Brugada 症候群における冠動脈攣縮の検討

阿部芳久* 寺田 健* 門脇 謙* 庄司 亮*
熊谷 肇* 佐藤匡也* 三浦 傳*

Brugada 症候群における冠攣縮性狭心症の合併とアセチルコリン(ACh)負荷時の心電図変化について検討する。

対象はピルジカイニド負荷により右前胸部誘導の ST 上昇をみる Brugada 症候群 30 例で、男性 28 例、女性 2 例、平均年齢は 52 歳であった。有症候例は 12 例、軽度の症状を有する例は 6 例、無症候例は 12 例で、9 例に突然死の家族歴を認めた。ACh 負荷は 24 例に行い、症状と心電図変化を伴う 90 %以上の狭窄出現を陽性と判定した。

30 例中 6 例(20 %)で臨床的な冠攣縮性狭心症を合併した。ACh 投与によりいずれかの冠動脈に攣縮が誘発された症例は 24 例中 14 例(58 %)で、右冠動脈 (RCA) で 10 例(42 %)に、左冠動脈(LCA)では 8 例(33 %)に冠攣縮が誘発された。RCA のみの攣縮例が 6 例、LCA のみの攣縮例が 4 例、左右攣縮例が 4 例、左右冠動脈とも陰性例が 10 例であった。また、ACh 冠注時に 10 例で右前胸部誘導の ST 上昇の増大がみられ、これらは全例、RCA への投与時であった。

Brugada 症候群における冠攣縮の合併はまれではなく、突然死との関連性も考えられるため臨床上の留意が必要である。

I. はじめに

1992 年、Brugada らは安静時心電図に右脚ブロックと右前胸部誘導の持続的 ST 上昇を有する心室細動 (VF) 例を報告した¹⁾。現在このような症例は

Keywords

- Brugada 症候群
- 冠動脈攣縮
- アセチルコリン

* 秋田県成人病医療センター循環器科
(〒 010-0874 秋田県秋田市千秋久保田町 6-17)

Brugada 症候群とよばれ、特発性 VF のサブグループと位置づけられている。特発性 VF と診断するためには、VF をきたす種々の疾患を除外する必要がある。特に本症候群と同様に ST 上昇や失神および突然死を引き起こす冠攣縮の検討は重要とされ、この診断過程で本症候群と冠攣縮の合併を少なからず経験する²⁾。また、Brugada 型心電図や VF の発生には迷走神経緊張が深く関与するとされていることから³⁾、冠攣縮誘発に用いるアセチルコリン (ACh) により心電図変化をきたす可能性がある。

Coronary vasospasm in the patients with the Brugada syndrome

Yoshihisa Abe, Ken Terata, Ken Kadowaki, Akira Shoji, Hajime Kumagai, Tadayo Sato, Mamoru Miura

図1 右冠動脈造影像
左：ACh投与後，右：硝酸薬投与後

そこで今回，Brugada症候群における冠攣縮合併の頻度とACh投与による冠攣縮誘発試験時の心電図変化について検討した。

Ⅱ．対象と方法

対象はピルジカイニド負荷により右前胸部誘導で0.2 mV以上のST上昇をきたすBrugada症候群またはBrugada型心電図30例(Brugada群)で，男性28例，女性2例，平均年齢は52歳(24～72歳)であった．有症候例は12例，動悸やめまいなどの軽度の症状を有する例は6例，無症候例は12例で，9例に突然死の家族歴を認めた．なお，非典型的胸痛の精査のため行った冠攣縮誘発試験が陰性で，かつBrugada型心電図を有さない10例をコントロール群とした．

Brugada群における臨床的な冠攣縮性狭心症合併と誘発試験において冠攣縮が出現する頻度を調べるとともに，ACh投与による心電図変化をBrugada群とコントロール群の間で比較した．

冠攣縮誘発試験は24例に行い，左右冠動脈のコントロール造影後，AChを右冠動脈(RCA)には30 μ g，左冠動脈(LCA)には50 μ gを冠動脈内投与した．冠攣縮が生じない場合はそれぞれ50 μ g，80 μ gに増量して投与し，経時的な症状と心電図変化を観察するとともに冠動脈造影を繰り返した．胸痛と心電

