

## 小児期の心室性不整脈の転帰

愛知医科大学生殖・周産期母子医療センター  
馬場 礼三

基礎心疾患を有さない心室性不整脈は学校心臓検診などの日常診療でしばしば遭遇する疾患である。本号における中田らの報告は、基礎心疾患を有さない非持続性心室頻拍のうち多形性のものは単型性のものに比べて転帰が不良である(ここでの転帰不良とは経過観察中での非持続性心室頻拍の持続あるいはカテーテル焼灼術の適応となるものを指す)ことを示したものである。本研究は少数症例での後方視的研究であるという欠点を有しているが、非持続性心室頻拍の転帰について重要な所見を与える研究であるといえる。

さて、本稿では小児期の心室性不整脈の転帰につき今までの知見をまとめてみる。

## 心室期外収縮(ventricular premature contractions: VPCs)

心室期外収縮(VPCs)は正常小児にもしばしばみられる不整脈である。これは正常新生児の20%近くにみられるという。基礎心疾患を有さない心室性不整脈の予後は良好で、2連発までのVPCsでは注意深い経過観察のみでよいという<sup>1)</sup>。VPCsを有するこどもの率はその後減少し、幼児期には数%までになるという。思春期から若年成人にかけては再び増加し、30%ないし50%の者がVPCsを有するようになる<sup>2)</sup>。名古屋市学校心臓検診の結果では、1万人あたりのVPCsの出現率は小学生で38.20、中学生で65.67、高校生で86.39であり、年齢とともに増加している。また、学年とともに発生源部位の頻度が左心室優位から右心室優位に変わることで、この増加分は新たなVPCsの増加によって説明づけられる<sup>3)</sup>。基礎心疾患を有さないVPCsの予後は良好である。北田ら<sup>4)</sup>は学校心臓検診で診断された基礎心疾患を有さない不整脈を高校卒業後20歳から48歳(平均25.4歳)時の追跡調査を行い、VPCsではLown分類3度以上であっても基礎心疾患のないかぎり、不整脈死の危険性はきわめて低いと述べている。また、Tsujiら<sup>5)</sup>は心臓検診などで発見された基礎心疾患の明らかでない心室不整脈の予後をホルター心電図で経過観察した結果を報告している。これによると、VPCs 78例のうち、平均経過観察期間71カ月中に22例(28%)が消失していた。また、2連発VPCsの39例では平均経過観察期間67カ月中に2連発の消失が15例(38%)、VPCs消失が9例(23%)であった。さらに、Paulら<sup>6)</sup>は104例の2連発VPCs患者(0.2~13.2歳)を経過観察(平均2.5年)した結果を報告している。そのうち基礎心疾患を有さない22例全員が生存し、11例が電気生理学的検査を受けたが心室頻拍が誘発された者はなかった。6例は動悸のために治療を受けたが、そのうちの2例では完全に2連発が消失したという。また、江原ら<sup>7)</sup>も学校心臓検診で発見された2連発VPCsの予後は良好であると述べている。本誌で報告されたその研究では、二次以降の検診で2連発以上の出現をみなかった18例のうち改善したものが7例(単発のVPCsのみ4例、期外収縮も消失したものが3例)、不変7例、不明4例であり、悪化したものはなかったという。したがって、日本小児循環器学会による小児不整脈の管理基準<sup>8)</sup>では「連続性を認めない単源性のVPCsの場合、小学校低学年では1~3分程度の連続記録でその発生が少ないもの」は経過観察のみ、または管理不要であり、「運動負荷によってVPCsが消失、減少ないしは不変のもの」も経過観察、または長期観察例では管理不要でよい。ただし、運動負荷によってVPCsが著しく増加する場合<sup>9)</sup>や多源性の場合、連発性の場合、期外収縮後T波異常がみられる場合などではさらに程度の進んだ心室頻脈性不整脈に進行する場合があるので運動負荷心電図やホルター心電図を含んだ精査が必要である。

## 心室頻拍(ventricular tachycardia: VT)

His束分岐部より末梢の心室内で発生する異常興奮で、心電図上VPCsが3個以上連続して出現するものを心室頻拍(VT)という。発生機序には回帰(リエントリー: re-entryともいう)、異所性自動能亢進、撃発活動(triggered activity)、自動能亢進などがある。小児のVTの多くは基礎心疾患を伴わないが、軽微な心機能障害を伴うことが多い<sup>10,11)</sup>。

