

予防的ICD植込み後5年目で初めて心室細動に対して作動した家族性拡張型心筋症の1例

A Patient with Familial Dilated Cardiomyopathy was Rescued from Sudden Cardiac Death by Prophylactic Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation: a Case Report

松本 学¹ 大賀 雅信^{1,*} 森 裕之¹ 上村 春甫¹ 稲毛 智仁² 今泉 勉²

Manabu MATSUMOTO, MD, PhD¹, Masanobu OHGA, MD, PhD^{1,*}, Hiroyuki MORI, MD¹, Shumpo UEMURA, MD, PhD¹, Tomohito INAGE, MD², Tsutomu IMAIZUMI, MD, PhD, FJCC²

¹ 医療法人春陽会うえむら病院循環器科, ² 久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門

要約

症例は45歳、女性。2001年4月動悸と血の気が引く感じを主訴に初診。精査中、非持続性心室頻拍と症候性完全房室ブロックを認めた。冠動脈造影は正常で、左室造影では左室駆出率49%と全周性に壁運動低下を認めた。電気生理検査では持続性心室頻拍は誘発されなかった。当時のガイドラインでは、本症例は植込み型除細動器(ICD)の適応ではなかったが、ペースメーカー植込み術(PMI)の適応症例であること、拡張型心筋症(DCM)と突然死の濃厚な家族歴を有しており、今後の心機能障害進行を考慮し、同年6月予防的にICDを植込んだ。その後の経過において左室収縮能は徐々に低下し、入院治療も必要としたが、ICD作動を認めなかった。しかし、手術から5年後、買物中に心室細動が出現し、ICDにより除細動された。PMI適応のfamilial DCMに対して予防的にICDを植込み、心臓突然死を回避できた症例を経験した。

<Keywords> Cardiomyopathies, dilated (familial)
Defibrillators, ventricular
Heart block
Ventricular fibrillation
Amiodarone

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 99–106

はじめに

拡張型心筋症(DCM)は、左室または両室の拡大と収縮機能不全を認める原因不明の心筋疾患である¹⁾。慢性心不全の進行による心不全死、心室頻拍/心室細動(VT/VF)などの重症心室性不整脈による突然死がDCMの臨床における大きな問題である²⁾。β遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アミオダロン(AMD)など薬物療法の進歩によって、DCMの予後は明らかに改善したものの未だ不良である。従来DCMの家族発症はまれとされてきたが、近年の詳細な検討により約20～35%は遺伝性であり、一部の異常遺伝子例はとくに予後不良との報告もある³⁻⁶⁾。薬物療法の限界を補うべく近年の臨床試験結果を受け、DCMに対する植込み型除細動器(ICD)の一次予防効果を示す報告がみられるようになった⁷⁻⁹⁾。今回我々はペースメーカー植込み術(PMI)適応の症候性完全房室ブロック(CAVB)および非

持続性心室頻拍(NSVT)を合併した突然死の濃厚な家族歴を有するfamilial DCMに対し予防的にICDを植込み、術後5年目にして初めてVFに対するICDの作動を認め、心臓突然死を回避できた症例を経験したので報告する。

症例

症例 45歳、女性。

主訴：動悸と血の気が引く感じ。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母親は42歳で心臓死。実姉がDCMであり、かつCAVBに対するPMI後である。母親の同胞7名(うち男性4名)中3名がPMIを受けており、7名全員が40歳代に病死、うち2名が突然死している。いとこがDCMで、慢性心不全が増悪し補助人工心臓を装着されたが心不全死している(**Fig. 1**)。

