

家族性アミロイドポリニューロパチーの心病變の 診断における12誘導心電図, 24時間 Holter 心電図 および体表面電位図検査法の意義

武 田 正

信州大学医学部第1内科学教室

(主任: 関口 守衛教授)

Clinical Significance of 12-Lead Electrocardiography, 24-Hour Holter Monitoring, and Body Surface Potential Maps for Assessment of Cardiac Involvement in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy

Masashi TAKEDA

Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Morie SEKIGUCHI)

To determine the clinical significance of 12-lead electrocardiography (ECG), 24-hour Holter monitoring, and body surface potential maps in assessing cardiac involvement in familial amyloid polyneuropathy, we examined 65 patients. ECG revealed various abnormalities, among which cardiac conduction disturbances were common. The incidence of complex conduction disturbances, QS pattern in right precordial leads, and low voltage in limb leads increased with progression of the neurologic disabilities. In addition, decreased R wave voltage in leads V5 and V6 appeared in the majority of the patients who presented two or less ECG abnormalities. Although 24-hour ambulatory ECG monitoring demonstrated various arrhythmias which were not detected by 12-lead ECG alone, they proved to be transient, showing no correlation between their severity and the neurologic manifestations. In QRS isopotential and isochrone maps, the mean values of the positive potential were significantly lower and ventricular activation time was more prolonged in the advanced stage of the patients. QRST isointegral maps of advanced patients showed a large negative area and a small positive area over the anterior and lateral chest.

In conclusion, in patients with familial amyloid polyneuropathy, (1) decreased R wave in leads V5 and V6 in 12-lead ECG is useful to detect cardiac involvement in the earliest stage, (2) the precise prognostic significance of 24-hour Holter monitoring remains uncertain, and (3) changes in body surface potential maps correlate well with the severity of the disease. *Shinshu Med J. 47: 33-46, 1999*

(Received for publication September 4, 1998)

Key words: familial amyloid polyneuropathy, 12-lead electrocardiography, 24-hour Holter monitoring, body surface potential maps

家族性アミロイドポリニューロパチー, 12誘導心電図, 24時間 Holter 心電図, 体表面電位図

別刷請求先: 武田 正 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部第1内科

I 緒 言

家族性アミロイドポリニューロパチーは下肢に初発する末梢神経障害、自律神経症状、胃腸症状ならびに心病変などを主症状とする常染色体優性の遺伝形式を示す全身性アミロイドーシスである¹⁾⁻³⁾。本症ではほぼ全例に心病変がみられ、しばしば多彩な伝導障害、徐脈性不整脈に起因すると考えられる Adams-Stokes 症候群を来す⁴⁾⁻¹¹⁾が、他の全身性アミロイドーシス、特に AL (原発性) アミロイドーシスとは異なり、末期に至るまで心不全を合併することはまれであることが知られている³⁾⁽¹²⁾。従って、これらの不整脈の出現に留意することは家族性アミロイドポリニューロパチーにおける心病変の管理の上で極めて重要と考えられる³⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。本研究では家族性アミロイドポリニューロパチー患者における12誘導心電図、24時間 Holter 心電図および体表面電位図検査の意義について検討したところ、若干の知見を得たので報告する。

II 対象および方法

A 対 象

対象は信州大学医学部第1内科およびその関連施設で1970年から1992年の期間に精査した長野県在住の家族性アミロイドポリニューロパチー患者65例(男36例、女29例、16~76歳 平均46±13歳)である。これらの内53例は本邦最大の集積地である上水内郡の出身者¹⁴⁾⁽¹⁵⁾であり、そのほか宮田村、飯山市、丸子町の出身者³⁾を含む。家族性アミロイドポリニューロパチーの診断は、陽性の家族歴、臨床像と胃、直腸、腓腹神経あるいは腹壁脂肪組織からの生検を施行し、アミロイド沈着の証明により確定した。心アミロイドーシスの診断は、65例中30例において心内膜心筋生検あるいは剖検により確定、他の35例では ①心アミロイドーシスに特徴的とされる右側胸部誘導 QS パターン、肢誘導低電位差などの心電図所見¹⁶⁾⁻⁽¹⁹⁾、②テクネシウム-99m-ピロリン酸心筋シンチグラフィによるびまん性の心筋の陽性描画²⁰⁾⁻⁽²⁴⁾、③断層心エコー図における心筋エコー輝度の増強²⁵⁾⁻⁽²⁹⁾、の3つのうち2つ以上の所見の存在により心アミロイドーシスと診断した。末梢神経障害の重症度は Coutinho ら²⁾に従い、以下のように分類した。Stage I: 多発神経炎病変が下肢に限局している状態、Stage II: 同病変が上下肢に及んだ状態、Stage III: 広汎な末梢神経障害のため臥床を余儀なくされている状態。なお、心筋および直

腸、胃生検組織を用いて免疫組織化学的に診断された AL (原発性) アミロイドーシス12例(年齢53~75歳、平均64±6歳、Ax 5例、Al 7例、血清ならびに尿中 M 蛋白陽性例10例)について12誘導心電図および心エコー図検査を、健常者50例について体表面電位図検査を施行し対比検討した。

B 12誘導心電図検査

通常の方法により、家族性アミロイドポリニューロパチー65例、AL アミロイドーシス12例に施行した。また、前者のうち35例については経時的検査(観察期間1カ月~6年4カ月、平均2年4カ月)を行った。

C 24時間 Holter 心電図検査

フクダ ME 製 QR1100あるいはマルケット製8500ホルターレコーダーの2チャンネルレコーダーを用いて家族性アミロイドポリニューロパチー16例に施行し、これらの内13例については観察期間2カ月~3年6カ月(平均1年8カ月)の経時的観察を行った。

D 体表面電位図検査

装置はフクダ電子製 VCM3000を用い、家族性アミロイドポリニューロパチー20例に施行した。体表面87点よりサンプリング間隔1 msec で記録し、QRS 等電位図、等時線図および QRST 等面積図を作製して以下の指標を算出した³⁰⁾⁽³¹⁾。①QRS 波の最大電位 (Rmax)、最小電位 (Smin)、②QRS 時間 (QRSd)、③心室興奮伝達時間最大値 (VATmax)、④QRST 面積の最大値、最小値、(IQRSTmax, IQRSTmin)、⑤等面積図で健常者の平均値より-2SD 以上の偏位を認める誘導の総和を、異常を認めた電極数で除した値 ($\Sigma QRST/n$)³²⁾。

E 心エコー図検査

家族性アミロイドポリニューロパチー44例、AL アミロイドーシス10例に施行し、Mモード心エコー図から通常の方法³³⁾により、左室心筋重量 (LVM)、左室内径短縮率 (% FS) を算出した。

F 統計処理

結果は平均±標準偏差であらわした。2群間の数値の比較は unpaired Student's t test, chi square test あるいは Fisher's exact test を用いて行い、危険率5%以下を有意差あり、と判定した。

