

カテコラミン誘発多形性新津頻拍の遺伝学的特徴・予後に関する検討

研究分担者 住友直方 日本大学医学部 小児科学系 准教授

研究要旨

本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の遺伝学的特徴・予後・治療の進歩を知るために本研究を行った。対象症例は79例(平均年齢 11.2 ± 8.2 歳、男27例；34%、女52例；66%)である。遺伝子検索は全体の35例(44%)に行われており、30例(86%)に遺伝子異常を認め、リアノジン受容体(RyR2)28例(93%)、カルセクエストリン(CASQ2)2例(7%)であった。家族歴は4家系(6%)に認めた。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。2000年代の発症例は1900年代の発症例に比較して有意に予後がよかった($p=0.022$)。この予後の改善にはフレカイニドの投与が関与していることが考えられた。

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(CPVT)の遺伝学的特徴・予後・治療の進歩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。

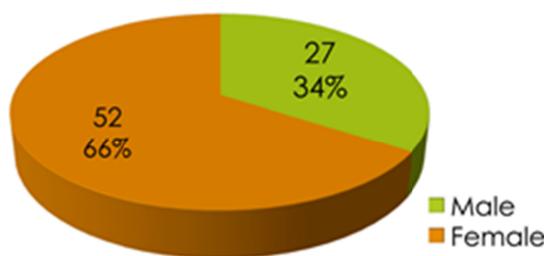
(倫理面への配慮)

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79例(平均年齢 11.2 ± 8.2 歳、男27例；34%、女52例；66%)である。(図1)

図1 対象の性別

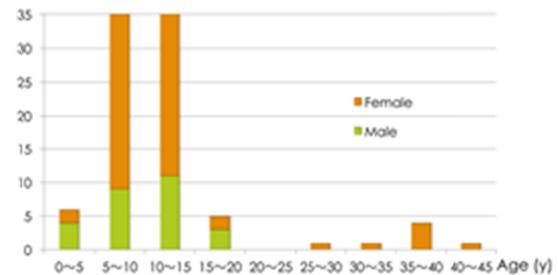


1. 患者背景と遺伝子異常、家族歴

対象の年齢分布を図2に示す。ほとんどは5歳～15歳(72例；91%)であったが、25歳以上の成人例も7例(9%)存在した。

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。

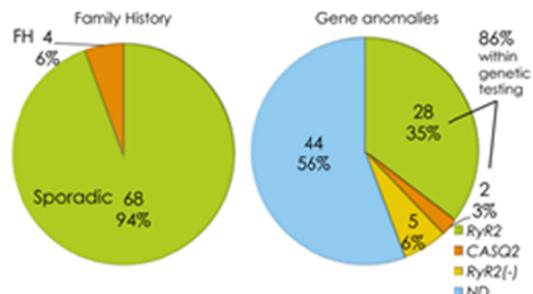
図2 年齢分布



遺伝子検索は全体の35例(44%)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30例(86%)存在した。この30例の中で、発見された遺伝子異常はリアノジン受容体(RyR2)28例(93%)、カルセクエストリン(CASQ2)2例(7%)であった。

家族歴は4家系(6%)に認め、多くの例が弧発発症例であった。

図3 家族歴と遺伝子異常の割合



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

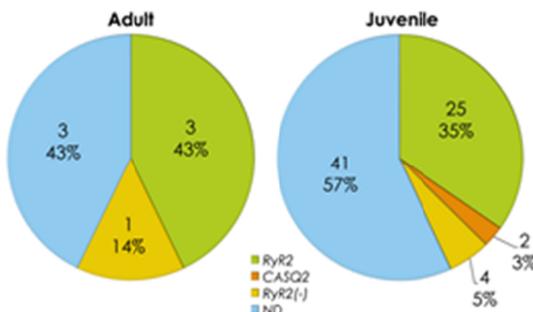
2. 若年型と成人型の比較

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。

遺伝子診断の結果は、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。

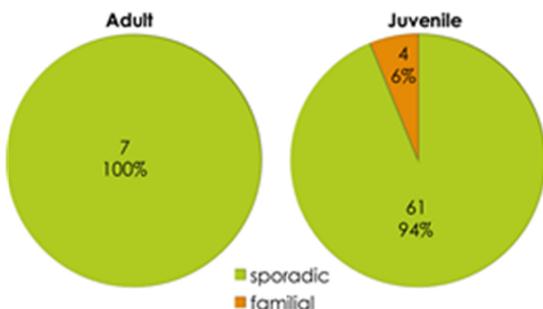
若年型では、遺伝子検索を行った31例中25例(80%)にRyR2遺伝子異常を、2例(6.7%)にCASQ2遺伝子異常を認めた。遺伝子異常を認めなかった例は4例(5%)であり、若年型では、遺伝子異常を認める割合が多いことが分かった。(図4)

