遺伝性不整脈の治療戦略

遺伝性心室細動に対するカテーテルアブレーション

野上昭彦

反復性の心室細動(VF)発作を伴う、早期再分極症候群(n=6)、Brugada症候群(n=6)、short-coupled variant of torsade de pointes(n=6)、QT延長症候群(n=3)、カテコラミン誘発多形性心室頻拍(n=4)、ラミン心筋症(n=2)、左室緻密化障害(n=3)において、高周波カテーテルアブレーション(RFCA)によるVF抑制を試みた。RFCAの標的は、VFのトリガーである心室期外収縮(VPC)もしくは不整脈基質に大別され、その部位は左右のPurkinje網、異常電位を有する心筋あるいは正常心筋であった。急性期効果については、早期再分極症候群、Brugada症候群、short-coupled variant of torsade de pointesにおいて良好であったが、長期予後に関してはいまだ不明であるため、植込み型除細動器は必須である。

(心電図, 2015; 35: 116~132)

I. はじめに

心室細動(VF)に対する高周波カテーテルアブレーション(RFCA)は、虚血性心筋症におけるVFストーム時の緊急避難治療として、その有効性が数多く報告されている。しかし、遺伝性VFに対するRFCAに関しては、症例報告数が少ないこともあり、その機序や有効性に関してはいまだ確立されていない。疾患の原因が遺伝性の電氣的異常である以

上、RFCAによる「根治」は得られないかもしれないが、トリガーや不整脈基質に対するRFCAでストームを収束させる、ICDショック作動を減らすなどが可能となることも事実である。

II. RFCAの対象となりうる遺伝性心室細動

代表的な遺伝性VFを表1に示す。ほとんどの疾患は常染色体優性の遺伝形式である。表2は遺伝性VFに対してRFCAを施行した自験症例30例である。QT短縮症候群(SQT)以外の遺伝性VF疾患におけるアブレーションを経験したが、そのほとんどが反復性の薬剤抵抗性VFに対する緊急・準緊急アブレーションであった。RFCAの標的は、VFのトリガーである心室期外収縮(VPC)もしくは不整脈基質に大別され、その部位は左右のPurkinje網、異常電位を有する心筋あるいは正常心筋であった。

Keywords

- 心室細動
- 多形性心室頻拍
- 電氣的ストーム
- カテーテルアブレーション
- 遺伝子異常

筑波大学医学医療系循環器内科
(〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1)

Catheter Ablation of Inherited Ventricular Fibrillation
Akihiko Nogami

表 1 代表的な遺伝性心室細動

疾患名	略称	原因遺伝子	遺伝形式
早期再分極症候群	ERS	<i>SCN5A</i> , <i>KCNJ8</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNA2B</i> など	
Brugada 症候群	BrS	<i>SCN5A</i> , <i>DPD1L</i> , <i>CACNA1C</i> , <i>CACNB</i> など	常染色体優性
Short-coupled variant of torsade de pointes	SCTdP	<i>DPP6</i> , <i>SCN5A</i> など	
QT 延長症候群	LQT	<i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> , <i>SCN5A</i> , <i>KCNJ2</i> など	常染色体優性
	JLN1-2	<i>KCNQ1</i> , <i>KCNE1</i>	常染色体劣性
カテコラミン誘発	CPVT1	<i>RyR2</i>	常染色体優性
多形性心室頻拍	CPVT2	<i>CASQ2</i>	常染色体劣性
QT 短縮症候群	SQT	<i>KCNH2</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>KCNJ2</i> など	常染色体優性
ラミン心筋症	LMNA	<i>LMNA</i> , <i>LMNB2</i> など	常染色体優性
左室緻密化障害	LVNC	<i>HCN4</i> , <i>MIB</i> , <i>DTNA</i> など	常染色体優性

表 2 遺伝性心室細動に対する高周波カテーテルアブレーション (自験例)

