

ICD の頻回作動を認めた Brugada 症候群の 1 例： ジソピラミドの有効性

白井康大 野上昭彦 安西 耕 小和瀬晋弥
黒崎健司 佐々木法常 福澤朋幸 田中真吾
西山大樹 舟田周平 青木 元 柚本和彦
玉木利幸 加藤健一

症例は 38 歳男性。2001 年 11 月 9 日、全身性痙攣を伴う失神にて救急搬送され、前医へ入院。入院後に非持続性多形性心室頻拍 (VT) を認めたため、当科へ紹介となった。入院時 12 誘導心電図にて、V₂ 誘導の saddleback 型 ST 上昇を認め、第 3 肋間の記録にて coved 型 ST 上昇へと変化した。ピルジカイニド負荷試験では心室細動 (VF) が誘発され、遺伝子検査では SCN5A の変異を認めた。Brugada 症候群の診断にて、11 月 22 日に植込み型除細動器 (ICD) 植込み術を施行した。退院後、2002 年 7 月に 2 回、9 月に 1 回 VF に対する ICD 作動を認めたため、ジソピラミドの内服を開始したところ、1 年間はイベントなく経過した。患者が無投薬を希望したため、2003 年 11 月と 2004 年 3 月にピルジカイニドにて誘発される心室期外収縮に対してアブレーションを行い、ジソピラミドを中止した。その後、2004 年 8 月に非持続性 VT が 2 回記録され、10 月には VF に対する ICD 作動を認めたため、ジソピラミド 300 mg/日 を再開した。再開後の 2 年半は ICD にてイベントは記録されなかったが、ジソピラミドを 150 mg/日に減量したところ、2007 年 4 月に ICD 作動を認めた。ジソピラミドを 300 mg/日に増量したものの ICD 作動を認めたため、シロスタゾールやテオフィリンの併用も試みた。約 1 年間 ICD の作動を認めなかったが、ジソピラミドの中止により、VF が再発する経過を 2010 年 7 月、9 月にも繰り返したため、現在もジソピラミドの投与を継続している。Brugada 症候群における VF の抑制に、ジソピラミド内服が用量依存的に極めて有効と考えられる。

Keywords

- Brugada 症候群
- ICD 頻回作動
- ジソピラミド

横浜労災病院循環器内科
(〒 222-0036 神奈川県横浜市港北区小机町 3211)

I. はじめに

Brugada 症候群は右側胸部誘導にて特徴的な ST 上昇を伴う右脚ブロック様の心電図を示し、心室細動 (VF) による突然死を引き起こしうる疾患である¹⁾。

A Case of Brugada Syndrome with Frequent ICD Shock : High Efficacy of Disopyramide

Yasuhiro Shirai, Akihiko Nogami, Tagayasu Anzai, Shinya Kowase, Kenji Kurosaki, Hojo Sasaki, Tomoyuki Fukuzawa, Shingo Tanaka, Hiroki Nishiyama, Shuhei Funada, Hajime Aoki, Kazuhiko Yumoto, Toshiyuki Tamaki, Kenichi Kato

