya H, Nakada M, Inuma H, Fu LT, Watanabe H : J wave and ST segment elevation in the inferior leads : a latent type of variant Brugada syndrome? *Jpn Heart J*, 2002 ; 43 : 55 ~ 60
- 21) Horigome H, Shigeta O, Kuga K, Isobe T, Sakakibara Y, Yamaguchi I, Matsui A : Ventricular fibrillation during anesthesia in association with J waves in the left precordial leads in a child with coarctation of the aorta. *J Electrocardiol*, 2003 ; 36 : 339 ~ 343
- 22) Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S : Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1996 ; 27 : 1061 ~

- 23) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation*, 1996 ; 93 : 372 ~ 379
- 24) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 25) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296
- 26) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Napolitano J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 27) Takehara N, Makita N, Kawabe J, Sato N, Kawamura Y, Kitabatake A, Kikuchi K : A cardiac sodium channel mutation identified in Brugada syndrome associated with atrial standstill. *J Intern Med*, 2004 ; 255 : 137 ~ 142

Brugada 症候群症例の安静時12誘導心電図解析：有症候性症例と無症候性症例の比較検討（特発性心室細動研究会登録症例解析中間報告）

高木雅彦*1 相原直彦*2 横山泰廣*3 青沼和隆*4
平岡昌和*5

特発性心室細動研究会 (J-IVFS) にご登録いただいた 105 例の Brugada 症候群症例の安静時 12 誘導心電図について解析し、有症候性 Brugada 症候群 (58 例) と無症候性 Brugada 症候群 (47 例) の比較検討を行った。有症候性群では無症候性群に比べ、 V_1 、 V_2 誘導での r-J 間隔 (r 波の開始点から J 点 [S 波以降で最も高い点] までの間隔)、 V_3 誘導での r-T end 間隔 (r 波の開始点から T 波終了点までの間隔) とその RR 間隔による補正值 ($\times 1/\sqrt{RR}$) が有意に延長し、 V_6 では QRS 幅と S 波幅が有意に広がった。Coved 型と saddle-back 型の比較では、有症候性群では、coved 型の症例は saddle-back 型の症例に比べ、心室の伝導遅延と再分極異常が、無症候性群では一部の再分極異常が coved 型の症例でより顕著であった。以上の結果より、有症候性群では無症候性群に比べ、心室の伝導遅延がより顕著化し、coved 型の症例ではさらに再分極異常も顕著化する可能性が示唆された。

I. はじめに

Brugada 症候群は 1992 年に報告されて以来¹⁾、

Keywords

- Brugada 症候群
- 12 誘導心電図
- 伝導遅延
- 再分極異常

*1 大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学

(〒545-8585 大阪市阿倍野区旭町1-4-3)

*2 国立循環器病センター内科心臓部門

*3 横須賀共済病院循環器センター内科

*4 筑波大学人間総合科学研究科臨床医学系循環器内科

*5 東京医科歯科大学名誉教授/厚生労働省労働保険審査会

様々な知見が得られ、長期予後に関しても報告されている。失神発作あるいは心肺蘇生の既往のある有症候性 Brugada 症候群症例では、突然死のリスクが高いことが明らかになっている^{2), 3)}。無症候性症例の予後に関しては見解が分かれており、海外の報告では電気生理検査にて心室細動が誘発された症例では予後不良であるとの報告³⁾がある一方、本邦での報告では前向き研究にて3~5年の短期予後^{4)~6)}および後ろ向き研究による長期予後⁷⁾とも比較的良好であり、0.5%/年程度の発症率である。有症候性症例と無症候性症例の臨床的特徴の相違は症状の有無以外明らかではなく、心電図学的特徴についても十分

The electrocardiographic characteristics in patients with Brugada syndrome ; comparison between symptomatic and asymptomatic individuals

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

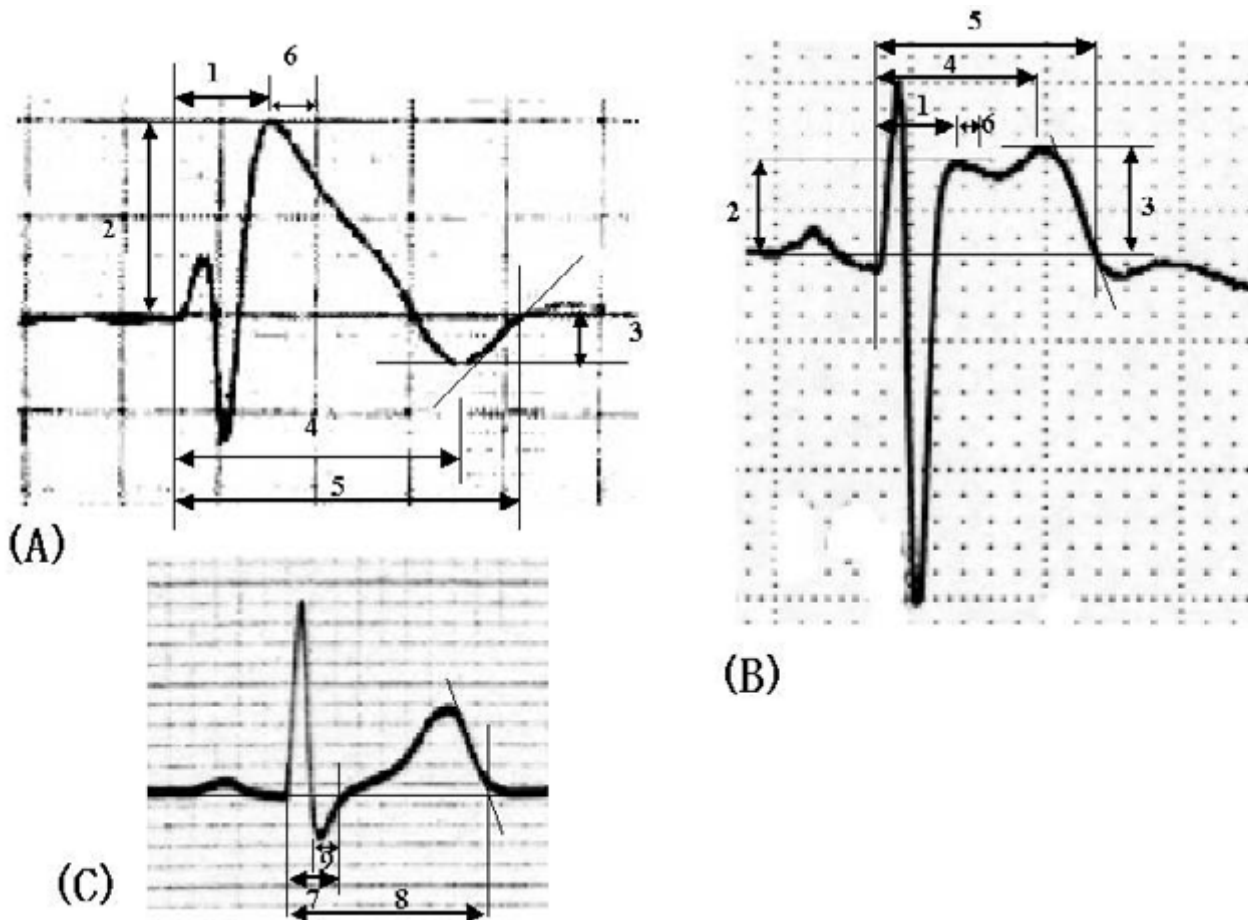


図1 安静時12誘導心電図の計測項目

(A) Coved型, (B) Saddle-back型, (C) V_6 誘導. 1: r-J間隔, 2: J amplitude, 3: T top amplitude, 4: r-T top間隔, 5: r-T end間隔, 6: r' 間隔, 7: QRS幅, 8: QT間隔, 9: S波幅

な検討がなされていない。そこで、本研究会にご登録いただいたBrugada症候群症例の安静時12誘導心電図について解析し、有症候性症例と無症候性症例の比較検討を行った。

II. 対 象

対象は安静時12誘導心電図にて V_1 - V_3 誘導においてcoved型あるいはsaddle-back型の典型的なST上昇を認めるBrugada症候群症例105例(男性99例, 女性6例, 平均年齢 53 ± 13 歳)である。失神発作あるいは心停止発作の既往を有する有症候性群58例(男性55例, 女性3例, 平均年齢 51 ± 14 歳)と、これらの症状をまったく有さない無症候性群47例(男

性44例, 女性3例, 平均年齢 55 ± 13 歳)に分類し比較検討した。両群間で男女比と年齢に有意差を認めなかった。

III. 方 法

安静時12誘導心電図について以下の項目について計測した(図1)。

- 1) r-J間隔: r波の開始点からJ点(S波以降の最初の最も高い点)までの間隔(msec)
- 2) J amplitude: J点の基線(P波開始点間を結んだ線)からの振幅(mV)
- 3) T top amplitude: T波頂上点の基線からの振幅(mV)

4) r-T top 間隔：r波の開始点からT波頂上点までの間隔 (msec)

5) r-T end 間隔：r波の開始点からT波終了点(接線法で接線と基線の交点)までの間隔 (msec)

6) r' 間隔：J点直後にr'波からST部分に移行する変曲点(上に凸から下に凸へ変化)が可視可能な場合、J点からその変曲点までの間隔。

0.02sec 以下, 0.02~0.04sec, 0.04sec 以上の3つに半定量。

上記6項目についてはV_{1,3}誘導にて各々計測した(図1A, B)。また、左側胸部誘導の代表としてV₆誘導にてQRS幅(msec)とQT間隔(QRS開始点からT波終了点までの間隔, msec), さらにS波幅を0.02sec 以下, 0.02~0.04sec, 0.04sec 以上の3つに半定量化して計測した(図1C)。r-T top 間隔, r-T end 間隔, QT間隔については、 $\times 1/\sqrt{RR}$ 間隔で補正した補正值も求め、r' 間隔とS波幅については、3人中2人のカテゴリーが一致したのみを評価した。

計測は患者背景を知らない3人の循環器医が計測し、3人の平均値を有症候性群と無症候性群の2群間で比較検討した。

IV. 結 果

1. 全症例の計測結果(図2~6)

r-J間隔は、V₁~V₃誘導いずれにおいても有症候性群で延長傾向を認め、V₁, V₂誘導においては、有症候性群で無症候性群に比べ有意な延長を認めた(図2)。r-T end 間隔については、V₁~V₃誘導いずれにおいても有症候性群で延長傾向を認め、V₃誘導においては有症候性群で無症候性群に比べ有意な延長を認めた(図4)。RR間隔で補正したr-T top 間隔, r-T end 間隔も同様に、V₁~V₃誘導いずれにおいても有症候性群で延長傾向を認め、V₃誘導における補正r-T end 間隔は、有症候性群で無症候性群に比べ有意な延長を認めた(図5)。V₆誘導では、QRS幅とS波幅が有症候性群で有意に広がった(図6)。

2. ST上昇の形態による解析結果(図7~14)

全症例の検討では、coved型とsaddle-back型が混

在し、T top amplitudeについては評価が困難であった(図3)。そこで次に、V₁, V₂誘導についてST上昇の形態(coved型かsaddle-back型か)によるサブ解析を行った。各群内でcoved型とsaddle-back型の比較、またcoved型の症例間あるいはsaddle-back型の症例間での有症候性群と無症候性群の比較検討を行った。

有症候性群でのcoved型とsaddle-back型の比較では、V₁誘導では、coved型で補正r-T top 間隔が有意に延長(図7)。V₂誘導では、J amplitudeがcoved型で有意に大きく、r-J間隔, r-T top 間隔, r-T end 間隔, 補正r-T top 間隔, 補正r-T end 間隔についてはcoved型で有意な延長を認めた(図8)。

無症候性群でのcoved型とsaddle-back型の比較では、V₁誘導では、補正r-T top 間隔がcoved型で有意に延長(図9)。V₂誘導では、r-T top 間隔, 補正r-T top 間隔についてcoved型で有意な延長を認めた(図10)。

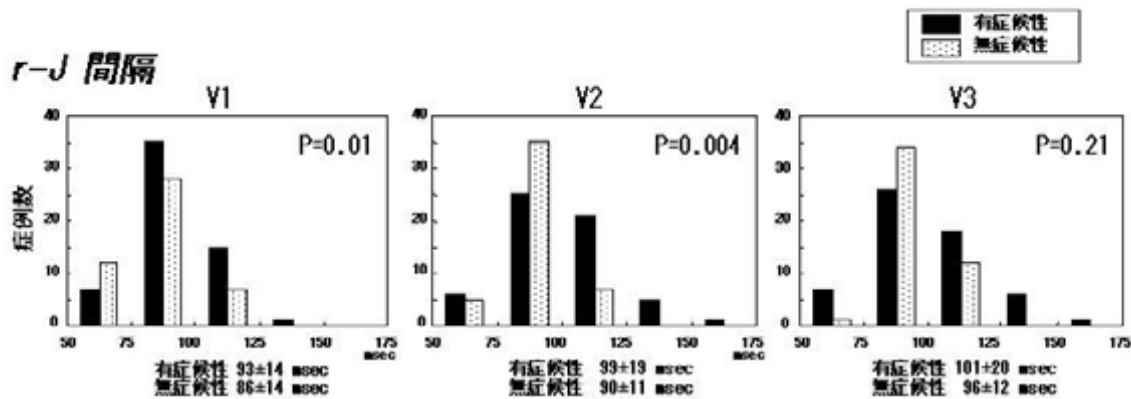
Coved型の症例間での有症候性群と無症候性群の比較では、V₁誘導で、r-J間隔が有症候性群で有意に延長(図11)。V₂誘導では、有症候性群で有意に陰性T波が深く、r-J間隔, r-T end 間隔, 補正r-T top 間隔, 補正r-T end 間隔については有症候性群で有意な延長を認めた(図12)。

