

# フレカイニドが有効であった精神発達遅滞を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の1例

A Case of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia with Mental Retardation Successfully Treated by Flecainide

西元 弥生<sup>1</sup> 竹永 誠<sup>1,\*</sup> 矢野 理子<sup>1</sup> 平野 秀治<sup>1</sup> 長友 美達<sup>1</sup> 住友 直方<sup>2</sup>

Yayoi NISHIMOTO, MD<sup>1</sup>, Makoto TAKENAGA, MD<sup>1,\*</sup>, Michiko YANO, MD<sup>1</sup>, Shuji HIRANO, MD<sup>1</sup>, Yoshitatsu NAGATOMO, MD<sup>1</sup>, Naokata SUMITOMO, MD, FJCC<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 社団法人八日会藤元中央病院循環器内科, <sup>2</sup> 日本大学医学部小児科学系小児科学分野

## 要約

症例は19歳、男性。幼児期より母親は、言葉や運動の発達遅れを心配していた。5歳頃から意識レベル異常を伴う転倒、頭痛や腹痛の訴えと顔面蒼白を認め、7歳時に脳波検査で全般性棘徐波結合のバーストを認めたために、てんかんの診断で治療薬の内服が開始された。8歳時に精神発達遅滞と診断された。9歳時のホルター心電図検査により意識消失に一致して多形性心室頻拍を認め、臨床的にカテコラミン誘発性多形性心室頻拍と診断された。β遮断薬にベラパミルを併用した治療を開始されたが、失神や頭痛、顔面蒼白は発生していた。19歳時に心室細動が発生し、蘇生後に当院に入院した。併用薬をベラパミルからフレカイニドに変更した結果、運動負荷試験結果の改善を認めた。本例ではリアノジン受容体遺伝子タイプII (RyR2) に変異を認めたが、RyR2は中枢神経にも発現するとされており、精神発達遅滞や痙攣発作がRyR2異常と関係する可能性があるため報告する。

<Keywords> 心室頻拍  
リアノジン受容体

精神発達遅滞  
抗不整脈薬 (フレカイニド)

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 73 – 78

## はじめに

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) は、小児や若年者に突然死をきたす予後不良な不整脈疾患である。β遮断薬による薬物療法が第一選択だが、同薬への抵抗例も存在する。近年、フレカイニドの有用性が報告されており、今回、β遮断薬とベラパミルの併用治療下で心室細動をきたし、併用薬をフレカイニドに変更し効果を認めたりアノジン受容体タイプII遺伝子 (RyR2) 変異例を経験したため、報告する。また、本例に認めた精神発達遅滞や痙攣発作はRyR2異常と関係している可能性もあり、CPVTと中枢神経障害との関連についても考察する。

## 症例

症例 19歳、男性。

主訴：意識消失、心室細動。

家族歴：同胞は2人。突然死なし。てんかんや精神発達遅滞なし。

現病歴：患者の出生時体重は2,860 gで胎児期や分娩の経過については特に異常は認められなかった。独歩は1歳半前後、2語文は2歳頃であり、母親は歩行や言葉の発達の遅れを気にしていたが、乳幼児検診では異常とまでは判断されなかった。5歳頃よりよく転倒し、転倒直後は数分間応答がなく、凝視状態の後に意識が回復する発作や全身痙攣、救急車の音に誘発される頭痛や腹痛の訴えが出現した。7歳時に前医での脳波検査において全般性棘徐波結合のバーストを認め、てんかんの診断で抗てんかん薬が開始された。小学校低学年時はクラスの授業についていけず、田中ビネー式知能検査による6歳時のIQは81であった。8歳時にIQは72で精神年齢は6歳2カ月と判定され、精神発達遅滞と診断された。抗てんかん薬開始後も痙攣を伴わない一過性の意識レベル低下や顔面蒼白が出現し、プールで溺れかけたため9歳時に精査を受けた。安静時心電図ではQT延長を含めて異常はなく、