III 結 果

A 臨床所見 (Fig. 1)

経過中うっ血性心不全を来した頻度は、家族性アミロイドポリニューロパチー (65例中5例、8%) に比

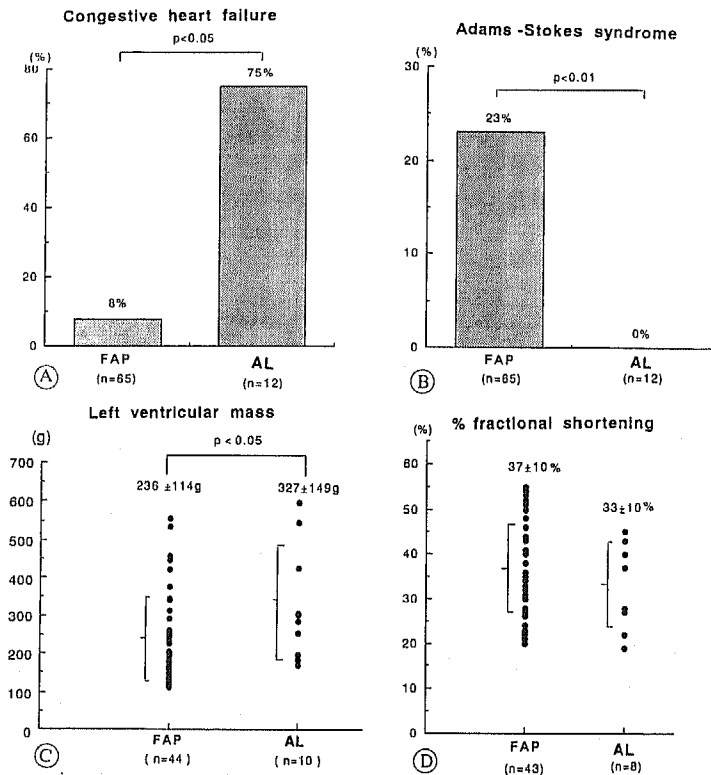


Fig. 1 Clinical characteristics.

Incidence of congestive heart failure is significantly higher (panel A) and that of Adams-Stokes syndrome is lower (panel B) in patients with AL (primary) amyloidosis than in familial amyloid polyneuropathy. Patients with familial amyloid polyneuropathy show significantly lower left ventricular mass (panel C) and slightly greater percent fractional shortening of the left ventricle (panel D) than in patients with primary amyloidosis. FAP=familial amyloid polyneuropathy; AL=AL (primary) amyloidosis.

してALアミロイドーシス(12例中9例, 75%)では有意($p < 0.01$)に高値を示した。一方Adams-Stokes発作は, 家族性アミロイドポリニューロパチー65例中15例(23%)に認められ, いずれもペースメーカー治療を必要としたのに対して, ALアミロイドーシスでは1例もみられなかった($p < 0.01$)。また, 心エコー図上, 家族性アミロイドポリニューロパチーではALアミロイドーシスに比して左室心筋重量は有意に低値(236 g vs 327 g, $p < 0.05$)を, %FSは軽度高値(37% vs 33%)を示した。

B 12誘導心電図所見

心房細動, 粗動等の調律異常の出現頻度は, ALアミロイドーシスでは12例中5例(42%)であったのに対して, 家族性アミロイドポリニューロパチーでは65例中7例(15%)と有意($p < 0.05$)に低値を示した。何らかの伝導障害のみられた頻度は, ALアミロイド

ーシス(12例中4例, 33%)に比して家族性アミロイドポリニューロパチー(65例中33例, 51%)では軽度高値を示した。なお, ALアミロイドーシスでみられた伝導障害の内訳は, 第一度房室ブロックのみ, 第一度房室ブロック+左脚前枝ブロック, 第一度房室ブロック+不完全右脚ブロック, 第二度房室ブロック(Wenckebach型)+完全右脚ブロック, がそれぞれ1例ずつであった。また, 肢誘導低電位差の頻度は, ALアミロイドーシスでは家族性アミロイドポリニューロパチーの約2倍であった(25% vs 11%)。

一方, 右側胸部誘導QSパターンあるいはpoor R wave progressionは, いずれも過半数の症例にみられた。(ALアミロイドーシス75%, 家族性アミロイドポリニューロパチー61%)(Fig. 2)。

Table 1に家族性アミロイドポリニューロパチー患者の12誘導心電図異常の出現頻度と末梢神経障害の重

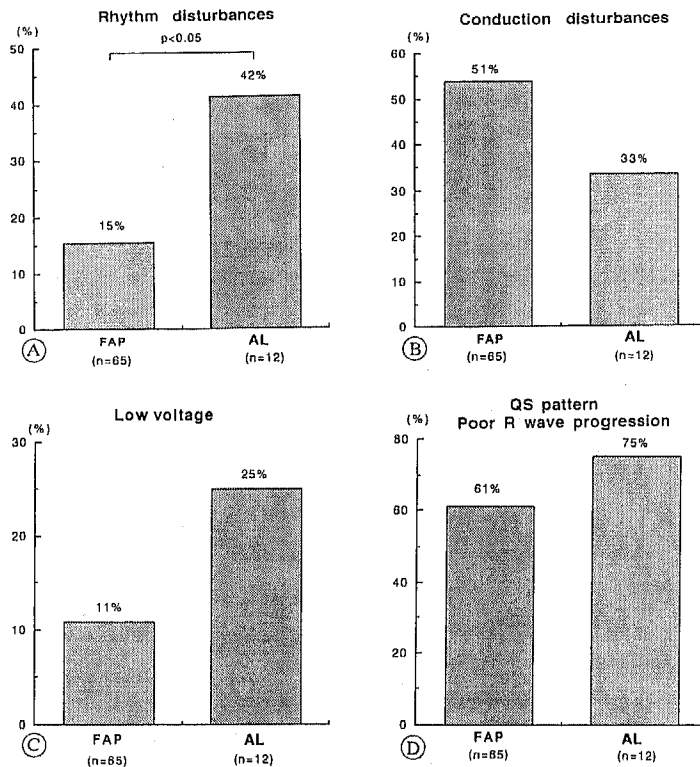


Fig. 2 12-lead electrocardiographic findings.

Patients with AL (primary) amyloidosis have a significantly higher incidence of rhythm disturbances than those with familial amyloid polyneuropathy (panel A). Prevalence of conduction disturbances is slightly higher (panel B) and that of low voltage in limb leads is lower (panel C) in patients with familial amyloid polyneuropathy than in patients with AL (primary) amyloidosis. There is no significant difference in the incidences of right precordial QS pattern and/or poor R wave progression between both patients (panel D). Other abbreviations as in Fig. 1.

