

Brugada 症候群の臨床電気生理学的特徴

大江 透*

Brugada 症候群の主な電氣的異常は右室流出路に限局していると考えられているが、洞結節や心房の電氣的異常も報告されている。ここでは、著者の施設で施行してきた Brugada 症候群における臨床電気生理学的検査の結果を中心に紹介する。修正洞結節回復時間は正常範囲であったが、洞房伝導時間は半数以上の患者で軽度に延長していた。心房細動を有する患者が多く、心房受攻性 (fragmented atrial activity zone) の拡大、心房間伝導時間の延長が亢進していた。心腔内電位の検討では右室流出路の心外膜側に限局して異常電位が記録された。この異常電位は加算平均心電図の後電位に対応していた。また、興奮回復間隔 (activation recovery interval) の検討では、右室心外膜側のほうが心内膜側に比べて延長していた。この所見は体表面心電図の右室流出路誘導の T 波陰転と関連していた。

I. はじめに

安静時心電図が右脚ブロック (不完全右脚ブロックを含む) と右側胸部誘導 (V₁, V₂) で ST 上昇を呈する患者で多形性心室頻拍が発生した症例は以前より報告されていたが、通常は特発性心室細動として分類されていた。1989年に Lemery ら¹⁾が上記の安静

時心電図の特徴を有する多形性心室頻拍患者6例をまとめて報告し、相原ら²⁾も3例まとめて特発性心室細動の特殊な例として報告した。その後、Brugadaらが詳細な電気生理学的検査を行い、致死的不整脈を呈する新しい疾患であることを強調した³⁾。現時点では、①特徴的な安静時心電図を呈する、②明らかな器質的心疾患を認めない、③QT延長を伴わない多形性心室頻拍を起こすの3点から診断している (図1)⁴⁾。

Brugada 症候群は、①加算平均心電図で後電位が陽性、②電気刺激で多形性心室頻拍・心室細動が誘発されることより心筋になんらかの電氣的異常があると考えられている。しかし、この異常が心室筋再

