

TABLE 3. ECG Data Before and During Exercise in LQT1, LQT2, and Control

	Baseline	Peak Exercise	P
R-R, ms			
LQT1	888±155	461±146	P<0.001‡
LQT2	1020±184	514±134	P<0.001‡
Control	816±188	475±64	P<0.001‡
P	NS*†	NS*†	
QTc, ms			
LQT1	511±64	599±54	P<0.001‡
LQT2	513±55	502±82	NS‡
Control	402±36	418±17	NS‡
P	NS*/P<0.001†	NS*/P<0.001†	
Tpec, ms			
LQT1	142±46	215±46	P<0.001‡
LQT2	197±70	163±86	NS‡
Control	127±59	98±21	NS‡
P	P<0.001*†	NS*/P<0.001†	

*Between LQT1 and LQT2, †LQT1 and LQT2 group compared with control, respectively, ‡between baseline condition and peak exercise.

peak exercise was 96%, and its negative predictive value (NPV) was 72%.

In the LQT2 subset, a notch on the descending T-wave limb became prominent during exercise (Figure 3B). Under the baseline condition, the bifid T-wave pattern with notch L

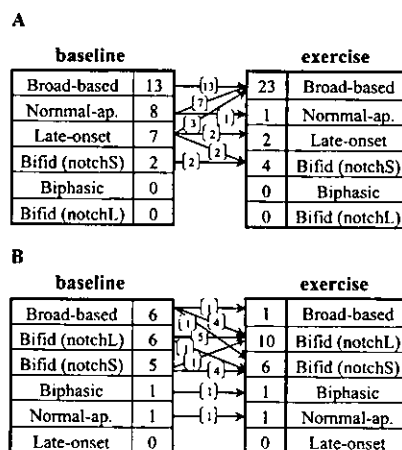


Figure 4. Changes in T-wave pattern during exercise in LQT1 (A) and LQT2 (B) subgroups. Numbers in tables indicate absolute numbers of patients in each subgroup (30 patients with LQT1 and 19 with LQT2). Numbers in parentheses indicate numbers of patients that showed the change in T-wave pattern by exercise.

was seen in 6 of 19 patients with LQT2, the one with notch S in 5, and the broad-based T in 6 patients (Figure 4B). In exercise, the broad-based T-wave pattern was changed into bifid T type, eventually the bifid or biphasic T-wave pattern was observed in 17 of 19 patients with LQT2 (Figure 4B). The PPV of the bifid with a notch at peak exercise was 80%, and its NPV was 90%.

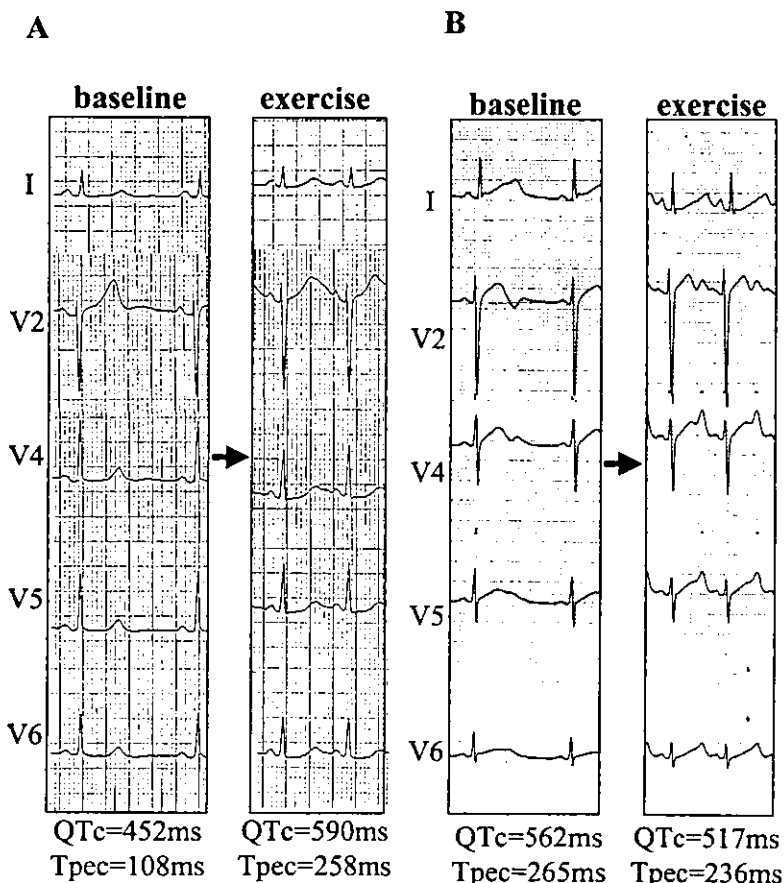


Figure 3. Representative morphologic changes in the 5 leads of ECGs during exercise in patients with LQT1 (A) and LQT2 (B). Measured values for QTc and corrected Tpe (Tpec: Tpe/R-R^{1/2}) are shown at the bottom of each column.

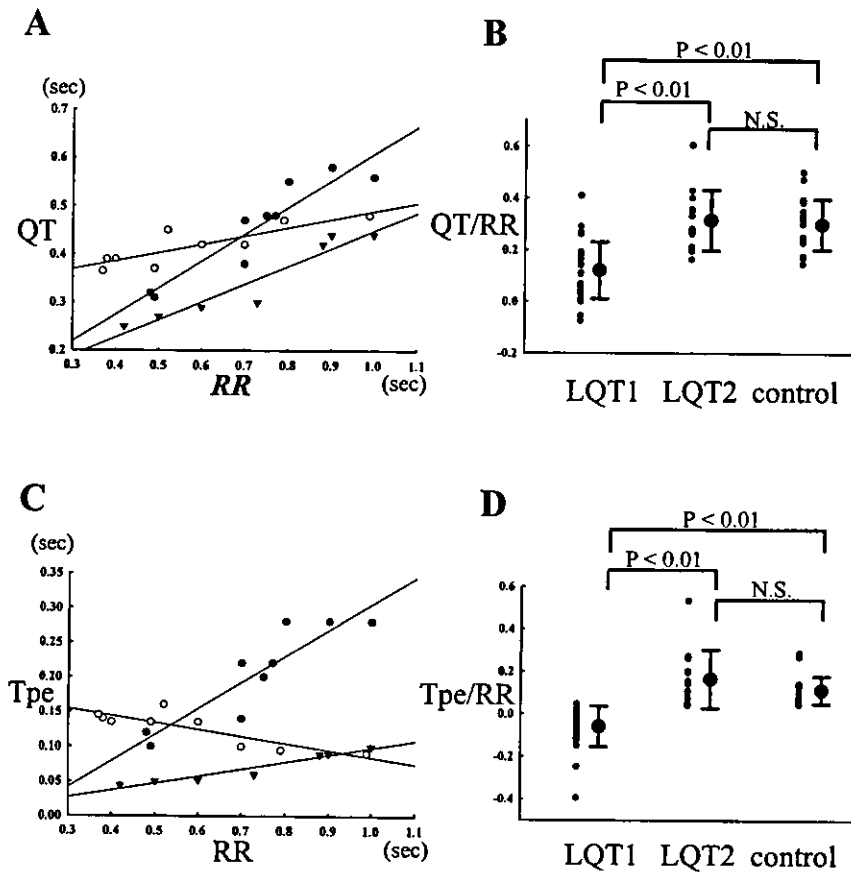


Figure 5. Responses of two parameters of cardiac repolarization to R-R intervals during exercise in 3 groups. A, Relations of QT to R-R intervals during exercise: \circ , LQT1; \bullet , LQT2; and \blacktriangle , control. Solid lines are best fit by least-squares method. Slope of each line (QT/R-R) was 0.13, 0.56, and 0.42, respectively. B, QT/R-R slopes in 3 groups are summarized: Each symbol indicates slope value from one individual. C, Relations of Tpe to R-R intervals during exercise: \circ , LQT1; \bullet , LQT2; and \blacktriangle , control. Solid lines are best fit by least-squares method. Slope of each line (Tpe/R-R) was -0.10 , 0.37 , and 0.10 , respectively. D, Tpe/R-R slopes in 3 groups are summarized: Each symbol indicates slope value from one individual.

Rate-Dependent Adaptation of QT Intervals

In the LQT1 group, the QTc interval significantly prolonged in response to the shortening of the R-R by exercise. In contrast, the QTc remained unchanged by exercise in both the LQT2 and control groups (Table 3). As was shown in the previous data on QT/R-R slopes and their genotype-dependent differences,¹⁹ our data also suggested that the QT/R-R relation has genotype-related differences. In Figure 5A, QT values are plotted against R-R intervals in 3 representative patients. Open circles indicate data points from a LQT1 patient, closed circles those from a LQT2 patient, and closed triangles from a control patient. Three solid lines are best fit by a least-squares method. All QT/R-R values thus calculated are summarized in Figure 5B. The QT/R-R slope was significantly less steep in LQT1 than those in the other two groups.

Patients With LQT1 and LQT2 Show Different Responses in Tpe to Exercise

Exercise increased the Tpec significantly only in LQT1 (Table 3). The rate-dependent adaptation of Tpe was evaluated by plotting raw data against the R-R, as depicted in Figure 5C. In the LQT2 patient (closed circles) and the control (closed triangles), the Tpe was reduced in response to the shortening of R-R, thereby producing a positive Tpe/R-R slope. In contrast, the Tpe significantly prolonged when R-R shortened in patients with LQT1 (open circles), resulting in a negative Tpe/R-R slope.

The Tpe/R-R slopes in the 3 groups are illustrated in Figure 5D. None of the patients with LQT2 or the control patients

had a negative Tpe/R-R slope. In contrast, 80% of patients with LQT1 showed a negative Tpe/R-R slope (PPV 100%, NPV 75%). Therefore, the exercise-induced QT prolongation in the LQT1 group was due mainly to the augmentation of Tpe intervals.