\* 社団法人八日会藤元中央病院循環器内科  
880-0941 宮崎市北川内町乱橋3584-1  
E-mail: takenaga@fujimoto.or.jp  
2012年6月19日受付, 2012年6月22日受理

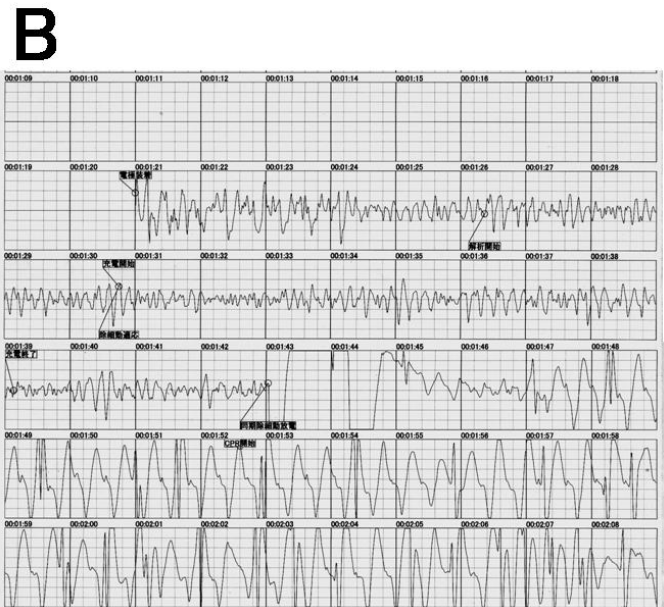
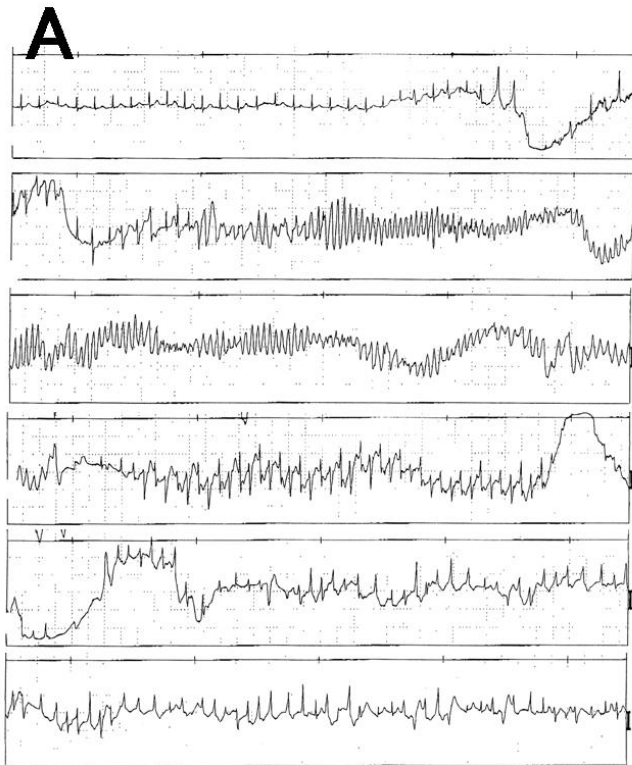


図1 (A) 9歳時のホルター心電図と (B) 今回のAED記録.

運動負荷心電図検査では多形性の心室性期外収縮 (VPC) を認めた。また、ホルター心電図装着中に救急車の音に驚いて失神が発生した際の記録で多形性心室頻拍、心室細動を認めた (図1A)。病歴と心電図検査記録からCPVTと診断され、プロプラノロール内服に続いてベラパミルの併用を開始された。IQは12歳時に58、15歳時に48、18歳時は44で、精神年齢判定は18歳時に7歳8カ月であった。プロプラノロール60 mg/日とベラパミル160 mg/日内服下で、運動や情動ストレスが誘因と思われる短時間失神発作を2~3回/年認め、15歳時には心室頻拍・粗動でAEDによる蘇生を得て入院治療を受けた。その後もテレビを見ている最中に失神したり、頭痛や顔面蒼白は時に認めていた。前医小児科からの紹介で18歳時からは当院外来にて通院治療中であったが、2011年1月(19歳時)に商業施設で走った際に意識を消失、AEDを用いたbystander CPRにて自己心拍が再開し当院へ緊急入院となった (図1B)。

