Head-up tilt 陽性所見を合併した Brugada 症候群の 1 例

江里正弘*¹ 清水昭彦*² 山縣俊彦*³ 上山 剛*¹
大村昌人*³ 角川浩之*² 土居正浩*¹ 亀谷良介*¹
金本将司*¹ 井上宣子*¹ 沢 映良*¹ 藤井崇史*¹
松崎益徳*¹

【症例】52 歳男性。起床直後の失神発作の精査加療目的で入院。心電図は正常洞調律で、明らかな ST 異常は認めず加算平均心電図も陰性であった。Head-up tilt 試験では、数分間の前駆症状を伴う vasodepressor type の前失神状態を認めたため、neurally mediated syncope (NMS) と診断した。しかし失神発作の形態から NMS のみで確定診断には至らないと判断し、ピルジカイニド (Pil) 負荷試験を含めた頻脈性不整脈の誘発を試みた。【電気生理学的検査】洞調律時の心内心電図上異常は認めず房室伝導能も正常であった。しかし右室連続期外刺激法にて再現性をもって VF が誘発された。さらに Pil 静注により右側胸部誘導 V_{1H} - V_{3H} における coved ST 上昇を認めた。原疾患として Brugada 症候群の存在が考えられ、植込み型除細動器の植え込みを行った。

(心電図, 2003 ; 23 : 631 ~ 638)

I. はじめに

突然死をきたす疾患の 1 つである特発性心室細動において、1992 年に Brugada が指摘した心電図上

Keywords

- Brugada 症候群 (ブルガダ症候群)
- ピルジカイニド (サンリズム®)
- Head-up tilt test (チルト試験)
- 植込み型除細動器

*1 山口大学医学部器官制御医科学講座循環病態内科学
(〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1)

*2 山口大学医学部保健学科

*3 山口県立中央病院循環器内科

右側胸部誘導における ST 上昇と右脚ブロックを呈する症例が Brugada 症候群として、また primary electrical disease の 1 つとして注目されている^{1), 2)}。Brugada 症候群の心電図上の大きな特徴である ST 上昇については持続性に上昇を示す例や経時的な変化がみられたり薬剤負荷によって ST-T 変化がみられたりするとされている^{3)~5)}。経時的に ST 変化を認める例においては通常、心室細動の発作前後に増強することが知られ、このことが ST 上昇と心室細動との関連を示唆するとも考えられている²⁾。また本疾患において自律神経の関与が示唆され⁶⁾、その診

A Case of Brugada Syndrome with Positive Head-up Tilt Test

Masahiro Esato, Akihiko Shimizu, Toshihiko Yamagata, Takeshi Ueyama, Masato Ohmura, Hiroyuki Kagugawa, Masahiro Doi, Ryosuke Kametani, Masashi Kanemoto, Noriko Inoue, Akira Sawa, Takashi Fujii, Masunori Matsuzaki

2003 年 5 月 19 日 原稿受領 / 2003 年 9 月 29 日 掲載承認

図1 入院時胸部X線像および12誘導心電図

断に自律神経刺激あるいは遮断作用を有する各薬剤を用いるようになっている。しかしながら、ST上昇の機序や心室細動との因果関係の詳細については不明な点も多い。今回、当施設において原因不明の失神発作の精査で純型 Na^+ チャネル遮断薬のピルジカイニド負荷試験を含めた電気生理学的検査にてBrugada症候群と診断し、同時にHead-up tilt試験陽性所見を認めたまれな1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例：52歳，男性

主訴：失神

現病歴：生来健康で現在までに特記すべき心疾患はなかった。

平成13年11月5日午前7時，廊下歩行時に前駆症状を伴わない数十秒間の意識消失発作を生じた。すぐに意識は回復したが，後頭部打撲を認めていたため近医へ搬送された。同院にて脳疾患の精査(MRI, MRA, EEG)および心疾患の精査(24時間Holter ECG, UCG)を施行されるも異常所見は認められなかった。失神の精査加療目的にて当科紹介入院と

なった。

既往歴：特記事項なし。家族歴：突然死例なし。

当院入院までの内服：アテノロール(25mg/日：神経調節性失神としての予防薬)，ゾニサミド(100mg/日：抗てんかん薬)の2剤。

身体所見：身長171cm，体重60kg，血圧104/62mmHg，左右差なし，心肺聴診上過剰心音・心雑音およびラ音聴取せず。腹部：平坦・軟。四肢：浮腫なし。末梢動脈触知は良好。

