

## カテコラミン誘発性多形性心室頻拍における植込み型除細動器植込みの実態調査

研究分担者 大野聖子<sup>1)</sup>

研究協力者 堀江 稔<sup>2)</sup>

所 属 <sup>1)</sup>国立循環器病研究センター 分子生物学部

<sup>2)</sup>滋賀医科大学 アジア疫学研究センター

### 研究要旨

【目的】カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）における植込み型除細動器（ICD）植込みの頻度や対象者の特徴を明らかにする。【対象と方法】2013年8月から2019年1月までにCPVTの遺伝子解析が依頼され、原因遺伝子変異が同定されたCPVT患者37人（男性18人）。【結果】対象患者の遺伝子解析時年齢は13.5±8.6歳。遺伝子解析依頼時までに症状を呈していた患者は34人で、そのうち心室細動（心停止）を来していた患者は16人だった。このうちICDを植込まれた患者は6人で心肺蘇生後の患者が5人であり、もう1人は失神のみであった。ICD植込み時の内服薬はβブロッカーとフレカイニドの併用が2人、βブロッカーのみが3人であり、1人は無投薬の状態(ICD)が植込まれていた。【結論】CPVTは致死性の疾患であるが、ICDの誤作動が誘引となり、致死的不整脈を来すことがある。今回の患者群では、心肺蘇生後の患者でもICD植込みは32%にとどまっている。ただ無投薬のCPVT患者へのICD植込みもあり、CPVT患者に対する内服治療およびICD植込みは慎重に行う必要がある。

### A. 研究目的

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) は運動や情動などのカテコラミン刺激を契機として若年者に心室不整脈からの突然死を来す遺伝性の疾患である。主な原因は細胞内の筋小胞体 (SR) 上にある心筋リアノジンチャンネル (RyR2) をコードする遺伝子、RyR2の変異であり、変異RyR2はSRに貯蔵されているカルシウムイオンを大量に心筋細胞内へ放出するため、心室不整脈の原因となる。

CPVTの治療薬としてβブロッカーが使用されてきたが、コントロール不良例もあり、植込み型除細動器 (ICD) の植込みが必要な症例も少なくなかった。2009年にCPVTに対するフレカイニドの効果が報告 (Watanabe H, et al.: Nat Med, 15:380-383,2009) されて以降、CPVTに対

する薬物治療が確立されてきた。そして2019年、CPVT患者に対するICD植込みが予後を悪化させることが国際共同研究で明らかになった (van der Werf C, et al: Eur Heart J, 40:2953-2961,2019)。

そこで本研究では、フレカイニドがCPVTの治療薬として使用されるようになった2013年以降にCPVTの遺伝子解析目的で登録され、原因遺伝子変異が同定されたCPVT患者について、ICD植込みの頻度およびその特徴を明らかにする。

### B. 研究方法

対象者は2013年8月から2019年1月までにCPVTの遺伝子解析目的で登録され、原因遺伝子変異が同定された患者37人（男性18人）。

対象者の登録時までの症状、内服薬の有無、遺伝子変異について調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は滋賀医科大学倫理委員会（承認番号 G2011-128）および国立循環器病研究センター倫理委員会（M29-167-4）の承認を受け、対象者または保護者の書面による同意を得て実施している。

### C. 研究結果

対象者の遺伝子解析時年齢は  $13.5 \pm 8.6$  歳で、34 人に RYR2 変異を、2 人に CALM2 変異、1 人に CALM1 変異を同定した。37 人中 34 人が有症状で、16 人は心室細動または心停止の既往がある。無症状者 3 人について、2 人については突然死の家族歴があり、もう 1 人は先天性 QT 延長症候群が疑われ、いずれも運動負荷試験が実施され、CPVT に特徴的な心室不整脈が記録されたため CPVT と診断され、遺伝子診断が実施されている。

遺伝子変異が同定された患者で ICD 植込みを実施されている患者は 6 人（16.2%）で、全員が RYR2 変異キャリアだった。表 1 に ICD 植込み患者の詳細をまとめる。

表 1 ICD 植込み患者

患者	性別	初発年齢	症状	内服薬
1	女	5	心室細動	BB, FL
2	男	6	失神	BB
3	女	15	心室細動	BB
4	男	17	心肺停止	なし
5	女	6	心室細動	BB, FL
6	女	8	心室細動	BB

BB :  $\beta$  ブロッカー、FL : フレカイニド

ICD 植込み時の平均年齢は  $14.8 \pm 8.8$  歳。植込みまでの症状は心室細動または心肺停止が 5 名、失神が 1 人であった。失神のみで ICD を植込まれた患者は、精神発達遅滞があり、怠薬による発作が危惧されたため、ICD 植込みが実施されている。ICD 植込み時、2 人は  $\beta$  ブロッカーとフレカイニド、4 人は  $\beta$  ブロッカーを内服

していた。無投薬で ICD が植込まれている患者は、17 歳から運動時の失神を繰り返していたものの、無治療で経過しており、30 歳時に心肺停止を来したため、ICD を植込まれている。

なお心室細動または心肺停止既往で ICD 植込みが実施されなかった 11 人では、全員に薬物治療が実施されていた。

### D. 考察

CPVT は致死性の心室不整脈を来す疾患であるが、ICD ショックによるカテコラミン放出によって、ストームとなることがある。また CPVT 患者では、上室性頻拍の合併が多く、これらの頻拍に対する誤作動によってカテコラミンが放出され、心室不整脈を生じることがある。

2019 年の報告 (van der Werf C, et al.: Eur Heart J, 40:2953-2961,2019) では、心肺停止既往のある 136 人の CPVT 患者のうち 79 人に ICD が植込まれており、そのうち 3 人が突然死している。一方、ICD を植込まれなかった群、57 人に突然死はなかった。つまり CPVT 患者において、ICD 植込みによる予後改善効果は明らかでない。

これらの結果から、CPVT 患者に対しては、心肺蘇生後であっても、十分な薬物治療と厳格な ICD の設定が必要であることがわかる。近年、皮下植込み型 ICD (S-ICD) が使用可能となり、若年者に対する植込みも増加している。しかし S-ICD では sensing failure による誤作動も多い (Zeitler EP, et al.: Heart Rhythm, 17:447-454,2020)。CPVT では誤作動が心室頻拍・心室細動の原因となりうるため、S-ICD の適応については、慎重な判断が必要となる。

### E. 結論

CPVT は致死性の疾患であるが、フレカイニドを含めた薬物治療が有効である。一方で ICD は CPVT 患者の予後を悪化させる可能性がある。CPVT 患者への ICD 植込み頻度は、心肺蘇生後の患者であっても、十分な薬物治療後にその適応を検討すべきであろう。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Komeno M, Toyoda F, Yamazaki S, Makita T, Noda T, Ikawa M, Asano Y, Miyashita Y, Takashima S, Morita H, Ishikawa T, Makita N, Hitosugi M, Matsuura H, Ohno S, Horie M and Ogita H. Identification of transmembrane protein 168 mutation in familial Brugada syndrome. **FASEB J** : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2020.
2. Nozaki Y, Kato Y, Uike K, Yamamura K, Kikuchi M, Yasuda M, Ohno S, Horie M, Murayama T, Kurebayashi N and Horigome H. Co-Phenotype of Left Ventricular Non-Compaction Cardiomyopathy and Atypical Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Association With R169Q, a Ryanodine Receptor Type 2 Missense Mutation. **Circ J**. 2020;84:226-234.
3. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Kato K, Makiyama T, Nakagawa Y and Horie M. High Prevalence of Late-Appearing T-Wave in Patients With Long QT Syndrome Type 8. **Circ J**. 2020;84:559-568.
4. Yokokawa T, Ichimura S, Hijioka N, Kaneshiro T, Yoshihisa A, Kunii H, Nakazato K, Ishida T, Suzuki O, Ohno S, Aiba T, Ohtani H and Takeishi Y. Case reports of a c.475G>T, p.E159\* lamin A/C mutation with a family history of conduction disorder, dilated cardiomyopathy and sudden cardiac death. **BMC Cardiovascular Disorders**. 2019;19:298.
5. Yamada N, Asano Y, Fujita M, Yamazaki S, Inanobe A, Matsuura N, Kobayashi H, Ohno S, Ebana Y, Tsukamoto O, Ishino S, Takawa A, Kioka H, Yamashita T, Hashimoto N, Zankov DP, Shimizu A, Asakura M, Asanuma H, Kato H, Nishida Y, Miyashita Y, Shinomiya H, Naiki N, Hayashi K, Makiyama T, Ogita H, Miura K, Ueshima H, Komuro I, Yamagishi M, Horie M, Kawakami K, Furukawa T, Koizumi A, Kurachi Y, Sakata Y, Minamino T, Kitakaze M and Takashima S. Mutant KCNJ3 and KCNJ5 Potassium Channels as Novel Molecular Targets in Bradyarrhythmias and Atrial Fibrillation. **Circulation**. 2019;139:2157-2169.
6. Wu Q, Hayashi H, Hira D, Sonoda K, Ueshima S, Ohno S, Makiyama T, Terada T, Katsura T, Miura K and Horie M. Genetic variants of alcohol-metabolizing enzymes in Brugada syndrome: Insights into syncope after drinking alcohol. **J Arrhythm**. 2019;35:752-759.
7. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Noguer F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ and Wilde AA. Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 2019;40:2953-2961.
8. Takayama K, Ohno S, Ding WG, Ashihara T, Fukumoto D, Wada Y, Makiyama T, Kise H, Hoshiai M, Matsuura H and Horie M. A de novo gain-of-function KCND3 mutation in early repolarization syndrome. **Heart Rhythm**. 2019;16:1698-1706.
9. Takaki T, Inagaki A, Chonabayashi K, Inoue K, Miki K, Ohno S, Makiyama T, Horie M and Yoshida Y. Optical Recording of Action Potentials in Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Single Cells and Monolayers Generated from Long QT Syndrome Type 1 Patients. **Stem Cells Int**. 2019;2019:7532657.
10. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraiishi I, Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, Makita N, Ohe T, Horie M and Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of

- Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. **JAMA Cardiol.** 2019;4:246-254.
11. Sakamoto N, Natori S, Hosoguchi S, Minoshima A, Noro T, Akasaka K, Sato N, Ohno S, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, Horie M and Hasebe N. Left-Dominant Arrhythmogenic Cardiomyopathy With Heterozygous Mutations in DSP and MYBPC3. **Circ Cardiovasc Imaging.** 2019;12:e008913.
  12. Kawai H, Watanabe E, Ohno S, Horie M and Ozaki Y. Cardiac Arrest Associated with Both an Anomalous Left Coronary Artery and KCNE1 Polymorphism. **Int Heart J.** 2019;60:1003-1005.
  13. Horigome H, Ishikawa Y, Kokubun N, Yoshinaga M, Sumitomo N, Lin L, Kato Y, Tanabe-Kameda Y, Ohno S, Nagashima M and Horie M. Multivariate analysis of TU wave complex on electrocardiogram in Andersen-Tawil syndrome with KCNJ2 mutations. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12721.
  14. Hasegawa K, Morishita T, Miyanaga D, Hisazaki K, Kaseno K, Miyazaki S, Uzui H, Ohno S, Horie M and Tada H. Medical Castration is a Rare but Possible Trigger of Torsade de Pointes and Ventricular Fibrillation. **Int Heart J.** 2019;60:193-198.
  15. Fujita S, Nakagawa R, Futatani T, Igarashi N, Fuchigami T, Saito S, Ohno S, Horie M and Hatasaki K. Long QT syndrome with a de novo CALM2 mutation in a 4-year-old boy. **Pediatr Int.** 2019;61:852-858.
  16. Dharmawan T, Nakajima T, Ohno S, Iizuka T, Tamura S, Kaneko Y, Horie M and Kurabayashi M. Identification of a novel exon3 deletion of RYR2 in a family with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Ann Noninvasive Electrocardiol.** 2019:e12623.
  17. Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, Ghidoni A, Baruteau AE, Beckmann BM, Behr ER, Bennett JS, Bezzina CR, Bhuiyan ZA, Celiker A, Cerrone M, Dagradi F, De Ferrari GM, Etheridge SP, Fatah M, Garcia-Pavia P, Al-Ghamdi S, Hamilton RM, Al-Hassnan ZN, Horie M, Jimenez-Jaimez J, Kanter RJ, Kaski JP, Kotta MC, Lahrouchi N, Makita N, Norrish G, Odland HH, Ohno S, Papagiannis J, Parati G, Sekarski N, Tveten K, Vatta M, Webster G, Wilde AAM, Wojciak J, George AL, Ackerman MJ and Schwartz PJ. Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: insights from the International Calmodulinopathy Registry. **Eur Heart J.** 2019;40:2964-2975.
- [和文]
1. 大野聖子「カテコラミン誘発多形性心室頻拍の Precision Medicine」**医学のあゆみ**, 2019, 13, 1269-1273
  2. 大野聖子「遺伝性不整脈の理解はどこまで進んだか」**新しい臨床を開拓するための分子循環器病学**, 2019, 156-162
  3. 大野聖子「不整脈原性右室心筋症を識る 不整脈原性右室心筋症の原因・診断・予後について」**Heart View**, 2019, 23, 1169-1175
  4. 大野聖子「心筋疾患 不整脈原性右室心筋症」別冊 **循環器症候群(第3版) I**, 2019, 236-241
  5. 大野聖子「不整脈原性右室心筋症」**医学のあゆみ**, 2019, 268, 715-721
  6. 大野聖子「心筋症・不整脈における遺伝子診断の進歩」**心臓**, 2019, 51, 1247-1251
2. 学会発表
- [国際学会]
1. Ohno S. Genetics in Brugada Syndrome, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
  2. Ohno S. Cardiomyopathy Predisposing to SCD: An Update, 11th Annual Scientific Session of the KHRS, 2019.6.21-22, Seoul (Korea)
  3. Ohno S, Yoshinaga M, Ozawa J, Fukuyama M, Sato S, Kashiwa A, Yasuda K, Kaneko S, Nakau K, Inukai S, Makiyama T, Aiba T, Suzuki H, Horie M. Mutation specific clinical characteristics in long QT syndrome type 8; severe phenotype in Timothy syndrome patients. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
  4. Takayama K, Ding WG, Matsuura H, Horie M, Ohno S. Low Dose of Quinidine is Effective to Normalize the

