

# 進行性心臓伝導障害 (Lenégre 病)

森 博 愛

日本臨床生理学会雑誌 第39巻 第2号 別刷  
平成21年4月1日 発行

## 進行性心臓伝導障害 (Lenégre 病)

森 博 愛

## 1. はしがき

完全房室ブロック、両脚ブロックなどの進行した心臓内興奮伝導障害の基礎疾患としては、虚血性心疾患、高血圧性心臓病などが多く、年齢的には高年者に見ることが多いが、時には40歳以下の若年者にも認められ、臨床的に精査しても特発性心筋症、心臓弁膜症、先天性心疾患などのような心臓内興奮伝導障害の原因となるような明らかな器質的疾患を認め得ない場合も少なくない。このような場合、従来は、「完全房室ブロック」などのような現象論的診断名を付ける場合が多かった。

Lenégre, Monreau (1963)<sup>1)</sup> は、生前に房室ブロックを示していた例の心臓刺激伝導系の病理組織学的検討を行い、従来からの考えとは異なり、これらの例における刺激伝導系の障害部位としては、両脚ないし Purkinje 系に病変を認める例が多く、しかも明らかな器質的基礎疾患を認めず、一般作業心筋は正常で、刺激伝導系に選択的な特殊心筋細胞の脱落、壊死、線維化、変性を認める例が多く認められることを発表した。

以来、このような病態は、この疾患を始めて詳細に記載した Lenégre の名を冠して Lenégre 病、進行性心臓伝導障害 (progressive cardiac conduction disease, PCCD)、孤発性心臓伝導障害 (isolated cardiac conduction defects, ICCD) などと呼ばれるようになったが、最近まで疾患の本態は不明なままであった。

近年、遺伝子検索技術の進歩によって、種々の疾患の責任遺伝子が明らかになってきたが、本症についても、心筋細胞膜にある Na<sup>+</sup>チャネルの構成たんぱくを code する遺伝子 *SCN5A* の変異を持つ例があることが明らかとなり、Lenégre 病は Na<sup>+</sup>チャネル病の 1

種として注目を集めるようになった<sup>2)</sup>。

## 2. Lenégre 病の心筋病変

Lenégre, Moreau (1963)<sup>1)</sup> は、37例の房室ブロック例について刺激伝導系の組織学的検索を含む剖検の検討および心電図検査を含む臨床的検討を行い、房室ブロックの成因(基礎疾患)について検討した。これらの房室ブロック例は、完全房室ブロック34例、不完全房室ブロック3例である。

その結果、房室ブロックの心臓刺激伝導系の病理組織学的成因は、従来、臨床所見から推測されていた成因とは著しく異なり、明らかな基礎的心疾患がない一次的心臓刺激伝導系の変性に基づく例が多いことが明らかになった。

Lenégre, Moreau の研究成績を表1に示す<sup>1)</sup>。この表から明らかなように、房室ブロックの原因としては、明らかな基礎疾患がない刺激伝導系心筋の変性によるものが最も多く、全体の45.9%を占めていた。このような変性の原因としては心筋虚血、炎症などは考え難く、特殊心筋細胞の一次的な変性によると考えられ、その真の原因は不明であると述べている。

表2は房室ブロックの際に刺激伝導系に変性を認める部位別頻度についての Lenégre らの研究成績を示す<sup>1)</sup>。この表に示されているように、完全房室ブロックの際の刺激伝導系の病変部位としては両脚(右脚+左脚)が最も多く(64.9%)、ヒス束はその半数以下で(27.0%)、房室結節(田原結節)に原因病変を認める例の頻度は著しく少ない(2.7%)。このことは完全房室ブロックが出現する前の心電図所見として、脚ブロック所見を示す例が多い事実とよく一致している。

この Lenégre らの剖検所見に基づく研究成績は、臨床的な研究結果からも裏付けられた。Rosenbaum ら<sup>3)</sup> は140例の両脚ブロック例(完全右脚ブロック+左脚前枝ブロック)の年齢分布を調査し、表3に示すような研究成績を示している。

徳島大学名誉教授

日本臨床生理学会名誉会員

(受領:平成21年5月21日)

表1 慢性房室ブロックの病理組織学的検討に基づく基礎疾患

基礎疾患	例数	%
変性(一次性)	17	45.9
虚血性心疾患	10	27.0
大動脈弁膜症	5	13.5
Valsalva 洞動脈瘤	1	2.7
筋疾患	2	5.4
腫瘍	2	5.4
合計	37	100.0

慢性房室ブロックの基礎疾患としては、原因不明の刺激伝導系の一次的変性によるものが多い(45.9%)。(Lenégre PJ et al: Arch Mal Coeur 56(8): 867-888, 1963)

表2 慢性房室ブロックの病変部位

病変部位	例数	%
両脚	24	64.9
ヒス束	10	27.0
房室結節	1	2.7
房室結節+ヒス束	1	2.7
左脚	1	2.7
合計	37	100.0

慢性房室ブロックの障害部位としては、両脚に病変がある例が多い(64.9%)。(Lenégre PJ et al: Arch Mal Coeur 56(8): 867-888, 1963)

表3 臨床的に診断した両脚ブロック(完全右脚ブロック+左脚前枝ブロック)の年齢分布

年齢(歳)	例数	%
> 10	1	0.7
11 ~ 20	1	0.7
21 ~ 30	6	4.3
31 ~ 40	7	5.0
41 ~ 50	30	21.4
51 ~ 60	32	22.9
61 ~ 70	48	34.3
71 ~ 80	15	10.7
合計	140	100.0

高齢者に多いが、40歳以下の例も15例(10.7%)に認められる。(Rosenbaum MB et al: The Hemiblocks, Tampa Tracings, Oldsmar, 1970)

一般に両脚ブロックは高血圧症、虚血性心疾患などの高齢者に多い疾患を基礎に持つ場合が多く、Rosenbaumらの研究においてもこれらが両脚ブロック全例の52.9%を占めている。この研究で注目すべき点は、40歳以下の比較的若年者も15例(10.7%)含まれていることである。

これらの両脚ブロック例の基礎疾患別分類を表4に示す<sup>2)</sup>。最も多いのは高血圧症(HT)、虚血性心疾患

表4 臨床的に診断した両脚ブロック(完全右脚ブロック+左脚前枝ブロック)の基礎疾患

基礎疾患	例数	%
高血圧症	35	25.0
虚血性心疾患	14	10.0
高血圧+虚血性心疾患	25	17.9
Chagas病	39	27.9
心筋症	1	0.7
大動脈弁狭窄症	6	4.3
大動脈弁閉鎖不全症	5	3.6
不明	15	10.7
合計	140	100.0

