原 著

ブルガダ症候群における心室細動易誘発性と 右室流出路単相性活動電位持続時間回復特性の関連 —対照群との比較検討—

芦野 園子 渡辺 一郎 小船 雅義 奥村 恭男
大久保公恵 中井 俊子 平山 篤志

日本大学医学部内科学系循環器内科分野

Abnormal Action Potential Duration Restitution in the Right Ventricular Outflow Tract and Inducibility of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome

Sonoko ASHINO, Ichiro WATANABE, Masayoshi KOFUNE, Yasuo OKUMURA,
Kimie OHKUBO, Toshiko NAKAI and Atsushi HIRAYAMA

Division of Cardiology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Experimental studies have demonstrated that augmentation of the magnitude of the phase 1 notch, which results in a decrease or loss of the action potential dome leading to phase 2 reentry, plays an important role in the pathogenesis of ventricular arrhythmias in Brugada syndrome. We recorded monophasic action potential (MAP) and measured the effective refractory period (ERP) from the right ventricular outflow tract (RVOT) in Brugada syndrome (BS) and compared the MAP duration (MAPD), its restitution property, and ERP with those in healthy controls. The subjects of this study were consisted of 9 patients with BS and 8 control patients. VF was induced by programmed ventricular stimulation from the RVOT in all the patients with BS. The MAPD of the RVOT at basic cycle lengths (600 ms) did not differ between the BS and control groups. However, the ERP and MAPD at the shortest diastolic interval were shorter in the BS group compared with the control group. The maximum slope of the restitution curve in the BS group tended to be steeper than that in the control group. In patients with BS, abnormal APD repolarization properties in the RVOT might contribute to the initiation and maintenance of VF.

Key words: brugada syndrome, right ventricular outflow tract, monophasic action potential, restitution kinetics

ブルガダ症候群, 右室流出路, 単相性活動電位, 回復特性

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2008; 67 (5): 293–298)

要旨 ブルガダ症候群 (BS) における心室細動 (VF) の発生機序として, 右室流出路心筋活動電位波形の第 1 相の増強とそれに続く活動電位ドームの減高, 消失に基づく phase 2 reentry が注目されている。我々は BS と対照群に対し右室流出路 (RVOT) で単相性活動電位を記録し, 有効不応期 (ERP) および心筋活動電位持続時間 (MAPD) の回復特性について検討を行った。対象は電気生理学的検査で 3 連早期刺激までで VF が誘発された BS 9 例および対照群 8 例。基本周期刺激時における MAPD は 2 群間で有意差がなかった。しかし ERP および最短拡張期間隔における MAPD は BS で有意に短縮していた。また MAPD 回復曲線より算出された最大の傾き

(slope max) は BS の方が急峻の傾向を示した。以上より, RVOT における心室早期刺激時の MAPD の短縮および slope max の急峻化が BS の VF 発生に関与していると考えられた。

はじめに

ブルガダ症候群は, 心電図上前胸部誘導の V1~V3 で ST 部分の上昇を示す特徴的ブルガダ型心電図を示し, 心室細動 (VF) により突然死する危険性を有する症候群である¹⁾。心停止からの蘇生例あるいは失神や意識消失発作の既往を持つ有症候性と自覚症状のない無症候性に分類され, 有症候性は無症候性に比べ突然死あるいは植

え込み型除細動器 (ICD) の作動率が高いと報告されている^{2,3)}。ブルガダ症候群の成因として、右室流出路心筋の心外膜側心筋活動電位波形のドームが消失し、心内膜側心筋細胞活動電位との間に電位勾配が増大することにより、心電図上前胸部誘導 (V1~V3) の ST 上昇をもたらすことが報告されている^{4,5)}。また心外膜側心筋細胞において、不均一に活動電位波形のドームの減高あるいは消失が生じるため再分極時間に著明なばらつきが生じ、phase 2 reentry と呼ばれる状態をもたらし期外収縮や心室細動が惹起されることも報告されている^{6,7)}。特発性心室細動症例においては、心筋活動電位持続時間 (MAPD) の回復曲線から算出された最大の傾きが急峻になることが心室細動の誘因になることが臨床例で報告されているが⁸⁾、ブルガダ症候群における右室流出路心筋 MAPD の回復特性についての臨床的検討は少なく、その結果も一定していない。そこで我々はブルガダ症候群と健常者における右室流出路心筋の有効不応期および単相性活動電位持続時間の回復特性について比較検討を行った。