Saddle-back型の症例間での有症候性群と無症候性群の比較では、V₁, V₂誘導とも両群間で有意差を認めなかった(図13, 14)。

V. 考 察

今回105例の安静時12誘導心電図の解析結果より、有症候性Brugada症候群症例では無症候性症例に比べ、心室の伝導遅延(脱分極異常)がより顕性化していると考えられた。Coved型の症例ではさらに再分極異常も顕性化する可能性が示唆された。

Atarashiら⁸⁾は、V₁誘導でのS波幅(r波の頂上からr'波の頂上までの間隔)が0.08秒以上の症例が高リスク群であることを示し、心室の伝導遅延(脱分極異常)の臨床的重要性を示唆した。今回の検討結



J amplitude

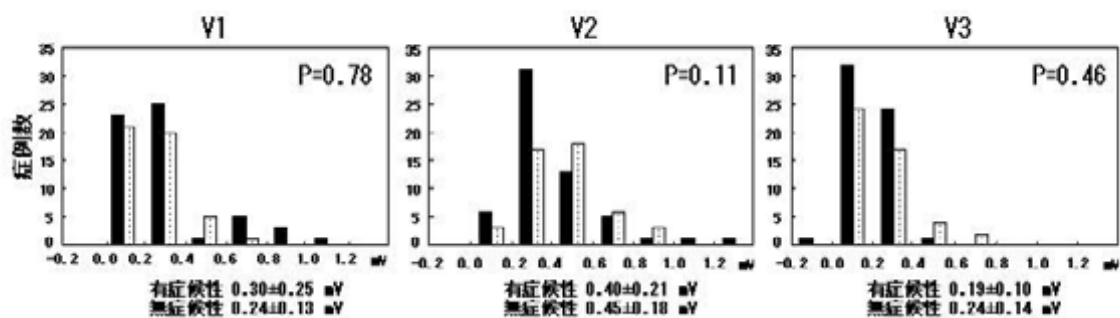
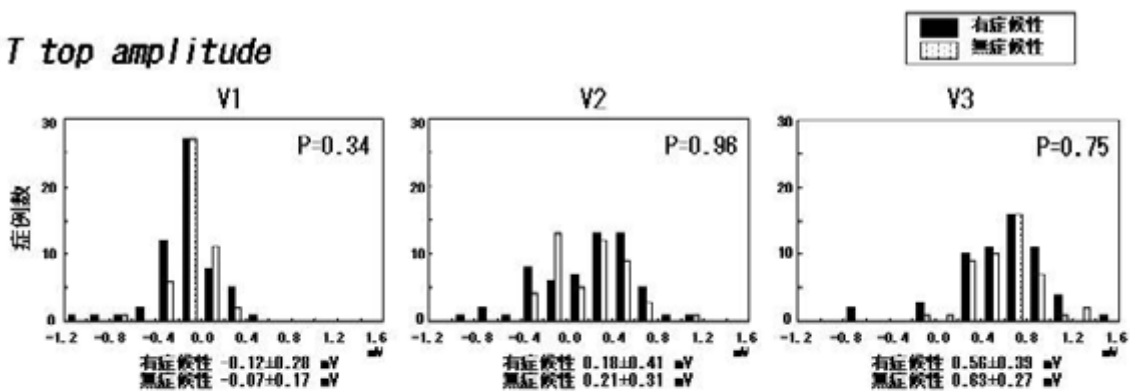


図2 全症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(r-J間隔とJ amplitude)

T top amplitude



r-T top 間隔

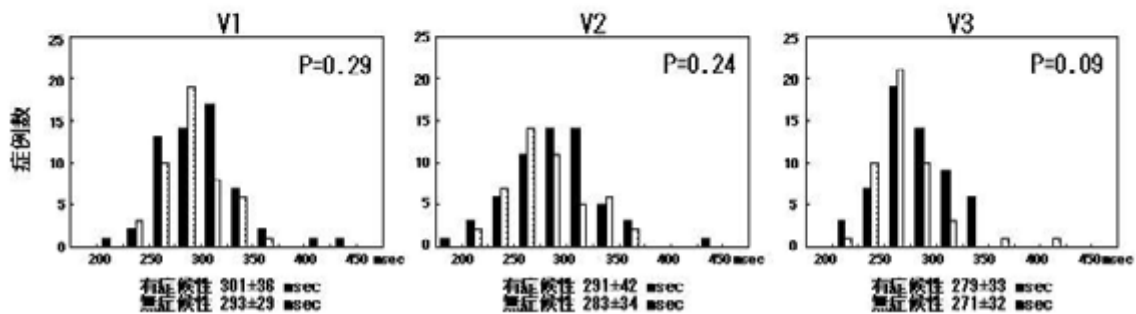


図3 全症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(T top amplitudeとr-T top 間隔)

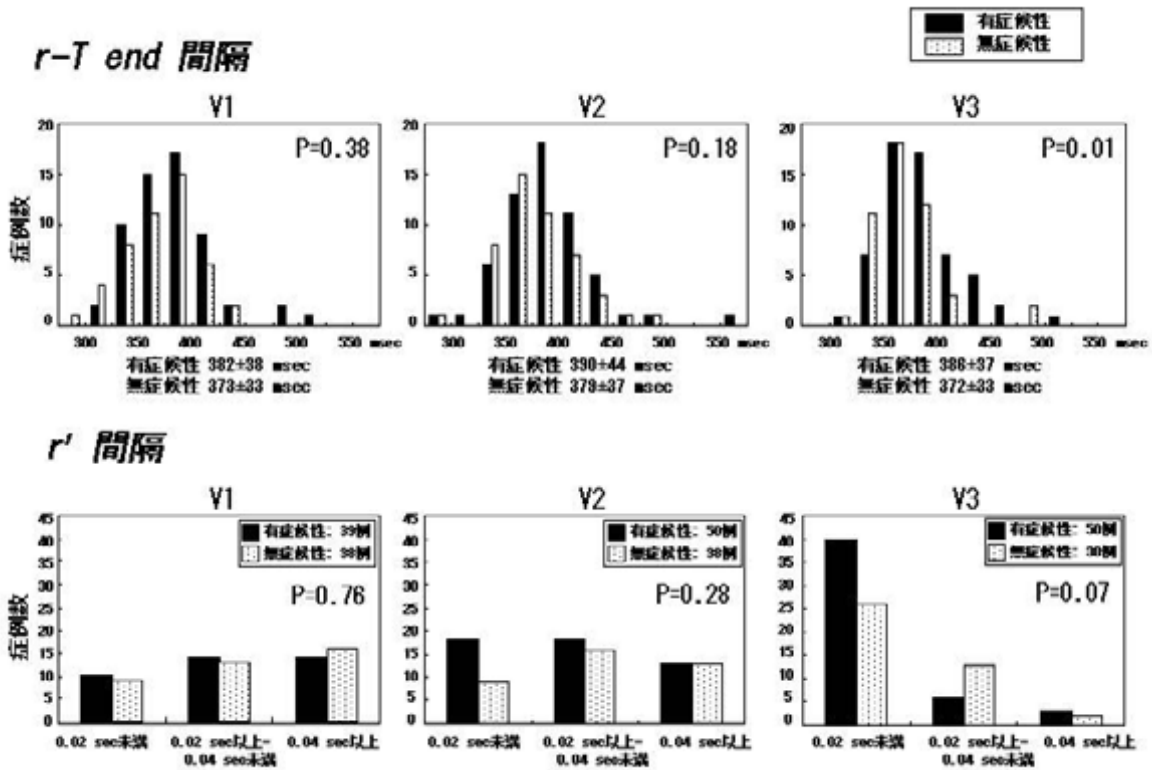


図4 全症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(r-T end 間隔とr' 間隔)

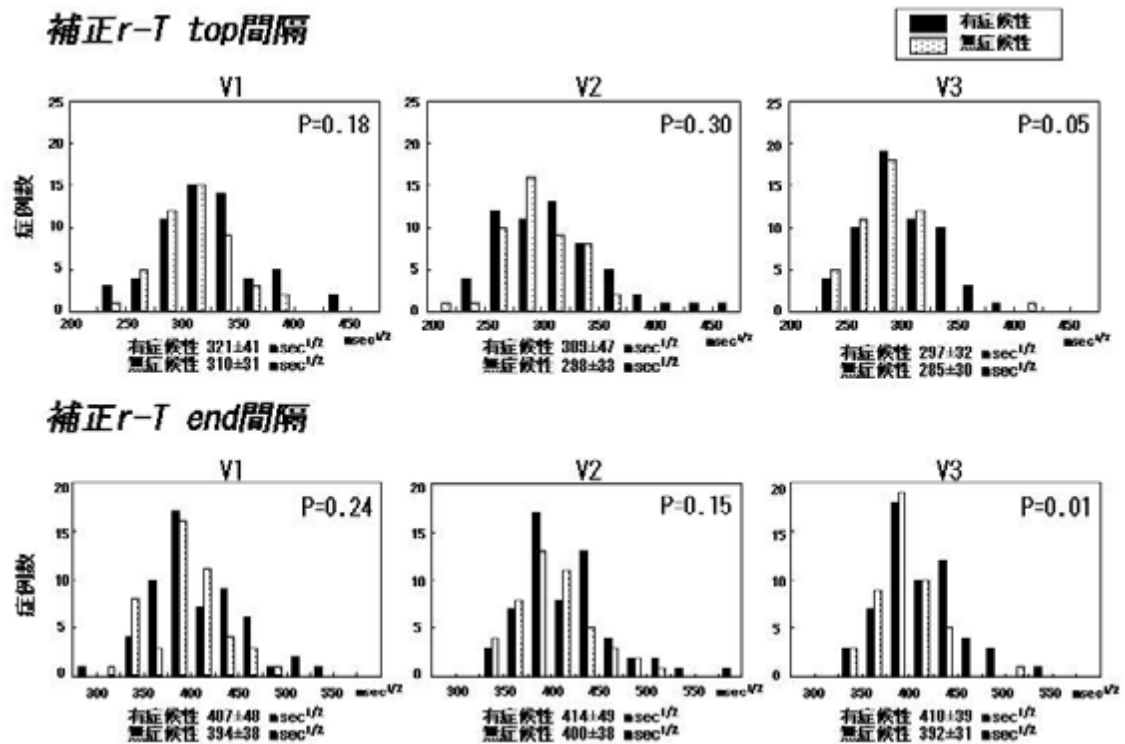


図5 全症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(補正r-T top 間隔と補正r-T end 間隔)

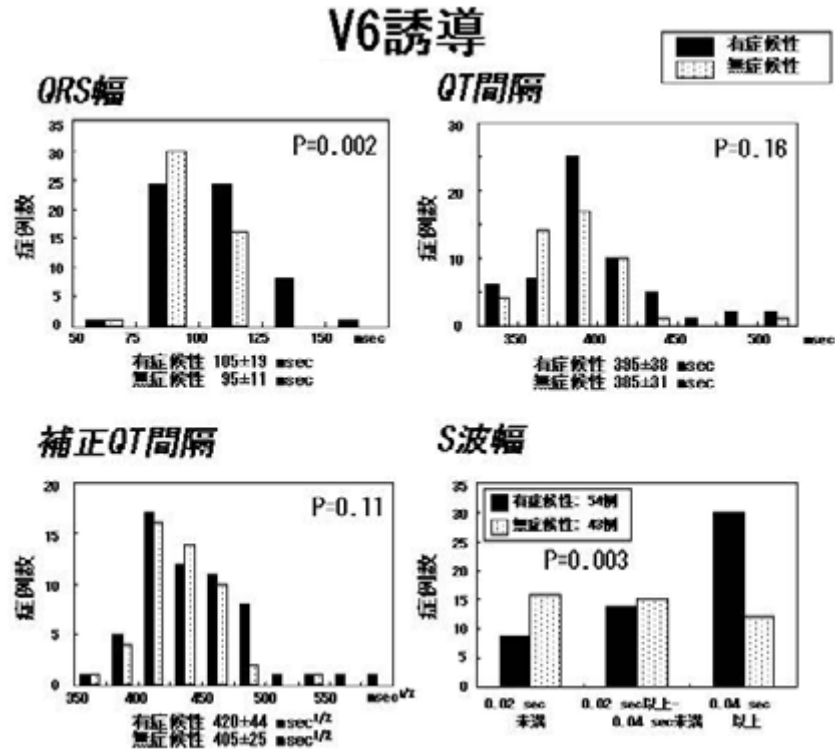


図6 V₆誘導における計測結果

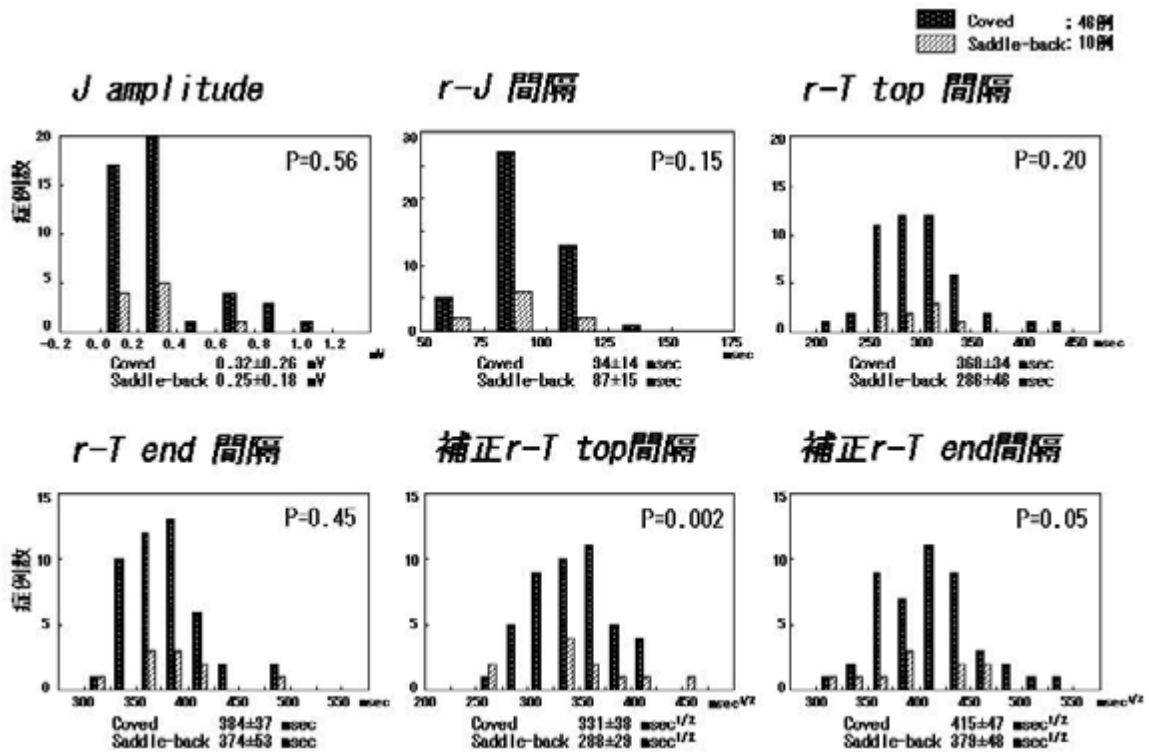


図7 有症候性群における coved型と saddle-back型の比較(V₁誘導)

