

労作時および飲酒時の胸部圧迫感
と心室不整脈にシベンゾリンが著
効した閉塞性肥大型心筋症の1例

Efficacy of Cibenzoline for Chest
Oppression and Ventricular
Arrhythmia During Effort and
Alcohol Consumption in a Patient
With Hypertrophic Obstructive
Cardiomyopathy: A Case Report

笹山 辰之
堀本 和志
武田 智子
竹中 孝
井上 仁喜
五十嵐慶一
秋野 正敏
菊池健次郎*

Tatsuyuki SASAYAMA, MD
Masashi HORIMOTO, MD, FJCC
Tomoko TAKEDA, MD
Takashi TAKENAKA, MD
Hitoki INOUE, MD
Keiichi IGARASHI, MD
Masatoshi AKINO, MD
Kenjiro KIKUCHI, MD, FJCC*

Abstract

A 67-year-old man presented with chest oppression and palpitation during effort and alcohol consumption. Echocardiography demonstrated asymmetric septal hypertrophy and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet with a pressure gradient of 80 mmHg across the left ventricular outflow tract (LVOT), leading to the diagnosis of hypertrophic obstructive cardiomyopathy.

During the treadmill exercise test, blood pressure decreased with electrocardiographic ST-segment depression and subsequent frequent premature ventricular contractions. Holter-electrocardiographic monitoring also showed ST-segment depression with premature ventricular contractions during effort and alcohol consumption. Coronary angiography showed no abnormalities and cardiac catheterization at baseline showed a systolic pressure gradient of only 2 mmHg across the LVOT. However, the gradient increased to 33 mmHg after premature ventricular contraction, 27 mmHg at Valsalva maneuver and 75 mmHg with dobutamine infusion (5 μ g/kg/min) and disappeared with 70 mg of intravenous cibenzoline. Medication with cibenzoline (300 mg/day) for one month reduced the LVOT gradient at rest to 53 mmHg and strikingly improved symptoms and exercise tolerance and also suppressed premature ventricular contractions during exercise and alcohol consumption.

We conclude that cibenzoline was effective for reduction of LVOT gradient both at rest and during exercise and alcohol consumption.

J Cardiol 2000; 35(6): 445-450

Key Words

■ Cardiomyopathies, hypertrophic (obstructive)

■ Antiarrhythmia agents (cibenzoline)

■ Ventricular arrhythmia

はじめに

閉塞性肥大型心筋症での左室流出路圧較差は、労作

の程度や血中カテコールアミン濃度に依存する脈拍数
や左室収縮の程度に影響されるため一定しない。した
がって、閉塞性肥大型心筋症では心エコー図法や心臓

国立札幌病院 循環器科: 〒003-0804 札幌市白石区菊水4条2丁目; *旭川医科大学 第一内科, 北海道

Division of Cardiology, Sapporo National Hospital, Sapporo; *The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, Hokkaido

Address for reprints: SASAYAMA T, MD, Division of Cardiology, Sapporo National Hospital, Kikusui 4-2, Shiroishi-ku, Sapporo 003-0804

Manuscript received October 14, 1999; revised January 13, 2000; accepted February 22, 2000

カテーテル検査で左室流出路圧較差が軽微でも、労作時には圧較差が増大するため症状が出現することがある。我々は、労作時や飲酒時に左室流出路圧較差が増強したため、胸部圧迫感と心室期外収縮多発による動悸を自覚した閉塞性肥大型心筋症例を経験した。ドブタミン負荷により誘発された流出路圧較差はシベンゾリン静注により消失し、同薬の経口投与により安静時の左室流出路圧較差は軽減し、労作時や飲酒時の胸部症状が改善し、心室期外収縮の発現が抑制されたので報告する。

症 例

症 例 67歳, 男性

主 訴: 労作時および飲酒時の胸部圧迫感と動悸

既往歴: 2年前より糖尿病を指摘され、食事療法でコントロールは良好であった。

家族歴: 心疾患や突然死はない。

嗜 好: 日本酒120ml/dayと煙草20本/dayを48年間継続。

現病歴: 10年前から飲酒時に動悸と胸部圧迫感があり、5年前から労作時にも同様の症状が出現するようになった。1992年11月の検診で不整脈を指摘され近医を受診し、狭心症を疑われ、硝酸薬とビソプロロールを投与された。しかし、症状が改善しないため1998年7月に当科に入院した。心エコー図、正常冠動脈造影および右室生検での心筋肥大と核の変性および軽度の配列異常から閉塞性肥大型心筋症と診断され、ジソピラミド300mg/dayの内服により症状が改善した。しかし、その後には口渇が強くなったため、内服薬変更の目的で、1998年11月、再入院となった。