原因不明の例も15例(10.7%)に認められた。

(Rosenbaum MB et al: The Hemiblocks, Tampa Tracings, Oldsmar, 1970)

(IHD) および両者の合併例(HT+IHD)で、これらの3者で全例の52.9%(74例)を占めている。次いで多いのがChagas病(39例, 27.9%)で、原因不明のものは15例(10.7%)であった。Chagas病が多いのは、この研究が南アメリカで行われたという地理的特殊性によるものであり、原因不明のものが140例中15例(10.7%)と比較的多く認められている点に注目する必要がある。

Chagas病とはアメリカ・トリパノゾーマ症のことで、吸血昆虫の一種であるサシガメにより媒介される*Trypanosoma cruzi*により起こる感染症である。Dr. Carlos Justiniano Riberos do Chagasにより発見されたため、その名前をとってChagas病と呼ばれている。本症は中米および南米北部に流行している疾患で、米国疾病管理センター(CDC)によると、感染者は1,600万~1,800万人で、年間100万~300万件の新規感染者を排出している。

この疾患では、Meisner神経叢やAuerbach神経叢などの障害のために巨大結腸、巨大食道などを起こすが、同時に心筋炎が必発し、その結果として刺激伝導系障害を生じる。この研究の著者であるRosenbaumらがアルゼンチン出身であるという地理的特殊性のためにこの研究ではChagas病が多く認められている。

### 3. Lenégre病とLev病<sup>4~6)</sup>

Lenégre病に類似した病態にLev病<sup>6)</sup>がある。これは心房・心室を境する中心線維体(central fibrous body)の線維化、石灰化により、その中を貫通するヒス側末端、両脚基部が圧迫・障害を受け、心室内伝導障害を起こす病態をいう。

図1は心臓弁輪部と心臓刺激伝導系との位置関係を示す<sup>3)</sup>。表5はLenégre病とLev病との相違点を示す<sup>4)</sup>。

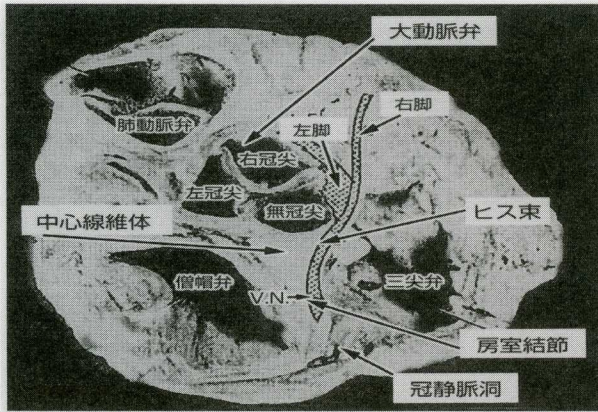


図1 上方から見た弁輪部と房室伝導系の位置関係  
 ヒス束は中心線維体を右後上方から穿通する。ヒス束穿通部は僧帽弁輪および三尖弁輪に近く位置し、ヒス束分枝部は大動脈弁輪に近く位置する。(Hudson REB: Brit Heart J 29: 648, 1967; Rosenbaum MB et al: The Hemiblocks, Tampa Tracings, Oldsmar, 1970)

表5 Lenégre 病と Lev 病の相違点

		Lenégre 病	Lev 病
定義		両脚の選択的線維化	心臓骨格左側の硬化
病変	ヒス束	正常の場合多し	病変あり
	脚近位部	正常の場合多し	左脚分岐部直後に病変多し
	両脚	びまん性線維化	著変を見る場合もある
原因		SCN5A 変異	加齢による中心線維体の増大・硬化

(鈴木宏昌, 河合祥雄: Lenégre 病. 循環器症候群 IV, 別冊日本臨牀, 領域別症候群シリーズ No. 15, p 513, 日本臨牀社, 大阪, 1996)

しかし、近年は Lenégre 病と Lev 病を同一病態とする意見が強い。

#### 4. Lenégre 病の遺伝子異常

心室内伝導障害の家族例としては右脚ブロックの家系が発表され、その原因となる染色体部位が第 19 染色体 (19p13.3) にあることが指摘されていたが、遺伝子については明らかにされていなかった。

1999 年, Schott ら<sup>2)</sup> は 150 人以上の構成家族メンバーからなるフランス人の 1 家系において、多数の心臓伝導障害例を認め、その臨床的および遺伝学的検討

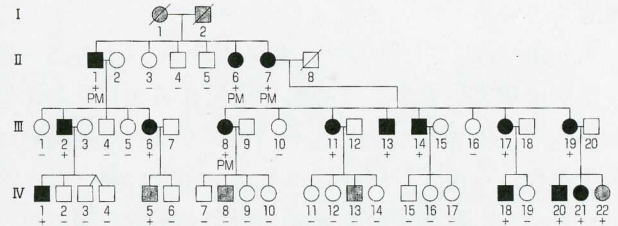


図2 SCN5A 変異を伴う心臓伝導障害例の多発を認めた家系の家系図

■男性, phenotype, ●女性, phenotype, 薄い色: 病状不明; +SCN5A 変異陽性, -SCN5A 変異陰性, PM: ペースメーカー植え込み例。(Schott J et al: Nature Genetics 23: 20, 1999)

表6 SCN5A 変異を伴う多数の心臓伝導障害例を認めたフランス人大家系に見られた心電図異常の頻度 (15 例)

心電図所見	例数
右脚ブロック	5
左脚ブロック	2
左脚前枝, 後枝ブロック	3
PR 間隔延長	8

(Schott J et al: Nature Genetics 23: 20, 1999 から作成)

から、遺伝子 SCN5A の変異が進行性心臓伝導障害 (PCCD, Lenégre 病) の原因遺伝子であることを初めて明らかにした。図2はその家系図である。これらの家族メンバー中の 15 例に表6に示すような心電図異常を認めたが、何れの例でも器質的心疾患を認めなかった。

表6に見るように、本家系に属する例の心臓興奮伝導障害所見としては、PR 間隔延長、右脚ブロック、左脚ブロック、左脚分枝ブロックなどの単純な心臓内興奮伝導障害の心電図異常を示す例が多く認められている。

このような心電図所見は、日常臨床でしばしば遭遇する心電図異常であり、現時点ではこれらの心電図所見にはそれほど重要な予後的意義は置かれていない。しかしながら、これらの症例中に Lenégre 病が含まれている可能性があるため、今後このような心電図所見を見た際には詳しい家族歴の聴取や慎重な経過観察を行うことが必要である。

