

INCREASED DISPERSIONS PREDICT A RECURRENT VT

16. Kamiya K, Nishiyama A, Yasui K, et al. Short- and long-term effects of amiodarone on the two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. *Circulation* 2001; 103:1317-1324.
17. Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: Meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomized trials. *Lancet* 1997; 350:1417-1424.
18. Hii JTY, Wyse DG, Gillis AM, et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes, disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. *Circulation* 1992; 86:1376-1382.
19. van Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, et al. Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 104:2722-2727.
20. Meierhenrich R, Helguera ME, Kidwell GA, et al. Influence of amiodarone on QT dispersion in patients with life-threatening ventricular arrhythmias and clinical outcome. *Int J Cardiol* 1997; 60:289-294.
21. Grimm W, Steder U, Menz V, et al. Effect of amiodarone on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events. *Clinical Cardiol* 1997; 20:107-110.
22. Cui G, Sen L, Sager P, et al. Effects of amiodarone, sotalol, and sotalol on QT dispersion. *Am J Cardiol* 1994; 74:896-900.
23. Sicouri S, Moro S, Litovsky S, et al. Chronic amiodarone reduced transmural dispersion of repolarization in the canine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:1269-1279.
24. Drouin E, Lande G, Charpentier F. Amiodarone reduces transmural heterogeneity of repolarization in the human heart. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1063-1067.
25. Merot J, Charpentier F, Poirier JM, et al. Effects of chronic treatment by amiodarone on transmural heterogeneity of canine ventricular repolarization in vivo: Interactions with acute sotalol. *Cardiovasc Res* 1999; 44:303-314.
26. Zabel M, Hohnloser S, Behrens S, et al. Differential effects of d-sotalol, quinidine, and amiodarone on dispersion of ventricular repolarization in the isolated rabbit heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; 8:1239-1245.
27. Lynch JJ, Houle MS, Stump GL, et al. Antiarrhythmic efficacy of selective blockade of cardiac slowly activation delayed rectifier current, I_{Ks} , in canine model of malignant ventricular arrhythmia. *Circulation* 1999; 100:1917-1923.
28. Brendorp B, Elming H, Jun L, et al. QTc interval as a guide to select those patients with congestive heart failure and reduced left ventricular systolic function who will benefit from antiarrhythmic treatment with dofetilide. *Circulation* 2001; 103:1422-1427.
29. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, et al. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107:1764-1769.
30. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1749-1766.
31. Zabel M, Klingenheden T, Franz MR, et al. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction, results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998; 97:2543-2543.
32. Yuan F, Pinto J, Li Q, et al. Characteristics of I_K and its response to quinidine in experimental healed myocardial infarction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10:844-854.
33. Maltsev VA, Sabbah HN, Undrovinas AI. Late sodium current is a novel target for amiodarone: Studies in failing human myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:923-932.



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

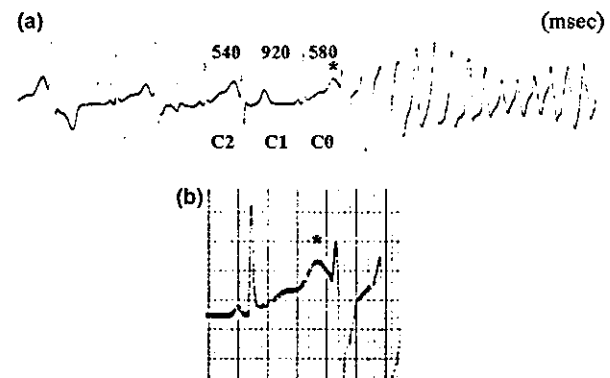


Fig. 1 The "short-long-short sequence" (SLS) pattern as an initiating mode of *Torsade de Pointes* (TdP). (a) The monitoring electrocardiogram shows that TdP is induced by the short-long cardiac cycles followed by an initiating short-coupled premature ventricular contraction (PVC). The relationship between 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.

