

- variant. *Am Heart J* 1954; 48: 331–339
- 3) Parisi AF, Beckmann CH, Lancaster MC: The spectrum of ST segment elevation in the electrocardiograms of healthy adult men. *J Electrocardiol* 1971; 4: 137–144
 - 4) Joy M, Trump DW: Significance of minor ST segment and T wave changes in the resting electrocardiogram of asymptomatic subjects. *Br Heart J* 1981; 45: 48–55
 - 5) Taggart P, Carruthers M, Joseph S, et al: Electrocardiographic changes resembling myocardial ischaemia in asymptomatic men with normal coronary arteriograms. *Br Heart J* 1979; 41: 214–225
 - 6) Klatsky AL, Oehm R, Cooper RA, et al: The early repolarization normal variant electrocardiogram: correlates and consequences. *Am J Med* 2003; 115: 171–177
 - 7) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008; 358: 2016–2023
 - 8) Mehta MC, Jain AC: Early repolarization on scalar electrocardiogram. *Am J Med Sci* 1995; 309: 305–311
 - 9) Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, et al: Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol* 2006; 98: 933–935
 - 10) Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, et al: Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation* 2007; 116: 714–720
 - 11) Mirvis DM: Evaluation of normal variations in S-T segment patterns by body surface isopotential mapping: S-T segment elevation in absence of heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 122–128
 - 12) 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
 - 13) Peters S, Selbig D: Early repolarization phenomenon in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy and sudden cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *Europace* 2008; 10: 1447–1449
 - 14) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: 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
 - 15) Gussak I, Antzelevitch C: Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol* 2000; 33: 299–309
 - 16) Boineau JP: The early repolarization variant—an electrocardiographic enigma with both QRS and J-STT anomalies. *J Electrocardiol* 2007; 40: 3–10
 - 17) Lux RL: Early repolarization variant: interesting electrocardiographic anomaly or marker of arrhythmogenic risk? *J Electrocardiol* 2007; 40: 4–5

どう対応するか？ 特発性不整脈の予防から治療まで

特発性心室細動の予防から治療まで

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科

准教授 **草野 研吾**
Kengo Kusano

はじめに

心室細動 (ventricular fibrillation : VF) は致死的不整脈で、一般には何らかの基礎心疾患 (虚血, 弁膜症, 心筋症, QT 延長や電解質異常など) に伴って起こることが多い。近年, 基礎心疾患を認めない, いわゆる “特発性” 心室細動 (idiopathic ventricular fibrillation : IVF) の存在が明らかとなり, その臨床像・心電図所見・電気生理学的特徴などが報告されている。ここでは, これらの特徴について簡単に触れ, その予防・治療について述べていく。

定義

“特発性” VF (IVF) とは, ①虚血性心疾患 (冠動脈スパスムを含む), 弁膜症, 先天性心疾患, 心筋症などの器質的心疾患が認められない, ② WPW 症候群や QT 延長などの電気的な異常が認められない, ③電解質異常や脳血管障害, 抗不整脈薬などの VF を来しやすい病態を認めないもの, と定義されている。しかし上記のような基礎疾患を認めない場合でも CT や MRI といった検査でごく軽度の器質的異常を示唆する報告もあり, 厳密な意味での “特発性” という定義は難しいが, 一般には, 通常の検査では明らかな異常所見を認めないものと定義されている。

分類

IVF は 1929 年に Dock によって発表された症例が最初であると思われる¹⁾ が, 近年になり IVF の中に安静時心電図や, 発作時の心電図所見にいくつかの特徴を持つものが報告されてきた。

- 1) 安静時 12 誘導心電図の右側胸部誘導で持続的な ST 上昇と J 波を認めるもの (ST 上昇型 : Brugada 症候群)。
- 2) 短い連結期の心室期外収縮をきっかけに多形性心室頻拍から VF へ移行するもの (short-coupled PVC 型)
- 3) カテコラミン依存性で心室頻拍中に心電図の QRS 波の極性が両方向性に突然変化するもの (カテコラミン依存型 : catecholaminergic polymorphic VT : CPVT)
- 4) その他

ST 上昇型特発性心室細動 (Brugada 症候群)

1992 年, Brugada らは, 器質的心疾患がなく, 右脚ブロック様波形と右側胸部誘導 (V₁ ~ V₃) の ST 上昇を有し, VF を生じる患者群を報告した²⁾。現在では, 右脚ブロックの存在は重要ではなく, J 波の存在と ST 上昇が重要視されている。

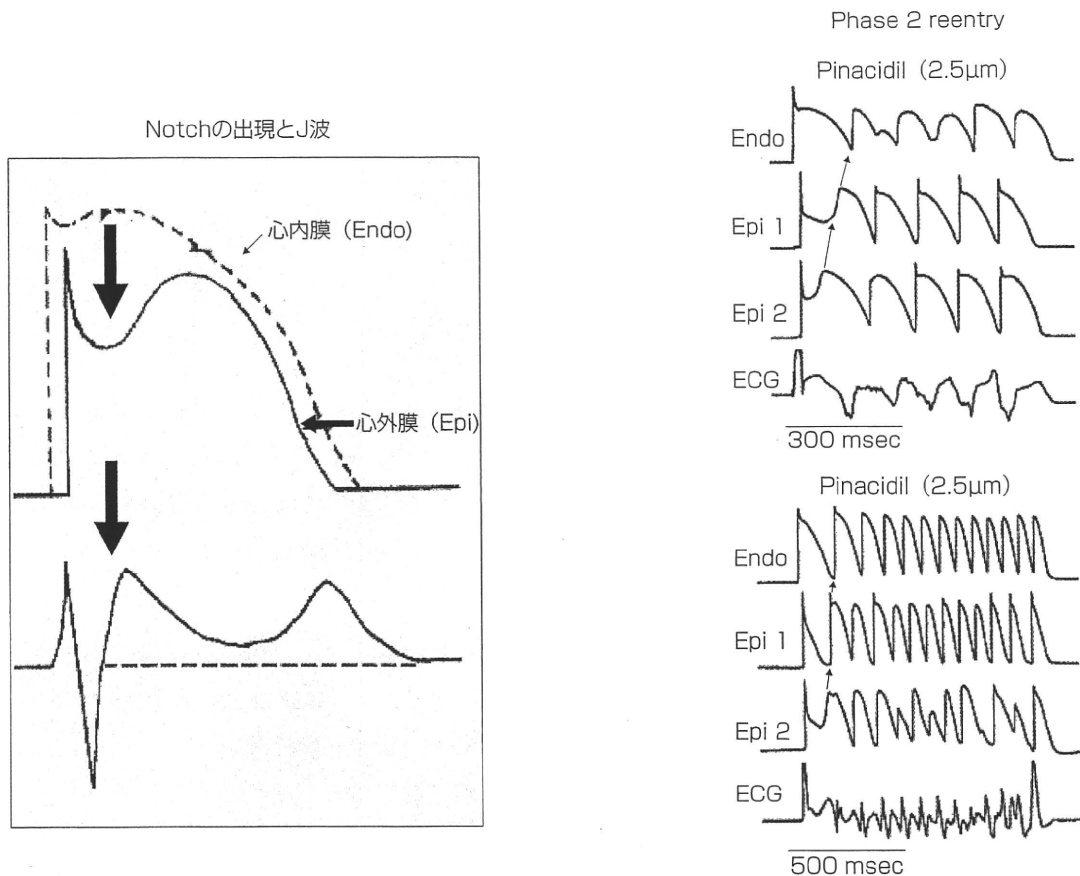


図1 左：心外膜電位 (Epi) に生じたnotchと、体表心電図のJ波の出現
 右：pinacidil投与によって生じた、phase 2 reentry による、期外収縮、心室細動発生
 Epi-Epi 間の電位勾配によって、不整脈が誘発されている (文献3より改変引用)

特徴としては、男性に多く (男女比 = 8 : 1), 30 ~ 40 歳前後の壮年期に多いことがあげられている。また、突然死の家族歴を有すことも知られている。

1. メカニズムと治療ストラテジー

Brugada 症候群における ST 上昇や VF の発生には、右室心筋細胞の貫通性電位勾配が重要な役割を果たすと考えられている。これには Antzelevitch らが提唱している仮説が有名である³⁾。すなわち、右室心外膜側心筋に豊富に存在

している一過性外向きカリウム電流 (I_{to}) の亢進により、右室流出路心外膜の活動電位の第 1 相に notch が出現し、再分極相に心外膜-心内膜間の電位較差が生じることによって、体表心電図に J 波とそれに引き続く ST 上昇が形成され (図 1), さらに亢進した I_{to} の影響で一部の心外膜側心筋の極端な活動電位持続時間短縮 (loss of dome) が生じ、細胞間の活動電位時間のばらつきからリエントリー (phase 2 reentry) が発生して期外収縮から多型性 VT/VF が生じ、持続するという

