

Brugada 型心電図における，無症候性例に対する ピルジカイニド負荷試験の意義

手塚尚紀* 野呂真人* 久次米慎吾* 森山明義*
沼田彩香* 熊谷賢太* 酒井 毅* 中江武志*
坂田隆夫* 杉 薫*

Brugada 症候群において，ハイリスク群の正確な抽出に有用な検査方法は確立されていない。

Brugada 型心電図を呈する症例 104 例を対象に，Na チャネル遮断薬であるピルジカイニド 1 mg/kg を 10 mg/分で静注し検討した。Wilde らの type 分類に基づき，type 2 または 3 から明らかに type 1 へと変化した症例および負荷前に type 1 であった症例を心電図陽性と定義した。また静注直後に，非観血的検査として心室脱分極異常を表す心室遅延電位を記録し，それらの陽性率を検討した。

心電図変化が陽性の症例は 104 例中 42 例 (40%) であった。ピルジカイニド静注前後の心室遅延電位の変化は以下のとおりであった。心室遅延電位 (-) → (+) 55 例 (53%)，(+) → (+) 22 例 (21%)，(-) → (-) 27 例 (26%)，(+) → (-) 0 例で，ピルジカイニド静注後の心室遅延電位陽性率は 74% と高率であった。無症候群と有症候群に分け同様の検討を行ったが，心電図および心室遅延電位の陽性率の有意差は認めなかった。

ピルジカイニド負荷により，心室遅延電位陽性率は心電図陽性率より高かった。しかし，無症候群と有症候群で有意差はなく，薬物負荷によるリスクの層別化は困難と思われた。

Keywords

- Brugada 症候群
- ピルジカイニド
- 心室遅延電位
- 心室細動

* 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科
(〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6)

I. はじめに

Brugada 型心電図を呈する症例に対して，Na チャネル遮断薬を負荷した場合，右前胸部誘導 ($V_1 \sim V_3$) において，より顕著に coved 型心電図を示す症例が多いとする報告がある。また日内変動を認める症例や coved 型を呈する症例では心室細動発作または心

The significance of pilsicainide challenging test in risk stratification of sudden cardiac death in patients with Brugada type electrocardiogram
Naoki Tezuka, Mahito Noro, Shingo Kujime, Akiyoshi Moriyama, Ayaka Numata, Kenta Kumagai, Tsuyoshi Sakai, Takeshi Nakae, Takao Sakata, Kaoru Sugi

臓突然死のリスクが高いとされている。薬物負荷は、Brugada症候群の診断に有用とする報告はあるが、薬物負荷によるcoved型心電図を呈した症例に対する心室細動発作のリスクに関しては不明である。一方、心室遅延電位もBrugada症候群で陽性になることが知られているが、同様に心室細動発作のリスクに関しては不明である。

そこで無症候、有症候を問わずBrugada型心電図を呈する症例において、Naチャンネル遮断薬を静注することによる予後予測を踏まえた高リスク群に対する抽出診断の可能性を検討した。

II. 対象および患者背景

2000年2月～2007年12月の間に、Brugada型心電図を呈する基礎心疾患のない連続104例を評価対象とした。

無症候性患者は70例で、有症候性患者は34例であった。有症候性の定義は突然死の家族歴を有する患者、および失神や心室細動の既往患者とした。突然死の家族歴を有する患者は9例で、失神や心室細動の既往歴を有した患者は27例であった。平均年齢は 49 ± 14 歳で、男性98例、女性6例であった。

III. 方法

Brugada型心電図を示す症例を無症候、有症候を問わずに連続してエントリーした。

同意を確認後、純粋なNaチャンネル遮断薬であるピルジカイニド1 mg/kgを10 mg/分で静脈投与し、その前後で12誘導心電図および心室遅延電位を記録測定した。

長期にわたり不整脈イベントを追跡調査した。

IV. 心電図の陽性基準

Wildeらの定義¹⁾に従い心電図分類を行った。ピルジカイニド投与により、type 2もしくはtype 3がtype 1に変化した場合を陽性とした。また負荷前にtype 1であった場合も陽性とした。

心室遅延電位の陽性基準

Arrhythmia Research Technology社製model 1200EPX unitを用いた加算平均心電図により心室遅延電位検出を行った。Simsonらの方法に準じてFrank X, Y, Z誘導にて加算平均心電図を記録、フィルターは40～250 Hzのband pass filterを使用した。

