

CASE REPORT

Brugada 症候群を合併した肺扁平上皮癌の 1 例

柴田雅彦¹・宮崎健二¹・戸島洋一¹

A Case of Squamous-cell Carcinoma of the Lung Associated with Brugada Syndrome

Masahiko Shibata¹; Kenji Miyazaki¹; Hirokazu Tojima¹

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We report a case of squamous-cell carcinoma of the lung associated with Brugada syndrome which was treated with anticancer drugs. **Case.** A 58-year-old man was given a diagnosis with stage IIIB squamous-cell carcinoma of the left lung. First-line chemotherapy with cisplatin and gemcitabine was interrupted because of a hypersensitive reaction to the drugs. While considering second-line agents, we noted a saddleback-type ST elevation in lead V₂ on his electrocardiogram. However, a coved-type ST elevation was confirmed at lead V₂ on the day before first-line chemotherapy. Taken together, we therefore diagnosed Brugada syndrome. Since neither drug therapy nor defibrillation were recommended by our cardiology staff, second-line chemotherapy with cisplatin and vinorelbine, which are both considered to have low cardiotoxicity, was given under electrocardiographic monitoring. Third-line therapy with carboplatin and irinotecan, and fourth-line with docetaxel, were also given, but with unsuccessful outcome. **Conclusion.** Because Brugada syndrome is not particularly rare, we should be careful to avoid possibly fatal arrhythmia when selecting chemotherapy in such cases.

(JLCC. 2011;51:1-4)

KEY WORDS — Brugada syndrome, Brugada-like electrocardiographic change, Squamous-cell carcinoma of the lung, Chemotherapy

Reprints: Masahiko Shibata, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Rosai Hospital, 4-13-21 Omoriminami, Ota-ku, Tokyo 143-0013, Japan.

Received August 18, 2010; accepted November 24, 2010.

要旨 — **背景.** Brugada 症候群を合併した肺扁平上皮癌に化学療法を施行した症例を経験したので報告する。**症例.** 左肺扁平上皮癌 Stage IIIB と診断された 58 歳の男性. 1st Line としてシスプラチン+ゲムシタピンで治療を開始したが, 薬剤起因性の即時型アレルギーを発症して中断. レジメン検討中に, 心電図 V₂ 誘導での saddle-back 型 ST 上昇を確認. 以前の心電図変化と併せて無症候性の Brugada 症候群と診断. 薬物治療や除細動器の適応はないとされた. このため, 2nd Line と 3rd Line には心

毒性が少ない薬剤と判断したシスプラチン+ビノレルピンとカルボプラチン+イリノテカンを用いて治療を行った. また, 4th Line としてドセタキセルを投与したが, いずれも安全に治療を行うことができた. **結語.** Brugada 症候群を合併した悪性腫瘍を治療する際は, 致死的不整脈の予防のために様々な対応が必要と考えられた.

索引用語 — Brugada 症候群, Brugada 様心電図変化, 肺扁平上皮癌, 化学療法

はじめに

Brugada 症候群は, 心電図で右脚ブロック様波形と右

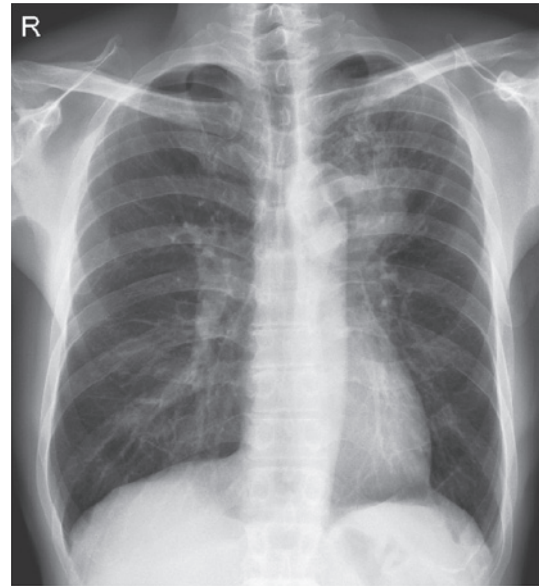
前胸部誘導の ST 上昇を呈し, 夜間の心室細動による突然死を特徴とする疾患である.¹ 本邦での成人有病率は 0.1~0.2% 程度と報告されており, まれな疾患ではない.²