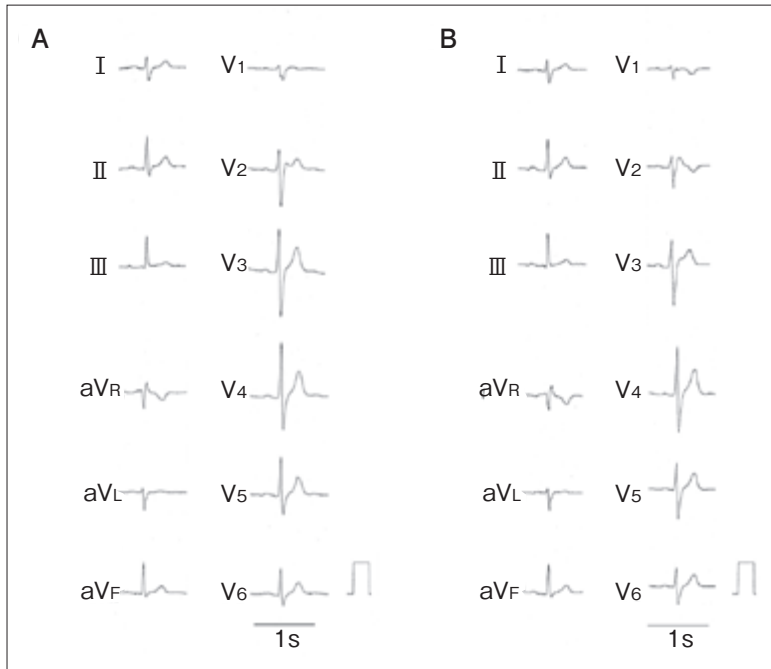


図 1
入院時 12 誘導心電図
(A)は第4肋間, (B)は第3肋間での記録。

Brugada 症候群のなかには心臓 Na^+ チャネルの遺伝子異常が認められる症例があり²⁾, Na^+ 電流の減少が, Brugada 症候群の電気生理学的基質に関与しているとされている。また, Na^+ チャネル遮断薬は Brugada 型心電図を顕在化させることが知られており³⁾, 致死性不整脈の易誘発性に寄与する可能性から, I 群抗不整脈薬の多くは, 通常 Brugada 症候群に対しては使用されない。

今回われわれは, 植込み型除細動器(ICD)植込み後に頻回作動を認める症例に対して, ジソピラミドが VF の抑制に有効であった Brugada 症候群の 1 例を経験したため報告する。

II. 症 例

症例は生来健康な男性。27 歳時, 夕食後に動悸と胸苦感を自覚し, その後失神した。33 歳時の 2001 年 11 月, 22 時ごろに全身性の痙攣を伴う失神にて前医へ救急搬送された。同院入院中に, 心電図モニターにて非持続性多形性心室頻拍(VT)を認めため, 精査目的に当科へ紹介入院となった。

入院時の 12 誘導心電図では, V_2 誘導にて saddleback 型の ST 上昇を認め, 第 3 肋間の記録に

て coved 型へと変化した(図 1)。ピルジカイニド負荷試験にて, ST 上昇の増強と著明な QRS 幅の延長を認め(図 2), その後心室期外収縮(PVC)が連発し, VF が自然誘発されたため電氣的除細動を要した。遺伝子検査では, *SCN5A* の変異を認めた。

Brugada 症候群の診断にて, ICD 植込み術を施行した。ICD 植込み後, 無投薬にて経過観察したが, 約 8 ヶ月後の 2002 年 7 月に二度の VF に対する ICD 作動を認めた。同年 9 月にも ICD 作動を認めたことから当科に再入院となった。入院中, キニジンの投与を試みたが, 強い下痢症状により服薬の継続が困難であった。キニジンには劣るものの, 一過性外向き電流(I_{to})遮断作用や抗コリン作用を有するジソピラミドの内服(300 mg/日)を開始したところ, 1 年間 ICD の作動を認めなかった。

ジソピラミドの内服下で経過は良好であり, ホルター心電図においても PVC を含む心室性不整脈は記録されていなかったが, 患者の無投薬への強い希望により, 2003 年 11 月と 2004 年 3 月の 2 回にわたり, ピルジカイニドの投与で誘発されるトリガー PVC に対してカテーテルアブレーションを施行した。