Schott らが報告した大家系は 4 世代からなっているが、この内、第2, 第3世代に属する家族メンバーの内、4 例では失神発作または完全房室ブロックのためにペースメーカー植え込みが行われている。また数名の家族メンバーについては長期間の経過観察を行っており、心臓内興奮伝導障害所見は加齢と共に進行、

増悪している。

Schottらは、上記のフランス人家系とは別に、進行性伝導障害例を多く認めた2世代6名からなるオランダ人の小家系についても報告している<sup>2)</sup>。発端者は出生直後から第1度房室ブロック+完全右脚ブロック所見を示し、母およびも兄弟1人にも完全右脚ブロックを認めた。Schottらは、これらの心電図的に興奮伝導障害所見を認めた全例において遺伝子 *SCN5A* の変異を認めている (註1)。

遺伝子 *SCN5A* の変異は、Brugada 症候群や先天性QT延長症候群3型 (LQT3) の責任遺伝子としても知られている。そのため、同一家系内に Lenégre 病と Brugada 症候群を混在して認めたり、同一例に両者の特徴が併存する場合がある。このように1つの遺伝子の異常が、異なった表現型 (phenotype) を示す場合があり、overlap 症候群と呼ばれ、新しい疾患概念として注目されるようになった。

## 5. 症例呈示

5-1. 心臓刺激伝導系の連続切片標本により Lenégre 病と診断した例<sup>3)</sup>

症例：80歳，女性

主訴：意識喪失発作，痙攣

前病歴：78歳時に慢性関節リウマチ

現病歴：朝，突然，痙攣と意識喪失発作を起こしたが，数分後には自然に回復した。翌日も同様の発作があったため，精査を希望して来院した。

入院時現症：意識はやや混濁し，血圧 118/70 mm-Hg，脈拍数 42/分，整。貧血・黄疸 (-)。心音純，呼吸音正常。腹部：正常，肝・腎・脾を触れない。浮腫 (-)。

主要検査所見：総コレステロール 257 mg/dl，血清電解質：正常，肝・腎機能：正常。

図3Aは本例のII誘導心電図である。心房頻度は111/分であるが，心室頻度は41/分と高度の徐脈を示す。QRS間隔は0.12秒と拡大している。PP間隔はおおむね規則的で，洞頻脈を示す。RR間隔は広く著明な徐脈を示す。P波と心室群は独自のリズムで出現し，完全房室ブロックの所見を認める。

入院後もアダムス・ストークス症候群が頻発したため一時ペーシングを実施した。ペーシング中止時に洞調律を示した際の標準誘導心電図を図3Bに示す。心電図所見としては，QRS間隔が広く ( $\geq 120$  msec)， $V_1$  のQRS波形がrsR'型を示す (完全右脚ブロック)。

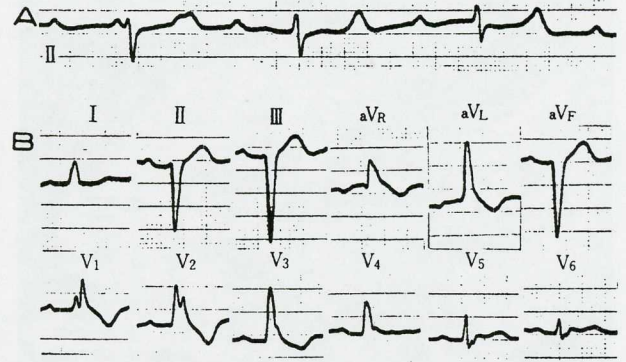


図3 意識喪失発作を主訴とした80歳女性の入院時および洞調律時の心電図  
本例は心臓刺激伝導系の連続切片標本による検討に基づき Lenégre 病と診断された。A：入院時心電図で，完全房室ブロックを示す。B：洞調律時の心電図で，PR間隔延長 (第1度房室ブロック)，両脚ブロック (完全右脚ブロック+左脚前枝ブロック) 所見を認め，不完全三枝ブロックと診断される。(高島康治ら：心臓7(13): 1537-1544, 1975)

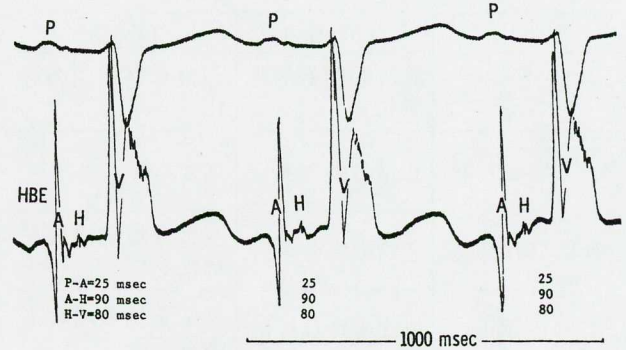


図4 図3症例のヒス束電位図  
HV時間は80 msecと著明に延長し〔正常： $40 \pm 3$  (35-44) msec，平均±標準偏差 (範囲)]，房室伝導障害部位は房室結節やヒス束レベルではなく，心室レベルにあることを示している。(高島康治ら：心臓7(13): 1537-1544, 1975)

肢誘導は著明な左軸偏位を示し (左脚前枝ブロック)，PR間隔の延長 (第1度房室ブロック) を認め，不完全三枝ブロック (incomplete trifascicular block) と診断される。

図4は本例のヒス束電位図で，HV時間の著明な延長を認め，心室内伝導障害の所見を認める。PA時間，AH時間は共に正常であるため，図3Bの心電図に見るPR間隔延長は房室結節，ヒス束における伝導障害ではなく，His-Purkinje系の伝導障害によることがわかる。

本例は，このように心室内伝導障害の結果，アダム

ス・ストークス症候群が頻発していたためペースメーカー植え込みを行ったが、術後40日に気管支肺炎により死亡した。

剖検所見：栄養不良で、左右の胸膜腔に各300mlの胸水貯留を認め、両側の気管支肺炎および胃・十二指腸の多発性潰瘍を認めた。心臓重量300g、左室壁厚1.5cm、心臓弁膜に異常はない。冠動脈には軽度の動脈硬化性変化を認めたのみである。

