

# 心室細動を生じたカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の2症例

深水誠二\*<sup>1</sup> 櫻田春水\*<sup>1</sup> 板垣和男\*<sup>1</sup> 山本雄士\*<sup>1</sup>  
ウィディ・ニヤマン\*<sup>1</sup> 水澤有香\*<sup>1</sup> 勝野哲也\*<sup>1</sup> 明石嘉浩\*<sup>1</sup>  
吉賀康裕\*<sup>1</sup> 山口博明\*<sup>1</sup> 呉 正次\*<sup>1</sup> 岡崎英隆\*<sup>1</sup>  
手島 保\*<sup>1</sup> 西崎光弘\*<sup>2</sup> 平岡昌和\*<sup>3</sup>

症例1は15歳女性。5歳より失神の既往あり。学校内で面接中に意識消失、心室細動(VF)が認められた。入院後も多形性心室頻拍(PVT)およびVFが認められ、プロプラノロール(Pro)により抑制された。カテコラミン(CA)負荷にて2方向性VT(BVT)、PVTが誘発され、Pro、ベラパミルがその抑制に有効であった。基礎心疾患は認めずプログラム刺激で誘発は不能でありカテコラミン誘発性PVT(CPVT)と確定診断し、Pro内服と植込み型除細動器(ICD)植込みの併用とした。症例2は37歳女性。5歳より失神の既往あり。会議中に意識消失し、VFが確認された。CA負荷にてBVT、PVTが誘発され、薬効評価ではPro、ベラパミル、ATP、ニコランジルが有効であった。CPVTと診断し、ICD植込みを施行し、Pro内服併用とした。両者とも植込み後のVF発作に対するICD適切作動が認められた。VFを生じたCPVTの2症例を経験し、各種薬剤による誘発試験と薬効評価を施行しえた。なお、不整脈の発症機序としては2例とも撃発活動が示唆された。

## Keywords

- カテコラミン
- 心室頻拍
- ATP
- 撃発活動
- 植込み型除細動器(ICD)

\*1 都立広尾病院循環器科

(〒150-0013 渋谷区恵比寿2-34-10)

\*2 横浜南共済病院循環器センター内科

\*3 東京医科歯科大学難治疾患研究所循環器病

## I. はじめに

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は明瞭な基礎心疾患が認められず、また電解質異常、代謝・内分泌異常や薬物の影響がなく、運動やカテコラミン負荷で誘発される2種類以上のQRS波形を有する3連発以上続く心室頻拍(VT)である。さらに、QT延長症候群やBrugada症候群などの心電図異常がないものと定義される<sup>1)</sup>。心室細動(VF)に移行す

*Two cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia that caused ventricular fibrillation*

*Seiji Fukamizu, Harumizu Sakurada, Kazuo Itagaki, Yuji Yamamoto, Widi Njaman, Yuka Mizusawa, Tetsuya Katsuno, Yoshihiro Akashi, Yasuhiro Yoshiga, Hiroaki Yamaguchi, Oh Jung-cha, Hidetaka Okazaki, Tamotsu Tejima, Mitsuhiro Nishizaki, Masayasu Hiraoka*

ることも少なくなく、10～25%の症例は若年時に突然死をきたすとされている<sup>1), 2)</sup>。

今回、我々はVFからの蘇生に成功したCPVTの2症例に対し、各種薬剤による誘発試験と薬効評価を施行し、その発症機序と薬物治療について検討を加えたので報告する。

## II. 症 例

症例1<sup>3)</sup>は15歳の女性で心肺停止で入院した。5歳時より失神の既往があり、てんかんとして内服加療中であった。家族歴で突然死は認めなかった。2001年6月、学校で面接中に意識消失し、保健教員による心肺蘇生術(CPR)を受け、救急隊到着時VFが確認された。直流通電(DC)を3回行ったが心停止となりCPR継続により心拍および自発呼吸が再開した。VFの精査加療目的で当院入院となった。入院時の心電図では心拍数98/分の洞調律で、虚血性変化やQT延長は認めなかった。電解質異常はなく、心エコーで明らかな基礎心疾患は認められなかった。加算平均心電図で心室遅延電位は陰性であった。