¹独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院呼吸器内科. 別刷請求先: 柴田雅彦, 独立行政法人労働者健康福祉機構東京

労災病院呼吸器内科, 〒143-0013 東京都大田区大森南 4-13-21. 受付日: 2010 年 8 月 18 日, 採択日: 2010 年 11 月 24 日.

Table 1. Laboratory Data on the First Visit

Hematology		AST	17 IU/l
WBC	8600/ μ l	ALT	15 IU/l
RBC	4.28×10^6 / μ l	LDH	239 IU/l
Hb	13.6 g/dl	ALP	208 IU/l
Ht	41.5%	γ -GTP	24 IU/l
MCV	97.0 fl	CPK	111 IU/l
MCH	31.8 pg	Na	141 mEq/l
MCHC	32.8%	K	4.7 mEq/l
PLT	36.0×10^4 / μ l	Cl	102 mEq/l
Coagulation		BUN	10 mg/dl
PT	104%	Cre	0.67 mg/dl
PT-INR	1.01	Serology	
APTT	30.7 sec	CRP	6.3 mg/dl
Biochemistry		CEA	3.4 ng/ml
TP	6.8 g/dl	CYFRA	14.0 ng/ml
ALB	4.2 g/dl	NSE	7.5 ng/ml
T-Bil	0.4 mg/dl	PRO-GRP	15.3 pg/ml

**Figure 1.** Chest X-ray film on the first visit shows a mass in the left upper lung field.

我々は、Brugada 症候群を合併した肺扁平上皮癌に化学療法を施行した症例を経験したので報告する。

症 例

58 歳，男性。

主訴：左前胸部痛。

既往歴：胃潰瘍でランソプラゾールを内服。

生活歴：喫煙歴，20 本/日×30 年間。アルコール，機会飲酒。

職業歴：30～37 歳まで港湾で荷役，52 歳からペンキ塗装業。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 6 月より左前胸部痛を自覚。7 月に近医で撮影された胸部 X 線で胸部異常陰影を指摘。精査加療目的にて当科紹介受診となった。

来院時現症：身長 167 cm，体重 59 kg，血圧 128/76 mmHg，脈拍 68/min・整，体温 36.6℃，胸部聴診で呼吸音・心音異常なし，腹部触診異常なし，下肢に浮腫なし，皮疹なし，関節の腫脹や変形なし，表在リンパ節の腫脹なし，神経学的な異常所見なし。

来院時検査所見（Table 1）：血清 CYFRA のみ異常値を呈した。

来院時画像所見：胸部 X 線では，左大動脈弓に接するように腫瘤影が存在していた（Figure 1）。胸部 CT では，左 S¹⁺² の領域に径 5 cm の腫瘤が同側の肺門リンパ節・縦隔リンパ節と一塊になっており，腫瘤の下縁は肺動脈レベルまで存在していた（Figure 2）。また，気管分岐部

リンパ節腫脹を認めた。

気管支内視鏡所見：左上幹の気管支粘膜は全周性に発赤しており浮腫状を呈していた。左 B¹⁺² はポリープ型病変で閉塞しており，同部位より検体を採取したところ，扁平上皮癌と診断された。

その他：腹部 CT 検査，骨シンチグラム検査，頭部 MRI 検査にて明らかな他臓器への転移は確認されなかった。

以上の検査結果から，左上葉原発の肺扁平上皮癌で T4N2M0（Stage IIIB）と診断した。治療方針を決定するために“がん診療連携拠点病院”に指定されている他院へ second opinion が行われた。その結果，放射線治療は照射範囲が広がることが指摘され，化学療法単独治療を行うこととなった。

