

●一般演題

徐脈と心室頻拍を呈した2型リアノジン受容体 exon3 欠損によるカテコラミン誘発多形性心室頻拍の1例

防衛医科大学校循環器内科 杭ノ瀬和彦・池上幸憲・竹藤亜紗子・岩下 碧
安田理紗子・東谷卓美・長友祐司・眞崎暢之
足立 健

はじめに

カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)は心筋細胞内のカルシウムハンドリングを担う複合体の遺伝子変異により、筋小胞体からのCa²⁺放出閾値が低下し、遅延後脱分極を介した致死性心室性不整脈を引き起こす疾患である。

今回、失神を主訴に来院し、運動負荷による多形性心室頻拍と種々の刺激伝導系異常を呈し、遺伝子検査で2型リアノジン受容体(RyR2) exon3欠損と診断された症例を報告する。

1 症 例

40歳，男性。

主訴：失神。

現病歴：駅の改札で切符を購入しようとして小走りしたタイミングで意識消失し、頭部を受傷したため近医を受診した。同院で房室ブロックが疑われ、当院に紹介受診した。当院受診時の心電図(図1a)はHR 42 bpm, Wenckebach型2度房室ブロック、陰性T波を認めた。

既往歴：15歳時に学校プールで溺水・心停止し心肺蘇生を受けた。入院中の心電図では接合部調律(図1b)を認めたが、その他徐脈性・頻脈性不整脈は運動負荷検査でも認めず、心原性失神が溺水の原因であるとの診断には至らなかった。

その後、外来経過観察中に徐脈性の異所性心

房調律やQT延長(図1c)を認めることがあったが、検査ごとに心電図所見は変化し、数年間失神することなく経過したため、外来定期通院は終了となった。35歳から乾癬、2型糖尿病につき加療中である。

家族歴：母親が40代でペースメーカー植込み術を受け、55歳で突然死。父親と兄二人は特に既往なし。

経過：二次性筋症を対象としたスクリーニング採血検査や尿検査、心エコー図、心臓造影MRI検査、冠動脈造影検査等に異常所見は認めなかった。T wave Alternansおよび顔面浸水試験は陰性、エピネフリン負荷心電図検査でQTの延長は認めなかった。エルゴメーター負荷心電図検査でBorg scale 18の最大負荷時に多形性の非持続性心室頻拍(NSVT, 図1d)を認め、負荷中止となった。NSVTの1拍目と2拍目は軸が異なり、交代性心室頻拍に類似した所見であった。また、心エコー図とMRI検査中に一過性の完全房室ブロックを認めたため、当初はペースメーカー植込みを検討していたが、運動負荷試験の結果を受け、植込み型除細動器(ICD)移植を行った。

心室頻拍抑制目的にビソプロロール1.25 mgを導入したが、β遮断薬導入後より洞結節および房室伝導機能の低下を認め、ICD植込み後から徐々に心房・心室のペースング率上昇を認め

Kazuhiko Kuinose, et al.: A case of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia due to type 2 ryanodine receptor exon 3 deletion presenting with bradycardia and ventricular tachycardia

