



Clinical research

Classification and mechanism of *Torsade de Pointes* initiation in patients with congenital long QT syndrome

Takashi Noda, Wataru Shimizu*,¹, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Takashi Kurita, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan

Received 30 March 2004; revised 3 August 2004; accepted 26 August 2004
Available online 11 November 2004

KEYWORDS

Torsade de Pointes;
Long QT syndrome;
Premature ventricular
contraction;
Onset

Aims To examine the initiating mode of *Torsade de Pointes* (TdP) in patients with congenital long QT syndrome (LQTS).

Methods and results We evaluated 111 episodes of TdP recorded on the electrocardiograms of 24 patients with congenital LQTS, and clarified the initiating mode, the three consecutive preceding RR intervals defined as C_2 , C_1 , and C_0 , the timing of initiating premature ventricular contraction (PVC) and the cycle length (CL) of TdP. Three different initiating patterns were observed: (1) a "short-long-short" sequence (SLS) pattern (23 patients, 72 TdP, 65%) defined as one or more short–long cardiac cycles followed by an initiating short-coupled PVC ($C_1 > C_2$ and C_0), (2) an "increased sinus rate" (ISR) pattern (8 patients, 28 TdP, 25%) defined as a gradual increase in sinus rate with or without T-wave alternans ($C_2 \geq C_1 \geq C_0$), and (3) a "changed depolarization" (CD) pattern (5 patients, 11 TdP, 10%) defined as a sudden long-coupled PVC or fusion beat followed by short-coupled PVC. The C_0 was shorter in ISR than SLS and CD (mean C_0 : 488 vs. 587 and 603 ms, respectively; $P < 0.05$). Therefore, the initiating PVC appeared near the T-wave peak of the last beat before onset in ISR, while it occurred after the T-wave peak in SLS and CD. The CL of TdP was shorter in ISR than in SLS (256 vs. 295 ms, $P < 0.05$).

Conclusions Our data show the existence of three predominant initiating modes of TdP in patients with congenital LQTS and suggests a differential mechanism of initiation of TdP for each mode.

© 2004 The European Society of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Tel.: 81 6 6833 5012; fax: 81 6 6872 7486.

E-mail address: wshimizu@hsp.ncvc.go.jp (W. Shimizu).

¹ Dr. Shimizu was supported in part by the Vehicle Racing Commemorative Foundation, Kanahara Ichiro Memorial Foundation, Mochida Memorial Foundation, and Health Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, and Research Grants for Cardiovascular Diseases (15C-6) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Introduction

Torsade de Pointes (TdP) is a distinct polymorphic ventricular tachycardia appearing as a twist around the isoelectric line.¹ TdP occurs under various pathophysiological states including either acquired or congenital,

long QT syndrome (LQTS), which sometimes degenerates into ventricular fibrillation and results in sudden cardiac death.²⁻⁶

Previous experimental observations suggest several hypotheses about the mechanism responsible for TdP. TdP is proposed to arise from premature ventricular contraction (PVC) due to triggered activity, especially early after depolarization (EAD) and to be perpetuated by a re-entrant mechanism as a result of the increased dispersion of repolarization.^{7,8}

In the clinic, some reports have described a typical mode of onset of TdP in patients with acquired LQTS as a "short-long-short sequence" (SLS), a so-called "pause dependent" phenomenon, which shows RR interval oscillations. With regard to the initiating mode of TdP in patients with congenital LQTS, Viskin et al.,⁹ suggested that SLS plays a major role in the genesis of TdP. However, data from the Registry of LQTS shows that SLS occurs as the mode of onset in half of all patients with congenital LQTS.¹⁰

The present study was designed to classify the initiating mode of TdP, the timing of the initiating PVC, and the cycle length (CL) of TdP in patients with congenital LQTS at a single centre.

Methods

Patient characteristics

We reviewed the medical records of consecutive 24 patients affected with congenital LQTS in whom one or more episodes of TdP were recorded at the National Cardiovascular Center, Suita, Japan. They were composed of 4 males and 20 females ranging in age from 1 to 60 years (mean of 28 ± 17 years). All patients had a history of syncope and were diagnosed with congenital LQTS based on the diagnostic criteria of Schwartz et al (score ≥ 4).¹¹

Definition of arrhythmia and analysis parameters

TdP was defined as a polymorphic ventricular tachycardia consisting of more than five consecutive beats during which the peaks of QRS complexes twisted above and below the isoelectric line.^{4,9} Measurements were taken from Holter electrocardiograms, or monitoring electrocardiograms which detected the onset of TdP. We defined the three consecutive preceding RR intervals before the onset of TdP as C_2 , C_1 , and C_0 ; C_2 = the second preceding RR interval before onset, C_1 = the first preceding RR interval before onset, C_0 = the coupling interval of the initiating PVC. The CL of TdP was calculated by averaging 10 beats of TdP. When the TdP did not last more than 10 beats, all of the beats were averaged. The QT intervals were measured by the tangential method, and bifurcated T-waves and pathological U waves were included as part of the measurements of QT intervals. If the initiating PVC appeared before the peak of the T-wave so that we could not measure the QT intervals, the previous QT intervals were referred to. The values of the absolute QT intervals (QT_e) and the preceding RR intervals that could be precisely measured were used for the analysis. The Q-T peak interval (QT_p) was defined as the interval between the QRS onset and the peak of the T-wave at the last beat before the onset of TdP. The corrected QT interval (QT_c) was defined as the QT interval divided by the square root of the preceding RR intervals.

We evaluated the initiating mode of TdP on the basis of the relationship between the preceding RR intervals (C_2 , C_1 , and C_0), the timing of initiating PVC, and the CL of TdP.

Classification of the initiation mode of TdP

The initiating mode of TdP was classified into three different patterns: an SLS pattern, an "increased sinus rate" (ISR) pattern and a "changed depolarization" (CD) pattern. The SLS pattern was defined as one or more short-long cardiac cycles followed by an initiating short-coupled PVC, and the relationship between the three consecutive preceding RR intervals was $C_1 > C_2$ and C_0 . Fig. 1(a) shows that a PVC led to a post-extrasystolic pause ($C_1 = 920$ ms), which changed the QTU of the following beat and culminated in TdP. The preceding RR intervals of TdP fulfilled the criteria of C_1 (920 ms) $>$ C_2 (540 ms) and C_0 (580 ms). The ISR pattern was defined as a gradual increase in the sinus rate with or without T-wave alternans, and the relationship between the preceding RR intervals was $C_2 \geq C_1 \geq C_0$. Fig. 2(a) illustrates a gradual increase in the sinus rate with T-wave alternans resulting in TdP. The preceding RR intervals of TdP fulfilled the criteria for C_2 (520 ms) $\geq C_1$ (520 ms) $\geq C_0$ (360 ms). The CD pattern was defined as a sudden long-coupled PVC or fusion beat followed by a short-coupled PVC, and the relationship between the preceding RR intervals was $C_1 \geq C_2 > C_0$. This pattern was different from the SLS pattern, in that the last beat before the onset of TdP was PVC or a fusion beat, and resulted in a change of repolarization (QT interval) of the last beat.¹² Fig. 3(a) represents a sudden long-coupled PVC as the last preceding beat of TdP, resulting in marked QT prolongation and subsequent TdP. The preceding RR intervals of TdP fulfilled the criteria for C_1 (820 ms) $\geq C_2$ (760 ms) $>$ C_0 (560 ms).

Statistical analysis

We took possible correlations between a patient's different episodes into account. Therefore, when a patient had more than two episodes with the same initiation mode, we adopted mean values of the parameters in all episodes of each mode as a representation of each patient, and performed statistical analyses using these values. Continuous variables were expressed as the

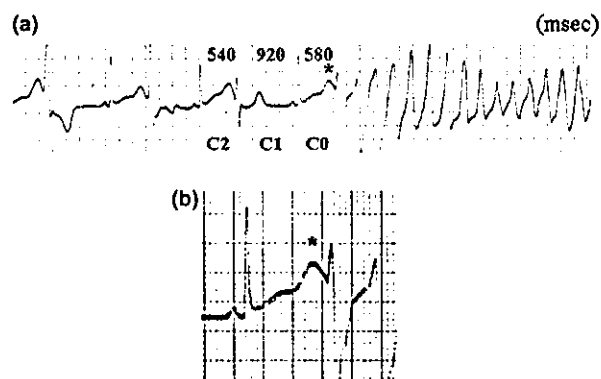


Fig. 1 The "short-long-short sequence" (SLS) pattern as an initiating mode of *Torsade de Pointes* (TdP). (a) The monitoring electrocardiogram shows that TdP is induced by the short-long cardiac cycles followed by an initiating short-coupled premature ventricular contraction (PVC). The relationship between the 3 consecutive preceding RR intervals fulfills the criteria for C_1 (920 ms) $>$ C_2 (540 ms) and C_0 (580 ms). (b) The initiating PVC appears after the T-wave peak of the last beat before the onset of TdP.

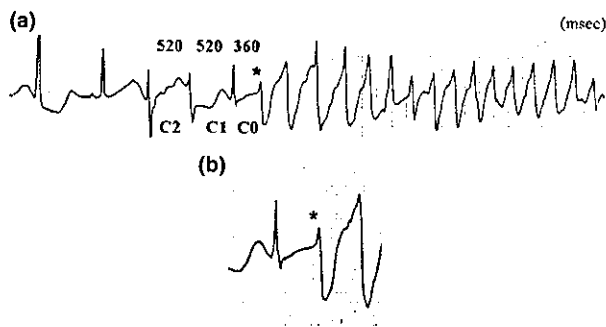


Fig. 2 The "increased sinus rate" (ISR) pattern as an initiating mode of Torsade de Pointes (TdP). (a) The monitoring electrocardiogram indicates that TdP is induced by a gradual increase in the sinus rate with T-wave alternans, and that the relationship between the preceding RR intervals fulfills the criteria for C_2 (520 ms) $\geq C_1$ (520 ms) $\geq C_0$ (360 ms). (b) The initiating premature ventricular contraction occurs before the T-wave peak of the last beat before the onset of TdP.

