不明熱を契機に心室細動発作を繰り返し、著明な伝導障害を伴う Brugada 症候群と考えられた 1 例

高見 充 吉田明弘* 武居明日美 福沢公二
高見 薫 田中聡子 伊藤光哲 今村公威
藤原竜童 鈴木 敦 平田健一

症例は濃厚な突然死家族歴を有する 71 歳男性。発熱ならびに植込み型除細動器 (ICD) 作動で緊急入院となった。中学生の頃から脚ブロックを指摘され、54 歳時に失神歴あり、64 歳時に心室細動 (VF) から心肺停止となり蘇生された。安静時 12 誘導心電図では完全右脚ブロック (QRS 幅 170 msec, V_1 , V_2 にノッチあり) を認め、加算平均心電図では遅延電位陽性であった。心エコー、心筋シンチグラフィ、心臓 MRI、心筋生検では特記すべき異常を認めなかったが、ピルジカイニド負荷にて V_2 に coved 型の心電図変化を認め、Brugada 症候群または不整脈源性右室心筋症初期の可能性を考え ICD 植込みを行った。その後 6 年間状態は安定していたが、平成 21 年 9 月頃より発熱を契機に肝酵素上昇、VF 発作を認め緊急入院となった。肝酵素、炎症反応上昇認めるものの、各種検査でも熱源不明であり、高熱時に VF 発作を認め不整脈コントロールに難渋した。VF の原因となった基礎心疾患の診断や、発熱時の VF への対応なども含め興味深い 1 例と考えられたため報告する。

(心電図, 2011; 31: 417~423)

Keywords ●不明熱
●Brugada 症候群
●心室細動
●伝導障害

神戸大学大学院医学研究科内科学講座循環器内科学分野不整脈先端治療学部門

(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2)

*は責任著者を示す(所属は著者に同じ)

I. 症 例

症例: 71 歳, 男性.

主訴: 発熱, 植込み型除細動器 (ICD) 作動.

既往歴: 虫垂炎, 72 歳より糖尿病.

家族歴: 父, 叔父, 兄に突然死歴あり. 甥に繰り返す失神歴あり (図 1)

Fever of Unknown Origin Triggered Ventricular Fibrillation in a Patient with Brugada Syndrome Characterized by a Marked Conduction Disturbance

Mitsuru Takami, Akihiro Yoshida, Asumi Takei, Koji Fukuzawa, Kaoru Takami, Satoko Tanaka, Mitsuaki Itoh, Kimitake Imamura, Ryudo Fujiwara, Atsushi Suzuki, Ken-ichi Hirata

2011 年 1 月 24 日 原稿受領 / 2011 年 6 月 6 日 掲載承認

図1 家族歴

■は本症例を示す。本症例の父、その兄弟はいずれも突然死しており、本症例の兄も朝に死亡しているのが発見されている。甥も失神発作を繰り返しているとのことであるが詳細不明。本症例の息子は特に失神発作など認めない。

嗜好歴：喫煙 40本/日×10年間、機会飲酒。

現病歴：中学生の頃より学校検診にて脚ブロックを指摘されていた。1993年(54歳時)、居間で新聞を読んでいるときに意識消失あり。妻が心臓マッサージを施行したところ意識回復し、近医で精査を受けるも原因不明であった。2003年(64歳時)、旅先の旅館で夜中、気分不良、嘔吐あり、救急車で搬送中に心室細動(VF)を認め、電気的除細動にて洞調律となり当院にて入院精査加療を行った。このときの精査にて、Brugada症候群または不整脈源性右室心筋症(ARVC)の初期の可能性が考えられ、植込み型除細動器(ICD)植込みを行った(2003年の入院経過参照)。以降、VF発作は1～2年に1回程度で経過していた。2009年9月11日頃より38℃台の発熱を認め、近医で肺炎としてセフェム系抗生剤の内服加療を受けていたが微熱は続いていた。9月21日深夜、動悸を自覚した後に失神、ICDショック作動が4回あり当院救急搬送となった。

入院時現症：身長164cm、体重54kg、体温37.7℃、脈拍60/分・整、血圧100/54mmHg、経皮酸素飽和度98%、意識清明、口腔・咽頭異常なし、心肺音異常なし、腹部は平坦・軟で圧痛なし、肝腎脾触知せず、下腿浮腫なし。胸部X線：心胸郭比