臨床経過：1st Line としてシスプラチン+ゲムシタピンによる化学療法を開始した。1 サイクル Day 1 のゲムシタピンを投与開始してから 15 分後に発赤を伴った皮疹と掻痒感を全身性に認め，薬剤起因性の即時型アレルギーと判断した。直ちに薬剤の投与を中断し，メチルプレドニゾロン・ファモチジン・クロルフェニラミンを経静脈投与した。すると，皮疹や掻痒感は改善した。2nd Line のレジメンについて検討していたところ，1st Line 1 サイクル Day 7 の心電図 V₂ 誘導において saddle-back 型の ST 上昇を確認した（Figure 3B）。このため，過去の心電図を再検討したところ，1st Line 1 サイクル Day 0 の心電図では coved 型の ST 上昇を確認した（Figure 3A）。心エコーや Holter 心電図に異常を認めず，当院循

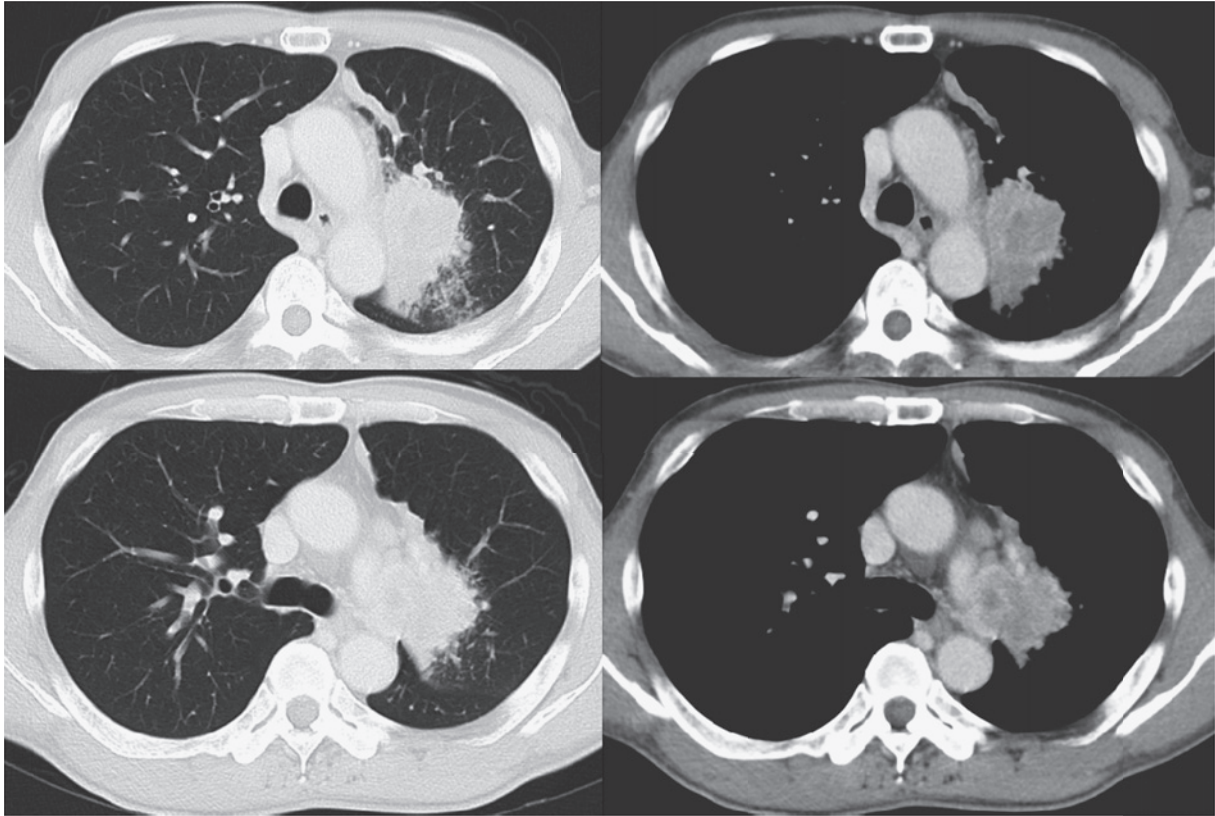


Figure 2. Chest CT scan on the first visit. The tumor mass included a pulmonary hilar lymph node, and a mediastinal lymph node. The lower edge of the tumor was at the level of the pulmonary artery.

環器内科に相談したところ、Brugada 症候群と診断された。一方で、無症候性であると判断され、薬物治療や植え込み型除細動器の適応はないとされた。致死性不整脈の予防のために、心毒性と伝導障害のリスクが少ないと判断したシスプラチン+ビノレルビン を 2nd Line として用い、化学療法中は心電図モニターを必ず装着することとした。その後も定期的な心電図測定を行った結果、coved 型の ST 上昇は 1 サイクル Day 17 にのみ再度確認されたものの、その他は saddle-back 型の ST 上昇であった。