

総説

Brugada 症候群とその非観血的リスク予測検査法について

金原 正昭

純真学園大学 保健医療学部 検査科学科

Brugada syndrome and its assessment of non invasive risk stratification

Masaaki KANAHARA

Department of Medical Laboratory Science, Faculty of Health Sciences,
JUNSHIN GAKUEN University

要旨: Brugada 型心電図患者が心室頻拍/心室細動に関し高リスクであるか低リスクであるかを12誘導心電図で鑑別することは困難である。そこで右脚ブロック様心電図の成因について基礎研究から臨床研究の論文をレビューし、高リスク Brugada 型心電図患者が前胸部上方に局限する脱・再分極異常を含む疾患群であることの意味について解説する。また、QRST 等積分図と16誘導加算平均心電図検査の非観血的リスク予測検査法としての可能性について先行研究を引用し考察する。

キーワード: Brugada 症候群, Brugada 型心電図, マッピング, 16誘導加算平均心電図, 予測検査法

Abstract: In clinical practice, it is difficult to discriminate between high- and low-risk patients that have the ECG features of Brugada syndrome. As to the origin of right bundle branch block-like electrocardiogram, in this paper we review the research on clinical studies from basic studies and show the body-surface QRST integral mapping and 16-unipolar lead signal averaged ECG were useful for non-invasive identification of high-risk patients for malignant ventricular arrhythmias. The minimum integrals in the upper back and an abnormal positive area in the upper anterior chest were specific features of the QRST isointegral map and the QRST integral departure map, respectively, for high-risk group. The areas of significantly longer fQRSd and LAS40 were located in the upper anterior part of the torso in the high-risk group and were compatible with the location of the right ventricular outflow tract and/or left ventricular free wall. The QRST integral mapping and 16reads signal averaging ECG may be useful, non-invasive approach to screening of high-risk patients in the population with Brugada-type ECG patterns.

Keyword: Brugada syndrome, Brugada-type electrocardiography, mapping, 16reads-unipolar signal averaging ECG, screening

1. はじめに

1) Brugada 症候群とは

Brugada 症候群は1992年にスペインの Brugada 兄弟が特発性心室細動の病気として報告した疾患群である¹⁾。標準12誘導心電図の V1から V2 (V3) 誘導における ST 上昇が特徴的で、ST 上昇には、上向きに凸の coved 型 (入江様) と下向きに凸の saddle back 型 (馬鞍様) があるが、診断確定には J 点または ST 部分が基線から0.2mV 以上上昇する Type 1の coved 型 ST 上昇を認めることが必須条件である (表1)²⁻⁴⁾。

特徴的な ST 上昇はフレカイニド、アジマリン、ピルジカイニドなどの Na⁺チャネル遮断薬投与 (チャレンジ試験) により顕在化することである⁵⁾。また、高位肋間記録 (V1, V2の第3または2肋間記録) のみで Type 1の coved 型 ST 上昇を認める場合も、Brugada 症候群と考えられている^{6,7)}。Type 1心電図に加え、(1) 特発性心室細動 (vf) の確認、(2) 自然停止する多形性心室頻拍、(3) 突然死 (45歳以下) の家族歴、(4) coved 型 ST 上昇の家族歴、(5) 電気生理学的検査での vf 誘発、(6) 失神発作、または (7) 夜間苦悶様呼吸

表 1

Patient Profiles	Low risk group	High risk group
Patient number	13	11
Age (years)	50±17	51±12
Gender, male	12	10
Systolic blood pressure (mmHg)	126±20	123±18
Chest X-ray film finding		
Cardio-thoracic ratio (%)	44±4	45±5
Echocardiographic findings		
LV end-diastolic dimension (mm)	49±6	49±4
LV posterior wall thickness (mm)	9.4±1.1	9.5±0.6
LV ejection fraction	0.68±0.07	0.70±0.04
ECG findings		
Brugada type-1	10	10
Brugada type-2	3	1
Corrected QT interval (msec)	0.41±0.02	0.41±0.01
Complete or incomplete RBBB pattern	9	7
Aborted sudden death	0	6
Fatal arrhythmias		
Documented spontaneous sustained VT/vf	0	8
*PES-inducible sustained VT/vf	0	10

LV, left ventricle; RBBB, the right bundle branch block; PES, programmed electric stimulation.

*PES was performed in 10 of 11 patients in the high-risk group, whereas in 7 of 13 patients in the low-risk group.

患者プロフィール。高リスク、低リスク群間には心事故、不整脈の自然あるいは誘発態様に違いを認める以外、差は認めない。Circulation journal, 71:63-69, 2007より改変引用。

のうち1つ以上を認める場合に Brugada 症候群と診断される⁸⁾。特発性心室細動とは、はっきりした原因（心筋梗塞、狭心症、心不全等）が無いのに、心室細動を引き起こし、直接死につながる重症の不整脈を突発性に起こす疾患である。所謂、「ぼっくり病」の一部には Brugada 症候群が含まれていると言われている。この Brugada 症候群は西洋人に比し東洋人、特に日本人に多いとされている。そのなかでも男性に多く、夜間に心室細動の発作を起こす⁹⁾。この疾患の特徴は、心室細動が起こると、循環不全に陥り、失神、けいれん等を起こすことである。多くの場合、心室細動は一過性で正常脈拍に戻り一時的な症状で終わるが、心室細動が止まらなかった場合は死に至る。

Brugada 症候群では、現在までに7つの遺伝子型が報告されている。最初に報告された原因遺伝子はヒト心筋 Na^+ チャネルをコードする *SCN5A*¹⁰⁾ で最も頻度が高く、*SCN5A* に変異が同定されるのは臨床的に Brugada 症候群と診断される患者の11~28%である¹¹⁾。その後 Brugada 症候群と QT 短縮の合併例で、 Ca^{2+} チャネルをコードする *CACNA1C* と *CACNB2* 遺伝子上の変異が同定された¹²⁾。さらに *GPD1-L* 遺伝子、 Na^+ チャネルである *SCN1B* 遺伝子や *SCN3B* 遺伝子、 K^+ チャ

ネルである *KCNE3* 遺伝子上の変異も同定されている¹³⁾。変異により I_{Na} 、 $I_{\text{Ca-L}}$ が減少し、一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) が増強することによって発症する。