Discussion

The present study demonstrates that exercise amplifies the phenotypic appearance of T wave in both LQT1 and LQT2. The data also suggested that exercise produces a significant increase in both QT interval and Tpe, reflecting transmural dispersion of repolarization (TDR) only in LQT1. Since mutations in different genes are identified in LQTS, resting ECGs have been noted to differ considerably among the genotypes.^{3,4,20} Indeed, bifid T waves with a notch, which are characteristic to LQT2,^{4,20,21} were also found in about two thirds of our patients with LQT2. At variance with previous reports,^{3,4,20} the remaining one third of patients with LQT2 showed a broad-based T-wave pattern, which is thought to be typical in LQT1. Therefore, baseline T-wave morphology does not efficiently serve as a diagnostic criterion for LQTS genotyping.

On the other hand, exercise stress testing could produce distinct responses in T-wave morphology between the two groups. The broad-based T-wave pattern observed at rest in the LQT1 group remained unchanged during exercise. More interestingly, other types of T waves were changed into the broad-based pattern during exercise, which was associated

with a significant increase in the QTc and the Tpec. In contrast, the T-wave morphology was altered to the bifid pattern during exercise in most cases of LQT2.²¹

Arterially perfused wedge preparations⁶ have been used to develop pharmacological models of LQT1, LQT2, and LQT3, in which the phenotypic appearance of T wave depended on currents flowing down voltage gradients among three different cell types across the ventricular wall; epicardial, midmyocardial (M), and endocardial cells. In all 3 models, the Tpe in the transmural ECG appeared to provide an index of TDR defined usually as the time lag for repolarization between epicardial and M cells,^{14,16} and an amplified TDR was linked to ventricular arrhythmias such as torsade de pointes.^{6,14,16} In three distinct layers, epicardial and endocardial cells have intrinsically stronger net repolarizing currents (as the result of strong I_{Ks} and weak late I_{Na}) than M cells (weak I_{Ks} and strong late I_{Na}).^{22,23} Therefore, a large augmentation of residual I_{Ks} by β -adrenergic stimulation would result in epicardial or endocardial cells but not in M cells, especially in the LQT1 model (in scarce I_{Ks} state).^{6,24,25} This may lead to an increased TDR and a broad-based T wave, which is consistent with the phenotypic appearance of ECGs during exercise in our patients with LQT1, and thereby explains the higher incidence of cardiac events with exercise in this special subset.

The cellular basis for low-amplitude T-waves with a notched configuration often seen in LQT2 has also been demonstrated by experimental studies with wedge preparations^{14,16}: A notch on the descending limb of the T wave indicates the timing when the voltage gradient between endocardial and the M cells changes abruptly after the full repolarization of epicardial cells. A notch on the ascending limb of the T wave occurs when a gradient develops between endocardium and M region, which is capable of generating a current sufficient to change the direction of net current flow across the wall. Both types of notches were often observed in the wedge preparations perfused with I_{Kr} blockers. However, in the LQT2 model, the influence of β -adrenergic stimulation has not been yet examined on the repolarization gradient.

Study Limitations

In the present study, men with LQT1 were significantly younger than those in other groups. This may reflect the finding that the onset age of men with LQT1 was younger, as reported in previous study,⁷ and may affect the analysis. In regard to the study patients with exercise tolerance testing, however, this influence of a widely scattered age range could be ruled out because there was no difference in the proportion of children under 16 years of age (numbers of the children were 9 in 30 with LQT1 and 6 in 19 with LQT2). Mean ages of study patients were not significantly different. There was also no significant difference in maximum heart rate attained by exercise, excluding the age-dependent influence on ECG parameters.

At variance with a previous report,¹⁷ the Tpec in LQT2 was significantly longer than that in the LQT1 group. It may be due to the difference in definition of Tpe. Because T peak was defined as the former peak of the bifid T-wave pattern in our

analyses, the Tpe interval became longer in the bifid T wave, which was the main pattern of LQT2.

In summary, the present study demonstrated that exercise-induced genotype-specific changes in the T wave and exaggerated prolongation of the QT interval in LQT1⁵ were due principally to increase in Tpe, reflecting TDR. Exercise testing is useful to facilitate genotyping of most common variants of the LQTS, although prospective study will be needed to conclude its diagnostic value.

Acknowledgments

This study was supported by the Japanese Cardiovascular Research Foundation, the Vehicle Racing Commemorative Foundation, and the Health Science Research Grants from the Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan (W.S.); and by Research Grants from the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture of Japan, the Fukuda Foundation for Medical Technology, the Takeda Foundation for Science Promotion, and the Japan Heart Foundation/Pfizer Grant for Cardiovascular Disease Research (M.H.). The authors are grateful to the Japanese families with LQTS for their willingness to participate in the study and to the physicians who referred these families. We thank Dr S. Priori for genetic information and K. Tsujithe for technical assistance.

References

- Schwartz PJ, Malliani A. The long QT syndrome. *Am Heart J*. 1975;89:378-390.
- Moss J, Schwartz PJ, Crampton RS, et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136-1144.
- Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation*. 1995;92:2929-2934.
- Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome-ECG findings identify genotypes. *Circulation*. 2000;102:2849-2855.
- Swan H, Viitasalo M, Piippo K, et al. Sinus node function and ventricular repolarization during exercise stress test in long QT syndrome patients with KvLQT1 and HERG potassium channel defects. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:823-829.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Differential response to beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:778-786.
- Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001;103:89-95.
- Marx SO, Kurokawa J, Reiken S, et al. Requirement of a macromolecular signaling complex for β -adrenergic receptor modulation of the KCNQ1-KCNE1 potassium channel. *Science*. 2002;295:496-499.
- Yazawa K, Kameyama M. Mechanism of receptor-mediated modulation of the delayed outward potassium current in guinea-pig ventricular myocytes. *J Physiol*. 1990;421:135-150.
- Sanguinetti MC, Jurkiewicz NK, Scott A, et al. Isoproterenol antagonizes prolongation of refractory period by the class III anti-arrhythmic agent E-4031 in guinea pig myocytes. *Circ Res*. 1991;68:77-84.
- Horie M, Hayashi S, Kawai C. Two types of rectifying K⁺ channels in atrial cells of guinea pig heart. *Jpn J Physiol*. 1990;40:479-490.
- Shimizu W, Kurita T, Suyama K, et al. Reverse use dependence of human ventricular repolarization by chronic oral sotalol in monophasic action potential recordings. *Am J Cardiol*. 1996;77:1004-1008.
- Hirao H, Shimizu W, Kurita T, et al. Frequency-dependent electrophysiologic properties of ventricular repolarization in patients with congenital Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1269-1277.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation*. 1997;96:2038-2047.

15. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary heart disease: principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res.* 1971;3: 323-332.
16. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation.* 1998;98:1928-1936.
17. Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al. Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:911-919.
18. Bazett HC. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart.* 1920;7:353-370.
19. Stramba-Badiale M, Priori SG, Napolitano C, et al. Gene-specific differences in the circadian variation of ventricular repolarization in the long QT syndrome: a key to sudden death during sleep? *Ital Heart J.* 2000;1: 323-328.
20. Dausse E, Berthet M, Denjoy I, et al. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol.* 1996; 28:1609-1615.
21. Malfatto G, Beria G, Sala S, et al. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:296-301.
22. Zygmunt AC, Goodrow RJ, Antzelevitch C. $I_{Na}^{+}Ca$ contributes to electrical heterogeneity within the canine ventricle. *Am J Physiol.* 2000;278: H1671-H1678.
23. Liu DW, Antzelevitch C. Characteristics of the delayed rectifier current (I_{Kr} and I_{Ks}) in canine ventricular epicardial, midmyocardial and endocardial myocytes: a weaker I_{Kr} contributes to the longer action potential of the M cell. *Circ Res.* 1995;76:351-365.
24. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome: effects of β -adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation.* 1998;98:2314-2322.
25. Viswanathan PC, Rudy Y. Cellular arrhythmogenic effects of the congenital and acquired long QT syndrome in the heterogeneous myocardium. *Circulation.* 2000;101:1192-1198.

II. 緩徐解離型Na⁺チャネル遮断薬の臨床的特徴と適応 2. フレカイニド

鎌倉史郎* 相原直彦* 栗田隆志* 須山和弘*
清水 渉* 里見和浩*

フレカイニドはVaughan Williams分類のIc群に属する緩徐解離型のNa⁺チャネル遮断薬である。本薬は心室性不整脈に対する抗不整脈薬として開発されたが、CAST試験以降はその催不整脈作用が注目を集めるようになった。現在本薬は心機能低下例や虚血性心疾患例には用いられない傾向にあるが、基礎心疾患を伴わない上室性不整脈では催不整脈の出現率が低く、優れた抗不整脈作用を示すことが確認されている。本薬は70%が肝で代謝され、その代謝酵素がCYP2D6であるため、代謝活性の低下～欠損例や、高齢者、肝・腎機能低下例では副作用の発現が予測される。本薬使用時にはQRS幅に注意し、wide QRS 頻拍やtorsade de pointes等の催不整脈、および心不全の発生を予防する必要がある。

(心電図, 2003 ; 23 : 19 ~ 25)

I. はじめに

フレカイニドはVaughan Williams分類における、いわゆる“Ic”群に属する緩徐解離型のNa⁺チャネル遮断薬である。当初本薬は心室性不整脈の治療薬として開発され、心室期外収縮や非持続性心室頻拍を著明に抑制して、その有効性が大いに期待された。