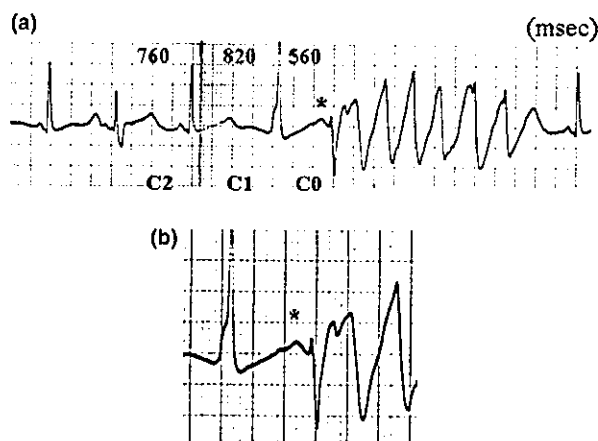


Fig. 3 The "changed depolarization" (CD) pattern as an initiating mode of Torsade de Pointes (TdP). (a) The monitoring electrocardiogram shows that TdP is induced by a sudden long-coupled premature ventricular contraction (PVC) followed by a short-coupled PVC. The relationship between the 3 consecutive preceding RR intervals fulfills the criteria for C_1 (820 ms) $\geq C_2$ (760 ms) $> C_0$ (560 ms). (b) The initiating PVC appears after the T-wave peak of the last beat before the onset of TdP.

group mean value \pm SD. We used two-sided tests and compared using one-way ANOVA followed by Scheffe's test. A value of $p < 0.05$ was regarded as being significant.

Results

Clinical characteristics

Table 1 shows the clinical characteristics of the 24 patients with congenital LQTS. Molecular screening showed that three patients were affected with the LQT1 syndrome, and 10 patients with the LQT2 syndrome. Seven patients had a familial history of sudden death. The episodes of TdP occurred while on β -blockers in 11 patients, while 13 patients had TdP episodes while off β -blockers. Eight patients had a serum potassium concentration of less than 3.5 mEq/litre during the TdP episodes.

Initiating mode of TdP

A total of 111 episodes of TdP were observed with a median of three episodes. Seventy-two TdP events (65%) in 23 patients showed an SLS pattern as the initiating mode, 28 TdP events (25%) in nine patients exhibited an ISR pattern, and 11 TdP events (10%) in five patients exhibited a CD pattern. All three initiating mode patterns were observed in three patients, and two patterns were observed in seven patients. The initiating modes of TdP were not correlated with age, gender, genotype, or the level of serum potassium. However, the CD pattern was only observed in five patients while on β -blockers.

Table 2 represents comparisons of the ECG parameter between the three initiating patterns. There were no significant differences in the QTp, QTe, and QTc between the three initiating patterns.

Timing of initiating PVC

The coupling intervals of the initiating PVC (C_0) were significantly shorter in the ISR pattern than in the SLS and CD patterns (488 ± 72 ms vs. 587 ± 65 ms and 603 ± 24 ms; $p = 0.010$ and 0.035 , respectively). The C_1 was significantly longer in the SLS pattern than in the ISR pattern (1038 ± 188 ms vs. 634 ± 146 ms, $p = 0.001$), while the C_2 was significantly shorter in the SLS pattern than in the ISR pattern (582 ± 65 ms vs. 732 ± 176 ms, $p = 0.016$). The initiating PVC appeared before or near the T-wave peak of the last beat before the onset of the ISR pattern (Fig. 2(b)), while it occurred after the T-wave peak for the SLS pattern (Fig. 1(b)) and CD pattern (Fig. 3(b)). Fig. 4(a) illustrates a comparison of the values of C_0 -QTp between the three patterns. The C_0 -QTp was significantly smaller in the ISR pattern than in the SLS pattern (9 ± 38 ms vs. 60 ± 34 ms; $p = 0.040$). It was also smaller in the ISR pattern compared with the CD pattern, but this difference was not significant (9 ± 38 ms vs. 53 ± 8 ms; $p = 0.219$).

CL of TdP

Fig. 4(b) shows a comparison of the CL of TdP between the three patterns. The CL was significantly shorter in the ISR pattern compared with the SLS pattern (256 ± 25 ms vs. 295 ± 36 ms; $p = 0.042$). It was also shorter in the ISR pattern compared with the CD pattern, but this difference was not significant (256 ± 25 ms vs. 279 ± 10 ms; $p = 0.547$). The CL of TdP was not correlated with age, gender, or genotype.

Discussion

Classification of the initiating mode of TdP

TdP is a distinct polymorphic ventricular tachycardia with a twisting QRS morphology most often associated with QT prolongation in congenital and acquired forms

Table 1 Clinical characteristics of 24 patients with congenital long QT syndrome

Pt. No.	Age (years)	Sex	Genotype	No. of TdP episodes	FH	β -Blockers	K (mEq/litre)
1	21	F	LQT2	8	-	+	3.8
2	22	F	LQT2	3	-	-	3.4
3	60	F	NA	2	-	-	2.6
4	28	F	LQT2	10	+	+	4.1
5	47	F	NA	3	+	-	3.4
6	19	F	NA	2	+	+	4
7	29	F	NA	2	-	-	3.7
8	49	F	LQT1	12	-	-	2.6
9	12	M	NA	10	-	+	3.9
10	29	F	NA	1	-	-	3.8
11	1	M	NA	11	-	-	3.3
12	41	F	LQT2	1	-	+	3.6
13	21	F	LQT2	4	-	+	NA
14	15	F	LQT1	6	-	+	3.1
15	59	F	NA	4	+	+	4
16	24	F	NA	3	-	-	3.5
17	21	F	LQT2	4	-	+	3.5
18	17	M	LQT2	3	+	-	3.7
19	26	F	LQT2	1	-	-	3.9
20	14	F	NA	2	+	-	2.8
21	14	F	LQT2	9	-	+	3.6
22	6	M	LQT2	6	-	+	3.5
23	29	F	NA	3	-	-	3.1
24	60	F	LQT1	1	+	-	3.5
	26 \pm 16			3(2-6.5)			3.5 \pm 0.4
	Mean \pm SD			Median (interquartile range)			Mean \pm SD

F, female; FH, family history of sudden death; K, serum potassium concentration; M, male; NA, not available; TdP, *Torsade de Pointes*; +, present and -, absent.

Table 2 Comparisons of ECG parameters between three initiating patterns

	SLS	ISR	CD
C ₂ (ms)	582 \pm 65 ^a	732 \pm 176	729 \pm 74
C ₁ (ms)	1038 \pm 188 ^a	634 \pm 146	823 \pm 132
C ₀ (ms)	587 \pm 65 ^a	488 \pm 72	603 \pm 24 ^a
QTp (ms)	533 \pm 48	490 \pm 59	551 \pm 32
QTe (ms)	696 \pm 53	631 \pm 70	681 \pm 32
QTc (ms)	685 \pm 58	746 \pm 60	773 \pm 55

CD, changed depolarization pattern; C₂, the second preceding RR interval before onset; C₁, the first preceding RR interval before onset; C₀, the coupling interval of the initiating premature contraction; ECG, electrocardiogram; ISR, increased sinus rate pattern; QTc, corrected QT interval just before the onset of *Torsade de Pointes*; QTe, absolute QT interval just before the onset of *Torsade de Pointes*; QTp, absolute Q-T peak interval just before the onset of *Torsade de Pointes* and SLS, short-long-short sequence pattern.

^a $p < 0.05$ vs. ISR.

of LQTS. The initiating mode of TdP in the congenital form of LQTS is still unclear. While the SLS pattern was reported to be predominant in congenital LQTS,⁹ an investigation of the LQTS Registry showed that this pattern appeared as the mode of TdP onset in 20 out of 44 patients with congenital LQTS (45%).¹⁰ The present study of a single centre showed that the SLS pattern appeared in 72 (65%) out of 111 TdP episodes, the ISR pattern in 28 (25%), and the CD pattern in 11 (10%), which is in agreement with the latter report. Viskin et al., recently suggested the difference in the clinical characteristics between "pause dependent" and "non-pause dependent" TdP. "Pause dependent" TdP was associated with females, and "non-pause dependent" TdP, especially after sinus tachycardia, with T wave alternans and was seen predominantly in infants.¹³ In our study, the initiat-

ing mode of TdP and the CL of TdP were not correlated with age, gender, or genotype. In fact, three patients (pts No. 1, No. 4, and No. 21) affected with LQT2 had all three patterns of TdP. However, the present study examined a small number of patients, especially a small number of infants or genotyped patients. Furthermore, the deviation of gender could have biased our results. Therefore, larger study populations are needed to make a definitive conclusion about the relation between the initiating mode of TdP and age, gender, or genotype.

We classified the initiating mode of the TdP into three patterns based on the relationships with the preceding RR intervals and the supposed mechanisms of TdP. The CD pattern seems another variation of the SLS pattern from a point of preceding RR patterns. However, the TdP in the CD pattern was always preceded by long-

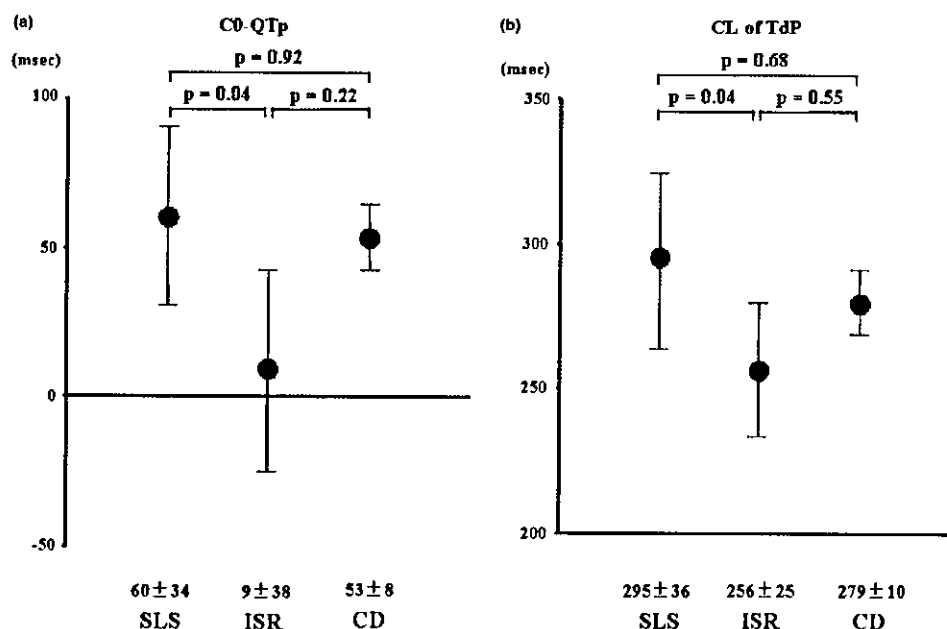


Fig. 4 Comparison of the values of the subtraction of Q-T peak intervals (QTp) from C_0 at the last beat before the onset of *Torsade de pointes* (TdP) (a) and the cycle length (CL) of TdP (b) between the "short-long-short sequence" (SLS), "increased sinus rate" (ISR), and "changed depolarization" (CD) patterns. The C_0 -QTp values were significantly smaller in the ISR pattern than in the SLS pattern. The CL of TdP was also significantly shorter in the ISR pattern than in the SLS pattern.

coupled PVC or fusion beats and was only observed in five patients on β -blockers. We speculate that beta-blocker-induced sinus bradycardia may produce long-coupled PVC or fusion beats, leading to TdP in the CD pattern, and this mechanism may be different from that in the SLS pattern.