45%、肺うっ血なし、明らかな肺炎像なし。12誘導心電図：洞調律57bpm、電気軸は+112°で右軸偏位を認め、完全右脚ブロック(QRS幅170msec)でV₁、V₂にノッチ形成を認めた。PQ時間130msec、QT時間440msec(図2B)。ICD作動時のテレメトリ解析を行うと、心室期外収縮(PVC)からのVF発作、ショック作動を認めた(図3)。

血液検査：WBC 7,700/ μ l (Neut : 76.5%, Lymph : 20.3%, Eosi : 0.5%, Baso : 0.2%, Mono : 2.5%), RBC447 × 10⁴/dl Hb13.5 g/dl, Ht40.1%, Plt 28.0 × 10⁴/ μ l, AST 54 IU/l, ALT 87 IU/l, γ -GTP 178 IU/l, ALP 558 IU/l, LDH 208 IU/l, CPK 38 IU/l, T.P 7.7 g/dl, CRP8.60 mg/dl, BNP6.28 pg/ml, BUN12 mg/dl, Cre0.62 mg/dl, Na139 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 106 mEq/l, T-bil 1.0 mg/dl

経胸壁心エコー検査：左室拡張末期径43mm、左室収縮末期径27mm、EF68%、左室壁運動異常なし、右室拡大、右室壁運動異常なし。

II. 2003年の入院時経過

12誘導心電図は洞調律57bpm、完全右脚ブロック(QRS幅170msec)、右軸偏位を認めV₁、V₂にノッチ形成を認めた(図2A)。心エコー検査ではEF65%、左室壁運動障害なく、右室拡大や右室壁運動異常も認めなかった。加算平均心電図：fQRS : 180msec, LAS₄₀ : 72msec, RMS₄₀ : 7.1 μ Vと遅延電位陽性所見を認めたが、心筋シンチグラフィ検査、冠動脈造影検査、心臓MRI検査、心筋生検では異常を認めなかった。電気生理学的検査では、AH90msec・HV59msecとHis束以下の伝導障害を認め、右室流出路からの期外刺激600/250msecにてVFが誘発された。また、ピルジカイニド負荷テストにてV₂にcoved型のST変化を認めた(図4)。以上の所見より、Brugada症候群、または初期の不整脈源性右室心筋症の可能性を考えソタロール内服を開始し、2003年7月ICD植込みを行い、以後外来にて右室形態なども含めフォローする方針とした。

図2 安静時12誘導心電図

A：2003年7月．心室細動(VF)蘇生後．

B：2009年9月．発熱(37.7℃)，VFに対してICD作動後．完全右脚ブロック，QRS幅170msec，V₁，V₂においてノッチ形成を認める．

図3 ICD作動時のテレメリー解析

発熱時に図に示す心室期外収縮(↓)より心室細動(VF)発作を認めた．ICDはVFゾーンとして適切作動し，30Jショック1回でVF停止を認めた．

Ⅲ．今回の入院後経過(2009年9月～)

発熱，全身状態悪化によりVFが引き起こされたと考えられ，熱源検索を行った．近医では肺炎が疑われていたが，胸部CT検査では肺炎像は認めなかった．入院後から軽度の肝酵素上昇も認めたこと

から腹部エコー，腹部CT検査(単純，造影)などを施行するも異常なく，複数回施行した各種培養検査も陰性であった．また，経食道エコーでもvegetationなどのリード感染や感染性心内膜炎の所見は認めなかった．発熱は弛張熱のパターンを取り，抗生剤投与でも解熱せず，その他腫瘍マーカー，

