

## 症例報告

# Carvedilolにより心機能の回復したIncessant typeのlong R-P' tachycardia による Tachycardia-induced cardiomyopathy の一例

浜松赤十字病院 循環器科・内科

小田切圭一, 俵原 敬, 三上 直, 間遠文貴, 齋藤希人, 寺田総一郎,  
早川正勝, 脇野 修, 永橋正一, 伊藤洋子, 亀井 康, 杉原達夫

### 要 旨

症例は31歳男性。動悸, 労作時息切れを主訴に近医より紹介受診。心エコーで左室壁運動の瀰漫性の低下を認め, Holter心電図でIncessant typeのlong R-P' tachycardiaを認めた。12誘導心電図からlong R-P' tachycardiaは, 比較的稀な疾患である心房頻拍と考えた。心臓カテーテル, 心筋シンチグラム等から心機能低下の原因をTachycardia-induced cardiomyopathyと診断した。心房頻拍は薬剤抵抗性であることが多いが,  $\beta$  blockerが有効である報告も散見し, 本例ではCarvedilolにより心房頻拍は抑制され, 心機能も16ヶ月後に正常に回復した。

### Key words

Tachycardia-induced cardiomyopathy, long R-P' tachycardia, 心房頻拍, Carvedilol

### 緒 言

頻脈性不整脈に伴う左室機能障害の報告は古くからなされていた。現在では, 頻脈性不整脈自体が心機能を低下させるという病態が認識されてきており, Tachycardia-induced cardiomyopathyと呼ばれている。我々は今回Incessant type の long R-P' tachycardiaによりTachycardia-induced cardiomyopathy をきたし, carvedilolにより改善した一例を経験したので報告する。

### 症 例

症例: 31歳男性

主訴: 労作時息切れ

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 父; 急性心筋梗塞

現病歴: 平成9年11月より動悸・息切れを主訴に某院を受診した。同時期に施行された心エコーで左室壁運動は瀰漫性に低下を, また心電図上頻拍発作を認めた為, 紹介により平成10年11月16日当

院受診。平成10年11月24日, 精査目的で入院となった。

入院時現症

身長179cm, 体重63.8kg, 体温36.8℃, 脈拍106/min不整, 血圧110/72mmHg左右差なし, 貧血, 黄疸, 浮腫, チアノーゼを認めず。表在リンパ節触知せず。心音清, 心雑音なし, Ⅲ音Ⅳ音聴取せず。肺野にラ音なし。腹部は平坦・軟, 圧痛なし。肝・脾・腎を触知せず。

### 検査所見

1) [血算] RBC 457万/ $\mu$ l, Hb 14.2 g/dl, Ht 41.8%, WBC 5000/ $\mu$ l, Plt 17.3万/ $\mu$ l, [生化学] Na 143mEq/l, K 4.6mEq/l, Cl 101mEq/l, Ca 9.2 mg/dl, Pi 4.1mg/dl, BUN 12.9mg/dl, Crt 0.9mg/dl, UA 5.6mg/dl, T.Bil 1.1mg/dl, LDH 308IU/dl, GOT 22IU/l, GPT 27IU/l, CPK 30mU/ml, ALP 5.5K.A,  $\gamma$  GTP 13IU/l, TG 77 mg/dl, T.Chol 213 mg/dl, HDL-C 39mg/dl, TP 8.1 g/dl, TSH2.6  $\mu$ g/ml, FT3 3.3p g/ml, FT4 1.6n g/dl [免疫]CRP 0.3>mg/dl, HBs-A g (-) HCV-Ab(-), RPR(-), TPHA(-)

[凝固] PT 12.3sec, APTT 30.5sec, FBG 232mg/dl

[尿定性] pH6.0, pro(-), glu(-), bil(-), uro(±), ket(-), OB(-)

2) 12誘導心電図：数拍の正常同調律の後に，narrow QRS の頻拍を繰り返した．頻拍中の12誘導心電図は，心房レート130bpm前後．頻拍時P波は洞調律時と異なり I，aVL，V6誘導で陰性，II，III，aVF誘導で陽性P波であった．頻拍中房室ブロックを生じても頻拍は停止しなかった（図1，図2）．