図変化を伴い，冠動脈造影で硝酸薬投与後と比較して90%以上の狭窄出現をもって冠攣縮陽性と判定した．また，ACh投与時にST変化をきたした例では，硝酸薬使用後に再度ACh投与を行い， $V_1 \sim V_3$ 誘導の一つ以上の誘導で0.1mV以上のST上昇がみられた場合にAChによるST上昇と判定した．

Ⅲ．結 果

Brugada群30例中6例(20%)で臨床的な冠攣縮性狭心症を合併した．また，ACh投与によりいずれかの冠動脈に攣縮が誘発された症例は24例中14例(58%)で，RCAのみの攣縮例が6例，LCAのみの攣縮例が4例，左右両冠動脈の攣縮例が4例，左右両冠動脈とも陰性例が10例であった．冠動脈ごとの検討では，RCAで10例(42%)に，左冠動脈では8例(33%)に冠攣縮が誘発された．

RCAの攣縮例を提示する．65歳の男性で労作や時間帯に関係なく数分間持続する前胸部圧迫感にて受診した．安静時心電図で右脚ブロックと V_1 誘導にcoved型， V_2 と V_3 誘導にsaddleback型のST上昇を認め，ピルジカイニド負荷により V_2 誘導で0.5 mVのST上昇が生じた．左右冠動脈ともに器質的狭窄は認めなかった．RCAへのACh(30 μ g)投与によりAHA #2で完全閉塞となる冠動脈攣縮が誘発された(図1)．AChの冠動脈内投与後，まず右

図2 右冠動脈へのACh負荷前後の心電図変化

前胸部誘導のST上昇が出現した。次に冠動脈攣縮による下壁誘導のST上昇と時期を一致して右前胸部誘導のSTは低下に転じた。硝酸薬により冠攣縮が寛解すると、下壁誘導のSTが基線に復するとともに右前胸部誘導のSTは再び上昇した。その後ACh投与により4分で前値に復した(図2)。このAChによるST上昇は硝酸薬投与後も同様に出現した。LCAへのACh投与では冠攣縮は誘発されず、心電図変化も生じなかった。心臓電気生理検査ではVFは誘発されず、Ca拮抗薬と硝酸薬の内服により治療中である。

AChによる心電図変化の検討では、Brugada群でRCA内投与により24例中10例(42%)で右前胸部誘導のST上昇が認められたが、LCA内投与では

ST変化が出現する症例はなかった。なお、コントロール群では左右いずれの冠動脈内投与によってもST変化が出現する症例はなかった。

IV. 考 察

本研究では、Brugada症候群30例中6例(20%)に臨床的な冠攣縮性狭心症の合併がみられ、誘発試験を行った24例中14例(58%)にAChによる冠動脈攣縮が発生した。また、Brugada群にのみ24例中10例(42%)に、AChのRCA内投与に限って右前胸部誘導のST上昇が認められた。

まずBrugada症候群と冠攣縮性狭心症の関係について考えたい。これまで両者の合併例の報告は散見されるが、その因果関係は明らかになってい

ない^{2), 4)~6)}。Brugada症候群は、Naチャネル遺伝子であるSCN5Aの変異や右心室前壁に多く分布する一過性K電流異常などのチャネル病として理解されるようになってきたが、冠攣縮性狭心症における特定のイオンチャネル異常の報告はない。また、Brugada症候群は日本や東南アジア諸国に多いと報告されており、これまでいわれているように冠攣縮性狭心症が日本人に多いことを考えると、何らかの遺伝的な共通点が今後明らかにされる可能性がある。

次にBrugada症候群における冠攣縮誘発試験の意義について考える。特発性VFの診断において推奨される観血的検査として、冠攣縮誘発試験を含む冠動脈造影、左右心室造影、プログラム刺激による心室性不整脈の誘発試験と心筋生検があげられている⁷⁾。特に冠攣縮はその攣縮枝によっては本症候群と同様なST上昇をきたすこと、心臓性突然死の原因となること、胸痛の訴えなしに致死的状态に至る例もみられることなどから十分な検討を必要とする。これまでの報告において誘発試験を行った95例では5例に冠攣縮が誘発されている^{2)~6), 8), 9)}。本症候群は日本や東南アジア諸国に頻度が高いこと、夜間入眠後にVFによる突然死の発生が多いことなど冠攣縮性狭心症と類似した臨床像をもつため、その診断には通常の冠動脈造影にとどまらず冠攣縮合併の有無を含めて検討する必要がある。