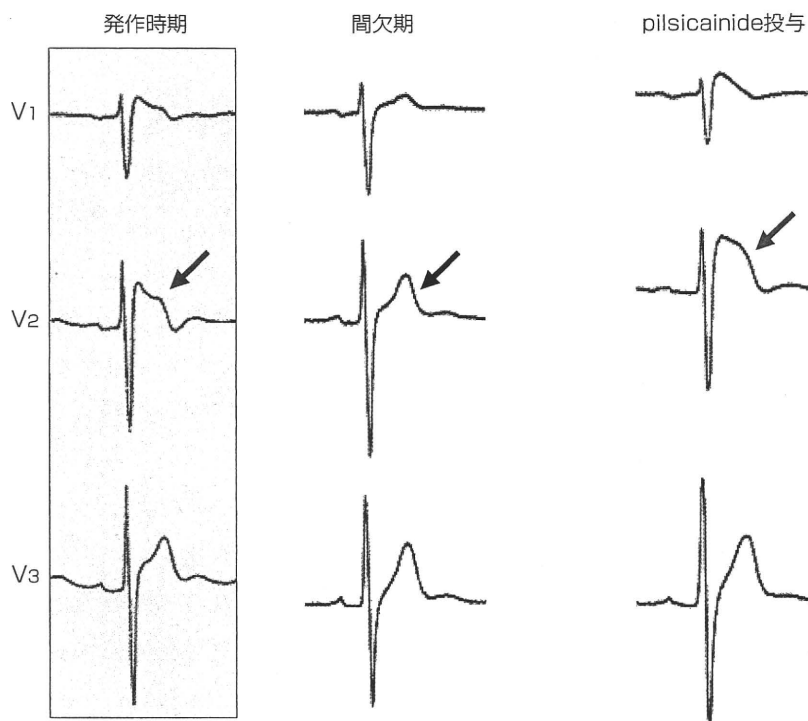


図2 ST 上昇の日差変動とpilsicainide負荷心電図

非発作時にはSTが正常化しているが、pilsicainide投与によって発作時と同様のcoved型 (type1) 波形が再現されている

ものである。ST 上昇が、徐脈により増強されることや、 I_{to} 遮断薬であるキニジンの投与によってST 上昇が軽減したりVT/VFの発生が抑制されることは、彼らの説を支持するものと考えられる。複雑なことに、このnotchやdomeの形成は、 I_{to} 以外にもいくつかの電流系が関与している。例えば、他の外向きK電流 (I_{Ks} , I_{Kr} , I_{KATP}) が増加したり、内向き電流 (I_{Ca} , fast I_{Na}) が減少すると、心外膜のnotchがさらに深くなり、domeが消失する。従って、これらのイオンチャネルの働きを修飾すると、ST 上昇が増強したり、あるいは軽減することになる⁴⁾。この疾患では心筋NaチャネルをコードするSCN5A遺伝子異常が全体の10～15%に認められることが報告され

ているが、SCN5A遺伝子異常の存在がVFの予測因子に必ずしも結びつかないことも報告されている。

一方、心電図上認められるPQの延長、脚ブロックや軸偏位の存在²⁾、QRSノッチの出現⁵⁾、洞不全症候群や心房細動の合併⁶⁾、加算平均心電図における心室遅延電位⁷⁾、CT等による右室の形態異常や不整脈源性右室心筋症との重複の可能性の報告、心筋組織における炎症細胞や線維脂肪組織の検出、といった所見はBrugada症候群における脱分極相の異常も関与していることを示唆していると考えられる。不整脈の基質を作り出すものとして、SCN5A遺伝子異常は大変重要であると考えられるが、それらを修飾する因子が極めて

多いことが病態をさらに複雑にしている。

この症候群では、VF発作時に著明なST上昇が生じることが知られており、VFとST上昇が心電図にて捕らえることができればBrugada症候群と診断される。しかしながら、非発作時（非VF時）に、ST上昇がほとんど正常化（消失）する症例も存在する（図2）ことから、原因不明のVFあるいは失神患者におけるNaチャンネル遮断薬（日本ではpilsicainideが使用されることが多い）のprovocation testによってBrugada型心電図を再現することは診断上大変有用である（図2）。現在では薬物投与の有無によらず、V₁～V₃誘導の中でtype 1波形（いわゆるcoved型）が1つ以上の誘導で得られればBrugada症候群と診断される⁴⁾。12誘導心電図検査においてVFを生じやすいhigh risk患者の鑑別としてはspontaneousなtype 1波形、ST上昇度の日差変動、日内変動が激しい例、T波の交代現象が観察される例などが報告されている⁴⁾。このNaチャンネル遮断薬によるprovocation testは、隠れたBrugada型心電図をunmaskすることに有用であるが、high risk患者の推定には有用ではない。

2. 予防と治療

治療の原則は植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator：ICD）である。その上で薬物治療が選択され、①electrical stormに対する急性期治療と、②慢性期におけるICD作動の予防である。いずれの薬物治療もVFの発生予防であり、ICDを植込んだ上での補助療法として行われる。上記のAntzelevitchの仮説に沿って薬物治療が考案されると、I_{to}を抑制する薬物が最も適しているわけであるが、純粋にI_{to}をブ

ロックする薬物は存在しないため、ST上昇を悪化させるとされる他のイオンチャンネルを修飾させる薬物が使用される。自律神経、特に副交感神経活動の亢進がVFの発生へ密に関連していることも報告されているので、副交感神経の遮断作用のある薬物も選択される。カテーテルアブレーションでは、Haïssaguerreらによって、3例のVFのinitiationとなる心室期外収縮のアブレーションの有用性が報告されているが、長期の予防効果については明らかではないため、現時点ではICDに勝る非薬物治療はない。electrical stormとは、24時間以内に2（ないし3）回以上のDCを必要とするVT/VF発作を認めるものと定義されている。このような症例にisoproterenol（イソプレナリン塩酸塩）が使用される。最近の報告では、心拍数の増加を伴わないような低容量のisoproterenol（1～2 μg bolus+0.15 μg/min 持続）が、electrical stormを予防するのみならず、ST上昇を軽減させたという報告がある⁸⁾。また高容量のキニジンの有効性も報告されている。ICD植込み後に、頻回にVFが生じる症例において、VFの発生自体を予防する必要がある。現時点で有効性が報告されているものは、キニジン、シロスタゾール、ベプリジル塩酸塩水和物であろう。ジゾピラミドも有効であるとされている。一般的な抗不整脈薬であるアミオダロン塩酸塩、β遮断薬、クラスIc抗不整脈薬、プロカインアミド塩酸塩は無効、あるいは禁忌である。

short-coupled PVC型

1994年、Leenhardtらは非常に短い連結期の心室期外収縮（premature ventricular contra-

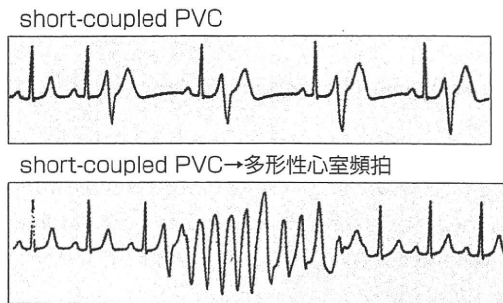


図3 short-couple PVC 型
非常に連結期の短いPVCから多形性心室頻拍が発生している

ction : PVC) から生じる VF の 14 例を Torsades de pointes (TdP) の一重型として報告した⁹⁾。臨床的な特徴は男女比は 1 : 1 で平均年齢は 34.6 歳と比較的若い。心電図上非常に短い連結期 (300msec 以下) の PVC が多発しており (図 3), 運動やイソプロテレノール負荷で PVC が出現する場合もある。PVC はプルキンエ線維から発生している可能性も報告されている。治療としては ICD の必要性が強調されているが, 薬物としてベラパミル, I_a 群抗不整脈薬が有効であることも報告されている¹⁰⁾。

カテコラミン依存型 (CPVT)

1995 年, Leenhardt らは頻拍中の心電図の特徴からカテコラミン依存型の多形性心室頻拍を生じた 21 例を報告した¹¹⁾。臨床的な特徴は, 平均年齢は 9.9 歳と小児に多く, 発作時の心電図は QRS 波の極性が途中で明らかに逆転し VF へ移行する (図 4)。突然死の家族歴を 30% に認め, 誘発にはイソプロテレノールやエピネフリンなどの交感神経刺激を必要とする。最近心筋の筋小胞体からの Ca 放出に関連するリアノジン受容体の遺伝子異常が報告されているが, 陽性率はいまだ

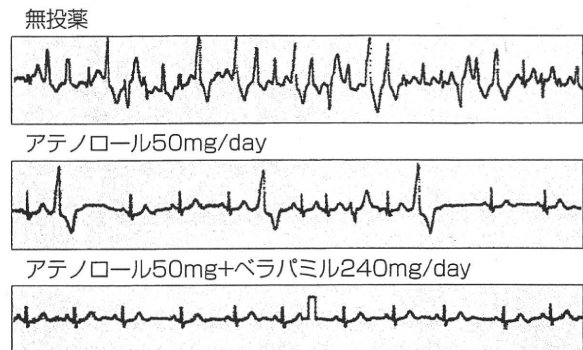


図4 カテコラミン依存型

(無投薬) 運動負荷によって極性が突然変化する, いわゆる bidirectional な PVC が出現している。β遮断薬 (アテノロール) 投与によって PVC は減少し, ベラパミルをさらに追加することによって, PVC 発生が抑制されている