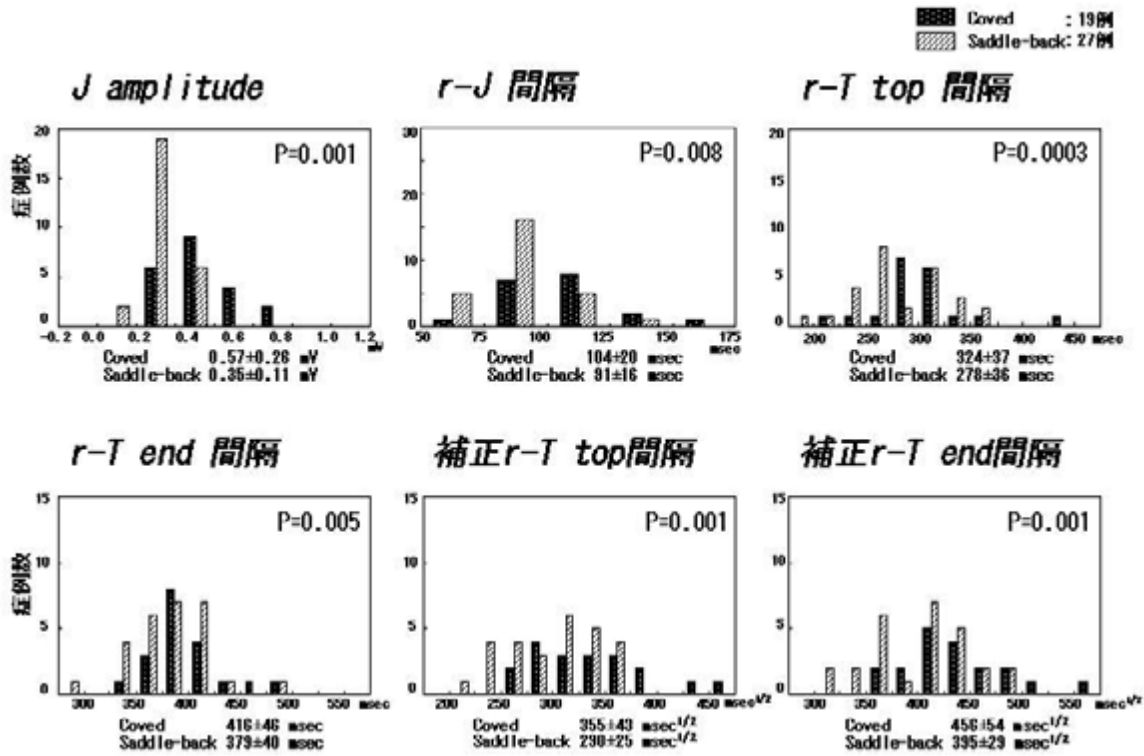


図8 有症候性群における covered型と saddle-back型の比較 (V_2 誘導)

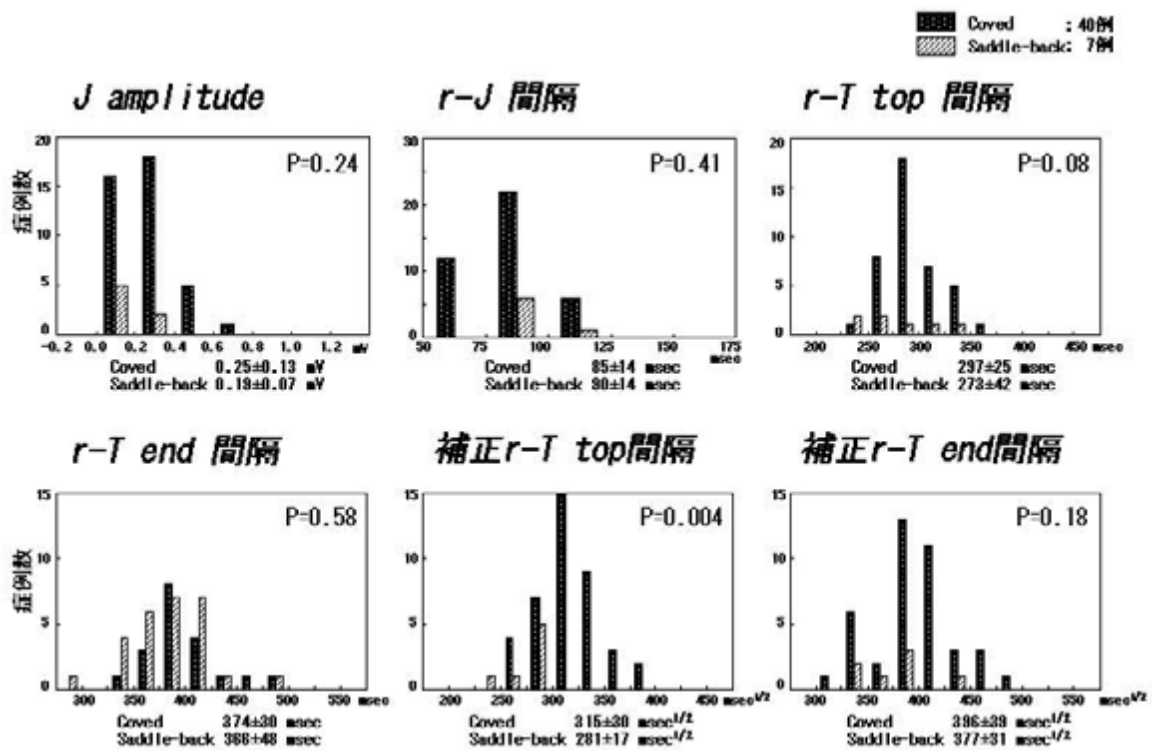


図9 無症候性群における covered型と saddle-back型の比較 (V_2 誘導)

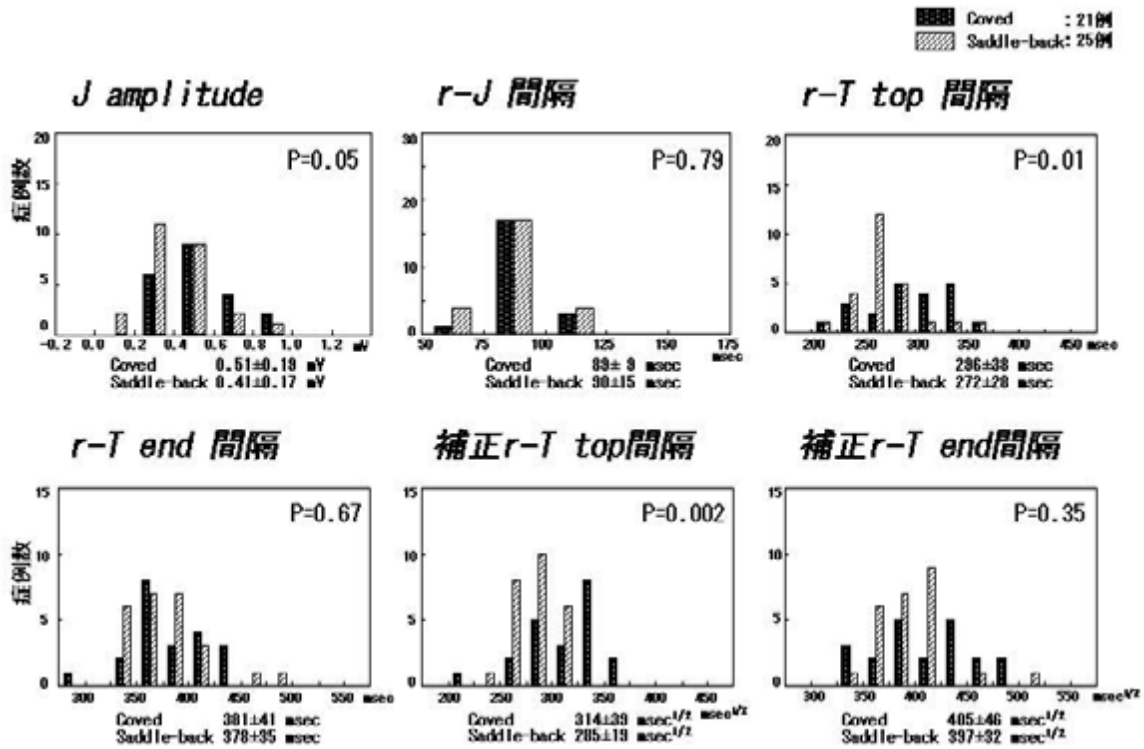


図10 無症候性群における coved型と saddle-back型の比較(V₂誘導)

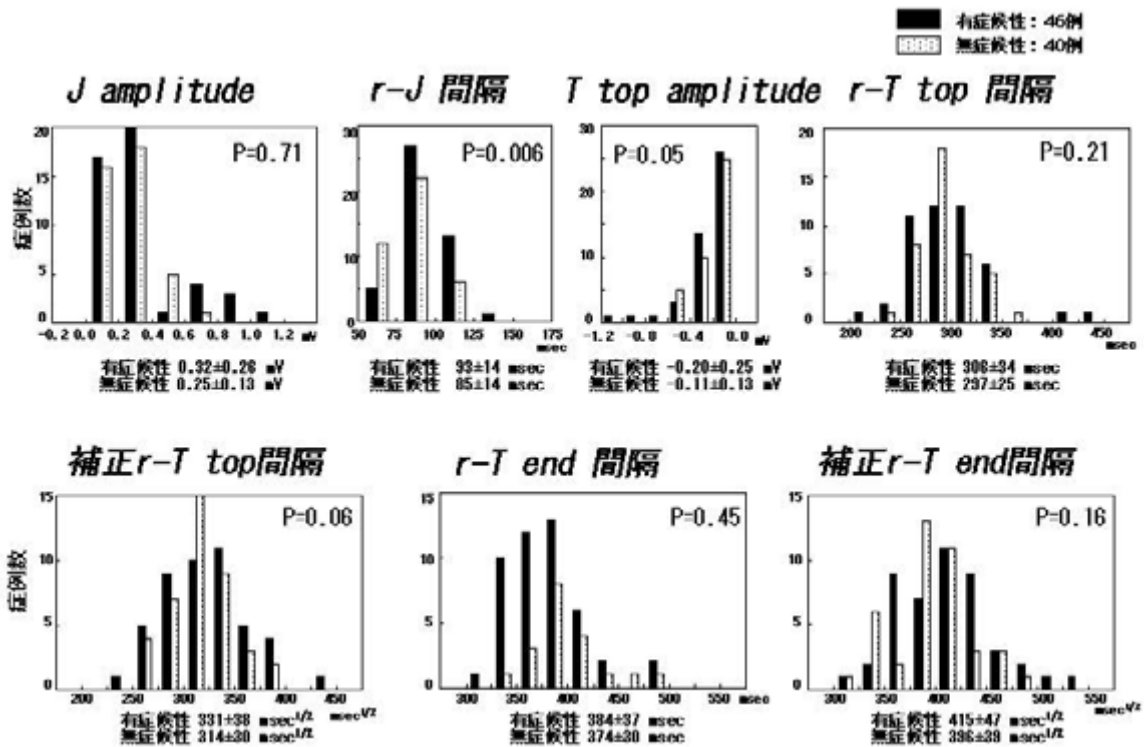


図11 Coved型症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(V₁誘導)

