

Table 4 Clinical and ECG parameters in patients with and without VF

Variables	VF	Non-VF	P
Number of patients	32	52	
Clinical parameters			
Age (y)	49 ± 11	47 ± 13	NS
Female gender	1 (3%)	1 (2%)	NS
Family history	9 (28%)	12 (23%)	NS
SCN5A mutation	12/24 (50%)	8/22 (36%)	NS
Inducible VF/VT at PES	16/30 (53%)	21/42 (50%)	NS
Follow-up period (m)	68 ± 55	36 ± 38	.0024
ICD implantation	29 (91%)	16 (31%)	<.0001
ECG parameters			
ECG type			
Type 1	29 (91%)	32 (62%)	.0032
Type 0	19 (59%)	13 (25%)	.0014
RR II (ms)	991 ± 145	970 ± 189	NS
PQ II (ms)	177 ± 32	176 ± 20	NS
QRS II (ms)	115 ± 22	109 ± 17	NS
QT			
V ₁ (ms)	410 ± 36	384 ± 35	.0018
V ₂ (ms)	422 ± 37	397 ± 37	.0055
V ₃ (ms)	404 ± 38	397 ± 34	NS
ST level			
V ₁ (mV)	0.24 ± 0.15	0.22 ± 0.22	NS
V ₂ (mV)	0.35 ± 0.22	0.38 ± 0.28	NS
V ₃ (mV)	0.21 ± 0.12	0.24 ± 0.15	NS
Fragmented QRS			
Number of spikes			
V ₁	3.0 ± 0.9	2.6 ± 0.9	NS
V ₂	3.4 ± 1.2	2.4 ± 1.2	.0005
V ₃	2.4 ± 1.1	2.0 ± 1.1	NS
Total spikes	8.8 ± 2.4	6.9 ± 2.6	.0014
Existence of f-QRS	23 (72%)	14 (27%)	<.0001
Signal averaged ECG			
Filtered QRS (ms)	132 ± 19	121 ± 18	.0099
LAS40 (ms)	53 ± 16	44 ± 13	.014
RMS40 (μV)	11 ± 9	15 ± 8	.020
Late potential positive	27 (84%)	34 (65%)	NS

Values represent n (%) and mean ± standard deviation.

ECG = electrocardiogram; f-QRS = fragmented QRS; ICD = implantable cardioverter-defibrillator; LAS40 = duration of low-amplitude signals <40 μV in the terminal filtered QRS complex; NS = nonsignificant; PES = programmed electrical stimulation; RMS40 = root-mean-square voltage of the terminal 40 ms in the filtered QRS complex; VF = ventricular fibrillation; VT = ventricular tachycardia.

Generally, symptoms with prodrome resulted from benign syncope in relation to autonomic dysfunction and were not associated with the occurrence of VF in patients with BS. Although the present study showed that the clinical course of syncope episodes with prodrome was benign, we should emphasize that the existence of NMS and OH in patients with BS cannot predict whether patients will have new onset of VF in the future.

Limitations

We selected patients with type 1 ECG and a history of syncope. Their causes of syncope were classified as documented VF, NMS, OH, and unexplained syncope. However,

unexplained syncopal episodes could include different forms between low-risk events (ie, NMS and OH) and high-risk events (ie, VF). The FINGER study¹⁷ indicated that symptomatic patients more frequently underwent ICD implantation than did asymptomatic patients. The second consensus report² showed that confounding factors affecting ECG abnormality or syncope should be carefully excluded. Although this report described different factors of ECG abnormality in detail, the clinical features of various types of syncope episodes were not described. In this study, the unexplained syncope group would be patients of high risk for VF and they underwent ICD implantation prophylactically. As a result, they had an appropriate discharge of ICD and sudden cardiac death was prevented.

The results of the HUT test were more frequently positive in the prodromal group than in the nonprodromal group. However, we could not perform the HUT test in all patients with VF, especially in patients in whom VF or aborted cardiac arrest was documented at index hospitalization. Therefore, the number of patients who took a HUT test was limited and a positive HUT test result was not a significant predictor of VF. Although there were no patients with a positive HUT test result in the VF group, it could not be concluded in this study that a tilt test confirms benign syncope in patients with Brugada-type ECG.

Table 5 Characteristics of syncope in patients with and without VF

Variables	VF	Non-VF	P
Number of patients	32	52	
Syncope			
Prodromes			
If any	7 (22%)	35 (67%)	<.0001
Blurred vision	2 (6%)	26 (50%)	<.0001
Relation to urination	0 (0%)	11 (21%)	.0049
Diaphoresis	0 (0%)	11 (21%)	.0049
Palpitation	4 (13%)	5 (10%)	NS
Chest discomfort	4 (13%)	2 (4%)	NS
Patients' condition after onset of syncope			
Convulsion	13 (41%)	3 (6%)	<.0001
Incontinence	6 (19%)	5 (10%)	NS
Falling down	7 (22%)	16 (30%)	NS
Any injury	0 (0%)	5 (9%)	NS
Abnormal respiration	14 (44%)	4 (8%)	<.0001
Position at the onset of syncope			
Supine	14 (43%)	7 (13%)	.0016
Sitting	13 (41%)	14 (27%)	NS
Standing	5 (16%)	31 (60%)	<.0001
Situation at the onset of syncope			
On exertion	2 (6%)	0 (0%)	NS
Standing-up	0 (0%)	14 (27%)	.0011
Bathing	2 (6%)	4 (8%)	NS
Rest	15 (47%)	11 (21%)	.013
Sleeping	13 (41%)	5 (10%)	.0006
Drinking	4 (13%)	6 (12%)	NS

Values represent n (%).

NS = nonsignificant; VF = ventricular fibrillation.

Table 6 Univariate and multivariate analyses in all patients

Variables	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
Prodromes						
If any	0.24	0.09–0.57	.0008	–		
Blurred vision	0.11	0.02–0.37	<.0001	0.20	0.03–0.75	.0145
Abnormal respiration	3.26	1.55–6.81	.0023	2.18	1.02–4.64	.045
Convulsion	2.40	1.15–4.86	.021	–		
Syncope while standing	0.37	0.13–0.89	.025	–		
Type 1 ECG	3.86	1.37–16.1	.0078	–		
Type 0 ECG	2.57	1.27–5.34	.0083	–		
Late potential positive	2.85	1.19–8.44	.018	–		
Existence of f-QRS	3.57	1.70–8.19	.0006	2.39	1.11–5.62	.0261

CI = confidence interval; ECG = electrocardiogram; f-QRS = fragmented QRS; HR = hazard ratio.

Conclusion

Syncope episodes with prodromal symptoms and specific situations, especially blurred vision, are benign symptoms in patients with BS. Absence of prodrome is a high-risk sign of the occurrence of VF in BS patients with syncope episodes.

References

- Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002;105:1342–1347.
- 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.
- Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003;108:3092–3096.
- 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.
- Yokokawa M, Okamura H, Noda T, et al. Neurally mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010;21:186–192.
- Letsas KP, Efremidis M, Gavrielatos G, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F. Neurally mediated susceptibility in individuals with Brugada-type ECG pattern. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:418–421.
- Alboni P, Brignole M, Menozzi C, et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921–1928.
- 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.
- The European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and management of syncope reviewed by Angel Moya, MD, FESC, Chair of the Guideline Taskforce with J. Taylor, MPhil. *Eur Heart J* 2009;30:2539–2540.
- Take Y, Morita H, Wu J, et al. Spontaneous electrocardiogram alterations predict ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2011;8:1014–1021.
- Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2003;67:312–316.
- Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:373–379.
- Morita H, Morita ST, Nagase S, et al. Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1624–1631.
- Morita H, Kusano KF, Miura D, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation* 2008;118:1697–1704.
- Delise P, Allocca G, Marras E, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type I ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *Eur Heart J* 2011;32:169–176.
- Giustetto C, Drago S, Demarchi PG, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Eurpace* 2009;11:507–513.
- Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation* 2010;121:635–643.
- 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.
- Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. ST-segment elevation and ventricular fibrillation without coronary spasm by intracoronary injection of acetylcholine and/or ergonovine maleate in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1841–1847.
- Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1576–1584.
- Hamer AW, Bray JE. Clinical recognition of neurally mediated syncope. *Intern Med J* 2005;35:216–221.
- Moya A, Garcia-Civera R, Croci F, et al. Diagnosis, management, and outcomes of patients with syncope and bundle branch block. *Eur Heart J* 2011;32:1535–1541.
- Kanjwal K, Kanjwal Y, Karabin B, Grubb BP. Clinical symptoms associated with asystolic or bradycardic responses on implantable loop recorder monitoring in patients with recurrent syncope. *Int J Med Sci* 2009;6:106–110.

