Brugada 症候群における心室微小電位の分布 — 16 点単極誘導加算平均心電図の臨床的有用性 —

金原正昭*^{1, 2} 平木達朗*³ 高木基成*¹ 稲毛智仁*³
大江征嗣*³ 濱田敬史*³ 吉田輝久*³ 佐川公矯*¹
今泉 勉*³ 豊増功次*⁴

Brugada 症候群の体表面心電位について検討した。方法：16 点単極誘導加算平均心電図を用いて心室微小電位の有無および分布を調べた。結果：Vector magnitude 法による解析で，fQRSd は Brugada 群 (B 群) が Control 群 (C 群) に比し有意に延長し (B 群 vs C 群； $140.6 \pm 21.7\text{msec}$ vs $120.0 \pm 9.1\text{msec}$ ； $p < 0.05$)，LAS 40 も同様であった (B 群 vs C 群； $53.5 \pm 12.4\text{msec}$ vs $31.6 \pm 3.0\text{msec}$ ； $p < 0.01$)。RMS 40 は B 群が C 群に比べ有意に低値を示した (B 群 vs C 群； $9.7 \pm 6.5\mu\text{V}$ vs $30.0 \pm 12.0\mu\text{V}$ ； $p < 0.01$)。一方，Multiphasic oscillation 法での 2 群間の比較は，B 群が C 群に比し fQRSd，LAS 40 とともに右室流出路近傍において有意に延長していた。fQRSd dispersion は B 群が C 群に比し有意に dispersion が増加していた (B 群 vs C 群； $32.7 \pm 4.7\text{msec}$ vs $15.8 \pm 5.8\text{msec}$ ； $p < 0.001$)。結論：Brugada 症候群では，心室微小電位が右室流出路に局限して分布していた。

(心電図，2004；24：112～119)

Keywords

- 心室微小電位
- Brugada 症候群
- 16 点加算平均心電図
- 右室流出路

*1 久留米大学病院臨床検査部

(〒830-0011 久留米市旭町 67)

*2 久留米大学大学院医学研究科

*3 久留米大学医学部第 3 内科

*4 久留米大学健康・スポーツ科学センター

I. はじめに

1992 年，Brugada らは基礎疾患を認めない特発性心室細動群についての特徴的心電図所見として QT 時間正常，右脚ブロック様波形および前胸部誘導における ST 上昇の持続を報告した¹⁾。遺伝子レベルでの研究においては，Brugada 症候群の家系に Na^+ チャネル遺伝子 SCN5A の変異が見つかりイオンチャネ

Distribution of ventricular micro potentials in patients with Brugada syndrome — Clinical usefulness of 16-unipolar lead signal averaged ECG —

Masaaki Kanahara, Tatsuro Hiraki, Motoshige Takaki, Tomohito Inage, Masatsugu Ohe, Takashi Hamada, Teruhisa Yoshida, Kimitaka Sagawa, Tsutomu Imaizumi, Kouji Toyomasu

2003 年 10 月 17 日 原稿受領 / 2003 年 12 月 27 日 掲載承認

図1 胸部16点単極誘導点

16誘導点中L5がWilsonの V_1 から V_2 , L8が V_3 , L11が V_4 , L13が V_5 , L15が V_6 とWilsonの胸部誘導にはほぼ対応している。

ル病の可能性が高まっている²⁾。また、QT延長症候群とBrugada症候群は Na^+ チャネル遺伝子の変異では共通性をもつが、QT延長症候群は Na^+ チャネル機能の亢進であり、Brugada症候群は Na^+ チャネル機能の低下であるとの報告もある³⁾。

II. 目 的

Brugada症候群において標準12誘導心電図でQRS時間に延長が認められる¹⁾。本研究の目的は1msec, $1\mu\text{V}$ のレベルで詳細に体表面心電位を観察できる16点単極誘導加算平均心電図を用いて、Brugada症候群の右脚ブロック様波形の質的分析、特に体表面心電位分布を検討することである。