〔検査所見〕

末梢血，生化学上異常なし。

胸部X線(図1左)：CTR 38%，特記異常所見なし。

心電図(図1右)：正常洞調律。正常軸。心拍数64/分，整。PQ時間 180ms，QRS時間 80ms，QTc時間 420ms。四肢・胸部誘導における明らかなST変化は認めなかった。

心室内遅延電位：RMS 40：36.2 μV ，LAS：40：28ms，QRS duration：128msで陰性であった。

24時間Holter心電図：(頻脈・徐脈性不整脈による失神発作を考慮して施行)

1) 総心拍数；102,144/日，2) 心室性期外収縮；

Time (min.)	Rest	1	3	5	10	15	20	25	30	32	35	40	
		<div><div><div>Tilt Up</div><div>ISP (1 μ g /kg /min.)</div></div></div>											
B.P.	108/68	118/74	118/68	124/68	118/60	96/56	98/58	80/48	58/36	40/20	72/34	98/58	
H.R.(b.p.m.)	80	88	78	72	80	90	82	90	92	66	64	64	

図2 チルト試験中の血行動態

(a)；安静時仰臥位(血圧108/68mmHg，心拍数80/分)

(b)；70°でのチルト負荷およびイソプロテレノール点滴静注での経過

15分間の安静仰臥位の後，70°での頭部チルト負荷を開始した．以後20分間は無症状であったがイソプロテレノール点滴静注後12分にて数分間持続する前失神発作(図中下矢印)が誘発された．前失神発作時血圧40/20mmHg，心拍数66/分．

284/日，3連発以上の心室性頻拍は最大20連発の非持続性心室頻拍(左脚ブロック型・上方軸)を含め計5回/日認めた．3)上室性期外収縮：10/日，いずれも単発性のみ．4)最大R-R間隔；1.4秒，心房細動所見は認めず．

心エコー：左室拡張末期径47mm，収縮末期径47mm，駆出率71%，左房径30mm，大動脈径28mm，右室径22mm，壁運動に異常なし．

MIBG心筋シンチ：H/M比のearly(早期)像における若干の低下(1.95)を認めた．後期像は2.24，washout rateは12%とともに正常範囲内であった．

頸動脈洞マッサージ：失神発作は誘発されなかった(陰性)．

冠動脈造影：有意狭窄はなかった．アセチルコリ

ン(最大100 μ g)負荷にても冠攣縮や明らかなST変化は認めなかった．

Head-up tilt試験(図2)：安静臥床15分の後，70°のtilt up開始した．tilt up 20分までは異常認めなかった．そこで，イソプロテレノール1 μ g/kg/min.の点滴静注を開始したが，開始32分後に前駆症状を伴う失神発作を呈した．発作時の血圧は40/20mmHg，心拍数66/分であり血管抑制型の神経調節性失神(neurally mediated syncope：NMS)と診断した．しかし，本例の失神発作は前駆症状を伴わず突然に起こっていた．このことから，本例の失神発作の原因をNMSのみで説明するのは困難と考えられたこと，24時間Holter心電図にてSTの日内変動は伴わなかったものの非持続性心室頻拍を認めた

図3 心室細動(VF)誘発時の心内心電図

(a) 基本周期400ms下での右室心尖部2連期外刺激法(S1S2; 230ms, S2S3; 180ms)にて, 再現性をもってVFが誘発された。

(b) 右室流出路2連期外刺激法において右室心尖部期外刺激法と類似した所見が得られた。その際に誘発されたVFは約9秒後に自然停止した。

HBE: ヒス電位記録部位, CS: 冠静脈洞, RVOT: 右室流出路, RVA: 右室心尖部

ことから, 薬物負荷試験を含めた頻脈性不整脈の電気生理学的検査を施行した。

電気生理学的検査: 洞調律時の心内心電図では, 洞周期長980ms, AH時間65ms, HV時間40msと異

常は認めなかった。また, 房室伝導も170拍/分の高位右房頻回刺激でWenckebach型ブロックとなり, 正常房室伝導であった。右室心尖部・流出路における連続期外刺激法にて再現性をもって心室細動が誘

