

● 特別講演

カテコラミン誘発多形性心室頻拍とその亜型

日本大学医学部小児科学系小児科学分野 住友直方

はじめに

カテコラミン誘発多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)は、運動や情動の変化、あるいはカテコラミン投与で、2方向性あるいは多形性の心室頻拍(VT)が誘発され、心室細動に移行して失神、突然死を起こす致死的不整脈の一つである^{1~3)}。近年の遺伝子解析により、本疾患のチャネルレベルでの発症機序も徐々に明らかとなってきた。本稿では、CPVTの最近の治験およびその遺伝子亜型について解説する。

1 定義

CPVTは、①3心拍以上、2種類以上のQRS波

形をもつVTがカテコラミンもしくは運動で誘発されること、②電解質異常、心筋症、虚血性心疾患など多形性VTの起こりうる病態が存在しないこと、③QT延長症候群、Brugada症候群などの心電図異常がないものと定義される。

2 亜型

現在報告されているCPVTの亜型を表1に示す^{4,5)}。

1) CPVT1

常染色体優性遺伝(autosomal dominant: AD)の、リアノジン(ryanodine)受容体(RyR2)異常^{6,7)}のCPVTである。CPVT全体の約半数を占めるとされ、男女比は1:1である。発症年齢

表1 CPVTの亜型

	Juvenile type							Adult type
	CPVT1	CPVT2	CPVT3	CPVT4	CPVT related disease			
					ATS	LQT4	CPVT/ DCM	
Incidence	50～60 %	1%	<<1%	<<1%	<<1%	<<1%	<<1%	～30%
Inheritance	AD	AR	AR	sporadic	AD	AD	AD	sporadic
Onset of symptom	10 yrs	7 yrs	10 yrs	2, 26	14, 9, 17	?	?	> 20 yrs (40 yrs)
Gender	M : F = 1 : 1	M : F = 1 : 1	M : F = 1 : 1	M = 3	F > M ?	?	?	F >> M
Chromosome locus	1q42-43	1p23-21	7p14-22	6q22-6q23	17q23.1-q24.2	4q25-26	1q42-43	
gene	<i>RyR2</i>	<i>CASQ2</i>	?	<i>TRD</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>ANK2</i>	<i>RyR2</i>	<i>RyR2</i> ～30%
SCD	～10%	～42%	～75%	～25%	?	?	?	～0%

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝，ATS：Andersen-Tawil症候群(LQT7)，DCM：拡張型心筋症，RyR2：ryanodine 遺伝子，CASQ2：calsequestrin 遺伝子，TRD：triadin 遺伝子，KCNJ2：Kir2.1(内向き整流Kチャネル)遺伝子，ANK2：ankirin 遺伝子

Naokata Sumitomo：Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and its subtype

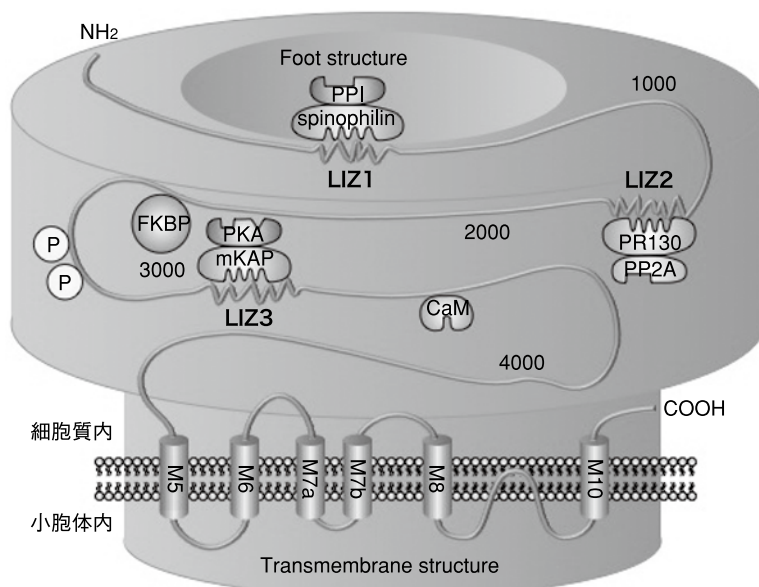


図1 リアノジン受容体の構造(文献8より改変)

CaM : calmodulin, FKBP : calstabin-2, LIZ : leucine-isoleucine zipper,

PKA : protein kinase A, PP : protein phosphatase

Copyright © 2006 Macmillan Publishers Ltd.

