



3. 不整脈

いわもと まり
岩本眞理

横浜市立大学 小児循環器科

別刷

総合小児科診療のための小児科学レビュー2010

—最新主要文献と解説—

2010年4月 発行

3. 不整脈

いわもと まり
岩本真理

横浜市立大学 小児循環器科

最近の動向

最近の不整脈診療の進歩はめざましく、小児領域においても診断・治療に大きな変化をもたらしている。その内容は、QT延長症候群に代表される遺伝性不整脈の遺伝子診断の進歩と、これに基づく原因チャネルの解明、国内で使用可能となった新しい抗不整脈薬（静注用アミオダロンなど）の小児に対する使用経験、胎児不整脈に対する診療（母体への抗不整脈薬投与）、カテーテルアブレーションの普及と小児や先天性心疾患患者への適用、新たなデバイス（植込み型除細動器ICD・心室再同期療法CRT）の進歩などである。

遺伝性不整脈

1. QT延長症候群

QT延長症候群（以下、LQTS）は、心臓のチャネル異常によりQT時間の延長を呈し、Torsades de Pointes (TdP) とよばれる多形性心室性不整脈の発作によって失神や痙攣、さらに突然死のリスクのあることで知られている疾患である。これまでに13種類の遺伝子変異が報告されており、LQT1・LQT2・LQT3で全体の約75%を占めている。学校心臓検診で無症状のQT延長を示す例は1,200人に1人程度と考えられ、そのうち小児期に症状が出現するのは1/10程度と推測される。また、乳児突然死症候群（SIDS）の中の約10%がLQTSであることが報告され¹⁾、診断されずに突然死をきたしているケースも少なからずあると考えられる。新生児期・乳幼児期に症状を呈する例では房室ブロックを伴い重症で、LQT2やLQT3が多い²⁾。幼児期以降はLQT1が最も多い。治療はβ遮断薬（LQT1・LQT2）、メキシレチン（LQT2・LQT3）、ペースメーカー治療（LQT2・LQT3）が行われる。特にLQT1ではβブロッカーが極めて有効で、75%の症例で症状が消失し心事故も有意に減少した³⁾。怠薬・低K血症・QT延長作用のある薬の内服は、LQTS関連心症状出現の危険因子となる。薬物不応性のLQTS関連心症状が出現する場合、二次予防としてICD植込みや左星状神経節切除術を考慮する。

- 1) Otagiri T, Kijima K, Osawa M et al : Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 64 : 462-487, 2008
- 2) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N et al : Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3(1) : 10-17, 2010
- 3) Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I et al : High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type-1 : contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 119 : 215-221, 2009

2. カテコラミン誘発多形性心室頻拍

カテコラミン誘発多形性心室頻拍は稀な心室頻拍であるが、多くは小児期に発症し予後不良な疾患で、無治療例では40歳までに30~50%が死亡する。安静時の心電図は正常だが、運動やカテコラミン負荷で心拍数が上がると2種類以上のQRS波型をもつ心室頻拍が誘発され、失神や突然死の原因となりうる。リアノジン受容体RyR2の遺伝子(1q42-q43)異常:CPVT1は常染色体劣性遺伝例でみられ約50%を占める。calsequestrin 2 (CASQ2) 遺伝子(1p11-p13.3)異常:CPVT2は常染色体優性遺伝でみられ、CPVTの約2%である⁴⁾。これらの異常により、筋小胞体から大量のCa²⁺放出が起こり、トリガードアクティビティを機序とする心室頻拍が起こると考えられている。全例が治療適応で、抗不整脈薬はATP・βブロッカー・ベラパミル等が投与される。βブロッカーが最も有効とされるが、30%では不整脈のコントロール不良でICDが必要となる。

3. Brugada症候群

Brugada症候群とは、心電図で右側胸部誘導のV₁、V₂、V₃を中心に、特異なST上昇所見と不完全右脚ブロックパターンの所見を示し、心室細動を主とした心室性不整脈により、失神や突然死するという症候群である。有意な心構造異常は認められずアジアの中年男性に多く、心室性の不整脈発作は睡眠中など安静時にみられることが多い。小児でもBrugada症候群と考えられる報告があるが、頻度は少ない。学校心臓検診では、Brugada症候群と同様の心電図所見を有しながら、症状のない無症候性のBrugada様(型)心電図例の小児が一定の割合で見られる。その頻度は10,000人に1人(0.01%)以下と、成人の検診で報告されている1000人に1名(0.1%)に比して少ない。無症候性の多くは予後が良く、必ずしもBrugada症候群ではないと考えられる。そのため、小児循環器学会小児Brugada様心電図例の生活管理基準に関する研究委員会では、Brugada症候群ではなくBrugada様心電図例としている。

薬物治療

1. 静注用アミオダロン

2007年に国内で認可となり、小児科領域でも特に血行動態の不安定な難治性不整脈に対して有効な治療法となった。Haasらは、先天性心疾患術後急性期の不整脈に対して、不整脈発生後60分以内に開始した静注用アミオダロン投与(5mg/kgを6分以上かけて点滴投与後1~2回の追加投与、または10~20mg/kg/dayの持続点滴)が有効であったとしている⁵⁾。また、術後のJunctional ectopic tachycardia (JET: 接合部頻拍)は治療抵抗性で、血行動態の破綻をきたす重篤な不整脈であるが、Kovacikovaらは静注用アミオダロン(2mg/kg、その後必要であれば10~15 μg/kg/min持続投与)が約半数で有効であったこ

4) Katz G, Arad M, Eldar M: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia from bedside to bench and beyond. *Curr Probl Cardiol* 34(1): 9-43, 2009

5) Haas NA, Camphausen CK: Impact of early and standardized treatment with amiodarone on therapeutic success and outcome in pediatric patients with postoperative tachycardia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 136(5): 1215-1222, 2008

とより、低体温療法との併用を最初を選択する治療として提案した⁶⁾。

胎児不整脈

胎児不整脈の多くは予後良好であるが、一部で胎児水腫から死亡に至るものもある。出生前診断と周産期治療についてMaenoらがまとめている⁷⁾。胎児不整脈の診断は、Mモードによる心房・心室の同時記録や上大静脈と上行大動脈の同時ドップラー記録から、心房・心室の収縮の間隔を評価することによって診断する方法が行われる。よくみられるのは、1:1房室伝導の上室性頻拍症と2:1房室伝導の心房粗動である。ほとんどの胎児不整脈は抗不整脈薬の母体投与によって治療可能である。第一選択薬としてジゴキシンの最も幅広く使用される。ジゴキシンの無効の場合には第二選択薬としてソタロール・フレカイニド・アミオダロンが使用される。胎児心拍100/min以下は徐脈と診断され、その多くは房室ブロックであり約半数は先天性心疾患と関連し、残りは母体SS-A抗体によって起こるものである。出生前の治療(β刺激剤・ステロイド)の効果には限界があり、生後早期にペースメーカー植込みを要する。

先天性心疾患に関連した不整脈とカテーテルアブレーションについて

心臓外科手術の技術の進歩によって、先天性心疾患の多くの患者の生命予後は大きく改善した。それに伴い術後遠隔期に生じる合併症も増加した。特に不整脈は異常な血行動態・中隔のパッチ・切開線等を基質として発生し、予後に大きく影響する。しかし、その治療は容易ではない。カテーテルアブレーションはその普及に伴い、先天性心疾患術後の不整脈にも適応されるようになった⁸⁾が、個々の症例によってヴァリエーションが大きく簡単ではないため、成功率は約50%と、まだ十分とはいえない。その中でも疾患ごとの特徴が徐々に示されるようになってきた。心房中隔欠損症術後に生じる心房頻拍の多くは、心房切開線と関連したマクロリエントリーでカテーテルアブレーションでの治療が可能である。また、心房スイッチ術であるMustard術やSenning術では心房切開線が大きいため、心房内の伝導遅延や異常な不応期を形成して心房粗動や心房頻拍の基質となる。Mustard術後遠隔期の上室性頻拍の頻度は48%と、動脈スイッチ術後の5%に比して高い。三尖弁と下大静脈、冠静脈洞開口部の間の狭部は、リエントリー回路の重要な因子となる。このカテーテルアブレーションの急性期成功率は高いが、再発率は10%ほど認める。

ファロー四徴症の術後遠隔期に生じる心室頻拍は、中度以上の肺動脈閉鎖不全や広いQRS幅と関連し、心房頻拍は手術時高年齢や三尖弁閉鎖不全と関連することが多い。CARTOシステムによる解析により、ファロー四徴症術後の心室頻拍の多くは解剖学的障壁(三尖弁輪・肺動脈弁輪・VSDパッチ・右室流出路パッチや切開線)の間の狭部を伝導遅延部位として右室内リエントリー回

- 6) Kovacicova L, Hakacova N, Dobos D et al: Amiodarone as a first-line therapy for postoperative junctional ectopic tachycardia. *Ann Thorac Surg* 88(2): 616-622, 2009
- 7) Maeno Y, Hirose A, Kanbe T et al: Fetal arrhythmia: prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res* 35(4): 623-629, 2009