2) Brugada 症候群の検査および治療について

心電図、運動負荷心電図、加算平均心電図および心エコーを行う。場合によっては24時間心電図（ホルター心電図）検査で不整脈の発生や日常生活下での心電図の変化（入浴、食事等）を確認する¹⁴⁾。異常が認められた場合、薬剤負荷検査（チャレンジ試験）を行う¹⁵⁾。また他の疾患の除外、不整脈の起こりやすさ、合併不整脈の有無をみるために心臓カテーテル検査（電気生理学的検査、冠動脈造影、心筋生検）を行う。リスクが高いと判断された場合は植込み型除細動器（ICD）の植込み手術を行う¹⁶⁾。

心電図異常のみで無症状の患者は、所謂、無症候性 Brugada 症候群として生涯不整脈発作（心室細動）を起こさないと考えられている。しかし、稀に突然死の報告もあり、慎重な経過観察は必要である^{2,11,17)}。現在のところ、的確に致死的不整脈発作を起こす危険性の高い患者を見分ける検査法は報告されていないが、日本循環器学会の

Brugada 症候群の治療のガイドラインでは、不整脈発作が起こっていない患者でも、失神の既往、カテーテル検査での心室細動誘発、突然死の家族歴の3項目中2項目が当てはまる場合は ICD 治療を勧めている。しかし、危険性の高い患者や発作を来している患者が必ずしもこの項目に当てはまる訳ではない。そこで各種の検査を組み合わせることで危険性の程度を評価し、ICD 治療までが必要かどうかを判断することが重要である。この点に注目し、筆者らは Brugada 症候群の非観血的リスク予測検査法を報告した¹⁸⁾。以下、関連論文をレビューしつつ考察を加える。

2. Brugada 症候群の非観血的リスク予測検査法

1) QRST 積分マッピング法のリスク層別化検査法としての可能性について

Brugada 型心電図患者の心室細動のリスク判定、すなわち高リスクおよび低リスク群を鑑別することは、標準12誘導心電図では困難であり、87点誘導通常心電図でも困難であると考えられる。代表的な Brugada 型心電図患者の高リスクおよび低リ

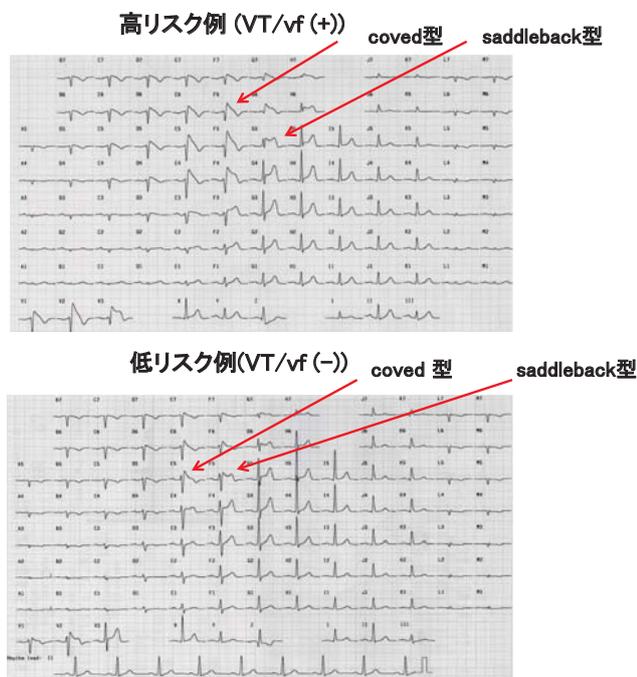


図 1

高リスク (VT/vf (+)) 例と低リスク (VT/vf (-)) 例の 87 点誘導通常心電図。

両症例とも coved 型と saddle back 型心電図変化を見め、明らかな心電図

上の差異は認めない。VT: 特発性心室頻拍
Vf: 心室細動

スク例の87点誘導通常心電図を示す (図1)。両症例とも coved 型と saddle back 型心電図変化を認め、明らかな心電図上の差異は認めない。Brugada 型心電図患者の高リスクおよび低リスクの識別は、臨床診療上、極めて重要であるがリスク層別化のための利用可能な非侵襲的方法は存在しなかった。そこで、87点誘導 QRST 積分マッピング法における心室性不整脈に対するリスクの非侵襲的識別の可能性について考察する。なお87点誘導は全胸部を網羅し、59誘導点は前胸部 (A-I) に位置し28誘導点は後背部 (J-M) に位置する (図2)。

Brugada 型心電図患者の臨床的背景

表1に臨床所見を示す。24例の Brugada 型心電図患者で、心事故あるいは電気生理学的検査での誘発を認めた高リスク群11例、心事故を認めない低リスク群13例が対象である。標準12誘導心電図では高リスク群11例中7例、低リスク群13例中9例が 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する。右側胸部誘導の ST 上昇は高リスク群11例中10例、低リスク群13例中10例が coved 型を示し、高リスク群11例中1例、低リスク群13例中3例は経時的に saddle-back 型の ST 上昇を認める。QTc 時間は両群ともに正常範囲である。Brugada 群は、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。何れの症例も冠動脈の攣縮は誘発されなかった。また全例心エコー上、右室の形