Table 1 12-lead electrocardiographic abnormalities in relation to neurologic disabilities in patients with FAP

	Stage			Total (n=65)
	I (n=22)	II (n=23)	III (n=20)	
QS in V ₁ , V ₂	8(36)	8(35)	9(45)	25(38)
PRWP	6(27)	6(26)	3(15)	15(23)
LAD	8(36)	9(39)	8(40)	25(38)
Low voltage	2	2	3	7(10)
LVH	2	2	0	4(6)
I° AVB	3	6	6	15(23)
II° AVB	0	1	0	1(1)
Complete AVB	1	1	4	6(9)
CLBBB	2	5	3	10(15)
CRBBB	1	4	4	9(14)
LAH	5	3	2	10(15)
SSS	1	2	0	3(5)
Atrial fibrillation	0	1	1	2(3)

The numbers in parentheses indicate the incidence of abnormalities in 12-lead electrocardiogram. AVB=atrioventricular block; CLBBB=complete left bundle branch block; CRBBB=complete right bundle branch block; FAP=familial amyloid polyneuropathy; LAD=left axis deviation; LAH=left anterior hemiblock; LVH=left ventricular hypertrophy; PRWP=poor R wave progression in right precordial leads; SSS=sick sinus syndrome.

症度との関連を示す。病期の進行につれて、右側胸部誘導 QS パターン、房室ブロック、完全右脚ブロックの頻度は増加する傾向を示すのに対して、右側胸部誘導 poor R wave progression の頻度は減少した。

Table 2に家族性アミロイドポリニューロパチー患者の12誘導心電図における伝導障害の組合せと末梢神

経障害の重症度との関連を示す。一般に、Stage II, IIIではStage Iに比して複数の伝導障害の出現頻度が増加する傾向がみられた。

12誘導心電図の経時的観察を施行した35例中21例(60%)で1カ月から6年4カ月の間に所見の変化が認められた (Table 3)。それらは個々の症例により

Table 2 Conduction disturbances in 12-lead electrocardiograms in relation to neurologic disabilities in patients with FAP

	Stage		
	I (n=22)	II (n=23)	III (n=20)
I° AVB alone	1	2	3
I° AVB+LAH	1	1	0
I° AVB+CLBBB	0	2	2
I° AVB+CRBBB	1	1	0
II° AVB alone	0	1	0
Complete AVB alone	0	1	0
Complete AVB+LAH	0	0	1
Complete AVB+CRBBB	0	0	2
CLBBB alone	0	2	1
CLBBB+SSS	0	1	0
CRBBB alone	0	2	2
LAH alone	2	2	0
LAH+SSS	1	0	0

Abbreviations as in Table 1.

Table 3 Serial changes in 12-lead electrocardiograms in 21 patients with FAP

NO.	Age	Sex	Stage	Initial		Follow-up		Time interval (month)
				12-lead ECG	Rv6(mm)	12-lead ECG	Rv6(mm)	
1)	43	F	I	SSS, LAD, LAH, QS in V1~V3	4	I° AVB, CRBBB, RAD	4	15
2)	60	M	I	I° AVB, LAD, LAH, QS in V1~V4	15	SSS, LAD, LAH, QS in V1~V4	6	12
3)	38	F	I	WNL	3	Atrial flutter, IRBBB, LAD	2	76
4)	39	F	I	LAD	12	IRBBB, LAD	12	64
5)	26	M	I	PRWP	7	Complete AVB, LAD	5	64
6)	53	F	I	LVH, PRWP	9	I° AVB, LVH, PRWP	5	12
7)	36	M	II	I° AVB, CRBBB, LAD	5	SSS, Complete AVB	4	12
8)	60	M	II	I° AVB, LAD, QS in V1~V3	5	I° AVB, CLBBB, LAD, QS in V1~V4	4	12
9)	33	M	II	LAD, LAH, PRWP	3	I° AVB, CLBBB, LAD, QS in V1~V4	3	26
10)	67	M	II	CRBBB	3	I° AVB, CRBBB, LAD	2	12
11)	54	M	II	WNL	9	I° AVB, CLBBB, PRWP	5	62
12)	41	F	II	I° AVB, LAD	2	I° AVB, CRBBB, LAD	2	63
13)	51	F	III	I° AVB, LAD, QS in V1~V3	7	Complete AVB, LAD, LAH, QS in V1~V3	7	56
14)	40	F	III	I° AVB, QS in V1~V3	6	I° AVB, CLBBB, QS in V1~V4	4	16
15)	38	M	III	I° AVB, CLBBB, LAD, QS in V1~V4	5	SSS, CLBBB, LAD, QS in V1~V4	3	12
16)	37	F	III	QS in V1~V3	7	Atrial fibrillation, QS in V1~V3	6	24
17)	41	F	III	I° AVB, QS in V1~V3	4	Complete AVB, QS in V1~V3	3	12
18)	79	M	III	LAD, PRWP, Low voltage	7	I° AVB, LAD, PRWP, Low voltage	5	12
19)	63	M	III	LAD	6	Atrial fibrillation, LAD, LAH	5	12
20)	49	F	III	I° AVB	4	Complete AVB, LBBB, LAD	5	12
21)	36	M	III	WNL	9	PRWP, Low voltage	3	1

RAD=right axis deviation; WNL=within normal limits. Other abbreviations as in Table 1.

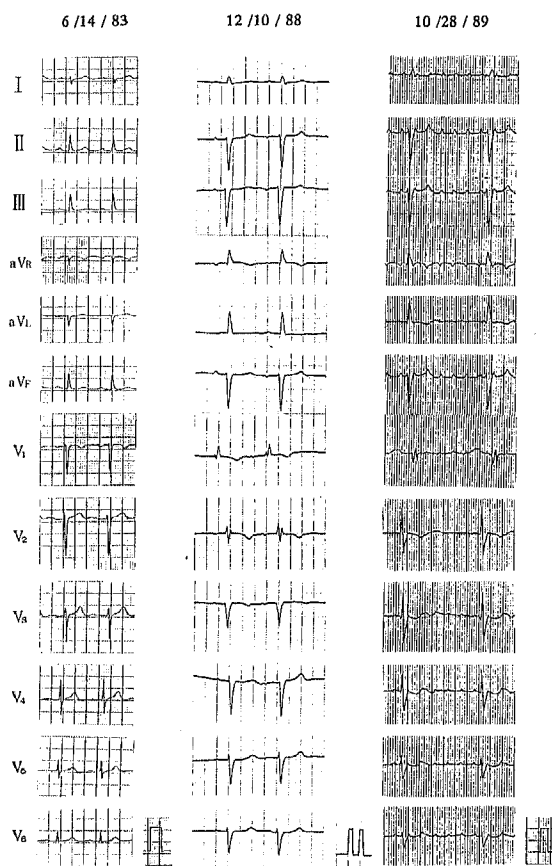


Fig. 3 Serial changes in 12-lead electrocardiogram in a 38-year-old woman with familial amyloid polyneuropathy. There are only a few abnormalities, such as right axis deviation and decreased R wave in leads V5 and V6 at initial study. Complete right bundle branch block, left anterior hemiblock, first degree atrioventricular block, and QS pattern in leads V3 and V4 developed and R wave in leads V5 and V6 became markedly decreased 66 months after the initial examination. Ten months later, she developed syncopal attacks in association with atrial flutter with marked bradycardia so that a permanent pacemaker was implanted.

