

心房性二段脈に生理的ペーシングが奏功した AL アミロイドーシスの1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

中嶋民夫, 橋本俊雄,
坂口泰弘, 椎木英夫, 土肥和紘

奈良県救命救急センター

籠島 忠

A CASE OF AL AMYLOIDOSIS TREATED WITH PHYSIOLOGICAL PACING TO CONTROL ATRIAL BIGEMINY

TAMIO NAKAJIMA, TOSHIO HASHIMOTO, HIDEO SHIIKI,
YASUHIRO SAKAGUCHI, TADASHI KAGOSHIMA* and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

**Nara Emergency and Critical Medical Center*

Received May 7, 1997

Abstract: A case of AL amyloidosis with sick sinus syndrome (SSS) is reported. The patient was a 68-year-old female, who had been treated with a VVI pacemaker for SSS from the age of 64. When she was 65 years old, she suffered from palpitation which gradually subsided. Electrocardiograms during palpitation showed bigeminal cycles. Electrophysiological tests suggested that the bigeminy was a right ventricular pacing rhythm followed by supraventricular premature beats. They did not respond to any antiarrhythmic drugs. Her laboratory data revealed anemia, elevated erythrocyte sedimentation rate, mild renal dysfunction and M-protein. Myocardial biopsy, renal biopsy and bone marrow aspiration were performed, and she was diagnosed as having AL amyloidosis. We employed a DDD pacemaker to control the atrial contractions, and she was relieved from the palpitations. Some considerations of pacemaker treatment with AL amyloidosis are described herein.

Index Terms

AL amyloidosis, dual chamber pacing, pacemaker, sick sinus syndrome

はじめに

アミロイドーシスは、特異な線維構造をもつアミロイド蛋白が細胞外に沈着して機能障害を惹起する疾患群である¹⁾。原発性アミロイドーシスおよび骨髄腫に合併したアミロイドーシスは、沈着するアミロイドが免疫グロブリンL鎖に由来するAL蛋白であり、ALアミロイド

ーシスと呼ばれる^{1,2)}。このALアミロイドーシスでの心病変は、作業心筋へのアミロイドの沈着によるうっ血性心不全が主体とされている³⁾。一方、洞機能不全症候群などの徐脈性不整脈のためにペースメーカが挿入された症例も、少数ではあるが、報告されている⁴⁻¹⁰⁾。しかし、アミロイドーシスに合併した不整脈に対するペースメーカ療法は、ペーシング様式や電極の選択についての明らか

な指針がない。今回著者らは、VVIペースメーカ植え込みの1年後に薬剤抵抗性の不整脈が出現し、ペースメーカをDDDに変更することで自覚症状が改善したALアミロイドーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：68歳，女性。

主 訴：動悸。

家族歴：母 糖尿病。

既往歴：65歳 左ヘル麻痺，

68歳 左緑内障。

現病歴：昭和56年から動悸と眩暈感を週に1～2度自覚したので、当科に通院していた。昭和59年6月25日のホルター心電図所見に約7秒間の洞停止が認められたことと、同年8月27日の電気生理学的検査で洞結節自動回復時間が約7秒に延長していた(Fig. 1)ことから、洞機能不全症候群と診断された。同年9月12日に恒久的ペースメーカ(VVI)が植え込まれた(初回入院)。その頃から正球性正色素性の貧血，赤沈の亢進，蛋白尿，および腎機能低下が認められた。ペースメーカ植え込み時には自覚症状はなかったが、昭和60年から労作時に動悸を自覚するようになった。次第に症状が増強するので、昭和63年1月21日、当科に再入院した。

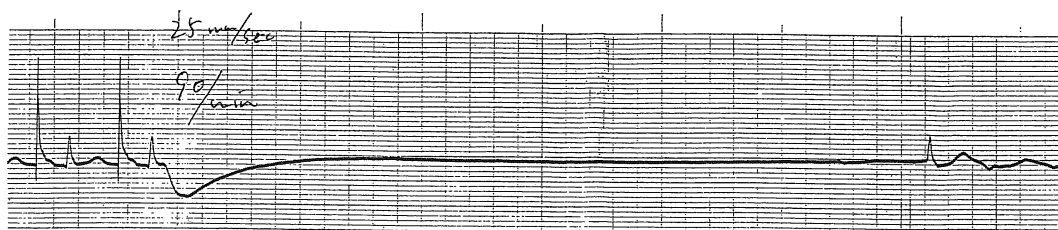
入院時現症：身長152cm。体重53kg。脈拍，60/分，不整。血圧160/70mmHg。眼瞼結膜に軽度の貧血を認め