第24回 心臓性急死研究会

Brugada症候群に伴った持続性心室性頻拍の4例

武 寛¹⁾ 森田 空²⁾ 杜 隆尚³⁾
 西村伸洋¹⁾ 橋本寛史¹⁾ 永瀬 聡¹⁾
 中村一史¹⁾ 岡野晋久¹⁾ 草野研希¹⁾
 大江 達¹⁾ 伊藤 浩¹⁾

¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学
²⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科先端医療科学研究科
³⁾ 心臓病センター循環器病管理センター

Sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with Brugada syndrome

Yutaka Take¹⁾, Hiroshi Morita²⁾, Naohisa Tobi¹⁾,
 Nobuhisa Watanabe¹⁾, Kazumasa Hashimoto²⁾,
 Saeoichi Nagase¹⁾, Kazuhisa Nakamura¹⁾,
 Kunihisa Kohno³⁾, Kazuo Kusano³⁾, Tohru Chu²⁾,
 Hiroshi Ito¹⁾

¹⁾ Department of Cardiovascular Medicine,
 Okayama University Graduate School of Medicine,
 Dentistry and Pharmaceutical Sciences

²⁾ Department of Cardiovascular Therapeutics,
 Okayama University Graduate School of Medicine,
 Dentistry and Pharmaceutical Sciences

³⁾ Department of Cardiovascular Medicine,
 Kohkubara Heart Institute of Okayama

Key words

Brugada症候群
 心室頻拍
 持続性単形心室頻拍
 プレクシール感受性心室頻拍

抄録

Brugada症候群(BS)では心室細動が問題となるが、まれに持続性単形性心室頻拍(VT)を起すことがある。当院で電気生理学的特徴を解析したBS 179人中4例にVTが誘発され、うち3例では入院前に発症発作があった。2例(症例1, 2)は右室速型(左胸ブロックLEBB, 下方軸)型VTで4例は症例1でat, aVL誘導と(-), 最早期誘発刺激は左冠光にみられた。症例3ではR誘導はI(+), aVL(-)で、最早期誘発刺激は右室速型および左冠光であった。症例1, 2とも冠動脈内に遅延電位を認め、同部位で発症するも発症であった。症例1では発症中に単形性VTが多形性VTに変化し、術後に心室細動を認めた。VTの機序としては、心外膜基底層で非リエントリー性と考えられた。3例はブロック(LEBB)+上方軸型VTの3例は、VT中に首アムキノン電位、アムキノン電位が記録され、リエントリー性の特異性左室心室頻拍と診断した。

Brugada症候群に伴う持続性VTを4例経験したので報告する。

(報告により抄録のみ掲載)

Brugada 症候群の 心電図診断とリスク評価

草野研吾

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 准教授

1992年にBrugada症候群が発表され¹⁾、その臨床的特徴・予後・不整脈発生メカニズム・遺伝子異常など、さまざまな報告がなされてきた。遺伝子異常としては、ナトリウム(Na)チャンネル α サブユニットをコードしているSCN5A遺伝子の異常が最もポピュラーであるが、その発現頻度はいまだ10~30%程度とされており、原因については謎が多い疾患である。ここでは、Brugada症候群の診断とリスク評価について概説する。

Brugada症候群とは

1992年に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($V_1 \sim V_3$)のST上昇を有し、心室細動(VF)を生じる患者群を報告した¹⁾。それより以前から、日本でもこのような特徴的な心電図波形を呈する例が存在することは報告されていた²⁾が、新しい一群であることを最初に報告したことから、報告者の名前にちなんでBrugada症候群として、特発性VFのうちでも区別して扱われるようになった。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。

疫学的特徴としては、男性に多く(男女比=8:1)、不整脈や心イベントの発生は30~40歳前後の壮年期に多いこと、日本で古くから知られている「ぼっくり病」やタイの「Lai Tai」のような若年から中年男性における突然死の原因疾患のひとつと考えられることが挙げられている。また、しばしば突然死の家族歴を有し、常染色体優性遺伝の遺伝形式を示すことも知られている³⁾。

また現在では、全突然死の4%、器質的心疾患を伴わない心臓突然死の20%がこのBrugada症候群によるものとされている³⁾。

Brugada症候群の心電図診断

特徴的な12誘導心電図所見は、右側胸部誘導のST上昇である。これらの誘導は流出路付近の誘導であることから、とくに右室流出路におけるなんらかの電氣的異常を反映していることが容易に推察される。このST上昇のパターンとして、古くはcoved型、saddle-back型という呼称が使われていたが、現在では海外での呼び名にならって、type 1~3 (type 1がcoved型、type 2, 3がsaddle back型)と呼ばれるようになってきている(図1)⁴⁾。Type 1は、coved型ST上昇に加えて、J波 ≥ 2 mm、ST上昇を認めるもの、type 2は、saddle-back型でJ波 ≥ 2 mmとST上昇 ≥ 1 mmを認めるもの、type 3はsaddle-back型で、J波 ≥ 2 mmを認めるがST上昇 < 1 mmであるものと定義されている³⁾。

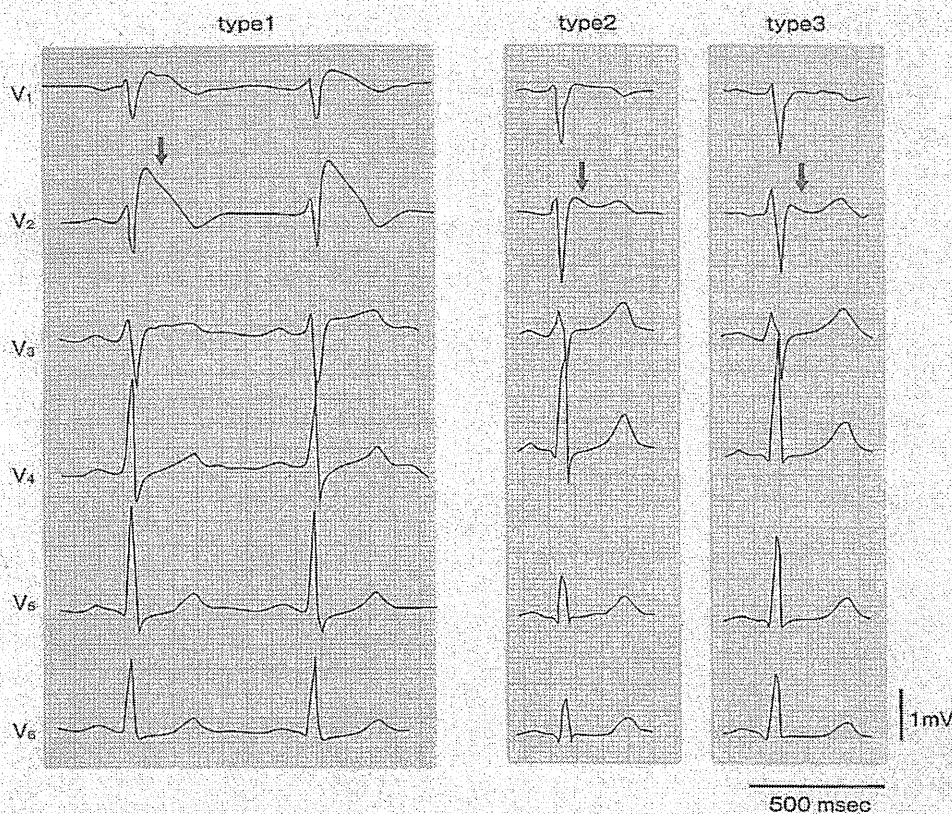


図1 Brugada症候群における心電図ST上昇のパターン (type 1~3) (文献⁴⁾より引用改変)

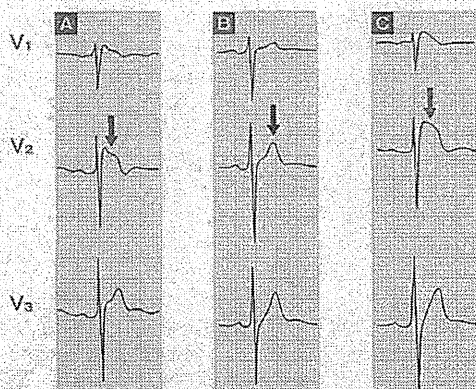


図2 ビルジカイニドによる誘発テスト (provocation test) ビルジカイニド投与によって、発作時のtype 1型ST上昇が再現されている。A: 発作時期/B: 間欠期/C: ビルジカイニド投与

Brugada症候群においては、VF発作時に著明なcoved型 (type 1) のST上昇が生じることが知られており、心電図にてVFとtype 1のST上昇を捉えることができればBrugada症候群と診断される。このような例では診断が容易であるが、心電図でのみBrugada症候群に似た波形を有する無症候例が多くあることから、現在Brugada症候群の診断には、type 1波形に加

えて以下の所見を認めるものと定義されている。すなわち①VFが記録されている、②自然停止する多形性心室頻拍 (VT)、③若年の心臓突然死家族歴、④家族にtype 1心電図を認める、⑤電気生理学的検査でVFや多形性VTが認められる、⑥失神発作や夜間のあえぎ呼吸、である。このような臨床症状を認めないものは、Brugada型心電図として区別されている。

Brugada症候群では、心電図波形がしばしば大きく変化し、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ことから、原因不明のVF documentあるいは失神患者におけるナトリウム (Na) チャネル遮断薬 (日本ではピュアNa遮断薬のビルジカイニドが使用されることが多い) の誘発試験 (provocation test) によってBrugada型心電図を再現する (unmask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、ひとつ以上の誘導でV₁~V₃誘導の中でtype 1波形 (いわゆるcoved型) が得られればBrugada症候群と診断される³⁾。また、上位肋間での心電図記録がBrugada症候群の診