現病歴：生来健康であったが、40歳時の2001年4月27日、動悸と血の気が引く感じを自覚したため当院初診となった。

初診時現症：身長155 cm、体重57.8 kg、血圧126/70 mmHg、心拍数58/分・整、心雑音聴取せず、呼吸音正常、

* 医療法人春陽会うえむら病院循環器科

849-0913 佐賀市兵庫町大字淵1903-1

E-mail: uemura1@alpha.ocn.ne.jp

2007年10月20日受付, 2007年12月10日改訂, 2007年12月11日受理

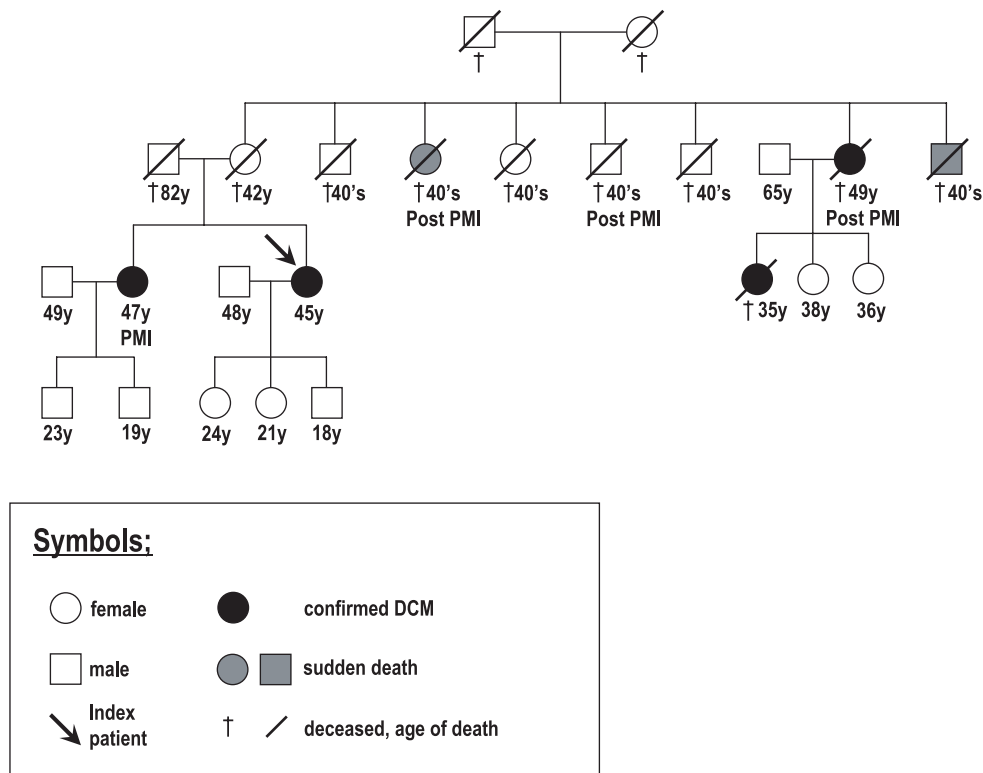


Fig. 1 Pedigrees of this family with familial dilated cardiomyopathy.

下肢に浮腫なし。その他、異常所見を認めなかった。

初診時胸部X線写真(X-P)所見：心胸郭比(CTR)53%と軽度心拡大を認めた(Fig. 2-A)。

初診時心電図所見：正常洞調律で心拍数58/分、T波の平低化およびII, III, aVF, V3-6での軽度ST低下を認めた(Fig. 2-B)。

初診時血液生化学検査所見：T-cho 239 mg/dl, BNP 119 pg/mlと軽度上昇を認める以外異常所見を認めなかった。

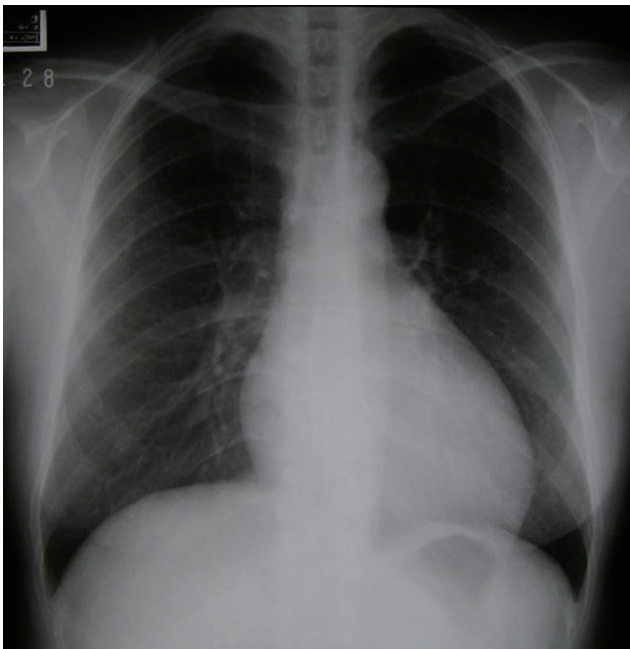
初診時断層心エコー図所見：左室壁厚の菲薄化(7 mm)および左室駆出率(LVEF)の軽度低下(53%)を認めた。左室拡張末期径は54 mmと正常上限であった。