図 4
ピルジカイニド負荷テスト(2003年)
ピルジカイニド 60 mg 投与にて、V₂誘導にて coved 型への ST 変化を認めた。

抗核抗体など膠原病の精査でも特記すべき異常は認めなかった。入院直後は VF 発作、ICD 作動を認め、ソタロールにシロスタゾールの追加投与を行い、その後アミオダロンへの変更を行ったが明らかな効果はみられなかった。また肝酵素上昇が続いていたことや、発熱の原因として薬剤熱の疑いも考えられたため、入院途中にすべての内服薬を一旦中止したが解熱しなかった。入院経過中、12 誘導心電図において特に前胸部誘導で ST 部分やノッチの大きな変動を認めたが、高熱時に特異的に coved 型心電図に変化する所見は認めなかった。入院後 1 ヶ月半経過しても発熱は続き、VF 発作も散発的に起こったため、Brugada 症候群に対する遺伝子検査を施行するも SCN5A 遺伝子変異は認めなかった。最初の発熱から 2 ヶ月経過しても熱源特定できず、採血上肝酵素上昇、CRP 高値は持続しており、腹部エコー再検、内視鏡的逆行性胆道膵管造影、肝生検を施行するも明らかな異常は認めなかった。

12 月に入り、末梢血にそれまで認めていなかった芽球がみられたため、骨髓生検を行ったところ、骨髓異形成症候群(MDS)の所見を認めた。再度肝

生検を行ったところ、肝臓への芽球浸潤を認めた。発熱の原因としては MDS、ならびに MDS の肝浸潤であることが確定した(臨床的には MDS の白血病化と考えられた)。プレドニゾロン投与にて解熱傾向を認め、VF 発作も消失したため、MDS に対する化学療法目的で 2011 年 1 月他院へ転院となった(図 5)。

IV. 考 察

1. 本症例の心疾患に関して

本症例は濃厚な突然死家族歴を有し、2003 年の VF 蘇生後の心電図で完全右脚ブロックと V₁、V₂ にノッチを認め、遅延電位も陽性であった。ピルジカイニド負荷テストでは coved 型の心電図変化を認めたが、ARVC の一部には Brugada 症候群と共通する臨床病像を示す報告も認める¹⁾。ソタロールを使用した理由としても、ARVC の可能性も考慮していたためである。その後 6 年以上経過した今回の入院中の精査でも、右室形態、壁運動異常所見などがまったく認められず、ARVC の可能性は低いと考えられた。

図5 入院後の体温(○)と心室細動発作の経過

入院後も発熱(37～39℃)を認め、心室細動(VF)発作、ICD作動を認めた。必ずしもVF発作は高熱時に起こるわけではなく、微熱時(37℃台)にも認めている。この経過からは体温上昇のみがVFのトリガーとなっているのではなく、何らかの炎症物質や腫瘍関連物質などによる全身への影響がVFのトリガーとなった可能性も考えられた。抗不整脈薬の変更でもVF発作は抑制されなかった。12月後半には骨髄異形性症候群、ならびに肝浸潤と診断し、プレドニゾロン投与し解熱傾向を認め、VF発作も消失した。

Moritaらの報告²⁾では、Brugada症候群の患者群のうち、心電図にてQRSの中に複数のspikeを認めるfragmented QRSを示す患者群はVFエピソードやSCN5A遺伝子変異が有意に多く、またVFによる失神の再発も有意に多いとされている。さらに、右室伝導遅延の程度がBrugada症候群患者のハイリスク群同定のマーカーとなりうるという報告もみられる³⁾。本症例は12誘導心電図において、QRS幅170 msecでノッチ形成も認め、通常のBrugada症候群よりも強い心室内の伝導障害を伴っていると考えられた。また、近年SCN5A遺伝子変異例において、Brugada症候群・進行性心臓伝導障害・QT延長症候群(LQT3)の合併を認めることが報告され、overlap syndromeとして認識されている^{4)～7)}。本症例では遺伝子検査を施行しているが、SCN5A遺伝子変異は認めなかった。しかしながら、非常に濃厚な家族歴を有しており、何らかの未知の

遺伝子異常が関与している可能性も示唆された。実際、これまでの報告においても、SCN5A遺伝子変異を認めないBrugada症候群282例と心臓伝導障害を有する44例の発端者について、心筋NaチャネルのβサブユニットをコードするSCN1B遺伝子について検討を行い、その結果、3例の発端者ならびにその家系においてSCN1B遺伝子に変異を認め、新たなBrugada症候群の責任遺伝子として認識されている⁸⁾。残念であるのは、本症例の家系における突然死症例の12誘導心電図波形が残っておらず、それらの症例においてBrugada型心電図波形や伝導障害の合併の有無を確認することはできていない。また、本症例の息子ならびに甥に関して、医療機関での心電図検査を強くすすめているが受診まで至っていない。今後も注意深いフォローが必要と考えられた。