I. 対象および方法

対象はブルガダ症候群 (BS) 9 症例と対照群 8 症例。BS は特徴的ブルガダ型心電図 (心電図 V1~V3 誘導の ST 上昇) を呈し、かつ心臓電気生理学的検査 (EPS) において右室心尖部 (RVA) もしくは右室流出路 (RVOT) から 3 連早期刺激までで心室細動 (VF) が誘発された症例を対象とした。9 症例中、失神の既往をもつ有症候性が 2 例、無症候性が 7 例、平均年齢は 53 ± 13 歳であった (Table 1)。ブルガダ型心電図の ST 上昇タイプ⁹⁾は Type-1: 2 例, Type-2: 5 例, Type-3: 2 例であった。Ic 群抗不整脈薬 (塩酸ピルジカイニド 1 mg/kg) 負荷試験¹⁰⁾をブルガダ症候群全例に対し施行した。コントロール時と比べ右側前胸部誘導の ST レベルが 2 mm 以上上昇した場合を陽性と判定した。突然死の家族歴を有する例は 3 症例であった。加算平均心電図は last 40 ms の mean square voltage が 20 μ V 未満を陽性と判定した¹¹⁾。対照群は上室性あるいは心室性不整脈に対しカテーテル・アブレーションを施行した 8 例、平均年齢は 46 ± 19 歳であった (Table 2)。不整脈の内訳は房室結節回帰性頻拍 4 例、WPW 症候群 2 例、右室流出路起源心室頻拍 2 例であった。心臓超音波検査ではいずれの症例でも器質的心疾患は認められなかった。全症例より書面にて承諾を得た後、EPS を施行。鎮静、鎮痛にはミダゾラムおよびフェンタニールを使用した。EPS は CardioLab System (Prucka Engineering, Houston TX, USA) を用いて体表心電図および心内心電図を持続的に観察し記録を行い、電気刺激はフクダ電子製 BC-02 Cardiac Stimulator を用いてパルス幅 2 ms、拡張期刺激閾値の 2 倍の出力で施行した。BS に対し、基本刺激周期 600 ms および 400 ms で RVA および RVOT より早期刺激 (PVS) を 3 連早期

Table 1 Subjects / Brugada syndrome

Case	Sex / Age	FH	Symptoms	ST-T morphology	RMS ₄₀ (μ V)
1	36 / M	(+)	(-)	Type 2	15.7
2	52 / M	(-)	(-)	Type 3	10.4
3	40 / M	(-)	(-)	Type 2	12.1
4	76 / M	(-)	Syncope	Type 1	19.8
5	65 / M	(+)	(-)	Type 2	29.4
6	45 / M	(+)	(-)	Type 2	21.8
7	58 / M	(-)	(-)	Type 1	15.6
8	61 / M	(-)	(-)	Type 3	27.5
9	43 / M	(-)	Aborted SCD	Type 2	19.7

M: male, FH: family history of sudden death,

SCD: sudden cardiac death,

RMS₄₀: root mean square voltage of the last 40 ms

Table 2 Subjects / Control group

Case	Sex / Age	Underlying disease
1	45 / F	AVNRT
2	48 / F	WPW syndrome
3	17 / F	AVNRT
4	19 / F	RVOT VT
5	52 / M	AVNRT
6	72 / M	AVNRT
7	64 / M	AVNRT
8	49 / M	RVOT VT