入院時現症: 身長170cm, 体重72.5kg。血圧124/70mmHg, 脈拍64/min, 整。胸部聴診で呼吸音に異常なく、胸骨左縁第4肋間から心尖部にかけてLevine II/VI度の収縮期駆出性雑音が聴取された。結膜の貧血、頸静脈怒張、下肢の浮腫やチアノーゼは認められなかった。

入院時心電図所見: 左室肥大($SV_1 + RV_5 = 4.4mV$)と1度房室ブロックがみられた。

血液生化学検査所見: 異常なし。

胸部X線所見: 心胸郭比は58%で、左第4弓の突出が認められた。

心エコー図所見(Fig. 1-上): S字状中隔はなく、心

室中隔厚は22mm, 左室後壁厚は12mmと肥厚しており、非対称性中隔肥大と僧帽弁前尖の収縮期前方運動がみられた。また、拡張末期と収縮末期の左室内腔はそれぞれ37と22mmで、左室駆出率は73%, 左室内径短縮率は41%と正常であった。カラードップラー法では、左室流出路に収縮期モザイクパターンの血流が検出された。軽度の大動脈弁逆流がみられたが、僧帽弁逆流はなかった。連続波ドップラー法による左室流出路の収縮期最大血流速度は447cm/secで、左室流出路圧較差は79.9mmHgであった(Fig. 1-下)。

負荷T1心筋シンチグラフィー時に胸部症状はなかったが、心電図で下壁誘導と $V_4 - V_6$ にST低下が、下壁に灌流低下と再分布像が認められた。

入院後経過: 内服薬中止4日後の心臓カテーテル検査で冠動脈造影像に異常はなく、アセチルコリン負荷により冠攣縮は誘発されなかった。さらにマルチパスカテーテルを上行大動脈に留置し、圧ガイドワイヤーを左室内に挿入し、左室圧と大動脈圧を同時測定した。左室流出路圧較差は初め2mmHgのみであったが、期外収縮後およびValsalva法によりそれぞれ33, 27mmHgの圧較差を生じた。つぎにドブタミン5 μ g/kg/minの持続静注により75mmHgの圧較差を生じたが、シベンゾリン70mgの静注後に圧較差は消失した(Fig. 2)。

トレッドミル試験での運動持続時間はBruceプロトコルstage IIの4分4秒で、自覚症状はなかった。しかし、血圧は運動前の103/63mmHgから運動終了時の86/51mmHgに低下し、心拍数は運動前の83/minから運動終了時には121/minに上昇した。心電図では下壁誘導と $V_4 - V_6$ のST低下(Fig. 3)と、その後に心室期外収縮の頻発と2連発が出現した。ホルター心電図では974/dayの多原性心室期外収縮があり、心室期外収縮の2連発と5連発が各1回認められた。心室期外収縮出現は飲酒時と労作時に集中し、日本酒120mlを飲んだ後に血圧は148/94から88/46mmHgに低下し、心拍数は70から97/minに増加し、心電図でST低下を伴い、その後に心室期外収縮が頻発した。また、労作時にも心拍数は92/minまで上昇してSTが低下し、その後、心室期外収縮が散発し、飲酒時と同様の変化であった(Fig. 4)。

