

カテコラミン誘発多形性心室頻拍-若年型と成人型の遺伝学的背景について-

研究分担者 住友 直方 日本大学医学部小児科学系 小児科学分野准教授

研究要旨

【目的】本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍の遺伝学的特徴を知ることが本研究の目的である。

【対象】本研究に賛同が得られ、症例の登録が行われた78例(平均年齢 11.2 ± 8.2 歳、男26例、女52例)に対し、20歳以下で発症した若年型(69例;88%)と、25歳以上で発症した成人型(7例;9%)について、遺伝学的背景、家族内発症を検討した。

【結果】成人型では検索を行ったのは4例で3例(75%)にRyR2遺伝子異常を認めた。若年型では、遺伝子検索を行った30例中24例(80%)にRyR2遺伝子異常を、2例(6.7%)にCASQ2遺伝子異常を認めた。成人型では家族内発症を認めたものはいなかったが、若年型では4家系(6%)に家族内発症を認めた。

【結語】カテコラミン誘発多形性心室頻拍は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。多くはRyR2遺伝子異常であるが、若年型ではCASQ2遺伝子異常も3%にみられる。家族内発症例は少なく、成人型では家族内発症は認められず、若年型の6%に家族内発症を認めた。

A. 研究目的

本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍の遺伝学的特徴を知ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

本邦の主要施設へアンケートを送り、患者の情報を集め、臨床的特徴、治療内容、遺伝子解析の実態、家族歴、予後について検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子診断に当たっては、その必要性、生じうる不利益について、患者及び保護者に充分説明し、文書による同意を得た上で行った。

C. 研究結果

対象は78例(平均年齢 11.2 ± 8.2 歳、男26例;33%、女52例;67%)である。(図1)

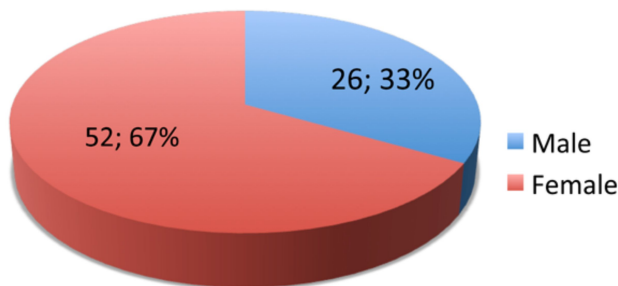
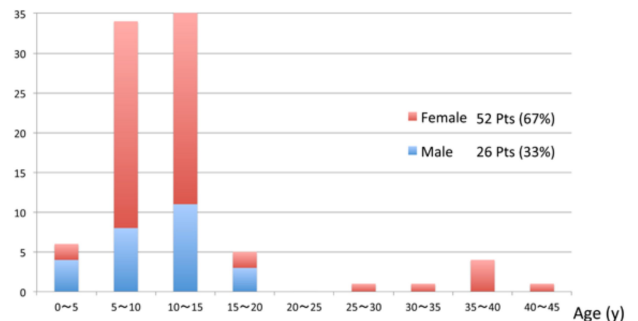


図1 対象の性別

対象の年齢分布を図2に示す。ほとんどは5歳~15歳(69例;88%)であったが、25歳以上の成人例も7例(9%)存在した。20歳以下の群を若年型、25歳以上の群を成人型とし、検討を行った。

性別の比較では、若年型の男女比は37:63であったが、成人型では全例女性であった。

図2 年齢分布



遺伝子検索は全体の34例(43%)に行われており、検索が行われた症例の中で、遺伝子異常を認めたものは29例(85%)存在した。この29例の中で、発見された遺伝子異常はリアノジン受容体(RyR2)27例(93%)、カルセクエストリン(CASQ2)2例(7%)であった。

遺伝子診断の結果を成人型と若年型で比較検討した。成人型では検索を行った4例中3例(75%)にRyR2遺伝子異常を認めたが、CASQ2遺伝子異常を認めたものはいなかった。遺伝子異常を認めなかった症例は1例(25%)であった。

若年型では、遺伝子検索を行った30例中24例(80%)にRyR2遺伝子異常を、2例(6.7%)にCASQ2遺伝子異常を認めた。遺伝子異常を認めなかった例は4例(5%)であり、若年型では、遺伝子異常を認める割合が多いことが分かった。(図3)

家族内発症の有無を成人型と若年型で比較検討した。成人型では家族内発症を認めたものはいなかったが、若年型では4家系(6%)に家族内発症を認めた。(図4)