初診時Holter心電図所見：心拍数136/分のNSVT 15連発(Fig. 3)およびWenckebach型のII度房室ブロックを認めた。

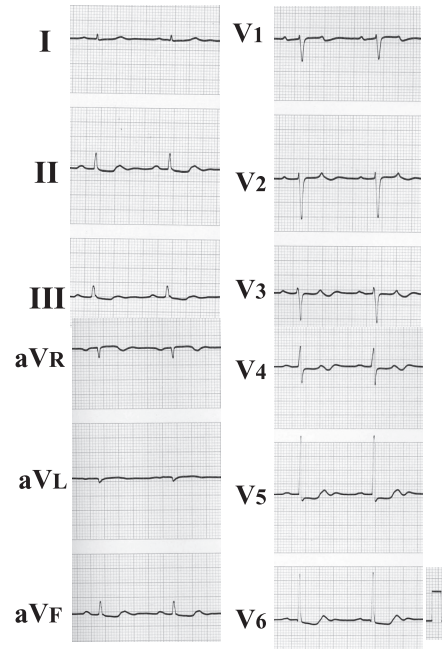
加算平均心電図所見：心室遅延電位を認めなかった。

経過：病歴上DCMと突然死の濃厚な家族歴があり、動悸と血の気が引く自覚症状もあったため、久留米大学病院で精査を施行した。同院入院中同様の症状が出現し、心

電図にて心拍数40/分の一過性CAVBを認めた(Fig. 4)。2001年5月冠動脈および左室造影、電気生理検査(EPS)を施行した。冠動脈は正常で、左室造影では全周性に壁運動低下を呈し、LVEFは49%であった(Fig. 5)。EPSは右室心尖部および流出路において200 msの3連発期外刺激まで行い、11連発のNSVTが誘発されたが、持続性心室頻拍は誘発されなかった。Collaborative Research Group of the European Human and Capital Mobility Project on Familial Dilated Cardiomyopathy⁴⁾の診断基準を満たさなかったが、DCMの濃厚な家族歴および検査結果より、LVEFは比較的保持されているものの、familial DCMの可能性が高いと考えられ、今後の左室収縮不全の進行が懸念された。本症例はPMIの適応はClass Iであったが、DCMと突然死の濃厚な家族歴およびNSVTを認めたため、ICDの適応についても検討した。日本循環器学会不整脈の非薬物治療ガイドライン¹⁰⁾では、基礎心疾患に伴うNSVTを有するが左室機能が比較的保たれている場合(LVEF≥40%)に該当し、Class IIIであった。1998年のACC/AHAのガイド



A



B

Fig. 2 Chest radiograph and electrocardiogram at the first referred to our hospital. A: Chest radiograph showing slight cardiomegaly (cardio-thoracic ratio (CTR) = 53%), B: Electrocardiogram showing non-specific ST-T changes in leads II, III, aVF, V3-6.

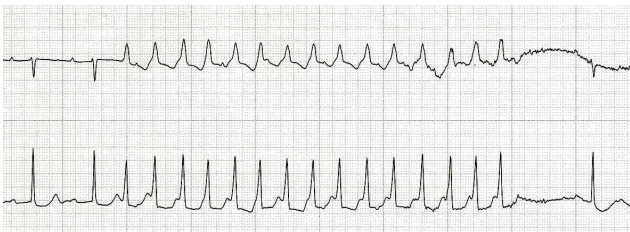


Fig. 3 24-hour Holter recording at the first referred to our hospital showing nonsustained ventricular tachycardia.

