

進行性の経過をたどり除細動器の選択に苦慮した 若年不整脈原性右室心筋症の1例

川瀬 勸¹ 上田暢彦¹ 宮崎裕一郎¹ 若宮輝宜¹
中島健三郎¹ 鎌倉 令¹ 和田 暢¹ 山形研一郎¹
石橋耕平¹ 井上優子¹ 宮本康二¹ 永瀬 聡¹
大野聖子² 相庭武司¹ 草野研吾¹

症例は18歳女性。14歳時、水泳後に痙攣し、自動体外式除細動器にて心室細動に対してショック作動し、蘇生された。前医にて不整脈原性右室心筋症と診断され、二次予防目的だが若年であることに鑑みて、皮下植込み型除細動器(S-ICD)が選択された。S-ICD植込み9ヵ月後より、心室頻拍(VT)に対する作動を繰り返し、心内膜アブレーションを施行された。右室流出路中心に通電を行うも、6種類以上の期外収縮を認め完全消失には至らず、VTが誘発されないことを確認し、手技を終了した。15歳時、ビソプロロールの導入を行うも洞性徐脈のため忍容性がなく、薬物療法強化とショック治療低減目的に、S-ICD抜去および、経静脈植込み型除細動器植込み術を施行された。術後、アミオダロンの導入を行うも、VTの再発を繰り返した。進行性の経過をたどり除細動器の選択が悩ましく、遺伝子診断の重要性を認識した不整脈原性右室心筋症の症例を経験した。

I. はじめに

不整脈原性右室心筋症(arrhythmogenic right

Keywords

- 皮下植込み型除細動器
- 経静脈植込み型除細動器
- 不整脈原性右室心筋症
- 心室頻拍
- 遺伝子変異

¹国立循環器病研究センター心臓血管内科
(〒564-8565 大阪府吹田市岸部新町6番1号)
²国立循環器病研究センター研究所分子生物学部

ventricular cardiomyopathy : ARVC)は若年から致死性不整脈を発症し、進行性の経過をたどる症例が存在する。特定の遺伝子と致死性不整脈の関連が報告されており、突然死予防として皮下植込み型除細動器(S-ICD)を選択するのか、心室頻拍(ventricular tachycardia : VT)に対する薬物療法やアブレーションの治療戦略をどのように行うかなど、長期的な予後を見据えた適切な治療選択が重要である。今回、遺伝子異常を認め、進行性の経過をたどった若年ARVCの症例を経験したため、報告する。

A Case of Juvenile Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy with a Progressive Course and Struggling with a Choice of the Type of Defibrillator

Ken Kawase, Nobuhiko Ueda, Yuichiro Miyazaki, Akinori Wakamiya, Kenzaburo Nakajima, Tsukasa Kamakura, Mitsuru Wada, Kenichiro Yamagata, Kohei Ishibashi, Yuko Inoue, Koji Miyamoto, Satoshi Nagase, Ohno Seiko, Takeshi Aiba, Kengo Kusano

II. 症 例

症例：18歳女性。

主訴：労作時呼吸困難，動悸。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：兄が検診で心電図異常を指摘(左室肥大とQ波)。

現病歴：幼少期より競技水泳をしていた。14歳時，水泳中に痙攣しているところを発見され，自動体外式除細動器による心室細動に対してショック作動し蘇生された。前医でARVCと診断され，二次予防目的で，S-ICD植込み術を施行された。転居を契機に，当院に紹介受診した。

現症：身長166.7 cm，体重60.0 kg，body mass index 21.6 kg/m²，血圧112/64 mmHg，脈拍58 bpm，呼吸数16回/分，胸腹部異常所見なし・末梢冷感なし・頸静脈怒張・下腿浮腫なし。

胸部X線像：心胸郭比56.4%，S-ICD植込み後(図1A)。心胸郭比60.4%，経静脈ICD植込み後(図1B)。

心電図所見：洞調律，心拍数83 bpm，Poor R progression，II III aV_F/V₁~V₅にT波の陰転化と多源性心室期外収縮を認める(図1C)。