疾患	n	男性	平均年齢	認められた 遺伝子変異	不整脈	アブレーション標的		急性期成功率
ERS	6	3	37	<i>SCN5A</i> / <i>Irx3</i> <i>CACNA1C</i> / <i>SCN9A</i> <i>RyR2</i> / <i>AKAP9</i>	VF	トリガー	RV Purkinje/RVOT	4 / 4
						トリガー	LV Purkinje	1 / 2
BrS	6	6	37	<i>SCN5A</i> / <i>Irx3</i>	VF	トリガー	RVOT (endocardium)	4 / 5
						基質	RV epicardium	2 / 2
SCTdP	6	3	47	<i>SCN5A</i> <i>RyR2</i>	VF	トリガー / 基質	RV Purkinje	3 / 3
						トリガー / 基質	LV Purkinje	3 / 3
LQT2	1	0	18	<i>KCNH2</i>	VF	トリガー	LVOT	1 / 1
LQT7	2	0	32	<i>KCNJ2</i>		トリガー	LV Purkinje/PM	1 / 2
CPVT	4	0	22	<i>RyR2</i>	VF	トリガー	LV Purkinje/LCC/RVOT	1 / 4
LMNA	2	2	43	<i>LMNA</i>	VT	トリガー / 基質	MVA/Septum/RVOT	2 / 2
					VF	基質	LV Purkinje	1 / 1
LVNC	3	1	44	-	VT	基質	Scar isthmus (epicardium)	1 / 2
					VF	基質	LV Purkinje	2 / 2

図1 早期再分極症候群の心電図(症例1)

A：入院時12誘導心電図

B：心室細動発症時心電図モニター

C：アブレーション後四肢誘導心電図

Ⅲ. 早期再分極症候群(ERS)

2008年, HaïssaguerreらはVFを伴う早期再分極症候群(ERS)の64症例を報告した¹⁾. その報告によると, トリガーVPCの起源は左室(LV)下壁あるいは側壁で, 26種のトリガーVPCのうち16種は心室筋起源, 10種はPurkinje組織起源であった. RFCAは8例に施行され, 5例でトリガーVPCが抑制された.

一方, ERS自験例でのRFCA標的は, 左右の

Purkinje網からのトリガーあるいは右室流出路(RVOT)からのトリガーであった.

ERS症例1は, 反復性失神で入院した24歳女性である(図1). 入院時心電図では, 連結期250msecの左脚ブロック(LBBB)型上方軸のVPCを認めた. 洞調律では下壁誘導にJ波を認め(図1A矢印), VF直前のQRSにはST上昇が認められた(図1B矢頭). RFCAではRV下壁中部から(図2A矢印), トリガーVPCに133msec先行する電位(図2B)が認められた. RF通電でVPC電気軸が変化し, 次に連結期

図2 早期再分極症候群に対するカテーテルアブレーション(症例1)

A：トリガー VPC時の最早期興奮部位(矢印)．赤タグはアブレーション施行部位．

B：トリガー VPCに133 msec先行する電位が認められた．

C：高周波通電でVPC電気軸が変化し，次に連結期が延長してVPCは消失した．周辺のPurkinje電位記録箇所を追加通電を行い，VFストームは抑制された．

ABL：アブレーションカテーテル，CS：冠状静脈洞，HRA：高位右房，RV：右心室，TA：三尖弁輪

が延長して VPC は消失した(図 2C). 周辺の Purkinje 電位記録箇所を追加通電を行い(図 2A), VF ストームは抑制された. 洞調律時の下壁 J 波は RFCA 後に消失した(図 1C). 2 年の経過観察中に VF の再発を認めず, また本症例は *RyR2* と *AKAP9* に遺伝子変異が認められた.