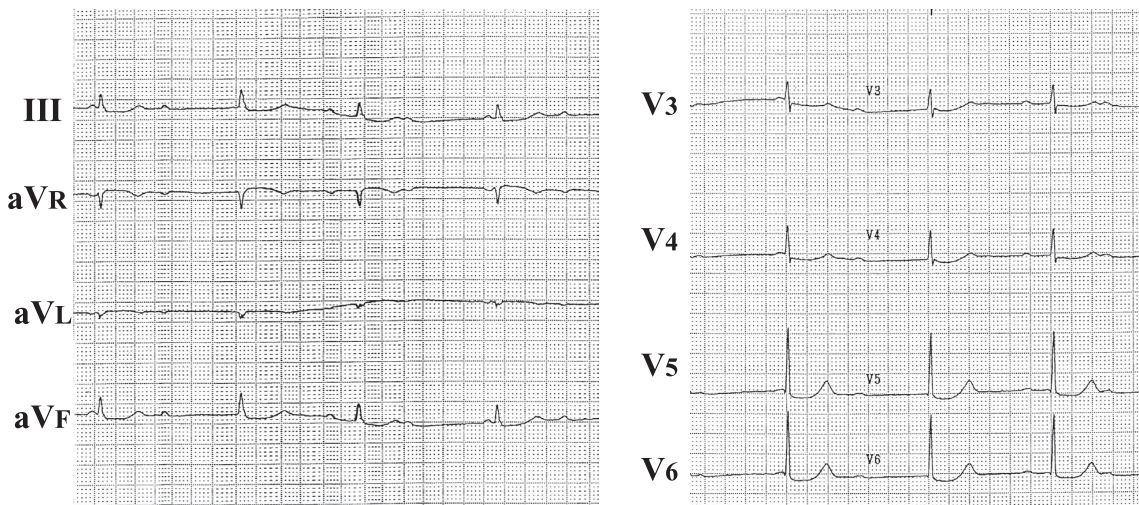


Fig. 4 Twelve-lead electrocardiogram during the hospitalization showing symptomatic complete heart block.

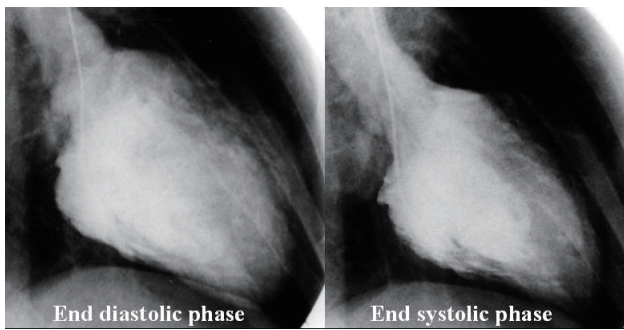
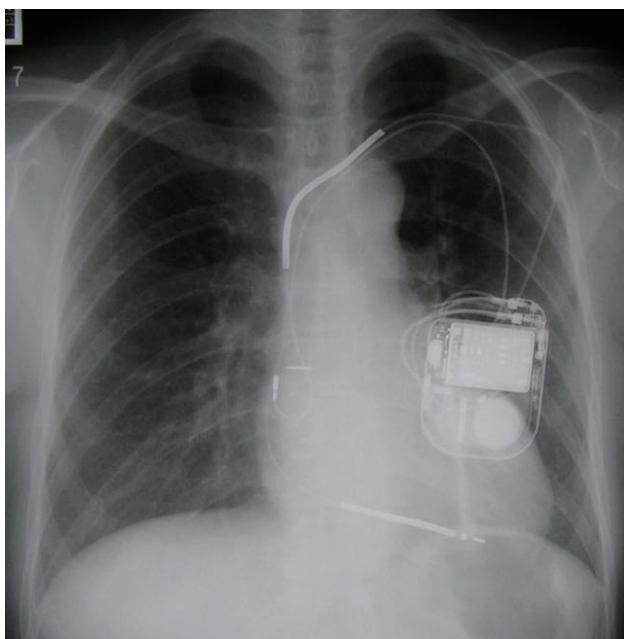