Possible mechanisms of TdP in the three initiating patterns

Previous experimental observations suggested that the initiating PVC of TdP is due to triggered activity arising from phase 2 or phase 3 EADs.^{14–18} Clinical observations using monophasic action potential recordings indicated phase 3 EADs during the SLS sequence as a mechanism responsible for initiating PVC of TdP.^{19–22} Burashnikov et al., suggested that phase 2 EADs were predominantly induced during a transient acceleration of the pacing rate, but that phase 3 EADs developed as the rate of stimulation was slowed.²³ The present study showed that the coupling interval of initiating PVC of TdP was significantly shorter in the ISR pattern than in the SLS pattern. Therefore, it is reasonable that the initiating PVC of TdP is related to phase 2 EADs in the ISR pattern and phase 3 EADs in the SLS pattern. On the other hand, experimental studies employing whole heart^{24–26} and arterially perfused wedge preparations^{27–29} presented evidence in support of the hypothesis that TdP is maintained by a re-entrant mechanism. El-Sherif and co-workers used tridimensional analysis of the kinetics of cardiac repolarization and showed that an increased transmural dispersion of repolarization (TDR), due to a more prominent prolongation

of local repolarization in M regions than in epicardial or endocardial regions, resulted in functional block and slow conduction. This leads to re-entry in the "SLS" initiating pattern of TdP.^{24,25} Shimizu et al., used LQTS models employing wedges and also showed that the increase in TDR was mainly due to the prolongation of action potential duration (APD) of M cells in the initiation of TdP associated with the "SLS" pattern.^{27,28} They also found that the large fluctuations of TDR were mainly due to the oscillation of APD in the M regions during T-wave alternans, which were induced by an abrupt acceleration in rate similar to the "ISR" pattern, and were associated with the induction of TdP.²⁹ Based on these observations, we believe that TdP is at least maintained by a re-entrant mechanism resulting from increased TDR of the two initiating modes of the SLS and ISR patterns. On the other hand, these experimental studies using whole heart²⁶ and perfused wedge preparations²⁹ also showed that the initiating PVC due to triggered activity is not always required for the initiation of TdP. In other words, TdP may occur as a result of large fluctuations in the transmural and spatial dispersion of repolarization of the preceding beat, leading to local functional block and circulating wave fronts inducing the first re-entrant excitation at the fast pacing rate similar to the "ISR" initiation pattern.

Costard-Jackle et al., reported that the short-term change in ventricular activation did not allow for the accurate adaptation of ventricular APD. It produced a dispersion of repolarization, leading to TdP.³⁰ Kurita et al.,¹² also reported that a sudden change in the depolarization pattern was related to marked QT prolongation and the induction of TdP in a patient with a pacemaker implantation. These observations could explain a possi-

ble mechanism of TdP seen in the CD pattern. The change in the depolarization pattern of the last beat before the onset of TdP (i.e., PVC or fusion beat) resulted

12. Kurita T, Ohe T, Maeda K et al. QRS alteration-induced Torsade de Pointes in a patient with an artificial pacemaker and hypokalemia. *Jpn Circ J* 1996;60:189-91.

NODA, ET AL.

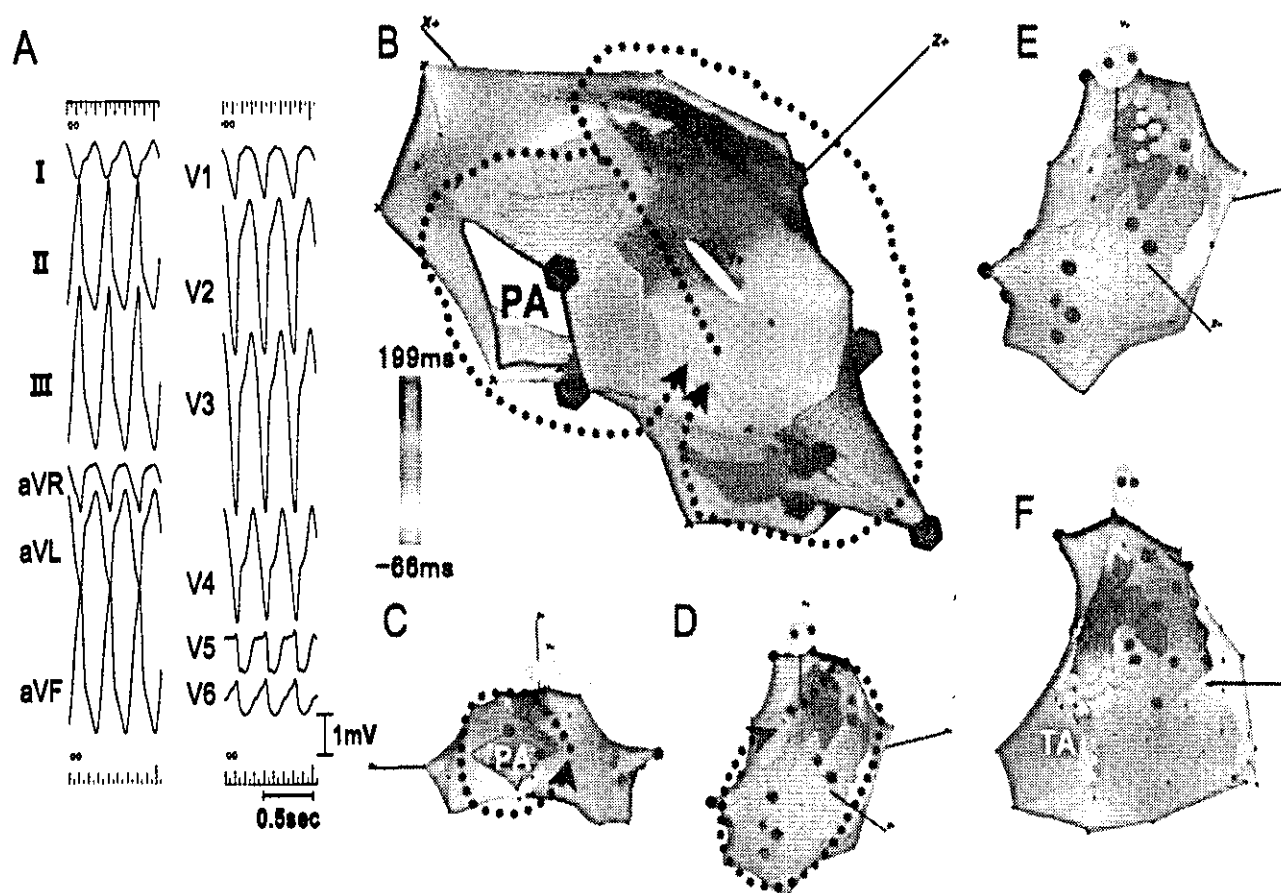


Figure 1. (A) Twelve-lead electrocardiogram during the induced ventricular tachycardia (VT). The induced VT showed the same morphology of the clinical VT (left bundle branch block morphology with a inferior QRS-axis deviation), and the cycle length of the VT was 290 ms. (B) The cranial right posterior oblique view of the right ventricular (RV) activation map during the VT by CARTO. The RV activation map during the VT represented a figure eight pattern. Note the total activation time of the VT by CARTO fulfilled > 90% of the VT cycle length. Gray areas represent scar (bipolar voltage amplitude ≤ 0.5 mV). (c) The cranial posteroanterior view of the RV activation map during the VT by CARTO. The VT revolved around the pulmonary annulus (PA). (D) The cranial right anterior oblique view of the RV activation map during the VT by CARTO. The VT revolved around the scar area. (E) The location of the first linear lesion. The first linear lesion created in the critical isthmus between the scar area and the PA was shown in the cranial right anterior oblique view of the RV activation map. Red dots indicate radiofrequency applications. (F) The location of the second linear lesion. The second linear lesion created in the anatomic isthmus between the scar area and the tricuspid annulus during sinus rhythm was shown in the right oblique view of the RV activation map.

dysplasia was recently reported.² Clinical manifestations of cardiac sarcoidosis also include ventricular arrhythmias leading to sudden death.³ In the present case, it was indicated that the RV dilatation and the reduction of the RV wall motion but neither hypokinesia of the LV nor the thinning of the basal LV wall, and the VT was the first

clinical manifestation of cardiac sarcoidosis. The electrophysiological study using CARTO showed that the macroreentrant VT with a figure eight pattern in the RV and radiofrequency linear ablation was performed with CARTO to transect the two isthmi, scar-PA and scar-TA, leading to abolishment of VTs.