図4 ピルジカイニド静注前後での心電図変化

静注前(左)；明らかなST変化は認めない。

静注後(右)；右側胸部誘導(V₁-V₃)におけるcoved型ST上昇(矢印)を認めた。

発された(図3-a・b)。さらにピルジカイニドの静注を行ったところ、右側胸部誘導V₁～V₃においてcoved型のST上昇を認めた(図4)。また検査終了後、通常誘導における心電図と通常胸部誘導より1肋間挙げた第3肋間誘導における心電図を比較すると、電気生理学的検査前では見られなかった右側胸部誘導V_{1H}～V_{3H}におけるST上昇が認められ、同所見は経時的に変動した(図5、図6)。以上より原疾患としてBrugada症候群の存在が考えられたため、植込み型除細動器(ICD)の植え込みを行った。

Ⅲ. 考 察

今回の症例はNa⁺チャネル遮断作用を有するピルジカイニド負荷試験によるcoved型ST上昇によって、Brugada症候群と診断可能であった。Brugada症候群はこれまでにNa⁺チャネルの遺伝子であるSCN5Aの異常が報告され⁷⁾、心筋チャネル病の一種と考えられている。さらにこの症候群におけるST上昇のメカニズムとしてはイヌの心筋細胞を用いた

研究結果によって右室心外膜細胞活動電位と心内膜活動電位の第1相の違いによることが示唆され、またこの活動電位第1相の違いは一過性外向き電流(I_{to})が関係していると考えられている⁸⁾。

心室心内膜に比較して心外膜側に、左室側に比較して右室側に豊富に存在することが知られているI_{to}は心外膜側心筋活動電位第1相のノッチを形成し、心外膜側心筋活動電位は第1相に深いノッチを有する“spike and dome”波形を示す。このノッチの深さは主に外向き電流のI_{to}と内向き電流であるNa電流(I_{Na})とCa電流(I_{Ca})のバランスで成り立ち、I_{to}の増大・I_{Na}やI_{Ca}の減少によりノッチは深くなる。ノッチの増大は第2相の立ち上がりを遅らせ活動持続電位を延長させるが、さらにノッチが深くなり、第2相の立ち上がりにおいて外向き電流(主にI_{to})が内向き電流(主にI_{Ca})を凌駕すると、今度は第2相のドームが消失して活動電位持続時間がきわめて短くなる。一方、心内膜側心筋活動電位においては、このようなノッチの形成はほとんど認めず、これに伴う

図5 通常12誘導心電図における経時的変化

(a)電気生理学的検査前(左), (b)電気生理検査終了直後(中), (c)電気生理検査終了6時間後(右)

心外-心内膜間の貫壁性再分極電位勾配の増大が、結果として心電図上におけるST上昇となって現れてくるとされている。

近年、Brugada症候群の中にはI群抗不整脈薬投与により右側胸部誘導のST上昇が顕性化する“潜在性Brugada症候群”の存在が明らかにされつつある^{4), 5), 9)}。ST上昇が顕性化する機序として抗不整脈薬のもつNa⁺チャネル遮断作用により心外膜側心筋活動電位持続時間第1相の増強もしくは第2相のドームの消失が顕性化され、心外膜側心筋活動電位持続時間が心内膜側心筋よりもより短縮することで、心外-心内膜間の貫壁性再分極電位勾配が増大するためと説明されている^{10), 11)}。しかしながら、同じI群抗不整脈薬であるジソピラミドがST上昇を増強させるにもかかわらず、心室細動の誘発を抑制するという報告¹²⁾やST上昇の程度やその改善に影響を及ぼさないリドカインが心室細動を抑制した報告¹³⁾もあり、ST上昇の顕性化と心室細動の誘発との

因果関係に関して一定の見解が得られていない。

Brugada症候群でのST変化や心室細動発作出現に自律神経トーンの関与が報告されており迷走神経刺激でST上昇が増強することが知られ^{5), 6)}、安静時、とくに夜間睡眠中に心室細動発作が出現しやすい迷走神経の緊張が強く関与していることが指摘されている⁶⁾。Brugada症候群にHead-up tilt試験が陽性所見を伴い、心抑制型血管迷走神経性失神を合併した報告¹⁴⁾はすでにある。その症例ではtilt試験陽性所見を示した際の心電図にて右側胸部誘導でのST上昇が認められている。さらにBrugada症候群と冠攣縮性狭心症との合併例についての報告¹⁵⁾もある。本症例はHead-up tilt試験陽性でありその機序に迷走神経の緊張が関与した可能性が高いと思われたがその際、心電図上明らかなST変化や心室細動などの致死的不整脈の出現は認められなかった。さらにアセチルコリン負荷を含めた冠動脈造影を行っているが冠攣縮ならびに心電図上の明らかなST変化も

図6 各胸部誘導を1肋間挙げた、12誘導心電図における経時的变化

(a)電気生理学的検査前(左), (b)電気生理学的検査終了直後(中), (c)電気生理学的検査終了6時間後(右)
通常誘導(図5)では認められなかった右側胸部誘導におけるST上昇が残存する(矢印)所見が得られた。

認めず、これまでに報告された症例とは異なる所見を呈した。

本例では、迷走神経優位になっていると想定される起床直後に前駆症状を伴わない失神発作が起きたこと、tilt試験が陽性であったことから、迷走神経の障害を有している可能性が示唆され、Brugada症候群との関連が興味深いと思われた。

本例の治療としては、Brugada症候群と同一の不整脈基盤を有すると考えられたので、ICD植え込みを行った¹⁶⁾。神経調節性失神に対しては、本症例における失神の性状から同病態が関連した可能性は考えにくく、また本来予防として投与されるべき β 遮断薬や抗コリン作動薬はBrugada症候群症例の場合、心室細動発作を生じる可能性を高めるとされており、あえて無投薬のまま経過観察とした。

原因不明の失神があり、心電図上ならん異常を認めない症例にも潜在的なBrugada症候群が含まれて

いる可能性も考慮し、抗不整脈薬負荷試験を含めた電気生理学的検査を施行する必要があると思われる。

〔文 献〕

- 1) 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
- 2) Brugada J, Brugada P : Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. J Cardiovasc Electrophysiol, 1997 ; 8 : 325 ~ 331
- 3) Brugada J, Brugada R, Brugada P : Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. Circulation, 1998 ; 97 : 457 ~ 460
- 4) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE,

- Potenza D, Towbin JA, Brugada P : Sodium channel blockers identify risk for sudden cardiac death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, 2000 ; 101 : 510 ~ 515
- 5) 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
 - 6) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, Nirei T, Isogai R, Shoda M, Toyoshima Y, Hosoda S : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 1997 ; 95 : 2277 ~ 2285
 - 7) Bezzina CR, Rook MB, Wilde AA : Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovasc Res*, 2001 ; 49 : 257 ~ 271
 - 8) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR : The Brugada syndrome : clinical, electrophysiologic and genetic aspect. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 5 ~ 15
 - 9) Fujiki A, Usui M, Nagasawa H, Mizumaki K, Hayashi H, Inoue H : ST segment elevation in the right precordial leads induced with class Ic antiarrhythmic drugs : insight into the mechanism of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 214 ~ 218
 - 10) 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
 - 11) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, Nesterenko DV, Nesterenko VV, Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C : Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*, 1999 ; 85 : 803 ~ 809
 - 12) Chinushi M, Aizawa Y, Ogawa Y, Shiba M, Takahashi K : Discrepant drug action of disopyramide on ECG abnormalities and induction of ventricular arrhythmias in a patient with Brugada syndrome. *J Electrocardiol*, 1997 ; 30 : 133 ~ 136
 - 13) 原 幹, 三田村秀雄 : Brugada症候群. 不整脈'99 : 杉本恒明 監修. メディカルレビュー社, 東京, 1999 ; 147 ~ 161
 - 14) 山分規義, 西崎光弘, 常松尚志, 藤井洋之, 神原かおり, 三武明夫, 足利貴志, 佐野敏男, 有田匡孝, 桜田春水, 平岡昌和 : 心臓抑制型神経調節性失神を合併したBrugada症候群の1例. 臨心臓電気生理, 2002 ; 25 : 331 ~ 336
 - 15) Chinushi Y, Chinushi M, Toida T, Aizawa Y : Class I antiarrhythmic drug and coronary vasospasm-induced T wave alternans and ventricular tachyarrhythmia in a patient with Brugada syndrome and vasospastic angina. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2002 ; 13 : 191 ~ 194
 - 16) Committee on Pacemaker Implantation : JACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmic devices : A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 31 : 1175 ~ 1209