拡張型心筋症の不整脈の特徴

大西祥男*¹, 山城荒平*¹, 武居明日美*¹, 足立和正*¹, 黒田奈己*¹,
岡嶋克則*¹, 井上聡子*¹, 吉田明宏*², 横田慶之*¹, 横山光宏*¹

拡張型心筋症 223 例において不整脈の頻度や重症度を、電気生理学的検査 (EPS), 加算平均心電図 (SAECG), T wave alternans (TWA) 施行例では心室性不整脈, 心機能や予後との関連を検討した. 心房細動は 24 %, 心室頻拍 (VT) は 48 % と高頻度に認め, 心機能の推移と不整脈頻度は密に関連した. EPS で持続性 VT は 68 % (13/19) に誘発され, 有効薬は 38 % に決定可で, 有効薬決定例のうち 3 例が突然死した. SAECG 異常群では正常群に比し, 6 連発以上の VT は有意に高率であった. 23 例の心臓死 (突然死 8 例, 心不全死 15 例) を認め, 突然死群で心不全死群に比し 6 連発以上の VT は有意に高率であった. SAECG 異常群で 6 例が, 正常群で 2 例が突然死した. TWA 陽性は 40 %, 陰性が 43 %, 判定不能は 17 % であった. TWA 陽性群では陰性群に比較し, VT は有意に高率であった (61% vs 8%, $p < 0.001$). (心電図 19: No.3, 243~249, 1999)

I. はじめに

拡張型心筋症は、著しい心室内腔の拡張と高度の収縮不全を基本病態とする心筋疾患であり、最近の

アンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬の治療により予後は改善されたものの、いまだ予後不良の疾患である^{1)~4)}. 本症の原因は心不全によるものが最も多いが、突然死もまれではなく、その死因の 30~40 % を占め、その多くは頻脈性心室不整脈によるとされている⁵⁾. 今回、多数の拡張型心筋症例において不整脈の種類、頻度、心機能との関連、心室性不整脈と突然死に対する侵襲的検査、非侵襲的検査の有用性につき検討した。

II. 対象と方法

検討 1

神戸大学第一内科および関連病院において厚生省

Key Words ● 拡張型心筋症
● 心室性不整脈
● 電気生理学的検査
● 加算平均心電図
● T wave alternans

*1 神戸大学医学部第一内科
(〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)

*2 姫路循環器病センター

Arrhythmias in dilated cardiomyopathy.
Yoshio Ohnishi, Kouhei Yamashiro, Asumi Takei, Kazumasa Adachi, Nami Kuroda, Katsunori Okajima,
Satoko Inoue, Akihiro Yoshida, Yoshiyuki Yokota, Mitsuhiro Yokoyama

特発性心筋症の診断の手引きに準じて拡張型心筋症と診断された223例(男性165例, 女性58例で平均年齢は 52 ± 14 歳)を対象とした。NYHA分類はI-IIが109例(49%), III-IVが114例(51%), 心エコー上, 平均左室拡張末期径(LVDd)は 66 ± 9 mm, 平均左室内径短縮率(%FS)は 15 ± 6 %であった。初診時および経過中(1年間)のホルター心電図から心室性不整脈の頻度および重症度評価, さらに心機能と心室性不整脈の推移につき検討した。

検討2

失神および重症心室性不整脈を有する患者19例(持続性心室頻拍16例, 心室細動1例, 失神2例)につき臨床不整脈の特徴や電気生理学的検査(EPS)による誘発不整脈の特徴, 誘発率, 誘発モードおよびEPSによる薬効評価と予後(心臓死, 突然死)につき検討した。プログラム刺激は右室2カ所(心尖部, 流出部), 2つの基本刺激(600ms, 400ms)での3連続早期期外刺激および高頻度連続刺激を行い, 誘発不可能時は左室にても誘発を行った。

検討3

平均加算化心電図(SAECG)を検討した拡張型心筋症101例(男75例, 女26例, 年齢 49 ± 14 歳)を対象に, SAECG異常と心機能指標(NYHA, 心胸比(CTR), LVDd, %FS), 不整脈指標(VPC数, 心室頻拍)との関連性につき検討した。また予後(突然死, 心臓死)についてはKaplan Meier法を用い