剖検診断：

- 1) ペースメーカー植え込み術後の状態
- 2) 気管支肺炎
- 3) 胃十二指腸多発性潰瘍

一般組織学的所見および心臓刺激伝導系の連続切片法による検討結果：心室中隔上部に軽度の散在性線維化を認める。冠動脈分枝および房室結節動脈には内腔狭窄を認めない。房室結節には軽度の脂肪浸潤を認めるが、ヒス束は正常である。中心線維体の一部と思われる線維塊がヒス束直下で左脚後枝の分岐を妨げるような形で存在している。この部の特殊心筋は著しく減少し、線維性組織に置換されている。

左脚前枝は分岐部よりかなり末梢まで特殊心筋の大部分が脱落、消失し、線維化した脚束内の所々に特殊心筋が残存している。ヒス束から左脚前枝が分岐した後の右脚は、心室中隔上部を左室側から右室側に斜め下方に横断している。右脚分岐の始めの部分には筋性

連続を認めるが、少し前方ではどの断面でも特殊心筋の約70～80%が脱落して線維化し、残存特殊心筋を点々と認めるのみである。右脚周囲の中隔上部の一般心筋は正常で、特殊心筋のみに選択的に線維化を認める。

図5は心臓刺激伝導系の組織学的所見のまとめを示す

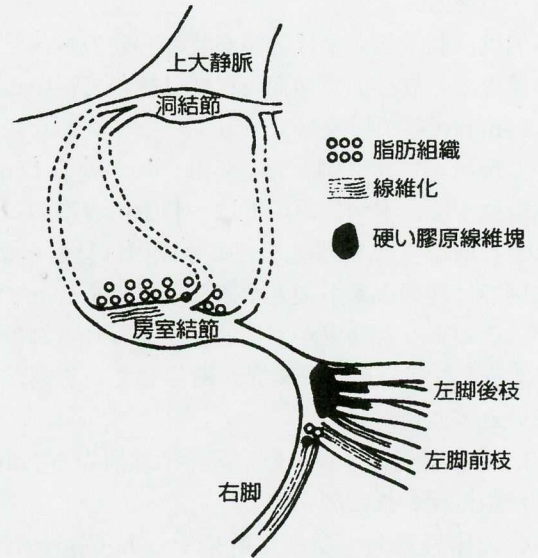


図5 図3症例の心臓刺激伝導系病変の部位を示すシェーマ  
房室伝導系の連続切片標本に基づいて作成した。(高島康治ら：心臓7(13):1537-1544, 1975)

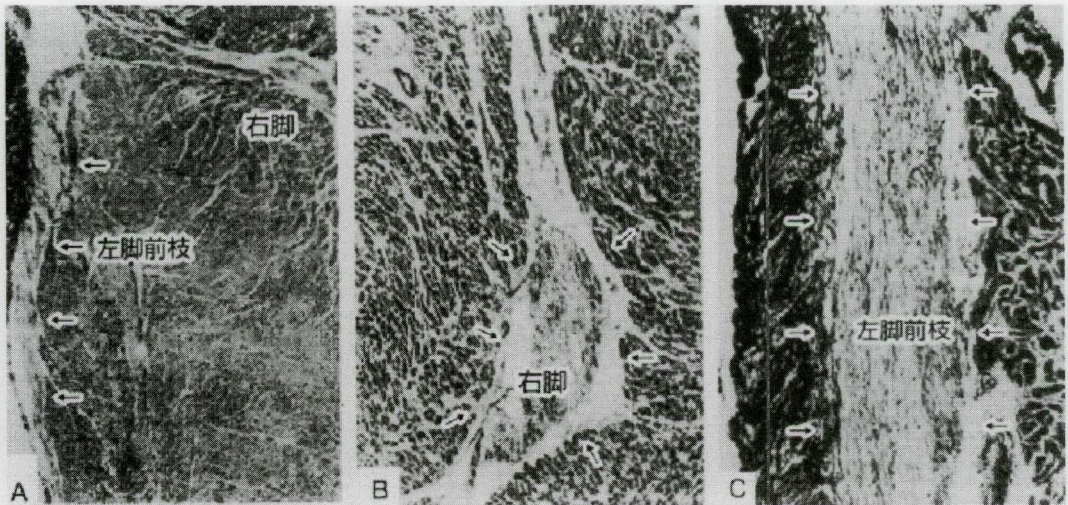


図6 図3症例の心臓刺激伝導系の組織像

A：ヒス束下部に線維塊がみられ、左脚後枝の分岐を妨げているように見える(20×, エラスチカ・マッソン染色)。B：右脚の強拡大(40×)。右脚は著明な線維化に陥っているが、周囲の固有筋は全く正常所見を示す。C：左脚前枝の強拡大(40×)。左脚前枝には特殊心筋の著明な脱落と線維化を認めるが、近接する固有筋の線維化は僅かである。(高島康治ら：心臓7(13):1537-1544, 1975)

す。図6は本例の刺激伝導系の組織像を示す。図6A(拡大率13倍, 13×)は著明な線維化に陥っている左胸前枝(LBBa)と右脚(RBB)を示す。B図は右脚の強拡大図(40×)で、右脚は著しい線維化に陥っているが、周囲の固有心血管は全く正常である。C図は左胸前枝の強拡大図(40×)で、特殊心筋の著明な脱落と線維化があるが、近接する固有心血管の線維化は僅かである。

本例は、刺激伝導系に著明な特殊心筋の脱落と線維化を認め、一般心筋の病変の程度は極めて軽微なことから、Lenégreらが指摘しているような一次的な変性に基づく房室ブロック例と考えられ、いわゆるLenégre病に一致する。本例においては、刺激伝導系のこのような広範的な脱落・線維化を起こす原因は見当たらない。

本例では詳細な家系調査や遺伝子解析を行っていないが、このような病変が家族的に認められる例の中にはSCN5Aなどの遺伝子変異が関与している例が存在している可能性が高い。

#### 5.2. 臨床経過および一般病理学的検討からLenégre病が強く疑われた例\*

次に臨床経過および剖検所見からLenégre病が強く疑われた例を紹介する。

症例：38歳、男性

臨床的事項：4年前から定期身体検査の際の心電図検査で、毎年「両脚ブロック(完全右脚ブロック+左胸前枝ブロック)」と診断されているが、特に自覚症状がないため放置していた。職業は精神的に強いストレスを感じるような職場で、多忙な生活を送っていたとのことである。年末・年始の休暇明けに職場で会議

があり、その終了後、昼食をとっていたところ、机に左手を置き、その上にゆっくり頭を乗せるように倒れ込み、意識を失ったため病室に救急車で搬送された。病院に到着して心電図を記録し、心室細動を認めたため蘇生術が行われたが、その効果がなく死亡した。