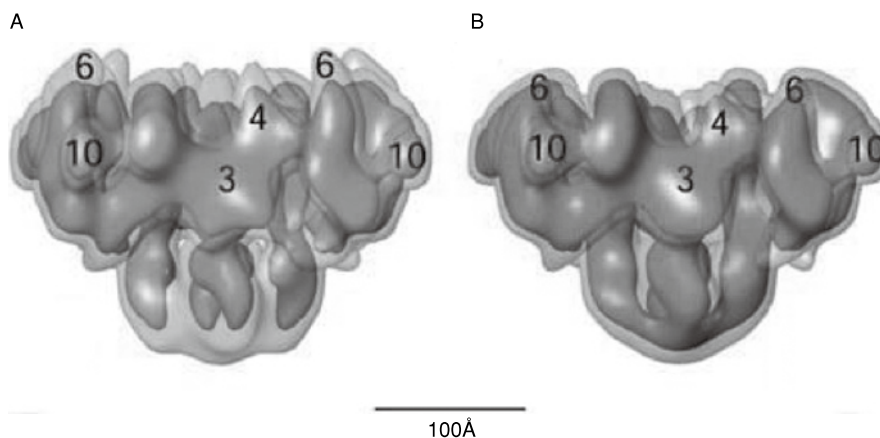


図2 リアノジン受容体の三次元構造

A : 解放時, B : 閉鎖時

は10歳前後であり、10%程度が突然死する。

図1にRyR2受容体単量体の構造を示す⁸⁾。RyR2は4969個のアミノ酸からなる分子量約565 kDaの単量体四つで構成される巨大チャネルである。細胞質内のfoot structureとよばれる

部位に、protein kinase A(PKA), FK506結合蛋白(FKBP12.1, カルスタビン-2)などの結合部位が存在する。筋小胞体膜には6回膜貫通型のtransmembrane structure(もしくはpore region)があり、 Ca^{2+} の通過を制御している。図