References

- Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 1989; 63:478-482.
- Shiraishi I, Tateumi T, Shimao K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking
- Winters SL, Cohen M, Greenberg S, et al. Sustained ventricular tachycardia associated with sarcoidosis: Assessment of the underlying cardiac anatomy and the prospective utility of programmed ventricular stimulation, drug therapy and an implantable antitachycardia

特集/心筋梗塞と不整脈—進歩と展望

不整脈のエビデンスに基づく治療指針

抗 不 整 脈 薬

鎌 倉 史 郎

はじめに

器質的心疾患では心室期外収縮を契機として心室頻拍が生じ、心室頻拍(VT)から心室細動(VF)に移行したり、心房期外収縮から心房細動が生じやすいことが知られていた。このため近年まで、不整脈疾患では薬剤で不整脈の数を減少させると死亡率も減少すると信じられてきた。この考え方を根本的に変え、薬剤の選択に大きな影響を与えるようになったのがCAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) という大規模臨床試験である¹⁾²⁾。CASTは薬剤の持つ危険性=催不整脈作用を初めて明らかにした試験であったが、それ以降、Naチャンネル遮断薬が治療の主役からすべり落ちてKチャンネル遮断薬が台頭すると共に、CASTのような前向きの大規模試験の重要性が認識されて、治療の目標も不整脈の抑制から生命予後の改善へと変容していった。また大規模試験という明確なエビデンスに基づいた治療の必要性が叫ばれるようになった。本稿ではこれまで欧米で施行された大規模臨床試験の結果から、主として心室性不整脈の薬物治療をどのように行うべきかを述べる。

I. 心室性不整脈に対する抗不整脈薬の大規模臨床試験

1. 心筋梗塞に伴う心室期外収縮、非持続性心室頻拍に対する臨床試験

欧米では虚血性心疾患が多いために、これまで施行された大規模臨床試験のほとんどが虚血性心疾患例を主な対象としている。まず最初に心筋梗塞後の心室性不整脈630例に対してメキシレチンとプラセボを用いたIMPACT (International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial, 1984) 試験が行われた³⁾。この試験

ではメキシレチン群で心室期外収縮数、連発数は有意に低下したが、総死亡率はむしろ高い傾向が認められた(7.6% vs 4.8%)。これは有意ではなかったが、メキシレチンによる心室性不整脈の抑制が生存率の改善をもたらさないことが示された。

次に施行されたのがCAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial 1991, 1992) 試験である¹⁾²⁾。CASTでは無症候性の心室期外収縮を有する心筋梗塞例で、心機能が低下(EF \leq 40%)した1727例を対象にして、エンカイニド、フレカイニド、モリスジンをプラセボを投与して生命予後の比較がなされた。その結果、平均10ヵ月の追跡期間中の不整脈死、心停止、総死亡はいずれもエンカイニド、フレカイニド群で有意に高かったために試験は中止されたが、モリスジン群では有意差が認められなかったため、CAST IIとして試験が継続された²⁾。しかしながら14日間の短期試験での死亡率はモリスジン群で高く、さらに18ヵ月に到達した時点での心臓死、心停止率に有意差はないが、モリスジン群で高い傾向があった。このためモリスジンの有用性を支持する結果がでなかったとして試験は中止された。CAST, CAST IIの結果から、心機能低下を伴う心筋梗塞後の期外収縮に対するI群薬の投与は予後をむしろ悪化させることが明らかになった。

CASTとほぼ同じ時期に、I群薬に代わって注目され始めたIII群薬を用いて、BASIS (Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival 1990, 1993) 試験が行われた⁴⁾。対象は心筋梗塞後で無症候性Lown III, IVbの心室期外収縮を有する312例で、I群薬(キニジン、メキシレチン、ジソピラミドなど)投与群、アミオダロン(200mg/日)投与群と、無投薬群の3群間で効果が検討された。その結果、1年間の総死亡率(I群薬群10%、アミオダロン群5.1%、無投薬群13.2%)、突然死亡率、

国立循環器病センター心臓血管内科

不整脈発生率はともにアミオダロン投与群で有意に低かったが、I群薬と無投薬群間では有意な差が認められなかった。また平均6年間経過を観察した追加報告でも、アミオダロンの予後改善効果が認められたが、無投薬群との生存率の差は初期の1年にほぼ規定され、その後はその差が維持されていた。BASISでは心機能別の検討も行われているが、アミオダロンはLVEF \geq 40%の心機能の保たれた症例群においてのみ予後改善効果がみられ、LVEF $<$ 40%の低心機能例では有意な効果は見られなかった。

CAMIAT (Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial 1997) は心室期外収縮または非持続性VTを有する心筋梗塞後の1,202例を対象としてアミオダロン群(維持量200mg/日)とプラセボ群に割り付けた試験である⁵⁾。平均1.8年の経過観察の結果、アミオダロン群の心事故率はプラセボ群に比して有意に低かったが、総死亡率は有意な差が認められなかった。

これらの試験の結果から心筋梗塞後の心室期外収縮、非持続性VTに対して、アミオダロンは生命予後改善効果があるが、I群薬はいずれも明らかな有用性がないと考えられるようになった。

2. 持続性心室頻拍、心室細動に対する臨床試験

a. 突然死の二次予防に関する臨床試験

1) 薬剤間の比較

CASCADE (Cardiac Arrest in Seattle: Conventional versus Amiodarone Drug Evaluation 1993) は急性のQ波梗塞に由来しないVF, 228例(82%が虚血性心疾患)を対象として、アミオダロンと通常のI群薬(プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド、メキシレチン、フレカイニドなど)間で予後を比較した試験である⁶⁾。なお薬剤の選択は電気生理学的検査(EPS)またはホルター心電図を用いて、有効な薬剤が用いられた。4~7年間の経過観察期間においてアミオダロン群はI群薬投与群に比べ有意にエンドポイント(心臓死、VF後蘇生、ICD作動)回避率が優れ、心臓死と持続性心室性不整脈も少なかった。

この結果は致死性不整脈の二次予防においてアミオダロンがI群薬より優れていることを示している。

2) 薬剤とICDの比較

致死性不整脈の二次予防におけるIII群薬の有用性が確認される一方で、植込み型除細動器(ICD)

の突然死予防効果も絶大であったために、AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator trial 1997) 試験でこの両者の比較が行われた⁷⁾。AVIDではVT/VF蘇生例や、LVEF \leq 40%の持続性VT例の計1016例(81%が虚血性心疾患)を対象として、ICD群と経験的III群薬(アミオダロンが85%:維持量400mg/日)投与群に割り付け、3年間経過観察した。その結果、生存率はICD群で有意に高く、III群薬群に比べ死亡率を31%減少させた。

CIDS (Canadian Implantable Defibrillator Study 2000) 試験ではVF蘇生例、失神を伴う持続性VT例、またはLVEF \leq 35%で血行動態の破綻する持続性VT, 659例(83%が虚血性心疾患)を対象としてICD群とアミオダロン群(300~400mg/日)が比較された⁸⁾。平均3年間の観察期間で、総死亡、不整脈死はアミオダロン群よりもICD群で少ない傾向が認められたが、その差は有意ではなかった。

CASH (Cardiac Arrest Study Hamburg 2000) 試験はVT/VF蘇生後の288例(73%が虚血性心疾患)を対象として、ICD群と、アミオダロン群(200~600mg/日)、メトプロロール群、プロパフェノン群が比較された⁹⁾。まず最初の11ヵ月の観察期間で、プロパフェノン群はICD群に比べて有意に総死亡率が高かったために脱落し、その後3群間で平均57ヵ月の経過観察が行われた。その結果、ICD群がアミオダロン群、メトプロロール群よりも総死亡が少ない傾向があったが、有意差は認められなかった。

CIDS, CASH試験でICDの有効性が確認されなかった理由として、CIDSではアミオダロンに β 遮断薬の併用が多かったこと、CASHでは対象群のLVEFが比較的よかったことがあげられている。実際にAVID, CIDS, CASH試験をまとめたメタ解析¹⁰⁾において、LVEF \leq 35%の症例では、ICD群で有意な総死亡減少効果が認められたが、LVEF $>$ 35%の症例ではICD群とアミオダロン群間で差が認められなかった。

b. 突然死の一次予防に関する臨床試験

1) 薬剤間の比較

ESVEM (Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring 1993) は致死性不整脈例の抗不整脈薬選択においてEPSとホルター心電図のどちらが優れているかを比較した試験であるが、この中でI群薬(メキシレチン、プ

ロカインアミド、キニジン、ピルメノール、プロパフェノンなど)とdl-ソタロールの比較がなされている¹¹⁾。対象はホルター心電図で10個/時間以上の心室期外収縮を認め、EPSで持続性VTまたはVFが誘発された例である。本試験では治療の有効性が認められた296例(83%が虚血性心疾患)の長期予後(最大6年)が観察されたが、Ⅲ群薬であるdl-ソタロールを投与した群が、Ⅰ群薬を投与した群に比して有意に総死亡、心臓死、不整脈死、不整脈再発が少なかった。

2) 薬剤とICDの比較

突然死に対する薬剤とICDの一次予防効果を比較するためにMADIT (Multicenter Automatic Implantable Defibrillator Trial 1996)試験が行われた¹²⁾。同試験は低心機能(LVEF \leq 35%)の心筋梗塞例のうち、無症候性非持続性VTを有し、EPSで持続性VTが誘発され、プロカインアミドでも誘発が抑制できない196例を対象としている。これらを実験的にICD群と経験的薬物治療群(80%がアミオダロン)に分けて平均27ヵ月間予後を観察したところ、ICD群は有意に総死亡が少なく、薬物治療群に比べ2年間の死亡率が54%減少していた。

従来の薬物とICDの比較試験では薬物が経験的に投与されていたため、EPSで有効な薬物を決定すれば死亡率を減少させることができるのではないかとこの観点でMUSTT (Multicenter Unsustained Tachycardia Trial 1999)試験が行われた¹³⁾。本試験は無症候性の非持続性VTを有す