シベンゾリン300mg/dayの内服開始10日後のトレッドミル試験では、運動持続時間がBruceプロトコ

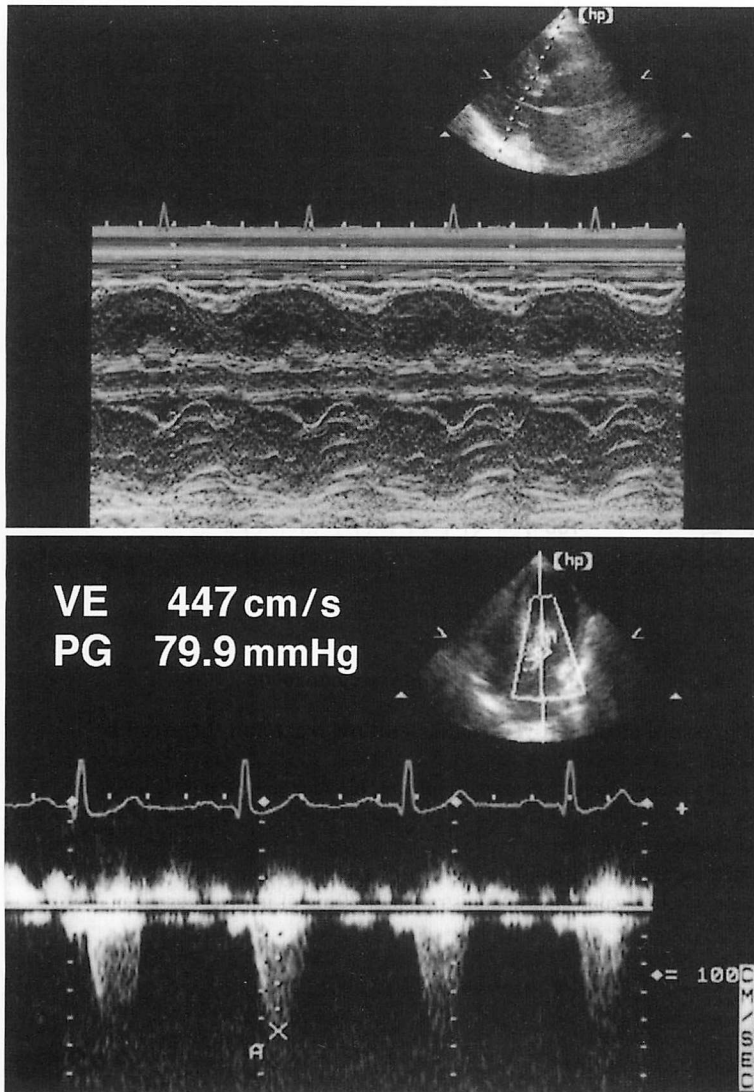


Fig. 1 M-mode echocardiogram at the level of the mitral valve (*upper*) and continuous-wave Doppler echocardiogram through the left ventricular outflow tract (*lower*)

Upper: Asymmetric septal hypertrophy and systolic anterior motion of the anterior mitral leaflet with mitral-septal contact are shown.

Lower: Peak flow velocity across the left ventricular outflow tract was 447 cm/sec, indicating a pressure gradient of 79.9 mmHg.

VE = velocity; PG = pressure gradient.

ル stage II の 5 分 12 秒に延長し、自覚症状はなく、血圧は運動前 133/83 mmHg から運動終了時 139/75 mmHg と低下せず、心拍数は 78 から 132/min に上昇した。心電図では下壁誘導と V₄-V₆ の ST が低下し、その後、心室期外収縮が散発したが連発はなかった。同薬投与後のホルター心電図では心室期外収縮は 4/day に減少し、飲酒後の心拍数は、シベンゾリン内服前とほぼ変わらず 95/min まで上昇したが、症状はなく心室期外収縮発現も著しく抑制された (Fig. 4)。また、労作時にも症状はなく心室期外収縮発現も抑制された。シベンゾリン投与 1 ヶ月後と 13 ヶ月後の安静時心エコー図の経過では、左室流出路圧較差はそれぞれ 53, 33 mmHg と改善し、左室中隔厚もそれぞれ 22, 17 mm と減少した。左室後壁厚はいずれも 11 mm と不変で、

左室径では拡張末期径が 43 から 49 mm に、収縮末期径が 24 から 29 mm に拡大していた。投与 1 ヶ月後と 13 ヶ月後の左室駆出率はそれぞれ 76%, 70%, 左室内径短縮率はそれぞれ 45%, 40% となり、いずれも投与初期には一時増加したが、13 ヶ月後には減少した。

考 察

閉塞性肥大型心筋症では肥厚した心室中隔により左室流出路が狭くなり、収縮期の左室流出路血流速度が増加して Venturi 効果が生じ、僧帽弁前尖が前方に挙上されて収縮期の左室流出路閉塞をきたす。一方、僧帽弁前尖の収縮期前方運動は、乳頭筋の前方偏位あるいは僧帽弁の延長や拡大によっても生じると考えられている。