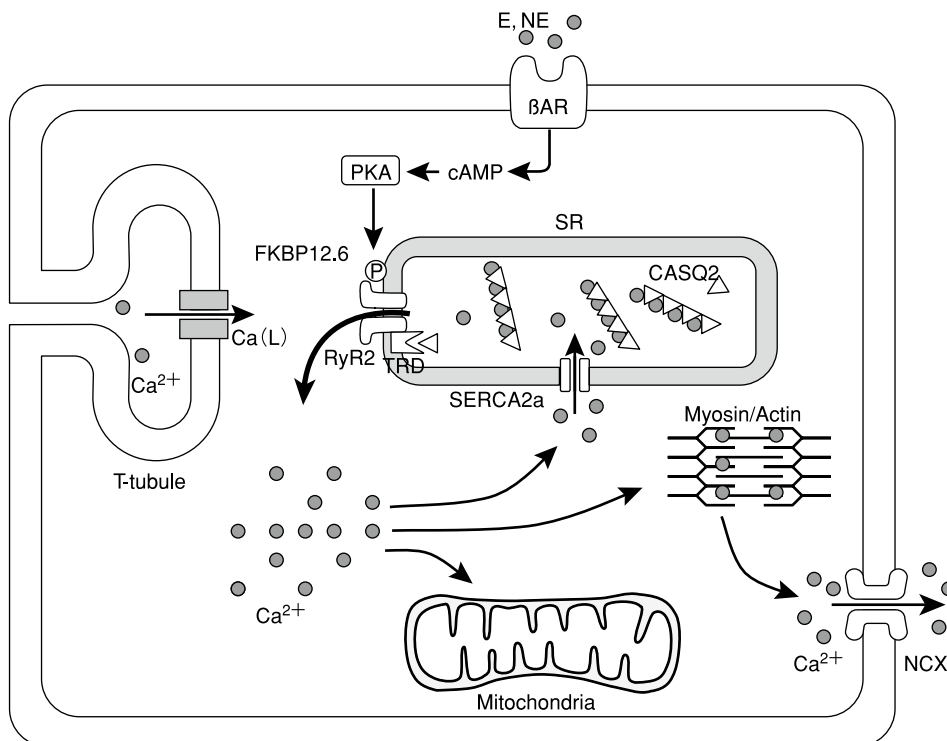


図3 CPVT発症のメカニズム (Kontula K, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Recent mechanistic insights. Cardiovasc Res 2005;67:379-87 より改変)

Ca(L) : L型 Ca^{2+} チャンネル, E : エピネフリン, NE : ノルエピネフリン, βAR : β 受容体, cAMP: cyclic AMP, PKA : protein kinase A, FKBP12.6 : calstabin 2, CASQ2 : calsequestrin 2, SR : 筋小胞体, SERCA2a : sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase, NCX : $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger

Copyright © 2005 Oxford University Press

2Aにチャネル解放時の三次元構造を、図2Bにチャネル閉鎖時の三次元構造を示す⁹⁾。

RyR2受容体は筋小胞体からの Ca^{2+} の放出を担う受容体であり、FKBP12.6がPKAによりリン酸化されると、RyR2から遊離し、チャネルの開口率が増加するため Ca^{2+} が筋小胞体から細胞質へ放出される。変異型RyR2ではFKBP12.6結合能が低下しているため、RyR2受容体の過剰な反応が起こり、筋小胞体から大量の Ca^{2+} が放出される。一部の変異型RyR2では、構造変化(unzipping)により、 Ca^{2+} 放出が起きやすいとされている。この細胞内 Ca^{2+} 過剰がNa/Ca交換系(NCX)のforward modeを活性化し、一過性内向き電流(I_{Ti})による遅延後脱分極を機序とするCPVTが発生する^{6, 7)}。CPVT発症のメカニ

ズムを図3に示す。

2) CPVT2

常染色体劣性遺伝(autosomal recessive : AR)形式のCPVTで、ホモ接合体のため重症である。1p23-21に存在するcalsequestrin 2 (CASQ2)遺伝子異常によるもので¹⁰⁾、発症年齢が7歳と若く、10歳までに全例発症し、性差はなく、QT時間が若干延長しており、突然死が40%程度と高率である。CASQ2蛋白重合体は筋小胞体のCa貯蔵を担っており、その異常により重合体の形成が不十分となり、筋小胞体内の Ca^{2+} 濃度が上昇し、RyR2受容体膜安定化作用が阻害される。またCASQ2蛋白の単量体は、RyR2のSR内に存在するtriadinに結合することによりRyR2を安定化するが、異常CASQ2蛋白はRyR2の安

定化作用をもたず、筋小胞体から大量の Ca^{2+} が放出される。この細胞内 Ca^{2+} 過剰によりCPVT1と同様の機序で、 I_{T1} による遅延後脱分極を機序とするCPVTが発生する。

3) CPVT3

7p14-22に遺伝子異常を認めた家系の報告があり、4例中3例が平均年齢10歳で突然死している¹¹⁾。

最初の症例は10歳女児で、公園で遊んでいる最中に失神し、蘇生に反応せず死亡した。

彼女の弟は12歳の時、スケートをしている最中に失神した。蘇生中にVTが記録されており、蘇生後の心電図でQTcが450～490msと若干延長しており、右脚ブロック型、上方軸のPVCの散発を認めた。 β 遮断薬を投与されていたが、肺炎による呼吸不全から植物状態となり、14歳で死亡した。心エコーでは器質的心疾患を思わせる所見はなかった。

この2人の妹は出生時からFallot四徴症と診断され、新生児期にBlalock-Taussig短絡術が行われた。手術時のQTc 440ms、14ヵ月時のQTc 480～490msであった。3歳時に根治術が行われたが、8歳時運動中に突然死した。