加算平均心電図：f-QRS 189 ms (normal ≤ 120 ms)，Late potential 135 ms (normal ≤ 38 ms)，RMS Voltage 3 μV (normal ≥ 18 μV)，加算平均心電図は陽性。

ホルター心電図：総心拍数 81381/日，心室期外収縮(PVC)10568/日(13.0%)。

胸部X線像：レントゲンでS-ICDの位置異常はなかった。

心臓超音波検査：左室拡張末期径/収縮末期径 39/27 mm，左室駆出率55~60%，右室拡張末期径45 mm，右室流出路径35 mm，三尖弁輪収縮期移動距離16.8 mm，右室面積変化率14%(図2A, B)。

心臓造影MRI：右室の拡大と広範な遅延造影像が見られる(図2C, D)。

血液生化学検査：BNP 88 pg/mL。

右室心内膜心筋生検：間質線維化あり，残存心筋60%。

ARVCの診断基準：大基準2項目(右室の広範囲または局所的な機能および構造異常と再分極異常)，小基準3項目(組織診断，脱分極，心室性不整脈)に該当し，確定診断。

その後の経過：S-ICD植込み8ヵ月後，VTに対するS-ICDのショック作動を認め，ソタロール40 mg/日を導入するも，心室期外収縮(premature ventricular contractio : PVC)は減少せず，脈拍30~40拍/分程度の洞徐脈となったため，増量は困難であった。ソタロール導入後もPVCの改善がなく，カテーテルアブレーションを施行した。三尖弁輪から下壁にlow voltage areaを認め，一部ではdelayed potentialを認めた。delayed potentialを認めた三尖弁輪7時から下壁基部と下側壁中間部~心尖部に対して広範に通電を行ったものの，PVCの抑制は困難であった。

カテーテルアブレーション施行5ヵ月後，VTに対するS-ICDのショック作動を認めた。ビソプロロールを導入するも徐脈となるため，薬物療法強化とショック治療低減目的に，S-ICD抜去し経静脈植込み型除細動器(TV-ICD)植込みを施行した。心電図では以前と比較してII，III，aV_F/V₁~V₄の陰性T波が深くなっていた(図1D)。経時的な左室収縮力低下(LVEF 60→45%)を認め，原疾患の進行が考えられた。

TV-ICD植込み1年3ヵ月後，VTに対して複数回のICD作動を認め，ビソプロロールを増量し，アミオダロンを導入した。その9ヵ月後，VTに対してICD作動を認め，ビソプロロール2.5 mgに増量した。その1年5ヵ月後，VTに対して抗頻拍ペーシング(anti-tachycardia pacing : ATP)が作動するも停止せず，ショックにて停止，その後もショック作動を認めたため，ソタロールと塩化カリウムを導入した。精査の結果，バセドウ病と診断され，メルカゾールを開始することでVTは抑制された(図3)。