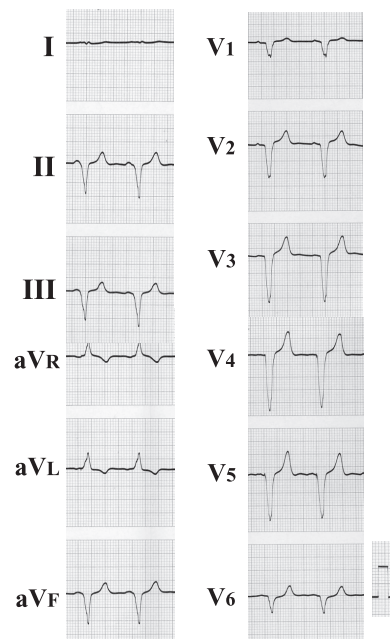
Fig. 5 Left ventriculograms showing diffuse hypokinesis (Left ventricular ejection fraction (LVEF) = 49%).



A

Fig. 6 Chest radiograph and electrocardiogram after the dual-chamber implantable cardioverter-defibrillator (ICD) implantation.

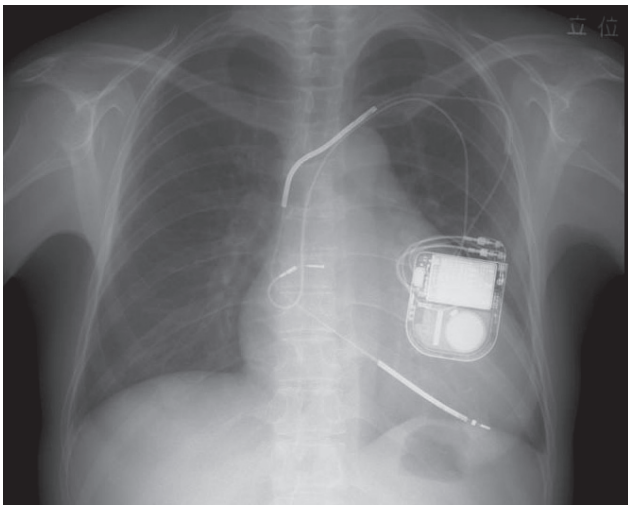
A: Chest radiograph showing the dual-chamber ICD at the left anterior chest. CTR was 54%, B: Electrocardiogram showing atrio-ventricular sequential pacing.



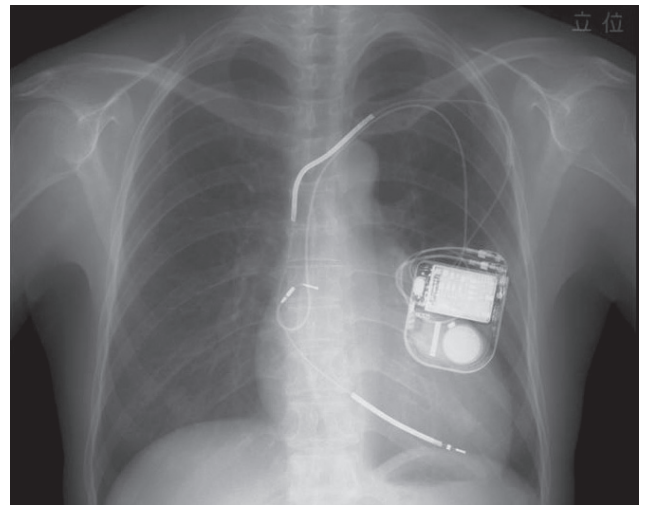
B

ライン¹¹⁾においても、本症例がfamilial DCMであれば、Class IIbのQT延長症候群または肥大型心筋症のように家族性あるいは遺伝性に致死的心室頻脈性不整脈のリスクが高い場合に該当するかであり、ガイドライン上は積極的なICDの適応ではなかった。しかし、PMIを必要としたこと、DCMと突然死の濃厚な家族歴を有し左室収縮不全進行が懸念されること、患者が突然死に対し強い不安を抱く一方、副作用の点よりAMD服用にきわめて消極的であったこと、PMI後ICDへのupgrade時の侵襲度などを考慮し、患者・家族と十分協議の結果、ICD植込みを選択した。2001年6

