臨床 抗不整脈薬が原因と思われるtorsades de pointes, polymorphous ventricular tachycardiaの3例

大阪市立大学医学部第一内科 安田光隆◇戸田為久 秋岡 要 寺柿政和

奥 久雄 竹内一秀 武田忠直

多根総合病院内科 井上英二 生野善康

大阪市立桃山市民病院第二内科 堀口哲雄

概要 Torsades de pointes (以下TdP), polymorphous ventricular tachycardia (以下polymorphous VT) は、頻拍発作時QRSの軸が周期的に変わる心室性頻拍で、欧米での報告はあるが本邦では少ない。今回我々は抗不整脈薬に起因すると思われる3例を経験したので報告する。症例1は63才の女性で急性心筋炎による心室性頻拍の治療に用いたquinidine, procainamideが原因であった。症例2は83才、症例3は81才のいずれも女性で、ともに頻脈型心房細動に用いたdisopyramideがその原因と考えられた。幸い3例とも原因と思われる薬剤の中止と、心室ペーシングにより軽快している。以上より、特に高令の女性の不整脈の場合、TdP, polymorphous VTも考慮に入れて治療することが必要と思われる。

〔日内会誌75:1262~1266, 1986〕

緒 言

Torsades de pointes (以下TdP) とpolymorphous ventricular tachycardia (以下polymorphous VT)はその心室性頻拍の形が特異で、従来の抗不整脈薬が治療に無効であることより注目をあびている疾患である。特に心房細動、心室性期外収縮などの治療に抗不整脈薬を使っている場合、この特殊な心室性頻拍が誘発されても、その原因が抗不整脈薬であることに気づくのが遅れる場合があり注意が必要である。ところで抗不整脈薬に起因するTdP, polymorphous VTは、欧米ではかなり報告がみられるが本邦では少ない。最近我々は、抗不整脈薬が原因と思われる3例を経験したので報告する。

症 例

症例1. 63才、女性。生来健康であったが昭和

57年元旦より感冒に罹患し、1月9日より失神発作をくりかえしていた。近医の往診を受けAdams-Stokes症候群の診断で緊急入院となった。入院時血圧130/90mmHg、脈拍不整、頻呼吸であったが四肢冷感とは認めなかった。心電図上心室性頻拍を認め塩酸lidocaine, procainamide, disopyramideの静注を行なったが効果なく、カウンターショックを必要とした。頻脈発作消失後の心電図は心房細動であり(図1)、なお多源性心室性期外収縮、short runを認めるためprocainamide 1250mg, quinidine 800mgを投与した。理学的所見で心膜摩擦音を聴取し、血液生化学検査でLDHの上昇、血沈値の亢進、血清インフルエンザB抗体価が高値を示すため急性心膜心筋炎と診断した。その後単源性心室性期外収縮を認めるのみで経過は良好であったが、4月23日再び失神発作を認めた。心電

〔昭和60年7月22日受稿〕

Three cases of torsades de pointes due to anti-arrhythmic agents

Mitsutaka YASUDA, Iku TODA, Kaname AKIOKA, Masakazu TERAGAKI, Hisao OKU, Kazuhide TAKEUCHI, Tadanao TAKEDA, *Eiji INOUE, *Yoshiyasu IKUNO, **Tetsuo HORIGUCHI, The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School, *The Department of Internal Medicine, Tane Hospital, **The Second Department of Internal Medicine, Momoyama Municipal Hospital.

図1. 症例1 急性心
膜心筋炎による心室性
頻拍が消失した時の1
月16日の心電図。

図2. 症例1 A) 4月22日の心電図でQT時間延長を認める。B) 4月23日のtorsades de pointesの心電図（モニター）。C) 4月24日のquinidine, procainamide中止後、洞調律になった時の心電図。D) 5月1日の本来の心房細動を示す心電図。

図3. 8月12日, 症例2の入院時の心電図で頻脈型心房細動である。

図上QRSの軸と形が周期的に変化する心室性頻拍であり、心室性頻拍を起こす前の心電図でQT時間が延長しているためTdPと診断した(図2-A, B)。治療にはカウンターショックのみが有効であった。抗不整脈薬中止後数日でQT時間は正常化し、それと同時に洞調律をへて(図2-C)、本来の心房細動にもどつた(図2-D)。

症例2. 83才, 女性。昭和58年8月12日, 全身倦怠感と動悸で入院となつた。心電図上頻脈型心房細動のためdigoxin 0.125mgを静注した(図3)。心拍数は毎分100前後に減少し翌日よりmethyldigoxin 0.1mg, disopyramide 300mgの内服を開始した。8月17日突然short runが頻発し、塩酸lidocaineの静注で様子を見ていたが、心室性頻拍に移行した。心電図上QT時間の延長(図4-A)とQRS軸が変わる心室性頻拍のためTdPと診断した(図4-B)。右室ペースングで心拍数を毎分80に設定し、disopyramideを中止したところ