また、動悸・胸痛・気分不快などの自覚症状も確認されなかった。2nd Line を 3 サイクル施行し治療効果は progressive disease (PD) と判定され、3rd Line としてカルボプラチン+イリノテカンを選択した。3rd Line は 2 サイクル施行したが治療効果は PD と判定され、4th Line としてドセタキセルを選択した。いずれのレジメンにおいても saddle-back 型の ST 上昇であり、抗癌剤投与中に致死性不整脈は出現せず安全に治療を行うことができた。

考 察

胸腔内に発生した悪性腫瘍が縦隔へ浸潤した症例や、

心臓右室を圧排した症例が Brugada 様心電図変化を起こしたという報告は、本邦において多数存在している。また、Brugada 症候群の有病率は加齢で増加すると推定されており、² 悪性腫瘍を診療する医師が Brugada 様心電図変化を診察する機会は少なくないと考えられる。このため、心電図変化に注意して診療に当たる必要がある。本症例は coved 型の心電図変化が確認されたことから Brugada 症候群と診断された。

Brugada 症候群に特徴的な ST 上昇は、上向きに凸の coved 型と下向きに凸の saddle-back 型があり、coved 型の ST 上昇が心室細動の発生に関係していると考えられている。¹ このうち、心電図異常は有するものの、症状を有さない無症候性 Brugada 症候群は予後良好とされている。しかし、本症例のように無症候性であっても coved 型 ST 上昇を有する症例の心事故発生率は、6.2%/年と高くなることが報告されており注意が必要である。³

Brugada 症候群では、体温の上昇（発熱）・副交感神経系の緊張亢進・電解質異常・Na チャンネル遮断薬・向精神薬などが ST 上昇を増悪させる誘因となり、心室細動を誘発させるとの報告がある。^{4,6} また、記録時期によっても ST の上昇レベルは変動し、心室細動発症直前