入院時より脳保護目的で脳低温療法を開始した

が、体位変換や気管内吸引といった刺激により容易に心室性期外収縮(VPC)、PVTが出現し処置を中止すると消失した。さらに強い刺激を与えるとPVTやVFが認められた(図1A～D)。ベラパミル5mg、プロプラノロール2mgを静脈内投与したところ、VPCおよびPVTは抑制され有効と判断した。プロプラノロール持続点滴静注によりPVTをコントロールし、後遺症なく意識状態が回復した。VFの原因としてCPVTを疑い、心臓カテーテル検査、心臓電気生理学的検査(EPS)および薬剤による誘発試験を施行した。冠動脈造影、左室造影、右室造影には異常を認めなかった。無投薬下およびイソプロテレノール(ISP)投与下の心室プログラム刺激ではVTおよびVFの誘発は認められずカテコラミン製剤の負荷を行った。ISPを10 $\mu$ g/分まで投与したがQT延長もなくVPCを認めたのみであった。次にエピネフリンを0.05 $\mu$ g/kg/分から0.3 $\mu$ g/kg/分まで投与すると、用量依存性にVPC、2方向性VT(BVT)、PVT、VFが誘発されたためCPVTと確定診断した。ノルエピネフリン投与にてもPVT、VFが誘発された。薬効評価としては、ベラパミル2mg静注により

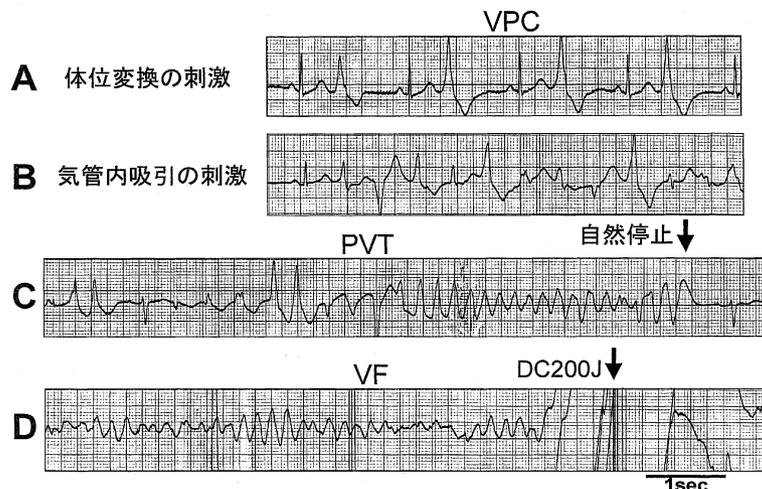


図1

症例1は脳低温療法を施行したが、処置による刺激の強さに比例し心室性不整脈の出現が認められた。A：体位変換時に認められたVPC2段脈，B：気管内吸引時に認められたPVT，C：心拍数300/分のPVT，D：PVTから移行したVF。

BVTは停止し有効性が認められた(図2)。また、プロプラノロール5mg投与下では同量のエピネフリン負荷でVPCは誘発されず抑制効果ありと判断した。本症例はVFに対し植込み型除細動器(ICD)の植込

みを行い、プロプラノロール50mgの投与を併用し退院した。

しかし、退院1ヵ月後、歩行中に失神、VF自然発作に対しICDの適切作動が認められた。ベラパミル120mgの併用を行ったが低血圧により投薬継続が困難であったため、プロプラノロール60mgへの増量で現在経過観察中である。

症例2は37歳の女性。5歳時よりの失神の既往があり、9歳時よりてんかんとして内服加療中であった。突然死の家族歴は認めなかった。2002年3月、会議中に突然意識消失。医師によるCPRを受け、救急隊到着時VFが確認された。DCを行い洞調律に復し当院搬入となったが、救急外来にてドパミンの投与を開始したところ、VPCが頻発し、PVTを経てVFを繰り返し、合計5回DCを施行した。ドパミンの中止とプロプラノロール投与にてVFは抑制され、VFの精査加療目的で入院となった。

洞調律時の心電図では特記すべき異常所見は認めず、加算平均心電図で心室遅延電位は陰性であった。心エコー、心臓カテーテル検査にても明らかな基礎心疾患は認められなかった。心室プログラム刺激で