図 2

87 点誘導電極装着例。

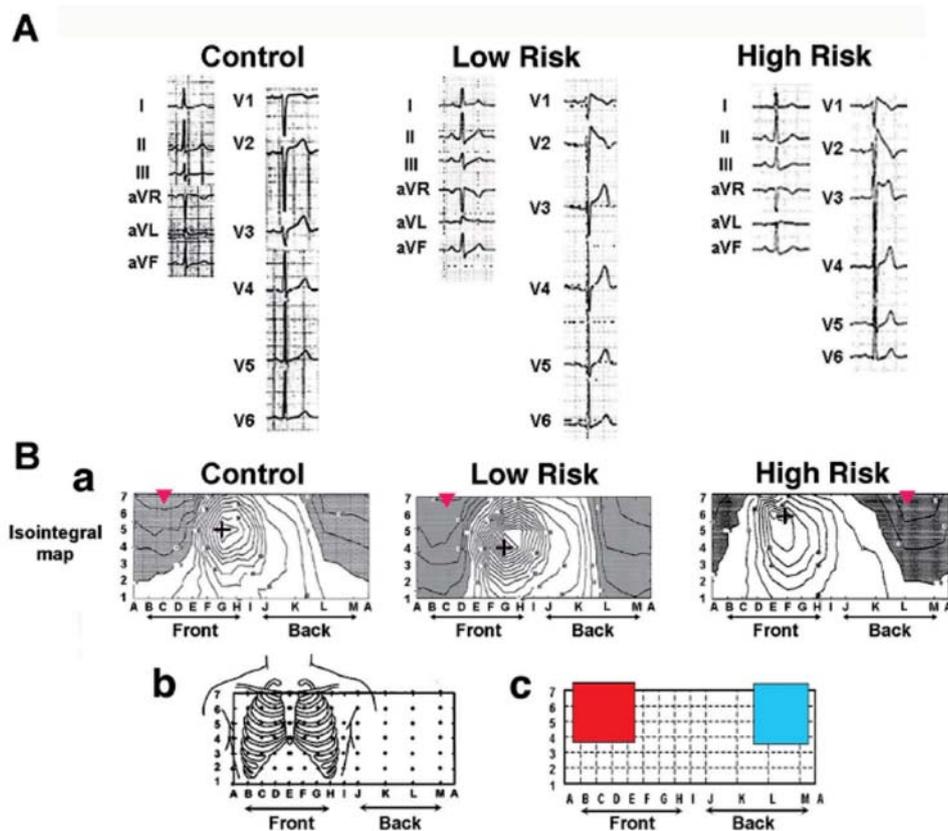


図3

A:3群の代表例。低リスク例は vasospastic angina, 高リスク例は症候性 Brugada 症候群例である。12誘導心電図では低リスク例および高リスク例ともに coved 型 ST 上昇を示し、鑑別は困難である。B: a: QRST 等積分図。正常例, 低リスク例は極小 (赤三角) を右前胸部に認める。しかし, 高リスク例では高位後背部に認める。なお (+) は極大を示す。
b: 87点誘導心電図電極配置シェーマ。
c: 赤の範囲が右前胸部領域, 青の部分が高位後背部領域を示す。
Circulation journal, 71:63-69, 2007 より引用。

態および壁運動に異常は認められなかった。高リスク群は全例 ICD 施術がなされ, 内8例は ICD による治療が治療記録で確認されている。一方, 低リスク群では ICD 施術患者は無かった。電気生理学的誘発試験は高リスク群で11例中10例が誘発され, 低リスク群では1例も誘発されなかった。

方法

フクダ電子社製 VCM3000を用いて正常群, 高リスク群および低リスク群それぞれについて QRST 等積分図を記録する。また, 21例の正常群より求めた平均 QRST 等積分図より高リスク群および低リスク群全例の QRST 等積分偏差分布図を作成した¹⁹⁾。

結果・考察

12誘導心電図では低リスク群および高リスク群ともに多くの例で coved 型 ST 上昇を示し, 両者の鑑別は困難であると考えられる。QRST 等積

分図で正常例, 低リスク例で極小 (▼) を右前胸部上部に認める。一方, 高リスク例では高位後背部に認める (図3)。

QRST 等積分図解析による極小値は, 高リスク群は64% で背部上方に認められた。一方, 低リスク群, 正常コントロール群ではそれぞれ85%, 100% で前胸部上方にみられる (図4)。QRST 等積分偏差分布図解析において, 低リスク症例は異常正領域を H5に認め, 高リスク症例は異常正領域を D6に認める (図5A)。高リスク群では前胸部上方に82% の頻度で異常正領域を認める。これに対して低リスク群では一定の傾向を示さなかった (図5B)。

QRST 等積分図解析による極小値が, 高リスク群において背部上方に認められたことは, 正常平均群に比し前胸部上方に正領域の偏位があるために (青線の部分) (図6A), 正常の前胸部上部で

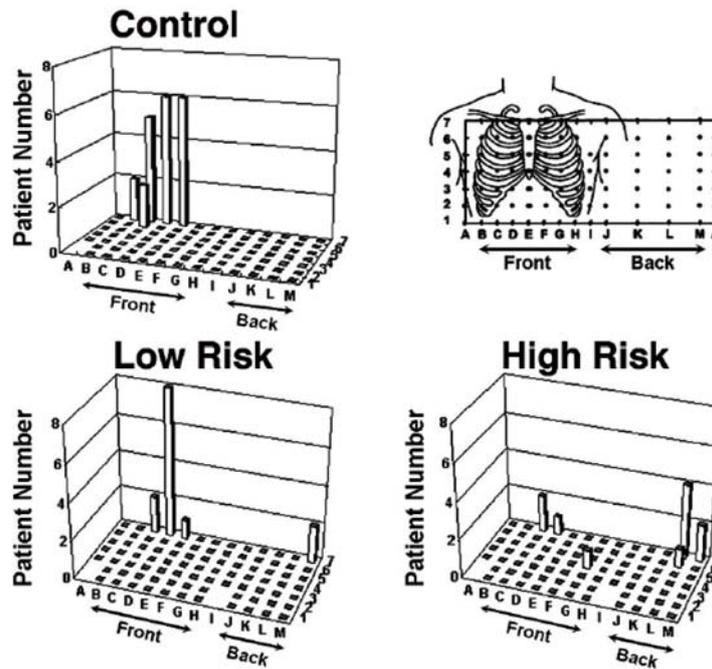


図4 QRST 等積分図

QRST 等積分図で正常群，低リスク群でそれぞれ 100%，85% に極小を右前胸部に認める。高リスク群では 64% に高位後背部に認める。
 Circulation journal, 71:63-69, 2007 より引用。