III. 方 法

1. 対象

Brugada症候群連続6名(男性5名, 女性1名, 38～51歳, 平均年齢43.2歳; Brugada群)および自覚症状, 標準12誘導心電図, 心エコー図, 胸部X線所見より器質的心疾患を認めない健常ボランティア群5名(男性5名, 39～49歳, 平均年齢43.4歳; Control群)について検討した。両群ともに全例洞調律であった。

Brugada症候群の診断は以下の診断基準を満たしたものとした。1)心室細動の有無にかかわらず心肺蘇生あるいは心停止の既往があること。2) $V_1 \sim V_3$

誘導における持続性または一過性のcovedあるいはsaddle back型ST上昇を認めること。3)QT時間は正常範囲内であること。4)器質的心疾患を認めないこと。5)プログラム刺激にて心室細動が誘発されること。

2. 標準12誘導心電図測定

標準12誘導心電図のPQ時間, QRS時間, QTc時間は胸部 V_6 誘導で測定した。

3. 加算平均心電図(SAE)

1)SAE記録方法

安静仰臥位, 洞調律時にフクダ電子社製多目的心電計VCM3000と16チャンネル微小電位プリアンプLV303を用いて加算処理をした。Vector magnitude法による測定はI誘導をX誘導, aV_F 誘導をY誘導, L6誘導(第5肋間正中線)をZ誘導として記録した。Multiphasic oscillation法による測定は我々の考案した胸部16点単極誘導法^{4), 5)}(図1)を用いて記録した。この誘導法はL5がWilsonの V_1 から V_2 , L8が V_3 , L11が V_4 , L13が V_5 , L15が V_6 とWilsonの胸部誘導にはほぼ対応している。加算処理は選択R波形をテンプレート認識させた後, 心室性期外収縮を除外して洞調律時にQRS波同期法で250心拍をノンフィルターで信号加算した。ノイズレベルはVector magnitude法で $0.18 \pm 0.06\mu\text{V}$, Multiphasic oscillation法で $0.20 \pm 0.09\mu\text{V}$ であった。

A. Vector magnitude法

B. Multiphasic oscillation法

図2 正常例

A : Vector magnitude法の測定結果はfQRSd 119msec, LAS 40 31msec, RMS 40 39.1 μ Vである。B : Multiphasic oscillation法によるfQRSdの測定結果はL6で122msec, L15で105msecである。いずれの測定法でもQRS波の終末部に心室微小電位を認めない。

2) SAE解析方法

加算平均処理後のQRS波をSimson⁶⁾の方法に従い、40～300Hzのband pass filterで前方より濾過後、Vector magnitude法によりfiltered QRS波持続時間(fQRSd)、QRS波終末部40msecの平均電位(RMS 40)、QRS波終末部40 μ V未満の電位の持続時間(LAS 40)を計測した。次にRozanskiら⁷⁾の方法に従い、80～300Hzのband pass filterで前方より濾過後、Multiphasic oscillation法により16点のfQRSd, LAS 40を計測し、同一症例内におけるfQRSdおよびLAS 40の最も持続時間の長い誘導と最も持続時間の短い誘導の差、すなわちfQRSd dispersionおよびLAS 40 dispersionに関して測定した。Vector magnitude法、Multiphasic oscillation法によるfQRSdの測定例(正常例)を図2に示す。

以上5項目においてfilter処理後のQRS波の電位が $\pm 1 \mu$ Vを超えて持続する点を開始点、 $\pm 1 \mu$ Vより減じる点を終了点としコンピュータ上で計測した。解析は2名の検者で各症例に関し独立して測定した。測定者間の誤差は $1.2 \pm 1.0 \%$ であった。Vector magnitude法による解析は小沢⁸⁾の診断基準(fQRSd ≥ 130 msec, RMS 40 $< 15 \mu$ V, LAS 40 $\geq$

39msec)を2つ以上満たすとき心室微小電位陽性とした。

4. 統計処理

測定値は平均 $\pm$ 標準偏差で示し、群間の比較は対応のないt検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