2. 発熱と心室細動発作に関して

以前より、発熱により Brugada 型心電図が顕在化や、VF 発作の契機となることが報告されている^{9)~11)}。その機序に関しては完全には明らかになっていないが、高熱状態と SCN5A 遺伝子変異による Na チャネル動態の変化との強い関係性が報告されている^{12), 13)}。本症例では 2003 年の ICD 植込み後、VF 発作は 1~2 年に 1 回程度であったが、今回の不明熱を契機に明らかに VF エピソードの増加を認めており、発熱が誘因となったことは明白といえる。高熱時に coved 型の ST 変化に特異的に移行する現象が報告されている^{11), 14), 15)}。本症例では体温 38℃ 後半となった時点においても心電図を複数回施行しているが、特異的に coved 型に移行することとはなかった。また、VF は体温 37℃ 前半の微熱時にも認められることがあった。これらを総合すると、本症例においては体温上昇のみが VF のトリガーとなっているのではなく、何らかの炎症物質や悪性腫瘍関連物質などによる全身への影響が VF のトリガーとなった可能性も考えられた。また、様々な精査にもかかわらず不明熱が約 3 ヶ月間続くという臨床経過をたどり、薬物による肝障害、薬剤熱なども疑った。しかし当院入院前に行われた近医でのセフェム系抗生剤投与は 3 日間で終了しており、その後 3 ヶ月に及ぶ不明熱や肝酵素上昇の原因とは考えにくかった。また入院中にすべての投薬中止を行うも、発熱、肝酵素上昇は改善しなかった。このような状況下で、どのように VF 発作抑制を行うかについても対応に苦慮した。Brugada 症候群の VF 発作に対しては、イソプロテレノール、キニジン投与などが行われることが一般的であるが、本症例では新規投薬が肝障害や発熱をさらに悪化させる可能性が危惧されたため、まず発熱の原因精査とそのコントロールが第一と考えた。VF のトリガーとなる PVC へのカテーテルアブレーションの適応も考えられたが、PVC 波形が 12 誘導心電図で確認できていなかったこと、発熱の原因として終盤まで感染によるものが否定できず、カテーテル挿入などが感染

を助長する可能性があったことなどからアブレーションは施行しなかった。本症例は骨髄異形成症候群の臨床経過としても非常にまれであり、特に肝臓への浸潤に関しては様々な画像検査を行ったにもかかわらず診断できず、2 回の肝生検を経てようやく確定診断に至ったことを付記しておく。

V. 結 語

不明熱を契機に VF 発作を繰り返す Brugada 症候群の 1 例を経験した。不明熱が持続し、VF への対応にも苦慮した。今後同様の症例では、できるだけ早期の熱源同定、およびこれに対する治療が VF のコントロールに最も有効と考えられた。

〔文 献〕

- 1) Corrado D, Basso C, Buja G, Nava A, Rossi L, Thiene G : Right bundle branch block, right precordial st-segment elevation, and sudden death in young people. *Circulation*, 2001 ; 103 : 710 ~ 717
- 2) Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J : Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 2008 ; 118 : 1697 ~ 1704
- 3) Doi A, Takagi M, Maeda K, Tatsumi H, Shimeno K, Yoshiyama M : Conduction delay in right ventricle as a marker for identifying high-risk patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2010 ; 21 : 688 ~ 696
- 4) Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AA, Escande D, Mannens MM, Le Marec H : Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet*, 1999 ; 23 : 20 ~ 21
- 5) Kyndt F, Probst V, Potet F, Demolombe S, Chevallier JC, Baro I, Moisan JP, Boisseau P, Schott JJ, Escande D, Le Marec H : Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation*, 2001 ; 104 : 3081 ~ 3086
- 6) Shimizu W : Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome) ? . *J Cardiovasc*