図7は死亡の約9カ月前に記録された心電図である。この心電図を含めて、過去に毎年ほぼ同時期に心電図が4年間にわたり記録されているが、これらの4回の心電図記録は基本的に全く同様の所見を示していた。

定期健康診断結果では、理学的所見、血圧、尿、木精血、一般血液化学検査、胸部X線写真などに異常を認めていない。

本例では剖検が行われ、その結果は下記の如くであった。

身長180 cm、骨格：大、栄養：良、身体外形：異常なし。心重量400 g。

病理学的診断：肺、腎、胃、膵臓にうっ血を認める。冠動脈に硬化、狭窄なし。

病理組織学的所見：

- 1) 肺：全体にうっ血を認め、右上葉で特に強い。炭粉を貪食したマクロファージを散見する。
- 2) 腎：リンパ球を中心とした炎症細胞の小さい集塊が散見される。
- 3) 胃：粘膜固有層にうっ血を認める。
- 4) 膵臓：膵質に強いうっ血を認める。
- 5) 膵臓：うっ血を認める。
- 6) 心臓、食道、気管、甲状腺、脾臓、膵臓、大腸、小腸、精巣、前立腺、骨髄に著変を認めない。

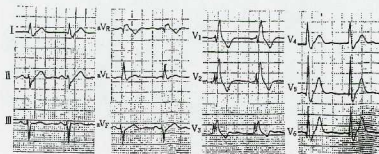


図7 突然死亡した両脚ブロック例(38歳、男性)の死亡9カ月前の心電図  
両脚ブロック(完全右脚ブロック+左胸前枝ブロック)所見を示す。本例は4年前からこの心電図と基本的に同一所見を示していた。

病理解剖結果のまとめ：臨床的に基礎疾患を持たない若い男性が突然心室細動を起こして死亡した例で、病理解剖学および組織学的にその原因となるような所見を認めなかった。肺、腎に比較的強いうっ血を認めたが、これらは死戦期の変化と思われる。

本例は一般的な剖検により冠動脈および心臓に何ら異常を認めていないにもかかわらず、過去4年間あるいはそれ以上にわたって両脚ブロック所見を持続的に認めた。

一般的に、脚ブロック所見を示す例の刺激伝導系について、連続切片標本による組織学的検討を行った研究によると、全ての研究で心電図所見に対応した刺激伝導系脚枝に明らかな病変が認められており<sup>9,10</sup>、多くの研究では心電図所見から推測される範囲よりも一層広汎な刺激伝導系の部位において特殊心筋細胞の脱落、変性、壊死、線維化などの所見を認めている<sup>10</sup>。

従って、本例においても連続切片標本による心臓刺激伝導系の組織学的検討を行ってれば、必ずや有意の病変が刺激伝導系に認められたであろうことが容易に推察され、本例は Lenégre 病の可能性が極めて高い例であると考えられる。

### 5-3. Brugada 型心電図 (saddle-back 型) と不完全三枝ブロックの合併を認め、臨床的に Lenégre 病が疑われた例

喫煙、軽度の高脂血症があるが、明らかな虚血性心疾患、高血圧性心臓病などの基礎疾患がなく、心電図的には不完全三枝ブロックと Brugada 型心電図 (sad-

dle-back 型) を合併した所見を持続的に認め、突然死した壮年者について紹介する。

症例：39 歳，男性

病歴：健康診断で心電図異常を指摘されたが、自覚症状がないため放置していた。その後の健診時にも同様の指摘を受けたため精査を希望して来院した。現在、特に自覚的愁訴はない。

生活歴：煙草 50 本，酒 2 合

家族歴：特記するべき異常なし。

理学的所見：正常，心不全所見なし。血圧 134/82 mmHg。

検査成績：尿：蛋白±，糖+，貧血なし。肝・腎機能正常。

血液化学：総コレステロール 224 mg/dl，中性脂肪 172 mg/dl，尿酸 6.3 mg/dl，電解質：正常，空腹時血糖 91 mg/dl。

胸部 X 線写真：心胸郭比 47%，心形態，肺野に異常所見なし。

心音図，心エコー図，心機図：異常なし。

図 8 に本例の心電図を示す。

心電図所見：

- 1) 洞徐脈：心拍数 58/分の洞徐脈を示す。
- 2) 著明な左軸偏位 (左脚前枝ブロック)
- 3) 第 1 度房室ブロック (PR 間隔 0.24 秒)
- 4) QRS 間隔延長 (0.12 秒) と V<sub>1</sub> の QRS 波の qR 型
- 5) V<sub>2</sub> の J 波と上方凹の著しい ST 上昇 (saddle-back 型 ST 上昇)

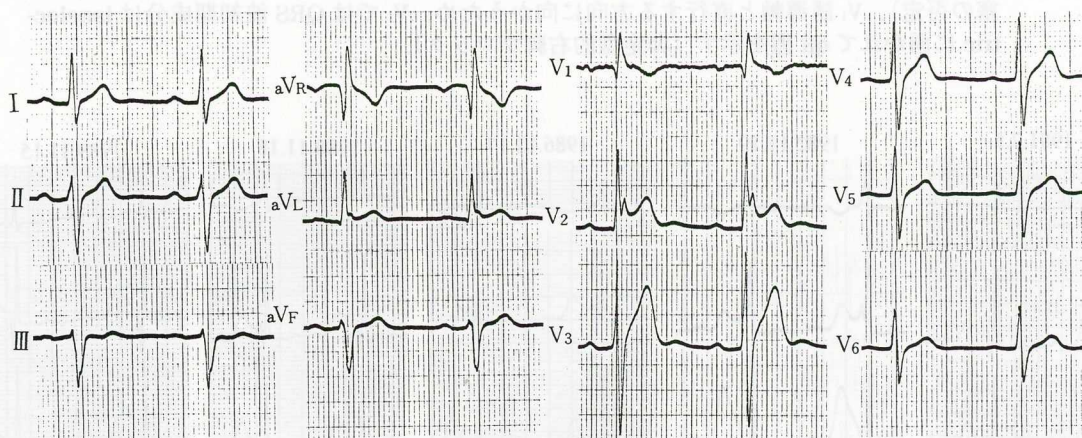


図 8 両脚ブロック兼 Brugada 型心電図 (saddle-block 型) を示し、経過中に急死した 39 歳，男性の心電図

第 1 度房室ブロック，左脚前枝ブロック，非定型的右脚ブロック，Brugada 型心電図 (saddle-back 型) を 8 年 9 月間にわたり持続的に示していた。喫煙，軽度の高脂血症があったが，心エコー図検査を含む心精査によっても器質的心疾患を認めず，最後の心電図記録の数年後に旅先で急死した。



QRS 間隔が軽度に延長し (約 0.12 秒), 心室内伝導障害 (脚ブロック) を考えさせるが,  $V_{5,6}$  の QRS 波形から左脚ブロックは否定される.  $V_1$  の QRS 波は qR 型を示すが, 図 9 のベクトル心電図に示すように, QRS 環初期部分は左, やや前方に向かい,  $V_1$  の誘導軸と直行する方向に向かっているため,  $V_1$  誘導では isoelectric に描かれている. このような考えから, 本例の  $V_1$  の QRS 波形は rsR' 波形の初期 r 波が isoelectric になったため, 本来 rsR' 型を示すべき波形が qR 型として描かれたものと考えられ, 右脚ブロック所見の変形であると見なすことができる.