るが，黄染はない。巨舌を認めない。頸部リンパ節および甲状腺の腫大はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は，正常肺胞音で，副雑音を聴取しない。腹部は，平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に軽度の浮腫を認める。神経学的所見に異常を認めない。

入院時検査成績：1日4.1gの蛋白尿，正球性正色素性貧血，低アルブミン血症，腎機能障害，および低カルシウム血症が認められた(Table 1)。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry	
protein	4.1 g/day	T-Bil	0.5 mg/dl
glucose	(-)	ALP	5.7 KAU
Occult blood	(±)	AMY	83 U/l
		GOT	14 IU/l
		GPT	9 IU/l
Hematology		LDH	403 IU/l
RBC	275 × 10 ⁴ /μl	γ-GTP	21 IU/l
Ht	25.8 %	TP	5.6 mg/dl
Hb	8.3 g/dl	Alb	2.7 mg/dl
WBC	4,800 /μl	T-Chol	263 mg/dl
Plts	21.3 × 10 ⁴ /μl	TG	105 mg/dl
		BUN	37 mg/dl
Serology		Scr	2.3 mg/dl
IgA	91 mg/dl	BS	81 mg/dl
IgM	64 mg/dl	Na	141 mEq/l
IgG	1,534 mg/dl	K	3.8 mEq/l
C ₃	83 mg/dl	Cl	111 mEq/l
C ₄	27 mg/dl	Ca	8.2 mg/dl



Continued

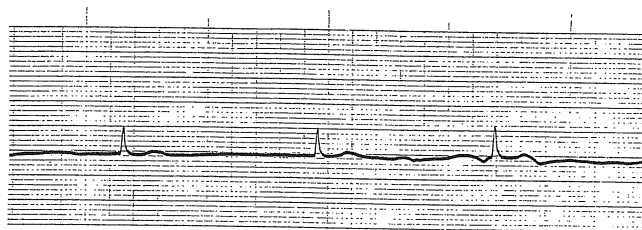


Fig. 1. High frequency stimulation of the right atrium on 12 Sep. 1984. Termination of the stimulation at 90/minute of the right atrium lead to a cardiac stand still for 6.4 seconds followed by an idioventricular rhythm.

胸部レントゲン所見：心胸郭比が57%であり、中等度の心拡大が認められた。しかし、肺うっ血像はなかった(Fig. 2)。

心エコー図所見：心肥大は、心室中隔壁厚が1.0 cm、左室後壁壁厚が0.8 cmであり、認められなかった。左室壁運動も良好であった。左室拡張終期径が5.1 cm、左室収縮終期径が2.9 cm、左室駆出率が74%、左房径が3.7 cmであり、軽度の大動脈弁逆流および軽度の僧帽弁逆流が認められた。

骨髄所見：有核細胞数が131,000/ μ lであり、正形成を示した。骨髄像で9.8%を占めた形質細胞に異形性が認められた。

心電図所見：昭和59年9月12日のVVIペースメーカー植え込み後の心電図(Fig. 3)は心室ペースング調律であり、この当時には動悸が出現していなかった。昭和63

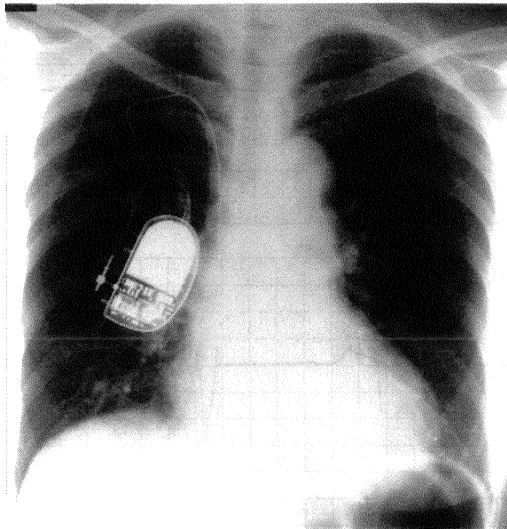


Fig. 2. Chest roentgenogram.
Chest roentgenogram on admission showed mild cardiomegaly. Pulmonary edema was not present.