Electrophysiol, 2006 ; 17 : 276 ~ 278

- 7) Makita N : Phenotypic overlap of cardiac sodium channelopathies : individual-specific or mutation-specific?. Circ J, 2009 ; 73 : 810 ~ 817
- 8) Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, Yang T, Ingram CR, Schott JJ, Demolombe S, Probst V, Anselme F, Escande D, Wiesfeld AC, Pfeufer A, Kääh S, Wichmann HE, Hasdemir C, Aizawa Y, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR : Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. J Clin Invest, 2008 ; 118 : 2260 ~ 2268
- 9) Saura D, García-Alberola A, Carrillo P, Pascual D, Martínez-Sánchez J, Valdés M : Brugada-like electrocardiographic pattern induced by fever. Pacing Clin Electrophysiol, 2002 ; 25 : 856 ~ 859
- 10) Porres JM, Brugada J, Urbistondo V, García F, Reviejo K, Marco P : Fever unmasking the Brugada syndrome. Pacing Clin Electrophysiol, 2002 ; 25 : 1646 ~ 1648
- 11) 河田 宏, 三田村秀雄, 長谷川祐, 庄司容子, 平田直己, 國廣 崇, 中川 晋, 宇井 進 : 発熱により ST 上昇が顕在化した Brugada 型心電図の 3 症例. 心電図, 2008 ; 28 : 275 ~ 282
- 12) Keller DI, Rougier JS, Kucera JP, Benammar N, Fressart V, Guicheney P, Madle A, Fromer M, Schläpfer J, Abriel H : Brugada syndrome and fever : genetic and molecular characterization of patients carrying SCN5A mutations. Cardiovasc Res, 2005 ; 67 : 510 ~ 519
- 13) Keller DI, Huang H, Zhao J, Frank R, Suarez V, Delacrétaiz E, Brink M, Osswald S, Schwick N, Chahine M : A novel SCN5A mutation, F1344S, identified in a patient with Brugada syndrome and fever-induced ventricular fibrillation. Cardiovasc Res, 2006 ; 70 : 521 ~ 529
- 14) Gavrielatos G, Letsas KP, Pappas LK, Efremidis M, Sideris A, Kardaras F : Brugada electrocardiographic pattern induced during febrile state with marked leukocytosis. Pacing Clin Electrophysiol, 2007 ; 30 : 135 ~ 136
- 15) Shinohara T, Takahashi N, Saikawa T, Yoshimatsu H : Brugada syndrome with complete right bundle branch block disclosed by a febrile illness. Intern Med, 2008 ; 47 : 843 ~ 846

Fever of Unknown Origin Triggered Ventricular Fibrillation in a Patient with Brugada Syndrome Characterized by a Marked Conduction Disturbance

Mitsuru Takami, Akihiro Yoshida, Asumi Takei, Koji Fukuzawa, Kaoru Takami, Satoko Tanaka, Mitsunaki Itoh, Kimitake Imamura, Ryudo Fujiwara, Atsushi Suzuki, Ken-ichi Hirata

Section of Arrhythmia, Division of Cardiovascular Medicine,
Department of Internal Medicine,
Kobe University Graduate School of Medicine

We present the case of a 71-year-old male patient who was admitted to our hospital for fever and implantable cardioverter defibrillator (ICD) shocks for ventricular fibrillation (VF). He has a strong family history of sudden death. He had a history of syncope at age 54. He suffered cardiopulmonary arrest at age 64, and survived by the cardio-pulmonary resuscitation. ECG showed complete right bundle branch block (QRS duration : 170 msec, notch in precordial leads V₁-V₂). Single-averaged ECG revealed a positive result. Investigations such as echocardiography, myocardial scintigraphy, cardiac magnetic resonance imaging, coronary angiography, myocardial biopsy did not reveal any significant cardiac abnormalities. Coved type ST-T elevation was observed by the pilsicainide challenge test. We considered the possibility of the Brugada syndrome or the early stage of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, and implanted an ICD at that time. His condition has been stable for six years after the ICD implantation. During this hospitalization, however, it was difficult to control VF, because the VF was triggered by a fever of unknown origin. This patient case may be helpful to learn the differential diagnosis of the primary disease of VF and how to deal with VF triggered by fever.

Keywords : Fever of unknown origin, Brugada syndrome, Ventricular fibrillation, Conduction disturbance