

## 神経調節性失神を合併したBrugada 症候群の特徴

五関善成\* 小野晴捻\* アブライテ・アブラ\*  
石山泰三\* 山科 章\*

失神を主訴に来院しBrugada 症候群と診断され、かつHead-up tilt(HUT)試験陽性であった7症例を対象に、神経調節性失神(NMS)との関連を検討した。全例男性で、平均年齢は47±8歳であった。突然死などの家族歴はいずれにも認めなかった。失神の既往は3例に認め、残り4例は今回入院時が初発の失神であった。全例が右側胸部誘導でsaddle back 型ST上昇を認め、ピルジカイニド負荷試験では、比較的少量(平均19.5±8mg)の投与にて全例coved型へ変化した。また、2例で日内変動によるcoved型への変化を認めた。HUTでは4例が血压低下型、3例が混合型を示し、4例がイソプロテレノール負荷を要した。電気生理学的検査を6例に施行し、全例で心室細動が誘発された。Brugada 症候群と診断され、少量のピルジカイニド負荷にて心電図変化が陽性となる場合は、NMSを合併している可能性が高いと思われた。

### I. はじめに

Brugada 症候群は器質的心疾患を有さないが、12誘導心電図で右側胸部誘導における右脚ブロックパターンとST上昇を引き起こすことを特徴とし、心室細動(VF)による突然死の原因となる疾患である。Brugada 症候群における不整脈や失神、心電図変化の出現には自律神経と関係した日内変動の存在が知

られている<sup>1)</sup>。一方、神経調節性失神(NMS)は、異常な、または過剰な迷走神経反射を反映して起きる失神である。今回われわれはBrugada 症候群にNMSを合併した7症例につき検討した。

### II. 対象と方法

対象は失神を主訴に当院を受診し、Brugada 症候群と診断された16症例のうち、Head-up tilt(HUT)試験陽性の7症例である。全例が男性で、平均年齢は47±8歳であった。循環器疾患の既往や突然死などの家族歴はいずれにも認めなかった。

Brugada 症候群の診断は臨床症状に加え、12誘導心電図、ピルジカイニド負荷試験、電気生理学的検

#### Keywords

- Brugada 症候群
- 神経調節性失神
- ピルジカイニド負荷試験

\* 東京医科大学第2内科  
(〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1)

*The characteristics of Brugada syndrome patients with Neurally-mediated susceptibility*  
Yoshinari Goseki, Harunori Ono, Abulaiti Abula, Taizou Ishiyama, Akira Yamashina

表1 患者背景

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
年齢	23歳	65歳	65歳	36歳	27歳	57歳	54歳
性別	男性						
家族歴	突然死なし						
失神の既往	なし	なし	20歳	20歳 29歳	なし	なし	53歳
今回の失神の状況	創部洗浄中	夕食中	自宅で早朝	夜間排尿後	夕食中	睡眠中	性交後
処置	CPR	CPR	自然回復	自然回復	DC 300J	DC 300J	自然回復

査(EPS)にて行った。ピルジカイニド負荷試験は0.1mg/kg/分で持続点滴し、1分ごとに心電図を記録した。HUTは10分間の安静仰臥位後、テーブル角度70度で30分間行い、所見を認めない場合はイソプロテレノール負荷(0.01~0.03 $\mu$ g/分)下でテーブル角度70度で20分間の追加試験を行った。失神が誘発されれば陽性とした。

### Ⅲ. 結 果

来院の契機となった失神の状況を表1に示す。3例で失神の既往を認め、残り4例は今回が初めてであった。失神時の状況は、食事中が2例、その他は睡眠中、排尿後、性交後、創部洗浄中、自宅安静時と様々であった。NMSに特徴的な長時間の立位姿勢を伴う例は認めなかった。

各症例の検査結果を表2に示す。全例、胸部X線および血液検査では異常を認めなかった。また、全例、心臓超音波検査でも心機能異常や器質的心疾患の所見を認めなかった。12誘導心電図では、第4肋間または第3肋間の右側胸部誘導においてsaddle back型のST上昇を全例に認めた。症例6、7の2例で日内変動においてcoved型のST上昇も認めた。ピルジカイニド負荷試験は平均19.5 ± 8mg(12~25mg)投与した時点で、全例において右側胸部誘導に2mm以上のST上昇とsaddle back型からcoved型への変化を認めたが、心室不整脈の出現は認めなかった。HUTでは全例にNMSが誘発され、混合型

表2 検査結果

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
心室遅延電位	陰性	陽性 [QRSd/ RMS <sub>40</sub> ]	陽性 [RMS <sub>40</sub> / LAS <sub>40</sub> ]	陰性	陽性 [RMS <sub>40</sub> / LAS <sub>40</sub> / QRSd]	陽性 [RMS <sub>40</sub> / LAS <sub>40</sub> ]	陽性 [RMS <sub>40</sub> / LAS <sub>40</sub> / QRSd]
ピルジカイニド負荷試験	25mg	25mg	25mg	13mg	25mg	12mg	12mg
	saddle back type → coved type ST 上昇						
電気生理学的検査	VF誘発	未施行	VF誘発	VF誘発	VF誘発	VF誘発	VF誘発
Upright tilt table test	Type 3	Type 3	Type 1	Type 3	Type 1	Type 3	Type 1

が3例、血管抑制型が4例で、4例(症例1~4)がイソプロテレノール負荷下での誘発であった。NMS誘発直後に記録した12誘導心電図では、右側胸部誘導でのST上昇の増強やcoved型への変化などは特に認めなかった。心室遅延電位(late potential)は5例が陽性であり、RMS<sub>40</sub>陽性が共通していた。同意の得られた6例に対しEPSを施行し、全例右室心尖部からのプログラム期外刺激にて、イソプロテレノール負荷なしでVFが誘発された。患者と相談のうえ、VFが誘発された6例全例に植込み型除細動器(ICD)植込み術を施行した。