- 8) Szili-Trok T, Koruyei-Luc L, Jordaens J: Transcatheter ablation of arrhythmias associated with congenital heart disease. *J Intern Card Electrophysiol* 22: 161-166, 2008

路が形成されて発生することが示された。この解剖学的狭部をターゲットとしてカテーテル焼灼することにより治療が可能であるとしている⁹⁾。

フォンタン術後(右房-肺動脈吻合)の患者では心房頻拍が生じる確立が高く、これは心不全や右房内血栓といったさらに重い病態を併発する。最も多くみられる不整脈基質はフォンタン吻合部位・右房側壁・右房下壁であり、カテーテルアブレーションの急性期成功率は80%と高いが、再発率も20%と高い。

新たなデバイス

1. 植込み型除細動器 (Implantable Cardioverter Defibrillator : ICD)

植込み型除細動器 (ICD) は、心室頻拍 (VT) や心室細動 (VF) などの致死性心室性不整脈に対し、頻拍を感知して抗頻拍ペーシングや直流通電などの電気的治療を行うことで頻拍を停止させ、VT/VFから蘇生をはかる、そして通電直後の心停止の際、バックアップペーシングができる体内植込み型装置である。ICDは通常の不整脈の治療(薬物療法、カテーテルアブレーション、手術療法)に抵抗性の致死性心室性不整脈症例に対する最終的治療法である。心筋症、遺伝性不整脈、先天性心疾患術後患者での突然死は不整脈死が多く小児蘇生患者の救命率は低いことより、ハイリスク症例の同定と突然死予防が重要である^{10, 11)}。しかし、小児におけるICD植込み数は全ICD植込み数の1%以下と少ない。静脈閉塞(血管が細い)やリードトラブル(成長による体格の変化・活動性が高いことによる)等の合併症が多いこと、(機械を体内に植込むことに対する)両親の同意が得られにくいこと、先天性心疾患ではアプローチできる血管に限られシャント残存例では太いショックリード留置が塞栓や感染源となりうるなど多くの問題があること、さらに小児科医はICDやペースメーカーの管理に不慣れであること、が植込み数の少ない要因と考えられる。このためリードを心筋電極とし、ショックコイルを皮下または心外膜に植込む方法も工夫されている¹²⁾。最近 Berulらが小児および先天性心疾患患者におけるICD植込みについて多施設研究を報告した¹³⁾。

心臓再同期療法

(CRT : Cardiac Resynchronization Therapy)

薬物治療に反応しない重症心不全例においては、QRS時間の延長を伴う心室内伝導障害を呈してdyssynchrony(心室収縮の同時性の破綻)を示すことが知られている。心臓再同期療法(CRT : Cardiac Resynchronization Therapy)は、左右の心室2カ所と心房からペーシングを行い、心筋局所の収縮の時相を一致させて心筋収縮効率を向上させ、心不全を改善する新しい非薬物的治療法である。成人における臨床試験では、症状の改善や有病率・死亡率を有意に減らす有効な治療である。小児においては大規模臨床試験による検証はされてい

9) Zeppenfeld K, Schalij MJ, Bartelings MM et al : Catheter ablation of ventricular tachycardia after repair of congenital heart disease : electroanatomic identification of the critical right ventricular isthmus. *Circulation* 116 : 2241-2252, 2007

10) Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH et al : American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death : a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 118 : 1497-1518, 2008

11) Epstein AE, Di Marco JP, Ellenbogen KA et al : ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) : developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 117 : e350-408, 2008

12) Tai-Yen Hsia, Bradley SM, Martin J et al : Novel minimally invasive, intrapericardial implantable cardioverter defibrillator coil system : a useful approach to arrhythmia therapy in children. *Annals of Thoracic Surgery* 87 : 1234-1239, 2009

13) Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ et al : Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 51 : 1685-1691, 2008

ないが、先行右室ペースングに関連した左心不全例（先天性心疾患合併例・先天性房室ブロック例）が最も多い適応となる。多変量解析では体循環を担う左室の存在がCRTによる駆出率改善の要因となる¹⁴⁾。ただ、CRTによる心不全の改善が不十分な症例（no responder）が18.5%にみられ、拡張型心筋症やNYHAクラスの悪い例で特に反応不良とする報告もあり、今後さらに検討が必要である。

- 14) Janousek J, Gebauer RA, Abdul-Khalik H et al : Working group for cardiac dysrhythmias and electrophysiology of the association for European paediatric cardiology. cardiac resynchronisation therapy in paediatric and congenital heart disease : differential effects in various anatomical and functional substrates. Heart 95(14) : 1165-1171, 2009