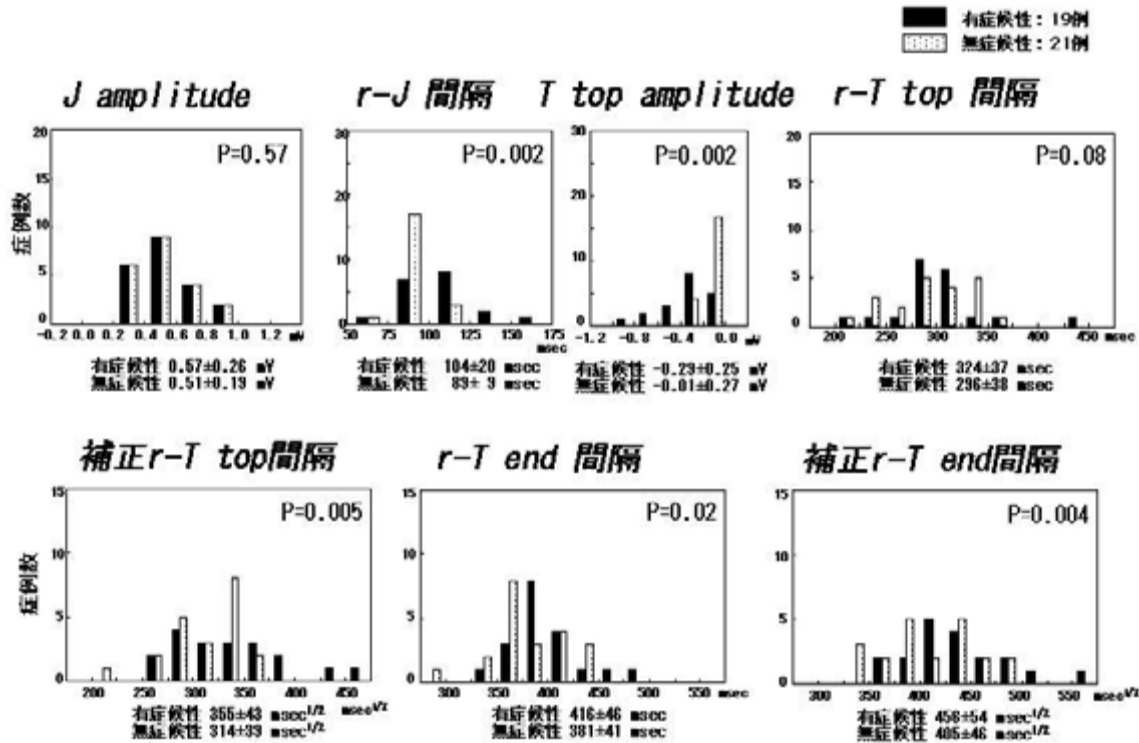


図12 Coved型症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(V₁誘導)

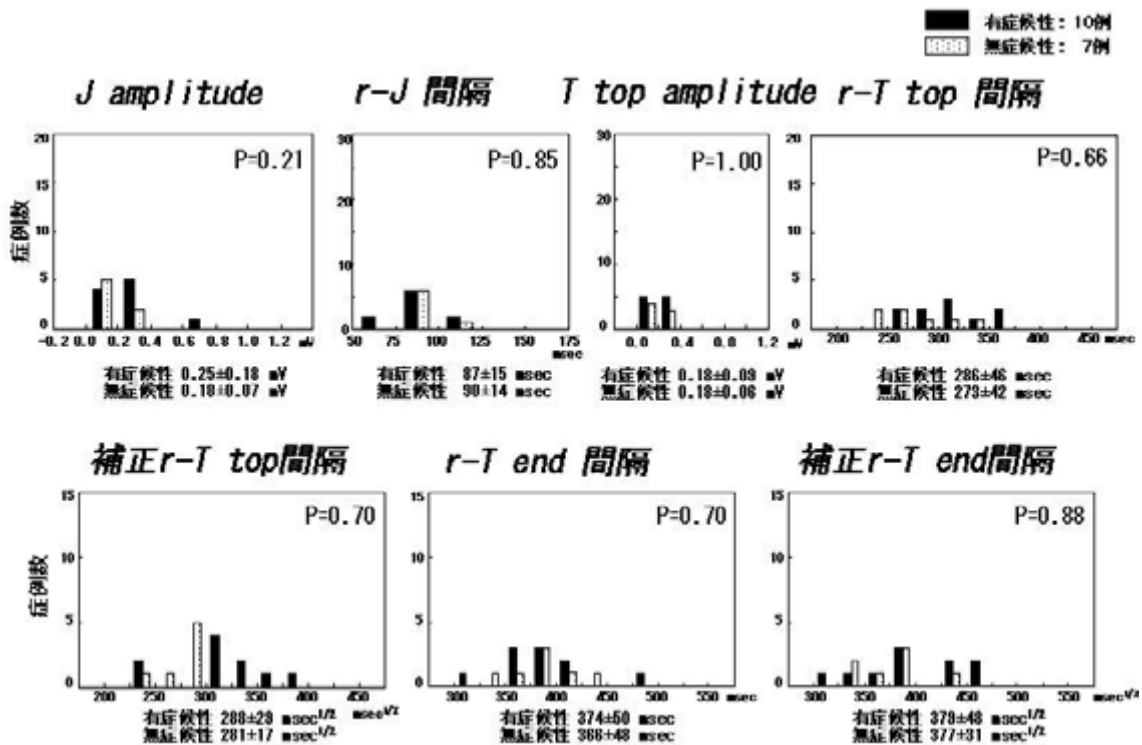


図13 Saddle-back型症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(V₁誘導)

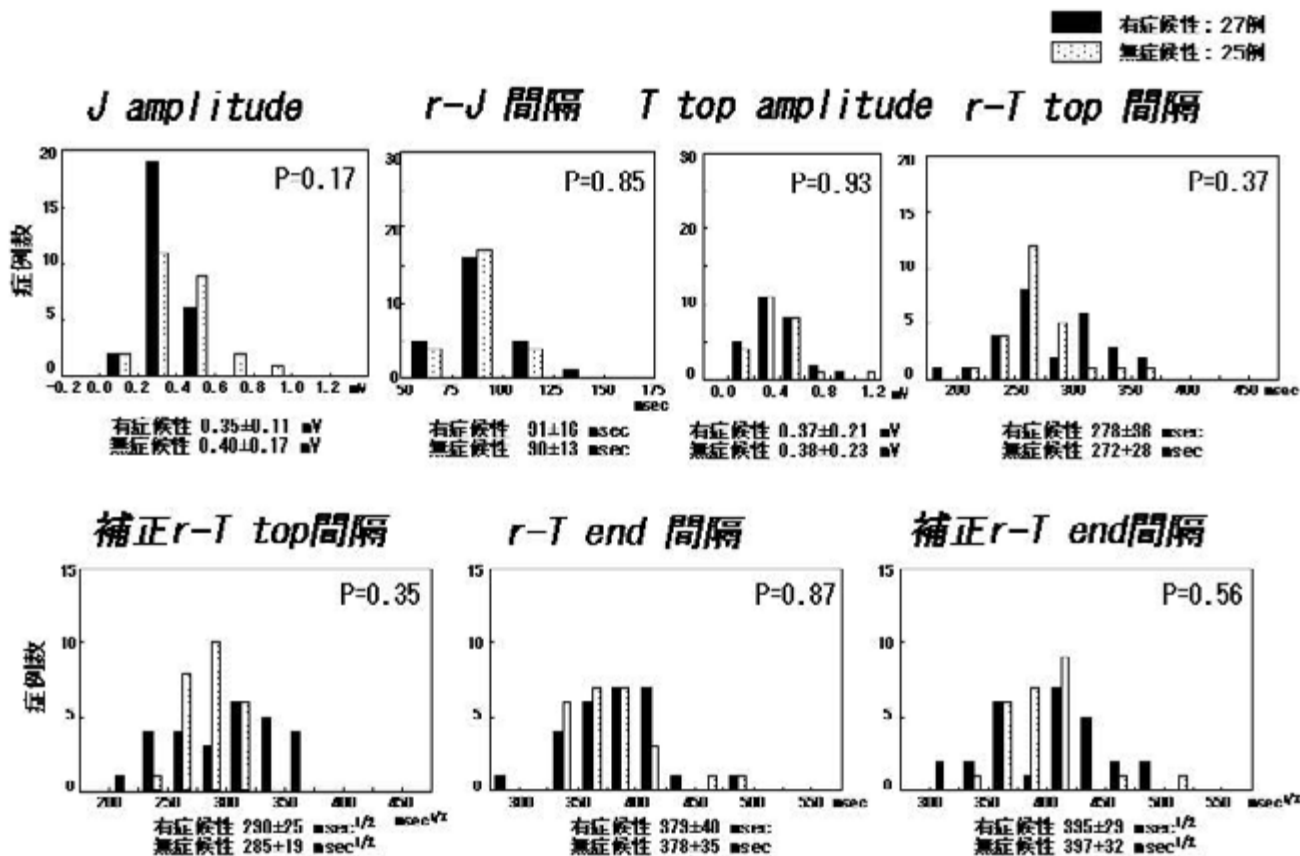


図 14 Saddle-back型症例での有症候性群と無症候性群の2群間比較(V₂誘導)

果でも、有症候性群でV₁、V₂誘導での心室の伝導遅延がより顕性化しており、Atarashiらの結果を支持するものと考えられた。さらに今回の検討では、coved型の症例、特に有症候性症例で再分極異常の顕性化を認めたが、症例数が少なく今後さらに詳細な検討が必要と思われる。有症候性症例と無症候性症例の臨床的特徴の相違の検討は、高リスク群の鑑別にきわめて重要である。今後さらに症例を積み重ね、Brugada症候群症例のリスク評価に重要な指標を明らかにしていくことを目指したい。

〔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. J Am Coll Cardiol, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. Circulation, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 3) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. Circulation, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 4) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads : Japanese registry of Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 5) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, Saito D, Imuro Y, Matsumoto N, Iwasaka T : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 38 : 771 ~ 774

- 6) Takenaka S, Kusano KF, Hisamatsu K, Nagase S, Nakamura K, Morita H, Matsubara H, Emori T, Ohe T : Relatively benign clinical course in asymptomatic patients with Brugada-type electrocardiogram without family history of sudden death. J Cardiovasc Electrophysiol, 2001 ; 12 : 2~6
- 7) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, Seto S, Hayano M, Yano K : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram : a population-based study of four decades. J Am Coll Cardiol, 2001 ; 38 : 765~770
- 8) Atarashi H, Ogawa S, for the Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. Circ J, 2003 ; 67 : 8~10

Brugada 型心電図波形の診断における問題点

中沢 潔*¹ 岸 良示*¹ 高木明彦*¹ 桜井庸晴*²
長田圭三*¹ 三宅良彦*¹

Brugada 症候群は右側胸部誘導心電図に特異な ST 上昇がみられ、心室細動による心臓突然死を起こす症候群である。現在のところ、心室細動発現性を示す心電図上のマーカーは不明で、無症候性例では治療方針に苦慮することが多い。そこで、2002 年に発表された European Society of Cardiology (ESC) の診断基準と自験例を検討し、Brugada 症候群の心電図診断の問題点を考えた。その結果、①右側胸部誘導の J 点のとり方によっては、ESC の診断基準を満たさないものが存在する、② Na⁺ チャネル遮断薬負荷による coved 型 ST 上昇の誘発は、ESC の診断基準を満たさない波形でも認められる、③一肋間上の記録では、通常の標準 12 誘導心電図より診断効率が高くなる、ことがわかった。Na⁺ チャネル遮断薬負荷は Brugada 症候群のスクリーニング法として位置付けられるべきであり、また、Brugada 症候群診断の際の心電図記録部位として、一肋間上も加えるべきと考えられた。

I. はじめに

Brugada 症候群の疾患としての最初の報告は、1992 年の Brugada ら¹⁾によるもので、固定した特異な ST 上昇が右側胸部誘導心電図にみられ、心室細動 (Vf) による心臓突然死を起こす症候群として報告

Keywords

- Brugada 症候群
- 診断基準
- 心電図

*1 聖マリアンナ医科大学循環器内科

(〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1)

*2 聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部

された。著者らが経験していた原因不明の Vf 例にも、この波形例が含まれていることに気が付いたが、著者らの例では ST 部分に経時的な変化がみられた²⁾。現在では、ST 部分に変化する例のほうがむしろ多く、それらも含めて Brugada 症候群とされている。変化の原因は RR 間隔変化に伴う I_o チャネルの関与の程度や、自律神経緊張の影響が考えられている。この ST 上昇と Vf 発生の関連については、Antzelevitch³⁾の仮説が最も信頼されている。すなわち、ST 上昇は右室の心外膜側と心内膜側の心筋における I_o チャネル分布の差を背景とし、活動電位第 1 相早期の外向き電流と内向き電流のバランスに

よって、心外膜側と心内膜側の電位勾配が生じることによる。さらに、外向き電流優位のバランスが増強すると、心外膜側心筋では活動電位のdomeが消失する。このdomeの消失により活動電位持続時間は極端に短縮し、そこにphase 2リエントリー性期外収縮が起こり、Vf発生の引き金になるとされている。

家族性発生の傾向が強く、一部の家系にSCN5A遺伝子(Na⁺チャンネル関連遺伝子)異常が証明されている^{4), 5)}。不顕性のST上昇例では、Na⁺チャンネル遮断薬投与によりST上昇が顕性化するので、遺伝的Na⁺チャンネル異常は本症候群の原因となりうる。しかし、家族歴の検索が十分ではないのかもしれないが、孤発性と思われる例も少なくないので、遺伝以外の原因も考えられる。

本症候群の診断は心電図の特徴的な波形により成される。無症候性例(心臓性失神やVf発作のない例)も多数存在するため、Vf発現性のリスクに関する検索もされている。長期的な予後についての検討は、Brugadaら⁶⁾の報告が最も多数例を扱っている。無症候性例、失神の既往例、突然死蘇生例に分類し、平均36ヵ月の観察期間でそれぞれの8%、19%、62%に突然死かVf発作が起きているとしている。しかし、無症候性例の対象のなかに、突然死の家族歴を有する例を多く含んでいるので、孤発性と思われる無症候性例の予後調査はさらに検討を要する課題である。日本では無症候性例が多数認められており、予後良好とするものが多い。厚生労働省循環器病研究の鎌倉班(無症候性例の調査)の研究が進行しているので、日本の無症候性例の詳細や治療方針が明らかになるかもしれない。