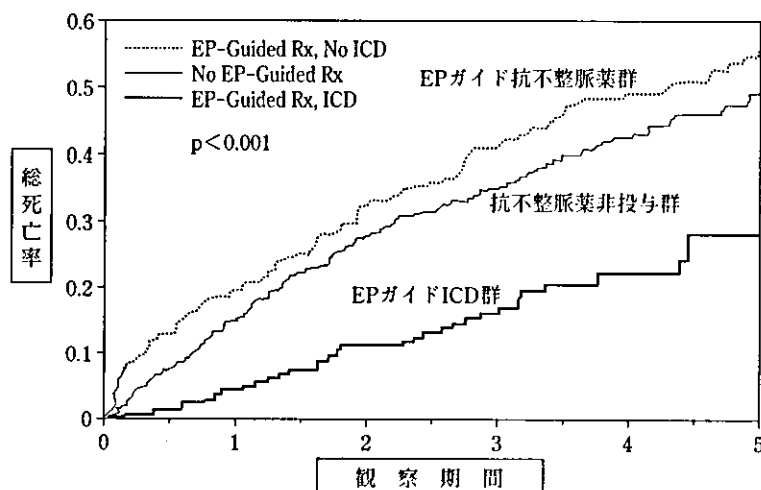
るLVEF \leq 40%の心筋梗塞例で、EPSにより持続性VTが誘発された704例を対象として、EPSに従って治療法を決定した群と、EPSを施行せずにACE阻害薬と β 遮断薬だけを投与した群(抗不整脈薬非投与群)に無作為に割り付けた。EPS群では薬物投与下でEPSが繰り返され、最終的には抗不整脈薬を投与した群とICD植込み群に分類されて、抗不整脈薬非投与群と共に平均39ヵ月間経過が観察された。その結果、5年間の総死亡、心臓死、不整脈死は抗不整脈薬投与群や非投与群よりもICD群で有意に少なく、かつ抗不整脈薬投与群の死亡率は非投与群よりも多い傾向が認められた(図1)。この原因としては、投与群の抗不整脈薬としてIa群薬がより多く用いられたために、催不整脈で多数の死亡例が出現したのではないかと考えられている。

これらの試験ではいずれも薬物治療群の死亡率が異常に高かった(2年間で30~35%)ことが有意差が生じた原因といえるが、これ以降、虚血性心疾患における突然死予防にはICDが最も有用と考えられるに至っている。

3. 低心機能例に対する抗不整脈薬の臨床試験

a. Ⅲ群薬

EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial 1997)ではLVEF \leq 40%の低心機能の心筋梗塞例1,486例を対象としてアミオダロン(200mg/日)群とプラセボ群間で長期予後効果が比較された¹⁴⁾。平均21ヵ月の経過観察でアミオダロンは不整脈死を明らかに有意に($p=0.05$)



Buxton AE. N Engl J Med. 1999;341:1882-1890.

EPSガイドによるICD植込み群では抗不整脈薬投与群より総死亡率が低い。

図 1 MUSTT試験における総死亡率¹³⁾

減少させたが、総死亡、心臓死は有意に減少しなかった。

SWORD (Survival With Oral D-sotalol trial 1996) も心筋梗塞後の低心機能例 (LVEF \leq 40%) 6,400例を目標として、d-ソタロール群とプラセボ群で長期予後の比較が行われた¹⁵⁾が、平均5カ月の追跡期間でd-ソタロール群が総死亡、不整脈死、心臓死ともに有意に高かったために予定より早期に3,121例で試験が中止された。

非虚血性心疾患を対象に含む心不全例の臨床試験にはGESICAとCHF-STATがある。GESICA (Gruto de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina study 1994) はLVEF \leq 35%や心胸比 $>$ 55%などの慢性心不全516例に心不全標準治療を行った上で、これらにアミオダロン (300mg/日) を追加した群と、追加しない群に分けて比較した¹⁶⁾。約2年間の観察期間でアミオダロンは非持続性VTの有無に関わらず死亡率および入院率を有意に減少させた。

CHF-STAT (Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure 1995) は無症候性心室期外収縮 (10個/時間) が認められる心不全例 (LVEF \leq 40%, 左室拡張期径 \geq 55mm, 心胸比 \geq 50%) 774例を、アミオダロン (300mg/日) 投与群とプラセボ投与群に分けて比較した¹⁷⁾。その結果アミオダロンでは心機能改善効果と心室性不整脈抑制効果を認めたが、2年間の総死亡率、突然死率は両群間で有意差を認めなかった。しかしながら非虚血性疾患例に限るとアミオダロン群で総死亡率を低下させる傾向が認められた (図2)。

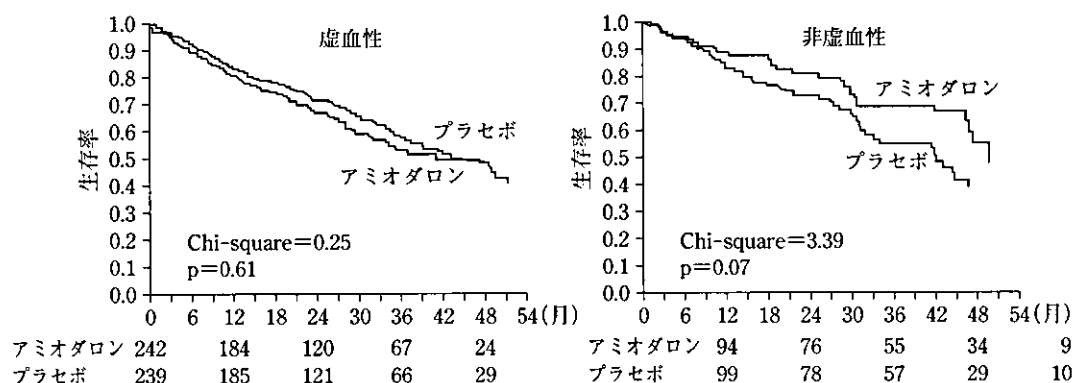
以上より低心機能を伴う虚血性心疾患例に対し

てd-ソタロールは予後を悪化させ、アミオダロンも明らかな予後改善効果を示さないことが判明した。一方、低心機能を伴う非虚血性心疾患例ではアミオダロンが生命予後を改善させる傾向が認められたため、次に突然死の1次予防を目的にアミオダロンとICDとの比較試験が行われた。

AMIOVIRT (AMIOdarone Versus Implantable defibrillator Randomized Trial 2002)¹⁸⁾ はLVEF \leq 35%で無症候性の非持続性VTを有する非虚血性心筋症103例を、アミオダロン投与群とICD植込み群に分け、予後が比較されたが、平均2年間の経過観察で両群間に有意な差が認められなかった。

現在、SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) 試験においてLVEF \leq 35%で心不全の既往を有する2,500例 (虚血性心疾患も含む) を対象として、通常的心不全治療にアミオダロンを投与した群と、プラセボを投与した群、ICDを植込んだ群の3群に割付て長期予後が観察されている。

これまでの結果からは、ICDがアミオダロンよりも低心機能の非虚血性心疾患の生命予後を改善させる証拠は得られていない。しかしながらMADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial 2002) 試験¹⁹⁾で、低心機能 (LVEF \leq 30%) の心筋梗塞例では、ICD群が通常的心不全治療群より総死亡率を有意 (2年間で31%) に低下させている。このためSCD-HeFT試験でICD治療がアミオダロン、または通常治療に優るかどうか、または基礎疾患毎に最適の治療法が異なると判定されるかどうか、その結果が



虚血性心疾患ではアミオダロンとプラセボ間で有意差を認めないが、非虚血性心疾患ではアミオダロンで生存率が高い。

図 2 CHF-STAT 試験における生存率¹⁷⁾

待たれている。

b. β 遮断薬

1975年に Waagstein らが初めて慢性心不全治療における β 遮断薬の有効性を報告して以降、多くの大規模臨床試験が行われ、 β 遮断薬が低心機能～心不全例の予後を改善することが確認されている。

US Carvedilol Heart Failure Study (1996) では、 β_1 、 β_2 遮断作用と α_1 遮断作用に加えて抗酸化作用を併せ持つカルベジロールを用い、LVEF \leq 35%で NYHA II, III の心不全例1,094例を対象として、カルベジロール群とプラセボ群が比較された²⁰⁾。経過観察期間は約6ヵ月(中央値)であったが、カルベジロール群は総死亡のみならず、心不全死、突然死をも有意に減少させた。カルベジロールに関する大規模臨床試験には、より重篤な心不全例を対象とした COPERNICUS 試験、急性心筋梗塞後で EF \leq 40%の心不全例を対象とした CAPRICORN 試験があり、それらの結果が2001年に発表された。結果はいずれもプラセボ群に比べ、カルベジロール群で有意に総死亡が減少することが報告されている。

MERIT-HF (MEtoprolol CR/XL randomised Trial 1999) 試験では LVEF \leq 40%で NYHA II～IV の慢性心不全3,991例を対象として β_1 選択性の徐放性メトプロロールとプラセボが比較された²¹⁾。平均1年間の経過観察で、メトプロロール群は総死亡、突然死、心不全死とも有意に減少していたため、早期に試験が終了した。

CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II 1999) 試験は β_1 選択性のピソプロロールを用いた比較試験である²²⁾。NYHA III, IV で LVEF \leq 35%の慢性心不全2,647例を対象に行われ、総死亡、突然死の有意な減少が見られたため、本試験も予定より早期に終了した。

これらの薬剤はいずれも内因性交感刺激作用 (ISA) のない β 遮断薬であるが、 β_1 選択性で ISA を有するザモテロールは XSHF 試験 (1990) で、 β_1 非選択性で ISA を有するブシンドロールは BEST 試験 (2001) で、いずれも総死亡を増加するか、減少させないことが確認されている。

なおカルベジロールとメトプロロールのどちらが予後を改善するかに関しては、NYHA II～IV で LVEF $<$ 35%の慢性心不全3,029例を対象とした COMET (Carvedilol Or Metoprolol European Trial 2003) 試験が行われた²³⁾。平均58ヵ月間の

経過観察で、カルベジロール群の総死亡は34%で、メトプロロール群の40%より有意に少なかった。しかしながらこの試験で用いられたメトプロロールは MERIT-HF で用いられたような徐放錠でなかったことから、その結果を疑問視するむきもある。