### Ⅳ. 考 察

Brugada症候群とNMSはともに自律神経の変動と密接な関係があることが知られており、特に迷走神経活性亢進と関与が深い<sup>2)</sup>。NMSは様々な刺激から引き起こされる迷走神経の異常な、または過剰な反応による徐脈・心停止や、血管拡張の結果起こる失神と特徴づけられる<sup>2)</sup>。一方Brugada症候群では、日常生活における迷走神経活性の亢進に伴った自然変動程度のST上昇が報告されている<sup>3)</sup>。これはアセチルコリン負荷により、I<sub>to</sub>、I<sub>K</sub>、I<sub>Ca</sub>といったイオン電流が影響を受けて、心外膜側細胞の活動電位のドーム形成が消失することが原因と考えられている<sup>4)</sup>。実際、不整脈が発生しやすい時間帯も副交感神経の緊張する夜間睡眠中や安静時である。副交感神経の緊張のみならず、同時に生じる徐脈がI<sub>to</sub>を

活性化し、心外膜側細胞のnotchが深くなることで、ST上昇が顕著になると考えられている。

Brugada症候群とNMSとの合併はいくつか報告されている。Yokokawaら<sup>5)</sup>はtype 1心電図を示すBrugada症候群患者34人中12人(35%)で、同じくLetsasら<sup>6)</sup>は8人中3人(38%)でHUT陽性であったと報告している。Yokokawaらはさらに、HUT陽性群と陰性群との間で年齢や突然死の家族歴、EPSでのVFの誘発率などに差はなかったと報告している。今回のわれわれの検討では、16例のBrugada症候群患者のうち7例(44%)はHUT陽性であった。ほかの報告と比べややHUT陽性率が高い傾向にあったが、これは全例失神を主訴に来院し、Brugada症候群と診断された症例を対象としたことが一因と思われた。

Brugada症候群では有症候例の約20%に突然死の家族歴があり、1998年にはChenらによりBrugada症候群患者において心筋Na<sup>+</sup>チャネル $\alpha$ サブユニット遺伝子(SCN5A)の異常が報告されている<sup>7)</sup>。同定されたSCN5Aの変異遺伝子を用いた解析によれば、Na<sup>+</sup>チャネル機能異常には機能欠損、ゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常などが報告されているが、共通する機能異常はNa電流の減少である。一方、Makitaら<sup>8)</sup>はBrugada症候群とNMS合併例における新たなSCN5A遺伝子変異例を報告し、両疾患の合併以上の繋がりを示唆している。今回の検討では比較的低用量のピルジカイニド負荷にて、saddle back型からcoved型への変化を認めるといった特徴が認められたが、これが遺伝子レベルでの変異を反映しているかどうかは不明である。ただ少なくとも、低用量のピルジカイニド負荷試験にて陽性を認めるBrugada症候群においては、NMSの合併も念頭に置いたうえで精査を進めていくことが必要と思われた。

治療については、一般的にBrugada症候群には薬剤は無効であり、ICD植込みが最も確実な治療法とされている。一方、NMSには必要に応じていくつかの治療薬が選択される。NMSの失神予防に $\beta$ 遮

断薬やジソピラミドなどの抗コリン作用をもつ薬剤が投与されることが多いが、これらの薬剤はBrugada症候群においては、逆に発作を誘発する可能性があるため注意を要する。大規模コホート研究では、HUTを用いてNMSと診断された群の観察期間中の死亡率はほぼ0%であったと報告されている<sup>9)</sup>。一方、type 1心電図のBrugada症候群で失神発作を伴う患者では、失神発作のない例に比べ約6倍心血管イベントが増加するため<sup>10)</sup>、ICD植込みが推奨されている。今回提示した症例の治療方針は、同意が得られた6例に対しては生命予後を優先してICD植込み術を行い、NMSに対しては無投薬下での生活指導および立位トレーニングで経過観察とした。平均2.5年の経過観察中、2例に失神を伴うVFが発生し、ICDの適切作動が確認されているが、退院後に失神を認めたのはこの2例のみであった。

今後も症例の集積により、Brugada症候群におけるNMS合併例の特徴を明らかとし、病態に応じた適切な治療法を確立していくことが重要と思われた。

#### [文 献]

- 1) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Kamakura S, Shimomura K: The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J*, 1999; 20: 465~470
- 2) Kapoor WN: Syncope. *N Engl J Med*, 2000; 343: 1856~1862
- 3) Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, Inoue H: Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004; 15: 667~673
- 4) Litovsky SH, Antzelevitch C: Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium to acetylcholine and isoproterenol. A direct effect of acetylcholine in ventricular myocardium. *Cir Res*, 1990; 67: 615~627
- 5) Yokokawa M, Sato Y, Kitamura S, Tanaka K, Nagai T,

- Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W : Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with type 1 Brugada ECG. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : S58
- 6 ) Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F : Neurally Mediated Susceptibility in Individuals with Brugada-Type ECG Pattern. *PACE*, 2008 ; 31 : 418~421
- 7 ) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borgghefe 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
- 8 ) Makita N, Sumitomo N, Watanabe I, Tsutsui H : Novel SCN5A mutation (Q55X) associated with age-dependent expression of Brugada syndrome presenting as neurally mediated syncope. *Heart Rhythm*, 2007 ; 4 : 516~519
- 9 ) Kapoor WN, Smith MA, Miller NL : Upright tilt testing in evaluating syncope : A comprehensive literature review. *Am J Med*, 1994 ; 97 : 78~88
- 10) 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