年1月25日の動悸を自覚していたときの心電図(Fig. 4)では、心室のペースング波形に続いて二段脈の上室期外収縮が出現している。なお、明らかな逆行性P波は認められなかった。

右室心内膜心筋生検所見：第27病日に施行した右室心筋生検所見(Fig. 5)では、心筋細胞に軽度の肥大と一部に空胞変性、および細胞周囲型の線維症が認められた。Congo red 染色標本では、一部の心筋細胞は脂肪織に置換されており、小血管壁にcongo red でオレンジ色に染まるアミロイドの沈着が認められた。この沈着物は過マンガン酸カリウム処理に抵抗性のALタンパクであった。

腎生検所見：糸球体および血管周囲にアミロイドの沈着が認められた。

全身骨レントゲン所見：骨破壊像は認められなかった。

電気生理学的検査所見：期外収縮にはA波が明瞭に認められており、先行するペースングによるV波とA波の間にヒス束電位も認められなかった。期外収縮は、100/分の高位右心房頻拍刺激後に消失した。

経過：本例は、骨髄所見、右室心内膜心筋生検所見、および腎生検所見からALアミロイドーシスと診断された。また、期外収縮は、心電図所見に逆行性P波が認められないことと電気生理学的検査所見から、逆伝導によるものではなく、心房期外収縮であると診断された。まず抗不整脈薬投与による上室期外収縮の治療を試みたが、効果はなかった。そこで、心房の収縮をコントロールするためにペースメーカーをDDDに変更した。心房はペースング閾値が高く、心房リードの留置に難渋した。DDDペースメーカーに変更後の心電図には、期外収縮が認められなかった(Fig. 6)。DDDペースメーカーに変更することで動悸は消失し、QOLに著明な改善が得られた。なお、刺激閾値の時間経過をTable 2に示す。心房および心室での刺激電極の閾値は上昇していたが、ペースング不全は認められなかった。

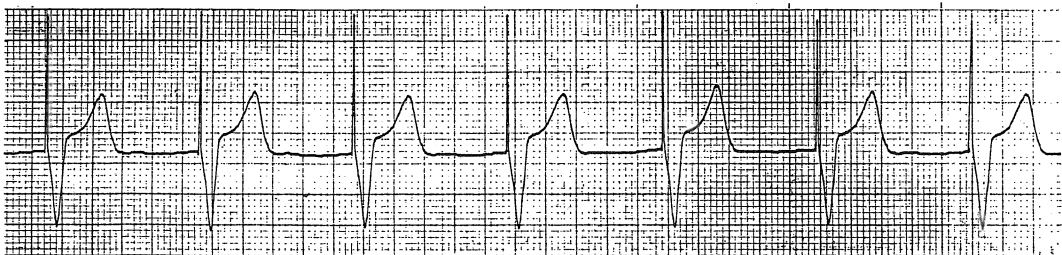


Fig. 3. Electrocardiogram soon after a VVI pacemaker implantation.