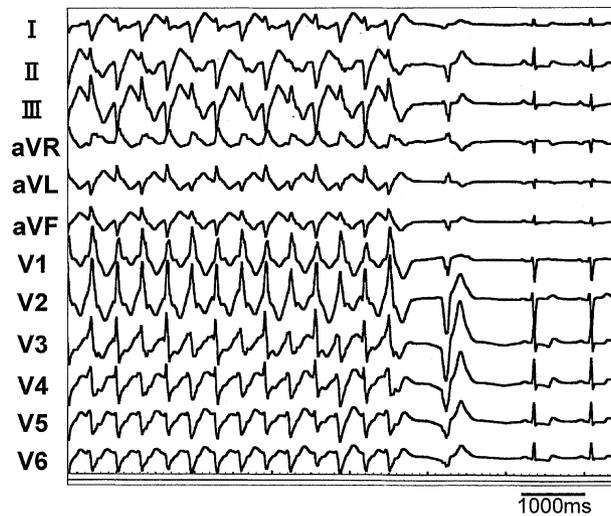


図2

症例1においてエピネフリン負荷にて誘発された2方向性VT(BVT)に対し、ベラパミル2mgを静注したところ頻拍は停止した。

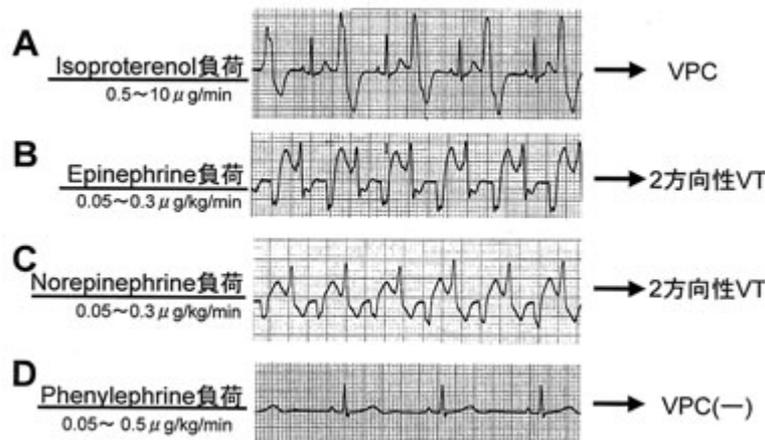


図3

症例2において各種カテコラミン負荷による誘発を行った。A：イソプロテレノールでは0.5µg/分から漸増し10µg/分まで投与したが、VPC2段脈を認めるのみでVTの誘発は認められなかった。B、C：エピネフリンおよびノルエピネフリンを0.05µg/kg/分から投与し漸増させていくと、典型的なBVTが再現性をもって誘発された。D：α刺激のみのフェニレフリンでは0.5µg/kg/分まで投与したがVPCも出現しなかった。

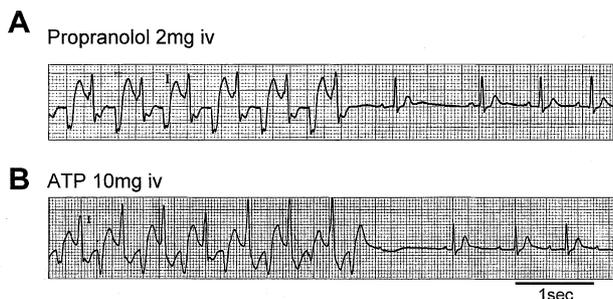


図4

症例2においてエピネフリンにより誘発されたBVTに対して頻拍中に薬効評価を行った。プロプラノロール2mg静注(A)およびATP10mg急速静注(B)により頻拍は停止した。

はVTおよびVFは誘発されなかった。ドパミン投与による増悪とプロプラノロール投与による抑制から、VFの原疾患としてはCPVTを強く疑い、各種薬剤による誘発を行った。その結果、症例1と同様、ISP負荷ではVPC2段脈まで認められるもののVTは誘発されなかった(図3A)が、エピネフリン負荷およびノルエピネフリン負荷のいずれにおいても典型的なBVTやPVTが誘発された(図3B, C)。以上からCPVTと診断した。 $\alpha_1$ 刺激薬であるフェニレフリンではVTは誘発されなかった(図3D)。エピネフリン投与により誘発されたBVTに対して、頻拍中に薬剤投与を行い、停止効果を検討した。プロプラノロール2mg静脈内投与後にBVTは停止し(図4A)、エピネフリン継続投与下にも洞調律が維持された。またATP(アデノシン三リン酸)では10mg, 20mgの急速静注で停止効果が認められた(図4B)。また、ベラパミル10mg静注およびニコランジル24mg静注にも停止効果が認められた。

本症例もICD植込みとプロプラノロール30mgの内服治療を開始したが、ベッドで座っていたところ、失神を生じた。PVTからVFが出現しており、ICD作動により救命された。

### Ⅲ. 考 案

VFからの蘇生に成功し、各種薬剤による誘発試験と薬効評価を施行し得たCPVTの2症例を経験し

た。2症例とも基礎心疾患を有さず、安静時12誘導心電図に異常所見はなく、加算平均心電図で心室遅延電位は記録されなかった。また、EPSで心室プログラム刺激によるVTおよびVFの誘発は認められず、機序は非リエントリー性と考えられた。2症例ともエピネフリンやノルエピネフリン投与で再現性をもってVTやVFが誘発され、その抑制にプロプラノロール、ベラパミルが有効であり、症例2ではATP、ニコランジルの有効性も確認し得た。

ATPは体内で速やかに脱リン酸化されアデノシンに代謝されることで、アデノシンと同様の効果が得られる。アデノシンはアデニルシクラーゼの活性を抑制し、cyclicAMPの生成を減少させることでL型 $Ca^{2+}$ チャネルを介する細胞内 $Ca^{2+}$ 流入を抑制する。この結果、アデノシンおよびATPは細胞内cyclicAMP増加による $Ca^{2+}$ 過負荷から生じる遅延後脱分極(DAD)による撃発活動を抑制するとされている<sup>4), 5)</sup>。我々の調べ得た範囲で、CPVTに対してATPが有効であったとする報告例はなく、貴重な所見であると考えられた。一方、 $K^+$ チャネル開口薬であるニコランジルは、活動電位持続時間を短縮させて細胞内への $Ca^{2+}$ 流入を抑制することでDADによる撃発活動を抑制するとされており<sup>5)</sup>、本頻拍の機序を考察するうえで興味深い所見と考えられた。以上の薬理学的反応から、本2症例におけるVTの発症機序としてはDADによる撃発活動が考えられた。

近年、家族性CPVT症例で筋小胞体に存在するryanodine受容体(RyR2)の遺伝子異常が報告された<sup>6)</sup>。カテコラミンにより細胞内 $Ca^{2+}$ 流入が増加する結果、筋小胞体のRyR2が活性化されるが、この受容体の異常により大量の $Ca^{2+}$ 放出が生じる結果 $Ca^{2+}$ 過負荷が起こり、DADが発生するとしている。このことは、CPVTの発症機序がDADによる撃発活動であることを支持するものと考えられるが、症例2では患者の承諾が得られ遺伝子解析を施行したが、RyR2の遺伝子異常は認められなかった。本症例は突然死の家族歴を有さず、またCPVTはISPで誘発されずエピネフリンおよびノルエピネフリンで誘発

されるという特徴があり, Prioriらの報告した家族性CPVTと原因が異なることも示唆された。

#### IV. おわりに

以上, 電気生理学的・薬理学的特徴から撃発活動が機序と考えられるCPVTの2症例を経験した。2症例ともプロプラノロール内服中のVF自然発作がありICDにより救命された。内服治療のみでは予後不良であり, かかる症例には積極的にICD適応が考慮されるべきであり, プロプラノロールに加えベラパミルも有用となり得ることが示唆された。

#### 〔文 献〕

- 1) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia : electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart*, 2003 ; 89 : 66 ~ 70
- 2) Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P : Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation*, 1995 ; 91 : 1512 ~ 1519
- 3) 板垣和男, 櫻田春水, 岡崎英隆, 深水誠二, 西本正興, 勝野哲也, ウイディ・ニヤマン, 王国興, 鈴木淳一, 山口博明, 手島 保, 柳瀬 治, 村井邦彦, 渡辺嘉彦, 西崎光弘, 平岡昌和 : Epinephrine 負荷が診断と薬効評価において有用であったカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1例. *心臓*, 2002 ; 34 suppl4 : 113 ~ 120
- 4) Lerman BB, Belardinelli L, West GA, Berne RM, DiMarco JP : Adenosine-sensitive ventricular tachycardia : evidence suggesting cyclic AMP-mediated triggered activity. *Circulation*, 1986 ; 74 : 270 ~ 280
- 5) Kobayashi Y, Yazawa T, Adachi T, Kawamura M, Ryu S, Asano T, Obara C, Katagiri T : Ventricular arrhythmias with left bundle branch block pattern and inferior axis : assessment of their mechanisms on the basis of response to ATP, nicorandil and verapamil. *Jpn Circ J*. 2000 ; 64 : 835 ~ 841
- 6) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino VV, Danieli GA : Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 2001 ; 103 : 196 ~ 200