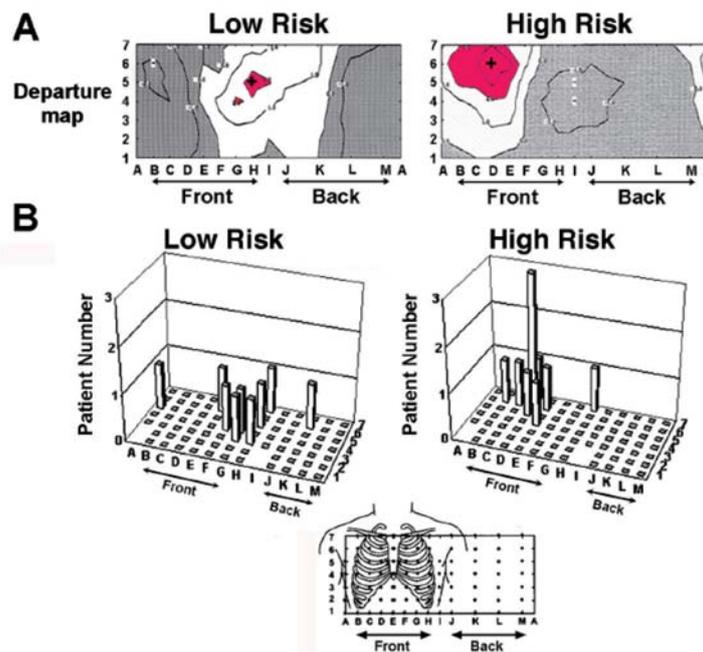


図5 QRST 等積分偏差分布図

A:QRST 等積分偏差分布図の代表例。高リスク例は異常正領域（赤）を D6 に認め，低リスク例は異常正領域を H5 に認める。なお (+) は最大積分偏差を示す。
 B:QRST 等積分偏差分布図における異常正領域の分布状態。高リスク群は 82% に右前胸部で異常正領域である 2SD 領域を認めた。低リスク群は一定の傾向を示さない。なお両群ともに異常負領域である -2SD 領域は認めなかった。
 Circulation journal, 71:63-69, 2007 より引用。

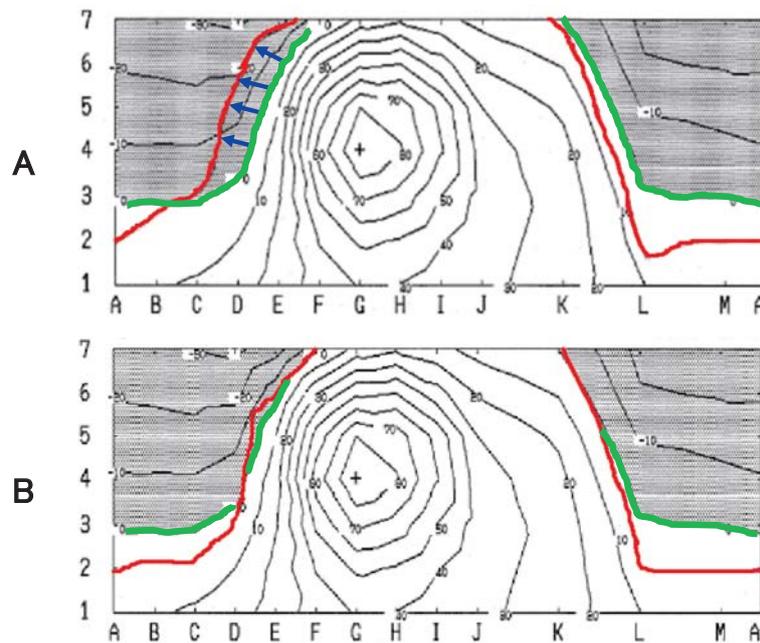


図6 QRST等積分

赤い線は高リスク群・低リスク群それぞれの平均 QRST 等積分ゼロ電位線を示す。

A: 高リスク群は正常対照群の平均 QRST 等積分ゼロ電位線（緑線）より右上部側にシフトしている。

B: 低リスク群は正常対照群の平均 QRST 等積分ゼロ電位線（緑線）にほぼ近似している。

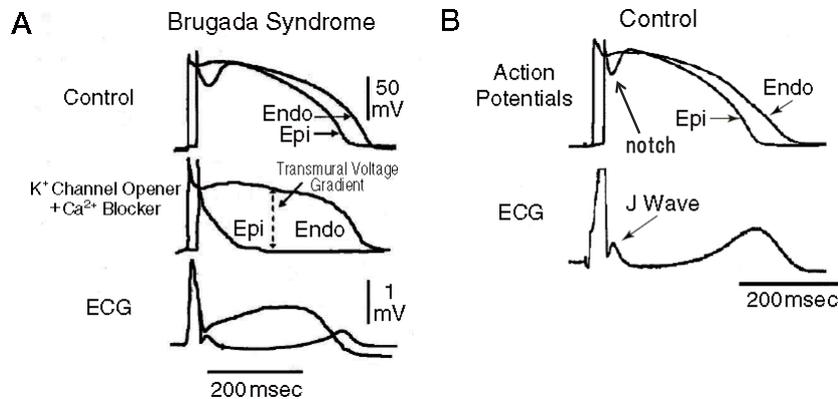


図7

早期再分極の機序の推定メカニズム。

A: イヌ右心室筋 wedge モデルにおいて、IK-ATP 開口薬および Ca 拮抗薬を併用投与すると、心外膜活動電位 (Epi) の dome が消失 (loss of dome) し、貫壁性の大きな圧勾配が生じるとともに心電図では Brugada 症候群様の ST 上昇が記録される。

B: IK-ATP 開口薬である pinacidil を投与することによって心外膜活動電位の dome が部分的に消失 (partial loss of dome) し、早期再分極症候群 (異常 J 波) と似た ST 上昇が得られ、心外膜活動電位の notch が J wave を形成すると考えられる。

J Electrocardiol, 2000 ; 33 : 299 ~ 309, Ann Noninvasive Electrocardiol, 2005 ; 10 : 211 ~ 223 より改変引用。

はなく、前胸部に次いで大きい負の値をとる背部上方に位置すると考えられる。低リスク群においては正常平均群と変わらない正領域分布 (図 6B) を示し、極小値も前胸部上部にある。高リスク群において QRST 等積分偏差分布図で前胸

部上方に異常正領域を認めたことは、早期再分極の機序の推定メカニズムとして Gussak ら²⁰⁾ が唱えたイヌ右心室筋 wedge モデルにおいて、IK-ATP 開口薬および Ca 拮抗薬を併用投与すると、心外膜活動電位の dome が消失 (loss of dome) し、

貫壁性の大きな圧勾配が生じるとともに心電図では Brugada 症候群様の ST 上昇が記録されたことに符合すると考えられ、右室流出路領域の再分極異常を示唆する (図7)。