3) Holter ECG：主に日中incessant typeの頻拍を認め，夜間の心拍数は90bpm程度と徐脈化が認められた．

4) 心エコー：

LVDd 52mm, LVDs 45mm, IVST 7mm, PWT 8mm, EF 34%, LAD 33mm, AoD 25mm. 左室壁運動は瀰漫性に低下を認めた．大動脈弁，僧帽弁，三尖弁，肺動脈弁は正常．

5) Tc-99m sestamibi SPECT：心筋へのTc-99m sestamibiの集積はほぼ正常（図4）．

6) 心臓カテーテル：冠動脈造影において有意狭窄を認めず，左室造影では瀰漫性の壁運動低下を認めた．左室駆出率は38%と著明な低下を認めた（図5）．

7) 心筋生検：心筋の軽度fibrosisを認めた．心筋細胞の著明な肥大を認め，核の多形性を示した．炎症性細胞浸潤は認められなかった．

## 臨床経過

Holter心電図の所見より本症例の頻拍症の原因として交感神経系の関与が大きいと推測し， $\beta$  blocker（Metoprolol）による治療を開始した． $\beta$  blocker療法に伴い，心エコー上の心機能改善傾向は認められたが，longR-P'tachycardiaを抑制するには十分ではなかった．また $\beta$  blockerの増量に伴い，夜間，最長5.2secのR-R延長を認めた

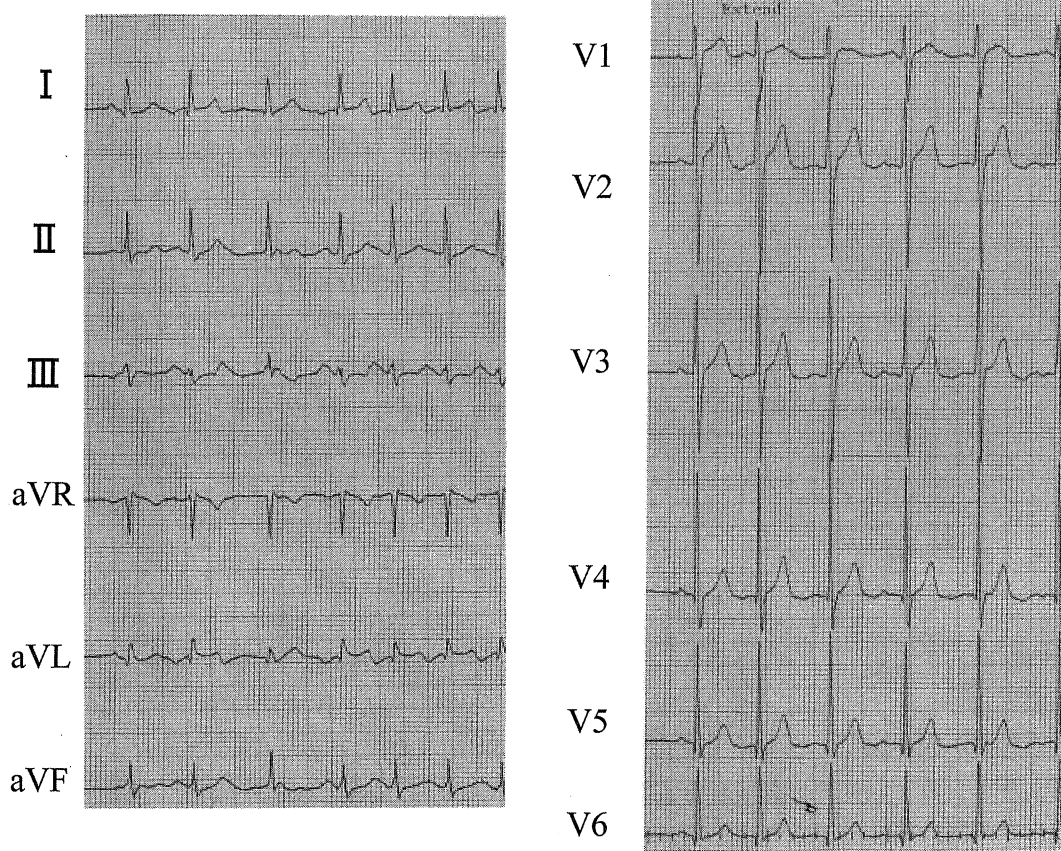


図1 初診時12誘導心電図

ために、平成12年6月VVI pacemaker 植え込みを施行したうえで、心房頻拍を十分抑制することを目的にFlecainide 100mgを追加投与した。また平成11年8月30日より $\beta$  blockerをCarvedilolに変更した。以後FlecainideとCarvedilolの併用によりlong R-P' tachycardiaは抑制され洞調律が維持された。16ヶ月後には心エコー上の左室駆出率も初診時の34%から60%に回復した。その後Flecainideは中止されCarvedilol 10mgのみで洞調律は維持され、心機能も正常が維持された。