IV. 結 果

1. 対象群の臨床的背景

表1に2群の臨床的背景を示す。年齢、胸部X線写真上の心胸比、心エコー図上の左房径、左室拡張末期径、左室収縮末期径および左室駆出分画に関し2群間に有意差を認めなかった。Brugada群に関しては、全例冠動脈造影は正常であり、アセチルコリン負荷試験はアセチルコリンを右冠動脈に対し50 μ g、左冠動脈に対し100 μ gを上限に冠注した。いずれの症例も冠動脈の攣縮は誘発されなかった。右室中隔の心筋生検は3例のみ行った。いずれも正常心筋所見を認めるのみであった。残りの症例は患者の同意が得られなかったため未施行である。また全例心エコー図上、右室の形態および壁運動に異常は認められなかった。

表1 臨床的背景

	Brugada 群 n=6	Control 群 n=5	
男 / 女	5 / 1	5 / 0	
年齢 (歳)	44 ± 6	43 ± 4	NS
CTR (%)	45 ± 4	45 ± 5	NS
LAD (mm)	33 ± 3	32 ± 5	NS
LVDd (mm)	48 ± 4	45 ± 5	NS
LVDs (mm)	31 ± 4	28 ± 4	NS
EF (%)	70 ± 3	74 ± 8	NS

CTR : 心胸比, LAD : 左房径, LVDd : 左室拡張末期径, LVDs : 左室収縮末期径, EF : 左室駆出分画

表2 標準12誘導心電図所見

	Brugada群	Control群	
PQ時間 (s)	0.17±0.02	0.18±0.01	NS
QRS時間 (s)	0.11±0.02	0.11±0.01	NS
QTc 時間 (s)	0.39±0.02	0.39±0.03	NS
Coved型ST上昇例数/全症例数	6/6	0/5	
Saddle back型ST上昇例数/全症例数	4/6	0/5	

PQ時間, QRS時間, QTc時間はV₆誘導にて測定した。

2. 標準12誘導心電図による解析

表2に標準12誘導心電図所見を示す。Control群は全例脚ブロックを認めず、Brugada群がV₅～V₆誘導に幅の広いS波のない右脚ブロック様波形を呈したが両群間のQRS時間に有意差は認めなかった。QTc時間、PQ時間にも両群間に有意差はなかった。Brugada群の右側胸部誘導のST上昇は全例coved型を示し、4例は経時的にsaddle back型のST上昇も認めた。

3. Vector magnitude法による解析

fQRSdはBrugada群がControl群に比し有意に延長していた (Brugada群 vs Control群 ; 140.6 ±

21.7msec vs 120.0 ± 9.1msec : p < 0.05)。LAS 40もBrugada群がControl群に比し有意に延長していた (Brugada群 vs Control群 ; 53.5 ± 12.4msec vs 31.6 ± 3.0msec : p < 0.01)。RMS 40はBrugada群がControl群に比べ有意に低値を示した (Brugada群 vs Control群 ; 9.7 ± 6.5 μV vs 30.0 ± 12.0 μV : p < 0.01) (図3)。小沢らの診断基準⁸⁾に従えば、Brugada群6例中5例が心室微小電位陽性であった。また、Control群は全例心室微小電位陰性であった。

4. Multiphasic oscillation法による解析

16誘導点における2群間の比較では、Brugada群がControl群に比しfQRSdはL5, L6, L7, L10, L11, L13誘導 (右室流出路から左室自由壁近傍) において有意に延長していた (図4)。LAS 40はBrugada群がControl群に比しL5, L6, L11, L12, L13誘導 (右室流出路から左室自由壁近傍) において有意に延長していた (図5)。Brugada群のうちVector magnitude法による解析で心室微小電位陰性であった症例はMultiphasic oscillation法での解析ではL4, L5誘導 (右室流出路近傍) に心室微小電位と考えられる電位を認めた (図6)。通常フィルターではL4およびL5にJ波を認めない (図6B上) にもかかわらず、80～300HzのフィルターではL4およびL5

図3 Vector magnitude法におけるBrugada群(B)とControl群(C)の比較

fQRSdはBrugada群がControl群に比し有意に延長している。LAS 40もBrugada群がControl群に比し有意に延長している。RMS 40はBrugada群がControl群に比べ有意に低値を示している。

図4 胸部16点誘導各誘導点におけるfQRSdの比較

Brugada群がControl群に比しfQRSdはL5, L6, L7, L10, L11, L13誘導(右室流出路から左室自由壁近傍)において有意に延長している。

に心室微小電位を検出している(図6B下)。この右室流出路近傍の心室微小電位と考えられる電位はBrugada群全例に認められた。Control群には全例心室微小電位と考えられる電位は認めなかった。fQRSd dispersionはBrugada群がControl群に比し有意にdispersionが増加していた(Brugada群 vs Control群; $32.7 \pm 4.7\text{msec}$ vs $15.8 \pm 5.8\text{msec}$; $p < 0.001$)。また、LAS 40 dispersionではBrugada群、Control群に有意なdispersionの違いは認められな

かった(Brugada群 vs Control群; $28.2 \pm 5.5\text{msec}$ vs $35.8 \pm 7.9\text{msec}$; NS)(図7)。

V. 考 按

Vector magnitude法による解析ではBrugada群6例中5例が心室微小電位を有していた。Multiphasic oscillation法による解析では、従来のVector magnitude法では心室微小電位陰性であった症例を含めBrugada症候群全例で右室流出路に限局する心

図5 胸部16点誘導各誘導点におけるLAS 40の比較
Brugada群がControl群に比しL5, L6, L11, L12, L13誘導(右室流出路から左室自由壁近傍)において有意に延長している。

A. Vector magnitude 法

B. Multiphasic oscillation 法

図6 心室微小電位と考えられる電位を認めた例

Vector magnitude法による解析では心室微小電位陰性であった(A)がMultiphasic oscillation法での解析ではL4, L5誘導(右室流出路近傍)に心室微小電位と考えられる電位を認めた例(B下)。通常フィルターではL5にJ波を認めない(B上)が、80～300HzのフィルターではL4およびL5に心室微小電位を検出している(B下)。

図7 Brugada群(B)とControl群(C)のfQRSd dispersionとLAS 40 dispersionの比較

fQRSd dispersionはBrugada群がControl群に比し有意に dispersionが増加している。LAS 40 dispersionではBrugada群、Control群に有意な dispersionの違いは認められない。

室微小電位を認めた。また、fQRSd dispersionはBrugada群が有意に増加していた。

1. Brugada症候群における心室微小電位の特徴

Brugada症候群におけるVector magnitude法SAEによる解析で心室微小電位を認めることは、本研究と諸家の報告とで一致する^{9)~11)}。一方、16点単極誘導加算平均心電図を用いたMultiphasic oscillation法による解析を試みた報告は現在までのところなされていない。Multiphasic oscillation法での2群間の比較においてはBrugada群がControl群に比し右室流出路および左室自由壁近傍でfQRSd, LAS 40ともに有意に延長しており、fQRSd dispersionも有意に増加していた。特にL5誘導(第4肋間正中線)でのLAS 40の延長が最も長かった。この延長は、L5誘導が右室流出路上の誘導に当たることより右室流出路起源の心室微小電位に起因する可能性が示唆される。この右室流出路近傍に観察される心室微小電位の一部分がVector magnitude法で心室微小電位として観察されたと考えられる。Nagaseら¹²⁾はBrugada症候群を対象に経冠動脈の心外膜側電位の計測を試み、右室流出路心外膜側のabnormal local electrogramを同定し同部位の心筋異常とそれに対応するlate potentialを示している。したがって、右

室流出路近傍に認める心室微小電位はNagaseらの捉えたabnormal local electrogramを体表面より見ている可能性がある。Brugada群では右脚ブロック様心電図所見を全例に認め、Control群では全例右脚ブロックを認めなかったが、両群間に標準12誘導心電図のV₁誘導を用いたQRS時間測定では有意差を認めなかった。これはBrugada症候群が真の右脚ブロックではないことを示唆していると考えられる。すなわちBrugada群においてMultiphasic oscillation法で検出した右室流出路に局限する心室微小電位が右脚ブロック様心電図として反映されたものと考えられる。なお、標準12誘導心電図のV₁, V₂誘導での測定はQRS波の終末点が右脚ブロック様心電図所見のために判然としないので検討には加えなかった。

VI. 方法論的考察

1. 16点単極誘導加算平均心電図の臨床的有用性

Miyazakiら¹³⁾はVector magnitude法による解析において3例中2例で心室微小電位が陰性であったと報告しており、必ずしもBrugada症候群で心室微小電位が陽性とは限らないとしている。しかし、Vector magnitude法では心室微小電位を検出できない症例であった可能性は否定できない。事実、心室頻拍についてVector magnitude法で検討したSimsonらもQRS波の中に埋没するため検出できない心室微小電位の存在を報告している¹³⁾。我々は、1987年より16点およびその発展版である32点単極誘導加算平均心電図によるMultiphasic oscillation法、Vector magnitude法を用いて発作性心房細動、WPW症候群に関しての報告^{4), 5), 14)}を行い、その有用性を報告してきた。16点単極誘導加算平均心電図の誘導点は前胸部全域をほぼ網羅しており、非観血的かつ経時的な心室微小電位の変化およびその部位診断が可能であると考えられる。

2. 本研究の限界

本邦においてもきわめてまれな疾患群であるBrugada症候群についての研究であるために、症例

数が十分とはいえず、本研究の結果がすべての Brugada 症候群について当てはまるかは症例数を増やすことによって確かめる必要がある。また、ノイズを最小限にするために特殊なシールド室内で加算処理をする必要があるため、病棟などで簡便に記録できない難点がある。機器メーカーのノイズ低減技術の進歩が待たれる。また右脚ブロック症例等の伝導障害を有する対象を用いて、さらに心室微小電位の質的検討をする必要が考えられる。

本稿の要旨は第51回日本医学検査学会(2002, 仙台市)にて発表した。

【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) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithardt G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 1998 ; 392 : 293 ~ 296
- 3) Clancy CE, Rudy Y : Na (+) channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes : a simulation study of mechanism. *Circulation*, 2002 ; 105 : 1208 ~ 1213
- 4) Hiraki T, Ikeda H, Ohga M, Hamada T, Kubara I, Yoshida T, Ajisaka H, Tanabe A, Kanahara M, Imaizumi T : Frequency and time domain analysis of P wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998 ; 21 : 56 ~ 64
- 5) Kubara I, Ikeda H, Hiraki T, Yoshida T, Ohga M, Imaizumi T : Dispersion of filtered P wave duration by P wave signal-averaged ECG mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999 ; 10 : 670 ~ 679
- 6) Simson MB : Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 1981 ; 64 : 235 ~ 242
- 7) Rozanski JJ, Mortara D, Myerburg RJ, Castellanos A : Body surface detection of delayed depolarizations in patients with recurrent ventricular tachycardia and left ventricular aneurysm. *Circulation*, 1981 ; 63 : 1172 ~ 1178
- 8) 小沢友紀雄 : 体表心臓微小電位とその臨床, 中外医学社, 東京, 1992, p19
- 9) Kananuki 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
- 10) Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsananavivat P : Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2595 ~ 2600
- 11) 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
- 12) Nagase S, Kusano KF, Morita H, Fujimoto Y, Kakishita M, Nakamura K, Emori T, Matsubara H, Ohe T : Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome. using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 1992 ~ 1995
- 13) Simson MB, Untereker WJ, Spielman SR, Horowitz LN, Marcus NH, Falcone RA, Harken AH, Josephson ME : Relation between late potentials on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 1983 ; 51 : 105 ~ 102
- 14) Yoshida T, Ikeda H, Hiraki T, Kubara I, Ohga M, Imaizumi T : Detection of concealed left sided accessory atrioventricular pathway by P wave signal averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 33 : 55 ~ 62