症候性 Brugada 症候群における心電位の特徴について

Nagase ら²¹⁾ は Brugada 症候群を対象に経冠動脈的心外膜側電位を計測することを試み、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心室微小電位を示した。また、Antzelevitch²²⁾ は、心室微小電位が伝導遅延のみならず他の要因を表現している可能性を指摘している。これらのことから、Brugada 症候群における右室流出路の心室微小電位は伝導遅延を示すだけではない可能性がある。Wilson ら²³⁾ の提唱した Ventricular gradient の概念に基づき、QRS 波と T 波の面積ベクトルを加算することより求められる QRST 区間積分値から作成された QRST 等積分図をもちいた検討より、QRST 等積分図は再分極過程を反映するとしている研究もある²⁴⁻²⁶⁾。体表面等積分図による極小の位置は、Ambroggi ら²⁷⁾ の検討では25例の対照群全例で前胸部に認め、また50例の正常対照群を用いた Hayashi ら²⁸⁾ の検討でも前胸部に極小を認めている。我々の用いた正常平均群21例も全例で前胸部に極小を認める。一方、高リスク Brugada 症候群では11例中7例が背部上方である。また、QRST 等積分偏差分布図による解析では、11例中10例で異常正領域である2SD 領域を前胸部上方で認める。この領域は Shimizu ら²⁹⁾ の指摘する右室流出路領域に相当し、異常正領域は右室流出路近傍に相当する。症候性 Brugada 症候群は正常平均群に比し前胸部上部方向に正領域の変位があるため、QRST 等積分図の極小の位置が正常の前胸部上方ではなく、前胸部に次いで大きい負の値をとる背部上方に位置すると考えられる。この事実は、症候性 Brugada 症候群の QRST 等積分偏差分布図が前胸部上方で異常正領域を認めることから支持される。Kasanuki ら³⁰⁾ の報告においても、QRST 等積分図において正領域の上方変位を認める。また、Hayashi ら²⁸⁾ は基礎疾患のない右脚ブロック群の体表面 QRST 等積分図と QRST 等積分偏差分布図より、極小は正常平均群と同様前胸

部であり、異常正、負領域を認めないと報告している。彼らは、両群間に高い相関係数を見出し Ventricular gradient は右脚ブロックの影響を受けないことを示した。このことから、症候性 Brugada 症候群の右脚ブロック様波形は伝導障害による右脚ブロックではないと考えられる。Ambroggi ら²⁷⁾ は、QRST 等積分偏差分布図の負領域は再分極時間の延長部分、正領域は再分極時間の短縮部分を表すと報告している。従って、Brugada 症候群では右室流出路近傍の再分極時間が短縮し異常正領域を示すと考えられる。Na チャネル機能の低下は、 I_{Na} の減少と I_{to} の優位によりアクションポテンシャルドームの低下・喪失を引き起こすことが指摘されている。さらにこの現象は右室流出路の心内膜側心筋ではなく心外膜側心筋で起こっていると報告されている³¹⁻³²⁾。症候性 Brugada 症候群で右室流出路近傍の再分極時間が短縮し異常正領域を示すのはアクションポテンシャルドーム低下・喪失による心外膜側心筋のアクションポテンシャル持続時間の短縮を表現していると考えられる (図7A)。これはまた、症候性 Brugada 症候群では右室流出路近傍の再分極時間が短縮傾向のため、QTc が正常範囲である理由を説明できる。

2) 体表面16点加算平均心電図検査法

16点単極誘導加算平均心電図

1ms, 1 μ V のレベルで詳細に体表面心臓電位を観察できるマッピング加算平均心電図であり、症候性 Brugada 症候群の右脚ブロック様波形の質的分析、特に体表面心臓電位分布を検討することができる。

加算平均心電図記録方法

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する。Vector magnitude 法による測定は I 誘導を X 誘導、aVF 誘導を Y 誘導、L6 誘導 (第5肋間正中線) を Z 誘導として記録する。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^{33,34)} (図8) を用いて記録した。この誘導法は L5 が Wilson の V1 から V2, L8 が V3, L11 が V4, L13 が V5, L15 が V6 の胸部誘導にほぼ対応している。

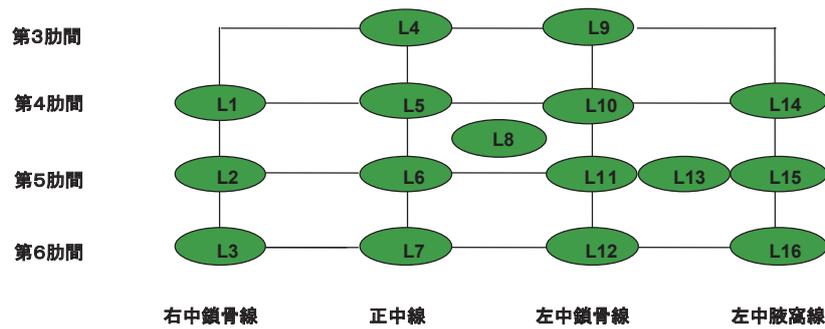


図 8

胸部 16 点単極誘導点。

16 誘導点中 L5 が Wilson の V1 から V2, L8 が V3, L11 が V4, L13 が V5, L15 が V6 の胸部誘導にほぼ対応している。L4, L9 は 1 肋間上を記録し Brugada サインを発見しやすい誘導である。

加算処理は、差分積算法を用いた R 波テンプレート波形認識を行なった後、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する。

加算平均心電図解析方法

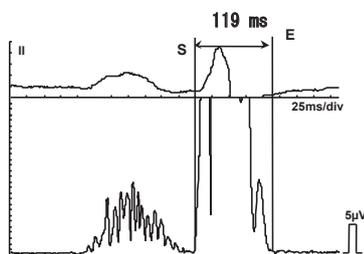
加算平均処理後の QRS 波を Simson ら³⁵⁾ の方法に従い、40~300Hz の band pass filter で前方より濾過後、Vector magnitude 法により filtered QRS 波持続時間 (fQRSd), QRS 波終末部 40ms の平均電位 (RMS40), QRS 波終末部 40 μ V 以下の電位の持続時間 (LAS40) を計測する。次に Rozanski ら³⁶⁾ の方法に従い、80~300Hz の band pass filter