図4 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
成人型と若年型での家族内発症の有無の比較では、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5)

図5 成人型と若年型の家族歴



sporadic: 孤発例、familial: 家族内発症(遺伝性)

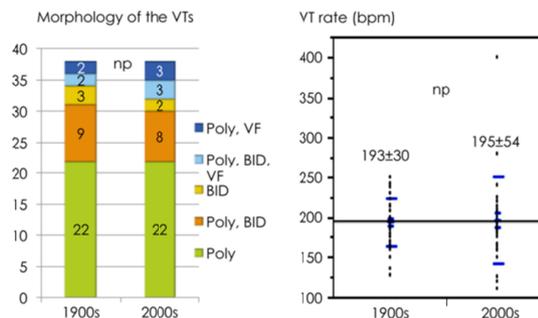
3. 2000年以前と以後の症例の予後の比較

2000年以前の発症例(38例)と、以後の発症例(41例)で、予後を比較検討した。

まず、対象のVTに差がないかどうかを検討するために、2群のVT波形を比較検討したが、2群間の波形に差は認めなかった。

(図6左)また、2群間のVT心拍数を比較したが、1900年代では193±30bpm、2000年代では195±54bpmであり、有意差は認めなかった。(図6右)

図6 2000年前後でのVTの波形とVT心拍数の比較



左:1900年代と2000年代でのVT波形の比較

右:1900年代と2000年代のVT心拍数の比較

Poly:多形性VT; BID:2方向性VT; VF:心室細動

2群の予後を比較したところ、2000年代には死亡例がなく、2000年代の発症例は1900年代の発症例に比較して有意に予後がよかった(p=0.022)。(図7)

何が予後の改善に影響を与える因子であるかを検討した。

遮断薬(図8左)、Kチャンネル遮断薬(図8右)、Caチャンネル遮断薬(図9左)、Naチャンネル遮断薬(図9右)の使用率には有意差は認めなかった。

図7 1900年代と2000年代発症例の予後の比較

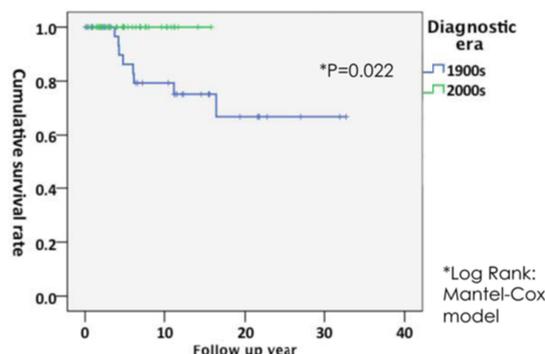
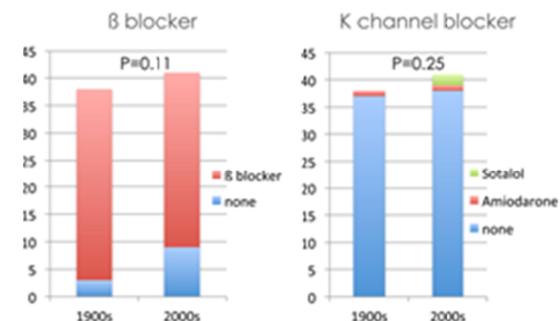


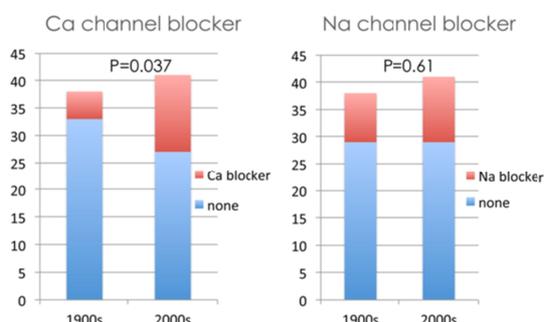
図8 1900年代と2000年代発症例における遮断薬とKチャンネル遮断薬の投与率の比較