M: male, F: female,

AVNRT: atrioventricular nodal reentrant tachycardia,

RVOT VT: right ventricular outflow tract origin ventricular tachycardia

刺激 (S2: 有効不応期まで, S3, S4: 180 ms まで) まで行い VF の誘発を施行した。基本刺激周期 600 ms および 400 ms での早期刺激 (S1S2, S1S2S3) はまず RVA より施行し次に RVOT で施行した。2 連早期刺激で VF が誘発されない場合、カテーテルを RVA に戻し RVA で 3 連早期刺激を施行し、さらに VF が誘発されない場合再度カテーテルを RVOT に留置し 3 連早期刺激を施行した。一方、対照群では各疾患に対しカテーテル・アブレーションを施行後、カテーテル先端が可動性の Franz[®] カテーテル (EP Technologies Inc, San Jose, CA, USA) を右大腿静脈より挿入し RVOT に留置した。カテーテルの近位電極より出力はパルス幅 2 ms、拡張期刺激閾値の 2 倍とし、基本刺激周期 600 ms で PVS を施行した。早期刺激は基本刺激 12 拍の後、S1S2: 600 ms から 400 ms までは 20 ms ずつ漸減、S1S2: 400 ms から 300 ms までは 10 ms ずつ漸減、S1S2: 300 ms 以下は有効不応期 (ERP) まで 5 ms ずつ漸減して施行。同時に Franz カテーテルの遠位電極より単相性活動電位の記録を行い¹²⁾、RVOT の ERP および心筋活動電位持続時間 (MAPD) の回復曲線について検討を行った。回復曲線は横軸に拡張期間隔 (先行する単相性活動電位の 90% 再分極時点から早期刺

Table 3 Electrophysiologic Study Data

	Case	AH (ms)	HV (ms)	VF induction
Control group	1	113	63	N.A.
	2	104	37	N.A.
	3	75	50	N.A.
	4	80	26	N.A.
	5	91	41	N.A.
	6	110	59	N.A.
	7	103	53	N.A.
	8	81	41	N.A.
Brugada group	1	125	48	600/240/190, 400/240/190, RVOT
	2	78	44	600/250/200, 400/200/180, RVOT
	3	109	52	400/250/190, RVOT
	4	92	49	700/230/200, RVOT
	5	98	40	600/230/200/200, RVOT
	6	71	41	600/230/200, RVOT
	7	108	63	600/230/200, RVOT
	8	131	63	600/250/200, RVOT
	9	75	50	600/230/200, RVOT

AH: atrio-His interval, HV: His-ventricular interval, VF: ventricular fibrillation, RVOT: right ventricular outflow tract, N.A.: not available

RV MAP in case 1 of the control group

Fig. 1 Monophasic action potential (MAP) in case 1 of the control group. MAP duration at a basic cycle length of 600 ms was 224 ms and that at the shortest diastolic interval was 193 ms. ERP: effective refractory period, RV: right ventricle

Restitution kinetics in case 1 of the control group

Fig. 2 The action potential duration (APD) restitution curve of a case shown in Fig. 1. Monophasic action potential duration was plotted by monoexponential fitting as shown in the left panel. First derivative of the fitting curve is shown in the right panel. In this case, maximum slope of the fitting curve was 0.5.

激による急峻な立ち上がり時相までの時間), 縦軸に早期刺激時の単相性活動電位 90% 再分極時間 (MAPD₉₀) をプロットして作成後, 回復曲線を一次指数関数曲線で近似しその一次微分値より最大の傾き (slope max) を算出した.

II. 統計学的解析

基本的統計量は平均値 ± 標準偏差で表記した. BS と対照群の二群間の差の検定には SAS Institute Inc. Stat View を用い, Student's t-test および Mann-Whitney's U test を行った. なお, P 値 < 0.05 を統計学的有意差ありと判定した.

III. 結 果

心臓電気生理学的検査 (EPS) では BS, 対照群において AH 時間, HV 時間ともに正常範囲で, 両群に有意差は見られなかった. BS9 例全例で RVOT からの PVS で VF が誘発された. 一方, 右室心尖部 (RVA) からの PVS では VF は誘発されなかった (Table 3). Fig. 1 に対照例の記録を提示する. 基本刺激周期 600 ms 時の RVOT の ERP は 230 ms であり, 基本刺激周期での単相性活動電位 90% 再分極時間 (MAPD₉₀) は 224 ms, 最短拡張期間隔時の MAPD₉₀ は 193 ms であった. この症例の拡張期間隔を横軸に, 早期刺激時の MAPD₉₀ を縦軸にプロットして回復曲線を作成し (Fig. 2 左), さらに回復曲線を一