これらの症例の従兄弟は7歳時に裏庭で遊んでいる最中に失神し、叔父により心肺蘇生が行われ、病院に搬送された。QTc 480msで、心エコー図検査では異常を認めなかった。運動負荷試験では、心拍数144から散発性のPVCが出現し、心拍数170でPVC coupletが出現したため、運動負荷を中止した。その後 β 遮断薬の服用と運動制限を行い、失神は出現していない。

最初に死亡した例以外の3例に、遺伝子検査が行われた。7p14-22のD7S526～D7S481に3例とも同一な塩基配列がホモ接合体として検出され、無症状例にはこの配列は検出されなかった。D7S526～D7S481には172の発現配列タグ(expressed sequence tags: EST)があり、*SP4*, *DNAH11*, *PDE1C*, *FKBP4*, *FKBP9*, *NPY*, *TBX20*の七つが心臓に発現する遺伝子とされている。本報告では、原因遺伝子が発見されていないが、*SP4*の異常を発現させたマウスで、突然死した

報告があり、本例の原因遺伝子である可能性が最も高い¹²⁾。*NPY*は出生後の $\text{I}_{\text{Ca(L)}}$ の発達に影響する遺伝子とされており、発症との因果関係が示唆される¹³⁾。*PDE1C*, *FKBP9*, *FKBP14*, *TBX20*についても検索を行ったが、異常は発見されなかった。

4) CPVT4

triadin(*TRDN*)は*CASQ2*と*RyR2*を結合させる蛋白で、*junctin*とともにCa放出複合体を形成する。*CASQ2*と*RyR2*に異常が認められなかったCPVT患者で*TRDN*に異常を認めた2家系が報告されている¹⁴⁾。

最初の家系の発端者は2歳男児で、兄と遊んでいる最中に失神し、心停止をきたした。蘇生後の心電図で、多形性、2方向性PVCや多形性VTを認め、虚血性脳障害のため、3週間後に死亡した。家族歴はなかった。

もう一つの家系の発端者は26歳男性で、幼児期から運動時に失神を認めていた。安静時心電図は異常なく、運動負荷試験で2方向性PVCが誘発された。両親は近位筋の筋力低下を認めている。彼の二卵性双生児の兄弟もCPVTと診断され、 β 遮断薬を投与されている。他の家族には異常を認めなかった。

5) CPVT類縁症候群

LQT7(Andersen-Tawil症候群)は2方向性VTが誘発されることが知られているが、V227F-KCNJ2の遺伝子変異の家系で、LQT7に特徴的な周期性四肢麻痺、小奇形を認めず、運動誘発性の失神、前失神を2歳から認めた報告がある。安静時心電図ではII誘導に特徴的なU波を認め、運動時に多形性VTが誘発されている¹⁵⁾。機能解析では、PKAを使用したときのみ I_{K1} 電流が減少することが証明された。LQT7は2方向性VTを呈するため、以前よりCPVTとの類似性が指摘されているが、これをCPVTの亜型に加えるのか、今後検討することが必要である。

*ANK2*遺伝子はLQT4の原因遺伝子として知られているが、*ANK2*遺伝子異常は洞徐脈、心房細動、特発性心室細動、運動や精神的緊張により多形性VT、失神、突然死などを起こすこと

が報告されており、QT延長が必ずしも認められず、古典的なQT延長症候群とは異なる範疇と考えられる^{16,17)}。

*RyR2*遺伝子に広範な欠損をもつ家系で、進行性房室ブロック、洞結節機能不全、発作性心房細動、心房静止を呈し、心エコーで徐々に心機能低下を認め、運動負荷で典型的なCPVTを呈し、突然死した家系が報告されている¹⁸⁾。徐

脈性不整脈や心房細動と拡張型心筋症(DCM)との合併を伴う例であり、CPVT関連疾患として興味深い。また、不整脈源性右室心筋症(ARVC)との合併症例も報告されている。