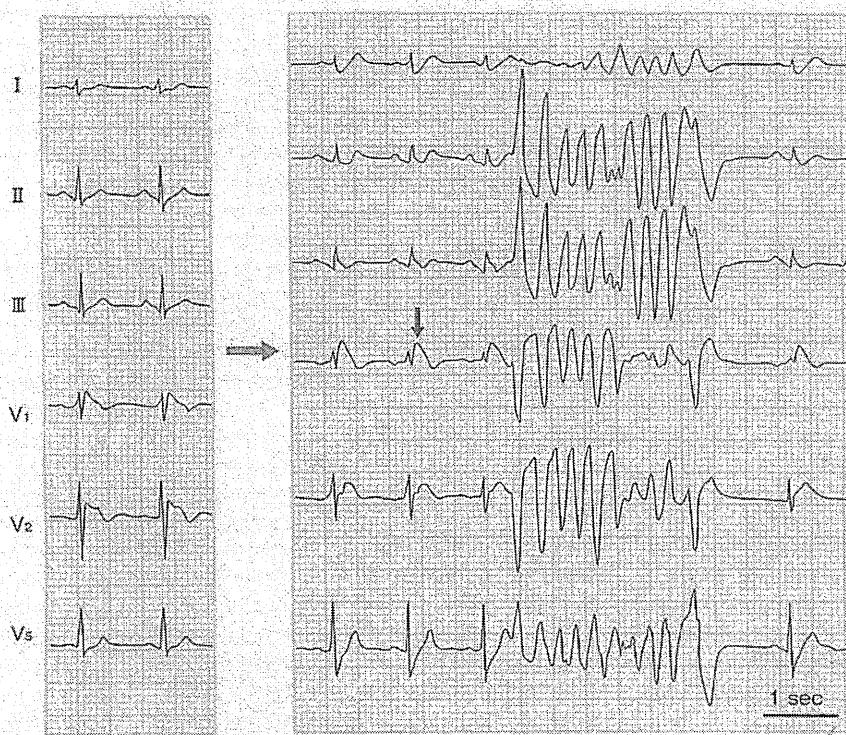


図3 ビルジカイニド投与によるVFの誘発
Type 1 ST上昇 (→) とともに一過性のVFが誘発されている。

表1 Brugada症候群類似のST上昇を示し、鑑別が必要な疾患

- 左脚ブロック
- 右脚ブロック
- 左室肥大
- 急性心筋梗塞・右室梗塞
- 左室瘤
- 急性心筋炎
- 不整脈源性右室心筋症
- 運動負荷誘発性
- 大動脈解離
- 低体温
- 急性肺塞栓
- 右室流出路圧排 (腫瘍)
- 抗うつ薬加療投与
- 脳神経・自律神経疾患
- Duchenne型筋ジストロフィー
- Friedreich失調症
- チアミン欠損
- 高Ca血症
- 高K血症
- コカイン中毒

断に有用であるとの報告^{5,6)}があり、通常肋間でtype 1波形が記録されない症例では積極的に上位肋間(第2, 3肋間での)記録を行うべきである。これは、患者間で電極と右室流出路の解剖学的位置が異なることに起因すると考えられている⁷⁾。

重要なことは、このprovocation testによるtype 1波形は、Brugada症候群の診断には役立つが、これのみではVFを起こす重症例の診断には役立たないことである。さらに、Naチャンネル遮断薬を使用する際に最も注意すべき点は、薬剤投与時に房室ブロックや洞停止、あるいはVFを生じる場合があるため、除細動器などを準備し慎重に行わなければならないことである(図3)。ただし、provocation testはあくまでもST上昇の有無を判定する検査であるため、すでにtype 1(coved型)のST上昇が認められる例では安易に行うべきではない。また、他の疾患でBrugada様のST上昇が記録されることも報告されているため、これらの疾患の除外も重要な点である(表1)。

一方、心電図上で認められるPQの延長、脚ブロック

や軸偏位の存在¹⁾、洞不全症候群⁸⁾や心房細動の合併⁹⁾、fragmented QRS波形の存在¹⁰⁾、加算平均心電図における心室遅延電位¹¹⁾、CTなどによる右心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¹²⁾、心筋組織における炎症細胞や線維脂肪組織の検出¹³⁾、といった所見は、Brugada症候群においてなんらかの脱分極相異常が関与していることを示唆していると考えられる。図4に現在受け入れられているBrugada症候群の病態を示す³⁾。不整脈の基質を作り出すものとして、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きわめて多いことが病態をさらに複雑にしていることが伺える。

リスク評価

原因不明の失神や、若年での突然死家族歴(海外では45歳以下、日本では55歳以下を指すことが多い)は、

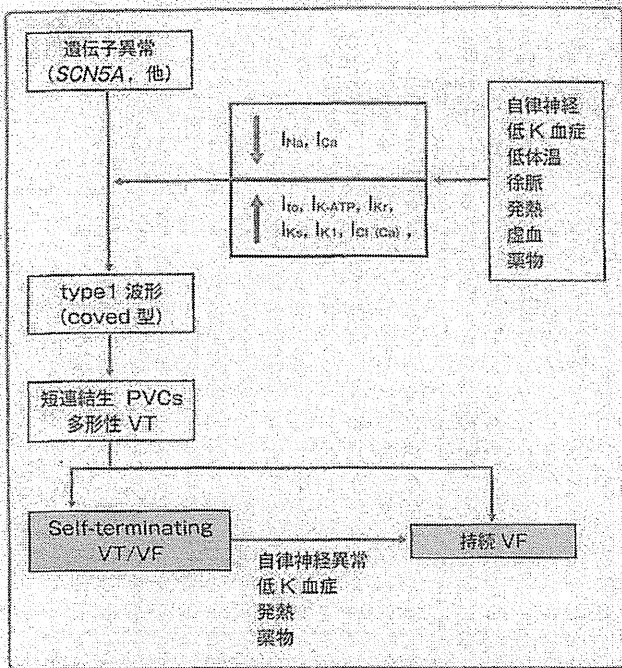


図4 Brugada症候群の病態と関連する因子 (文献³⁾より引用改変) 典型的な心電図波形の形成やVFの発生にさまざまな因子が関連していることが窺える。PVC:心室期外収縮

VFの発生を予測する重要なリスク因子として知られているが、心電図上のリスク評価を行ううえで、まずBrugada症候群の心電波形の成因や、VF発生メカニズムについて理解する必要がある。

このBrugada症候群におけるST上昇やVFの発生には、右心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らが提唱しているイヌのwedge modelを用いた仮説が有名で、この説を覆すものは現在のところ存在せず、広く受け入れられている説である¹⁴⁾。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カリウム(K)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上昇が形成される(図5)。そして、さらに亢進したIto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

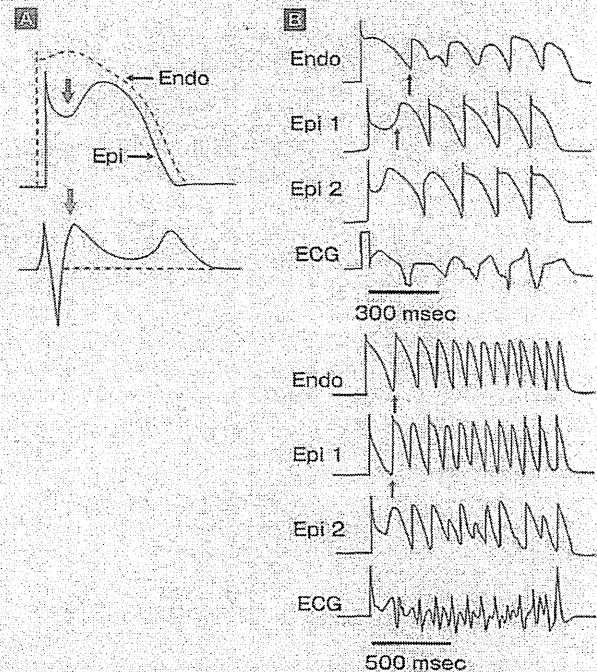


図5 I_{to} 亢進による心電図の変化 (一部文献¹⁴⁾より引用改変) A:心外膜電位(Epi)に生じたnotch(→)と、体表心電図のJ波(→)の出現¹⁴⁾。B:ピナシジル(2.5 μ m)投与(→)によって生じたphase 2 reentryによる、期外収縮、VF発生。Epi-Epi間の電位勾配によって、不整脈が誘発されている。

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¹⁵⁻¹⁸⁾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_{K-ATP})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。したがって、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³⁾。

12誘導心電図検査において、VFを生じやすいハイリスクなBrugada症候群に対する診断として、とくに重要なものに自発的な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³⁾など再分極相の不安定さを表すものが知られているが、最近では、若年のVF¹⁹⁾、fragmented QRS(QRS棘波)の存在¹⁰⁾が注目されている(図6)。Fragmented QRSは、① $V_1 \sim V_3$ 誘導のいずれかでQRS波内に棘波が4つ以上、もしくは② $V_1 \sim V_3$ 誘導でQRS波内の棘波の合計が8つ以上と定義されている。Prioriらは、VT/VFの既往の、

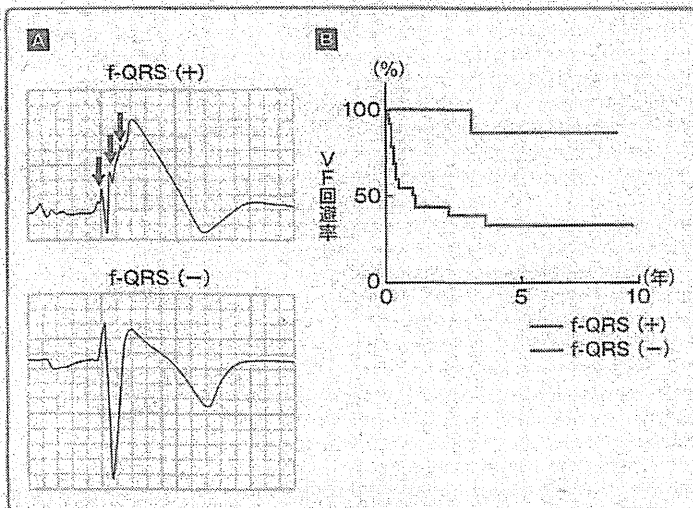


図6 fragmented QRS (一部文献¹⁰⁾より引用改変)
 A: 上段でfragmented QRS (QRS棘波: f-QRS) が3つ記録されている。
 B: f-QRSを認める例では、VF再発が多いことがわかる¹⁰⁾

ない Brugada 症候群を対象に、前向き試験 (PRELUDE registry) の結果を報告し、失神の既往と自発的な type 1 波形 (オッズ比 [OR] = 4.20), 心室不応期 < 200 msec (OR = 3.91), fragmented QRS (QRS 棘波; OR = 4.94) であったことを報告し、これらの所見が認められた場合、予防的な植込み型除細動器 (ICD) 植込みを考慮できると報告している³⁰⁾。QRS 棘波は、心筋の脱分極相の異常を反映することが示唆されるため、脱分極相の不整脈を発生させやすい増悪因子と考えると理解しやすいかもしれない。

負荷心電図の有用性

.....

