アミオダロン静脈注射薬がBrugada症候群患者における心室細動誘発に与える影響

北條林太郎¹ 辰本明子¹ 高野 誠¹ 仲井 盛¹
小田切史徳¹ 小宮山浩大¹ 弓場隆生¹ 大塚信一郎¹
小松宏貴¹ 田辺康宏¹ 水澤有香¹ 深水誠二¹
手島 保¹ 櫻田春水^{1*} 西崎光弘² 平岡昌和³

【背景】心室細動(VF)，心室頻拍に対するアミオダロン(AMD)静注薬は2007年より本邦でも使用可能になった。しかし，Brugada症候群におけるVFに対するAMD静注薬の有効性に一定の見解は得られていない。【目的】Brugada症候群におけるVFの誘発性に対しAMD静注薬の及ぼす影響を，電気生理学的検査(EPS)を用いて検討した。【対象・方法】無投薬もしくはピルジカイニド負荷試験にてtype 1 Brugada型心電図を呈し，心事故の危険性を層別化するために行ったEPSによりVFが誘発された連続7例を対象とした。全例男性で，失神歴を有する1例を除き無症候性であった。これらに対してAMD静注薬を投与し，投与前後での電気生理学的特徴，VFの誘発性を比較した。【結果】AMD静注射後にEPSを施行したところ，AH間隔(投与前 97.9 ± 12.2 msec，投与後 118.6 ± 16.1 msec p値=0.0008)とHV間隔(投与前 47.1 ± 7.6 msec，投与後 53.7 ± 8.9 msec p値=0.012)の延長を認めた。7例中5例は，無投薬下でVF誘発のために右室心尖部もしくは右室流出路の3連期外刺激を要したが，AMD静注薬投与後はより簡易な2連期外刺激でVFが誘発された。【結論】Brugada症候群におけるVFの誘発性はAMD静注薬では抑制されなかった。

(心電図，2010；30：123～130)

Keywords ● Brugada症候群
● アミオダロン
● 電気生理学的検査

1 東京都立広尾病院循環器科
(〒150-0013 東京都渋谷区恵比寿2-34-10)

2 横浜南共済病院循環器科

3 東京医科歯科大学

*は責任著者を示す(所属は著者に同じ)

I. はじめに

心肺蘇生の現場でアミオダロン(AMD)静注薬の有用性が報告されている^{1), 2)}。本邦でも2007年6月にAMD静注薬が認可され，臨床の場で用いられるようになった。そのため，救急の現場において心室細動(VF)を合併したBrugada症候群患者に対して

Effect of Intravenous Amiodarone on inducibility of Ventricular Fibrillation in patients with Brugada syndrome

Rintaro Hojo, Akiko Tatsumoto, Makoto Takano, Mori Nakai, Fuminori Odagiri, Kouta Komiyama, Takao Yuba, Shinichiro Otuka, Hirotaka Komatsu, Yasuhiro Tanabe, Yuka Mizusawa, Seiji Fukamizu, Tamotsu Tejima, Harumizu Sakurada, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka

2009年10月28日 原稿受領／2010年3月23日 掲載承認

もAMDが静脈投与される可能性がある。しかしながら、AMD内服薬は有症候性Brugada症候群におけるVFの抑制には無効であったという報告も存在し^{3), 4)}、Brugada症候群に対するAMDの効果は疑問視されている。AMD静注薬についても一定の見解は得られておらず、Brugada症候群患者におけるelectrical stormに有効であったという報告がみられる⁵⁾一方、AMDの静脈投与によりBrugada型心電図が顕在化したとの症例報告もみられる⁶⁾。

AMD静注薬は急性期においてはNa⁺チャネル抑制作用が強く、また、一過性外向き電流(I_{to})抑制作用を有さないなどAMD内服中の慢性期とは異なるK⁺チャネル抑制作用がある。しかし、これらの特徴がBrugada症候群に及ぼす影響は明らかではない⁷⁾。

今回われわれは、Brugada症候群に対するAMD静注薬の影響を、電気生理学的検査(EPS)を用いて検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

無投薬もしくはピルジカイニド負荷試験(1mg/kg/10分)で正常肋間あるいは1～2肋間上の右側胸部誘導心電図はtype 1 Brugada型心電図を呈し、心事故の危険性を層別化するために行ったEPSにより、VFが誘発された7例を対象とした(表1)。心臓超音波検査にて器質的心疾患の有無および左室駆出率(ejection fraction: EF)を確認した。全例でCorazonics社製Predictor Unit Version 6.1を用いて加算平均心電図(signal average electrocardiogram: SAECG)を測定し、①fQRS > 114 msec, ②RMS40 < 20 μ V, ③LAS40 > 38 msecの3項目のうち2項目以上を満たすものを陽性とした。