次指数関数曲線で近似しその一次微分値より最大の傾き (slope max) を算出した (Fig. 2 右). 本症例の slope max は 0.5 であった. Fig. 3 に BS 症例の記録を提示する. 基本刺激周期 600 ms 時の MAPD₉₀ は 223 ms, 最短拡張期間隔時の MAPD₉₀ は 142 ms であった. 本症例の slope max は 1.45 であった (Fig. 4). 各群間の比較を行ったと

Fig. 3 Monophasic action potential (MAP) in case 1 of the Brugada syndrome. MAPD at a basic cycle length of 600 ms was 223 ms. MAPD at the shortest diastolic interval was 143 ms. VF: ventricular fibrillation

Restitution kinetics in case 1 of the Brugada group

Fig. 4 The action potential duration (APD) restitution curve of a case shown in Fig. 3. The maximum slope of the restitution curve was 1.45.

Table 4 Restitution Properties

	Control group	Brugada syndrome	P value
MAPD / BCL	234.5 ± 18.2 ms	216.1 ± 13.1 ms	NS
MAPD / shortest DI	179.5 ± 18.9 ms	143.4 ± 23.5 ms	P < 0.01
ERP	228.1 ± 13.8 ms	209.4 ± 13.1 ms	P < 0.05
slope max	1.06 ± 0.6	1.42 ± 1.1	NS

MAPD: monophasic action potential duration, BCL: basic cycle length (600 ms)

ERP: effective refractory period, DI: diastolic interval

ころ、基本周期刺激時の RVOT MAPD は BS と対照群で有意差はみられなかった (216.1 ± 16.6 vs 234.5 ± 18.2 ms, NS). しかしながら RVOT の ERP は BS で有意に短縮していた (209.4 ± 13.1 vs 228.1 ± 13.8 ms, $p < 0.05$). 最短拡張期間隔時の RVOT MAPD は BS で有意に短縮していた (143.4 ± 23.5 vs 179.5 ± 18.9 ms, $p < 0.01$). 回復曲線から算出された slope max は対照群に比べ BS の方が急峻の傾向を示した (1.42 ± 1.1 vs 1.06 ± 0.6 , NS) (Table 4).

IV. 考 察

活動電位持続時間の回復特性についての概念は 1975 年に Bass¹³⁾ により提唱され、以後様々な検討が報告されてきた。動物モデルでの研究^{14, 15)} や臨床研究¹⁶⁾ において、心外膜側あるいは心内膜側で記録した活動電位時間の回復曲線から得られた最大の傾き (slope max) が 1.0 を超えた際 (傾きが急峻な場合) に、活動電位持続時間や再分極過程の不均一性をもたらす、リエントリー性不整脈の発生および持続しやすい状態となると報告されている。また、Garfinkel¹⁷⁾ や Nolasco¹⁸⁾ は slope max が 1.0 を超えると心室の高頻度刺激中に心筋活動電位が一瞬拍ごとに変動するために心室性不整脈が誘発されやすく、反対に 1.0 未満の場合は APD のゆらぎが少ないと報告している。右室内局所における slope max の比較については、Pak¹⁹⁾ が特発性心室頻拍 (VT) / VF と健常例での比較検討を行っている。彼らの報告によると臨床的に VT/VF を認めた群 (VT/VF 群) のうち電気生理学的検査で VT/VF が誘発された群は、健常群および VT/VF が誘発されなかった群に比べ RVOT-RVA 間の slope max の較差が有意に増大していた。一方 BS における右室内の回復特性および slope max についての報告^{20, 21)} は少ない。Hayashi²⁰⁾ は BS の RVA と RVOT の回復特性を心内単極誘導の QT 間隔より算出し、EPS で VF が誘発された群と非誘発群とで比較検討し、RVOT では二群間に有意差は認めず、RVA において VF 誘発群の方が非誘発群に比べ、回復曲線から得られた最大の傾きが急峻であったと報告している。また Narayan²¹⁾ は、有症候性 BS の右室内の活動電位回復特性について報告している。彼らによると、RVOT に比べ RVA において回復曲線から得られた最大の傾きが急峻であり、RV 内の回復特性の較差が BS の VF 発生に関連していると言及している。今回の研究から得た結果では BS では対照群に比べ RVOT の ERP は有意に短縮しており、最短拡張期間隔時の RVOT MAPD は有意に短縮していた。また BS では回復曲線から得られた最大の傾き (slope max) が急峻の傾向を示した (1.42 ± 1.1 vs 1.06 ± 0.6)。今回対象とした BS は RVOT からのプログラム刺激で VF が誘発されており、また文献的にも BS では RVA に比べ RVOT からのプログラム刺激で VF が誘発され易いと報告されてい