Keywords

- Brugada 症候群
- 心房 vulnerability
- 異常電位
- 陰性 T 波

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

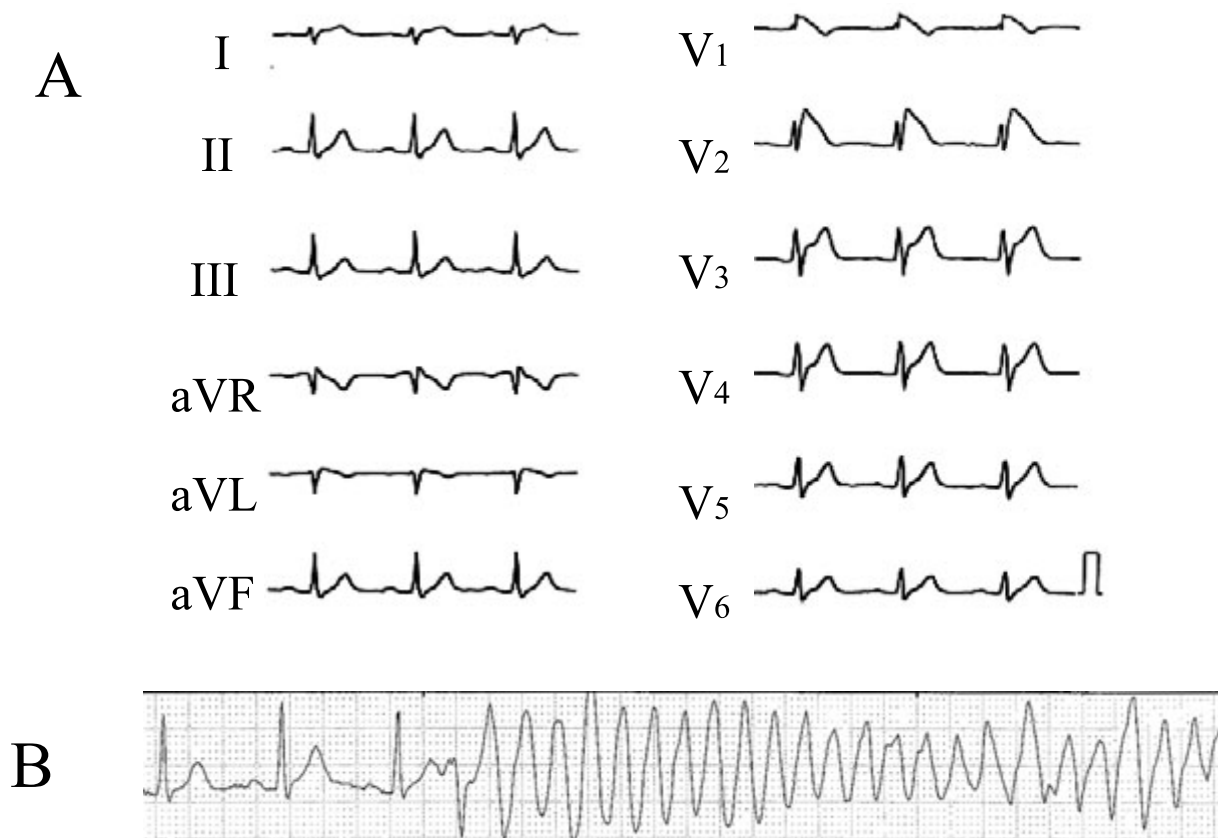


図1 Brugada症候群の心電図

A：体表面12誘導心電図

右側胸部誘導(V₁-V₃)で非定型的右脚ブロックパターン(J波)と著明なST上昇を認める。V₁でT波の陰転を認めcoved型と診断される。

B：夜間に生じた多形性心室頻拍

分極の異常によるものか、心筋の伝導異常によるものかはまだ結論が出ていない。また、この電氣的な異常が右室流出路に局限しているものなのか、心臓全体の異常なのかも不明である。今回は、Brugada症候群の心臓全体の電氣的異常を検討する目的で、洞結節機能、房室伝導、心房受攻性および心室異常電位の部位を検討した。また、右胸部誘導の陰性T波の機序について心内膜側・心外膜側の心内電位を記録して検討した。

II. 洞機能および房室伝導⁵⁾

Brugada症候群患者60人(平均年齢：47 ± 10歳，男性/女性：59/1人，有症候性/無症候性：13/47人)

を対象に洞機能を検討した。洞機能評価の指標として、CSNRT(修正洞結節回復時間)とSACT(洞房伝導時間)を測定した。CSNRTは30秒の心房ペーシング(100～200/分)後の最長の洞結節回復時間から基本洞調律間隔を引いた値、SACTはNarula法を用いて計測した。CSNRTは平均388 msec，SACTは平均145 msecであった。一方、CSNRTが525 msec以上は10人(17%)，SACTが525 msec以上は38人(63%)に認めた。

Brugada症候群患者18人(平均年齢：49 ± 11歳，全例男性，症状があるか家族歴に突然死を認める患者：10人，無症状かつ家族歴なし：8人)を対象に房室伝導を検討した。房室伝導の指標として、AH

間隔, HV間隔および1:1伝導ペースングレートを測定した. AH間隔はBrugada症候群患者群では 96.9 ± 10.6 msec(対照群: 73.8 ± 15.3 msec)と有意に延長していた. また, HV時間はBrugada症候群患者群では 41.3 ± 6.7 msec(対照群: 36.3 ± 6.5 msec)と長い傾向を認めた.

Ⅲ. 心房受攻性⁶⁾

Brugada症候群患者18人(平均年齢: 49 ± 11 歳, 全例男性, 症状があるか家族歴に突然死を認める患者: 10人, 無症状かつ家族歴なし: 8人)を対象に心房受攻性を検討した. 心房受攻性の指標として, 高位右房有効不応期(ERP), 心房間伝導時間(ICT), fragmented atrial activity zone(FAZ), 反復性心房firing(RAF)を用いた. EPRは基本調律600 msecで計測し, ICTは S_1 (基本調律刺激)および S_2 (早期期外刺激)における右房刺激から冠状静脈洞遠位までの伝導時間を測定した. FAZは高位右房で計測し, A_2 (S_2 によって生じる心房波の幅)が A_1 (S_1 によって生じる心房波の幅)に比べて150%以上延長した場合を陽性とした. RAFは S_2 による2発以上の心房興奮が認められた場合を陽性とした. なお, 対照群として12人の年齢・性が一致する発作性上室性頻拍患者(9人)と特発性心室頻拍患者(3人)における上記の指標を測定した.

心房細動の自然発作の有無は, 外来での心電図(平均1ヵ月に一回), 症状発生時の心電図, ホルター心電図を参考にした. 自然発作はBrugada症候群患者の18人中の7人(無症候性Brugada症候群: 2人)で認めた. 心房細動はすべて発作性タイプであった.