右後区画にあるベクトル心電図 QRS 環終末部は著明な刻時点の密集を示し, 右脚ブロックの存在を示すが, QRS 間隔は 0.12 秒と延長の程度は軽く,  $V_{5,6}$  の S 波のスラーが顕著でないなどの所見もあり, 右脚ブロックとしては非典型的である.

本例では, 以上の所見に加えて PR 間隔が 0.24 秒

と延長しており, 総合的に不完全三枝ブロック (incomplete trifascicular block) と診断される.

一般に両脚ブロック (三枝ブロックを含めて) は, 高齢者に見る場合がほとんどで, 高血圧性心臓病, 虚血性心疾患, 特発性心筋症などの重篤な基礎疾患を有する例が大部分であるが, 本例は初診時年齢が 39 歳と若く, この時にはすでに不完全三枝ブロックの所見を示しており, 理学的所見, 胸部 X 線写真, 心エコー図, 心機図, 心音図などにも全く異常所見を認めていない. 従ってこのような心電図所見は初診時よりも以前から存在していた可能性が高い. 本例は初診時以来, 8 年 9 月にわたって経過を観察したが, 心電図は本質的に初診時と同様の所見を示していた.

図 10 に本例の心電図所見の推移を示す. 8 年 9 月にわたる経過観察期間中は何ら循環器系の愁訴を訴えなかった. その後, 来院しなくなっていたが, 数年後に出張中の旅先で急死したことを新聞の死亡記事で



図 9 図 8 症例のベクトル心電図

前面図 QRS 環は反時計式に回転して上方区画に描かれている (左脚前枝ブロック). QRS 環後半は大きく右後方に描かれ, QRS 環終末復帰部は著しい刻時点の密集を示し, 非定型的右脚ブロック所見を示す. QRS 環初期ベクトルは左前方に向かい (前壁中隔梗塞の否定),  $V_1$  誘導軸と直行する方向に向かうため,  $V_1$  では QRS 波初期成分は isoelectric に描かれて qR 型を示す (非定型的右脚ブロック).

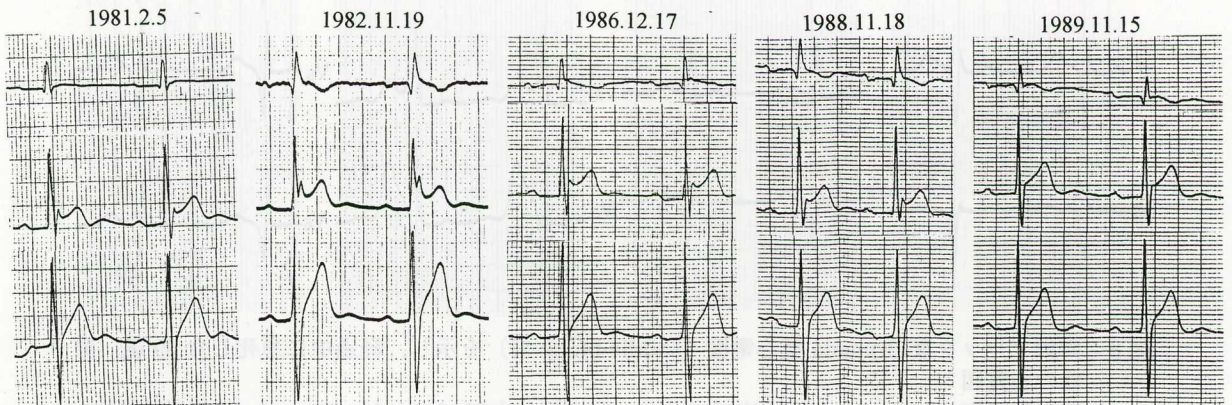


図 10 図 8 症例の心電図の 8 年 9 月にわたる時系列記録

J 波の振幅は著しく変動し, 1989 年の記録では不明瞭になっているが,  $V_{2,3}$  における saddle-back 型の著明な ST 上昇は継続的に認められた.

知った。

本例の死因は、急死したということ以外は不明であり、死亡直前の心電図がどのような所見であったかも明らかでない。また、剖検も行われておらず、心臓刺激伝導系の組織学的検索も行われていないため、その死因は不明と言わざるを得ない。

しかし上記の諸点を考慮すると、本例の心電図異常の成因として、Lenégreらが指摘しているような心臓刺激伝導系の選択的な病変に起因するLenégre病(Lenégre disease)の可能性が高いと考えられる。

本例の心電図所見で注目すべき点は、V<sub>2</sub>の心室群波形である。V<sub>2</sub>のQRS波の終末部にJ波と思われる波があり、上方凹の波形を示す著しいST上昇を認め、J波からST部への移行はなだらかであり、典型的なsaddle-back typeのBrugada型心電図所見を示している。

図10に示す本例の8年間に及ぶ経時的心電図所見において、ST部の上昇は恒常的に認められているが、J波の振幅は著明に変動しており、このこともBrugada型心電図の特徴の1つであると考えられる。

以上から、本例はLenégre病(疑)とBrugada型心電図の合併例であると考えられる。Brugada型心電図の成因は、心筋細胞膜のNa<sup>+</sup>チャネルをコードする遺伝子SCN5Aのαサブユニットの変異であることが明らかにされている<sup>11)</sup>。また、Lenégre病もこの同じ遺伝子の変異により起こることが家系調査、遺伝子解析などから明らかにされている。これらの2疾患が同一例に認められたり(overlap syndrome)、同一家系の別の家族に認められることが少なからずあることも明らかになっている。

ここで注意すべきことは、図8、10の心電図に見るように、本例の心電図にはPR間隔の明らかな延長(0.24秒)を認めることである。

Smitsら<sup>12)</sup>はBrugada症候群77例の遺伝子解析を行い、SCN5A変異の有無によりSCN5A変異(+)群(23例)と(-)群(54例)の2群に分け、これらの2群間の年齢、家族歴、心室細動/心室頻拍の既往、失神の既往、症状の有無、心拍数、PQ間隔、QRS間隔、QTc間隔、ST上昇度、心臓電気生理検査による心室細動/心室頻拍の誘発性、ヒス束電位図法によるHV時間などの諸項目の平均値を統計的に比較し、PQ時間およびHV時間の2項目のみに両群間に有意差を認めたことを報告している。

表7はこの研究におけるSCN5A変異(+)群およ

表7 SCN5A変異(+)および(-)のBrugada症候群のPQ間隔およびHV時間の平均値と統計的比較

	SCN5A変異(+)(23例)	SCN5A変異(-)(54例)	p
PQ間隔(msec)	209±51	163±24	<0.0001
HV時間(msec)	66±13	48±9	<0.001

平均±標準偏差。(Smits JPP et al: Am Coll Cardiol 40: 350, 2002)

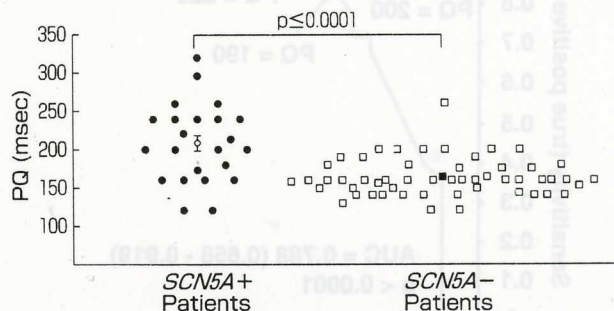


図11 SCN5A変異(+)および(-)のBrugada症候群におけるPQ間隔の散布図

PQ間隔<200 msecでは両群間に重なりが多いが、>200 msecでは両群はよく分離される。(Smits JPP et al: J Am Coll Cardiol 40: 350, 2002)

び(-)群におけるPQ間隔およびHV時間の平均値、標準偏差および両者の統計的比較結果を示す。また図11は両群におけるPQ間隔の分布図である。PQ間隔<0.2秒では両群間に著しい重なりを認めるが、>0.2秒では両群は高率に識別可能であるとの印象を受ける。

このような研究結果に基づき、SmitsらはBrugada症候群症例において、PQ間隔の種々のレベルに閾値を設定し、感度および偽陽性率を計算して図12のグラフ上にプロットしてROC曲線を作成した。図12はこのようにして作成したPR間隔についてのROC曲線である。ROC曲線とは、receiver operating characteristic curve(受診者動作特性曲線)の略語で、横軸に偽陽性率(1-特異度)、縦軸に感度を取り、スクリーニング検査等の精度の評価や従来の検査と新しい検査の有用性の比較に用いる便利な方法である。最初、海底電線による通信精度の検討に用いたためにこのような名称で呼ばれるようになった。

ROC曲線が0点(基準点)から45度の方向に右上方に伸びる場合は、その項目は両群の識別に全く無力であることを示す。また、この曲線が左上方に片寄るほど、その項目の診断精度は優れていると判断できる。例えば、従来からある検査法のROC曲線に比べて新

表 8 Brugada 症候群での SCN5A 変異の有無の診断における PQ 間隔および HV 時間延長の信頼性

指 標	感 度	特異度	陽性予測値	陰性予測値
PQ 間隔 $\geq 210$ msec	98%	48%	81%	92%
HV 時間 $\geq 60$ msec	82%	88%	97%	50%

(Smits JPP et al: Am Coll Cardiol 40: 350, 2002)

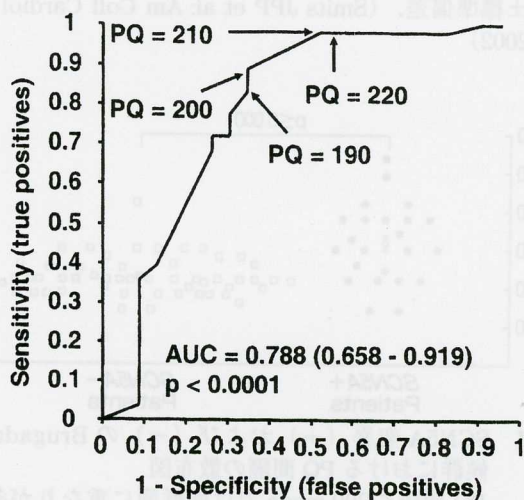


図 12 Brugada 症候群において SCN5A 変異 (+) および (-) 群を識別するための PQ 間隔の ROC 曲線

ROC 曲線: receiver operating characteristic curve. ROC 曲線は左上方に偏位しており, PQ 間隔延長は Brugada 症候群において SCN5A 変異の有無を識別するための良い指標であることが示されている. (Smits JPP et al: J Am Coll Cardiol 40: 350, 2002)

しい検査法のそれが左上方にあれば, 新しい検査法はより精度が高く優れた方法であると判断される.

Smits らが示した PQ 間隔を SCN5A (+) 群および (-) 群の識別に用いた ROC 曲線はかなり左上方に偏位しており, Brugada 症候群における PQ 間隔延長の有無は, SCN5A (+) 群と (-) 群の鑑別に有用な指標であると考えられる.

表 8 は PQ 間隔延長 ( $\geq 210$  msec) および HV 時間延長 ( $\geq 60$  msec) の Brugada 症候群における SCN5A (+) 群と (-) 群の鑑別における感度, 特異度, 陽性予測値および陰性予測値を示す.

感度: 有疾患例での陽性率

特異度: 非疾患例での陰性率

陽性予測値: 陽性例での有疾患率

陰性予測値: 陰性例での非疾患率

PQ 間隔延長は, SCN5A 変異の有無の識別に関し, 陽性率は高いが, 偽陽性率もある程度高い.

本例では, 剖検や遺伝子解析が行われておらず, 死亡時の状況 (心電図など) も明らかでないため, Lenégre 病であるとの診断は推測の域に止まる. しかしながら, Brugada 型心電図と心臓内伝導障害所見を合併した比較的若年男性が急死していることから, Lenégre 病合併の可能性が考えられ, 興味深い例であると思われる.

