

一卵性双生児の片方にのみ認められた Brugada 症候群の 1 例

Brugada Syndrome Occurring in an Identical Twin: A Case Report

阪部 優夫
藤木 明
常田 孝幸
西田 邦洋
菅生 昌高
水牧 功一
井上 博

Masao SAKABE, MD
Akira FUJIKI, MD
Takayuki TSUNEDA, MD
Kunihiro NISHIDA, MD
Masataka SUGAO, MD
Koichi MIZUMAKI, MD
Hiroshi INOUE, MD, FJCC

Abstract

A 51-year-old man was admitted for evaluation of palpitation and syncope. Electrocardiography showed right bundle branch block with ST segment elevation. Intravenous administration of pilsicainide (50 mg) converted the saddle-back type into coved type ST elevation. Ventricular fibrillation was induced with double extrastimuli applied to the right ventricular outflow tract. His identical younger twin had neither symptoms nor abnormality by electrocardiography. Intravenous administration of pilsicainide (50 mg) induced no significant changes in the younger twin. Although *SCN5A* mutation is considered to be associated with Brugada syndrome, the present results suggest that the genetic factor is not the only factor responsible for the pathogenesis of Brugada syndrome.

J Cardiol 2002 Sep; 4(3): 111-115

Key Words

■ Sudden death (Brugada syndrome)
■ Ventricular fibrillation

■ Gene expression (identical twin)

はじめに

1992年にBrugadaら¹⁾が右側前胸部誘導でのST上昇を伴う右脚ブロック型波形という特徴的な心電図所見を示す特発性心室細動の1群を報告して以来、この症候群に関してさまざまな検討がなされてきた。近年、Brugada症候群家系の存在とその病因として*SCN5A*変異の関与が指摘されている²⁾。今回我々は兄がBrugada症候群と診断され、弟には心電図異常がみられなかった一卵性双生児例を経験したので報告する。

症 例

症例1 51歳、男性
主 訴: 動悸、失神。

家族歴、既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 1999年5月頃(48歳)より数十秒間の動悸を自覚するようになった。近医で発作性上室頻拍と診断され、ジソピラミド300mg/dayの投与を受けていた。同年9月からピルメノール200mgに変更され、発作頻度は月3回程度で推移していた。発作の持続は数分で眩暈やふらつきを伴うことはなかった。2001年8月には動悸時に胸部圧迫感を伴うようになったため冠動脈造影検査を施行されたが、異常は認められなかった。同月、軽作業中に動悸発作を伴わず突然失神し倒れ打撲した。精査目的で当科に入院した。

入院時身体所見: 身長167cm、体重71kg、脈拍76/min、整。血圧124/80mmHg、意識清明。心臓は音・音正常、音・音なし、心雑音なし、肺野に

富山医科薬科大学医学部 第二内科: 〒930-0194 富山県富山市杉谷2630

The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Toyama

Address for correspondence: FUJIKI A, MD, The Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, Sugitani 2630, Toyama, Toyama 930-0194

Manuscript received May 10, 2002; revised June 19, 2002; accepted June 19, 2002

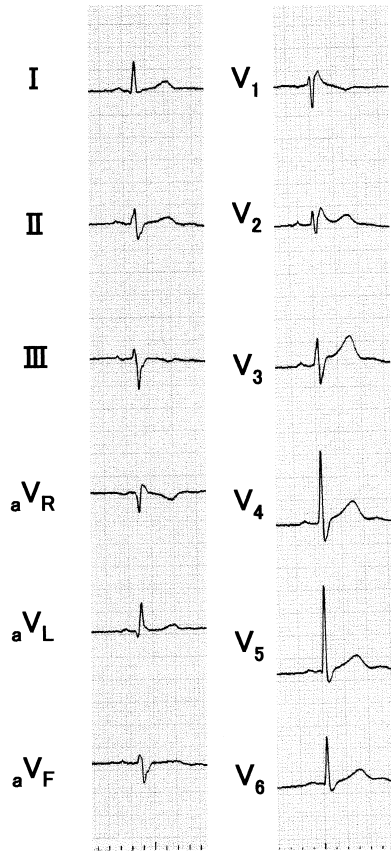


Fig. 1 Case 1: Electrocardiogram on admission showing right bundle branch block with ST segment elevation in the right precordial leads
Electrocardiogram was recorded at a standard calibration of 1 mV/10 mm.