Keywords

- フレカイニド
- 催不整脈
- 上室性不整脈
- 副作用

* 国立循環器病センター心臓血管内科
(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1)

しかしながら心筋梗塞後の無症候性心室期外収縮例を対象として施行されたCAST試験において、本薬を含むI群投与群に不整脈死や心臓死が多発したことから、その抗不整脈作用よりも催不整脈作用で有名な薬剤となった¹⁾。現在本薬では心室性不整脈よりも、発作性心房細動等の上室性不整脈に対する効果が注目されており、本邦においてもその適応症を拡大する目的の治験が全国的な規模で行われている。

II. フレカイニドの臨床的特徴

ピルジカイニドが純粋なNa⁺チャネル遮断薬であるのに対し、フレカイニドはNa⁺チャネル遮断作用に加えて軽度のKチャネル遮断作用を有する。フレ

*Therapeutic profiles and clinical application of Na⁺ channel blockers with slow kinetics of dissociation
—Flecainide—*

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

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 23 No. 1 2003

19

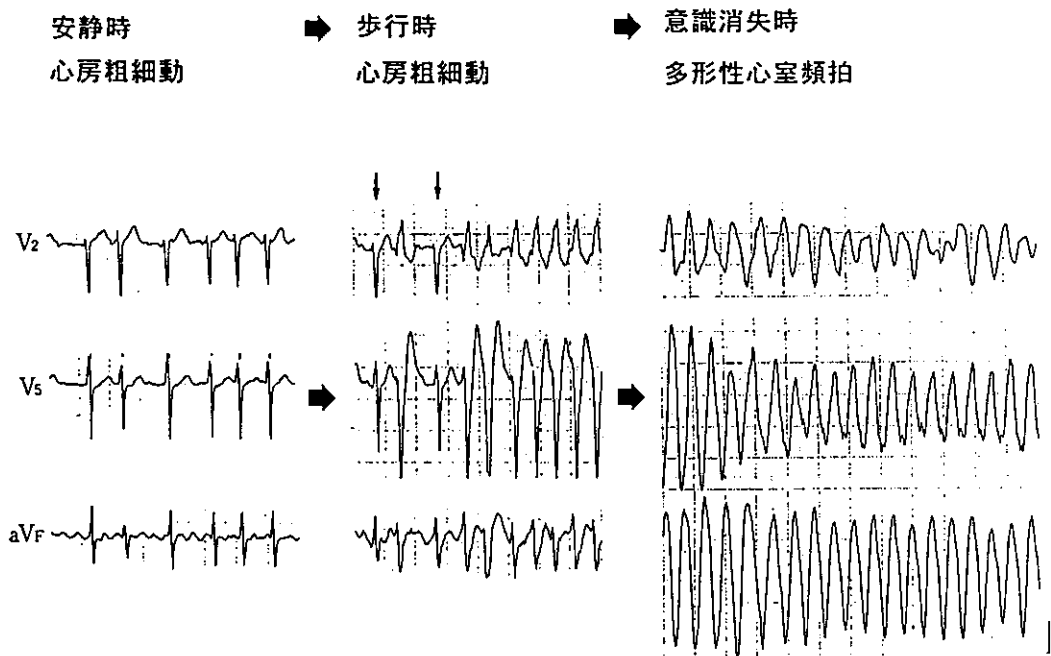


図1 フレカイニド投与時に生じた多形性心室頻拍

安静時は正常心拍数の心房粗細動であったが(左図), 歩行時に心室拍数が増加するとともにQRS幅が延長して変行伝導を呈し(中央), その後多形性心室頻拍~心室細動に移行して意識を消失した(右図).

カイニドでは使用依存性のNa⁺チャネル抑制が低頻度の心拍数から生じるため, 洞調律時からPQ, QRS間隔が投与量に比例して延長するが, これらの延長は心拍数の上昇でさらに著明となる²⁾. この使用依存性のNa⁺チャネル抑制は急性心筋虚血時³⁾や, 運動時または心不全時の心拍数増加で顕著になる(図1)と考えられ, その際, 1)QRS幅が著明に延長して, 血行動態の破綻するwide QRS頻拍に移行する, 2)心筋梗塞部に伝導ブロックが生じて異方向性リエントリーを形成してVTが出現する⁴⁾可能性が指摘されている. またこれらの機序がCAST試験におけるフレカイニド投与例に催不整脈~突然死をもたらした原因ではないかと考えられている.

近年, フレカイニドはBrugada症候群の診断薬としても注目を集めている. Brugada症候群は心筋のNa⁺チャネルに異常が指摘されている疾患であるが, フレカイニドやピルジカイニド等のNa⁺チャネル遮断薬はI_o電流密度の高い心外膜側心筋, 特に右室流出路において, Na⁺電流を低下させ, 相対的な

外向き電流の増加をもたらす. その結果, 活動電位第1相のノッチが増大するとともに活動電位持続時間が短縮して, 心内膜-心外膜間で電位勾配を増加させるために, 右室を反映するV₁-V₃誘導でST上昇が起こるとされている⁵⁾. ShimizuらはNa⁺チャネル遮断薬のフレカイニド, ジソピラミド, メキシレチン各2mg/kgをBrugada症候群例に静注してどの薬剤が最もSTを上昇させるかを検討した. その結果, フレカイニドが最もQRS幅を延長し, ST初期20msecのST部分を最も上昇させたと述べている. またST上昇 ≥ 0.15 mVを異常とした場合に, Brugada症候群と正常例を正確に鑑別できたと報告している⁶⁾.

一方, フレカイニドは他の緩徐解離型Na⁺チャネル遮断薬と同様に強い陰性変力作用を有する. フレカイニドは左室駆出率を10~18%低下させ, 左室機能低下例での心不全悪化率は15%にも達すると報告されている⁷⁾.

Ⅲ. 不整脈に対する有効性

1. 心室性不整脈

フレカイニドは心室期外収縮に対して強力な抑制作用を有する。心筋梗塞後の症例を対象として施行されたCAPS試験では、70%以上の心室期外収縮の減少と、90%以上の心室頻拍の減少を83%の症例で認め、モリシジンやイミプラミンに比して有意に心室性不整脈を減少させた⁹⁾。しかしながら引き続き施行されたCAST試験では、フレカイニド投与群で突然死、不整脈死が多発した。この原因として、CAST試験では心機能の低下した無症候性の虚血性心疾患を対象としたことがあげられ、前述の催不整脈と急性心筋梗塞再発に伴う心不全～ショックにより死亡率が増加したのではないかと推測されている。このため虚血性心疾患で無症候性の心室期外収縮には、特殊な場合を除いて用いられない傾向にある。また本薬は持続性心室頻拍に対する予防効果も

十分でない。現在本薬は、非虚血性で、心機能が保たれ、かつ症状を伴う心室期外収縮に主として使用されている。

2. 上室性不整脈

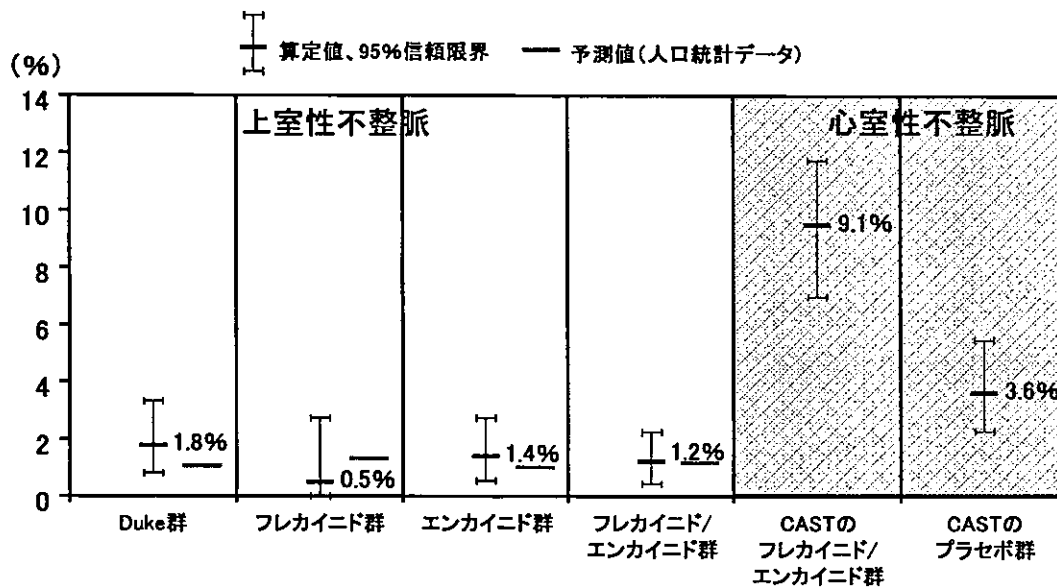
心室性不整脈とは異なり、心機能の正常な上室性不整脈ではフレカイニドの有効性、安全性が確認されている。本薬は心室性不整脈では催不整脈が7.5～12%に認められ⁹⁾、CAST試験における1年死亡率も9%と高かった¹⁰⁾が、上室性不整脈では催不整脈の頻度が3%前後にすぎず^{11) 12)}、1年死亡率も1%と低い¹⁰⁾ことが報告されている(図2)。

1) 発作性上室性頻拍

発作性上室性頻拍では静注薬による停止が70～85%で、経口薬による予防が65～80%で認められている¹¹⁾。また心房頻拍でも同等、またはそれ以上の有効性が報告されている。

2) 心房細動

発作性心房細動でも停止、予防ともに良好な治療



Pritchett ELC. Am J Cardiol. 67: 976, 1991

図2 フレカイニド、エンカイニド投与群の1年死亡率

Duke群、フレカイニド群、エンカイニド群、およびCASTのサブグループ2群(フレカイニド/エンカイニド群、プラセボ群)での算定値と95%信頼限界。予測死亡率は、米国民の年齢一人種一性別に基づく人口統計データを基に算出。