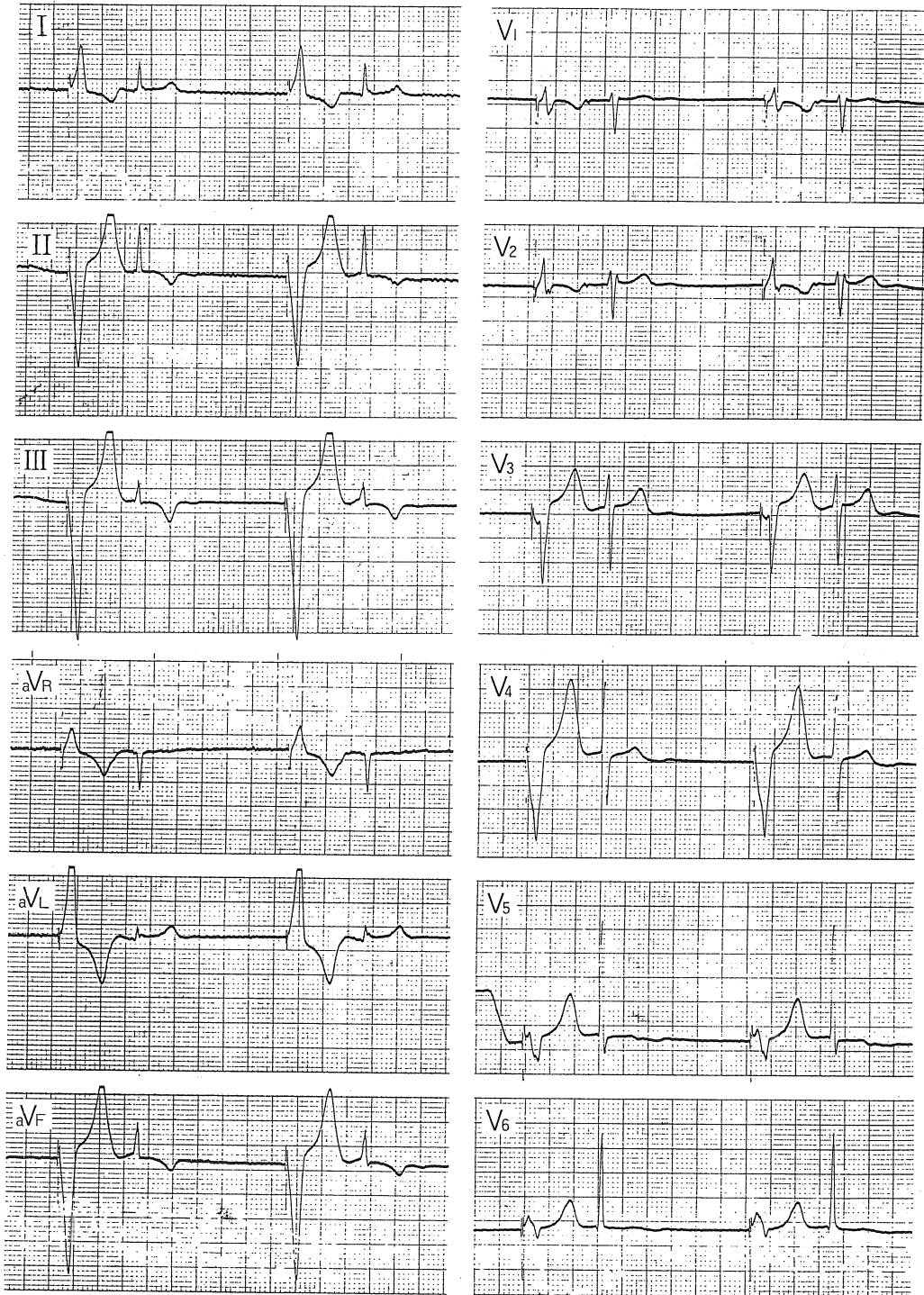


Fig. 4. Electrocardiogram during palpitation.

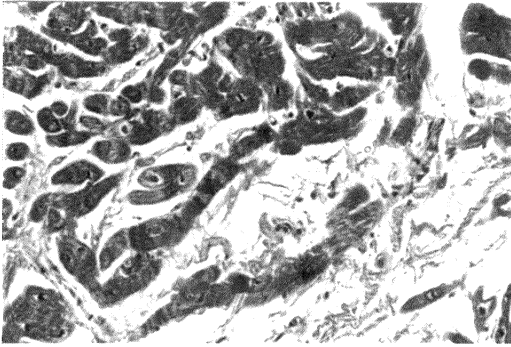


Fig. 5. Light microscopy of biopsy specimen of right ventricle showed mild hypertrophy of myocyte and moderate fibrosis (Hematoxylin-eosin stain, ×200).

