特殊心筋疾患に合併する致死性不整脈に対する カテーテルアブレーション治療戦略 — 催不整脈性右室心筋症および心サルコイドーシスを中心に —

Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Cardiac Sarcoidosis

里見和浩¹ 岡松秀治² 和田 暢² 井口公平²
小林 貴² 船迫宴福² 川上大志² 大塚陽介²
中島育太郎² 野田 崇² 宮本康二² 山田優子²
岡村英夫² 相庭武司² 鎌倉史郎² 清水 渉³

心室頻拍(VT)を合併する特殊心筋疾患は、催不整脈性右室心筋症(ARVC)や心サルコイドーシスが主である。【方法】VTを合併するARVC 84例、および心サルコイドーシス 17例におけるアブレーション成績と長期予後を検討した。【結果】ARVCでは、平均 9.2 ± 6.5 年の経過観察中に、VTの再発は31例(37%)、心不全での入院は18例(21%)、心原性死亡は7例(8%)、心臓突然死は5例(6%)、心不全死は2例(2%)に認めた。アブレーションは48例に施行し、81%でVTの誘発不能となった。経過観察中31%でVTの再発を認めた。心サルコイドーシスに伴うVT 17例に対し、アブレーションを施行したところ、9例(53%)で成功、1例は心外膜アプローチが必要であった。平均 49 ± 58 カ月の経過観察期間中、アブレーション成功例9例中2例(22%)でVTが再発した。【結果】ARVCおよび心サルコイドーシス患者に対するVTアブレーション成績はいまだ不十分であり、今後の成績改善が待たれる。

I. 序 文

心室不整脈を合併する特殊心筋疾患は、催不整脈性右室心筋症(Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ARVC)や心サルコイドーシスが主である。比較的まれな疾患ではあるが、時に遭遇し、治療に苦慮することもある。これらの疾患は、見逃されていることも多いと考えられ、まず疑いを

もって鑑別診断を行わなければならない。疾患個別の予後や、特徴的な不整脈基質も存在し、それを理解したうえで、治療戦略を立てる必要がある。

II. 催不整脈性右室心筋症の自然予後と アブレーション成績

ARVCは、1977年にFontaineらにより初めて報告された疾患で、右室優位の心拡大と機能低下、お

1 東京医科大学八王子医療センター循環器内科 (〒193-0998 東京都八王子市館町 263), 2 国立循環器病研究センター不整脈科, 3 日本医科大学循環器内科学

Kazuhiro Satomi, Hideharu Okamatsu, Mitsuru Wada, Kohei Iguchi, Takashi Kobayashi, Moritoshi Funasako, Taishi Kawakami, Yosuke Otsuka, Ikutarou Nakajima, Takashi Noda, Koji Miyamoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takeshi Aiba, Shiro Kamakura, Wataru Shimizu

● **Key words**: 催不整脈性右室心筋症, 心サルコイドーシス, 心室頻拍, カテーテルアブレーション

よび右室起源の心室不整脈を特徴とする¹⁾。近年の研究から、ARVCは、心筋細胞間の接着に關与するデスモゾーム関連遺伝子の異常により、デスモゾームの機能不全をきたす遺伝性心筋症であることが明らかになってきた。

Corradoらによれば、ARVCは4つの病期に分類される²⁾。Concealed phaseではほぼ無症候で経過、electric disorderにおいては解剖学的変化は軽度、もしくは明らかでなく、右室の限局した部分においてのみ、脂肪変性(Fibro Fatty Replacement)といった組織学的変化が起きる。この変化は、右室流出路、右室流入路、および心尖部のいわゆるtriangle of dysplasiaを中心とする。より進行すると、右室自由壁の、主に三尖弁輪に沿った部位に波及するようになり、右室拡大、壁運動異常、心室瘤が顕在化する(RV failure)。さらに進行すると、左室へ変化が波及していくこともある(LV involvement)。しかし、ARVCの自然歴は必ずしも明らかになっていない。

また、心室頻拍(VT)はARVCにおいて突然死の原因にもなる重篤な合併症であるため、ARVCに伴うVTに対してはアブレーションや抗不整脈薬治療を行うが、疾患の進行により、しばしば再発するとされてきた。

1. 方法

国立循環器病研究センターにおいて、1年以上経過観察可能であったARVC症例84例の長期的な予後を、後ろ向きに検討した。ARVCの診断は、2010年のARVCの新診断基準に合致するものとした。