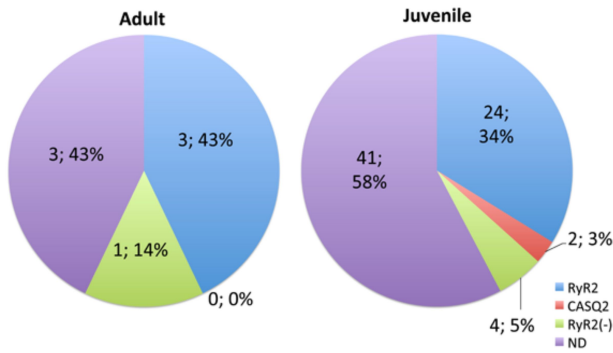


図3 成人型と若年型の遺伝子診断結果
 RyR2:リアノジン受容体異常あり、CASQ2:カルセクエ
 ストリン受容体異常あり、RyR2(-):リアノジン受容体異
 常なし、ND:遺伝子検査未施行

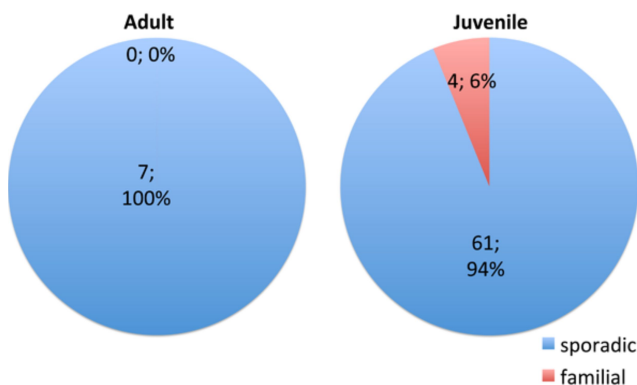


図4 成人型と若年型の家族歴
 sporadic: 孤発例、familial: 家族内発症 (遺伝性)

D. 考察

欧米の報告では、若年型の症例では男女差はなかったが^{1,2}、本邦では若干女性が多い傾向が見られた³。成人型は本邦も女性のみであり、欧米の報告と一致する。^{4,5}

遺伝子異常の検出率は89%と非常に高く、本症の遺伝子検査の有用性を裏付ける結果と考えられる。

成人型で検出された遺伝子異常は、RyR2異常が75%、遺伝子異常を認めなかった例が25%であったのに対し、若年型ではRyR2遺伝子異常が80%、CASQ2遺伝子異常が6.7%、遺伝子異常を認めなかった例が5%であり、CASQ2遺伝子異常を認めた場合には若年発症例が多いことが示された。

欧米での報告では、成人型ではRyR2遺伝子異常を認める割合が少ないと報告されている^{4,5}。この傾向は本邦の人種差によるものかどうか、今後成人例の登録を増やすことによりはっきりすると思われる。

家族内発症 (遺伝性) の検討では、成人型はすべて孤発例であり、若年型では6%に家族内発症を認めた。本症は遺伝性不整脈であるが、発症例の多くはde novoの変位によると考えられ、家族内発症は、生存例の子に発症したのと考えられた。

この原因の一つは、本症の認知される以前の例では、本症と診断されず、十分な運動規制、薬剤投与が行われておらず、結果として死亡例が多かったことが考えられる。

もう一つの要因として、本邦では少子化という特徴が

ある。常染色体優性遺伝形式では子供での発症率が50%であるが、常染色体劣性遺伝では発症率は非常に低く、両親がheteroの保因者であっても25%である。このため、子供の数が多し程、有病者の数が増えることになる。

今後症例数を増やし、治療の変化による予後の差、成人型と若年型の予後の違い、などを検討する予定である。

E. 結論

カテコラミン誘発多形性心室頻拍は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。多くはRyR2遺伝子異常であるが、若年型ではCASQ2遺伝子異常も3%にみられる。家族内発症例は少なく、成人型では家族内発症は認められず、若年型の6%に家族内発症を認めた。

文献

1. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation*. 1995;91:1512-1519
2. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002;106:69-74
3. 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* 2003; 89:66-70
4. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, Colombi B, Drago F, Gasparini M, DeSimone L, Coltorti F, Bloise R, Keegan R, Cruz Filho FE, Vignati G, Benatar A, DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation*. 2002; 106:69-74
5. Sy RW, Gollob MH, Klein GJ, Yee R, Skanes AC, Gula LJ, Leong-Sit P, Gow RM, Green MS, Birnie DH, Krahn AD. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 2011; 8:864-871