様々であったが、各種の伝導障害、右側胸部誘導 QS パターン、poor R wave progression、肢誘導低電位差などの新たな出現が主体を占めていた (Fig. 3, 4)。また、経時的観察の結果、家族性アミロイドポリニューロパチーでは病初期より左側胸部誘導 V5、V6 の R 波高が右側胸部誘導の S 波の深さに比して低値 (10 mm 以下) を示した。この左側胸部誘導 R 波減高は、初回観察時 12 誘導心電図上複数の異常所見がみられな

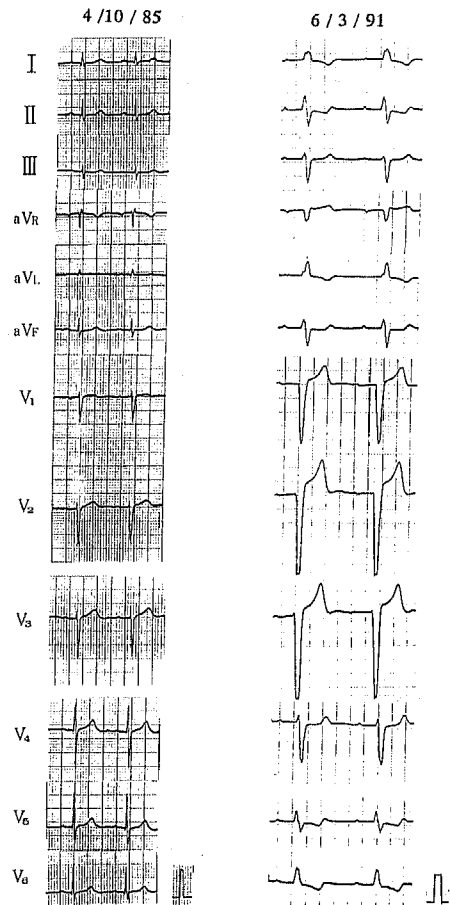


Fig. 4 Serial changes in 12-lead electrocardiogram in a 54-year-old man with familial amyloid polyneuropathy. At initial study, 12-lead electrocardiography shows no significant abnormalities other than nonspecific intraventricular conduction delay. Voltage of R wave in lead V6 was 0.9mV. Complete left bundle branch block, first degree atrioventricular block, and left axis deviation developed 74 months after the initial examination.

かった 6 例中 5 例と最も高率に認められ、また他に全く心電図異常のみられなかった 3 例全例で認められた (Table 3)。

なお、12 誘導心電図上の $Sv_1 + Rv_5$ あるいは v_6 と LVM との間に相関はみられなかった。

C 24時間 Holter 心電図所見

洞機能不全症候群、房室ブロック、上室性あるいは心室性不整脈など種々の心電図異常が認められた

Table 4 24-hour Holter electrocardiographic findings in relation to neurological disabilities in patients with FAP

	Stage			Total (n=16)
	I (n=3)	II (n=9)	III (n=4)	
SA block	0	1(11)	0	1(6)
SN dysfunction	1(33)	2(22)	1(25)	4(25)
SVPC	1(33)	8(89)	3(75)	12(75)
PSVT	2(67)	3(33)	0	5(31)
VPC (Lown class)				
1	0	3(33)	0	3(19)
2	1(33)	0	0	1(6)
3	0	1(11)	2(50)	3(19)
4a	1(33)	1(11)	0	2(13)
4b	1(33)	2(22)	1(25)	4(25)
I° AVB	0	1(11)	0	1(6)
II° AVB(Wenchebach)	0	3(33)	1(25)	4(25)
Complete AVB	1(33)	0	0	1(6)
AV dissociation	0	0	1(25)	1(6)

The numbers in parentheses indicate the incidence of abnormalities in 24-hour Holter electrocardiographic monitoring. PSVT=paroxysmal supraventricular tachycardia; SA block=sinoatrial block; SN dysfunction=sinus node dysfunction; SVPC=supraventricular premature contraction; VPC=ventricular premature contraction. Other abbreviations as in Table 1.

(Table 4)。これらのうち2例では、Holter 心電図検査によりめまいの原因が洞機能不全症候群、完全房室ブロックによるものと判明した。しかし他の症例ではそれらの心電図異常はいずれも一過性であり、患者も無症状であった。また、それらの不整脈と末梢神経障害の重症度との間に明らかな関連はみられなかった。

D 体表面電位図所見

1 QRS 等電位図：家族性アミロイドポリニューロパチーではQRS 初期より右側胸部が負、左側胸部が正のパターンをとり、左脚ブロック様の電位分布を示した。また、重症例ほどRmax は有意に低値を、Smin の陰性電位は高値を示し、QRSd は延長した (Fig.5)。

2 QRS 等時線図：家族性アミロイドポリニューロパチーではVATmax は末梢神経障害の重症例ほど有意に高値を示した (Fig.5)。

3 QRST 等面積図：Stage I では健常者と同様のパターンを呈したが、Stage II では右前胸部が負、左前胸部が正のパターンを示し、Stage III では極大が左側足方に移動する傾向にあった。IQRSTmax は重症例ほど有意に低値を、IQRSTmin の陰性面積は高値を示した。また、ΣQRST/n と% FS、左室心筋重量との間にそれぞれ有意の負 ($r = -0.90$, $p < 0.001$)

および正 ($r = 0.82$, $p < 0.001$) の相関が認められた (Fig.6)。なお、家族性アミロイドポリニューロパチーでは12例 (60%) に数カ所にピークのみられる multipolar pattern が認められた。この出現頻度は末梢神経障害の進行に伴い高値を示し、Stage II 以上の症例では高率 (71%) にみられた。一方、健常者の内には multipolar pattern を呈した例は1例もなかった。

IV 考 察

A 家族性アミロイドポリニューロパチーの12誘導心電図所見

心アミロイドーシスの12誘導心電図所見と病理学的所見に関しては、従来より種々の報告^{16)~19)34)~38)}がみられる。日野原³⁵⁾によると、AL (原発性) アミロイドーシスでは心室筋へのびまん性のアミロイド沈着によると考えられる肢誘導低電位差や右側胸部誘導 QS パターンあるいは poor R wave progression などの出現頻度が高率であり、不完全房室ブロック、左軸偏位がこれに続くといわれている。心アミロイドーシスでしばしばみられる心筋梗塞様パターンの発生機序について詳細は不明であるが、病理学的検討より心筋内細小動脈へのアミロイド沈着による心筋壊死、線維化のほか左脚へのアミロイド沈着の進展などが一因と想定

