

TABLE 47-1. Acquired form of Brugada syndrome.

1. Antiarrhythmic drugs
 - A. Sodium channel blockers
 - Class IC drugs (flecainide,^{23,24,27,28} pilsicainide,²⁶ propafenone²⁵)
 - Class IA drugs (ajmaline,^{24,29} procainamide,^{22,24} disopyramide,^{22,23} cibenzoline³⁰)
 - B. Calcium channel blockers
 - Verapamil³⁴
 - C. β Blockers
 - Propranolol, etc.
2. Antianginal drugs
 - A. Calcium channel blockers
 - Nefedipine, diltiazem, etc.
 - B. Nitrate
 - Isosorbide dinitrate, nitroglycerine,³⁴ etc.
 - C. Potassium channel openers
 - Nicorandil, etc.
3. Psychotropic drugs
 - A. Tricyclic antidepressants
 - Amitriptyline,^{35,36} nortriptyline,³⁷ desipramine,³⁸ clomipramine,³⁹ etc.
 - B. Tetracyclic antidepressants
 - Maprotiline,³⁵ etc.
 - C. Phenothiazine
 - Perphenazine,³⁵ cyamemazine,³⁶ etc.
 - D. Selective serotonin reuptake inhibitors
 - Fluoxetine,³⁶ etc.
4. Other drugs
 - A. Histaminic H1 receptor antagonists
 - Dimenhydrinate,⁴⁰ etc.
 - B. Cocaine intoxication⁴¹
 - C. Lithium⁴²
5. Hypertestosteronemia⁴⁶
6. Low visceral fat⁴⁶
7. Myocardial ischemia
 - A. Right ventricular infarction/ischemia⁴⁷
 - B. Vasospastic angina^{48,49}
8. Temperature
 - A. Hyperthermia (febrile state)^{50,51}
 - B. Hypothermia^{53,54}
9. Electrolyte abnormalities
 - A. Hyperkalemia⁵⁵
 - B. Hypercalcemia⁵⁶
11. Meal, increased insulin level⁵⁷
12. Polymorphisms in SCN5A⁵⁹

Class IA sodium channel blockers (ajmaline, procainamide, disopyramide, cibenzoline, etc.), which exhibit less use-dependent block of fast I_{Na} due to faster dissociation of the drug for the sodium channels, are expected to show a weaker ST-segment elevation than class IC drugs.^{22-24,29,30} However, the net effects of IA drugs on ST-segment augmentation are influenced by their blocking effect of I_{to} to ameliorate their blocking effect of

I_{Na} . Ajmaline is reported to induce or enhance Type 1 ST-segment elevation more frequently than flecainide, a class IC drug, probably due to less inhibition of I_{to} by ajmaline.^{29,31} Disopyramide and procainamide show weaker accentuation of the ST-segment elevation due to their smaller effect on fast I_{Na} and mild to moderate action to block I_{to} .²²⁻²⁴ In contrast, quinidine generally normalizes ST-segment elevation owing to its relatively strong I_{to} blocking effect, and is proposed to be a pharmacological treatment for the Brugada syndrome.^{32,33}

Class IB sodium channel blockers (mexiletine, lidocaine, etc.) dissociate from the sodium channel rapidly and therefore block fast I_{Na} principally at rapid rates. At moderate and slow heart rates, class IB drugs have little or no effect on fast I_{Na} , thus are unable to cause ST-segment elevation.²³

I_{Ca-L} blockers such as verapamil (Figure 47-3) and β blockers are expected to accentuate ST-segment elevation and possibly to induce VF as a result of inhibiting I_{Ca-L} .³⁴ Recently, it is reported

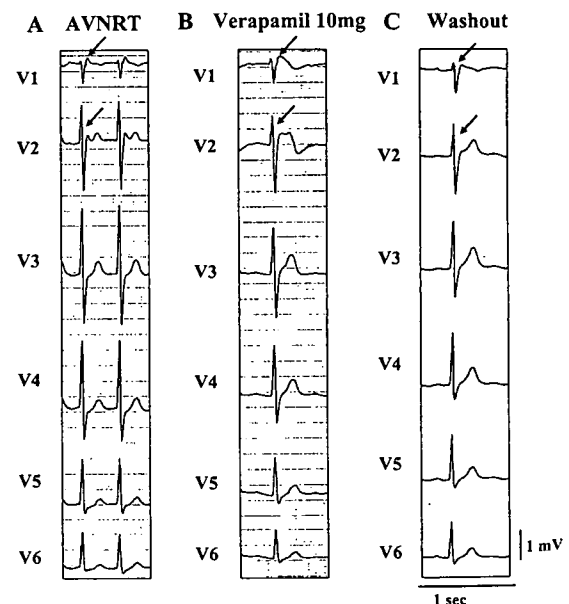


FIGURE 47-3. Acquired form of Brugada syndrome induced by intravenous verapamil in a patient with atrioventricular nodal reentrant tachycardia (AVNRT). During AVNRT (A), intravenous administration of 10 mg verapamil successfully terminated AVNRT, but unmasked Type 1 coved ST-segment elevation in lead V1 and Type 2 saddleback ST-segment elevation in lead V2 (B, arrows). The ST-segment elevation disappeared after washout of verapamil (C).

that vasovagal syncope is accompanied in some patients with Brugada syndrome. β Blockers are often used as a first line of therapy for vasovagal syncope. Therefore, unmasking of Brugada syndrome must always be taken into account in the use of β blockers for vasovagal syncope.

Antianginal Drugs

Calcium antagonists (nifedipine, diltiazem, etc.) and nitrates, which have a blocking action of I_{Ca-L} , are often used as a first line of therapy for ischemic heart diseases. An I_{K-ATP} opener, nicorandil, is another choice of therapy. These antianginal drugs are expected to provoke ST-segment elevation in patients with the "acquired" form of Brugada syndrome.^{7,34}

Psychotropic Drugs

Many psychotropic drugs have been reported to unmask Brugada-like ST-segment elevation. These include tricyclic antidepressants (amitriptyline, nortriptyline, desipramine, clomipramine, etc.), tetracyclic antidepressants (maprotiline, etc.), and phenothiazine (perphenazine, cyamemazine, etc.), most of which block fast I_{Na} usually with overdose (Figure 47-4).³⁵⁻³⁹ The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), such as fluoxetine, are reported to produce ST-segment elevation, probably as a result of their effect to depress fast I_{Na} and I_{Ca-L} .³⁶

Other Drugs

Dimenhydrinate, a sedating, first-generation histaminic H1 receptor antagonist, commonly used as an antiemetic, is reported to produce Brugada-like ST segment elevation.⁴⁰ Dimenhydrinate exhibits an anticholinergic action and blocks fast I_{Na} ; the latter effect may cause the ST-segment elevation. ST-segment elevation is also reported to be provoked by cocaine intoxication mainly due to its fast I_{Na} blocking effect.⁴¹ More recently, lithium was reported to unmask Brugada ECG.⁴²

Hypertestosteronemia and Low Visceral Fat

All of the mutations so far identified in patients with Brugada syndrome display an autosomal dominant mode of transmission. Therefore, males

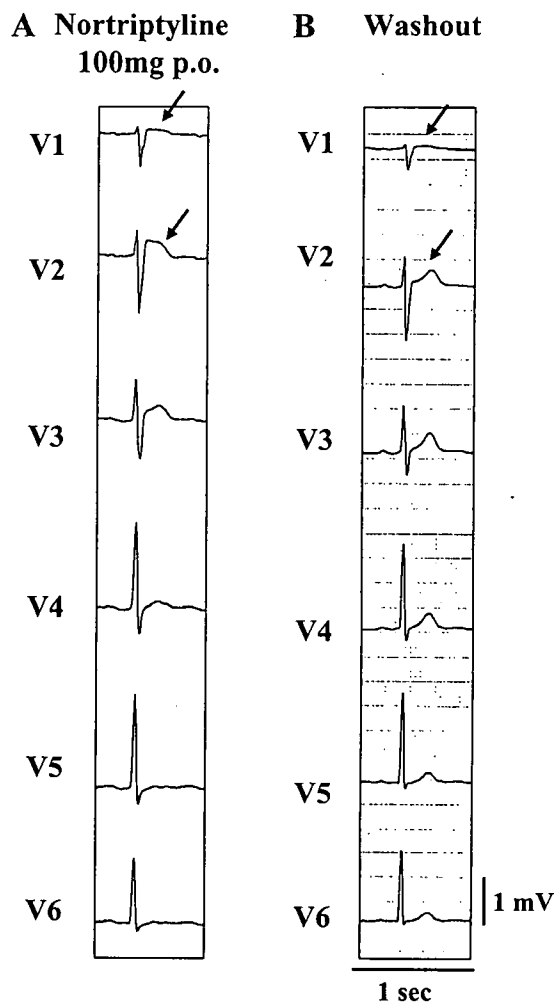


FIGURE 47-4. Tricyclic antidepressant-induced acquired form of Brugada syndrome. Type 1 coved ST-segment elevation was observed in leads V1 and V2 during oral nortriptyline (100mg/day), a tricyclic antidepressant (A, arrows). The ST-segment elevation disappeared after washout of nortriptyline (B, arrows).

and females are expected to inherit the defective gene equally. However, clinical Brugada phenotype is much more prevalent in males than in females, especially in Asian countries.⁴³ The male predominance in the Brugada syndrome is at least in part due to intrinsic differences in the ventricular AP between males and females.⁴⁴ Recent clinical studies suggested that a male hormone, testosterone, may be attributable to male predominance in patients with Brugada syndrome. Matsuo and co-workers reported two cases of asymptomatic Brugada syndrome, in whom coved type ST-segment elevation disappeared following

orchiectomy as therapy for prostate cancer,⁴⁵ indicating that testosterone may contribute to the Brugada phenotype in these two cases. Our recent data suggested that males with Brugada syndrome were independently and significantly associated with a higher testosterone level and lower body mass index compared to age-matched control males, indicating a critical role of testosterone on the male predominance in Brugada syndrome.⁴⁶ These data also suggested that hypertestosteronemia and low visceral fat may be risk factors in provoking the Brugada phenotype.

Myocardial Ischemia in the Right Ventricular Outflow Tract

Acute myocardial infarction (AMI) or acute ischemia involving the RV outflow tract (RVOT) mimics ST-segment elevation similar to that in Brugada syndrome, as a result of the depression of I_{Ca-L} and the activation of I_{K-ATP} during ischemia.⁴⁷

Several reports have demonstrated a combination of Brugada syndrome and vasospastic angina or induced vasospasm with acetylcholine (ACh) and/or ergonovine maleate (EM).⁴⁸ Along the same lines as the AMI, vasospasm of the coronary artery supplying the RVOT region is

expected to produce Brugada-like ST-segment elevation. Noda *et al.* systematically evaluated the frequency of induced coronary spasm and the change of ST-segment elevation with intraright coronary injection of ACh and/or EM in patients with Brugada syndrome.⁴⁹ Coronary spasm was induced in 3 (11%) of 27 Brugada patients, suggesting that coronary spasm was not rare in Brugada syndrome. The ST-segment elevation was augmented by 11 (33%) of the 33 right coronary injections [ACh, 6/11 (55%); EM, 5/22 (23%)] without any induction of coronary spasm (Figure 47-5). VF was induced by 3 (9%) of the 33 right coronary injections [ACh, 2/11 (18%); EM, 1/22 (5%)]. These results suggested that mild ischemia and vagal influences act with the substrate responsible for Brugada syndrome to elevate the ST-segment and precipitate VF by decreasing I_{Ca-L} and activating I_{K-ATP} , and that the congenital and possibly acquired form of Brugada syndrome may place a patient at higher risk for ischemia-related sudden cardiac death.