2. 結果

患者背景を表1に示す。診断時の平均年齢 46 ± 14 歳、男性68例、心エコーによる平均左室駆出率は $52 \pm 14\%$ であった。

持続性VTの既往がある78例(93%)のうち48例(57%)のVTに対してカテーテルアブレーションを施行した。ICDは21例(25%)で植込まれた。初回入院後の平均 9.2 ± 6.5 年の経過観察中に、VTの再発は31例(37%)で認めた。心不全での入院は18例

表1 ARVC 患者背景

年齢(診断時)	46±14
性別(男/女)	68/16
左室駆出率(%)	52±14
持続性VT	78(93%)
アブレーション施行例	48(57%)
ICD植込み	21(25%)
心不全入院	18(21%)
心原性死亡	7(8%)
突然死	5(6%)
心不全死	2(2%)
心房性不整脈	18(21%)
AF/AT/AFL	10/6/5

n=84

(21%)、心原性死亡は7例(8%)、心臓突然死は5例(6%)、心不全死は2例(2%)に認めた。興味深いことに、18例(21%)では心房不整脈を経過観察中に発症し、うちわけは心房細動/心房頻拍/心房粗動がそれぞれ10/6/5例であった。また、VT経過観察10年程度は再発を認めるが、その後は主に心不全を発症した。さらに、心不全患者では、上室頻拍を合併することが多く、ARVCの進行により、VTよりはむしろ、右心拡大、三尖弁逆流の増悪をきたし、上室頻拍を契機として、右心不全と認める可能性がある。

図1に長期観察中にVTが再発した75歳男性例を示す。1999年に単形性持続性VTを発症し、ARVCと診断された。電気生理学的検査(EPS)を施行されたが、多種類のVTが誘発され、アブレーション不成功で終了した。アミオダロン100～150mgの投与で12年間VTは再発しなかったが、2011年に12年ぶりに持続性VTが再発し、入院後、EPS/アブレーションを施行した。

EnSite Velocity (St. Jude Medical社製)、および20極円周状多極カテーテル(Afocus, St. Jude Medical社製)を用いたマッピングにより、右室の自由壁に著明な低電位領域と、瘢痕、遅延伝導部位

図1 ARVCの経過観察中に心室頻拍が再発した75歳男性例
 右室の Local activation map (A), Voltage map (B), 誘発された3種類の VT 波形(C)と VT 中および停止に記録できた拡張期電位、遅延電位(D)を示す。
 三尖弁自由壁側から三尖弁にかけて、低電位領域、遅延電位および瘢痕を認めた(A, B)。多極マップによるマッピングで、右室自由壁三尖弁よりに明瞭な電位が記録できた(D)。

ILP : Isolated delayed potential, MDP : mid-diastolic potential

図2 ARVCの長期観察データ

全死亡，心不全入院，心室頻拍(VT)ないし心室細動(VF)の再発の回避率を示す。

を認めた。初回のEPS施行時には3Dマッピングシステムは使用していないため比較できないが、当時の記録でも同様の部位に異常電位が記録されていた。三尖弁から心尖部へ向けて、異常電位部位に2本の線状アブレーションを、また、周囲の異常電位(主に遅延電位)記録部位でアブレーションを行い、誘発不能となった。

ARVC48例(男性38例，平均 47 ± 17 歳)に対してカテーテルアブレーションを施行した。誘発されたVTは平均 1.6 ± 1.7 (1～9個)，うち30例(62%)ではVT中のマッピング下に必須緩徐伝導部位の同定を，18例(38%)では洞調律ないしペーシング中に異常電位記録部位の同定を行い(substrate map)，ペースマップと組み合わせてアブレーションを施行した。アブレーション終了時の非誘発率は，75%(36/48例)であり，特に合併症を認めなかった。カテーテルアブレーション後の全死亡，心不全入院，VT/VF再発の回避率をそれぞれ示す(図2)。平均 9.2 ± 6.5 年の経過観察中のVT再発は31%(15/48例)であった。

3. 考察

ARVC症例におけるアブレーション成績の報告は，症例数および観察期間も異なり様々であるが，VT抑制率は15～89%である^{3)～8)}。

Johns Hopkins大学病院を中心とした北米の施設における87例によるデータが，最も多数例での報

告である⁶⁾。うち23例に対しては心外膜アブレーションまで施行しているが，VT回避率は10年の経過観察で15%である。この報告では心外膜アプローチ，および3Dマップを使用した例において，より良好な予後を認めていた。