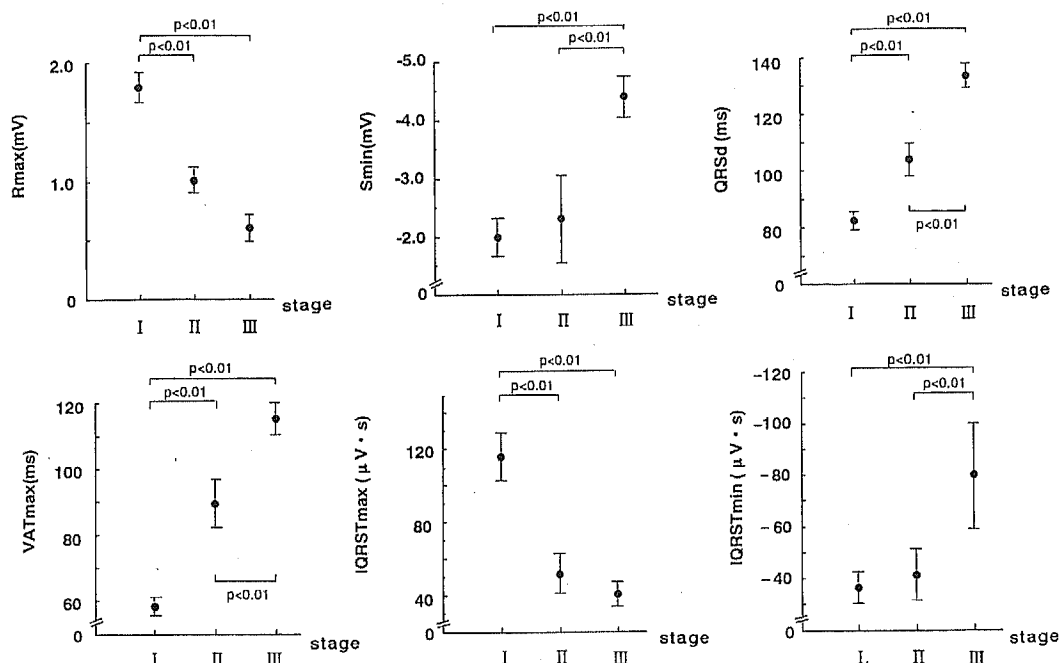


Fig. 5 Comparison of the mean values of indexes derived from body surface potential maps in 20 patients with familial amyloid polyneuropathy. IQRSTmax= maximal value of QRST isointegral maps; IQRSTmin= minimal value of QRST isointegral maps; QRSd=QRS duration; Rmax=the maximal potential during the QRS wave; Smin=the minimum potential during the QRS wave; VATmax= maximal value of ventricular activation time.

されている¹⁶⁾¹⁹⁾⁴⁰⁾。また、James³⁴⁾、Bloor⁴¹⁾、Kaplan⁴²⁾は、AL アミロイドーシスでは刺激伝導系へのアミロイド沈着は、洞房結節や心筋筋では房室結節から His-Purkinje 系に至る部位に比してより高度であると述べている。さらに鬼頭ら⁴³⁾は、家族性アミロイドポリニューロパチーにおいても洞房結節において最もアミロイド沈着が著しく、房室結節、His 束のアミロイド沈着は比較的軽度であると記載している。

一般に、家族性アミロイドポリニューロパチーでは右側胸部誘導の QS パターン、R 波減高のほか刺激伝導系全体にわたるアミロイド沈着、変性およびこれらに分布する自律神経系の障害^{44)–46)}に起因する広汎な伝導障害が高頻度に認められる。一方、本症では、肢誘導低電位差を示す頻度は低く³⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾、これは作業心筋へのアミロイド沈着が比較的軽度である²¹⁾²³⁾²⁸⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾ためと考えられている。したがって、AL アミロイドーシスと家族性アミロイドポリニューロパチーの心電図異常の相違は、病期の違いも一因であるが、心臓のそれぞれの部位におけるアミロイド沈着様式の差異が

より重要な役割を果たしているものと推察される。

今回の検討では、AL アミロイドーシスと家族性アミロイドポリニューロパチーの間で症例数に隔たりがみられたが、前者では後者に比して左室心筋重量は高値を、左室収縮指標は低値を示したことから、さらに肢誘導低電位差の頻度が約 2 倍であったことなどより、AL アミロイドーシスでは作業心筋へのアミロイド沈着がより高度であるとする従来の見解³⁾⁴⁹⁾が裏付けられた。これに対して、家族性アミロイドポリニューロパチーでは AL アミロイドーシスに比して伝導障害の出現頻度がやや高率であり、末梢神経障害の進行につれてより複雑な複数の伝導障害、右側胸部誘導 QS パターンおよび肢誘導低電位差の頻度の増加³⁾⁶⁾¹⁰⁾が確認された。

さて、家族性アミロイドポリニューロパチーは一般に病変の進行が比較的緩徐であり、心病変に関して早期から末期まで観察可能な場合が多い^{23)28)47)48)50)–52)}。池田ら⁵¹⁾⁵²⁾は、長野県在住の本症患者の 12 誘導心電図を経時的に検討した結果、右側胸部誘導の R 波減高と

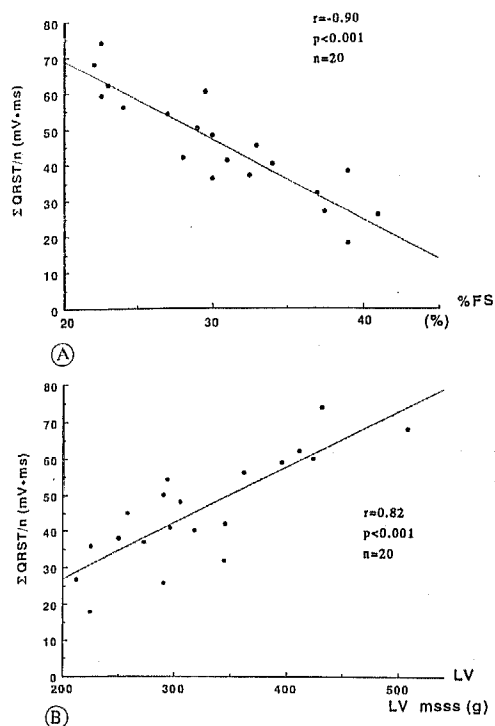


Fig. 6 Relations between $\Sigma QRST/n$ and percent fractional shortening and left ventricular mass in patients with familial amyloid polyneuropathy. $\Sigma QRST/n$ is inversely correlated with percent fractional shortening (panel A) and positively correlated with left ventricular mass (panel B).

% FS = percent fractional shortening; LV mass = left ventricular mass.