現在、Vf発現性を示す心電図上のマーカーは不明であり、植込み型除細動器以外に有効な治療法はないので、無症候性で偶然発見されるような例の治療方針に悩むことが多い。後述するEuropean Society of Cardiology (ESC)の診断基準⁷⁾は本症候群治療のガイドラインとして有用である。今回著者に与えられたテーマは、その心電図診断基準を踏まえて、Brugada症候群の心電図診断基準の問題点を検討す

ることである。

II. ESCの診断基準

ESCの診断基準⁷⁾を概説する。標準12誘導心電図波形(V₁~V₃)でcoved型ST上昇(C型)とsaddle back型ST上昇(SB型)を3種類に分類している。C型でST上昇のpeakが0.2mV以上あり、徐々に回復し陰性T波につながるものをType 1, SB型でJ点電位が0.2mV以上あり、徐々に回復するがST部分は0.1mV以上の上昇が持続し、陽性か2相性T波につながるものをType 2, そして、Type 3はSB型かC型を呈し、J点電位が0.2mV以上あるが、ST上昇は0.1mV未満で陽性T波につながるものとしている。QT間隔については原則的に正常であるが、延長(QTc \geq 440msec)していることもあるとしている。

実際の診断は「Brugada syndrome (Brugada 症候群)」あるいは「Idiopathic Brugada electrocardiographic pattern (特発性Brugada型波形)」に分類される。「Brugada 症候群」とは、Type 1に加えて以下の項目を1つ以上満たすもの、すなわち、①Vfが確認されている、②自然停止した多形性心室頻拍が確認されている、③家系に45歳以下で心臓突然死した人がいる、④家系にC型心電図の人がいる、⑤電気生理検査でVfが誘発される、⑥失神の既往がある、⑦睡眠中に瀕死の呼吸苦の経験がある、の7項目である。Type 2, Type 3の場合は、Na⁺チャンネル遮断薬投与によってV₁~V₃のいずれかのST部分が0.2mVより上昇してType 1に移行、かつ前記①~⑦の1つ以上を満たすものを「Brugada 症候群」と診断する。0.2mV未満の変化や、Type 3からType 2への変化は不明ということである。そして、Type 1の心電図波形のみで臨床情報のないものが「特発性Brugada型波形」例である。

III. J点電位(QRS群とST部分の移行部)の計測

Brugada型として典型的なC型を呈する例では、それが必ずJ点を捉えているかどうか不明ではあるが、ST上昇のpeak値の計測は行いやすい。しかし、

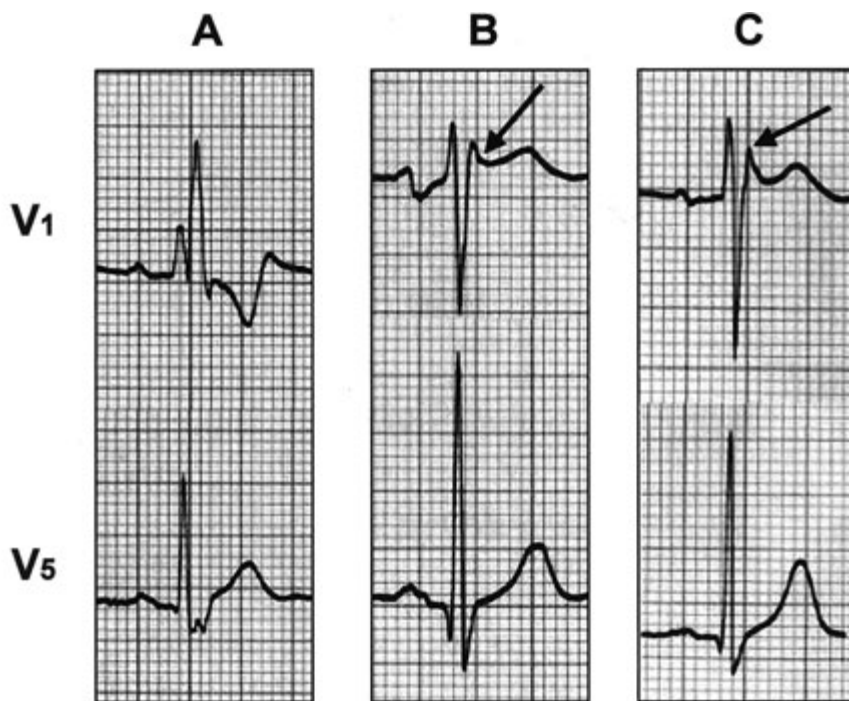


図1 V₁誘導とV₅誘導におけるJ点の位置

A：完全右脚ブロック例．B：saddle back型ST上昇例．C：saddle back型ST上昇例．矢印はV₅でのJ点の時相を目安にしたV₁のJ点．

SB型ではどうであろうか．注意深くみると移行部がわかるという意見もある．また，同時記録した左側胸部誘導のJ点の位置を目安に決めるとする考え方もある．著者らは左側胸部誘導のJ点を目安にしているが，late Rの頂点からST部分への移行がスムーズなSB型では，症例によってlate Rの頂点と左側胸部誘導のJ点の時相が微妙にずれていることがある．そこで，Na⁺チャンネル遮断薬でC型となりうるSB型を対象に，V₄～V₆のJ点をJ点と定義し，V₁～V₃のlate Rの頂点との時相の関係を検討してみた．通常のST上昇のない完全右脚ブロックを対照として用いた．その結果，対照では①V₁～V₃のJ点は明確で，V₄～V₆のJ点の時相と一致していた(図1A)．SB型では，②J点がlate Rの頂点より遅れている(図1B)群と，③late Rの頂点がJ点に一致(図1C)，あるいは遅れる群に分けることができた．②群と③群の差は，J waveの大きさの違いを反映しているものと考えられる．今回問題にしたいのは，

診断基準のJ点電位の計測である．②群はlate Rの頂点の電位を計測すれば，ESCのType 2，Type 3様にみえる波形である．しかし，V₄～V₆のJ点を目安にすると，計測上のJ点電位は0.2mV未滿となり，ESCのType 1～Type 3には分類できない例が少ない．V₁～V₃におけるJ点電位の計測には注意を要する．しかし，どこがV₁～V₃の真のJ点かという問題は残る．実例にあげた図1Cでは，肉眼的にはlate Rの頂点の直前にも直後にも，移行部らしき点があるようにみえる．

右側胸部誘導のJ点の位置は，late Rの頂点である可能性もあるし，基線に復するようみえる移行部である可能性もある．あるいはその途中である可能性もあるので，計測には注意を要する．

IV. ESCのType 2, Type 3を定義することの意義

ESCのType 2, Type 3を定義することの意義を検討した．

表1 最終的にBrugada症候群と診断された心室細動蘇生例の心電図波形

最終診断	coved型 ST 上昇	自然経過	9人
		Na ⁺ チャンネル遮断薬負荷	3人
診断前の波形	coved型 ST 上昇		4人
	saddle back型 ST 上昇 (Type 2*)		3人
	saddle back型 ST 上昇 (Type 3*)		0人
	ST 上昇のない右脚ブロック		1人
	saddle back型 ST 上昇 (J点<0.2mV)		3人
	正常		1人

* European Society of Cardiologyの診断基準⁷⁾による分類

自験の蘇生例12人のBrugada症候群の診断は、経過中の心電図によるものが9人、Na⁺チャンネル遮断薬負荷によるものが3人であったが、最初の心電図でESC分類に適合するのは7人 (Type 1が4人、Type 2が3人)であった。残りは、右脚ブロック型でJ点 (<0.2mV) が明瞭な down slope型が1人、J点<0.2mVのSB型が3人、正常波形が1人であった (表1)。

心臓性失神あるいはBrugada症候群が疑われる例におけるNa⁺チャンネル遮断薬負荷の結果を2003年に報告した⁸⁾。C型の誘発率は、正常心電図(34人)と

ST上昇のない右脚ブロック(4人)の計38人から10人(26.3%)、SB型19人から11人(57.9%)であった。

Vf蘇生後の心電図でESCのType 1~Type 3に含まれていなくても、本症候群が否定できないものは少なくない。また、Na⁺チャンネル遮断薬負荷によるC型の誘発は、ESCのType 2以外の波形でも少なくない。したがって、Na⁺チャンネル遮断薬負荷は「負荷前の波形にかかわらないBrugada症候群のスクリーニング法」と位置付けるべきである。

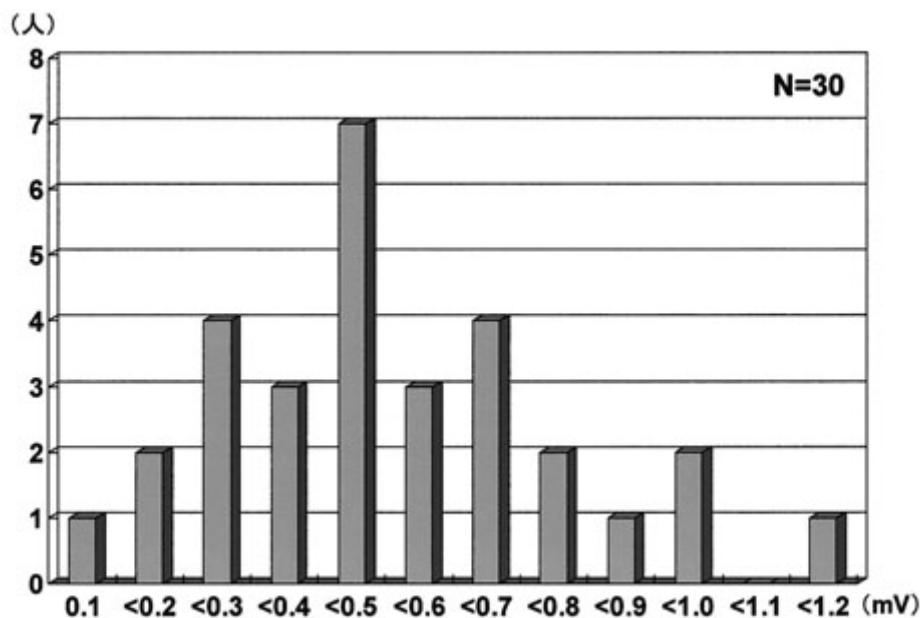


図2 ピルジカイニド負荷により誘発されたcoved型ST上昇の最大電位

表2 ピルジカイニド負荷による coved型 ST 上昇誘発例と非誘発例の負荷前の心電図波形

		V ₁	V ₂	V ₃	V ₁ '	V ₂ '	V ₃ '
誘発例	coved 型 ST 上昇	0 人	0 人	0 人	2 人	5 人	0 人
	saddle back 型 ST 上昇	9 人	14 人	0 人	0 人	9 人	12 人
	正常	21 人	16 人	30 人	28 人	16 人	18 人
非誘発例	coved 型 ST 上昇	0 人	0 人	0 人	0 人	0 人	0 人
	saddle back 型 ST 上昇	5 人	9 人	4 人	8 人	14 人	8 人
	正常	22 人	18 人	23 人	19 人	13 人	19 人

V₁, V₂, V₃: 標準 12 誘導心電図の V₁, V₂, V₃ 誘導
 V₁' , V₂' , V₃' : 一肋間上の V₁, V₂, V₃ 誘導

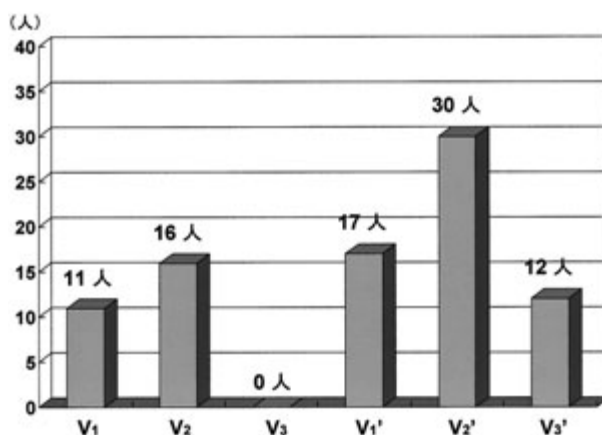


図3 ピルジカイニド負荷後に coved 型 ST 上昇が確認された人数(誘導ごとの比較)

V₁, V₂, V₃は標準 12 誘導心電図の V₁, V₂, V₃ 誘導. V₁' , V₂' , V₃' は一肋間上の V₁, V₂, V₃ 誘導

表3 ピルジカイニド負荷による coved 型 ST 上昇誘発例における誘導ごとの診断確率

誘導	V ₁	V ₂	V ₃	V ₁ '	V ₂ '	V ₃ '
coved 型 ST 上昇の頻度	37 %	53 %	0 %	57 %	100 %	40 %

V₁, V₂, V₃: 標準 12 誘導心電図の V₁, V₂, V₃ 誘導
 V₁' , V₂' , V₃' : 一肋間上の V₁, V₂, V₃ 誘導

V. 記録部位

Brugada 症候群の ST 上昇は、通常的心電図記録部位よりも上の肋間で記録したほうが顕著である⁹⁾。著者らは Brugada 症候群の疑いのある患者に Na⁺チャンネル遮断薬(ピルジカイニド)負荷を行う際、

2002 年以降は必ず V₁, V₂, V₃ 誘導の一肋間上 (V₁' , V₂' , V₃') も同時に記録している。2004 年 2 月現在、原因不明の心臓性失神が疑われる例、SB 型を示す例、および Brugada 症候群の家族歴を有する例で、C 型の確認されていない 57 人のピルジカイニド負荷での V₁' , V₂' , V₃' 誘導を記録した。ピルジカイニ