## 考 察

可逆性の左室機能不全として、心筋虚血時のstunned myocardium, hibernationなどは近年広く認識されているが、反面不整脈ことに頻拍性不整脈に関連した可逆性左室機能不全に関しては一般に広く認識されているとは言い難い<sup>1)</sup>。

Phillipsと、Levineによって、頻脈性の心房細動と心拡大を呈する心不全患者に対して心拍数をコントロールすることで、心拡大が改善するとの報告がなされ、初めて頻脈と可逆性左室機能不全の

関連が指摘された<sup>2)</sup>。以来諸家により、いくつかの頻拍症に関連した可逆性左室機能不全の症例や、また動物実験によるpacing-induced cardiomyopathy modelが報告され、頻脈性不整脈自体が心機能を低下させるという病態が認識されるようになり、現在ではtachycardia-induced cardiomyopathyという疾患概念が認識されている<sup>3)</sup>。

本症は1) 慢性に経過している頻脈性不整脈の存在、2) 二次性に生じたと考えられる左室機能障害と心不全症状、3) 頻脈性不整脈の治療による左室機能障害の正常化、によって定義づけられる疾患概念である。

本症例では、初診時に著明な左室機能障害を認めているが、その原因は拡張型心筋症などといった特発性心筋症や、代謝性疾患等に伴う心筋症などではなく、12誘導心電図、Holter心電図において認められたIncessant type のlong R-P' tachycardiaの所見から、Tachycardia - induced cardiomyopathyと考えられた。頻脈の徐拍化及び洞調律の維持と心不全に対する治療を目的として $\beta$  blocker療法を行い、良好な治療効果が認めら

