

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	ページ	出版年
刈田 浩	その他の検査 画像検査	Brugada 症候群	75-84	2009
山崎 浩 青沼和隆	機序・病態 薬剤との関係	Brugada 症候群	171-178	2009
高木雅彦 横山泰廣 関口幸夫 相原直彦 青沼和隆 平岡昌和	J-IVFS 研究	Brugada 症候群	252-260	2009

IV その他の検査

2 画像検査

多田 浩 筑波大学大学院 人間総合科学研究科循環器内科
(次世代医療研究開発・教育統合センター)

Introduction

- Brugada症候群は特徴的な心電図波形と夜間就眠中や安静時に好発する心室細動発作を特徴とする症候群であり、通常、明らかな器質的心疾患は認めない。しかしながら不整脈源性右室心筋症様の組織所見を有し、かつBrugada型心電図を呈する症例や右室の形態や機能に軽度の異常を認めるBrugada症候群の症例も報告されている¹⁾。
- 現在までに種々の疾患や病態でBrugada型心電図を認めることが報告されており(表1)¹⁾、画像診断はこれらの疾患の診断に有用と考えられる。また、画像診断は局所伝導時間の遅延や自律神経の異常などの心室細動発症機序の検討(不整脈基質の検索)にも有用である。
- 本項では、現在までに報告されているBrugada症候群の画像診断の所見について解説する。

心臓の形態・壁運動の異常、および組織学的検査所見

■超音波検査を用いた検討

1989年、Martiniら²⁾は超音波検査を用いた特発性心室細動症例の検討で6例中5例に右室の壁運動異常、あるいは拡大を認めたことを報告した。この5例中の3例はBrugada型心電図を呈しており、またこの3例中1例(心電図上PR時間の延長も認めていた1例)の剖検所見では、右室自由壁の線維脂肪組織の浸潤と右室拡大(特に右室漏斗部)、およびHis束分岐部から脚近位部の著明な線維化を認めた。

1996年、Corradoら³⁾は右室自由壁と刺激伝導系に主な病変を有する常染色体優性遺伝の家族性心筋症の一家系(計16名)を報告した。発端者は心電図上、Brugada型心電図とPR時間の延長を認め、心室細動により死亡した。発端者の剖検では右室の拡大を認め、右室自由壁は全層性に脂肪組織に置換されていた。また著明な心筋細胞の委縮を認めたが壁の菲薄化や炎症性の細胞浸潤は認めなかった。刺激伝導系の検査では洞結節、Crista Terminalis、房室接合部に異常はなかったが、His束分岐部から脚近位部にかけて著明な線維化を認め、右脚には硬化性の障害を認めた。また、発端者以外の15例中7例においても

Brugada 型心電図を認め、うち4例で超音波検査上、右室の形態異常(右室、あるいは右室流出路、あるいは両方の軽度から中等度の拡大)と加算平均心電図の異常(遅延電位)を認めた。

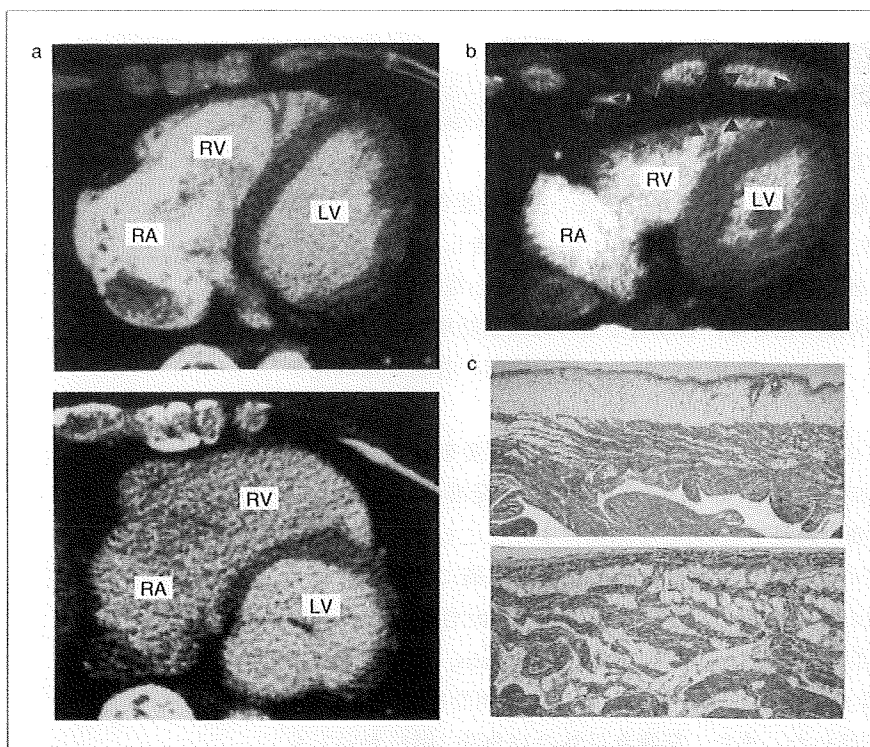
■超高速CT検査を用いた検討

その後、心臓全体を詳細に観察できる超高速CT検査を用いてBrugada 症候群の形態異常、および心機能の検討が行われた。1998年に行われたBrugada 症候群6例の超高速CTを用いた検討⁴⁾では、6例中4例で右室の軽度拡大、1例で右室の脂肪浸潤を、また、生検あるいは剖検により組織を検討できた2例で右室心外膜側の脂肪浸潤を認めたことが報告された(図1)。2001年、Takagiら⁵⁾は、Brugada 症候群26例と健常対照例23例に超高速CT検査を施行した。Brugada 症候群では26例中21例(81%)に右室の形態異常(右室壁運動の低下、あるいは無収縮)を認めたが、対照群では23例中2例(9%)にしか異常は認めなかった。Brugada 症候群で右室の形態異常を認めた部位は右室流出路、17例と下壁、4例であり、うち2例で右室局所の aneurysmal 様変化を認めた(図2a)。ただし、壁厚の異常、および心筋内、および全層性の脂肪組織の浸潤は認めなかった。ま

図1●超高速CT像と右室組織像

- a：超高速CT像(収縮末期に撮像)。両者(上下)ともに軽度の右室拡大と壁運動低下を認める。
- b：超高速CT像(収縮末期に撮像)。右室自由壁に著明な脂肪浸潤(矢頭)を認める。
- c：突然死した症例の剖検で得られた右室組織像。右室自由壁心外膜側に脂肪浸潤を認める(上)。拡大像(下)では脂肪組織が心筋組織を分割するように浸潤している。

LV：左室，RA：右房，RV：右室



(Tada H, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. Am J Cardiol 81: 519-522, 1998. Fig.2.3より改変引用)

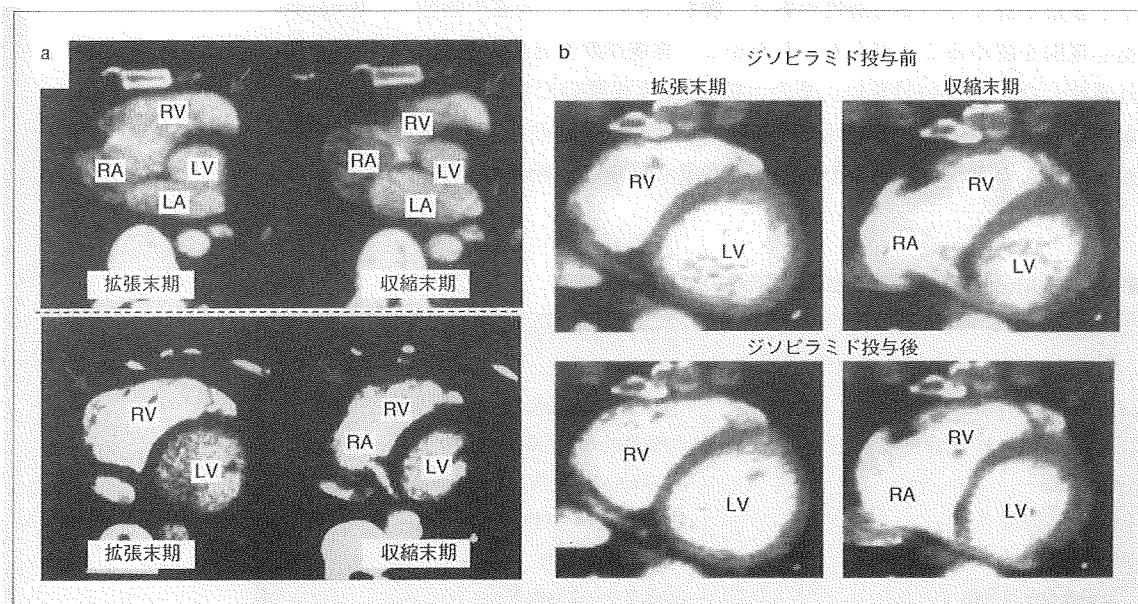
た、CT検査の際に単形性の心室性期外収縮を7例に認めたが、右室流出路起源の期外収縮を認めた5例中4例で流出路に、下壁起源の期外収縮を認めた2例中2例で下壁に壁運動の異常を認めた。以上のように、Brugada症候群では右室の壁運動異常を高率に認めること、そしてこの右室の壁運動異常が心室性期外収縮の起源と密接な関係があることが示唆された。