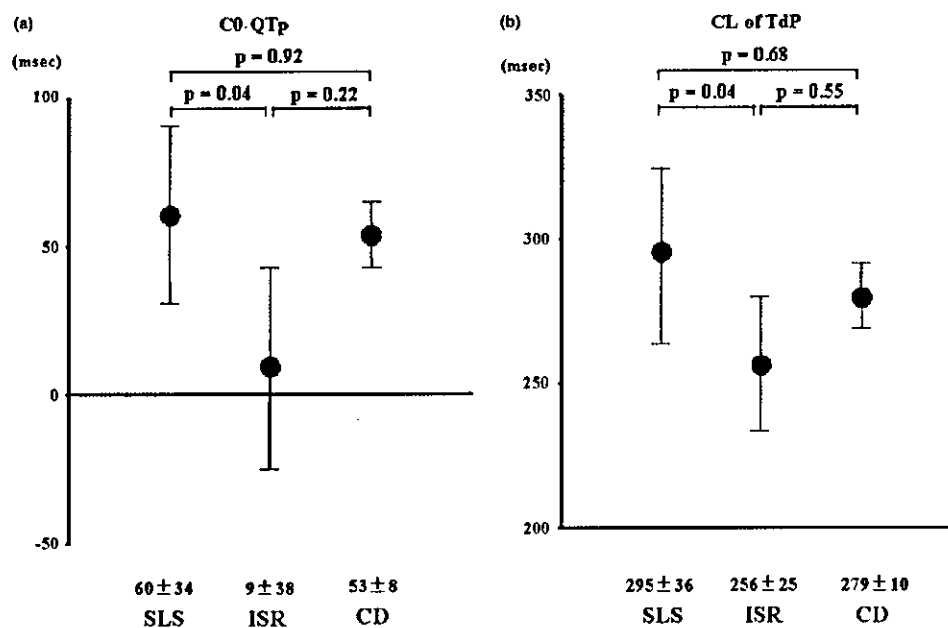


Fig. 4 Comparison of the values of the subtraction of Q-T peak intervals (QT_p) from C₀ at the last beat before the onset of *Torsade de pointes* (TdP) (a) and the cycle length (CL) of TdP (b) between the "short-long-short sequence" (SLS), "increased sinus rate" (ISR), and "changed depolarization" (CD) patterns. The C₀-QT_p 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 in the increased dispersion of repolarization, thus possibly leading to TdP due to a re-entrant mechanism.

Limitations

Our study included two 60-year-old patients, in whom their arrhythmias might be polymorphic ventricular arrhythmias rather than TdP. However, we believe that the episodes of our patients were due to TdP because these two patients had QT prolongation and prior episodes of syncope suggesting TdP in their young age. In addition, all patients showed no structural heart disease in their echocardiogram and no ischaemic ST changes during exercise testing.

We adopted mean values of the parameters in all episodes of each mode as a representation of each patient. When a patient has episodes in different initiation modes, the underlying assumption of independence is violated. However, it is clinically important to report the fact that the different initiating patterns exist in the same patient. Therefore, we performed the statistical analyses using these values.

References

- Dessertenne F. La tachycardie ventriculaire a deux foyers opposes variables. *Arch Mal Coeur* 1966;59:263–72.
- Keren A, Tzivoni D, Gavish D et al. Etiology, warning signs and therapy of Torsade de Pointes. A study of 10 patients. *Circulation* 1981;64:1167–74.
- Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG et al. Torsade de Pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:806–17.
- Locati EH, Maison-Blanche P, Dejode P et al. Spontaneous sequences of onset of Torsade de Pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recordings. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1564–75.
- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136–44.
- Viskin S. Long QT syndromes and Torsade de Pointes. *Lancet* 1999;354:1625–33.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M et al. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996–2012.
- El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and Torsade de Pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(1 Pt 1):91–110.
- Viskin S, Alla SR, Barron HV et al. Mode of onset of Torsade de Pointes in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1262–8.
- Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Torsade de Pointes in patient with congenital long QT syndrome: spontaneous sequence of onset and offset from ECG recordings. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22(part II):731.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782–4.
- 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.
- Viskin S, Fish R, Zeltser D. Arrhythmias in the congenital long QT syndrome: how often is Torsade de Pointes pause dependent?. *Heart* 2000;83:661–6.
- Habbab MA, El-Sherif N. TU alternans, long QTU, and Torsade de Pointes: clinical and experimental observations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:916–31.
- El-Sherif N. Mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome: on hermeneutics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:973–6.
- Antzelevitch C, Shimizu W. Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2002;17:43–51.
- Yan GX, Wu Y, Liu T et al. Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome: direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation* 2001;103:2851–6.
- Antzelevitch C, Sicouri S. Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by after depolarizations. Role of M cells in the generation of U waves, triggered activity and Torsade de Pointes. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:259–77.
- Shimizu W, Ohe T, Kurita T et al. Epinephrine-induced ventricular premature complexes due to early after depolarizations and effects of verapamil and propranolol in a patient with congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:438–44.
- Shimizu W, Ohe T, Kurita T et al. Effects of verapamil and propranolol on early after depolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1299–309.
- Zhou JT, Zheng LR, Liu WY. Role of early after depolarization in familial long QTU syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15(11 Pt 2):2164–8.
- Shimizu W, Ohe T, Kurita T et al. Early after depolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991;84:1915–23.
- Burashnikov A, Antzelevitch C. Acceleration-induced action potential prolongation and early after depolarizations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:934–48.
- El-Sherif N, Caref EB, Yin H et al. The electrophysiological mechanism of ventricular arrhythmias in the long QT syndrome. Tridimensional mapping of activation and recovery patterns. *Circ Res* 1996;79:474–92.
- El-Sherif N, Caref EB, Chinushi M et al. Mechanism of arrhythmogenicity of the short-long cardiac sequence that precedes ventricular tachyarrhythmias in the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1415–23.
- Chinushi M, Restivo M, Caref EB et al. Electrophysiological basis of arrhythmogenicity of QT/T alternans in the long-QT syndrome: tridimensional analysis of the kinetics of cardiac repolarization. *Circ Res* 1998;83:614–28.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing Torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997;96:2038–47.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and Torsade de Pointes. *Circulation* 1998;98:2314–22.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular and ionic basis for T-wave alternans under long-QT conditions. *Circulation* 1999;99:1499–507.
- Costard-Jackle A, Goetsch B, Antz M et al. Slow and long-lasting modulation of myocardial repolarization produced by ectopic activation in isolated rabbit hearts. Evidence for cardiac "memory". *Circulation* 1989;80:1412–20.