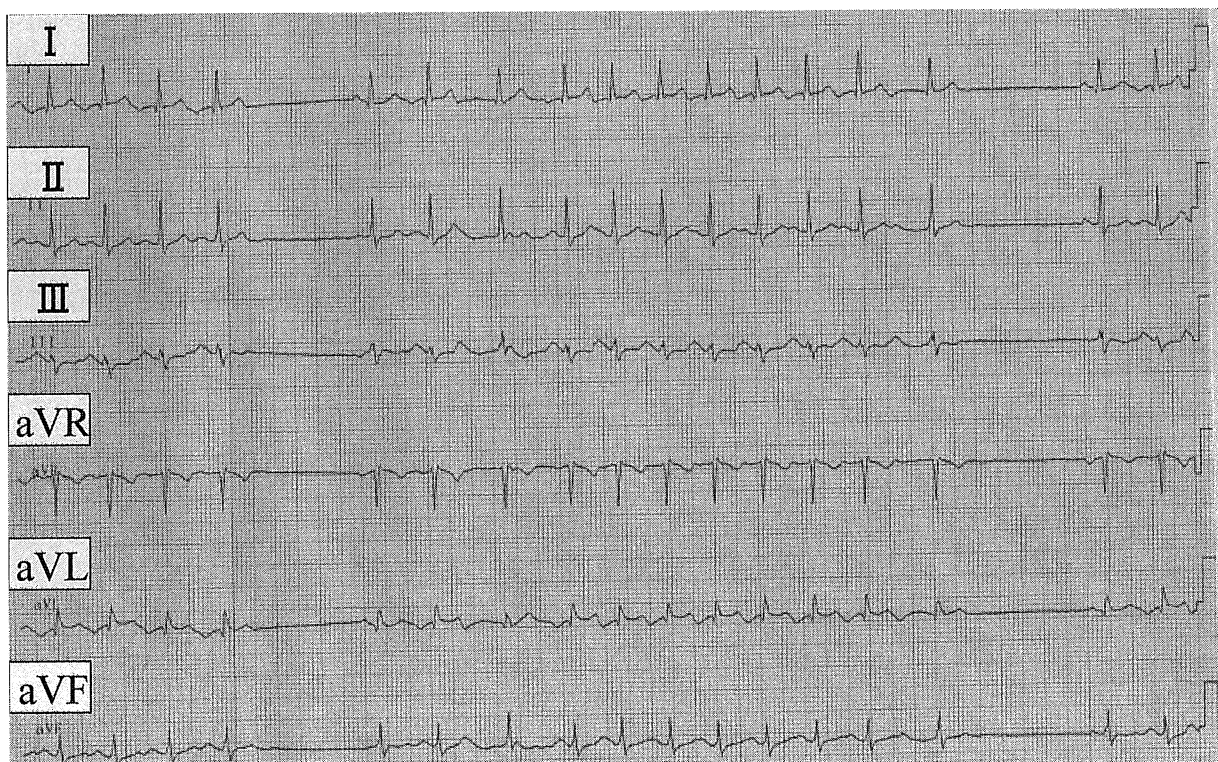


図2 初診時12誘導心電図（四肢誘導）

れた。

本症は一般に可逆性の予後良好な疾患と考えられている。しかし一方でTomitaらは心エコー所見では心機能は改善していても、心筋生検で心筋線維化をみとめ、病理学的には非可逆的变化をきたしている例もあると報告している<sup>4)</sup>。本症例でも心筋生検の所見より心筋の軽度の線維化が認められているが、Tc-99m sestamibi SPECTでは左室心筋への集積の低下所見は認めず、核医学的所見からも心筋線維化の程度としてはごく軽度であったと考えられ、治療反応性が良好であったことに

関与していると思われる。

本症例においてはTachycardia-induced cardiomyopathyの原因としての頻脈性不整脈は、Incessant type の long R-P' tachycardiaであった。Long R-P' tachycardiaとは、上室性頻拍のうち、頻拍中のP波の出現が先行するR波よりも次のR波に近い、すなわちPR時間がRP'時間より短い上室性頻拍を指す。Long R-P' tachycardiaをきたす疾患として、1)心房頻拍、2) Fast-slow type atrioventricular node reentry tachycardia (AVNRT) (uncommon type AVNRT)、3) PJRT (permanent form of