心室遅延電位に関する指標は、

- ① フィルター化されたQRSの長さ (total filtered QRS duration ; f-QRS)
- ② QRS終末部の $40 \mu\text{V}$ 以下の持続時間 (under $40 \mu\text{V}$ duration ; LAS40)
- ③ QRS終末部から40 msec戻った時点での平均電位 (root mean square voltage ; RMS)

の三つとし、陽性基準はf-QRSが130 msec以上、LAS40が40 msec以上、RMSが $15 \mu\text{V}$ 以下で三つの指標をすべて満たした場合を陽性とした。

V. 結果

ピルジカイニド負荷前後における心室遅延電位の各指標の変化

ピルジカイニド負荷前後における心室遅延電位の各指標の変化を検討した。負荷前にf-QRSは 114 ± 17 msec, RMSは $25.9 \pm 22.3 \mu\text{V}$, LASは 36.2 ± 11.9 msecであったが、負荷後にf-QRSは 132 ± 19 msecと延長, RMSは $16.8 \pm 12.2 \mu\text{V}$ と減少, LASは 49.3 ± 18.0 msecと延長し、それぞれ統計学上の有意差($p = 0.0001$)を認めた(図1)。

ピルジカイニド負荷前後の心室遅延電位と心電図変化

心室遅延電位においてピルジカイニド負荷前に陰性例が陽性に変化した症例は104例中55例(53%)であった。陽性例が陽性のまま変化しなかった症例は104例中22例(21%)で、計77例(74%)が負荷後に陽性であった。ピルジカイニド負荷前に陰性例で陰性のまま変化しなかった症例は104例中27例(26%)であり、陽性例が陰性となった症例は1例も認めなかった。

それに対しピルジカイニド負荷後にtype 1へ変化

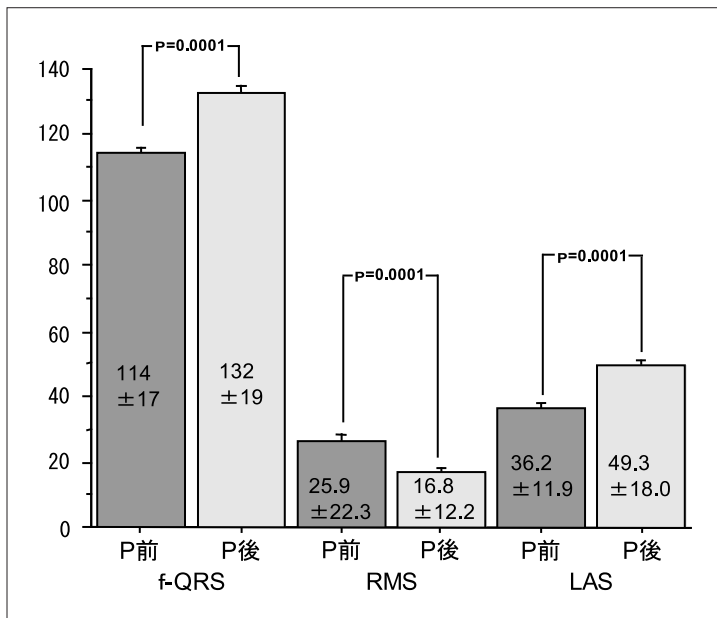


図1
ピルジカインイド負荷前後の心室遅延電位における各指標の変化

P：ピルジカインイド負荷，f-QRS：total filtered QRS duration，LAS：under 40 μ V duration，RMS：last 40 msec root mean square voltage