20% 程度であり, 今後の解明が望まれている。治療として β 遮断薬やベラパミルが有効であるが, 薬物投与下でも予後が不良であることが報告され, やはり ICD の重要性が強調されている¹²⁾。最近, Flecainide がこの疾患にとっても有効である可能性が報告¹³⁾ されており, 今後の臨床的な有効性の報告が待たれる。

その他

右室流出路型の特発性心室頻拍は一般的には予後良好とされているが, まれに多形性心室頻拍や VF へと移行する重症例が存在する。治療として, 1 拍目の PVC をターゲットとしたカテーテルアブレーションが有効とされている¹⁴⁾ が, VF 例では一般に ICD を植え込むことが望ましいと考えられる。

また近年, 右側胸部誘導以外に J 波や ST 上昇を認める VF 例が存在することが報告され, early repolarization syndrome とか J wave syndrome という表現で報告されている¹⁵⁾。病態は,

Brugada 症候群のそれと極めて類似したものと考
えられており、上記の治療が施されている。

このように、IVF の中にも新たな entity が存
在する可能性があり、薬物治療、非薬物治療につ
いても今後まだまだ検討する必要がある。

おわりに

IVF は比較的まれな疾患であるが、予防とし
ては、①家族歴の存在、②安静時あるいは種々の
負荷心電図所見から疾患を類推することが重要
で、治療としては ICD を植え込んだ上で、発作
の予防あるいは electorcal storm に対する正確な
知識を取得することが重要である。

参考文献

- 1) Dock, W. Transitory ventricular fibrillation as a cause of syncope and its prevention by quinidine sulfate. *Am Heart J.* 1927, 4, 709-14.
- 2) Brugada, P. et al. 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 (6), 1391-6.
- 3) Yan, GX. et al. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation.* 100 (15), 1999, 1660-6.
- 4) Antzelevitch, C. et al. Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation.* 111 (5), 2005, 659-70.
- 5) Morita, H. et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation.* 118 (17), 2008, 1697-704.
- 6) Kusano, KF. et al. Atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome relationships of gene mutation, electrophysiology, and clinical backgrounds. *J Am Coll Cardiol.* 51 (12), 2008, 1169-75.
- 7) Nagase, S. et al. Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome : using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol.* 2002, 39 (12), 1992-5.
- 8) Watanabe, A. et al. Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J.* 27 (13), 2006, 1579-83.
- 9) Leenhardt, A. et al. Short-coupled variant of torsade de pointes. A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *Circulation.* 89 (1), 1994, 206-15.
- 10) Viskin, S. et al. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease : classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Progress in cardiovascular diseases.* 41 (1), 1998, 17-34.
- 11) Leenhardt, A. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation.* 91 (5), 1995, 1512-9.
- 12) Sumitomo, N. et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart (British Cardiac Society).* 89 (1), 2003, 66-70.
- 13) Watanabe, H. et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nature medicine.* 15 (4), 2009, 380-3.
- 14) Kusano, KF. et al. Successful catheter ablation in a patient with polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 11 (6), 2000, 682-5.
- 15) Haissaguerre, M. et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *The New England journal of medicine.* 358 (19), 2008, 2016-23.

QT延長症候群における突然死

草野研吾*

abstract

QT延長症候群 (long QT syndrome: LQT) は、心電図でQT間隔の延長とtorsades de pointes (TdP) とよばれる多形性心室頻拍を特徴とする疾患群である。臨床的には先天性LQTと二次性 (後天性) LQTに分類されるが、先天性LQTは特に若年者の突然死の原因として大変重要であり、近年これらQTを延長させるイオンチャネル (主にKチャネル) をコードしている遺伝子変異が報告されるようになった。こうした遺伝子解析とそれに引き続くイオンチャネル機能解析の結果を受けて、現在では、遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype) の関連が解明されてきている。治療はTdPの抑制であり、先天性に対しては β 遮断薬が治療の中心で一部植込み型除細動器を、二次性に対してはペースング治療や誘因の是正などが行われる。

I はじめに

QT延長症候群 (long QT syndrome: LQT) は、心電図上のQT間隔延長、異常T波、多形性心室頻拍 (torsades de pointes: TdP)、失神あるいは突然死を特徴とする疾患群である。臨床的には先天性LQTと二次性 (後天性) LQTに分類され、さらに先天性LQTは、難聴を伴わず常染色体優性遺伝を示すRomano-Ward症候群と、難聴を伴い常染色体劣性遺伝を示すJervell and Lange-Nielsen症候群に分けられる。1990年代より、これらQTを延長させるイオンチャネル (主にKチャネル) をコードしている遺伝子変異が報告されるようになり、先天性LQTの大部分、後天性LQTの一部は遺伝子解析によってイオンチャネル病として説明可能な病気となってきた。こうした遺伝子解析とそれに引き続くイオンチャネル機能解析の結果を受けて、現在では、遺伝子型 (genotype) と表現型 (phenotype)

の関連が解明されてきており、一部では治療にも応用されてきている。

II 疫学

1 先天性LQT

この疾患に関する大規模な疫学的研究は1985年にMossらによって初めて報告された¹⁾。この報告では、196名のLQT患者の経過を平均26か月観察し、4名の突然死 (年間死亡率1.6%) と27名の失神 (年間発生率8.6%) を確認している。その後この疫学的研究はさらに対象患者を増加して継続され、1991年にまとめられた²⁾。この報告ではさらにLQTと診断された患者を家系調査し、その家族まで調査対象が広げられ (328家系, 3,343名)、家系調査の発端者235名での失神の発生率は年間5.0%、年間死亡率は0.9%で、1985年の報告よりも低下しているが、これは対象患者に軽症例が多く含まれていることと β 遮断薬の治療が広く行われるようになったためと考えられてい

* 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科准教授

る。失神あるいは突然死の独立した因子として彼らは①QTcの延長、②心事故の既往、③心拍数を挙げており心拍数が速くQTc延長の度合いが大きいものほど危険性が高くなると報告している¹⁾。心拍数が速いということについては解釈が難しいが、 β 遮断薬治療が十分行われていないことを反映している可能性が考えられる。死亡例の細かい検討²⁾では、50歳までに死亡した147名のうち57%は20歳までに死亡しており、特に若年者での突然死が目立っていることが報告されている。

21歳未満の若年者のLQT患者を対象とした疫学的調査³⁾では、平均5年の観察期間中に突然死した症例は全体の8%で、特にQTcが $0.60\text{sec}^{1/2}$ を超えるものや β 遮断薬が無効であった症例において突然死の危険性が高かったと報告している。

2 二次性LQT

二次性LQTの原因として、薬剤 (I_{Kr} ブロッカー)・低K血症・徐脈が重要である。単一要因だけでなく複数の要因が重なって発生することが多い。多数の二次性LQTの報告をもとに原因の内訳を調査した結果が発表されたが、最も多い原因は抗不整脈薬で次に房室ブロックによる徐脈であった^{4),5)}。また、本邦で調査した結果でも薬剤によるものが最も多かった⁶⁾。頻度については前向きの調査が必要なた

め、正確には不明であるが、Rodenらは、院内でキニジンを投与している患者数と投与中にTdPを起こした患者数から、キニジンによるTdPの発症率は約1.5%であったと報告している⁵⁾。また、dl-ソタロール投与中の患者の約2.3%にTdPが発生していることが報告されている⁷⁾。最近、自己免疫的機序による二次性LQTの存在が報告されており興味深い⁸⁾。

III 診断

QT間隔の延長は、Bazett式を用いて心拍数補正したQTc時間が $0.44\text{sec}^{1/2}$ 以上の場合を指し、 $0.44\sim 0.46\text{sec}^{1/2}$ は境界域とされる。先天性LQTの臨床診断はSchwartzの診断基準(表1)に基づいて行われ、心電図所見と、臨床所見、家族歴を点数化し、その合計点数によって診断している⁹⁾。4点以上で診断確定、1点以下は可能性が低いと判定する。

IV 遺伝子解析

古くから患者家族の連鎖解析によって第11, 3, 7, 4染色体上にその原因となる遺伝子異常があることが想定されていた。その後の研究でそれぞれ *KCNQ1* (第11染色体:LQT1, *JLN1*), *KCNH2* (第7染色体:LQT2), *SCN5A* (第3染色体:LQT3) の遺伝子異常が報告され、さらに第21染色体上の *KCNE1* (LQT5, *JLN2*), *KCNE2* (LQT6), *CAV3* (LQT9) が報告されている。さらに全身疾患に伴うAndersen症候群 (LQT7)¹⁰⁾, Timothy症候群 (LQT8)¹¹⁾, 洞性徐脈を伴うもの¹²⁾が報告されており、現在のところ報告されているLQTをきたす原因遺伝子は12種類である(表2)。