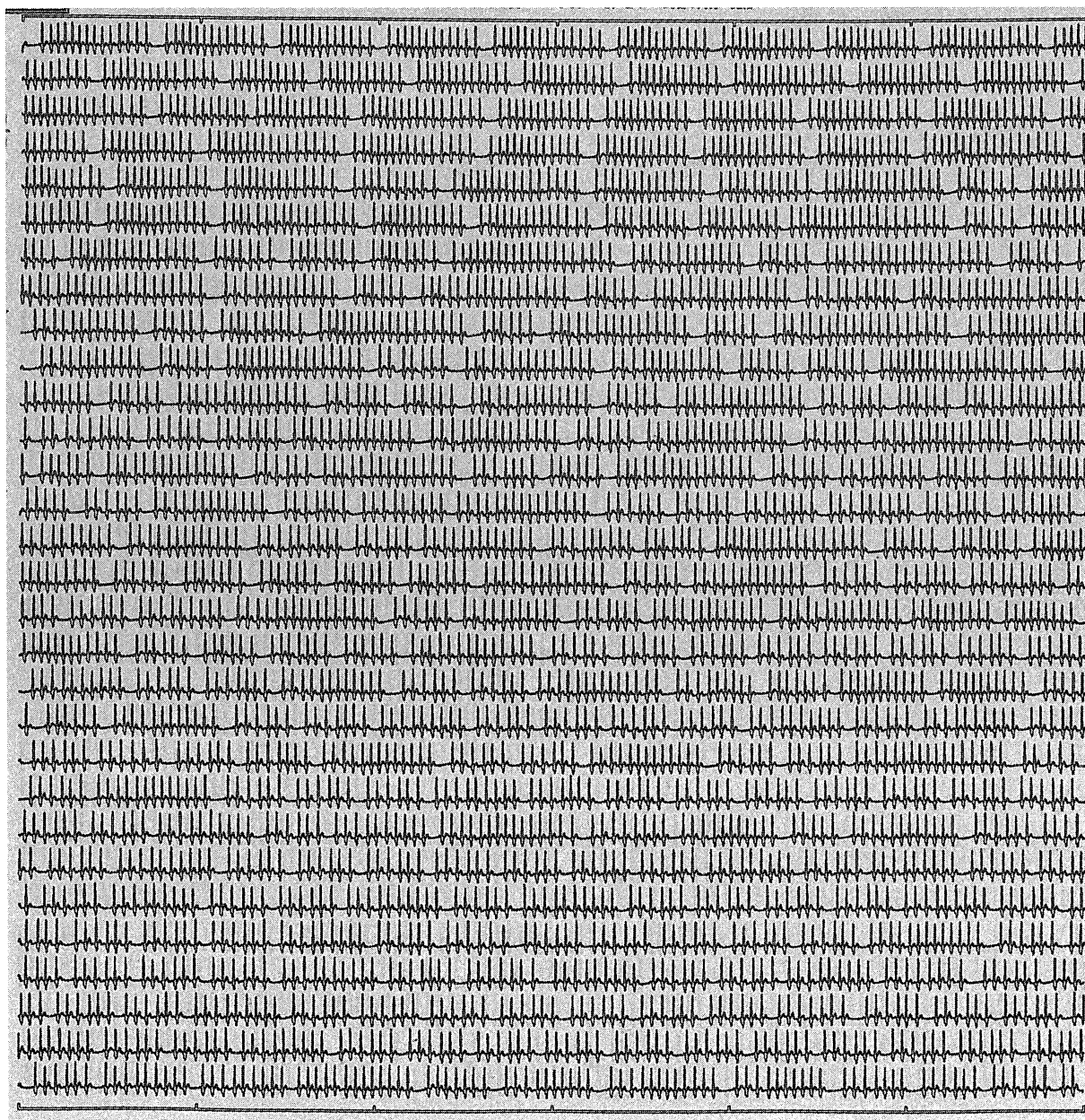


図3 Holter心電図(圧縮)



junctional reciprocating tachycardia), 4) Atrio-ventricular reentry tachycardia (AVRT) のうち伝導速度の遅い潜在性副伝導路を有するAVRT, 5) IST (Inappropriate sinus tachycardia), 6) SNRT (Sinus node reentrant tachycardia) といった疾患

が挙げられる。本症例の場合は, 12誘導心電図上, 頻脈時のP波の波形が洞調律時と異なることからSNRTやISTは否定的であった。また房室ブロックを生じても頻脈が停止しないことから, この頻拍はAVNRT, AVRT, PJRTなどといった, 房室結節