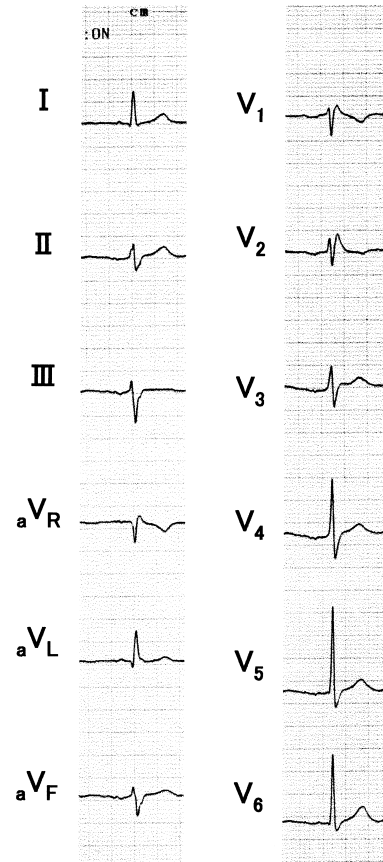


Fig. 2 Case 1: Electrocardiogram recorded without antiarrhythmic agent
ST segment elevation was not changed compared with Fig. 1.

ラ音なし，その他特記すべき異常所見なし．

血液検査所見：白血球数 $3,190/\mu l$ ，赤血球数 $540 \times 10^4/\mu l$ ，ヘモグロビン $16.5 g/dl$ ，血小板数 $20.9 \times 10^4/\mu l$ ，C反応性蛋白 $0.1 mg/dl$ ，総蛋白 $6.8 g/dl$ ，尿素窒素 $9 mg/dl$ ，クレアチニン $0.7 mg/dl$ ，血糖 $109 mg/dl$ ，Na $140 mEq/l$ ，K $4.4 mEq/l$ ，Cl $104 mEq/l$ ，LDH $198 IU/l$ ，GOT $25 IU/l$ ，GPT $34 IU/l$ ，CK $111 IU/l$ ，その他特記すべき異常所見なし．

心電図所見 (Fig. 1)：心拍数 $60/min$ の洞調律．左軸偏位， V_1 にcoved型， V_2 にsaddle-back型のST上昇が認められた．

胸部X線写真所見：心胸郭比は 48% ，中心陰影異常なし，肺野にうっ血なし．

経胸壁心エコー図検査所見：壁運動に異常なく，左室駆出率は 62% と保たれていた．

入院後経過：入院後ピルメノール内服を中止した

が，上室頻拍は出現せず，Brugada様心電図波形にも変化は認められなかった (Fig. 2)．イソプロテレノール ($0.02 \mu g/kg/min$) 投与により心拍数 $216/min$ の発作性上室頻拍が誘発され，動悸の原因であると考えられた．頻拍中の血圧は $144/74 mmHg$ と保たれていた．Brugada様心電図波形に関しては，イソプロテレノール $0.02 \mu g/kg/min$ (Fig. 3)，フレカイニド $100 mg$ 静注 (Fig. 4 - 左) では変化は見られなかったが，ピルジカイニド $50 mg$ 静注により V_2 でsaddle-back型からcoved型ST上昇に変化した (Fig. 4 - 右)．

心臓電気生理検査：HV時間は $40 msec$ であった．イソプロテレノール ($0.02 \mu g/kg/min$) 投与下での心室刺激により左室側壁に室房伝導が認められ，潜在型Wolff-Parkinson-White症候群と診断した．同部位への高周波アブレーションにより室房伝導は途絶した．アブレーション後，右室流出路からの2連続期外刺激

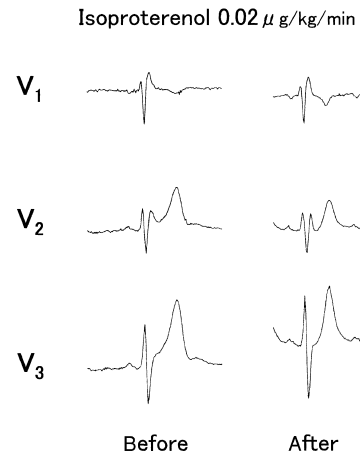


Fig. 3 Case 1: Administration of isoproterenol (0.02 μg/kg/min) did not change the morphology of the ST segment

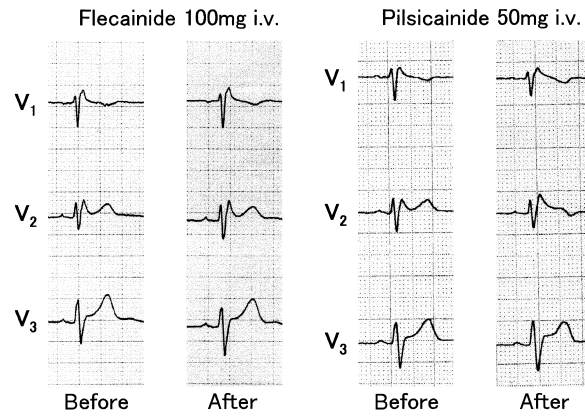


Fig. 4 Case 1: Electrocardiogram showing modification of the ST segment with flecainide (left) and pilsicainide (right). Pilsicainide converted the saddle-back type into the coved type ST elevation in V₂. i. v. = intravenous injection.

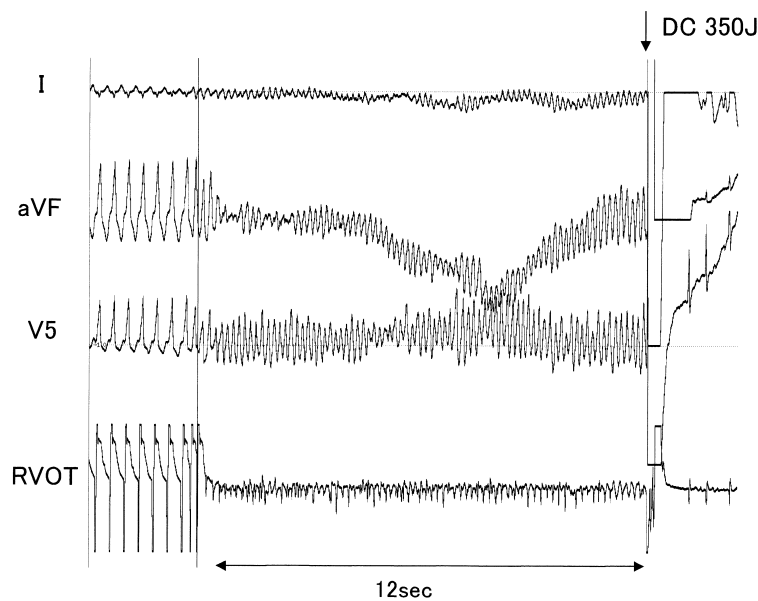


Fig. 5 Case 1: Ventricular fibrillation was induced with double extrastimuli (basic cycle length 400 msec, S₁S₂ 240 msec and S₂S₃ 190 msec) applied to the right ventricular outflow tract. DC = direct current; RVOT = right ventricular outflow tract.