TdPは認めなくなつた(図4-C)。その後ペースングは4日間で中止したが洞調律をへて(図4-D)、心房細動にもどつた(図4-E)。

症例3. 81才, 女性。僧帽弁狭窄兼大動脈弁閉鎖不全症のため外来にて経過観察していたが、昭和59年7月下旬より夜間発作性呼吸困難が出現するようになった。8月2日夜には起坐呼吸状態となつたため翌朝入院となつた。入院時心不全に頻脈型心房細動を併発しており(図5), methyldigoxin 0.1mg, furosemide 40mg, spironolactone 25mg, disopyramide 200mgで治療を開始した。心不全は徐々に軽快していったが、8月13日突然心室性頻拍発生。塩酸lidocaine, procainamideの静注は効果なくカウンターショックを必要とした。QRS波が1心拍毎に変化する心室性頻拍で、頻拍発作前の心電図でQT時間の延長を認めたためpolymorphous VTと診断した(図6-A, B)。その後も時おりpolymorphous VTの出現をみたが自

図4. 症例2 A) 8月17日の心電図でQT時間延長を認める。B) 8月17日のtorsades de pointesの心電図(モニターの連続記録)。C) 心拍数80のペースング中の心電図(モニター)。D) 8月20日disopyramide中止後洞調律になった時の心電図(モニター)。E) 8月28日の心電図で心房細動にもどっている。

然におさまり、disopyramide内服中止後洞調律をへて(図6-C)、8月15日本来の心房細動にもどつた(図6-D)。

以上3症例について表1にまとめておく。なおどの症例も心室性頻拍が起こる前の血液生化学検査に異常を認めなかった。

考 案

Torsades de pointes (以下TdP)は1966年Dessertenne¹⁾によつて初めて報告されて以来、その特徴ある心室性頻拍の形と従来の抗不整脈薬がその治療に無効であるため注目されてきた。すなわちその定義として次の事柄が必要と考えられている。①QT時間の延長。②心室性頻拍のQRS軸が周期的に変化すること。③long coupling intervalの心室性期外収縮が心室性頻拍の誘因となること。④自然に洞調律にもどること。⑤心室性頻拍

図5. 症例3の入院時の心電図で頻脈型心房細動である。

の間に多源性心室性期外収縮が認められることである²⁾。一方polymorphous VTはR-R間隔が200 msec~400 msec毎に変わり、QRSの形も1心拍毎に変化する特異な心室性頻拍である。QT時間については正常の場合と延長している場合があり、延長しているタイプはTdPと同様と考えられる。従つてTdPはpolymorphous VTの一亜型とも言われている³⁾。

症例1, 2は上記の定義から考えるとTdPであり、症例3はpolymorphous VTであつた。

その発症機序については両者とも同様と思われる。Dessertenne¹⁾, D'alnoncourt⁴⁾らは異所性心室調律に由来する可能性を示している。一方Sclarovsky⁵⁾, Horowitz⁶⁾らは局所リエントリー説の立場から、通常的心室性頻拍と違い、三つまたはそれ以上の非周期興奮旋回に由来することを示している。Evans⁷⁾らも、心室電気刺激により誘発しえたこと、心室不応期の延長に伴い心筋細胞間での不応期の不均一が考えられること、心室興奮伝導の遅延が証明されたことなどからリエント

図6. 症例3. A) 8月10日の心電図でQT時間延長を認める. B) 8月13日のpolymorphous VTの心電図(モニターの連続記録). C) disopyramide中止後洞調律になった時の心電図. D) 8月15日の心電図で本来の心房細動にもどっている.

表1. Torsades de pointes, polymorphous VTの3例

症例	年齢	性別	基礎疾患	誘因	Torsades de pointes発作時QT時間	QTc時間
1.	63才	女	心臓筋炎 心室性頻拍	quinidine procainamide	0.50秒	0.59秒
2.	83才	女	頻脈型心房細動	disopyramide	0.76秒	0.60秒
3.	81才	女	僧帽弁狭窄症 大動脈弁閉鎖不全症 頻脈型心房細動	disopyramide	0.64秒	0.63秒

リー説を主張している。このようにその発症機序については不明な点が多く、今後の研究課題と思われる。

TdP, polymorphous VTの原因として、考えられているものは下記のとおりである。房室ブロックなどの徐脈、低K血症、低Mg血症、遺伝性QT延長症候群(Romano-Ward症候群, Jervell-Lange-Nielsen症候群)、心筋梗塞、心筋炎、向精神薬、抗不整脈薬である⁵⁾⁸⁾。抗不整脈薬としてはquinidineが最も有名で、Reynolds⁹⁾らの報告によれば心房細動、心房粗動に常用量のquinidineを用いた場合、4.4%にTdPがみられたということである。Strasberg¹⁰⁾はprocainamideで、Tzivoni¹¹⁾はdisopyramideでTdPを認めている。この他にもamiodaroneがその原因と思われる報告もみられ¹²⁾、すべての抗不整脈薬に注意をはらう必要がある。

我々の症例では電解質異常はなく、心電図上房室ブロック、心筋虚血を思わせる所見もなかった。家族歴でも遺伝性QT延長症候群は考えられなかった。症例1は臨床経過から考えて、心筋炎による心室性頻拍の治療に用いたquinidine, procainamideが原因と考えられた。症例2, 3は心房細動の治療に用いたdisopyramideが原因と思われた。