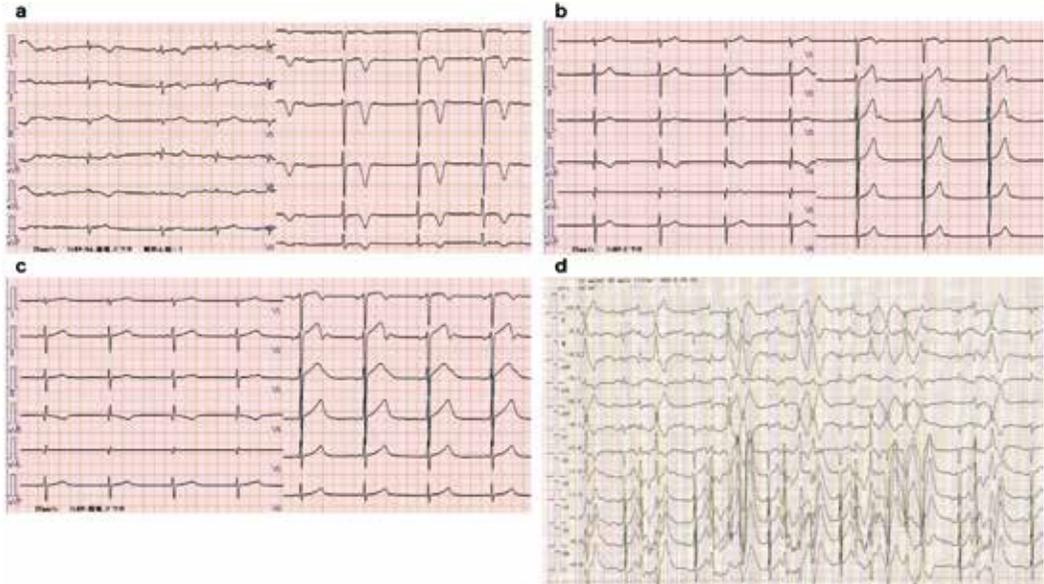


図1 a：来院時心電図(Wenckebach型2度房室ブロック)
 b：15歳時の心電図(接合部調律)
 c：16歳時の心電図(異所性心房調律, QT延長)
 d：エルゴメーター負荷心電図(負荷量100W, 運動時間16分45秒時点, NSVT出現)

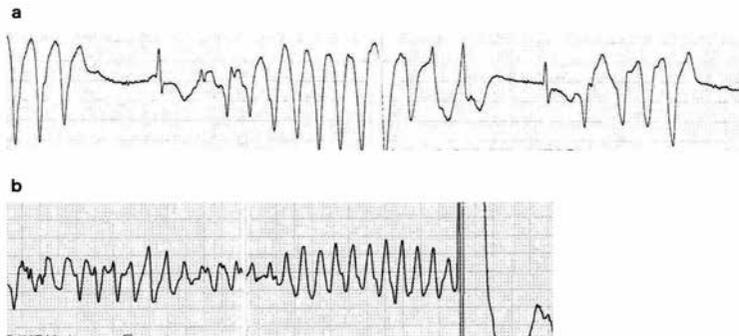


図2 VF storm 入院時のモニター心電図
 a：自然停止した多形性心室頻拍, b：ICDショック作動

た。遺伝性不整脈についての遺伝子検査を依頼したが、初回検査は陰性で、確定診断には至らなかった。

ICD植込みから5ヵ月後に心室細動(VF)に対する初回適切作動を認めた。同イベント後に β 遮断薬をビソプロロールからカルベジロールに変更し、徐々に増量した。遺伝子検査について滋賀医科大学に再依頼したところ、RyR2

exon3欠損が判明しCPVTの確定診断となった。確定診断から1ヵ月後にVF stormとなり、新規にフレカイニドを導入した。入院中のモニター心電図(図2)ではTorsades de Pointes様の多形性心室頻拍の自然停止やVFへの移行を認めた。フレカイニド導入後の経過はNSVTの3連発程度をときおり認めるまで臨床経過は安定し、1年以上ICD作動なく経過した。

RyR2遺伝子異常	報告年、報告者
Ser 2246 Leu	2001, Priori
Arg 2474 Ser	2001, Priori
Asn 4104 Lys	2001, Priori
Arg 4497 Cys	2001, Priori
Asn 2386 Ile	1995 Rampazzo, 2001 Tiso
Leu 433 Pro	2001, Tiso
Pro 2328 Ser	2001, Laitinen
Val 4653 Phe	2001, Laitinen
Gln 4201 Arg	2001, Laitinen
Ala 4860 Gly	2002, Priori
1.1-Kb Del, exon3	2007, Bhuiyan
Asp 4646 Ala	2021, Sun
Ile 3995 Val	2021, Sun
Thr 4196 Ile	2021 Sun

図3 CPVT1のリアノジン遺伝子変異報告
(OMIMデータより作成)