(基本周期 400 msec, S₁S₂ 240 msec, S₂S₃ 190 msec)で心室細動が誘発された (Fig. 5)。この際の症状と失神発作時の症状が極めて類似していたため心室細動発作を疑い、植え込み型除細動器 (Medtronic 製, GEM DR7273) を植え込んだ。退院後現在に至るまで2ヵ月間除細動器の作動は認められていない。

症例2 51歳, 男性 (一卵性双生児である症例1の弟)

生来健康であり, これまで動悸や失神の既往はない。双生児の兄がBrugada症候群と診断されたため心電図を記録した (Fig. 6)。心拍数 68/min の洞調律。左軸偏位, 早期再分極を認めるが, Brugada様心電図波形は示さなかった。ピルジカイニド 50 mg 静注でもST変化は認められなかった (Fig. 7)。電気生理検査については本人の同意が得られず施行しなかった。

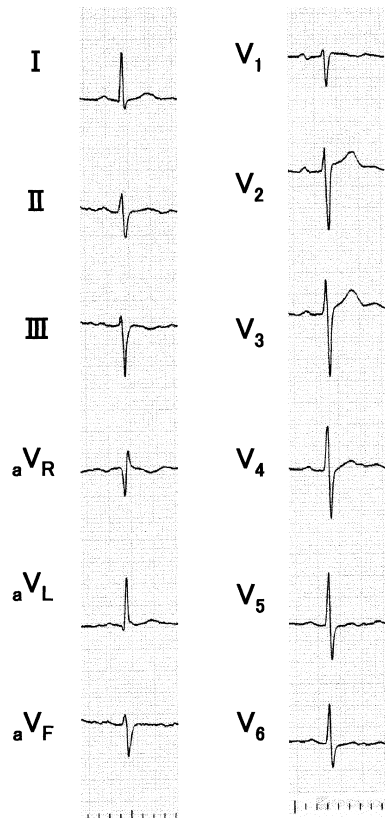


Fig. 6 Case 2 (identical twin of Case 1) Electrocardiogram showing absence of the characteristic pattern of Brugada syndrome

考 察

1992年のBrugadaらの報告においても兄弟での発症例が含まれており、Brugada症候群における遺伝的素因の関与は早期から示唆されていた¹⁾。その後1998年、Brugada症候群家系におけるNaチャンネル遺伝子(SCN5A)の変異が報告され²⁾、突然死の家族歴の有無が無症候性患者における致死的不整脈の危険度評価に重要視されるようになった。これらの家系における検討では、Naチャンネル遮断薬であるアジマリン、プロカインアミド、フレカイニドの静注により特徴的な心電図所見の顕性化と致死性不整脈の発生予測の可能性が示唆されている³⁾。

症例1は典型的な心電図所見を示し、ピルジカイニド静注によりsaddle-back型からcoved型にST上昇が変化した。Coved型ST上昇が致死的不整脈の危険因子であり⁴⁾、ST部分の電位波高と心室細動発生率の間に相関があるとの報告がある^{5,6)}。本症例では心室細動

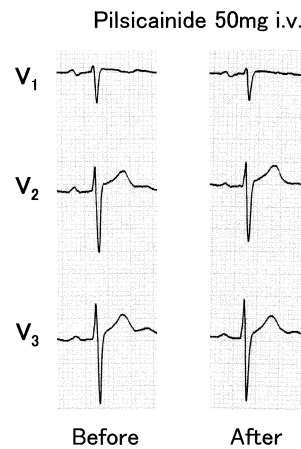


Fig. 7 Case 2: Administration of pilsicainide induced no typical changes as seen in Case 1
Abbreviation as in Fig. 4.