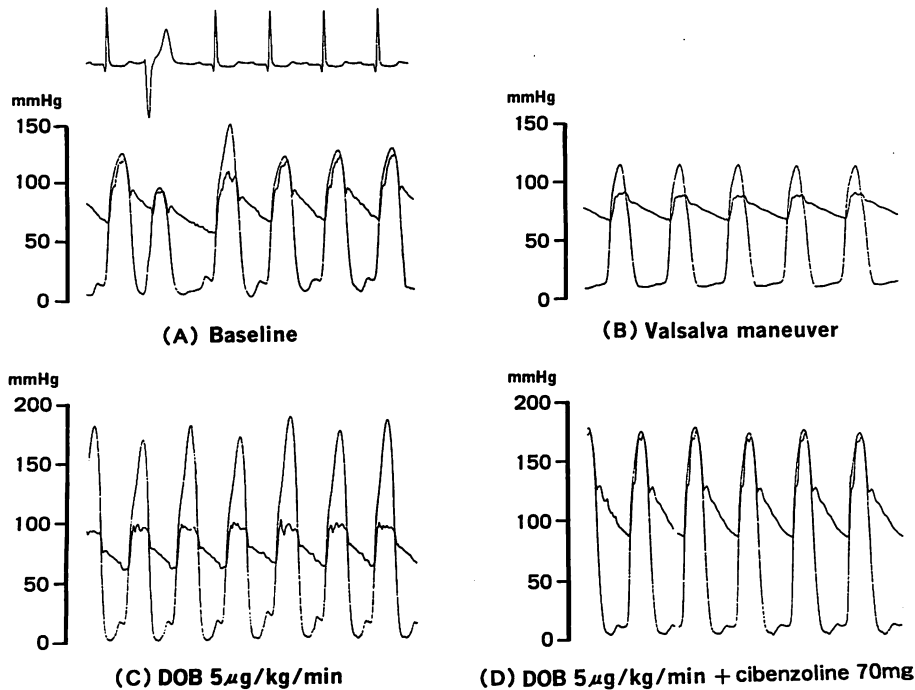


Fig. 2 Simultaneous recording of blood pressure at the left ventricular outflow tract and the ascending aorta

A: Pressure gradient across the left ventricular outflow tract was 2 mmHg at baseline and 33 mmHg after premature ventricular contraction.

B: Pressure gradient was 27 mmHg at Valsalva maneuver.

C: Pressure gradient was 75 mmHg after intravenous administration of 5 μ g/kg/min of dobutamine.

D: Pressure gradient was reduced to the baseline value after administration of 70 mg of intravenous cibenzoline.

DOB = dobutamine.

本症例では、心エコー図法により非対称性中隔肥大と僧帽弁前尖の収縮期前方運動が認められ、約80 mmHgの左室流出路圧較差が検出されたが、心臓カテーテル検査時には左室流出路圧較差はなかった。このためValsalva法、心室期外収縮の誘発やドブタミン負荷を行って流出路圧較差を誘発しえた。したがって、心エコー図で閉塞性肥大型心筋症が疑われ、心臓カテーテル検査で左室流出路圧較差がないか軽微な症例では、圧較差誘発試験を施行して左室流出路障害を明らかにする必要がある。本症例で心臓カテーテル検査時に左室流出路圧較差がなかった原因として、Sugishitaら¹⁾の報告のように検査時補液による前負荷増加が関与した可能性は否定できないが、検査までの1時間の補液総量は100 ml程度と少量であるため、むしろ最近の報告²⁾にある左室流出路圧較差の日差変動による可能性が高いと考えられる。

閉塞性肥大型心筋症治療の主体は左室流出路圧較差

を軽減することであり、内科的薬物治療として β 遮断薬、Ca拮抗薬、ジソピラミドあるいはシベンゾリンが報告されている。 β 遮断薬やCa拮抗薬のベラパミルは、陰性変力作用により左室収縮能を低下させ、流出路圧較差を軽減する³⁻⁵⁾。一方、ジソピラミドは陰性変力作用と末梢血管収縮による後負荷増加により、僧帽弁前尖の収縮期前方運動を抑制し流出路圧較差を軽減する⁶⁻⁹⁾。同じIa抗不整脈薬であるシベンゾリンも、陰性変力作用により左室流出路圧較差を軽減する¹⁰⁾。

本症例では、当初狭心症を疑われ β 遮断薬(ビソプロロール5 mg)が投与されたが、症状は改善しなかった。心エコー図により閉塞性肥大型心筋症と診断された後にジソピラミド(300 mg/day)を服用し、自覚症状は改善したが、口渇出現のため投与を中止し、今回シベンゾリンの効果を検討した。