VLA

SA

HLA

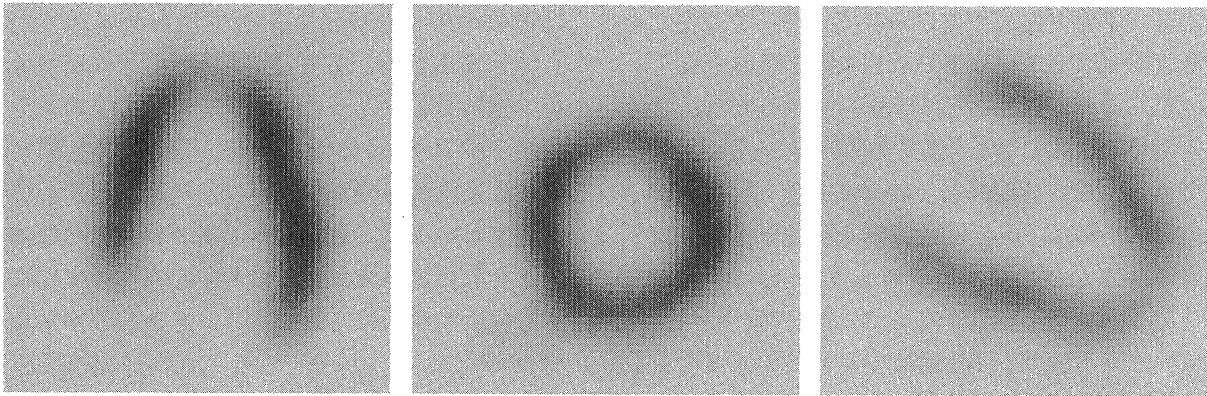


図4 Tw-99m sestamibi SPECT

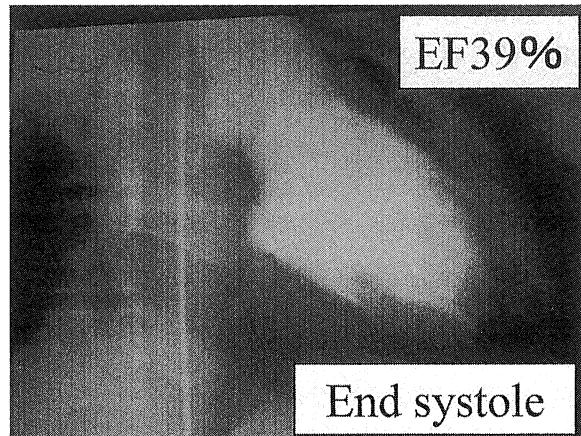
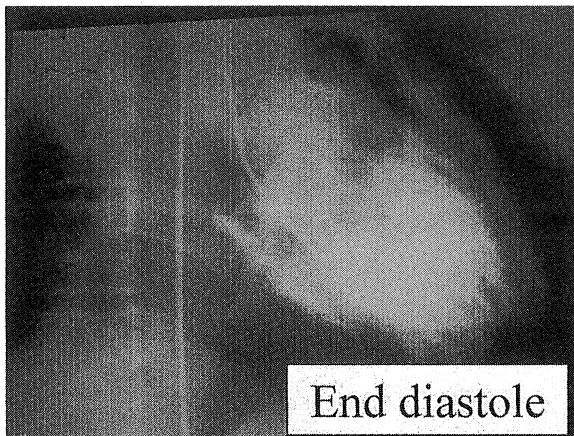
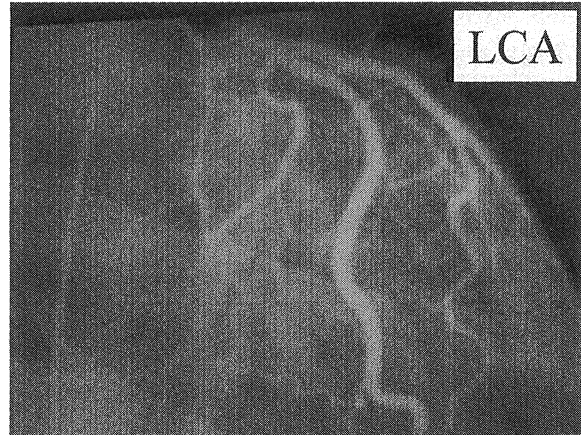
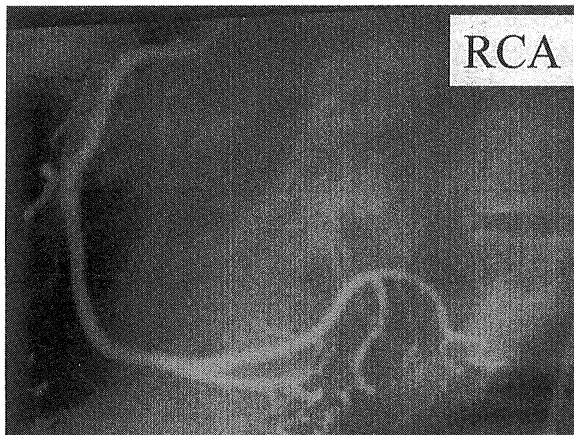


図5 心臓カテーテル検査, 冠動脈造影, 左室造影

を回路に含むreentryを機序とする頻拍ではないと考えられた。以上より本症例のlong R-P' tachycardiaは心房頻拍と診断した。

心房頻拍は上室性頻拍症の中でも比較的少ない疾患であり、Josephsonによると発作性上室性頻拍症の19%と報告されている<sup>5)</sup>。

心房頻拍の起源については、左房起源の心房頻拍の好発部位として、肺静脈内・またはその近傍、左心耳、僧帽弁輪部があげられている。また左心耳起源の典型的P波はI, aVL誘導で陰性、II, III, aVF誘導で陽性P波が特徴的であるとし、またI, aVL誘導で陰性P波であるとき、左心耳起源と仮定すると感度90%、特異度96%と山田らは報告している<sup>6)</sup>。本症例では電気生理学的検査は施行されなかったが、12誘導心電図上、P波は洞調律時と異なり、I, aVL, V6誘導で陰性P波であり、またII, III, aVF誘導で陽性であることから高位左房、特に左心耳起源の可能性が考えられた。

心房頻拍の発生機序は、心臓電気生理学的検査や薬剤に対する反応から1) 心房筋の自動能の亢進によるもの、2) 心房内リエントリーによるもの(Intraatrial reentrant tachycardia)、3) triggered activityによるものの3つに分類している。そして、Chenらは心房内リエントリー、triggered activityによるものは中隔に、自動能亢進によるものは左右自由壁に起源が多く存在したと述べている<sup>7)</sup>。本症例では心臓電気生理学的検査は施行されていないが、12誘導心電図において頻拍の開始時に徐々にP波の周期が短縮するwarming up現象や逆に停止時に徐々に徐拍化するcooling down現象を認めないことから、心房自動能の亢進が原因ではなく、心房内リエントリーもしくはtriggered activityによる心房頻拍と推測された。しかしながら、左心耳起源の心房頻拍は自動能亢進によるとの報告もあり<sup>6)</sup>、本例における心房頻拍の機序は不明であった。

近年、頻脈性不整脈に対する治療として、薬物的治療と並んで、カテーテルアブレーションが積極的に行われるようになっており、WPW症候群、AVNRTなどといった副伝導路を有する頻脈のほか、心房粗動や心室頻拍症といった疾患にまでそ

の適応が広げられている。また、心房頻拍は他の上室性頻拍と比べて薬剤抵抗性の頻拍であり、incessant typeとなることが多い。したがってtachycardia-induced cardiomyopathyを生じやすく、本例のように心不全状態で、はじめて受診することとなることも多いと言われる。野上らは心房頻拍に対してカテーテルアブレーションを施行した患者のうち心胸郭比50%以上の19例で、心胸郭比は術前の $57 \pm 6\%$ から術後1から2週間で $53 \pm 6\%$ と縮小したと報告しており<sup>8)</sup>、本症例でも治療の選択肢のひとつとして、薬物治療と並んでカテーテルアブレーションを行うことも検討された。一般に通常の心臓電気生理学的検査では右心房、右心室といった、右心系へのアプローチは経静脈的に容易に可能であり、また左心室へのアプローチも経大動脈的に可能である。しかしながら左心房へのアプローチとなると経静脈的にBrockenbrough手技を用いて、心房中隔を穿孔し到達せねばならないため、通常の心臓電気生理学的検査と比べ患者にかかる負担は大きいものとなる。したがって、かつては心臓電気生理学的検査に際しBrockenbrough手技による経心房中隔アプローチを用いることはほとんどなく、また心房頻拍の頻度に対し治療適応となる左房起源心房頻拍の頻度が高くないということから、左房起源心房頻拍にはアブレーション治療が適応されるというより抗不整脈薬による治療が優先されてきた<sup>9)</sup>。

本症例においても、本来ならば心臓電気生理学的検査を施行し、確定診断をつける必要があると考えられた。しかしながら、前述のごとく12誘導心電図から心房頻拍の起源が左房起源である事が予測されており、心臓電気生理学的検査を施行した場合には、カテーテルアブレーションを施行することを前提とした検査でなければ有意義ではないと思われた。しかし心房頻拍に対するカテーテルアブレーションの危険性と患者にとっての負担および患者の希望を考慮し、本症例に対してはカテーテルアブレーションではなく内服治療を選択し $\beta$  blockerによる治療を行った。

心房頻拍での $\beta$  blockerの有効性に関しては、発作の停止についてChenらはリエントリー性心房頻拍20例中13例、自動能亢進による心房頻拍

6例全例, triggered activityによるもの9例全例で Propranololが有効であったと報告している<sup>7)</sup>. また Atenololや Metoprololなどといった薬剤の有効性に関しても報告されている<sup>10) 11)</sup>. 近年ATPに感受性を有する心房頻拍が注目されており, ChenらはATP感受性心房頻拍の発症機序はtriggered activityないしはリエントリーであり, それらはPropranololにより停止を認めると報告している<sup>7)</sup>. Triggered activityのうち遅延後脱分極 (delayed afterpotential) に起因するものは細胞内カルシウム濃度の上昇が関与している. 心房細胞において,  $\beta$  受容体刺激は細胞内のATPからcAMPへの変換を促進し, cAMPによりcAMP依存性protein kinase A活性を亢進させる. cAMP依存性protein kinase Aは膜のカルシウムチャネルを構成する磷酸化蛋白質であり, 結果として, 緩徐内向きカルシウム電流を増加させる. それに対して  $\beta$  blockerは細胞内のATPからcAMPへの変換を抑制することで, 緩徐内向きカルシウム電流を抑制し頻拍の停止効果を発揮する. また,  $\beta$  blockerは心房筋の不応期を短縮させることで, リエントリーを抑制する. さらに心房の固有自動能は拡張期緩徐脱分極によるものであり, これは交感神経亢進時に亢進されることから, 自動能亢進による心房頻拍においても  $\beta$  blockerが有効であると考えられる.

本例では治療当初は  $\beta$  blockerによる治療のみでは十分な頻拍の抑制効果を認めず, 逆に夜間を中心に最長5.2秒のR-R間隔の延長を来したため, 結果としてVVI pacemakerの植え込みを施行せざるを得なくなった. Carvedilol, Frecanideによる薬物治療で, 治療効果が認められたが最終的にはCarvedilol単独で心房頻拍のコントロールが可能となり, 心機能の正常への回復が認められたが, これはMetoprololとCarvedilolの  $\beta$  blockerとしての, 作用メカニズムの違いなのか, 心不全が改善したことの影響が関与しているのかは不明である.

## 結 語

$\beta$ -Blocker (Cardvedilol) により正常心機能に回復した Incessant type の long R-P' tachycardia

により Tachycardia-induced cardiomyopathy の一例を経験したので報告した. 12誘導心電図から long R-P' tachycardiaは左心耳起源のre-entryもしくはtriggered activityを機序とする心房頻拍と推測したが, 電気生理学的検査は施行されず正確な機序は不明であった.

## 文 献

- 1) 高岡秀幸, 竹内素志, 横山光宏. 頻拍誘発心筋症. 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No.14 循環器症候群 III 1996; 199-202.
- 2) Phillips E, Levine S. Auricular fibrillation without other evidence of heart disease: a cause of reversible heart failure. Am J Med 1949; 7: 478-489.
- 3) Gallagher JJ. Tachycardia and cardiomyopathy: the chicken-egg dilemma revised. Am J Coll Cardiol 1985; 6: 1172-1173.
- 4) Tomita M, Ikegaki S, Kagawa K, et al. Serial histopathologic myocardial findings in a patient with ectopic atrial tachycardia-induced cardiomyopathy. J Cardiol 1997; 29: 37-42.
- 5) Josephson ME著 杉本恒明ほか監訳. 上室性頻拍症. ジョセフソン臨床心臓電気生理学手技と解釈. 第2版. 新潟: 西村書店; 1998. p. 162-246.
- 6) 山田功, 村上善正, 岩田一城ほか. 左心耳起源の異所性心房頻拍症の電気生理学的特徴と高周波カテーテルアブレーション治療についての検討. 心臓 2001; 33: 221-229.
- 7) Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, et al. Sustained atrial tachycardia in adult patients: electro-physiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radio frequency ablation. Circulation 1994; 90: 1262-1278.
- 8) 野上昭彦. 高周波カテーテルアブレーション心房頻拍, 洞結節リエントリー性頻拍. Cardiac Practice 1999; 10: 157-164.
- 9) 杉 薫. 心房頻拍への注目. 心臓 2001; 33: 230-231.

- 10) Ducceschi V. Anusual case of ectpic atrial tachycardia : triggered activity as an arrhythmogenic mechanism. *Cardiologia* 1996 ; 41 : 777-781.
- 11) Amsterdam EA. Efficiency of cardioselective beta-adrenergic blocked with intravenously administered metoprolol in the treatment of supraventricular tachyarrhythmias. *J Clin Phamacol* 1991 ; 31 : 714-718.