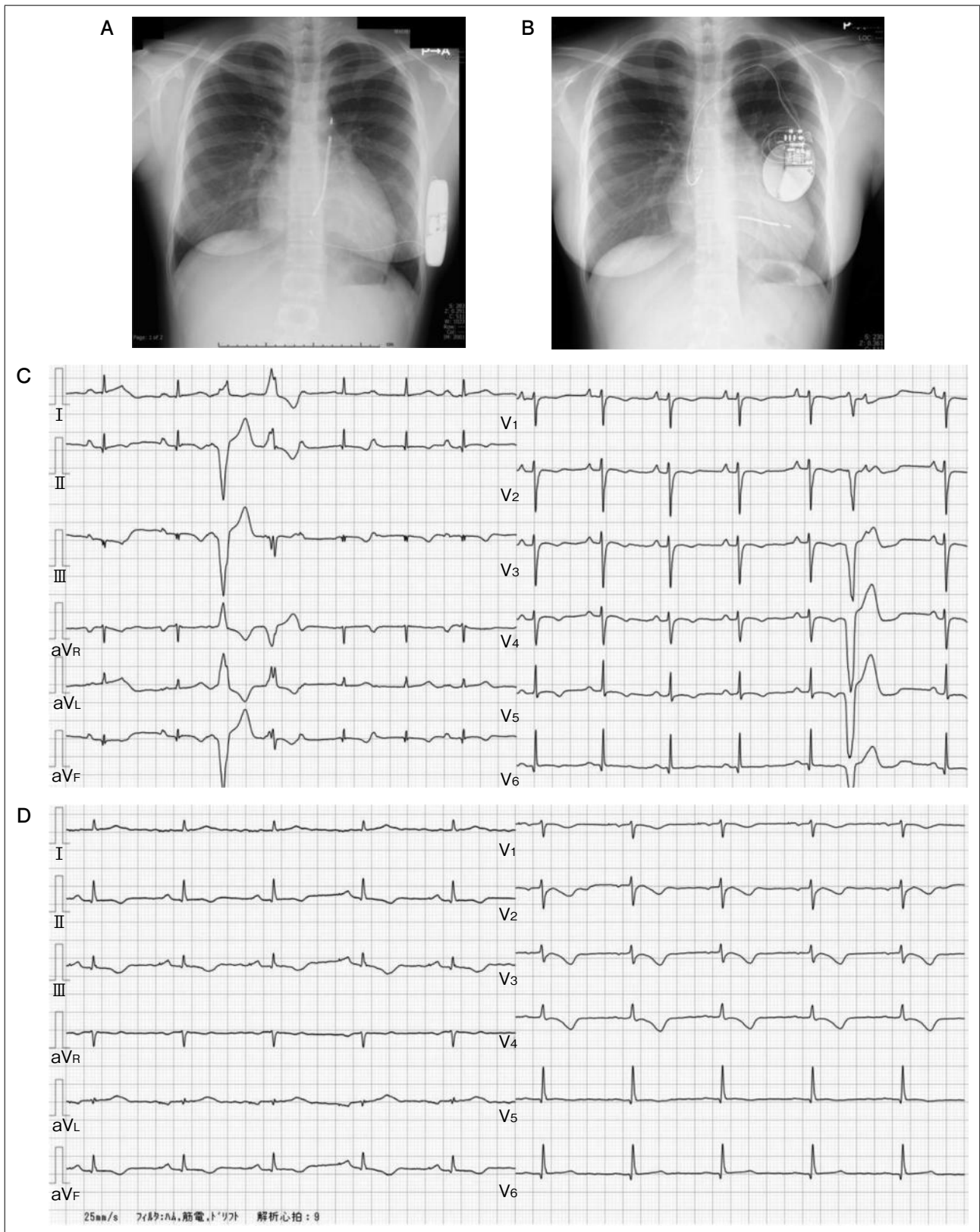


図1 当院初診時の胸部X線画像(A), TV-ICD導入後の胸部X線画像(B), 当院初診時の12誘導心電図(C), TV-ICD導入後の12誘導心電図(D)