このように、心不全例の生命予後改善には ISA のない β 遮断薬が有用と考えられているが、個々の薬剤間の優劣に関してはさらに検討が必要と思われる。

c. アミオダロンと β 遮断薬との併用

EMIAT と CAMIAT の対象を用いて、アミオダロンと β 遮断薬との併用に関する解析を行ったところ²⁴⁾、併用群はアミオダロン、または β 遮断薬単独群よりも有意に心臓死、不整脈死または心蘇生例が少なかった。これらは事後解析であるために強いエビデンスとはなりえないが、併用が危険ではなく、むしろ有用であることを示唆している。

II. 大規模臨床試験に基づいた心室性不整脈の治療方針

1. 試験結果のまとめ

これまでに施行された大規模臨床試験から以下のような結論を導くことができる。まず心筋虚血に基づく無症候性の心室期外収縮・非持続性 VT では、アミオダロンは生命予後の改善が期待できるが、I 群薬は効果が期待できず、特に Ic 群薬または緩徐解離型の Na チャネル遮断薬はむしろ予後を悪化させる。心機能が良好な虚血性の心室期外収縮・非持続性 VT に対する β 遮断薬の有用性は不明であるが、心機能が低下 (LVEF \leq 40%) すると内因性交感刺激作用のない β 遮断薬で明らかな予後の改善作用が見られる。一方、ISA のある β 遮断薬や、 β 遮断作用のない d-ソタロールは予後を悪化させ、アミオダロンも予後改善効果が低下する。これまでに低心機能群において β 遮断薬とアミオダロン、または β 遮断薬と ICD の予後を比較した試験は行われていないが、ICD はアミオダロンよりも明らかに予後を改善する。

持続性 VT が誘発されるような素地をもったやや危険なタイプの心室期外収縮、非持続性 VT 例や、実際に持続性 VT や心室細動を生じた例でもアミオダロン、dl-ソタロール、 β 遮断薬 (メトプロロール) は予後改善作用が認められるが、I 群薬にはそれが認められない。ただ、LVEF \leq

35%の低心機能になると、ICDの方がアミオダロンよりも予後を延長させる。一方、低心機能群における β 遮断薬、LVEF>35%の群におけるアミオダロン投与がICDよりも予後を悪くすると試験結果は出ていない。また致死性不整脈例におけるアミオダロンとdl-ソタロール、アミオダロンと β 遮断薬との比較試験や、EPSガイドのアミオダロン投与とICDとの比較試験も行われていない。

低心機能の非虚血性心疾患では、心室性期外収縮や非持続性VTの有無に関係なく、アミオダロンとISAのない β 遮断薬が生命予後を改善させる。またICDがアミオダロンよりも有用とのエビデンスはこれまでに得られてなく、ICDと β 遮断薬との比較試験、アミオダロンと β 遮断薬との比較試験も行われていない。

2. 日本における不整脈診療の特異性

これら大規模臨床試験はその多くが欧米で施行されており、薬剤投与量は日本人の1.5~3倍である上、有意差の見られた試験での対照群の死亡率が異様に高い場合がある等の問題点が指摘されている。したがってこれらの結果をそのまま日本人に適用することに疑問も残る。

また本邦では欧米諸国に比べて虚血性心疾患の罹患率が低い上に、心筋梗塞急性期にカテーテル介入が行われることが多いため、心筋梗塞から持続性VTが発生する頻度は極めて低い。全VT中で心筋梗塞由来の持続性VTの占める割合は25%前後にすぎない。

さらに日本ではアミオダロン、dl-ソタロールが致死性不整脈にのみ保険適応となっており、特にアミオダロンは毒薬として扱われ、その副作用が強調されている。

3. 試験結果に基づいた治療法

上記のような実情を考慮すると、慢性期に生じる各種不整脈に対しては、以下のような治療を行うのが妥当と思われる。

心筋梗塞後または心筋症等の基礎心疾患があり、数連発までの無症候性の心室期外収縮が認められる場合は、I群薬は使用せず、基礎疾患の治療を主として行う。心筋虚血や心房細動を伴う場合、低心機能の場合は β 遮断薬を積極的に使用する。加算平均心電図が陽性的の場合や、持続性VT等の致死性不整脈の発生が危惧される時はアミオダロンの使用も考慮する。

基礎心疾患を伴わない無症候性の期外収縮は一

般に治療不要であるが、非持続性VTや期外収縮が多数(数万個/日以上)認められる場合は β 遮断薬を第1に用いる。

一方、症状を伴う期外収縮では、どのような薬剤を使用してもよいが、薬剤による心機能抑制並びに催不整脈発生に常に留意する。また虚血性心疾患ではIc群薬を使用すべきではない。

心筋梗塞または心筋症があり、5連発以上の非持続性VTがある例では、電気生理学的検査を行って持続性VTが誘発されるか否かを確認するのが望ましいが、検査ができない場合は β 遮断薬を第1選択薬として用いる。持続性VTが誘発される例や、過去に持続性VTが捉えられている例ではアミオダロンまたはdl-ソタロールを用いるが、低心機能例では最初からICDを選択してもよい。血中濃度が十分上昇した状態で再度EPSを施行し、なおも血行動態が不安定な持続性VT/VFが誘発されるようであれば、ICDを植え込む。カテーテルアブレーションの施行が可能な施設では持続性VTが生じる例にアブレーションを試みてもよい。

特発性の非持続性VTまたは持続性VTではカテーテルアブレーションが適応となるが、アブレーションまでの待機期間には β 遮断薬(流出路起源VT)、またはベラパミル(左室中隔起源VT)が第1選択薬となる。

一方、心室細動が生じた例には基礎心疾患の有無に関わらずICDを植え込むのがよい。

参 考 文 献

- 1) Echt, D. S., Leibson, P. R., Mitchell, L. B. et al.: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo: The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*, 324: 781-787. 1991.
- 2) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators: Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 327: 227-233. 1992.
- 3) IMPACT research group: International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial: I. Report on arrhythmia and other findings. *J Am Coll Cardiol*, 4: 1148-1163, 1984.
- 4) Burkart, F., Pfisterer, M., Kiowski, W. et al.: Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel antiarrhythmic study of infarct survival (BASIS). *J Am Coll Cardiol*, 16: 1711-1718, 1990.
- 5) Cairns, J. A., Connolly, S. T., Roberts, R. et al.: Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarizations: CAMIAT. *Lancet*, 349: 675-682, 1997.
- 6) The CASCADE Investigators: Randomized anti-

- arrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE Study). *Am J Cardiol*, 72: 280-287, 1993.
- 7) The antiarrhythmic versus implantable defibrillators (AVID) investigators: A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 337: 1576-1583, 1997.
 - 8) Connolly, S. J., Gent, M., Roberts, R. S. et al.: Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS). A randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation*, 101: 1297-1302, 2000.
 - 9) Kuck, K. H., Cappato, R., Siebels, J. et al.: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation*, 102: 748-754, 2000.
 - 10) Connolly, S. J., Hallstrom, A. P., Cappato, R. et al.: Meta analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J*, 21: 2071-2078, 2000.
 - 11) Mason, J. W., for the ESVEM Investigators: A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med*, 329: 452-458, 1993.
 - 12) Moss, A. J., Hall, W. J., Cannom, D. S. et al.: Improved survival with an implantable defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med*, 335: 1933-1940, 1996.
 - 13) Buxton, A. E., Lee, K. L., Fisher, J. D. et al.: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 337: 1569-1575, 1999.
 - 14) Julian, D. G., Camm, A. J., Frangin, G. et al.: Randomized trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *Lancet*, 349: 667-674, 1997.
 - 15) Waldo, A. L., Camm, A. J., Ruyter, H. et al.: Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. *Lancet*, 348: 7-12, 1996.
 - 16) Doval, H. C., Nul, D. R., Grancelli, H. O. et al.: randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet*, 344: 493-498, 1994.
 - 17) Singh, S. N., Fletcher, R. D., Fisher, S. G. et al.: Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure (CHF-STAT). *N Engl J Med*, 333: 77-82, 1995.
 - 18) Strickberger, S. A., Hummel, J. D., Barlett, T. G. et al.: Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol*, 41: 1707-1712, 2003.
 - 19) Moss, A. J., Zareba, W., Hall, W. J. et al.: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*, 346: 877-883, 2002.
 - 20) Packer, M., Bristow, M. R., Cohn, J. N. et al.: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med*, 334: 1349-1355, 1996.
 - 21) MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet*, 353: 2001-2007, 1999.
 - 22) CIBIS-II Investigators and Committees: The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*, 353: 9-13, 1999.
 - 23) Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al.: Comparison of carvedilol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*, 362: 7-13, 2003.
 - 24) Boutitie, F., Boissel, J. P., Connolly, S. J. et al.: Amiodarone interaction with beta-blockers: analysis of the merged EMIAT and CAMIAT databases. The EMIAT and CAMIAT Investigators. *Circulation*, 99: 2268-2275, 1999.

Brugada症候群の診断, 治療: わが国の現状

新 博次

要 旨

Brugada症候群は, 特異な心電図所見を有し, 明らかな心疾患を診断し得ないにもかかわらず突然死をきたしうる疾患群として注目されている. 特徴は, 青年期から壮年期の働き盛りの男性(男女比=8:1)にみられる夜間発症の心室細動である. 特発性心室細動の一部と考えられ, 欧米と比しアジア・日本で多い. 本症候群の診断は心電図所見が重要な部分を占めることから, 健康診断時の心電図所見から本症候群の疑いを指摘されることも少なくない. 失神や心肺蘇生などの心事故を既往に有する場合, 家族歴に突然死をみる場合などは, 現在のところ有効な治療法は植込み型除細動器 (ICD) である.