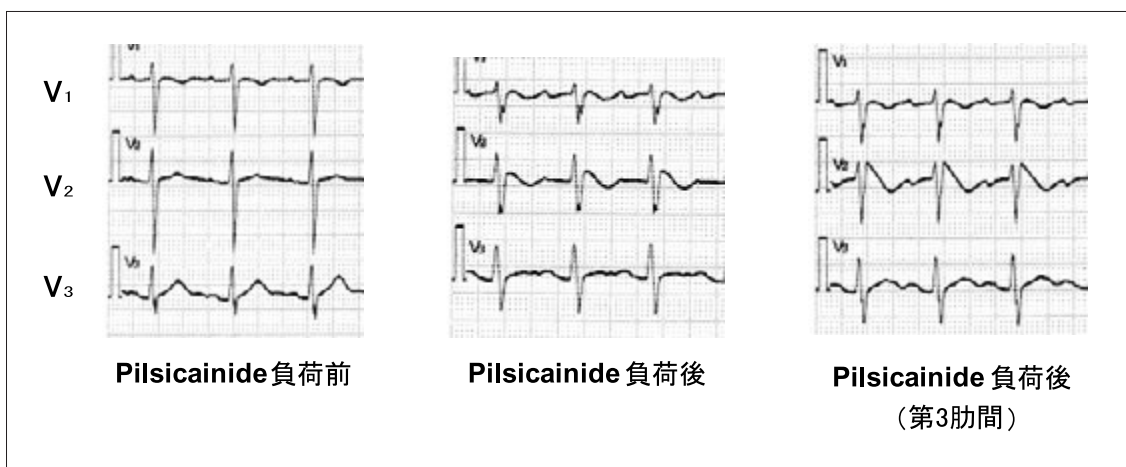


図2 典型的な心電図を認めなかったBrugada症候群のピルジカインイド負荷前後の心電図
ピルジカインイド負荷前はBrugada型心電図を呈していなかったが，負荷後はBrugada型となり，第3肋間ではtype 1となった。本症例は各種検査で癲癇，神経調節性失神，徐脈性不整脈などの失神をきたす疾患は否定的であった。心臓電気生理検査で再現性を有し心室細動が誘発されたことから，Brugada症候群の心室細動による失神と考えられたためICDが植込まれ，現在経過観察中である。

した症例(負荷前にtype 1であった4例を含む)は104例中42例(40%)で(図2)，心室遅延電位と比較し低値であった。

ピルジカインイド負荷後の無症候群と有症候群の心電図変化

無症候群において，ピルジカインイド負荷後にtype 1

へ変化した症例(負荷前にtype 1であった2例を含む)は70例中26例(37%)であった。有症候群では34例中15例(44%)であり，統計学上の有意差は認めなかった。

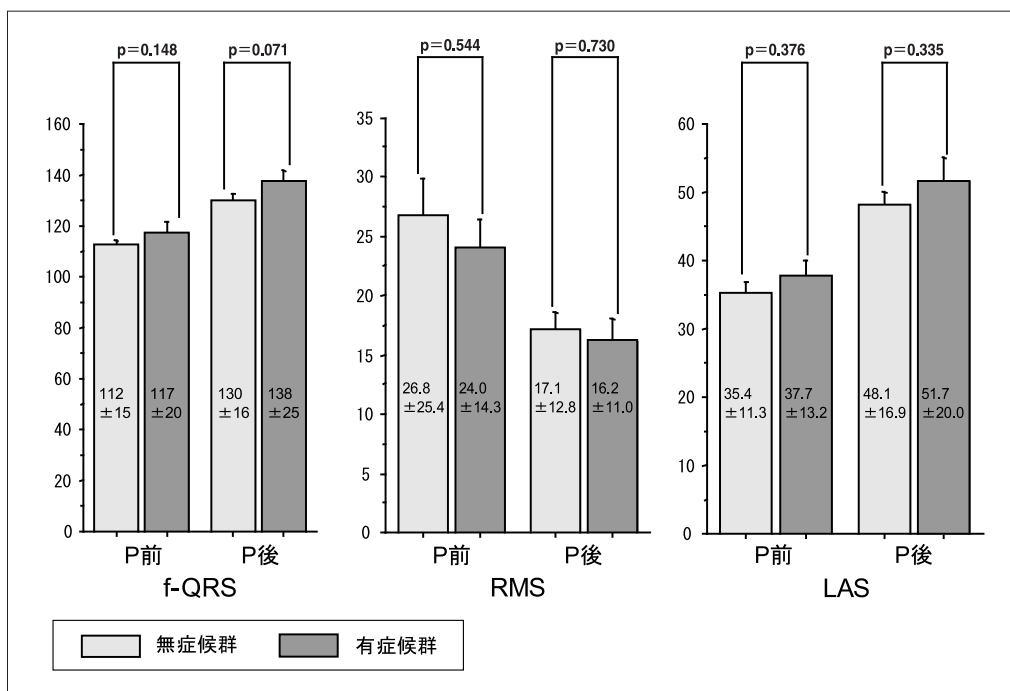


図3 ピルジカインド負荷前後の無症候群と有症候群の心室遅延電位における各指標の変化

P：ピルジカインド負荷，f-QRS：total filtered QRS duration，LAS：under 40 μ V duration，

RMS：last 40 msec root mean square voltage

ピルジカインド負荷前後の無症候群と有症候群の心室遅延電位における各指標の変化

図3に無症候群と有症候群の2群に分けたピルジカインド負荷前後の心室遅延電位の各指標の変化を示す。負荷前のf-QRSは無症候群112 \pm 15 msec，有症候群117 \pm 20 msecで，負荷後は無症候群130 \pm 16 msec，有症候群は138 \pm 25 msecであった。負荷前のRMSは無症候群26.8 \pm 25.4 μ V，有症候群24.0 \pm 14.3 μ Vで，負荷後は無症候群17.1 \pm 12.8 μ V，有症候群16.2 \pm 11.0 μ Vであった。負荷前のLASは無症候群35.4 \pm 11.3 msec，有症候群37.7 \pm 13.2 msecで，負荷後は無症候群48.1 \pm 16.9 msec，有症候群51.7 \pm 20.0 msecであった。2群間で統計学上の有意差は認めなかった。

