

心電学マイルストーン

重要論文を解説する

蒔田直昌 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学)

Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans

Watanabe H, Chopra N, Laver D, Hwang HS, Davies SS, Roach DE, Duff HJ, Roden DM, Wilde AA, Knollmann BC

Nat Me, 2009; 15: 380~383

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia ; CPVT) は、運動や精神的ストレスによって二方向性或多形性 VT が誘発される先天性不整脈で、小児や青年期に突然死を引き起こす原因の一つである。

CPVT 発生の要因として心筋の筋小胞体 (SR) Ca 遊離チャネル (*RyR2*) とカルセクエストリン 2 (*CASQ2*) の遺伝子異常が報告されている。運動や精神的ストレスにより上昇したカテコラミンが SR から異常な Ca リークをきたすことで遺伝子変異を引き起こし、細胞内 Ca 過負荷による遅延後脱分極 (DAD) から致死的不整脈が発生すると考えられている。CPVT の治療法として、 β 遮断薬の内服や植込み型除細動器 (ICD) の植込みが行われるが、突然死の予防効果は十分とはいえない。

本論文は、CPVT の治療薬としてフレカイニドの有効性を、チャネル、モデル動物、臨床の異なるレベルで明快に証明した点で画期

的である。まず、脂質平面膜法を用いた *RyR2* の単一チャネル解析で、フレカイニドが開口時間を著明に短縮することが示された。次に、CPVT のモデル動物 *CASQ2* ノックアウトマウスでは、フレカイニドは SR からの Ca リークを減弱させ、かつ DAD によるトリガードビートも Na チャネル遮断作用を介して抑制することが判明した。また、フレカイニドを投与したマウスでは、12 匹全例で CPVT の消失が確認された。さらに、*CASQ2* および *RyR2* の遺伝子変異を有する二人の CPVT 患者でも、フレカイニド投与によって VT が完全に抑制された。

これまで一部の麻酔薬で *RyR2* 抑制効果が報告されていたものの、フレカイニドの CPVT に対する有効性は、研究によりもたらされた予期せぬ副産物である。今後、CPVT の新たな薬物療法としてフレカイニドの有効性と安全性を確立するために、さらなる臨床研究の推進が期待される。