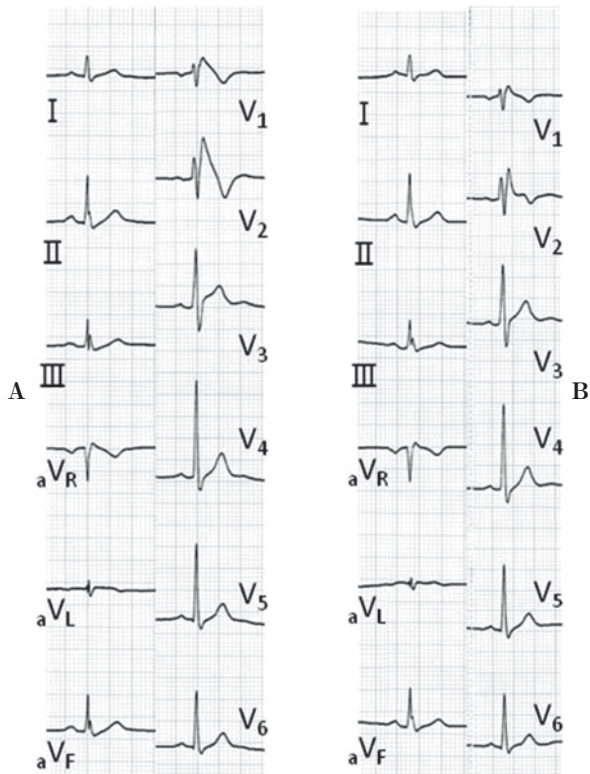


Figure 3. A. Electrocardiogram on the day before the start of first-line therapy. A coved-type ST elevation was present in V₂. B. Electrocardiogram on the 7th day after the start of first-line therapy. A saddleback-type ST elevation was present in V₂.

にST上昇が著しくなるという報告もある。⁷ 本症例では1st Line 1 サイクル Day 0 と 2nd Line 1 サイクル Day 17 に coved 型の ST 上昇を認めたが、心室細動への移行は確認されなかった。電解質異常・発熱・薬剤などの ST を上昇させる誘因はなく、波形が変化した原因については不明である。

Brugada 症候群を合併した悪性腫瘍に対して化学療法を施行した報告例は、我々が調べた限りでは本邦において 1 例のみであった。⁸ このため、臨床的な問題点は明らかにされておらず、化学療法を行うための指針は存在しない。本症例では、①肺癌の予後、②失神既往なし、③突然死の家族歴がないことを考慮し、植込み型除細動器や薬物治療の適応がないと循環器科にて判断された。² このため、心毒性や催不整脈作用の少ない抗癌剤を選択し、化学療法中は必ず心電図モニターを装着することで安全に治療することができた。心毒性を有する抗癌剤としてアントラサイクリン系抗癌剤が有名であるが、非小細胞肺癌の治療として用いられるタキサン系抗癌剤は催不整脈作用を有することが知られている。特にパクリタ

キセルでは、単独治療あるいは併用治療において約 30% に無症候性洞性徐脈を認めると報告されている。⁹ 一方で、心ブロックや伝導障害はまれ (0.1% 未満) であり、大半は臨床問題ないことが報告されている。

Brugada 症候群を合併した肺癌症例に対して、植込み型除細動器を併用した後に手術を施行した報告例も存在しており、¹⁰ 疾患毎に対応を検討する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会で発表した。

REFERENCES

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. 大江 透, 相澤義房, 新 博次, 奥村 謙, 笠貫 宏, 鎌倉史郎, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006 年度合同研究班報告) QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン (解説). *Circulation Journal*. 2007;71 (Suppl IV):1205-1253.
3. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003;108:3092-3096.
4. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference; endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005;111:659-670.
5. 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.
6. Nomura M, Nada T, Endo J, Kondo Y, Yukinaka M, Saito K, et al. Brugada syndrome associated with an autonomic disorder. *Heart*. 1998;80:194-196.
7. Matsuo K, Shimizu W, Kurita T, Inagaki M, Aihara N, Kamakura S. Dynamic changes of 12-lead electrocardiograms in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:508-512.
8. 松原悦子, 藤崎智明, 源 陽子, 青木健一, 横田英介. 自家末梢血幹細胞移植療法後に Brugada 症候群を合併した急性骨髄性白血病. *臨床血液*. 2004;45:481-483.
9. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;15:117-130.
10. Kaneda Y, Fujita N, Ueda K, Saeki K, Sakano H, Sudo M, et al. Surgically treated primary lung cancer associated with Brugada syndrome: report of a case. *Surg Today*. 2001;31:817-819.