■超高速CTを用いたジソピラミド投与前後での心臓の形態異常

さらに、2003年Takagiら⁶⁾はBrugada症候群13例と健常対照群13例で超高速CTを用いてジソピラミド投与前後で心臓の形態異常の有無を検討した。Brugada症候群では13例中8例(62%)でジソピラミド投与後に右室流出路の局所壁運動の増悪を認め、うち2例ではその異常がジソピラミド投与後のみに出現した(図2b)。また、ジソピラミド投与後に壁運動の増悪を認めた8例の方が、壁運動の増悪を認めなかった5例に比べてジソピラミド投与後のV₂誘導のQRS幅の延長度は有意に大きかった($p < 0.01$)。ジソピラミド投与後のV₂誘導のST上昇の増加度に関しても有意差は認めなかったものの同様の傾向を認めた($p = 0.15$)。壁厚の異常や心筋内、および全層性の脂肪組織の異常は認めなかった。

図2 ●超高速CT像

- a: 右室の局所壁運動を認めた2例。右室流出路(上矢印)、および右室下壁(下矢印)に壁運動の異常を認める。
b: ジソピラミド投与前後の超高速CT像。ジソピラミド投与前には認めなかった右室流出路の壁運動異常が投与後に出現している(矢印)。
LA: 左房, LV: 左室, RA: 右房, RV: 右室



(Takagi M, et al: Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. Eur Heart J 22: 1032-1041, 2001. Fig.2,3より改変引用)

(Takagi M, et al: Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. Heart 89: 169-174, 2003. Fig.2より引用)

一方、対照群では23例中わずか2例(9%)に壁運動異常を認めたのみで、ジソピラミド投与後に壁運動異常が出現、および増悪した例はなかった。ジソピラミド投与後の右室流出路の壁運動の増悪はBrugada症候群のNaチャンネルの機能的異常を反映してと考えられ、Brugada症候群にはNaチャンネルに対して異常反応を呈する不整脈源基質が存在することを示唆する所見であると考えられる。

■MRIによる検討

2004年、Papavassiliuら⁷⁾はBrugada症候群20例と年齢と性がマッチした正常対照群でMRIを施行して、心臓の形態異常、ならびに壁運動異常の有無を詳細に検討した。Brugada症候群の右室流出路の面積は対照群に比べて有意に大きかった(11 vs. 9cm², p = 0.018)。また、Brugada症候群では対照群に比べて右室収縮末期容積、拡張末期容積は大きく、右室駆出率は低かったが、いずれも有意差は認めなかった。左室の測定項目にも両群間に有意差はなかった。Brugada症候群では20例中4例(20%)に脂肪浸潤を認めた(前壁3例、心尖部1例)が、対照群では1例も脂肪浸潤は認めなかった。Brugada症候群では延長したPQ時間、HV時間、ST上昇の程度、および右脚ブロックの程度は右室流出路の拡大の有無で差は認めなかった。この結果より筆者らは右室流出路の拡大などの軽度の器質的異常がBrugada症候群の不整脈源基質を示している可能性がある」と結論している。

以上のように、現在までのところ、Brugada症候群に特徴的な形態の異常はみつかっていない。Brugada症候群と診断された症例のなかに、不整脈源性右室心筋症が潜んでいる可能性があり、表1に示すような疾患や病態で、Brugada型心電図を認めることがある。したがって画像診断を含めた検査でそれらを除外診断しなくてはいけない。また、Brugada症候群のなかには少数例ではあるが右室流出路を中心として軽度の右室の拡大や壁運動の低下を認めることがわかった。このような症例は不整脈源性右室心筋症の診断基準を満たさなければ

表1 ●右側胸部誘導でST上昇を起こす可能性のある疾患・病態

①左脚ブロック	⑫右室流出路圧排(腫瘍)
②右脚ブロック	⑬漏斗胸
③左室肥大	⑭抗うつ薬加療投与
④急性心筋梗塞・右室梗塞	⑮脳神経・自律神経疾患
⑤左室瘤	⑯Duchenne型筋ジストロフィー
⑥急性心筋炎	⑰Friedreich失調症
⑦不整脈源性右室心筋症	⑱Thiamine欠損
⑧運動負荷誘発性	⑲高カルシウム血症
⑨大動脈解離	⑳高カリウム血症
⑩低体温	㉑コカイン中毒
⑪急性肺塞栓	㉒ブピバカイン

Brugada 症候群の範疇として良いと考えられる。しかしながら、どのような症例にこのような右室の異常を認めるのか、このような右室の異常を認める症例と認めない症例で臨床症状、および予後に違いはあるのか、右室に軽度の異常を認める症例は不整脈原性右室心筋症の初期像であるのか、このような症例を長期的に観察するとどのくらいの頻度で典型的な不整脈原性右室心筋症の像を呈してくるのか、あるいは最近、明らかとなってきた Brugada 症候群に認める遺伝子異常と右室の異常との間に相関はあるのかなどに関しては明らかでない。

心室内伝導時間の異常

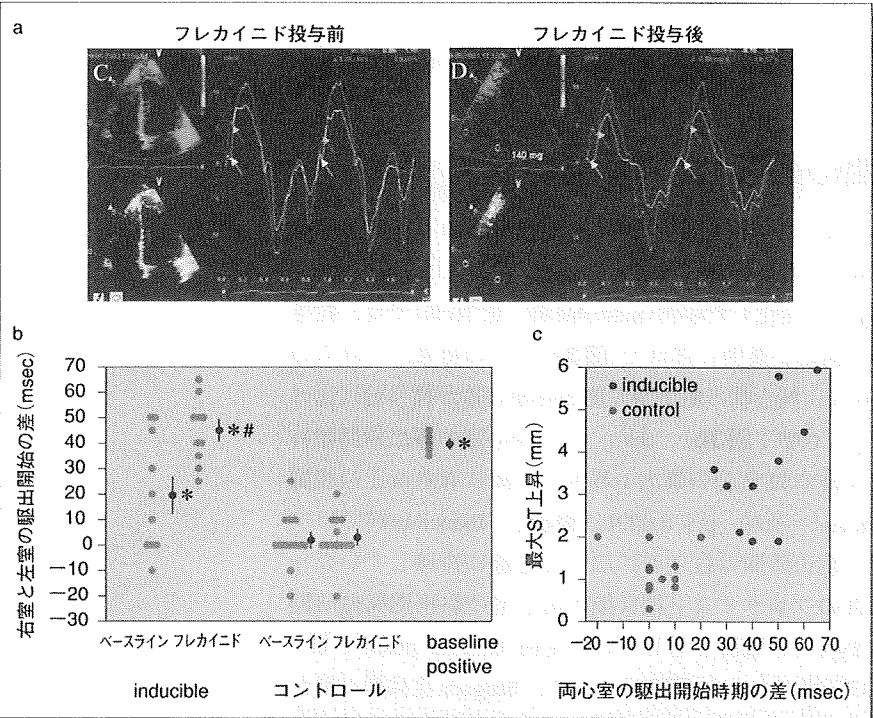
2004 年 Tukkie ら⁸⁾は、心臓ドプラ法を用いて Brugada 症候群の心室内伝導時間の異常の有無について検討した。心電図波形が Type 2、あるいは Type 3 から、フレカイニド投与後に Type 1 に変化した症例 (inducible 群：計 10 例) では、投与前に比べて、右室駆出期の開始が著明に遅れた (図 3a)。その結果、これらの症例ではフレカイニド投与後に両心室の駆出期の開始時期の差が投与前に比べて、有意に増大していた ($p < 0.05$ ；図 3b)。また、その両心室の駆出期開始時期の差とフレカイニド投与後の ST 部分の最大上昇度との間に有意な正の相関を認めた (correlation coefficient = 0.80, $p < 0.0001$, 図 3c)。Inducible 群ではフレカイニド投与後の右室の駆出時間は投与前に比べて有意に短縮していた ($p < 0.05$)。また、Inducible 群のフレカイニド投与後の両心室の駆出期開始時期の差は、baseline ですでに Type 1 心電図を呈していた症例 (baseline positive 群：計 6 例) で測定した値とほぼ同様であった (図 3b)。一方、Brugada 症候群が疑われ、baseline で Type 2、あるいは Type 3 の心電図波形を認めたがフレカイニド投与後に心電図が Type 1 に変化しなかった症例 (control 群：計 13 例) ではフレカイニド投与前後でこれらの測定項目に有意な変化は認めなかった (図 3b)。

2008 年、Babae Bigi ら⁹⁾は、Brugada 型心電図を有する 117 例 (Type 1：30 例、Type 2：56 例、Type 3：31 例) において心臓ドプラ検査で両心室の駆出開始時期の差 ($PET_{[RV-LV]} = RV \text{ preejection time} - LV \text{ preejection time}$) を測定した。 $PET_{[RV-LV]}$ は Type 1 症例で、Type 2、あるいは Type 3 を呈する症例に比べて有意に延長していたが、 $PET_{[RV-LV]}$ は Type 2 症例と Type 3 症例の間には有意差はなかった (表 2)。Type 1 の 30 例の検討では、以前に心事故 (失神、あるいは aborted sudden death) を認めた症例 (13 例) では、心事故の既往のない症例 (17 例) に比べて有意に $PET_{[RV-LV]}$ は大きかった ($48.2 \pm 4.3 \text{ msec}$ vs. $29.5 \pm 3.6 \text{ msec}$, $p < 0.05$)。Type 1 症例で $PET_{[RV-LV]} \geq 40 \text{ msec}$ の場合に心事故が起こると想定した場合の感度は 85.7%，特異度は 93.7% であり、 $PET_{[RV-LV]}$ が Brugada 症候群の心事故発生の予測因子となる可能性が考えられた (表 3)。

これらの所見は Brugada 症候群に典型的な Type 1 の心電図波形、特に ST 部分の上昇度が右室の伝導遅延と密接な関係があること、そして右室の伝導遅延の程度を測定することで心事故発生の予測も可能であることを示唆するものと考えられる。

図3●フレカイニド投与前後の組織ドブラ検査結果

- a：フレカイニド投与後にType 1に心電図が変化した症例の組織ドブラ波形。投与前，右室自由壁基部(緑線)と心室中隔基部(黄線)の駆出期の開始時間(矢印)に差はなかったが，フレカイニド投与後は心室中隔基部に比べて右室自由壁の駆出期の開始時間は60msec遅れた。
- b：右室と左室の駆出開始の差[onset systolic velocity(RV-LV)]。*： $p < 0.05$ vs. corresponding value in control, #： $p < 0.05$ vs. inducible baseline。
- c：フレカイニド投与後の両心室の駆出期の開始時期の差とST部分の最大上昇度との関係。有意な正の相関を認める(correlation coefficient=0.80, $p < 0.0001$)。



(文献8より改変引用)

表2●ST上昇の形状(Type)からみた心事故(既往)の頻度およびPET_(RV-LV)(文献9より改変引用)

	Type 1 (n=30)*	Type 2 (n=56)	Type 3 (n=31)	p 値
年齢	31.4±11.7	30.2±10.2	30.6±11.3	NS
男性	18 (60%)	30 (53%)	18 (58%)	NS
心事故の既往	14 (46%)	0	0	<0.05
PET _(RV-LV) (msec)	39.2±3.2	5±0.3	5±0.4	<0.01

PET_(RV-LV)：心臓ドブラ検査で測定した両心室の駆出開始時期の差(PET_(RV-LV)=RV prejection time-LV prejection time)

* うち6例はプロカインアミドによるchallenge testにてType 1を呈した。L(R)V=left(right) ventricle, PET：prejection time

表3●Type 1 Brugada心電図を呈する症例におけるPET_(RV-LV)と心事故(失神，あるいはaborted sudden death)との関係(文献9より改変引用)

	心事故の既往あり	心事故の既往なし	計
PET _(RV-LV) ≥40msec	12	1	13
PET _(RV-LV) <40msec	2	15	17
計	14	16	30

statistical analysis：fisher exact test： $p < 0.01$

感度85.7%，特異度93.7%

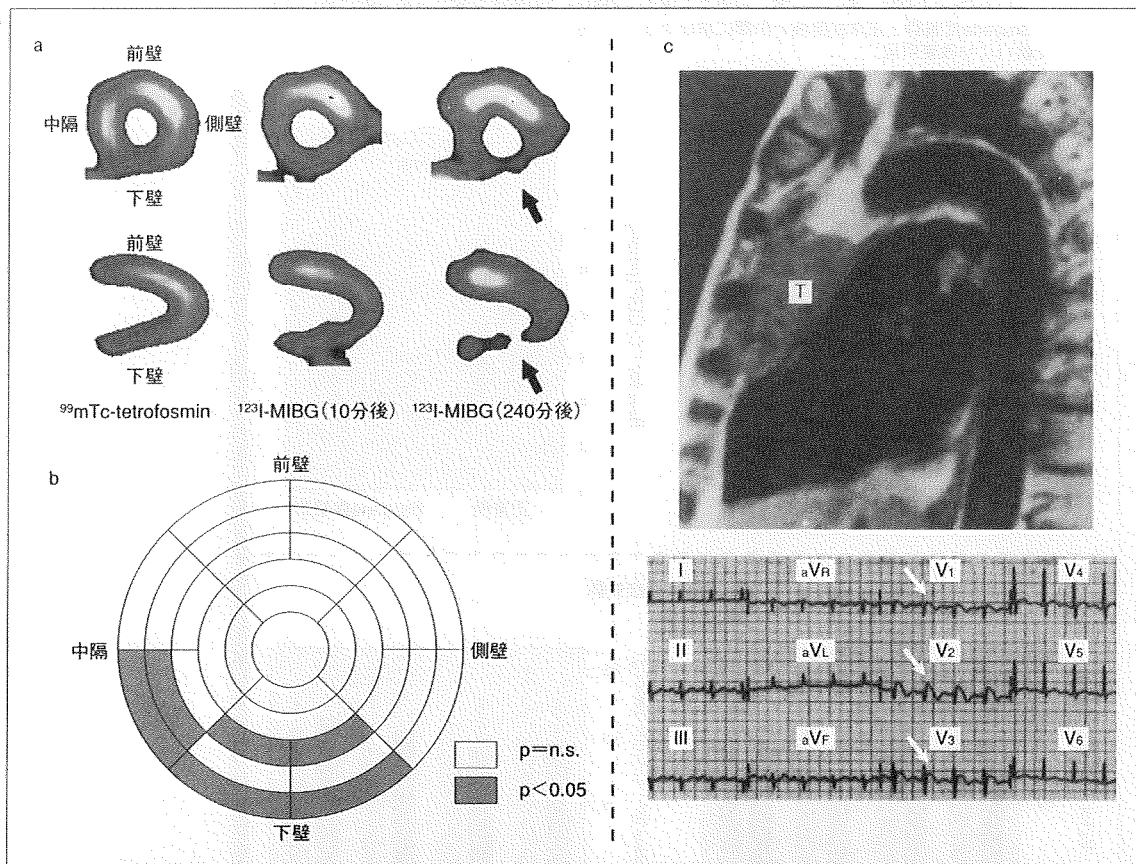
PET_(RV-LV)：心臓ドブラ検査で測定した両心室の駆出開始時期の差(PET_(RV-LV)=RV prejection time-LV prejection time)

自律神経系の異常

2002年 Wichter ら¹⁰⁾は、Brugada 症候群 17 例と健常対照 10 例において MIBG シンチグラフィ (^{123}I -MIBG-SPECT) とテトロフォスミンシンチグラフィ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin-SPECT) を施行し、ノルエピネフリンのシナプス前交感神経終末への再吸収 (uptake 1) を比較検討した。Brugada 症候群では 15 例中 8 例 (47%) に ^{123}I -MIBG 取り込みの局所的な低下を認めたが、正常者では 1 例も ^{123}I -MIBG 取り込みの低下は認めなかった (図 4a)。定量解析にて Brugada 症候群では正常者に比べて左室下壁と中隔に有意な ^{123}I -MIBG の取り込みの低下を認めた ($p < 0.05$, 図 4b)。 ^{123}I -MIBG-SPECT の所見と臨床的特徴との間に有意な相関は認

図4●シンチグラフィ検査結果(a, b)とBrugada型心電図を呈した縦隔腫瘍の一例(c)

- a: 典型的な Brugada 症候群のテトロフォスミンシンチグラフィ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin-SPECT)、および MIBG シンチグラフィ (^{123}I -MIBG-SPECT) 像。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin-SPECT 像では明らかな欠損像は認めないが、240 分後の ^{123}I -MIBG-SPECT 像では下壁に欠損 (矢印) を認める。
- b: Bull's-eye display. Brugada 症候群と健常対照例の局所の ^{123}I -MIBG 取り込みの差を示す。Brugada 症候群では健常対照例に比べて下壁、および下中隔において ^{123}I -MIBG 取り込みが有意に低下していた。
- c: 縦隔腫瘍による右室流出路の圧排により出現した Brugada 型心電図変化 (矢印)。本例では縦隔腫瘍のなかった 5 年前の心電図、および術後の心電図で Brugada 型心電図変化は認めなかった。T: 縦隔腫瘍。



(a, b)は Wichter T, et al: Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. Circulation 105: 702-706, 2002. Fig.2,3より改変引用)

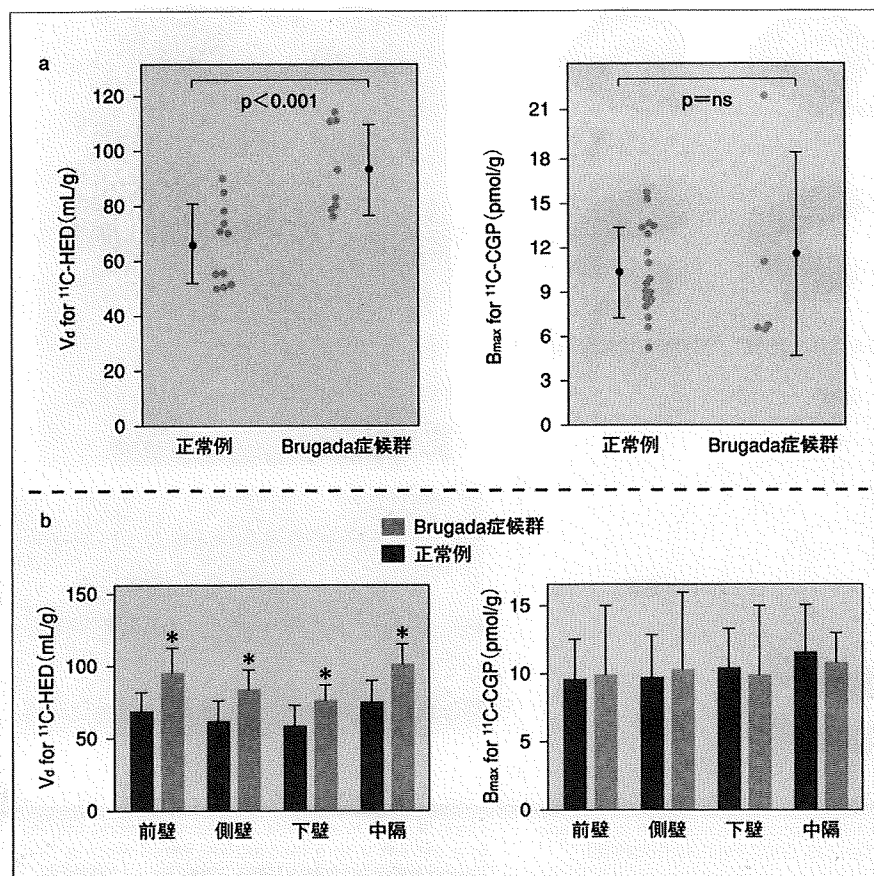
(Tarín N, et al: Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. Pacing Clin Electrophysiol 22: 1264-1266, 1999. Fig.1より改変引用)

めなかった。本研究結果から Brugada 症候群にはシナプス前の交感神経障害が存在することが示唆された。しかしながら、これが交感神経自体の異常によるものか、あるいは交感神経と副交感神経の分布 (innervation) の不均衡によるものかは不明であった。

2004 年 Kies ら¹¹⁾は、Brugada 症候群 9 例にノルエピネフリンのアナログである ^{11}C -Hydroxyephedrine (^{11}C -HED) と 非選択的 β 受容体遮断薬の ^{11}C -CGP 12177 (^{11}C -CGP) を用いてポジトロン断層法 (PET) を施行した。 ^{11}C -HED-PET にて検討したシナプス前の交感神経終末でのノルエピネフリンの再利用は、Brugada 症候群では正常対照例 (11 例) と比較して有意に亢進していた ($92.9 \pm 16.2\text{mL/g}$ vs. $69.1 \pm 14.2\text{mL/g}$, $p < 0.05$, 図 5a 左)。これに対して、 ^{11}C -CGP-PET で検討

図 5 ● ^{11}C -Hydroxyephedrine (^{11}C -HED) と ^{11}C -CGP 12177 (^{11}C -CGP) を用いたポジトロン断層法 (PET) の結果

- a: シナプス前の交感神経終末でのノルエピネフリンの再利用 (volume of distribution [Vd] of ^{11}C -HED) は、正常対照例と比較して Brugada 症候群で有意に亢進していた (左)。一方、シナプス後の β 受容体の密度 (maximal specific binding capacity [Bmax] of ^{11}C -CGP) には Brugada 症候群と正常対照例との間に差はなかった (右)。
- b: 左室を 4 分割して検討した結果。Brugada 症候群のシナプス前の交感神経終末でのノルエピネフリンの再利用の亢進は左室局所間で差は認めず、正常対照例と比較して一様に亢進していた ($p < 0.001$, 左)。一方、シナプス後の β 受容体の密度は左室のどの分画においても Brugada 症候群と正常対照例との間に差はなかった (右)。
- (文献 11 より改変引用)



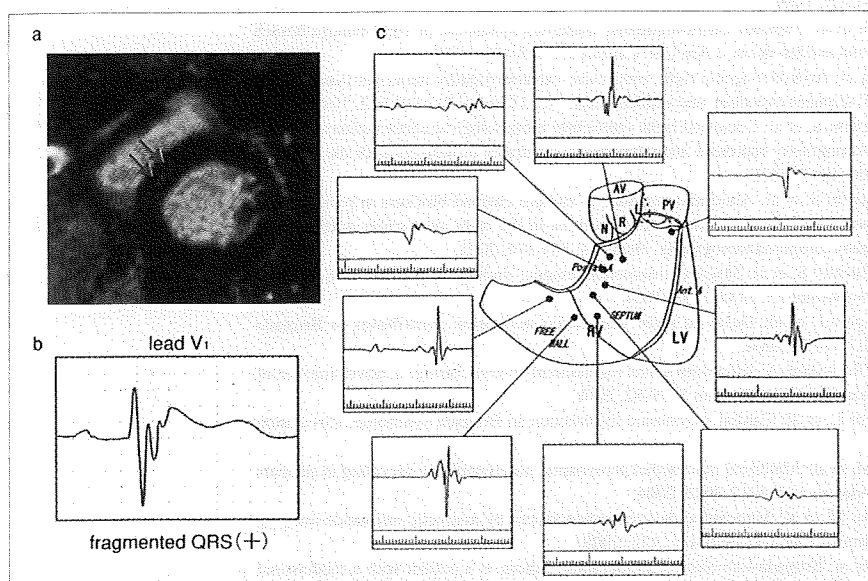
したシナプス後の β 受容体密度にはBrugada症候群と正常対照例(19例)との間に差はなかった($10.4 \pm 6.7 \text{ pmol/g}$ vs. $10.2 \pm 2.9 \text{ pmol/g}$, $p = \text{NS}$, 図5a右)。この所見は左室を4分割して検討しても同様であり(図5b), Brugada症候群のシナプス前の交感神経終末でのノルエピネフリンの再利用の亢進は左室局所間で差は認めず, 正常対照に比べて左室のどの部位においても一様に亢進していた(すべて $P < 0.001$)。本研究の結果からBrugada症候群にはシナプス前の交感神経終末でのノルエピネフリンの再利用の亢進を認めることが明らかとなった。

脱分極の異常

2008年Nagaseら¹²⁾はBrugada症候群41例に造影MRI検査を施行し, うち3例(7.3%)で心筋の遅延造影所見を認めたことを報告した(図6a)。これら3例は临床上, 夜間の苦悶様呼吸発作($n = 1$), 繰り返す失神発作($n = 1$), あるいは心室細動発作($n = 1$)を呈し, 電気生理検査では全例で心室細動が誘発された。また, 加算平均心電図検査で遅延電位は陽性であった。3例中1例では, 右側胸部誘導でQRSの分裂(fragmented QRS)を(図6b), そして右室内マッピングでMRIの遅延造影部位に相当する部位での心内記録で分裂電位(fractionated electrogram)が記録された(図6c)。造影MRI検査にて遅延造影を認める症例はより危険性が高い症例であり, また造影MRI検査の遅延造影部位は脱分極異

図6●造影MRI検査にて左室に遅延造影部位を認めたBrugada症候群の1例

- a: 造影MRI像。心室中隔に遅延造影部位(矢印)を認める。
 b: 洞調律時V1誘導。QRSの分裂(fragmented QRS)を認める。
 c: 右室心内電位記録。MRIの遅延造影部位に相当する部位で分裂電位(fractionated electrogram)が記録された。
 (本図使用に関しましては岡山大学永瀬 聡先生の御厚意による)



常の原因である可能性が高いと考えられる。

器質的心疾患の検索

表1に示したさまざまな疾患，病態，および薬剤投与により Brugada 型心電図を認めることが知られている (図 4c)^{1,13)}。これらの要因が存在，あるいは関与していないかの判定に必要な応じて画像診断を行う必要がある。

おわりに

Brugada 症候群において画像診断は主に除外すべき基礎心疾患の診断，および本症候群に伴った機能異常の検索などに用いられてきた。今後，遺伝子診断を含めた Brugada 症候群の病態の更なる解明と画像機器の進歩に伴って，Brugada 症候群の画像検査の新たな知見が得られてくることが期待される。

文献

- 1) Benito B, Brugada R, Brugada J, Brugada P: Brugada syndrome. Prog Cardiovasc Dis 51: 1-22, 2008.
- 2) Martini B, Nava A, Thiene G, et al: Ventricular fibrillation without apparent heart disease: description of six cases. Am Heart J 118: 1203-1209, 1989.
- 3) Corrado D, Nava A, Buja G, et al: Familial cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation and sudden death. J Am Coll Cardiol 27: 443-448, 1996.
- 4) Tada H, Aihara N, Ohe T, et al: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy underlies syndrome of right bundle branch block, ST-segment elevation, and sudden death. Am J Cardiol 81: 519-522, 1998.
- 5) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, et al: Localized right ventricular morphological abnormalities detected by electron-beam computed tomography represent arrhythmogenic substrates in patients with the Brugada syndrome. Eur Heart J 22: 1032-1041, 2001.
- 6) Takagi M, Aihara N, Kuribayashi S, et al: Abnormal response to sodium channel blockers in patients with Brugada syndrome: augmented localised wall motion abnormalities in the right ventricular outflow tract region detected by electron beam computed tomography. Heart 89: 169-174, 2003.
- 7) Papavassiliu T, Wolpert C, Flüchter S, et al: Magnetic resonance imaging findings in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 15: 1133-1138, 2004.
- 8) Tukkie R, Sogaard P, Vleugels J, et al: Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. Circulation 109: 1272-1277, 2004.
- 9) Babaee Bigi MA, Moaref AR, Aslani A: Interventricular mechanical dyssynchrony: a novel marker of cardiac events in Brugada syndrome. Heart Rhythm 5: 79-82, 2008.
- 10) Wichter T, Matheja P, Eckardt L, et al: Cardiac autonomic dysfunction in Brugada syndrome. Circulation 105: 702-706, 2002.
- 11) Kies P, Wichter T, Schäfers M, et al: Abnormal myocardial presynaptic norepinephrine recycling in patients with Brugada syndrome. Circulation 110: 3017-3022, 2004.
- 12) Nagase S, Nishii N, Murakami M, et al: Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Brugada syndrome. Circ J 72 (Suppl.1): 423, 2008.
- 13) Tarín N, Farré J, Rubio JM, et al: Brugada-like electrocardiographic pattern in a patient with a mediastinal tumor. Pacing Clin Electrophysiol 22: 1264-1266, 1999.

9 薬剤との関係

山崎 浩, 青沼和隆 筑波大学大学院人間総合科学研究科循環器内科

Introduction

- Brugada症候群におけるST上昇の機序は右室心筋切片を用いたBrugada症候群モデルなどにより明らかとされ、右室流出路領域における心内膜細胞と心外膜細胞の活動電位の電位勾配に起因し、心内膜細胞と心外膜細胞の活動電位持続時間の相異が主たる要因によると推測されている。
- さらにST上昇をきたす生理的背景としては、性差・自律神経活動・代謝的および内分泌的因子・薬剤などが関与していると考えられており¹⁾(図1)、特にBrugada症候群の検査にも使用されるI群の抗不整脈薬に伴うST上昇は広く知られている。
- それ以外の薬物としては、Caチャンネル拮抗薬、 α 刺激薬、三環系抗うつ薬が以前より知られていたが(表1)、最近になり麻酔薬であるプロポフォールやブビバカインに伴うST上昇が新たに報告されている。
- 薬剤による心電図変化は、個体の遺伝的要因に加え薬剤使用時の他因子的要素(体温、電解質、自律神経)などの複合的因子の関与(表2)があり、薬剤使用に伴うST変化は一律ではない。本項では、現在までに報告されている代表的な薬剤およびそのST上昇に関与する機序について、抗不整脈その他の薬剤に分けて述べる。

抗不整脈薬

Brugada症候群におけるST上昇の機序の詳細は他項(p98[ST上昇の機序])に譲るが、心外膜細胞での第一相におけるnotch形成に関連する I_{to} をはじめとする種々の外向き遅延整流 K^+ 電流(I_K)、ATP感受性 K^+ 電流(I_{KACh})などの増加、あるいは内向き電流(Na^+ , Ca^{2+})が減少した場合には、心外膜細胞のnotchがさらに深くなり、引き続くdome形成に影響を及ぼすとされている。抗不整脈薬特にI群 Na チャンネル遮断薬においては、 Na チャンネルブロッカー作用を発揮することより、心臓の活動電位の立ち上がり大きく関与する Na^+ 電流の抑制(loss of function)を生じ、 I_{to} と拮抗することができなくなるために心外膜側細胞のnotchが深くなり、その結果、心外膜側細胞でいわゆるspike and domeの形

図1 ● Brugada型心電図の発現に關する因子
(文献1より引用)

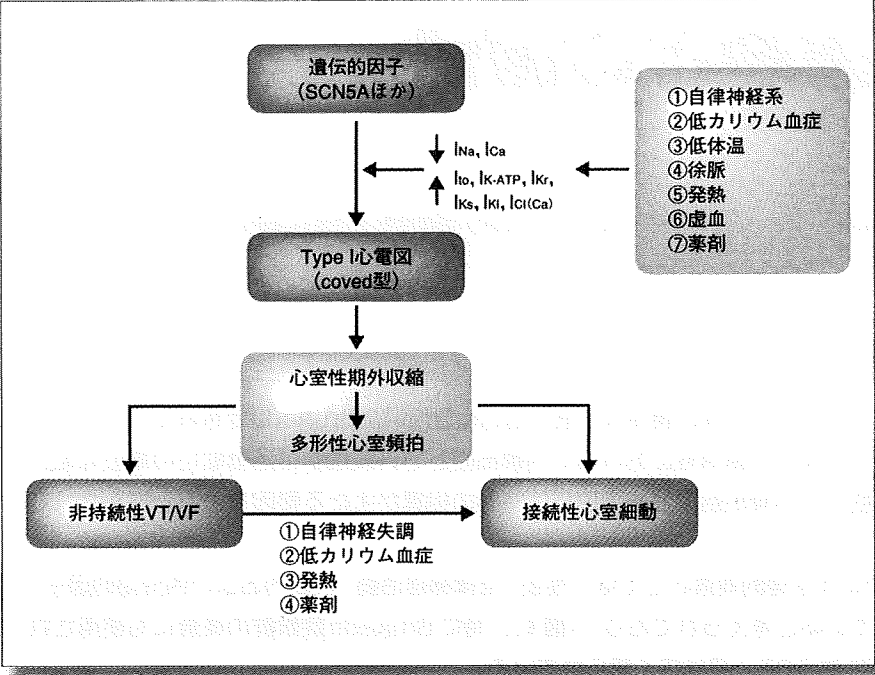


表1 ● Brugada型心電図との関連が報告されて
いる薬剤
(文献1より改変引用)

抗不整脈薬
①Naチャンネル遮断薬
②Caチャンネル遮断薬
③β遮断薬
狭心薬
①Caチャンネルブロッカー
②亜硝酸薬
③Kチャンネル誘導薬(ニコランジル)
向精神病薬
①三環系抗うつ薬
②四環系抗うつ薬
③フェノチアジン
④選択的セロトニン取り込み阻害薬
その他
①抗ヒスタミン薬
②アルコール中毒
③コカイン中毒

表2 ● Brugada型心電図を呈した患者群の薬剤内訳
BEP: Brugada型心電図, 下線: わが国で使用可能な薬剤
(文献4より一部改変引用)

三環系抗うつ薬内訳	BEP (n=9)	non-BEP (n=393)
<u>塩酸アミトリプチリン</u>	0	177
ドキシセリン	1	60
<u>塩酸ノルトリプチリン</u>	4	52
<u>塩酸イミプラミン</u>	3	49
デシプラミン	0	29
<u>塩酸クロミプラミン</u>	0	12
<u>トリミプラミン</u>	0	5
<u>アモキサピン</u>	0	5
<u>塩酸マプロチリン</u>	0	2
不明	1	2

状が顕著となり, phase 2 reentryが生じるとされている。抗不整脈薬のなかでも, Naチャンネルとの解離速度が関係し, 一般的には強力なNaチャンネル抑制作用を有し, slow kinetic drugであるIc群においてST変化が強いとされるが, 同時にI_{to}チャンネルに作用する薬剤においてはNaチャンネルへの作用による心電図変化が減弱する可能性が示唆される。Wolpertらはフレカイニドとアジマリンによる薬剤負荷試験の誘発性を比較し, Brugada症候群の同一患者に対し別の日に施行したアジマリン(1mg/kg)とフレカイニド(2mg/kg)の薬剤負荷試験において, フレカイニド:アジマリン(68%:100%)とアジマリンの誘発性の優位性を報告している²⁾。その機序として, 2薬剤負荷前後のPQ, QRS時間の変化が2薬剤間において認めないことより, 2薬剤の及ぼす心電図変化はNaチャンネルへの作用ではなく, 主にI_{to}チャンネルへの作用に起因するものと推測しており, I_{to}チャンネルへの遮断作用がアジマリンと比較し強いフレカイニドにおいては, Naチャンネルへの作用による心電図変化が減弱する可能性を指摘している。誘発試験で使用されているI群薬は各国で異なり, ヨーロッパ(アジマリン, フレカイニド), 米国(プロカインアミド), 日本(ピルジカイニド)でそれぞれ異なる薬剤が使用されており, Naチャンネルとの解離がIc群と比較し早いとされるIa群であるもののI_{to}チャンネルへの影響を認めないプロカインアミドを米国ではBrugada症候群の誘発検査に使用している。I群Naチャンネル遮断薬を臨床の現場で使用する頻度の高い発作性心房細動とBrugada症候群の合併はよく知られているが, 心房細動患者におけるI群Naチャンネル遮断薬使用時のST上昇の頻度に関しては現在のところ明らかではなく, 特に注射薬での使用時には心電図変化の確認が必須である。複数の薬剤の併用も臨床上是問題となり, Naチャンネル遮断薬およびCaチャンネル遮断薬の併用症例において, ST上昇がそれぞれの単独使用と比較すると, より顕在化すると報告もある³⁾。

三環系抗うつ薬

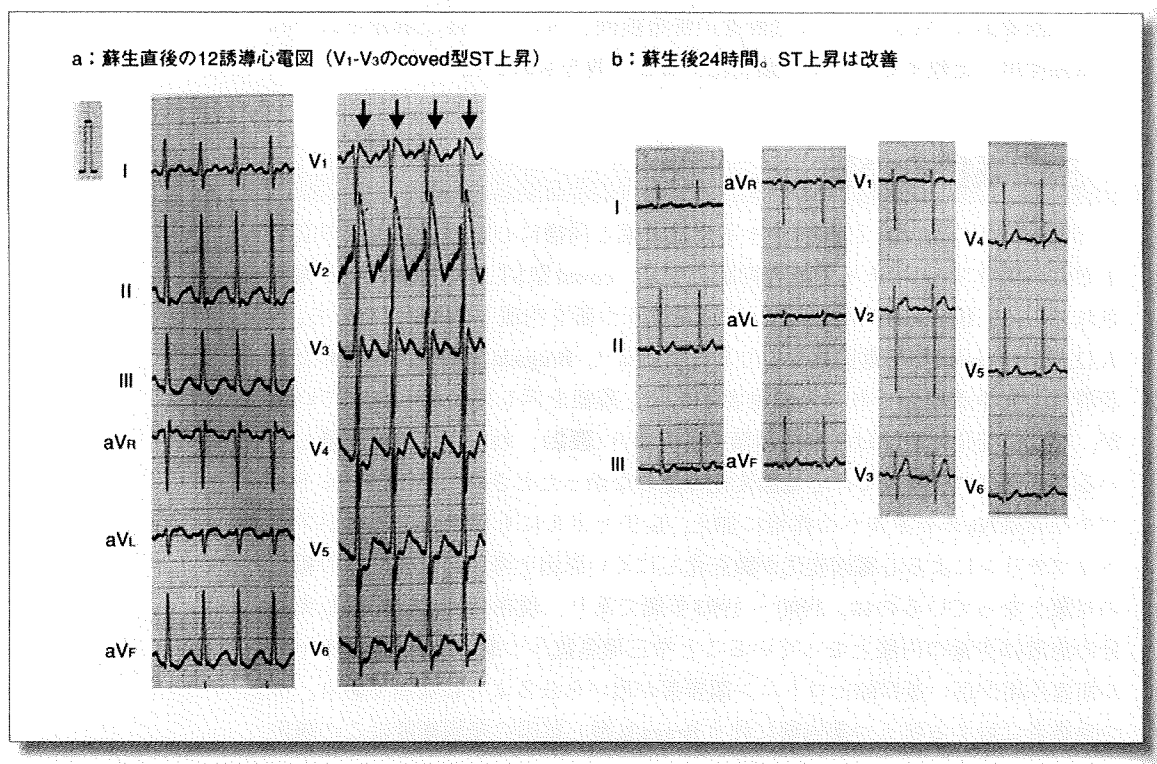
三環系抗うつ薬は, I群Naチャンネル遮断薬と同様に心臓の活動電位の立ち上がりに関与するNaチャンネルの抑制を生じ, coved型ST上昇を認めると報告されている。Bebartaら報告では, 三環系抗うつ薬を内服した402人のうち, 9人(2.3%)でcoved型心電図を認めたとしている⁴⁾。Brugada型心電図を認めた患者群は, 血中濃度がそれ以外の患者と比較し高値を示しているとされていたが, 心電図変化の有無は薬剤の種類でも異なり(表2), わが国で広く流通しているアミトリプチリンでの心電図変化は認めなかったとされている。アミトリプチリンはNaチャンネルへの作用に加え, I_{to}チャンネルにも作用することがアミトリプチリンによる心電図変化が顕在化しにくい原因と考えられる。この報告の対象となっているのは, 1990~1993年間であり, 現在は以前と比較し大部分の患者は少量の内服となっていることや三環系抗うつ薬と比較しNaチャンネル阻害作用が弱い選択的セロトニン阻害薬が用いられるようになっており, うつ病患者に対する抗うつ薬内服に伴うBrugada型心電図の発現頻度はこの報告

と比較するとより低率であると考えられている。Goldgran-Toledanoらは三環系抗うつ薬の過量内服により入院した患者に関して、抗うつ薬の血中濃度が高い群にBrugada様の心電図変化を有意に多く認めたと報告しているが⁶⁾、当院において三環系抗うつ薬であるノルトリプチリン120mg(常用量150mg)内服中に失神を認め、右側胸部誘導におけるcoved型心電図・電気生理学的検査による2連続期外刺激による心室細動の誘発性からBrugada症候群と診断しえた症例を経験している。通常量の三環系抗うつ薬においてもBrugada症候群の素因をもつ患者を顕在化する可能性があり、薬剤内服に伴う副作用の出現の危険性を常に考慮する必要があると考えられる(図2)⁵⁾。

プロポフォール

プロポフォールはわが国の臨床の現場において、循環器領域にかかわらず、外傷・手術後・痙攣重積などに対して広く使用されている静脈麻酔薬である。1992年に5人の小児使用例における原因不明の死亡が報告されて以来、複数の死亡報告例が長期プロポフォール使用例で報告され、Propofol infusion syndrome(PRIS)として知られるようになった。PRISの臨床症状としては、代謝性アシドーシス、横紋筋融解症、脂肪肝、致死性不整脈が知られており、48時間以上の高容量での使用(4mg/kg/h)との関連があげられている⁷⁾。Vernooy

図2 ●三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン)内服中に失神をきたした43歳男性



らは、プロポフォールを使用した67例の頭部外傷患者において、7例でPRISを認め、6例において右側胸部誘導V₁-V₃におけるcoved型ST上昇を認めたと報告している⁸⁾(図3)。PRISを呈した症例と残りのnon-PRIS症例では、プロポフォール使用容量が前者では $6.5 \pm 0.8 \text{ mg/kg/hr}$ 、後者で $4.8 \pm 1.5 \text{ mg/kg/hr}$ とPRIS例で有意に高容量であった。現在までにプロポフォールの心筋に及ぼす影響がいろいろと検討されており、モルモットの心臓を用いた研究では、プロポフォールの心筋細胞への影響は、酸素利用障害もしくはミトコンドリアの電子伝達系の阻害であることが報告されている(図4)。coved型心電図を呈する原因が本薬剤の直接作用によるものか全身麻酔下の外傷や発熱、電解質異常で生じる複合的なものかはいまだ不明である。Brugada型心電図を呈した場合は、速やかな薬剤投与の中止により心電図の改善を認めると報告されており、高容量のプロポフォール使用時には心電図の定期的な確認が必要と考えられている。

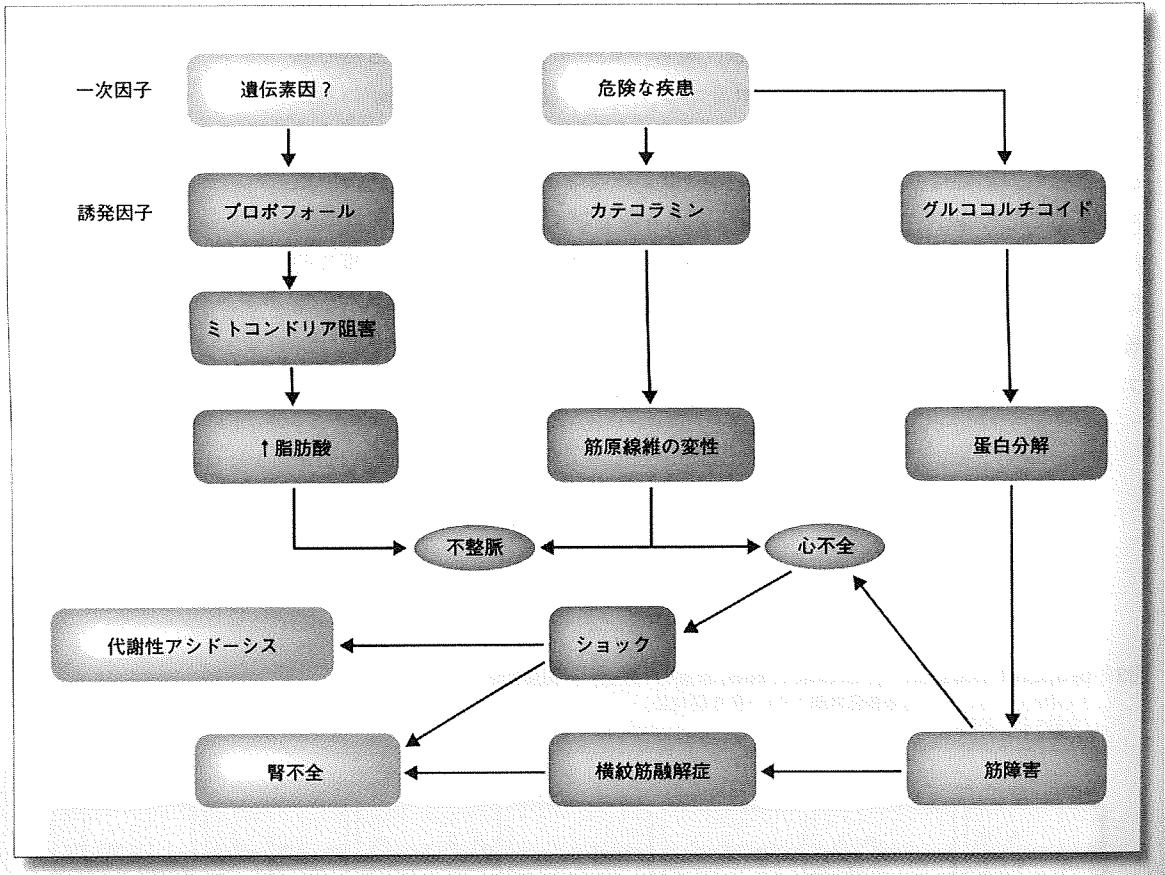
図3 ● propofol infusion syndrome(PRIS)患者の12誘導心電図波形

7人中6人において、右側胸部誘導のST上昇を認めた。
(文献5より引用)



図4 ● propofol infusion syndrome(PRIS)の機序

全身状態や遺伝子背景を素因とし、プロポフォール、カテコラミン、ステロイドがPRISを惹起する因子と推測されている。
(文献4より引用)



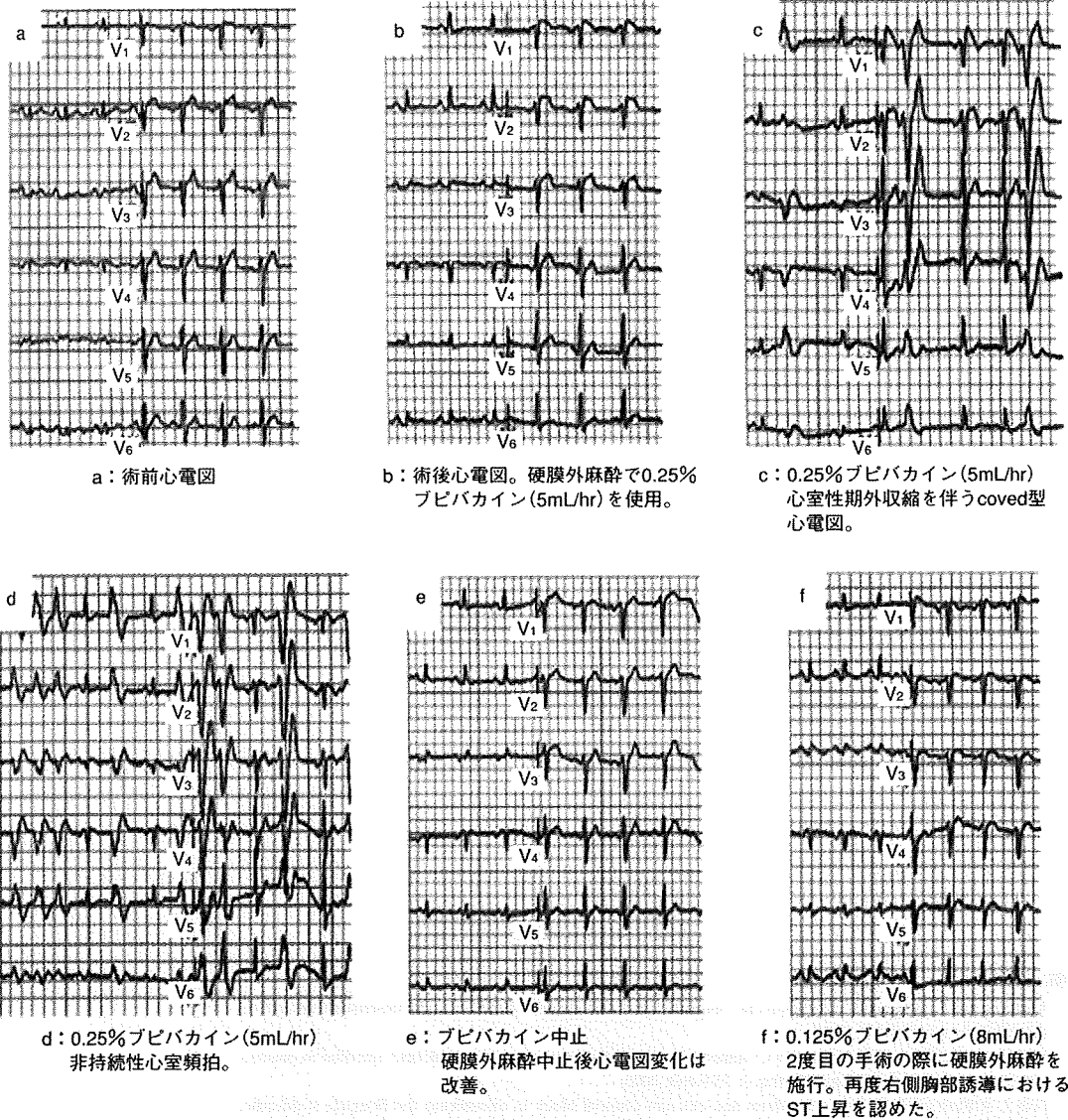
ブピバカイン

ブピバカインは、腰椎麻酔として外科領域で使用されている長時間作用型局所麻酔薬である。Vernooyらは、肺切除術においてブピバカイン使用時に右側胸部誘導にてcoved型心電図を認めたのちに心室性期外収縮からelectrical stormを呈した症例を報告している。ブピバカインのNa遮断作用が、動脈灌流右室心筋切片を用いたBrugada症候群モデルにおいては、phase 2 reentryを起こすることも実験的に証明されている⁹⁾(図5)。使用例における発生頻度に関しては、報告例においては、SCN5A遺伝子異常がその後証明されており、ブピバカイン使用によりcoved型心電図が顕在化したと推測されている。

おわりに

以前に臨床的にBrugada症候群と診断されている症例においても、15%においてI群Naチャンネル遮断薬での薬剤誘発テストで陰性であったとの報告⁸⁾や

図5 プリバカイン使用
(文献7より引用)



同じ薬剤使用においても必ずしも誘発性に再現性がないとの報告もあり⁹⁾、薬剤による心電図変化が複合的な要因の相乗効果による可能性が示唆されている。最近になりさまざまな薬剤の使用に伴いBrugada型心電図を呈することが広く認知されるようになったが、プロポフォールやプリバカインなど循環器領域以外の多くの科で使用される薬剤においても同様の心電図変化を呈することが報告されるようになってきている。また薬剤以外の複合的な要因がST上昇と深くかかわっており、単独の薬剤使用におけるBrugada型心電図の発現頻度はいず

れも明らかではないものの、薬剤使用上認識が必要な副作用と考えられる。今後多くの報告の蓄積により、薬剤の相互作用を含め安全性の高い使用法の確立が必要と考えられる。

文献

- 1) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M: Brugada Syndrome Report of the Second Consensus Conference. *Heart Rhythm* 4: 429-440, 2005.
- 2) Wolpert C, Echtermach C, Veltmann C: Intravenous drug challenge using flecainide and ajmaline in patients with Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2: 254-260, 2005.
- 3) Fish J, Antzelevitch C: Role of sodium and calcium channel block in unmasking the Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 1: 210-217, 2004.
- 4) Bebarta VS, Phillips S, Eberhardt A: Incidence of Brugada electrocardiographic pattern and outcomes of these patients after intentional tricyclic antidepressant ingestion. *Am J Cardiol* 100: 656-660, 2007.
- 5) 相原英明, 青沼和隆, 朝田 隆: 三環系抗うつ薬投与中に痙攣を伴う意識消失発作を生じBrugada症候群と診断した1例. *心電図* 25: 44-49, 2005.
- 6) Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP: Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 346:1951-1952, 2002.
- 7) Kam PCA, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 62: 690-701, 2007.
- 8) Vernooy K, Delhaas T, Cremer OL, et al: Electrocardiographic changes predicting sudden death in propofol-related infusion syndrome. *Heart Rhythm* 3: 131-137, 2006.
- 9) Vernooy K, Sicouri S, Dumaine R, et al: Genetic and biophysical basis for bupivacaine-induced STsegment elevation and VT/VF. Anesthesia unmasked Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 3: 1074 -1078, 2006.
- 10) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome:a prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 102: 2509-2515, 2000.
- 11) Abello M, Merino J, Peinado R, et al: Negative flecainide test in Brugada syndrome patients with previous positive response. *Europace* 8: 899-900, 2006.

Ⅸ章 大規模登録研究

2 J-IVFS研究

高木雅彦，横山泰廣，関口幸夫，相原直彦，青沼和隆，平岡昌和
特発性心室細動研究会グループ

Introduction

特発性心室細動研究会 (Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study : J-IVFS) とは

器質的心疾患を有しない症例に発症する特発性心室細動は，致死的となる重篤な不整脈であるが，その成因・予防・治療法いまだ解明されていない。そのなかで，特発性心室細動の一型であるBrugada症候群はわが国では欧米諸国に比べ頻度が高いとされている。

特発性心室細動研究会(J-IVFS)はわが国における致死性の特発性心室細動に関する成因と臨床病態を多施設で共同研究を行うことにより，治療・予防指針を確立し循環器病制圧に向けて社会に貢献することを目的とし，2002年に発足した研究会である。

本会ではこの目的を達成するために次の事業を行っている。

- ①国内多施設(120施設以上)でのBrugada症候群およびその類似病態に関する成因・臨床病態・診断治療・予防法に関する実態調査を行う。
- ②実態調査で抽出された問題点を解決するために，成因と臨床病態に関する主要項目について追跡調査を含んだ研究を行う。
- ③上記調査研究を実施し，その成果を発表討議するために年1回の研究会を開催する。
- ④研究調査の成果については関連する国内外の学会での発表，学会誌などへの投稿を含め関連学会との積極的な交流を図る。

本項では，本会に登録いただいたBrugada症候群症例の臨床的特徴，心電図学的特徴，臨床経過について述べる。

後向き研究

Brugada症候群は1992年に報告されて以来¹⁾，さまざまな知見が得られ，予後に関しても報告されている。失神発作あるいは心停止の既往のある有症候性Brugada症候群症例では，突然死のリスクが高いことが明らかになっている^{2,3)}。無症候症例の予後に関しては見解が分かれているが，わが国での報告^{4,7)}，および近年の海外の報告⁸⁾では比較的良好と考えられている。有症候症例と無症候症例の臨床的特徴の相違は症状の有無以外明らかではなく，心電図学的特徴