ドは1mg/kgを10分間かけて静注し、心電図の記録は投与前、直後、5分後、10分後、以後最大ST上昇が確認できるまで10分ごと、回復期は30分ごとに行った。C型(>0.1mV)は30人(52.6%)で誘発され、その最大上昇時のST電位の分布は0.1mV以上～1.2mV未満であった。ST上昇が0.2mV未満だったものは3人、最も多かったのは0.4mV以上～0.5mV未満の7人であった(図2)。ピルジカイニド負荷前の心電図波形を表2に示した。一肋間上の心電図ですでにC型を呈していたものが5人(8.8%)いた。これらはピルジカイニド負荷でさらに明確な波形となった。非誘発例の27人では、一肋間上も含めてC型を呈するものはなかった。誘発例30人において、C型が確認された人数を誘導ごとにみると、V₂'では30人全員がC型を呈していた(図3)。頻度をみると、V₂'が100%であるのに対し、他の誘導では60%以下であった(表3)。

一肋間上の記録を用いると、通常の標準12誘導心電図より診断効率が高くなる。特にV₂'は欠かせない誘導と考えられ、Brugada症候群診断の際の記録部位として、一肋間上を加えるべきである。

VI. ま と め

- 1) 右側胸部誘導のJ点の位置は、late Rの頂点である可能性もあるし、基線に復するようにみえる移行部である可能性もある。あるいはその途中である可能性もあるので、計測には注意を要する。
- 2) Na⁺チャンネル遮断薬負荷は「負荷前の波形に関わらないBrugada症候群のスクリーニング法」と位置付けるべきである。
- 3) 一肋間上の記録を用いると、通常の標準12誘導心電図より診断効率が高くなるので、Brugada症候群診断の際の記録部位として、一肋間上を加えるべきである。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) 中沢 潔, 松本直樹, 武信秀史, 赤城 格, 三宅良彦, 村山正博 : 最近経験した特発性心室細動の特徴. 右脚ブロック+ST上昇を中心に. *心臓*, 1994 ; 26 : 26 ~ 31
- 3) Antzelevitch C : The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 513 ~ 516
- 4) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296
- 5) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, Giordano U, Giovannini T, Menozzi C, Bloise R, Crotti L, Terreni L, Schwartz PJ : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 2000 ; 102 : 2509 ~ 2515
- 6) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 7) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA : Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2514 ~ 2519
- 8) 岸 良示, 中沢 潔, 桜井庸晴, 小川竜一 : Brugada症候群におけるピルジカイニド誘発ST上昇の程度と臨床像の関係. *心電図*, 2003 ; 23(Suppl. 4) : S-18 ~ S-21
- 9) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000, 11 : 396 ~ 404

検診および健常人における前胸部誘導の肋間の高さと Na チャネル遮断薬による QRS-ST 変化の検討

清水昭彦*¹ 上山 剛*² 江里正弘*² 亀谷良介*²
金本将司*² 沢 映良*² 松崎益徳*²

Brugada 心電図と健常人の右側胸部誘導 ST 部分に関する違いを明らかにすることを目的に以下の 2 点を検討した。【研究 I】検診連続 826 例を対象に通常心電図と V₁ ~ V₃ の右側胸部誘導の 1 および 2 肋間高位を記録した。〈結果〉late r の出現頻度は肋間が高位になるほど増加した。STJ (ST 接合部) 上昇は男性が女性より高頻度で、肋間が高位になるほど低くなった。ST タイプは、Brugada 型は 1 肋間高位 V₂ で最も高頻度 (1.3%) に記録された。【研究 II】：器質的異常のない 126 例に塩酸ピルジカイニド (PIL : 1mg/kg/10 分間) 負荷試験を行った。〈結果〉PIL 投与により、右側胸部誘導の STJ は有意に上昇した。STJ の最大変化値は 50 ~ 100 μV 幅と 250 ~ 400 μV 幅にピークを認める 2 峰性分布を示した。Coved 型 ST 上昇を 47 例 (37%) に認めた。【結論】健常人の右側胸部誘導では、肋間を高位にすると late r の出現頻度が増し、ST 上昇頻度は減少した。PIL 負荷試験による ST 上昇の程度は 2 峰性の分布パターンを示した。Brugada 心電図の診断には、右側胸部誘導の高位肋間の記録と Na チャネル遮断薬負荷試験が必要と考えられた。

I. はじめに

Brugada 症候群¹⁾は、右側胸部誘導にて右脚ブロック様パターンと coved あるいは saddle back 型

Keywords

- 検診
- Brugada 症候群
- ピルジカイニド負荷
- STJ
- 心電図自動診断

*1 山口大学医学部保健学科

(〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1)

*2 山口大学医学部器官制御医科学

ST 上昇を示し、心室細動や突然死を招来しうる疾患である。この症候群では高位肋間誘導のほうがより特徴的な ST 波形を認めること²⁾や Na チャネル遮断薬により特異的な ST 上昇を示すことも判明した³⁾。一方、無症候性 Brugada 症候群とよばれる症例も多く存在することも明らかになり、健常人と無症候性 Brugada 症候群の鑑別診断が問題となっている。そこで今回我々は、心電図自動検査装置による心電図計測を健常人あるいは無症候例に行い、高位肋間記録の有用性と純粋 Na チャネル遮断薬のピルジカイニド負荷試験による ST 変化を検討した。

II. 方 法

1. 健常人の前胸部誘導の肋間差における QRS-ST 部分の検討 (研究 I)

人間ドック入院患者連続826例(男性593例, 女性233例: 年齢 55 ± 8 歳)を対象に, 日本光電社製 (ECG9322) を用いて標準12誘導心電図と $V_1 \sim V_3$ の前胸部誘導の肋間を1および2肋間高位にして記録した.

2. Na チャネル遮断薬負荷試験 (研究 II)

Na チャネル遮断薬負荷試験を行った126例 (54 ± 15 歳, 男/女 = 5/1) を対象に塩酸ピルジカイニド (1mg/kg) を10分間かけて静注した. 対象の内訳は, VT/VF 以外の不整脈が確認された: 27例, 失神・動悸などの症状はあるが不整脈未確認: 37例, 無症状の Brugada 様心電図の精査目的あるいはその家族: 57例 (うち Brugada 型心電図は16例, type 1 8例, type 2 8例), VT/VF が確認された心肺蘇生: 5例である. 器質的心疾患例は除外した. 投与の中断・中止基準は①気分不良②新たな不整脈の出現③5mm以上の著明なST上昇とした.

3. 研究 I および II の症例に自動解析プログラム

(ECAPS12C) を用いて心電波形診断を行い, ST 部分を ST 接合部 (STJ), STJ より 60msec 後方の STM, STJ より 120msec 後方の STE を求めた. 不完全右脚ブロック (iRBBB) や右室伝導遅延 (rSr') パターンの出現頻度も調べた.

4. 分類

ST タイプは, STJ, STM, STE の値により以下のように分類した. 正常型 (N タイプ: ① $STJ < 200 \mu V$ あるいは② $STJ \geq 200 \mu V$, かつ $STM < 200 \mu V$, かつ $STE < 200 \mu V$), 早期再分極型 (E タイプ: $200 \mu V \leq STJ < STM \leq STE$), Brugada 型 (B タイプ: $STJ \geq STM \leq STE$ かつ $STJ \cdot STE \geq 200 \mu V$, あるいは $STJ \geq STM > STE$, $STM \geq 200 \mu V$). なお, Brugada 症候群の心電図の定義は Wilde ら⁴⁾ の報告に従い, $STJ \geq 200 \mu V$ 以上を示した各症例において $V_1 \sim V_3$ 誘導が N あるいは E タイプであれば E

タイプ, E タイプと B タイプがあれば B タイプとし, さらに B タイプにおいては type 1, 2, 3 を検討し, $V_1 \sim V_3$ 誘導のなかでいずれかの誘導で type 1 を認めれば type 1, type 2 あるいは type 3 を認めれば type 2, type 3 のみ認めれば type 3 として $STJ \geq 200 \mu V$ の出現頻度と ST タイプを検討した.

負荷前後の ST タイプの比較: 標準誘導と高位肋間の右側胸部誘導を含めた ST タイプの変化を検討した.

Max Δ STJ の分布: 症例ごとに標準誘導と高肋間誘導を含めて最大の STJ 差を Max Δ STJ として求めた.

III. 結 果

1. 研究 I

1) iRBBB・rSr' の出現頻度

標準誘導で 2.8%, 1肋間高位で 13.7%, 2肋間高位で 26.3% と高位肋間になるほど出現頻度が増加した. 標準 $V_1 \sim V_3$ 誘導での STJ の高さは, それぞれに記録部位にて男性が女性より有意 ($p < 0.0001$) に高値を示した (V_2 誘導での平均: 男性 $0.11 \mu V$, 女性 $0.07 \mu V$). 高位肋間においても同様な結果であった.

2) 右側胸部誘導における ST タイプの分布

標準誘導 V_1 では E, B タイプはそれぞれ 0.5, 0% であった. V_2 では同様に 5.2, 0.3%, V_3 では 2.6, 0% と標準誘導では E, B タイプともに V_2 誘導で最も多く認めた. 1肋間高位では, 同様に V_1 で 0.1, 0.2%, V_2 で 2.1, 1.3%, V_3 2.5, 0.1% であり, 1肋間高位では E タイプは V_3 誘導, B タイプは V_2 誘導にて最も高頻度に認めた. 2肋間高位では, 同様に V_1 0, 0%, V_2 0.1, 1.1%, V_3 1.5, 0.4% で, E タイプは V_3 誘導, B タイプは V_2 誘導で最も高頻度に認められた.

3) $STJ \geq 200 \mu V$ の出現頻度と ST タイプ (図 1)

826 症例中 E タイプは, 標準誘導で 5.2%, 1肋間高位で 2.5%, 2肋間高位で 1.5% で高位肋間になるほど頻度が低下した. 一方, B タイプの出現は, 標準誘導で 0.4%, 1肋間高位で 1.3%, 2肋間高位で

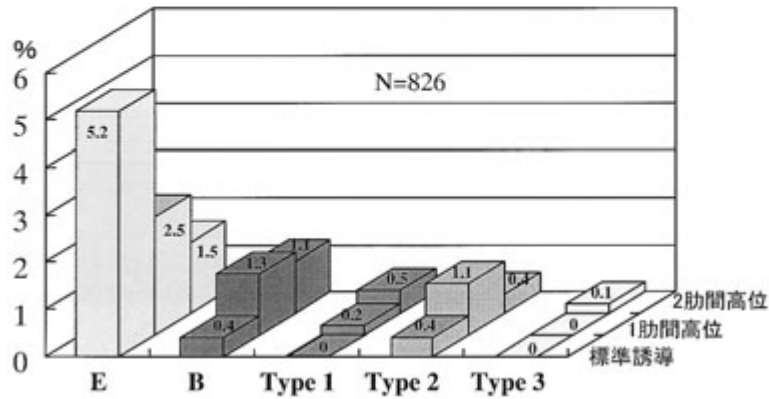


図1 STJ 200 μ V以上の出現頻度とSTタイプ

E：早期再分極，B：Brugada心電図

各誘導においてSTJの値とピルジカイニド負荷前後でのSTJ値の差を前後の心電図の中央に記載した。

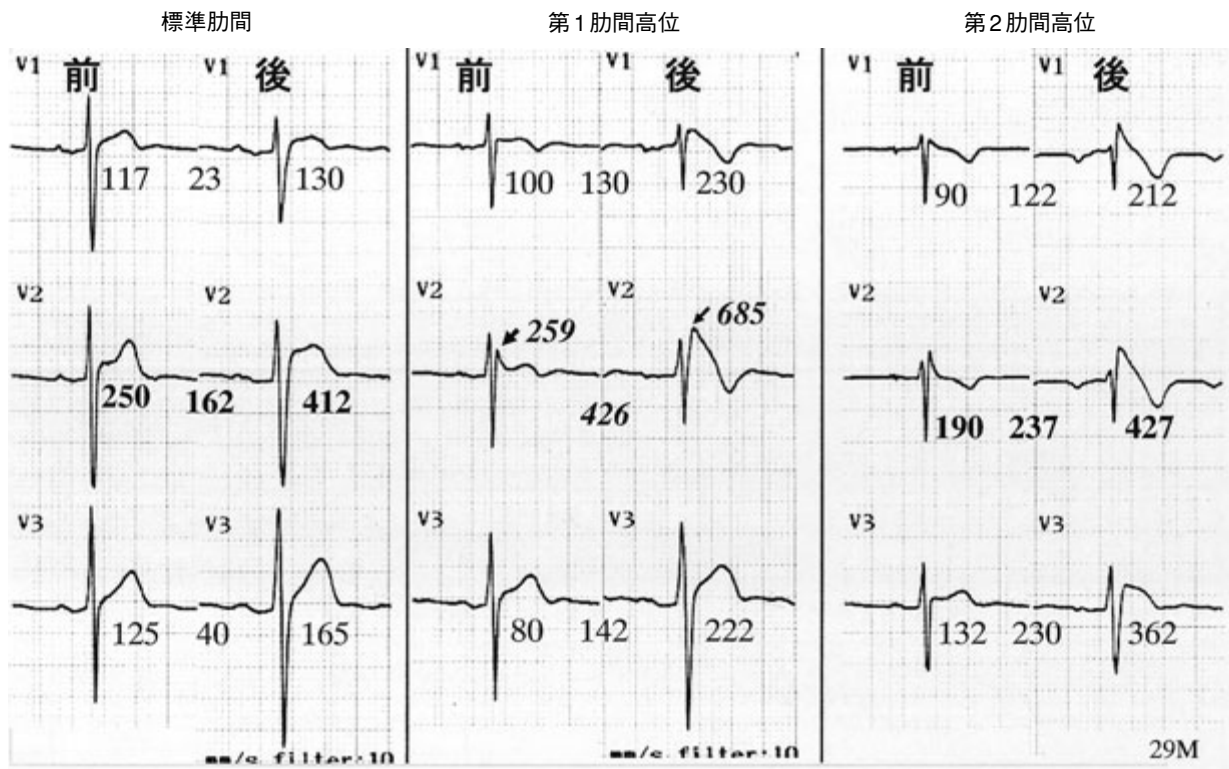


図2 ピルジカイニド負荷試験の実例 (29歳，男性)