ERS 症例 2 は, 濃厚な家族歴を有する 59 歳女性である²⁾. 父親および父方の親戚男性 4 名が青壮年期に突然死している(図 3A). 12 誘導心電図では, 連結期 260 msec の右脚ブロック(RBBB)型左軸偏位の VPC を, 下壁誘導と $V_4 \sim V_6$ 誘導に J 波および ST 上昇を認めた(図 3B 矢印). ICD 植込み後の頻回作動に対して RFCA を施行したところ, アブレーション時には単発性 VPC が頻発しており, LV 後側壁で VPC に 65 msec 先行する Purkinje 電位が記録され, 高周波通電で VPC は消失した(図 3C). しかし, 数日後に VF が再発した. 12 誘導ホルター心電図で確認したトリガー VPC 波形は, 初回入院時の VPC と同形であったが, RFCA 時の VPC とはわずかに異なっていた(図 3B 矢頭). さらに入院時と VF 再発時には下壁・側壁誘導で J 波と ST 上昇が認められたが, RFCA 時には認められなかった(図 3B). これらから, 真のトリガー VPC の 12 誘導心電図記録の重要性が示唆された. 本症例では, ジソピラミドの内服にて VF は完全に抑制され, また *CACNA1C* と *SCN9A* に遺伝子変異が認められた.

自験例 ERS における VF アブレーションの急性期成功率は極めて高く, RV Purkinje/RVOT 起源のものでは 4 例中 4 例, LV Purkinje 起源のものは 2 例中 1 例で, VF 抑制に成功していた.

IV. Brugada 症候群(BrS)

2003 年, Haïssaguerre らは Brugada 症候群(BrS)に対する RFCA について初めて報告した³⁾. RFCA の標的となったトリガー VPC は, RVOT 起源が 2 例, RV 末梢 Purkinje 起源が 1 例であった. 一方, Nademanee らは BrS に対する RV 心外膜への基質アブレーションを 2011 年に報告した⁴⁾. 症例は 9

例で, RV 心外膜側の異常電位部分(低電位, 分裂電位, 遅延電位)を広範に RFCA したところ, 7 例で VF が誘発不能となり, 8 例で洞調律時の BrS 型心電図異常も消失した.

自験例の BrS 症例 1 は, VF ストームの 32 歳男性である. 前胸部誘導は saddle-back 型を呈し, LBBB 型下方軸のトリガー VPC が確認された(図 4A). RVOT 自由壁後側で良好なペースマップが得られ(図 4A, B), VPC 中には QRS onset から 34 msec 先行する電位が記録された(図 4C). 同部位とその周辺に RFCA を施行し(図 4D), VF ストームを脱した. その後 3 年間無投薬であったが, VF の再発を認めなかった. 本症例はトリガー・アブレーションであり, 体表面心電図は saddle-back 型のままで不変であった.

BrS 症例 2 は, 心内膜側からのトリガー VPC アブレーションが不成功であった 27 歳男性である. 前胸部誘導は coved 型を呈し(図 5A), *SCN5A* 変異が認められた. ジソピラミド内服で ICD 作動は減少したが, 同薬の減量とともに VF が再発した. ICD 植込み 11 年後に, ICD 感染のため全システム抜去を外科的に施行することとなった. 開胸後, 心表面を洞調律下にマッピングすると, RV 自由壁の広範囲に低電位・分裂電位・遅延電位が認められ, 無濾波単極誘導は coved 型を呈していた(図 5B). 同部位に対して, 広範囲にクライオアブレーション(冷凍凝固)を行ったところ, 術後はリード抜去の影響で RBBB となったものの, coved 型 ST 上昇は消失した(図 5C). その後 3 年間の経過観察で, VF の再発は認められない.

BrS 症例 3 は, VF ストームの 37 歳男性である. RV 自由壁心外膜をマッピングし, 異常電位部分を広範に RFCA することで, VF は抑制された. 心外膜 RFCA 前後でのピルシカイニド負荷心電図を比較すると, RFCA 前にはピルシカイニド 5 mg 静注で著明な coved 型 ST 上昇を呈したのに対し, RFCA 後では 25 mg 静注でも不変になった(図 6).