〔日内会誌 93: 787~793, 2004〕

Key words: ST上昇, 心室細動, 突然死, Naチャンネルブロッカー

はじめに

1992年Brugada P, Brugada J¹⁾により安静時の12誘導心電図で右胸ブロックパターンを呈し, 複数の右側胸部誘導(V₁~V₃)で心筋梗塞を思わせるST上昇を示し, 明らかな心疾患を認めず, 電解質異常, QT延長もなく心室細動発作をきたした8症例が報告された. この特異な心電図学的特徴を有する特発性心室細動は, 以前に報告された症例²⁾にも認められていたが, Brugadaらはこの心電図学的特徴を有する症例をまとめ, 心電図学的所見と心室細動を関連付けた. その後, この特異な心電図所見を呈し心室細動を発症すると考えられる患者群は, その報告者の名を付しBrugada症候群と呼ばれるようになった. このBrugada症候群は, いつもその特徴的な心電図所見を呈するわけではなく, 時には心電図所見が正常化することもあり, 明確な診断基準は示されていない. 治療法としては, 突然の心室

細動発症に対し植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator: ICD) を使用することになる. 失神・心肺蘇生の既往のある症例にICDを使用することに異論はないところであるが, 心電図所見が偶然発見されただけの無症候例に対しての対応が議論されている.

1. Brugada症候群の診断

本症候群の心電図学的特徴である右側胸部誘導のST上昇は, 当初の報告によると0.1mV以上とされていた. しかし, その後の報告では0.2mV以上として症例が集積されており, 心電図にて特徴的所見 (coved型) が記録されることが重要視される. ST上昇の形態は, その後の症例の集積により心事故を発症する例では典型的なcoved型ST上昇を示すことが重要であることが認識された³⁾. そして, このcoved型のST上昇は, Naチャンネルブロッカー (pilsicainide, flecainide などI群抗不整脈薬) で顕著になることが知られ, しばしば補助診断法として利用されている (図1)⁴⁾. さらにST上昇は胸部誘導の電極を1肋間頭側に

あたらし ひろつぐ: 日本医科大学付属多摩水山病院
内科・循環器内科

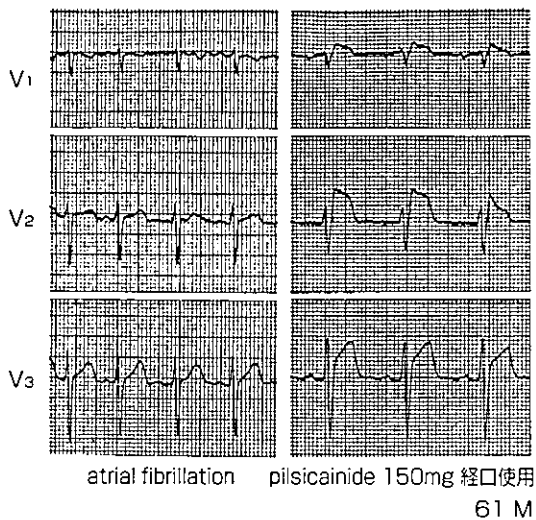


図1. Pilsicainide 150mg単回経口投与によるcoved型ST上昇
発作性心房細動停止目的にてpilsicainide単回経口投与を施行したところV1～V3誘導で著明なST上昇が認められた。文献4)より引用

ずらし記録すると、より顕著になることも参考となる。

Brugada症候群の診断は、その特徴的な心電図所見(不完全右脚ブロック型で右側胸部誘導V₁～V₃でcoved型の0.2mV以上のST上昇)をみるのが重要な所見となる。しかし、心電図所見のみで何ら心事故を発症しないものがあり、最近では心電図所見だけでなく、家族歴や心室細動と関連のある症状を既往に有する症例に限定するとの考えが主流となっている。典型的な心電図所見を示すにもかかわらず何ら不整脈を発症しないもの(無症候性)は「Brugada型心電図」と呼び、心室細動を発症したものを「Brugada症候群」と診断すべきとの考えである。近い将来、心室細動を発症する可能性が高いとみなされる要因、すなわち心電図所見を有し、家族歴ないし心室細動を示唆する症状を有するものを含め「Brugada症候群」と診断すべきとする考えが示されている。

1) 現状における診断基準

2002年11月にヨーロッパ心臓病学会から、現状におけるBrugada症候群の診断基準が提言された⁵⁾。心電図所見は単なるST上昇ではなく、典型的なcoved型のST上昇が重要と考えられ、明らかなcoved型STをみないものはBrugada症候群と診断しない。この診断基準では、典型的なcoved型ST上昇の心電図所見と①心室細動の既往、②自然停止する多形性心室頻拍、③突然死(<45歳)の家族歴、④家族にcoved型のST上昇あり、⑤電気生理学的検査で心室細動の誘発、⑥失神ないし夜間の臨終様呼吸、以上6項目のいずれかを有する場合をBrugada症候群と診断する。これに対し、心電図所見のみものは特発性Brugada型心電図パターンとすると提言している。この診断基準では、図2に示すごとくcoved型でJ点における電位が $\geq 2\text{mm}$ (0.2mV)、T波が陰性などの特徴を示すものをType1としてBrugada症候群の特徴的な心電図所見とした。表1に示すごとく典型的なcoved型を示さない場合(saddle back型のType2, Type3)は、Naチャンネルブロッカー投与によりType1のcoved型へ変化すればType1と同様に取り扱うとし、Type3がType2になったのみでは診断は確定できないとしている。さらに、直流通電による除細動後に一過性に認められる類似のST上昇については、Brugada症候群としないことを追記している。

2) Naチャンネルブロッカーによる診断

このヨーロッパ心臓病学会の診断基準⁵⁾にも記載されているごとく、心電図所見が非典型的な症例でのNaチャンネルブロッカー使用は、日差変動が知られるBrugada症候群においては診断に有用な手段と言える。ヨーロッパでは主にajmalineが使用されるが、わが国では純粋なNaチャンネルブロッカーであり、かつ薬剤の消失半減期が短いpilsicainide(1.0mg/kg/10分静注)が好んで使用される。使用する薬剤の投与量が不十分である場合、STの変化が僅かにとどまり、判定を誤る可能性があるため適切な薬剤と適切な使用量

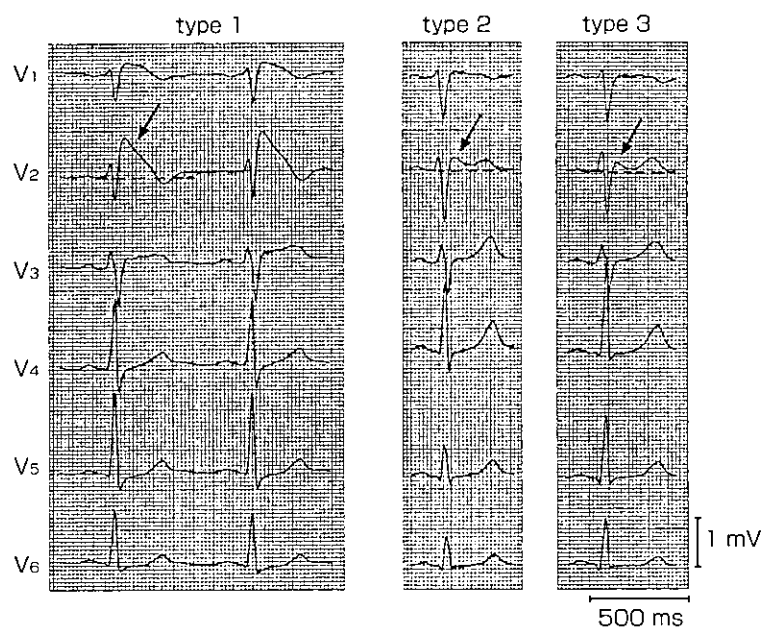


図2. ヨーロッパ心臓病学会の心電図診断基準の心電図の実例
Type1=coved型, Type2とType3=saddle back型. 文献5) より引用

表1. Brugada 症候群診断における V1 ~ V3 誘導の ST 変化

	Type 1	Type 2	Type 3
J波波高	≥ 2mm	≥ 2mm	≥ 2mm
T波	陰性	陽性 or 二峰性	陽性
ST-Tの形態	Coved型	Saddle back	Saddle back
ST部分(終末部)	徐々に下降	上昇 ≥ 1mm	上昇 < 1mm

文献5) より引用

で行う必要がある。Flecainideなどの他のI群抗不整脈薬も利用可能であるが、抗コリン作用を有する薬剤はこの目的には不向きである。

3) ST以外の心電図所見

その他、Brugada症候群ではcoved型のST上昇の他にPR延長、左軸偏位などを伴うことが知られる。前者は、心内電位ではHV延長に起因するものであり、初期の報告¹⁾から指摘されている。著者らの調査⁶⁾では、表2に示すごとく失神ないし心室細動を来した有症候性の症例では、PR延長が26.3%、左軸偏位が15.8%に合併していた。一方、心電図所見のみの無症候性の症例ではそれぞれ13.4%、6.0%と有症候性と比べ低率

であった。これら伝導障害を示す症例の比率が有症候性で多いことは、本症候群の背景に伝導異常が関与していることを示唆するものと考えられる。

4) 鑑別診断

鑑別診断としては、ST上昇をきたしうる各種病態が対象となる。右室心筋症で類似の心電図所見を呈することがあるが、Brugada症候群は現在のところ心筋症とは異なる疾患として取り扱われる。そこで、不整脈原性右室心筋症(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)との鑑別が重要となる。臨床的には、ARVCでは単形性心室頻拍で発症するものが多

表2. Brugada 症候群・Brugada 型心電図の症例における I 度房室ブロック, 左軸偏位の頻度

	n=105	Coved Type (n=54 [51.4%])	Saddle-Back Type (n=51 [48.6%])	PR Prolongation (n=19 [18.1%])	Left-Axis Deviation (n=10 [9.5%])
Symptomatic group	38	28 (73.7%)	10 (26.3%)	10 (26.3%)	6 (15.8%)
VF	20	17 (85%)	3 (15%)	5 (25%)	1 (5%)
Syncope	18	11 (61.1%)	7 (38.9%)	5 (27.8%)	5 (27.8%)
Asymptomatic group	67	26 (38.8%)	41 (61.2%)	9 (13.4%)	4 (6.0%)

Data are presented as number (%) of patients.
VF=ventricular fibrillation.