Table 2. Time course of the cardiac stimulation threshold

Items	1984.9.12	1988.3.3	1992.7.8
Pacing mode	VVI	DDD	DDD
Atrial lead (V)		0.7	3.7
Ventricular lead (V)	0.4	0.9	1.0

Measurements were performed at a pulse duration of 0.5 msec.

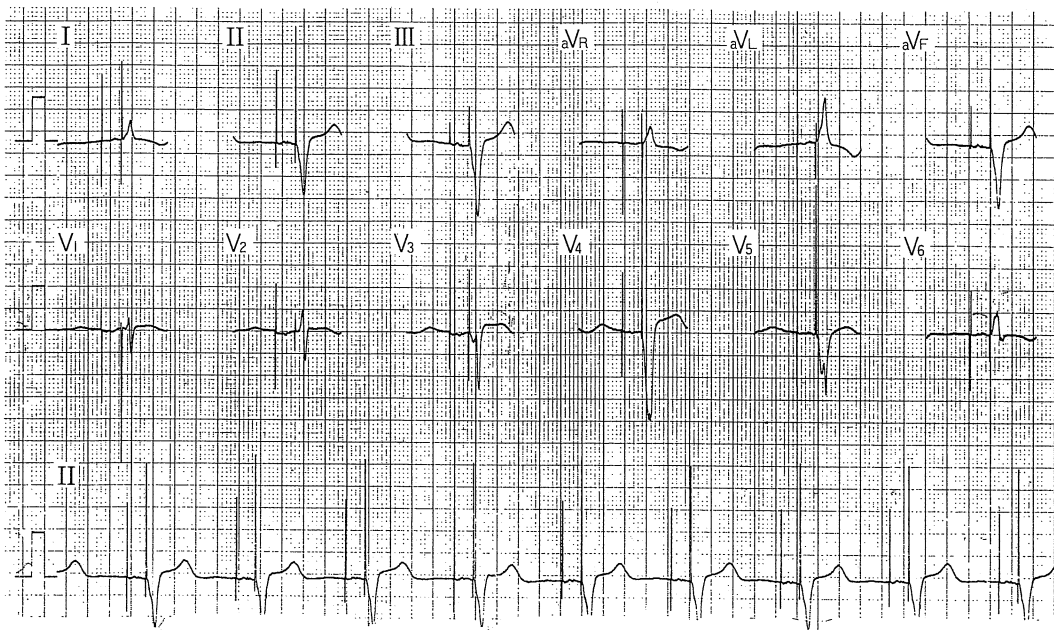


Fig. 6. Electrocardiogram after a change of pacemaker mode from VVI to DDD showed both atrial and ventricular pacing rhythms without arrhythmias.

考 察

1. ALアミロイドーシスでのペースング様式の選択

ALアミロイドーシス患者は、心臓へのアミロイドの沈着が高頻度に認められる³⁾。しかもALアミロイドーシス症例の約40%は、心病変で死亡すると報告されており¹⁾、その大半が作業心筋の障害によるうっ血性心不全である³⁾。この事実は、日本人の家族性アミロイドーシス

では刺激伝導系障害が高頻度である¹²⁾ことと対照的である。しかし、ALアミロイドーシスでも、刺激伝導系障害による徐脈性不整脈例が報告されており、ペースメーカ療法も実施されている⁴⁻¹⁰⁾。

アミロイドーシス患者でのペースング様式の選択には明確な指針がない。本例での新規ペースメーカ植え込み時には、アミロイドーシスと診断されておらず、心エコー図所見でも心機能は低下していなかった。したがって、

本例は、洞停止後の補充収縮が早期に出現しないときに限って心収縮を人工ペースングで補えばよいとの判断から、VVIが選択された。洞機能不全症候群ではAAIが選択されることもある。しかし、本例は、HV時間が60 msecに軽度の延長を示したので、AAIが選択されなかった。本例では心房期外収縮をコントロールする目的でDDDペースメーカーに変更したが、ALアミロイドーシスと診断された患者では以下と理由で、最初からDDDペースメーカー(あるいはVDDペースメーカー)が選択されるべきと考えられる。1) ALアミロイドーシスは左室の収縮不全および拡張不全が高率に合併するので¹¹⁾、心房心室順次ペースングが左心機能低下例での症状の改善に好ましい^{13,14)}。2) 低左室機能例にVVIペースメーカーを植え込んだ場合は、ペースメーカー症候群¹⁵⁾の出現することがある。3) ALアミロイドーシスは、根治法がないので診断確定からの平均生存期間が1年¹¹⁾にすぎず、電池の消耗が少ないVVIを選択する利点がない。4) ALアミロイドーシスは、房室伝導障害を高率に合併する¹⁶⁾ので、AAIが選択できない。