月に dual-chamber ICD (Medtronic GEM II DR[®]) 植込み術を施行した。術後のX-Pおよび心電図を **Fig. 6** に示す。CTR 51%、左前胸部にICDを認め、心電図は心拍数70/分の房室順次ペースングであった。退院後外来で経過観察していたが、数年間で左室収縮能は徐々に悪化を認めた。当初より投与していたテモカプリル1 mgにカルベジロール2.5 mg、フロセミド20 mgを併用し、最終的にフロセミドを80 mgまで増量し対応したが、2005年2月慢性心不全の急性増悪により当院入院となった。**Fig. 7-A, 8**に入院時のX-Pおよび心エコー図所見を示す。X-P上心拡大 (CTR 70%)、



A



B

Fig. 7 Chest radiographs before and after the medication for heart failure.

A: Chest radiograph showing cardiomegaly (CTR=70%) and lung congestion, B: After the medication for heart failure, cardiomegaly and lung congestion was improved along with the chest radiograph (CTR = 58%).

肺うっ血を認め、心エコー図上36%とLVEFはさらに低下していた。Fig. 9に治療経過を示す。利尿薬静注、ニトログリセリン・ドパミン持続静注などで加療の結果症状は改善し、4 kg増加していた体重は7 kg減少した。しかし、安静度拡大後心不全が増悪した。ジギタリス、ピモベンダンを追加の結果心不全はコントロールでき、入院時736 pg/mlであったBNPは58 pg/mlへ、X-P上CTR 58%へと改善した (Fig. 7-B)。退院後は心不全の再燃なく経過良好であった。ところが2006年3月26日午後5時53分、買い物中に気が遠のく感じがした後、前胸部に衝撃を自覚し当院受診となった。プログラマーでcheckの結果、ICDのエピソードレポートにVFに対するDC shock、除細動が記録されていた (Fig. 10)。同日よりAMD 400 mgを開始し、14日後より200 mgを維持量とした。AMD導入後現在までVT/VF、心不全増悪はみられず、AMDの減量～中止を必要とする心外性副作用も認めていない。

考 察

NSVTを伴う虚血性心筋症に対するICDの一次予防効果はMADIT-I¹²⁾により示された。これを踏まえ、1998年ACC/AHAのガイドライン¹¹⁾においてNSVTを伴う虚血性心筋症に対するICDはClass Iに適用された。その後も

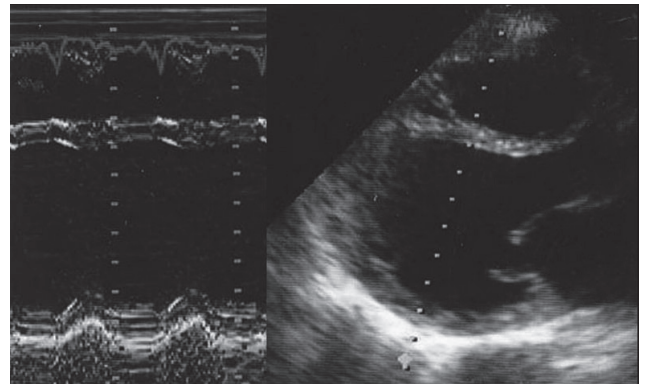


Fig. 8 M-mode and two-dimensional echocardiogram showing diffuse hypokinesis.

MUSTT¹³⁾、MADIT-II¹⁴⁾などの大規模試験が報告され、この妥当性が示されている。一方、非虚血性心筋症 (NICM) に対するICDの一次予防効果は、2002～2003年に発表されたCAT¹⁵⁾、AMIOVIRT¹⁶⁾のいずれにおいても示されなかったが、症例数が少ないためICDの一次予防効果は明らかにされたとはいえなかった。しかし、2004年458例のNICMを対象としたDEFINITE⁷⁾において、有意差はないもののICD群の死亡率が薬物治療群に比べ35%低く、NICMに対するICDの一次予防効果の可能性が示された。2005年2,521例の心不全症例 (NICM 48%) を対象とした

	ICU		ICU	
	2005.2/24	3/7	3/16	4/5
静注薬	furosemide	2A 3A 2A	3A	
	potassium canrenoate 200 mg			
	nitroglycerin 0.5 μ g/kg/min			
	dopamine 3 μ g/kg/min			
《外来処方》				
carvedilol 2.5 mg	→ 中止	1.25 mg	→ 中止	1.25 mg →
furosemide 80 mg	中止	60 mg → 80 mg	→ 中止	80 mg →
temocapril 1 mg				
warfarin 4 mg				
losartan 25 mg				
metildigoxin 0.05 mg				
pimobendan 1.25 mg			→ 2.5 mg	
trichlormethiazide 2 mg				
BNP (pg/ml)	736	460	105	58
体重 (kg)	57.4	50.1	54.2	51.6

Fig. 9 Clinical course and treatment.

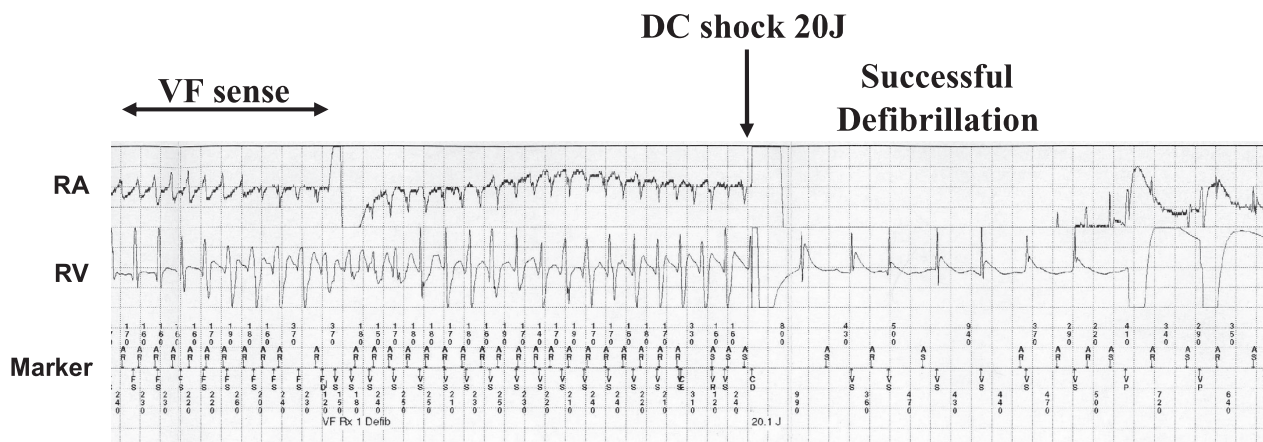


Fig. 10 Intracardiac electrocardiogram during ventricular fibrillation (range of cycle length, 120 ms to 310 ms, mean 220 ms). Ventricular fibrillation was successfully defibrillated by DC shock (20J).

RA: intracardiac electrocardiogram of right atrium, RV: intracardiac electrocardiogram of right ventricle, Marker: marker channel of ICD.

