

遺伝性致死性不整脈の臨床的研究

研究分担者 青沼 和隆 筑波大学医学医療系 循環器内科 教授
研究協力者 村越 伸行 筑波大学医学医療系 循環器内科 講師

研究要旨

(1) 12誘導心電図の下壁誘導あるいは側壁誘導のJ波増高を示す早期再分極症候群が報告され、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されているが、その病的意義については十分にわかっていない。発症24時間以内に経皮的冠動脈インターベンションを施行した急性心筋梗塞(AMI) 964症例のうち、発症前の心電図を解析できた220例(69±11歳, 男性163例)を対象に、発症前心電図における早期再分極所見とVF発生の関連を解析した。AMI発症前心電図で34例(16%)において早期再分極所見が認められ、その所見がAMI発症48時間以内の持続性VF発生の独立した予測因子であることを明らかにした。(2) カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍や心室細動を生じて突然死を来す疾患であり、突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究では、リアノジン受容体タイプ2遺伝子変異を伴うCPVT 症例に対して、トリガーとなる心室性期外収縮を標的としたカテーテルアブレーションが心室頻拍・心室細動の抑制に有効である可能性があることを初めて報告した。

A. 研究目的

現在、日本では年間約5万~7万例の心臓突然死が発生していると推定される。その主な原因は虚血性心疾患であるが、約70~80%を占める欧米と異なり、日本では約30%程度であり、その他、拡張型心筋症、肥大型心筋症、心サルコドース、催不整脈性右室心筋症などの心筋疾患に加え、Brugada(ブルガダ)症候群、QT延長症候群、特発性心室細動、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍などの遺伝性致死性不整脈疾患が多く含まれる¹⁾。

本研究では、これらの突然死を来しうる遺伝性致死性不整脈疾患の臨床的特徴を明らかにするとともに、適切な診断法およびリスク評価法の確立と、新たな治療法の開発を目的とした。

近年、12誘導心電図の下壁誘導(II, III, aVF誘導)あるいは側壁誘導(I, aVL, V4-V6誘導)のJ波増高を示す早期再分極症候群(early repolarization syndrome)が報告され²⁾、ブルガダ症候群同様、心室細動による突然死を来す可能性のある症候群として注目されている。しかし、12誘導心電図における早期再分極所見は、古くから若年健常者に多く認められる所見として認識されており、その病的意義については十分にわかっていない。本研究1は、早期再分極症候群の疫学的実態と急性心筋梗塞発症時における病的意義を明らかにすることを目的とした。

また、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)

や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患である³⁾。CPVTに対する一般的な治療法はblockerを中心とした薬物療法であるが、しばしば突然死予防のため植え込み型除細動器(ICD)が選択される。しかしながら、ICDのショックによるカテコラミン放出からelectrical stormを惹起し、突然死を予防できなかった例も報告されており⁴⁾、CPVTにおいて突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。本研究2はリアノジン2型受容体(ryanodine receptor type 2: RyR2)遺伝子異常を伴うCPVTに対するカテーテルアブレーションの有用性を検討した。

B. 研究方法

(研究1)

早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

2006年4月から2010年8月までに筑波大学附属病院を含む3施設で急性心筋梗塞の診断で発症後24時間以内に経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を施行した964症例をスクリーニングした。そのうちAMI発症前の心電図を評価することができた220例(69±11歳, 男性163例)を対象とした。患者はAMI発症48時間以内に持続性VFが出現したかどうかで分類され、それぞれの群で臨床データを比較した。持続性VFとは30秒以上続くVFもしくは電気的除細動を要したVFと定義した。心電図上の早期再分極はQRS-ST接合部の0.1mV以上の上昇

(notch 型, slur 型) が連続した 2 つ以上の誘導(下壁誘導もしくは側壁誘導)で観察された場合と定義した。また、早期再分極をさらに誘導(下壁型、側壁型、下壁・側壁型)、振幅(0.1mV 以上, 0.2mV 以上)、波形(notch 型, slur 型)、ST 部分(upsloping 型, horizontal/descending 型)に分類し、VF 発生との関連につき検討した。

(研究 2)