小児の基礎心疾患のないVTの予後については辻ら<sup>12)</sup>の報告が詳しい。対象は46例のVT(平均年齢9.1歳)で、経過観察期間は平均6.9年であった。発生源は右心室が74%、左心室が13%、多型性が13%であった。運動関連性VTが65%を占め、その多くが右室流出路起源であった。経過観察期間中、VTが消失したのは65%、不変

が33%、死亡が1例(2%)であった。したがって、小児の基礎心疾患のないVTの予後は一般に良好であると結論付けている。

また、Nagashimaら<sup>13)</sup>は基礎心疾患のない小児の運動誘発性VT 17例の経過を報告している。予後はホルター心電図とトレッドミル運動負荷心電図の両方を用いて評価した。平均経過観察期間59.6カ月の間に、死亡例はなかった。これらのうち、洞調律に復したものは4例、VPCsのみになったものは7例、VTが持続していたのは6例であった。1例は経過観察中に多源性VTによる失神とけいれんを生じた。これらの結果から、小児運動誘発性VTの予後は比較的良好であるという。

さらに、Pfammatterら<sup>14)</sup>は基礎心疾患のない98例の小児VTを対象とした長期経過観察の結果を報告している。初診時平均年齢は5.1歳で、平均経過観察期間は47カ月である。初診時に症状または心エコー上での左室機能低下を36%の症例で認め、そのうちの1/3は心不全または失神などの強い症状を有していた。経過観察中に死亡例はなかった。25例では抗不整脈薬を全く用いなかった。最終診察時に64例ではVTが消失しており、抗不整脈薬を中止していた。1歳未満に発症したVTはそれ以後に発症したものよりVTの消失率が高かったという(それぞれ89%と56%、 $p<0.01$ )。また、右室起源のVTは左室起源のそれよりもVT消失率、症状を伴う割合ともに低かったという。したがって、小児期VTの予後は一般に良好であると結論付けている。

上述したように、基礎心疾患のない小児にみられる右室起源のVTは特に予後良好である。これを良性右室流出路心室頻拍<sup>2)</sup>(benign right ventricular outflow tract VT)と呼ぶこともあり、左脚ブロックと下向きのQRSベクトルを特徴とする。非持続性、反復性、運動関連性であることが多く、症状はないかあっても動悸などの軽いものであり、偶然にみつかることが多いなどの臨床的特徴をもつ。

また、右脚ブロックと左軸偏位のQRSベクトルを特徴とする比較的前後良好なVT<sup>15,16)</sup>も知られており、これはベラパミルによって発作を終息させることができる。

これらの研究を総合すると、基礎心疾患のない小児VTは、以下に述べる特殊なタイプを除き、予後良好であると考えられる。

#### 先天性QT延長症候群(congenital long QT syndrome: LQTS)

先天性QT延長症候群はtorsades de pointesとよばれる特徴的なVTや心室細動を生じることのある遺伝性疾患である。QT延長症候群の診断にはSchwartzら<sup>17)</sup>のスコアリングが用いられてきたが、最近では遺伝子診断が用いられるようになってきている。現在までにLQTSに関連した多くの遺伝子または染色体異常が報告されているが、報告数が圧倒的に多いのはLQT1、LQT2、LQT3の3種である。日本人小児におけるLQTSの罹患率は1/1164であるという<sup>18)</sup>。

LQTSの予後についてはまだ詳しくは知られていないが、現在までの報告では年齢、性、家族歴、QT間隔、遺伝子型などが関連しているようである。Locatiらの報告<sup>19)</sup>によると、LQT1、LQT2、LQT3を総合してみたばあい、心事故の危険は思春期までは男性の方が、それ以後では女性の方が高かったという。また、LQT1単独でも同様の傾向がみられたという。Zarebaら<sup>20)</sup>はLQT1では15歳以下の心事故発生率は男子においてより高かったが、LQT2とLQT3では性差が認められなかったという。また、心事故発生率はLQT1がLQT2やLQT3よりも高かった。しかし、心事故が生じた場合の致死率はLQT3(男女それぞれ19%と18%)においてLQT1(男女それぞれ5%と2%)やLQT2(男女それぞれ6%と2%)より高かったという。Prioriら<sup>21)</sup>は647人のLQTS患者の予後を縦断的に検討した結果を報告している(Table 1)。エンドポイントは治療を開始するまでに、あるいは40歳に達する前に生じた心事故である。高リスク群(心事故率50%以上)に分類されたのはQTc 500 ms以上のLQT1男女、LQT2男女、およびLQT3男性であった。中間リスク(心事故率30%~49%)に分類されたのはQTc 500 ms未満の女性LQT2、女性LQT3、男性LQT3とQTc 500 ms以上の女性LQT3であった。低リスク群(心事故率30%未満)に分類されたのはQTc 500 ms未満の男性LQT2と男女LQT1であった。

#### Brugada 症候群

Brugada 症候群は右脚ブロックと右側胸部誘導でのST上昇を心電図上の特徴とし、致死性の心室細動をひきおこす危険の高い遺伝性疾患である。心停止は深夜睡眠中に生じやすいという。現在のところ、SCN5A遺伝子(LQT3と同じ)の異常が原因のひとつとして知られている。Naccarelliら<sup>22)</sup>はBrugada 症候群を有する患者の死亡率は10%/年であるという。また、Prioriら<sup>23)</sup>は200例(男152名、女48名、平均年齢41歳)のBrugada 症候群について、その予後予測因子を検討している。経過観察中の心停止は20名の男性(13%)と2名の女性(4%)にみられた。心

Table 1 Proposed scheme for risk stratification among patients with the long-QT syndrome according to genotype and sex

Genotype	QTc	Male	Female
LQT1	QTc $\geq$ 500 ms	H	H
	QTc<500 ms	L	L
LQT2	QTc $\geq$ 500 ms	H	H
	QTc<500 ms	L	M
LQT3	QT $\geq$ 500 ms	H	M
	QTc<500 ms	M	M

The risk groups have been defined on the basis of the probability of a first cardiac event (syncope, cardiac arrest, or sudden death) before the age of 40 years and before therapy. A probability of 50 percent or higher defines the high-risk group (H), a risk of 30 to 49 percent the intermediate-risk group (M), and a risk below 30 percent the low-risk group (L).

Table 2 Prognosis of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia

	Leenhardt et al <sup>[27]</sup>	Sumitomo et al <sup>[26]</sup>
Number of cases	21	29
Sex (male:female)	12:9	13:16
Age of onset	7.8 $\pm$ 4.0 years old	10.3 $\pm$ 6.1 years old
Syncope	21 cases (100%)	27 cases (93%)
Family history	7 cases (33%)	5 cases (17%)
Heart rate at rest	60 $\pm$ 9 bpm	59 $\pm$ 11 bpm
QTc	404 $\pm$ 25 ms	401 $\pm$ 24 ms
Heart rate at the onset of tachycardia	122 $\pm$ 13 bpm	162 $\pm$ 29 bpm
Positive late potential	2/11 (18%)	0/10 (0%)
Follow-up period	7.1 $\pm$ 5.2 years	6.7 $\pm$ 4.8 years
Sudden death	2 (10%)	7 (24%)

事故発生の平均年齢は33歳であった。失神は34人(17%)にみられた。性によって補正した心停止の危険が高いのは①突然死の家族歴、②SCN5A遺伝子異常の存在、③失神の既往があり、かつ“spontaneous pattern”すなわちNa<sup>+</sup>ブロッカーによる誘発なしでも特徴的な心電図パターンを有している場合であったという。ただし、本邦では小児科領域での突然死の報告は比較的少ないので、overdiagnosisしないように注意したい。