SCD-HeFT[®]のサブ解析において、NICMに対するICDの一次予防効果が示された。さらに2004年これら4つの臨床試験およびCOMPANION¹⁷⁾より抽出したNICM 1,854例に対するメタ解析⁹⁾においても、ICDは薬物治療群に比べ死

亡率を31%低下させた。以上のようにNICMに対するICDの一次予防効果を示すエビデンスが集積され、今後NICMの左室収縮不全例へICDの適応が拡大されることが予測される。

2001年当時本症例はPMIの適応であり、DCMと突然死の濃厚な家族歴を有することよりICD植込みに関しても検討したが、ガイドライン上はICDの適応ではなかった。NICMに対するICDの一次予防効果を示したエビデンス⁸⁻⁹⁾の対象患者(LVEF \leq 35%)に比べ本症例のLVEFは49%と保持されており、当時これらの結果が仮に判明していたとしてもICD植込みを支持する根拠となりえるものではなかった。GESICA¹⁸⁾、CHF STAT¹⁹⁾においてNICMに対するAMDの有用性が示唆されており、PMIに加えAMD投与という治療選択枝も検討した。しかし、本症例の背景を考慮し、十分な協議の上ICDを選択した。本症例に対しPMIとAMDで治療した場合の臨床経過は当然不明であるが、結果的に本症例の左室収縮不全は進行し、5年後VFに対するICD作動により心臓突然死から免れた。不適切作動や医療費の観点よりICDの適応には十分な注意が必要である。しかし、本症例のような予後不良の進行性心筋疾患でPMIが必要な例には、ガイドライン上積極的適応でなくともICD植込みを検討する必要があると考えられる。

結 論

PMI適応のCAVBおよびNSVTを合併した濃厚な家族歴を有するfamilial DCMに対して予防的ICD植込み術を施行し、手術から5年後VFに対するICD作動により心臓突然死を回避できた症例を経験した。

文 献

- Johnson RA, Palacios I. Dilated cardiomyopathies of the adult. *N Engl J Med* 1982; 307: 1051-1058.
- 古賀義則, 木原和生, 戸嶋裕徳. 特殊条件下に発生する突然死とその対策 (1). 心筋症における突然死. *臨床科学* 1989; 25: 688-695.
- Michels VV, Moll PP, Miller FA, Tajik AJ, Chu JS, Driscoll DJ, Burnett JC, Rodeheffer RJ, Chesebro JH, Tazelaar HD. The frequency of familial dilated cardiomyopathy in a series of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1991; 326: 77-82.
- Mestroni L, Maisch B, McKenna WJ, Schwartz K, Charron P, Rocco C, Tesson F, Richter A, Wilke A, Komajda M. Guidelines for the study of familial dilated cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1999; 20: 93-102.
- Taylor MR, Fain PR, Sinagra G, Robinson ML, Robertson AD, Carniel E, Di Lenarda A, Bohlmeier TJ, Ferguson DA, Brodsky GL, Boucek MM, Lascor J, Moss AC, Li WL, Stetler GL, Muntoni F, Bristow MR, Mestroni L, Dao D, Graw SL, Ku L, Lowes BD, Zhu X, Gowan K, Old WM, Driussi M., Scherl G. Natural history of dilated cardiomyopathy due to lamin A/C gene mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 771-780.
- 岡直樹, 上田集宣, 今泉勉. 心筋症の予後を予測する. *内科* 2005; 95: 647-651.
- Kadish A, Dyer A, Daubert JP, Quigg R, Estes NA, Anderson KP, Calkins H, Hoch D, Goldberger J, Shalaby A, Sanders WE, Schaechter A, Levine JH. Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158.
- Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
- Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-2879.
- 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000年度合同研究班報告). 不整脈の非薬物治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; 65: Suppl.V, 1127-1160.
- Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, Freedman RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *Circulation* 1998; 97:1325-1335.
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, Levine JH, Saksena S, Waldo AL, Wilber D, Brown MW, Heo M. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940.
- Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
- Bänsch D, Antz M, Boczor S, Volkmer M, Tebbenjohanns J, Seidl K, Block M, Gietzen F, Berger J, Kuck KH. Prima-

-
- ry prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy. the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105:1453-1458.
- 16) Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, Frumin HI, Schuger CD, Beau SL, Bitar C, Morady F. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia-AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1707-1712.
- 17) Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150.
- 18) Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, Perrone SV, Bortman GR, Curiel R. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* 1994; 344: 493-498.
- 19) Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, Singh BN, Lewis HD, Deedwania PC, Massie BM, Colling C, Lazzari D. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1995; 333: 77-82.