6) 成人型 CPVT

Prioriらは*RyR2*が陽性と陰性のCPVT症例を比べたところ、陰性例に女性が多く、運動誘発性の失神の発症年齢が高いことを報告している¹⁹⁾。

Syらは、経過観察している27例を発症年齢で検討すると、発症時期に二つのピークがあることに気づいた(図4)²⁰⁾。そこで、21歳以下で発症した例を若年型、21歳より上で発症した例を成人型として、両者を比較検討した。若年型CPVTは発症年齢が13歳であったのに対し、成人型CPVTは40歳前後であった。若年型CPVTは女性の割合が59%であったが、成人型CPVTでは80%であり女性が多いことがわかった。また*RyR2*の検出率は若年型が100%、成人型は33%で、両群間に有意差を認めた。さらに若年型では2例の突然死を認めたが、成人型には突然死がみられなかった。

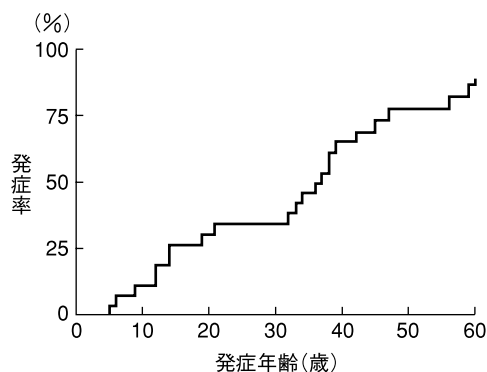


図4 Kaplan-Meier解析によるCPVT患者の発症年齢(文献20より)

Copyright © 2011 Elsevier

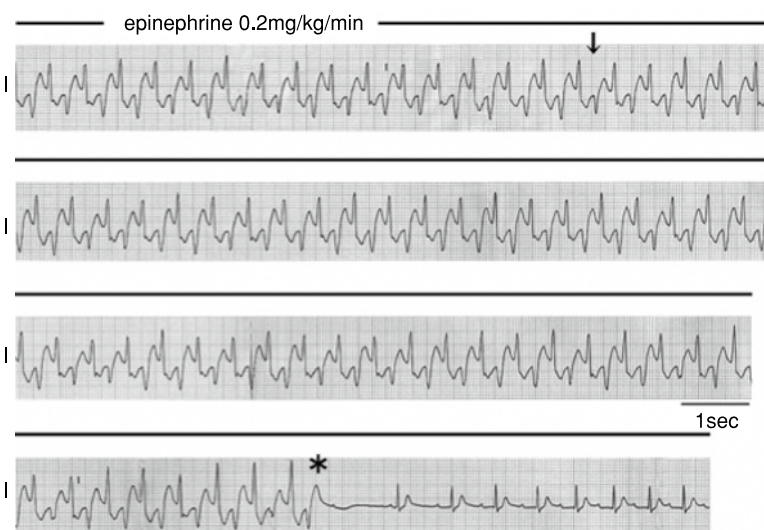


図5 adenosine triphosphate による2方向性VTの停止(文献26より)
0.2 mg/kg/minのepinephrine投与により2方向性VTが誘発された。その後20 mgのadenosine triphosphate(図の矢印)を投与するとVTは停止した(*)。

3 治 療

1) β 遮断薬

プロプラノロール, メトプロロール, アテノロール, ナドロールなどの β 遮断薬が有効であるが, 薬剤服用にもかかわらず突然死した症例もあり, 突然死を完全に予防することはできない。カルベジロールは $RyR2$ に直接作用し, Ca 放出を抑制する作用が報告され, CPVTに有効な可能性がある²¹⁾。

2) Na 遮断薬

近年フレカイニド^{22, 23)}, プロパフェノン²⁴⁾が有効であることが報告されている。

3) Ca 拮抗薬

$RyR2$ 受容体異常では, 細胞内 Ca を抑制する Ca 拮抗薬が有効と考えられる。

CASQ2異常の症例でも, Ca 拮抗薬は細胞内 Ca overloadを抑えるため, 理論的に有効と考えられる。現在のところは β 遮断薬と Ca 拮抗薬の併用が推奨される。また, これらの薬物療法に加え, 厳重な運動制限が必要である。