左: 遮断薬投与率の比較

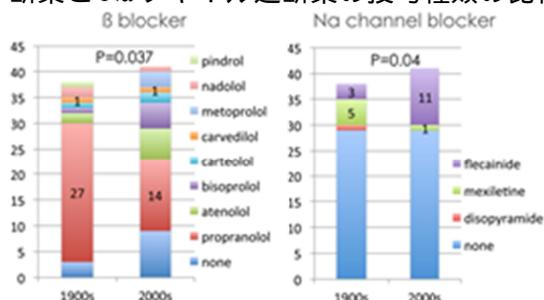
右: Kチャンネル遮断薬投与率の比較

図9 1900年代と2000年代発症例におけるCaチャンネル遮断薬とNaチャンネル遮断薬の投与率の比較



左：Ca チャネル遮断薬投与率の比較
右：Na チャネル遮断薬投与率の比較

図 10 1900年代と2000年代発症例における遮断薬とNaチャネル遮断薬の投与種類の比較

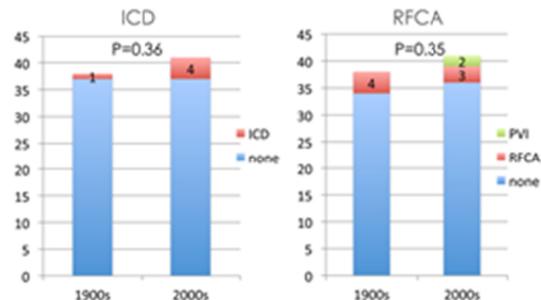


左：遮断薬の投与種類の比較
右：Kチャネル遮断薬投与種類の比較

遮断薬とNaチャネル遮断薬の投与薬剤の種類を比較したところ、遮断薬には2群間で有意差がなかったが(図10左)、Naチャネル遮断薬では2000年代発症例でフレカイニドが有意に多く使用されていた($p=0.04$)。(図10右)

非薬物療法の比較では、植込み型除細動の植込み率(図11左)、高周波カテーテルアブレーションの施行率(図11右)には両群で有意差は認めなかった。

図 11 1900年代と2000年代発症例における非薬物療法の比較



左：植込み型除細動植込み率の比較
右：高周波カテーテルアブレーション施行率の比較

ICD：植込み型除細動、RFCA：経皮的カテーテルアブレーション、PVI：肺静脈隔離術

D. 考察

1) 性差について

CPVTの性差について欧米では、男女差はないと報告されているが、本邦では女性が多い傾向が見られた¹。一方、成人型は欧米の報告で女性に多いとされているが、本邦症例も女性のみであり、欧米の報告と一致する。

若年型、成人型で女性が多い理由は定かではないが、男性発症例が重症であり、死産もしくは乳幼児期に死亡している可能性も考えられる。

2) 遺伝子診断について

CPVTの遺伝子診断は非常に有用である。本研究でも、遺伝子診断を行った症例での遺伝子異常の検出率は86%と非常に高い。現在まだ研究室レベルでの検査であるが、適切な治療、管理、突然死の予防を行う上でも、CPVTの遺伝子診断を行うための、保険医療体制の充実が必要と考えられる。

成人型で遺伝子検査を行った症例のうち、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。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ものと考えられた。

本邦で家族発症例が少ない理由として、少子化が影響している可能性がある。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、子供の数が多量に、有病者の数が増えることになる。

3) 予後に関して

近年、CPVTの予後が改善していることが本研究で明らかになった。種々の因子が関与していることが考えられるが、本症の認知される以前は、CPVT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。

治療との関連で検討した結果、フレカイニドの投与が予後の改善に大きく影響していることがはっきりした。

フレカイニドはCPVTに対して有効性が報告されている⁶⁻⁸。フレカイニドは遺伝子異常の陽性^{6,7}、陰性⁸のどちらに対しても有効とされているが、長期

予後に関する効果は検討されていない。

今後これらの症例の長期予後、さらなる有効薬剤の検討を行う予定である。

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。CPVTの予後は近年改善しており、フレカイニドの投与が大きく影響していることが考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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*. 10: 542-7, 2013
2. JCS Joint Working Group (Ogawa S, Aizawa Y, Aonuma K, Hirai M, Iesaka Y, Inoue H, Ishikawa T, Kamakura S, Kato T, Kobayashi Y, Kosakai Y, Kumagai K, Kurita T, Nakazato Y, Okumura K, Shoda M, Sugi K, Sumitomo N, Takatsuki S, Takayanagi K, Watanabe I, Chinushi M, Fujiki A, Iwasa A, Kobayashi Y, Kuga K, Nagase S, Ohnishi S, Satomi K, Tanno K, Yasuda M): Guidelines for Clinical Cardiac Electrophysiologic Studies (JCS 2011) – Digest Version –, *Circ J* 2013; 77: 497 – 518
3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura N, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6:932-8, 2013
4. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic Background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J* 77: 1705-13, 2013
5. 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* 10(4):542-7, 2013

6. 堀米仁志、石川康宏、加藤愛章、中村昭宏、岩本眞理、住友直方、吉永正夫：独立成分分析を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析—主成分分析との診断精度の比較—。 *J Cardiol Japanese Edition*. 8:14-25, 2013
7. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、高橋良明、富田 英、長嶋正實、堀米仁志、山内邦昭、阿部勝己、新垣義夫、上野倫彦、太田邦雄、佐藤誠一、高木純一、立野 滋、檜垣高史：器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン（2013年改訂）、*日本小児循環器学会雑誌* 29: 277-290, 2013
8. 住友直方：小児科医の挑戦「小児不整脈の夜明けから現在まで」、(分担)『*日本心電学会30年の軌跡*』(編集 日本心電学会30周年記念誌編集委員会): p. 310-317、2013