Ventricular Tachycardia with Figure Eight Pattern Originating From the Right Ventricle in A Patient with Cardiac Sarcoidosis

TAKASHI NODA, KAZUHIRO SUYAMA, WATARU SHIMIZU, KAZUHIRO SATOMI, KIYOSHI OTOMO, HIDEO OKAMURA, TAKASHI KURITA, NAOHIKO AIHARA, and SHIRO KAMAKURA

From the Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Japan

NODA, T., ET AL.: Ventricular Tachycardia with Figure Eight Pattern Originating From the Right Ventricle in A Patient with Cardiac Sarcoidosis. *This case report describes VT with figure eight pattern originating from the right ventricle in a 33-year-old patient with cardiac sarcoidosis. Multiple radiofrequency linear ablation could abolish the VT, and this patient has been clinically free from symptoms of VT during a 6-month follow-up. (PACE 2004; 27:561-562)*

ventricular tachycardia, sarcoidosis, CARTO, ablation

Case Report

A 33-year-old man was referred to the hospital for recurrent episodes of ventricular tachycardia (VT). He had a history of admission to another hospital due to swelling of the bilateral hilar lymph nodes on chest X ray, and sarcoidosis was diagnosed by a transbronchial lung biopsy confirming noncaseating granulomatosis. His standard 12-lead electrocardiogram, during sinus rhythm, showed no significant changes but only inverted T waves in leads V₁ and V₂. The cardiac echocardiograms revealed the right ventricular (RV) dilatation and the reduction of the RV wall motion, but neither hypokinesia of the left ventricle (LV) nor the thinning of the basal LV wall. His coronary angiogram was normal, and the left ventriculogram showed normokinesis. Hematological and serological examinations were within the normal limit except for a slightly high serum angiotensin converting enzyme value (21.9 IU/L) and his gallium scintigraphy indicated no abnormal uptake in the myocardium. The further examination of the RV endomyocardial biopsy indicated epithelioid histiocytes suggesting as a part of noncaseating granulomatosis but no fatty degeneration. He was diagnosed cardiac sarcoidosis based on these findings and underwent electrophysiological study with a three-dimensional electroanatomic mapping system (CARTO, Biosense Webster, Johnson & Johnson, Diamond Bar, CA, USA). During sinus rhythm, the RV activation map by CARTO showed multiple delayed potentials in the anterolateral wall of the RV, and the RV bipolar voltage

map indicated the diffuse area of extremely reduced voltage values (bipolar voltage amplitude ≤ 0.5 mV), so called scar area, in the anterolateral wall of the RV. Programmed electrical stimulation (PES) was performed from the RV apical site, and VT was induced by triple extrastimuli. Manifest entrainment was confirmed by a series of stimuli delivered from this site. This VT was the same morphology as the clinical VT (left bundle branch block morphology with a inferior QRS-axis deviation) and was hemodynamically well tolerated (Fig. 1A). The RV activation map during the VT represented a figure eight pattern revolving around the scar area and the pulmonary annulus (PA) (Fig 1. B-D). This circuit involved a critical isthmus between the scar area and the PA. The total activation time of the VT by CARTO fulfilled $>90\%$ of the VT cycle length. The macroreentrant VT with figure eight pattern in the RV was suggested, and radiofrequency catheter linear ablation was performed during the VT in the attempt to transect the critical isthmus between the scar area and the PA. The first linear lesion was created in the critical isthmus resulting the interruption of the VT (Fig. 1E). Then, the second linear lesion, during sinus rhythm, was created in the anatomic isthmus between the scar area and the tricuspid annulus (TA) to avoid a new VT associated with this isthmus (Fig. 1F). After the completion of the two linear lesions, scar-PA and scar-TA, PES could not induce the VT at all.