ERPでは両群に有意な差はなかった(Brugada症候群患者群: 247.1 ± 27.0 msec, 対照群: 110.1 ± 190.1 msec). ICT(S_1)は両群に有意な差はなかったが, ICT(S_2)はBrugada症候群患者群で有意に延長していた(Brugada症候群患者群: 168.4 ± 17.5 msec, 対照群: 131.8 ± 13.0 msec). FAZはBrugada症候群患者群の半分で陽性, 対照群では1人のみ陽性であった. RAFはBrugada症候群患者群で9人, 対照

群で12人中6人に認めた(両群に有意差なし).

Ⅳ. 心室異常電位の発生部位⁷⁾

Brugada症候群における心室異常電位(DP)の発生部位をBrugada症候群患者(5人)で検討した. DPの有無は心内膜側(左室・右室各10ヵ所以上)および心外膜側(右室流出路自由壁側)で検討した. 心内膜側の電位は通常の電極カテーテルで記録し, 右室流出路自由壁側の心外膜の電位は右冠動脈の枝である円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤーの先端より記録した(図2). 心内電位は30~400 Hzのバンドパスフィルターを用いて記録し, 体表面のQRS波形を明らかに超えた電位が記録された場合にDP陽性とした. DPは心内膜側(左室・右室)からは記録されず, 右室流出路自由壁側の心外膜にのみ認められた(図3). また, ピルジカイニドを投与したところ, DPは 38 ± 10 msecから 67 ± 24 msecに延長した.

Ⅴ. 右胸部誘導陰性T波の機序⁸⁾

AntzelevitchはBrugada症候群のT波陰転(coved型)の機序を, 動物実験のデータに基づいて右室の心外膜側と心内膜側の活動電位持続時間の違いで説明している⁹⁾. 今回, この仮説を臨床電気生理学的検査から検討した. まず, coved型心電図を有したBrugada症候群患者13人を対象に右室・左室の心内膜側(各10ヵ所)から電極カテーテル(0.05~400 Hzのフィルター)にてARI(activation recovery interval, 興奮回復間隔)を記録した. ARIのパラッキは全例60 msec以下(平均37.9 msec)で, 各部位間の差異は全例60 msec以下であった. 次に, 円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤーの先端より記録した右室流出路自由壁心外膜側のARIと心内膜側より同時記録した右室流出路中隔側のARIとを比較検討した. Coved型のBrugada症候群患者13人では全例, 心外膜側のARIのほうが心内膜側のARIより長かった(図4). 一方, saddle-back型の患者では, 心内膜側のほうが心外膜側のARIより長かった. また, saddle-back型を呈する患者でピルジカイニド投与