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y: Public access defibrillation improved the outcome after out-of-hospital cardiac arrest in school-age children: a nationwide, population-based Utstein registry study in Japan. *Europace*. 2013; (in press)
2. Fukunaga H, Akimoto K, Furukawa T, Takahashi K, Kishiro M, Shimizu T, Kamiyama H, Sumitomo N. Improvement in non-tachycardia induced cardiac failure after radiofrequency catheter ablation in a child with a right-sided accessory pathway. *Heart and Vessels*. 2013;28: (in press)
3. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of Flecainide on Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm*. 2012
4. Nakashima K, Kusakawa I, Yamamoto T, Hirabayashi S, Hosoya R, Shimizu W, Sumitomo N. A left ventricular non-compaction in a patient with long QT syndrome caused by a KCNQ1 mutation – a case report –. *Heart and Vessels*. 26: (in press), 2012.
5. Aizawa Y, Horie M, Inoue H, Kamakura S, Katoh T, Masunori Matsuzaki M, Takuro Misaki T, Yuji Murakawa M, Satoshi Ogawa S, Ken Okumura K, Sumitomo N, Yoshinaga M, Chinushi M, Fujiki A, Furushima H, Ikeda T, Ito M, Kuga K, Kusano K, Niwano S, Nohara R, Sasaki S, Shimizu A, Shimizu W, Shoda M, Hori M, Nakazawa M, Sugimoto T, Yamaguchi T. Guidelines for Risks and Prevention of Sudden Cardiac Death (JCS 2010) – Digest Version –, *Circ J* 2012; 76: 489 – 507.
6. Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K. Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and

interruption of inferior vena cava, *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 32: (in press), 2012

7. Makita N, Seki A, Sumitomo N, Fukuhara S, Watanabe H, Hasdemir C, Mugishima H, Makiyama T, Baruteau A, Baron E, Horie M, Probst V, Hagiwara N, Le Marec H, Roden DM, Mochizuki N, Schott JJ. A Germline Mutation of Connexin40 Associated with A Juvenile Variant of Familial Progressive Heart Block Type-1. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012; 5: 163-72

2. 学会発表

1. Sumitomo N: Invited Lecture, Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children, 4th Congress of the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Taipei, Taiwan, 2012.4.4-7
2. Sumitomo N: Invited Lecture, SIDS and QT prolongation, 4th Congress of the Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society, Taipei, Taiwan, 2012.4.4-7
3. 住友直方: 特別講演「学校心臓検診と小児不整脈」、第4回 Heart-Care 連携会、八王子、2012.4.16
4. 住友直方: 特別講演「カテコラミン誘発多形性心室頻拍とその亜型」、第40回埼玉不整脈ペーシング研究会、大宮、2012.6.2
5. 住友直方: 特別講演「学校心臓検診と小児不整脈」、第128回日本小児科学会静岡地方会、静岡、2012.6.3
6. 住友直方: 特別講演「小児不整脈の治療」、第28回循環器科連携カンファレンス、横浜、2012.6.29
7. Sumitomo N: Invited Lecture, Part I: Case sharing, Topic 1: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Basic concept, ablation, and safety concerns -, Asia-Pacific Heart Rhythm Society 2012, Taipei, Taiwan, 2012.10.6
8. Sumitomo N: Invited Lecture, The catheter ablation of ventricular tachyarrhythmias in children without structural heart disease, Topic 2: Catheter ablation for tachyarrhythmias in childhood, Asia-Pacific Heart Rhythm Society 2012, Taipei, Taiwan, 2012.10.6
9. 住友直方: 専門医から学ぶ不整脈の臨床「小児の不整脈」、平成24年度 認定心電検査技師セミナー

