

## 多形性の有無別にみた非持続性心室頻拍小児例の転帰

中田 利正

青森県立中央病院小児科

## Key words:

arrhythmia, ventricular tachycardia,  
ventricular premature contraction,  
outcome, polymorphismImplications of Polymorphism for Outcomes in Children  
with Nonsustained Ventricular Tachycardia

Toshimasa Nakada

Department of Pediatrics, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

**Background:** Some children with idiopathic nonsustained ventricular tachycardia (NSVT) have persistent arrhythmia and become candidates for catheter ablation. Polymorphism is a predictive factor of poor prognosis in ventricular tachycardia. In this study, the implications of polymorphism for outcomes in children with NSVT were investigated.

**Methods:** Twenty-two children (12 boys and 10 girls) with NSVT, who were followed by Holter monitoring, were enrolled. Patients with apparent moderate to severe underlying heart diseases were excluded. Based on NSVT morphology, the patients were divided into two groups (polymorphic 7 children, monomorphic 15 children) and clinical findings of the two groups were retrospectively compared. Poor outcome was defined as persistent NSVT in the last Holter monitoring or indication for catheter ablation because of drug-resistant arrhythmia.

**Results:** The median age of all patients at diagnosis and the median follow-up period were 12 years and 9.5 months, and 1 year and 11.5 months, respectively. Follow-up periods and percentage of patients treated with drugs were not significantly different in the two groups. The prevalence rate of children with poor outcomes was significantly higher in the polymorphic than the monomorphic group (57% vs. 7%,  $p=0.021$ ).

**Conclusions:** The results suggested that most children with polymorphic NSVT were resistant to therapy.

## 要 旨

**背景:** 特発性非持続性心室頻拍(NSVT)小児例の一部に NSVT 持続例, カテーテルアブレーション適応例を経験する。多形性は心室頻拍の予後不良因子とされている。NSVT 小児例の転帰予測における多形性の有用性を明らかにすることを目的として自験例を検討した。

**方法:** 対象はホルター心電図による経過観察が施行され, 明らかな中等症以上の基礎心疾患のない NSVT 小児 22 例(男性 12 例, 女性 10 例)とした。これらの症例を多形性 NSVT 7 例と単形性 NSVT 15 例に分類し, 臨床所見を後方視的に比較検討した。最終ホルター心電図における NSVT 持続あるいは薬物治療抵抗性によるカテーテルアブレーション適応を転帰不良とした。

**結果:** 22 例の診断時年齢, 経過観察期間の中央値は, 各々, 12 歳 9.5 カ月, 1 年 11.5 カ月であった。多形性例と単形性例の比較検討所見で経過観察期間, 薬物治療施行率に有意差はなかった。転帰不良例の比率は多形性例 57%, 単形性例 7% で有意 ( $p=0.021$ ) に前者が高率であった。

**結論:** 多形性 NSVT 小児例に難治例が多いことが示唆された。

平成 21 年 10 月 28 日受付 別刷請求先: 〒 030-8553 青森市東造道 2-1-1

平成 22 年 4 月 5 日受理

青森県立中央病院小児科 中田 利正

## 緒 言

明らかな中等症以上の基礎心疾患を認めない特発性非持続性心室頻拍(nonsustained ventricular tachycardia; NSVT)は特発性持続性心室頻拍よりも一般小児科診療において経験することの多い不整脈である<sup>1)</sup>。小児期のNSVTの予後は一般的に良好とされているが、一部にNSVTの持続例や<sup>2,3)</sup>、薬物治療抵抗性でカテーテルアブレーションが必要となる症例を経験する。小児期の心室頻拍では多形性は予後不良因子とされているが<sup>4,5)</sup>、NSVTのみを対象として転帰を検討した報告は、検索し得た範囲ではなかった。今回、NSVT小児例を経過観察する際の多形性の重要性を知ることを目的として自験例を検討した。

## 対象および方法

対象は1988年10月から2008年12月に当科心臓外来で経験したNSVT小児例で、少なくとも1回以上のホルター心電図による経過観察が行われた22例(男性12例、女性10例)とした。初診時の一連の検査(標準12誘導心電図、トリプルマスター負荷心電図、ホルター心電図、トレッドミル負荷心電図)で初診から数カ月以内にNSVTが診断された症例と、初診時の一連の検査でNSVTが診断されず、数年来の経過観察中にNSVTが診断された症例の両方を対象に含めた。

対象とした症例の診療録、検査所見を後方的に検討した。

NSVTの定義は心拍数100~120/分以上の心室期外収縮の3連発以上かつ30秒以上連続しない心室期外収縮の連発とした<sup>6)</sup>。多形性NSVTの定義は、頻拍中のQRS波形が2種類以上ある場合、とした。

中等症以上の血行異常を伴う先天性心疾患、術後心疾患、冠動脈異常や有意の弁機能異常を合併した川崎病、QT延長症候群、Brugada症候群は対象から除外した。基礎心疾患の評価は理学所見、胸部X線写真、標準12誘導心電図、心エコー図により行った。また、一部の症例には心臓カテーテル検査、選択的冠動脈造影も施行した。

NSVTに対する薬物治療の適応は、心症状、心不全を有する症例、心機能低下例、運動誘発例、心拍数200/分以上のNSVTが繰り返しおこる症例、多形性NSVT例とし<sup>6)</sup>、同意が得られた症例のみに薬物治療を行った。治療に用いる薬剤はできるだけ催不整脈作用、心機能低下作用の少ないものを優先して用い、治療反応性により、薬剤を変更した。心症状、NSVTが消失した場合は約1年間の予防内服を行った後、経過が順調

であれば薬剤を中止した。

ホルター心電図によるNSVTの転帰に関する検討は、最終ホルター心電図所見により、NSVT持続、消失を判定した。NSVT持続例と薬物治療抵抗性によるカテーテルアブレーション適応例を転帰不良例、そのほかを転帰良好例とした。

統計学的検討はFisherの直接確率計算法、Mann-Whitney検定を適宜用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

## 結 果

対象例のNSVTは全例でホルター心電図により診断されていた。NSVT診断時年齢は中央値12歳9.5カ月(2カ月~14歳5カ月)、ホルター心電図による経過観察期間は中央値1年11.5カ月(1カ月~7年5カ月)であった。

基礎心疾患としては、圧較差35 mmHgの軽症肺動脈弁上狭窄1例、急性期から冠動脈異常や弁機能障害のない川崎病既往例1例<sup>7)</sup>が含まれていたが、ほかの20例は明らかな基礎心疾患を認めなかった。

22例中21例にトリプルマスター負荷心電図、トレッドミル負荷心電図が施行されていた。NSVTが負荷後に誘発されたのは4例(19%)であった。

NSVTに対する薬物治療は12例、カテーテルアブレーションは1例に施行されていた。薬物治療が施行された12例のうち、治療後NSVTが消失したのは9例、持続したのは3例であった。多形性NSVT例の薬物治療の内訳は、プロプラノロールとメキシレチン併用、プロプラノロールとユビデカレノン併用が各々1例で、残りの1例はプロプラノロール単独治療が無効であったため、ベラパミル単独に変更した。単形性NSVT例の薬物治療の内訳は、ユビデカレノン単独3例、プロプラノロールとメキシレチン併用3例、プロプラノロール単独2例、メキシレチン単独1例であった。

経過観察期間中の死亡例はなかった。

ホルター心電図による経過観察所見では、NSVT消失18例、持続4例であった。持続例のうち1例は、同意が得られなかったために薬物治療が施行されていなかった。消失例のうち、2回以上のホルター心電図でNSVT消失が確認されたのは13例であった。ホルター心電図による経過観察が1回のみであった消失例は5例であったが、最終ホルター心電図施行時の近接時(1カ月以内)の標準12誘導心電図、トレッドミル心電図で5例すべてにおいてNSVTは認められなかった。

Table 1に多形性NSVT 7例と単形性NSVT 15例の臨床所見の比較検討結果を示した。統計学的有意差が認められたのは、転帰のみであり、転帰不良例の比率

Table 1 Comparison of clinical findings between patients with polymorphic NSVT and those with monomorphic NSVT

	polymorphic (n=7)	vs	monomorphic (n=15)	
Sex (male/female)	6/1		6/9	n.s.
Age at diagnosis (months)	165 (83–172) <sup>*</sup>		148 (2–173) <sup>*</sup>	n.s.
Follow-up period (months)	54 (4–89) <sup>*</sup>		21 (1–46) <sup>*</sup>	n.s.
Cardiac symptoms (+/-)	2/5		6/9	n.s.
Diagnostic chances (M/E)	4/3		10/5	n.s.
EI NSVT (+/-)	2/5		2/12	n.s.
Medication (+/-)	3/4		9/6	n.s.
Persistent NSVT (-/+)	4/3		14/1	n.s.
Outcome (E/P)	3/4		14/1	p=0.021

<sup>\*</sup>The numbers show median (minimum value – maximum value).

NSVT: nonsustained ventricular tachycardia, M/E: mass screening/except mass screening, EI: exercise induced, E/P: except poor/poor, n.s.: not significant

が多形性例で有意に高かった(57% vs 7%,  $p=0.021$ ). NSVT 持続率は多形性例 vs 単形性例で, 43% vs 7% ( $p=0.077$ )であった。

多形性 NSVT 例のうち, 1 例は NSVT 消失後も心室期外収縮頻発に伴う動悸が強度で, 薬物治療抵抗性であったため, 18 歳時に弘前大学医学部附属病院循環呼吸腎臓内科でカテーテルアブレーションが施行された。

## 考 察

小児の特発性心室頻拍に関する研究において, 多形性は突然死予測, 心室頻拍の予後予測に重要な所見であり, 単形性心室頻拍例に比べて多形性心室頻拍例では死亡率が有意に高く, 長期間心室頻拍が持続することが指摘されている<sup>4,5</sup>). NSVT のみを対象とした今回の検討でも, 多形性 NSVT 例では単形性 NSVT 例に比較して, 有意に転帰不良例の比率が高く, NSVT 持続率が高い傾向が認められ, 多形性は予後予測因子として重要である可能性が示唆された。

心筋生検による研究では多形性心室頻拍例の方が単形性心室頻拍例よりも病理組織学的異常所見を有する頻度が高いことが指摘されており<sup>8</sup>), このことが多形性心室頻拍例の転帰不良の原因の 1 つになっている可能性がある。自験例でも多形性 NSVT 持続例の 1 例は弘前大学医学部附属病院小児科で施行された心筋生検で潜在的な心筋症を疑わせる所見が得られた。

動物実験による基礎研究では, 多形性心室頻拍の発生機序の 1 つは, 不安定なリエントリーである可能性が指摘されており, 多形性心室頻拍は単形性心室頻拍よりも電気生理学的により不安定で, 心室細動の前兆

と考えられている<sup>9</sup>). Ogawa らの基礎実験による心室頻拍の発生機序に関する研究では, 単形性心室頻拍は心外膜側表層の電気生理学的異常が発生要因として大きく関与しているのに対して, 多形性心室頻拍は心筋のより深層部の異常によることが指摘されている<sup>10</sup>). このことは多形性心室頻拍例において, 心筋生検で異常所見が単形性心室頻拍例よりも高率に認められることと一致する。

多形性 NSVT 小児例では心筋深層の組織病理学的異常が電気生理学的異常を惹起し, 持続傾向が強く, 電気生理学的に不安定で薬物治療抵抗性のある心室頻拍, 心室期外収縮が発生していたことが, 今回の結果を来した機序の 1 つと考えられた。

カテコラミン誘発性心室頻拍は安静時心電図で異常を見出せないにもかかわらず, 運動あるいは情動刺激で容易に多形性心室頻拍が誘発され, 心室粗細動あるいは突然死に至る重症の不整脈である<sup>11-13</sup>). 平均発症年齢が 10 歳で, 72% が NSVT を呈することから, 多形性 NSVT を有する小児の鑑別診断として重要である。失神を初発症状とし, 発症から診断に約 2 年を要するため, 多形性 NSVT 小児例の経過観察に際しては, 常に念頭に置いておく必要がある。