2 考 察

CPVTは1～5型と関連疾患の2亜型を加えた7型に分類されているが、そのほとんどはCPVT1として同定されているRyR2遺伝子変異に原因があるとされる¹⁾。心筋細胞のCaハンドリングを担う複合体に関連する遺伝子変異がCPVTの病態を示すことが報告されており、RyR2以外にカルセクエストリン、カルモジュリン、トリアジン等の遺伝子変異がCPVTの原因遺伝子として同定されている¹⁾。正常心筋細胞における脱分極は筋小胞体表面のRyR2にCaイオンが結合することで、Ca放出閾値が低下し、カルシウム誘発性カルシウム放出が生じる。RyR2の変異がある場合、Caイオン結合によらず、Ca放出閾値が低下するため、不適切に自発的Ca放出が生じ、遅延後脱分極を介した不整脈発生に寄与すると考えられている²⁾。

CPVT1のリアノジン遺伝子変異をまとめたOMIM(Online Mendelian Inheritance in Man)のデータ(図3)では、2001年から2002年に多くの点突然変異が報告され、2021年にも新たに3つの変異が報告されている。本例に認めたexon 3欠損は、2007年にBhuiyanらにより”Atypical

CPVT Phenotype“として初めて報告され³⁾、VT/VF以外にも心房性不整脈、洞機能障害、房室結節伝導障害、拡張型心筋症など多彩な臨床像を呈し、中高年で発症する症例があることも示されている³⁾。わが国からは左室緻密化障害を呈する家系調査も報告されている⁴⁾。また、RyR2 exon3欠損はヘミ接合で発症するため、通常の遺伝子検査では正常alleleのRyR2が検出され異常が検出されず、その検出にはMLPA法(multiple ligation-dependent probe amplification)等を用いた評価が必要となる。このためCPVTの10%程度がexon3欠損と推察されている³⁾が、適切な診断に至っていない症例が存在することが危惧される。

CPVTに対する薬物治療としてβブロッカーが推奨されるが、RyR2遺伝子変異に対してはフレカイニドの有効性が報告されている⁵⁾。さらにiPS細胞を用いた*in vitro*での研究では、exon-3欠損は他の点突然変異と比較し、β遮断薬・フレカイニドの不整脈抑制効果が強いことが示唆されている⁶⁾。CPVTが多形性心室頻拍のみならず、多彩な刺激伝導系障害の臨床像を呈すること、必ずしも小児の疾患ではなく中年期以降の発症もありうること、通常の遺伝子検査では診断に至らない可能性があること、β遮断薬やフレカイニドが有効であることなど、CPVTに対する疾患イメージの更新が必要であると考えられた。

結 語

徐脈と心室性致死性不整脈を呈したRyR2 exon3欠損によるCPVTと診断し、フレカイニドが有効であった症例を経験した。

【謝辞】遺伝子診断を滋賀医科大学循環器内科 大野聖子講師、加藤浩一助教にご協力いただきましたことを御礼申し上げます。

文 献

- 1) 日本循環器学会ほか、青沼和隆 班長. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). 2018. p. 53-9.

- 2) Wleklinski MJ, et al. Molecular and tissue mechanisms of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Physiology* 2020;598: 2817-34.
- 3) Bhuiyan ZA, et al. Expanding spectrum of human RYR2-related disease: new electrocardiographic, structural, and genetic features. *Circulation* 2007; 116:1569-76.
- 4) Ohno S, et al. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. *Europace* 2014;16: 1646-54.
- 5) Kryshtal DO, et al. RYR2 Channel Inhibition Is the Principal Mechanism of Flecainide Action in CPVT. *Circ Res* 2021;128:321-31.
- 6) Zhang XH, et al. Calcium signaling consequences of RyR2 mutations associated with CPVT1 introduced via CRISPR/Cas9 gene editing in human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: Comparison of RyR2-R420Q, F2483I, and Q4201R. *Heart Rhythm* 2021;18:250-60.