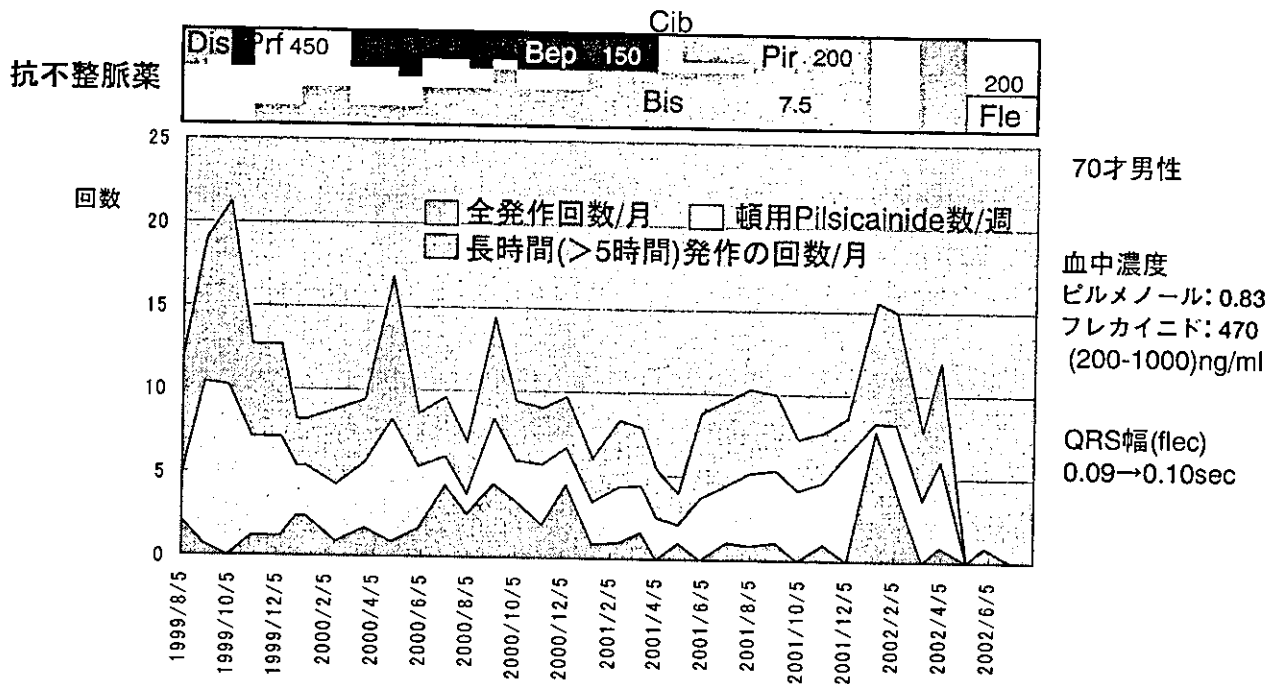


図3 難治性発作性心房細動に対してフレカイニドが著効した例

基礎心疾患を伴わない70歳男性に、1～1/2日の頻度で数時間～10時間続く症候性の心房細動が生じていた。ジソピラミド、プロパフェノン、ピソプロロール、ペプリジル、ピルメノール、ピルジカイニドを使用したがいずれも無効であり、シベンゾリンでは出血性膀胱炎のために投与を中止した経緯がある。フレカイニド200mgを投与したところ、それまで頻回に生じていた心房細動が全く出現しなくなった。血中濃度は正常範囲でQRS幅の延長も軽度である。

Dis：ジソピラミド、Prf：プロパフェノン、Bep：ペプリジル、Cib：シベンゾリン、Bis：ピソプロロール、Pir：ピルメノール、Fle：フレカイニド

成績が報告されており、静注薬による停止が55～65%に、経口薬による予防が45～75%で認められている^{11)~14)}。ただ電話伝送で発作を確認した試験においては4ヵ月間心房細動を予防できたのは31%であったという¹⁵⁾。またフレカイニドは他のIc群薬と同様に消化管からの吸収が速やかなため、経口薬の単回投与(300mg)にても良好な(60～90%)停止効果が得られる¹⁶⁾。このようにフレカイニドが心房細動に対し強い抑制作用を示すのは、フレカイニドが伝導速度を低下させて細動の興奮波長を延ばし、興奮波数を減少させるとともに、興奮間隙を広げることにより頻拍を停止しやすくするためと考えられている。このため、欧米では本薬を心疾患のない例や、軽症の高血圧性心疾患例における心房細動予防

の第1選択薬としている¹⁷⁾。特に一部の難治性の発作性心房細動に対して劇的な抑制効果を示すことがある(図3)。

一方、心房粗動に対しては心房細動と同等の予防効果を示すものの、停止効果は劣る¹¹⁾と報告されている。

IV. 日本における適応症

このようにフレカイニドは心室性よりも上室性不整脈でその効果を発揮すると考えられるが、本邦では内服のフレカイニドの適応症は頻脈性の心室性不整脈に限定されている。一方、注射薬は症候性の発作性心房細動・粗動、発作性上室性頻拍、心室頻拍等の頻脈性不整脈と、医師が生命に関わると判定し

た重症の心室期外収縮が保険適応となっている。

V. フレカイニドの代謝・用法

フレカイニドは約70%が肝で代謝され、残りが腎で尿から排泄される。経口投与では最高血中濃度到達時間が2~3時間、半減期は11時間とされている。このため肝障害や腎障害例、高齢者では血中濃度が上昇する可能性があり、障害の程度に合わせて投与量を調節する必要がある。本薬の肝における代謝酵素はCYP2D6であるが、同様にCYP2D6による代謝を受ける薬剤の中で、競合的に本薬の肝代謝を阻害する薬剤(プロプラノロール、アミオダロン、シメチジンなど)の併用で、本薬の血中濃度上昇が指摘されている。また本薬は陰性変力作用が強いため、心機能低下例や、他の陰性変力作用を有する抗不整脈薬(Ia群薬、β遮断薬、ベラパミル等)併用時に心不全を発生する可能性が指摘されている。本薬では心筋梗塞~心筋虚血例に対する使用は禁忌とされているが、特に欧米人で5%に認められるというCYP2D6の代謝欠損例では重篤な副作用の発現が予測される。今後遺伝子解析により、CYP2D6の遺伝子変異、遺伝子多型の保有の有無が判明するようになれば、個人ごとの適切な使用量を決定できるようになると思われる。

欧米では心房細動の治療に、経口薬では200~300mg/日を用い、静注時には1.5~3.0mg/kgを10~20分かけてゆっくり投与する方法が推奨されているが¹⁷⁾、日本人では経口薬で200mg/日、静注薬で1.5~2mg/kgを最大投与量とすることが多い。いずれにしても薬物代謝に関する遺伝子情報が解明されるまでは、催不整脈や副作用を予防するために少量(100mg分2前後)から開始し、漸次増量させる投与方法が望ましい。また常にQRS幅に留意して、それが使用前に比べ150%を超えるようであれば、使用を中止または減量する必要がある。

VI. フレカイニドの副作用

フレカイニドの循環器系の副作用には催不整脈、心不全、ペースメーカー¹⁸⁾や除細動¹⁹⁾の値の上昇¹⁹⁾、刺激伝導障害などがある。このうち催不整脈では前述のwide QRS 頻拍(変行伝導または心室頻拍)、torsade de pointes、心室細動の他に、心房細動から心房粗動への移行や、心房細動・粗動時に2:1または1:1の房室伝導の発生に伴う血行動態の悪化などが知られている。これらはいずれもNaチャンネル遮断の特性に基づいて、伝導速度の遅延や、それに基づく興奮波長の延長に由来して出現し、その頻度は心室性不整脈例に投与した場合は7.5~12%、上室性不整脈例では3%前後と報告されている^{9), 11), 12)}。CAPS試験やCAST試験ではフレカイニドの投与量は200~400mgであったが、初回に400mg/日という大量投与を行うと、催不整脈の出現頻度は10%、死亡率は4%に達する¹⁸⁾。特に持続性心室頻拍の治療に400~600mg/日の大量投与を行うと催不整脈の出現頻度は26%に、死亡率は10%に増加するという¹⁸⁾。またCAST試験では治療開始後1週間の間にプラセボ群に比して3倍の不整脈死がみられた。Morganrothらも催不整脈が出現した患者の56%が治療開始後1週間以内に発症したと報告している²⁰⁾。これら催不整脈は、心室性不整脈例では数ヵ月後にも出現する可能性があるが、上室性不整脈例では短期ならびに長期投与の安全性が確認されている²¹⁾。

心室頻拍例ではフレカイニドによる心不全の発生、または悪化が4.3%に認められた。このうち心不全の既往のある群では15%に達したが、心不全の既往のない例では2%にすぎなかった²¹⁾。一方、上室性不整脈例では心不全発生率は0.7%であったと報告されている¹²⁾。

本薬の有効血中濃度は200~800ng/mlとされており、1,000ng/mlを超えると種々の副作用が出現する可能性が高い。特に催不整脈や心不全等の循環器系副作用は血中濃度が高くなるにつれて増大する。これらの副作用を予防するには、常に心電図でQRS幅

を監視し、血中濃度を定期的に測定するのが望ましい。

循環器以外の副作用としては200～400mg/日投与時にめまい、霧視等の視覚障害が30%に、頭痛、悪心が6～9%に、振戦、浮腫などが3%前後に認められている²¹⁾。しかしながら200mg/日以下の投与量での副作用発現頻度はかなり少ないと考えられる。日本では上記副作用の他に消化器系、胆道～肝臓系、血液系の副作用がそれぞれ1～数%の頻度で報告されている。一般に本薬の副作用出現頻度は投与初期に多く、投与期間を経るにつれて減少する傾向がある。また投与初期に認容性に問題のなかった症例のほとんどが長期投与に耐えうると報告されている²¹⁾。

Ⅶ. ま と め

フレカイニドは主として肝代謝のNaチャンネル遮断薬で、プロパフェノンのようなβ遮断作用を有さない。このため、軽度の腎機能障害や呼吸機能障害がある症例にも使用できる。しかしながら陰性変力作用が強いため、心機能低下のある例や、心筋虚血例には用いない方がよい。一方、心機能低下を伴わない上室性不整脈では催不整脈の発生率が低く、強力な抗不整脈作用を示す。また心室期外収縮の抑制作用も強い。したがって心機能低下や基礎心疾患を伴わない心房細動、心房頻拍、または有症候性の心室期外収縮～非持続性心室頻拍などが本薬のよい適応となる。本薬はこれまで催不整脈作用ばかりが強調され、有用性が見落とされがちになっていた。今後薬物動態解析や薬剤応答に関する遺伝子解析が進んでオーダーメイド医療が定着した場合、本薬はその切れ味の鋭さから新たに脚光を浴びる可能性がある。

【文 献】

- 1) Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL : Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med*, 1991 ; 324 : 781～788
- 2) Ranger S, Talajic M, Lemery R, Roy D, Nattel S : Amplification of flecainide-induced ventricular conduction slowing by exercise. A potentially significant clinical consequence of use-dependent sodium channel blockade. *Circulation*, 1989 ; 79 : 1000～1006
- 3) Ranger S, Nattel S : Determinants and mechanisms of flecainide-induced promotion of ventricular tachycardia in anesthetized dogs. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1300～1311
- 4) Kondo T, Yamaki M, Kubota I, Tachibana H, Tomoike H : Electrophysiologic effects of sodium channel blockade on anisotropic conduction and conduction block in canine myocardium. Preferential slowing of longitudinal conduction by flecainide versus disopyramide or lidocaine. *J Am Coll Cardiol*, 1997 ; 29 : 1639～1644
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Josephson MA, Ikeda N, Singh BN : Effects on ventricular function : Clinical and experimental correlations. *Am J Cardiol*, 1984 ; 53 : 95B～100B
- 8) The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators : Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction : the CAPS. *Am J Cardiol*, 1988 ; 61 : 501～509.
- 9) Caron J, Libersa C : Adverse effects of class I antiarrhythmic drugs. *Drug Saf*, 1997 ; 17 : 8～36
- 10) Pritchett ELC, Wilkinson WE : Mortality in patients treated with flecainide and encainide for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1991 ; 67 : 976～980
- 11) Hohnloser AH, Zabel M : Short- and long-term efficacy and safety of flecainide acetate for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1992 ; 70 : 3A～10A
- 12) Anderson JL, Jolivet DM, Fredell PA : Summary of efficacy and safety of flecainide for supraventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1988 ; 62 : 62D～66D
- 13) Hughs MM, Trohman RG, Simmons TW, Castle LW, Wilkoff BL, Morant VA, Maloney JD : Flecainide therapy in patients treated for supraventricular tachycardia with near normal left ventricular function. *Am Heart J*, 1992 ; 123 : 408～412

- 14) Chimienti M, Cullen MT, Casadei G, for the flecainide and propafenone italian study (FAPIS) investigators : Safety of long-term flecainide and propafenone in the management of patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation : report from the flecainide and propafenone italian study investigators. *Am J Cardiol.* 1996 ; 77 : 60A ~ 65A
- 15) Anderson JL, Gilbert EM, Alpert BL, Henthorn RW, Waldo AL, Bhandari AK, Hawkinson RW, Pritchett EL : Prevention of symptomatic recurrences of paroxysmal atrial fibrillation in patients initially tolerating antiarrhythmic therapy. A multicenter, double-blind, crossover study of flecainide and placebo with transtelephonic monitoring. Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation*, 1989 ; 80 : 1557 ~ 1570
- 16) Capucci A, Boriani G, Botto GL, Lenzi T, Rubino I, Falcone C, Trisolino G, Della Casa S, Binetti N, Cavazza M : Conversion of recent-onset atrial fibrillation by a single oral loading dose of propafenone or flecainide. *Am J Cardiol.* 1994 ; 74 : 503 ~ 505
- 17) Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al : ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation : executive summary. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines and policy conferences (committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation). *Circulation*, 2001 ; 104 : 2118 ~ 2150
- 18) Falk RH, Fogel RI : Flecainide. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994 ; 5 : 964 ~ 981
- 19) Van Gelder IC, Crijns HJ, Van Gilst WH, Van Wijk LM, Hamer HP, Lie KI : Efficacy and safety of flecainide acetate in the maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1989 ; 64 : 1317 ~ 1321
- 20) Morganroth J, Horowitz LN : Flecainide : its proarrhythmic effect and expected changes on the surface electrocardiogram. *Am J Cardiol.* 1984 ; 53 : 89B ~ 94B
- 21) Hellestrand KJ : Efficacy and safety of long-term oral flecainide acetate in patients with responsive supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 1996 ; 77 : 83A ~ 88A
- 22) Gentzkow GD, Sullivan JY : Extracardiac adverse effects of flecainide. *Am J Cardiol.* 1984 ; 53 : 101B ~ 105B

● 研究会

第 37 回 理論心電図研究会

Brugada 症候群の臨床

鎌倉史郎* 相原直彦* 栗田隆志*
 清水 渉* 須山和弘* 田口敦史*
 里見和浩*

*国立循環器病センター心臓血管内科
 (〒 565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

Clinical features of Brugada syndrome

Shiro Kamakura*, Naohiko Aihara*,
 Takashi Kurita*, Wataru Shimizu*,
 Kazuhiro Suyama*, Atsushi Taguchi*,
 Kazuhiro Satomi*.

*Department of Cardiovascular Medicine,
 National Cardiovascular Center.

Key words

Brugada syndrome
 ST elevation
 ventricular fibrillation
 sudden death

§ 抄録

Brugada 症候群は心電図上右脚ブロック様波形と右側胸部誘導(V₁~V₃)での ST 上昇を呈し、主として夜間に心室細動にて突然死する疾患である。日本の調査から、本症候群の有病率は 0.15%前後で、罹患率は 0.014%、無症候群の心事故の発生率は年間 200 人に 1 人と推定されている。本症候群では心筋の Na チャネルをコードする SCN5A 遺伝子の変異が指摘されており、右室流出路で Ito 等の外向き電流が相対的に増加して ST 上昇や心室細動が生じると考えられている。ST 上昇には coved 型と saddle back 型があるが、saddle back 型だけが認められ、Na チャネル遮断薬を投与しても ST が 0.2 mV 以上上昇しない場合は Brugada 症候群とはしないとの意見が一般的である。

有症候群は予後が不良であるため、植込み型除細動器(ICD)の適応とされているが、無症候群の ICD 適応に関しては未だ明確な結論が出ていない。

(心臓 35:465~472, 2003)

§ はじめに

1992 年に Brugada が右脚ブロックと右側胸部誘導(V₁~V₃)の ST 上昇を呈し、心室細動(VF)発作を有する一連の疾患群を報告して以来¹⁾、10 年が経過しようとしている。Brugada 症候群には失神や VF 等の症状を伴う有症候群と、心電図異常を有するが症状のない無症候群があることが知られており、前者に関してはその遺伝的背景、発症率、機序、臨床病態、予後等が明らかにされ、治療法も確立されつつある。一方、後者に関しては未解明の点が多い。本症候群は東南アジアにおける夜間突然死症候群²⁾、または日本における“ぼっくり病”の主たる原因疾患と考えられており、SCN5A 遺伝子の異常が原因の一つとしてあげられている³⁾。

本症候群に対しては我が国でも数多くの研究報告がなされ、多施設共同の症例集積と予後調査が開始されている。

§ Brugada 型心電図の歴史

Brugada 症候群では心電図で右脚ブロック波形と V₁~V₃ 誘導で coved 型の ST 上昇が認められるが、これと同じ波形が Osher らにより 1953 年に報告されている⁴⁾。著者らは論文の中で、この波形は正常人に認められ、急性心筋傷害様ではあるが、記録時期により少しずつ変化しながら継続して認められると述べている。日本において“ぼっくり病”と V₁V₂ 誘導の異常な ST 上昇の関連を最初に指摘したのは和歌山の元木である⁵⁾。彼は、“ぼっくり病”から生還した症例に持続する ST 上昇が見られたが、冠動脈造影所見からはそ

れが冠攣縮に由来するものではなかったと述べている。我々も1980年代中頃から特発性VF例でSTが上昇していることに気づき、1990年に相原が4例を報告している⁹⁾。しかしながらBrugada型心電図を呈したのは4例中1例だけで、電気生理学的検査(EPS)にてVFが誘発された症例もなかった。なお、特発性VF例にBrugadaが報告したのと同様なST上昇が認められることを初めて報告したのは宮沼であり、その論文が受理されたのはBrugadaが報告する少し前であった⁷⁾。

§ Brugada 症候群の定義

本症候群は右脚ブロックを伴うとされているが、完全右脚ブロックを呈する例は意外に少ない。正常QRS幅の症例も1/3程度存在することが判明しており⁸⁾、右脚ブロックを本症候群に必須の所見とする必要はないと考えられる。STは無投薬時またはNaチャンネル遮断薬投与時に、V₁~V₃のいずれかの誘導でcoved型(上に凸型、入江型)を示し、J点で0.2mV以上の上昇が認められる場合をBrugada型であるとし、無投薬時にsaddle back型(下に凸型、馬鞍型)上昇があっても、薬剤にてcoved型上昇に変化しなかったり、0.2mV以上のadditional ST上昇が認められない場合はBrugada症候群とはしないとの意見が一般的である。