深いS波 ($\geq 25\text{mm}$), 左側胸部誘導 (V5, 6) のR波減高 ($\leq 10\text{mm}$) がより早期にみられる所見であり, 臨床病期の進行につれてこれらが顕著になるとの興味深い成績を得た。今回さらに症例数を増加して検討した結果, V5, 6のR波減高は, 初回観察時複数の心電図異常が認められなかった症例や全く心電図異常の認められなかった症例の大半で最初に出現する異常所見であった。しかも, テクネシウム-99m-ピロリン酸心筋シンチ, 断層心エコー図, 心筋生検などの諸検査の結果からこれら全例で心病変の存在が強く示唆されたことより, 本所見は家族性アミロイドポリニューロパチーの心病変の早期診断上極めて有用と考えられた。このR波減高の出現機序については未だ不明であり, 今後症例の蓄積と諸検査との対比による解明が望まれる。

なお, 今回の検討では家族性アミロイドポリニュー

ロパチーにおいて左室心筋重量と $Sv1 + Rv5$ あるいは $v6$ との間に関連はみられなかった。従来, ALアミロイドーシスでは12誘導心電図上低電位差を示す頻度が多く, 両者の間に負の相関がみられるといわれている¹⁸⁾。家族性アミロイドポリニューロパチーで関連がみられなかった理由として, 心筋へのアミロイド沈着の絶対量がALアミロイドーシスに対して少ないため心電図上低電位差を示す頻度が少ないこと, および家族性アミロイドポリニューロパチーでは右側胸部誘導の深いS波と左側胸部誘導のR波減高の出現⁹⁾により両者の和は必ずしも心筋重量を反映しない可能性があると考えられた。

B 家族性アミロイドポリニューロパチーのHolter心電図所見

心アミロイドーシスのHolter心電図所見に関する記載は極めて少ない。Falkら⁹⁾は, ALアミロイドーシス27例および家族性アミロイドポリニューロパチー6例を対象として本検査を施行し, 注目すべき結果を得た。すなわち, 前者でLown分類3以上の心室性不整脈がみられた例では, 心アミロイドーシスを示唆する心エコー図所見を高率に伴っていた。また, 心臓死を来した例の大半は4aあるいは4bの重症心室性不整脈を呈しており, Holter心電図所見は予後と密接な関連を有していた。一方, 家族性アミロイドポリニューロパチーでは心室頻拍や洞機能不全症候群を認めたが, 平均23カ月の観察期間中死亡例はなく, 本症の予後に対するHolter心電図所見の意義については不明であった。Erikssonら¹⁹⁾は, 家族性アミロイドポリニューロパチー16例にHolter心電図検査を施行し, Holter所見と治療法との関連について論じた。彼らによると, 本法では12誘導心電図に比して洞機能不全症候群, 房室伝導障害, 上室性および心室性不整脈の検出頻度がより高率であり, 前二者の不整脈の存在はペースメーカー治療の選択に有用であったが, 後二者については一過性かつ無症状のため特別な治療を必要としなかった。また, Hongoら¹⁴⁾は, 家族性アミロイドポリニューロパチー16例を対象として経時的なHolter心電図検査を実施し, 心室壁への高度のアミロイド沈着を来した進行例の中には新たに重症心室性不整脈を呈する症例が存在することを報告した。

今回の検討の結果, 従来の報告と同様に, Holter心電図検査により12誘導心電図検査ではみられなかった種々の不整脈が検出された。しかし, 洞機能不全症候群や完全房室ブロックを呈した数例を除き, 大半の

症例ではこれらの不整脈の出現は一過性で患者も無症状であり、自律神経異常の関与がうかがわれた。しかも個々の不整脈の重症度と病期との間に明らかな関連性は認められなかった。したがって、Holter 心電図により検出される各種不整脈の臨床的意義については現時点では不明といわざるを得ず、電気生理学的検査や、より長期の経過観察による詳細な検討が必要と考えられる。

C 家族性アミロイドポリニューロパチーの体表面電位図所見

体表面電位図は、体表面心電図変化の検出に際して通常の12誘導心電図よりも有用であるといわれ、左室肥大³⁰⁾、心筋梗塞³¹⁾、Wolff-Parkinson-White 症候群³²⁾などの解析に用いられてきた。最近、等電位図のほか等面積図が広く使用され、心電図データの分析や心筋梗塞、透析時³³⁾にみられる悪性不整脈の発生と関連する再分極過程の電気的不均衡 (electrical disparity) 検出の試みが行われている。従来、心アミロイドーシスの体表面電位図所見⁵⁵⁾に言及した論文はほとんどみられていない。本研究により、心病変の確認された家族性アミロイドポリニューロパチーでは体表面電位図上種々の異常所見が存在し、末梢神経障害ならびに心筋病変の程度と密接な関連を有していることが明らかとなった。すなわち、第一に、QRS 等電位図で陽性電位が低値を、陰性電位が高値を示し、QRS 等時線図で心室興奮伝達時間は著しく延長していた。これらは、末梢神経障害の重症例で軽症例や中等症例に比してより顕著であった。一般に、家族性アミロイドポリニューロパチーでは心筋へのアミロイド沈着は臨床病期と並行して増加する²⁸⁾と報告されている。したがって、本症の QRS 等電位図、等時線図で得られた異常所見は心筋内へのアミロイド沈着や線維化と関連していると考えられた。第二は、QRST 等面積図で一電極あたりの再分極異常の程度を反映する $\Sigma QRST/n$ ³²⁾ が重症例で高値を示し、左室心筋重量、左室収縮指標との間にそれぞれ有意の相関を認めたことである。Hirai ら³²⁾は、大動脈弁狭窄症および大動脈弁閉鎖不全症などの肥大心を対象として体表面電位図検査を施行した結果、 $\Sigma QRST/n$ と左室心筋重量との間に正相関を認めた。さらに、肥大型心筋症では肥大が軽度である病初期より $\Sigma QRST/n$ は増加しており、再分極過程の電気的不均衡がより著しいことを明らかにした。彼らはこの理由として、大動脈弁膜症などの左室圧負荷あるいは容量負荷疾患では心内膜下の灌流の減少や

線維化が再分極異常を惹起するのに対して、肥大型心筋症では心筋の錯綜配列や細小動脈病変などの病理学的構築異常の結果、より高度の再分極異常を来し、悪性心室性不整脈を生じやすいと述べている。今回の検討により、家族性アミロイドポリニューロパチーでは大動脈弁膜症と同様に、 $\Sigma QRST/n$ は心重量と関連したほか、さらに心機能の重症度評価にも有用であることが示され、心筋へのアミロイド沈着およびそれに伴う線維化が心室の再分極異常を生じる一因であることが示唆された。第三に注目すべき点は、従来の報告⁵⁵⁾と同様に家族性アミロイドポリニューロパチーでは QRST 等面積図で重症例ほど高率に multipolar pattern が出現したことである。この multipolar pattern の出現頻度は肥大型心筋症では30~40%と報告されており⁵⁶⁾、今回検討した家族性アミロイドポリニューロパチーのそれ (60%) とは著しい対照を示している。multipolar pattern は心室局所における電気的不均衡によるもの⁵⁷⁾⁵⁸⁾と解され、心室性不整脈発生との関連が論議されている。前述した通り⁹⁾¹¹⁾、家族性アミロイドポリニューロパチーも含めて心アミロイドーシスでは経過中しばしば重症心室性不整脈が出現し、特に AL アミロイドーシスではこれらによる突然死もまれではない⁹⁾ことが知られている。したがって、QRST 等面積図における multipolar pattern の出現と心室性不整脈の出現および予後との関連を明らかにすることは臨床的に意義が深く、今後さらに詳細な経時的観察が必要と考えられる。