て検討した。SAECGは1) multiphasic oscillation法(100~300Hz, unidirectional analog bandpass-filter, SANEI-7 T 17) 2) vector magnitude法(FUKUDA FDX 6521)を用いて評価した。1)では $f\text{-QRS} \geq 120$ ms, あるいはlate potential duration ≥ 20 msを, 2)ではGrimmらの基準⁶⁾に従い, 異常平均加算化心電図(ABSAE)を定義した。一部の例(58例)では自転車エルゴメーター(CH 2000, Cambridge Heart Inc.)によるT wave alternans(TWA)の有無についても検討した。TWAはCohenらの基準⁷⁾に従い $V_{alt} \geq 1.9 \mu V$ でalternans ratio ≥ 3.0 をTWA陽性とした。

III. 結 果

1. 心室性不整脈の頻度と重症度および心機能, 治療効果との関連

初診時では, Lown 0~II: 24%, III: 17%, IVa: 26%, IVb: 33%である。1年間で複数回のホルター心電図でLown IVbは48%に認めた(図1)。また, 心房細動は24%の例に認めた。NYHA IV度, %FSの低い例に非持続性心室頻拍(NSVT)が高率に認められ(図2), 治療による心機能改善群($\Delta\%FS \geq 5\%$)ではNSVTは有意に低率(40%から15%)となったのに対して, 心機能不変, 悪化群($\Delta\%FS < 5\%$)ではNSVTは39%から38%と変化なかった(図3)。なお, アンジオテンシン変換

図1 心室性不整脈の頻度

図2 心機能 (NYHA, % FS) 別の非持続性心室頻拍の頻度
NYHA IV 度, % FS (左室内径短縮率) 低下例に非持続性心室頻拍を高率に認めた。

図3 心機能の推移と非持続性心室頻拍の頻度
% FS (左室内径短縮率) の改善群で非持続性心室頻拍 (NSVT) の頻度は, 1年後有意に減少した。

酵素阻害薬, β 遮断薬, I 群抗不整脈薬の使用頻度に差はなかった。

2. 重症心室性不整脈の臨床的特徴

持続性心室頻拍の形態は平均 1.4 種類で, 周期は 335 ± 64 ms, 右脚ブロック型を 16/22 (73 %) に認めた。心室プログラム刺激により持続性心室頻拍は 13/19 (68 %) に誘発され, 周期は 321 ± 64 ms, 誘発モードは単発期外刺激/2 連発/3 連発/連続刺

激は各々 2/4/4/3 であった。12 例は右室 (右室心尖部: 8 例, 右室流出路: 4 例) からの刺激にて誘発可能であった。SAECG 異常は房室ブロック, 心房細動の 2 例を除く 17 例中 14 例に認めた。平均 2.2 剤の抗不整脈薬を評価し, EPS にて有効薬を決定しえた例は 5/13 (38 %) であった。平均観察期間 23 ヶ月において, 誘発可能であった 13 例のうち EPS による有効薬決定例 5 例とホルターで有効薬

図4 重症心室性不整脈の予後

心室プログラム刺激で持続性心室頻拍が誘発可能であった13例のうち、EPS(電気生理学的検査)による有効薬決定可能例は5例のみで、他の8例のうち5例でホルターにより有効薬を決定した。有効薬投与下にフォローアップした10例中3例が突然死した。6例の誘発不能例では、ホルターにより有効薬を決定しフォローアップし1例が突然死し、1例にICDが作動した。

SMVT: 持続性単形性心室頻拍, VF: 心室細動, SD: 突然死, HFD: 心不全死, LK: 肺癌, Abl: アブレーション, ⚡(1): 1例にICD作動

決定例5例の10例については抗不整脈薬を中心に(4例ではアブレーションも併用)フォローアップし、3例が突然死、2例が心不全死した。一方、誘発不能例6例は、ホルターで有効薬を決定しフォローアップし、1例が突然死した。ICD植え込みは5例に施行し、1例に作動した(図4)。

3. 非侵襲的検査による心室性不整脈と突然死の予測

異常平均加算化心電図(ABSAE)群と正常平均加算化心電図(NSAE)群の間にNYHA, CTR, LVDd, %FSに差はなかった。VPCs数 $\geq 3,000$ /日以上、NSVTはNSAE群に比較しABSAE群に有意に高率($p<0.05$)であった(図5)。平均観察期間35ヵ月で、23例の心臓死(ABSAE群: 13例, NSAE群: 10例)を認め、うち8例は突然死(ABSAE群: 6例, NSAE群: 2例)した。突然死、心臓死について%FSとSAECGからみた生存曲線上では、%FS $<15\%$ は心臓死に対して、