自験例 BrS における VF アブレーションの急性期

図 3

早期再分極症候群(症例 2)

A : 家系図(□=男性, ○=女性)

B : VF直後, アブレーション時, VF再発時の12誘導心電図. VF直後とVF再発時にのみ早期再分極を認める(矢印).

C : アブレーションによるVPCの消失.

RF : 高周波通電, HBE : His束心電図, RVA : 右室心尖部, P : Purkinje電位

[文献2)より引用改変]

図 4 Brugada症候群(症例 1)

A : トリガー VPC およびペースマップ時の 12 誘導心電図

B : アブレーション部位透視像

C : アブレーション部位の心内電位. VPC 中には QRS onset から 34 msec 先行する電位が記録され, 洞調律時の無濾波単極誘導は saddle-back 型 ST 上昇を呈した.

D : CARTO 像におけるアブレーション部位

RAO : 右前斜位, LAO : 左前斜位

図5 Brugada症候群(症例2)

A : 12誘導心電図. 前胸部誘導に coved 型 ST 上昇を認める.

B : 心外膜マッピング. 右室自由壁の広範囲に低電位・分裂電位・遅延電位を認め, 無濾波単極誘導は coved 型を呈した.

C : クライオアブレーション前後心電図. 術後は完全右脚ブロックが生じたが, ST 上昇は消失した.

LP : 遅延電位, VLP : 極遅延電位

図6 Brugada症候群(症例3)

心外膜 RFCA 施行前後でのビルシカイニド負荷心電図を比較すると、RFCA 前にはビルシカイニド 5 mg 静注で著明な coved 型 ST 上昇を呈した(A)のに対し、RFCA 後では 25 mg の静注でも不変になった(B)。

成功率はきわめて高く、心内膜側からのトリガー VPC アブレーションは 5 例中 4 例で成功、RV 心外膜アブレーションはトリガー VPC アブレーション不成功例を含む 2 例中 2 例で成功した。心外膜アブレーションでは BrS 型心電図も消失したのに対し、心内膜からのアブレーションでは洞調律の心電図波形は不変であった。

V. short-coupled variant of torsade de pointes (SCTdP)

SCTdP は、Purkinje 起源特発性 VF の代表である。短い連結期を有する VPC がトリガーとなることが特徴で、左脚末梢 Purkinje のものと右脚末梢 Purkinje のものとがある。

SCTdP 症例は、ICD 頻回作動の 54 歳男性である⁵⁾。12 誘導心電図は正常で、ホルター心電図にて連結期 260～280 msec の RBBB 型右軸偏位のトリガー VPC1 が認められた(図 7A, B)。洞調律中に Purkinje 電位が記録された LV 中隔に多極電極カ

図 7
short-coupled variant of
torsade de pointes 症例

A : 受診時 12 誘導心電図

B : VF 出現時ホルター心電図

C : 多形性 VT 中の左室中隔マッピング

D : 多極電極カテーテル留置部位

E : アブレーション後

HBE : His 束, LAO : 左前斜位,

LV : 左室中隔, P : Purkinje 電位,

RAO : 右前斜位, VPC : 心室期

外収縮, S_A : 心房刺激

[文献 5) より引用改変]

テーテルを留置すると、多形性心室頻拍(多形性VT)中に拡張期および前収縮期 Purkinje 電位が記録された(図 7C, D). トリガー VPC1の起源は、中隔基部の近位部に存在すると考えられたため、トリガーではなく Purkinje 網の modification を目標として、RFCA を行うこととした。LV3~4付近に高周波通電を施行した後は、同部位の Purkinje 電位は消失し(図 7E 矢印)、それ以遠の部分はほかの Purkinje 網を介して興奮するようになった。RFCA 後にはトリガー VPC1が消失し、VF も出現しなくなったが、異なる VPC がまれに出現した。この VPC の直前にも Purkinje 電位が認められたが、通電部位より遠位は Purkinje 内ブロックを呈していた(図 7E 矢頭)。その後 14 年間の経過観察で VF 再発を認めない。本症例ではトリガー抑制ではなく、Purkinje 網での伝導 modification が VF 抑制の機序であることが推察された。

SCTdP に対するアブレーションの急性期成功率は、極めて良好である。RV Purkinje 網へのアブレーションで 3 例中 3 例、LV 中隔の Purkinje 網へのアブレーションでも 3 例中 3 例で成功した。

VI. QT 延長症候群(LQT)

QT 延長症候群(LQT)では、LQT2 症例(*KCNH2* 変異)1 例、LQT7 症例(*KCNJ2* 変異)2 例に対する RFCA を経験した。LQT2 症例のトリガー VPC は、LV 流出路起源であった。RFCA 後は、高用量エピネフリン負荷でも VPC は出現しなくなった。LQT7 症例のトリガー起源は、LV Purkinje 網および乳頭筋であった。12 誘導心電図では QT 延長および著明な U 波を、RBBB 型上方軸のトリガー(VPC1)と RBBB 型下方軸のトリガー(VPC2)を認め(図 8A)、フェニレフリン 0.25 mg 静注後には、さらに別のトリガー(VPC3)が出現した(図 8B)。後乳頭筋および前乳頭筋近傍にて VPC1~3 に先行する電位を認めたため、RFCA を施行した(図 8C)。

すべての LQT 症例で、RFCA 後も β 遮断薬を併用していた。提示した LQT7 症例では育児希望によ

り内服薬を中止したが、ICD 作動や非持続性 VT 出現は認められず、事故なく出産が可能であった。

VII. カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)

CPVT においては、ICD 作動によって高カテコラミン状態が惹起され、VF ストーム状態に陥る可能性もあるため、 β 遮断薬・フレカイニドなどの薬物治療とともに、RFCA 治療の可能性が注目されている。

自験例 4 例中 1 例で、RFCA によって CPVT が抑制された⁶⁾。症例は、VF 蘇生歴を有する家族性 CPVT (*RyR2* 変異)の 38 歳女性である。エピネフリン静注後に、多源性 VPC の出現とともに VF が誘発された。VF のトリガーとなっていた RBBB 型上方軸の VPC1 と、RBBB 型下方軸の VPC2 に対して、アブレーションを施行した。VPC1 の RFCA 成功部位は左脚後枝領域の Purkinje 電位記録部位であり、VPC2 の成功部位は左冠尖内にあった。アブレーション後のエピネフリン静注では、形の異なる VPC は依然として出現するものの、VF は誘発されなくなった。CPVT におけるアブレーションは、カテコラミンによって誘発される VPC が多数であるため、極めて困難であるといわざるを得ない。

VIII. ラミン心筋症(LMNA)

ラミン遺伝子(LMNA)によりコードされている lamin A/C は、核膜の裏打ち蛋白であり、核膜構造の保持や DNA 転写、遺伝子発現に重要な役割を果たしている⁷⁾。その遺伝子異常により、エメリー・ドレフュス型筋ジストロフィー、心筋症、ハッチンソン・ギルフォード早老症候群を含む種々の疾患(ラミン病)の原因となる。ラミン心筋症(LMNA)としては、拡張型心筋症・心臓伝導障害・心房細動・VT/VF などが挙げられる。

LMNA 症例は、単形性 VT で発症した 46 歳男性である(図 9A, B)。初診時左室駆出率(LVEF)は 45%であった。VT 起源は、僧帽弁輪で RFCA により抑制された(図 10A, B)。4 年後に VF が生じた

図 8

QT延長症候群7型(LQT7)症例

A：12誘導心電図

B：フェニレフリン静注後の12誘導心電図

C：アブレーション部位心内電位

図9 ラミン心筋症症例

A: 家系図(□=男性, ○=女性)