V 結 語

長野県在住の家族性アミロイドポリニューロパチー患者を対象として12誘導心電図、24時間 Holter 心電図および体表面電位図検査を施行し、本症の心病変における診断的意義について検討した結果、以下の結論を得た。

- 1 12誘導心電図では伝導障害の出現頻度が高率であり、末梢神経障害の進行につれてより複雑な複数の伝導障害、右側胸部誘導 QS パターンおよび肢誘導低電位差の頻度の増加が確認された。また、左側胸部誘導 (V5, V6) の R 波減高は本症の12誘導心電図異常のうちで最も早期に検出される所見である場合が多く、心病変の早期診断上極めて有用と考えられた。
- 2 Holter 心電図検査により種々の不整脈が検出された。しかし大半の症例では不整脈の出現は一過性

であり、個々の不整脈の重症度と臨床病期の間に関連性は認められなかった。

3 体表面電位図検査の結果、QRS 等電位図、等時線図および QRST 等面積図より得られた諸指標の異常と臨床病期との間に密接な関連が認められ、本症の重症度評価に特に有用であると考察された。

本論文の要旨は、第81回日本内科学会（1984年4月福岡）、第49回日本循環器学会（1985年3月東京）、第3回欧州心臓ペースングシンポジウム（1985年6月トレモノリス、スペイン）、第40回および41回日本心臓

病学会（1992年10月高松、1993年10月福岡）ならびに第10回日本心電学会（1993年9月名古屋）で発表した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御鞭撻をくださいました信州大学第1内科関口守衛教授に深謝いたします。また、本研究に関して終始御指導をいただきました信州大学第1内科本郷 実講師、体表面電位図所見について御助言をいただいた同木下 修博士ならびに第1内科循環器班の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) Andrade C: A peculiar form of peripheral neuropathy: familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 75: 408-427, 1952
- 2) Coutinho P, Silvia AM, Lima JL, Barbosa AR: Forty years of experience with type I amyloid neuropathy: review of 483 cases. In: Glenner GG, Costa PP, Freitas F (eds), *Amyloid and amyloidosis: Excerpta Medica*, pp 88-98, Amsterdam, 1980
- 3) Ikeda S-I, Hanyu N, Hongo M, Yoshioka J, Oguchi H, Yanagisawa N, Kobayashi T, Tsukagoshi H, Ito N, Yokota T: Hereditary generalized amyloidosis with polyneuropathy: clinicopathological study of 65 Japanese patients. *Brain* 110: 315-337, 1987
- 4) Olofsson BO, Andersson R, Furberg B: Atrioventricular and intraventricular conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Acta Med Scand* 208: 77-80, 1980
- 5) 加藤孝和, 沢山俊民, 津田 司, 荒木淑郎, 栗原照幸: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心電図所見—熊本県25例の検討—. *呼と循* 30: 843-848, 1982
- 6) 池田修一, 進藤政臣, 柳沢信夫, 治田精一: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心電図異常. *日内会誌* 71: 787-794, 1982
- 7) Olofsson BO, Eriksson P, Eriksson A: The sick sinus syndrome in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Int J Cardiol* 4: 71-73, 1983
- 8) Eriksson P, Karp K, Bjerle P, Olofsson BO: Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Br Heart J* 51: 658-662, 1984
- 9) Falk RH, Rubinow A, Cohen AS: Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: correlation with echocardiographic abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 3: 107-113, 1984
- 10) 池田修一, 大和真史, 本郷 実: 心臓とアミロイド. 阿部正和, 尾前照雄, 河合忠一(編), *内科Mook No.35 アミロイドーシス*, 第1版, pp 144-154, 金原出版, 東京, 1987
- 11) Hongo M, Okubo S, Yamada Y, Misawa T, Kono J, Iwanami S, Kinoshita O, Kusama S, Ikeda S-I: Development of high-grade ventricular arrhythmias in familial amyloid polyneuropathy. In: Isobe T, Araki S, Uchino F, Kito S, Tsubura E (eds), *Amyloid and amyloidosis*, pp 459-464, Plenum Publishing Corporation, New York, 1988
- 12) Gertz MA, Kyle RA, Thibodeau SN: Familial amyloidosis: a study of 52 north American-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc* 67: 428-440, 1992
- 13) Eriksson P, Olofsson BO: Pacemaker treatment in familial amyloid polyneuropathy. *PACE* 7: 702-706, 1984
- 14) Anzai N, Akiyama K, Tsuchida K, Yamada M, Kito S, Yamamura Y: Treatment by pacemaker in

- familial amyloid polyneuropathy. *Chest* 96 : 80-84, 1989
- 15) Kito S, Itoga E, Kamiya K, Kishida T, Yamamura Y : Studies on familial amyloid polyneuropathy in Ogawa Village, Japan. *Eur Neurol* 19 : 141-151, 1980
 - 16) Buja LM, Khoi NBA, Roberts WC : Clinically significant cardiac amyloidosis : clinicopathologic findings in 15 patients. *Am J Cardiol* 26 : 394-405, 1970
 - 17) Kyle RA, Bayrd ED : Amyloidosis : review of 236 cases. *Medicine* 54 : 271-299, 1975
 - 18) Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KPWJ : Amyloid cardiomyopathy : characterization by a distinctive voltage/mass relation. *Am J Cardiol* 49 : 9-13, 1982
 - 19) Roberts WC, Waller BF : Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction : analysis of 54 necropsy patients. *Am J Cardiol* 52 : 137-146, 1983
 - 20) Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS : Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 51 : 826-830, 1983
 - 21) 本郷 実, 山田博美, 大久保信一, 平山二郎, 藤井忠重, 草間昌三, 池田修一 : 全身性アミロイドーシスの心病変 : 心筋シンチグラフィによる検討. *J Cardiogr* 15 : 163-180, 1985
 - 22) 本郷 実, 三澤卓夫, 山田博美, 平山二郎, 大久保信一, 藤井忠重, 草間昌三, 池田修一 : Technetium-99m-pyrophosphate, technetium-99m-methylene diphosphonate および gallium-67-citrate シンチグラフィによる心アミロイドーシスの診断的意義—AL アミロイドーシス, 家族性アミロイドポリニューロパチーにおける検討—. *日内会誌* 75 : 1-8, 1986
 - 23) Hongo M, Hirayama J, Fujii T, Yamada H, Okubo S, Kusama S, Ikeda S-I : Early identification of amyloid heart disease by technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy : a study with familial amyloid polyneuropathy. *Am Heart J* 113 : 654-662, 1987
 - 24) Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, Kyle RA : Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 147 : 1039-1044, 1987
 - 25) Siqueira-Filho AG, Cunha CLP, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER : M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation* 63 : 188-196, 1981
 - 26) Bhandari AK, Nanda NC : Myocardial texture characterization by two-dimensional echocardiography. *Am J Cardiol* 51 : 817-825, 1983
 - 27) Nicolosi GL, Pavan D, Lestuzzi C, Burelli C, Zardo F, Zanuttini D : Prospective identification of patients with amyloid heart disease by two-dimensional echocardiography. *Circulation* 70 : 432-437, 1984
 - 28) Hongo M, Ikeda S-I : Echocardiographic assessment of the evolution of amyloid heart disease : a study with familial amyloid polyneuropathy. *Circulation* 73 : 249-256, 1986
 - 29) Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS : Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 59 : 418-422, 1987
 - 30) Yamaki M, Ikeda K, Kubota I, Nakamura K, Hanashima K, Tsuiki K, Yasui S : Improved diagnostic performance on the severity of left ventricular hypertrophy with body surface mapping. *Circulation* 79 : 312-323, 1989
 - 31) Hayashi H, Watabe S, Yabe S, Takami K, Ohsugi S, Hirai M, Mizutani M, Saito H : Diagnostic value of QRST isointegral maps in detecting myocardial infarction complicated by bundle branch block. *Circulation* 80 : 542-550, 1989
 - 32) Hirai M, Hayashi H, Ichihara Y, Adachi M, Kondo K, Suzuki A, Saito H : Body surface distribution of abnormally low QRST area in patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 84 : 1505-1515, 1991
 - 33) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A : Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography : results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58 : 1072-1083, 1978

- 34) James TN: Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Ann Intern Med* 65: 28-36, 1966
- 35) 日野原重明: 本邦人のアミロイドーシス. (1)心アミロイドーシス. *日内会誌* 61: 15-19, 1972
- 36) Hofer PÅ, Andersson R: Postmortem findings in primary familial amyloidosis with polyneuropathy: a study based on six cases from northern Sweden. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 83: 309-322, 1975
- 37) Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM: The conduction system in cardiac amyloidosis: clinical and pathological features of 23 patients. *Am J Med* 62: 677-686, 1977
- 38) Eriksson A, Eriksson P, Olofsson BO, Thornell LE: The cardiac atrioventricular conduction system in familial amyloidosis with polyneuropathy: a clinico-pathologic study of six cases from northern Sweden. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 91: 343-349, 1983
- 39) Eriksson A, Eriksson P, Olofsson BO, Thornell LE: The sinoatrial node in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 402: 239-246, 1984
- 40) Smith RRL, Hutchins GM: Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *Am J Cardiol* 44: 413-417, 1979
- 41) Bloor CM: Degenerative and metabolic heart disease, cardiac hypertrophy and dilation, cardiomyopathies and congestive heart failure. In: Bloor CM (ed), *Cardiac pathology*. pp 122-126, J.B.Lippincott, Philadelphia, 1978
- 42) Kaplan BM, Langendor R, Ler M, Pick A: Tachycardia-bradycardia syndrome (So-called "Sick sinus syndrome") *Am J Cardiol* 31: 497-508, 1973
- 43) 鬼頭昭三, 山村安弘, 下山政憲, 安西信行, 望月峻成, 中野友貴: 家族性アミロイドーシスの心障害についての心電図学的ならびに病理学的研究. 厚生省特定疾患原発性アミロイドーシス調査研究班, 昭和60年度研究報告書, pp 199-204, 1985
- 44) 山村安弘, 鬼頭昭三, 時信 弘, 糸賀叡子, 岸田健信, 下山政憲, 広中雅俊, 十河正典, 望月峻成, 中野友貴, 広橋陽子, 安西信行: 自律神経障害の立場からみた家族性アミロイドーシスの心異常. *自律神経* 21: 8-13, 1984
- 45) Tanaka M, Hongo M, Kinoshita O, Takabayashi Y, Fujii T, Yazaki Y, Isobe M, Sekiguchi M: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic assessment of myocardial sympathetic innervation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 29: 168-174, 1997
- 46) Kinoshita O, Hongo M, Saikawa Y, Katsuyama T, Tanaka M, Takeda M, Yamamoto H, Isobe M, Sekiguchi M: Heart rate variability in patients with familial amyloid polyneuropathy. *PACE* 20: 2949-2953, 1997
- 47) Hongo M, Fujii T, Hirayama J, Kinoshita O, Tanaka M, Okubo S: Radionuclide angiographic assessment of left ventricular diastolic filling in amyloid heart disease: a study of patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Am Coll Cardiol* 13: 48-53, 1989
- 48) Hongo M, Sekiguchi M: Familial and primary cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes (letter). *Heart* 79: 313, 1998
- 49) Coelho E, Pimentel JC: Cardiac involvement in a peculiar form of paramyloidosis. *Am J Cardiol* 8: 624-632, 1961
- 50) Kinoshita O, Hongo M, Yamada H, Misawa T, Kono J, Okubo S, Ikeda S-I: Impaired left ventricular diastolic filling in patients with familial amyloid polyneuropathy: a pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 61: 198-203, 1989
- 51) Hongo M, Misawa T, Kinoshita O, Yamada H, Kono J, Okubo S, Sekiguchi M: Computerized M-mode echocardiographic assessment of left ventricular diastolic function in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Jpn Circ J* 54: 32-42, 1990
- 52) 三澤卓夫: 家族性アミロイドポリニューロパチーの心病変における左室拡張能の検討—digitized M-モード

エコー法およびバルスドブラー法による対比— 信州医誌 41 : 409-421, 1993

- 53) Nadeau R, Ackaoui A, Giorgi C, Savard P, Shenasa M, Page P : PQRST isoarea maps from patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome : an index for global alterations of ventricular repolarization. *Circulation* 77 : 499-503, 1988
- 54) Kinoshita O, Kamakura S, Kimura G, Omae T : Increased ventricular vulnerability during haemodialysis. *Lancet* 338 : 1333-1334, 1991
- 55) Kinoshita O, Hongo M, Takeda M, Sekiguchi M : Body surface potential maps in patients with familial amyloid polyneuropathy. *J Electrocardiol* 26 : 301-309, 1993
- 56) 片山克彦, 鎌倉史郎 : 肥大型心筋症の体表面電位図. *日本臨牀* 53 : 214-218, 1995
- 57) Tsunakawa H, Nishiyama G, Kusahana Y, Harumi K : Identification of susceptibility to ventricular tachycardia after myocardial infarction of nondipolarity of QRST area maps. *J Am Coll Cardiol* 14 : 1530-1536, 1989
- 58) Mitchell LB, Hubley-Kozey CL, Smith ER, Wyse DG, Duff HJ, Gillis AM, Horacek BM : Electrocardiographic body surface mapping in patients with ventricular tachycardia. *Circulation* 86 : 383-393, 1992

(10. 9. 4 受稿)