He has been clinically free from symptoms of VT during the 6-month follow-up.

Discussion

Sarcoidosis is systemic granulomatous disorder including heart. The LV wall-motion abnormality and the thinning of the basal LV wall are common features of the cardiac sarcoidosis.¹ However, a case of cardiac sarcoidosis mimicking RV

Address for reprints: Kazuhiro Suyama, M.D., Div. of Cardiology, Dept. of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan. Fax: 81-6-6872-7486; e-mail: ksuyama@hsp.ncvc.go.jp

Received August 1, 2003; revised November 10, 2003; accepted December 13, 2003.

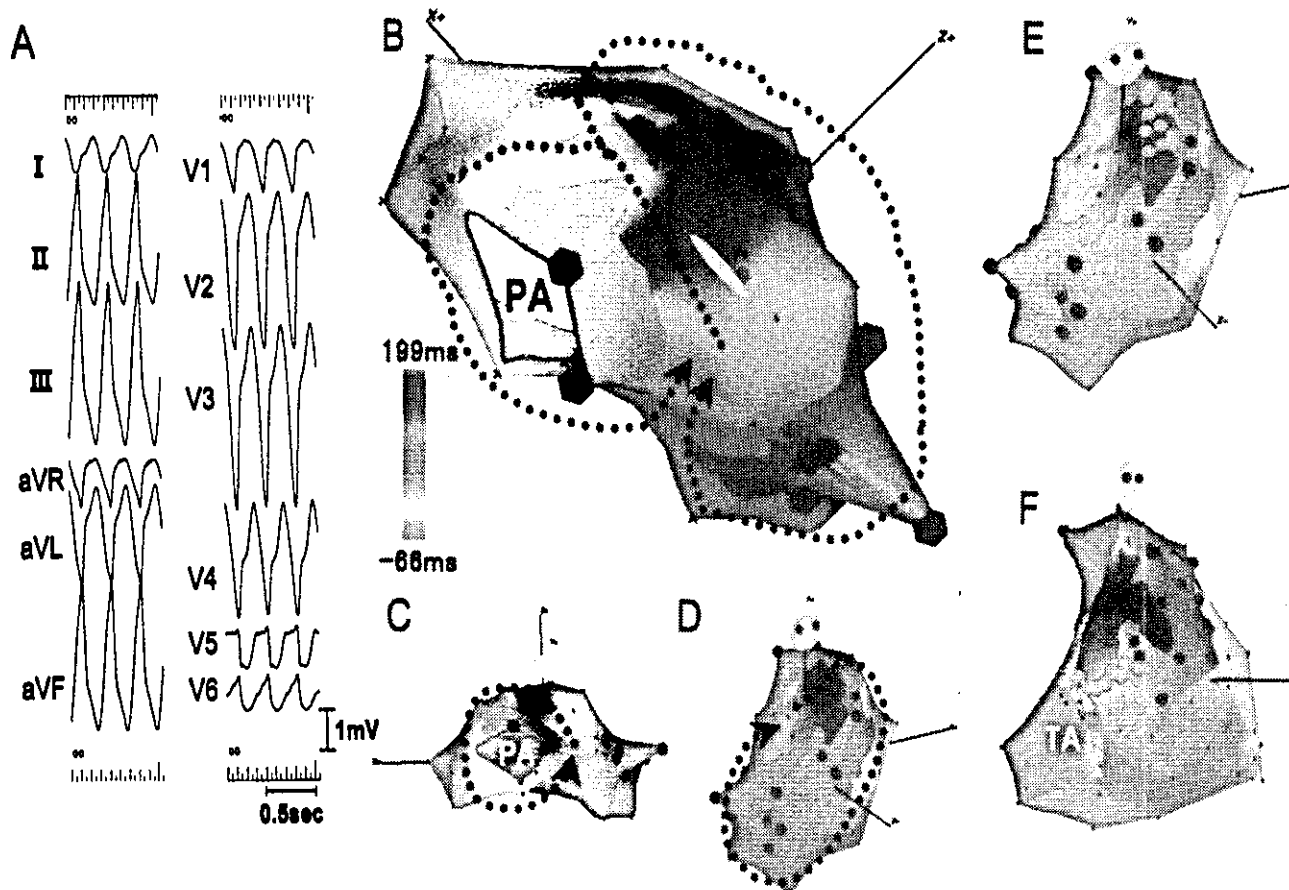


Figure 1. (A) Twelve-lead electrocardiogram during the induced ventricular tachycardia (VT). The induced VT showed the same morphology of the clinical VT (left bundle branch block morphology with a inferior QRS-axis deviation), and the cycle length of the VT was 290 ms. (B) The cranial right posterior 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