で前方より濾過後、Multiphasic oscillation 法により 16 点の filtered QRS 波持続時間 (fQRSd), QRS 波終末部 40 μ V 以下の電位の持続時間 (LAS40) を計測し、同一症例内における fQRSd 及び LAS40 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、即ち fQRSd dispersion 及び LAS40 dispersion に関して測定する。Vector magnitude 法, Multiphasic oscillation 法による fQRSd の測定例 (正常例) を図 9 に示す。

Multiphasic oscillation 法による解析

16 誘導点における 2 群間 (高リスク群 = 11 例,

A. Vector magnitude 法



B. Multiphasic oscillation 法

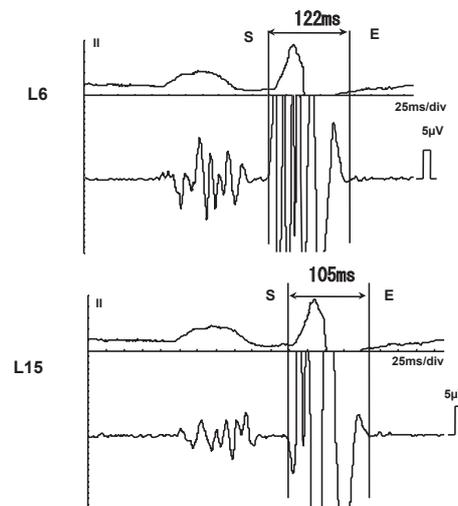


図 9

A: Vector magnitude 法の測定結果である。

B: Multiphasic oscillation 法による fQRSd の測定結果 122msec, L15 で 105msec である。

いずれの測定法でも QRS 波終末部に心室微小電位を認めない。

Jpn J Electrocardiology No24 112~119 より引用。

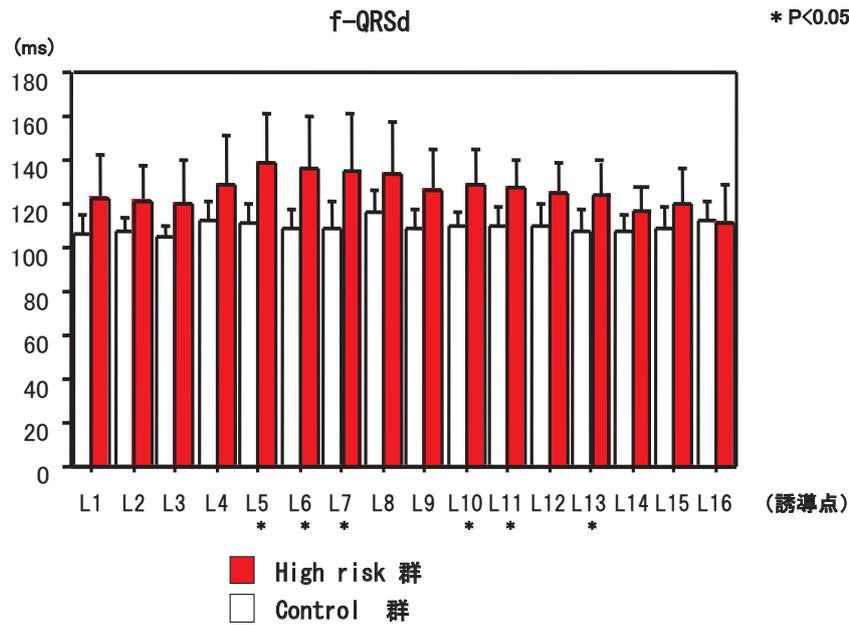


図 10

胸部 16 点誘導各誘導点における fQRSd の比較。高リスク群がコントロール群に比し 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。

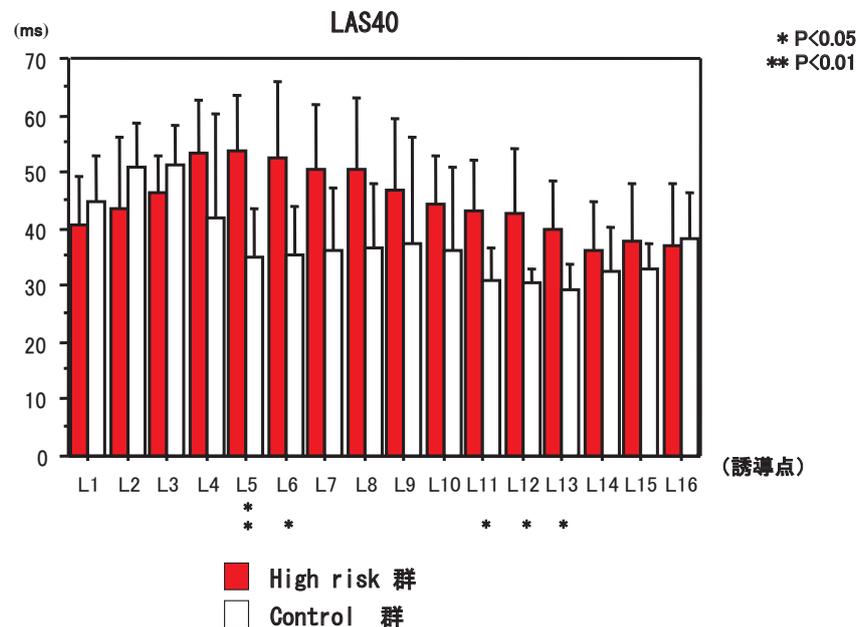


図 11

胸部 16 点誘導各誘導点における LAS40 の比較。高リスク群がコントロール群に比し 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。

コントロール群 = 21 例) の比較では、高リスク Brugada 群がコントロール群に比し、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（図10）。LAS40は高リスク Brugada 群がコン

コントロール群に比し、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（図11）。高リスク 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（図12A）は Multiphasic

