

C. 研究結果 1

某企業における職域一般健診 24129 例(男性 21295 例、女性 2834 例)の安静時心電図によるブルガダ型心電図の疫学的調査を行った。

< 年齢分布 >

年齢層	男	女	計
(17) - 19	410	125	535
20 - 29	2680	498	3178
30 - 39	2639	283	2922
40 - 49	6936	726	7662
50 - 59	7952	972	8924
60 - 69	646	226	872
70 - (80)	32	4	36
計	21295	2834	24129

< 平均年齢 >

男性：44.3 ± 11.1 (mean ± SD, range 17-80 歳)

女性：43.3 ± 13.7 (mean ± SD, range 18-72 歳)

全体：44.2 ± 11.4 (mean ± SD, range 17-80 歳)

ブルガダ型心電図は 24129 例中 258 例 (1.07%) に認められた。内訳は、典型例 (coved-type) が 13 例 (0.06%)、非典型例 (saddleback-type) が 245 例 (1.02%) であった。さらに、正常心電図 (N 群) 181 人とブルガダ型またはブルガダ類似心電図有所見者 (Br 群) 13 人において、通常部位と 1 肋間上での胸部誘導心電図において、ST 部分のレベルと形態の有意変化の出現率を検討した。N 群では 4.4% (8 /181 人) に対し、Br 群では、76.9% (10/13 人) に有意な変化が認められブルガダ型心電図が顕在化した。そのうち 1 例は saddleback 型が coved 型に変化し、問診にて失神歴を有することが明らかとなり、精密検査の結果、除細動器が植え込まれた。また、典型例のうち 1 例について、突然死の家族歴があり、精密検査の結果、除細動器が植え込まれた。

B. 研究方法 2

対象は職域一般健診 8764 人 (年齢:43.8 ± 10.9 才) 心電計の自動判定に頼らずに、右脚ブロックパターンまたは ST 上昇の心電図有所見者 (B 群) を 215 人抽出し、さらにブルガダ型心電図の判定を行った。胸部誘導の位置による ST 部分のレベルと形態の有意変化を検討するために、心電図胸部誘導を通常部位と 1 および 2 肋間上げた位置で記録した。比較のため、正常所見者 (A 群) 200 人を任意抽出した。ブルガダ型心電図の定義は、心電図胸部

誘導の V 1 から V 3 における右脚ブロックパターンかつ ST 上昇 (> 0.1mV) とし、心電図の判定は 2 名の医師によりを行った。

C. 研究結果 1

87644 人中、右脚ブロックパターンまたは ST 上昇の心電図有所見者は 215 人であった (B 群)。このうちブルガダ型心電図は 0.9% (79/8764) 認められ、0.03% (3 /8764) が典型例 (coved-type) であった。通常部位と上位肋間での胸部誘導心電図記録を比較したところ、B 群のうち新たに 4 人が典型的ブルガダ型心電図を呈し、典型的ブルガダ型心電図有所見者は 0.07% (7 /8764) と推測された。A 群では有意な変化を認めなかった (0 /200)。

D. 考察

今回の研究により、汎用ソフトによる心電図の自動判定は、ブルガダ型心電図を十分に認識しておらず、自動判定に頼ると多くの有所見者を漏らす可能性が明らかになった。また、ブルガダ症候群の心電図は日差変動があることが明らかになっており、抽出した有所見者以外にもブルガダ症候群の予備軍がいる可能性が示唆された。今回の研究に用いた、心電図の胸部誘導を通常より上の肋間で記録する方法は、ブルガダ型心電図所見を顕性化させる可能性を示唆するものであった。しかしながら、ブルガダ症候群については、発症の危険因子について全く解明されておらず、無症候例に対する植え込み型除細動器の予防的適応についても一定の見解が得られていない。

本研究において、職域一般健診におけるブルガダ型心電図スクリーニングの後、突然死の家族歴や失神歴などの問診から二次精密検査を行い、これまで 3 例について除細動器が植え込まれ、うち 1 例について作動が確認された。埋込式除細動器 (ICD) による治療後には電磁波による影響を考慮すべきという問題もあり、適正配置の問題も抱えている。本研究では、これらの事例をもとに、ブルガダ型心電図有所見者ならびに ICD 植え込み者について、職場における諸問題を検討し、その作業環境管理・作業管理・健康管理や就業措置・倫理面の対策についてマニュアルを作成した。以下、検討事項ならびに対策について表にまとめた。

	ICD 植え込み後	ICD 植え込み未施行者
健康管理	突然死の可能性は少ない 精神的な問題（ICD 植え込みによる違和感や不安）	心室細動による失神や突然死の可能性あり 精神的な問題（無治療であることによる不安や葛藤）
作業管理	動作制限、姿勢制限（ICD リード断裂の防止） 運転や集中を伴う作業の禁止 （ICD 作動時の衝撃による作業中断がありうる）	万一の墜転落に備えた高所作業の禁止 万一に備えた単独長時間作業の禁止
作業環境管理	電磁波測定 （主治医の指示による業者責任で行なう） 電磁波発生源付近や強力な磁場付近には立ち入り禁止 （ICD 誤作動や設定のリセットが起こりうる）	電磁障害の問題はない
他の安全管理	職場管理者の理解 ICD 作動に対する対応と理解	職場管理者の理解 救急蘇生装置の設置
倫理	見かけ上健常者であるが、ICD 装着後には身障者認定される プライバシー保護と周囲の理解の必要性	見かけ上健常人に対し、突然死予備軍であることの告知、さらに配置転換や就業制限の倫理的問題 プライバシー保護と周囲の理解の必要性

E. 結論

職域一般健診においても、0.05%の割合で典型的ブルガダ型心電図所見が認められた。また、心電図の胸部誘導を通常より上の肋間で記録することにより、ブルガダ型心電図所見が顕性化する例があることが明らかになった。職域一般健診において、非侵襲的な初期スクリーニングにより、ブルガダ症候群の潜在患者を発掘することができる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 論文・学会研究発表

論文発表

遠田 和彦、長友 敏寿、村上 太三、指原 俊介：Brugada 症候群の職域管理における問題
産業衛生学雑誌：46：10-12, 2004

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ブルガダ症候群における糖・インスリン負荷—簡便で安全な負荷心電図法

研究報告者 野上 昭彦¹⁾

共同研究者 有馬 秀紀²⁾, 小和瀬 晋弥²⁾, 杉安 愛子²⁾, 窪田 彰一²⁾,

¹⁾ 横浜労災病院・冠疾患集中治療部

²⁾ 横浜労災病院・循環器科

【研究要旨】

近年、青壮年急死症候群のひとつとしてブルガダ症候群が注目されている。この症候群は心室細動発作を引き起こす疾患で東アジア人に多く認められる。非発作時にも特徴的な心電図変化が認められることが多いが日内変動や日差変動もあり、不明瞭な患者も存在する。現在、この心電図変化を増強させる目的でNaチャンネル遮断薬負荷が用いられているが、特異度・感度・安全性に関しては不明である。今回、糖・インスリン負荷によっても、その心電図変化が増強され、Naチャンネル遮断薬負荷に比して安全なことを発見した。この事実は心電図の日内変動に糖・インスリン値が関与していることを推察させるとともに、診断方法としても有用であることを示唆した。

A. 研究目的

近年、青壮年突然死症候群のひとつとしてブルガダ症候群が注目されている。これは特に東アジアの男性に多く認められる疾患で、以前「ポックリ病」と言われていたものの多くはこの疾患であったであろうと推察されている。本疾患は働き盛りの就労男性におとずれる突然の死亡であるため、職場や家族に与える影響は多大である。したがって、その潜在患者を未然に発見することは極めて重要である。ブルガダ症候群では非発作時にも特徴的な心電図変化（前胸部誘導のJ-ST上昇）を呈するが、この心電図変化には変動があり、診断を困難にさせている。一方、本邦の一般健診や職域検診においてブルガダ症候群様の心電図異常が一定の割合で見つかっていることも事実であるが、それらのほとんどに突然死は起きていない。したがって、感度と特異性の高いスクリーニング検査が望まれている。現在、すでにNaチャンネル遮断薬（抗不整脈薬）がブルガダ症候群の心電図変化を増強させることは知られているが、その特異性と安全性に関しては不明である。

本研究の目的は糖・インスリン投与がブルガダ症候群のJ-ST上昇に及ぼす影響を検討し、Naチャンネル遮断薬負荷試験と感度および安全性を比較した。

B. 研究方法

対象はブルガダ症候群の連続7症例（全例男性、年齢27-58歳、平均45±10歳）である。ブルガダ症候群の診断は、(1)心室細動発作あるいは失神発作の既往、(2)前胸部誘導（V1-V3）のJ-ST上昇、(3)他の心疾患の除外、によって行った。7例中6例では蘇生された心室細動の既往があり、1例

では失神の既往があった。ブルガダ症候群に対する確実な治療法である植込み型除細動器移植術の術前検査の一環として、以下の負荷試験を施行した。(1)ピルジカイニド50mg（10分間で静注）、(2)糖50g（30分間で静注）、(3)糖50gとレギュラーインスリン10単位（30分間で静注）。観察項目は心電図、血圧、電解質、血糖値、インスリン値で負荷後3時間まで観察した。

（倫理面への配慮）

本研究の対象となる患者および家族には研究の主旨を十分説明し（インフォームド・コンセント）、その後書面で承諾を得てから試験を施行した。

C. 研究結果

負荷試験前の心電図ではサドル・バック型J-ST上昇を2例、コーブド型J-ST上昇を2例、J点あるいはJ-STの上昇を3例で認めた。ピルジカイニド負荷試験では7例全例でJ-STの著明な上昇を認めた。1例ではピルジカイニド静注後30分に心室期外収縮の頻発と心室細動の発生を認め、速やかに直流通電除細動を行った。糖負荷では7例中4例でJ-ST上昇の増強が認められた。変化の認められなかった3例のうち2例は糖負荷前からコーブド型のJ-ST上昇を認めていた症例であった。糖負荷後に心室性不整脈の発生は認められなかった。糖・インスリン負荷では7例全例でJ-ST上昇の増強が認められた。J-ST部分は4例でコーブド型に変化し、もともとコーブド型の2例ではJ-ST部分の上昇がさらに増強した。J-ST部分の最大変化は負荷後51±40分後に認められたが、変化率と血清K値、血糖値、イン

スリン値には相関はなかった。糖・インスリン負荷後に1例で単発性心室期外収縮の発生を認めた。全例で植込み型除細動器の移植術を行った。心室細動発作に対する適切な作動を2例で認めた(1か月および17か月後)。

D. 考 察

糖・インスリン負荷はピルジカイニド負荷と同等の感度でJ-ST上昇を増強させ、安全性はピルジカイニド負荷より高かった。ブルガダ症候群におけるJ-ST上昇の日差変動・日内変動は自律神経の影響と考えられているが、血糖値・インスリン値の影響もあることが示唆された。ブルガダ症候群におけるJ-ST上昇の機序は未だ明確ではないが、細胞での一過性外向きK電流、Na電流、L型Ca電流が関与していると考えられている。糖・インスリン負荷ではNa・Kポンプ、ATP感受性K電流、インスリン刺激によるL型Ca電流が変化した可能性がある。

今後の課題としては、ブルガダ症候群症例において糖・インスリン負荷心電図の結果と心室細動発作再発との関係を調査し、糖・インスリン負荷法の子後予測値について評価をおこなう。さらに、検診心電図にてブルガダ症候群様の心電図異常を指摘された就労者において糖・インスリン負荷心電図検査を行い、他の検査結果と比較し、さらに予後調査をおこなう(このプロトコールに関しては現在横浜労災病院倫理委員会に提出中)。

E. 結 語

糖・インスリン負荷法はブルガダ症候群のJ-ST上昇を安全に増強させる方法として、診断に有用である。現在おこなわれているNaチャンネル遮断薬による負荷方法に比して、安全な検査法として有用である可能性がある。

F. 参考文献

1. Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 :513-516.
2. 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.
3. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1061-1070.
4. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95:2227-2285.
5. Krishnan SC, Josephson ME. ST segment elevation induced by class IC antiarrhythmic agents: underlying electrophysiologic mechanisms and insights into drug-induced proarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 :1167-1172.
6. Tada H, Nogami A, Shimizu W, et al. ST segment and T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *PACE* 2000; 23:413-415.
7. 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.
8. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al. Sodium channel blockers identify risk for sudden cardiac death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal heart. *Circulation* 2000; 101:510-515.
9. 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.
10. 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.
11. Aling M, Wilde A. "Brugada" syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99:666-673.
12. Aulbach F, Simm A, Maier S, et al. Insulin stimulates the L-type Ca^{2+} current in rat cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 1999; 42:113-120.
13. Lomuscio A, Vergani D, Marano L, Castagnone M, Fiorentini C. Effect of glibenclamide on ventricular fibrillation in non-insulin-dependent diabetics with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1994; 5 :767-771
14. Billman GE, Englert HC, Scholkens BA. HMR 1883, a novel cardioselective inhibitor of the ATP-sensitive potassium channel. Part II: Effects on susceptibility to ventricular fibrillation induced by myocardial ischemia in conscious dog. *Pharmacology* 1998; 286:1465-1473.
15. Dekker JM, Feskens EJ, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Kromhout D. QTc duration is

associated with levels of insulin and glucose intolerance. The Zutphen elderly study. Diabetes 1996; 45 :376-380.

16. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al. The effect of acute hyperglycemia on QTc duration in healthy man. Diabetologia 2000; 43:571-575.
17. Nishizaki M, Ashikawa T, Yamakawa N, et al. Effects of glucose-induced insulin secretion on ventricular repolarization in patients with congenital long QT syndrome. Circ J 2002; 66:35-40
18. Nogami A, Nakao M, Kubota S, Sugiyasu A, Doi H, Yokoyama K, Yumoto K, Tamaki T, Kato K, Hosokawa N, Sagai H, Nakamura H, Nitta J, Yamauchi Y, Aonuma K: Enhancement of J-ST segment elevation by glucose-insulin test in Brugada syndrome. PACE 26(II):332-337, 2003.

G. 健康危険情報

なし

H. 論文・学会研究発表

和文著書

- 1.野上昭彦:WPW 症候群:今日の治療指針2004. 山口徹, 北原光夫(編)医学書院 pp.254, 2004.
- 2.野上昭彦:心房粗動. 講義録 循環器学. 小室一成(編) メディカルビュー社 pp.208-211, 2004.
- 3.野上昭彦:循環器の病気:不整脈(脈の乱れる病気):心室頻拍. 心室細動. 突然死:家庭医学大全. 磯部光章(編) 法研 pp.1033-1039, 2004.
- 4.野上昭彦:ベラパミル静注で停止する心室頻拍:不整脈診療のコツと落とし穴. 小川聡(編) 中山書店 pp.160-163, 2004.
- 5.野上昭彦:パニック障害と誤診されうる発作性上室性頻拍:不整脈診療のコツと落とし穴. 小川聡(編) 中山書店 pp.11, 2004.

和文論文

- 1.白井達也, 野上昭彦, 杉安愛子, 窪田彰一, 中尾元栄, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 野田 浩, 内藤滋人:通常の植え込み型除細動器を用いた両心室あるいは右心室多点ペーシング—その有用性と問題点—. 不整脈 20:359-366, 2004.
- 2.上野克仁, 小西敏雄, 深田 睦, 大倉一宏, 古川浩, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一:術後左心補助人工心臓を要した難治性心室頻拍と心室瘤を伴う心筋梗塞の1手術例. J Cardiol 43:231-235, 2004.
- 3.杉安愛子, 野上昭彦, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴

祐司, 窪田彰一, 中尾元栄, 柚本和彦, 玉木利幸, 安部慎治, 加藤健一:肺動脈アプローチでは左冠動脈に近接するために左冠尖アプローチで安全に高周波カテテル焼灼術を施行しえた流出路心室頻拍の一例. 不整脈 20:425-430, 2004.

- 4.白井達也, 野上昭彦, 杉安愛子, 窪田彰一, 中尾元栄, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸:右心房後壁(静脈洞)に存在した固定性伝導ブロック領域周囲と三尖弁輪周囲を同時に旋回する心房粗動の1例. 臨床心臓電気生理 27:105-112, 2004.

欧文論文

- 1.Tsurugaya H, Tada H, Toyama T, Naito S, Adachi H, Seki R, Nogami A, Hoshizaki H, Kurabayashi M, Oshima S, Taniguchi K: Usefulness of quantitative gated single-photon emission computed tomography to evaluate ventricular synchrony in patients receiving biventricular pacing. Am J Cardiol 94:127-130, 2004.
- 2.Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Prevalence and electrocardiographic characteristics of idiopathic ventricular arrhythmia originating in the free wall of the right ventricular outflow tract. Circ J 68: 909-914, 2004.
- 3.Tada H, Naito S, Ito S, Kurosaki K, Ueda M, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A: Significance of two potentials for predicting successful catheter ablation from the left sinus of Valsalva for left ventricular epicardial tachycardia. PACE 27: 1053-1059, 2004.
- 4.Tada H, Hiratsuji T, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. PACE 27: 1240-1249, 2004.
- 5.Tada H, Naito S, Meguro K, Nogami A, Taniguchi K: Persistent tachycardia originating from the superior vena cava as a driver for atrial fibrillation. PACE 27:252-255, 2004.
- 6.Nogami A, Tada H, Naito S, Kaneko T: Unidirectional atrio-atrio conduction after surgical isolation of the posterior part of the left atrium and pulmonary veins for atrial fibrillation:

simple post surgical evaluation. PACE 27:812-814, 2004.

7. Tada H, Naito S, Miyazaki A, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Successful catheter ablation of atrial tachycardia originating near the atrioventricular node from the noncoronary sinus of Valsalva. PACE 27:1440-1443, 2004.

国内学会発表

1. 杉安愛子, 野上昭彦, 窪田彰一, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 大林和彦, 埜田 浩, 内藤滋人. 不整脈源性右室異形成に対するカテーテル焼灼術における心室遅延電位および体表面加算平均心電図の変化と治療効果との関連. 第14回体表心臓微小電位研究会, 東京, 2004年2月28日

2. Sugiyasu A, Nogami A, Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M. Pseudo-Conduction Phenomenon at the Lower Incisional Isthmus after Catheter Ablation of Atrial Tachycardia Post Surgical Atriotomy. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月27日

3. Kubota S, Nogami A, Sugiyasu A, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M. Addition of Left Ventricular or Right Ventricular Outflow Tract Lead to Conventional Pacing Systems in Patients with Congestive Heart Failure. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月27日

4. Kubota S, Nogami A, Sugiyasu A, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M, Tada H, Naito S. Ventricular Double Counting in Biventricular or Right Ventricular Bifocal Implantable Cardioverter Defibrillator using Approved Nondedicated Hardware. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月27日

5. Shiba Y, Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M. Comparison between Chronic Biventricular Pacing and Right Ventricular Bifocal Pacing in Patients with Congestive Heart Failure. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月27日

6. Yumoto K, Kato K, Yaginuma K, Arima H, Shiba Y, Sugiyasu A, Kubota S, Tamaki T, Nogami A. Predominance of Negative Remodeling in Premenopausal Women with Unstable Angina. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月28日

7. Tamaki T, Arima H, Yaginuma K, Yuji Siba, Sugiyasu A, Syouchi Kubota, Yumoto K, Nogami A, Kato Ku. Should We Avoid Administration of Angiotensin II Receptor Blockade to the Symptomatic Heart Failure Patients Despite Carvedilol and Trandolapril Treatment? 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月28日

8. Arima H, Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M, Hirao K, Isobe M. Beneficial Effects of Biventricular or Right Bifocal Pacing in Patients with a Narrow QRS. 第68回日本循環器学会総会, 東京, 2004年3月29日

9. 窪田彰一, 野上昭彦, 杉安愛子, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 平尾見三, 磯部光章. カテーテル焼灼術によって心室細動が劇的に抑制された心筋梗塞後 electrical storm の一例. 第34回臨床電気生理研究会, 東京, 2004年6月12日

10. 杉安愛子, 野上昭彦, 窪田彰一, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 埜田 浩, 内藤滋人. 不整脈源性右室異形成における孤立性心室遅延電位の意義—カテーテル焼灼術後の伝導特性変化と心室頻拍抑制との関連—. 第19回日本ペーシング電気生理学学会, 新潟, 2004年5月29日

11. Nogami A. Catheter ablation of primary ventricular fibrillation. The 31st International Congress on Electrocardiology. Symposium. 2004年7月1日, 京都.

12. 柳沼憲志, 柚本和彦, 有馬秀紀, 青木 元, 小和瀬晋弥, 杉安愛子, 窪田彰一, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一. ステント治療後の糖尿病患者の生命予後は良好である. 第52回日本心臓病学会. 京都, 2004年9月13日

13. 玉木利幸, 小和瀬晋弥, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 青木 元, 杉安愛子, 窪田彰一, 柚本和彦, 野上昭彦, 加藤健一. 症候性慢性心不全患者においてアンジオテンシン変換酵素阻害剤とB遮断剤の次に追加投与すべき薬剤は何か? 第52回日本心臓病学会. 京都, 2004年9月14日

14. 柳沼憲志, 柚本和彦, 有馬秀紀, 青木 元, 小和瀬晋弥, 杉安愛子, 窪田彰一, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一. 女性における梗塞前狭心症は冠微小循環を改善しない. 第52回日本心臓病学会. 京都, 2004年9月15日

15. 窪田彰一, 野上昭彦. カテーテルアブレーションを施行したBrugada症候群の一例. 第16回カテーテルアブレーション委員会公開研究会, 東

京, 2004年10月30日

国際学会発表

1. Nogami A. Clinical Tutorial. Ablation of wide QRS complex tachycardias in structurally normal heart. Heart Rhythm 2004, San Francisco, 2004年3月20日
2. Sugiyasu A, Nogami A., Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Kato K, Tada H, and Naito S. Pseudo-Conduction Phenomenon at the Lower Incisional Isthmus After Catheter Ablation of Atrial Tachycardia Post Surgical Atriotomy Heart Rhythm 2004, San Francisco, 2004年3月22日

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

ブルガダ症候群におけるカテーテル焼灼術

研究報告者 野上 昭彦¹⁾

共同研究者 窪田 彰一²⁾, 杉安 愛子²⁾, 有馬 秀紀²⁾, 小和瀬 晋弥²⁾

¹⁾ 横浜労災病院・冠疾患集中治療部

²⁾ 横浜労災病院・循環器科

【研究要旨】

近年、青壮年急死症候群のひとつとしてブルガダ症候群が注目されている。この症候群は心室細動発作を引き起こす疾患で東アジア人に多く認められる。ブルガダ症候群患者における治療法に関しては、発作再発時の治療法として植込み型除細動器が生命予後を著しく改善させることが証明されている。しかし、植込み型除細動器の植え込み手術およびその作動は患者の生活の質（QOL）を下げ、就労にも制限を与えることになるため、発作を未然に防ぐ治療法が必要である。今回、ブルガダ症候群2症例において根治的治療法である高周波カテーテル焼灼術を試みたが、他の疾患における心室細動アブレーションの成績とは異なり、いずれも不成功に終わった。この2症例においては再発後に抗不整脈薬であるジソピラミドを投与したところ、さらなる再発はなくなり本薬剤の発作予防効果の可能性が推察された。

A. 研究目的

ブルガダ症候群患者における治療法に関しては、発作再発時の治療法として植込み型除細動器が生命予後を著しく改善させることが証明されている。しかし、植込み型除細動器はあくまで心室細動が生じた際の治療であり、予防治療にはなりえない。また、心室細動はいったん生じるとelectrical stormの状態に陥ることもあり、また患者の生活の質（QOL）の観点からも心室細動の抑制療法が必要である。以上のように、植込み型除細動器の植え込み術およびその作動は患者のQOLを下げ、就労にも制限を与えることになるため、発作を未然に防ぐ治療法が必要である。

動物実験モデルにおいては心室細動の持続はリエントリーやスパイラル・ウェーブで維持されているとされているが、近年、臨床例では心室細動のトリガーとなる心室性期外収縮が注目されてきている。Haissaguerreらは特発性心室細動の起こり始めに認められる多形性心室頻拍の起源が左室あるいは右室の末梢プルキンエ組織であり、その部位に対するカテーテル・アブレーションで心室細動が抑制可能なことを報告した。さらにQT延長症候群やブルガダ症候群、そして陳旧性心筋梗塞における反復性心室細動においても、カテーテル・アブレーションの有効性が相次いで報告された。このような背景で、根治療法が待たれていた心室細動に対する解決の糸口が、近年、徐々に見出されるようになってきた。

B. 研究方法

対象はブルガダ症候群の2症例（29歳男性、59歳女性）である。29歳男性は前胸部誘導（V1-V3）のJ-ST上昇を認める典型的ブルガダ症候群であり、59歳女性は下方誘導にJ-ST上昇を認めるブルガダ症候群亜型である。両者ともに心室細動発作の既往を有し、他の心疾患の除外はなされている。カテーテルアブレーションは多極電極カテーテルおよびアブレーション・カテーテルを右室あるいは左室に挿入し、心室細動発作を引き起こす心室期外収縮と同型の心室期外収縮をマッピングした。（倫理面への配慮）本研究の対象となる患者および家族には研究の主旨を十分説明し（インフォームド・コンセント）、その後書面で承諾を得てから試験を施行した。

C. 研究結果

典型的ブルガダ症候群では右室自由壁に、ブルガダ症候群亜型では左室中中隔にプルキンエ電位が先行する心室期外収縮を認めた。同部位およびその周辺に高周波通電を施行したが、心室性期外収縮波形は変化したものの、完全抑制は得られなかった。抗不整脈は無投与で経過観察をしていたが、典型的ブルガダ症候群では術後11か月後に、ブルガダ症候群亜型では術後2日目にVF再発に対する植込み型除細動器の作動を認めた。その後2症例ともにNaチャンネル遮断薬であるがKチャンネルの遮断作用も有するジソピラミドを投与したところ、VFの再発は認められなくなった（典型的ブルガダ症候群では術後1年2か月経過観察、ブルガダ症候群亜型では2年3か月経過観察）。

D. 考 察

典型的ブルガダ症候群症例における左脚ブロック・上方軸型心室性期外収縮はすでに報告されているものであるが、その完全抑制は困難で心室細動は再発した。下方四肢誘導でJ点の上昇を認めるブルガダ症候群の亜型では、頻発していた心室性期外収縮の抑制には成功したものの、心室細動を引き起こす心室性期外収縮は多源性で、早期に心室細動の再発を認めた。YanおよびAntzelevitchの仮説のようにブルガダ症候群の心電図異常と心室細動発生の成因为右室自由壁における再分極過程の貫壁的な不均一性にあるとすると、単純にプルキンエ組織起源の心室性期外収縮に対してアブレーションを行っても、その根治は難しいことなのかもしれない。実際、我々の自験例でも左右プルキンエ由来特発性心室細動の3症例、2例のelectrical stormを含む虚血性心筋症における心室細動の3症例においては、アブレーションの効果は劇的で再発も認められないのに対し、ブルガダ症候群の2例においてはアブレーションは困難であった。

E. 結 語

ブルガダ症候群における、プルキンエ組織起源の心室性期外収縮を標的としたカテーテルアブレーション治療には限界がある。今後新たな指標を用いたカテーテルアブレーションの手法を開発する必要がある。また、ジソピラミド内服は心室細動発作抑制に有用である可能性がある。

F. 参考文献

1. Haissaguerre M, Extramiana F, Hocini M, et al: Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation* 2003; 108:925-8.
2. Morita H, Kusano KF, Nagase S, et al: Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 373-9.
3. 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; 8 : 844-8.
4. Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660-6.

G. 健康危険情報

なし。

H. 論文・学会研究発表

和文著書

1. 野上昭彦: WPW 症候群: 今日の治療指針 2004. 山口徹, 北原光夫 (編) 医学書院 pp. 254, 2004.
2. 野上昭彦: 心房粗動. 講義録 循環器学. 小室一成 (編) メディカルビュー社 pp. 208-211, 2004.
3. 野上昭彦: 循環器の病気: 不整脈 (脈の乱れる病気): 心室頻拍. 心室細動. 突然死: 家庭医学大全. 磯部光章 (編) 法研 pp.1033-1039, 2004.
4. 野上昭彦: ベラパミル静注で停止する心室頻拍: 不整脈診療のコツと落とし穴. 小川聡 (編) 中山書店 pp.160-163, 2004.
5. 野上昭彦: パニック障害と誤診されうる発作性上室性頻拍: 不整脈診療のコツと落とし穴. 小川聡 (編) 中山書店 pp.11, 2004.

和文論文

1. 臼井達也, 野上昭彦, 杉安愛子, 窪田彰一, 中尾元栄, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 笈田 浩, 内藤滋人: 通常の植え込み型除細動器を用いた両心室あるいは右心室多点ペーシング—その有用性と問題点—. *不整脈* 20:359-366, 2004.
2. 上野克仁, 小西敏雄, 深田 睦, 大倉一宏, 古川浩, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一: 術後左心補助人工心臓を要した難治性心室頻拍と心室瘤を伴う心筋梗塞の1手術例. *J Cardiol* 43:231-235, 2004.
3. 杉安愛子, 野上昭彦, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴祐司, 窪田彰一, 中尾元栄, 柚本和彦, 玉木利幸, 安部慎治, 加藤健一: 肺動脈アプローチでは左冠動脈に近接するために左冠尖アプローチで安全に高周波カテーテル焼灼術を施行しえた流出路心室頻拍の一例. *不整脈* 20:425-430, 2004.
4. 臼井達也, 野上昭彦, 杉安愛子, 窪田彰一, 中尾元栄, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸: 右心房後壁 (静脈洞) に存在した固定性伝導ブロック領域周囲と三尖弁輪周囲を同時に旋回する心房粗動の1例. *臨床心臓電気生理* 27:105-112, 2004.

欧文論文

1. Tsurugaya H, Tada H, Toyama T, Naito S, Adachi H, Seki R, Nogami A, Hoshizaki H, Kurabayashi M, Oshima S, Taniguchi K: Usefulness of quantitative gated single-photon

- emission computed tomography to evaluate ventricular synchrony in patients receiving biventricular pacing. *Am J Cardiol* 94:127-130, 2004.
2. Tada H, Ito S, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Prevalence and electrocardiographic characteristics of idiopathic ventricular arrhythmia originating in the free wall of the right ventricular outflow tract. *Circ J* 68: 909-914, 2004.
 3. Tada H, Naito S, Ito S, Kurosaki K, Ueda M, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K, Nogami A: Significance of two potentials for predicting successful catheter ablation from the left sinus of Valsalva for left ventricular epicardial tachycardia. *PACE* 27: 1053-1059, 2004.
 4. Tada H, Hiratsuji T, Naito S, Kurosaki K, Ueda M, Ito S, Shinbo G, Hoshizaki H, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Prevalence and characteristics of idiopathic outflow tract tachycardia with QRS alteration following catheter ablation requiring additional radiofrequency ablation at a different point in the outflow tract. *PACE* 27: 1240-1249, 2004.
 5. Tada H, Naito S, Meguro K, Nogami A, Taniguchi K: Persistent tachycardia originating from the superior vena cava as a driver for atrial fibrillation. *PACE* 27:252-255, 2004.
 6. Nogami A, Tada H, Naito S, Kaneko T: Unidirectional atrio-atrio conduction after surgical isolation of the posterior part of the left atrium and pulmonary veins for atrial fibrillation: simple post surgical evaluation. *PACE* 27:812-814, 2004.
 7. Tada H, Naito S, Miyazaki A, Oshima S, Nogami A, Taniguchi K: Successful catheter ablation of atrial tachycardia originating near the atrioventricular node from the noncoronary sinus of Valsalva. *PACE* 27:1440-1443, 2004.
 8. S, Kato K, Igawa M. Pseudo-Conduction Phenomenon at the Lower Incisional Isthmus after Catheter Ablation of Atrial Tachycardia Post Surgical Atriotomy. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 27 日
 9. Kubota S, Nogami A, Sugiyasu A, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M. Addition of Left Ventricular or Right Ventricular Outflow Tract Lead to Conventional Pacing Systems in Patients with Congestive Heart Failure. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 27 日
 10. Kubota S, Nogami A, Sugiyasu A, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M, Tada H, Naito S. Ventricular Double Counting in Biventricular or Right Ventricular Bifocal Implantable Cardioverter Defibrillator using Approved Nondedicated Hardware. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 27 日
 11. Shiba Y, Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M. Comparison between Chronic Biventricular Pacing and Right Ventricular Bifocal Pacing in Patients with Congestive Heart Failure. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 27 日
 12. Yumoto K, Kato K, Yaginuma K, Arima H, Shiba Y, Sugiyasu A, Kubota S, Tamaki T, Nogami A. Predominance of Negative Remodeling in Premenopausal Women with Unstable Angina. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 28 日
 13. Tamaki T, Arima H, Yaginuma K, Yuji Siba, Sugiyasu A, Syouichi Kubota, Yumoto K, Nogami A, Kato Ku. Should We Avoid Administration of Angiotensin II Receptor Blockade to the Symptomatic Heart Failure Patients Despite Carvedilol and Trandolapril Treatment? 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 28 日
 14. Arima H, Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe S, Kato K, Igawa M, Hirao K, Isobe M. Beneficial Effects of Biventricular or Right Bifocal Pacing in Patients with a Narrow QRS. 第 68 回日本循環器学会総会, 東京, 2004 年 3 月 29 日
 15. 窪田彰一, 野上昭彦, 杉安愛子, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 平尾見三, 磯部光章. カテーテル焼灼術によって心室細動が劇的に抑制された心筋梗塞

国内学会発表

1. 杉安愛子, 野上昭彦, 窪田彰一, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 大林和彦, 笏田 浩, 内藤滋人. 不整脈源性右室異形成に対するカテーテル焼灼術における心室遅延電位および体表面加算平均心電図の変化と治療効果との関連. 第 14 回体表心臓微小電位研究会, 東京, 2004 年 2 月 28 日
2. Sugiyasu A, Nogami A, Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Abe

後 electrical storm の一例. 第 34 回臨床電気生理研究会, 東京, 2004 年 6 月 12 日

10. 杉安愛子, 野上昭彦, 窪田彰一, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 柴 祐司, 柚本和彦, 玉木利幸, 加藤健一, 井川昌幸, 埴田 浩, 内藤滋人. 不整脈源性右室異形成における孤立性心室遅延電位の意義—カテーテル焼灼術後の伝導特性変化と心室頻拍抑制との関連—. 第 19 回日本ペーシング電気生理学会, 新潟, 2004 年 5 月 29 日
11. Nogami A. Catheter ablation of primary ventricular fibrillation. The 31st International Congress on Electrophysiology. Symposium. 2004 年 7 月 1 日, 京都.
12. 柳沼憲志, 柚本和彦, 有馬秀紀, 青木 元, 小和瀬晋弥, 杉安愛子, 窪田彰一, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一. ステント治療後の糖尿病患者の生命予後は良好である. 第 52 回日本心臓病学会. 京都, 2004 年 9 月 13 日
13. 玉木利幸, 小和瀬晋弥, 有馬秀紀, 柳沼憲志, 青木 元, 杉安愛子, 窪田彰一, 柚本和彦, 野上昭彦, 加藤健一. 症候性慢性心不全患者においてアンジオテンシン変換酵素阻害剤と B 遮断剤の次に追加投与すべき薬剤は何か? 第 52 回日本心臓病学会. 京都, 2004 年 9 月 14 日
14. 柳沼憲志, 柚本和彦, 有馬秀紀, 青木 元, 小和瀬晋弥, 杉安愛子, 窪田彰一, 玉木利幸, 野上昭彦, 加藤健一. 女性における梗塞前狭心症は冠微小循環を改善しない. 第 52 回日本心臓病学会. 京都, 2004 年 9 月 15 日
15. 窪田彰一, 野上昭彦. カテーテルアブレーションを施行した Brugada 症候群の一例. 第 16 回カテーテルアブレーション委員会公開研究会, 東京, 2004 年 10 月 30 日

国際学会発表

1. Nogami A. Clinical Tutorial. Ablation of wide QRS complex tachycardias in structurally normal heart. Heart Rhythm 2004, San Francisco, 2004 年 3 月 20 日
2. Sugiyasu A, Nogami A., Kubota S, Arima H, Yaginuma K, Shiba Y, Yumoto K, Tamaki T, Kato K, Tada H, and Naito S. Pseudo-Conduction Phenomenon at the Lower Incisional Isthmus After Catheter Ablation of Atrial Tachycardia Post Surgical Atriotomy Heart Rhythm 2004, San Francisco, 2004 年 3 月 22 日

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

鉄道会社における Brugada 症候群潜在患者発見のための取り組み

研究報告者 遠田和彦¹⁾

共同研究者 長友敏寿²⁾、須田治³⁾、指原俊介³⁾

¹⁾東海旅客鉄道株式会社 静岡健康管理センター

²⁾産業医科大学 産業医臨床研修等指導教員

³⁾東海旅客鉄道株式会社 健康管理センター

【研究要旨】

健常若壮年者の心臓突然死の一因として注目されている Brugada 症候群は、器質的心疾患によらない特徴的心電図異常が指摘されているが、多くの有所見者を長期にわたって追跡した調査結果として有効なものは未だ少ない。今回我々は、職域健診等により調査対象とした 24129 人のうち、Brugada 型心電図有所見者 258 人の 5 年間の追跡経過観察を行った。その結果、258 人中 5 年間のうちに Brugada 症候群とみなされた例は 6 人（登録者中 2.3%、全対象者中 0.025%）であった。このうち、5 年間に不整脈発作が否定できない失神がみられた例が 3 人（登録者中 1.2%、全対象者中 0.012%）であった。しかし、5 年間で突然死例は 0 人であった。ただし、Brugada 症候群は時々心電図が変化することが知られていることから、本研究の対象者以外にも Brugada 症候群潜在患者がいる可能性があると考え、独自に上位肋間誘導心電図記録を併用してスクリーニングに努めた。このスクリーニングにより診断に至った Brugada 症候群潜在患者が 5 例あり、このうち予防措置による突然死予防の成功例もみられた。このように、職域には Brugada 症候群の患者が潜在している可能性があることから、管理対象人数が多い職場や公共交通機関など一部の業種では、Brugada 症候群に対する何らかの対処が必要だと考えられる。また、職域での潜在患者管理や予防医学の見地からも、数多くの健常者の情報を経年的に把握しうる職域での調査は意義があると考えられる。

A. 研究目的

Brugada 症候群は、健常若壮年者の心臓突然死の一因として 1992 年に報告されて以来、循環器領域を中心に様々な医学分野で注目されているが、器質的心疾患によらずに ST 上昇を伴った右脚ブロックパターンを呈する心電図異常を特徴とする。この心電図所見は時々正常化するなど一定ではないことが知られており、診断上混乱の基となるばかりか、これまでの多くの疫学的調査結果にもばらつきが大きい。さらに、疾患が認識されてからの歴史が浅いため、多くの有所見者を長期にわたって追跡した調査結果として有効なものは未だ少ないことも、実態が十分に解明されづらい一因と考えられる。

ところで、鉄道会社の健康管理目的は、労働安全衛生法を根拠とした労働者保護の見地と、鉄道営業法を根拠とした公共の安全確保の見地との大きな二本の柱がある。運転従事者の意識消失や突然死などの心事故は公共交通機関においても大事故につながる危険性がある。このため、鉄道会社における健康管理活動は、単に労働者の健康を守るだけでなく、労働者の疾病の早期発見や悪化防止、医学的な適正配置を通してこれらの事故のリスク低減に貢献することも期待されている。そこで、鉄道会社（一

部関連会社を含む）では公共の安全確保と労働者の健康保持のため、日ごろから種々の取り組みを行っているが、今回は健常労働者の突然死予防の趣旨により、ハイリスクの疑いのある Brugada 症候群潜在患者発見のための実践的な取り組みについて報告する。

B. 研究方法

(1) Brugada 型心電図有所見者調査

ある 1 年間に職域一般定期健康診断（一部人間ドック実施分を含む）で心電図検査を受けた日本人労働者（一部に成人家族を含む）24,129 人（平均年齢 44.2 ± 11.4 歳、男 21,295 人）の安静時 12 誘導心電図について、自動判定に頼らずに 2 名の医師による直接判読を行い、以下に定義した Brugada 型心電図の陽性者（有所見者）を調査し、有所見者として登録した。

〔本研究における Brugada 型心電図の判定基準〕
胸部標準誘導 V1 と V2 で同時に 0.1mV（1 mm）以上の ST 上昇を伴う右脚ブロック様 RSR' パターンのものを Brugada 型心電図と定義した。

(Coved型 Brugada 心電図: RSR'型で高いR'から引き続きST部分が再上昇することなく陰性T波に移行するパターン、Saddleback型 Brugada 心電図: RSR'型の高いR'部分から下降するST部分が途中で反転して陽性T波につながるパターン)

(2) Brugada型心電図有所見者の5年間追跡経過観察
 上記(1)にて有所見者として登録された対象について、5年間の追跡経過観察を行い、不整脈によるものが否定できない失神発作や突然死例について集計した。また、Brugada症候群診断の経験ある不整脈専門医による精査の結果、以下の一定の定義に基づき Brugada症候群と診断された例について集計した。ここで、追跡対象については、登録後に陽性波形がみられなくなったとしても除外せず、翌年以降、登録者以外に新たに陽性波形が検出された場合に新たに対象に追加することはしなかった。

[本研究における Brugada 症候群の定義]

- ①調査時を含めて少なくとも1回以上 Brugada型心電図を指摘されている。
- ②循環器精査により器質的心疾患が除外されている。
- ③突然死からの蘇生歴や、少なくとも1回以上不整脈を疑う原因不明の失神歴がある場合、または電気生理学的検査において心室細動が誘発された場合。ここでは、以上3項目をすべて満たした対象を Brugada 症候群と定義した。

(3) 登録有所見者以外に対する独自の取り組みによる潜在患者のスクリーニング

「Brugada 症候群では、上位肋間において異常波形が顕在化する例が確認されている1)ことから、心電図上疑わしい波形が得られた場合に電極を1~2肋間上に移動することで潜在波形が顕在化し、潜在患者が発見できるのではないか。」という仮説を立てた上で、上記(2)における追跡期間の間に、(1)の登録者以外について、職域定期一般健診、鉄道医学適性検査、その他の心電図検査対象者の健常労働者を対象とし、安静時心電図検査において、右脚ブロック様波形またはST上昇がみられた場合に上位肋間誘導の心電図再検査を行った。典型的 Brugada 型波形 (Coved 型 Brugada 心電図) が得られた被検者中、専門医による精査を受けた対象について、その結果から Brugada 症候群との診断が得られるかどうかを確認した。

C. 結果

(1) Brugada 型心電図有所見者は計 258 人 (男 256 人) であり、陽性率は 1.07% であった。型別で

は Coved 型とみなせたものが 13 人 (0.05%)、Saddleback 型とみなせたものが 245 人 (1.02%) であった。

(2) 登録された 258 人中、5 年間のうちに、設定した Brugada 症候群の基準を満たした対象は 6 人 (登録者中 2.3%、全体中 0.025%) であった。この 6 人のうち、5 年間に原因不明の失神がみられた例が 3 人おり、5 年間の追跡期間中に原因不明の失神がみられた例がこの 3 人のうち 1 人、他に 1 人の計 2 人確認された。しかし、5 年間での突然死例は 0 人であった。さらに、Brugada 症候群とみなされた 6 人のうち 2 人は精査中に心室細動が誘発されたため、予防的に植込型除細動器が導入された。(表 1)

表 1

対象	年齢	症状	ECG	情報
1	50	VF 誘発	Cv	ICD
2	50	VF 誘発	Cv	ICD
3	20	失神既往	Cv	
4	30	失神既往	SB	失神
5	20	失神既往	Cv	
6	40	なし	SB	失神

表 1 Brugada 症候群の基準を満たした 6 例

* Cv: Coved 型、SB: Saddle-back 型、VF: 心室細動、ICD: 植込型除細動器

(3) 上位肋間誘導による心電図再検査にて、実際に Coved 型 Brugada 波形が顕在化する例 (図 1) が確認された。結果として (2) による潜在患者のほかに典型的波形有所見者 5 人が確認された。5 人にはいずれも器質的心疾患が認められず、薬物負荷等の包括的精査により臨床的に Brugada 症候群と診断された。すなわち、(1) の登録有所見者以外から 5 人の潜在患者が発見された。このうち、1 人は精査にて致死性不整脈の誘発がみられず本研究の基準外とするが、他の 4 人は精査にて致死性不整脈の誘発がみられ、本研究における Brugada 症候群の判定基準を満たしていた。これら 4 人のうち、もともと無症候であった 1 人は精査中に心室細動が誘発され、突然死予防措置として植込型除細動器の挿入となったが、その後、除細動器の作動が確認された。(表 2)

図 1

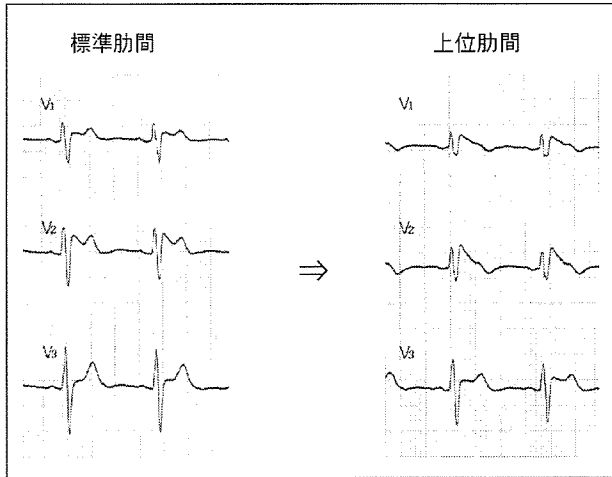


図 1 心電図の胸部誘導電極を上位肋間に移動することによって Brugada 型心電図を疑う Saddleback 型から典型的な Coved 型に変化した心電図例

表 2

対象	症状	症状	標準肋間	上位肋間	情報
1	30	VF 誘発	ST 上昇	Cv	ICD (作動)
2	50	VF 誘発	SB	Cv	方針検討中
3	40	VF 誘発	SB	Cv	方針検討中
4	40	VF 誘発	SB	Cv	内服経過観察

表 2 上位肋間誘導心電図により新たに発見された Brugada 症候群の 4 例

Cv: Coved 型、SB: Saddle-back 型、VF: 心室細動、ICD: 植込型除細動器

D. 考察

Brugada 症候群の定義の一部ともいえる Brugada 型心電図は、紛らわしい波形も多く、判断に迷うものも少なくなかった。単年度の集計によると、心電図上の有所見率が意外に高かったが、これら有所見者の多くは 5 年間の追跡期間中、突然死例はなく、失神例もわずかであった。このことから、Brugada 型心電図には偽陽性が多い可能性が示唆された。これに関しては、本研究では ST 部分の上昇度を 1mm で有意と設定したが、微妙なものも多いことを考えると、厳密に 1mm にこだわる意味は説明できない。最近、2mm が有意とする意見が優勢であるが、この意義も偽陽性や過敏判定を減らす効果を期待する以外には理解しがたい。

また、本研究において、観察期間が十分とはいえないかもしれないことのほか、翌年以降に登録者の

心電図が正常化する例がみられ、登録者以外から有所見者が見つかり、わずかながらも一部が出向などにより追跡困難となったなど、Brugada 型心電図有所見者の確実な実態把握の難しさを実感させられた。

そのうえで本研究では、多くの有所見者が心事故と無縁であった印象が強いが、実際に有所見者の中から臨床的にも Brugada 症候群と診断された潜在患者が複数発見されたことなどから、職域での管理が全く不要と結論づけるわけにはいかなかった。特に Brugada 症候群は、副交感神経優位の際に致死性不整脈が誘発されやすいことが知られており、過労時の休憩中などに発作を起こしうるとも考えられるため、過労死との関連性が完全には否定できないなど、職域管理上も研究の余地がある疾患といえる。また、本研究から分かるように、管理人数が多い職場では一定数の患者が潜在している可能性が高いことから、特に、公共交通機関など一部の業種ではなんらかの対処が必要だといえるだろう。

さらに、単年度の横断的調査によってすべての潜在患者が抽出されたわけではないことから、健診や健康管理の実践においては、Brugada 型心電図を疑う場合、過去の失神歴や家族の突然死歴など詳しい問診が併用されるべきであることは言うまでもない。さらに、上位肋間誘導における心電図の併用が潜在患者の発見に有効であったことから、上位肋間誘導による心電図の再検査も推奨される。特に、波形として、ハイリスクとされる Coved 型 Brugada 心電図が検出された例に Brugada 症候群の診断例が多いことから、比較的低頻度の Coved 型には注意が必要だと思われた。

以上から、職域での潜在患者管理や予防医学の見地からも、数多くの健常者の情報を経年的に管理する職域での調査は意義があると考えられる。

ここで、一般に知られる知見と我々の実践的な経験とに基づく具体的な提案を付記しておく。

〔具体的提案〕

1. 比較的高頻度の Saddle back 型心電図は失神歴や家族の突然死歴がない限り、経過観察としてさしつかえないのではないかと。
2. 有意 ST 上昇 (0.2mV 以上を目安) を伴う Coved 型心電図は、無症候性であっても専門医への受診勧告とすべきではないかと。
3. 無症候性 Brugada 型心電図例では、電気生理学的検査 (EPS) で VF が誘発されなかった場合に限り、危険性 0 とは断言できなくても、運転従事者として「適性あり」と判定できるのではないかと。

4. 原因不明の失神歴が明らかな典型的 Brugada 型波形は精査結果を待たずとも Brugada 症候群の疑いとして扱っておくべきではないか。
5. 疑わしい心電図が検出された場合には上位肋間誘導による再検査が勧められ、併せて詳しい問診による過去の失神歴や家族の突然死歴などの確認が必要と考える。

以上については、十分に議論され尽くされたとはいえず、今後も検討の余地があると思われるが、現時点ではこの考え方を実践上は推奨したいと考える。

E. 結語

心電図上の Brugada 型心電図有所見者は既報の有所見率より比較的高いが、それらのほとんどは一定期間内に突然死や失神等に見舞われることはなかった。しかし、日本人の働き盛り年代に多いと推定される Brugada 症候群患者は、実際に職域に潜在していた。今後、数多くの対象者を管理する職域や、一部の業種においては、Brugada 症候群について何らかの積極的な取り組みや対策が必要であるといえるだろう。

F. 参考文献

1. 新博次：Brugada 症候群の疫学。呼吸と循環
2001；49：415-420

G. 健康危険情報

特になし

H. 論文・学会研究発表

学会発表

遠田和彦、堀広子、新島邦行、指原俊介：ブルガダ型心電図を指摘された健常労働者 258 名の 5 年間追跡結果。産業衛生学会、名古屋、2005 年 4 月 21 日

I. 知的財産権や特許等の出願・登録状況

特になし

ブルガダ症候群における糖・インスリン負荷（第2報）—予後との関連について—

研究報告者 野上 昭彦¹⁾共同研究者 小和瀬 晋弥²⁾, 荻ノ沢泰司²⁾, 杉安 愛子²⁾, 窪田 彰一²⁾¹⁾ 横浜労災病院・冠疾患集中治療部²⁾ 横浜労災病院・循環器科

【研究要旨】

【目的】ブルガダ症候群は働き盛りの就労男性におとずれる突然の死亡であるため、職場や家族に与える影響は多大である。本邦の一般健診や職域検診においてブルガダ症候群様の心電図異常が一定の割合で見ついていることも事実であるが、実際に突然死が生じることは稀である。したがって、そのなかから真にリスクの高い症例を抽出する検査方法の確立が望まれている。前年度までの研究で糖・インスリン負荷が安全にブルガダ症候群における心電図変化を強調させることを報告した。今回、症候性および無症候性ブルガダ症候群患者においてピルジカイニド負荷試験と糖負荷試験を施行し、検査結果の比較と予後との関連を調査した。

【方法】対象はブルガダ症候群の14症例（全員男性、 44.7 ± 14.9 歳）。6例は心室細動の既往のある症候性ブルガダ症候群患者（VF群）、5例は失神発作の既往を持つ患者（失神群）、3例は無症状の無症候性ブルガダ心電図患者（無症候群）である。無投薬下、空腹時に以下の負荷試験を施行した。(1)ピルジカイニド 50 mg(10分間で静注), (2)糖 50 g(30分間で静注), (3)糖 50 g とレギュラー・インスリン 10 単位 (30分間で静注)。

【結果】負荷試験で2型あるいは3型から1型に変化したもの、あるいは1型心電図がさらに強い1型に変化した場合を陽性と判断した。VF群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は33.3%、糖負荷試験の陽性率は83.3%であった。一方、失神群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は100%であったのに対し糖負荷試験の陽性率は0%であった。無症候群におけるピルジカイニド負荷試験の陽性率は0%で、糖負荷試験の陽性率は33.3%であった。ピルジカイニド負荷試験の方が糖負荷試験よりも心電図変化が強かった症例は、VF群で2例、失神群で5例、無症候性群で2例認められた。反対に糖負荷試験の方がピルジカイニド負荷試験よりも心電図変化が強かった症例は、VF群で4例、失神群で0例、無症候性群では1例であった（表5）。VF群と失神群の間には有意差が存在し、VF群では糖負荷、失神群ではピルジカイニド負荷の方が負荷試験による心電図変化が大きいことがわかった。VF群において平均観察期間 62.2 ± 6.2 カ月の間に、2例においてVFが自然発症し、いずれもICDによって治療された。失神群と無症候群では不整脈イベントは認められなかった。ピルジカイニド負荷試験の方で心電図変化が大きかった9症例と糖負荷試験で心電図変化が大きかった5症例のKaplan-Meier曲線を描くと、30ヶ月後のVF回避率はピルジカイニド群で100%、糖負荷群で60%であった。

【結語】ブルガダ症候群患者およびブルガダ心電図患者において、糖負荷はピルジカイニド負荷に比して、生理的で、予後に関連した負荷心電図法である可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、青壮年突然死症候群のひとつとしてブルガダ症候群が注目されている[1]。これは特に東アジアの男性に多く認められる疾患で、以前「ポックリ病」と言われていたものの多くはこの疾患であったであろうと推察されている。本疾患は働き盛りの就労男性におとずれる突然の死亡であるため、職場や家族に与える影響は多大である。したがって、その潜在患者を未然に発見することは極めて重要である。ブルガダ症候群では非発作時にも特徴的な心電図変化（前胸部誘導のJ-ST上昇）を呈するが、この心電図変化には変動があり、診断を困難にさせて

いる。一方、本邦の一般健診や職域検診においてブルガダ症候群様の心電図異常が一定の割合で見ついていることも事実であるが、実際に突然死が生じることは稀である[2,3]。したがって、そのなかから真にリスクの高い症例を抽出する検査方法の確立が望まれている。

前年度の研究で糖・インスリン負荷が安全にブルガダ症候群における心電図変化を強調させることを報告した[4]。一方、ブルガダ症候群の心電図変化を強調させる方法として、Naチャンネル遮断薬負荷試験が既に知られている[5]。しかしながら、この負荷試験の特異性は低いとされ、この試験での診断

価値は重要視しない研究者もある [6]。また無症候性ブルガダ症候群患者におけるリスク判定に関しても研究者によって意見が分かれている。すなわち失神既往のある群では予後が悪いとの報告や、心室性不整脈が誘発された群では予後が悪い、あるいは負荷前の心電図で典型的 J-ST 上昇を認めた群では予後が悪い、などの報告があり一定の結論は出ていない [7,8]。今回、症候性および無症候性ブルガダ症候群患者においてピルジカイニド負荷試験と糖負荷試験を施行し、検査結果の比較と予後との関連を調査した。

B. 研究方法

対象

対象はブルガダ症候群の 14 症例 (全員男性, 44.7±14.9 歳) である (表 1)。6 例は心室細動 (VF) の既往のある症候性ブルガダ症候群患者で、5 例はブルガダ心電図を有し、失神発作の既往を持つ患者、3 例は健康診断で心電図異常を指摘されたが、全く無症状の無症候性ブルガダ心電図患者である。ブルガダ心電図の定義は consensus report [9] に従い、2 mm 以上の J 点上昇を有し、陰性 T 波を有するいわゆる coved 型を 1 型、2 mm 以上の J 点上昇を

有し、陽性あるいは 2 相性の T 波を有するいわゆる saddle-back 型のなかで、ST 部分が 1 mm 以上上昇しているものを 2 型、1 mm 未満のものを 3 型とした (図 1)。入院時の心電図が 1 型を示したのは 1 例のみで、2 型が 7 例、3 型が 6 例であった。3 群間の臨床的特徴を表 2 に示した。年齢、心電図タイプ、左側胸部誘導における S 波の存在 (すなわち真の右脚ブロックの存在)、QRS 幅に有意差は認められなかった。

負荷試験

無投薬下、空腹時に生理的食塩水にて末梢静脈を確保し、以下の負荷試験を施行した。(1)ピルジカイニド 50 mg (10 分間で静注)、(2)糖 50 g (30 分間で静注)、(3)糖 50 g とレギュラー・インスリン 10 単位 (30 分間で静注)。負荷後 2 時間まで 12 誘導心電図を連続記録した。また、血圧、血清電解質、血糖値、インスリン値を 30 分ごとに測定した。ピルジカイニド静注中に心室性期外収縮が出現した際には、それ以上のピルジカイニド負荷を中止した。重症心室性不整脈の出現時には直流除細動を含む適切な救急処置を行い、必要によりイソプロテレノールの点滴を行う準備をした。糖・インスリン負荷後、著明な低血糖 (< 60 mg/ml) あるいは低血糖症状が現し

Table 1. Study Patients

Pt	Group	Age/Gender	ECG Type	ST-Elevation	S-Wave in V5-6	QRS (msec)	ICD
1	VF	50 / M	2	V1-V2	-	90	+
2	VF	58 / M	2	V1-V3	+	108	+
3	VF	45 / M	2	V1-V3	+	93	+
4	VF	46 / M	3	V1-V3	+	80	+
5	VF	27 / M	3	V1-V2	+	120	+
6	VF	50 / M	3	V1-V2	+	120	+
7	Syncope	54 / M	1	V1-V3	+	70	-
8	Syncope	17 / M	3	V1-V3	-	105	-
9	Syncope	64 / M	2	V1-V2	+	90	+
10	Syncope	39 / M	3	V1-V3	+	120	-
11	Syncope	32 / M	3	V1-V3	+	80	+
12	Asymptomatic	24 / M	2	V1-V2	+	60	-
13	Asymptomatic	56 / M	2	V1-V2	+	90	+
14	Asymptomatic	64 / M	2	V1-V2	+	110	-

ICD = implantable cardioverter-defibrillator; M = male; VF = ventricular fibrillation

表 1

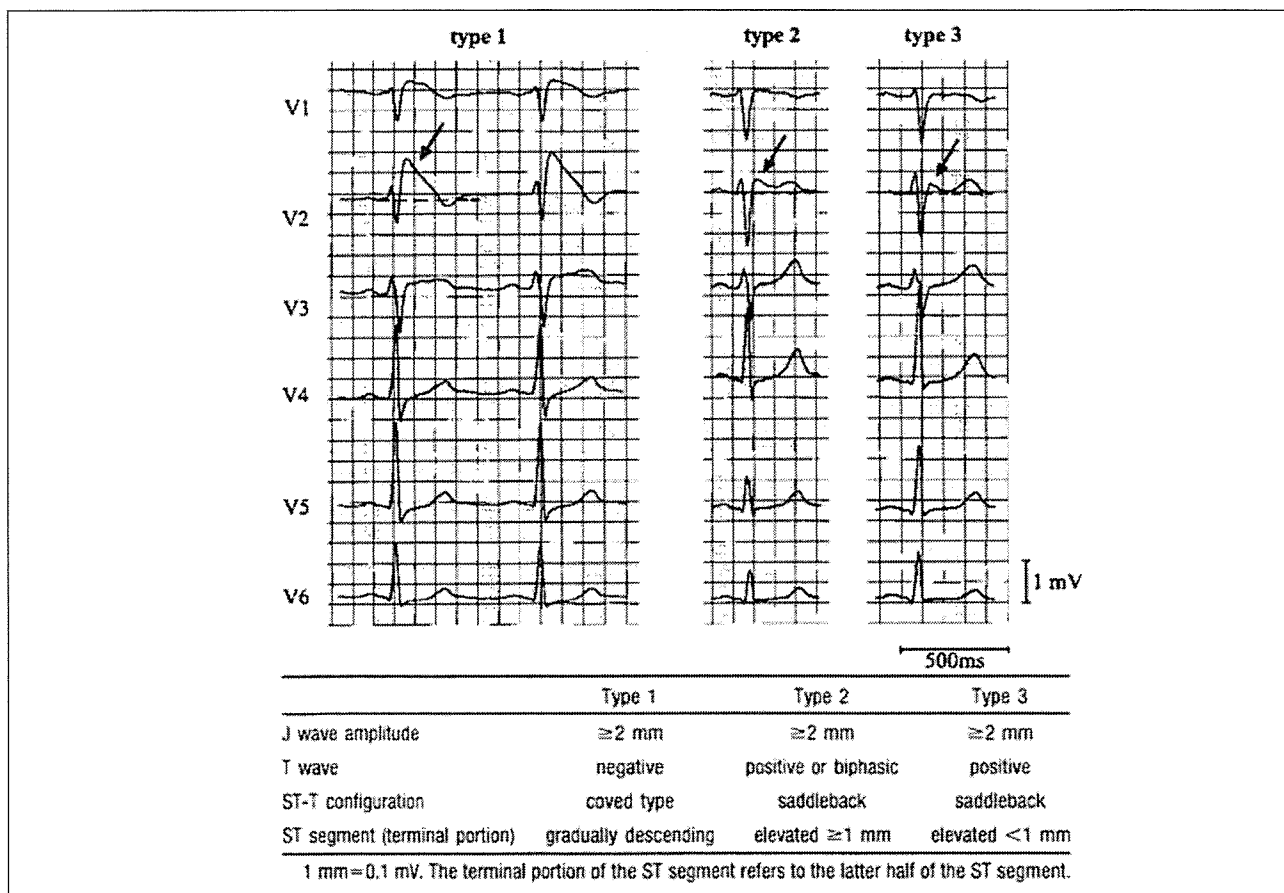


図 1

Table 2. Patient Characteristics

	VF Group (n = 6)	Syncope Group (n = 5)	Asymptomatic Group (n = 3)	p-value
Age (years)	46.0 ± 10.4	41.2 ± 18.4	48.0 ± 21.1	NS
Type 1 ECG	0 / 6	1 / 5	0 / 3	NS
Type 2 ECG	3 / 6	1 / 5	3 / 3	NS
Type 3 ECG	3 / 6	3 / 5	0 / 3	NS
S wave in V5-V6	5 / 6	4 / 5	3 / 3	NS
QRS (msec)	85.2 ± 34.9	93.0 ± 19.9	86.7 ± 25.2	NS

表 2

た際には、適宜高濃度糖液を静注した。負荷試験の陽性基準としては、負荷前に2型あるいは3型の心電図が1型に変化した場合を陽性と定義した。負荷前から1型であった症例については、1型心電図所見がさらに増強された場合（J-ST部分の上昇、陰性T波の増大など）には陽性と定義した。3型が2型に変化した場合や、3型あるいは2型の心電図所見が増強した場合（J点の上昇など）については陽性

とは扱わなかった。ピルジカイニド負荷と糖・インスリン負荷の心電図変化の程度を比較する際に、双方とも陽性あるいは双方とも陰性の場合には、それらの変化を考慮して判定した。糖負荷および糖・インスリン負荷試験においては心電図変化の強いものをピルジカイニドとの比較に用いた。既に報告したように、糖単独負荷と糖・インスリン負荷試験の間には感度の差は認められず、どちらの試験において

心電図変化が強いかに関しては、症例によって異なっていて一定の傾向はなかった[4]。

臨床心臓電気生理学検査

承諾が得られた症例においては心室プログラム刺激による心室性不整脈の誘発試験を施行した。右心室心尖部および流出路から2種類の基本刺激下に3連までの早期刺激をおこなった(最短連結期は200 msec)。持続性心室頻拍(VT)あるいはVFが誘発された場合を、誘発試験陽性とした。

治療および経過観察

臨床的にVFが認められた患者および失神の既往のある患者には全例ICDの植込みによる治療を勧めた。また無症候性のブルガダ心電図患者においても、心室プログラム刺激で持続性VTあるいはVFが誘発された症例においてはICD植込みを勧めた。

無投薬で経過を観察した。1-6ヶ月毎の循環器外来あるいはICD外来で経過を観察した。重症心室性不整脈に対するICD適切作動が認められた際には、ジソピラミドあるいはキニジンなどによる抗不整脈薬治療を開始した。

統計

連続変数は平均 ± 1 標準偏差で表し、F検定の後 student's t-test を用いて検定した。分割表の検定には Fisher's exact probability test を用いた。生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて描き、Mantel-Cox 法を用いて検定した。

倫理面への配慮

本研究の対象となる患者および家族には研究の主旨を十分説明し(インフォームド・コンセント)、その後書面で承諾を得てから試験を施行した。説明

と承諾はすべての検査・治療毎に行った。

C. 研究結果

心臓電気生理学検査

心室プログラム刺激はVF群6例中4例、失神群5例中3例、無症候群3例中2例に施行された。持続性VTあるいはVFの誘発率は、VF群100%、失神群67%、無症候群100%で、有意差は認められなかった(表3)。VF群の6例全例、失神群の2例、無症候群の1例にICDが植え込まれた。

負荷試験の結果：実例

VF群における負荷試験の実例を図2に示した。症例1では、ピルジカイニド負荷ではV1-V2のJ点がさらに上昇したが、基本的には2型から2型で試験結果は陰性であった(図2A左)。糖・インスリン負荷では2型から1型に変化したため試験結果は陽性と判定された(図2A右)。VF群の症例2では、ピルジカイニド負荷では2型から2型で全く心電図に変化がなかったのに対し、糖・インスリン負荷では2型から1型に変化した(図2B)。VF群の症例3では、ピルジカイニド負荷ではJ点がさらに上昇したが、基本的には2型から2型、糖負荷では2型から典型的な1型に変化した(図2C)。VF群の症例5では、ピルジカイニド負荷ではJ-STがさらに上昇したが、基本的には3型から2型で陰性であった(図2D左)。その後この症例では心室期外収縮が頻発し、VFが発生した。直ちに直流除細動にて洞調律に復した。糖負荷では3型から1型に変化し、陽性と判定されたが(図2D右)、心室性期外収縮は全く認められなかった。VF群の症例6では、ピルジカイニド負荷では3型から1型へ(図2E左)、糖負荷では2型から1型に変化し(図2E右)、両負荷試験とも陽性と判定された。ただし、ピ

Table 3. Electrophysiological Study and Follow-up

	VF Group (n = 6)	Syncope Group (n = 5)	Asymptomatic Group (n = 3)	p-value
VT/VF Induction	4 / 4	2 / 3	2 / 2	NS
ICD	6	2	1	NS
F/U (months)	62.2 ± 6.2	19.8 ± 27.0	22.6 ± 8.7	NS

F/U = follow-up; VT = ventricular tachycardia

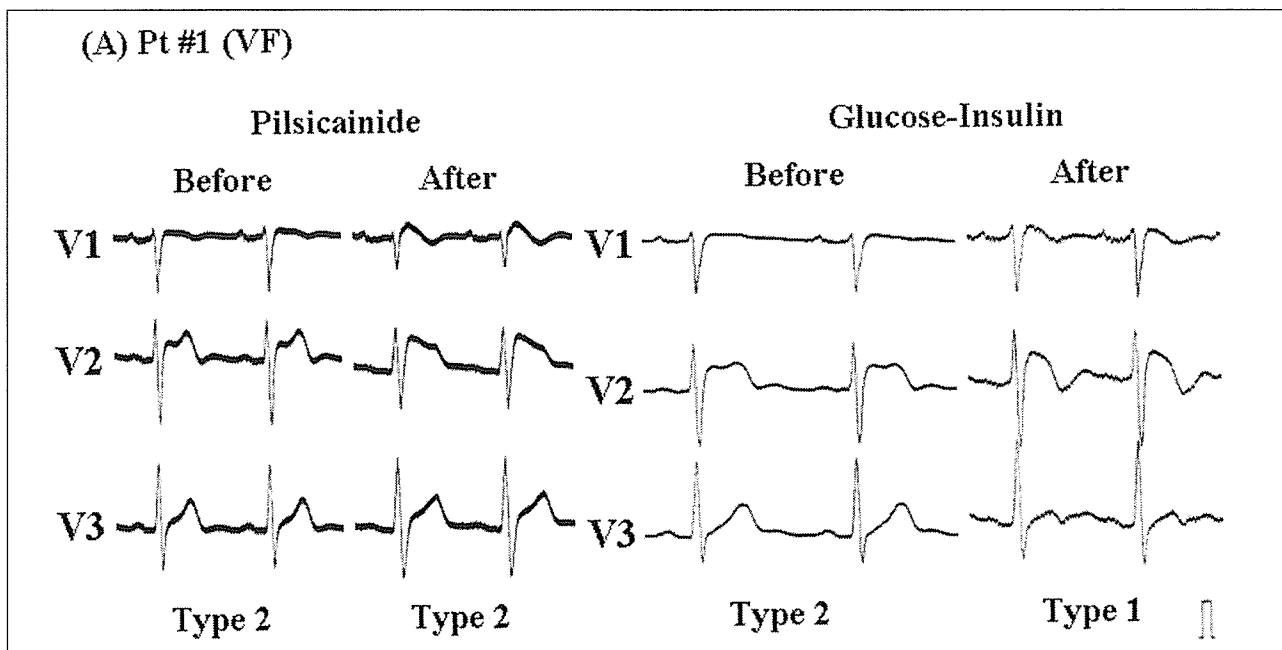


図 2 A

ルジカインド負荷後の 1 型心電図のほうが ST 上昇と陰性 T 波がより大きく、糖負荷試験よりもピルジカインド負荷試験の方が心電図変化は大きいと判定された。

失神群における負荷試験の結果を図 3 に示す。症例 8 では、ピルジカインド負荷では 3 型から 1 型に変化したが、糖・インスリン負荷では J 点の上昇のみでほとんど変化がなかった(図 3 A)。失神群の症例 10 では、ピルジカインド負荷では 3 型から 1 型に

変化したが、糖負荷ではほとんど変化がなかった(図 3 B)。

無症候群における負荷試験の結果を図 4 に示す。症例 12 では、ピルジカインド負荷、糖負荷とも心電図は 2 型から 2 型で陰性と判定されたが(図 4 A)、ピルジカインド負荷後には ST が著しく上昇していたため、両負荷法の比較ではピルジカインド負荷試験の方で変化が大きいと判定された。無症候症例 13 では、ピルジカインド負荷では 2 型から 2 型、糖

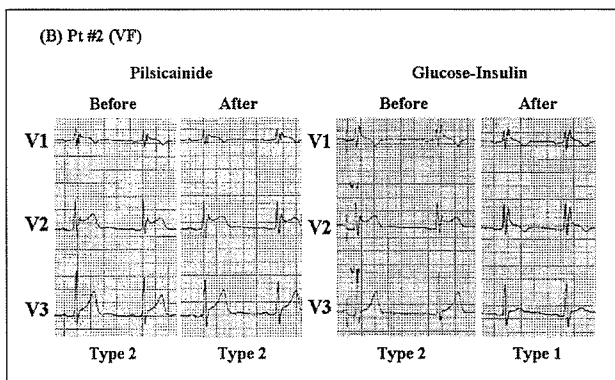


図 2 B

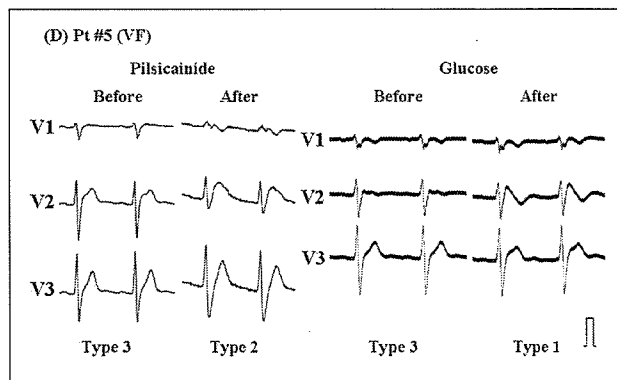


図 2 D

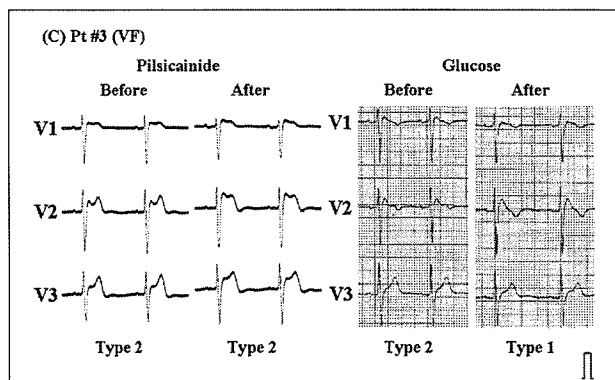


図 2 C

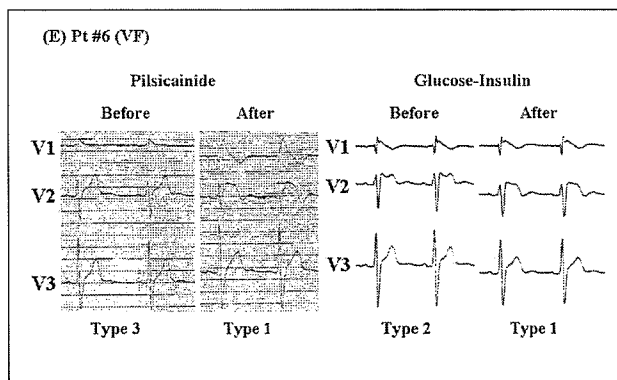


図 2 E