- Slow Inactivation in Mutant Kv4.3 Channel Identified in an ERS patient. ESC2019. 2019.8.31-9.4, Paris (France)
5. Ohno S, Ozawa J, Sonoda K, Makiyama T, Horie M. Ventricular septum defect can be a key for the early diagnosis of Brugada syndrome in young patients with SCN5A mutations. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
  6. Sonoda K, Hattori T, Horie M, Ohno S. De novo RYR2 mutations are associated with severe phenotype of CPVT more strongly than inherited ones. ASHG2019. 2019.10.15-19, Houston (USA)
  7. Ohno S. Sodium channel cardiomyopathy: genetic and clinical spectrum. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
  8. Ohno S. CPVT: Pathophysiological substrate & Risk Stratification APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
  9. Takayama K, Horie M, Ohno S. High Frequency of Double Mutations in RYR2 and Genes Related to Long QT Syndrome in Patients with Severe Cardiac Symptoms. APHRS2019. 2019.10.24-27, Bangkok (Thailand)
- [国内学会]**
1. Ohno S, Ozawa J, MD, Fukuyama M, MD, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  2. Ohno S, Sonoda K, Horie M. Genetic Background of ARVC 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  3. Ohno S. Clinical use of genetic analysis for the inherited primary arrhythmia syndromes 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  4. Sonoda K, Ohno S, Aiba T, Horie M. Homozygous DSG2 Variants Cause Severe Phenotype in Arrhythmogenic Right Ventricular 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  5. Hattori T, Sonoda K, Horie M, Ohno S. Lower Frequency of Classical Triad in Andersen-Tawil Syndrome Probands with De Novo KCNJ2 Mutations than Those with Familial Mutations 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  6. Kato K, Ohno S, Makiyama T, Ozawa T, Horie M. Nonsense-mediated mRNA Decay in LMNA Leading to Cardiac Conduction Disturbance and Dilated Cardiomyopathy 第83回日本循環器学会学術集会. 2019.3.29-3.31, 横浜
  7. Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, Takayama K, Kato K, Itoh H, Aoki H, Makiyama T, Horie M. Usefulness of Genetic Screening for Long QT Syndrome in the School-Based Electrocardiographic Screening Programs
  8. Ohno S. Genetic analysis of inherited primary arrhythmia syndromes in the era of next generation sequencer. 第3回日本循環器学会 基礎研究フォーラム. 2019.9.6-8, 東京
  9. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Horie M. High Frequency of T-wave Alternans in Long QT Syndrome Patients with Mutations in Calcium Ion Related Gene Mutations. 日本人類遺伝学会第64回大会. 2019.11.6-9, 長崎
  10. 大野聖子, 小澤淳一, 今村知彦, 園田桂子, 青木寿明, 吉田葉子, 星野健司, 牧山武, 堀江稔. SCN5A 変異陽性の若年者ブルガダ症候群症例には心室中隔欠損を高頻度に合併する. 第24回日本小児心電学会学術集会. 2019.11.29-30. 愛媛
  11. 大野聖子, 高山幸一郎, 園田桂子, 福山恵, 加藤浩一, 堀江稔. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍におけるICD治療の実態. 第12回植込みデバイス関連冬季大会. 2020.2.6-8. 名古屋
- G. 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
  3. その他           なし