る^{22, 23)}。従って我々の結果は、活動電位回復特性と心室性不整脈の易誘発性についての以前の報告の結果と矛盾しないものであり、このような右室流出路心筋の電気生理学的特性がブルガダ症候群における心室細動発生に関連していると考えられた。

結 論

ブルガダ症候群の右室流出路における、有効不応期の短縮、最短拡張期間隔時の単相性活動電位持続時間の短縮、回復曲線から得られた最大の傾きの急峻性が心室細動の易誘発性に関連していることが示唆された。

文 献

- 1) Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1391–1396.
- 2) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation* 2002; **105**: 73–78.
- 3) Prioi SG, Napolitano C, Gasprini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; **105**: 1342–1347.
- 4) Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; **93**: 372–379.
- 5) Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; **100**: 1660–1666.
- 6) Lukas A, Antzelevitch C. Phase 2 reentry as a mechanism of initiation of circus movement reentry in canine epicardium exposed to simulated ischemia: the antiarrhythmic effects of 4-aminopyridine. *Cardiovasc Res* 1996; **32**: 593–603.
- 7) Kimura M, Kobayashi T, Owada S, et al. Mechanism of ST elevation and ventricular arrhythmias in an experimental Brugada syndrome model. *Circulation* 2004; **109**: 125–131.
- 8) Ideker RE, Rogers JM, Gray RA. Steepness of the restitution curve: A slippery slope? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 1173–1175.
- 9) Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: Consensus report. *Circulation* 2002; **106**: 2514–2519.
- 10) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al. Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 1320–1329.
- 11) Masaki R, Watanabe I, Nakai T, et al. Role of signal-averaged electrocardiograms for predicting the inducibility of ventricular fibrillation the syndrome consisting of right bundle branch block and ST segment elevation in leads V₁-V₃. *JPN Heart J* 2002; **43**: 367–378.
- 12) Moore HJ, Franz MR. Monophasic action potential recordings in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; **18**: 787–790.
- 13) Bass BG. Restitution of the action potential in cat papillary muscle. *Am J Physiol* 1975; **228**: 1717–1724.
- 14) Weiss JN, Karma A, Shiferaw Y, et al. From pulsus to pulseless: the saga of cardiac alternans. *Circ Res* 2006; **98**: 1244.
- 15) Walker ML, Rosenbaum DS. Cellular alternans as mechanism of cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm* 2005; **2**: 1383–1386.

- 16) Koller ML, Maier SKG, Gelzer AR, et al. Altered dynamics of action potential resitution and alternans in humans with structural heart disease. *Circulation* 2005; **112**: 1542–1548.
 - 17) Garfinkel A, Kim YH, Voroshilovsky O, et al. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; **97**: 6061–6066.
 - 18) Nolasco JB, Dahlen RW. A graphic method for the study of alternation in cardiac action potentials. *J Appl Physiol* 1968; **25**: 191–196.
 - 19) Pak HN, Hong SJ, Hwang GS, et al. Spatial dispersion of action potential duration restitution kinetics is associated with induction of ventricular tachycardia/ fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; **15**: 1357–1363.
 - 20) Hayashi M, Takatsuki S, Maison-Blanche P, et al. Ventricular repolarization restitution properties in patients exhibiting Type 1 Brugada electrocardiogram with and without inducible ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1162–1168.
 - 21) Narayan SM, Kim J, Tate C, et al. Steep restitution of ventricular action potential duration and conduction slowing in human Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2007; **4**: 1087–1089.
 - 22) Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 373–379.
 - 23) Chinushi M, Washizuka T, Chinushi Y, et al. Induction of ventricular fibrillation in Brugada syndrome by site-specific right ventricular premature depolarization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 1649–1651.
-