の自然発作は確認されていないが、電気生理検査で心室細動が誘発され高リスク群であると考えられたため除細動器植え込みを行った。植え込み後2ヵ月間の経過では除細動器の作動はみられていないが、今後も注意深い経過観察が必要であると考えられる。また失神発作の原因として上室頻拍の可能性も考えたが、入院中に誘発された上室頻拍の際には血圧が維持され、眩暈を伴わず自然発作の失神とは症状が明らかに異なっていたことから否定的と考えた。

一方、一卵性双生児である症例2については特徴的な心電図異常が認められず、またピルジカイニド投与によっても心電図変化が認められなかった。我々は以前無症候性Brugada症候群に対するピルジカイニド経口投与(150 - 200 mg/day)によりST上昇が増大することを報告した⁷⁾。またChinushiら⁸⁾は心室細動の既往のあるBrugada症候群に対して本検討で用いた半量であるピルジカイニド25 mg静注により右側胸部誘導でのST上昇が増大することを報告している。症例2で用いられたピルジカイニドの投与量はBrugada症候群の心電図変化を顕性化するのに十分な量と考えられ、実際、症例1では心電図変化の増悪を認めている。症例1においてピルジカイニドでは心電図変化が認められたが、フレカイニドでは認められなかったことについては、Brugadaら³⁾の検討ではフレカイニド2 mg/kgの投与でST上昇が報告されており、我々の検討での投与量(100 mg)が心電図変化の有無を評価するのに十分でなかった可能性が考えられた。

症例1, 2の遺伝子解析は行われておらず, *SCN5A* 変異の有無は確認できていない. Brugada症候群で認められるNaチャンネル異常の機序としてミスセンス変異によるNaチャンネル不活性化の亢進や, 挿入変異および欠失変異による機能しないNaチャンネルの存在が報告されている^{2,9)}. しかしこの2種類の遺伝子異常が, 実際どのようにNaチャンネルの機能に影響を与えるかは明らかでない. また同じ*SCN5A*異常を示してもST波形が異なる家系が存在することから, *SCN5A*以外

の遺伝子異常もしくは何らかの修飾因子の存在が示唆されている⁹⁾.

遺伝的に同一であるはずの一卵性双生児におけるこのような差異は, 表現型としてのNaチャンネル異常出現の程度に個体差があること, あるいはBrugada症候群の病因が遺伝的因子のみで規定されるものではないことを示唆している. 以上の点で本症例はBrugada症候群の成因を考えるうえで興味深いと考えられ報告した.

要 約

症例は51歳の男性で, 動悸と失神を主訴に入院した. 心電図でBrugada症候群が疑われ, ピルジカイニド50mg静脈内投与により₂のSTがsaddle-back型からcoved型へと変化した. 心臓電気生理検査で右室流出路からの2連続期外刺激で心室細動が誘発された. 本症例は一卵性双生児の兄であったが, 弟には症状はなく, また心電図異常も認められなかった. ピルジカイニド50mg静脈内投与でも弟にはST変化は認められなかった. Brugada症候群の病因としてNaチャンネル遺伝子(*SCN5A*)の変異の存在が報告されているが, 遺伝的に同等である一卵性双生児において一方にのみ発現がみられたことは, Brugada症候群の成因に遺伝的要素以外の因子も関与している可能性が示唆される.

J Cardiol 2002 Sep; 40(3): 111 - 115

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 G, 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) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, Kirsch GE, Potenza D, Towbin JA, Brugada P: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; **101**: 510 - 515
- 4) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Hayakawa H, Sugimoto T, Okada R, Murayama M, Toyama J: Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 581 - 583
- 5) Sumiyoshi M, Nakata Y, Hisaoka T, Ogura S, Nakazato Y, Kawai S, Okada R, Yamaguchi H: A case of idiopathic ventricular fibrillation with incomplete right bundle branch block and persistent ST segment elevation. *Jpn Heart J* 1993; **34**: 661 - 666
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Chinushi M, Washizuka T, Okumura H, Aizawa Y: Intravenous administration of class I antiarrhythmic drugs induced T wave alternans in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**: 493 - 495
- 9) Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P, Towbin JA, Chaitman BR: The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 5 - 15