Temperature: Hyperthermia (Febrile State) and Hypothermia

A number of reports have demonstrated that a febrile state can unmask Brugada-like ST segment

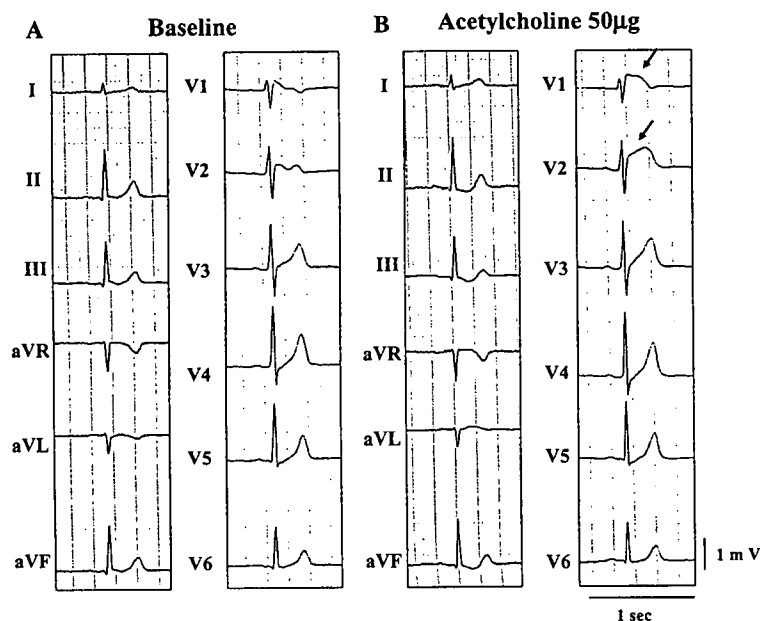


FIGURE 47-5. Type 1 covered ST-segment elevation induced by intraright coronary injection of acetylcholine. A 12-lead ECG under baseline conditions (A) and coronary injection of 50 µg acetylcholine (ACh) into the right coronary artery (B) in a patient with diagnosed Brugada syndrome. Injection of ACh augmented the ST-segment elevation in leads V1 and V2 (B, arrows).

elevation and provoke VF.^{50,51} Some functional studies have demonstrated that high temperature (febrile state) reduced I_{Na} in the mutant sodium channel, and was expected to accentuate or unmask Brugada ECG.⁵²

On the other hand, a prominent J wave associated with ST-segment elevation mimicking Brugada ECG has long been described as an Osborn wave in hypothermic states due to accidental exposures to cold.^{53,54} This is probably due to a low temperature-induced increase of I_{to} .

Electrolyte Abnormalities

Severe hyperkalemia⁵⁵ or hypercalcemia⁵⁶ is associated with ST-segment elevation in the right precordial leads as in Brugada syndrome.

Meal and Increased Insulin Level

The increased insulin level after meals or the glucose tolerance test is reported to accentuate or unmask the Brugada ECG.⁵⁷ This effect may contribute to circadian or day-to-day variation in the degree of ST-segment elevation in this syndrome. Although insulin increases outward current by activating the Na^+/K^+ pump and stimulates I_{Ca-L} , the predominance of the former is thought to contribute to augmentation of the ST-segment elevation.

Polymorphisms

A mutation or polymorphisms in genes responsible for the congenital form of LQTS (LQT1, *KCNQ1*; LQT2, *KCNH2*; LQT3, *SCN5A*) have been identified in some patients with "acquired" forms of LQTS.⁵⁸ This naturally suggests that some patients with the "acquired" form of Brugada syndrome may inherit polymorphisms or other mutations in *SCN5A* or other genes. We recently identified a haplotype consisting of six individual DNA polymorphisms within the proximal promoter region of the *SCN5A* gene only in a Japanese population, which reduced transcription of the cardiac sodium channel mRNA.⁵⁹ This suggests that individuals carrying these 6 polymorphisms would display mild reduction of I_{Na} and would be candidates of "acquired" form of Brugada syndrome.

Acknowledgments. Dr. W Shimizu was supported by the Uehara Memorial Foundation, Japan Research Foundation for Clinical Pharmacology, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology Leading Project for Biosimulation, and health sciences research grants (H18-Research on Human Genome-002) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome: A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1391-1396.
2. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V₁ through V₃. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998;97:457-460.
3. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R, Shimizu W, Gussak I, Perez Riera AR. Brugada syndrome. A decade of progress. *Circ Res* 2002;91:1114-1118.
4. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, Bloise R, Giustetto C, De Nardis R, Grillo M, Ronchetti E, Faggiano G, Nastoli J. Natural history of Brugada syndrome: Insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342-1347.
5. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, Corrado D, Hauer RN, Kass RS, Nademanee K, Priori SG, Towbin JA. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002;106:2514-2519.
6. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation* 2002;105:73-78.
7. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, Lemarec H, Nademanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A. Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-670.
8. Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: Current understanding and future

- challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:408–414.
9. Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S. Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997;95:2277–2285.
 10. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:508–512.
 11. Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, Aiba T, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in the Brugada syndrome: Clinical implication of 87-leads body surface potential mapping and its application to 12-leads electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:396–404.
 12. Miyamoto K, Yokokawa M, Tanaka K, Nagai T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Diagnostic and prognostic value of type 1 Brugada electrocardiogram at higher (3rd or 2nd) V1–V2 recording in males with Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 2006;99(1):53–57.
 13. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998;392:293–296.
 14. Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, et al. Loss of function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. *Circulation* 2007;115:442–449.
 15. Makita N, Shirai N, Wang DW, Sasaki K, George AL Jr, Kanno M, Kitabatake A. Cardiac Na(+) channel dysfunction in Brugada syndrome is aggravated by beta(1)-subunit. *Circulation* 2002;101:54–60.
 16. Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL Jr, Roden DM, Wilde AA, Balser JR. Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 2001;104:1200–1205.
 17. Baroudi G, Acharfi S, Larouche C, Chahine M. Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome. *Circ Res* 2002;90:E11–E16.
 18. Litovsky SH, Antzelevitch C. Transient outward current prominent in canine ventricular epicardium but not endocardium. *Circ Res* 1988;62:116–126.
 19. Krishnan SC, Antzelevitch C. Flecainide-induced arrhythmia in canine ventricular epicardium: Phase 2 Reentry? *Circulation* 1993;87:562–5729.
 20. 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.
 21. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2074–2085.
 22. 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.
 23. Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, Taguchi A, Aihara N, Takaki H, Sunagawa K, Kamakura S. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:1320–1329.
 24. Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P. Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000;101:510–515.
 25. Matana A, Goldner V, Stanic K, Mavric Z, Zaputovic L, Matana Z. Unmasking effect of propafenone on the concealed form of the Brugada phenomenon. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:416–418.
 26. Morita H, Morita ST, Nagase S, Banba K, Nishii N, Tani Y, Watanabe A, Nakamura K, Kusano KF, Emori T, Matsubara H, Hina K, Kita T, Ohe T. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1624–1631.
 27. Gasparini M, Priori SG, Mantica M, Napolitano C, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S. Flecainide test in Brugada syndrome: A reproducible but risky tool. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:338–341.
 28. Meregalli PG, Ruijter JM, Hofman N, Bezzina CR, Wilde AA, Tan HL. Diagnostic value of flecainide testing in unmasking SCN5A-related Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:857–864.
 29. Rolf S, Bruns HJ, Wichter T, Kirchhof P, Ribbing M, Wasmer K, Paul M, Breithardt G, Haverkamp

- W, Eckardt L. The ajmaline challenge in Brugada syndrome: Diagnostic impact, safety, and recommended protocol. *Eur Heart J* 2003;24:1104–1112.
30. Tada H, Nogami A, Shimizu W, Nakatsugawa M, Naito S, Oshima S, Taniguchi K. ST-segment and T-wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:413–415.
 31. Wolpert C, Echternach C, Veltmann C, Antzelevitch C, Thomas GP, Spehl S, Streitner F, Kuschyk J, Schimpf R, Haase KK, Borggreffe M. Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2005;2:254–260.
 32. Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, Extramiana F, Jarry G, Milliez P, Guicheney P, Di Fusco S, Rey JL, Cauchemez B, Leenhardt A. Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1853–1860.
 33. Belhassen B, Glick A, Viskin S. Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004;110:1731–1737.
 34. Shimizu W. Acquired forms of Brugada syndrome. In: Antzelevitch C, Ed. *The Brugada Syndrome: From Bench to Bedside*. Oxford, UK: Blackwell Futura, 2004:166–177.
 35. Bolognesi R, Tsialtas D, Vasini P, Conti M, Manca C. Abnormal ventricular repolarization mimicking myocardial infarction after heterocyclic antidepressant overdose. *Am J Cardiol* 1997;79:242–245.
 36. Rouleau F, Asfar P, Boulet S, Dube L, Dupuis JM, Alquier P, Victor J. Transient ST segment elevation in right precordial leads induced by psychotropic drugs: Relationship to the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:61–65.
 37. Tada H, Sticherling C, Oral H, Morady F. Brugada syndrome mimicked by tricyclic antidepressant overdose. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:275.
 38. Babaliaros VC, Hurst JW. Tricyclic antidepressants and the Brugada syndrome: An example of Brugada waves appearing after the administration of desipramine. *Clin Cardiol* 2002;25:395–398.
 39. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1591–1592.
 40. Pastor A, Nunez A, Cantale C, Cosio FG. Asymptomatic Brugada syndrome case unmasked during dimenhydrinate infusion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:1192–1194.
 41. Ortega-Carnicer J, Bertos-Polo J, Gutierrez-Tirado C. Aborted sudden death, transient Brugada pattern, and wide QRS dysrhythmias after massive cocaine ingestion. *J Electrocardiol* 2001;34:345–349.
 42. Darbar D, Yang T, Churchwell K, Wilde AA, Roden DM. Unmasking of Brugada syndrome by lithium. *Circulation* 2005;112:1527–1531.
 43. Shimizu W. Editorial comment: Gender difference and drug challenge in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004;15:70–71.
 44. Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, Fish JM, Zygmunt AC, Perez GJ, Scornik FS, Antzelevitch C. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004–2011.
 45. Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, Yano K. Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: A role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1551–1553.
 46. Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H. Sex hormone and gender difference. Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:415–421.
 47. Kataoka H. Electrocardiographic patterns of the Brugada syndrome in right ventricular infarction/ischemia. *Am J Cardiol* 2000;86:1056.
 48. Itoh E, Suzuki K, Tanabe Y. A case of vasospastic angina presenting Brugada-type ECG abnormalities. *Jpn Circ J* 1999;63:493–495.
 49. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. ST segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intra coronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1841–1847.
 50. Antzelevitch C, Brugada R. Fever and Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1537–1539.
 51. Mok NS, Priori SG, Napolitano C, Chan NY, Chahine M, Baroudi G. A newly characterized SCN5A mutation underlying Brugada syndrome unmasked by hyperthermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:407–411.
 52. Dumaine R, Towbin J A, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C. Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res* 1999;85:803–809.
 53. Osborn JJ. Experimental hypothermia: Respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *Am J Physiol* 1953;175:389–398.
 54. Noda T, Shimizu W, Tanaka K, Chayama K. Prominent J wave and ST segment elevation: Serial