Na チャネル遮断薬による provocation test は、隠れた Brugada 型心電図を unmask することに有用であるが、ハイリスク患者の推定には有用でないことは先に述べた。しかし、Na チャネル遮断薬投与で T 波の交代現象が生じるケースがしばしば観察され、このような症例では VF 例が多いことが報告されている (図7)⁴¹⁾。したがって、ST 上昇だけでなく、T 波の変化についても注意深い観察が必要である。

運動負荷についてハイリスク患者では、負荷直後に軽

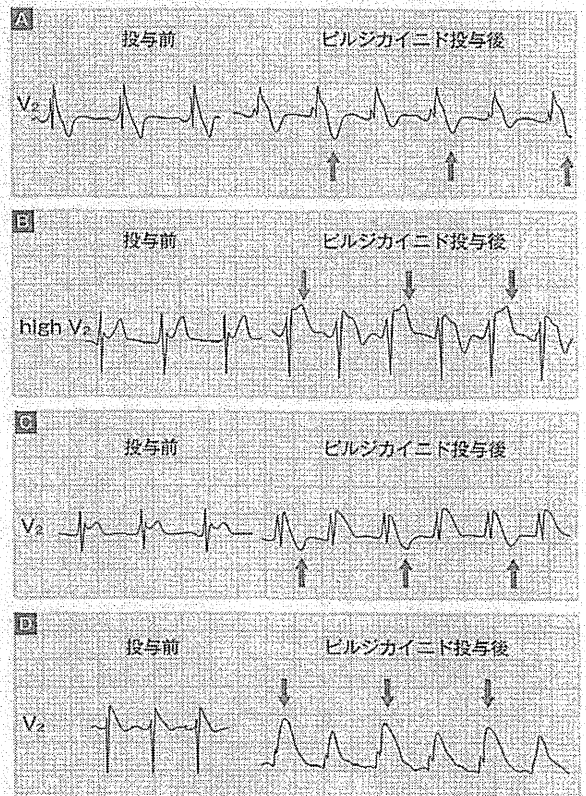


図7 ベルジカイニド投与後の T 波交代現象 (T wave alternans) (文献²¹⁾より引用改変)
 A: ケース1. VFのある患者。
 B: ケース2. VFのある患者。
 C: ケース3. VFのない患者、(high V₂: 第3肋間から誘導された V₂)
 D: ケース4. VFのない患者。

減した ST 上昇が、負荷終了時 (安静心拍数に戻る頃) に、負荷前よりも上昇する所見が得られることや、食後 (full stomach) 時に記録した心電図が type 1 波形を示す場合にハイリスク患者の推定が可能であるという報告がある (full stomach test)²²⁾。こうした所見は、Brugada 症候群において VF の発生例に副交感神経活動の亢進があること²³⁾ や、夜間の発生が多いことなど副交感神経の亢進状態が VF 発生に関連しているという報告がある³⁾ ことが関連していると考えられており、自律神経を揺さぶる方法もひとつのリスク評価に有用と考えられる。

微小心電図の有用性

.....

これには加算平均心電図での遅延電位 (LP) や

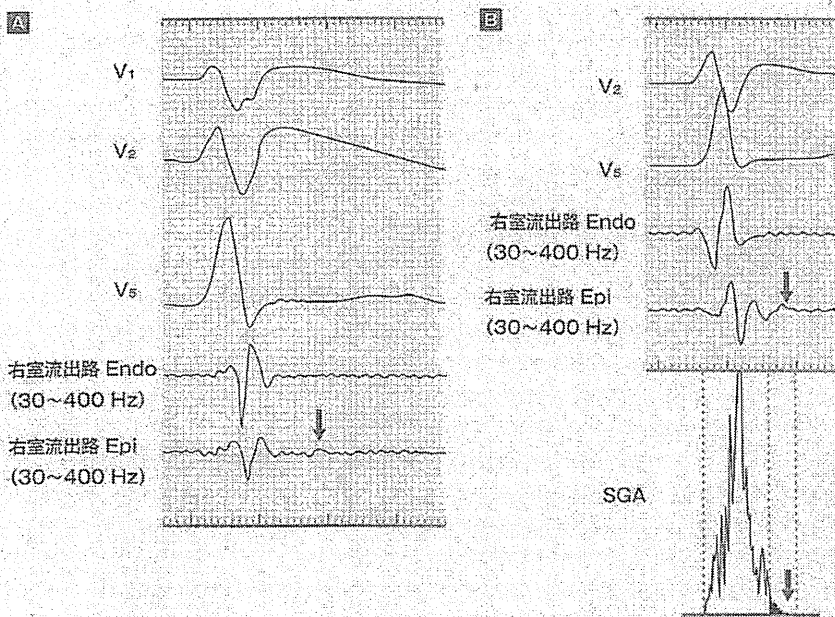


図3 Brugada症候群における微小心電図 (文献¹¹⁾より引用改変)
 A: クラスIc不整脈薬投与後の心電図。
 B: 右室流出路心外膜側(Epi)からより記録された局所電位(→)に一致して、加算平均心電図(SGA)に遅延電位(LP:→)が認められている。

microvolt T wave alternans (MTWA) が知られている。すでに述べたように、Brugada症候群においては、なんらかの脱分極異常の存在が示唆されており、とくに右室の心外膜で直接記録された異常電位とLPが一致するという報告(図3)¹¹⁾も併せて、LPの存在がハイリスクの鑑別になる可能性がある²⁴⁾が、鎌倉らの循環器病委託研究では、有症候性および無症候性Brugada症候群でLPの陽性率には差がないと報告されている。LPが陰性であれば比較的予後は良好ではないかということも示唆されるが、今後の症例の蓄積が必要である。MTWAは、陈旧性心筋梗塞や拡張型心筋症患者などの予後予測因子として有用性の高い検査とされているが、Brugada症候群では残念ながら有用であるとする報告はない。

電気生理学的検査(EPS)の有用性

Brugada症候群におけるハイリスク患者の予知、すなわちVFに対する1次予防としてのEPSの有用性についてはいまだ意見が分かれる。Brugada症候群では高率にEPS時の心室プログラムペーシングでVFが誘

発され、とくに有症候性Brugada症候群では無症候性に比べてVFが誘発されやすい傾向にあるとされている。

欧米のデータでは、有症候性Brugada症候群の突然死蘇生例において、EPSで約68～83%でVFが誘発可能とされている。また、原因不明の失神例でも62～68%でVFが誘発可能とされている。一方、無症候性Brugada症候群の場合、EPSでは約33～39%でVFが誘発可能とされ、有症候性に比べて頻度が低い^{25,26)}。

日本の循環器病委託研究におけるEPSでのVF/多形性VT誘発率は、有症候性Brugada症候群において81%と、無症候性Brugada症候群の62%に比べて高い傾向にある。このことから、日本での『不整脈の非薬物療法ガイドライン』そして『心臓突然死の予知と予防法のガイドライン』でも、原因不明の失神を認め、Brugada型心電図を呈する患者では、EPSでのVF誘発の有無によるICDの適応検討について詳しく記載されている²⁰⁾。日本の循環器病委託研究でも原因不明の失神を認める患者では、EPSでVFが誘発されると心イベント発生率が2～3%/年と比較的高いものの、EPSでVFが誘発されなければ予後が非常に良好であると報告されている。

しかし、無症候性Brugada症候群におけるEPSでのVF誘発の有用性は、いまだ議論が分かれる。この理由

として、各研究での登録患者数がまだ多くないうえに追跡期間が短く、また無症候性患者自体の心イベント発生率が非常に低いため、統計学的検討が困難であることが挙げられる。また、VF誘発のプロトコルとしては、基本周期や早期刺激の回数（二連刺激まで、あるいは三連刺激まで）、最短の刺激間隔（200 msec まで、180 msec まで、あるいは不応期まで）そして誘発部位（右室心尖部のみ、あるいは右室心尖部と右室流出路）などにより誘発率に差が生じる可能性が指摘されている^{30,31)}。さらに、EPSでのVF誘発では偽陽性が9%程度出現することも報告されている。また2006年に報告されたメタ解析において、EPSでのVF誘発は心イベント発生の独立した予測因子ではなかった。

以上のことから、EPSの有用性に関しては、より大規模で、各施設のプロトコルが一定した長期間の前向き研究が必須と思われるが、現時点ではVFが誘発された場合にICDの植込みを奨励する方向にあるようである。

遺伝子検査の有用性と心電図の関連

Chenらによって初めて報告され、現在最もポピュラーとされている遺伝子変異（mutation）は、 I_{Na} ではなく、心筋に発現しているNaチャンネルの α サブユニットをコードするSCN5A遺伝子変異である³²⁾。表現型としてのNaチャンネルの機能異常には、Naチャンネルの機能欠損、Naチャンネルゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常（trafficking defect）などがあるが、Brugada症候群患者に認められるSCN5A異常に起因する機能異常は、fast I_{Na} の減少（loss of function）である。現在、他の遺伝子変異としてglycerol-3-phosphate-dehydrogenase I-like protein (GPD1-L) や、QT延長症候群で有名なHERG遺伝子、QT短縮症候群で報告されている、L型Ca電流にも変異の存在が報告されているが、その頻度は低く、現在のところはSCN5A遺伝子がBrugada症候

群で最もポピュラーな原因遺伝子とされている。また、SCN5A遺伝子変異によってNaチャンネル β サブユニットの細胞内局在が変わるなどの修飾が生じることも報告されている³³⁾。また、SCN5A変異はQT延長症候群（LQT）、progressive cardiac conduction defect (PCCD)なども生じることが報告されている。したがって、これらを総称して、イオンチャンネル病（sodium channel disease）と呼ぶこともある。

遺伝子変異と異なり、遺伝子多型は遺伝子を構成しているDNA配列の個人差のことであるが、一般に集団の1%以上の頻度で存在するものと定義されている。この遺伝子多型のなかに、DNA配列の1箇所の塩基配列が別の塩基に変わっている一塩基多型（SNP）がある。SNPは、single nucleotide polymorphismの略語であり、SCN5AにおいてもさまざまなSNPがあることが知られている。それらのなかでもPI090L、R1193QのSNPは、アジア人（日本人）におけるBrugada症候群では、代表的なNa電流の低下が生じるSNPであることが報告されている^{34,35)}。また、R1193QのSNPは同時にQT延長症候群（LQT）の中のLQT3にも関連していることが報告されている³⁷⁾。逆に、ある種のSNPの存在（H558R）が遺伝子変異（T512I、R282H）によって生じたNa電流の低下を軽減させることも報告されている^{38,39)}。このように、遺伝子異常があるからといってNa電流の低下が必ず生じるとはいえず、新たな遺伝子異常が見つかった場合は、SNPかmutationかという診断と同時に、パッチクランプを用いたNa電流の機能解析が一般に行われる。

遺伝子変異の存在とリスク評価について、当初はQT延長症候群などと同じように、遺伝子による重症度評価が可能ではないかと期待されていたが、その後の研究によって、Brugada症候群の原因遺伝子とされるSCN5A遺伝子変異の存在は、実は臨床的な重症度とは関係が薄いのではないかと推測されている。2002年のPrioriらの報告²⁰⁾によると130人の発端者のうち28人（22%）、121人の家族のうち56人（46%）にSCN5Aの変異が発

見されたが、SCN5A の遺伝子異常は、心停止患者の予測に関して感受性 32%、特異性 57%であったことから Brugada 症候群の診断には有用であるが危険因子の階層化 (risk stratification) にはあまり役立たないことが示唆されている。日本の報告では、SCN5A 遺伝子変異の有無は初発の VF 発生の有無には無関係であった。しかし、2 度目の発作以後について (つまりその後の ICD 作動) は SCN5A で有意に早期に、しかも多くの作動があったことが報告されており、臨床的にはやはり重症例と考えることができる。このように、遺伝子変異の有無と重症度についてもさまざまな見解があるが、SCN5A の遺伝子変異が同定されるのは全体の 30%に満たない症例であるため、今後、重要な遺伝子異常が発見される可能性もあり、遺伝子変異の関わりについては今後の検討が必要であると考えられる。

一方、この Brugada 症候群が日本を含めたアジアに多いことは良く知られた事実である³⁾。また、遺伝子多型が人種特異的であることも良く知られている。SCN5A 遺伝子のプロモータ領域のある種のハプロタイプがアジア人に多く存在 (21~24% : 対立遺伝子頻度 0.22) していることが報告された。さらにこのハプロタイプの存在によって、心筋細胞における転写活性が他のハプロタイプに比べ 62%低下していること、このハプロタイプを有する人は、そうでない症例に比べて心電図上の QRS 時間や PQ 間隔が延長していることが報告された⁴⁰⁾。これらの結果は、心筋における Na チャネル発現がある種のハプロタイプの存在で低下していることを示唆する所見である。プロモータ領域の遺伝子多型の違いが、アジア人に Brugada 症候群が多く存在することを裏付ける所見であり、大変興味深い。

体表心電図の各指標、とくに脱分極に関連する指標、すなわち PQ 間隔や QRS 間隔は、SCN5A 遺伝子変異を有する患者群において有意に延長していることが報告されている。また、Na チャネル遮断薬による QRS 延長効果が、SCN5A 遺伝子変異 (+) 群で変異 (-) 群に比べて有意に大きく、遺伝子変異の有無を推定するのに有

用であったという報告もなされている⁹⁾。

遺伝子変異と他の不整脈の報告

Brugada 症候群では、健常群よりも高い頻度で発作性心房細動が生じること⁹⁾、また洞不全症候群の合併が存在 (sino-atrial conduction time が延長) すること⁸⁾が報告されている。いずれも伝導障害の存在が心房に及んでいることを示唆する所見と考えられる。電気生理学的検査を施行すると心房受感性 (atrial vulnerability) の亢進が SCN5A 変異群で認められたとする報告⁹⁾もあり、心房性不整脈の発生との関連が示唆されている。

Brugada 症候群における病理学的検討

Brugada 症候群に特異的な組織所見はないとされているが、心電図で典型的な Brugada 型心電図を呈していても、CT や組織診断で不整脈源性右室心筋症 (ARVC) に非常に似た形態・病理像を示す症例があること^{12,41)}、SCN5A 陰性の Brugada 症候群において、炎症細胞の浸潤の程度が強く、心筋炎などによって Brugada 症候群が後天的に獲得されることも示唆されている¹³⁾。

おわりに

現在、臨床的に最も重要な問題は、検診で発見される無症候性の Brugada 型心電図症例である。全国の健診データで 0.1~0.6%におよぶ多くの例で、Brugada 型心電図が記録されていることが報告されている (図 9)、こういった無症候例に対する ICD 適応や電気生理学的

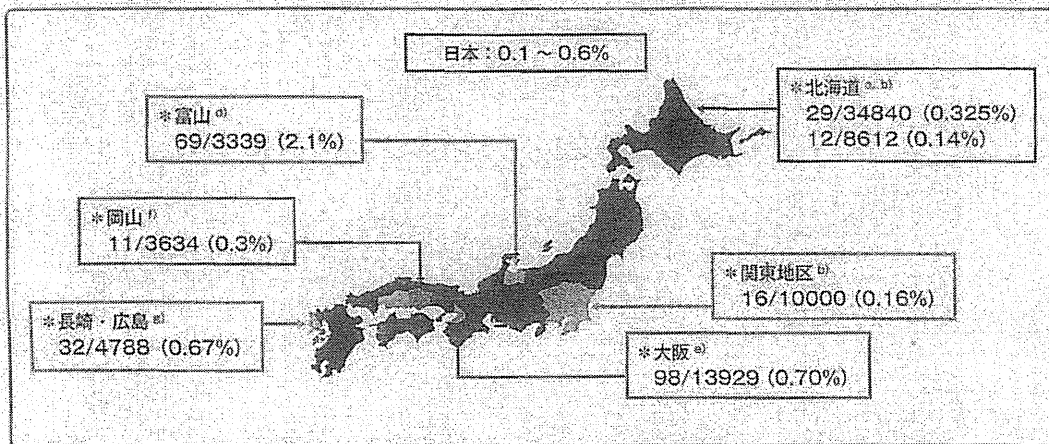


図9 日本から報告されている、健康人でのBrugada型心電図の頻度

検査の必要性について、さまざまな報告やガイドライン作りがなされているが、いまだ統一されたものはない。遺伝子解析により重要な遺伝子異常が見つかるなど、

個々の症例における重症度評価がさらに可能になることが期待される。

文献

- 1) Brugada P *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20: 1391-6.
- 2) 相原直彦 他, 心臓 特別号. 1990; 22: 80-6.
- 3) Antzelevitch C *et al.*, *Circulation.* 2005; 111: 639-70.
- 4) Wilde AA *et al.*, *Circulation.* 2002; 106: 2514-9.
- 5) Shimizu W *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2000; 11: 396-404.
- 6) Hisamatsu K *et al.*, *Circ J.* 2004; 68: 135-8.
- 7) Nagase S *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: 2143-5.
- 8) Morita H *et al.*, *Circ J.* 2004; 68: 473-6.
- 9) Morita H *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1437-44.
- 10) Morita H *et al.*, *Circulation.* 2008; 118: 1697-704.
- 11) Nagase S *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 1992-5.
- 12) Tada H *et al.*, *Am J Cardiol.* 1998; 81: 519-22.
- 13) Frustaci A *et al.*, *Circulation.* 2005; 112: 3680-7.
- 14) Yan GX *et al.*, *Circulation.* 1999; 100: 1660-6.
- 15) Belhassen B *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999; 10: 1301-12.
- 16) Belhassen B *et al.*, *Pacing Clin Electrophysiol.* 2002; 25: 1634-40.
- 17) Hermida JS *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1853-60.
- 18) Mizusawa Y *et al.*, *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 47: 359-64.
- 19) Kusano KF *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 1169-75.
- 20) Priori SG *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: 37-45.
- 21) Tada T *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19: 56-61.
- 22) Ikeda T *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17: 602-7.
- 23) Nakazawa K *et al.*, *Circ J.* 2003; 67: 511-4.
- 24) Ikeda T *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1628-34.
- 25) Brugada J *et al.*, *Circulation.* 2002; 105: 73-8.
- 26) Priori SG *et al.*, *Circulation.* 2002; 105: 1342-7.
- 27) Brugada J *et al.*, *Circulation.* 2003; 108: 3092-6.
- 28) Eckardt L *et al.*, *Circulation.* 2005; 111: 257-63.
- 29) 笠井 宏, *Jpn Circ J.* 2001; 65 (Suppl V) : 1127-60.
- 30) Eckardt L *et al.*, *Eur Heart J.* 2002; 23: 1394-401.
- 31) Morita H *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14: 373-9.
- 32) Chen Q *et al.*, *Nature.* 1998; 392: 293-6.
- 33) Mohler PJ *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 17533-8.
- 34) Wattanasirichaigoon D *et al.*, *Am J Med Genet.* 1999; 86: 470-6.
- 35) Ackerman MJ *et al.*, *Heart Rhythm.* 2004; 1: 600-7.
- 36) Tester DJ *et al.*, *Heart Rhythm.* 2005; 2: 507-17.
- 37) Huang H *et al.*, *Can J Cardiol.* 2006; 22: 309-13.
- 38) Viswanathan PC *et al.*, *J Clin Invest.* 2003; 111: 341-6.
- 39) Poelzing S *et al.*, *Circulation.* 2006; 114: 368-76.
- 40) Bezzina CR *et al.*, *Circulation.* 2006; 113: 338-44.
- 41) Ohe T, *Intern Med.* 1996; 35: 595.
 - a) 畔柳幸枝, 不整脈. 2000; 16: 208.
 - b) Furuhashi M *et al.*, *Heart.* 2001; 86: 161-6.
 - c) Atarashi H *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 1916-20.
 - d) Sakabe M *et al.*, *Eur Heart J.* 2003; 24: 1488-93.
 - e) Miyasaka Y *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 771-4.
 - f) Takenaka S *et al.*, *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001; 12: 2-6.
 - g) Matsuo K *et al.*, *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 765-70.