1.1%で1あるいは2肋間高位の誘導では，標準誘導の2.5～3倍の出現頻度であった。Type 1, 2, 3のなかでは肋間の高さに関係なくtype 2の頻度が最も高かった。標準誘導，1あるいは2肋間高位誘導別にみると，type 1は2肋間高位が，type 2は1

肋間高位，type 3は2肋間高位で最も高頻度に認められた。

2. 研究II

1) Naチャンネル遮断薬投与中断

126例中500 μ V以上の14例，めまい1例，2連発

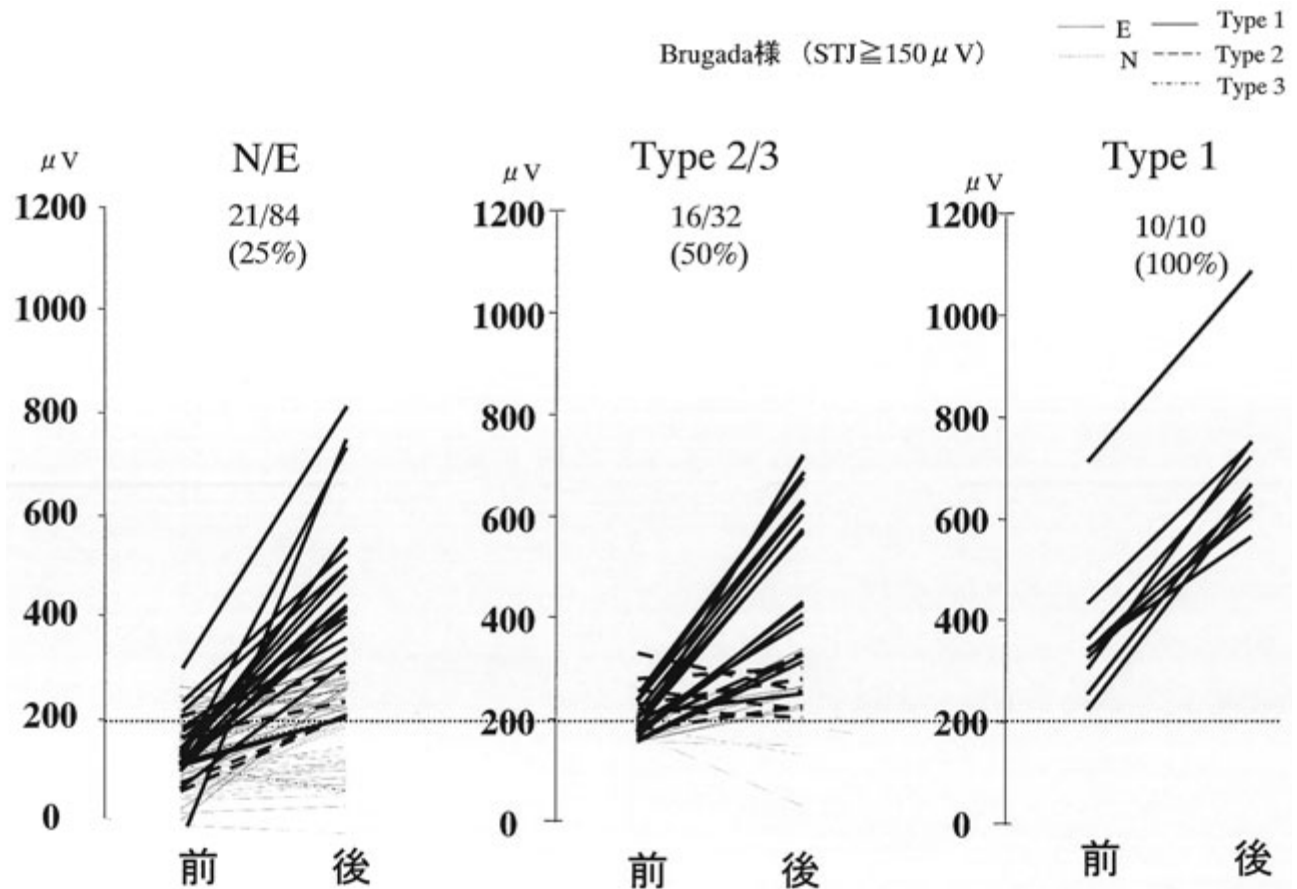


図3 ピルジカイニド負荷試験

STタイプ別の負荷後変化の比較

心室期外収縮の増加1例の計16例(13%)においてピルジカイニド投与を中断した。平均投与量は、 $0.97 \pm 0.08 \text{mg/kg}$ であった。

2) 右側胸部誘導の心電図変化

図2にピルジカイニド負荷試験の実例を示す。本例においては、標準誘導では V_2 誘導においてピルジカイニド負荷後STは上昇を1.6mm認めるが、ST上昇の型はsaddle back型、coved型のいずれにも属さずBrugada型心電図とは診断されない。しかし、1肋間上の誘導では V_1 、 V_2 ともにcoved型ST上昇を示し、容易にBrugada型心電図と診断される。

負荷前後のSTのタイプの比較(図3)：負荷前にN・Eタイプの症例(図3左)84例中21例(25%)が負荷後にtype 1のBrugada型心電図を呈した。うち16例の負荷前のSTJは $200 \mu V$ 以下であり、 $100 \mu V$ 以

下の症例も2例認めた。負荷前がtype 2/3の32症例(図3中央)中16例(50%)で負荷後にtype 1のBrugada型心電図を呈した。この群においても、うち8例の負荷前STJは $200 \mu V$ 以下であった。負荷前にすでにtype 1と診断された10例(図3右)では全例(100%)負荷後もtype 1心電図であった。

Max Δ STJの分布：ピルジカイニド負荷により、すべての右側胸部誘導のSTJは有意に上昇した。STJの最大変化値の $50 \mu V$ 幅のヒストグラムでは、 $50 \sim 100 \mu V$ 幅と $250 \sim 400 \mu V$ 幅の2つにピークを認め、2峰性の分布を示した(図4)。負荷後にSTJが $200 \mu V$ 以上を示しtype 1のBrugada型心電図を呈したのは47例(37%)であった。負荷試験を行った対照群別で比較すると、VT/VF以外の不整脈が確認された群では7%、失神・動悸などの症状はあ

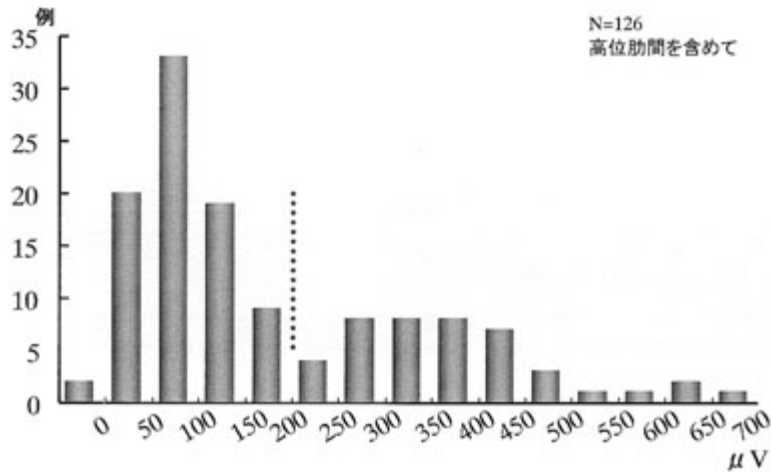


図4 Max ΔSTJの分布

るが、不整脈未確認の例では19%，無症状のBrugada様心電図の精査目的あるいはその家族の28%，VT/VF確認例では40%にピルジカイニド陽性を示した。

IV. 考 察

健常人に対する今回の検討からは、右脚ブロックやrSr'パターンは高肋間になるほど出現頻度が増加したが、早期再分極型のSTJは高位肋間になるほど出現頻度は逆に低下することがわかった。これは、正常では高位肋間になるにつれて記録部位である胸壁から心臓までの距離が遠くなり、近接効果が減弱するためと考えられた。一方、Brugada型の心電図は1肋間高位のV₂誘導では、標準誘導の3倍以上に認めた。さらに、2肋間高位にても2.5倍強認め、Brugada型心電図の検出を高めるためにはピルジカイニド負荷の有無にかかわらず高位肋間の右側胸部誘導の記録がぜひとも欠かせないことが判明した。また、このことは同時にBrugada症候群では右室流出路付近における電氣的異常の存在が唆され、これがNaチャンネル遮断薬により一層著明になることが考えられた。

Brugada症候群の診断にNaチャンネル遮断薬負荷試験は有用であるが、ときには負荷試験によって致死性不整脈が誘発されることも報告されている⁵⁾。

本研究では5mm以上のST上昇が確認された例ではその時点で投与を中止したことから、期外収縮の増加を1例に認めただけで、特に致死性不整脈の誘発は認めなかった。

失神や突然死の家族歴がある例に対するNaチャンネル遮断薬負荷試験はBrugada症候群の診断上有用である。しかし、失神・家族歴のない例でのNaチャンネル遮断薬負荷試験陽性例の治療に関する明確な結論はない。今のところ、薬剤投与時のみSTが上昇する無症候性Brugada症候群は有症候性に比し予後が良好との報告が多い⁶⁾。

負荷前の心電図によるピルジカイニド負荷後の予測：本研究より負荷前より明らかにtype 1心電図を示した症例の陽性率は100%であった。一方、負荷前の心電図ではtype 2/3と診断された半数が負荷後にtype 1の心電図を示すが、逆に負荷によるSTJの上昇を認めない症例やSTは上昇するもののSTタイプとしてはEタイプを示した症例があることも判明した。さらに、負荷前では正常あるいはEタイプを示した症例の25%もの症例で負荷後にtype 1の心電図所見を呈し、Brugada症候群の背後には、本症候群と共通したNaチャンネル遮断薬に対する反応を示すグループが想像以上に分布していると思われる。また、健常人のピルジカイニド負荷によるST上昇の変化は、正常と異常反応に分かれ、著明なST上

昇は正常範囲の延長というようなものではなく、Naチャンネルの明らかな異常があることを示すものと考えられた。

V. 結 語

健常人の右側胸部誘導では、肋間を高位にするとlate rの出現頻度が増し、ST上昇頻度は減少した。Brugada型心電図の検出には、ピルジカイニド負荷にかかわりなく1あるいは2肋間(少なくとも1肋間)高位の右側誘導を記録する必要があると考えられた。また、健常人のピルジカイニド負荷によるST上昇の変化は、正常と異常反応に分かれ、著明なST上昇は正常範囲の延長ではなく、Naチャンネルの明らかな異常があることを示すものと考えられた。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S : Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 396 ~ 404
- 3) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsh GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P : Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000 ; 101 : 510 ~ 515
- 4) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 2002 ; 106 : 2514 ~ 2519
- 5) Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S : Flecainide test in Brugada syndrome : a reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003 ; 26 : 338 ~ 341
- 6) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78

Brugada 症候群の電気生理検査

櫻田春水*¹ 水澤有香*¹ 酒井 毅*¹ 辰本明子*¹
小泉章子*¹ 伊藤晋平*¹ 永島正明*¹ 山口博明*¹
呉 正次*¹ 岡崎英隆*¹ 手島 保*¹ 西崎光弘*²
平岡昌和*³

Brugada 症候群に電気生理検査 (EPS) を行い, その特徴を心停止群, 失神群, 無症候群に分類し比較検討した. HV 延長が心停止群で多く認められた. VF 誘発率は, 心停止群 8/9 (89%), 失神群 5/7 (71%), 無症候群 12/21 (57%) であり心停止群で高率であった. 平均 60 ヶ月の経過では, 心停止群の 6 例, 失神群の 1 例で VF の発生がみられたが, 無症候群では不整脈事故は生じなかった. ネオスチグミンやプロプラノロールは VF 誘発性を増し, イソプロテレノールは VF の誘発性を阻止したが, アトロピンには誘発阻止効果はなく, VF 誘発性には β 交感神経系の関与が考えられた. 抗不整脈薬ではキニジンに VF 誘発阻止効果が認められた. VF 以外の不整脈では心房細動が最も高率に誘発されたが, アブレーションにて根治可能な不整脈 (心房粗動, 心房頻拍, 房室結節リエントリー性頻拍, 房室リエントリー性頻拍, 単形性心室頻拍など) の誘発も認められた.