2. 心臓カテーテル検査・電気生理学的検査

EPSに先立ち、本人および家族に説明を行い、文書による同意を得た。

プロポフォール(3～5mg/kg/時)による静脈麻酔で鎮静させた後、検査を行った。全例冠動脈造影検

査にて冠動脈疾患がないことを確認したうえで、EPSを行った。刺激出力は拡張期閾値の2倍に設定した。

無投薬下にAA間隔(msec)、AH間隔(msec)、HV間隔(msec)、QRS幅(msec)、QTc時間(msec)、基本刺激間隔400 msecでの右室心尖部(right ventricular apex: RVA)、右室流出路(right ventricular outflow tract: RVOT)、高位右房(high right atrium: HRA)における有効不応期(effective refractory period: ERP)を測定した。心室での期外刺激はRVAおよびRVOTの2ヵ所から3連期外刺激まで、基本刺激周期は600 msecと400 msecの2種類で行った。

最短刺激周期は2連期外刺激では180 msec、3連期外刺激では200 msecまで施行した。3連期外刺激では、その範囲内で心室筋を捕捉可能な最短刺激周期にて5回繰り返した。頻回刺激は刺激頻度200拍/分から250拍/分の間で10拍/分ごとに刺激頻度を早めて施行し、各周期の刺激数は10～20拍とした。

RVAからの単発期外刺激、2連期外刺激、3連期外刺激を行った後に頻回刺激を施行し、その後、同様のプロトコールにてRVOTからの刺激を施行した。

直流電流による停止が必要なVFが同様の心室プログラム刺激にて再現性をもって誘発された場合、VF誘発ありと判断した。

AMD静注薬投与後に同様のプロトコールにてEPSを行った。なお、AMD静注薬投与後は、すべての刺激プロトコールを終了するか、あるいは誘発性が不変もしくは悪化を確認した時点で刺激を終了した。この際にもVF誘発性の再現性を確認した。

3. アミオダロンの投与方法

本邦で推奨されているAMD静注薬の投与方法に従い、AMD125mgを5%ブドウ糖液100 mlに溶解したものを10分間かけて投与した後に血中濃度を測定し、引き続きAMD 150 mgを5%ブドウ糖液100 mlに溶解したものを33 ml/時間で投与を開始した。持続静脈注射開始直後よりEPSを施行した。

表 1 対象患者背景

	性別	年齢	家族歴	失神歴	心電図	SAECG (RMS40) (LAS40) (fQRS)	EF
症例①	男性	41歳	(-)	(-)	Control ⇒ type 1 Pilsicainide ⇒ 未施行	13.85uV 47.5msec 134msec	61%
症例②	男性	38歳	兄：突然死 甥：Brugade ECG	(-)	Control ⇒ type 2 Pilsicainide ⇒ type 1	10.24uV 62msec 128msec	64%
症例③	男性	26歳	(-)	(-)	Control ⇒ type 3 Pilsicainide ⇒ type 1	16.45uV 55msec 118msec	65%
症例④	男性	54歳	(-)	(-)	Control ⇒ type 1 Pilsicainide ⇒ 未施行	6.43uV 62msec 123msec	71%
症例⑤	男性	62歳	(-)	(-)	Control ⇒ type 2 Pilsicainide ⇒ type 1	28.65uV 34msec 135msec	61%
症例⑥	男性	72歳	(-)	(+)	Control ⇒ type 1 Pilsicainide ⇒ type 1	16.04uV 39.0msec 113msec	60%
症例⑦	男性	40歳	(-)	(-)	Control ⇒ type 1 Pilsicainide ⇒ type 1	15.2uV 34.5msec 122msec	79%

アミオダロン静注薬投与後は、誘発性が不変もしくは悪化が確認できた時点で刺激を終了している。そのため、斜線の個所は刺激を施行していない。全例、心室細動が誘発された刺激様式で誘発の再現性をみているが、誘発されなければほかの部位からの同様の刺激様式でみられた場合再現性ありと判断している(症例5, 6, 7)。症例1のみアミオダロン静注薬投与後の刺激を右室流出路(RVOT)から開始したため、右室心尖部(RVA)からの刺激は施行されていない。7例中5例でアミオダロン静注薬投与前には3連期外刺激のみで心室細動が誘発されたものが、アミオダロン静注薬投与後にはより簡易な2連刺激にて心室細動が誘発されるようになった。

