

Electrical Stormによる心原性ショックに対し 低用量ランジオロール塩酸塩が奏効した 心筋梗塞の若年例

Successful Recovery from Cardiogenic Shock due to Electrical Storm with Administration of Low-Dose Landiolol Hydrochloride: A Case Report of a Young Patient with Myocardial Infarction

南澤 匡俊 相澤 万象 伊澤 淳* 矢口 智規 佐藤 俊夫 三枝 達也 越川 めぐみ 笠井 宏樹 富田 威
宮下 裕介 熊崎 節央 小山 潤 池田 宇一

Masatoshi MINAMISAWA, MD, Kazunori AIZAWA, MD, Atsushi IZAWA, MD*, Tomonori YAGUCHI, MD,
Toshio SATO, MD, Tatsuya SAIGUSA, MD, Megumi KOSHIKAWA, MD, Hiroki KASAI, MD, Takeshi TOMITA, MD,
Yusuke MIYASHITA, MD, Setsuo KUMAZAKI, MD, Jun KOYAMA, MD, Uichi IKEDA, MD, FJCC

信州大学医学部循環器内科

要約

28歳の男性。心不全と持続性心室頻拍 (sustained ventricular tachycardia : sVT) の加療目的に当院紹介入院。陳旧性前壁中隔心筋梗塞と診断され冠動脈多枝病変に対して冠動脈バイパス術を施行された。心不全および頻回に認められたsVTのため術後より経皮的心肺補助 (PCPS) を継続した。術後6日、sVTのelectrical storm (ES) による心原性ショックを呈し、プロプラノロールの持続静注により洞調律に復帰したが、投与後に体血圧が低下した。PCPSの離脱後にESを繰り返した際には、注射用ランジオロール塩酸塩を低用量で投与したところ洞調律に復帰したため、PCPSを再施行せずに救命できた。ランジオロール塩酸塩は β_1 選択性が高く、短い半減期により用量調節性に優れるため、ショックや低心機能の陳旧性心筋梗塞に合併するES例において、安全で有効な治療薬と考えられた。

<Keywords> 心室不整脈
薬物療法

electrical storm
 β -アドレナリン受容体遮断薬

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 226 – 232

はじめに

電氣的カルディオバージョン (electrical cardioversion : EC) を要する心室頻拍 (ventricular tachycardia : VT) や心室細動 (ventricular fibrillation : VF) が、24時間以内に2回¹⁾ないし、3回²⁾以上出現する状態は、electrical storm (ES) と呼ばれる。ESの発症要因はさまざまであるが、活性化した交感神経活動の関与が報告されている³⁾。短時間作用型 β_1 選択的遮断薬である注射用ランジオロール塩酸塩 (以下ランジオロール) は、周術期の上室頻脈性不整脈に対して適応とされているが、近年、治療抵抗性の心室不整脈に対する有効性が報告されている⁴⁾。本稿では冠動脈バイパス術後、アミ

オダロン投与中に頻回に繰り返したESに対して低用量ランジオロールが奏効し、PCPSの再々挿入を回避できた心筋梗塞の若年例について報告する。

症例

症例 28歳、男性。

主訴：呼吸困難。

冠危険因子：糖尿病、脂質異常症、肥満。

現病歴：2008年初旬より労作時息切れを自覚し、12月下旬、うっ血性心不全を発症して前医に入院した。入院中に心拍数200回/分の持続性心室頻拍 (sustained ventricular tachycardia : sVT) を認め、アミオダロン200 mg/日の経口投与を開始された。心不全とsVTの精査加療目的に1月下旬に当院へ転院した。

入院時身体所見：身長165 cm、体重103 kg (BMI 37.8)