図5 平均加算心電図と心室性不整脈

ABSAE: 異常加算化心電図, NSAE: 正常加算化心電図
VPCs: 心室性期外収縮, NSVT: 非持続性心室頻拍

ABSAEは突然死に対して生存率の低下を認めたが、統計学的にはいずれの曲線間にも有意差は認めなかった(図6)。また、突然死群で心不全死群に比較してNSVTが有意に高率($p<0.01$)である以外、

図6 Kaplan-Meier 法による% SAEからみた予後 (突然死, 心臓死)

ABSAE: 異常加算化心電図, NSAE: 正常加算化心電図

図7 予後(突然死, 心不全死)別にみる心機能指標(CTR, Dd, %FS)と不整脈指標(NSVT, ABSAE)の比較

SD: 突然死, HFD: 心不全死, ABSAE: 異常加算化心電図

CTR: 心胸比, Dd: 左室拡張末期径, %FS: 左室内径短縮率, NSVT: 非持続性心室頻拍

CTR, LVDd, %FS, SAEの差はなかった(図7)。TWA陽性は23例(40%),陰性は25例(43%),判定不能例は10例(17%)に認めた。年齢,

性差に差はなく,心機能指標ではLVDdが陽性群で陰性群に比較し大($p < 0.05$)であったが,%FSに差はなかった。また,QTのばらつき,SAECGに差

図8 TWAの有無による非持続性心室頻拍の比較
TWA: T wave alternans

はなかったが NSVT は陽性群で陰性群に比較し有意に高率であった(61 % vs 8 %, $p<0.001$) (図8)。

IV. 考 案

拡張型心筋症は予後不良の疾患であり, Fuster らは5年生存率は38 %と報告している¹⁾。心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬や β 遮断薬の有効性が明らかにされ, その予後は改善した^{2)~4)}。我々の施設における予後評価においても, 最近では4年生存率78 %と10年前の39 %と比較しても明らかに改善が見られる⁸⁾。一方, 突然死および頻脈性不整脈に対する対策は未だなお治療上重要な問題である。本研究では拡張型心筋症の不整脈は高頻度に認められ, 心房細動は24 %に, 心室性期外収縮は90 %以上, 心室頻拍は約50 %に認められた。1年間の治療前後での心室頻拍の出現頻度は心機能改善群で有意に減少しており, 心機能と心室頻拍は密接に関連していた。拡張型心筋症における心室性不整脈の発生機序としては広範な心筋障害と線維化が, 伝導遅延や anisotropic reentry の素地となるとされ⁹⁾, 実験的には線維化領域では不均一な活動電位異常が認められる¹⁰⁾。また, 不全心における活動電位持続時間 (APD) の延長は早期後脱分極 (EAD) を発生しやすく, Ca の筋小胞体への取り込み障害による Ca

transient の延長は遅延後脱分極 (DAD) を誘発しやすく, さらにペースメーカー電流 If や stretch channel の感受性増大の関与も指摘されている¹¹⁾。交感神経の賦活化, 前負荷の増大による心筋の伸展, 電解質異常, 治療薬剤など多くの不整脈増悪因子が心不全時に発生するため, 心不全の治療, 心機能の改善は不整脈治療には欠かせないものである。拡張型心筋症における持続性心室頻拍の頻度は, 欧米における本疾患の頻度が少ないため実態は明らかでないが, 本研究では約8.5 %に認められた。プログラム刺激による VT/VF の誘発率は68 %で, EPS により抗不整脈薬を決定しえた例は38 %と低率で, 有効薬投与下においても突然死を3例に認めた。拡張型心筋症に対するプログラム刺激による持続性心室頻拍の誘発率は, 誘発モードの差があり単純な比較は難しいが, 持続性心室頻拍例では43~88 %^{12)~14)}, 非持続性心室頻拍例では4~15 %¹⁵⁾との報告がある。また, Rae ら¹⁶⁾は EPS による有効薬の決定は53 %で平均21ヵ月の観察期間では再発, 突然死を認めず薬剤決定における EPS の重要性を報告している。一方, Chen ら¹⁴⁾は誘発された心室頻拍は臨床不整脈との関連に乏しく, また予後特に突然死の予測には有用性は乏しいと報告している。本研究ではプログラム刺激による誘発率についてはほぼ諸家の報告と一致するが, EPS による薬効評価に基づく治療には限界があった。