4. 評価項目

AMD静注薬投与前後で、電気生理学的指標、体表面12誘導心電図所見およびVFの誘発性を評価した。

電気生理学的指標に関しては投与前後で対応する t 検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。

Ⅲ. 結 果

対象は全例男性で、年齢は 46.6 ± 5.3 歳であった。失神歴、突然死の家族歴を有しているものはそれぞれ1例であった。4例は無投薬下にて type 1 Brugada 型心電図を呈し、ほかの3例ではピルジカイニド負

荷試験にて type 1 Brugada 型心電図へと変化した。心臓超音波検査では器質的心疾患を有した症例はなく、EFは正常であった。6例で心室遅延電位は陽性であった。

EPS開始時のAMD血中濃度は $4,976 \pm 716$ pg/ml (1,813～8,097 pg/ml) であり、全例有効血中濃度域に達していた。

1. 電気生理学的指標の変化

AH間隔(投与前 97.9 ± 12.2 msec, 投与後 118.6 ± 16.1 msec p 値 = 0.0008), HV間隔(投与前 47.1 ± 7.6 msec, 投与後 53.7 ± 8.9 msec p 値 = 0.012)はAMD静注薬投与後有意に延長した。AA間隔(投与

図1 電気生理学的検査

AH間隔, HV間隔は有意差をもって延長が認められている. アミオダロン静注薬投与後に症例1では右室心尖部(RVA)の, 症例4では右室流出路(RVOT)の有効不応期(ERP)を測定していない(表2参照).

前 902.0 ± 105.3 msec, 投与後 947.0 ± 125.1 msec p 値 = 0.21) は延長傾向であったが, 有意差は認められなかった. QRS間隔(投与前 97.7 ± 2.4 msec, 投与後 98.7 ± 2.5 msec p 値 = 0.28), QTc間隔(投与前 421.1 msec ± 7.1 msec, 投与後 424.0 msec ± 6.9 msec p 値 = 0.63) には, 明らかな変化はみられなかった(図1).

2. 心室・心房における有効不応期の変化

RVA(投与前 221.7 ± 5.4 msec 投与後 230.0 ± 4.5 msec p 値 = 0.26), RVOT(投与前 224.3 ± 7.5 msec, 投与後 222.9 ± 7.1 msec p 値 = 0.73), HRA(投与前 233.3 ± 6.7 msec, 投与後 263.3 ± 19.1 msec p 値 = 0.14) のERPには, 有意な変化はみられなかった(図1).

3. 体表面心電図の変化

EPS開始時にはtype 1 Brugada型心電図が2例, type 2 Brugada型心電図が3例, 正常心電図が2例であった.

症例3の正常肋間心電図では無投薬下にてtype 3 Brugada型心電図であったものが, AMD静注薬投

与によりtype 2 Brugada型心電図に変化している. その他の症例では明らかな心電図変化は認められなかった(図2).

4. 心室細動の誘発性的変化

7例中5例(症例1, 2, 5, 6, 7)は, AMD静注薬投与前では3連期外刺激によってのみVFが誘発されたが, AMD静注薬投与後にはより簡易な2連期外刺激にてVFが誘発されるようになった. また, 1例(症例4)では投与前に誘発されなかったRVAからのプログラム刺激によるVFの誘発が可能となった.

なお, 誘発されたすべてのVFは2相性150 Jの通電にて除細動が可能であった(表2).

IV. 考 察

1. 電気生理学的指標の変化

これまでに報告されたAMD静注・経口投与前後の電気生理学的特徴^{8), 9)}と, 今回の結果を比較した.

以前の報告によると静脈投与ではAH間隔と房室結節のERPを延長させる効果がみられ, 経口薬の慢性的な投与ではそれに加えQTcの延長, 心拍数の低

図2 体表面心電図

症例3の正常肋間心電図では無投薬下にて type 3 Brugada 型心電図であったものが、アミオダロン静注薬投与により type 2 Brugada 型心電図に変化している。

表2 心室細動誘発性

	症例①		症例②		症例③		症例④		症例⑤		症例⑥		症例⑦	
	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post	pre	post
RVA Single	(-)	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RVA Double	(-)	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VF	(-)	(-)	(-)	VF
RVA Triple	(-)	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	VF	VF	/	VF	VF	VF	/
RVA Burst	(-)	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	/	(-)	/	(-)	/	(-)	/
RVOT Single	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	/	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
RVOT Double	(-)	VF	(-)	VF	VF	VF	(-)	/	(-)	/	(-)	VF	(-)	VF
RVOT Triple	VF	/	VF	/	/	/	VF	/	VF	/	VF	/	(-)	/
RVOT Burst	(-)	/	(-)	/	(-)	/	(-)	/	(-)	/	(-)	/	(-)	/