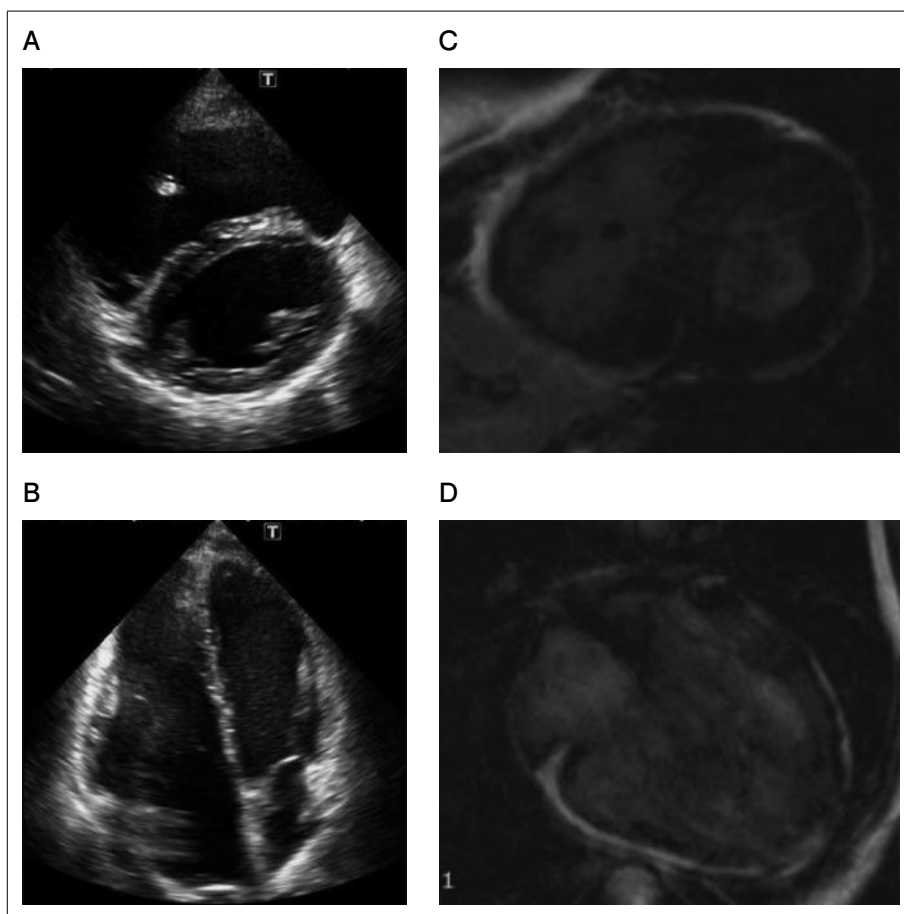


図2 当院初診時の心エコー短軸像(A), 当院初診時の心エコー心尖部四腔像(B), 診断時の心臓造影MRI短軸像(C), 診断時の心臓造影MRI長軸像(D)

遺伝学的検査: 次世代シーケンサを用いた ARVC 関連遺伝子の網羅的遺伝子解析により, *PKP2* 遺伝子に既報のフレームシフト型の病的バリエーション (c.1725_1728dupGATG, p.Arg577AspfsTer5) を認めた (図4). *PKP2* 以外の ARVC 関連遺伝子 (*TMEM43*, *DES*, *DSP*, *DSG2*, *DSC2*, *JUP* など) には異常を認めなかった. 家系解析の結果から, 発端者に認めた *PKP2* 変異は母親にも認められたが, 母親には明らかな異常を認めなかった.

Ⅲ. 考 察

ARVCは致死性不整脈発症が若年に多いことや運動負荷との関連性¹⁾が報告されている. Bhonsale

らは, 初発症状が突然死や致死性不整脈の ARVC の年齢中央値は23歳と24歳であるのに対して, Sustained VTや無症状で発見された症例の年齢中央値は36歳と37歳であり, 致死性不整脈での発症は若年に多いと報告している¹⁾.

ARVCと遺伝子変異の関連性について, 近年多くの報告がなされている. Corradoらは, International Task Force 2010 (ITF) 診断基準を満たす患者で, デスモゾーム蛋白の遺伝子変異は50%程度であり, その内訳としては *PKP2* (10~45%), *DSP* (10~15%), *DSG2* (7~10%), *DSC2* (2%) と報告した. 非デスモゾーム蛋白の遺伝子のうち, *TMEM43* p.P358L や *PLN* p.R14del は創始者効果により特定