2. アミロイドーシスでのペースング電極の選択

アミロイドーシスに恒久的ペースメーカーを植え込む場合は、心内膜電極を選択するか心筋電極を選択するかが問題になる^{6,12,17)}。アミロイドーシスは、ペースメーカー植え込み時から電極の刺激閾値が高いことが多く、植え込み後には閾値がさらに上昇することも多い¹⁷⁾。刺激閾値の上昇でペースング不全を惹起して死亡した症例^{5,17)}や心内膜電極を心筋電極に変更しなければならなかった症例¹⁷⁾が報告されている。本例は、電池交換時の心内膜電極の刺激閾値が心房と心室の両者で上昇していた。刺激閾値が上昇する機序については、電極植え込みによる局所刺激がアミロイドの沈着を助長する可能性が指摘されている。すなわち、塚越ら¹⁷⁾によると、ペースング不全を呈した家族性アミロイドーシスでは、心内膜電極直下の心筋へのアミロイドの沈着が周囲に比して高度であったと報告している。また磯部ら⁵⁾は、ペースング不全を合併した全身性アミロイドーシスの剖検例では、心筋電極植え込み部位の心筋が瘢痕様に白色化しており、光顕所見で心筋がすべてアミロイドで置換されていたと報告している。刺激電極については、心内膜病変のために閾値の上昇が予測される症例は、一般に心内膜電極でなく心筋電極が選択される¹⁸⁾。しかし、Jansson, et al.¹⁹⁾は、恒久的ペースメーカーを植え込んだスウェーデンの家族性アミロイドポリニューロパチー患者14例の刺激閾値の経過を検討しており、一部の症例で閾値に軽度の上昇が認められたが、ペースング不全例の出現がなかったとい

う。また、磯部ら⁵⁾は、心筋電極でもペースング不全を呈した症例を報告している。さらに、アミロイドーシスは術後に縫合不全や感染を合併しやすいことから、開胸を通常必要とする心筋電極よりも心内膜電極を選択し、刺激閾値を頻回に測定することが肝要と考えられる。またAnzai, et al.²⁰⁾は、ペースメーカー挿入約1カ月後に心内膜電極の位置移動とexit blockが出現した家族性アミロイドーシス症例を経験したが、Screw-in電極に変更して良好な経過が得られたと報告している。

3. 本例の不整脈の成因

本例の動悸の原因となった期外収縮は、標準12誘導で期外収縮に先行する逆行性P波が認められなかったことから、電気生理学的検査でA波が認められたことから、上室期外収縮と考えられる。上室期外収縮が出現した原因は、心アミロイドーシスの進展による心機能低下の影響と推察される。すなわち、心胸郭比は、昭和59年9月11日のVVIペースメーカー植え込み時に49%であったが、今回入院時には57%へ拡大していた。また心エコー図による左房径は、昭和56年8月28日に2.5 cmであったが、今回の入院時には3.7 cmまで拡大していた。したがって、アミロイドーシスの進展によって左室拡張機能が低下して、心房負荷が増大したために期外収縮が出現しやすくなった可能性が考えられる。

ま と め

心房性二段脈が出現したのでペースメーカーをVVIからDDDに変更し、不整脈が消失したALアミロイドーシスの1例を経験した。アミロイドーシスでのペースメーカーの植え込みには、本疾患の特殊性を考慮してペースング様式や電極の種類を選択する必要があると考えられる。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班：アミロイドーシスの新しい分類と診断の手引き。厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班1992年度研究報告書：13, 1993。
- 2) Husby, G.: Nomenclature and classification of amyloid and amyloidosis. J Intern. Med. 232: 511, 1992.
- 3) Gray, L. W., Duca, P. R. and Chung, E. K.: Sick sinus syndrome due to cardiac amyloidosis. Cardiology 63: 212, 1978.
- 4) 磯部 敬, 宮城 裕, 水野 康, 社本幹博, 松本純治：アミロイドーシスの治療——心ペースメーカー

- 植込みを行った全身性アミロイドーシスの組織学的変化——厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班昭和53年度報告書, 235, 1979.
- 5) 田中伸明, 松崎益徳, 阿武義人, 小川 宏, 松田泰雄, 久萬田俊明, 伊達敏明, 部坂浩二, 楠川禮造, 高橋睦夫, 山下吉美, 内野文弥: ヒス束心電図所見から, 早期に恒久ペースメーカー植込みを行った心アミロイドーシスの1例. 心臓 18: 334, 1986.
- 6) Isokane, N., Fukushima, N., Miyazaki, T. and Dohi, I.: A case of sick sinus syndrome in primary systemic amyloidosis. J. Electrocardiol. 11: 191, 1978.
- 7) 桐戸敬太, 進藤弘雄, 千葉直彦, 小山敏雄, 横山 宏: アミロイドーシスの合併により, 洞機能不全症候群(SSS)をきたした多発性骨髄腫(MM)の1例. 臨床血液 33: 532, 1992.
- 8) 福島幸隆, 菅野陽子, 伊藤俊広, 渡辺慎太郎, 広川誠, 三浦 亮: 洞不全症候群のための恒久ペースメーカー植込みを行った骨髄腫合併アミロイドーシスの1例. 臨床血液 33: 969, 1992.
- 9) 松橋浩伸, 堀本和志, 舟山直樹, 五十嵐丈記, 山城勝重, 三国主悦, 小野寺壮吉: 洞不全症候群を呈し, 永久ペースメーカーが有効であった骨髄腫合併心アミロイドーシスの1剖検例. 心臓 21: 737, 1989.
- 10) 日野原重明: 本邦人のアミロイドーシス. 日内会誌. 61: 745, 1972.
- 11) Kyle, R. A. and Greipp, P. R.: Amyloidosis (AL). Clinical and laboratory features in 229 cases. Mayo Clin. Proc. 58: 665, 1983.
- 12) 加藤孝和, 沢山俊民: アミロイドーシスの心障害——特に, 不整脈, ペースメーカー療法について——. 日本臨床 37: 3271, 1979.
- 13) Stone, J. M., Bhaka, R. D. and Lutgen, J.: Dual chamber sequential pacing management of sinus node dysfunction; Advantages over single-chamber pacing. Am. Heart J. 104: 1319, 1982.
- 14) Reiter, M. J. and Hindman, M. C.: Hemodynamic effects of acute atrioventricular or sequential pacing in patients with left ventricular dysfunction. Am. J. Cardiol. 49: 687, 1982.
- 15) 三井利夫, 須磨幸蔵, 鰐淵康彦, 三枝正裕, 堀原一: Pacemaker syndrome. 日胸外会誌. 18: 442, 1970.
- 16) Ridolfi, R. N., Bulkley, B. H. and Hutchins, G. M.: The conduction system in cardiac amyloidosis: Clinical and pathologic features of 23 patients. Am. J. Med. 62: 677, 1977.
- 17) 塚越 廣, 池田修一, 小林高義, 中田和義: 人工ペースメーカーを装置した家族性アミロイドーシス3例の検討——特にその一部検例を中心として——. 厚生省特定疾患アミロイドニューロパチー調査研究班昭和53年度報告書, 289, 1979.
- 18) 丹治康浩, 堀原 一: 不整脈に対する心臓ペースング. 肺と心 21: 260, 1974.
- 19) Jansson, J. H., Eriksson, P., Boman, K., Eriksson, S., Olofsson, B. O. and Sjogren, B.: Cardiac stimulation threshold in familial amyloidosis with polyneuropathy. PACE. 10: 817, 1987.
- 20) Anzai, N., Akiyama, K., Tsuchida, K., Yamada, M., Kito, S. and Yamamura, Y.: Treatment by pacemaker in familial amyloid polyneuropathy. Chest 96: 80, 1989.