心臓カテーテル検査中のドブタミン負荷により左室

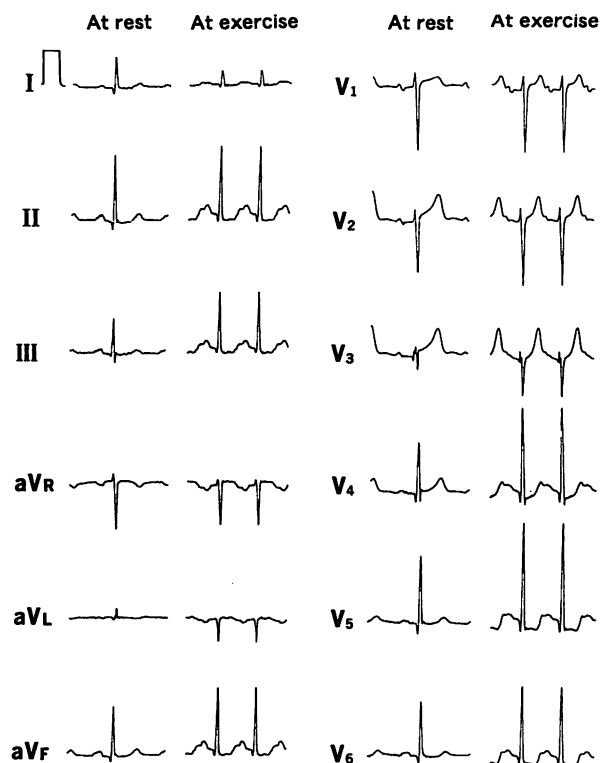


Fig. 3 Electrocardiograms at rest and during the treadmill exercise test

The electrocardiogram at rest shows left ventricular hypertrophy. The electrocardiogram during exercise shows ST-segment depression in the inferior leads and V_4-V_6 .

流出路圧較差が出現したときに、胸部圧迫感と動悸が出現したが、心電図でST低下はなく心室期外収縮が出現し、大動脈圧が低下した。労作時と飲酒時にも同様の症状がみられ、ホルター心電図でST低下とその後の心室期外収縮が出現した。また、負荷T1心筋シンチグラムでは下壁の心筋虚血を認めた。負荷時ST低下を伴う心筋虚血の機序として、肥大型心筋症では心筋内微小血管の内膜肥厚により血管内腔が狭小化し、微小循環障害を生じやすいことが挙げられる^{11,12)}。そのうえ心筋細胞の肥大による単位体積当たりの血管数の減少、心筋内微小血管の機械的圧迫や抵抗血管拡張能の低下により労作時の心筋虚血が生じやすい。本症例では、労作時と飲酒時に流出路圧較差が増大して血圧低下をきたしたため冠血流量が減少し、左室内圧上昇と相まって心筋虚血を引き起こし心室期外収縮を発現させたと考えられる。さらに、労作時および飲酒時の心室期外収縮はいずれも心電図のST低下に引き続いて出現しており、運動時の下壁の心筋虚血により

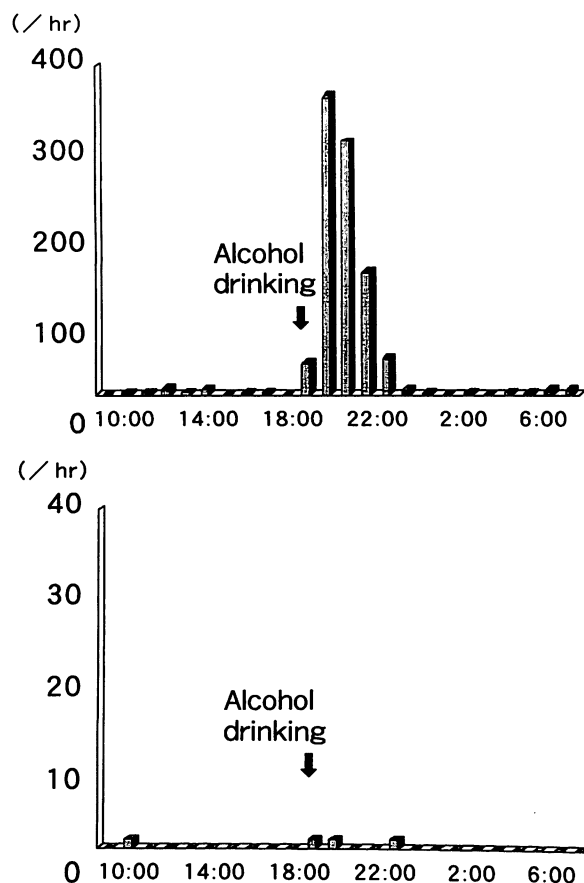


Fig. 4 Effect of cibenzoline on the diurnal frequency of premature ventricular contractions during 24-hour Holter electrocardiographic monitoring

Upper: Ordinate indicates frequency of premature ventricular contractions/hr and abscissa indicates time. Frequency of premature ventricular contractions markedly increased after alcohol consumption.