* 信州大学医学部循環器内科

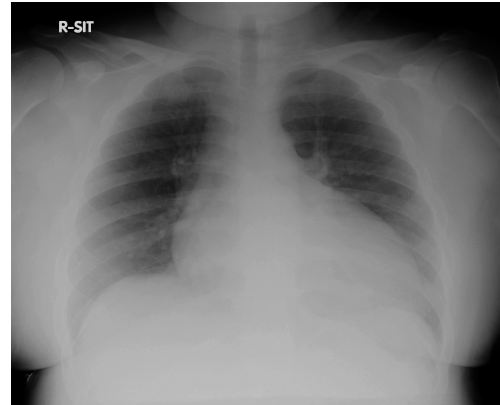
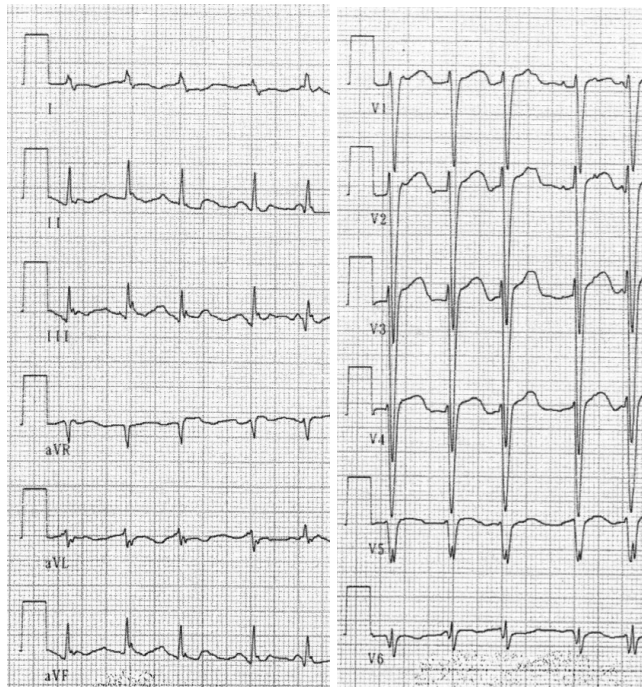
390-8621 松本市旭3-1-1

E-mail: izawa611@shinshu-u.ac.jp

2012年1月19日受付、2012年3月5日改訂、2012年3月9日受理

表1 入院時血液検査.

TP	6.9 g/dl	CK	40 IU/ℓ
Alb	3.9 g/dl	HDL-C	32 mg/dl
BUN	20 mg/dl	LDL-C	88 mg/dl
Cre	1.16 mg/dl	HbA1c (JDS)	7.0%
UA	10.1 mg/dl	CRP	0.27 mg/dl
Na	144 mEq/ℓ	Troponin-T	0.16 ng/ml
K	4.0 mEq/ℓ	BNP	836.4 pg/ml
Cl	110 mEq/ℓ	WBC	7,530/μl
T-bil	1.22 mg/dl	RBC	5.90 × 10 ⁶ /μl
AST	20 IU/ℓ	Hb	16.1 g/dl
ALT	41 IU/ℓ	Plt	23.6 × 10 ⁴ /μl
LDH	197 IU/ℓ	APTT	32.8 sec
γ-GTP	52 IU/ℓ	PT-INR	1.41 (ワルファリン内服下)
ALP	226 IU/ℓ		

図1 入院時胸部X線写真.
心胸比65%.図2 入院時12誘導心電図.
心房細動, 心拍数126回/分, V6誘導に異常Q波, V4~V6誘導のR波減高.

kg/m²), 血圧144/88 mmHg, 脈拍103回/分, 不整, カメラ3 ℓ/分の酸素投与下でSpO₂ 98%, 両側肺野に湿性ラ音を聴取し, 心音はIII音を聴取, 四肢に浮腫や冷感なし. 入院時血液検査(表1)ではtroponin T 0.16 ng/ml, ほかに心筋逸脱酵素の上昇は認めず, BNPは836 pg/mlと高値だった. 胸部X線写真(図1)では心胸比65%と拡大し, 肺うっ血所見を認めた. 心電図(図2)では心拍数126回/分の心房細動, V6誘導に異常Q波, V4~V6誘導のR波減高を認めた. 心臓超音波では, 左室拡張末期径5.9 cm, 左室駆出率36%, 前壁中隔~心尖部を中心とした全般性の壁運動低下と心尖部に壁の菲薄化を認めた. 心臓造影MRI(図3)では左室腔の拡大と左室心尖部に壁の菲薄化を, また前壁中隔心内膜下に遅延増強効果を認めた. 右心カテーテルでは, 肺毛細管楔入圧27 mmHg, 肺動脈圧46/24(平均32) mmHg, 心係数1.5 ℓ/分/m², 冠動脈造影では左前下行枝#7:90%, #8:99%, 対角枝#9:75%, 鈍縁枝#12:100%, 右冠動脈房室結節枝#4AV:90%, 後下行枝#4PD:75%を認めた(図4).