Profile

草野研吾 (くさのけんご)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 准教授
 1990年 岡山大学卒業, 1992年 国立循環器病センター 内科 心臓部門 レジデント, 2000年 豪州 St. Vincent 病院留学, 2001年 米国 St. Elizabeths' Medical Center 留学, 2004年 岡山大学 循環器内科を経て、現職。

心室性不整脈に対する治療は ICD を植込めば終わりか？

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

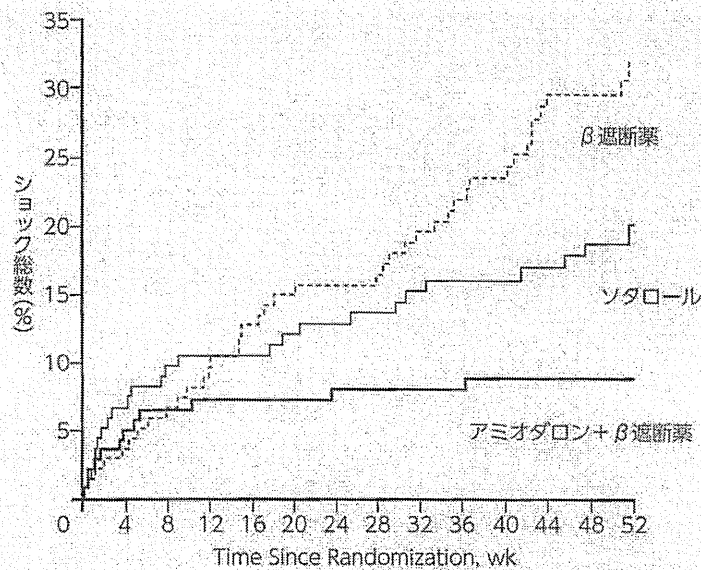
心室性不整脈（特に心疾患合併の心室頻拍・心室細動既往例）に対する治療として、植込み型除細動器（implantable cardioverter defibrillator:ICD）の有用性は揺るぎのない確立したものであり、心臓突然死を予防する非薬物治療として、最近のガイドラインにおける適応は、心室頻拍・心室細動（VT/VF）既往例に対する2次予防としてはもちろん、虚血・非虚血を問わない著明な低心機能症例に対する1次予防へと徐々に広がってきている。しかし、ICDは不整脈発生そのものを抑制するものではないため、心室性不整脈の発生に伴い除細動（DC）が生じ得る。したがって、患者には多大な苦痛を与えるため、ICDを植込んだ後も除細動頻度を減少させるためにさまざまな治療の追加が必要となる場合がある。さらに最近のICDには、DC機能や抗頻拍ベーンシング機能に加えてさまざまな機能が備わっているため、これらを上手に利用することが作動回数の減少やさらには心不全治療、ひいては生命予後の改善に役立つ場合がある。ここでは、ICD植込み後の管理について、さまざまな注意点について述べていく。

ICD 頻回適切作動に対する治療

まず問題となるのがICD頻回作動である。ICD作動には適切作動（心室性不整脈に対する治療）と不適切作動（後述）があるが、まず頻回適切作動に対

する対応について述べる。これは、VT/VFが短時間のうちに頻繁に生じていることを指し、一種のelectrical storm状態（一般的なelectrical stormの定義は、24時間以内に3回以上の不整脈発作）と解釈してよいと思われるが、その頻度はfollow-up期間によって異なるものの、ICD植込み後の患者のうち実に10～40%の症例に生じることが報告されている¹⁻³⁾。さらにelectrical stormの発生自体がその後の予後を悪化させる可能性も報告されている^{1,2)}。特に低心機能例（左室駆出率<45%）では、DC作動によって心筋逸脱酵素の上昇はないが、収縮能改善も拡張能改善も収縮障害がない例に比べて明らかに延長していることが最近報告されており⁴⁾、DC作動はうっ血性心不全の悪化を来すことは明らかである。したがってelectrical stormの出現から生じる頻回のDC作動により、内因性のカテコラミンの上昇からさらなるVT/VFの発生を来すという悪循環に陥る可能性が考えられるため、その回避は臨床的に大変重要な問題である。

先に述べたように、ICDは不整脈発生を抑制するものではないため、その作動抑制目的（すなわち心室性不整脈発生頻度の減少目的）でしばしば追加治療が必要となる場合がある。ここで選択される治療が抗不整脈薬追加（基礎心疾患を有する例ではⅢ群薬が主に使われるケースが多い）やカテーテルアブレーション、あるいは外科的治療である。ICD植込み後の抗不整脈薬の効果を検討したOPTIC研究⁵⁾では、ICD植込み後21日以内にICD作動した412



No. at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
β-Blocker	138	119	109	91	42									
Sotalolol	134	118	108	94	35									
Amiodarone + β-Blocker	140	124	115	106	56									

図1 OPTIC研究(文献5より改変)

ICDの再作動頻度はアミオダロン+β遮断薬の群で最も低かった。

名の患者を対象に、β遮断薬単独とβ遮断作用を持つⅢ群薬のソタロール、さらにβ遮断薬を加えたアミオダロンの3群で1年間の前向き研究を行った。その結果、β遮断薬単独よりもβ遮断作用を持ったⅢ群薬(ソタロール)ではハザード比が0.44、アミオダロン+β遮断薬ではハザード比が0.27と、β遮断薬にアミオダロンを加えると最もICD作動頻度の低減効果があったことを報告している(図1)。ただし、アミオダロン使用例では甲状腺機能低下や肺障害が多く発生していることも同時に報告されているため、使用の際には投与の必要性について十分に吟味する必要がある。また、アミオダロン投与は除細動閾値の上昇を来すことが報告されているが、このOPTIC研究のサブ解析では平均で1.3Jの増加であり、十分なマージンを取っていれば臨床的には問題にならない程度であると結論されている⁶⁾。

器質的心疾患を伴わないICD植込み例では、Brugada症候群でのICD頻回作動に対する対応が重要である。文献的にはICD植込み後の4~45%に生じるとされている⁷⁾。ICDの作動頻度を減らすために、急性期ではイソプロテレノールの持続静注は確立しており、RR間隔に影響を与えないようなきわめて少量のイソプロテレノールが、心電図の改善とICD作動抑制効果があることも報告されている⁸⁾。また慢性期のICD作動の予防にはキニジン⁹⁾、シロスタゾール¹⁰⁾(図2)、ベプリジル¹¹⁾、ジソピラミド¹²⁾などの抗不整脈薬の追加が有効であることが報告されている。しかし、キニジンについての報告は海外からのものが中心で、600~1500mg/dayという高容量であり、副作用発現の点から日本人には適していないのではないかと考えられ、低容量投与(300~600mg/day)が検討されているが、そのDC抑制効果

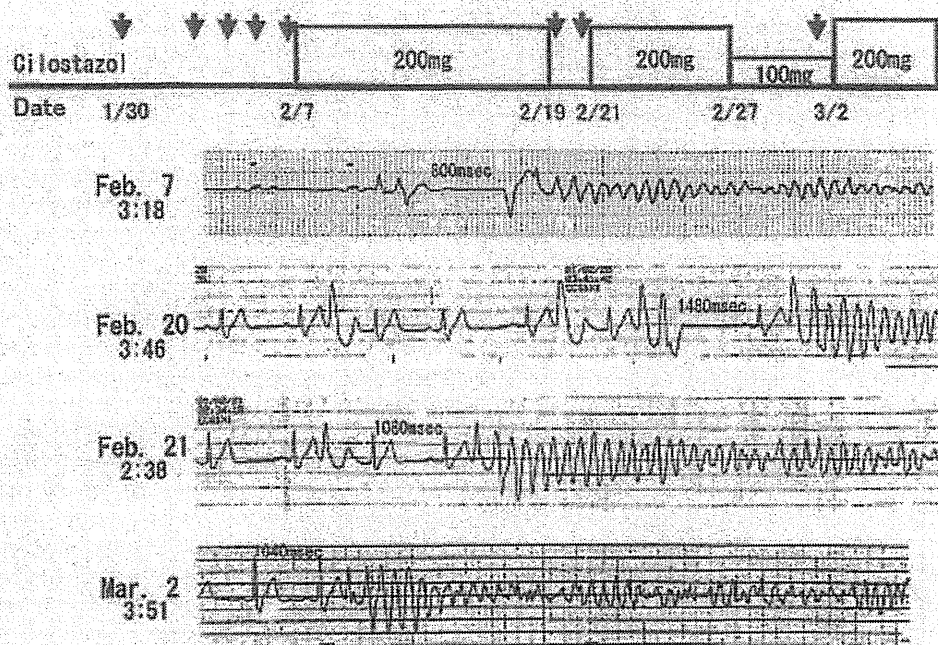


図2 Brugada 症候群における ICD 作動頻回作動に対するシロスタゾールの効果 (文献 10 より)
100mg では不十分だが、200mg で明らかに ICD 頻回作動が抑制されていることがわかる。

は限定的であること¹³⁾、ベプリジルは SCN5A 遺伝子変異陽性例で低容量でもきわめて DC 抑制効果が高いが、遺伝子変異陰性例では有効性が劣る¹¹⁾ など、薬物を併用しても完全に抑制できるものはない点に留意が必要である。

現在、植込み型デバイス症例の植込み後の作動状況について NIPPON Storm 観察試験が進行中であり、わが国の植込み型除細動器の現状と問題点が浮かび上がってくるものと期待される。

不適切作動に対する処置

不適切作動には、上室性不整脈によるもの、心室波の double count (T 波のオーバーセンシングや局所の分裂電位を感知するもの)、また非持続性心室頻拍の頻発から生じるものなどがある。不適切作動で最も多い発作性上室性不整脈の場合はカテーテルア