1 Romano-Ward症候群

この先天性LQTには現在までにさまざまなタイプが報告されている(表2)。以下にタイプ別の特徴を述べる。LQT1~3では、安静時心電図に比較的特徴があるため心電図所見から遺伝子型(genotype)を類推できる場合がある。

(1) LQT1

最も多いタイプで、約50%を占めるとされており、遅延整流K電流の遅いcomponent (I_{Ks}) のチャンネル

表1

	points
1. 心電図所見	
A. Bazett式によるQT間隔	
$\geq 0.48\text{sec}^{1/2}$	3
$0.46\sim 0.47\text{sec}^{1/2}$	2
$0.45\text{sec}^{1/2}$	1
B. Torsades de pointes (TdP)	2
C. 交代性T波	1
D. 3誘導以上のnotched T波	1
E. 年齢不相応の徐脈	0.5
2. 臨床症状	
A. 失神*	
ストレス時	2
非ストレス時	1
B. 先天性聾	0.5
3. 家族歴	
A. definite LQT症候群の家族歴	1
B. 30歳未満の突然死	0.5

≥ 4 point : high probability or definite

2~3 point : intermediate probability

≤ 1 point : low probability

*TdPと失神は同時に算定してはならない。

(参考文献9)より改変)

蛋白をコードする*KCNQ1*の遺伝子異常で生じる。*KCNQ1*の変異によって I_{Ks} 電流が減少し、結果として活動電位再分極相の延長、心電図上のQT延長が生じる。心電図上は幅の広い大きなT波が特徴とされている¹³⁾。TdPの発生は、運動(62%)特に水泳や情動的ストレス(26%)と関連したものが多いとされ、安静時や睡眠中に生じることはまれである(3%)。 I_{Ks} は、通常交感神経刺激で電流量が増加し、運動などの心拍数増加時に活性化され、RR間隔の短縮とともに活動電位持続時間を短縮させるが、この I_{Ks} の機能低下によって心拍数増加時の活動電位短縮が障害されるため、RR間隔は短縮してもQTの短縮は生じない。すなわち相対的にQT間隔は延長しTdPをきたす。このため、ほかの種類LQTよりも交感神経活性亢進状態に対し感受性が高く、 β 遮断薬の有効性が高いと考えられている(図1a)¹⁴⁾。

(2) LQT2

LQT1に次ぐ頻度で、35~40%を占めるとされ、遅延整流K電流の早いcomponent (I_{Kr}) のチャネル蛋白をコードする*KCNH2*遺伝子異常で生じる。心電図上ノッチを伴う平低T波が特徴とされている¹³⁾。TdPの発生は、運動(13%)、情動的ストレス(43%)が挙げられている¹⁵⁾。睡眠からの覚醒(心拍数が急に増加したとき)もTdP発生の危険因子とされており、特に目覚まし時計などの音刺激によるTdP発生がLQT2の特徴とされている。したがって、発作は運動時だけでなく、安静睡眠時からの急激な交感神経の緊張がTdP発生に関与すると考えられ、治療としては β 遮断薬が用いられている。また I_{Kr} は細胞外K濃度が上昇すると電流量が増加し、血中K濃度の増加によってQT間隔は短縮しT波形態異常も改善することが報告されている。そのためK製剤やK保持性利尿薬なども用いられる(図1b)。

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
Romano-Ward症候群			
LQT1	11p15.5	<i>KCNQ1</i> (KVLQT1)	I_{Ks}
LQT2	7q35-36	<i>KCNH2</i> (HERG)	I_{Kr}
LQT3	3p21-24	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
LQT4	4q25-27	<i>ANK2</i> (ankyrin B)	
LQT5	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i> (minK)	I_{Ks}
LQT6	21q22.1-22.2	<i>KCNE2</i> (MiRP)	I_{Kr}
Andersen症候群 (LQT7)	17q23	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
Timothy症候群 (LQT8)	12p13.3	<i>CACNA1C</i>	I_{Ca-L}
LQT9	3p25.3	<i>CAV3</i>	I_{Na}
LQT10	11q23.3	<i>SCN4B</i>	I_{Na}
LQT11	7q21-22	<i>AKAP9</i>	I_{Kr}
LQT12	20q11.2	<i>SNTA1</i>	I_{Na}
Jervell & Lange-Nielsen症候群			
JLN1	11p15.5	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
JLN2	21q22.1-22.2	<i>KCNE1</i>	I_{Ks}
洞性徐脈を伴う症候群	15q24-q25	<i>HCN4</i>	I_f (I_h)

表2
先天性LQTの原因遺伝子とイオンチャネル電流

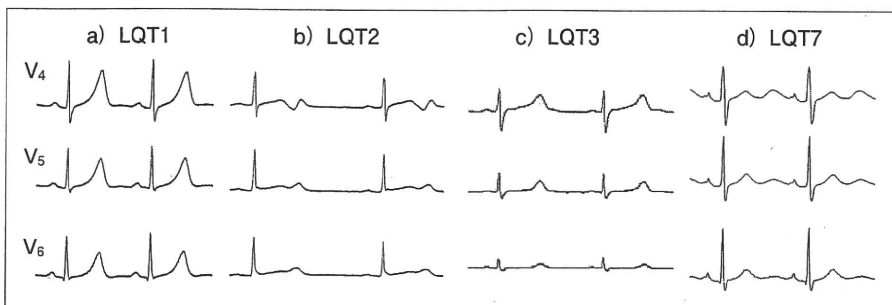


図1
先天性LQTの特徴的心電図波形
a) LQT1: 幅広い大きなT波が特徴
b) LQT2: ノッチを伴う平低T波が特徴
c) LQT3: T波の前半がflatでT波のピークが後ろにあることが特徴
d) LQT7: U波の増高が特徴

(3) LQT3

頻度は10~15%とされ、心筋Naチャンネルの α サブユニットをコードしているSCN5A遺伝子の変異で生じる。SCN5Aの変異によってNa電流は変化し、活動電位早期の一過性興奮(チャンネル開口)の後にチャンネルの再開口が起こり、再分極相にburst状の内向き電流を生じるため、再分極に時間がかかり活動電位持続時間が延長する。他のチャンネル変異と異なり、電流量が増加することによって生じる病態であるため、「gain of function」とよばれる。心電図の特徴はlate appearance T waveとよばれ、T波の前半はflatでピークが後ろにある。TdPの発生は主に安静時や夜間睡眠中が多い(39%)が、情動的ストレスで起こることもある(19%)。LQT1と異なり、運動に関連したものは少ない(13%)¹⁵⁾とされている。I_{Kr}の異常はないので、QT間隔は運動時に短縮し、夜間睡眠時に延長する。したがって β 遮断薬は効果的ではない。メキシレチンは再分極相のburst状の内向き電流を消失させるため(late I_{Na}遮断)、LQT3では延長した心電図のQT間隔は短縮する。心拍数の増加に伴いQT間隔が短縮するので、ベータシグ治療が有効であると考えられている(図1c)。

2 Jervell and Lange-Nielsen症候群 (JLN1, 2)

常染色体劣性遺伝で、先天性難聴を伴う。変異したKCNQ1 (LQT1の原因遺伝子)あるいはKCNE1

(LQT5の原因遺伝子)のホモ接合体(それぞれJLN1, 2)で起こる。したがってLQT1 (I_{Ks}の異常)に臨床的特徴は類似しており、交感神経に対する感受性が強い。

3 Andersen症候群 (LQT7)

常染色体優性遺伝を示す。身体的形態異常(両眼解離、耳介低位、下顎低形成など)、周期性四肢麻痺、心室性不整脈を特徴とする全身疾患である。心室性不整脈は内向き整流Kチャンネル(I_{K1})をコードしているKCNJ2遺伝子の異常で生じる¹⁰⁾。心電図上、U波の増高と多種類の心室期外収縮が特徴的である。予後は比較的良好とされている(図1d)。

4 二次性(後天性)QT延長症候群

二次性LQTの一部の症例でチャンネル蛋白の遺伝子変異(KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE2)が報告されている。Rodenらは、後天性LQTの約5%の症例にこうした遺伝子変異が認められたとしており潜在型LQTの可能性が示唆されている¹⁶⁾。

V phenotypeとgenotype

Prioriらによって報告された、遺伝子の型別のリスク評価についてはLQT1およびLQT2でQTcが0.50sec^{1/2}以上の患者、男性のLQT3、女性のLQT2の危険性が最も高いと報告されている¹⁷⁾。また、初