臨床経過(図5): 広範囲前壁梗塞と冠動脈3枝病変によるForrester IV群の心不全と診断した. ドブタミンの持続静注を開始した直後にsVT(図6)が出現しECで停止した. ドブタミンの投与を中止し, 第9病日より大動脈内バルーンポンピング(IABP)を開始, 第12病日に冠動脈バイパス術を施行した. 低心機能例であり, 術中よりsVTを頻回に認めたため経皮的な心肺補助(PCPS)を施行し, アミオダロンの経口投与量を400 mg/日に増量した. 術後5日にPCPSを離脱した

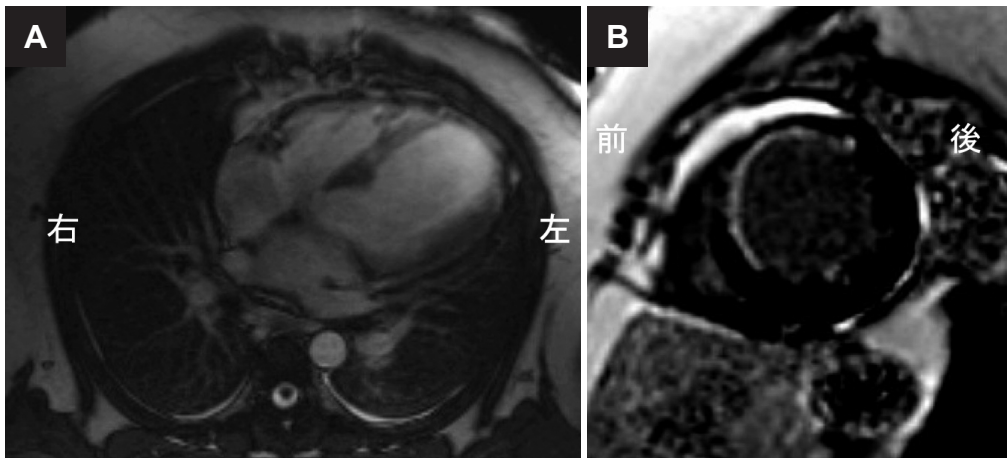


図3 心臓造影MRI.

A: 左室拡大と左室心尖部の菲薄化, B: 前壁中隔心内膜下の遅延増強効果.

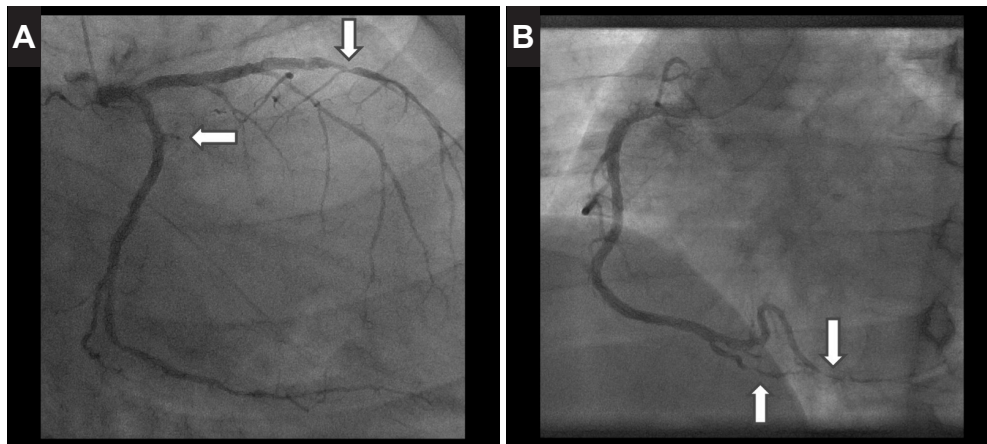


図4 冠動脈造影.

A: 左冠動脈造影 (RAO 30°, caudal 30°), 左前下行枝#7: 90%, 鈍縁枝#12: 100%, B: 右冠動脈造影 (LAO 60°), 房室結節枝#4AV: 90%, 後下行枝#4PD: 75%.

が、翌日より38℃台の発熱を認め、心室期外収縮 (PVC) を契機にsVTからVFとなった。EC後もVT/VFが再発しESによる心原性ショックを呈したためPCPSを再挿入した。アミオダロンの血中濃度が低値だったため、静注を併用したが無効だった。ニフェカントを単回静注 (0.3 mg/kg) 後に持続静注 (0.4 mg/kg/時) したが、QT延長 (QTc: 投与前403 ms, 開始12時間後546 ms) を認めたため中止した。プロプラノロール2 mg 静注と少量持続静注 (0.6 mg/時) によりESから洞調律に復帰したが、体血圧が低下した。この頃から両単径部に滲出液を認め、PCPSとIABP挿入部の感染が示唆された。

術後10日、PCPSの再抜去後に発熱し、*Enterococcus faecalis*による敗血症を呈した。同日、以前とは異なるPVCを契機にsVTが出現し、EC後に心拍数140回/分の心房細動に移行して低血圧が遷延した。プロプラノロールにより血圧低下を認めた経過から、ランジオロールを選択し、低用量 (5 μg/kg/分) 持続静注した結果、体血圧が低下せずに洞調律に復した。敗血症が治療され血行動態が改善した後にランジオロールからプロプラノロールに変更した。術後27日にIABPから離脱したが、術後32日にカンジダ敗血症を呈し、その翌日に誘因なくsVTが再発した。EC後も多型性のsVTが頻発したが、両単径部の感染創の再穿刺による補助循環はきわ

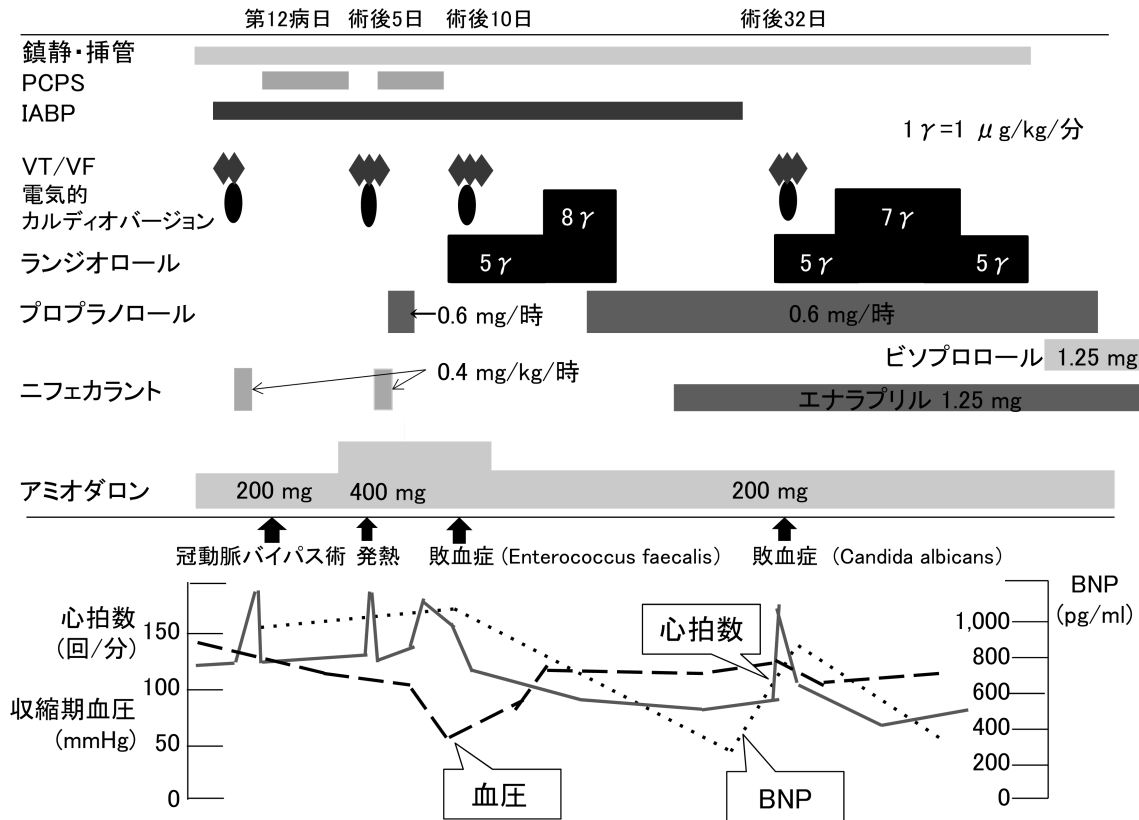


図5 経過表.

めてリスクが高いと判断した。投与中のプロプラノロール (0.6 mg/時) に低用量のランジオロール (5 μg/kg/分) を併用した結果、体血圧が低下することなくVTは消失し、PCPSの再々挿入が回避できた (図7)。感染の沈静化と心不全の改善を確認しながらランジオロールを漸減し、プロプラノロール単剤持続静注からビソプロロール内服に変更し、術後116日に独歩転院となった。

考 察

虚血性心疾患や心不全の重症例にVTまたはVFを合併すると、頻回に繰り返してESに陥り、血行動態が破綻することがある。心筋梗塞後のESは迷走神経緊張を背景とするBrugada症候群のES⁵⁾とは異なり、主に交感神経の緊張が関与しており^{3,6)}、β-アドレナリン受容体遮断薬 (β遮断薬) が有効⁷⁾である。一方、敗血症では交感神経の緊張⁸⁾や血漿カテコラミン濃度の上昇⁹⁾が示されている。またβ₁受容体は炎症性サイトカイン産生を促すことから、β₁遮断薬による炎症反

応の制御効果¹⁰⁾や、敗血症モデルラットにおけるランジオロールの有効性が報告されている¹¹⁾。本例では強心薬の開始直後にsVTが出現し、敗血症を契機とするESを2回繰り返したことから、薬剤あるいは心臓交感神経活動によるβ₁受容体刺激が心室不整脈の明らかな増悪因子と考えられた。

心筋虚血を呈するES例では可及的に血行再建を行い、血行再建後も継続する場合はIII群抗不整脈薬^{12,13)}の投与や静脈麻酔による深い鎮静¹⁴⁾、カテーテルアブレーション¹⁵⁾により治療される¹⁶⁾。本例の場合、術前のVT波形は右脚ブロック型、上方軸であり左室起源、特に梗塞領域が起源と考えられた。心筋梗塞後の場合、梗塞境界領域にあるPurkinje fibersを介したりエントリー回路が心筋梗塞後のVT発症の機序として重要とされ¹³⁾、triggerとなるPVCを標的としたカテーテルアブレーションが有効である¹⁷⁾。しかし、本例は多型性のVTによるESを呈したため、カテーテルアブレーションによる根治は困難と判断された。

ランジオロールはプロプラノロールと比較し血圧低下をきた

しにくく血行動態への影響が少ないとされている¹⁸⁾。ES症例の85%において低用量のランジオロール(5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)が有効との報告があり⁴⁾、本例においても、周術期の上室頻脈性不整脈に適応とされている用量(初期投与量:60~125 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 、維持量:10~40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)¹⁹⁾よりも低用量(5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$)で開始した直後より効果を認め、洞調律に復帰できた。術後32日にも敗血症に伴いsVTを繰り返したが、プロプラノロールの増量では血圧低下が懸念されたため、低用量のランジオロールを併用した結果、洞調律および血行動態が維持された。穿刺部感染のためPCPSの再々挿入は致命的と考えられ、それを回避できたことは本例の救命に有益であった。ランジオロールは β_1 選択性が高く($\beta_1/\beta_2=277$)²⁰⁾、半減期が約4分と短いため用量調節が容易である。本症例のように陰性変力作用が懸念される場合は、低用量で開始し、心拍数の低下や抗不整脈作用が確認された投与量を維持することが安全かつ有用と考えられる。

植込み型細動器(implantable cardioverter defibrillator: ICD)適応症例を対象としたOPTIC study²¹⁾では、アミオダロンと β 遮断薬の併用群において、 β 遮断薬単独群に比べ、ICD作動回数が有意に減少していた。この併用効果の機序と