2. 学会発表

1. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara M, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: Symposium 3, Genetic Background of Inherited Arrhythmias in Asia, Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome, The 77th Japanese Circulation Society, Yokohama, 2013.3.15
2. Ushinohama H, Sumitomo N: Patients with heterotaxy syndrome have miscellaneous arrhythmia substrates congenitally, In Key Piubts Concerning Pediatric Arrhythmia: Treating Patients Now and in the Future, Symposium 10, 28th Annual Meeting of Japanese Heart Rhythm Society, Tokyo, 2013.7.
3. Harrell DT, ITominaga I, Abe K, Watabe T, Oginosawa Y, Okishige K, Abe H, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Makita N: Clinical and Genetic Characteristics of Short QT Syndrome in Japan, The 77th Japanese Circulation Society, Yokohama, 2013.3.16
4. Horigome H, Kato Y, Shiono J, Yoshinaga M, Sumitomo N, Ushinohama H, Iwamoto M,

- Takahashi K, Tauchi N, Izumida N, Nagashima M: A Nationwide Survey on Clinical Characteristics and Genetic Background of Congenital Long-QT Syndrome Diagnosed in Fetal and Neonatal Life, 31st Annual meeting Heart Rhythm 2013, Denver, 2013.5.9
5. Harrell DT, Tominaga I, Abe K, T Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Makita N: Clinical Manifestations and Electrophysiological Characteristics of K Channel Mutations Responsible for Short QT Syndrome, 31st Annual meeting Heart Rhythm 2013, Denver, 2013.5.9
 6. Sumitomo N, Shimizu W, Aragaki Y, Hrigome H, Aonuma K, Sakurada H, Watanabe H, Nishizaki M, Kamakura S, Hiraoka M: Advancement of Treatment in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia - Multicenter Study in Japan, 31st Annual meeting Heart Rhythm 2013, Denver, 2013.5.9
 7. Komori A, Sumitomo N, Cho A, Okuma H, Abe Y, Nakamura T, Fukuhara J, Ichikawa R, Matsumura M, Kamiyama H, Ayusawa M, Takahashi S: Genetic background and management of long QT syndrome, The 6th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Hongkong, 2013, 10.3
 8. Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Sumitomo N, Iwamoto M, Tauchi N, Nagashima M: Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by screening programs in Japan, The 6th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Hongkong, 2013, 10.3
 9. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Hideki Itoh, Kawamura M, Sumitomo N, Miura, M Harita T, Nishiuchi S, Hayano M, Yamamoto Y, Wuriyanghai Y, Chen J, Kamakura, T Hattori T, Ohno S, Horie M: Modeling Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia Using Human Induced Pluripotent Stem Cells: A Promising Tool for Drug Discovery, American Heart Association Scientific Session 2013, Dallas, USA, 2013.11.18
 10. Ayusawa M, Sumitomo N: Risk Index of Sudden Death by Long QT Syndrome and Wolff-Parkinson-White Syndrome in School, ReSuscitation Science Symposium 2013, Dallas, USA, 2013.11.17
 - 二宮由美子、九町木綿、田中裕治、吉永正夫、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、堀米仁志、長嶋正實：学校心臓検診で抽出されたQT延長症候群の遺伝学的特徴の検討、シンポジウムI Chanelopathyの管理-そのエビデンス、第49回日本小児循環器学会、東京、2013.7.12
 11. 牛ノ濱大也、石川友一、中村 真、佐川浩一、石川央朗、住友直方：Catecholaminergic-induced VT (CPVT)に対する新しい薬物治療、第 49 回日本小児循環器学会、東京、2013.7.12
 12. 小森暁子、住友直方、加藤雅崇、趙麻未、渡辺拓史、大熊洋美、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、神山浩、鮎沢衛、高橋昌里：当院管理中の QT 延長症候群の特徴、第 30 回日本心電学会、青森、2013.10.12
 13. 堀米仁志、林 立申、加藤愛章、岩本眞理、後藤浩子、高橋一浩、小澤綾佳、江畑亮太、生駒雅信、松永 保、稲井 慶、鈴木 博、鈴木浩、高木純一、吉永正夫、住友直方、長嶋正實：胎児期から乳児期に機能的房室ブロックを伴って発症した先天性 QT 延長症候群の治療と予後-追加調査結果を含めて-、第 18 回日本小児心電学会、宮崎、2013.11.29
- 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