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテテルアブレーション治療の効果

対象は失神歴あるいは心肺停止歴を有し、臨床的に両方向性心室性期外収縮(VPC)あるいはPVTを認め、CPVTと診断された6症例。全例心臓電気生理学検査を施行し、isoproterenol またはepinephrineによる薬物負荷試験を施行した。3D electroanatomic mapping (CARTO)、pace mappingにてVPC/PVTの起源を同定し、高周波カテテルアブレーションを施行した。アブレーション後の臨床経過を観察し、VPC/PVTの発生を運動負荷心電図・ホルター心電図により評価した。

(倫理面への配慮)

両研究とも関係する病院の臨床倫理審査委員会の承認を得た上で、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針など関連法規に則って行った。患者への十分な説明と同意を得て、個人情報と連結可能匿名化し、適切な情報管理を行うなど、倫理面への十分な配慮を行った。

C. 研究結果

(研究 1)(表 1)

早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

220 症例のうち 21 症例(10%)で AMI 発症 48 時間以内の持続性 VF が観察された。VF 発生群は非発生群に比べ男性が多く(95% vs 72%; $p < 0.05$)、病変枝数が多く(2.0 ± 0.8 vs 1.7 ± 0.8 ; $p < 0.05$)、発症から来院までの時間が短く(195 ± 235 min vs 406 ± 406 min; $p < 0.001$)、来院時の Killip class が大きかった(2.7 ± 1.3 vs 1.4 ± 0.8 ; $p < 0.001$)。早期再分極は 34 症例(16%)に認められ、VF 発生群においてその合併頻度は有意に高かった(48% vs. 12%; $p < 0.001$)。多変量解析では、早期再分極の合併(odds ratio (OR)= 7.30; 95% confidence interval (CI)= 2.21–24.14; $p < 0.01$)、発症から来院までが 180 分以内(OR= 3.77; 95%CI= 1.13–12.59; $p < 0.05$)、来院時 Killip class が II 以上(OR= 13.60; 95% CI = 3.43–53.99; $p < 0.001$) が VF 発生の独立した予測因子であった。早期再分極の詳細を検討すると、下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、Horizontal/descending 型の

ものが VF 発生と有意な関連を認めた。

(研究 2)(表 2)

リアノジン受容体変異を有するカテコラミン感受性多形性心室頻拍に対するカテテルアブレーション治療の効果

電気生理検査では、6例5例で二方向性VPCおよびPVTが誘発された。誘発されたVPC・PVTは計11箇所起源を認め、左脚後枝領域($n = 3$; 27%)、左脚前枝領域($n = 2$; 18%)、左室流出路($n = 2$; 18%)、右室流出路($n = 2$; 18%)、左室自由壁($n = 2$; 18%)であった。これらの部位へのカテテルアブレーションを施行し、急性期VT誘発性の抑制が得られ、また明らかな治療に伴う合併症は認められなかった。また、6例中4例でICD植込みを行った。カテテルアブレーション後 2.5 ± 2.5 年の観察において、東日本大震災直後に心肺停止となり蘇生された1例を除き、6例中5例(83%)で失神およびPVT/VFの出現なく経過した。

D. 考察

(研究 1)

早期再分極と心筋梗塞急性期の心室細動発症との関連

本研究では以下の知見が得られた。(1)AMI患者の約15%において、発症前12誘導心電図で早期再分極が認められた。(2)AMI発症48時間以内にVFを発症した患者の約50%において、発症前心電図で早期再分極が認められた。(3)12誘導心電図における早期再分極の存在はAMI発症早期のVF発生のリスクの増加に有意に関連していた。下壁誘導のもの、振幅が高いもの、Notch 型のもの、Horizontal / descending 型のもものが VF 発生と有意な関連を認めた。(4)AMI発症早期に44%の症例で早期再分極が消失または認識不能となった。(5)発症前に早期再分極が認められなかった群ではAMI後に早期再分極が新たに出現した例はなかった。

これまでの報告で、特発性VF患者において、(1)下壁誘導のJ波が多く認められること、(2)より高電位のJ波が認められること、(3)slur型よりnotch型の方が特異度が高いこと、(4)Horizontal / descending型を呈する群で不整脈死のリスクが高いこと、が報告されている^{5),6)}。急性心筋梗塞を対象とした本研究でも同様の結果であり、このような12誘導心電図所見はVF発症のリスク増加に関連している可能性がある。

早期再分極所見がAMI時のVF発生に関わっている機序として、早期再分極症候群の機序同様、Itoチャネルなどの密度勾配が関与している可能性が示唆される⁷⁾。心電図のJ波形成にはNaチャネル・Caチャネルの他、外向きKチャネルであるItoチャネル、IK-ATPチャネル、IK-Achチャネルが関与している。このうち外向き一過性KチャネルであるItoチャネル

は AMI 時の VF 発生に関与していることが報告されている。AMI 発症以前から、心室間あるいは心筋層間に Ito チャネルの密度勾配がある場合、早期再分極所見を呈すると考えられるが、このような症例が AMI になると、Ito チャネルの密度勾配が増強し、VF が発生しやすくなる可能性が考えられる。

(研究 2)

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテテルアブレーション治療の効果

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や情動的興奮等に伴い多形性心室頻拍(PVT)や心室細動(VF)を生じ、突然死を来す悪性疾患であり、関連する遺伝子異常としてリアノジン受容体2型(ryanidine receptor type 2: RyR2)遺伝子およびカルセクエストリン(calsequestrin: CASQ2)遺伝子が報告されている。CPVT に対する一般的な治療法は 遮断薬を中心とした薬物療法であり、またフレカイニドやベラパミルの有効性も報告されているが、突然死予防のため植え込み型除細動器(ICD)が選択されるケースが多い^{8),9)}。しかしながら、ICDのショックによるカテコラミン放出からelectrical stormを惹起し、突然死を予防できなかった例も報告されており⁴⁾、CPVT において突然死を予防しうる確実な治療は未だ確立されていない。CPVTにおけるVFおよびPVT発症の機序については、局所的なプルキンエネットワークから発生するdelayed afterdepolarizationによるtriggered activityが原因であることがRyR2ノックインマウスを用いた研究から明らかにされているが¹⁰⁾、VFの機序なのか、単なるtriggerの起源なのかは不明である。今回、我々はCPVT 症例において、VF およびPVT のtrigger となるVPC/PVT に対するカテテルアブレーションにより、PVT・VF が抑制されうる可能性を初めて報告した。遺伝子異常に伴う不整脈基質に対するカテテルアブレーションの効果は確立されてはいないが、薬物療法に抵抗性の失神やICD 植え込み後の適切作動・突然死予防に対する高い効果が期待できる。

E. 結論

- (1) 12 誘導心電図における下壁誘導の早期再分極の存在は AMI 急性期の VF 発生リスクを増大させることが示唆された。
- (2) 遺伝子変異を伴うCPVT症例におけるVPC/VTに対して、カテテルアブレーションが有効である可能性が示唆された。

(参考文献)

- 1) 相澤義房他. 心臓突然死の予知と予防法のガイドライン. *Circulation J.* 69(Suppl. IV):1209-1252, 2005.
- 2) Haissaguerre M, et al. Sudden cardiac arrest

associated with early repolarization. *New Engl J Med.* 358:2016-2023, 2008.

3) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, Memmi M, Vignati G, Bloise R, Sorrentino V, Danieli GA. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation.* 103:196-200, 2001.

4) Mohamed U, Gollob MH, Gow RM, Krahn AD. Sudden cardiac death despite an implantable cardioverter-defibrillator in a young female with catecholaminergic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm.* 3:1486-1489, 2006.

5) Priori SG, et al. Natural history of Brugada syndrome; Insights for risk stratification and management. *Circulation.* 105: 1342-1347, 2002.

6) Kamakura S, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2:495-503, 2009.

7) Tikkanen JT, et al. Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *New Engl J Med.* 361: 2529-2537, 2009.

8) Rosso R, et al. Risk of sudden cardiac death among young individuals with J waves and early repolarization: putting the evidence into perspective. *Heart Rhythm.* 8: 923-929, 2011.