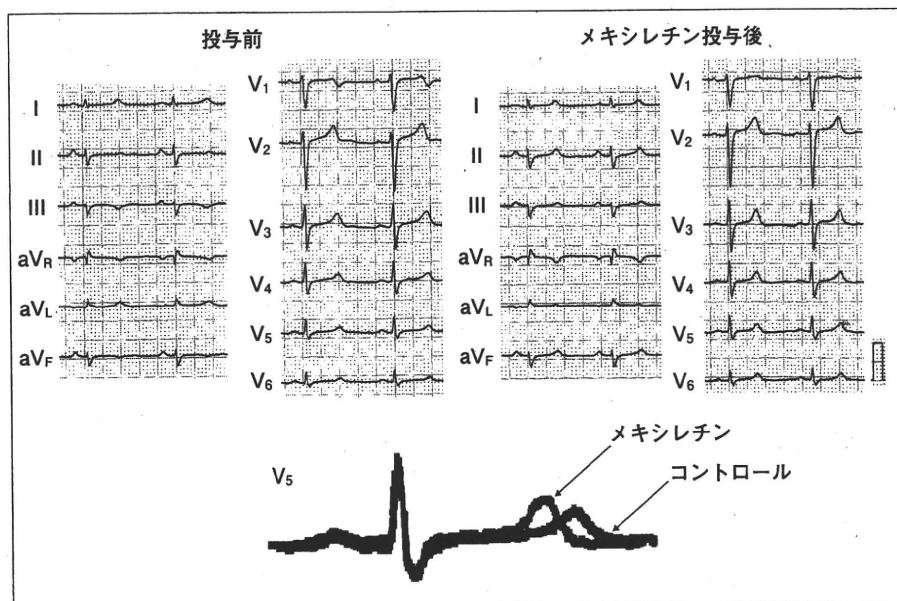


図2 LQT3におけるメキシレチンの効果
QTの正常化が得られている

回心事故の発症年齢はLQT1が若く、特に男性では15歳以下に集中して発症しているが、20歳以降の初回発症は比較的少ないこと、生涯心事故発生率はLQT1, 2で高いが、心事故による致死率はLQT3で高いこと^{18), 19)}などが報告されている。

VI 治療

1 生活指導と薬物治療

上記の遺伝子解析の項目で述べたように、LQT1, 2では運動制限と予防的なβ遮断薬(プロプラノロール1~2mg/kg/日が目標)が第一選択であり、LQT3ではメキシレチンが勧められる(図2)。LQT3に対するβ遮断薬の効果については、一定の見解は得られていない。他の薬物では、LQT1でもlate I_{Na}遮断作用をもつメキシレチンやベラパミルも効果があるとされ、LQT2ではK補充やK保持性利尿薬が有効と報告されている。

TdP発生時の急性期治療として、先天性、二次性LQTを問わず硫酸マグネシウムの静注が有効である。先天性LQTではリドカインやメキシレチンがTdP停止に有効なこともある。二次性LQTでは低K血症の是正を必要とする場合があり、血清K値4.0(できれば4.5) mEq/L以上を目指す。

2 非薬物治療

徐脈例では以前からペースングの有効性が報告されていたが、先天性LQTでも遺伝子型別ではLQT3で、ペースングの有効性が報告されている。植込み型除細動器(ICD)の適応については、日本循環器学会のガイドライン²⁰⁾では①TdPまたは失神、②突然死家族歴、③β遮断薬に対する治療抵抗性、の3項目中2項目を認める場合にクラスIIaのICD適応となっている。LQT3ではβ遮断薬に対する有効性は確立されていないため、①あるいは②のいずれかを認めればICD適応になることに注意が必要である(表3)。ただし、小児例では体格の問題から植込みには慎重を期す必要があることや、VFが生じたときの不安から過剰な交感神経緊張状態となってICD作動が頻発する場合があるため、特にLQT1ではβ遮断薬の併用が必須であると考えられる。

表3 先天性LQTにおける、植込み型除細動器(ICD)の適応

クラスI:	心室細動または心停止の既往を有する患者(エビデンスレベルA)					
クラスII ^{注1)} :	①Torsade de pointes(TdP)または失神の有無、②家族の突然死の有無、③β遮断薬に対する治療抵抗性、の3つから以下の表に示すようにIIa, IIbに分類する。					
TdP・失神の既往	+	+	-	+	+	-
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+
β遮断薬 ^{注2)}	無効	無効	無効	有効	有効	有効
	IIa	IIa ^{注3)}	IIa	IIa	IIb	IIb

注1: クラスIIの項では、TdP・失神の既往の有無・突然死の家族歴の有無・β遮断薬の有効性の有無の3つを同等の重みとして、2つ以上の場合をIIa, 1つの場合をIIbに分類した

注2: β遮断薬の有効性は症状と負荷によるQT延長の程度で判断する。LQT3と診断された場合は、β遮断薬は無効とする

注3: 不整脈の非薬物治療のガイドライン(2006年改訂版)ではIIbに分類している

[参考文献20)より改変]

VI おわりに

心電図波形を詳細に検討することにより、先天性LQTに対する生活指導、薬物選択がある程度可能となってきているが、一方で遺伝子型(genotype)をもちながら臨床症状をもたない、すなわちQT間隔が正常または境界域のLQT患者(low or non-penetrant gene carrier)が多く認められるようになってきている。こうした患者では、なんらかのきっかけ(低K血症や薬剤)によってLQTが顕在化してTdPを発生することが知られている。したがって、遺伝子変異のみならず、さまざまな修飾因子・調節因子のさらなる解析や、遺伝子の多型性(SNP)とQT延長の関連などについて今後の研究が必要と考えられる。

参考文献

- 1) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al : The long QT syndrome : a prospective international study. *Circulation* 71 : 17-21, 1985
- 2) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al : The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 84 : 1136-1144, 1991
- 3) Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, et al : The long QT syndrome in children. An international study of 287 patients. *Circulation* 87 : 1866-1872, 1993
- 4) Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT : Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 270 : 2590-2597, 1993
- 5) Roden DM, Woosley RL, Primm RK : Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome : implications for patient care. *Am Heart J* 111 : 1088-1093, 1986
- 6) 大江 透 : 薬剤誘発性QT延長症候群の素因および増悪因子, 厚生労働科学研究費補助金 (医薬安全総合研究事業) 分担研究報告書. 国際的動向を踏まえた医薬品等の新たな有効性および安全性の評価に関する研究 平成14年度総括研究報告書 : 89-91, 2003
- 7) Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al : Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. *Circulation* 94 : 2535-2541, 1996
- 8) Nakamura K, Katayama Y, Kusano KF, et al : Anti-KCNH2 antibody-induced long QT syndrome : novel acquired form of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 50 : 1808-1809, 2007
- 9) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al : Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 88 : 782-784, 1993
- 10) Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al : Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105 : 511-519, 2001
- 11) Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al : Ca (V) 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 119 : 19-31, 2004
- 12) Ueda K, Nakamura K, Hayashi T, et al : Functional characterization of a trafficking-defective HCN4 mutation, D553N, associated with cardiac arrhythmia. *J Biol Chem* 279 : 27194-27198, 2004
- 13) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al : Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome : gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103 : 89-95, 2001
- 14) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al : Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 41 : 633-642, 2003
- 15) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al : ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 92 : 2929-2934, 1995
- 16) Yang P, Kanki H, Drolet B, et al : Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 105 : 1943-1948, 2002
- 17) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al : Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 348 : 1866-1874, 2003
- 18) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al : Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome : findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 97 : 2237-2244, 1998
- 19) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al : Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 339 : 960-965, 1998
- 20) 日本循環器学会ほか (編) : QT延長症候群 (先天性・二次性) とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J* 71 (Suppl. IV) : 1205-1253, 2007 (http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_ohc_h.pdf)

ハイリスク患者を見逃す

草野研吾

ポイント

- ★心臓突然死の多くは基礎心疾患を合併した頻脈性不整脈であるが、徐脈(特に房室ブロック)も重要である。
- ★安静時心電図に特徴的な所見をもつものがあり、心電図から突然死ハイリスク患者を疑うことができる。

【症例 1】

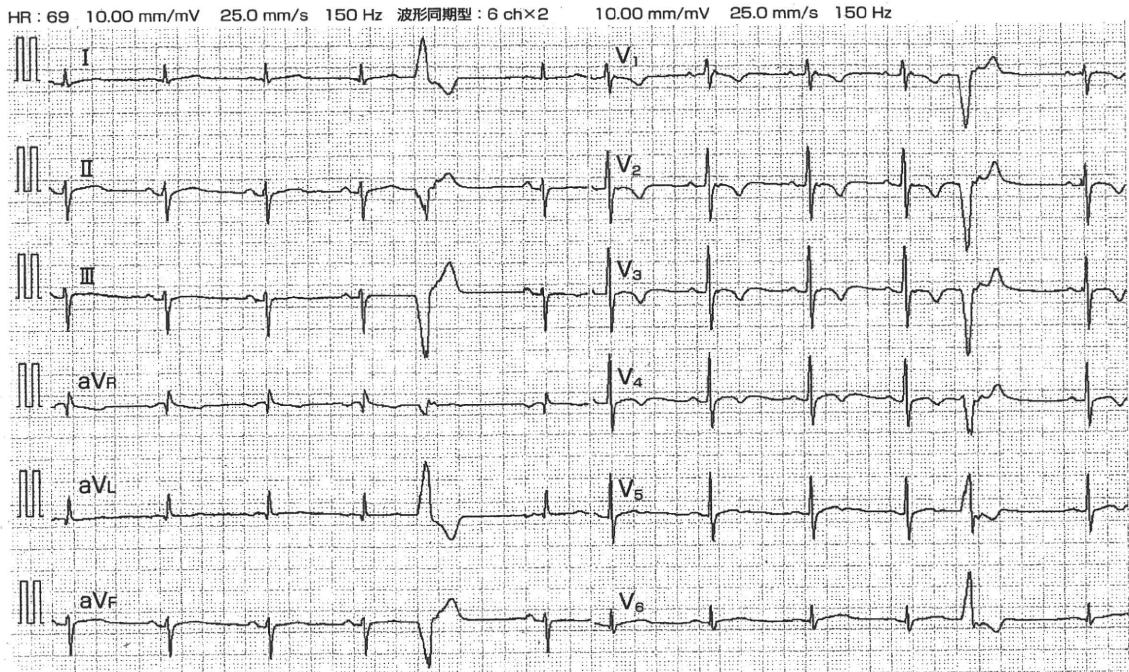
47歳男性、生来健康。4年前からときどき動悸発作があった。最近になって動悸発作の頻度が増加し持続時間も長くなったため近医を受診した。家族歴、生活歴に特記事項なし。来院時の非発作時心電図を図1に示す。