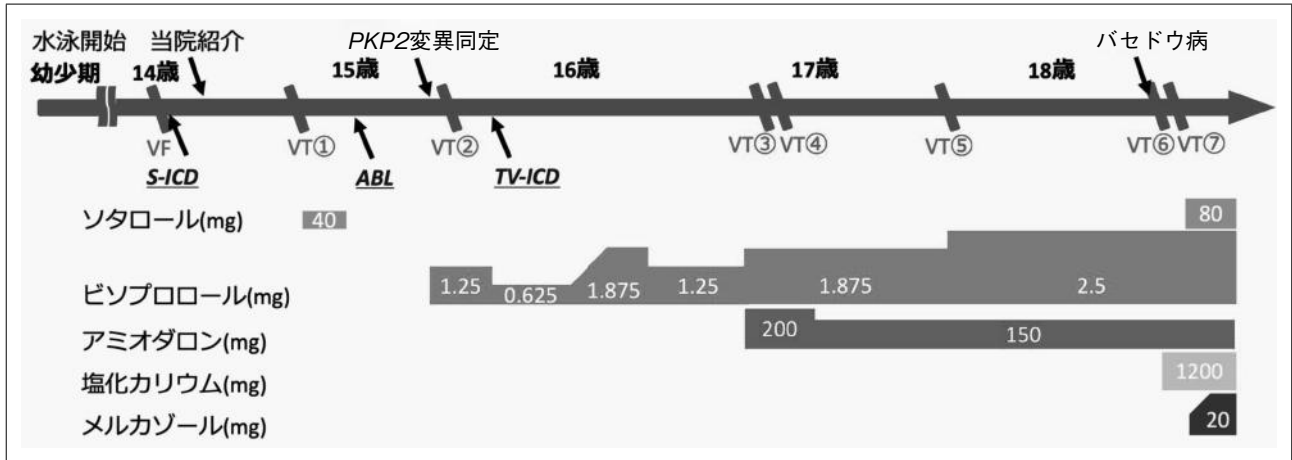


図3 本症例の経過

ARVCの2次予防症例で若年であることから、S-ICDを選択した。VTへの薬物療法は徐脈のため忍容性なく、心内膜アブレーションを施行したが、効果は限定的であった。ショック低減・心房ペーシングの必要性から、TV-ICDに変更した。その後もVTを繰り返し、PKP2遺伝子変異背景に原疾患の進行が考えられた。

の集団で多く見られることがあるが、非デスモゾーム蛋白の遺伝子スクリーニング検査を追加しても、遺伝子変異の検出率をわずかに増加させるのみとされている²⁾。ARVCはこれまで数多くの遺伝子変異の報告がなされているが、既存の報告の26の遺伝子のうち、6遺伝子(PKP2, DSP, DSG2, DSC2, JUP, TMEM43)のみが、ARVCの原因として確定的と分類され、DESとPLNの2つの遺伝子については、中程度のエビデンスがあったという報告がある。残りの18遺伝子は、他の心血管系疾患との関与が指摘されているため、鑑別診断を再度行う必要があるとされている³⁾。

PKP2の不整脈リスクに関しては議論が分かれている。欧米からは、PKP2変異のARVCへの関与はごく一部であり、関連する遺伝的、環境的リスク因子と組み合わせるより詳細に理解することが必要とする報告⁴⁾や、PKP2変異の型によって不整脈リスクなどは変わらなかったという報告がある⁵⁾。一方で、Wadaらにより、日本人は白人と異なる遺伝的背景が指摘され、日本人ではDSG2のmissense変異が最も多いが、PKP2のtruncation変異が二番目に多く、PKP2変異は致死的不整脈の強力な因子

であると報告されている⁶⁾。日本人においてPKP2のtruncation変異が見られる場合に、致死性不整脈のリスクを考慮した治療方針の決定が必要と考えられる。本症例では、PKP2のtruncation変異のためハイリスク例と考えられるが、母親は同じPKP2変異を有しているにもかかわらず、ARVC未発症であり、やはり遺伝学的要因に加えて後天的な環境要因なども疾患発症に重要であると考えられた。