VI. 長期予後

平均観察期間40.7 \pm 26.8ヵ月で植込み型除細動器(ICD)が植込まれた患者は18例で，そのなかで2例

にICDの作動を認めた。2例ともに家族歴，失神歴を有していた。心電図は，1例はtype 1，1例はtype 3で，心室遅延電位は2例ともに陰性であった。ピルジカインド負荷後は，心電図変化としてtype 1はtype 1のままで，type 3はtype 2となったが，心室遅延電位は2例ともに陽性となった。

ICDが植込まれなかった患者は85例であり，経過観察中に失神や心室細動を認めた患者はいなかった。

VII. 考案

多くのBrugada症候群患者においては心室遅延電位が陽性を示すことが知られている²⁾。今回ピルジカインド負荷で，f-QRSの延長，RMSの低下，LASの増加を認め，負荷により各指標は増悪傾向であったが，有症候群と無症候群では有意差はなかった。無症候群に比べ心室細動の既往を有する群に有意に心室遅延電位陽性が多いことが報告されているが^{3), 4)}ピルジカインド負荷による心室遅延電位のリスクの

層別化は困難と思われた。

またピルジカイニド負荷でtype 1に変化する症例は、無症候群と有症候群で有意差はなかったことより、ピルジカイニド負荷による心電図変化でのリスク層別化は困難と思われた。

心室細動発作(ICDの作動)を認めた患者は2例で、いずれも有症候性であり、ピルジカイニド負荷の心室遅延電位は陰性から陽性に変化していた。心電図変化については、1例はtype 1であったが、1例はピルジカイニド負荷後もtype 1に変化していなかった。

Wildらの報告¹⁾や現在の日本のガイドライン²⁾では、自然にもしくは薬物負荷でtype 1になっていることがBrugada症候群の診断の必要条件となっている。今回薬物負荷後にもtype 1となっていない症例でICDが作動しており、今後さらなる検討が必要であると思われた。

また発作例はいずれも有症候性で、ピルジカイニド負荷による心電図変化は著明ではなかったが、心室遅延電位は陰性から陽性に変化していた。今回の検討でピルジカイニド負荷による心室遅延電位陽性例は心電図変化に比較し多かったことから、無症候性でさらにピルジカイニド負荷においても心室遅延電位が陽性にならない症例では心事故を発生しない可能性が示唆された。

ピルジカイニド負荷によるリスクの層別化は困難であるが、Brugada症候群においても自然にtype 1を示さない症例が散見するため、失神例でのピルジカイニド負荷による心電図変化および心室遅延電位

の変化はBrugada症候群の鑑別には必要と思われた。

〔文 献〕

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak L, LeMarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schize-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome : Report of the second consensus conference endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 2) Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome prediction of induction of ventricular fibrillation by noninvasive methods. *Circ J*, 2003 ; 67 : 312 ~ 316
- 3) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, Takami M, Tezuka N, Nakae T, Noro M, Enjoji Y, Tejima T, Sugi K, Yamaguchi T : Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome : Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1628 ~ 1634
- 4) Ajiro Y, Hagiwara N, Kasanuki H : Assessment of markers for identifying patients at risk for life-threatening arrhythmic events in Brugada syndrome. *J cardiavasc Electrophysiol*, 2005 ; 16 : 45 ~ 51
- 5) 大江 透, 相澤義房, 新 博次, 奥村 謙, 笠貫 宏, 鎌倉史郎, 櫻田春水, 矢野捷介, 吉永正夫, 青沼和隆, 池田隆徳, 草野研吾, 清水 渉, 杉 薫, 住友直方, 永瀬 聡, 西崎光弘, 藤木 明, 蒔田直昌, 小川 聡, 児玉逸雄, 田中茂夫, 中田八洲郎, 平岡昌和 : 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005-2006年度合同研究班報告) : QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診察に関するガイドライン. *Circ J*, 2007 ; 71 : 1213 ~ 1217