ARVCにおいては，右室自由壁から三尖弁輪にかけて，異常電位が記録され，同部位を必須緩徐伝導部位とするVTを認めることが多い⁵⁾。3Dマッピングにより，限定された不整脈基質が同定可能であること，また右室筋が左室筋と比較して薄いことから，イリゲーションカテーテルにより，貫壁性アブレーションが可能になってきた。今後VTのアブレーション成績が改善することが期待される。三尖弁輪側に微少な異常電位が残存し，これがVTの不整脈基質になっていることから，この部位における入念なマッピングを要し，多電極カテーテルを使用したマッピングが有用である。

ARVCは，長期的な経過観察から，進行した障害により新たな基質が形成され，新たなVTが再発するものと考えられてきた。国立循環器病研究センターのデータからは，ARVCは遠隔期には，むしろ心房不整脈の発生，また右心不全を中心とする心不全が前景に立つと思われ，病期に応じた患者管理が必要と考えられる。

Ⅲ. 心サルコイドーシスの診断とアブレーション

心サルコイドーシスは、全身性サルコイドーシス症例の25%程度に認められる。病変の成立機構にはいまだ不明な点が多いが、不顕性感染したアクネ菌の内因性活性化が、病因のひとつとして注目されている⁹⁾。心室不整脈、房室ブロック、心不全などの症状を呈し、突然死の原因にもなることから、心病変の有無はサルコイドーシスにおける予後規定因子と考えられる。心室頻拍既往例に対しては、植込み型除細動器(ICD, CRT-D)、カテーテルアブレーション、ステロイド投与、抗不整脈薬などの治療が行われているが¹⁰⁾、いずれの治療効果も十分とはいえない。

1. 方法

当センターにおいてカテーテルアブレーションを施行した心サルコイドーシス17例(63±10歳、男性9例、平均左室駆出率39±20%)につき、後ろ向きに検討した。心サルコイドーシスの診断は、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会による「サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き(2006年版)」に基づいて行った。

2. 結果

臨床的特徴を表2に示す。12例に心外病変を認め、心サルコイドーシス単独例は5例(29%)であった。17例中13例は伝導障害を伴っていた。

a) 心サルコイドーシスの不整脈基質

全例において、3次元マッピングシステムによる心内膜および心外膜のマッピングを施行し、VTの不整脈基質の部位、至適通電部位の評価を行った。

左室、右室それぞれ1例と6例で心内膜マッピング、9例で両室のマッピング、1例で心外膜マッピングを行った。異常電位が記録されたのは、17例中15例で右室、11例で左室と、右室に多い傾向が認められた。うちわけは中隔11例(右室4例、左室7例)、流出路5例(右室4例、左室1例)、右室自由壁6例、左室自由壁2例であった。

サルコイドーシスにおける心エコーの特徴的所見

表2 心サルコイドーシス患者背景

年齢(歳)	63±10
性別(男/女)	9/8
左室駆出率(%)	39±20
伝導障害	13/17(76%)
I度房室ブロック	2
Ⅲ度房室ブロック	4
右脚ブロック	1
二枝ブロック	6
組織診断	4/14(29%)
心筋生検	1
他部位	3
MRI遅延造影	7/7(100%)
FDG-PET異常集積	13/13(100%)
心外病変	12/17(71%)
ステロイド治療の既往	12/17(71%)

n=17

として、中隔基部の菲薄化がよく知られているが、心内膜マッピングの結果からは、異常電位記録部位に特徴ある局在性はない。術前にMRIが施行できた例では、異常電位記録部位は、MRIにおける遅延造影が認められた部位にほぼ一致し、術前の不整脈基質の同定に有用であった。興味深いことに、ARVCに類似し、右室優位に壁運動異常、心拡大を呈し、右室起源のVTを認めた例が9例(53%)であった。

b) 心サルコイドーシスに伴う心室頻拍のアブレーション

17例で計42種類(平均3.0±2.1, 1~8種類)のVTがプログラム刺激により誘発され、平均頻拍周期は343±75 msecであった。16VTが右脚ブロックタイプ、26VTが左脚ブロックタイプを示し、右室起源が多かった。42VT中31VT(74%)で、VT中のマッピングないしペースマップにより、VTの起源が同定できた。すべてのVTの起源は、異常電位記録部位に一致していた。すべてのVTが誘発不能となったのは8例(47%)、臨床的に認められていたVTが誘発不能になったのは3例(18%)、