最近ヨーロッパ心臓病学会はV₁~V₃誘導のST異常を3つのタイプに分類し、いずれもJ点で0.2mV以上の上昇があるが、coved型でT波が陰転しているのをType 1、ST部分が0.1mV以上上昇していてsaddle back型を呈し、T波が陽性または2相性のものをType 2、ST上昇が0.1mV未満でsaddle back型でT波が陽性のものをType 3としている。このうち、Type 1波形がcontrol時または薬剤負荷で認められた場合はBrugada型心電図としてもよいが、Type 2やType 3で、薬剤により0.2mV以上のST上昇が出現しない場合はBrugada型とは断定できないと述べている⁹⁾。これらの基準では通常的心電図でST上昇が認められなくても、薬剤で有意にSTが上昇する場合はBrugada型としている。一方、薬剤を用いても心電図変化は生じないが、遺伝子解析で異常が認められた例をBrugada症候群とするか否かに関しては結論が出ていない。

§ Brugada 症候群の疫学

これまでの調査からST上昇を伴うBrugada症候群の日本での有病率は全人口の0.07%から0.16%と考えられている。Miyasakaらは守口市の40歳以上を対象とした検診で、右脚ブロックで0.1mV以上の

coved型のST上昇を呈した人は全体の0.12%に見られ、そのうち男性では0.38%に、女性では0.03%に見られたが、saddle back型のST上昇を対象に含めると、その比率は全体では0.70%、男性では2.14%に達したと報告している¹⁰⁾。また、Atarashiらは東京都の企業検診で右脚ブロックと0.1mV以上のST上昇を呈した人の比率は0.16%であったと報告している¹¹⁾。Matsuoらは原爆の被爆健診受診者を対象として平均45年間の心電図記録から、Brugada症候群の有病率を0.15%、罹患率を年間0.014%と報告した¹²⁾。これらはほとんどが無症候性のBrugada例と考えられるが、その予後は良好であり、いずれの報告においても不整脈死または突然死が生じたのは年間約1/200人(170人-260人に1人)であったとしている¹⁰⁾⁻¹²⁾。

一方、Brugada症候群がなぜ男性に多発するかはよくわかっていない(男:女=20:1)。最近、Antzelevitchらはイヌを用いた実験で、雄は雌に比べて右室外膜側の活動電位第1相の電位が有意に低く、右室のIto密度と不活性化の時定数も雄で有意に高いことを報告した¹³⁾。現在、これら性差に関しては、性ホルモン等からも検討が加えられている。

§ Brugada 症候群の発生機序

Brugada症候群におけるST上昇・VFの機序としてはAntzelevitchらの学説が広く受け入れられている¹⁴⁾。すなわち、心筋の活動電位第1相を形成する一過性外向きK電流(Ito)の発現は心内膜側に比べ心外膜側で強いために、心外膜の活動電位持続時間は心内膜側より短く、かつ第1相終末部にnotchと、第1相から第2相にかけてspike and domeが形成されている。前述のごとく、Brugada症候群ではSCN5A遺伝子の変異により、主としてNaチャンネルの不活性化障害が生じてNa電流が減少している。このためIto電流密度の高い心外膜側心筋、特に右室流出路において、相対的に外向き電流が増加し、心内膜~心外膜間に大きな電位勾配が生じて心電図上V₁~V₃誘導でSTが上昇する。このST上昇は心外膜側活動電位が心内膜側より早期に再分極する間は陽性となり、saddle back型を呈するが、心外膜側のnotchが深くなり活動電位が延長してくると心内膜側の再分極を越えるためにT波が陰転し、典型的なcoved型(Type 1波形)のST上昇が出現する。

一方、心外膜側では極めて早期に再分極する活動電位も生じて、心内膜側との間に活動電位持続時間のばらつきが生まれる。それにより第2相のdomeを維持している活動電位の部分からdomeの消失した部分へ

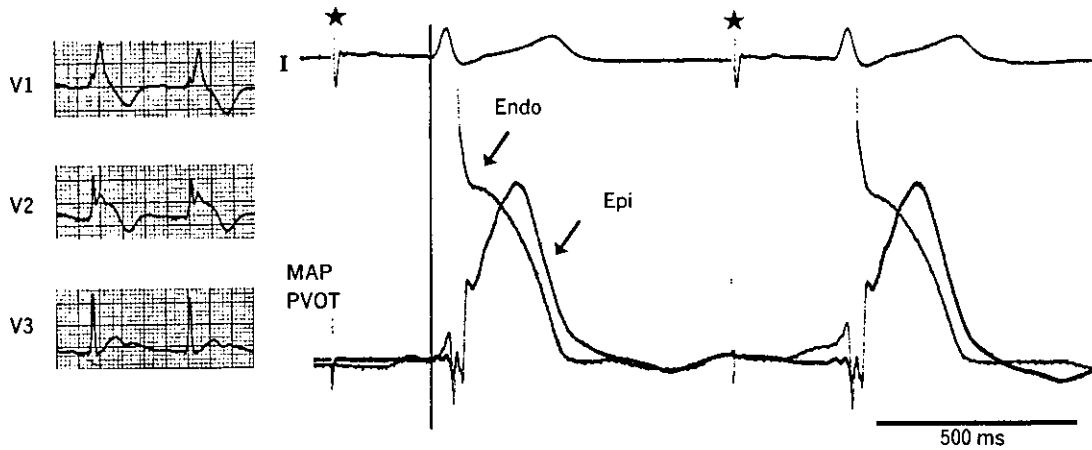


図1 右室流出路における単相性活動電位記録

63歳男性，単相性活動電位(MAP)はICDの開胸的植込み時に記録した。心表面のMAPでは spike and dome 波形とともに，第1相電位の低下と心内膜側より延長した活動電位が認められる。左の心電図では完全右脚ブロックで coved 型 ST 上昇と陰性 T 波が認められる。
Endo=心内膜側の単相性活動電位，Epi=心表面の単相性活動電位，★=ペースングスパイク(I 誘導心電図記録)。

次々と伝導が生じて phase 2 リエントリーが発生して VF が誘発されるというものである。最近，Kurita らは ST 上昇を伴う Brugada 症候群の開胸手術の際に，心表面から押しつけ法による単相性活動電位(MAP)を記録したところ，spike and dome 型でかつ心内膜側よりも延長した活動電位が右室流出路のみから記録できたと報告している¹⁵⁾(図1)。これにより，ヒトにおいても Antzelevitch が提唱したと同様な機序で ST 上昇や phase 2 リエントリーが生じているのではないかと推測している。

Brugada 症候群ではフレカイニドやピルジカイニド等の Na チャネル遮断薬によりさらに ST が上昇し，交感神経刺激で ST が正常化するが，前者では Na 電流の減少により，相対的な外向き電流のさらなる増加が生じて，後者では Ca 電流の増加により，相対的な外向き電流が減少して ST 変化がもたらされると説明されている。

Brugada 症候群では心筋の Na チャネルをコードする SCN5A 遺伝子の変異が指摘されているが，この遺伝子は同時に QT 延長にも関与する遺伝子であり，実際に Brugada 症候群と QT 延長症候群(LQT 3)を同時に発現する変異や¹⁶⁾¹⁷⁾，家族性心臓ブロック¹⁸⁾，または新生児突然死症候群¹⁹⁾をもたらす変異が報告されている。ただ，これまでの遺伝子解析では Brugada 症候群で SCN5A 変異が見つかる確率は 10-20% にすぎない。この理由は不明であるが，変異が exon 以外

の領域に存在したり，SCN5A 以外の遺伝子異常に由来している可能性も指摘されている。

§ Brugada 症候群の病態

本症候群では V₁~V₃誘導いずれかの ST 上昇が必須所見とされているが，この ST 上昇は日によって変動し，特に発作直前・後に増強することが知られている²⁰⁾。ST 上昇が通常の誘導部位では明らかでない場合には，1~2 肋間上方で心電図を記録すると有意な ST 上昇が認められることが多い²¹⁾。この ST 上昇領域は心筋梗塞例とは異なり，前胸部上方に局限していることが多い(図2)。これは，体表面で右室流出路を反映する領域が V₁~V₃誘導よりやや上方の前胸部中央上方であることに由来する。一方，II，III，aV_F誘導で ST が上昇する例もあり，これらは V₁~V₃誘導で上昇する例と同様の臨床所見を呈することが報告されている²²⁾。

QRS 幅と HV 時間は，重症例や EPS で VF が誘発される群で広くなり，不完全右脚ブロックよりも完全右脚ブロックの頻度が増加する⁸⁾²³⁾。Smits らは，SCN5A 変異例で PQ 時間と HV 時間が有意に延長しており，Na チャネル遮断薬投与後に QRS 幅が 140 msec 以上に延長しやすいと報告している²⁴⁾。

失神~VF 発作は夜間睡眠中の，特に 0 時から 6 時の間に生じやすい²⁵⁾。ICD を用いた検討では，VF に先行して心室期外収縮が多発するが，この期外収縮は

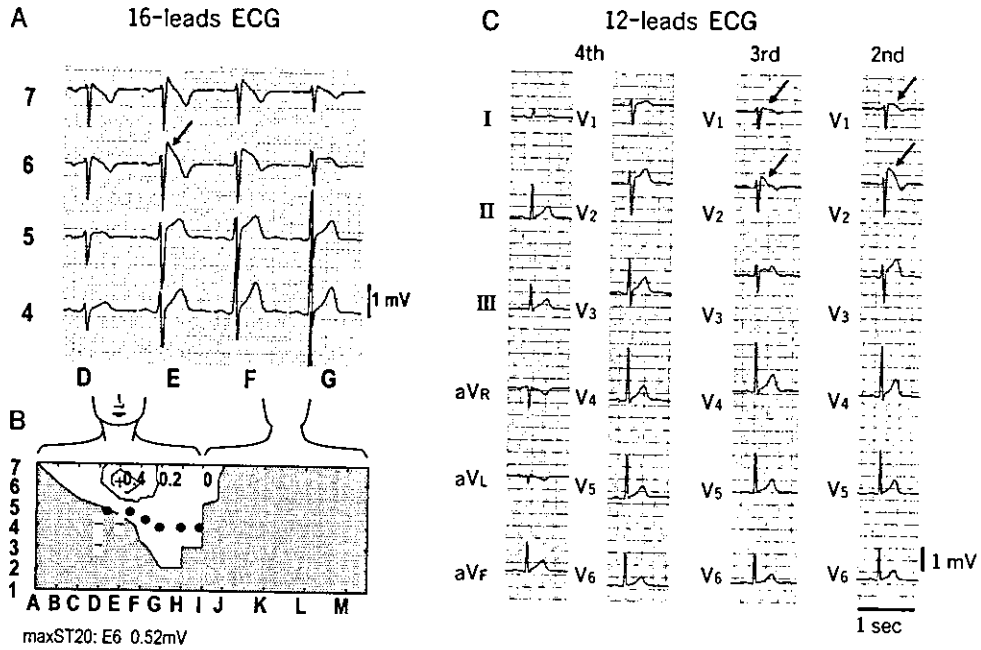


図2 Brugada 症候群の心電図

A: 体表面電位図の 87 誘導点のうち、前胸部上方(B 図 4-7, D-G で囲まれる領域)の 16 誘導点の心電図波形。E 6 で最も顕著な coved 型 ST 上昇が認められる。
 B: ST 期 20 msec での体表面等電位図。E 6 を中心とした限局した領域で ST が上昇していることを示す。●=胸部誘導(V1~V6)の位置。
 C: 四肢誘導と、胸部誘導のうち V1~V3 誘導を通常部位、1 肋間上、2 肋間上で記録した心電図波形。2 肋間上で記録した胸部誘導で最も顕著な coved 型 ST 上昇が認められる。

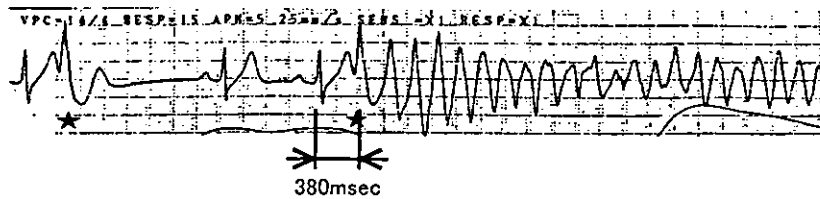


図3 心室細動出現時のモニター心電図波形

同じ波形の心室期外収縮(★印)が出現した後で心室細動に移行している。その際の連結期は 380 msec で、先行 T 波の下行脚から心室期外収縮が出ている。

常に同一波形を呈し、連結期は 380 msec 前後で、先行 T 波の下行脚付近から出現すると報告されている(図 3)²⁶⁾。また、この期外収縮は左脚ブロック+正常軸~下方軸を呈し、それが右室流出路~右室上部起源を示唆することも知られている(図 4)²⁷⁾。

Brugada 症候群では VF とともに心房細動も生じやすい。有症候群では約 30% の症例で心房細動の既

往を有しており、心房の vulnerability を示す諸指標も正常例や QT 延長症候群例と比べると有意に延長している²⁸⁾²⁹⁾。

§ Brugada 症候群の診断

安静時の心電図で coved 型 ST 上昇がすでに認められる場合は Brugada 症候群と診断できるが、それが

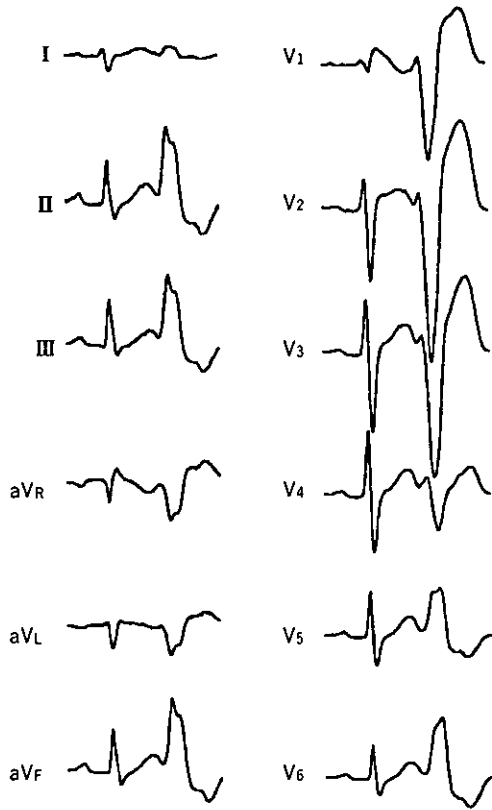


図 4 Brugada 症候群で見られた心室期外収縮
左脚ブロック+正常軸を呈し、右室流出路起
源であることが推測される。

明らかでない場合には Na チャネル遮断薬による負荷試験が試みられる。よく用いられるのはピルジカイニドまたはフレカイニドを静注(1-2 mg/kg)、または経口投与して V₁~V₃誘導で 0.2 mV 以上の ST 上昇が見られた場合を陽性とする方法である。Shimizu らは、Na チャネル遮断薬のメキシレチン、ジソピラミド、フレカイニドのうち、フレカイニドが最も QRS 幅延長と ST 上昇をもたらし、ST 上昇 \geq 0.15 mV を陽性とする Brugada 症候群と正常例を正確に鑑別できると報告している³⁰⁾。これらの方法で 50-80% の症例が陽性所見を呈する。しかしながら、薬剤負荷試験は時に VF を誘発し、突然死に至る場合がある。このため、長時間のモニター観察と緊急時の対応が不可能な施設では安易に施行すべきでないとされている。

この他、Brugada 症候群の非侵襲的診断法としては運動負荷心電図や加算平均心電図がある。前者では運動時に ST 上昇が正常化し、運動後に ST が再上昇する所見が認められ、後者では late potential 指標が陽

性となる。いずれも Brugada 症候群では高率(60-80%)に陽性となる。また、¹²³I-MIBG-SPECT や超高速 CT 等の画像診断においても、有症候例の一部で自律神経機能異常や右室心外膜側に限局した脂肪浸潤を示す所見が報告されている²⁷⁾³¹⁾。

一方、侵襲的な診断法としては電気生理学的検査があり、1-3 発の心室期外刺激により有症候群および無症候群の 60-80% の症例で多形性心室頻拍(VT)または VF が誘発される。また、有症候群ではアセチルコリンまたはエルゴノビンの冠動脈注入により 33% の症例で ST が上昇すると報告されている³²⁾。

§ Brugada 症候群の予後

有症候群は予後が不良で、3~4 年間で 30% から 60% の症例が再発し、 β 遮断薬、アミオダロン等の薬剤を用いても 30% 近い症例で心事故が発生する³³⁾。無症候群の予後は明らかでなかったが、2002 年にその報告が Brugada と Priori のグループから相次いで出された³⁴⁾³⁵⁾。Brugada らは、無症候群のうち、経過中に coved 型 ST 上昇が認められない例と、EPS により VF が誘発されない例はそれが認められる例に比べて予後が良好(3 年間で不整脈事故 0% vs 15%)であると³⁴⁾、Priori らも薬剤負荷以外では ST 上昇が認められない例と、SCN5A 遺伝子異常はあるが薬剤負荷で ST が上昇しない例は予後が良好であると報告している³⁵⁾。また、失神症状があっても自然の ST 上昇が見られない例は予後が良好と述べている。

予後予測に関する検査指標として、これまで EPS による心室性不整脈誘発性の他、薬物負荷や運動負荷の陽性所見、加算平均心電図の陽性所見、SCN5A 等の遺伝子異常などが有用と考えられていた。このうち EPS の意義は研究者により見解が異なり、Brugada らは VF 誘発が無症候群の予後予測に有用と述べているのに対し³⁴⁾、Priori らは VF または多形性 VT 誘発は両群の予後予測に有用でないと主張している³⁵⁾³⁶⁾。また、Kanda らも、EPS による VF 誘発は有症候群の VF 再発を予測する指標とはならないと報告している⁸⁾。この他、薬剤負荷陽性所見や SCN5A 変異陽性所見も予後予測に有用でないと考えられるに至っている³⁴⁾³⁵⁾。一方、Ikeda らは、有症候群の致死的事象予測指標として T 波の alternans や QT dispersion よりも加算平均心電図の陽性所見が有用と報告している³⁷⁾。

§ Brugada 症候群の治療

a) 有症候群

有症候群では β 遮断薬、アミオダロン等の薬剤によ

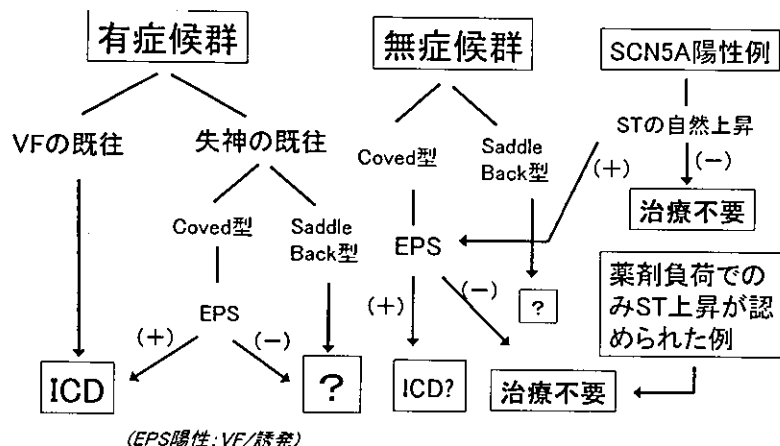


図5 現時点でのBrugada症候群の治療方針を示すフローチャート

る突然死の予防効果は期待できない。このため、有症候群は一般にICDの適応とされている³⁴⁾。ただ、有症候群のうち失神の既往だけが、VFが記録されていない例では、その失神が致死性不整脈に由来することを確認する必要がある。特に失神発作が昼間の運動時や起立時に生じた場合はVFによる失神よりも神経調節性失神やその他の原因の失神が疑われる。このため、失神例ではEPSでVFや多形性VTが誘発された場合にICDの適応とするのが妥当と思われる。また、これまでの報告では、いずれもcoved型ST上昇のあるBrugada症候群の予後に関してのみevidenceが得られている³⁴⁾³⁵⁾。したがって、saddle back型のみが認められる有症候群例や、失神の既往があるがEPSで致死性不整脈が誘発されない例をどう扱うかについては結論が出ていない。

薬物療法ではVFが頻発する場合にはイソプロテレノールの持続点滴が有用であり、Ito電流の抑制作用を有するキニジンもVF予防に有用との報告があるが、長期的な予防効果があるか否かは不明である。

b) 無症候群

無症候群に治療を行うか否かに関しては明確な結論が出ていない。しかしながら、Brugadaらはcoved型ST上昇が認められる例のうち、EPSによりVFや多形性VTが誘発される例は予後が不良なためにICDを植え込む方がよいと述べている³⁴⁾。また、SCN5A陽性例でcoved型STの自然上昇がある例もEPSによりICDの適応を考慮するのがよいと考えられる。一方、EPSで致死性不整脈が誘発されない例や、SCN5A陽性でSTの自然上昇のない例、または薬剤負荷でのみST上昇が認められる例は治療不要と考え

られている³⁴⁾³⁵⁾。またsaddle back型ST上昇のみを有する例の予後に関しては、有症候群と同様にevidenceが得られていない(図5)。

§ 今後の課題

これまでの欧米の報告における共通した問題点は、対象例が数百例と多いにもかかわらず有症候例の割合が少なく、無症候例もそのほとんどが有症候例の家系検索の過程で発見され、自然のST上昇が見られる例が少ない点である³⁴⁾³⁵⁾。このため、我が国においてsporadicに発見されるST上昇を伴うBrugada症候群が必ずしも彼らと同様の病態、予後を呈さない可能性が指摘されている。今後は家系の異なる症例をさらに多く集積して経過を観察し、遺伝情報を解析する必要があると思われる。また、EPS以外の非侵襲的な予後判別指標の検討も必要であり、それらの結果に基づいた治療法選択やICD植込みの適応決定が求められている。

§ 文献

- 1) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396
- 2) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al: Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-2600
- 3) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al: Genetic

- basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998 ; 392 : 293-296
- 4) Osher HL, Wolff L : Electrocardiographic pattern simulating acute myocardial injury. *Am J Med Sci* 1953 ; 226 : 541-545
 - 5) 元木賢三, 辻村武文 : いわゆる“ぼっくり”病からの生選例と思われる1例. *心臓* 1990 ; 22 : 1221-1226
 - 6) 相原直彦, 大江 透, 松久茂久雄, ほか : 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
 - 7) 宮沼弘明, 桜井 信, 小鷹日出夫, ほか : 興味ある心電図所見を呈した特発性心室細動の2例. *呼と循* 1993 ; 41 : 372-379
 - 8) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al : Electrophysiologic characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1799-1805
 - 9) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome : consensus report. *Circulation* 2002 ; 106 : 2514-2519
 - 10) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 771-774
 - 11) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al : Three-year follow-up of patients with right bundle block and ST segment elevation in the right precordial leads. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 1916-1920
 - 12) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al : The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrogram. A population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 38 : 765-770
 - 13) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al : Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002 ; 106 : 2004-2011
 - 14) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 ; 12 : 268-272
 - 15) Kurita T, Shimizu W, Inagaki M, et al : The electrophysiologic mechanism of ST-segment elevation in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 330-334
 - 16) Bezzina C, Veldkamp MW, Van den Berg MP, et al : A single Na-channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999 ; 85 : 1206-1213
 - 17) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al : The elusive link between LQT 3 and Brugada syndrome : the role of flecainide challenge. *Circulation* 2000 ; 102 : 945-947
 - 18) Kyndt F, Probst V, Potet F, et al : Novel SCN 5-A Mutation Leading Either to Isolated Cardiac Conduction Defect or Brugada Syndrome in a Large French Family. *Circulation* 2001 ; 104 : 3081-3086
 - 19) Priori SG, Napolitano C, Giordano U, et al : Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *Lancet* 2000 ; 355 : 808-809
 - 20) Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, et al : Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 ; 9 : 508-512
 - 21) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al : Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome : Clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 ; 11 : 396-404
 - 22) Takagi M, Aihara N, Takaki H, et al : Clinical characteristics of patients with spontaneous or inducible ventricular fibrillation without apparent heart disease presenting with J wave and ST segment elevation in inferior leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 ; 11 : 844-848
 - 23) Brugada P, Gleen P, Brugada R, et al : Prognostic value of electrophysiologic investigations in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001 ; 12 : 1004-1007
 - 24) Smits JPP, Eckardt L, Probst V, et al : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome : Electrocardiographic features differentiate SCN 5 A-related patients from non-SCN 5 A-related patients. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 350-356
 - 25) Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, et al : The circadian pattern of the development of

- ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 1999 ; 20 : 465-470
- 26) Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, et al : Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1646-1653
- 27) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, et al : Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2001 ; 22 : 1032-1041
- 28) 小川正浩, 鎌倉史郎, 栗田隆志, ほか : 特発性心室細動における心房受攻性と電気生理学的特性の検討—先天性QT延長症候群との比較. *J Circulation J* 1997 ; 61 suppl 1 : 261
- 29) Morita H, Kusano-Fukushima K, Nagase S, et al : Atrial fibrillation and atrial vulnerability in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1437-1444
- 30) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al : 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
- 31) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al : Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. *Circulation* 2002 ; 105 : 702-706
- 32) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al : ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 1841-1847
- 33) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al : 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
- 34) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al : Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V 1 to V 3. *Circulation* 2002 ; 105 : 73-78
- 35) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al : Natural history of Brugada syndrome : Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002 ; 105 : 1342-1347
- 36) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome : A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000 ; 102 : 2509-2515
- 37) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al : 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

安全対策と薬剤性QT延長症候群

日本医科大学第一内科 岸田 浩

安全性の問題に関心をもつきっかけとなったのは、薬剤の副作用を検討する機会があったからである。医療従事者の中で安全性に対する議論をすると、その領域が安全性に問題があることを公表することにより、逆に社会から信頼性を失いかねないと逃げ腰になる。一方、マスコミは「医療は絶対安全でなければならない」といい、「安全であるといったのではないか」、「対策ができていない」、などと批判的であり、建設的に問題を捉えようとする現場の機運を削ぐ一因となる。医療事故が起きたらその原因を調べ2度と起きないようにしなければならないが、ヒューマン・エラーは完全に回避できない。したがって、不注意な行為があってもまだそれが事故に至らないような、あるいはまったく危険が起こらないような対策を考えることが重要である。

日本は安全性に敏感な国民であり、それなりに考えて対処してきているが、この安全性を遵守するシステムを作るには、膨大な費用がかかる。また、日本ではそのような安全性に対する情報公開が遅れていたことも事実である。薬剤について医薬分業が進んでいるが、そのシステムによって薬剤による様々な問題が解決したかどうかその効果の感触が伝わってこない。安全性に関する取り組みの基盤はできているが、その進歩がみえてこない。現在、リスク・マネジメントが重視されているが、薬剤を処方する医師は、その使用方法に間違いのないように処方する責任は重い。また、薬剤師はその薬剤の服用に関する情報を伝える責任がある。さらに、患者は服用する薬剤に間違いがないかどうか、薬剤の副作用

などについて理解する義務がある。これらのいくつかのチェックが行われてこそ、薬害が未然に防げるであろう。

最近、このような薬剤の安全性使用対策の目的のために、薬剤性QT延長症候群に関する調査を実施したが¹⁾、病院薬剤師におけるこの薬剤性QT延長症候群という言葉を知っていると回答があったのは83%、残りの17%は知らないとの返事であった。また、QT延長の副作用の可能性のある薬剤を調剤する時に、注意して喚起しているかという設問に対して、ほとんどしていない41%、ハイリスク例に限って説明している33%、薬剤による副作用が懸念されるなら、できる限りすべての患者に説明している25%、その他1%であった。このように、まだまだこの問題をもみても安全性対策が浸透しているとはいえない。この薬剤性QT延長症候群を未然に防ぐ方法は、医師の立場とは異なった対策法を考える必要がある。

一方、心電学会の評議員を中心に同様に薬剤性QT延長症候群に関するアンケート調査を実施した。QT延長症候群の重要性に関する設問の回答を図に示す。QT延長の検出は、Torsades de pointes(Tdp)、心室細動(Vf)、失神発作の予防に有用であり、重篤な有害事象の発症を未然に防ぐことが可能である。Tdpは、QT間隔が500msec<であると明らかに発症しやすい²⁾。しかし、QT延長作用をもつ非循環器系薬剤の使用例には、心電図を記録する機会が少なく、QT間隔に関する問題意識が低い。そこで、非循環器系薬剤のQT延長作用を有する薬剤を2剤服