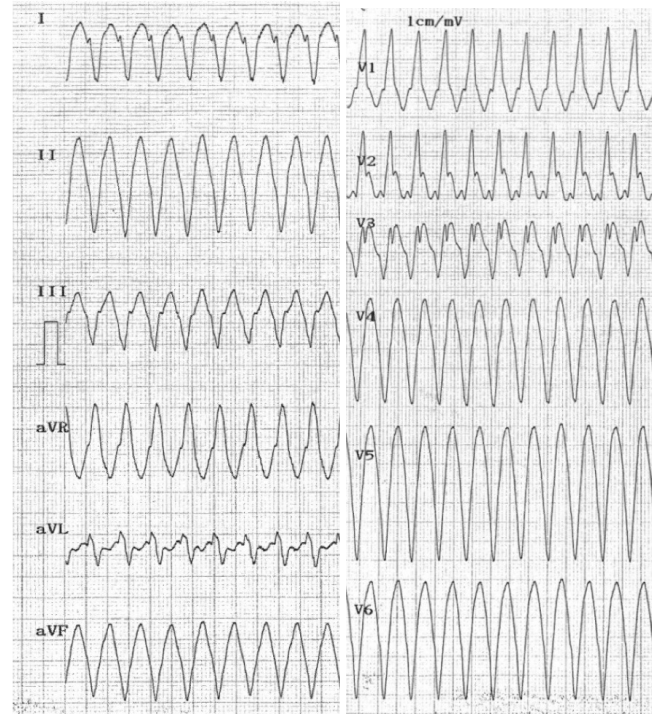


図6 心室頻拍時の心電図。
心拍数:205回/分。

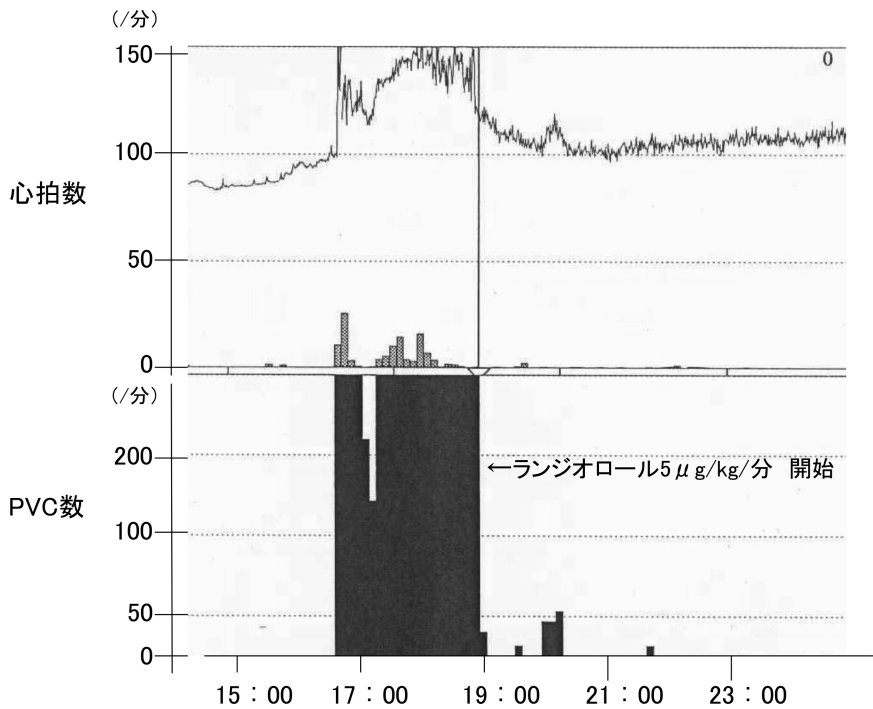


図7 術後32日、ランジオロール点滴静注前後の心拍数、心室期外収縮(PVC)の変化。

してアミオダロンによる β 受容体のダウンレギュレーション作用²²⁾が報告されており、実際に慢性心不全に対してカルベジロールとの併用によるEFの改善や、心室不整脈の減少効果²³⁾が示されている。本例ではアミオダロンの内服を継続していたため、本例で認めた低用量のランジオロールの効果はアミオダロンとの相乗効果であった可能性が示唆される。

本例のICDの植込みに関しては、心不全の改善とともに心室不整脈が減少し、血行再建後のEFは53%と改善していたこと、両単径部の皮膚感染創の治癒遅延を認め、感染リスクを考慮し皮膚創の治癒後に植込みの方針とした。

まとめ

ESを繰り返した心筋梗塞の若年例において、ランジオロールはショックを呈する血行動態でも低用量で迅速な効果を示した。心臓交感神経の活性化が示唆される若年者の心筋梗塞後のESに対してランジオロールは重要な治療選択肢と考えられた。