アブレーション不成功であったのは6例(35%), 2例で2回目のアブレーションを行い, 1例で心外膜アプローチが必要であった。

11例(65%)にICDが植込まれ, アブレーション後平均49±58ヵ月の経過観察期間において, アブレーション成功例9例のうち2例でVTが再発した。

3. 考察

サルコイドーシスは, 心病変のみの場合には診断基準を満たさないことが多く, 診断に苦慮しやすい。拡張型心筋症と診断されているなかにサルコイドーシスが隠れている可能性がある。診断においては, MRIでの遅延造影, FDG-PETの異常集積が有用である¹¹⁾。

心サルコイドーシスにおける異常電位記録部位は右室が多いが, VTの好発部位はない。ARVCに類似する解剖学的所見を示し, 右室起源の単形性VT(特に刺激伝導系に障害のあるケース)ではサルコイドーシスも念頭に入れる必要がある。全例において, 異常電位記録部位を起源とするVTがプログラム刺激により誘発され, リエントリー性VTが主なメカニズムと考えられた。術前のMRIでは, 異常電位記録部位に一致して遅延造影を認め, 術前の不整脈基質の推測に有用であった。

アブレーションの急性期成功率は65%, 投薬下での再発率は25%であった。心サルコイドーシスでは, リンパ行性に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が浸潤することが知られており, 心外膜優位に病変が進展する可能性が示唆される。今回の検討は, 心外膜アブレーション導入前の症例がほとんどであり, 心外膜アプローチによるアブレーションの成功率の向上が期待できると考えられる。

〔文 献〕

- 1) Corrado D, Basso C, Thiene G : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart*, 2000 ; 83 : 588 ~ 595
- 2) Corrado D, Basso C, Pilichou K, Thiene G : Molecular biology and clinical management of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart*, 2011 ; 97 : 530 ~ 539
- 3) Yao Y, Zhang S, He DS, Zhang K, Hua W, Chu J, Pu J, Chen K, Wang F, Chen X : Radiofrequency ablation of the ventricular tachycardia with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using non-contact mapping. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2007 ; 30 : 526 ~ 533
- 4) Verma A, Kilicaslan F, Schweikert RA, Tomassoni G, Rossillo A, Marrouche NF, Ozduran V, Wazni OM, Elayi SC, Saenz LC, Minor S, Cummings JE, Burkhardt JD, Hao S, Beheiry S, Tchou PJ, Natale A : Short- and long-term success of substrate-based mapping and ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*, 2005 ; 111 : 3209 ~ 3216
- 5) Satomi K, Kurita T, Suyama K, Noda T, Okamura H, Otomo K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S : Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2006 ; 17 : 469 ~ 476
- 6) Philips B, Madhavan S, James C, Tichnell C, Murray B, Dalal D, Bhonsale A, Nazarian S, Judge DP, Russell SD, Abraham T, Calkins H, Tandri H : Outcomes of catheter ablation of ventricular tachycardia in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012 ; 5 : 499 ~ 505
- 7) Nogami A, Sugiyasu A, Tada H, Kurosaki K, Sakamaki M, Kowase S, Oginosawa Y, Kubota S, Usui T, Naito S : Changes in the isolated delayed component as an endpoint of catheter ablation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : predictor for long-term success. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008 ; 19 : 681 ~ 688
- 8) Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H : Long-term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2007 ; 50 : 432 ~ 440
- 9) Negi M, Takemura T, Guzman J, Uchida K, Furukawa A, Suzuki Y, Iida T, Ishige I, Minami J, Yamada T, Kawachi H, Costabel U, Eishi Y : Localization of propionibacterium acnes in granulomas supports a possible etiologic link between sarcoidosis and the bacterium. *Mod Pathol*, 2012 ; 25 : 1284 ~ 1297
- 10) Koplan BA, Soejima K, Baughman K, Epstein LM,

Stevenson WG : Refractory ventricular tachycardia secondary to cardiac sarcoid : electrophysiologic characteristics, mapping, and ablation. Heart Rhythm, 2006 ; 3 : 924 ~ 929

11) Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K,

Wisenberg G, Gulenchyn KY, Dekemp RA, Dasilva J, Birnie D, Wells GA, Beanlands RS : The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis : a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. J Nucl Med, 2012 ; 53 : 241 ~ 248