解説：動悸を主訴とする疾患の鑑別である。安静時心電図は洞調律、心室期外収縮、左軸偏位、前胸部V₁₋₄に陰性T波を認めるが、さらに注意してほしいのは、V₁₋₃のQRS直後に明瞭に認められるノッチである(図2)。これがε(イプシロン)波ではないかと疑うことができれば、期外収縮が左脚ブロック型(右室起源を疑う)であることも考え併せて、動悸の原因が不整脈源性右室心筋症による心室頻拍(VT)ではないか

と考えられ、心エコー、心MRIなどの画像検査に進むことができる。

疾患のあらまし

不整脈源性右室心筋症(Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: ARVC)は原因不明の右室拡張、右室収縮不全と左脚ブロック型の心室性不整脈、心室頻拍(VT)を特徴とする疾患群であり遺伝性心筋症の一種として分類されている¹⁾。しかし、遺伝子異常のほかにも心筋炎説、心筋細胞のアポトーシス説、などが考えられており、ARVCの病因についてはまだ不明な部分が多く、全貌は明らかではない。予後については平均6.6年のフォロー中に2.3%/年で心臓死が生じたとする報告や、年間死亡率は1%程度だったとする報告²⁾があり、陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などのほかの心疾患よりも予後は良好とされているが、若年者の突然死をきたす重要な疾患である。典型例では12誘導心電図でQRS幅の増大(>110 ms)、V₁₋₃誘導でT波の陰転化を認めることが多く、また、右側胸部誘導において、30%程度の症例でQRSの直後のST開始部分にε波を認めることがある(図1, 2)³⁾。このε波は、右室の伝

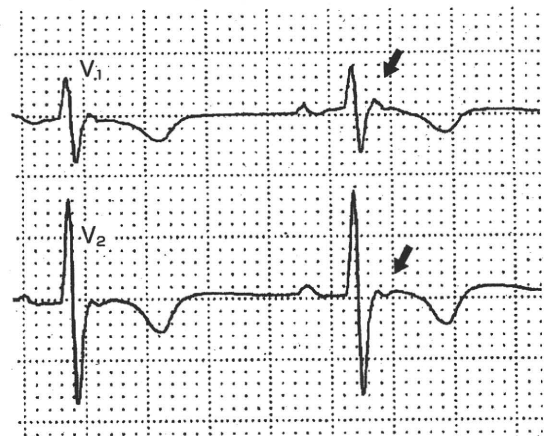


【図1】動悸を主訴とする患者(症例1)の12誘導心電図(安静時)

導遅延を反映しており、加算平均心電図での遅延電位(late potential: LP, 図3)に一致し、病学的な脂肪変性の進展に伴う島状に取り残された心筋による遅延伝導路を反映していると考えられている³⁾。心エコーなどで右室拡大(+左室壁運動異常)の有無の確認も重要である。MRIのT1強調画像による右室自由壁の脂肪浸潤も重要であるが、正常でも右室壁には脂肪が認められるので、拡大した右室に伴っていることが重要である。心筋生検も重要であるが、採取できる心筋組織は心内膜に限られることから感度は高くない。

リスク評価に関しては、広範な右室壁運動異常例、電気生理学的検査でVT誘発例、病変が左室に及ぶ例などで不整脈事故が多いことが報告されている⁴⁾。

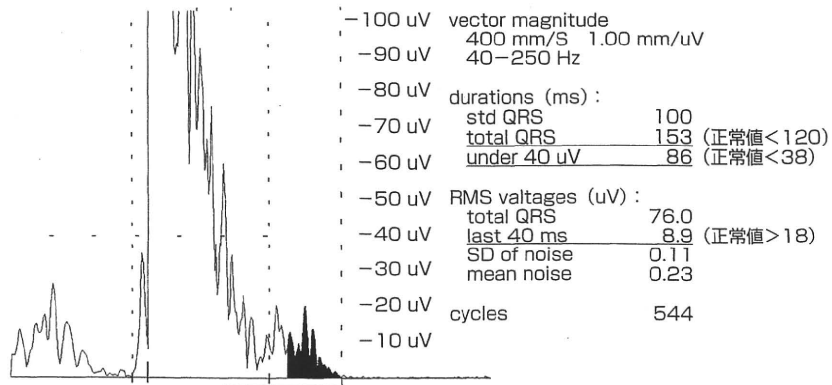
治療は、右室起源のVTに対する治療と右心不全に対する治療に分けられる。VTに対する治療としては、抗不整脈薬、カテーテルアブレーション(比較的成功率が高く60~90%²⁾)、植



【図2】症例1の胸部誘導拡大
QRS波の後に認められるε波に注目

込み型除細動器(ICD)、手術療法がある。ARVCは進行性の疾患であり、また病変は広範囲なので再発する可能性があることに留意する必要がある。

突然死予防の観点からは、ICD治療が最も確実であるが、右室穿孔、減高したR波による complication、ペーシング閾値の上昇などに



【図3】 加算平均心電図

大きな心室遅延電位(LP)を認める。total(filtered)QRS, under 40, last 40, いずれの指標も異常値であり、LPは強陽性である。

注意が必要であり、また若年者の場合は心拍数の増加による不適切作動にも対応が必要である。一次予防としては広範な病変を有し持続性VTが誘発される例や家族歴を有する例が対象となっている⁴⁾。

【症例2】

72歳女性。頭部打撲による硬膜外血腫で入院中の心電図で異常を指摘され紹介。図4に心電図を示す。最近ときどき意識消失があったことを家族が指摘している。

解説：陳旧性心筋梗塞(広範前壁)、3枝(3束)ブロック(1度房室ブロック+2枝ブロック:右脚ブロック、左脚前枝ブロック)。この症例では完全房室ブロックに移行して失神を生じ、頭部を打撲した可能性がある。

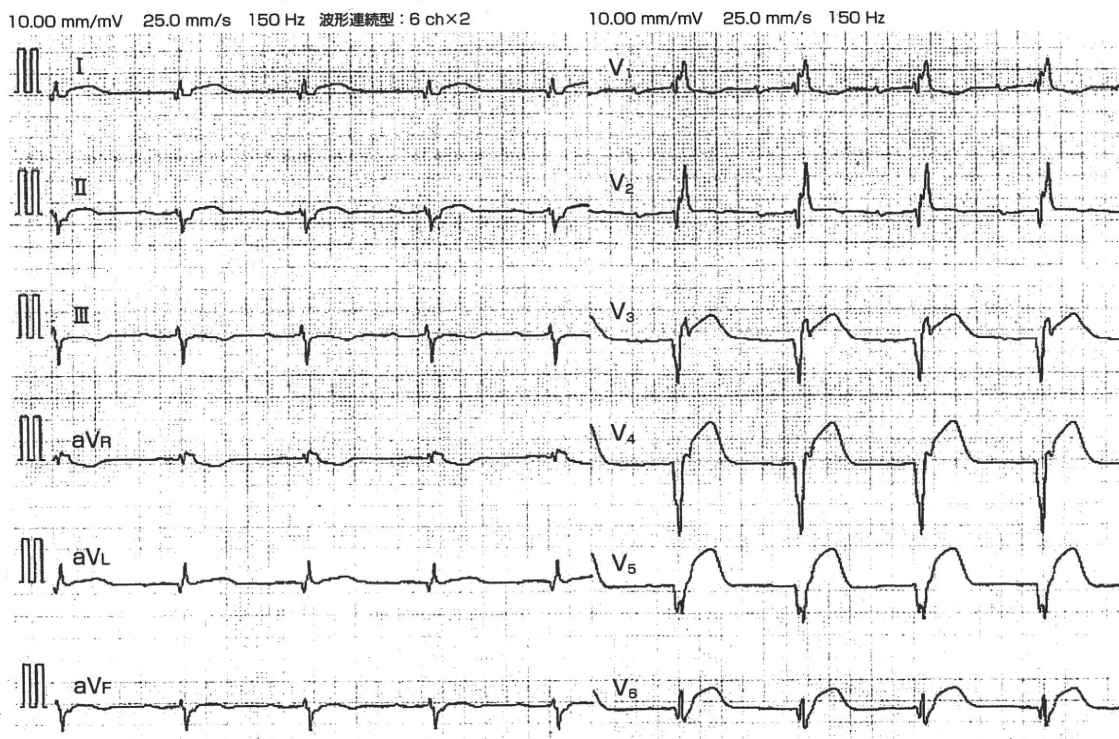
疾患のあらまし

心電図上、右脚に加えて左脚の前枝または後枝の一方に伝導障害がみられるものを2枝ブロックと呼ぶ。左脚前枝ブロックは、左室の興奮

は左室後下壁から始まり、前側壁では遅れるため、QRS軸は異常左軸偏位となり、II, III, aVF誘導でrS波となり、I, aVL誘導で(q)R波となる。左脚後枝は、太いため一般にはブロックを生じにくい。左脚後枝ブロックは後下壁が遅れて興奮するため、QRS軸は110°または120°以上の右軸偏移を示す。したがって、心電図では、I, aVLにおいてRS波を、II, III, aVFでqR波を認める。このような2枝ブロックは完全房室ブロックの前駆状態ではあるが、実際には完全房室ブロックへの進展は年約2~6%程度と比較的少ないとされている⁵⁾。これら2枝ブロックに加えて1度房室ブロックを認めた場合は3枝ブロックと呼ぶ³⁾。2枝あるいは3枝ブロックのペースメーカー適応に関しては、2度以上の房室ブロックを合併した場合はクラスI、原因不明の失神やHis束心電図でHis以下の障害が認められる場合はクラスIIaとなる。筋強直性ジストロフィなどの神経筋疾患が隠れている場合があることに留意が必要である。

おわりに

以上、心臓突然死をきたす代表的な頻脈疾患



【図 4】意識消失発作を主訴とする患者(症例 2)の 12 誘導心電図(安静時)

と徐脈疾患を挙げた。いずれもハイリスクな心電図であるので、注意が必要である。

文献

- 1) Richardson P, et al : Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93 : 841-842, 1996
- 2) Corrado D, et al : Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy : Need for an internation-

al registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. *Circulation* 101 : E101-106, 2000

- 3) 大江透 : 不整脈—ベッドサイド診断から非薬物治療まで, 医学書院, 2007
- 4) 相澤義房・他 : 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン. *Circ J* 69 : 1209-1252, 2005
- 5) 笠貫宏・他 : 不整脈の非薬物治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 65 : 1135-1138, 2001

Abnormal restitution property of action potential duration and conduction delay in Brugada syndrome: both repolarization and depolarization abnormalities

Nobuhiro Nishii^{1*}, Satoshi Nagase¹, Hiroshi Morita¹, Kengo Fukushima Kusano¹, Tsunetoyo Namba², Daiji Miura¹, Kohei Miyaji¹, Shigeki Hiramatsu¹, Takeshi Tada¹, Masato Murakami¹, Atsuyuki Watanabe¹, Kimikazu Banba¹, Yoshiaki Sakai¹, Kazufumi Nakamura¹, Takefumi Oka¹, and Tohru Ohe¹

¹Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan; and ²Department of Medical Engineering, Faculty of Health Sciences, Himeji Dokkyo University, Hyogo, Japan

Received 28 July 2009; accepted after revision 14 December 2009; online publish-ahead-of-print 17 January 2010

Aims

This study sought to examine the action potential duration restitution (APDR) property and conduction delay in Brugada syndrome (BrS) patients. A steeply sloped APDR curve and conduction delay are known to be important determinants for the occurrence of ventricular fibrillation (VF).

Methods and results

Endocardial monophasic action potential was obtained from 39 BrS patients and 9 control subjects using the contact electrode method. Maximum slopes of the APDR curve were obtained at both the right ventricular outflow tract (RVOT) and the right ventricular apex (RVA). The onset of activation delay (OAD) after premature stimulation was examined as a marker of conduction delay. Maximum slope of the APDR curve in BrS patients was significantly steeper than that in control subjects at both the RVOT and the RVA (0.77 ± 0.21 vs. 0.58 ± 0.14 at RVOT, $P = 0.009$; 0.98 ± 0.23 vs. 0.62 ± 0.16 at RVA, $P = 0.001$). The dispersion of maximum slope of the APDR curve between the RVOT and the RVA was also larger in BrS patients than in control subjects. The OAD was significantly longer in BrS patients than in control subjects from the RVOT to RVA and from the RVA to RVOT (from RVOT to RVA: 256 ± 12 vs. 243 ± 7 ms, $P = 0.003$; from RVA to RVOT: 252 ± 11 vs. 241 ± 9 ms, $P = 0.01$).

Conclusions

Abnormal APDR properties and conduction delay were observed in BrS patients. Both repolarization and depolarization abnormalities are thought to be related to the development of VF in BrS patients.

Keywords

Brugada syndrome • Ventricular fibrillation • Monophasic action potential duration • Restitution curve • Conduction delay

Introduction

Brugada syndrome (BrS) is characterized by ST-segment elevation in right precordial leads and sudden death due to ventricular fibrillation (VF).^{1,2} Experimental studies^{3–5} have suggested that ventricular arrhythmia originates from a premature beat, which is initiated by an electrotonic current from regions with prominent Phase 2 domes to regions without a dome.^{6–8} The

functional dynamics of action potentials localized at the epicardium of the right ventricular outflow tract (RVOT) are known to be major contributors to the occurrence of Brugada-type ECG changes^{3,9} and to a premature beat originating from the RVOT epicardium.⁵ However, it has not been fully resolved which patients have the factors that degenerate rapid ventricular tachycardia (VT), which originates from a premature beat, into VF.

* Corresponding author. Tel: +81 86 235 7351; fax: +81 86 235 7353. Email: nnishii@md.okayama-u.ac.jp, nnnishii2001@yahoo.co.jp

Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2010. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org.

It has been suggested that spatial and temporal heterogeneity of cardiac repolarization contributed to the occurrence of ventricular arrhythmias in experimental^{10–14} and clinical studies.^{15–19} The monophasic action potential duration restitution (APDR) curve, which portrays the relationship between local action potential duration (APD) and preceding diastolic interval (DI), has received much interest due to its potential role in VF.^{20–22}

On the other hand, spatial and temporal heterogeneity was shown to be promoted not only under the condition of steeply sloped APDR characteristics but also under the condition of conduction delay.⁴ Some investigators have suggested that BrS is partly due to right ventricle (RV) cardiomyopathy, because morphological and/or histological abnormalities are found in some patients with BrS.^{23–26} Moreover, depolarization abnormality is thought to be one of the potent arrhythmogenic substrates in patients with BrS.^{27–31} Some studies^{4,32} have suggested that both depolarization and repolarization abnormalities are important in the development of VF.

However, it has not been fully resolved how depolarization and repolarization abnormalities interact and contribute to the development of VF in patients with BrS.

The purpose of the present study was to simultaneously evaluate repolarization and depolarization characteristics in BrS patients.

Methods

Patient population and clinical data collection

Thirty-nine BrS patients and nine control subjects were included in this study. We defined BrS as the manifestation of a Type 1 electrocardiogram (ECG), which is characterized by a coved-type ST-segment elevation ≥ 2 mm (0.2 mV) followed by a negative T-wave in leads V1 or V2 in the presence or absence of a class IC antiarrhythmic drug (intravenous pilsicainide, 1 mg/kg).^{2,33} Nineteen of the 39 BrS patients had spontaneous Type 1 ECG. Age- and sex-matched control subjects were the patients with supraventricular tachycardia without structural heart disease and were candidates for radiofrequency catheter ablation. Patients with manifest WPW syndrome were excluded from this study. Routine examinations, including cardiac echocardiography, coronary angiography, and right and left ventriculography, showed no evidence of structural heart disease in any of the BrS patients and control subjects.

Informed consent for the tests was obtained from all patients. Clinical data, including data on gender, family history of sudden death, syncope episodes, and documented VF, were obtained from patient records. Family history of sudden death was defined as unknown sudden death at < 50 years of age.

Signal-averaged electrocardiograms (SAECG) (ART 1200EPX; noise level < 0.3 μ V, high-pass filtering of 40 Hz using a bidirectional four-pole Butterworth) were obtained in all BrS patients. Filtered QRS duration, root mean square voltage of the terminal 40 ms in the filtered QRS complex (RMS40), and duration of low-amplitude signals < 40 μ V in the terminal filtered QRS complex (LAS40) were measured by SAECG. A late potential (LP) was considered to be positive when two criteria (RMS40 < 20 μ V and LAS40 > 40 ms) were met.³⁰

Electrophysiological study

Subjects were studied under local anaesthesia and mild sedation. None of the BrS patients had taken any antiarrhythmic drugs. In control subjects, antiarrhythmic drugs had been discontinued for at least five half-lives before the electrophysiological (EP) study. All of the 19 BrS

patients with spontaneous Type 1 ECG had almost same ECG during EP study.