ブレーションによる上室性不整脈の根治が重要であり、機種によっては発作性上室性不整脈は根治されていることが前提でアルゴリズムが組み込まれているものもある。心房細動の場合は、肺静脈隔離による根治術も視野に入れて治療をすべきであるが、薬物では房室結節の伝導性を低下させ心室レートをコントロールする目的で、 β 遮断薬や Ca 拮抗薬の使用が望まれる。T 波のオーバーセンシング (図 3) によるものは、Brugada 症候群で頻度が高いとされている¹⁴⁾。対応として、追加心室リード留置や心内電位の high pass フィルターの周波数の変更により回避できるとされているが、同時に R 波のアンダーセンスが生じる可能性もあるので、注意が必要である。局所の心筋障害が進んで心室の分裂電位を感知する場合は、新たに心室センシングリードの追加が必要となる場合がある (図 4)。その他、筋電位によるオーバーセンシングもペースメーカーの場合と同様に大

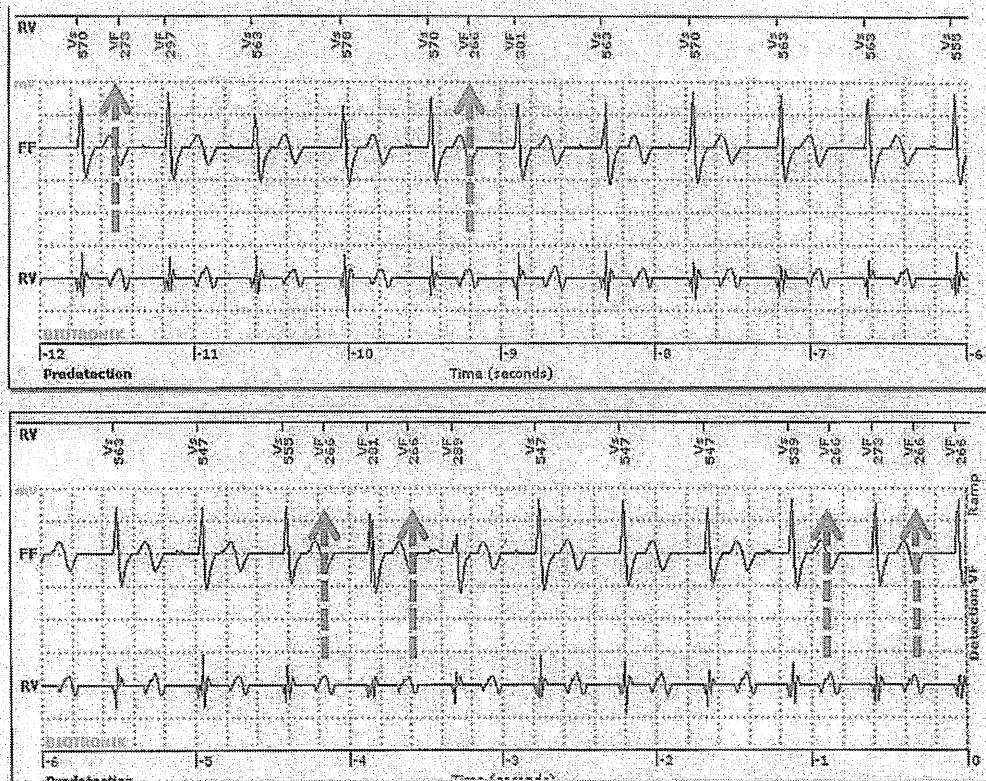


図3 Brugada 症候群におけるT波のオーバーセンシングによる心室波 (V波) の double count
T波を機械がVF zoneに入ったV波と認識している (矢印).

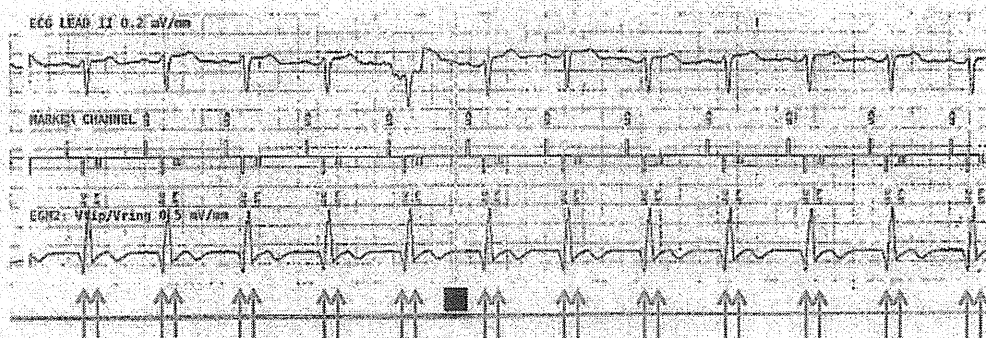


図4 拡張相肥大型心筋症における心室波の double count
ICDがVS (V波と認識) とFS (VF zoneに入ったV波をVFと感知と認識していることを指す) の2つのV波を1つのQRS波の中に認識していることがわかる。

変重要な問題であるので、植込み時に細心の注意を払うべきである。

こうした適切・不適切作動に対する適切な処置は、道路交通法における患者の運転許可にもかかわってくる問題であり(図5)¹⁵⁾、ICD作動時には適切作動であれ不適切作動であれ1年間運転が許可できないことを念頭に、不整脈の再発防止や不適切作動の防止の観点から十分な気配りが必要である。

遠隔モニタリングシステムの導入

最近のペースメーカーやICD、両心室ペーシング(CRT)などの植込み型デバイスには、電話回線を通じて自宅や旅行先などの離れた場所からサーバーに情報を送り、医療機関がその情報をインターネットを通じて確認できる医療サービス(遠隔モニタリング)が可能となり、医療機関で行われていた対面診療と同様の情報を医療従事者が得ることが可能となった。このモニタリングシステムの導入により、患者は定期受診の必要が激減し、外来通院への労力と通院費用の軽減につながると考えられる。また同時に従来よりもこまめに管理することが可能となり、臨床的にさまざまな利点が報告されつつある。

TRUST試験では、遠隔モニタリングの導入により有害事象(死亡、脳梗塞、外科的治療を有するイベント)を増加させることなく対面診療を43%減らすことが可能になったことを報告して安全性が示され¹⁶⁾、CONNECT試験では、不整脈やデバイスの有害事象をより早期に発見できることが示され、デバイスの不具合や不適切作動に対する早期介入が可能になることが示された¹⁷⁾。またECOST試験では、不適切なICD作動が52%減少、適切・不適切作動は71%減少することが示された¹⁸⁾。さらにALTITUDE試験では、33カ月の観察の結果、遠隔モニタリングの導入によって生命予後が改善したことが報告されている¹⁹⁾(図6)。特に低心機能などで頻回の不整脈発生が予想される症例では、ICD植込

み時にはこうした遠隔モニタリングシステムの積極的な導入が今後望まれると考えられる。

さらに、うっ血性心不全の悪化は心室性不整脈や上室性不整脈を発生させやすくする主要な修飾因子であり、そのコントロールは頻回適切作動や不適切頻回作動を回避させるために重要であることは言うまでもない。最近の植込み型デバイスでは、コイル電極とデバイス本体の間で得られる胸郭インピーダンスの変化をモニタリングして、軽度の心不全悪化を感知できるシステムが登場している(Carelinkシステム)。さらに、この胸郭インピーダンスの変化を不整脈と同様に前述の遠隔モニタリングができるようになってきている。

こうした新しいシステムの導入によって、DC作動を生じ得る不整脈の発生や軽症心不全を早期に見つけ出し、利尿薬や硝酸薬などの適切な心不全治療追加、あるいは抗不整脈薬の早期投与が可能となり、ひいては患者の生命予後改善効果が期待できるものと考えられる。

精神的苦痛の回避

先述したelectrical stormの出現にICD植込み患者の精神的な動揺が関与している場合がある。DC作動がたとえ適切なものであっても、意識下作動した場合、その精神的なショックは測り知れず、次のICD作動への恐怖・緊張が交感神経系の活性を促し、DC作動自体がVT/VFの再発を惹起する可能性もある。すでにQT延長症候群(特に運動が関係するLQT1)ではICD作動によるelectrical storm発生の危険性が以前から指摘されており、ICD植込み時にはこうした精神的な面への配慮も臨床現場では大変重要である。

また、こうした精神的なショックを回避するため、できるだけDCショックに至らないような細かな設定変更、すなわち可能な限り抗頻拍ペーシング機能を利用する、detection数を増加させる、さらにDC

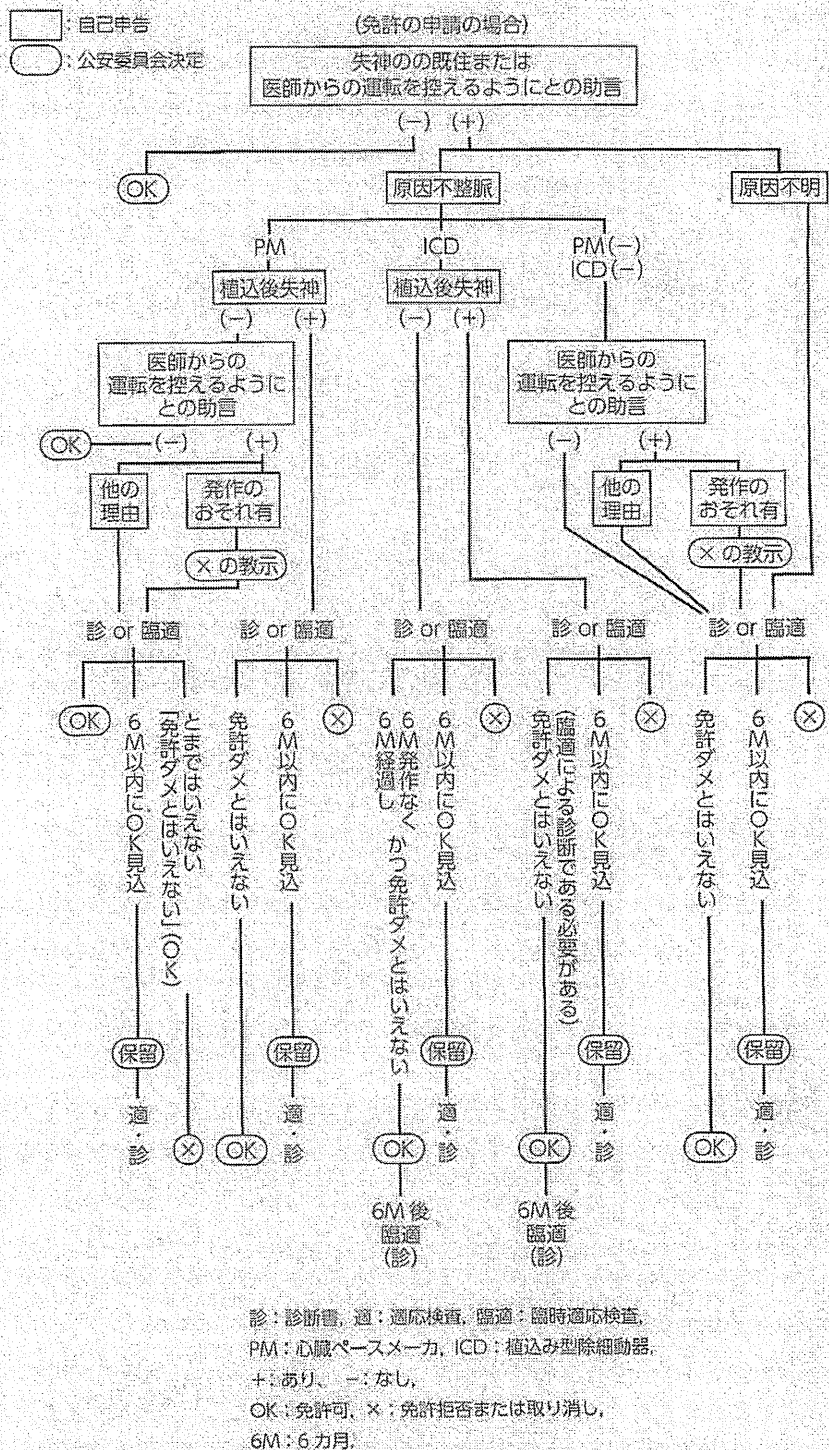
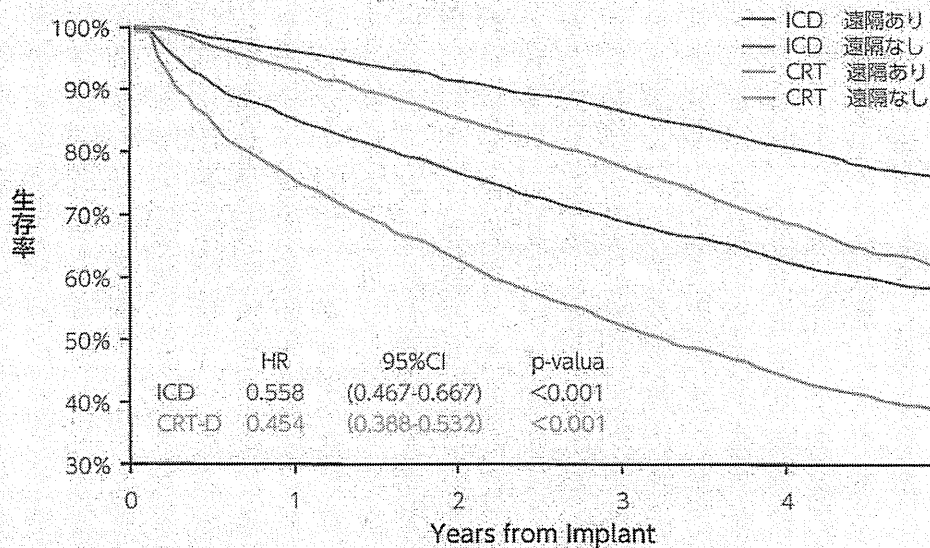


図5 失神の既往を有する患者に対する交通局の具体的対応のフローチャート (文献15より引用)



Networked	ICD	3,026	2,651	2,034	1,353	554	31
	CRT-D	2,110	1,913	1,479	1,065	470	20
Non-Networked	ICD	3,026	2,592	1,988	1,304	530	34
	CRT-D	2,110	1,813	1,407	1,003	452	26
Networked	ICD		96%	92%	87%	81%	75%
	CRT-D		93%	86%	78%	69%	61%
Non-Networked	ICD		85%	77%	69%	63%	58%
	CRT-D		78%	63%	52%	44%	38%

図6 ALTITUDE試験(文献19より改変)
遥隔モニタリングがICDのとCRT植込み後の生存率上昇に寄与している。

チャージの前やチャージ中にも抗類拍ペースキングが入る機種を選定など、DCショック治療の頻度を減少させるさまざまな工夫も必要となる。

不要な心室ペースキングの回避

近年、心室ペースキング自体が心不全を悪化させることが示され、右室ペースキングの不利益が報告されている。これは、房室伝導が正常な洞不全症候群に対するVVIRモードとDDDRモードの比較試験(mode selection trial: MOST)で明らかとなったもので、DDDRで心室ペースキング率が40%以上の症例

では有意に心不全の発生率が高く(図7)、その危険率は2.6倍になるといふものである²⁰⁾。また、心室ペースキング率が高いほど心房細動の発生率も高くなることが示された²⁰⁾。この結果はVVIRの場合でも同様であった²⁰⁾。本来、洞不全症候群ではAAIで十分であるが、5%前後に房室ブロックが発生し心事故が生じていることから、現実的にはDDDRが選択されることが多く、これは不利益である。そこで、各社から不要な右室ペースキングを回避しようというアルゴリズムが出されている(Medtronic社: MVP機能, Sorin社: SafeR機能, St. Jude Medical社: VIP機能)。このような右室ペースキングを抑制す

るアルゴリズムを使用することで、心房細動の発生を抑制できることも報告されている²¹⁾(図8)。こうしたペーシングモードを採用することにより、心不全悪化の予防も重要な点である。

日常生活指導や就労に関する注意点

日常生活指導で最も問題となるのは電磁干渉(EMI)である(図9)。頻繁にスイッチを入れたり切ったりしなければ家電製品は一般的に使用可能であるが、電磁調理器(IH)の場合は50cm、携帯電話の場合は22cm離れることを指導しなくてはなら

ない。全自動麻雀卓も使用上の注意が必要である。家電以外では、低周波治療器、強力な磁石、電気風呂などは使用禁止であり、高電圧線に近づかないといった生活指導も重要である。最近では、CTにおいて本体上に5秒以上の連続照射をしないこと(ICDの場合は照射をしないこと)がペースメーカー協議会から警告されているため、この点についての指導も重要で、医療側の適切な対応が必要な場合もある。

おわりに

ICD治療はすでに確立した治療であるが、作動回数の減少が重要な問題となる。抗不整脈薬、カテーテルアブレーションの適切な治療の追加が多くの症例で必要となること、ショック回数軽減のための細かな設定変更が必要となる症例があること、さらに、最近広がりを見せつつある遠隔モニタリングによるDCショック回数低減効果、不適切作動減少効果の報告は、患者にとって大きな福音となる可能性があるため、積極的な導入が望まれよう。

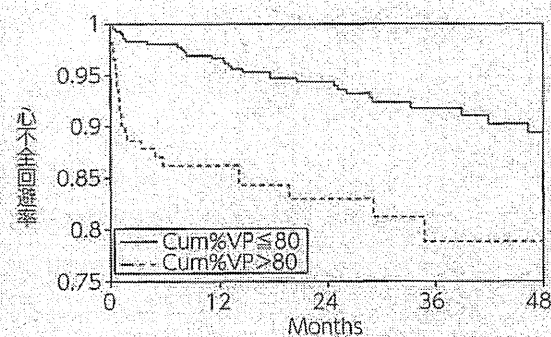
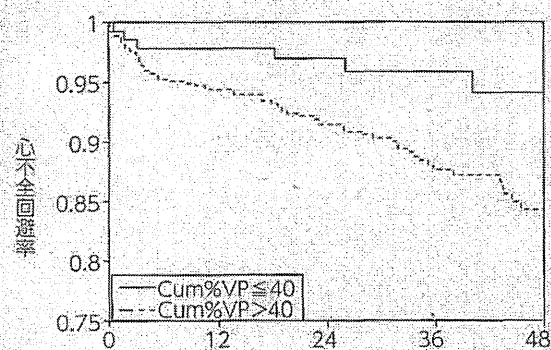


図7 MOST試験における右室ペーシング率が心不全発症に与える影響(文献20より改変)

上: 心室ペーシング率が40%以下のものと40%以上のものの比較。

下: 心室ペーシング率が80%以下のものと80%以上のものの比較。

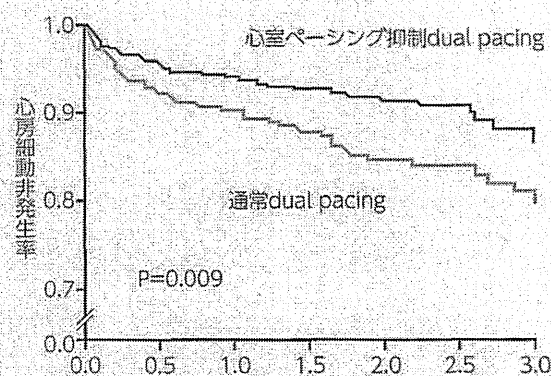


図8 右室ペーシングを抑制するアルゴリズムを使用することで、持続性心房細動の発生率を有意に抑制できている(文献21より改変)