B: 発症から死亡までの経過

が、LV中隔の末梢 Purkinje 網に対するトリガー VPCは RFCAで抑制された(図 10C, D)。さらに5年後、中隔起源の VT ストームとなったが、左右中隔からの RFCAで抑制された(図 10E)。その後、VT/VFは認められなかったが、1年後に突然死した。ICD記録に VT/VFは認められなかった(図 11A)。経時的な CARTO voltage mapを見ると、徐々に LV 低電位部分が拡大しており、本疾患の進行性特徴がわかる(図 11B)。これらより、VT/VFの抑制や CRT-Dのみでは、本疾患の長期予後を好転できない可能性が示唆された。

IX. 左室緻密化障害 (LVNC)

左室緻密化障害(LVNC)症例においても、VF発症時のトリガー VPCは常に同じであった(図 12)。LV中隔の間隙内にカテーテルを留置させると、洞調律時 QRSに先行する Purkinje 電位と遅延電位(DP)が記録された(図 13)。同部位からペースマップを行うと、Purkinje 組織の捕捉時にのみ DPが出現したため、DPは分断された Purkinje 網の一部であると考えた。ペースマップの一致する同箇所への RFCAで、VFは抑制された。

図 10

ラミン心筋症に対するカテテルアブレーション

A : 僧帽弁輪起源 VT に対するアブレーション成功部位透視像

B : 高周波通電による VT の停止

C : VF 発症時のトリガー VPC に対するアブレーション. 洞調律心内電位, トリガー VPC およびペースマップ時の 12 誘導心電図.

D : CARTO における, VF 発症時のトリガー VPC に対する RFCA 施行部位

E : 中隔起源の VT ストームに対するアブレーション

図 11 ラミン心筋症症例の死亡時 ICD 記録と経時変化

A : 死亡時の ICD 記録に VT/VF は認められない.

B : 左室内膜電位波高の年次変化

X. ま と め

SCTdPに対するアブレーションの効果は極めて高く、その長期予後も良好である。BrSやERSに対する急性期効果も良好であるが、症例数が少ないため、多症例での長期観察結果を待たねばならない。LQTやCPVTに対するRFCAには限界があるため、疾患特有の有効な抗不整脈薬の併用が望ましい。LMNAやLVNCにおいてはRFCAや薬剤による不整脈抑制が奏功しても、その予後は不良といわざるを得ない。すべての遺伝性VFにおいてRFCA後の長期予後に関してはいまだ不明であり、たとえRFCAが奏功してもICD(心不全をきたす疾患ではCRT-D)を植込むべきである。

〔文 献〕

- 1) Haïssaguerre M, Derval N, Sacher F, Jesel L, Deisenhofer I, de Roy L, Pasquie JL, Nogami A, Babuty D, Yli-Mayry S, De Chillou C, Scanu P, Mabo P, Matsuo S, Probst V, Le Scouarnec S, Defaye P, Schlaepfer J, Rostock T, Lacroix D, Lamaison D, Lavergne T, Aizawa Y, Englund A, Anselme F, O'Neill M, Hocini M, Lim KT, Knecht S, Veenhuyzen GD, Bordachar P, Chauvin M, Jais P, Coureau G, Chene G, Klein GJ, Clémenty J : Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*, 2008 ; 358 : 2016 ~ 2023
- 2) Nogami A : Mapping and ablating ventricular premature contractions that trigger ventricular fibrillation : trigger elimination and substrate modification. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015 ; 26 : 110 ~ 115
- 3) Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jais P, Cabrera JA, Farré J, Leenhardt A, Sanders P, Scavée C, Hsu LF, Weerasooriya R, Shah DC, Frank R, Maury P, Delay M, Garrigue S, Clémenty J : Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*, 2003 ; 108 : 925 ~ 928
- 4) Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, Likittanasombat K, Bhuripanyo K, Ngarmukos T : Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *Circulation*, 2011 ; 123 : 1270 ~ 1279
- 5) Nogami A, Sugiyasu A, Kubota S, Kato K : Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system. *Heart Rhythm*, 2005 ; 2 : 646 ~ 649
- 6) Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K : 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 ~ e17
- 7) Hutchison CJ : Lamins : building blocks or regulators of gene expression? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002 ; 3 : 848 ~ 858