心筋梗塞患者の心室性不整脈における SAECG の有用性は広く認められているが¹⁷⁾, 拡張型心筋症においてはその意義は未だ確立されていない^{18), 19)}。本研究では SAECG 異常は拡張型心筋症の32 %に検出され, 心室性不整脈特に持続性心室頻拍および心室頻拍 (6連発以上) と密接な関連を有した。突然死予測に対する SAECG の感度75 %, 特異度72 %であったが陽性的中率は19 %と低く, SAECG の結果による生存曲線上両群に差はなかった。びまん性心筋障害をきたす本疾患では, 陳旧性心筋梗塞に比較しその有用性は劣るものと考えられた。

また, 近年心室再分極異常と心室性不整脈の関連

が研究され, QT interval, QT dispersion となら
 んで TWA が注目されている^{7),20)}。マイクロボルト
 レベルの TWA の検出法が可能となり虚血性心疾
 患において重症心室性不整脈との強い関連性が報告
 された^{7),20)}。本研究では拡張型心筋症の約 40 % に
 TWA は検出され, 陽性群では Dd は大, VT は高率
 であった。心室頻拍との関連性は強いが, その検出
 率は高く, 拡張型心筋症における TWA の発生機序
 は未だ不明な点も多く予後の評価も含めて今後の検
 討が期待される。

〔文 献〕

- 1) Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL : The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 47 : 525, 1981
- 2) The SOLVED investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325 : 293, 1991
- 3) Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K : Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 342 : 1441, 1993
- 4) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, Shusterman NH : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334 : 1349, 1996
- 5) Tamburro P, Wilber DJ : Sudden death in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 124 : 992, 1992
- 6) Grimm W, Hoffmann J, Knop U, Winzenburg, Menz V, Maisch B : Value of time- and frequency-domain analysis of signal-averaged electrocardiography for arrhythmia risk prediction in idiopathic dilated cardiomyopathy. *PACE* 19 (Pt. II) : 1923, 1996
- 7) Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ : T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 8 : 987, 1997
- 8) 横田慶之 : 心不全治療の進歩と拡張型心筋症の予後. *Journal of Cardiol* 23 (suppl. XXXIII) : 67, 1993
- 9) Pye MP, Cobbe SM : Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res* 26 : 740, 1992
- 10) Cameron JS, Myerberg RJ : Electrophysiologic consequence of chronic experimentally induced left ventricular pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 51 : 481, 1983
- 11) Wang Z, Taylor LK : Initiation of ventricular extrasystoles by myocardial stretch in chronically dilated and failing canine left ventricle. *Circulation* 90 : 2022, 1994
- 12) Constantin L, Martins JB, Kienzle MG, Brownstein SL, Mccue ML, Hopson RC : Induced sustained ventricular tachycardia in nonischemic dilated cardiomyopathy : Dependence on clinical presentation and response to antiarrhythmic agents. *PACE* 12 : 776, 1989
- 13) Perrot BB, Donetti J, Chaise AT, Sadoul N, Aliot E, Juilliere Y : Diagnostic value of ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 121 : 1124, 1991
- 14) Chen X, Shenasa M, Borggreffe M, Block M, Hindricks G, Rubio AM, Haverkamp W, Willems S, Bockeer D, Makijarvi M, Breithardt G : Role of programmed ventricular stimulation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and documented sustained ventricular tachyarrhythmias : inducibility and prognostic value in 102 patients. *Eur Heart J* 15 : 76, 1994
- 15) Brachmann J, Hilbel T, Grunig E, Benz A, Haass M, Kubler W : Ventricular arrhythmias in dilated cardiomyopathy. *PACE* 20 (Pt. II) : 2714, 1997
- 16) Rae AP, Spielman SR, Kutalek SP, Kay HR, Horowitz LN : Electrophysiologic assessment of antiarrhythmic drug efficacy for ventricular tachyarrhythmias associated with dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 59 : 291, 1987
- 17) Simson MB : Use of signals in the terminal QRS complex to identify patients with ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 64 : 235, 1981
- 18) Ohnishi Y, Inoue T, Fukuzaki H : Value of signal averaged electrocardiogram as a predictor of sudden death in myocardial infarction and dilated cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 54 : 127, 1990
- 19) Mancini DM, Wong KL, Simson M : Prognostic value of an abnormal signal averaged electrocardiogram in patients with nonischemic congestive cardiomyopathy. *Circulation* 87 : 1093, 1993
- 20) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Raskin JN, Cohen RJ : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 330 : 235, 1994