1. Burstow DJ, Tajik AJ, Bailey KR, et al. Two-dimensional echocardiographic findings in systemic sarcoidosis. *Am J Cardiol* 1989; 63:478-482.
2. Shiraishi J, Tatsumi T, Shimoo K, et al. Cardiac sarcoidosis mimicking right ventricular dysplasia. *Circ J* 2003; 67:169-171.
3. 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 device. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:937-943.

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

国立循環器病センター心臓血管内科

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%), 突然死率,

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/H)、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

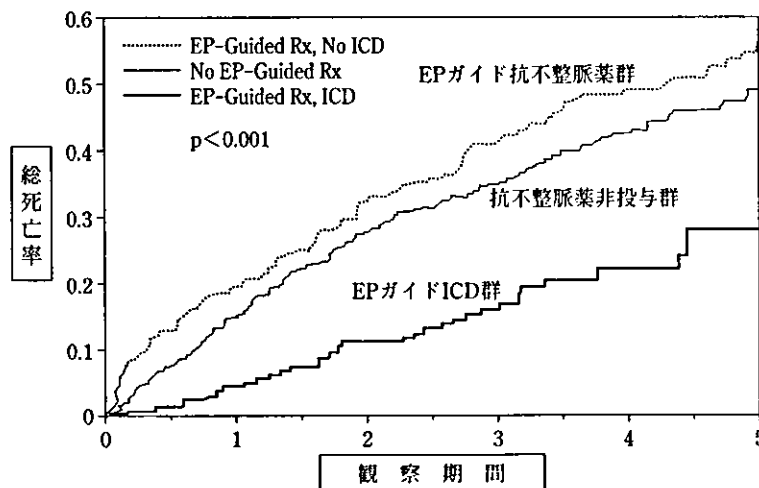
るLVEF \leq 40%の心筋梗塞例で、EPSにより持続性VTが誘発された704例を対象として、EPSに従って治療法を決定した群と、EPSを施行せずにACE阻害薬と β 遮断薬だけを投与した群(抗不整脈薬非投与群)に無作為に割り付けた。EPS群では薬物投与下でEPSが繰り返され、最終的には抗不整脈薬を投与した群とICD植込み群に分類されて、抗不整脈薬非投与群と共に平均39ヵ月間経過が観察された。その結果、5年間の総死亡、心臓死、不整脈死は抗不整脈薬投与群や非投与群よりもICD群で有意に少なく、かつ抗不整脈薬投与群の死亡率は非投与群よりも多い傾向が認められた(図1)。この原因としては、投与群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karouじて有意に(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 (Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca 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)。

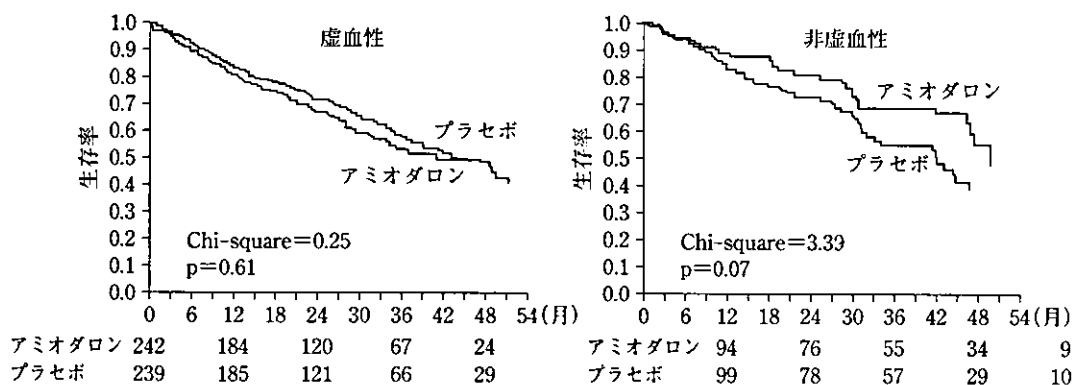
以上より低心機能を伴う虚血性心疾患例に対し

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 選択性のビ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インターベンション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誘導心電図で右脚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永山病院
内科・循環器内科

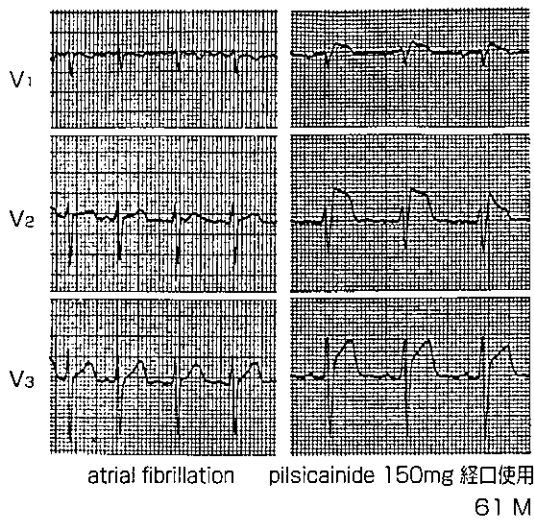


図1. Pilsicainide 150mg単回経口投与によるcoved型ST上昇
発作性心房細動停止目的にてpilsicainide単回経口投与を施行したところV1～V3誘導で著明なST上昇が認められた。文献4)より引用

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)をみることに重要な所見となる。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⁹⁾。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、心電図所見のみのもは特発性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⁹⁾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

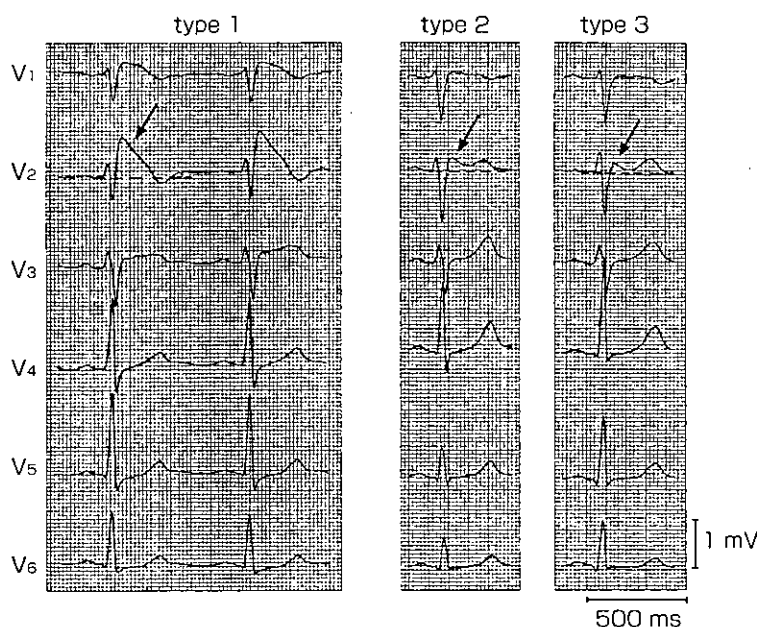


図2. ヨーロッパ心臓病学会の心電図診断基準の心電図の実例
Type 1=coved型, Type 2とType 3=saddle back型. 文献5) より引用

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⁹⁾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

心電学研究の進歩

日本医科大学 第一内科 岸田 浩, 平山悦之, 小林義典
日本医科大学 附属多摩永山病院 内科 新 博次

はじめに

第20回日本心電学会学術集会は、2003年9月8～9日の2日間にわたり、東京国際フォーラムで開催された。本学術集会は、循環器診療に従事する臨床医学者および生理学、薬理学、臨床薬理学などの基礎研究者が一堂に会して意見交換と専門知識の交流を行う場である。最近では臨床検査技師、看護師、薬剤師、MRにおける教育の場としても貢献している。

今回の主題は“Electrocardiology Renaissance”と位置付け、心電学における再発見と新たな展開という立場から、シンポジウム3題、パネルディスカッション1題、海外招聘講演3題、ファイブサイド・カンファランス5題などを企画した。上田英雄記念講演の演者として、先天性QT延長症候群(LQTS)の遺伝子異常の解明に寄与したArthur J Moss先生を招いた。さらに、最近、欧州心臓病学会でBrugada症候群における心電図診断基準をまとめたArthur AM Wilde先生を山田和生先生招聘の演者として招いた。

本項では本学術集会の中から、話題を取り上げて最近の心電学における進歩について紹介する。

交互脈

alternansが注目されるようになって1世紀が経過したが、心電図T波の交代現象(alternans)は重症不整脈出現の前兆となることが示唆された。この心電現象の発生機序を心筋細胞レベルから心電図にいたるまで、基礎と臨床の立場からalternansの発生機序、検出法、臨床的意義についてシンポジウムとして企画された。

交互脈には機械的alternansと電気的alternansが存在し、機械的alternansの発生機序として、①血行動態力学的因子と、②心収縮力自体の内在因子、が重要である¹⁾。また電気的alternansの発生にはL型Ca²⁺電流、Na⁺/Ca²⁺交換系、Ca²⁺感受性一過性外向き電流などさまざまなイオン電流が関与しているが、両alternansには細胞内Ca²⁺が仲介因子として制御している。

thapsigarginを用いて薬理的に筋小胞体Ca²⁺ポンプ機能が低下した状態、すなわち細胞内Ca²⁺ cyclingが遅延した状態では活動電位と左室圧のalternansが増強し、筋小胞体Ca²⁺ポンプ活性の重要性が明らかにされた²⁾。また、17種類の起電性チャネルトランスポーターを数理モデル化したKyoto modelに、さらに細胞内Ca²⁺ transientに関わる筋小胞体、トロポニンCなどを加えたコンピュータシミュレーションからalternansの発

[Key words] 交互脈, 心不全, QT延長症候群, Brugada症候群, 心房細動, カテーテルアブレーション

生機序を解析した³⁾。その結果、緩徐活性型遅延整流外向き電流 (IKs) と L 型 Ca^{2+} 電流が alternans 発生に関与すること、とくに L 型 Ca^{2+} 電流については、電位依存性および Ca^{2+} 依存性不活性化過程が重要であることが示唆された。

一方、QT 延長症候群 (LQTS) の実験モデルを用いて、心室壁中間層の特異な電気生理学的特性が TWA (T wave alternans) 発生に重要であることを示した。心室の局所電位を貫壁性 (心内膜側 End, 中間層 Mid, 心外膜層 Epi) に記録し、不応期の指標として activation-recovery interval (ARI) を測定した。この方法により Mid の ARI は他の心筋層の ARI より長く、これが変動することで TWA が形成されることを示した。とくに Mid の ARI の変動が他の領域よりも大きくなると貫壁性に再分極過程の不均一性が亢進し、伝導ブロックが生じやすくなり重症不整脈の原因になることを示唆した⁴⁾。

臨床的に急性心筋虚血時にも ST-T wave alternans (ST-TWA) が出現し、重症不整脈との関連性が知られている。冠縮性狭心症にて、ST 上昇に伴って心室頻拍が発現した例の中に、ST-TWA が認められたことから、心筋虚血に伴う再分極異常が TWA 発生に関与している。ブタ心筋虚血モデルにおいて ST-TWA が出現しやすい時相として、冠動脈結紮 4 分前後 (第一相) と 5 分以降 (第二相) の 2 つの時相があることを報告した。第一相では再分極の alternans が主に心内膜層でみられるのに対して第二相では心外膜側を中心としてみられ、第二相で心室細動との関連が示唆された。

肉眼的に検出困難な心電図 T 波の alternans (TWA) は、特殊電極を用いて心電図を記録し、これをスペクトル解析することで微小レベル (μV) の TWA を検出することが可能となった。この検査法による μV TWA 検出は、①致死性不整脈の予知において電気生理学的検査と同等の予測値をもつこと、②薬剤の効果判定に応用可能なこと、③TWA 陰性の患者の予後は良好で、患者のリスク層別化に役立つこと、が示唆された⁵⁾。

β 遮断薬による心不全・不整脈治療の基礎と臨床

このテーマは学術諮問委員会から提言シンポジウムとして取り上げられた。不全心筋ではアドレナリン受容体リン酸化酵素 (GRK) が、受容体の反応性の低下に重要な役割を果たす。β 遮断薬はこの GRK の活性・発現を低下させることが重要な作用発症の一つと考えられる。β アドレナリン受容体の遺伝子多型の意義が明らかになり、β₂ 受容体 164 番目の遺伝子多型を有する心不全患者は予後不良であり、β₁ 受容体 389 番目の遺伝子多型と α_{2c} 受容体の 322~325 番目の欠失を合併する場合には心不全発症のリスクが高い。この遺伝子多型の組み合わせをもつ場合、交感神経活性化を生じやすい。このような点を配慮した心不全・不整脈治療が重要であることが示唆された。

β 遮断薬は自動能亢進の責任イオン電流を正常化することにより抗不整脈作用を示すが、リエントリー性不整脈に対しても、房室結節と副伝導路を含む大きなリエントリー回路などの発症機序にも抗不整脈作用を示す。また、QT 延長も認められることから III 群抗不整脈作用も期待される。β 遮断薬の心不全治療薬や抗不整脈薬としての薬効差に β 遮断薬のサブタイプ、α₁ 受容体、抗酸化作用などの作用点の違いが反映されている。

拡張型心筋症患者の心筋において、過酸化脂質の代謝産物である 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) 修飾タンパク質が発現した。carvedilol 投与後に心機能の改善とともに、HNE 修飾タンパク質の発現が低下した。酸化ストレスの発生が拡張型心筋症の心筋において増強し、carvedilol 投与によって心機能の改善とともに酸化ストレスが減少した。軽~中等症の拡張型心筋症患者で、 Ca^{2+} 調節タンパクの発現の変化がみられる。これらの変化は β 遮断薬により正常化に向かい、とくに筋小胞体の Ca^{2+} 調節タンパクである Ca^{2+} -AT-Pase (SERCA) の変化は左室の収縮性の変化と強く関係することが示唆された。

心不全時に筋小胞体の Ca^{2+} 放出チャンネルであ

るリアノジン受容体 (RyR) から、その調節タンパク FKBP12.6が解離することにより、RyR から異常な Ca^{2+} leak が生じ、収縮・拡張障害を惹起する⁶⁾。また、交感神経緊張、 β 受容体の刺激過多、cAMPの依存性タンパクキナーゼによるRyRの過リン酸化の経路が明らかにされた⁷⁾。 β 遮断薬は、FKBP12.6-RyR 連関障害の是正を介してRyRからの異常な Ca^{2+} leak を抑制し、細胞内 Ca^{2+} overload を抑制することにより、心不全の発現を著明に抑制する。

軽～中等症の拡張型心筋症患者で、 Ca^{2+} 調節タンパクの発現の変化がみられた。また、個々のタンパクの重症度によって選択的に障害を受ける。これらの変化は β 遮断薬により正常化に向かい、とくに筋小胞体の Ca^{2+} 調節タンパクである Ca^{2+} -ATPase (SERCA) の変化は、左室の収縮性の変化と強く関係することが示唆された。

β -遮断薬は心不全患者の予後と突然死を改善するが、慢性心不全患者を対象として、体表面心電図を用いた再分極相の不均一性は、carvedilol内服前後に有意な変化を認め、加算心電図による filtered QRS duration は有意に縮小した。その結果より、carvedilol が突然死を抑制する機序として、電氣的基質に対する影響が示唆された。

後天性 QT 延長症候群 ——機序と病態

このテーマは、学術諮問委員会による指定トピックシンポジウムとして取り上げられた。後天性 QT 延長症候群 (LQTS) は、薬剤、電解質異常、徐脈などの二次的な要素により torsades de pointes (Tdp) をきたす病態である。また女性であること自体が要因の一つとされている⁸⁾。先天性 LQTS の多くが心筋のイオンチャネルの遺伝子変異に基づいて発生するが、後天性 LQTS においてもその発症機転を関連遺伝子の変異や遺伝子多型に求める報告がある。

女性は QT 延長症候群の発症が多いが、その機序はあまり知られていない。性ホルモンの作用

が、不整脈発症の性差の機序に深く関与していると考えられる。症候性先天性 QT 延長症候群の患者の多くは女性であるが、その割合は70%であり、女性であることが LQTS における心イベント発症のリスクファクターである。リスクとしての女性は LQT1 では有意に多かったが、LQT2 では性差を認めなかった⁹⁾。また、興味深いことに15歳以下の LQT1 では性差を認めなかった。したがって、性ホルモン、とくに androgen の再分極過程における作用の違いが考えられた。後天性 LQTS では、女性では徐脈が誘因となっている頻度が男性より多い。後天性 LQTS の遺伝子異常として、LQT1 の原因遺伝子である KVLQT1、LQT2 の HERG、LQT3 の SCN5A が報告されている。この異常も女性にみられることから、先天性、後天性ともに症候性 LQTS では女性の頻度が高く、臨床症状や検査所見にも性差を認める。

健常人における心室再分極過程の性差は、後天性 QT 延長症候群の発症機序や病態を理解するうえで重要である。潜在性の I_k 機能異常であっても薬剤性 QT 延長を惹起する危険性がある。また、薬剤性 QT 延長時に、verapamil は QT 時間、TDR (再分極時間の貫壁性ばらつき)、EADs (早期後脱分極)、Tdp を抑制することが示唆された。

また、cisapride によって発症した後天性 QT 延長症候群では、投与前には QT 延長を示さなかったが、これは I_{kr} をはじめとする多くの K 電流によって心筋再分極能が代償されていた可能性がある¹⁰⁾。SCN5A の不顕性変異や遺伝子多型は先天性 LQT3 や Brugada 症候群のみならず、ある種の後天性 LQTS の病態にも強く関わっていることが示唆された。

Brugada 症候群

Brugada 症候群は、遺伝学的には Na チャネル遺伝子の α サブユニットである SCN5A 遺伝子の異常であり、先天性 QT 延長症候群とオーバーラップする症例があることも報告されている。