文献6) より引用

く、多くは労作時の発症を特徴とする。一方、Brugada症候群では安静時、夜間の発症が特徴的であり、不整脈は多形性心室頻拍ないし心室細動として発症する。また、Brugada症候群の特徴として、発作性心房細動を有するものが少なくない。心電図学的には、ARVCは $V_1 \sim V_3$ 誘導で陰性T波とepsilon waveを特徴とするのに対し、Brugada症候群ではhigh take-off ST上昇(coved型)を示すことで区別される。注意しなければならないことは薬剤に対する反応であり、ARVCの心室性不整脈は通常の抗不整脈薬(I群抗不整脈薬、 β 遮断薬など)が効果的であるが、これらの薬剤はBrugada症候群ではST上昇をより顕著にし悪化させることである。

5) 遺伝子診断

1998年にはChen Qら⁷⁾によりBrugada症候群関連遺伝子としてSCN5A変異が報告された。以後、Brugada症候群の診断にこの遺伝子変異を検出する努力がなされたが、その検出率は決して高くない。ヨーロッパでは発端者130例中の遺伝子解析を行った結果、SCN5A変異が検出されたのは28例(22%)であったことが報告されており⁸⁾、わが国においてもその検出率は決して高くないようである。その後、同様のSCN5A変異によりQT延長症候群(LQT3)とBrugada症候群が合併⁹⁾しうることが知られるようになったが、遺伝子解析による診断は現状には限界がある。

6) Edeiken pattern

本症候群は、心電図所見のみの症例は、現状

ではヨーロッパ心臓病学会の診断基準に準じBrugada型心電図ないしBrugada症候群様心電図としておくべきかもしれない。心電図上、右側胸部誘導でBrugada型心電図、すなわちR'から引き続きST上昇をきたす症例の存在については、すでに1953年のOsher and Wolff¹⁰⁾、1954年のEdeiken¹¹⁾などにより報告にさかのぼることができる。Edeiken¹¹⁾は“Elevation of the RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as a probable normal variant”と題し、心電図学的特徴として、複数の右側胸部誘導で2mm以上のST上昇をみることを、誘導記録部位を1.5cm下方にずらし記録するとST上昇は減少ないし消失することを報告している。この中には、数年間の経過観察がなされた症例もあり、心室細動などの心事故はなかったとされる。これらの報告によるST上昇の特徴は、Brugada症候群と心電図学的特徴は同様であることから無症候性Brugada症候群あるいはBrugada型心電図と考えられる。その後、同様な心電図所見に対してはEdeiken patternといった記述がなされた時期もあったが、いずれもnormal variantとして扱われ、長い間、この特異な心電図所見で突然死の症例が、報告されなかったことに対しては疑問が生ずるところである。

以上のごとく、Brugada症候群の診断は、coved型ST上昇が必須の所見として認識され、この特徴的なST上昇は、心電図所見が非典型的な場合には、Naチャネルブロッカー負荷により典型的ST

上昇を確認することでも診断ができると理解される。しかし、心室細動を発症しなければBrugada症候群と診断できないとすべきではないが、心室細動を発症する可能性がある症例を含めBrugada症候群とすべきである。今後、わが国における研究活動の成果が集積され、本症候群の詳細が明らかにされることになるが、しばらくの間は、ヨーロッパ心臓病学会の診断基準を用いるのが妥当であろう。

2. Brugada症候群の予後

本症候群の予後について、初期のBrugadaによる多施設での症例集積による報告¹²⁾では、平均34カ月の経過観察期間において心室細動・失神などの既往のある41例中14例(34%)、無症候であった22例中6例(27%)に不整脈発作を認めている。このことから無症候性であっても、高率に不整脈発作が出現するため、積極的な対応が必要であるとの考えが示された。この初期に示された予後調査では、無症候性であっても1/3は2年間で最初の心室頻拍ないし心室細動を発症するとして、積極的にICDの使用が薦められた。わが国の多施設共同調査⁶⁾によると、3年間の追跡調査の結果、失神ないし心室細動を有した有症候性Brugada症候群38例の心事故無発症率は67.6%であり、これに対し心電図所見のみで無症候性とされた67例では心室細動を発症したものは1例だけであった(心事故無発症率93.4%)。すなわち、心電図学的特徴のみを有し、既往に心室細動や失神のないものでは、いつ心事故を発症するかを心配しなくてはならないところであるが、当初の報告と異なり見込みより予後が良好であることが示された。その後報告されたPrioriら⁸⁾の成績では、無症候性のものは平均33カ月の観察期間で心事故を発症したものはなく(0/30例)、症候性であっても心事故発症率は、初期のBrugadaの報告より低率(5/30例:16%)であった。無症候性のものは、予後

Measurement of S width in V1 or V2



図3. V1誘導におけるS波幅の測定
S波の幅が0.08sec以上の場合はリスクは高いと考えられる。* = S terminal delay. 文献14)より引用

が比較的良好であることがヨーロッパの調査でも示されたことになる。

3. ハイリスク症例とは

ここで問題となるのが、無症候性であったものが、何時の日か心室細動を発症する可能性も否定できないことである。そこで、多角的に評価を加え高リスク症例を割り出す努力をすることが求められる。これまでの報告では、有症候性では加算平均心電図で心室遅延電位陽性例が多い¹³⁾こと、心電図所見で右側胸部誘導V1のS波の幅が広く(0.08sec以上)、S terminal delayを認めるなどが報告され¹⁴⁾高リスク例を鑑別する上での参考とすべきである。著者ら¹⁴⁾は、多施設共同調査で登録された心電図から、V1のS波終末部の遅延(S terminal delay)が、有症候性Brugada症候に多く認められることに注目し、V1のS波幅(図3)が0.08秒以上を高リスク例の診断基準として提案した。この心電図診断基準は、心室遅延電位とともに非観血的診断法として意味あるものと考えている。

また、Brugada症候群では電気生理学的検査で心室細動が誘発される症例が多いことも知られ、高リスク症例の鑑別に利用される。この心室細

動の誘発については、Patrioriら⁶⁾は、電気生理学的検査で、心室細動が誘発された症例とされなかった症例で、その予後に差をみないことを報告した。従来、電気生理学的検査で致死性心室性不整脈の誘発をみた場合、その予後は不良とみなされ、積極的に植込み型除細動器の使用が勧められた。しかし、心室細動誘発が予後規定因子としての意義がなくなるとすれば、今後、電気生理学的検査による誘発試験の必要性が低下することも考えられる。さらに、Patrioriらの報告⁶⁾では、種々の臨床所見から予後規定因子の検討がなされ、失神の既往を有し、通常の心電図で典型的なcoved型の心電図所見を呈した症例が最も高リスクとされている。しかし、他のグループからの報告をみると、やはり電気生理学的検査による心室細動誘発は予後判定に有用であるとの見解を示すものが多く、電気生理学的検査による心室細動誘発例は高リスクとする考えが優位を占めているようである。今後、Brugada型心電図をみた場合、いかにその症例のリスクを評価するかが問題となる。

4. Brugada症候群の治療

Brugada症候群の心室性不整脈の発症には迷走神経優位の状況が関与することが推測される。実際、心室性不整脈に対しdisopyramideが効果的な症例も知られるが、強いNaチャンネルブロッカー作用を有するため、一般にはflecainide, pilsicanideなどのIc群薬と同様使用は避けるべきである。薬剤では理論的にはItoを減少させる薬剤の効果が期待される場所であるが、現在のところtedisamilといった強力なItoブロッカーは臨床では使用できない。抗血小板薬として使用されているcilostazolによりBrugada症候群の心室細動が抑制された症例が報告されており¹⁵⁾、今後cilostazolの臨床的効果が検討されると考えられる。しかし、前述のヨーロッパ心臓病学会の診断基準でBrugada症候群と診断された場合には、

薬物治療はその効果の不確実性と、長期使用における安全性確保が不十分であることを考慮すると少なくとも現状ではICD使用が推奨される。従来、調査結果より、既往に失神ないし心室細動などの心事故の既往があるものでは再発のリスクが高いため、ICDの適応とすべきであるが、coved型ST上昇をみるが心事故の既往を有しないもの、家族歴を有するが心電図所見ではcoved型を示さない場合など症例に対し、どのように対応すべきかについてはしばしば問題となる場所である。また、Brugada型心電図パターンと診断された場合、今までの研究成果から、致死的不整脈発症のリスクが低いとみなされるが故にBrugada症候群と診断しない誤である。しかし「心室細動を発症しない」と断言できるかと言うと、やはり問題が残るところである。現状では、症例毎にリスクを詳細に検討し、心室細動発症の可能性が高いか、低いかを十分説明し、ICDを使用すべきか否かを決定しなくてはならない。このような状況下では、心室細動が誘発されるか否か、心室遅延電位陽性か否か、V1S波にS terminal delayを認めるか、S波の幅が0.08sec未満か以上かなどを総合的に評価し判断することが望まれる。

文 献

- 1) Brugada P, et al: 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* 20: 1391-1396, 1992.
- 2) Martini B, et al: Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. *Am Heart J* 118: 1203-1209, 1989.
- 3) Atarashi H, et al: Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am J Cardiol* 78: 581-583, 1996.
- 4) 新 博次: Brugada症候群の疫学, 呼と循 49: 415-420, 2001.
- 5) Wilde AAM, et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 23: 1648-1654, 2002.
- 6) Atarashi H, et al: 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* 37 : 1916-1920, 2001.
- 7) Chen Q, et al: Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 392 : 293-296, 1998.
 - 8) Priori SG, et al: Natural history of Brugada syndrome: insight for risk stratification and management. *Circulation* 105 : 1342-1347, 2002.
 - 9) Bezzina C, et al: A single Na (+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndrome. *Circ Res* 85 : 1206-1213, 1999.
 - 10) Osher H, et al: Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 226:541-545, 1953.
 - 11) Edeiken J: Elevation of RS-T segment, apparent or real, in the right precordial leads as probable normal variant. *Am Heart J* 48 : 331-339, 1954.
 - 12) Brugada J, et al: Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. a marker for sudden demonstrable structural heart disease. *Circulation* 97 : 457-460, 1998.
 - 13) Ikeda T, et al: Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 37 : 1620-1634, 2001.
 - 14) Atarashi H, et al: New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 67 : 8-10, 2003.
 - 15) Tsuchiya T, et al: Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electro-physiol* 13 : 698-701, 2002.
-