自験例のうち, 多形性 NSVT が最終ホルター心電図で持続していた症例は 3 例あった。運動誘発性を 2 例に認めたものの, 失神, 突然死の家族歴, 心電図における心室粗細動所見を認めた症例はなく, カテコラミン誘発性心室頻拍と考えられた症例は最終経過観察時においてなかった。文献では診断に 7 年を要した症例も報告されており<sup>11</sup>), 注意深く経過観察する必要がある。

本研究のリミテーションとしては、経過観察期間が短いこと、24時間ホルター心電図所見によるNSVT消失判定がある。ホルター心電図による不整脈消失の判定は、厳密には日差変動の影響を受けない48時間ホルター心電図で行う必要がある。しかし、48時間ホルター心電図は保険診療として認められておらず、電極による接触性皮膚炎リスクの増加、検査時間が長期となること、など問題が多く、小児では施行困難である。今回消失と判定された症例の72%は2回以上の24時間ホルター心電図でNSVTが認められなかったこと、残りの症例も最終ホルター心電図施行時の近接時期における標準12誘導心電図、トレッドミル心電図でNSVTが認められなかったことから、NSVTは消失していた可能性が高いと考えられた。

## 結 語

多形性NSVT小児例に難治例が多いことが示唆された。

本論文の要旨は第10回青森小児心臓懇話会(2009年6月27日, 青森市), ならびに第45回日本小児循環器学会(2009年7月15日, 神戸市)において発表した。

稿を終えるにあたり、心筋生検所見を御教示いただきました弘前大学医学部保健学科、米坂 勸教授、ならびに診療に携わった方々に感謝します。

## 【参考文献】

- 1) 中田利正：特発性心室頻拍小児例の検討。青森県立中央病院医誌 2008; **53**: 73-78
- 2) 中田利正：当科で経験した複雑型心室性期外収縮、心室性頻拍の臨床的検討。青森県立中央病院医誌 2003; **48**: 61-68
- 3) 中田利正：学校心電図検診で検出された心室期外収縮—心室頻拍合併例の検討—。小児科臨床 2009; **62**: 293-298
- 4) 片桐麻由美, 新垣義夫, 黒寄健一, ほか：突然死またはニアミスきたした小児期心室頻拍の5例。日小循誌 1995; **11**: 34-39
- 5) Iwamoto M, Niimura I, Shibata T, et al: Long-term course and clinical characteristics of ventricular tachycardia detected in children by school-based heart disease screening. *Circ J* 2005; **69**: 273-276
- 6) 長嶋正實, 相羽 純, 牛ノ濱大也, ほか：小児不整脈治療のガイドライン—薬物治療を中心に—。日小循誌 2000; **16**: 967-972
- 7) Nakada T: Ventricular arrhythmia and possible myocardial ischemia in late stage Kawasaki disease: patient with a normal coronary arteriogram. *Acta Paediatr Jpn* 1996; **38**: 365-369
- 8) Nishikawa T, Ishiyama S, Sakomura Y, et al: Histopathologic aspects of endomyocardial biopsy in pediatric patients with idiopathic ventricular tachycardia. *Pediatr Int* 1999; **41**: 534-537
- 9) Gray RA, Jalife J, Panfilov A, et al: Nonstationary vortexlike reentrant activity as a mechanism of polymorphic ventricular tachycardia in the isolated rabbit heart. *Circulation* 1995; **91**: 2454-2469
- 10) Ogawa S, Miyazaki T, Sakai T, et al: Epicardial mapping during induction of nonsustained polymorphic ventricular tachycardia in a 7-day-old canine myocardial infarction model. *Am Heart J* 1987; **114**: 34-41
- 11) 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
- 12) Sumitomo N, Harada K, Nagashima M, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: electrocardiographic and optimal therapeutic strategies to prevent sudden death. *Heart* 2003; **89**: 66-70
- 13) 橋本郁夫, 三浦正義, 市村昇悦, ほか：カテコラミン誘発性多形性心室性頻拍の1小児例。日本小児科学会雑誌 1997; **101**: 1616-1619