入院時理学所見：意識レベルJapan Coma Scale 300、身長165 cm、体重50 kg、呼吸回数28回/min、血圧100/60 mmHg、脈拍80/min・整、瞳孔に左右差なく、胸部聴診上

で特記なく心雑音は聴取しなかった。神経学的に病的反射なし。

入院時検査所見：血液検査ではAST 68 IU/l、ALT 57 IU/l、LDH 269 IU/l、CK-MB 45.7 IU/lと軽度の上昇を認めたが、血算検査や電解質には異常を認めなかった。心電図所見は心拍数74拍/minの洞調律で、QT延長なし。心臓超音波検査では心内腔拡大なく、前壁中隔の壁運動の軽度低下が疑われたが左室駆出率は51%であった。前記の異常所見は、いずれも経時的な再検査により正常化した。

入院後経過：入院時は呼吸状態が不安定であり人工呼吸器管理を要したが、第3~4病日には呼吸器を離脱し、意識レベルも外来通院時と同様の清明な状態となり、今回のイベントによる神経学的後遺症は認めなかった。AED記録の解析では心室細動が確認され、1回目の除細動により自己心拍が再開していた (図1B)。冠動脈CT検査で冠動脈異常は認めず、心臓MRI検査でも不整脈原性右室心筋症を含めた異常所見は認めなかった。今回のイベントの誘因として運動とともに当日朝の怠業が関与した可能性もあったが、プロプラノロールとベラパミルの併用療法では十分な抑制効果が得ら