PVC 時に局所の心室電位より 35 msec 先行する

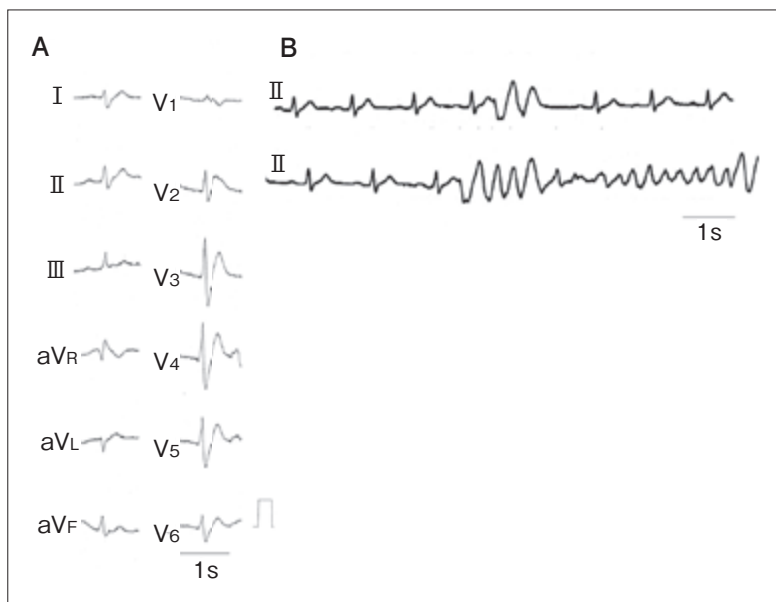


図 2
 ピルジカイニド負荷後の心電図変化
 A：ピルジカイニド 50 mg 静脈内投与後の 12 誘導心電図。
 B：投与後 30 分後にモニター心電図で心室細動が確認されたため、電氣的除細動を要した。

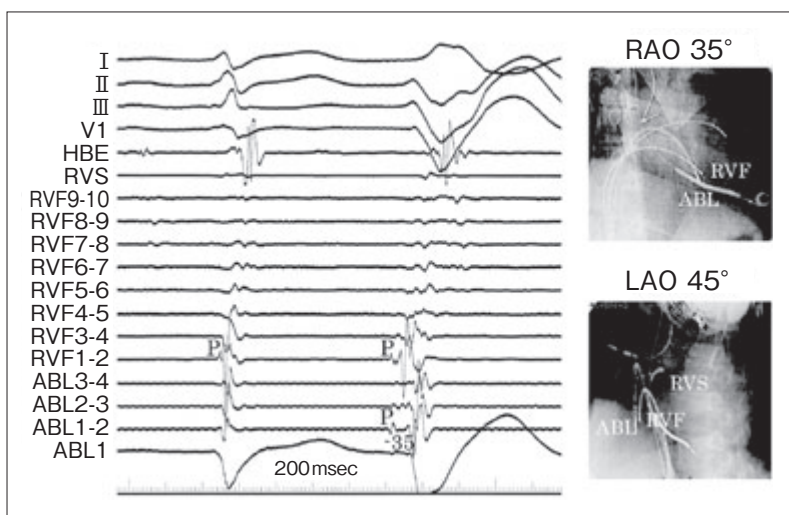


図 3
 ピルジカイニドにより出現する心室期外収縮 (PVC) に対して行われたアブレーション時の心内心電図およびシネ画像
 右室自由壁に留置した電極カテーテルにて心室電位に先行する電位 (P) を PVC 時と洞調律中に認めた。アブレーションカテーテル留置部では、心室電位に 35 msec 先行する電位を認めた。

電位が右室自由壁にて記録され、同部位ではペーシングディレイを伴う良好なペースマップが得られたため高周波通電を行ったが、二度のセッション後も PVC の完全消失には至らなかった (図 3, 4)。したがって、PVC の起源は心外膜側にあることが推察された。

アブレーションを施行した期間も含めてジソピラミドの投与は継続しており、投与開始から約 1 年半は ICD の作動は認めなかったが、二度目のアブレーション後である 2004 年 4 月よりジソピラミドを中止した。中止後、2004 年 8 月に ICD にて非持続性

多形性 VT が記録され、同年 10 月には VF に対する ICD の作動を認めた。ジソピラミドの投与を再開したところ、2 年間イベントはなく経過した (図 5)。

ジソピラミド再開後経過は安定していたが、過敏性大腸症候群の既往があり、消化器症状と内服薬との直接的な関連性は明らかでないものの、無投薬に対する患者の希望により、2006 年 9 月にジソピラミドを 300 mg/日から 150 mg/日へ減量した。減量後も半年はイベントは記録されなかったが、2007 年 4 月に VF に対する ICD 作動を認めたことから、