全例男性であり、症例1, 4, 6, 7の4例は無投薬下にて type 1 Brugada 型心電図を呈し、ほかの3例ではピルジカイニド負荷試験(1mg/kg/10分)にて coved 型の心電図変化をきたした。遅延電位は症例5を除いて陽性であった。

下、HVの軽度延長および心室のERP延長が見られていると報告された。

これらの報告での対象疾患は心室頻拍、上室性頻拍など様々であるが、VFを呈した症例は含まれていない。

今回のBrugada症候群患者を対象としたわれわれの研究では、電気生理学的諸指標の変化はおおむね以前の報告と類似した結果が得られたが、HV間隔の延長が強く認められたことが特徴的であった。

Brugada症候群では、伝導遅延の存在を示唆する報告があり¹⁰⁾、AMDの急性期におけるNa⁺チャネル抑制作用がより強く影響した可能性が考えられた。

2. 体表面心電図の変化

今回の検討では、体表面心電図に変化をきたしたのは1例であった。軽微な変化ではあったが、STが上昇し、よりBrugada心電図を顕在化した可能性が考えられた。

Brugada症候群の特徴的な心電図の機序としては、RVOT心筋細胞の貫壁性電気勾配での説明が最も有力視されている¹¹⁾。主としてNa⁺の内向き電流が減少すると心外膜側心筋のI_{to}によるnotchがさらに深くなり、それに続くCa²⁺の内向き電流の変化により心内膜側心筋との電気勾配が生じ、STの上昇がみられると考えられている。

AMD静注薬投与によりBrugada型心電図が顕在化した以前の報告⁶⁾では、急性期にみられるNa⁺チャネルの抑制が原因と考察されている。

われわれの研究では、AMD静注薬投与により全例でAH間隔延長を認めており、上記の作用機序に加えてβ遮断作用および直接的なCa²⁺チャネルの抑制が、Brugada型心電図をより顕在化させた可能性が考えられた。

3. 心室細動誘発性の変化

Brugada症候群の特徴的な心電図は、RVOT心筋細胞の貫壁性電位勾配により生じるとされている。さらに、心外膜側心筋の隣接する細胞間での再分極のばらつきからphase 2 reentryが生じ、多形性心室頻拍を生じる。これに伝導遅延が加わることでより

VFに移行するといわれている¹²⁾。

今回の7例ではAMD静注薬投与後に施行したプログラム刺激によるVFの誘発予防効果は認められず、むしろ易誘発性の傾向がみられた。HV間隔延長およびAH間隔延長が認められており、AMD静注薬のもつNa⁺チャネル抑制作用、β受容体遮断作用、Ca²⁺チャネル抑制作用の影響が、再分極のばらつきをより顕在化させ、プログラム刺激によりVFが誘発されやすくなる基盤を生じせしめたものと考えられた。

4. 本研究の問題点

今回は全例、プロポフォールによる鎮静下にEPSを施行した。Brugada症候群は自律神経の影響を受けるため、鎮静による影響を考慮しなければならない。しかし、AMD静注薬投与前後のプログラム刺激はプロポフォール静注薬投与下で行われており、AMDの効果のみをみるうえで影響は小さいと考えられた。

AMD静注薬は投与期間によりその電気生理学的効果が変化する¹³⁾。今回の検討では投与開始から1時間以内に検査が終了しており、それ以降のAMDの効果については評価できていない。

7例中5例で、AMD投与後より簡易なプログラム刺激にてVFが誘発されるようになった。しかし、EPSによるVFの誘発性に関する改善および悪化の定義は明確ではない。今回の検討では3連期外刺激から2連期外刺激への変化で、必ずしも易誘発性があるとは断定できなかった。VFの誘発性に対する改善効果については全例で認められなかった。

EPSにおいてのVFの誘発性が変化したことが、必ずしもAMD静注薬の臨床的な薬効を反映しているかは定かではない。

V. 結 語

Brugada症候群患者において、AMD静注薬は、VFの誘発性を改善させる効果をもたないばかりか、返って増悪させる傾向がみられた。救急の現場ではBrugada症候群患者に対してAMD静注薬が投与される可能性があり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