#### 6. 日常臨床における Lenégre 病との遭遇の可能性

従来, Lenégre 病は稀な疾患であると考えられてきたが, 既述したように Lenégre 病<sup>1)</sup>は, アダムス・ストークス症候群を伴う完全房室ブロック例の 45.9% が剖検的に本症であると考えられるとし, Rosenbaum ら<sup>2)</sup>は Chagas 病に起因する例を除いた両脚ブロック例 (完全右脚ブロック+左脚前枝ブロック) の 14.9% が原因不明の伝導障害例であったと述べており, これらの例は Lenégre 病である可能性が高い.

また, Schott ら<sup>3)</sup>は Lenégre 病が多発している家系の構成員において, PR 間隔延長 (8 例), 右脚ブロック (5 例) などの単純な興奮伝導障害例を多数認めている. これらは日常臨床でしばしば認められる心電図所見であり, 従来はあまり重要な臨床的意義が与えられていないが, Lenégre 病多発家系に認められるこれらの所見は Lenégre 病の初期所見であると考えられる.

Brugada 型心電図の頻度については, 従来, coved 型の頻度が主として報告されているが, saddle-back 型を含めるとその頻度はさほど稀なものではない. 相原, 鎌倉<sup>13)</sup>は, 企業検診における成人男性での Brugada 型心電図の頻度についての諸家の研究成績を総合し, その頻度は 0.07 ~ 0.33% で, 大まかには 0.1 ~ 0.2% であるとし, saddle-back 型は coved 型の 2 ~ 3 倍の頻度であると推察している.

松尾<sup>14)</sup>は男性 1,956 人の 40 年間に及ぶ経過観察中に 27 人 (1.38%) に Brugada 型心電図を認めており, Brugada 型心電図は決して稀な心電図異常ではないと述べている.

Lenégre 病は Brugada 症候群と同一遺伝子の変異により起こり, 同一家系に両疾患が共に認められる例も

多く発表されている。Brugada 型心電図は、日常臨床でしばしば遭遇する心電図異常であるため、Lenégre 病の頻度はそれほど少なくないと考えられる。

器質的基礎疾患を伴わない若年者で脚ブロックや房室ブロック例を見た際には、常に本症の可能性に思いを致し、家系内における心臓性急死例、Brugada 型心電図例、脚ブロック例、心臓内伝導障害例がないかどうか等について慎重に検討し、注意深く経過を観察することが必要である。

## 7. まとめ

慢性完全房室ブロック、両脚ブロックなどの進行した心臓内興奮伝導障害が、明らかな基礎疾患がない例、ことに 30～40 歳未満の若年者に認められた場合には、心臓刺激伝導系の選択的壊死、変性により起こる Lenégre 病（進行性心臓伝導障害、孤発性心臓伝導障害）である可能性を常に考慮しなければならない。Lenégre 病は、慢性完全房室ブロックの 45.9% に認められており、決して頻度が少ない疾患ではない。

近年、Lenégre 病は心筋細胞膜の Na<sup>+</sup>チャネルを code する遺伝子 *SCN5A* 変異により起こることが明らかにされており、イオンチャネル病の 1 種として広く関心を集めるようになった。また、Lenégre 病は、*SCN5A* 変異で起こる他の遺伝子病である Brugada 症候群などと合併して起こる例があることも報告され、1 つの遺伝子の変異が異なった表現型を示す疾患としても注目されている。

Lenégre 病の責任遺伝子である *SCN5A* 変異で起こる Brugada 型心電図は、日常臨床で比較的しばしば認められる心電図異常であり、脚ブロック、房室ブロックも極めて普遍的な心電図異常である。従って、器質的基礎疾患がない若年者に慢性完全房室ブロックや両脚ブロックなどの所見を認めた場合には、常に Brugada 型心電図合併の有無、Lenégre 病の可能性などについて考慮しなくてはならない。

- 1) Lenégre PJ, Monreau P: Le bloc auriculo-ventriculaire chronique. Etude anatomique, clinique et histologique. *Arch Mal Coeur* 1963, **56**(8): 867-888
- 2) Schott J, Alshinawi C, Kyndt F, Probst V, Hoorntje TM, Hulsbeek M, Wilde AAM, Escande D, Mannens MMAM, Mazrec HL: Cardiac conduction defects associate with mutation in *SCN5A*. *Natue Genetics* 1999, **23**: 20
- 3) Rosenbaum MB, Elizari MV, Lassari JO: The Hemi-blocks, Tampa Tracings, Oldsmar, 1970
- 4) 鈴木宏昌, 河合祥雄: Lenégre 病. 循環器症候群 IV, 別冊日本臨牀, 領域別症候群シリーズ No. 15, p 513, 日本臨牀社, 大阪, 1996
- 5) 岡田了三: Lev 病. 循環器症候群 IV, 別冊日本臨牀, 領域別症候群シリーズ No. 15, p 515, 日本臨牀社, 大阪, 1996
- 6) Lev M: The conduction system. In *Pathology of the Heart and Blood Vessels* (ed by Gould SE). Sodertaje, Stockholm, 1972, p147-165
- 7) 高島康治, 檜沢一夫, 武市 脩, 吉村達久: 特発性両側脚束線維症の 2 例. *心臓* 1975, **7**(13): 1537-1544
- 8) 森 博愛: レネグレ病 (Lenégre 病), 徳島大学医学部第二内科同門会誌, 第 25 号, p 11-22, 2007
- 9) Sugiura M, Okada R, Hiraoka K, Ohkawa S: Histological studies on the conduction system in 14 cases of right bundle branch block associated with left axis deviation. *Jap Heart J* 1969, **10**: 121-132
- 10) 平賀 隆, 中屋 豊, 仁木敏晴, 森 博愛, 檜澤一夫: 左軸偏位を示した 12 例における房室伝導系の病理学的検討. *心電図* 1984, **4**: 25-33
- 11) Chen Q, Kirsch GE, Zang D, Btrugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggerfe M, Breithardt G, Oritz-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
- 12) Smits JP, Eckardt L, Probst V, Bezzina CR, Schott JJ, Remme CA, Haverkamp W, Breithardt G, Escande D, Schullllze-Bahr E, LeMarec H, Wilde AAM: Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: Electrocardiographic features differeiate *SCN5A*-related patients from non-*SCN5A*-related patients. *JACC* 2002, **40**(2): 350-356
- 13) 相原直彦, 鎌倉史郎: Brugada 型心電図の頻度と意義. *Heart View* 2003, **7**(8): 919-924
- 14) 松尾清隆: Brugada 症候群の疫学. *Heart View* 2007, **11**(2): 104-111

註 1: 進行性伝導障害の原因遺伝子としては、*SCN5A* 以外の遺伝子が今後発見されるものと思われる