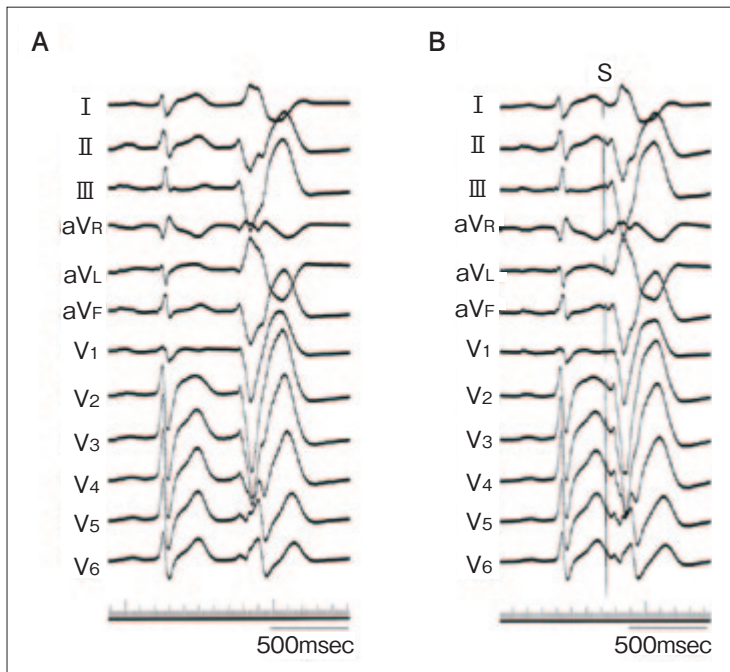


図 4
 図 3 のアブレーションカテーテル留置部位におけるペースマップ
 A: ビルジカイニドにより誘発される心室期外収縮 (PVC).
 B: ペーシングディレイを伴う良好なペースマップが得られたが、同部位の通電による PVC の消失には至らなかった。

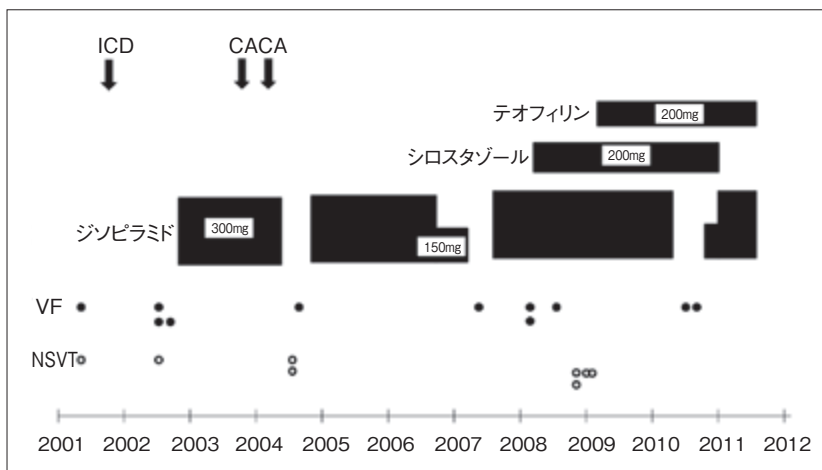


図 5
 症例の臨床経過
 ジソピラミドの減量や中止に伴い心室性不整脈のイベントを認める。
 VF: 心室細動による ICD の作動, NSVT: ICD にて記録された非持続性多型性心室頻拍

ジソピラミドを 300 mg/日に増量した。

その後、2008年1月にジソピラミド内服下でも ICD の作動を認めたため、シロスタゾールやテオフィリンの併用を試みた(図 5)。3剤併用下にて約 1年 ICD の作動を認めなかったことから、2010年4月にジソピラミドを中止したが、2010年7月、9月に VF を認めた。再度ジソピラミドの投与を開始し、300 mg/日の内服下で1年間イベントはなく経過している。

Ⅲ. 考 察

症候性 Brugada 症候群における突然死の予防のためには、ICD の植込み術が必要である。日本循環器学会の「QT 延長症候群(先天性・後天性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン」においても、自然停止する VF や多形性 VT が確認されている例に対しては ICD の植込みがクラス I とされている⁴⁾。しかし、ICD 植込み後に頻回作動を認める例においては、発作予防のために薬物療法が必