〔文 献〕

- 1) Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstorm AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T : Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Eng J Med*, 1999 ; 341 : 871 ~ 878
- 2) Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A : Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Eng J Med*, 2002 ; 346 : 884 ~ 890
- 3) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Right Bundle-Branch Block and ST-Segment Elevation in Lead V₁ Through V₃ : A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 1998 ; 97 : 457 ~ 460
- 4) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, Gussak I, LeMarec H, Nadamanee K, Perez Riera AR, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Tan H, Wilde A : Brugada syndrome report of the second consensus conference : Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*, 2005 ; 111 : 659 ~ 670
- 5) Chalvidan T, Deharo JC, Dieuzaide P, Defaye P, Djiane P : Near fetal electrical storm in a patient equipped with an implantable cardioverter defibrillator for Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2000 ; 23 : 410 ~ 412
- 6) Paul G, Yusuf S, Sharma S : Unmasking of the Brugada Syndrome Phenotype During the Acute Phase of Amiodarone Infusion. *Circulation*, 2006 ; 114 : e489 ~ e491
- 7) Kodama I, Kamiya K, Toyama J : Amiodarone : ionic and cellular mechanisms of action of the most promising class III agent. *Am J Cardiol*, 1999 ; 84 : 20R ~ 28R
- 8) Ikeda N, Nadamanee K, Kannan R, Singh BN : Electrophysiologic effects of amiodarone : experimental and clinical observation relative to serum and tissue drug concentrations. *Am Heart J*, 1984 ; 108 : 890 ~ 898
- 9) Wellens HJ, Brugada P, Abdollah H, Dassen WR : A comparison of the electrophysiologic effects of intravenous and oral amiodarone in the same patient. *Circulation*, 1984 ; 69 : 120 ~ 124
- 10) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, Inoue H, Murayama M, Toyama J, Hayakawa H : Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads ; Japanese Registry of Brugada Syndrome. *Ideopathic Ventricular Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*, 2001 ; 37 : 1916 ~ 1920
- 11) Antzelevitch C : The Brugada syndrome : ionic basis and arrhythmia mechanism. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001 ; 12 : 268 ~ 272
- 12) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 2074 ~ 2085
- 13) Hohnloser SH, Meinertz T, Dammacher T, Steiert K, Jähnchen E, Zehender M, Fraedrich G, Just H : Electrocardiographic and antiarrhythmic effects of intravenous amiodarone : results of a prospective, placebo-controlled study. *Am Heart J*, 1991 ; 121 : 89 ~ 95

Effect of Intravenous Amiodarone on inducibility of Ventricular Fibrillation in patients with Brugada syndrome

Rintaro Hojo¹, Akiko Tatsumoto¹, Makoto Takano¹, Mori Nakai¹, Fuminori Odagiri¹, Kouta Komiyama¹,
Takao Yuba¹, Shinichiro Otuka¹, Hirotaka Komatsu¹, Yasuhiro Tanabe¹, Yuka Mizusawa¹, Seiji Fukamizu¹,
Tamotsu Tejima¹, Harumizu Sakurada¹, Mitsuhiro Nishizaki², Masayasu Hiraoka³

Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital, Department of Cardiology¹

Yokohama Minami Kyosai Hospital, Department of Cardiology²

Department of Cardiovascular Diseases Medical Research Institute Tokyo Medical and Dental University³

Background : Since 2007, intravenous administration of amiodarone has been approved in Japan. However, the effect of amiodarone infusion for ventricular fibrillation (VF) in patients with Brugada syndrome has not been evaluated yet.

Objectives : The aim of this study is to evaluate how amiodarone infusion affects VF inducibility in patients with Brugada syndrome during electrophysiological study.

Methods : Seven patients (46.6 ± 5.3 years old, all male) with either spontaneous or pilsicainide-provoked type 1 Brugada ECG underwent electrophysiologic studies for their risk stratification of life-threatening arrhythmias. After amiodarone infusion, VF inducibility was reevaluated.

Results : The AH interval (97.9 ± 12.2 msec versus 118.6 ± 16.1 msec p value = 0.0008) and the HV interval (47.1 ± 7.6 msec, versus 53.7 ± 8.9 msec p value = 0.012) were significantly prolonged after AMD infusion.

In all patients, VF was induced by programmed stimulation from right ventricular apex or outflow tract before AMD administration. After AMD administration, VF was induced by a simpler stimulation procedure in five patients.

Conclusion : Amiodarone infusion did not suppress VF inducibility in patients with Brugada syndrome.

Key Words : Brugada syndrome, amiodarone, Electrophysiological Study