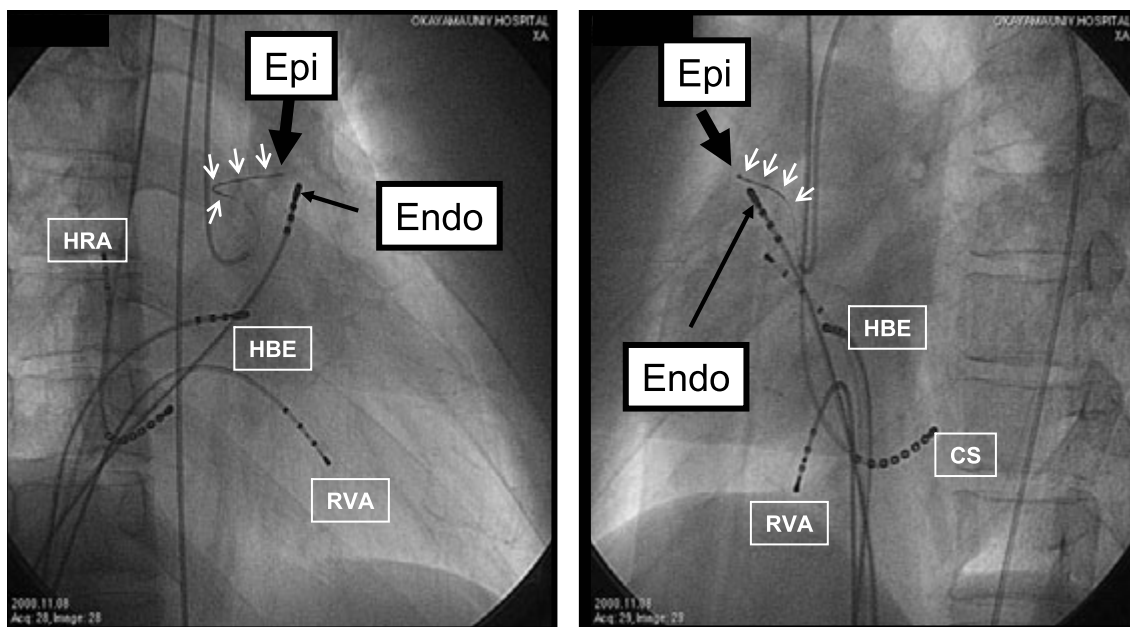


図2 右室流出路の心外膜側および心内膜側の電位記録

心内膜側は通常の電極カテーテル(長い↓)で心内膜側より記録し(Endo, ⇓), 右室流出路自由壁の心外膜側の電位は右冠動脈の枝である円錐動脈に挿入したフローガイドワイヤー(↓↓↓↓)の先端より記録している(Epi, ⇓)
 HRA: 高位右房, HBE: ヒス束, RVA: 右室心尖部, CS: 冠状静脈洞

後に coved 型になった場合は, 心外膜側と心内膜側 ARI は両者で逆転していた。

VI. 考 察

1. 電氣的異常部位の検討

Brugada 症候群患者の心電図の特徴は, 右胸部誘導の J 波, ST 上昇, 陰性 T 波 (coved 型の場合) と右室流出路起源の多形性心室頻拍である⁴⁾。したがって, 病態としては右室流出路における電氣的異常が注目されてきた¹⁰⁾。しかし, Brugada 症候群患者の SCN5A 遺伝子異常が報告されてからは¹¹⁾, Brugada 症候群の病態として右室流出路のみならず心臓全体の電氣的異常を有する可能性が指摘されるようになった。実際, 房室伝導や心房の異常を伴う Brugada 症候群患者が報告されてきている。著者の施設で検討した Brugada 症候群患者における洞結節機能, 房室伝導能, 心房受攻性の検討では, 洞結節機能, 房室伝導能, および心房受攻性のすべてで潜在的な異常を認めた。この潜在的異常は洞調律時や基本調律時

では明らかでなく, 早期刺激で顕著化していた。異常は洞結節では洞房伝導時間の延長, 心房では心房間伝導時間の延長と伝導障害が主であった。一方, 房室伝導に関しては, AH 間隔, HV 間隔の両者とも延長していた。HV 間隔の延長は多くの報告があり, また理論的にも説明しやすい。一方, 房室結節の伝導能の低下は, Na⁺チャネル電流の異常では説明できないが, AH 間隔には一部心房伝導も含まれていることを考えると一応説明できる。

2. 心室異常電位の発生部位

多くの Brugada 症候群患者においては, 加算平均心電図で後電位が記録される¹¹⁾。この後電位の発生部位は, ST 異常の部位や心室不整脈の発生部位が右室流出路に限定されていることから, 右室流出路付近であると推定されてきた。今回, 右室流出路自由壁の心外膜側から電位を記録する方法を用いたことより, 異常電位は右室流出路自由壁から発生していることが明らかになった。しかし, この異常電位が伝導障害を意味するのか, Antzelevich らが考え

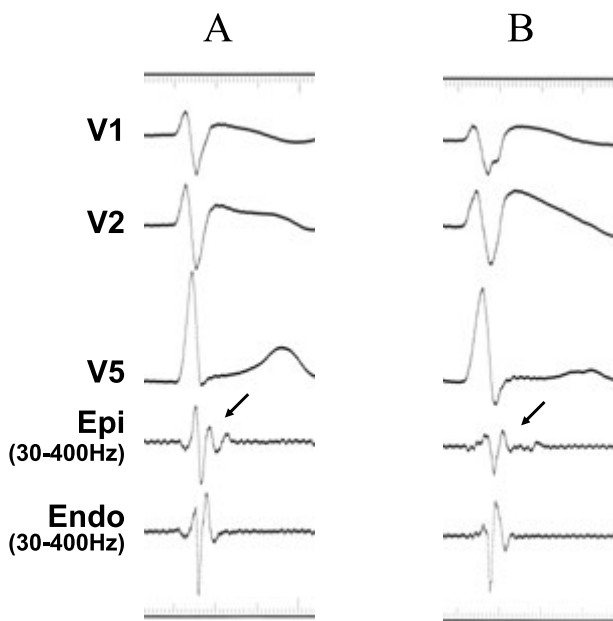


図3 右室流出路の心外膜側および心内膜側の電位
 A：体表面心電図(V₁, V₂, V₅)と右室流出路の心外膜側(Epi)および心内膜側(Endo)の同時記録
 V₁&V₂で非定型的右脚ブロックパターン(J波)と著明なST上昇を認める。心外膜側(Epi)で異常電位を認める(↓)。
 B：ビルジカイニド投与後
 ビルジカイニド投与で心外膜側(Epi)の異常電位は著明に延長している(↓)。
 *数値は記録時の使用のフィルター値