Lower: Frequency was significantly suppressed after medication with 300mg/day cibenzoline.

心室期外収縮が生じた可能性が高いと判断した。シベンゾリンが有効であったのは、労作時と飲酒時の流出路圧較差増大を改善させて心筋虚血を軽減し、その結果、心室期外収縮発現を抑制したことと、シベンゾリンそのものが抗不整脈作用により心室期外収縮発現を抑制しえたことが考えられる。

結 語

我々は労作時と飲酒時に胸部圧迫感と動悸があり、心電図上のST低下を伴う心室期外収縮が多発した閉塞性肥大型心筋症を経験した。心室期外収縮の発現には左室流出路圧較差の増強が関連していることから、

シベンゾリンを投与し流出路圧較差を軽減して症状と運動耐容能を改善し、結果的に心筋虚血を軽減して心

室期外収縮の発現を抑制しえたと判断した。

要 約

症例は67歳の男性で、飲酒時と労作時に胸部圧迫感と動悸があり当科に入院した。心エコー図法により左室壁の非対称性中隔肥大と僧帽弁前尖の収縮期前方運動を、連続波ドップラー法により80mmHgの左室流出路圧較差を認め、閉塞性肥大型心筋症と診断した。

トレッドミル試験時に血圧低下とST低下に引き続いて心室期外収縮が多発し、ホルター心電図でも労作時と飲酒時にST低下と、それに引き続く心室期外収縮の多発が認められた。冠動脈造影では異常は認められず、心臓カテーテル検査により左室流出路圧較差はなかったが、期外収縮後とValsalva法ではそれぞれ33と27mmHgの流出路圧較差を生じ、ドブタミン5 μ g/kg/minの持続静注により75mmHgの圧較差が生じ、シベンゾリン70mgの静注により圧較差は消失した。シベンゾリン300mg/dayの投与1ヵ月後に安静時の左室流出路圧較差は53mmHgに減少し、労作時と飲酒時の自覚症状と不整脈出現は消失し、トレッドミル試験時の血圧低下はなく、運動耐容能の改善と心室期外収縮発現減少がみられた。

シベンゾリンは、安静時のみならず労作時や飲酒時の左室流出路圧較差を軽減することで、胸部症状や心室期外収縮発現を抑制しえたと判断した。

J Cardiol 2000; 35 (6): 445-450

文 献

- 1) Sugishita K, Itoh N, Tamiya E, Hada Y, Kiritani H: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy associated with anomalous papillary muscle insertion: Two case reports. *J Cardiol* 1995; **26**(Suppl I): 129-135
- 2) Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA: Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998; **97**: 461-466
- 3) Harrison DC, Braunwald E, Glick G, Mason DT, Chidsey CA, Ross J Jr: Effects of beta adrenergic blockade on the circulation, with particular reference to observations in patients with hypertrophic subaortic stenosis. *Circulation* 1964; **29**: 84-98
- 4) Iwase M, Sotobata I, Takagi S, Miyaguchi K, Jing HX, Yokota M: Effects of diltiazem on left ventricular diastolic behavior in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Evaluation with exercise pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; **9**: 1099-1105
- 5) Epstein SE, Rosing DR: Verapamil: Its potential for causing serious complications in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1981; **64**: 437-441
- 6) Pollick C: Muscular subaortic stenosis: Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Engl J Med* 1982; **307**: 997-999
- 7) Sherrid M, Delia E, Dwyer E: Oral disopyramide therapy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1085-1088
- 8) Pollick C, Kimball B, Henderson M, Wigle ED: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy: I. Hemodynamic assessment after intravenous administration. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1248-1251
- 9) Pollick C: Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy: II. Noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988; **62**: 1252-1255
- 10) Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, Hara Y, Okayama H, Kodama K, Ochi T, Hiwada K: Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: A new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1997; **96**: 1520-1524
- 11) Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, Kawai C: Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1987; **75**: 1130-1139
- 12) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC: Intramural ("small vessel") coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986; **8**: 545-557