

Editorial Comment

フレカイニドのカテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する効果

住友 直方

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科

Efficacy of Flecainide for Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia

Naokata Sumitomo

Saitama Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia; CPVT) は稀な疾患で、アドレナリン刺激で2方向性、もしくは多形性心室頻拍が誘発される遺伝性不整脈である^{1,2)}。発症頻度は10,000人に1名以下とされるが、安静時心電図で特徴的な心電図所見がなく、心エコーその他の形態学的評価でも異常を認めないため、一般人口での正確な発症頻度は不明である。

遺伝子型

現在種々の遺伝子型が報告されている³⁾。

CPVT1 はリアノジン受容体 (RyR2) 遺伝子異常^{4,5)} で発生する。常染色体優性遺伝形式をとり全体の約半数を占める。

CPVT2 は常染色体劣性遺伝形式をとり、calsequestrin 2 (CASQ2) 遺伝子異常によるものである⁶⁾。これ以外にカルモジュリン (calmodulin: CALM1⁷⁾, CALM2⁸⁾, CALM3⁹⁾), トリアジン (triadin: TRD)¹⁰⁾ の変異も報告されている。

診断基準

CPVT の診断基準は、以下のように定義されている¹¹⁾。

1. 器質的心疾患を認めず、心電図が正常な40歳未満の患者で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性心室頻拍、多形性心室頻拍、多形性心室期外収縮が誘発されるもの。
2. 発端者もしくはその家族に、CPVTに関連する遺伝子異常を認めるもの。
3. 発端者の家族に、心疾患を認めないにもかかわらず、運動により多形性心室期外収縮、二方向性心室頻拍もしくは多形性心室頻拍が誘発されるもの。
4. 器質的心疾患、冠動脈疾患を認めず、心電図が正常な40歳以上の患者で、運動もしくはカテコラミン投与により、他に原因が考えられない二方向性心室頻拍、多形性心室期外収縮、多形性心室頻拍が誘発されるもの。

1, 2, 3 は確定, 4 は疑い

治療法

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

doi: 10.9794/jspccs.33.66

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

岡 秀治, ほか：カテコラミン誘発多形性心室頻拍に対するフレカイニド療法の運動負荷心電図所見と血中濃度の関係。日小児循環器会誌 2017; 33: 61–65

A. control



B. atenolol 100mg + verapamil 120mg



C. atenolol 100mg + verapamil 120mg + flecainide 150mg



Fig. 1 Efficacy of flecainide in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

A. In control state, bi-directional ventricular tachycardia was easily induced by exercise. B. Atenolol and verapamil was started, but bi-directional ventricular tachycardia was not prevented. C. With the use of flecainide, bi-directional ventricular tachycardia was completely inhibited.

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¹²⁾。しかし、現在 CPVT に有効だとする報告はない。

Ca 拮抗剤は細胞内 Ca overload を抑えるため、有効と考えられるが、β遮断薬との併用による短期の有効性の報告しか存在しない^{13, 14)}。

近年フレカイニド、の有効性の報告がある¹⁵⁻¹⁷⁾。フレカイニドは RyR2 を直接抑制し Ca²⁺放出を抑制し、Na チャネルブロックによる不整脈発生の抑制、さらに洞結節の筋小胞体における Ca²⁺クロック抑制による運動時の心室レート上昇を抑制する作用が CPVT に有効な理由であろうと推測されている (Fig. 1)。プロパフェノンの RyR2 抑制作用も報告されているが、CPVT に対する有効性の報告はない^{18, 19)}。

岡等の論文²⁰⁾は CPVT のコントロールのためにはかなりの高用量のフレカイニドが必要であり、症例ごとに運動負荷試験を繰り返し行うことにより、至適用量が決定できたという内容であり、今後の CPVT 管理のために重要と考えられる。

引用文献

- 1) Leenhardt A, Grau F, Denjoy I, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children: A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; **91**: 1512-1519
- 2) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Electrocardiographic characteristics and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; **89**: 66-70
- 3) Sumitomo N: Current topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Arrhythm* 2016; **32**: 344-351
- 4) Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al: Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; **103**: 485-490
- 5) Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al: Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; **103**: 196-200
- 6) Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, 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**: 2822-2827
- 7) Nyegaard M, Overgaard MT, Søndergaard MT, et al: Mutations in calmodulin cause ventricular tachycardia and sudden cardiac death. *Am J Hum Genet* 2012; **91**: 703-712
- 8) Jiménez-Jáimez J, Palomino Doza J, Ortega Á, et al: Calmodulin 2 mutation N98S is associated with unexplained cardiac arrest in infants due to low clinical penetrance electrical disorders. *PLoS One* 2016; **11**: e0153851
- 9) Gomez-Hurtado N, Boczek NJ, Kryshtal DO, et al: Novel CPVT-associated calmodulin mutation in CALM3 (CALM3-A103V)

- activates arrhythmogenic Ca waves and sparks. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; **9**: e004161
- 10) Roux-Buisson N, Cacheux M, Fourest-Lieuvain A, 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**: 2759–2767
 - 11) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 1932–1963
 - 12) Zhou Q, Xiao J, Jiang D, et al: Carvedilol and its new analogs suppress arrhythmogenic store overload-induced Ca^{2+} release. *Nat Med* 2011; **17**: 1003–1009
 - 13) Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, et al: 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
 - 14) Swan H, Laitinen P, Kontula K, et al: Calcium channel antagonism reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients with *RyR2* mutations. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; **16**: 162–166
 - 15) Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al: Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; **15**: 380–383
 - 16) van der Werf C, Kannankeril PJ, Sacher F, et al: Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 2244–2254
 - 17) Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, et al: Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 542–547
 - 18) Hwang HS, Hasdemir C, Laver D, 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**: 128–135
 - 19) Savio-Galimberti E, Knollmann BC: Channel activity of cardiac ryanodine receptors (*RyR2*) determines potency and efficacy of flecainide and R-propafenone against arrhythmogenic calcium waves in ventricular cardiomyocytes. *PLoS One* 2015; **10**: e0131179
 - 20) 岡 秀治, 杉本昌也, 梶濱あや, ほか: カテコラミン誘発多形性心室頻拍に対するフレカイニド療法の運動負荷心電図所見と血中濃度の関係. *日小児循環器会誌* 2017; **33**: 61–65