症 例

Verapamil の有効性を認めた 2 種類の心室性頻脈性不整脈を有する洞不全症候群の 1 例

仁禮 隆* 清水陽一* 高山泰雄* 伊藤幸義*
阿部光樹* 田中寿英* 松田三和* 上田英雄*
孫崎信久** 大西 哲** 笠貫 宏** 広沢弘七郎**

心室性頻脈性不整脈に対して verapamil が有効であるという報告は少ない。我々は洞不全症候群を有し、臨床電気生理学的検査により誘発された心室性頻拍 (VT) に対し verapamil が有効かつその慢性経口投与が心室性頻脈性不整脈の予防に有効と考えられた症例を経験したので報告する。

48歳男、明らかな基礎心疾患を認めない。心電図上洞性徐脈、洞停止、接合部性補充調律、心室性期外収縮、心室粗動、slow VT がみられた。臨床電気生理学的検査では QRS 波形と心拍数の異なる 2 種類の VT が誘発され、verapamil は両者に対して予防効果を認めた。洞結節回復時間は 2,060 msec で verapamil 投与後さらに延長したため VVI のペースメーカーを植込み、さらに verapamil 320 mg/日を服用させ、以後 1 年間頻脈発作を認めない。この予防効果はペースメーカーによる徐脈予防および verapamil によるものと考えられるが、VT に対する verapamil の慢性経口投与の有効性が示唆された。

A case of sick sinus syndrome with two different ventricular tachyarrhythmias prevented by verapamil Takashi Nirei*, Yoichi Shimizu*, Yasuo Takayama*, Yoshiyuki Ito*, Mitsuki Abe*, Toshihide Tanaka*, Mitsukazu Matsuda*, Hideo Ueda*, Nobuhisa Mago-saki**, Satoshi Ohnishi**, Hiroshi Kasanuki** and Koshichiro Hiroosawa** *The Sakakibara Heart Institute, Department of Internal Medicine **Tokyo Women's Medical College, Heart Institute Japan, Department of Internal Medicine

I. はじめに

心室性頻拍症 (ventricular tachycardia: 以下 VT と略す) の誘発停止による臨床電気生理学的検査法が行われるようになり、VT の薬剤療法に貢献するとともにその発生機序の分析に役立っている。今回我々は臨床的に心拍数と QRS 波形の異なる 2 種類の心室性頻脈性不整脈を有しかつ洞不全症候群 (sick sinus syndrome: 以下 SSS と略す) を合併する症例において臨床電気生理学的検査を施行し 2 種類の VT が誘発され、それぞれに

対して異った薬剤評価を示した興味ある所見を得たので報告する。

II. 症 例

患者: 48歳, 男, 会社員

主訴: 動悸, 意識消失

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 肺結核

現病歴: 昭和57年2月頃より安静時に失神を伴

(1984年7月30日 原稿受領)

*日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院内科
(〒151 東京都渋谷区代々木2-5-4)

**東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所内科
(〒162 東京都新宿区市谷河田町10)

Keywords

Ventricular tachycardia
Sick sinus syndrome
Verapamil
Electrophysiological examination
Pacemaker

'83.1.28.

S. I. 83-138

図1 意識消失の約15分後に記録された心電図
心拍数275の心室粗動を認める。

う頻脈が毎日2～3回みられるようになった。昭和58年1月28日歩行中突然約10秒間の意識消失発作が出現し、近医へ搬送されたが心電図上心拍数275/分の心室粗動が認められた(図1)。2月9日同医退院したが、精査加療目的で2月14日当院受診し、心電図で洞性徐脈、頻発する心室性期外収縮を指摘され入院となった。

入院時現症：身長176 cm，体重60 kg，血圧100/60 mmHg，脈拍42/分，不整，頭頸部異常なし，呼吸音正常，心雑音および異常心音を聴取せず，肝触知せず，浮腫なし。

入院時検査：一般血液検査，尿検査は正常であった。胸部X線上両肺野に陳旧性肺結核の所見を

認める。心胸郭比は40%で中心陰影に異常所見はみられない。

入院時心電図では，P，QRS，ST-T波形は異常なく電気軸+70°，PQ時間0.16秒，QT時間0.44秒と正常であり，洞性不整脈を伴った洞性徐脈と心室性期外収縮の2連発がみられた(図2)。またモニター心電図およびHolter心電図では，心拍数30～50の洞性徐脈，最大RR間隔3.2秒の洞停止，接合部性補充収縮，頻発する多源性心室性期外収縮，最大6連発までのshort runおよび心拍数100/分のVTを認めた。

心エコー図，核医学的検査ではとくに異常所見はなく，^{99m}Tcによる心プールのスキャン法での左

'83.2.14.

S. I. 83-138

図2 入院時心電図

洞性不整脈を伴う洞性徐脈と連発する心室性期外収縮がみられる。

室駆出率は65%であった。Verapamil 120 mg/日経口投与時での心カテテル検査所見：(表1)。左室造影：EDVI 111, EF49%, 右室造影：三尖弁閉鎖不全なし。冠状動脈造影：異常所見なし。左室心内膜下心筋生検：間室に軽度の浮腫がみられるが心筋肥大はなく、病理組織学的に明らかな心疾患は認められない。

臨床電気生理学的検査：PP 時間 1,000 msec, PA 時間 20 msec, AH 時間 100msec, HV 時間 45 msec。右房高頻度刺激法ではペースングレート 180/分で Wenckebach 型 AH ブロックを認め、ペースングレート 200/分で 2：1 AH ブロックとなった。洞結節回復時間 (sinus node recovery time：以下 SNRT と略す) は 2,060 msec, corrected SNRT 1,060 msec, % SNRT 206% と軽度の延長を示した。また図3に示すごとくペースングレートとの関係からは high rate response group に属した。さらに verapamil 5 mg 静注後は PP 時間 1,300 msec, PA 時間 25 msec, AH 時間 105 msec, HV 時間 45 msec であり、ペースングレート 150/分で Wenckebach 型 AH ブロックとなり、190/分で 2：1 AH ブロックを認めた。また SNRT は 6,150 msec と著しく延長した。

VT 誘発試験としては、右室単一早期刺激法、右室 2 連続刺激法、burst 法を行ったが、右室単一早期刺激法および burst 法では VT は誘発されず、右室 2 連続刺激法によって 2 種類の VT が誘発された(図4)。すなわち BCL 500 msec, S₁S₂290

表1 心カテテル所見

右心系、左心系ともに圧は正常である。心係数は 2.07 と低下している。

RA	(2.5)	LV	98/0	EDP 9
RV	20/3	EDP 4	AsAo	100/63 (80)
PAm	19/10	(14)	CO	3.58 1/min
PAw	(7)	CI	2.07	1/min/M ₂

msec, S₂S₃330~290 msec の刺激により心拍数 130~140 で左脚ブロックパターン、電気軸 +90° の VT (以下 A 型とする) が誘発された。また BCL 500 msec, S₁S₂290 msec, S₂S₃275~230 msec では心拍数 175~200, 左脚ブロックパターン、電気軸 +60° の VT (以下 B 型とする) が誘発された。Verapamil 5 mg 静注後には 2 連続刺激法でも VT を誘発することができず、VT に対して verapamil は予防効果を有すると考えられた(図5)。なお VT に対する停止効果については検討しなかった。

Mexiletine 125 mg 静注後の VT 誘発試験では A 型の VT に対しては誘発が抑制され、予防効果を有すると考えられた。また B 型の VT に対しては repetitive ventricular response (以下 RVR と略す) は生じるものの自然停止し停止効果を有すると考えられた。Disopyramide 50 mg 静注後には B 型の VT は誘発不能であり予防効果を有すると考えられた(図6)。ただし A 型の VT に対し

図3 洞結節回復時間 (SNRT) に対する verapamil の効果
コントロールと比べ verapamil 5 mg 静注後には SNRT は延長し、とくにペースングレート180/分以上では5秒以上と著明に増加した。

ては静注前で RVR はみられるものの VT は誘発されず、また静注後にも RVR が出現し A 型の RVR の誘発抑制に対しては無効であると考えられた。

なお入院直後より体外式ペースメーカーを挿入したが、右室ペースングレートを70/分にするにより PVC の頻度は著減した。

経過：誘発された2種類のVTに対して verapamil が有効であり、かつ verapamil が SNRT を著明に延長させることおよび右室ペースングにより PVC の抑制が得られることから VVI のペースメーカー植込み術を施行し、さらに verapamil 320 mg/日の経口投与を行った。その後現在まで約12カ月間経過観察中であるが頻拍発作の出現はみえていない。

III. 考 案

本症例では臨床的および電気生理学的検査において2種類のVTがみられかつAdams-Stokes発作を伴い、またSSSも合併するなど多彩な不整脈が認められた。しかし種々の精査を施行したにもかかわらず明らかな基礎心疾患を見出すことはできなかった。同一症例において臨床的に2種類以上のVTが自然に出現するものは、Josephsonらによれば21例中3例¹⁾、17例中4例²⁾にみられたというが、他にこの点に関する文献は我々の調査範囲内ではみられない。本症例の場合、心室粗動と心拍数100/分のslow VTが記録されているが、slow VTの12誘導心電図が記録されていないことおよびslow VT時にはmexiletine 400 mg/日服用中であったことから、両者が異なるものかあるいは時間的経過で移行しうるものかを判断することは困難である。

電気生理学的検査法によって2種類以上のVTが誘発されるのは、Josephsonによれば21例中7例であり、このうち3種類誘発されたものが1例あり、またこの7例中4例では自然発生のVTは1種類しかつかまえていない¹⁾。自然に出現するVTと誘発されたVTとが同一のものかということについては、HorowitzらはQRS波形および電気軸が同じで誘発されたVTの心拍数が自然に出現するVTの±10%以内ということをめやすとしているが³⁾、経過時間やカテコールアミンなどにより心拍数は変化しうるものと考えられる。したがって、心拍数の遅いVTは12誘導心電図が記録されておらずA型と同一か判断できないが、心拍数の早いものはB型と心電図波形が酷似しており、心拍数は大きく異なるが同一のものである可能性は高いと考えられる。

刺激伝導系の障害と心室性期外収縮ないしnon-sustained VTとの合併は心サルコイドーシスなど2次性の心筋症などでときにみられるが、本症例のようなSSSとsustained VTとの合併例はまれであり、本邦では表らが心室性頻拍を有する徐脈頻脈症候群を2例報告しているのみである⁴⁾。

VerapamilはCa依存性slow response fiberに対して自動能と伝導性を抑制する作用を有しており⁵⁾、reentryによるVTに対して有効であると考えられ、またtriggered activityに対しても

図4 右室2連続刺激法により誘発された2種類のVT
左：A型，右：B型

図5 Verapamil の VT 予防効果

Verapamil 投与前には誘発可能であった2種類のVTは、verapamilの静注後は両者ともに誘発が抑制された。

図6 VTに対する mexiletine と disopyramide の効果

Mexiletine の効果：Mexiletine 125 mg 静注後 A 型の VT は誘発が抑制され、B 型の VT は誘発はされるもののすぐに停止した。

Disopyramide の効果：コントロールにおいて B 型の VT は誘発されたが A 型の VT は誘発されず、BCL 500 msec、S₁S₂290 msec、S₂S₃320 msec で PR 間隔 460 msec の 2 連発の ventricular response が誘発された。Disopyramide 50 mg 静注後は BCL 500 msec、S₁S₂290 msec、S₂S₃320 msec で単発の ventricular response がみられた。また B 型の VT は誘発されなかった。

verapamil の有効性が認められている⁹⁾。ただし verapamil の VT に対する効果については従来より議論のあるところで、Wellens は 4 例の chronic recurrent sustained VT に対して電気生理学的検討を行い全例に verapamil の停止効果を認めず、また有効不応期、VT zone、VT rate にも変化を認めなかったとし、micro-reentry による VT に対する無効性を主張している⁷⁾。さらに Reddy らは His-Purkinje 系を介する macro-reentry による VT にも verapamil は無効であるとしている⁸⁾。しかし 1975 年 Heng らは 5 例中 1 例の VT に verapamil の停止効果を認め⁹⁾、Belhassen らは VT に対して verapamil が停止効果および予防効果をもつ症例を報告しており¹⁰⁾、さらに Hasin らは verapamil が予防効果を示した例を報告している¹¹⁾。また Mason らは 24 例中 7 例 (29%) に VT に対する verapamil の有