4) ダントロレン

動物実験では, 悪性高熱症の治療薬であるダントロレンがVTの出現を抑制するという結果が得られている²⁵⁾。

5) ATP

ATPの静注でCPVTの2方向性VTが停止したことを報告した(図5)²⁶⁾。ATPはアデノシン受容体を介して細胞内cAMPの増加を抑制することより, CPVTの停止に効果がある。

6) 非薬物療法

心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010年改訂版)によると, 成人領域ではCPVTの突然死予防として, VTの既往がある場合は植込み型除細動(ICD)がClass 1とされている。しかし, 現在のところ長期予後は不明である。また, 小児におけるICDの適応が確立していないなどの問題点もある。

その他, 交感神経切除術²⁷⁾, 肺静脈隔離²⁸⁾, カテーテルアブレーション²⁹⁾も有効との報告がある。

文 献

- 1) Leehardt A, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation* 1995;91:1512-9.
- 2) Sumitomo N, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003;89:66-70.
- 3) 住友直方ほか. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍. *心臓*2006;38:526-32.
- 4) Napolitano C, Ruan Y, Priori SG. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. In: Zipes DG, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside*. 5th ed. Philadelphia:Saunders; 2009. p.745-52.
- 5) Sumitomo N. Are there juvenile and adult types in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia? *Heart Rhythm* 2011;8:872-3.
- 6) Laitinen PJ, et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor ($RyR2$) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:485-90.
- 7) Priori SG, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene ($hRyR2$) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001;103:196-200.
- 8) Yano M, et al. Mechanisms of disease: ryanodine receptor defects in heart failure and fatal arrhythmia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006;3:43-52.
- 9) Sharma MR, et al. Three-dimensional visualization of FKBP12.6 binding to an open conformation of cardiac ryanodine receptor. *Biophysical J* 2006;90:164-72.
- 10) Lahat H, et al. Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001;103:2822-7.
- 11) Bhuiyan ZA, et al. A novel early onset lethal form of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia maps to chromosome 7p14-p22. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1060-6.
- 12) Nguyen-Tran VT, et al. A novel genetic pathway for sudden cardiac death via defects in the transition between ventricular and conduction system cell lineages. *Cell* 2000;102:671-82.
- 13) Protas L, et al. Neuropeptide Y is an essential in vivo developmental regulator of cardiac ICa_L. *Circ Res* 2003;93:972-9.

- 14) Roux-Buisson N, et al. Absence of triadin, a protein of the calcium release complex, is responsible for cardiac arrhythmia with sudden death in human. *Hum Mol Genet* 2012;21:2759-67.
- 15) Vega AL, et al. Protein kinase A-dependent biophysical phenotype for V227F-KCNJ2 mutation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:540-7.
- 16) Mohler PJ, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003;421:634-9.
- 17) Mohler PJ, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:9137-42.
- 18) Bhuiyan ZA, et al. Expanding spectrum of human *RyR2*-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007;116:1569-76.
- 19) Priori SG, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002;106:69-74.
- 20) Sy RW, et al. Arrhythmia characterization and long-term outcomes in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2011;8:864-71.
- 21) Zhou Q, et al. Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca^{2+} release. *Nat Med* 2011;17:1003-9.
- 22) Watanabe H, et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009;15:380-3.
- 23) van der Werf C, et al. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2244-54.
- 24) Hwang HS, et al. Inhibition of cardiac Ca^{2+} release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:128-35.
- 25) Kobayashi S, et al. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a *RyR2* (R2474S/+) knock-in mouse model. *Cir J* 2010;74:2579-84.
- 26) Sumitomo N, et al. Adenosine triphosphate terminates bidirectional ventricular tachycardia in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2008;4:496-7.
- 27) Wilde AAM, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008;358:2024-9.
- 28) Sumitomo N, et al. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels* 2010;25:448-52.
- 29) Kaneshiro T, et al. Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with *RyR2* mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012;5:e14-7.