A 7F monophasic action potential (MAP) recording catheter (Boston Scientific EP Technologies, Sun Joe, CA, USA) was advanced transvenously to the RVOT or the right ventricle apex (RVA). A 6F electrophysiology catheter EP series (St. Jude Medical, Atrial Fibrillation Division, Inc., Maple Grove, MN, USA) was advanced to the opposite RV site (RVA or RVOT) of the MAP catheter. Another 6F electrophysiology catheter EP series was advanced to the high right atrium. A 5F electrophysiologic study additional function for coronary sinus (CS) (St. Jude Medical, Atrial Fibrillation Division, Inc.) was advanced to the CS. Twelve-lead ECG and MAP were recorded on a physiologic recorder EP-WorkMate (EP MedSystems, West Berlin, NJ, USA) filtered at 0.05–100 Hz (ECG), 0.05–500 Hz (MAPs), and 30–500 Hz (other intracardiacs).

Induction of polymorphic VT or VF was attempted by programmed electrical stimulation (PES) from the RVA and RVOT without the use of any antiarrhythmic drugs as reported previously.³⁴ The protocol of ventricular stimuli included up to three extrastimuli (two basic cycle lengths of 600 and 400 ms) and rapid ventricular pacing, with the coupling interval of the extrastimuli not being less than 180 ms and the ventricular rate of rapid burst pacing not exceeding 270 beats per minute.

Pacing protocol

Pacing was performed from the RVOT or RVA by a 7F MAP catheter before attempted VF induction (BrS patients) or ablation (control subjects).

Ventricular pacing was established at a basic cycle length of 500 ms using a stimulus strength of twice diastolic threshold and 2 ms pulse width. After a 3 min run-in period, S2 was introduced after 9 beat trains of S1 stimuli, decrementing by 20 ms from S1 to S2 intervals of 400 to 300 ms and then by 5 ms from 300 ms until refractoriness (Figure 1A).

Data analysis

We measured monophasic APD at 90% repolarization (APD₉₀) for each analysed beat. Diastolic interval was calculated as the value of S1–S2 interval minus the APD₉₀ of the basic cycle length (Figure 1B). The APDR relation was determined by plotting APD₉₀ as a function of the preceding DI. We created standard APDR curves for each subject using DI–APD₉₀ pairs for each extrastimuli. The data were fitted using overlapping least-squares linear segments. The APDR curves were analysed in 30 ms DI segments in steps of 5 ms, commencing from 0 ms DI range that contains data points (Figure 2).

Dispersion of maximum slope of the APDR curve between the RVOT and the RVA was defined as the absolute values of subtraction from the RVOT to RVA.

We also examined the onset of activation delay (OAD) after premature stimulation from one pacing RV site to another RV site or LV lateral site as shown in Figure 3 as a marker of conduction delay. Electrical potential of the LV lateral site was recorded by the distal electrode of the CS catheter. We could easily recognize the OAD as shown in the graph of S1S2 interval and conduction time (Figure 3), and then, we defined precisely the OAD as more than 2 ms delay compared with conduction time in previous S2 stimuli.

His to ventricle (HV) interval was also measured in both BrS patients and control subjects.

Mutation analysis of SCN5A

Genetic analysis was performed in compliance with the guidelines for human genome studies of the Ethics Committee of Okayama

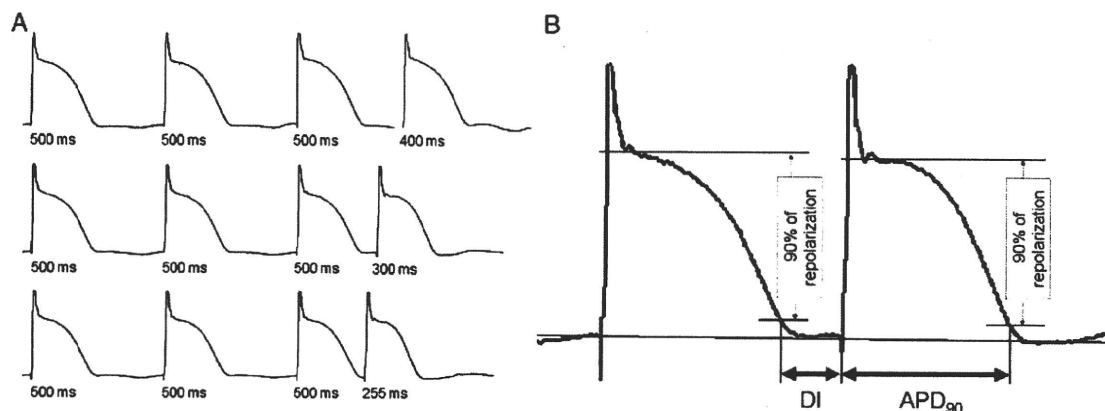


Figure 1 Method of pacing protocol and measurement of APD_{90} and diastolic interval. (A) Ventricular pacing was established at a basic cycle length of 500 ms. S2 was introduced after nine beat trains of S1 stimuli, decrementing by 20 ms from S1 to S2 intervals of 400 to 300 ms and then by 5 ms from 300 ms until refractoriness. (B) We measured action potential duration at 90% repolarization (APD_{90}). Diastolic interval was calculated as the value of S1–S2 interval minus the APD_{90} of the basic cycle length.

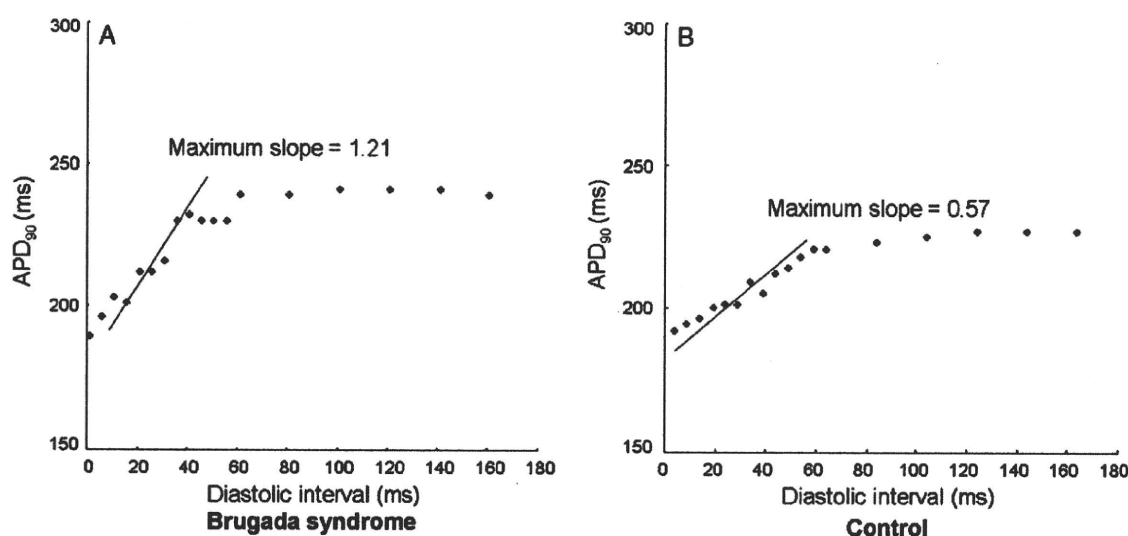


Figure 2 Maximum slopes of action potential duration restitution curves in Brugada syndrome patients and control subjects. The data were fitted using overlapping least-squares linear segments. The restitution curves were analysed in 30 ms diastolic interval segments in steps of 5 ms, commencing from 0 ms diastolic interval range that contains data points. (A) A representative action potential duration restitution in Brugada syndrome patients with steep maximum slope. (B) A representative action potential duration restitution curve in control subjects with gentle maximum slope.

University. Informed consent was obtained from all subjects. Genetic screening was performed in 31 of the 39 patients with BrS. Genomic DNA was extracted from peripheral blood leukocytes by using a DNA extraction kit (Gentra, Minneapolis, MN, USA) and was stored at -30°C until use.

Twenty-seven exons of the *SCN5A* gene were amplified with previously reported intronic primers.³⁵ *SCN5A* gene Exon 1 is a non-coding region, and we did not analyse this region in this study. Exons 6, 17–1 sense, 21, and 25 was not able to be sufficiently amplified by the primers, and we therefore designed the following intronic

primers as previously described.^{36,37} The primers used in this study are as follows: Exon 6: sense 5'-GTT ATC CCA GGT AAG ATG CCC-3', anti-sense 5'-TGG TGA CAG GCA CAT TCG AAG-3'; Exon 17–1: sense 5'-AAG CCT CGG AGC TGT TTG TCA CA-3'; Exon 21: sense 5'-TGC CTG GTG CAG GGT GGA AT-3', anti-sense 5'-ACT CAG ACT TAC GTC CTC CTT C-3'; Exon 25: sense 5'-TCT TTC CCA CAG AAT GGA CAC C-3', anti-sense 5'-AAG GTG AGA TGG GAC CTG GAG-3'. PCR was performed in a 20 μL reaction volume containing 50 ng of genomic DNA, 20 pmol of each primer, 0.8 mM dNTPs, 1X reaction buffer, 1.5 mM MgCl_2 , and 0.7 U of