#### カテコラミン誘発性多源性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)

カテコラミン誘発性多源性心室頻拍(Table 2)は2種類以上のQRS波形を有するVTで、運動やカテコラミンの注入によって誘発されることを特徴とする予後不良のVTである。先天性心疾患や心筋症などの器質性疾患、LQTSやBrugada症候群のような電気生理学的異常、あるいは電解質異常や薬物の影響などの基礎疾患を有するものはCPVTの診断から除外する。家族内発生することがあり、RyR2遺伝子の異常が一部の症例に証明されている<sup>[24]</sup>。この遺伝子異常を有するものは男性に多く、失神の初発年齢が低い(8 $\pm$ 2歳)という<sup>[25]</sup>。一方、遺伝子異常の証明されなかったものは女性の比率が高く、失神初発年齢が高いという<sup>[25]</sup>(20 $\pm$ 12歳)。Sumitomoら<sup>[26]</sup>は29例のCPVTを平均6.8年の経過観察期間中、突然死は24%に生じたという。βブロッカーは31%の症例にのみ有効であり、常染色体優勢遺伝の形で生じた症例にはカルシウム拮抗薬が有効であった場合があるという。このように、CPVTは予後不良の疾患であり<sup>[27]</sup>、植え込み型除細動器の適応を考慮すべき疾患である。

## 【参考文献】

- 1) De Rosa G, Butera M, Chessa M, et al: Outcome of newborns with asymptomatic monomorphic ventricular arrhythmia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; **91**: F419–422
- 2) Alexander ME, Berul CI: Ventricular arrhythmias: when to worry. *Pediatr Cardiol* 2000; **21**: 532–541
- 3) 山崎嘉久：学校心臓検診における心室期外収縮の発見と管理の意義. *日小循誌* 2003; **19**: 482–484
- 4) 北田実男, 中島節子, 中川 正, ほか：基礎心疾患を認めない不整脈患者の長期予後. *日小循誌* 1993; **9**: 420–430
- 5) Tsuji A, Nagashima M, Hasegawa S, et al: Long-term follow-up of idiopathic ventricular arrhythmias in otherwise normal children. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 654–662
- 6) Paul T, Marchal C, Garson A Jr: Ventricular couplets in the young: prognosis related to underlying substrate. *Am Heart J* 1990; **119**: 577–582
- 7) 江原英治, 村上洋介, 坂東賢二, ほか：学校心臓検診で診断された2連発心室期外収縮の検討. *日小循誌* 2003; **19**: 576–581
- 8) 日本小児循環器学会学校心臓検診研究委員会. 基礎心疾患を認めない不整脈の管理基準(2002年改訂). *日小循誌* 2002; **18**: 610–611
- 9) Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, et al: Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; **348**: 781–790
- 10) Deal BJ, Miller SM, Scagliotti D, et al: Ventricular tachycardia in a young population without overt heart disease. *Circulation* 1986; **73**: 1111–1118
- 11) Rocchini AP, Chun PO, Dick M: Ventricular tachycardia in children. *Am J Cardiol* 1981; **47**: 1091–1097
- 12) 辻 明人, 長嶋正實, 長谷川誠一, ほか：小児の特発性心室頻拍の長期予後：ホルター心電図, トレッドミル運動負荷試験による検討. *日小循誌* 1994; **9**: 715–722
- 13) Nagashima M, Baba R, Goto M, et al: Exercise-induced ventricular tachycardia without demonstrable heart disease in childhood. *Acta Paediatr Jpn* 1996; **38**: 495–499
- 14) Pfammatter JP, Paul T: Idiopathic ventricular tachycardia in infancy and childhood: a multicenter study on clinical profile and outcome. Working Group on Dysrhythmias and Electrophysiology of the Association for European Pediatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 2067–2072
- 15) Ohe T, Shimomura K, Aihara N, et al: Idiopathic sustained left ventricular tachycardia: clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 1988; **77**: 560–568
- 16) Yasui K, Shibata T, Yokoyama U, et al: Idiopathic sustained left ventricular tachycardia in pediatric patients. *Pediatr Int* 2001; **43**: 42–47
- 17) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; **88**: 782–784
- 18) Fukushima T, Yoshinaga M, Shimago A, et al: Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 395–398
- 19) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al: Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998; **97**: 2237–2244
- 20) Zareba W, Moss AJ, Locati EH, et al: International Long QT Syndrome Registry. Modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 103–109
- 21) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1866–1874
- 22) Naccarelli GV, Antzelevitch C: The Brugada syndrome: clinical, genetic, cellular, and molecular abnormalities. *Am J Med* 2001; **110**: 573–581
- 23) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; **105**: 1342–1347
- 24) 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
- 25) Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; **106**: 69–74
- 26) 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
- 27) Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; **91**: 1512–1519