9) Antzelevitch C. Genetic, molecular, and cellular mechanisms underlying the J wave syndromes. *Circ J.* 76: 1054-1065, 2012

10) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart.* 89:66-70, 2003

11) Watanabe H, Copra N, Laver D, Hwang HS, Davis SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AAM, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med.* 15:380-383, 2009.

12) Cerrone M, Noujaim SF, Tolkacheva EG, Talkachou A, O'Connell R, Berenfeld O, Anumonwo J, Pandit SV, Vikstrom K, Napolitano C, Priori SG, Jalife J. Arrhythmogenic mechanisms in a mouse model of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Res.* 101: 1039-1048, 2007.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Naruse Y, Tada H, Harimura Y, Hayashi M, Noguchi Y, Sato A, Yoshida K, Sekiguchi Y, Aonuma K. Early repolarization is an independent predictor of occurrences of ventricular fibrillation in the very early phase of acute myocardial infarction. **Circulation Arrhythm Electrophysiol.** 5(3): 506-513, 2012

2) Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K: Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. **Circulation Arrhythm Electrophysiol.** 5(1):e14-17, 2012

2. 学会発表

1) 金城貴士, 成瀬代士久, 中野恵美, 黒木健志, 井藤葉子, 町野 毅, 山崎 浩, 常岡秀和, 五十嵐都, 吉田健太郎, 関口幸夫, 多田 浩, 青沼和隆, 加藤愛章, 堀米 仁, 合屋雅彦, 野上昭彦. リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第27回日本不整脈学会. 2012年7月7日. 神奈川・横浜

2) Naruse Y, et al. Early Repolarization Is an Independent Predictor of Occurrences of Ventricular Fibrillation in the Very Early Phase of Acute Myocardial Infarction. 第17回日本心電学会学術集会. 2012年10月13日. 千葉・幕張

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし

表 1. 心室細動発生に対する単変量・多変量解析

	単変量		多変量	
	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値	オッズ比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値
年齢, 1 年毎	0.983 (0.945–1.022)	0.381	0.964 (0.912–1.019)	0.198
男性	7.832 (1.027–59.754)	0.047	7.353 (0.663–81.538)	0.104
発症から来院まで 180 分以内	2.468 (0.978–6.227)	0.056	3.767 (1.127–12.587)	0.031
Killip 分類 > I	7.653 (2.815–20.807)	<0.001	13.598 (3.425–53.990)	<0.001
ピーク CK > 3000 U/L	2.495 (0.989–6.291)	0.053	0.691 (0.212–2.252)	0.540
罹患冠動脈数 >1	2.629 (0.980–7.052)	0.055	3.257 (0.926–11.460)	0.066
ST 上昇型心筋梗塞	5.677 (0.741–43.492)	0.095	2.574 (0.223–29.695)	0.449
高血圧	1.448 (0.508–4.130)	0.489	0.636 (0.176–2.305)	0.491
糖尿病	1.295 (0.521–3.219)	0.579	0.752 (0.231–2.454)	0.637
喫煙	1.374 (0.554–3.406)	0.493	0.937 (0.307–2.861)	0.908
早期再分極	6.629 (2.546–17.256)	<0.001	7.305 (2.210–24.144)	0.001

表2. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対してカテーテルアブレ - ション治療を行った症例

症例	年齢	性別	RyR2 変異	初発年齢	初発症状	初回診断
1	13	女	+	7	失神	神経調節性失神
2	18	女	+	6	失神	洞不全
3	18	女	+	6	失神	てんかん
4	38	女	+	7	失神	てんかん
5	18	男	未	18	心肺停止	
6	13	女	+	7	失神	発作性心房細動

症例	不整脈タイプ	標的部位	アブレ - ション結果
1	bidirectional VT/VF	左脚前枝、左脚後枝	停止
2	polymorphic VPCs/AF	右室流出路	抑制
3	polymorphic VPCs	左室側壁基部、右室流出路、左脚後枝	抑制
4	bidirectional VT/VF	左脚後枝、左室流出路(左冠尖)	停止
5	polymorphic VPCs	左脚前枝、左室流出路、左室側壁基部	抑制
6	multifocal AT	肺静脈、冠静脈洞	停止