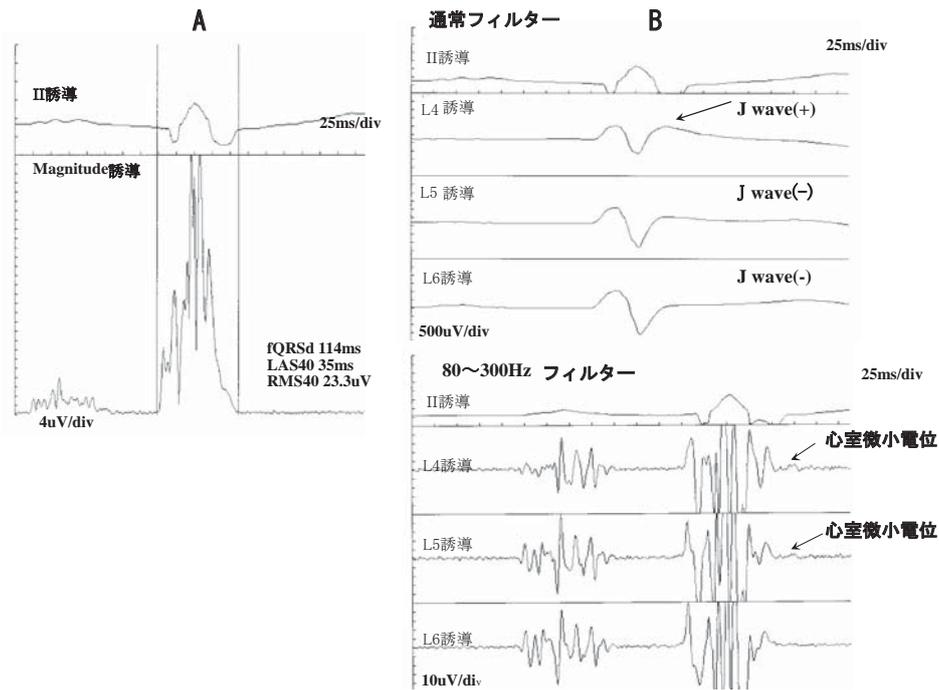


図 12

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 下図)。
 通常フィルターでは L5 に J wave を認めない (B 上図) 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)。
 Jpn J Electrocardiology No24 112~119 より引用。

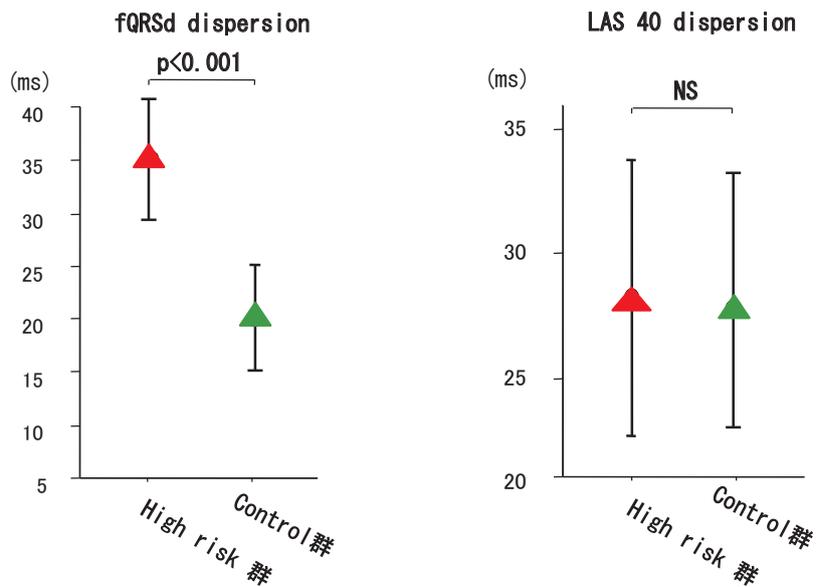


図 13

高リスク群とコントロール群の fQRSd dispersion と LAS 40 dispersion の比較。
 fQRSd dispersion は高リスク群がコントロール群に比し有意に dispersion が増加している。LAS 40 dispersion では高リスク群, コントロール群に有意な dispersion の違いは認められない。

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る (図12B)。通常フィルターでは L5に J wave を認めない (図12B 上) にもかかわらず, 80~300Hz のフィルターでは L5に心室微小電位を検出している (図12B 下)。この J wave は心外膜側アクションポテンシャルのノッチ (図7B) であり心室微小電位として検出できる (図12B 下)。この右室流出路近傍の心室微小電位は高リスク群全例に認められる。コントロール群には全例心室微小電位と考えられる電位は認めない。fQRSd dispersion は, 高リスク群がコントロール群に比し有意に dispersion が増加している (高リスク群 vs コントロール群 ; $36.6 \pm 8.7\text{ms}$ vs $20.2 \pm 4.9\text{ms}$; $P < 0.001$)。また, LAS40dispersion では, 高リスク群, コントロール群に明らかな dispersion の違いは認められない (高リスク群 vs コントロール群 ; $28.4 \pm 4.9\text{ms}$ vs $27.2 \pm 4.2\text{ms}$; ns) (図13)。

結果・考察

Vector magnitude 法による解析では高リスク群 11例中10例が心室微小電位を有している。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を示した症例を含め, 高リスク群全例で右室流出路に限局する心室微小電位を認める。また, fQRSd dispersion では, 高リスク群が有意に増加している。症候性 Brugada 症候群における心室微小電位の特徴について

Brugada 症候群における Vector magnitude 法加算平均心電図による解析で心室微小電位を認め諸家の報告と一致する³⁷⁻³⁹⁾。Multiphasic oscillation 法での2群間の比較においては, 高リスク群がコントロール群に比し右室流出路および左室自由壁近傍で fQRSd, LAS40ともに有意に延長しており, fQRSd dispersion も有意に大きい。特に L5誘導 (第4肋間正中線) での LAS40の延長が最も長い。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²¹⁾ は Brugada 症候群を対

象に経冠動脈的心外膜側電位を計測することを試み, 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。従って, 右室流出路近傍に認める心室微小電位は Nagase らの捕らえた abnormal local electrogram を体表面より見ていると考えられ, 高リスク群において Multiphasic oscillation 法で検出した右室流出路に限局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。

方法論的考察

16点単極誘導加算平均心電図の臨床的有用性

Miyazaki ら³⁹⁾ 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。心室頻拍について Vector magnitude 法で検討した Simson ら³⁵⁾ 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。我々は, 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^{33,34)} を行い, その有用性を報告している。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。

3. まとめ

先行研究より, 高リスク群が QRST 等積分図で高位後背部に極小を示し, QRST 等積分偏差分布図で右前胸部に異常正領域を認め, 再分極異常を有することを示した。これは QRST 等積分図が高リスク群におけるスクリーニング検査法としての有用性を示すものである。また16点単極誘導加算平均心電図の Multiphasic oscillation 法で検出した心室微小電位は J wave であり, これは心外膜側アクションポテンシャルのノッチを表し, 心室微小電位として検出している。

以上より Brugada 型心電図患者の非観血的リス

ク予測検査法として QRST 積分マッピング法と 16点単極誘導加算平均心電図は新しい検査法として有用である。

4. 謝辞

ご助言を賜った純真学園大学検査科学科山本誠一准教授に深謝いたします。

参考文献

- 1) Brugada P, Brugada J, : Right bundle branch block persistent ST-Segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 20:1391-96,1992
- 2) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, Tokunaga S, *et al* : Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol*, 38:771-74, 2001
- 3) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, Suyama A, *et al*: The prevalence incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram. A population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol*, 38:765-70, 2001
- 4) Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, *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*, 105:73-78,2002
- 5) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, *et al* : Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11:1320-29, 2000
- 6) Kananuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, *et al* : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 95:2277-85,1997
- 7) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, *et al* : Assessment of noninvasive markers identifying patients at risk in the Brugada syndrome : Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 37:1628-34, 2001
- 8) Gussak I, Bjerregaard P, Hammill SC, : Clinical diagnosis and risk stratification in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 37:1635-38, 2001
- 9) Alings M, Wilde A, : "Brugada" syndrome. Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*, 99:666-73,1999
- 10) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, *et al* : Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature*, 392:293-96,1998
- 11) Priori S, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, *et al* : Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome. A prospective evaluation of 52 families. *Circulation*, 102:2509-15,2000
- 12) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, *et al*. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*, 115:442-449, 2007
- 13) Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, Thomsen PE, Guerschicoff A, *et al*: Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3:209-18, 2008
- 14) Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, Sakata T, *et al*: Assessment of noninvasive markers identifying patients at risk in the Brugada syndrome : Insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol*, 37:1628-34, 2001
- 15) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, Kurita T, *et al* : Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 11:1320-29, 2000
- 16) Brugada J, Brugada R, Brugada P, : Right bundlebranch block and ST-segment elevation in lead V1 through V3. A maker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation*, 97:457-60,1998
- 17) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Sugimoto T, *et al* : Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in right precordial leads. *J Am Coll Cardiol*, 37:1961-20, 2001
- 18) Kanahara M, Kai H, Toyomasu K, Yoshida T *et al*: Characteristic features of QRST integral mapping in patients with high risk Brugada syndrome. *Circulation journal*, 71:63-69, 2007
- 19) Tonooka I, Kubota I, Watanabe Y, Tsuiki K, Yasui S : Isointegral analysis of body surface maps for the assessment of location and size of myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 52: 1174-1180, 1983
- 20) Gussak I, Antzelevitch C: Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms. *J Electrocardiol*, 33 : 299 ~ 309, 2000
- 21) Nagase S, Fukushima-Kusano K, Morita H, Fujimoto Y, *et al*: Epicardial electrogram of the right ventricular outflow tract in patients with the Brugada syndrome: using the epicardial lead. *J Am Coll Cardiol*, 39: 1992 ? 1995, 2002
- 22) Antzelevitch C: Late potentials and the Brugada syndrome, *J Am Coll Cardio*, 39: 1996 - 1999, 2002
- 23) Wilson FN, Macleod AG, Barker PS, Johnston FD: The determination and the significance of the areas of

- ventricular deflections of the electrocardiogram. *Am Heart J*, 10: 46- 61, 1934
- 24) Burgess MJ, Lux RL, Wyatt RF, Abildskov JA : The relation of localized myocardial warming to changes in cardiac surface electrograms in dogs. *Circ Res*, 43: 899 - 907, 1978
- 25) Montague TJ, Smith ER, Cameron DA, Rautaharju PM, Klassen GA, Felmington CS, Horacek BM: Isointegral analysis of body surface maps: surface distribution and temporal variability in normal subjects. *Circulation*, 63:1166-1172, 1981
- 26) Hirai M, Tsuboi N, Hayashi H, Ito M, et al : Body surface distribution of abnormally low QRST areas in patients with Wolff-Parkinson-White syndrome : evidence for continuation of repolarization abnormalities before and after catheter ablation. *Circulation*, 88: 2674-2684, 1993
- 27) De Ambroggi L, Bertoni T, Locati E, Stramba-Badiale M, Schwartz PJ: Mapping of body surface potentials in patients with the idiopathic long QT syndrome. *Circulation*, 74 : 1334- 1345, 1986
- 28) Hayashi H, Watabe S, Yabe S, Takami K, Ohsugi S, Hirai M, Mizutani M, Saito H: Diagnostic value of QRST isointegral maps in detecting myocardial infarction complicated by bundle branch block. *Circulation*, 80: 542 ? 550, 1989
- 29) Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, Tanabe Y, et al: Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in Brugada syndrome: clinical implication of eighty-seven-lead body surface potential mapping and its application to twelve-lead electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* , 11 : 396- 404, 2000
- 30) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, Matsuda N, et al : Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation*, 95:2277 -2285, 1997
- 31) Dumaine R, Towbin JA, Brugada P, Vatta M, et al: Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *Circ Res*, 85:803-809, 1999
- 32) Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*, 100:1660-1666, 1999
- 33) Hiraki T, Ikeda H, Kanahara M, Imaizumi T, et al: Frequency and time domain analysis of p wave in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21:56-64, 1998
- 34) Kubara I, Ikeda H, Hiraki T, Yoshida T, Ohga M, : Dispersion of filtered P wave duration by wave signal averaged ECG mapping system. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10:670-679, 1999
- 35) Simson MB: Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation*, 64:235- 242, 1981
- 36) Rozanski J, Mortara D, Myerburg, Castellanos A: Body surface detection of delayed depolarizations in patients with recurrent tachycardia and left ventricular aneurysm. *Circulation*, 63 : 1172-1178, 1981
- 37) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohkuta 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*, 95:2277-2285, 1997
- 38) Nademanee K, Veerakul G, Nimmanit S, Chaowakul V, Bhuripanyo K, Likittanasombat K, Tunsanga K, Kuasirikul S, Malasit P, Tansupasawadikul S, Tatsanavivat P : Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation*, 96:2595-2600, 1997
- 39) 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*, 27: 1061-1070, 1996