文献

- Scheinman MM, Levine JH, Cannom DS, Friehling T, Kopelman HA, Chilson DA, Platia EV, Wilber DJ, Kowey PR. Dose-ranging study of intravenous amiodarone in patients with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. The Intravenous Amiodarone Multicenter Investigators Group. *Circulation* 1995; 92: 3264-3272.
- Credner SC, Klinghenben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1909-1915.
- Zipes DP. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation* 1990; 82: 1095-1105.
- Miwa Y, Ikeda T, Mera H, Miyakoshi M, Hoshida K, Yanagisawa R, Ishiguro H, Tsukada T, Abe A, Yusu S, Yoshino H. Effects of landiolol, an ultra-short-acting beta1-selective blocker, on electrical storm refractory to class III antiarrhythmic drugs. *Circ J* 2010; 74: 856-863.
- Maury P, Couderc P, Delay M, Boveda S, Brugada J. Electrical storm in Brugada syndrome successfully treated using isoprenaline. *Europace* 2004; 6: 130-133.
- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171.
- Tsagalou EP, Kanakakis J, Rokas S, Anastasiou-Nana MI. Suppression by propranolol and amiodarone of an electrical storm refractory to metoprolol and amiodarone. *Int J Cardiol* 2005; 99: 341-342.
- Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphaël JC, Gajdos P, Annane D. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1380-1385.
- Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic overstimulation during critical illness: adverse effects of adrenergic stress. *J Intensive Care Med* 2009; 24: 293-316.
- Mori K, Morisaki H, Yajima S, Suzuki T, Ishikawa A, Nakamura N, Innami Y, Takeda J. Beta-1 blocker improves survival of septic rats through preservation of gut barrier function. *Intensive Care Med* 2011; 37: 1849-1856.
- Hagiwara S, Iwasaka H, Maeda H, Noguchi T. Landiolol, an ultrashort-acting beta1-adrenoceptor antagonist, has protective effects in an LPS-induced systemic inflammation model. *Shock* 2009; 31: 515-520.
- Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 346: 884-890.
- Washizuka T, Chinushi M, Watanabe H, Hosaka Y, Komura S, Sugiura H, Hirono T, Furushima H, Tanabe Y, Aizawa Y. Nifekalant hydrochloride suppresses severe electrical storm in patients with malignant ventricular tachyarrhythmias. *Circ J* 2005; 69: 1508-1513.
- Burjorjee JE, Milne B. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth* 2002; 49: 973-977.
- Bänsch D, Oyang F, Antz M, Arentz T, Weber R, Val-Mejias JE, Ernst S, Kuck KH. Successful catheter ablation of electrical storm after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 3011-3016.
- Eifling M, Razavi M, Massumi A. The evaluation and management of electrical storm. *Tex Heart Inst J* 2011; 38: 111-121.
- Szumowski L, Sanders P, Walczak F, Hocini M, Jaïs P, Kepski R, Szufiadowicz E, Urbanek P, Derejko P, Bodal-ski R, Haïssaguerre M. Mapping and ablation of polymorphic ventricular tachycardia after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1700-1706.
- Ikeshita K, Nishikawa K, Toriyama S, Yamashita T, Tani Y, Yamada T, Asada A. Landiolol has a less potent negative inotropic effect than esmolol in isolated rabbit hearts. *J Anesth* 2008; 22: 361-366.
- Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, Saitoh H, Ino T, Endoh Y, Hayakawa H. Pharmacokinetics of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting beta-blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 143-150.
- Iguchi S, Iwamura H, Nishizaki M, Hayashi A, Senokuchi K, Kobayashi K, Sakaki K, Hachiya K, Ichioka Y,

-
- Kawamura M. Development of a highly cardioselective ultra short-acting beta-blocker, ONO-1101. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1992; 40: 1462-1469.
- 21) Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, Thorpe K, Champagne J, Talajic M, Coutu B, Gronefeld GC, Hohnloser SH; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-171.
- 22) Bjørnerheim R, Frøysaker T, Hansson V. Effects of chronic amiodarone treatment on human myocardial beta adrenoceptor density and adenylate cyclase response. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 503-509.
- 23) Nägele H, Bohlmann M, Eck U, Petersen B, Rödiger W. Combination therapy with carvedilol and amiodarone in patients with severe heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 71-79.