PKP2に関して、ARVC診断における重要性や運動負荷との関連が報告されている。Hungらは、台湾人を対象に解析を行い、 α -T-cateninやPKP2の発現低下がARVC診断のサロゲートマーカーとなりうることを報告している⁷⁾。運動はARVCの発症リスクになりうるとの報告⁸⁾や、PKP2変異などがある例では運動が心筋症の進行を加速させるとの報告がある⁹⁾。さらに、PKP2変異と比較して、DSG2変異やDSP変異において心不全リスクが高いという報告¹⁰⁾や、左室優位の心筋症はDSP変異にのみ認められたという報告もある¹¹⁾。このように、診断やリスクの層別化には、遺伝子型に応じたアプローチも考慮される。

本症例では致死性不整脈に対してS-ICDが導入さ

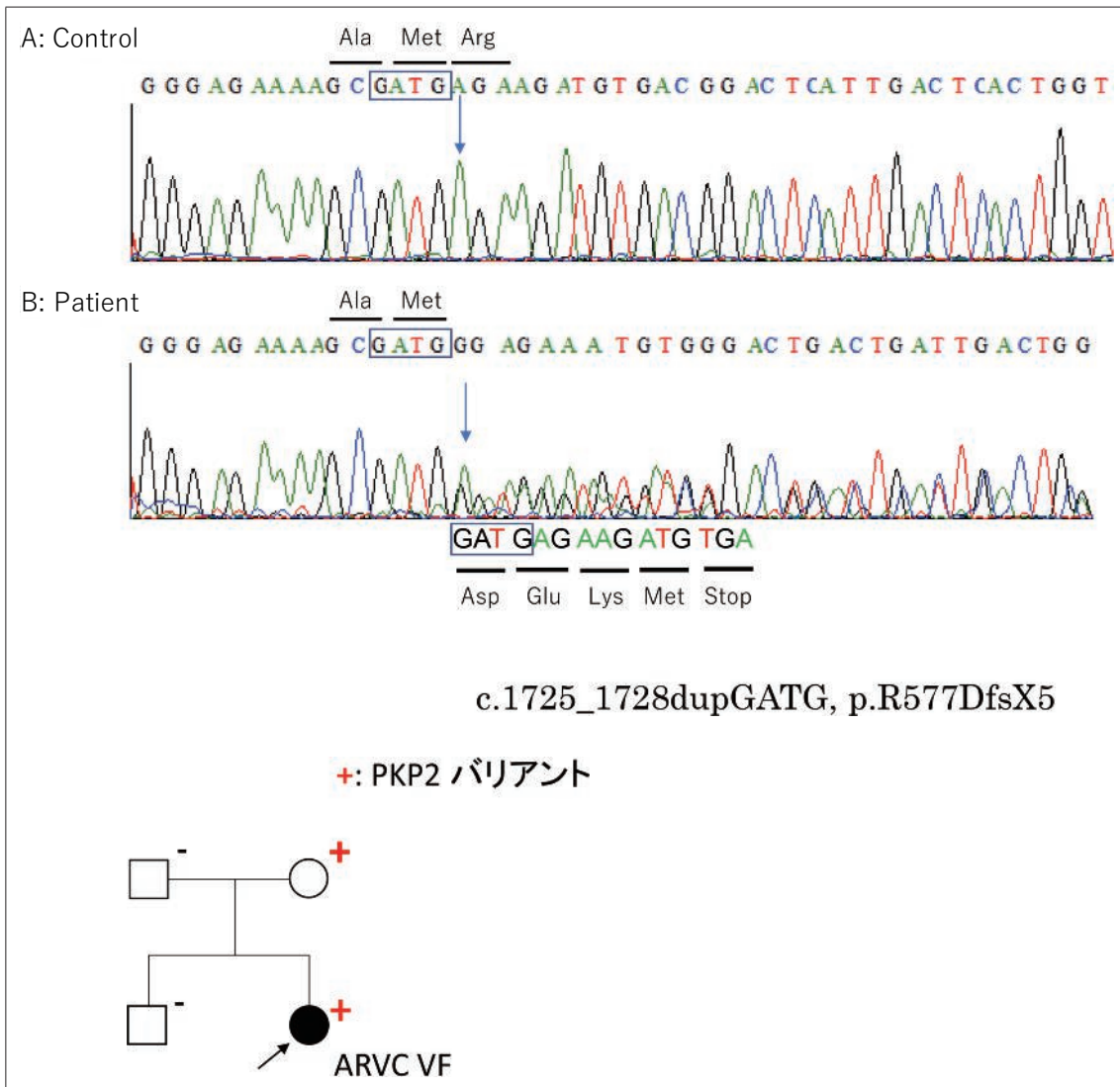


図4 PKP2遺伝子変異

正常(A: control)と比較し、本患者(B)ではPKP2の1725番目から1728番目までGATGが重複したため、その後の翻訳にずれが生じ(フレームシフト)、5つ目の翻訳コードでストップコドンになり、翻訳が終了する。なお、家族解析では母に発端者と同様のPKP2変異を認めたが、母は未発症であった。

れ、その後ショック作動低減目的や徐脈のため、TV-ICDに変更している。また、カテーテルアブレーションや薬物療法強化を行うも、VTのコントロールに難渋し、経時的な心機能低下を認めている。ARVCにおいて、遺伝子変異を考慮した早期からの積極的な治療介入が重要であると考えられた。

IV. 結 語

本症例はPKP2変異のあるARVCであり、比較的速い進行性の経過をたどった。PKP2変異がある場合は、VTコントロールのための薬物療法による徐脈の悪化やATPの必要性に鑑みて、TV-ICDを選択することも一案と考えられた。

学術集会等での発表明記

本論文は第19回特発性心室細動研究会において発表した内容をまとめたものである。

利益相反・研究財源

なお、本論文について、開示すべき利益相反事項はない。

〔文 献〕

- 1) Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, et al. : Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*, 2015 ; 36 : 847-855
- 2) Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, et al. : Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*, 2020 ; 41 : 1414-1429
- 3) James CA, Jongbloed JDH, Hershberger RE, et al. : International Evidence Based Reappraisal of Genes Associated With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Using the Clinical Genome Resource Framework. *Circulation Genom Precis Medicine*, 2021 ; 14 : e003273-e003273
- 4) Hylind RJ, Pereira AC, Quiat D, et al. : Population Prevalence of Premature Truncating Variants in Plakophilin-2 and Association With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy : A UK Biobank Analysis. *Circ Genom Precis Med*, 2022 ; 15 : e003507