- electrocardiographic changes in accidental hypothermia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:223.
55. Myers GB. Other QRS-T patterns that may be mistaken for myocardial infarction. IV. Alterations in blood potassium; myocardial ischemia; subepicardial myocarditis; distortion associated with arrhythmias. *Circulation* 1950;2:75-93.
56. Douglas PS, Carmichael KA, Palevsky PM. Extreme hypercalcemia and electrocardiographic changes. *Am J Cardiol* 1984;54:674-675.
57. Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, Yamawake N, Fujii H, Arita M, Isobe M, Hiraoka M. Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:243-249.
58. Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P. *KVLQT1* C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997;96:2778-2781.
59. Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MWT, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AAM. A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006;113:338-344.

はじめに

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) を代表とするいくつかの致死性不整脈疾患では家族集積性を認め、その背景に遺伝的素因が存在することが示唆されていた。1990 年以降の分子遺伝学的研究の飛躍的な進歩により、先天性 LQTS や Brugada 症候群などの一部の致死性不整脈疾患は、心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関する遺伝子の変異によって発症することが判明し、「イオンチャネル病」という概念が生まれた¹⁾。先天性 LQTS や Brugada 症候群のほかにも、薬剤などを原因とする後天性 LQTS、進行性心臓伝導欠損、家族性洞機能不全症候群、家族性房室ブロック、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、催不整脈性右室心筋症、家族性心房細動、QT 短縮症候群などで遺伝子変異が報告されている。このうち、Brugada 症候群、先天性 LQTS の 3 型 (LQT 3)、進行性心臓伝導欠損などの一部の患者では、ヒト心筋 Na^+ チャネル遺伝子である *SCN5A* に遺伝子変異が同定されており、 Na^+ チャネル病という範疇で取り扱われることもある。本章では、Brugada 症候群における心電図変化、とくに QT 間隔に焦点を当てるとともに、 Na^+ チャネル病という観点から Brugada 症候群の心電図変化について概説する。

I. Brugada 症候群

Brugada 症候群は、1992 年に Pedro と Josep

の Brugada 兄弟が、明らかな器質的心疾患を有さず、12 誘導心電図の $V_1 \sim V_2$ (V_3) 誘導における特徴的な ST 上昇と心室細動 (VF) を主徴とする新しい症候群として初めて系統立てて報告した²⁾。VF の初回発作の平均年齢は 40 ~ 50 歳であるが、必ずしも VF が確認されていなくても、VF によると思われる失神発作や突然死の家族歴、家族に同様の ST 上昇を認める場合には疑いが強くなる³⁾。本症候群は、圧倒的に男性に多く (M/F = 8 : 1 ~ 10 : 1)、また日本を含めたアジア地域に多いのが特徴である。特徴的な ST 上昇とは、上向きに凸の coved 型 (入江様) と下向きに凸の saddle back 型 (馬鞍様) である (図 13-1 A, B)⁴⁾。これに類似した ST 上昇は、急性心筋梗塞 (とくに右室梗塞)、急性心筋炎、解離性大動脈瘤、急性肺塞栓症、催不整脈性右室心筋症、早期再分極症候群などでも認められることから、これらの疾患を否定する必要がある³⁾。

II. Brugada 症候群の臨床診断基準

2002 年の第 1 回 Brugada 症候群コンセンサス会議の報告書では、特徴的な ST 上昇が 3 つのパターンに分類された (type 1 : coved 型で J 点または ST 部分が基線から 0.2 mV 以上上昇, type 2 : saddle back 型で窪みの部分が 0.1 mV 以上上昇, type 3 : saddle back 型で窪みの部分が 0.1 mV 未満) (図 13-2)³⁾。しかし、2005 年の第 2

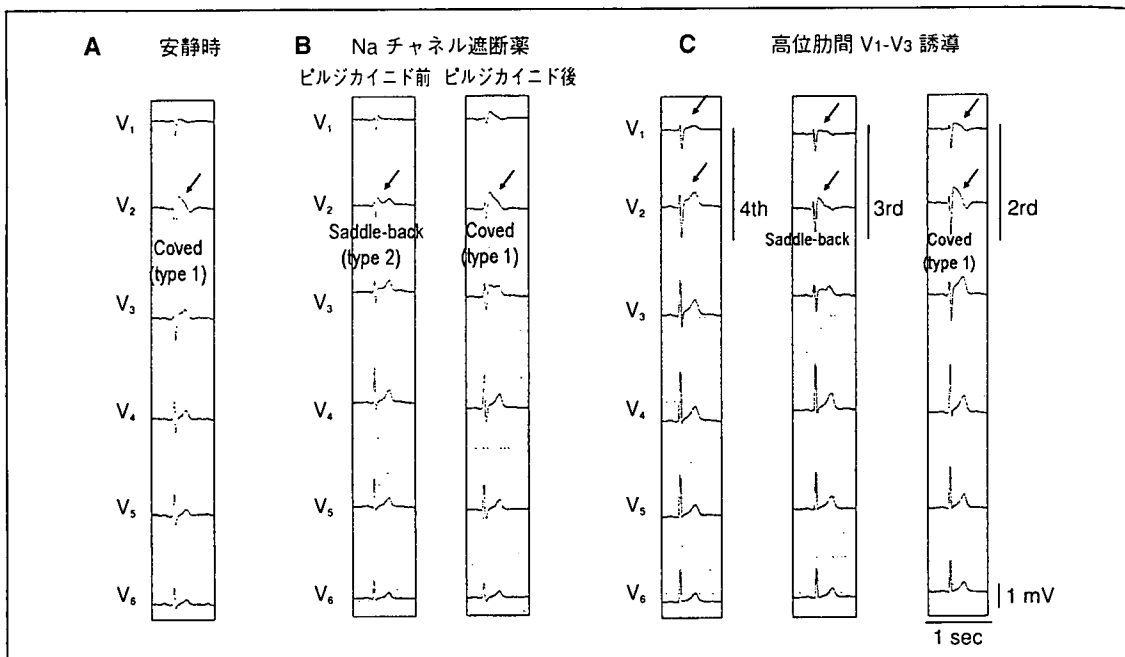


図 13-1 Brugada 症候群患者の V₁ ~ V₆ 誘導心電図(文献 4 より引用)

- A. 症例 1 : 安静時から V₂ 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (type 1)。
 B. 症例 2 : 安静時には V₂ 誘導で saddle back 型 ST 上昇 (type 2) を呈しているが、ピルジカイニド 40 mg の静注により coved 型 (type 1) の ST 上昇を認める。
 C. 症例 3 : 安静時心電図で、通常の第 4 肋間における V₁・V₂ 誘導心電図記録では Brugada 様の ST 上昇を認めないが、第 3, 2 肋間で V₁・V₂ 誘導心電図を記録すると典型的な coved 型 ST 上昇 (type 1) を呈している。

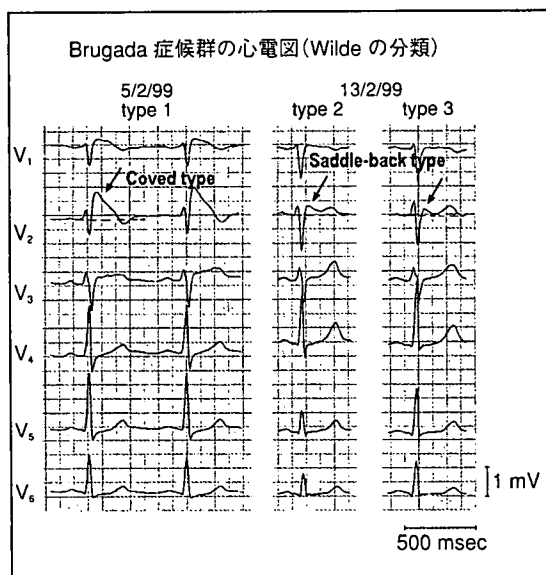


図 13-2 第 1 回 Brugada 症候群コンセンサス会議で提唱された Brugada 症候群における ST 上昇の分類 (文献 3 より引用)

回報告書では、Na⁺チャンネル遮断薬(フレカイニド、アジマリリン、ピルジカイニドなど)の投与の有無にかかわらず(図 13-1 A, B), coved 型 ST 上昇 (type 1) を必須条件に挙げている³⁾。coved 型 ST 上昇に加え、① VF の確認、② 自然停止する多形性心室頻拍、③ 突然死(45 歳以下)の家族歴、④ coved 型 ST 上昇の家族歴、⑤ 電気生理学的検査での VF 誘発、⑥ 失神発作、または⑦ 夜間苦悶様呼吸、のうち 1 つ以上を認める場合に Brugada 症候群と診断される³⁾。さらに通常の V₁ ~ V₃ 誘導 (V₁, V₂ が第 4 肋間) では ST 上昇が軽度または saddle back 型でも、高位肋間記録 (V₁, V₂ が第 3 または 2 肋間) で coved 型 ST 上昇を認める場合も、Brugada 症候群と同様の不整脈源性を有するものと考えられる(図 13-1 C)⁵⁻⁷⁾。しかし、日本の厚生労働省委託研究 13 指-1『特発性心室細動(Brugada 症候群)の病態とその治療法に関する研究』の中間報告では、薬物(Na⁺チャンネル