I. はじめに

1992年にPedroとJosephのBrugada兄弟が, 安静時の12誘導心電図で右脚ブロック型QRSと右側胸

Keywords

- Brugada 症候群
- 電気生理検査
- プログラム刺激

*1 東京都立広尾病院循環器科

(〒150-0013 渋谷区恵比寿2-34-10)

*2 横浜南共済病院循環器センター内科

*3 東京医科歯科大学難治疾患研究所循環器病

部誘導 ($V_1 \sim V_3$) の ST 上昇を示す明らかな基礎心疾患のない心室細動 (VF) 症例 8 例を報告¹⁾して以来, 同様の特徴がみられる例が Brugada 症候群といわれるようになった. 当初は特有な心電図所見に加え VF (あるいは心停止) の既往がある例が Brugada 症候群とされていたが, 失神の既往を有する例や, さらに無症候例が少なくないことが明らかとなり, Brugada 症候群の診断や無症候例のリスク層別化などが, 論議されるようになった. 欧州心臓病会議の診断基準²⁾では, 原因の明らかでない coved 型 ST 上

Electrophysiologic study in patients with Brugada syndrome

Harumizu Sakurada, Yuka Mizusawa, Tsuyoshi Sakai, Akiko Tatsumoto, Akiko Koizumi, Shinpei Itoh, Masaaki Nagashima, Hiroaki Yamaguchi, Jung-cha Oh, Hidetaka Okazaki, Tamotsu Tejima, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

昇に加え、①VF、②自然停止する多形性心室頻拍、③45歳以下の突然死の家族歴、④coved型心電図の家族歴、⑤電気生理検査(EPS)でのVFの誘発、⑥失神発作、⑦夜間の苦悶様呼吸のいずれかが認められる場合をBrugada症候群とし、臨床的特徴を伴わずにcoved型のみがみられる例は特発性Brugada ECGパターンと呼ぶことを提唱しているが、必ずしも一般化はしていない。

EPSに関しても、様々な検討がなされてきたが、その有用性については一定した見解は得られていない^{3)~5)}。

本稿では、筆者らが経験したBrugada症候群例のEPSの結果から、Brugada症候群におけるEPSの役割について考察する。

II. 対 象

安静時12誘導心電図の右側胸部誘導でcoved型ST上昇を示した37例(男性35例、女性2例、平均年齢 46.9 ± 11.8 歳)を対象とした。うち心停止の既往あるいはVFが確認されている例が9例(心停止群：男9例、平均年齢 44.8 ± 11.1 歳)、原因不明の失神例が7例(失神群：男7例、平均年齢 45.4 ± 11.8 歳)、無症候例が21例(無症候群：男19例、女2例、平均年齢 48.5 ± 11.4 歳)である。

III. 方 法

患者およびその家族から承諾を得た後にEPSを行った。Brugada症候群の電気生理学的特徴を検討するとともに、以下に示すEPSの諸指標をVF群、失神群、無症候群の3群間で比較検討した。

1. 刺激伝導系の評価

洞結節回復時間、AH時間、HV時間を計測した。

2. 心室プログラム刺激

右室の2ヵ所(右室心尖部と右室流出路)から2種類の基本刺激周期(通常600msecと400msec)下で3発までの期外刺激法と最短刺激周期240msecまでの頻回刺激法を行った。期外刺激法では、非特異的な反応による心室性不整脈の誘発を少なくするため、

最短刺激間隔を2発期外刺激法では180msec、3発期外刺激法では200msecとした。VFが誘発される例では刺激部位による誘発性の差異を検討した。さらに、VFの誘発性に及ぼす自律神経作動薬や抗不整脈薬の影響も検討した。

3. 心房プログラム刺激

高位右房から基本刺激周期600および400msec下で2発までの期外刺激法と230msecまでの頻回刺激法を行い上室性不整脈の誘発性について検討した。

IV. 結 果

1. 刺激伝導系の評価

洞結節回復時間の3.5秒以上の延長は心停止群の1例、無症候群の1例で認められた。AH時間は3群間で差は認められなかった。HV時間は心停止群 59.4 ± 13.0 msec、失神群 45.1 ± 9.1 msec、無症候群 48.4 ± 7.0 msecと心停止群で延長していた。HV時間が60msec以上延長していた例は、心停止群で44%、失神群で14%、無症候群で5%と心停止群に多く認められた。

2. 心室プログラム刺激によるVFの誘発性

無投薬時でのVF誘発率は、心停止群で8/9(89%)、失神群で5/7(71%)、無症候群12/21(57%)であり、無症候群に比べ心停止群で有意に高かった。

3. 刺激部位による誘発性の差異

VFの誘発に右室心尖部からの刺激では不可能で右室流出路からの刺激を要した例は、心停止群で8例中2例(25%)、失神群で5例中4例(80%)、無症候群で12例中7例(58%)であり、右室心尖部に比べ流出路からの刺激によりVFは誘発されやすかった。

4. VF誘発性に及ぼす自律神経作動薬の影響

無投薬時にVFが誘発されなかった症例に対し、ネオスチグミン1.0mgあるいはプロプラノロール5~10mgを静注した後にプログラム刺激を繰り返したところ、VF群の1例、無症候群の5例で新たにVFが誘発された。

イソプロテレノール1.0~2.0 μ g/分の点滴静注は全例でVFの誘発を阻止したが、アトロピンには誘

発阻止効果は認められなかった。

5. VF誘発性に及ぼす抗不整脈薬の影響

VFが誘発された症例に対し、抗不整脈薬を投与し誘発性に及ぼす影響を検討した。ピルジカイニドは1mg/kg静注後に、ジソピラミドは1.5mg/kg静注後に、キニジンは600mg/日を2週間以上内服後にプログラム刺激を行った。ピルジカイニドでは全例で誘発阻止効果は得られなかったが、ジソピラミドでは8%の症例で、キニジンでは64%の症例で誘発阻止効果が認められた。

6. 心房および心室プログラム刺激によるVF以外の頻脈性不整脈の誘発性

心房細動が高率に誘発され、心房プログラム刺激を行った症例の検討では、心停止群で8/8(100%)、失神群で3/5(60%)、無症候群で11/19(58%)の誘発率であった。

その他、心房粗動、心房頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、持続性単形性心室頻拍がそれぞれ、2例、2例、3例、2例、5例で誘発された。

心停止群では1例で心房頻拍が、1例で房室結節リエントリー性頻拍が、2例で持続性単形性心室頻拍が誘発されたが、カテーテルアブレーションあるいは外科的治療により根治可能であった。

7. 経過観察

60.3 ± 38.2ヵ月の経過観察中、心停止群では6例(66%)でVFの再発が認められ、ICDが適切に作動した。失神群では1例でVFの発生があり、ICDが適切に作動した。VFによるICD作動が複数回以上みられた例には、キニジンの内服投与が有効であった。無症候群では全例で、不整脈事故は生じなかった。

V. 考 察

Coved型ST上昇を示すBrugada症候群37例にEPSを行い、その電気生理学的特徴を心停止群、失神群、無症候群に分類し比較検討した。その結果、HV時間の延長例、心室プログラム刺激によるVF誘発例、右室心尖部からのプログラム刺激によるVF

誘発例、心房プログラム刺激による心房細動誘発例が心停止群で有意に多く認められ、これらの所見は重症例の特徴であることが示唆された。平均60ヵ月の経過観察中に心停止群の6例でVFの再発が、失神群の1例でVFの新たな発生がみられたが、無症候群ではVFの誘発の有無にかかわらず不整脈事故は生じておらず、無症候例においてリスク層別化となりうる指標を明らかにすることはできなかった。

ネオスチグミンやプロプラノロールはVF誘発性を増し、イソプロテレノールはVFの誘発性を阻止したが、アトロピンには誘発阻止効果はなく、EPSによるVF誘発性にはβ交感神経系の関与が考えられた。

Brugada症候群における抗不整脈薬療法としては、一過性外向きK⁺チャネル抑制作用のあるキニジンが注目されている^{6), 7)}。筆者らの経験でもキニジンでVF誘発阻止効果が高く、ICD作動例に対しても再発予防にキニジン内服が有効であった。したがって、Brugada症候群における電気生理学的薬効評価も有用と考えられた。

VF以外の不整脈では心房細動が最も高率に誘発されたが、アブレーションにて根治可能な不整脈(心房粗動、心房頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、房室リエントリー性頻拍、単形性心室頻拍など)の誘発も少なからず認められた。

心停止既往例ではICDが第一選択の治療法であり、EPSは必要としないという考え方もあるが、Brugada症候群ではいまだ解明されていない問題点も残っていること、さらには本研究で明らかになったようにVF以外の不整脈が誘発される例も少ないことからEPSの有用性は高いものと考えられる。

右側胸部誘導でcoved型ST上昇を示す頻度(有病率)を検討した報告をまとめると、成人男性では約0.2%にみられており⁸⁾、いわゆる無症候性Brugada症候群例は少ない。無症候例のリスク層別化におけるEPSの有用性については一定した見解はない^{3)~5)}が、EPSによりVFが誘発された場合にはICDをひとつの選択として考慮することが治療指針の多

くに記されている⁹⁾。これは、VF誘発例では非誘発例より不整脈事故発生率が高いとしたBrugadaらの報告^{3), 4)}が、最も多数例を検討した内容であるためと考えられる。したがって、Brugada症候群、とくに無症候例の特徴や予後、リスク層別化がより明らかになるまでは、EPSの意義はあるものと考えられる。

〔文 献〕

- 1) Brugada P, Brugada J : Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : a distinct clinical and electrocardiographic syndrome : a multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RNW, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA, Study group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation*, 106 : 2514 ~ 2519, 2002
- 3) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation*, 2002 ; 105 : 73 ~ 78
- 4) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*, 2003 ; 108 : 3092 ~ 3096
- 5) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J : Natural history of Brugada syndrome : insights for risk stratification and management. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1342 ~ 1347
- 6) Belhassen B, Viskin S, Fish R, Glick A, Setbon I, Eldar M : Effects of electrophysiologic-guided therapy with class Ia antiarrhythmic drugs on the long-term outcome of patients with idiopathic ventricular fibrillation with or without the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 1301 ~ 1312
- 7) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A : Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1853 ~ 1860
- 8) Sakurada H, Okazaki H, Tejima T : What is the prevalence, incidence and prognostic value of Brugada-type electrocardiogram in the general population? *Cardiac Arrhythmias 2003*. Edit by Raviele A, Springer-Verlag, Heiderburg, 2003 ; 331 ~ 334
- 9) Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Towbin JA, Nademanee K : Brugada syndrome : 1992 ~ 2002 A historical perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2003 ; 41 : 1665 ~ 1671

Brugada症候群

Brugada症候群におけるIc群抗不整脈薬負荷についての検討

坪井直哉*¹ 吉田幸彦*¹ 伊藤昭男*¹ 田嶋一喜*¹ 平山治雄*¹ 児玉逸雄*²

*¹名古屋第二赤十字病院循環器センター

*²名古屋大学環境医学研究所

【背景】

Brugada症候群ではNa⁺チャンネル遮断薬投与により右前胸部誘導のST上昇が顕著となることが知られている。Brugadaらは潜在性のBrugada症候群においてもNa⁺チャンネル遮断薬投与により右前胸部誘導のST上昇が顕在化し、これらの患者が心室細動を起こす危険は顕在型のBrugada症候群と変わらないとした。本邦でもNa⁺チャンネル遮断薬投与による心電図変化と心室細動を生じる危険性の関連について検討されている。その結果、Na⁺チャンネル遮断薬投与による心電図変化陽性群では陰性群に比べ心臓電気生理検査による心室細動の誘発率が高いことが示された。しかし、Na⁺チャンネル遮断薬投与による心電図変化と心室細動の自然発作を生じる危険性との関連は十分明らかとなっていない。

【目的】

本研究では症候を有し、植込み型除細動器を移植した例を多く含むBrugada症候群患者群を対象として、Ic群抗不整脈薬投与による心電図変化と心室細動の自然発作との関連につき検討する。

【方法】

対象は名古屋第二赤十字病院において1996年7月から2004年1月の間にBrugada症候群と診断された32例(男32名 平均年齢47±14歳、症候性25例無症候性7例)。Brugada症候群の診断は、意識消失発作の有無、Na⁺チャンネル遮断薬負荷を含む心電図所見、心臓電気生理学的検査による心室細動の誘発の有無によった。ピルジカイニド37～75mgを経静

脈的に投与した。心電図所見の検討項目は、右前胸部でのST上昇、完全右脚ブロックの有無である。

【結果】

個々の患者において経時的な心電図記録のなかで、最もBrugada症候群を示唆する心電図を呈したときの心電図所見は、右側胸部誘導で2mm以上のST上昇を示すものが11例(coved型8例, saddle-back型3例)、Brugada型を示唆する所見であるがST上昇が2mm未満であるもの12例、心電図上はBrugada症候群と診断できないもの9例、また完全右脚ブロック波形を呈するものが4例であった。ピルジカイニド負荷後は右側胸部誘導で2mm以上のST上昇を示すものが25例(coved型20例, saddle-back型5例)、Brugada型を示唆する所見であるがST上昇が2mm未満であるもの6例、心電図上はBrugada症候群と診断できないもの1例、完全右脚ブロック波形を呈するものが10例であった。21例に植込み型除細動器が移植され、平均36±26ヵ月のフォローアップで、6例(28.6%)に心室細動に対する正常作動がみられた。2mm以上のcoved型ST上昇所見の心室細動発作に対する陽性的中率、感度、特異度はそれぞれ50%、67%、85%であった。ピルジカイニド負荷後の2mm以上のcoved型ST上昇所見の心室細動発作に対する陽性的中率、感度、特異度はそれぞれ20%、67%、38%であった。心室細動に対する正常作動がみられた6例中4例は完全右脚ブロックを示し、2例はピルジカイニド負荷後に完全右脚ブロック波形を呈した。

【結語】

Brugada 症候群の心室細動の自然発作の予測において、coved型ST上昇を判定基準とした場合Ic群抗不整脈薬負荷は有用とはいえなかった。完全右脚

ブロック波形の存在は心室細動の自然発作の予測に有用であることが示唆され、Ic群抗不整脈薬負荷はその診断感度を増した。

Keywords ●Brugada 症候群 ●ピルジカイニド ●植込み型除細動器