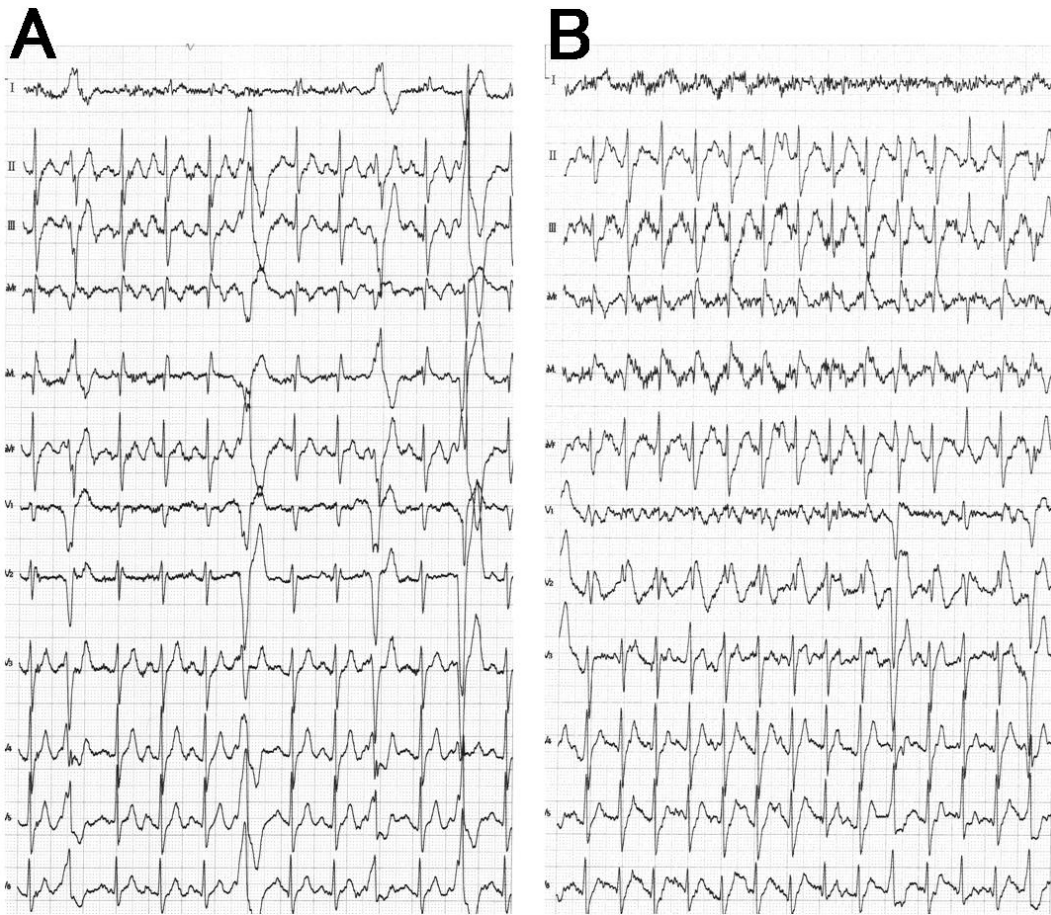


図2 運動負荷試験時の記録。

(A) プロプラノロール60 mg治療時：心拍数110拍/min前後で多形性VPCを認める。(B) プロプラノロール120 mgとフレカイニド150 mg併用下における2回目の検査。心拍数140拍/min台でVPCを認めた。

れていない可能性が高いと判断した。このため、より高い有効性を期待できる薬剤としてベラパミルをフレカイニドに変更し、各用量の変更2週間後にBruceプロトコルによるトレッドミル運動負荷試験を繰り返して効果を評価した(表1)。プロプラノロールは60 mgから開始して120 mg/日まで増量し、その後にフレカイニドを100 mg併用し、150 mg/日まで増量した。フレカイニド100 mg併用までは心拍数100~110拍/minでVPCが出現し、多形性VPCやVPC連発も認めた。フレカイニドを150 mgへ増量した2週間後の負荷検査では、VPCの出現時心拍数は変化がないが多形性VPCの出現時心拍数は120拍/minに上昇し、連発は認めなくなった。さらに同薬量のままで16週間後に行った2回目の運動負荷試験では、VPCは144拍/minまで出現しなかった(図2)。負荷終了時点の運動負荷量はプロプラノロールのみの場合のステージ

III 1 minからステージIV 3 minまで向上し、到達最大心拍数も増加した。ventricular arrhythmia scoreはフレカイニド100 mg併用までは3~4であったが、フレカイニド150 mgへの増量によりscore 1まで改善を認めた。

遺伝子検査：両親の了解を得て、患者と両親の遺伝子検査を実施した。患者はRyR2遺伝子にスプライシング変異を認めたが、両親には異常を認めなかったことから、患者は孤発性のRyR2異常関連CPVT例と診断した。

## 考 察

CPVTは2方向性や多形性を特徴とする心室頻拍が運動やストレスで誘発され、失神や突然死をきたすことを特徴とし、他の器質的心疾患を有しない。現在明らかとなっている原因遺伝子異常はRyR2とカルセクエストリン2に関する異常で、

表1 薬物治療別の運動負荷試験結果 (Bruce プロトコール・トレッドミル負荷試験)。

治療薬		プロプラノロール (60 mg/日)	プロプラノロール (120 mg/日)	プロプラノロール (120 mg/日) +フレカイニド (100 mg/日)	プロプラノロール (120 mg/日) +フレカイニド (150 mg/日)	プロプラノロール (120 mg/日) +フレカイニド (150 mg/日)
安静時	心拍数	53	60	56	55	66
VPC出現時	心拍数	113	100	107	103	144
	ステージ	II 2:09	III 0:55	III 1:35	IV 0:14	IV 3:00
多形性VPC出現時	心拍数	111	100	111	120	144
	ステージ	III 0:18	III 0:55	III 2:54	IV 1:04	IV 3:00
VPC連発出現時	心拍数	128	115	120	出現なし	出現なし
	ステージ	III 0:53	III 1:40	IV 0:11		
負荷終了時	心拍数	130	128	122	128	144
	ステージ	III 1:02	III 1:48	IV 0:19	IV 1:29	IV 3:00
Ventricular arrhythmia score		3	4	3	1	1

ステージ下段の数字は各ステージにおける出現時間 (分:秒) を示す。VPC:心室性期外収縮。

いずれも筋小胞体からのCa<sup>2+</sup>放出に重要な役割を担っている。このうち本例でも確認されたRyR2遺伝子異常はCPVT例の約50%に認められる<sup>1)</sup>。

CPVTに対する治療の第一選択はβ遮断薬による薬物治療であるが、どのβ遮断薬が最も治療効果があるかについてはまだ定まっていない。14種類のβ遮断薬についてストア過負荷誘発Ca<sup>2+</sup>放出に対する効果を*in vitro*で検討した報告<sup>2)</sup>では、カルベジロールのみがβ遮断作用に非依存性にRyR2を介するCa<sup>2+</sup>放出を阻害する作用が確認されている。一方、β遮断薬抵抗性の症例は0~59%存在する<sup>3-5)</sup>とされ、このような例における併用薬としてベラパミル<sup>4,6)</sup>、フレカイニド<sup>7,8)</sup>、プロパフェノン<sup>9)</sup>が有用とされている。この3薬剤はいずれも*in vitro*での検討でRyR2に抑制的に作用し<sup>7,9-11)</sup>、受容体安定化作用のある薬剤として注目される。このうちフレカイニドについては6カ国8施設からの共同報告<sup>8)</sup>により、CPVT例に対して76%に抑制効果を認め、48%は完全抑制を得たとされ、CPVT例にはβ遮断薬に加えてフレカイニド併用を導入すべきとしている。フレカイニドは100 mg/日未満では効果は不十分で至適投与量は150~200 mg/日とされ、本症例でも150 mg/日の内服で効果を認めた。そのほかに、

選択的セロトニン再取り込み阻害薬<sup>12)</sup>や悪性高熱症治療薬のダントロレン<sup>13)</sup>がCPVT治療薬となる可能性を示唆する臨床報告や*in vitro*での報告がある。

本例の今回のイベントには怠薬が関与していた可能性があるが、β遮断薬の併用薬をベラパミルからフレカイニドに変更し、良好な抑制効果が確認できた。本例におけるフレカイニド併用の効果は3つの点で認められた。第一は運動負荷に伴う心拍数の上昇が抑制されたこと、第二はVPCの出現する心拍数が高くなったことである。さらにフレカイニド血中濃度は投与4日目で定常状態となるが、内服開始の2週間後に比べて16週間後の負荷検査ではさらに不整脈出現の抑制と運動耐容能の改善を認めた。共同報告<sup>8)</sup>において、フレカイニド治療後の負荷検査においてタキフィラキシーは認めずに2回の試験ともに同様の抑制効果を示している。報告内の個々の症例をみると、16例中4例に2回目ですらにventricular arrhythmia scoreの改善がみられ、また2例には到達最大心拍数の上昇を認めており、本例と同様に治療の継続により不整脈抑制効果がさらに増強する例が存在することを示唆していると思われる。

薬物治療以外の方法としては植え込み型除細動器 (ICD)

と心臓交感神経除神経手術がある。われわれもICD植え込みを検討したが、ICDの作動がarrhythmic stormの誘因となる症例<sup>14-16)</sup>やうつ病と不安症の徴候を生じて精神的サポートが必要となったとする報告<sup>17)</sup>があり、本例では精神発達遅滞の合併があることから、ICD作動による精神的パニックの助長とarrhythmic stormの発生が危惧され、家族の同意も得られなかったために施行しなかった。心臓交感神経除神経治療は薬物治療抵抗性でICDの作動が頻回のCPVT例に対して効果があったとする報告<sup>14,18,19)</sup>があり、薬物治療抵抗性の症例に対しては検討すべき手段である。

リアノジン受容体は3タイプあり、その異常はryanodine receptor channelopathiesと総括される。そのうちRyR2異常はこれまで不整脈性心臓病として注目されてきた。しかし、RyR2は心筋のほかに脳や妊娠子宮筋にも存在し、中枢神経系では神経伝達に関与すると考えられ、特に海馬<sup>20,21)</sup>における働きが注目されている。また、Lehnartらはtonic-clonic発作と運動誘発性心室性不整脈を認めるRyR2ミスセンス突然変異のknock-in miceにおいて、長時間脳波・心電図同時記録で不整脈の出現と一致しないてんかん様脳波波形記録を確認し、RyR2異常はneurocardiac syndromeとして考えるべきであると提唱している<sup>22)</sup>が、意識レベルに変化のあるRyR2遺伝子異常の確認されたCPVT例<sup>23)</sup>においても同様の現象が報告された。このことは、CPVT例の約50%<sup>24,25)</sup>がCPVTの診断前にてんかん発作と診断されていることについて心室性不整脈による脳虚血が原因とされていたが、不整脈に起因しないてんかん様発作が存在している可能性があることを示唆している。また、mild to moderate mental disabilityのある臨床的診断CPVT例<sup>15)</sup>やmild developmental delayを伴うRyR2遺伝子異常CPVT例<sup>23)</sup>の報告があること、RyR2は記憶や学習と密接に関係する海馬にも存在すること、遺伝子検査の結果から本例は孤発例であり同胞には発達遅滞がないこと、7歳時の脳波検査において全般性棘徐波結合バーストが確認されていることなどから、本例における意識レベル変化を伴う転倒などのイベントと中度の知的障害・精神発達遅滞は、中枢神経系にもRyR2異常が存在し、その表現形である可能性がある。

RyR2異常はCPVTの重要な原因の一つであり、近年、心不全や不整脈も含めてRyR2と循環器系疾患・病態との関係が注目されている。一方、RyR2異常は中枢神経系異常としても発現する可能性があり、これまでの臨床例についても

neurocardiac syndrome<sup>22)</sup>としての概念からの再評価が必要と思われた。

謝辞：ご協力いただいた県立宮崎病院小児科 西口俊裕先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Ylänen K, Poutanen T, Hiippala A, Swan H, Korppi M. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 535-542.
- 2) Zhou Q, Xiao J, Jiang D, Wang R, Vembaiyan K, Wang A, Smith CD, Xie C, Chen W, Zhang J, Tian X, Jones PP, Zhong X, Guo A, Chen H, Zhang L, Zhu W, Yang D, Li X, Chen J, Gillis AM, Duff HJ, Cheng H, Feldman AM, Song LS, Fill M, Back TG, Chen SR. Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca<sup>2+</sup> release. *Nat Med* 2011; 17: 1003-1009.
- 3) van der Werf C, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: important messages from case reports. *Europace* 2011; 13: 11-13.
- 4) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, Yasuda T, Nakamura Y, Aragaki Y, Saito A, Kurosaki K, Jouo K, Koujiro M, Konishi S, Matsuoka S, Oono T, Hayakawa S, Miura M, Ushinohama H, Shibata T, Niimura I. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; 89: 66-70.
- 5) Hayashi M, Denjoy I, Extramiana F, Maltret A, Buisson NR, Lupoglazoff JM, Klug D, Hayashi M, Takatsuki S, Villain E, Kamblock J, Messali A, Guicheney P, Lunardi J, Leenhardt A. Incidence and risk factors of arrhythmic events in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2009; 119: 2426-2434.
- 6) Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, Diamant S, Birger A, Biner S, Belhassen B, Viskin S. Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1149-1154.
- 7) Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AA, Knollmann BC. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; 15: 380-383.
- 8) van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, Krahn AD, Viskin S, Leenhardt A, Shimizu W, Sumitomo N, Fish FA, Bhuiyan ZA, Willems AR, van der Veen MJ, Watanabe H, Laborde J, Haïssaguerre M, Knollmann BC, Wilde AA. Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2244-2254.

- 9) Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, Mehra D, Turhan K, Faggioni M, Yin H, Knollmann BC. Inhibition of cardiac Ca<sup>2+</sup> release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 128-135.
- 10) Valdivia HH, Valdivia C, Ma J, Coronado R. Direct binding of verapamil to the ryanodine receptor channel of sarcoplasmic reticulum. *Biophys J* 1990; 58: 471-481.
- 11) Hilliard FA, Steele DS, Laver D, Yang Z, Le Marchand SJ, Chopra N, Piston DW, Huke S, Knollmann BC. Flecainide inhibits arrhythmogenic Ca<sup>2+</sup> waves by open state block of ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup> release channels and reduction of Ca<sup>2+</sup> spark mass. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 293-301.
- 12) Chen S, Duan Q, Tang K, Zhao D, Xu Y. Serotonin and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a possible therapeutic role for SSRIs? *Cardiovasc J Afr* 2010; 21: 225-228.
- 13) Kobayashi S, Yano M, Uchinoumi H, Suetomi T, Susa T, Ono M, Xu X, Tateishi H, Oda T, Okuda S, Doi M, Yamamoto T, Matsuzaki M. Dantrolene, a therapeutic agent for malignant hyperthermia, inhibits catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in a RyR2 (R2474S/+) knock-in mouse model. *Circ J* 2010; 74: 2579-2584.
- 14) Wilde AAM, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, Ferrandi C, Koolbergen DR, Odero A, Schwartz PJ. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; 358: 2024-2029.
- 15) Palanca V, Quesada A, Trigo A, Jiménez J. Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1079-1080.
- 16) Song MK, Baek JS, Kwon BS, Kim GB, Bae EJ, Noh CI, Choi JY. Clinical spectrum and prognostic factors of pediatric ventricular tachycardia. *Circ J* 2010; 74: 1951-1958.
- 17) Celiker A, Erdoğan I, Karagöz T, Ozer S. Clinical experiences of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Cardiol Young* 2009; 19: 45-52.
- 18) Gopinathannair R, Olshansky B, Iannettoni M, Mazur A. Delayed maximal response to left cardiac sympathectomy for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Europace* 2010; 12: 1035-1039.
- 19) Makanjee B, Gollob MH, Klein GJ, Krahn AD. Ten-year follow-up of cardiac sympathectomy in a young woman with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and an implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1167-1169.
- 20) Lanner JT, Georgiou DK, Joshi AD, Hamilton SL. Ryanodine receptors: structure, expression, molecular details, and function in calcium release. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010 2: 1-21.
- 21) Adasme T, Haeger P, Paula-Lima AC, Espinoza I, Casas-Alarcón MM, Carrasco MA, Hidalgo C. Involvement of ryanodine receptors in neurotrophin-induced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108: 3029-3034.
- 22) Lehnart SE, Mongillo M, Bellinger A, Lindegger N, Chen BX, Hsueh W, Reiken S, Wronska A, Drew LJ, Ward CW, Lederer WJ, Kass RS, Morley G, Marks AR. Leaky Ca<sup>2+</sup> release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 2230-2245.
- 23) Nagrani T, Siyamwala M, Vahid G, Bekheit S. Ryanodine calcium channel: a novel channelopathy for seizures. *Neurologist* 2011; 17: 91-94.
- 24) Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, Grau F, Ngoc DD, Coumel P. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519.
- 25) Postma AV, Denjoy I, Kamblock J, Alders M, Lupoglazoff JM, Vaksman G, Dubosq-Bidot L, Sebillon P, Mannens MM, Guicheney P, Wilde AA. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: RYR2 mutations, bradycardia, and follow up of the patients. *J Med Genet* 2005; 42: 863-870.