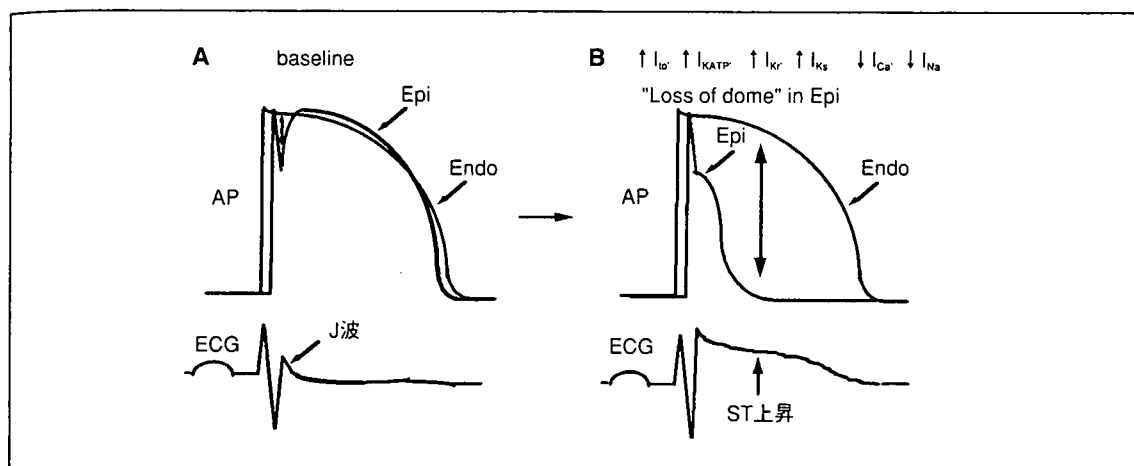


図 13-3 Brugada 症候群における ST 上昇の機序

遮断薬)負荷を行っても type 1 を呈さない type 2, type 3, あるいは分類不能の ST 上昇を認める患者が約 35% 登録されており, それらの予後は type 1 と同様であることも明らかとなった⁹⁾。これはただ単に coved 型 type 1 心電図がとらえられていない可能性は否定できないが, 今後さらなる経過観察が必要である。

Ⅲ. Brugada 症候群の遺伝子診断

1998 年, ヒト心筋 Na^+ チャネル α サブユニットをコードする *SCN5A* の変異が初めて報告され⁹⁾, その後, *SCN5A* と同じ 3 番染色体に連鎖する Brugada 家系も報告されたが, いまだその原因遺伝子は同定されていない。*SCN5A* の変異が同定されるのは臨床的に Brugada 症候群と診断される患者の 18 ~ 30% であるが⁵⁾, 最近, Brugada 症候群と QT 短縮を合併する症例で, Ca^{2+} チャネルの $\alpha 1$ サブユニットと $\beta 2b$ サブユニットをそれぞれコードする *CACNA1C* と *CACNB2* の遺伝子変異が報告された¹⁰⁾。

Ⅳ. Brugada 症候群における ST 上昇と VF の機序

Brugada 症候群における ST 上昇, QT 間隔な

どの心電図変化について論じるには, これらの細胞学的成因について理解する必要がある。

Brugada 症候群の患者で同定されている *SCN5A* 変異による Na^+ チャネル機能異常には, Na^+ チャネルの機能欠損, Na^+ チャネルゲート機構の異常, 細胞内蛋白移送の異常 (trafficking defect) などが報告されている。これらに共通する機能異常は fast Na^+ 電流 (I_{Na}) の減少 (loss-of-function) であり, これがどのように ST 上昇や VF などの表現型に関連するかは, 右室心筋細胞の貫壁性電位勾配で説明可能なことが, 動脈灌流右室心筋切片を用いた実験的 Brugada 症候群モデルによる検討から明らかとなった^{11,12)} (図 13-3)。

心外膜細胞と心内膜細胞の活動電位 (AP) 波形の最大の違いは, AP 第 1 相の notch である。すなわち, 心外膜細胞では深い notch を認めるのに対して, 心内膜細胞では notch を認めず, また同じ心外膜細胞でも, 左室に比べて右室の心外膜細胞で notch が深いことが報告されている。ヒトを含めた多くの動物で, この notch の形成には, 直接的には 4-aminopyridine (4-AP) 感受性一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) が関係することが報告されている。さらにこの第 1 相 notch には, I_{to} 以外に, notch に引き続く dome の形成に関与する L 型 Ca^{2+} 電流 ($I_{\text{Ca-L}}$) や, 第 0 相脱分極に関与する fast I_{Na} が二次的に影響する。すなわち, 第 1 相

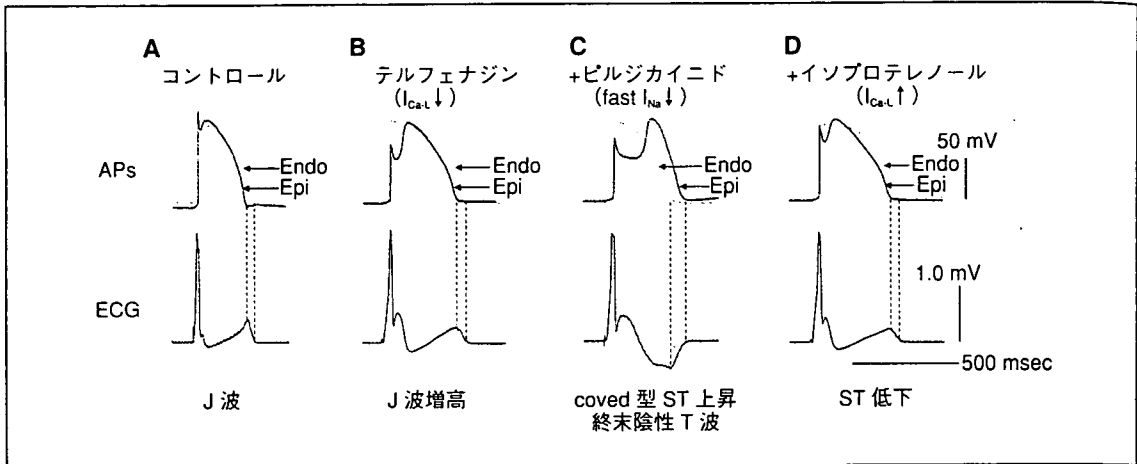


図 13-4 動脈灌流右室心筋切片の Brugada 症候群モデルにおける J 波増高, coved 型 ST 上昇, 終末陰性 T 波。心内膜細胞 (Endo), 心外膜細胞 (Epi) の活動電位を重ね合わせたもの (APs) と心電図 (ECG) の同時記録を示す (BCL = 2,000 msec)。(文献 13 より引用)

- A. コントロール時から Epi 細胞のみで活動電位第 1 相 notch を認め、これに一致して ECG 上小さな J 波を認める。
- B. I_{Ca-L} 拮抗薬のテルフェナジンの投与により, Epi 細胞では活動電位第 1 相 notch が増大し, Endo 細胞と電位差の増大により, ECG 上 J 波の増高を認める。
- C. さらに fast I_{Na} 遮断薬のピルジカイニドを追加した Brugada 症候群モデルでは, Epi 細胞ではさらに第 1 相 notch が深くなり, dome のタイミングの遅延を認め, Endo 細胞との電位勾配が逆転するため, ECG 上 Brugada 症候群に典型的な coved 型 ST 上昇と終末陰性 T 波を認める。
- D. I_{Ca-L} を増強させるイソプロテレノールにより, notch が減少し dome が回復し, ECG 上 ST 上昇は消失している。

から第 2 相にかけての notch と dome の形成にはこれらの電流系が複雑に関与し, I_{to} や他の外向き K^+ 電流 (遅延整流 K^+ 電流 [I_K] の活性化の遅い成分 [I_{Ks}] および速い成分 [I_{Kr}], ATP 感受性 K^+ 電流 [I_{K-ATP}] など) が増加, または内向き電流 (I_{Ca-L} , fast I_{Na}) が減少した場合に, 心外膜細胞の notch がさらに深くなり dome が消失する (loss of dome)。心内膜細胞ではこのような変化は起こらないため, 心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じ, J 波とこれに引き続く ST 部分が上昇する (図 13-3, 13-4)¹¹⁻¹³⁾。さらに, この dome の消失は心外膜細胞間で不均一に生じるため, 近接する心外膜細胞領域で dome が消失する細胞と dome が保たれる細胞を認める場合, これらの細胞間で大きな再分極時間のばらつきが生じ, phase 2 reentry と呼ばれる一種のリフレクションが出現し, これが VF 第 1 拍目の心室期外収縮 (PVC) の機序と考えられる (図 13-5)¹²⁾。

最近, 筆者らは動脈灌流右室心筋切片の Brugada モデルに, 256 点の AP 波形同時記録が

可能な膜電位感受性色素を用いた高感度光マッピング法を応用し, 本症候群における VF の引き金となる心室期外収縮 (PVC), 多形性心室頻拍 (VT) や VF の機序をさらに詳細に検討した^{12, 14)}。図 13-6 A は, phase 2 reentry による PVC が出現しなかった Beat 1 と PVC が出現した Beat 2 の心外膜側の代表的な部位の AP を, 図 13-6 B は, Beat 1 と Beat 2 時に心外膜側から記録した等電位図を示す。図 13-6 B の赤色の領域は膜電位が浅く, 120 ~ 190 msec の時相では AP dome が保たれている領域を示す (図 13-6 A の部位 a, b)。一方, 青色の領域は膜電位が深く, 同時相では loss of dome している領域を示す (図 13-6 A の部位 c, d)。phase 2 reentry による PVC が出現した Beat 2 では, Beat 1 に比べて dome が保たれている赤色の領域が広く (190 msec), またこの dome が保たれた部位が青色の loss of dome 部位に近接し, この領域から phase 2 reentry による PVC が出現しているのがわかる (図 13-6 B の 210 ~ 300 msec. 矢印)。図 13-6 C は, phase 2 reentry による PVC

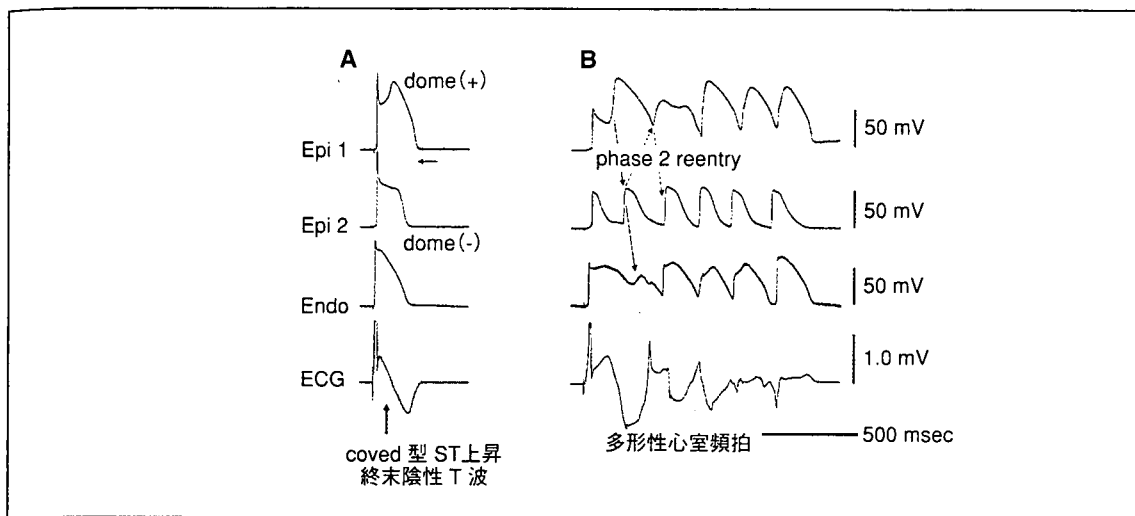


図 13-5 動脈灌流右室心筋切片の Brugada 症候群モデルで誘発された phase 2 reentry による非持続型多形性心室頻拍(文献 12 より引用, 改変)

いずれも、近接する心外膜細胞 2 カ所(Epi 1, Epi 2)および心内膜細胞(Endo)の活動電位と心電図(ECG)の同時記録を示す(BCL = 2,000 msec)。

A. Epi 1 では深い活動電位第 1 相 notch と dome を認め、Epi 2 では dome が消失し、Endo との電位勾配により、ECG 上 Brugada 症候群に典型的な coved 型 ST 上昇と終末陰性 T 波を認める(矢印)。

B. Epi 1 と Epi 2 間での電位勾配によって、phase 2 reentry により非持続型多形性が誘発されている(点線)。

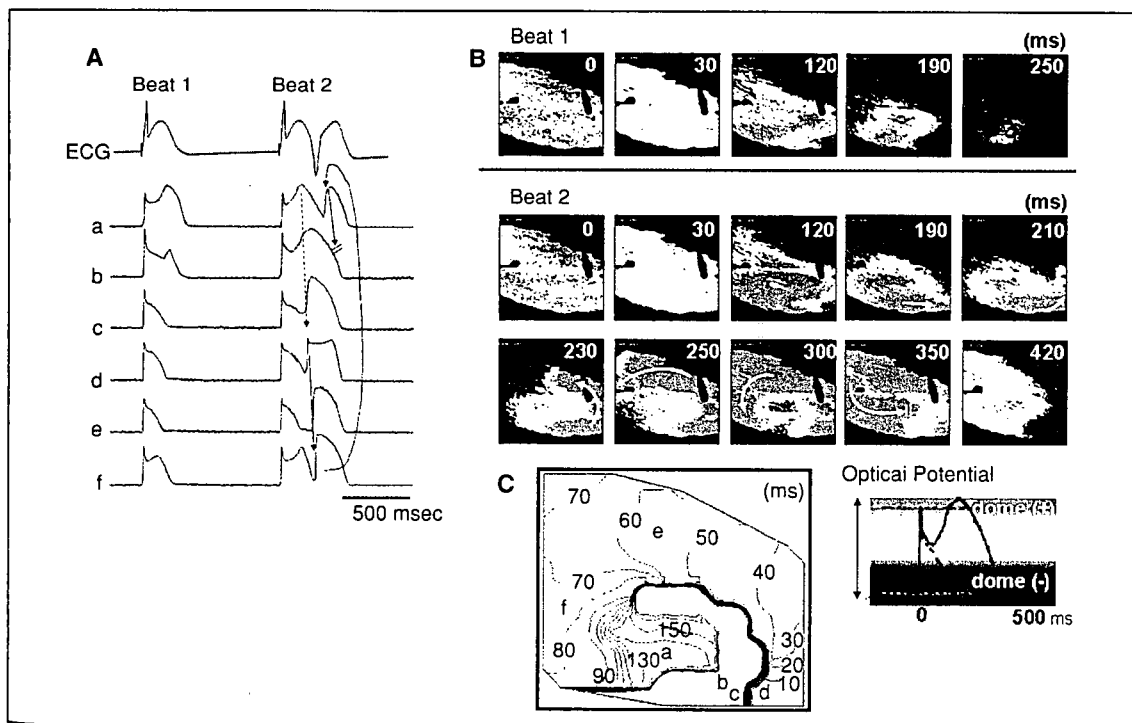


図 13-6 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された phase 2 reentry による心室期外収縮(PVC)(文献 14 より引用)

A. 心外膜側の代表的な部位の活動電位(AP)と心電図(ECG) B. 心外膜側から記録した等電位図 C. PVC 時の興奮伝播図

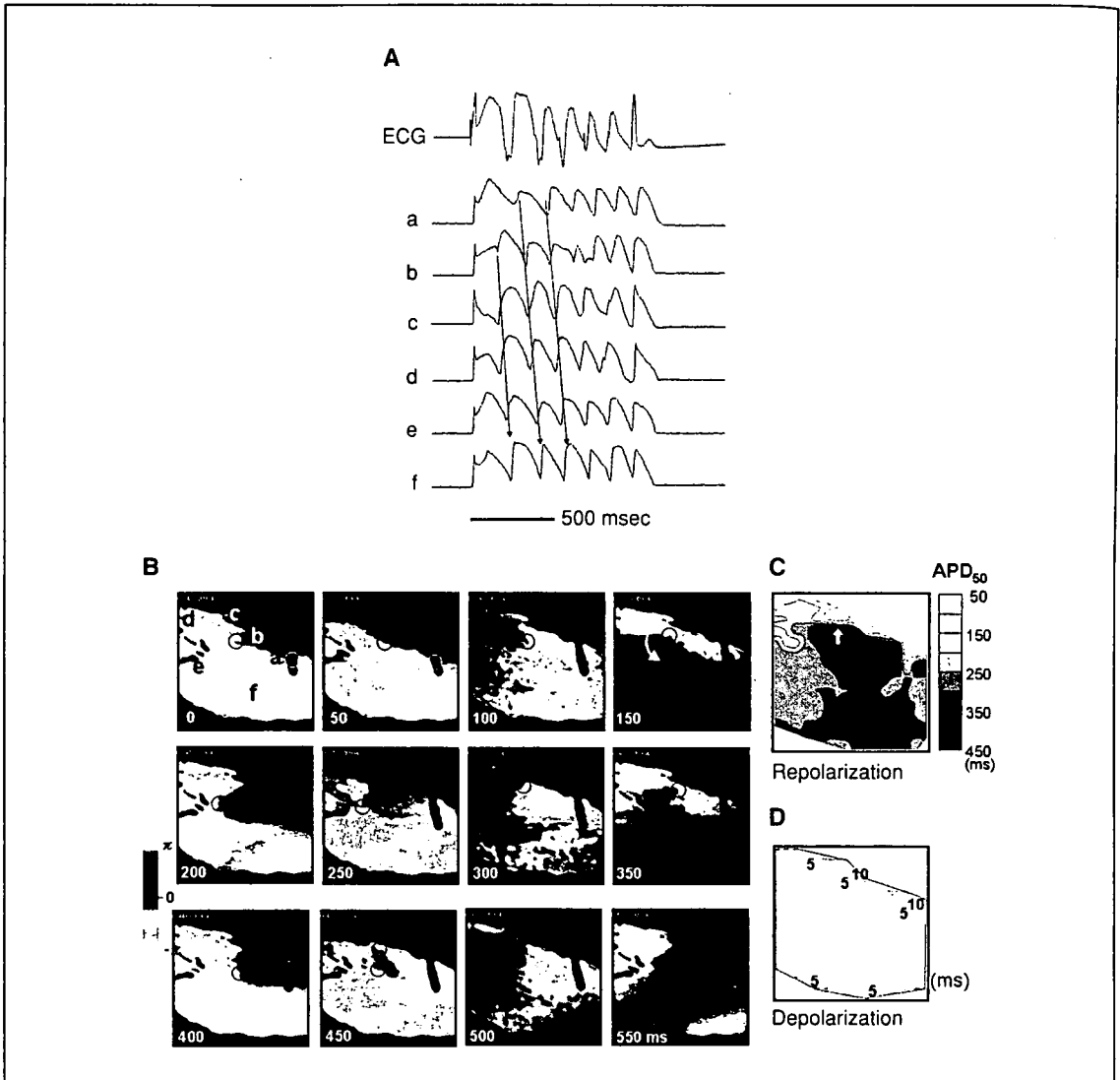


図 13-7 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された非持続型多形性心室頻拍 (VT) (文献 14 より引用)

- A. 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG)
- B. 心外膜側から記録した phase map
- C. VT 直前の心拍の APD map
- D. VT 誘発前に心内膜側からペーシングした際の興奮伝播図

時の興奮伝播図を示す。dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接した領域 (図 13-6 C の部位 c) から半時計方向に興奮が伝わっている。phase 2 reentry による PVC が出現する心拍と PVC が出現しない心拍を比較した結果, dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接し, AP 持続時間 (APD) の勾配が大きくなると phase 2

reentry による PVC が発生することが明らかとなった。

phase 2 reentry による PVC に引き続いて, 数秒で自然停止する非持続型多形性 VT が発生する場合と持続する VF が発生する場合の違いにはどのような因子が関与するかをさらに検討した。図 13-7 A と図 13-7 B に, phase 2 reentry による

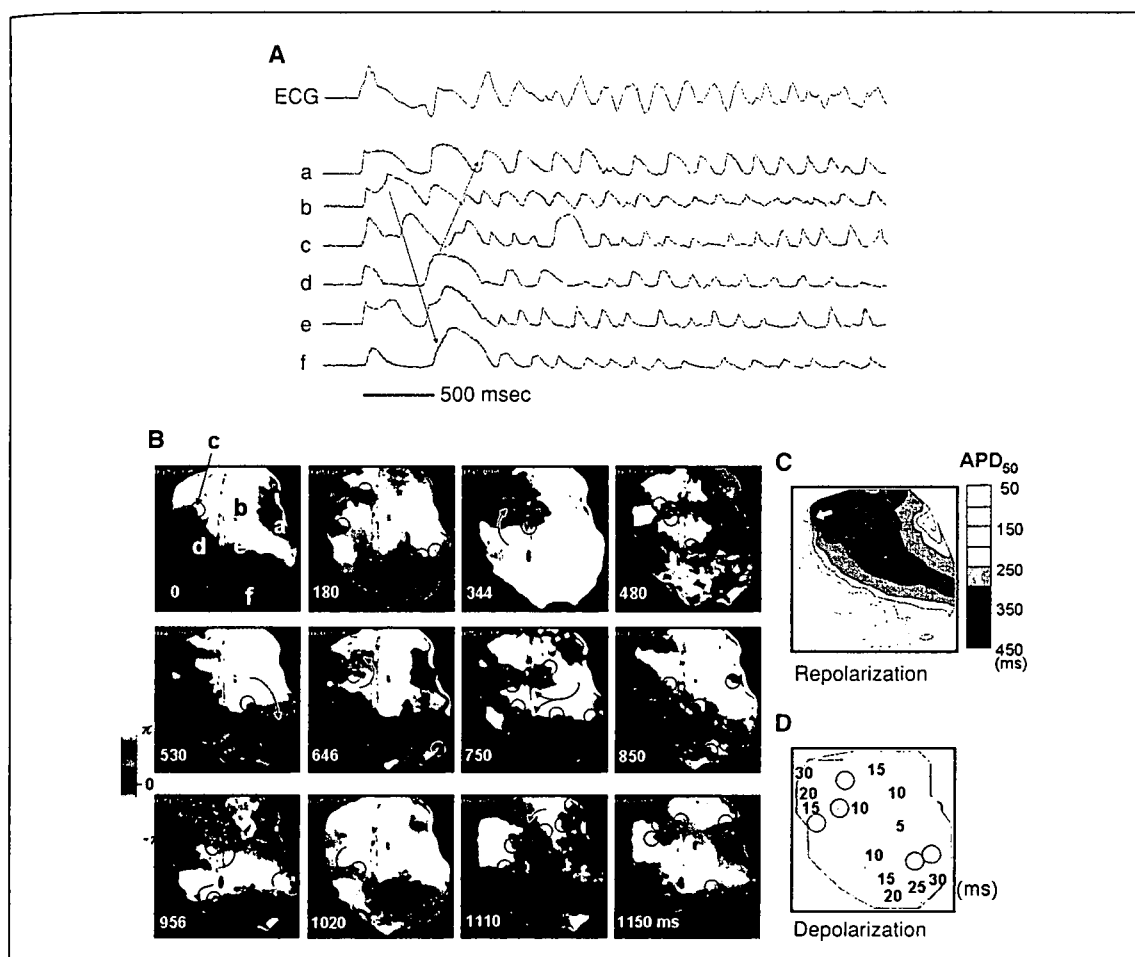


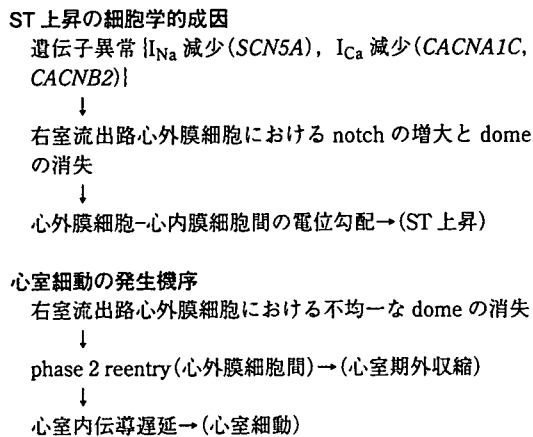
図 13-8 高感度光マッピング法を用いた動脈灌流右室心筋切片における Brugada モデルで誘発された持続する心室細動(VF) (文献 14 より引用)

- A. 心外膜側の代表的な部位の活動電位 (AP) と心電図 (ECG)
- B. 心外膜側から記録した phase map
- C. VF 直前の心拍の APD map
- D. VF 誘発前に心内膜側からベーシングした際の興奮伝播図

PVC から出現した非持続型多形性 VT 時の心外膜側の代表的な部位の AP と、心外膜側から記録した phase map を示す。図 13-7 C は、VT 直前の心拍の APD map を示す。phase 2 reentry による VT 第 1 拍目の PVC は、dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接する APD 勾配が大きい部位 (図 13-7 C の矢印、図 13-7 B の c) から出現しているが、興奮は心外膜側を数回巡回した後に自然停止している。VT 中にリエントリーの中心である phase singularity point (図 13-7 B の○) は 1

個かせいぜい 2 個で、部位も一定しているのがわかる。一方、持続する VF 時には (図 13-8 A ~ C)、多形性 VT と同様、phase 2 reentry による第 1 拍目の PVC は dome が保たれた部位と loss of dome 部位が近接する APD 勾配が大きい部位 (図 13-8 C の矢印、図 13-8 B の c) から出現しているが、VF の 2 拍目以降はリエントリー回路が崩れ、複数の phase singularity point (図 13-8 B の○) を伴う複数の小さなリエントリー回路が共存しているのがわかる (図 13-8 B)。図 13-7 D と図 13-8 D

表 13-1 Brugada 症候群の細胞学的成因



は、それぞれ多形性 VT, VF 誘発前に心内膜側からペーシングした際の興奮伝播図を示すが、多形性 VT 前には伝導遅延がないのに対して(図 13-7 D), VF 前には伝導遅延を認め、とくに伝導の遅い部位(図 13-8 D の○)は VF 中の phase singularity point(図 13-8 B の○)と比較的よく一致している。このことは、VF の維持には、軽度の脱分極(伝導)異常が必要であることを示唆するものと考えられる。Brugada 症候群では、一部の患者で Na^+ チャネル異常を認めることから経年的に伝導異常が進行すると考えられ、一定の伝導異常の条件が整った際に持続する VF が発生するとすれば、Brugada 症候群の初回 VF 発作の平均年齢が 40 ~ 50 歳と遅いことが説明可能であると思われる¹⁵⁾。

以上の遺伝学的背景と実験的成績から現在考えられている Brugada 症候群の細胞学的成因を表 13-1 に示す。

V. Brugada 症候群における心電図学的特徴

Brugada 症候群における ST 上昇以外の心電図学的特徴としては、QRS 幅の軽度延長、右脚ブロックパターン(V_5 , V_6 誘導で S 波を認める)や左軸偏位の合併、PR 時間の延長、あるいは、 V_2 誘導を中心とした右側胸部誘導の QT 時間延長な

どが報告されている。

A. Brugada 症候群における QT 間隔

Brugada 症候群のなかで、特殊な SCN5A 変異を有する患者では、後述する 3 型先天性 LQTS との合併(オーバーラップ症候群)を認め、著明な QT 時間の延長を認める場合がある。しかし、このような特殊な例を除いては、一般的に Brugada 症候群の患者における QT 時間は正常範囲と考えられてきた。しかし、最近、Brugada 症候群の患者の QT 時間は、心電図の誘導によって異なり、本症候群の病変の主座である右室流出路領域を反映する右側胸部誘導($V_1 \sim V_3$ 誘導、とくに V_2 誘導)で、左側胸部誘導($V_4 \sim V_6$)などの他の誘導に比べ延長していることが報告されている¹⁶⁻¹⁸⁾。Pitzalis らは、Brugada 症候群が疑われた 32 例を、 Na^+ チャネル遮断薬であるフレカイニドの静注により type 1 の coved 型 ST 上昇が誘発された陽性群と誘発されなかった陰性群の 2 群に分類した。この 2 群で、胸部誘導心電図の QT 時間を測定し、陽性群で右側胸部誘導、とくに V_2 誘導における QT 時間の延長が顕著であったことを報告している¹⁶⁾。また、Castro Hevia らは、Brugada 症候群の患者 29 例中 27 例で、 V_2 誘導の QT 時間が最長しているとし、 V_2 誘導の修正 QT (QTc) 時間が 460 msec 以上の場合に心血管イベントの発生率が高いことを報告している¹⁷⁾。また貫壁性再分極時間のばらつきの指標である T 波頂点(最下点)から T 波終末点までの時間である $T_{peak-end}$ 時間も、Brugada 症候群では V_2 誘導で最長であることが多く、 $T_{peak-end}$ 時間が 100 msec 以上に増大している場合にも心血管イベントの発生率が高いとしている¹⁷⁾。これらの報告に共通する V_2 誘導の QT 時間延長や $T_{peak-end}$ 時間の増大は、主に coved 型 ST 上昇に引き続いてしばしば認める終末陰性 T 波の存在によると考えられる。

最近、筆者らも、Brugada 症候群の患者 28 例において、 Na^+ チャネル遮断薬であるピルジカイ

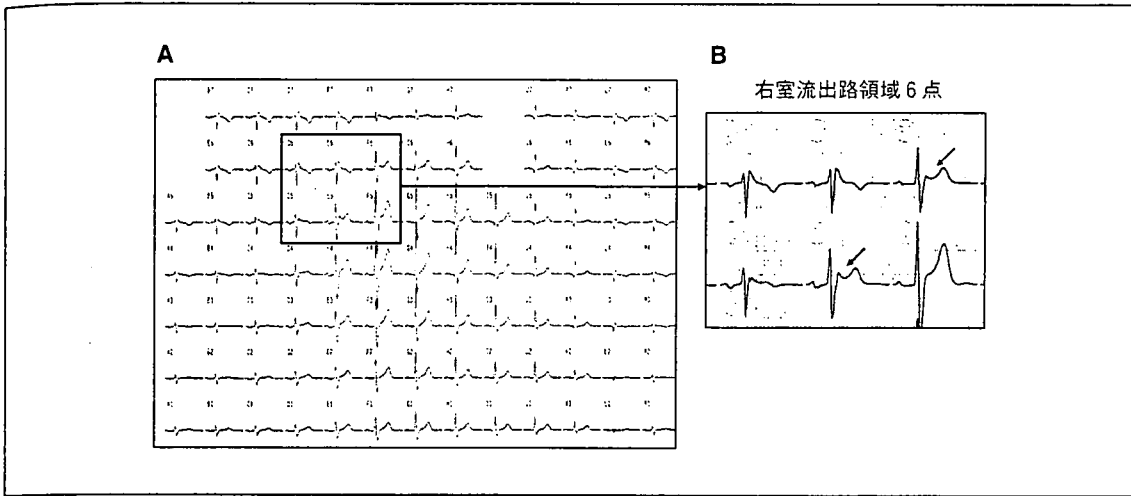


図 13-9 ピルジカイニド静注前の Brugada 症候群の患者の 87 点体表面心電図(A)と右室流出路領域を反映する 6 誘導点心電図(D~F, 5~6)(B)(文献 18 より引用)
E5, F6 誘導で典型的な type 2 の saddle-back 型 ST 上昇を認める(矢印)。

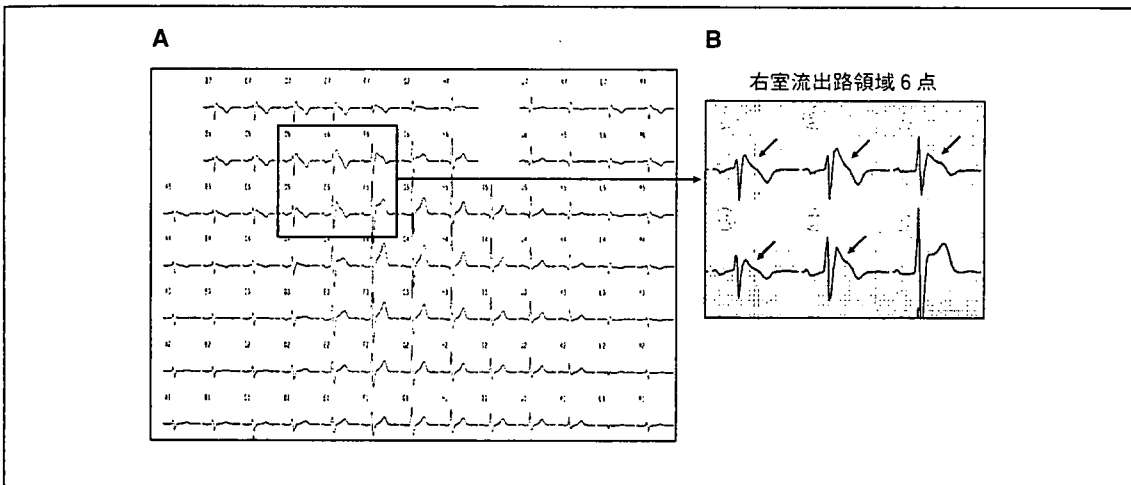


図 13-10 ピルジカイニド静注後の Brugada 症候群の患者の 87 点体表面心電図(A)と右室流出路領域を反映する 6 誘導点心電図(D~F, 5~6)(B)(文献 18 より引用)
右室流出路の広範な領域(D6, E6, F6, D5, E5 誘導)で典型的な type 1 の coved 型 ST 上昇を認める(矢印)。