- 一研修会、東京、2012.10.27
10. 住友直方: 特別講演「小児不整脈治療の進歩」、第 123 回信州小児臨床談話会、松本、2012.11.17
 11. 住友直方: アブレーションセミナー「先天性心疾患に伴う心室性不整脈」、宇部、2012.11.24
 12. 住友直方: 特別講演「学校健診 気をつける不整脈、小児のカテーテルアブレーション」、第 12 回港北小児循環器カンファレンス、横浜、2012.12.4
 13. 鮎沢 衛、住友直方、中村隆広、福原淳示、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、金丸 浩、岡田 知雄、麦島秀雄: 学校心臓検診の歴史と現状、第115回日本小児科学会、福岡、2012.4.21
 14. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 祐、赤星正純: シンポジウムII、遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside、進行性心臓伝導障害の全国レジストリー、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 15. 相庭武司、牧元久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、堀江 稔、小川聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、住友直方: シンポジウムII、遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside、先天性QT延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 16. 蒔田直昌、堀江 稔、清水 渉、住友直方、関 明子、牧山 武、渡部 裕、赤星正純: シンポジウムII、「遺伝性不整脈の臨床from bench to bedside」進行性心臓伝導障害の全国レジストリー、第27回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 17. 相庭武司、牧元久樹、山形研一郎、中島育太郎、宮本康二、山田優子、岡村英夫、野田 崇、里見和浩、石原正治、安斉俊久、安田 聡、小川久雄、鎌倉史郎、宮本恵宏、清水 渉、堀江 稔、小川 聡、相澤義房、大江 透、草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、吉永正夫、萩原誠久、住友直方: シンポジウムII、「遺伝性不整脈の臨床 from bench to bedside」先天性 QT 延長症候群における遺伝子変異領域と予後・治療の選択、第 27 回日本不整脈学会、横浜、2012.7.6
 18. Ayusawa M, Sumitomo N, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Kanamaru H, Okada T, toh S, Mugishima H: Unexpected Sudden Cardiac Death Under School Supervision in Japan, 46th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, Istanbul, Turkey, 2012.5.25
 19. 加藤愛章、堀米仁志、住友直方、鈴木博、竹田津未生、牛ノ濱大也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實: 胎児～乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像(全国調査結果の続報、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 20. 岩本眞理、田内宣生、長嶋正實、吉永正夫、住友直方、上野倫彦、堀米仁志、立野滋、泉田直己、高橋良明、牛ノ濱大也、日本小児循環器学会学校心臓検診拡大委員会: 肥大型心筋症の心電図の検討(第2報)、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 21. 金丸 浩、唐澤賢祐、鮎沢 衛、住友直方、麦島秀雄、近藤千里、小児核医学研究会アンケート調査WG: 胎児～乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像(全国調査結果の続報)、第48回日本小児循環器学会、京都、2012.7.6
 22. 櫻村太陽、田所秋宏、相澤利彦、中澤康弘、遠藤裕二、神山 浩、住友直方: 小児カテーテルアブレーションにおける、患者被曝、透視線量の低減に関する検討、第60回日本心臓病学会、金沢、2012.9.15
 23. 牛ノ濱大也、住友直方: 無冠尖からの高周波通電が有効であった心室頻拍の小児例、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.19
 24. 野村亜希子、住友直方、大熊洋美、阿部百合子、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、宮下理夫、神山 浩、鮎沢衛、麦島秀雄: 心室期外収縮による不整脈源性心不全に対しアブレーションが奏効した心房中隔欠損術後の1例、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.19
 25. 三谷義英、太田邦雄、淀谷典子、大槻祥一郎、大橋啓之、澤田博文、長嶋正實、住友直方: ウツタイムデータから見た最近の日本の小中学生の心原性院外心停止の疫学像、第17回日本小児心電学研究会、沖縄、2012.10.20
 26. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Viskin S, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Till J, Kannankeril PJ, Horie H, Knollmann BC, Wilde AAM: Effects of Flecainide on Exercise-Induced Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative

Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.6

27. Mitani Y, Ohta K, Yodoya N, Otsuki S, Ohashi H, Sawada H, Nagashima M, Sumitomo N, Komada Y: Public Access Defibrillation Improved the Outcome after Out-Of-Hospital Cardiac Arrests in School-Age Children: A Nationwide, Population-Based, Utstein Registry Study in Japan, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.7

28. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, Horie M, Fukushima N, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Shimizu W: Biophysical Properties of Na Channel in the S5-S6 High Risk LQT3 Mutations of the Long QT Syndrome, American Heart Association Scientific Session 2012, Los Angeles, USA, 2012.11.7

29. 大熊洋美、住友直方、渡邊拓史、阿部百合子、中村隆広、福原淳示、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、神山 浩、鮎沢 衛、岡田知雄、麦島秀雄、福永英生：心房心筋炎を期に偽性心室頻

拍、房室回帰頻拍を発症したと考えられる WPW 症候群の幼児例、第 25 回臨床不整脈研究会、東京、2013.1.12

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし