

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・  
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 住友直方 埼玉医学大学国際医療センター 小児心臓科 教授

研究要旨

[目的] カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は予後不良の遺伝性不整脈である。CPVTの予後を決めるための因子を検討するために研究を行った。

[結果] 88例の患者で検討を行った。男では31例中6例（19%）、女では57例中3例（5%）が突然死しており、有意に男に突然死が多かった。

（ $P=0.0424$ ）遮断薬が使用されていた74例中9例が突然死しており、遮断薬不使用14例中突然死はいなかったが有意差はなかった。（ $P=0.0690$ ）フレカイニドを使用していた20例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では68例中9例（13%）で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効であることが示された。（ $P=0.0263$ ）

[結論] CPVT男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。

A．研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）は予後不良の遺伝性不整脈であり10年間で20～40%の患者が死亡するとされている。また発症年齢は10代がピークであり、若年性突然死の原因として本症が挙げられている。CPVTの予後を改善するために種々の薬剤、デバイスが使用されてきた。本研究ではCPVTの予後を決めるための因子を検討するために研究を行った。

B．研究方法

国内の多施設にCPVT登録用のアンケートを送り、その結果を元に本研究を行った。統計学的検討はJMP version9.0.2を用い、 $P<0.05$ をもって有意差ありと判定した。

（倫理面への配慮）

患者情報は非表示として個人情報の流出

に配慮した。

C．研究結果

88例の患者が登録された。性別は男31例（35%）、女57例（65%）で若干女性が多かった（図1）。発症年齢は $11.3\pm 7.9$ 歳で、経過観察最終年齢 $20.1\pm 11.1$ 歳での生存、突然死の有無で予後を検討した。

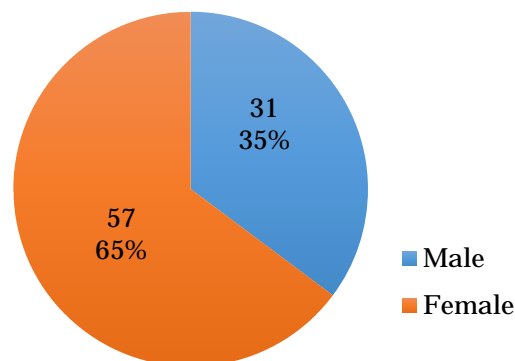


図1 性別

### 1. 性別での予後の検討

男女で突然死の比率を検討すると、男では 31 例中 6 例 (19%)、女では 57 例中 3 例 (5%) が突然死しており、有意に男に突然死が多いという結果であった。

( $P=0.0424$ )(図 2)

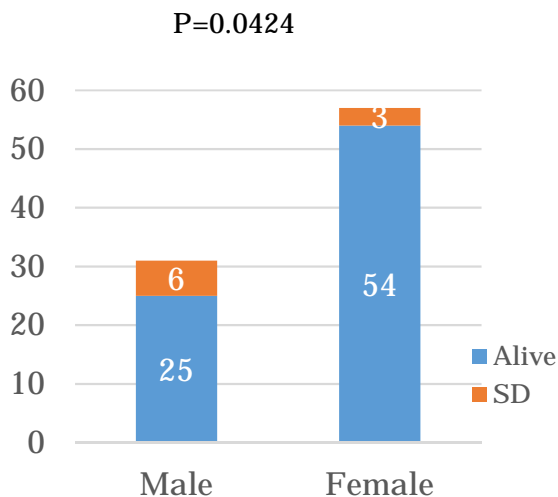


図 2 性別での予後の比較

Male : 男、Female : 女、Alive : 生存、SD : 突然死 (以下同様)

### 2. 遺伝子異常の有無での予後の検討

遺伝子検査を行っていない例が 47 例でその内 8 例が突然死しており、リアノジン受容体(RyR2)異常を認めたものが 34 例で 1 例が突然死、RyR2 異常を認めない例が 5 例、カルセクエストリン遺伝子異常を認めた例が 2 例であったがいずれも突然死例はいなかった。統計学的には有意差を認めなかった。

( $P=0.1032$ )(図 3)

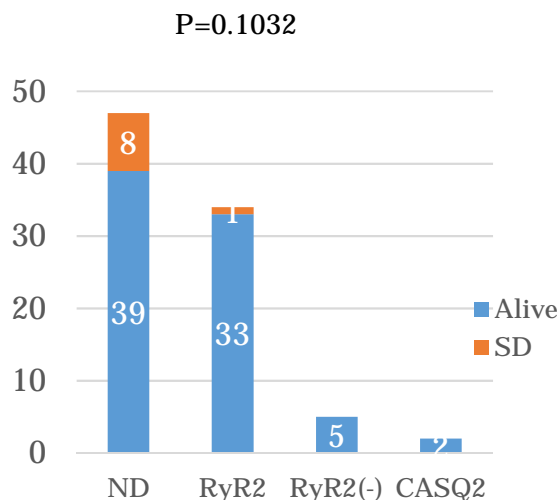


図 3 遺伝子異常の有無での予後の検討

ND : 遺伝子検査施行せず、RyR2 : リアノジン受容体異常あり、RyR2(-) : リアノジン受容体異常なし、CASQ2 : カルセクエストリン遺伝子異常あり

### 3. 遮断薬使用の有無での予後の検討

propranolol 41 例、atenolol 11 例、bisoprolol 6 例、carvedilol 6 例、carteolol 3 例、metoprolol 3 例、nadolol 3 例、pindolol 1 例、と種々のベータ遮断薬が使用されていた。遮断薬が使用されていた 74 例中 9 例

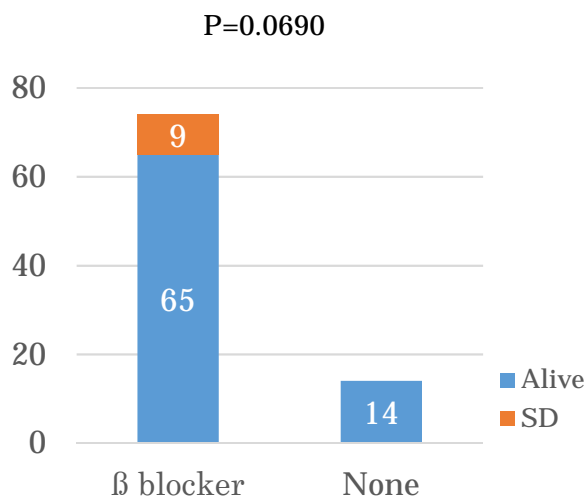


図 4 遮断薬使用の有無での予後の検討

β blocker : 遮断薬使用、None : 遮断薬不使用が突然死しており、遮断薬不使用 14 例中突然死はいなかったが、統計学的

に有意差は認めなかった。(P = 0.0690) (図 4)

#### 4. フレカイニド使用の有無による予後の検討

Na チャネル遮断薬としては、ジソピラミド 1 例、メキシレチン 6 例、フレカイニド 20 例が使用されたが、フレカイニドを使用していた例では突然死例はいなかったが、フレカイニドを使用していなかった例では 68 例中 9 例 (13%) で突然死しており、フレカイニドが突然死予防に有効であることが示された。(P = 0.0263) (図 5)

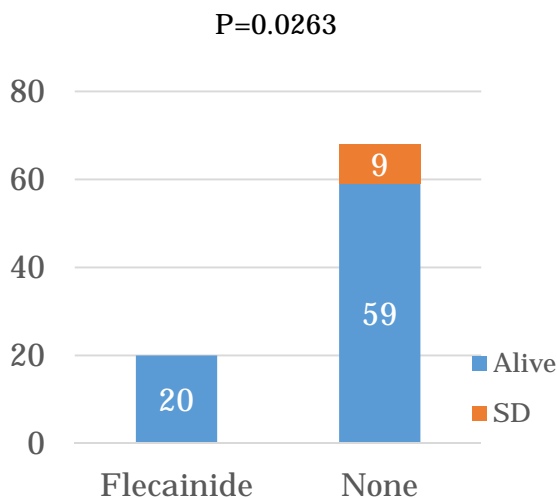


図 5 フレカイニドの有無による予後の検討

Flecainide : フレカイニド使用例、  
None : フレカイニド不使用例

#### D. 考察

本研究では CPVT 男性での予後が悪く、遺伝子型は予後に関係ないことがわかった。治療としては 遮断薬が一般に使用されているが、遮断薬は必ずしも突然死を予防できないことが示され、唯一フレカイニドが予後を改善することが示された。

#### E. 結論

CPVT 男性では予後不良の可能性が高く、注意深い経過観察と運動制限が必要である。また 遮断薬投与のみでは突然死予防には不完全で、フレカイニド投与が予後を改善させる可能性があることが示された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Suzuki T, Sumitomo N, Yoshimoto J, Miyazaki A, Hinokiyama K, Ushinohama H, Yasukochi S. Current Trends in Use of Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy With a Pacemaker or Defibrillator in Japanese Pediatric Patients. *Circ J.* 78(7): 1710 - 1716, 2014
2. Abe K, Machida T, Sumitomo N, Yamamoto H, Ohkubo K, Watanabe, I Makiyama T, Fukae S, Kohno M, Harrell DT, Ishikawa T, Tsuji Y, Nogami A, Watabe T, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Motomura H, Makita N. Sodium Channelopathy Underlying Familial Sick Sinus Syndrome with Early Onset and Predominantly Male Characteristics. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(3):511-7
3. Sumitomo N: Device therapy in Children and Patients with Congenital Heart disease, *J Arrhythmia*, 2014; 28: 428-432
4. Sumitomo N: E1784K Mutation in *SCN5A* and Overlap Syndrome, *Circ J*, 2014; 78(8): 1839 -1840
5. Harrell DT, Ashihara T, Ishikawa T, Tominaga I, Mazzanti A, Takahashi K, Oginosawa Y, Abe H, Maemura K, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Priori SG, Makita N. Genotype-dependent differences in age of manifestation and arrhythmia complications in short QT syndrome. *Int J Cardiol.* 2015;190:393-402.
6. Sumitomo N. Clinical features of long QT syndrome in Children, *Circ J*, 2016: 80(3); 598 – 600
7. Sumitomo N. Current topics in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *J Arrhythm* 2016;32(5):344-351

8. Kawata H, Ohno S, Aiba T, Sakaguchi H, Miyazaki A, Sumitomo N, Kamakura T, Nakajima I, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, Kusano K, Kamakura S, Miyamoto Y, Shiraishi I, Horie M, Shimizu W. Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) Associated With Ryanodine Receptor (RyR2) Gene Mutations - Long-Term Prognosis After Initiation of Medical Treatment. *Circ J.* 2016 Aug 25;80(9):1907-15.
9. Sasaki K, Makiyama T, Yoshida Y, Wuriyanghai Y, Kamakura T, Nishiuchi S, Hayano M, Harita T, Yamamoto Y, Kohjitani H, Hirose S, Chen J, Kawamura M, Ohno S, Itoh H, Takeuchi A, Matsuoka S, Miura M, Sumitomo N, Horie M, Yamanaka S, Kimura T. Patient-Specific Human Induced Pluripotent Stem Cell Model Assessed with Electrical Pacing Validates S107 as a Potential Therapeutic Agent for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164795

## 2. 学会発表

1. Naokata Sumitomo: Key Note of Joint Session AEPC and JSPCCS: Screening and prevention of sudden cardiac death in the general paediatric population, AEPC 2015, Prague, Czech, 2015.5. 21
2. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Challenges of LQTS in children, In Genetics 7: Latest in the Clinical and Genetic Aspects of congenital LQTS, 8th APHR Scientific Sessions 2015, Melbourne, Australia, 2015.11.21
3. Naokata Sumitomo: Invited Lecture; Japanese Heart Disease Screening in Schools, 2nd Annual Think Tank on Prevention of Sudden Cardiac Death in the Young: Developing A Rational, Reliable & Sustainable National Health Care Resource, Miami, USA, 2016. 2.18
4. Mamoru Ayusawa, Masataka Kato, Hiroshi Watanabe, Ami Chou, Akiko Komori, Yuriko Abe, Hiroshi Kamiyama, Naokata Sumitomo: How do we explain the