ニド静注前後で 87 点体表面心電図を記録し、再分極時間[recovery time(RT): QRS 開始点から T 波の最大一次微分値までの時間]の体表面心電図における変化を詳細に検討した(図 13-9, 図 13-10)¹⁸⁾: 87 点を右室流出路領域を反映する 6 誘導点(D~F, 5~6)とその他の 81 誘導点に分けて比較した結果(図 13-11), 修正 RT(RTc)時間は、前から右室流出路領域を反映する 6 点で他の 81 点に比べて有意に延長しており(325 ± 46 vs. 302 ±

24 msec ; p < 0.05), ピルジカイニド静注後は、6 点でさらに有意に延長したのに対して 81 点では変化せず、延長度(ΔRTc)は右室流出路領域を反映する 6 点で有意に大きかった(28 ± 38 vs. 7 ± 17 msec ; p < 0.05)(図 13-11 C)¹⁸⁾。図 13-12 は、図 13-9, 図 13-10 の症例の右室流出路領域の代表的な心電図(E5)と予測される同領域の心外膜細胞と心内膜細胞の AP 波形を示す。ピルジカイニド静注前の saddle-back 型 ST 上昇の際に

II 先天性 QT 延長症候群とその類縁疾患

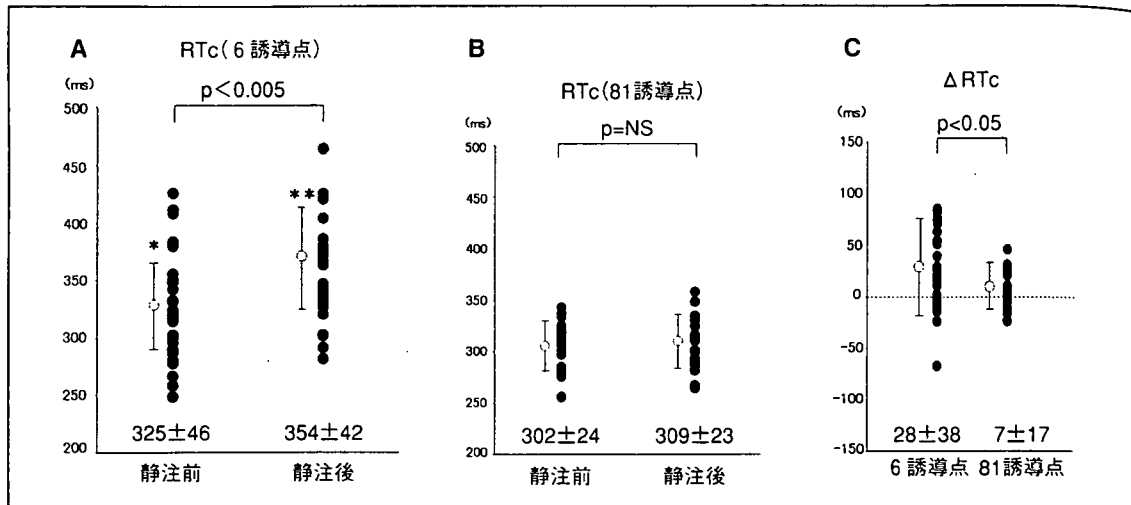


図 13-11 Brugada 症候群の患者 28 例におけるピルジカイニド静注前後の再分極時間(文献 18 より引用)

A. 右室流出路領域を反映する 6 誘導点(D~F, 5~6)の修正 RT(RTc)

B. その他の 81 誘導点の修正 RTc

C. 両誘導点領域のピルジカイニド静注前後の RTc の延長度(ΔRTc)

RTc は、ピルジカイニド静注前から右室流出路領域を反映する 6 点で他の 81 点に比べ有意に延長しており(325 ± 46 vs. 302 ± 24 msec ; p < 0.05), ピルジカイニド静注後は、6 点でさらに有意に延長したのに対し(354 ± 42 msec ; p < 0.005 vs. 前), 81 点では軽度の延長のみである(309 ± 23 msec ; p = NS vs. 前)。このため、ΔRTc は右室流出路領域を反映する 6 点で有意に大きい(28 ± 38 vs. 7 ± 17 msec ; p < 0.05)

*p < 0.05, **p < 0.0005 vs. 81 誘導点

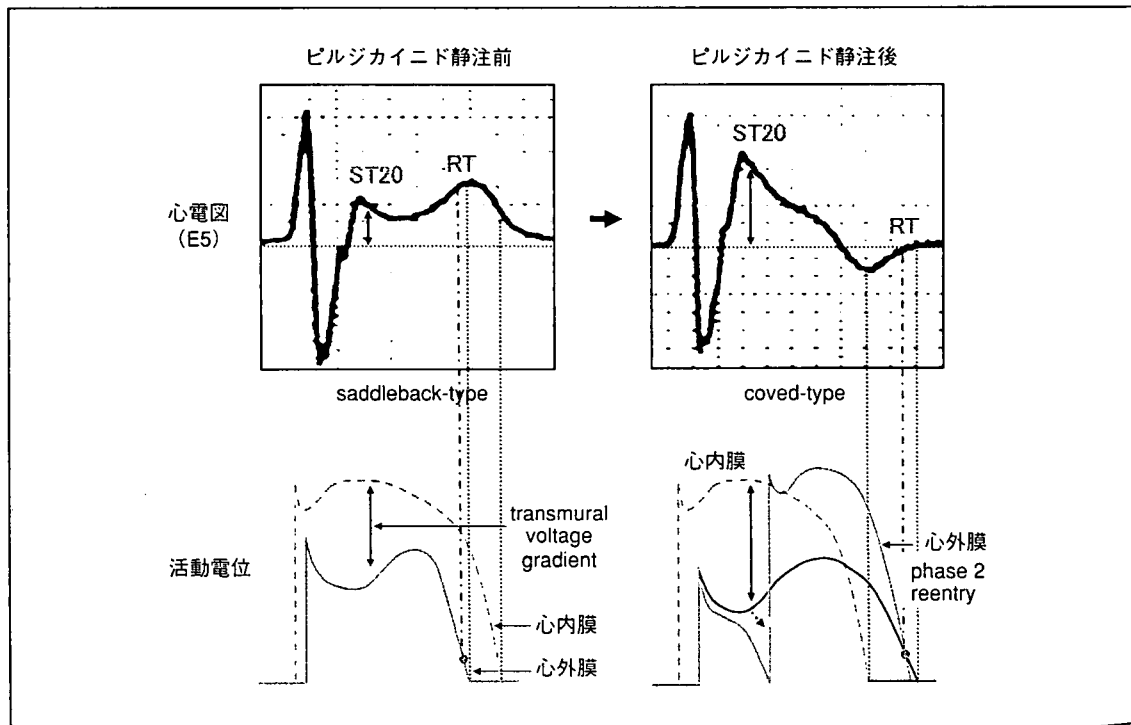


図 13-12 右室流出路領域の心電図(E5)と予測される同領域の心外膜細胞と心内膜細胞の活動電位波形
E5 心電図は図 13-9, 13-10 と同一症例の心電図である。

は、心外膜細胞で第1相 notch の増大を認め、心内膜細胞 AP との電位差で ST 上昇を認めるが、心内膜細胞 APD に比べ心外膜細胞 APD は短い。しかし、ピルジカイニド静注後の終末陰性 T 波を伴う coved 型 ST 上昇の際には、心内膜細胞 AP には大きな変化はないが、心外膜細胞 AP では、さらに notch が深くなり dome のタイミングの遅延を認めるか、または loss of dome した後に近接する心外膜細胞からの phase 2 reentry により 2 つ目の AP が発生したと仮定すると、心外膜細胞 APD が心内膜細胞 APD を凌駕して電位勾配が逆転し、coved 型 ST 上昇に引き続いて終末陰性 T 波が出現することがうまく説明できる。この場合、T 波終末点を決定しているのは心外膜細胞の再分極点であるために、しばしば QT 時間や RT 時間の延長を伴うものと考えられる。Brugada 症候群における QT 時間延長が、右室流出路領域を反映する右側胸部誘導(とくに V₂ 誘導)で認められるのも、以上のような電気現象が同領域に比較的限局して起こっていることから説明可能である。

B. Brugada 症候群における脱分極指標

Brugada 症候群では、QRS 幅や PR 時間の軽度延長、右脚ブロックや左軸偏位の合併、あるいは電気生理学的検査時の HV 時間の軽度延長などの脱分極指標の軽度異常が以前から報告されている¹⁾。Brugada 症候群の一部の患者では、Na⁺チャネル遺伝子の SCN5A の変異を認め、これらの変異を認める患者ではさらに伝導異常の存在が示唆されることから、SCN5A 変異を有する患者と SCN5A 変異を有しない患者における心電図の脱分極指標の比較が行われている。Smits らは、SCN5A 変異を有する患者は SCN5A 変異を有しない患者に比べ、PR 時間や HV 時間が有意に長く、また Na⁺チャネル静注後に PR 時間や QRS 幅がより延長することを報告している¹⁹⁾。また、Meregalli らは、Brugada 症候群の患者で、フレカイニド静注後に四肢誘導の II, III 誘導の S 波

幅が延長することを報告し、これは右室流出路領域の伝導遅延を反映するものとしている²⁰⁾。最近、筆者らは、平均 10 年間心電図経過が前向きに観察できた SCN5A 変異を有する Brugada 症候群の患者 8 例と SCN5A 変異を有さない Brugada 症候群の患者 36 例の心電図指標を経時的に比較検討した(図 13-13)²¹⁾。脱分極指標である P 波幅、PR 時間、QRS 幅(II, V₂, V₅ 誘導)、S 波幅(II, V₅ 誘導)は、SCN5A 陽性群で SCN5A 陰性群に比べ有意に長かった。さらに、両群とも平均 10 年間の経過観察期間中にこれらの脱分極指標の多くは有意に延長したが、PQ 時間、QRS 幅(V₂ 誘導)の延長度は SCN5A 陽性群で有意に大きかった。このように、Brugada 症候群、とくに SCN5A 変異陽性例の脱分極異常は経年的に進行し、前述の高感度光マッピングを用いた実験的検討結果と併せて、これらの脱分極異常が Brugada 症候群における VF の発症に関与することを示唆するものと考えられる。

VI. オーバーラップ症候群

3 型先天性 LQTS, Brugada 症候群, 進行性心臓伝導欠損(Lenègre 病), 家族性洞機能不全症候群, 家族性房室ブロック患者は、異なる臨床像(表現型)を呈するにもかかわらず、一部の患者では SCN5A という共通した遺伝子変異を有する。一方、上記の複数の表現型を併せ持つ SCN5A 変異も報告されており、オーバーラップ症候群と呼ばれている。

Bezzina らは、Brugada 様の ST 上昇と LQT 3 様の QT 時間延長を示す家系で、SCN5A の C 末端におけるアミノ酸挿入変異(1795insD)を同定している²²⁾。Baroudi らはこの変異の機能解析を行い、不活性化曲線の過分極側へのシフト(Na⁺電流の減少)と late I_{Na} の増強(QT 延長)を示し、Brugada 症候群と LQT 3 の 2 つの臨床像が説明可能であるとしている²³⁾。Kyndt らは、Brugada 症候群と進行性心臓伝導欠損を同一家系内に認

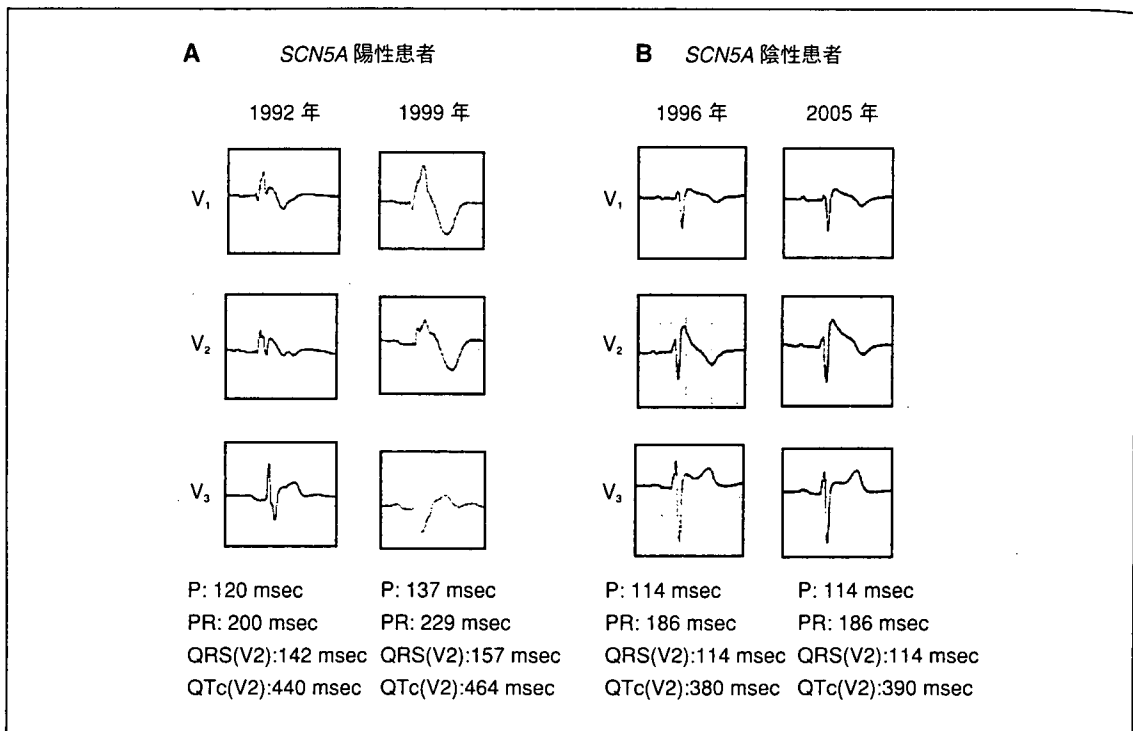


図 13-13 SCN5A 陽性 Brugada 症例患者と SCN5A 陰性 Brugada 症例患者の心電図指標の経時的変化 (文献 21 より引用, 改変)

V₁ ~ V₃ 誘導心電図を示す。SCN5A 陽性患者では SCN5A 陰性患者に比べ、脱分極指標である P 波幅、PR 時間、QRS 幅 (V₂ 誘導)、および再分極指標である修正 QT (QTc) 時間 (V₂ 誘導) はいずれも延長している。長期経過観察期間中、SCN5A 陽性患者ではいずれの心電図指標もさらに延長しているが (7 年後)、SCN5A 陰性患者では延長は認めないか軽度である (9 年後)。

め、SCN5A のミスセンス変異 (G1406R) が同定されたフランス人のオーバーラップ症候群家系を報告している²⁴⁾。一方、Priori らは、臨床的に LQT3 と診断された 13 例 (7 家系) にフレカイニド 2 mg/kg を静注した結果、6 例で Brugada 様の ST 上昇を認めたことを報告し、LQT3 の患者の治療としてのフレカイニド使用に注意を喚起している²⁵⁾。筆者らも、Brugada 症候群と LQT3 の表現型を併せ持つ日本人家系で、SCN5A のミスセンス変異 (E 1784 K) を同定している (図 13-14)。この患者では、安静時から V₂ 誘導で saddle-back 型の ST 上昇と著明な QT 延長を認めたが (QTc = 521 msec) (図 13-14 A)、メキシレチン 125 mg の静注により、QTc は著明に短縮し (405 msec) (図 13-14 B)、これにより高位の前胸部誘導心電図で Brugada 様の coved 型 ST 上昇が顕性化した (図

13-14 C, D)。また、最近、フランスの Probst らは、16 家系 78 例の SCN5A 陽性の Brugada の患者のなかで、自然発生 coved 型 ST 上昇は 28 例 (36%) にしか認めなかったが、心室伝導障害は 59 例 (76%) に認め、同じ Na⁺ チャネル遺伝子の SCN5A に変異を有する両疾患は、少なからず両者の表現型を併せ持つ可能性を示唆している²⁶⁾。

VII. Brugada 症候群における遺伝子多型と心電図指標

遺伝子多型 (polymorphism) の 1 つである一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) は、エクソン、イントロンに関係なく全ゲノム上にランダムに存在する一塩基置換である。通常、数百 ~ 数千塩基対に 1 つ程度の頻度で認められ、ヒ

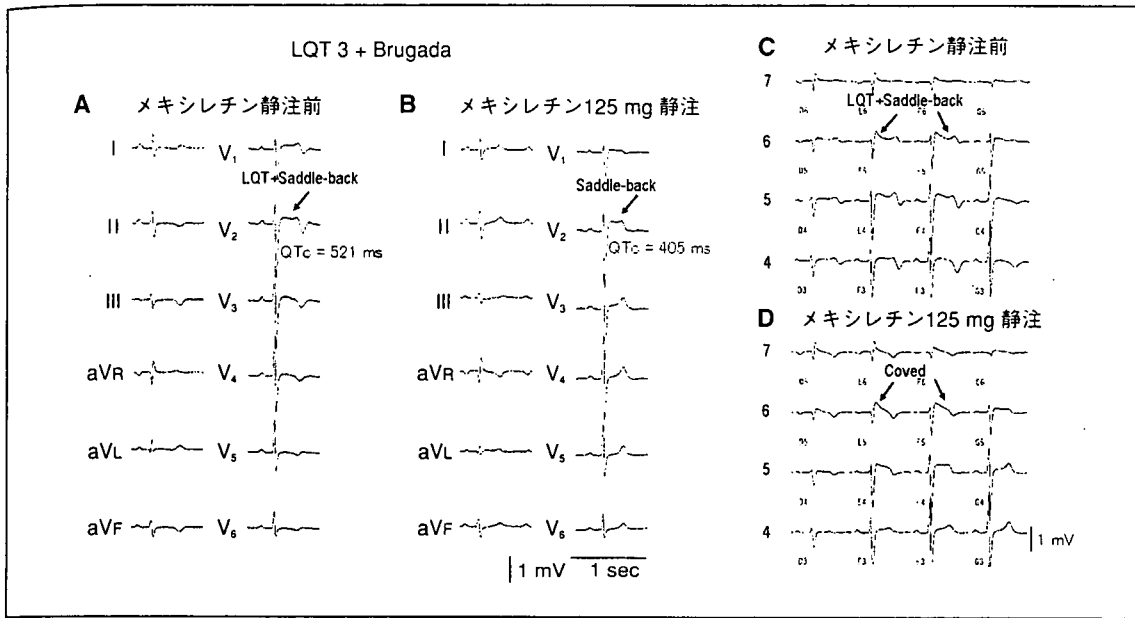


図13-14 *SCN5A* のミスセンス変異(E1784K)によるオーバーラップ症候群(LQT 3+Brugada 症候群)コントロール時からV₂誘導でsaddle-back型のST上昇と著明な修正QT(QTc)時間の延長を認める(QTc = 521 msec)(A)。メキシレチン125 mgの静注により、QTcは著明に短縮し(405 msec)、V₂誘導は通常のsaddle-back型ST上昇を示している(B)。C、Dは87点体表表面電位図の前胸部領域の心電図(D~G、4~7)を示し、高位(第2肋間レベル)の前胸部誘導心電図(E6、F6)では、メキシレチン静注後に、QTc短縮によりBrugada症候群に特徴的なcoved型ST上昇が顕性化している(D、矢印)。

トゲノム上では約300万個のSNPが存在するとされている。このうち、アミノ酸の変化を伴う(non-synonymous)SNPは24万~40万個であり、多くのSNPはアミノ酸の変化を伴わず(synonymous)、遺伝子の機能には影響しないが、同一ハプロタイプブロック内にある機能異常を伴う変異に連鎖するマーカーとなることがある。

遺伝子多型は、先天性LQTSやBrugada症候群などの単一遺伝性不整脈疾患(monogenic arrhythmia syndrome)の原因遺伝子上に比較的多く認められることから、これらの遺伝性不整脈疾患の修飾因子(modifier)としての役割が示唆されている。一方で、一般健常者においても、遺伝子多型が単独で催不整脈性(不整脈の発生しやすさ)に関与する可能性もある。また、これらの遺伝子多型は人種特異的であることもよく知られており、Brugada症候群が日本も含めたアジア地域に多いことに、なんらかの人種特異的な遺伝子多型が関与する可能性が推察されていた¹²⁾。

最近、筆者らは、Brugada症候群の原因遺伝子である*SCN5A*上の翻訳領域ではなく転写(プロモーター)領域に、日本人(アジア人)に特有の6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)を世界で初めて同定した(図13-15)²⁷⁾。ルシフェラーゼ法を用いて測定したこのハプロタイプBの転写活性は、多型を有しないハプロタイプAに比べ、心筋細胞においては約60%低下していた。このハプロタイプBは、Brugada症候群の患者と健常対照群の患者のいずれのグループにおいても、21~24%と同程度の頻度で認めたが、ハプロタイプBを有する者は、homozygous(BB)、heterozygous(AB)の順に、多型を有さないハプロタイプAのhomozygous(AA)に比べ、心電図上の脱分極指標であるQRS幅とPR時間が有意に延長していた(図13-16)²⁷⁾。また、Brugada症候群の患者においては、Na⁺チャネル遮断薬に対するQRS幅とPR時間の延長度が、homozygous(BB)、heterozygous(AB)、homozygous(AA)の順に大