効性を認めており、うち基礎心疾患を有し心不全を合併している 2 例に心不全の悪化をみている¹²⁾。本邦では Kasanuki らが 11 例の recurrent sustained VT に対して検討を行い、予防効果を 18%、停止効果を 63% に認め、また VT zone の拡大も 36% に認めており¹³⁾、verapamil による slow conduction の抑制の程度により VT zone の拡大を示したり停止効果や予防効果を示したりすることを示唆している。

Hasin らは、電気生理学的検査によって再現性をもって VT を停止できることからこれらの VT の機序を triggered activity よりむしろ reentry mechanism の可能性が強いことを強調している¹¹⁾。本症例で誘発された 2 種類の VT の機序についても右室ペースングにより再現性をもって停止できることより reentry によるものと考えられる。さらに、投与量による効果発見の違いは考慮

に入れなければならないが、IA群の抗不整脈剤であるdisopyramide, IB群のmexiletine, IV群のverapamilでそれぞれ2種類のVTに対する効果が異なることより、2カ所のreentryは電気生理学的、薬理学的に質的に異なる可能性が示唆される。

以上、本症例において2種類の心室性頻脈性不整脈に対するverapamilの有効性を認め、その機序に対して若干の考察を加えて検討した。

〔文 献〕

- 1) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Kastor JA: Recurrent sustained ventricular tachycardia 1. Mechanisms. *Circulation* 57: 431, 1978
- 2) Josephson ME, Horowitz LN, Farshidi A, Spear JF, Kastor JA, Moore EN: Recurrent sustained ventricular tachycardia 2. Endocardial mapping. *Circulation* 57: 440, 1978
- 3) Horowitz LN, Josephson ME, Kastor JA: Intracardiac electrophysiologic studies as a method for the optimization of drug therapy in chronic ventricular arrhythmia. *Prog Cardiovasc Dis* 23: 81, 1980
- 4) 表敦子, 笠貫宏, 大西哲, 梅村純, 稲葉茂樹, 田中徹, 鈴木紳, 広沢弘七郎: 心室性頻拍と失神発作を有する徐脈頻脈症候群の2症例. 心臓ペースティング 第5回心臓ペースティング研究会プロシーディングス, 1981, 127
- 5) Cranefield PE, Aronson RS, Wit AL: Effect of verapamil on the normal action potential and on a calcium-dependent slow response of canine cardiac Purkinje fibers. *Circ Res* 34: 204, 1974
- 6) Hiraoka M, Okamoto Y, Sano Y: Effects of Ca^{+} and K^{+} on oscillatory afterpotentials in dog ventricular muscle fibers. *J Molec Cell Cardiol* 11: 999, 1979
- 7) Wellens HJJ, Bär FWHM, Lie KI, Düren DR, Dohmen HJ: Effect of procainamide, propranolol and verapamil on mechanism of tachycardia in patients with chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 40: 579, 1977
- 8) Reddy CP, Kuo CS, Atarashi H, Surawicz B, McAllister JRG: Absence of slow channel-dependent conduction within the His-Purkinje (bundle branch) recurrent circuit: a clinical and experimental study of the effects of verapamil. *Am J Cardiol* 49: 724, 1982
- 9) Heng MK, Singh BN, Roche AHG, Norris RM, Mercer CJ: Effects of intravenous verapamil on cardiac arrhythmias and on the electrocardiogram. *Am Heart J* 90: 487, 1975
- 10) Belhassen B, Rotmensh HH, Laniado S: Response of recurrent sustained ventricular tachycardia to verapamil. *Br Heart J* 46: 679, 1981
- 11) Hasin Y, Kriwisky M, Gotsman MS: Verapamil responsive reentrant ventricular tachycardia: a case report with electrophysiological investigation. *Israel J Med Sci* 18: 499, 1982
- 12) Mason JW, Swerdlow CD, Mitchell LB: Efficacy of verapamil in chronic recurrent ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 51: 1614, 1983
- 13) Kasanuki H, Ohnishi S, Inaba S, Hagiwara M, Endo Y, Hoshino K, Magosaki N, Yamashita T, Hirokawa K: The effect of verapamil on the recurrent sustained ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 47: 938, 1983