ている活動電位の異常で説明されるのかは今後の検討が必要である。

3. 陰性T波の発生機序

右胸部誘導陰性T波は、Brugada症候群患者におけるcoved型の典型的な波形の特徴である。Antzelevichらは、動物実験の結果を基に、心室筋の心外膜側の活動電位が心内膜側に比較して延長するとT波が陰転すると説明している¹¹⁾。実際、栗田らはcoved型的心電図を有するBrugada症候群の患者で右室流出路の心外膜側と心内膜側の单相活動電位を記録して検討した結果、心外膜側の单相活動電位の持続時間が延長していることを報告している¹²⁾。今回の結果でも、右側胸部誘導でT波が陰転する場合は常に心外膜側のARIが心内膜側に比べて延長し

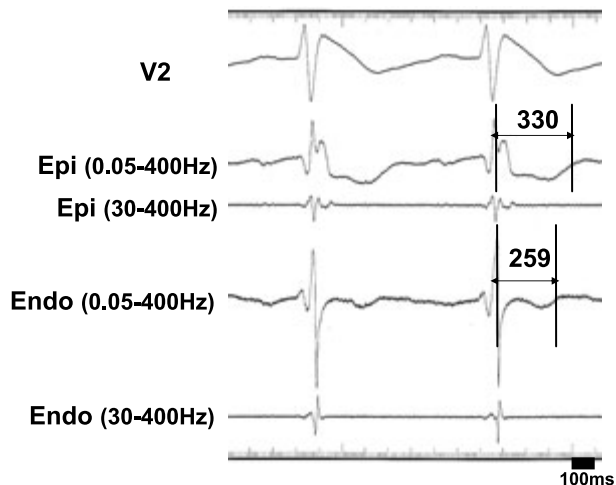


図4 右室流出路の心外膜側および心内膜側のARI
 A：体表面心電図(V₂)と右室流出路の心外膜側(Epi)および心内膜側(Endo)のARI。非定型的右脚ブロックパターン(J波)とT波の陰転を認めcoved型と診断される。心外膜側のARIは330 msecと心内膜側のARI(259 msec)より長い。
 *数値は記録時の使用のフィルター値

ていた。このことは、coved型に特徴的なT波の陰転は、動物実験の結果と同様に右室流出路心外膜側の活動電位持続時間の延長が機序である可能性が示唆された。

〔文 献〕

- 1) Lemery R, Brugada P, Della Bella P, Dugernier T, Wellens HJ: Ventricular fibrillation in six adults without overt heart disease. J Am Coll Cardiol, 1989; 13: 911~916
- 2) 相原直彦, 大江透, 松久茂久雄, 鎌倉史郎, 栗田隆志, 高木洋, 下村克朗: 特発性心室細動の臨床および電気生理学的特徴. 心臓, 1990; 22(suppl 2): 80~86
- 3) 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
- 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; Study Group on

the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 2002 ; 23 : 1648 ~ 1654

- 5) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Miyaji K, Hiramatsu S, Banba K, Nishii N, Watanabe A, Kakishita M, Takenaka-Morita S, Nakamura K, Saito H, Emori T, Ohe T : Sinus node function in patients with Brugada-type ECG. *Circ J*, 2004 ; 68 : 473 ~ 476
- 6) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, Fujimoto Y, Hisamatsu K, Fujio H, Haraoka K, Kobayashi M, Morita ST, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Fukatani M, Ohe T : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 1437 ~ 1444
- 7) Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1992 ~ 1995
- 8) Nagase S, Kusano KF, Nishii N, Banba K, Watanabe A, Saitou H, and Ohe T : Mechanism of Brugada type ECG :

late repolarization in epicardium at right ventricular outflow tract. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : S-150

- 9) Antzelevitch C : The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 513 ~ 516
- 10) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277 ~ 2285
- 11) 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
- 12) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, Suyama K, Taguchi A, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Kobayashi J, Kosakai Y : The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 40 : 330 ~ 334