最後にAChによる心電図変化について考える。本検討ではRCA内への投与によりSTが上昇する例がみられたが、LCA内への投与ではST変化は出現しなかった。本症候群のST変化には右心室前壁のイオンチャネルが関与するとされていることから、この部位の冠動脈支配がAChによる変化の左右差と関係するものと考え。ST上昇には右心室前壁の心内膜側と心外膜側との一過性外向き電流(I_{to})分布の違いが関与するとされている。心外膜側では I_{to} が大きいので、活動電位第1相のノッチが深い。 I_{to} やATP感受性K電流の活性化とCa電流(I_{Ca})やNa電流の抑制は心外膜側活動電位のドームを消

失させる方向に働き、心内膜側活動電位の差によって体表面心電図上のSTが上昇する¹⁰⁾。AChは右心室心外膜側心筋のKのconductanceを増加させるとともに I_{Ca} を抑制することによって¹¹⁾、活動電位のドームを消失させてST上昇に働いたと考えられる。右心室前壁を支配することの多いRCAへのACh投与でのみST変化がみられた今回の結果は、同部位がBrugada症候群の成因に関与することを裏づけるものかもしれない。しかし、ST変化をきたす症例がある一方、これをみない症例もあることから、RCAの灌流領域を含めたさらなる検討が必要である。

V. おわりに

Brugada症候群において、臨床的な冠攣縮性狭心症の合併やACh投与による冠攣縮発生はまれではない。冠攣縮は突然死の原因になりうることから、Brugada症候群の診断には、その合併についても検討する必要がある。

〔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) 阿部芳久, 門脇 謙, 庄司 亮, 熊谷 肇, 佐藤匡也, 熊谷正之 : 冠攣縮が誘発されたBrugada症候群の2例。心臓, 1999 ; 31 (Suppl 4) : 96 ~ 100
- 3) 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
- 4) Itoh E, Suzuki K, Tanabe Y : A case of vasospastic angina presenting Brugada-type ECG abnormalities. Jpn Circ J, 1999 ; 63 : 493 ~ 495
- 5) 野田 崇, 清水 渉, 相庭武司, 高木雅彦, 田邊康子, 田口敦史, 栗田隆志, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎 : Brugada症候群患者におけるエルゴメトリンまたはアセチルコリン右冠動脈注入時のV1-3誘導心電図のST変化と心室細動の誘発。心臓, 2000 ; 32 (Suppl

- 5) : 75 ~ 80
- 6) 原 英幸, 庭野慎一, 山口 浩, 池田和子, 小島時昭, 犬尾公厚, 吉澤直人, 斎藤淳子, 北野義和, 和泉 徹 : 多枝攣縮性異型狭心症を合併したBrugada症候群の1例. 心臓, 2001 ; 33(Suppl 5) : 143 ~ 150
- 7) Consensus statement of the joint steering committees of the Unexpected Cardiac Arrest Registry of Europe and of the Idiopathic Ventricular Fibrillation : Registry of the United States. Survivors of out-of hospital cardiac arrest with apparently normal heart. Need for definition and standardized clinical evaluation. Circulation, 1997 ; 95 : 265 ~ 272
- 8) Alings M, Wilde A : "Brugada" syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. Circulation, 1999 ; 99 : 666 ~ 673
- 9) 大西 哲, 笠貫 宏, 松田直樹, 仁礼 隆, 庄田守男, 志賀 剛, 塚本克也, 萩原誠久, 細田瑳一 : 特発性心室細動の機序—Brugada症候群における心室細動の発生機序に関する検討一. 心電図, 1997 ; 17(Suppl 1) : 108 ~ 116
- 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) Litovsky SH, Antzelevitch C : Differences in the electrophysiological response of canine ventricular subendocardium and subepicardium to acetylcholine and isoproterenol. Circulation, 1990 ; 76 : 615 ~ 627