- 5) Svensson A, Platonov PG, Haugaa KH, et al. : Genetic Variant Score and Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Phenotype in Plakophilin-2 Mutation Carriers. *Cardiology*, 2021 ; 146 : 763-771
- 6) Wada Y, Ohno S, Aiba T, et al. : Unique genetic background and outcome of non-Caucasian Japanese probands with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med*, 2017 ; 5 : 639-651
- 7) Hung PF, Chung FP, Hung CL, et al. : Decreased Expression of Plakophilin-2 and α -T-Catenin in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy : Potential Markers for Diagnosis. *Int J Mol Sci*, 2022 ; 23 : 5529
- 8) Heidebüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. : High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of an electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J*, 2003 ; 24, 1473-1480
- 9) Cerrone M, Marrón-Liñares GM, van Opbergen CJM, et al. : Role of plakophilin-2 expression on exercise-related progression of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : a translational study. *Eur Heart J*, 2022 ; 43 : 1251-1264
- 10) Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, et al. : High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail*, 2019 ; 21 : 792-800
- 11) Smith ED, Lakdawala NK, Papoutsidakis N, et al. : Desmoplakin Cardiomyopathy, a Fibrotic and Inflammatory Form of Cardiomyopathy Distinct From Typical Dilated or Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Circulation*, 2020 ; 141 : 1872-1884