山科¹³⁾の報告では、TdPは原因不明であるが女性に多く、我々の3症例もすべて女性でしかも60才以上の高令であつた。このように本邦では、女性で高令であるということが抗不整脈薬によるTdP, polymorphous VTの発生に関与しているのかもしれない。

治療については、心室性頻拍に対する従来の抗不整脈薬は効果を認めないばかりでなく、増悪をひきおこし心室細動に移行することもあるといわれている。TdP, polymorphous VTでは再分極時間の延長がみられ、その短縮が治療にとって重要であると考えられている。そのためisoproterenolの点滴²⁾¹⁰⁾や、100/分前後の右室ペーシングが用いられている⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。isoproterenolは使用しやすい反面、心筋酸素消費量を増加させるため、心筋梗塞

には用いにくい欠点がある。一方心室ペースングは、心室性頻拍を消失させる至適心拍数を決定することができる上に、isoproterenolに比べ心筋酸素消費量の増加もそれ程認めないため、心筋梗塞、高血圧を合併している場合にも安全に使用できる。心房ペースングは血行力学的に利点があるが、心室ペースングに比べペースングカテを固定しにくい欠点もあり、数日間ペースングを必要とするTdPの治療には心室ペースングの方が良いと思われる。ただし、QT時間の延長のないpolymorphous VTの場合には、quinidine, procainamideなどの抗不整脈薬が奏功する場合もあるようである⁶⁾。

症例1ではTdPかどうか診断に迷い、抗不整脈薬の中止が遅れた。そのためisoproterenolの点滴も心室ペースングも実施せず、頻発する心室性頻拍に対して十数回のカウンターショックを必要とした。心室性頻拍消失後、抗不整脈薬が血中より代謝排泄される数日間洞調律となり、その後本来の心房細動にもどつた。それと同時にQT時間は徐々に短縮し正常化した。このことはKarenら¹⁶⁾の述べているとおりであり、TdPの原因が抗不整脈薬である可能性を示唆するものと思われた。症例2では心室ペースングとdisopyramideの中止によりTdPを消失させることができた。ペースング2日目には症例1と同様洞調律となり、5日目には本来の心房細動にもどつていた。症例3ではdisopyramideの中止だけでpolymorphous VTはなくなり心房細動にもどつた。

結 語

高令の女性の不整脈を治療する場合、抗不整脈薬によるTdP, polymorphous VTも念頭に入れて注意深くQT時間を測定することが必要と思われた。

文 献

- 1) Dessertenne F: La tachycardie ventriculaire à deux foyers opposés variables. Arch Mal Couer 59: 263, 1966.
- 2) Tzivoni D, et al: Torsades de pointes versus polymorphous ventricular tachycardia. Amer J Cardiol 52: 639, 1983.
- 3) Soffer J, et al: Polymorphous ventricular tachycardia associated with normal and long Q-T intervals. Amer J Cardiol 49: 2021, 1982.
- 4) D'alnoncourt, et al: "Torsade de pointes" tachycardia re-entry or focal activity. Brit Heart J 48: 213, 1982.
- 5) Sclarovksy S, et al: Polymorphous ventricular tachycardia (clinical features and treatment). Amer J Cardiol 44: 339, 1979.
- 6) Horowitz LN, et al: Torsades de pointes (Electrophysiologic studies in patients without transient pharmacologic or metabolic abnormalities). Circulation 63: 1120, 1981.
- 7) Evans TR, et al: "Torsade de pointes" initiated by electrical ventricular stimulation. J Electrocardiol 9: 255, 1976.
- 8) Krikler DM and Curry PVL: Torsades de pointes, an atypical ventricular tachycardia. Brit Heart J 38: 116, 1976.
- 9) Reynolds EW and Vander Ark CR: Quinidine syncope and the delayed repolarization syndromes. Mod Concepts Cardiovasc Dis 45: 117, 1976.
- 10) Strasberg B, et al: Procainamide-induced polymorphous ventricular tachycardia. Amer J Cardiol 47: 1309, 1981.
- 11) Tzivoni D, et al: Disopyramide-induced torsades de pointes. Arch Intern Med 141: 946, 1981.
- 12) Keren A, et al: Atypical ventricular tachycardia (torsades de pointes) induced by amiodarone. Chest 81: 384, 1982.
- 13) 山科 章, 他: Torsades de pointesの7例. ICUとCCU 8: 1031, 1984.
- 14) Anderson JL and Mason JW: Successful treatment by overdrive pacing of recurrent quinidine syncope due to ventricular tachycardia. Amer J Med 64: 715, 1978.
- 15) Smith WM and Gallagher JJ: "Les torsades de pointes", an unusual ventricular arrhythmia. Ann Intern Med 93: 578, 1980.
- 16) Keren A, et al: Etiology, warning signs and therapy of torsades de pointes (a study of 10 patients). Circulation 64: 1167, 1981.