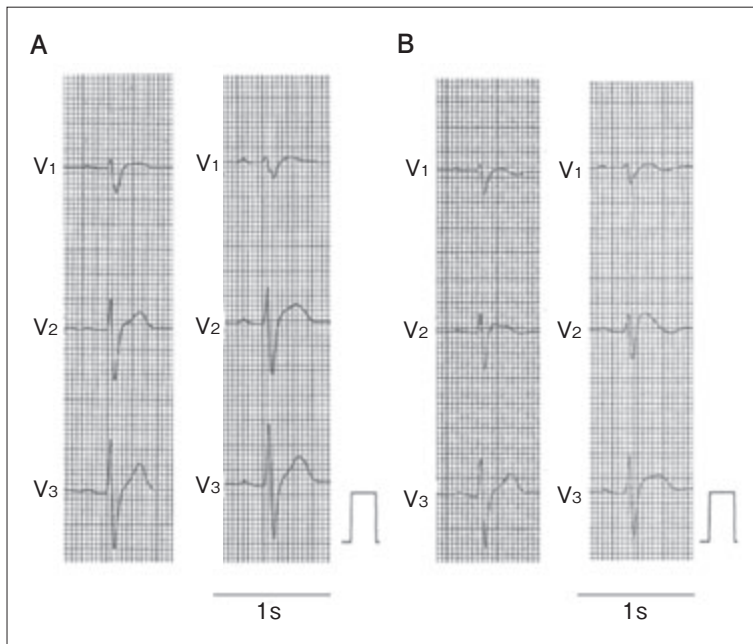


図6
ジソピラミド内服による前胸部誘導の変化
(A)は第4肋間、(B)は第3肋間での記録。各々左が無投薬時で右が内服時である。第3肋間における記録でST上昇の増強が顕著にみられる。

要となる場合がある。

Na^+ チャネル遮断薬は、Brugada型心電図を顕在化することが知られている。特にピルジカイニドやフレカイニドなどのIc群抗不整脈薬は、その強い Na^+ チャネル遮断作用により、Brugada症候群における心電図上のST上昇を増強し、心室性不整脈の易誘発性に寄与するとされている⁵⁾。Ia群抗不整脈薬に関しても Na^+ チャネル遮断作用を有することから、通常Brugada症候群に用いられないが、キニジンは併存する I_{o} 遮断作用によりBrugada症候群における心電図変化を正常化させることが実験モデルで確認されている⁶⁾。また、臨床的にもVFの予防に有効であるとする報告がみられる⁷⁾。ジソピラミドに関しては、 I_{o} 遮断作用を軽度有することや、 Na^+ チャネルからの解離が早いことなどにより、Ic群と比してBrugada症候群におけるST上昇を増強させる作用は比較的低いとするShimizuらの報告がある⁸⁾。また、ChinushiらはBrugada症候群患者では、ジソピラミドが、心電図変化を増強させるものの、電気生理学的検査におけるVFの誘発性について抑制的に働くことを報告している⁹⁾。今回ICDの頻回作動を認めたわれわれの症例においては、強い下痢

症状のためキニジンの服薬が困難であったことから、ジソピラミドの投与を開始した。入院中に不整脈が誘発されないことを確認したうえで継続したところ、VFの抑制に極めて効果的であり、一方、ジソピラミドの減量や中止後ではVFの再発を認めた。本症例においても、ジソピラミド投与中は心電図変化の増強を認めており(図6)、Chinushiらの報告と同様に、心電図変化と不整脈の出現との間に解離を認めている。ほかにも本症例と同様に、Brugada症候群におけるジソピラミドの有効性を示した報告がみられる¹⁰⁾。ジソピラミドにおける Na^+ チャネル遮断作用と I_{o} 遮断作用のバランスについては、各症例のチャネル異常の程度など遺伝的背景がかかわる可能性も考えられ、症例ごとに有効性を検討する必要があるものと思われる。

IV. 結 語

ICDの頻回作動に対して、ジソピラミドの投与が有効であったBrugada症候群の1例を経験した。

〔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. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 1391 ~ 1396
- 2) 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
- 3) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 4) 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症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J*, 2007 ; 71(Supple IV) : 1205 ~ 1270
- 5) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch 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
- 6) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 1999 ; 100 : 1660 ~ 1666
- 7) Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C : The Brugada syndrome : is an implantable cardioverter defibrillator the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol*, 2002 ; 25 : 1634 ~ 1640
- 8) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, Taguchi A, Aihara N, Takaki H, Sunagawa K, Kamakura S : Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 1320 ~ 1329
- 9) Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Shiba M, Takahashi K : Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 1997 ; 30 : 133 ~ 136
- 10) Sumi S, Maruyama S, Shiga Y, Kodama S, Miyoshi K, Tojou H, Yamanouchi Y, Urata H : High efficacy of disopyramide in the management of ventricular fibrillation storms in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010 ; 33 : e53 ~ e56