- risk of sudden death caused by representative cardiovascular diseases diagnosed by the screening system for school children?, European Society of Cardiology 2014, Barcelona, Spain, 2014.8.30
5. Christian van der Werf, Krystien V. Lieve, Sami Viskin, Prince J. Kannankeril, Aiba Takeshi, Frederic Sacher, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, Albert R. Willems, Maurits J. van der Veen, Andrew D. Krahn, Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Five-year follow-up of patients receiving flecainide for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, *Heart Rhythm* 2015, Boston, USA, 2015.5.15
  6. Hiro Kawata, Seiko Ohno, Naokata Sumitomo, Moritoshi Funasako, Tsukasa Kamakura, Ikturo Nakajima, Heima Sakaguchi, Aya Miyazaki, Koji Miyamoto, Yuko Y. Inoue, Hideo Okamura, Takashi Noda, Takeshi Aiba, Kengo F. Kusano, Shiro Kamakura, Minoru Horie, Wataru Shimizu: Triggers of cardiac events in RYR2 positive CPVT patients before and after optimal medical treatment. Importance of exercise restriction and avoidance of emotional stress especially in younger patient. *Heart Rhythm* 2015, Boston, USA, 2015.5.14
  7. Naokata Sumitomo, Takashi Kumamoto, Jun Yasuhara, Hiroyuki Shimizu, Takuro Kojima, Shigeki Yoshida, Toshiki Kobayashi, Ami Cho, Akiko Komori, Masataka Kato, Hirofumi Watanabe, Hiromi Okuma, Yuriko Abe, Shino Chinen, Hiroshi Kamiyama, Mamoru Ayusawa: Characteristics of pediatric Brugada Syndrome, Association for European Pediatric Congenital Cardiology 2015, Prague, Czech, 2015.5.20
  8. K.V. Lieve, Christian van der Werf, M.J. Bos, E. Zorio, I. Denjoy, T.M. Roston, J. Ingles, T. Robyns, M. W. Tanck, T. Aiba, M.P. van den Berg, U. Chorin, S.A. Ostby, Wataru Shimizu, Naokata Sumitomo, F. Sacher, P. J. Kannankeril, V. Probst, S. Viskin, A.D. Krahn, C. Semsarian, S. Sanatani, M.J. Ackerman, Antoine Leenhardt, Arthur A. Wilde: Efficacy of

Flecainide in a Large Cohort of Patients with  
Catecholaminergic Polymorphic Ventricular  
Tachycardia, Nederlandse Vereniging voor  
Cardiologie Najaarscongress

9. 住友直方 : カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (CPVT) update、第 7 回お茶の水ハートリズム研究会、東京、2014.10.25
10. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 287 回新潟循環器談話会、新潟、2016.7.2
11. 住友直方 : 特別講演、小児の遺伝性不整脈、第 25 回大分心電図研究会、大分、2016.7.29
12. 住友直方 : 特別講演、CPVT の最近の話題、遺伝性不整脈と心疾患、第 29 回九州小児不整脈研究会、佐賀、2016.10.30
13. Naokata Sumitomo: Symposium 12 Recent Topics of Inherited Arrhythmias, Progressive Cardiac Conduction Defect in Children, 29<sup>th</sup> Japanese Heart Rhythm Society & 31<sup>st</sup> Japanese Society of Electrcardiology, Tokyo, 2014.7.25
14. 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 : QT 延長症候群の管理についての検討、第 18 回東京循環器小児科治療 Agora、東京、2014.9.13
15. 倉岡彩子、牛ノ濱大也、井福俊充、中村 真、佐川浩一、石川司朗、住友直方、大野聖子、堀江 稔 : カテコラミン感受性多形性心室頻拍 CPVT に対する当院での治療経験、第 51 回日本小児循環器学会、東京、2015.7.17

## G . 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし