

小児不整脈の診断・ 治療ガイドライン

小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」

住友 直方	日本大学医学部小児科学系 小児科学分野
岩本 眞理	横浜市立大学附属病院 小児循環器科
牛ノ濱大也	福岡市立こども病院・感染症センター 循環器科
吉永 正夫	国立病院機構九州循環器病センター 小児科
泉田 直己	曙町クリニック
安田東始哲	あいち小児保健医療総合センター 循環器科
立野 滋	千葉県循環器病センター 小児科
堀米 仁志	筑波大学大学院人間総合科学研究科・小児内科学
中村 好秀	大阪市立総合医療センター 小児不整脈科
高橋 一浩	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 小児循環器科
安河内 聡	長野県立こども病院 循環器科

(執筆順)

外部評価委員

長嶋 正實	あいち小児保健医療総合センター
児玉 逸雄	名古屋大学環境医学研究所心・血管分野
平岡 昌和	厚生労働省労働保険審査会

目 次

I. 序論 (住友直方)	1	3) プロカインアミド	31
II. 診断・治療		4) ジソピラミド	31
A. 上室期外収縮 (岩本眞理)	1	5) アプリンジン	32
1. 定義	1	6) シベンゾリン	32
2. 病態・臨床的意義	1	7) フレカイニド	32
3. 薬物治療の実際	1	8) ピルジカイニド	32
B. 心房細動 (岩本眞理)	2	B. Ca チャネル遮断薬 (牛ノ濱大也)	32
1. 定義	2	1. 心臓に対する Ca^{2+} , Ca チャネルの役割	32
2. 病態・臨床的意義	2	2. Ca チャネル遮断薬の種類	33
3. 薬物治療の実際	2	1) ベラパミル	33
C. 心房粗動 (岩本眞理)	4	2) ジルチアゼム	34
1. 定義	4	3) ペプリジル	34
2. 病態・臨床的意義	5	3. 使用上の注意, 副作用	34
3. 治療の実際	5	C. K チャネル遮断薬 (堀米仁志)	34
D. 上室頻拍, 心房頻拍 (牛ノ濱大也)	5	1) アミオダロン	34
上室頻拍		2) ソタロール(ソタコール)	35
1. 診断	6	3) ニフェカラン(シンビット)	36
2. 薬物療法	7	D. β 受容体遮断薬 (堀米仁志)	36
3. 非薬物療法	10	1) プロプラノロール(インデラル)	36
E. 心室期外収縮, 特発性非持続性心室頻拍 (住友直方)	11	2) アテノロール(テノミン)	37
1. 不整脈の機序	11	3) ナドロール(ナディック)	37
2. 治療の適応	11	4) メトプロロール(セロケン, ロプレソール)	37
3. 治療	11	5) ランジオロール(オノアクト)	37
F. 特発性持続性心室頻拍 (住友直方)	13	E. 硫酸アトロピン (堀米仁志)	37
1. 不整脈の機序	13	F. ATP(アデホス L) (堀米仁志)	37
2. 治療の適応	13	G. ジゴキシシン (堀米仁志)	38
3. 治療	13	IV. 非薬物療法	
G. 多形性心室頻拍, 無脈性心室頻拍, 心室細動 (住友直方)	15	A. カテーテルアブレーション (中村好秀)	39
1. 不整脈の機序	15	1. 小児の特殊性	39
2. 治療の適応	15	2. 小児におけるカテーテルアブレーションの現状	40
3. 治療	15	3. 小児期高周波アブレーション適応基準	40
H. QT 延長症候群 (吉永正夫)	16	B. ペースメーカ治療 (安田東始哲)	41
1. QT 延長症候群の概論	17	1. ペースメーカの選択	41
2. 小児期の QT 延長症候群の診断上の問題	17	2. その他, 考慮すべき点	41
3. 診断のガイドライン	19	3. ペースメーカの測定	42
4. 治療	21	4. ペースメーカの設定	42
I. Brugada 症候群 (泉田直己)	22	C. 植込み型除細動器(ICD) (高橋一浩)	42
1. 診断	24	1. 概要	42
2. 治療	25	2. ICD の適応	43
J. 徐脈性不整脈 (安田東始哲)	26	3. 適応以外に考慮すべき注意点	44
1. 分類	27	4. 各論	44
2. 病態生理	28	D. 心臓再同期治療(cardiac resynchronization therapy: CRT) (安河内 聡)	46
3. 診断	28	1. 心臓再同期療法とは	47
4. 治療	28	2. 同期不全 dyssynchrony の評価方法	47
III. 抗不整脈薬治療		3. 心臓再同期療法の方法	47
A. Na チャネル遮断薬 (立野 滋)	30	4. CRT 中の薬物療法的重要性	49
1) リドカイン	30	5. CRT の中長期成績	49
2) メキシレチン	30	6. まとめ	49
		文献	51

I 序論

小児不整脈治療のガイドラインが発行されたのは平成 12 年であり¹⁾、この 9 年間で不整脈の概念は大きく変化した。この変化をもたらしたひとつの要因は、QT 延長症候群に対する遺伝子診断の進歩と、これに基づく原因チャネル遺伝子およびその調節遺伝子の解明である^{2~4)}。これ以後 Brugada 症候群⁵⁾、カテコラミン誘発多形性心室頻拍^{6~8)}、QT 短縮症候群⁹⁾、進行性心臓伝導障害¹⁰⁾など遺伝子異常の解明された不整脈は数多い。これらのことにより、薬物治療はこれまでの盲目的、経験的な治療から、Sicilian Gambit¹¹⁾で提唱されたように、より理論的なしは病因に則した治療や、upstream 治療へと選択肢が向けられるようになった。

もうひとつの要因は、カテーテルアブレーションの普及による小児頻拍性不整脈治療の新たな展開と、不整脈機序や頻拍回路の同定による不整脈概念の変化である。カテーテルアブレーションにより、多くの頻拍性不整脈の治療が可能となり、薬物治療の役割は減少したかに見えるが、小児では乳幼児例、解剖学的にアプローチが困難な頻拍性不整脈症例や、心室細動など、カテーテルアブレーションの適応が困難な不整脈も存在し、未だ薬物治療は重要な治療手段と考えられる。また、今まで心電図診断だけでは困難であった非通常型心房粗動や、Fontan 術後の心房内リエントリー頻拍の回路の同定などがマッピング技術の進歩で可能になったことも大きい。

3 つめの要因は、植え込み型除細動器(ICD)、心室再同期療法(CRT)など新たな植え込み型治療機器(デバイス)の進歩である。未だ、これらの治療は、小児不整脈治療の中心ではないが、今後、薬物療法、カテーテルアブレーションに加え、不整脈治療に対する大きな選択肢となりうる。

このような不整脈の原因、機序、治療法の進歩に伴い、小児不整脈の診断と治療のガイドライン改訂の必要性が求められるところから、最近の進歩および医学的知見に基づきその改訂を行うこととした。なお、日本循環器学会の薬物治療¹²⁾、非薬物治療^{13, 14)}のガイドラインとの整合性を図り、出来る限り用語を統一した。

本ガイドラインの対象とする年齢はおおよそ 15 歳未満とする。

(住友直方)

II 診断・治療

A. 上室期外収縮

(岩本眞理)

1. 定義

心房(肺静脈や上大静脈・下大静脈を含む)および房室結節を起源とする早期収縮を上室期外収縮と呼ぶ。その機序にはリエントリー、トリガードアクティビティ、異常自動能などがある。

2. 病態・臨床的意義

基礎心疾患のない場合は概ね予後は良好であり、臨床的意義に乏しい。学校検診における心電図でもよくみられるが、出現数が少なく無症状の場合には治療・精査の必要はない。胎児・新生児においても出生前後で時々認められ、ときに房室ブロックを伴った期外収縮のために脈の欠滞が目立つ場合がある。多くは時間経過とともに減少するため経過観察のみでよい。

上室期外収縮が頻繁にみられる・自覚症状が強い・他の不整脈(発作性上室頻拍や心房粗動など)のトリガーとなる場合には精査・治療の対象となる。基礎心疾患・誘因がある場合にはその治療や誘因の除去が優先されるが、Fontan 術後例では頻発する上室期外収縮により、血行動態や心機能に影響を及ぼす可能性が高い。

3. 薬物治療の実際(図 1)

治療の必要な上室期外収縮は稀である。治療が必要な上室期外収縮で、基礎心疾患がなく自覚症状が強い症例では第一選択薬として β 遮断薬、第二選択薬としてジソピラミド、シベンゾリン、ピルジカイドなどの遅い解離速度を示す Na チャネル遮断薬(slow drug)、第三選択薬としてプロパフェノンやアブリンジンなど中間の解離速度を示す Na チャネル遮断薬(intermediate drug)が推奨される。Fontan 術後など、上室期外収縮が発作性心房細動、心房粗動を誘発する場合には、自覚症状の有無にかかわらず薬物治療を考慮する。心機能が正常の場合、第一選択薬は β 遮断薬、第二選択薬は slow drug、第三選択薬が intermediate drug となる。軽度心機能低下では第一選択薬は β 遮断薬、第二選択薬は intermediate drug、第三選択薬は slow drug となる。中等度以上の心機能低下がある場合 intermediate drug の中から選択する。心不全合併例ではジギタリス

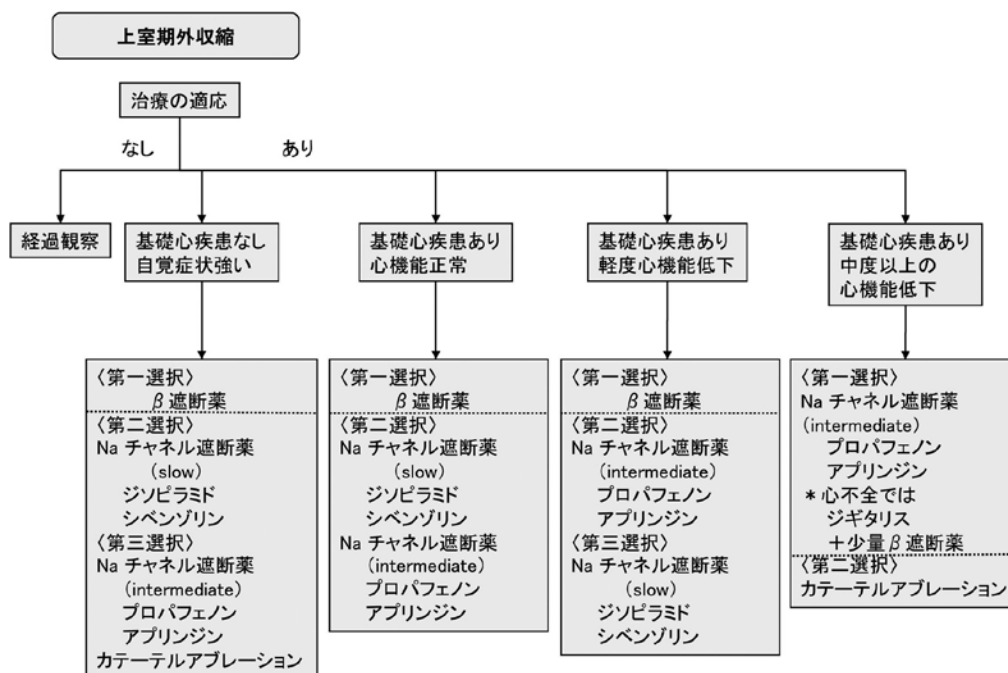


図 1 上室期外収縮の治療

や少量の β 遮断薬も考慮する¹¹⁾。自覚症状の強い例や心機能低下例ではカテーテルアブレーションも考慮する。

B. 心房細動

(岩本眞理)

1. 定義

心房細動は心房が高頻度(250/分以上)に統率なく不規則・多源性に興奮する状態である。このために心房は有効な収縮が行えず“atrial kick”(拡張終末期の心房収縮)がないため心室の充満が不十分で、心拍出量は10~15%程低下する。心電図上P波を識別できず、基線の不規則で高頻度の細かな(低電位の)揺れを示し、これを細動波(f波)と呼ぶ。心室の興奮は全く不規則な調律となる。

2. 病態・臨床的意義

小児や若年者において基礎心疾患のない孤立性心房細動は極めて稀で、通常は基礎心疾患があって心房負荷や心房拡大・線維化等を伴っているなど病的な心房においてみられる。したがって病歴や検査を通して背景にある基礎疾患を明らかにすることが重要である。心房細動をきたしやすい疾患は、僧帽弁疾患、心筋症による心不全(とくに肥大型心筋症)、右房拡大を伴ったFontan術後例、甲状腺機能亢進症、高血圧等があげ

られる^{15,16)}。孤立性心房細動は主に肺静脈を起源とする速いレートで発火する局所からの電氣的興奮と関連していることが知られているが、20歳未満の小児・若年者においても肺静脈起源が最も多く、他に左房・crista terminalisなどを起源とするものがある¹⁷⁾。遺伝性心房細動が家族性不整脈・突然死・けいれん等の原因となるという報告もある¹⁸⁾。

心房細動では主に血行動態の障害と塞栓症が問題となる。心室の興奮が不規則で時に過剰な頻脈をきたす。頻脈が30秒未満の短いイベントであれば無症状であることが多いが、発作が長く続くとき血行動態の破綻を来し、動悸・倦怠感・食欲不振・胸部圧迫感・息切れ・失神・心不全・心停止などの症状を呈する。

塞栓症は心房内での血液うっ滞により血栓形成が生じるためにおこる。左房内の血栓は動脈塞栓の原因となるが、とくに脳梗塞は最も重大な合併症である。

3. 薬物治療の実際(図2)

心房細動の治療は①心室レートのコントロール(レートコントロール)、②除細動(リズムコントロール)、③抗凝固療法などを個々の症例に応じて組み立てる。血行動態が破綻してショック・急性肺水腫など緊急治療が必須の場合は電氣的除細動を行うが、血栓塞栓症のリスクがあるため抗凝固療法が不十分であればレートコントロールを優先する。

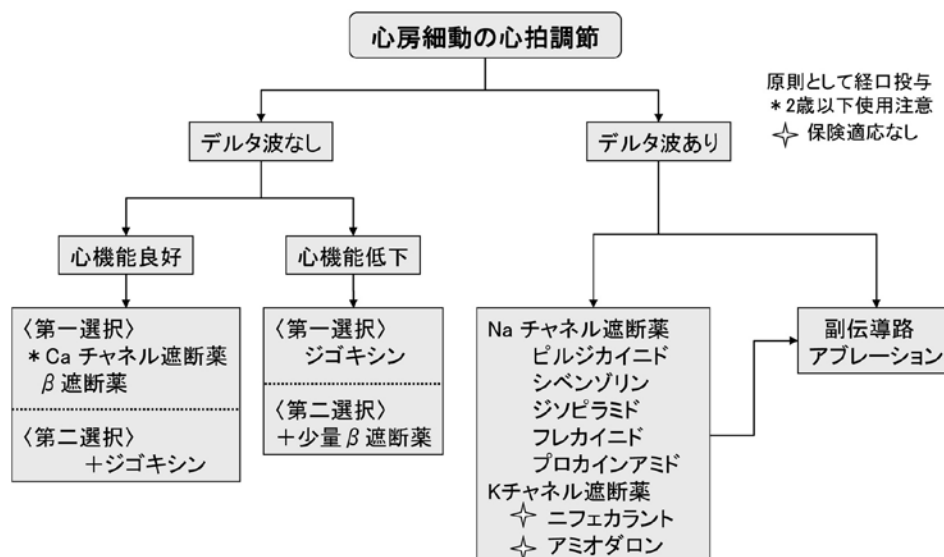


図2 心房細動の心拍数調節

1) 心室レートコントロール

レートコントロールのターゲットはデルタ波のあるWPW症候群(副伝導路の順行性伝導がある)とそれ以外とで異なる。デルタ波のない場合は房室結節がレートコントロールのターゲットとなる。房室結節の伝導を抑制するには内向きCa電流を減少させるようにする。Caチャンネルに直接作用する薬剤としてベラパミルやジルチアゼムなどのCaチャンネル遮断薬があげられる。間接的にCa電流を低下させるものとしてはβ遮断薬が交感神経刺激を受容体レベルで抑制して、細胞内サイクリックAMPの減少を促し、ジギタリスは迷走神経を介してムスカリン(M2)受容体を刺激してCa電流低下に作用する。ジギタリスは副交感神経系の活性化時に効果を発揮するので活動時の心拍抑制作用は弱い。したがって心機能が良好な場合はβ遮断薬やCaチャンネル遮断薬の投与を選択し必要に応じてジギタリスを併用する。心機能低下がある場合はジギタリスが薦められるが、慢性心不全でカテコラミンが増加してコントロールが不十分な場合は少量のβ遮断薬の併用も有用である¹⁹⁾。ただし2歳以下ではCaチャンネル遮断薬は心血管系の虚脱をきたすため十分に注意して使用する²⁰⁾。急性期にはまず心拍数を90~100/分以下にすることを目標とするが、急速な徐拍化が必要な場合は静注薬が使用される。β遮断薬の静注薬はプロプラノロールを0.15 mg/kg、Caチャンネル遮断薬はベラパミル0.1~0.2 mg/kg(max 10 mg)またはジルチアゼム0.25 mg/kgをゆっくり(2~10分かけて)静注する。ジゴキ

シンは0.005 mg/kg(max 0.25 mg)を2時間毎に総量0.02 mg/kg(max 1 mg)まで静注する。

デルタ波のある場合(WPW症候群)は心房細動から心室細動への移行が危惧されるため最終的にはカテテルアブレーションが望ましい。薬物でのレートコントロールのターゲットは副伝導路となり、Naチャンネル遮断薬(ピルジカイド・シベンゾリン・ジソピラミド・フレカイニド・プロカインアミド等)やKチャンネル遮断薬(ニフェカラン・アミオダロン;これらは保険適応が認められてない)が選択される。急速な徐拍化が必要な場合は静注薬が使用される。房室結節伝導を抑制するジギタリス・Caチャンネル遮断薬などは、副伝導路を介する心房からの興奮伝播を促進して心室細動への移行を促進するため禁忌となる。

慢性期のレートコントロールの目標はAHAガイドラインでは安静時心拍数60~80/分、中等度の運動時の心拍数90~115/分をめざすことが示されているが¹⁸⁾、新生児・乳幼児では年齢に応じてそれよりも高い心拍数を目標とすることとなる。上記薬剤の組み合わせによっても十分なレートコントロールが得られない場合は、貧血・甲状腺機能亢進症・感染症・気管支拡張剤用β刺激薬など頻脈促進因子の関与を検索する必要がある。

2) レートコントロール達成後の治療

レートコントロールが得られたら、次のステップは除細動をすべきかどうかを検討する。心房細動が1年以上持続している例、左房径が著明に拡大した例、過

去に電氣的除細動を2回以上試みられたが再発を繰返す例では一時的に成功しても再発率が高い。このような場合と患者が除細動を希望しない例では除細動をせずにレートコントロールを続けることが望ましい。ただし発作時の症状が強くレートコントロールが困難な発作性心房細動、抗凝固療法が困難な症例では洞調律維持が望ましいため除細動を試みる。

3) 除細動

電氣的除細動：電氣的除細動は即効性で9割近い洞調律復帰が期待できる。

注意点としては施行前に絶食と麻酔が必要であること、ときに皮膚火傷を起こすこと、洞調律に復帰数分後に再び心房細動に戻る例が存在すること、心房内血栓のある場合には急に動き出した心房より血栓が離脱して塞栓症を起こす可能性があることである。

直流通電(DCショック)の手技：除細動器はR波と同期するモードに設定し2 J/kg(成人では100 J)に上げる。不成功の時は4~6 J/kg(成人では200 Jや360 J)に上げる。近年は二相性の通電装置が普及しており、この場合には通電エネルギーは少なくともよく、Libermanらは小児・若年者の心房性不整脈の大部分が0.5 J/kgの通電で有効であったと報告している²¹⁾。

4) 洞調律維持のための薬剤

i) 基礎心疾患を有さない孤立性心房細動

心房細動の持続時間により薬剤の効果が異なる。①発作性心房細動：心房細動の持続が7日以内の発作性心房細動ではNaチャンネル遮断薬が停止に効果的で、イオンチャンネルからの解離速度の遅いslow drugsの除細動効果が高い。これに相当するのはジソピラミド・シベンゾリン・ピルジカイド・フレカイニド・プロパフェノンなどである。②持続性心房細動：心房細動が7日以上持続しリモデリングの進行した心房ではNaチャンネル遮断薬の効果が低く、心機能低下例では副作用を呈しやすい・稀に催不整脈作用をおこす等の問題点がある。持続性心房細動にはレートコントロールを第一選択とすることが妥当とされている。最近の研究では、アミオダロン・ベプリジル・ソタロールなどのmulti-channel blockerが持続性心房細動の停止に効果があることが示されているが、その作用機序についての結論はでていない。さらにこれらは保険適応が認められていないため使用に制限がある¹⁹⁾。

ii) 基礎心疾患を有する心房細動

基礎心疾患のある場合はまずその原因を改善する治療を検討する。肥大型心不全心ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、β遮断薬などの使用を検討する。僧帽

弁閉鎖不全にたいする僧帽弁形成術や僧帽弁置換術などの手術・Fontan術後の巨大右房にたいする両大静脈肺動脈吻合術への変換(TCPC conversion)など外科的治療についても検討する。次にレートコントロール治療が薦められるが、症状が強い場合には洞調律維持が必要となる場合がある。不全心では心房細動がしばしばマクロリエンタリーにより生じておりKチャンネル遮断薬の効果が期待される。薬としてはアミオダロン・ソタロール(不全心を除く)・ベプリジルが相当するが、現在心房細動に対する保険適応が認められているのは肥大型心筋症におけるアミオダロンと持続性心房細動にたいするベプリジルだけである。アミオダロンは心房細動を合併した心不全の洞調律復帰²²⁾や慢性心不全の心房細動新規発生の予防に有効であった²³⁾と報告されている。

5) 抗凝固療法

塞栓症を起こしやすい危険因子を持っている場合は原則としてワルファリンを投与する。危険因子には塞栓・血栓症の既往、弁膜症、心不全、高血圧などがある。プロトロンビン時間でINR 2.0~3.0を目標とするが、機械弁の場合は2.5~3.5にする。

心房細動が48時間以上持続例では血栓塞栓症の回避のために事前の十分な抗凝固療法が必要である。最低3週間以上の十分なワルファリン療法または経食道心エコー検査で左心耳内血栓のないことを確認した後、直ちにヘパリン投与を開始して早期に除細動を行う。除細動後に新たに心房内血栓が形成される可能性があることより、除細動後最低4週間はワルファリンを投与し、4週間洞調律が維持されていれば抗凝固療法を終了してもよい。

C. 心房粗動

(岩本真理)

1. 定義

心房粗動は心房レートの高い(>240/分)きわめて規則的な上室頻拍と定義される。心房粗動が心房頻拍と異なるのは心房レートが高めである点である。心電図は典型的な例では基線が鋸歯状であることが特徴である。

心房レートが240~340/分のtype I心房粗動と、心房レートが340~440/分の速いtype II心房粗動に分類される。さらにtype I心房粗動は下壁誘導で典型的な陰性鋸歯状波を示す通常型と、それ以外の粗動波を呈する非通常型に分けられる。通常型は心房粗動のなかで最も多く認められるもので右房内のマクロリエンタ

リーであり、解剖学的峡部(下大静脈―三尖弁輪間)を含む三尖弁周囲を心尖部からみて反時計回りに興奮が巡回してⅡ・Ⅲ・aV_F誘導で陰性鋸歯状波を呈する。術後の拡大した右房においては(Fontan 術後など)このリエントリー回路が安定しており心房粗動がおきやすい状態となっている¹⁶⁾。非通常型は三尖弁周囲を時計回りに興奮が巡回して陽性鋸歯状波を呈するものや他に右房上部・右房自由壁・左房内のリエントリーを機序とするものなどがある。開心術後に右房壁の切開創(癒着組織)を巡回するリエントリーを機序とする心房粗動も非通常型の原因として重要であり、切開線リエントリー頻拍と呼ばれる。

2. 病態・臨床的意義

心房粗動は房室伝導の程度によって症状が規定される。

最も多くみられる通常型では粗動時の心房は約 300/分、房室伝導は 2:1 で心室の心拍数は 150/分程度の心電図が典型的であるが粗動波(F波)が QRS に重なるために診断がつかず、心拍数 150/分の上室頻拍と誤って診断される場合がある。若年者では運動時など房室伝導が良好になると 1:1 伝導となって心拍数は 300/分にもなり血圧低下・失神などの重篤な症状を呈する場合がある。小児や若年者は房室伝導が良好であり粗動時の 1:1 房室伝導は特に注意すべき点である。逆に睡眠中は房室伝導が 3:1 や 4:1 となることがある。心房粗動は出生時や日齢 1 にみられる場合がある(特に先天性心疾患がある児)が、幼児や思春期ではきわめて少ない²⁴⁾。新生児の心房粗動はいったん治まると通常は再発しない。基礎心疾患のない健康小児の場合には他の全身疾患(内分泌・リウマチ・代謝性疾患・神経筋疾患)に伴っている可能性がある。開心術後で右房切開線周囲を巡回するマクロリエントリーでは心房レートと房室伝導によって症状が規定される。

3. 治療の実際(図 3)

1) 血行動態が不安定な場合

心不全やショック(血圧低下)をきたしている場合など不安定な血行動態では静脈麻酔後、心電図 R 波に同期して DC(1 J/kg:成人では 50 J)により速やかに粗動を停止させる。前述したとおり二相性通電装置では通電エネルギーは少なくともよい。

2) 血行動態が安定している場合

心室レートが 100/分以上ではまずレートコントロールを目的として房室結節を抑制する薬物(β遮断

薬・ジゴキシン・ベラパミル・ジルチアゼム・ベプリジル)を投与する。2歳以下では前述したように Ca チャネル遮断薬は心血管系の虚脱をきたすことがあるため投与に注意する²⁰⁾。

3) 洞調律復帰を目的とした薬物治療

第一選択としては心房筋の不応期延長を目的として中等度以上の K チャネル遮断作用を持つ薬物を選択する。静注薬ではプロカインアミド・ニフェカラン、経口薬ではプロカインアミド・キニジン・ベプリジル・ソタロールなどである。第二選択は峡部緩徐伝導の抑制を目的とし解離速度の比較的遅い Na チャネル遮断薬(intermediate～slow drug)を用いる。

4) 経食道ペーシング

経食道ペーシングによるオーバードライブペーシングは心房レート of 25%以上速いレートで施行する。侵襲が少なく、無麻酔下での施行が可能(軽い鎮静があったほうがスムーズであることもある)な点より多くの例に試みることができる方法である。

5) カテーテルアブレーション

心房粗動にたいするカテーテルアブレーションは有効性が高く比較的安全に施行できることより、抗不整脈薬治療の効果が十分でなく体重が 25～30 kg 以上であれば有効な治療法として検討すべきである。

D. 上室頻拍、心房頻拍

(牛ノ濱大也)

WPW 症候群(副伝導路)に伴う房室回帰頻拍や房室結節リエントリー性頻拍が主であり、これらが小児の上室頻拍の 90%以上を占める^{25, 26)}。房室回帰頻拍は年齢が進むにつれ減少し、房室結節リエントリー性頻拍が増加する。そのほか Kent 束以外の副伝導路による頻拍として、Mahaim 線維による wide QRS 頻拍²⁷⁾、減衰伝導特性を有する潜在性副伝導路による PJRT(permanent form of junctional reciprocating tachycardia)²⁸⁾、また特殊なものとしては内臓錯位症や房室不一致を呈する心奇形例に散見される二つの房室結節間リエントリー性頻拍²⁹⁾などがある。またここでの心房頻拍とは局所起源をもつ頻拍であり、術後切開線周囲を回路とする様なマクロリエントリー性心房頻拍や心房粗動は心房粗動の項に示す。心房頻拍は、成人より小児で頻度が高く、機序として異所性自動能、トリガーダークティビティー、マイクロリエントリーがある。

この章では上室頻拍と心房頻拍、それぞれの診断、薬物療法、非薬物療法の適応、治療アルゴリズムについて示す。

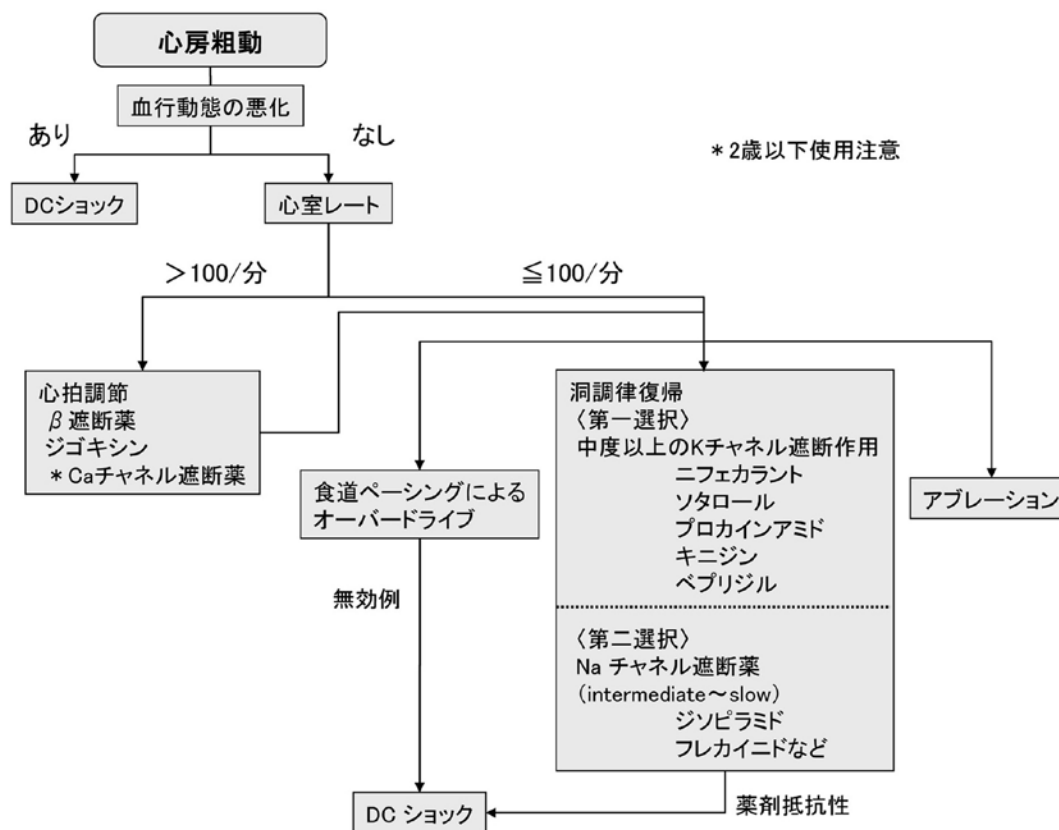


図3 心房粗動の治療

上室頻拍

1. 診断

12誘導心電図から得られる房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、心房頻拍の一般的な鑑別診断を表1に記載する。診断、患者状態、患者希望を考慮し治療戦略をたてることが重要である。

洞調律とは異なる異所性調律で心拍が増加した状態を頻拍と呼び、頻脈とは区別される。したがって必ず心電図による診断を要す。上室頻拍の診断の基本は、12誘導心電図であり、頻拍時と洞調律時の心電図を比較する。正常洞調律時と頻拍時のP波形との違いを明らかにすることにより頻拍中のP波とQRS波形との関係を明確にすることが診断の第一歩となる。

心拍数の程度にはさまざまな定義がある。Scherf & Schottは160～220/分のもので定義し、Katz & Pickは80～240/分と幅広く、主に160～200/分程度と定義している。しかしながら新生児・乳幼児では、250/分を超える頻拍もしばしば経験される。

1) 機序と各頻拍の特徴

i) WPW症候群にともなう房室回帰性頻拍、房室結

節リエントリー性頻拍は、小児で経験するエントリーを機序とする上室頻拍の主なものである。ある条件下（一方向ブロック、緩徐な伝導、不応期の短縮、リエントリー回路の存在）では、興奮波が1心拍で終了せず、再度元の部分に侵入し再興奮させる。リエントリーによる不整脈の特徴は、頻拍周期が一定である。頻拍の開始、停止は、突然に生じる。

ii) 心房頻拍は局所の異常興奮により生じる上室頻拍であり、自動能亢進、トリガードアクティビティーが主な機序である。自動能亢進による上室頻拍は、静止膜電位が浅い洞結節、房室接合部、Purkinje細胞や、従来深い静止膜電位をもつ作業心筋の静止膜電位が浅くなり、ある一定の閾値に到達すると自ら興奮する。トリガードアクティビティーは、自動能のない心筋細胞において活動電位直後に振動性活動電位が生じる閾値に達すると異常な興奮が生じるものである。

自動能亢進による上室性不整脈の特徴は、一般的に頻拍中の周期は一定でなく、自律神経の影響を受けやすい。体動、発熱、薬物などのβ受容体刺激が頻拍の引き金となる。頻拍の開始時には心拍数が徐々に増加

表 1 上室頻拍の鑑別診断

種類	P 波形	頻拍周期	頻拍の出現・消失	房室ブロック /ATP による停止様式
房室回帰頻拍 (AVRT) 房室結節を順伝導 副伝導路を逆伝導	QRS 波の後に明瞭な逆伝導 による P 波を確認できる。	一定	突然	ATP により AV ブロックで停止する。 頻拍中房室ブロックが出現し頻拍が持 続することはない。
房室結節 リエントリー性 頻拍 (AVNRT)	通常型の場合：QRS 波と P 波は重なり確認しづらい。 稀有型の場合： Long RP 頻拍となる。	一定 AVRT に 比較し長い	突然	ATP により AV または VA ブロックで停 止する。 頻拍中房室ブロックが出現しても頻拍 が持続することがある。
異所性心房頻拍 (AT) 機序 自動能亢進 トリガードアクティビティー マイクロリエントリー	P 波形が正常洞調律時と異 なる。 通常 Long RP 頻拍を呈する が、PR 時間の延長を伴う場 合は Long PR 頻拍となる。	変動あり	徐々に warm up cool down	頻拍中房室ブロックが出現しても頻拍 は持続する。 ATP で停止：稀

(warm up) し、停止前には心拍数が徐々に減少(cool down)する。

2) 上室頻拍の頻度

i) リエントリーを機序とする頻拍

(1) 房室回帰性頻拍：WPW 症候群で代表され、小児上室頻拍の大半を占める。頻度は、1 歳以下で 90%，2～10 歳で 60～65%，10 歳以上で 70%を占める。

(2) 房室結節回帰性頻拍：AVRT について多い。頻度は、1 歳以下で 10%以下、2～10 歳で 20～30%，10 歳以上で 20%程度である。

ii) 自動能亢進を機序とする頻拍

(1) 心房頻拍：比較的多く小児の上室頻拍の 15%を占めるといわれる。

2. 薬物療法

現在ほとんどの上室拍症はカテーテルアブレーションで根治できるので、薬物治療は発作の停止に主眼が置かれる。アブレーションが不成功に終わる例やアブレーションを希望しない例で、発作の頻度が高く、自覚症状が強い例では予防的な治療が必要となり、抗不整脈薬による発作の予防が行われる。したがって薬物治療は発作停止と再発予防に分けて考える必要がある。

1) 治療標的

i) WPW 症候群(副伝導路)に伴う房室回帰頻拍
房室結節を標的とする場合 Ca チャネルが「標的的

子」となる。従って Ca チャネル遮断薬、β 遮断薬あるいは ATP 急速静注を試みる。Ca チャネル遮断薬は乳児期以前では、心停止を生じる可能性があり一般的に使用されない。ジゴキシンは、デルタ波がある顕性 WPW 症候群では副伝導路を介する房室伝導を促進するため禁忌との報告もある。

副伝導路を標的とする場合、副伝導路の不応期延長あるいは伝導抑制も頻拍抑制に有効で、K チャネル遮断薬や Na チャネル遮断薬の効果が期待できる。

ii) 房室結節リエントリー性頻拍

標的：房室結節の場合、1. WPW 症候群(副伝導路)に伴う房室回帰頻拍と同様 Ca チャネル遮断薬、β 遮断剤あるいは ATP 急速静注が有効である。

iii) 心房頻拍

標的：自動能亢進、トリガードアクティビティー、マイクロリエントリーとさまざまな機序がある。したがって β 遮断薬、ATP、Ca チャネル遮断薬、Na チャネル遮断薬、K チャネル遮断薬が用いられる。頻拍抑制効果が得られない場合には心室レートをコントロールする目的でジゴキシン、β 遮断薬、Ca チャネル遮断薬が用いられる。

2) 頻拍停止(図 4)¹²⁾

血行動態が破たんし、緊急性を要すると判断される場合、直流通電を行う。緊急的な発作停止の必要がないと判断される場合には、反射性に迷走神経緊張を生じさせる手技を試みる。小児では氷水で満たしたビ

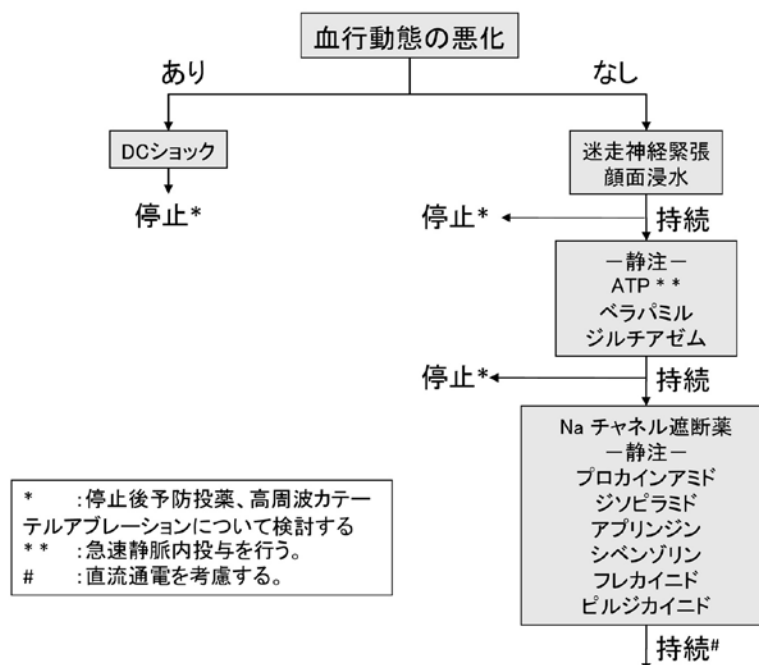


図4 上室頻拍の治療

ニール袋を用いた顔面浸水が一般的である。年長児では息こらえや深呼吸などが有効なことがある。眼球圧迫は、網膜剥離の危険があるので行わない。迷走神経緊張が無効な場合には、ATP 急速静注、Ca チャネル遮断薬あるいはβ遮断剤の静脈内投与を試みる。効果発現までに時間を要するジゴキシンは、頻拍停止には向かない。房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍を代表とする房室結節を頻拍回路に含む不整脈のほとんどは、以上の治療で停止が期待され、以上の治療で発作が停止できない場合には、房室結節を頻拍回路に含まない頻拍の可能性が高く、Na チャネル遮断薬の効果を期待できる。以上の治療にもかかわらず発作が停止しない場合には直流通電を行う。停止後は必要に応じ予防投薬、高周波カテーテルアブレーションについて検討する。

心房頻拍の薬物治療は、短い洞調律をはさんで発作が持続、ないしは繰り返すインセサント(incessant)型で心機能が低下している場合は、心室レートを下げることが目的に房室結節伝導を抑制する薬物(ジゴキシン、β遮断薬、Ca チャネル遮断薬)を用いる。β遮断薬、Ca チャネル遮断薬は頻拍停止に有効な場合もあり第一選択薬である。ただし心機能低下を伴う場合、いずれの薬剤も投与量、投与方法に注意を要する。第二選択薬としては、Na チャネル遮断薬(フレカイニド、プロパフェノン、プロカインアミド、キニジン、

K チャネル遮断薬(ソタロール、アミオダロン)が用いられる。直流通電や迷走神経緊張を生じさせる手技は、特に自動能亢進の場合には一時的な抑制効果しか得られない。一般的に心房頻拍は薬物治療が困難な場合が多く、頻拍停止が得られない場合には高周波カテーテルアブレーションによる治療を考慮する。

3) 発作予防(図5、表2)¹²⁾

上室頻拍の多くは、高周波カテーテルアブレーションで根治可能であるが、後述する小児の適応を考慮しその適応がないと考えられる場合、家族の希望がない場合には、必要に応じ発作予防のため薬物療法を行う必要がある。また乳児期初発の房室回帰頻拍患者の約70%は自然寛解し、5歳以降発症の房室回帰頻拍患者の自然寛解は20%にとどまり、発症年齢により自然寛解率が異なると報告^{30, 31)}されている。したがって発作予防には、不整脈機序、心機能のみならず自然歴を考慮し予防投与を計画する必要がある。

i) 中等度以上の心機能低下を示し、心電図上頻拍中のP波がQRS波の直前に確認される場合

心房頻拍の可能性が高い。陰性変力作用の少ないNa チャネル遮断薬が第一選択となる。したがってβ遮断作用のないNa チャネル遮断薬のうち intermediate drug であるプロカインアミド、キニジン、アプリンジンが用いられる(図5、表2の①)。

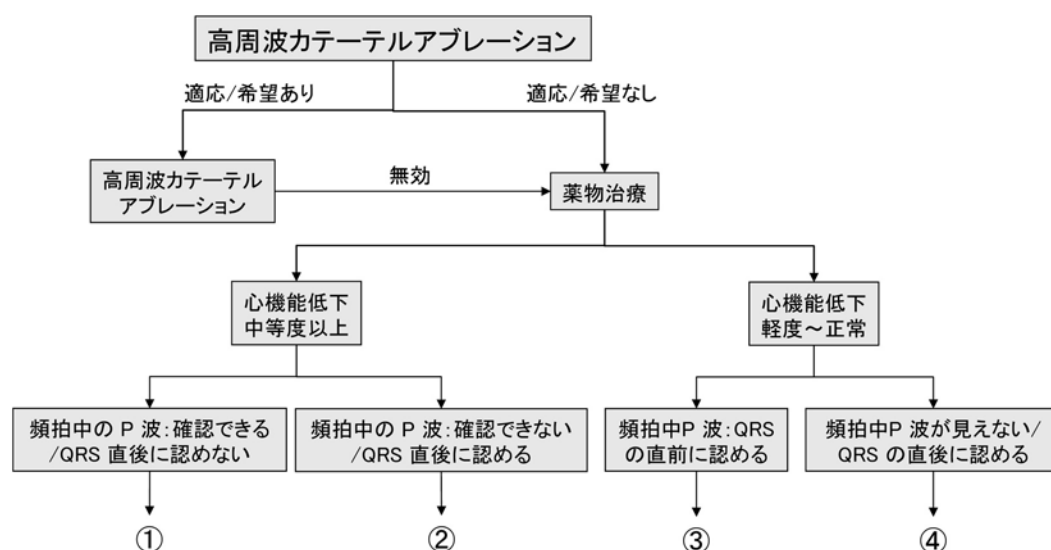


図5 上室頻拍の予防

表2 上室頻拍の発作予防薬

①	②	③	④
〈第一選択〉 Na チャネル遮断薬 (intermediate) (β 遮断作用のない薬剤) プロカインアミド キニジン アプリンジン	〈第一選択〉 ジゴキシシン	〈第一選択〉 中等度以上 K チャネル 遮断作用のある薬剤 プロカインアミド キニジン ジソピラミド シベンゾリン ソタロール	〈第一選択〉 房室伝導抑制薬 β 遮断薬 ジゴキシシン ベラパミル ジルチアゼム
	〈第二選択〉 Na チャネル遮断薬 (intermediate) (β 遮断作用のない薬剤) プロカインアミド キニジン アプリンジン	〈第二選択〉 Na チャネル遮断薬 (intermediate～slow) ピルジカイニド フレカイニド プロパフェノン アプリンジン	〈第二選択〉 中等度以上 K チャネル 遮断作用のある薬剤 プロカインアミド キニジン ジソピラミド シベンゾリン ソタロール Na チャネル遮断薬 (intermediate～slow) ピルジカイニド フレカイニド プロパフェノン アプリンジン

- ii) 中等度以上の心機能低下を示し、頻拍中の P 波が確認できないか QRS 直後に認められる場合

房室結節リエントリー性頻拍または房室回帰頻拍の可能性が高い。したがって第一選択としてジゴキシンが選択される。ただし顕性 WPW 症候群を除く。第二選択として表 2 に示した通り β 遮断作用のない Na チャネル遮断薬 (intermediate) であるプロカインアミド、キニジン、アプリンジンが用いられる (図 2, 表 2 の②)。

- iii) 心機能低下は軽度もしくは正常で、頻拍中 P 波が QRS の直前に確認される場合

心房頻拍の可能性が高い。心房内リエントリー性頻拍、洞房結節リエントリー性頻拍、稀有型房室結節リエントリー性頻拍が含まれるがまれである。心房頻拍に対しては K チャネル遮断作用のある薬剤か Na チャネル遮断薬 (intermediate～slow drugs) を用いる (図 5, 表 2 の③)。

- iv) 心機能低下は軽度もしくは正常で、頻拍中 P 波が確認できないか QRS の直後に確認される場合

房室結節リエントリー性頻拍または房室回帰頻拍の可能性が高く、両頻拍を考慮し房室結節伝導を抑制することを目的に、ジゴキシン、 β 遮断薬、ベラパミルが用いられる。第二選択薬としては房室回帰頻拍を考慮し副伝導路の伝導抑制を目的に中等度以上の K チャネル遮断作用のある薬剤 (プロカインアミド、キニジン、ジソピラミド、シベンゾリン、ソタロール) か、Na チャネル遮断薬・intermediate～slow drugs (ピルジカイニド、フレカイニド、プロパフェノン、アプリンジン) を用いる (図 5, 表 2 の④)。

注意: Ca チャネル遮断薬の過量投与は、完全房室ブロック³²⁾、ショック³³⁾や死亡の原因^{34, 35)}になりうるので、特に乳児に投与する場合には、投薬量、方法について詳細に保護者等に説明を行うと同時に誤飲予防の説明を行う必要がある。

3. 非薬物療法

1) 同期下直流通電³⁶⁾

血行動態の悪化した患者の場合第一選択となる。初回は 0.5～1.0 J/kg で行い、効果がなければその倍の 1.0～2.0 J/kg で行う。パドルは 1 歳、10 kg 以上では成人用のものを用いる。酸素が投与されている場合には、発火を避けるため酸素を外し現場から遠ざけて行う。また施行者は自分、および周りのスタッフが感電しないように配慮する。

2) 迷走神経刺激^{13, 14)}

迷走神経刺激を行うことにより上室頻拍を停止でき

る。氷水で満たしたビニール袋を患児の前額部にあてる。このとき気道閉塞に注意し行うことが重要である。10 秒から 15 秒を目安に行う。患者の状態が安定していれば 1 回目の施行が不成功でも再度試みてよい。ただし 2 回施行後、効果がなければ別の方法を考える。迷走神経刺激を行う際には心電図をモニターすることが重要である。

3) 高周波カテーテルアブレーション

i) 高周波カテーテルアブレーションの適応

日本循環器学会が示す成人における高周波カテーテルアブレーションの適応³⁷⁾を以下に示す。小児への適応は、これに年齢、解剖学的特殊性(ii を参照)などを加味して決定する必要がある。

(1) WPW 症候群 (副伝導路) に伴う房室回帰頻拍 クラス I

- 生命の危険がある心房細動発作または失神などの重篤な症状を有する場合。
- 軽症状でも QOL の低下が著しい頻拍発作の既往がある場合。
- 頻拍発作があり、薬物治療が無効または副作用のため使用不能または患者が薬物治療の継続を望まない場合。

(2) 房室結節リエントリー性頻拍 クラス I

- 失神などの重篤な症状や軽症状でも QOL の著しい低下を伴う頻拍発作の既往がある場合。
- 頻拍発作があり、薬物治療が無効または副作用のため使用不能または患者が望まない場合。

クラス IIa

- 頻拍発作の心電図が確認されているが、電気生理検査で頻拍が誘発されず二重房室結節経路のみが認められた場合。
- 他の頻拍に対するカテーテルアブレーション治療中に偶然誘発された房室結節リエントリー性頻拍。

クラス III

- 頻拍発作の既往のない患者において、電気生理検査中に二重房室結節経路が認められるが、頻拍は誘発されない場合。

ii) 高周波カテーテルアブレーションの小児に対する適応と特殊性

小児に対する適応は、上記に示す成人での適応に等しいと考えられるが、個々の小児例の特殊性 (年齢、体格、頻拍発作の種類・自然歴、基礎心疾患、心機能、選択薬物) を十分に理解し適応を決定する必要がある。

小児に対するカテーテルアブレーションの有効性は成人と同じように高い³⁷⁾と考えられるが、合併症は比

較的多く、15 kg 以下ないし 4 歳以下の年齢では合併症発症率が高いと報告³⁸⁾されている。乳児期では合併症・頻拍の自然軽快を考慮し絶対適応はないと考えられるが、心原性ショック既往、頻拍誘発心筋障害などの重症例では症例に応じて適応を考える必要があるとされており、年齢・体重は適応を決める絶対的要因にはならない。

前述したように基礎疾患のない乳児の房室回帰頻拍症は高率に自然軽快が期待できる。しかしながら先天性心疾患合併例では自然軽快が少なく、術後不整脈は術後心機能および予後に大きく関与する。

以上を考慮し下記に小児の特殊性を考慮した高周波カテーテルアブレーションの適応を示す。

- a. 1 歳以上では、重症例は適応となり、ジギタリスおよび β 遮断薬では頻拍の管理が困難で、Na および K チャネル遮断薬必要例は症例に応じ適応を考慮する。
- b. 5 歳以上では、抗不整脈薬を必要とする頻拍は適応を考慮する。
- c. 13 歳以上では、症状を有し、QOL が著しく低下している場合は適応あり。症状のない WPW 症候群例は、副伝導路不応期からハイリスク群と判断されれば症例により適応を考慮する。
- d. いずれの年齢においても心機能低下のない無症候性頻拍は適応としない。

E. 心室期外収縮，特発性非持続性心室頻拍

(住友直方)

ここでは日循のガイドラインに沿って、小児の心室性不整脈の診断と治療について述べる^{11, 12)}。非持続性心室頻拍の定義は心室拍数 100～120/分以上の心室期外収縮の 3 連発以上または 30 秒以上連続しない心室期外収縮の連発をいう。比較的予後良好な症例も多いが、動悸、失神などの症状を訴える例や、長期間心室頻拍が持続すると心不全になる例もある。また、カテコラミン誘発多形性心室頻拍^{39～41)}や short coupled variant of torsade de pointes (TdP)⁴²⁾も非持続性のことが多いが、心室細動へ移行し予後の悪いものも少なくないので、厳重な管理、治療が必要である。

1. 不整脈の機序

頻拍の機序としては、異所性自動能亢進、トリガードアクティビティー、リエントリー性のものも含まれる。心室頻拍の QRS 波形が左脚ブロック・右軸偏位 (LBBB+RAD) 型の場合は右室(まれに左室)流出路起源で、その成因として ATP に感受性を示すところから

遅延後脱分極(DAD)によるトリガードアクティビティーも考えられているが、この形の心室頻拍は運動により誘発されるものもある。一部にはリエントリーによると考えられるものもある。右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型の心室頻拍では左室心尖部付近のリエントリーと考えられている。小児の心室期外収縮、非持続性心室頻拍はほとんどが器質的心疾患を伴わない、いわゆる特発性心室期外収縮、心室頻拍であり、これらの機序のほとんどは異所性自動能亢進もしくはトリガードアクティビティーによるものである。これに反し先天性心疾患術後など器質的心疾患に伴うものはリエントリー性のものが多い。

2. 治療の適応

- a. 失神、めまい、心停止など症状のあるもの。頻拍誘発性心筋症、心不全などの既往のあるもの。
- b. 運動負荷で再現性をもって、心室拍数 200 以上の心室頻拍が誘発されるもの。または多形性心室頻拍が誘発されるもの。
- c. 運動とは無関係に心室拍数 200 以上の非持続性心室頻拍が繰り返しおこるもの。
- d. 多形性心室頻拍が頻回に見られるもの。

3. 治療

1) 頻拍停止(図 6)

右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型では Ca チャネル遮断薬静注、効果がなければ β 遮断薬や解離の遅い Na チャネル遮断薬(slow drug)(ジソピラミド⁴³⁾、フレカイニド^{44, 45)}などを静注する。

左脚ブロック・右軸偏位(LBBB+RAD)では β 遮断薬、効果がなければ Ca チャネル遮断薬や、解離速度の遅い Na チャネル遮断薬を静注する。

それ以外の心室頻拍には解離速度の速い Na チャネル遮断薬(fast drug)(リドカイン、メキシレチンなど)を静注する。

通常の抗不整脈薬が無効の場合にはアミオダロンやニフェカランが適応になる。

2) 頻拍予防(図 7)

i) 右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型

Ca チャネル遮断薬や β 遮断薬の投与を優先して行う。有効でなければ Na チャネル遮断薬(メキシレチン^{46～48)}ジソピラミド、フレカイニドなどを投与する。

ii) 左脚ブロック・右軸偏位(LBBB+RAD)型

β 遮断薬、フレカイニド^{49, 50)}などの Na チャネル遮断薬を投与。

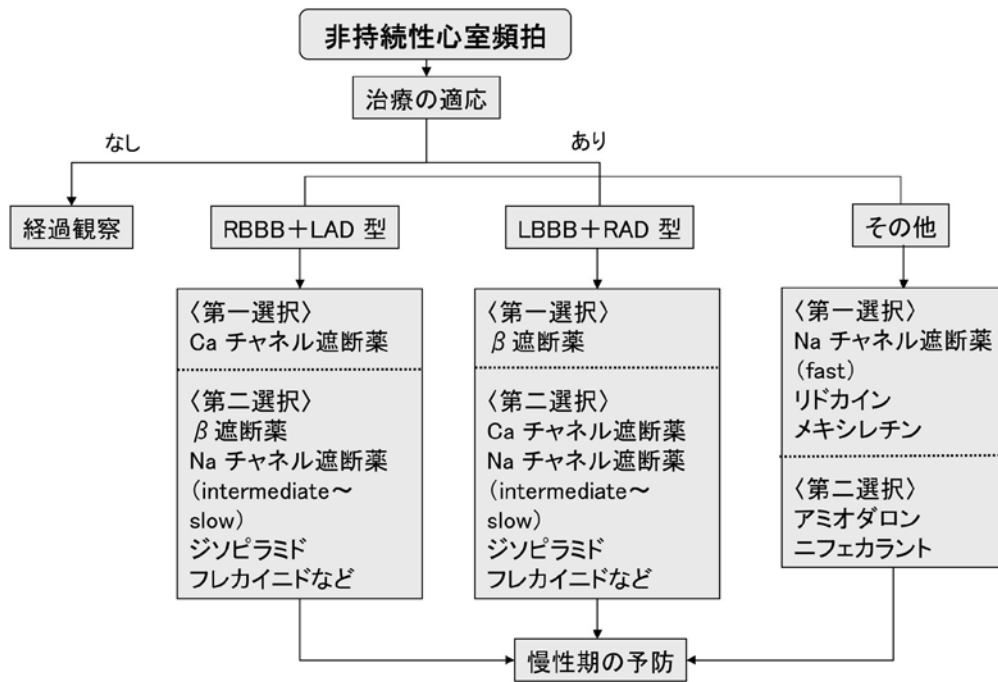


図 6 非持続性心室頻拍の停止

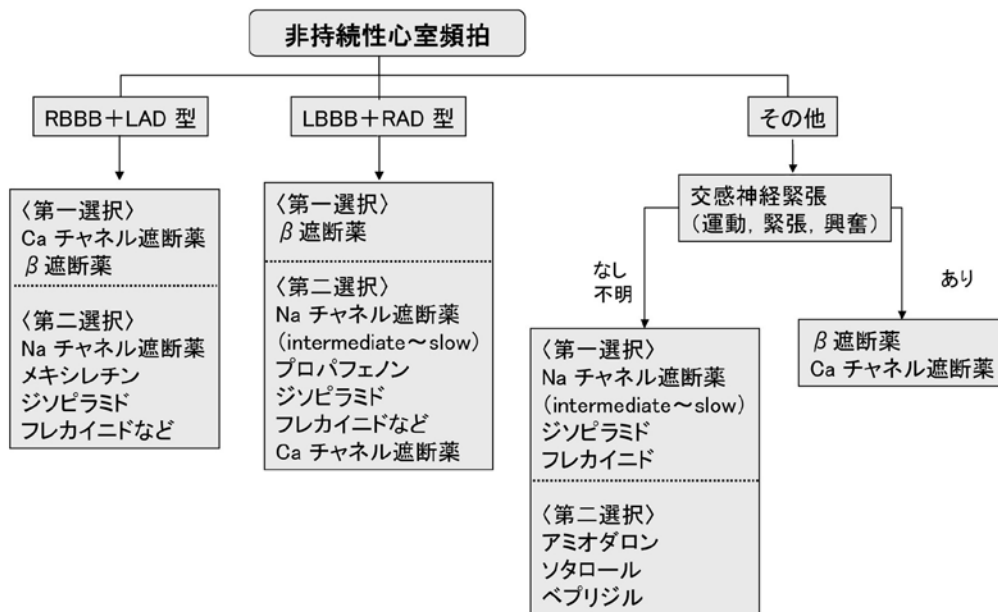


図 7 非持続性心室頻拍の予防

iii) 運動誘発性のものや交感神経緊張時に出現するもの

β遮断薬^{40, 41)}, Caチャネル遮断薬など。

iv) 交感神経緊張とは無関係もしくははっきりしない場合

結合解離速度の遅いNaチャネル遮断薬(slow drug)(ジソピラミド, フレカイニドなど)。通常の抗不整脈薬が無効の場合にはアミオダロン, ソタロール, ベプリジルが適応になる。

3) 非薬物治療

日本循環器学会が示す成人における高周波カテテルアブレーションの適応³⁷⁾を示す。小児でのカテテルアブレーションの適応もほぼ同様と考えられる。

クラス I

a. 単源性心室期外収縮が多形性心室頻拍あるいは心室細動の契機となっている場合。

クラス IIa

a. QOLの低下または心不全を有し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能か、薬物治療を希望しない多発性心室期外収縮。

クラス IIb

a. QOLの低下または心不全を有し、薬物治療が有効な心室期外収縮。

b. 無症状であるが、著しい心機能障害がある多発性心室期外収縮。

F. 特発性持続性心室頻拍

(住友直方)

持続性心室頻拍は心室拍数が100～120/分以上の心室頻拍が30秒以上持続するものをいい、若年者ではQRS波形が右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型のものが比較的多い。

1. 不整脈の機序

リエントリー、トリガードアクティビティー、自動能亢進などが考えられる。右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型心室頻拍は左脚後枝付近のリエントリーと考えられている。また左脚ブロック・右軸偏位(LBBB+RAD)型は右室(まれに左室)流出路付近のトリガードアクティビティーが原因のことが多い。また、先天性心疾患術後など器質的心疾患に伴うものはリエントリー性のものが多い。

2. 治療の適応

頻拍が原因の症状または心不全を有するものや心機

能低下を認めるもの。

運動誘発性で心拍数の速いもの。

心室拍数が120/分以下⁵¹⁾または洞調律とほぼ類似の心拍数で基礎心疾患がなく、心機能障害がなければ原則として治療適応にはならない。

3. 治療

1) 急性期治療(図8)

a. 血行動態が不安定な場合には緊急にDCショックを行う。

b. 血行動態が不安定でなければ解離速度の速いNaチャネル遮断薬(fast drug)(リドカインやメキシレチンなど)を静注する。有効であれば点滴静注を持続する。

c. QRS波形が右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型の心室頻拍にはCaチャネル遮断薬(ベラパミル)を静注し、左脚ブロック・右軸偏位型の心室頻拍にはATPを静注する。効果がなければβ遮断薬の静注、さらに効果がなければNaチャネル遮断薬を静注する。

d. その他の場合には中間型の解離速度を持つNaチャネル遮断薬(intermediate drug)(プロカインアミドなど)や他のNaチャネル遮断薬を静注する。

e. 薬剤抵抗性の場合にはDCショックまたは心室ペーシング。

2) 頻拍予防(図9)

カテテルアブレーションは個々の症例について適応を考慮するが、単形性持続性心室頻拍はカテテルアブレーションの治療成績、安全性が飛躍的に向上しているため、多くの症例で治療の第一選択と考えられる。しかし、小児のカテテルアブレーションが可能な施設は限られており、また、年齢、先天性心疾患の合併や、Fontan等の先天性心疾患の術後で解剖学的にアプローチが困難な場合には、薬物治療を行わざるを得ない例が多い。

i) カテテルアブレーション

日本循環器学会が示す成人における高周波カテテルアブレーションの適応¹⁴⁾を示す。小児では上述の事項を考慮し、カテテルアブレーションの適応を決定する。

クラス I

a. 症状を有する特発性心室頻拍で薬物治療が無効または副作用のため使用不能または患者が服薬を望まない場合。

b. 植込み型除細動器植込み後に除細動通電が頻回に作動し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な心室頻拍。

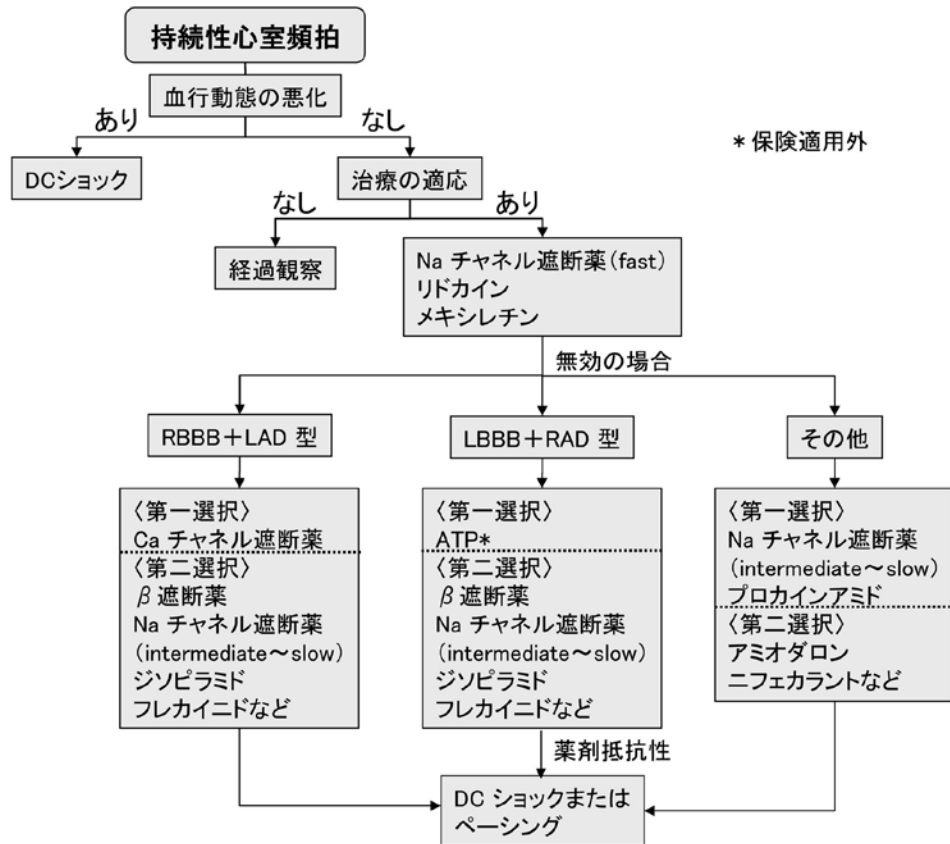


図 8 持続性心室頻拍の停止

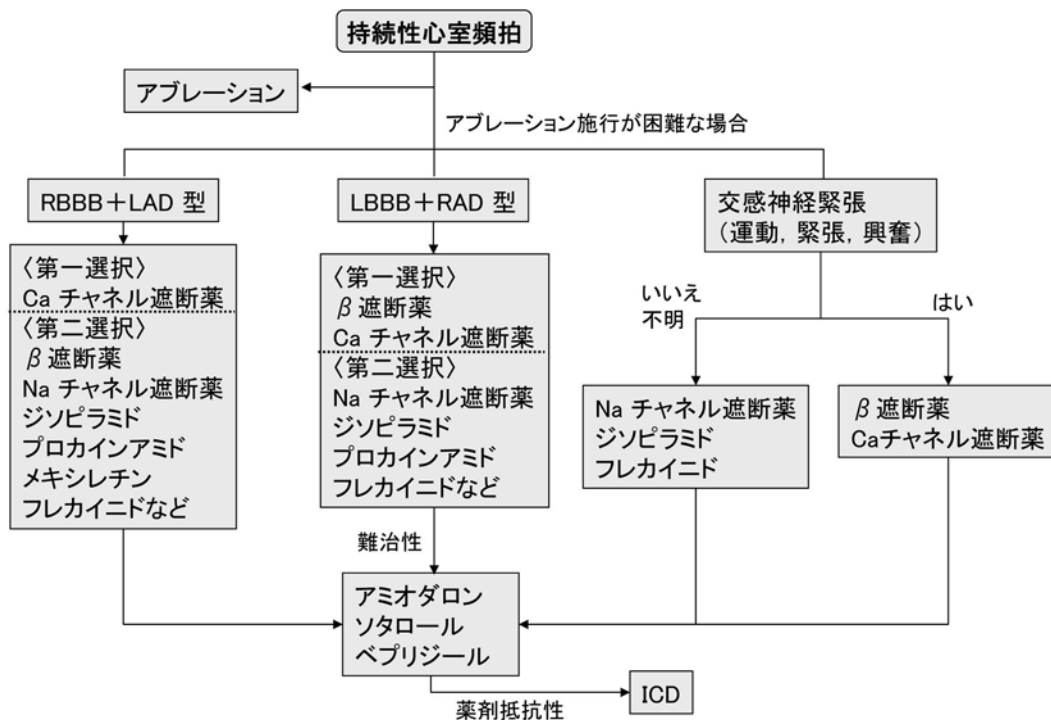


図 9 持続性心室頻拍の予防

クラス IIa

a. 症状を有する基礎心疾患に伴う単形性持続性心室頻拍。

b. クラス I と考えられる乳幼児症例。

ii) 薬物療法

a. 右脚ブロック・左軸偏位(RBBB+LAD)型の心室頻拍にはCaチャネル遮断薬を投与するが⁸、効果がなければβ遮断薬やNaチャネル遮断薬(ジソピラミド⁴³)、プロカインアミド、メキシレチン^{46~48}、フレカイニド^{44, 45, 50}など)も有効な事が多い。

b. 左脚ブロック・右軸偏位(LBBB+RAD)型の心室頻拍にはβ遮断薬やCaチャネル遮断薬を投与するが、Naチャネル遮断薬(ジソピラミド⁴³)、プロカインアミド、フレカイニド^{44, 45, 49, 50}など)も有効な事が多い。

c. 運動時や交感神経緊張時に出現するものはβ遮断薬^{51, 52}やCaチャネル遮断薬を投与する。

d. 難治性の場合にはKチャネル遮断薬(ソタロール⁵³)など)やアミオダロン^{54~56}、ベプリジルを投与する。

iii) 植込み型除細動器(ICD)

薬剤での難治例。

[注意]

頻拍発作の予防をどこまで行い、何を目標とするかは個々の症例により慎重に判断する。例えば、失神や心不全があれば積極的な治療が必要であるが、症状が軽い場合や心室レートが少なれば心室不整脈をすべて消失させる必要のない場合も少なくない。

G. 多形性心室頻拍，無脈性心室頻拍，心室細動

(住友直方)

心室細動は、致死的不整脈で、放置すれば死亡する。先天性心疾患術後、心筋炎、心筋症などに伴って発症することが多いが、明らかな心疾患を伴わないでおこる場合(特発性)がある。無脈性心室頻拍(pulseless VT)は脈拍を触知しない心室頻拍であり有効な循環を維持し得ない不整脈であり、心室細動と同様に扱う。

多形性心室頻拍は頻拍中のQRS波形に多形性を認める頻拍で、多くは非持続性で自然停止するが、時に心室細動に移行する。多形性心室頻拍はQT延長を伴っている場合と伴っていない場合に分けられる。この区別は、両者の治療法が異なるので重要である⁵⁷⁾。

QT延長に伴い発症する多形性心室頻拍はtorsade de pointes(Tdp)と呼ばれ、QT延長症候群の項目を参照していただきたい。

QT延長を伴わない多形性心室頻拍は、心筋炎、心不全、ショックなどの心機能低下に伴って起こる場合

が多いが、この場合は心室細動への前駆的不整脈といえる。明らかな心疾患を伴わずおこる多形性心室頻拍(特発性)の代表的なものに、Brugada症候群、カテコラミン誘発多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)^{39~41)}がある。Brugada症候群の詳細はBrugada症候群の項目を参照していただきたい。その他に、QT短縮症候群(SQTS)⁵⁸⁾、明らかな誘因や心電図学的特徴が認められない特発性多形性心室頻拍・心室細動がある。

CPVTは極めて稀な心室頻拍である^{39~41)}。本症の定義は、①3心拍以上、2種類以上のQRS波型をもつ心室頻拍がカテコラミンまたは運動負荷で誘発されること、②電解質異常、心筋症、虚血性心疾患など多形性心室頻拍のおこりうる病態が存在しないこと、③QT延長症候群、Brugada症候群などが否定されたものと定義される。

1. 不整脈の機序

CPVTは常染色体優性遺伝例では1q42-q43に存在するリアノジン受容体RyR2の遺伝子異常が^{6, 7)}、常染色体劣性遺伝例では1p11-p13.3に存在するcalsequestrin 2(CASQ2)遺伝子異常が発見された^{8, 59~61)}。これらの異常により、筋小胞体から大量のCa²⁺放出がおこり、トリガードアクティビティーを機序とする心室頻拍が起こるとされている。

これ以外の病態に伴う多形性心室頻拍、心室細動は、低K血症、低Mg血症などの電解質異常によりQT延長の結果おこるものや、心筋炎などに伴う心筋の再分極の差異(dispersion)増大によるリエントリー、トリガードアクティビティーもしくは自動能亢進によるものがある。

2. 治療の適応

CPVTは予後が不良であり、発見された場合全員が治療の適応となる。これ以外の原因によるものはまず原因治療が優先される。

3. 治療

1) 頻拍の停止

多形性心室頻拍、心室細動、無脈性心室頻拍が持続し、血行動態が破綻している場合には、まずDCショックを行い、直ちに小児二次救命処置(pediatric advanced life support: PALS)に基づいた救命処置を開始する^{62, 63)}。

反復する場合にはQT延長の有無を、洞調律時の心電図で判断し、QT延長を認める場合にはMgの静注

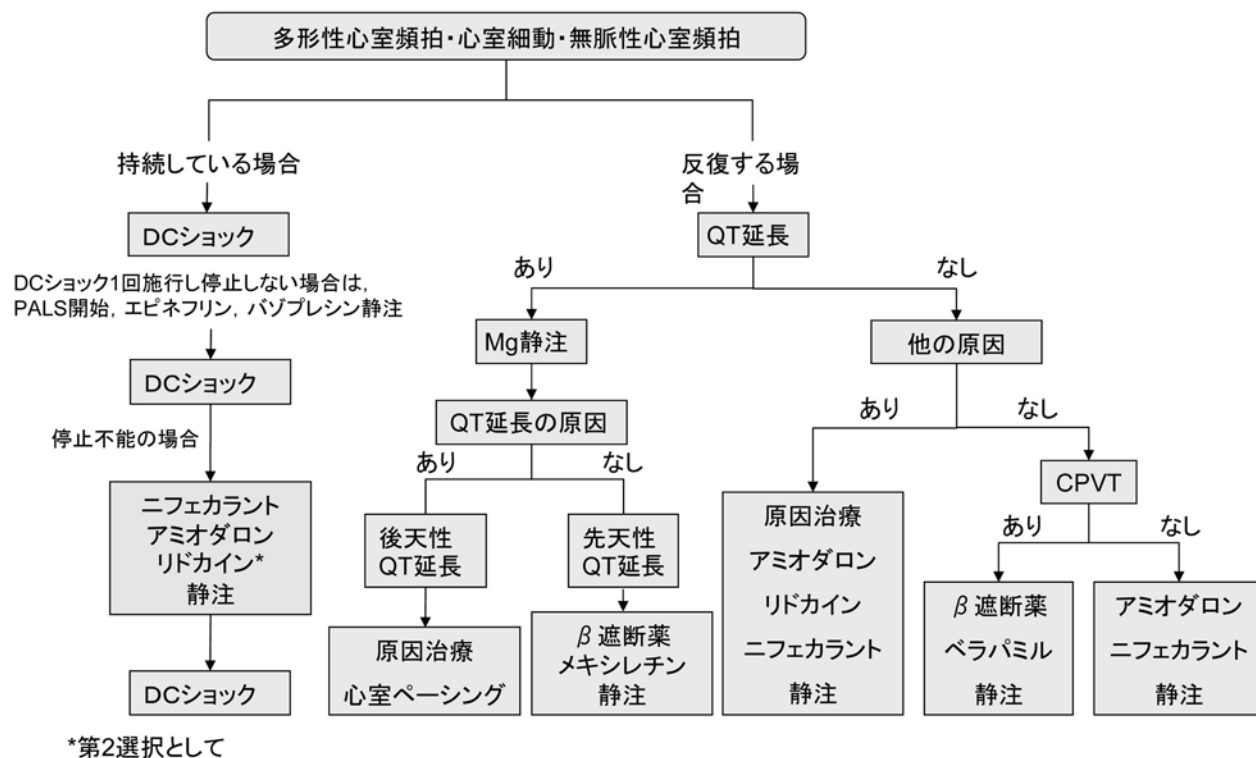


図 10 多形性心室頻拍・心室細動・無脈性心室頻拍：発作時の治療

を考慮し、QT 延長の原因を検討する。

QT 延長がない場合には他の原因を検討し、原因がある場合には原因治療を行い、ない場合には CPVT かどうか検討する。CPVT の停止には β 遮断薬や ATP⁶⁴⁾、ベラパミルを使用する。CPVT でない場合にはアミオダロン、ニフェカレントを使用する(図 10)。

2) 頻拍の予防

器質的心疾患を有し心機能が低下している場合の長期治療は、植込み型除細動器(ICD)が第一選択である⁶⁵⁾。器質的心疾患を有するが心機能が正常または軽度低下の場合は、ICD に代わる治療としてアミオダロン投与がある。

明らかな器質的心疾患を認めない場合は QT 延長の有無により対応が異なる。QT 延長を認めその原因が明らかな場合、原因治療のみで発作は消失する。二次的原因を認めない先天性 QT 延長症候群の場合は、 β 遮断薬が効果的である。 β 遮断薬使用後も再発する場合は ICD の適応となる。QT 延長を認めない場合は、心電図と臨床所見から CPVT、Brugada 症候群などを診断する。

CPVT の予防には β 遮断薬(プロプラノロール、アテノロール)^{39, 41)}、Ca チャネル遮断薬(ベラパミル)^{41, 66)}、

フレカイニド⁶⁷⁾が使用される。ICD の適応も考えられているが⁴¹⁾、頻回作動の危険性も報告されている⁶⁸⁾。星状神経節ブロックの有効性も報告されている^{69, 70)}(図 11)。

H. QT 延長症候群

(吉永正夫)

QT 延長症候群の診断と治療に関するガイドラインについては、日本循環器学会(JCS)の「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」のうち、『QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン Guideline for Diagnosis and Management of Patients with Long QT Syndrome and Brugada Syndrome (JCS 2007)』⁷¹⁾(以下、JCS 2007 ガイドラインと略す)が発行されており、基本的にはこのガイドラインが現在でも有効であると考えられる。したがって、本稿では JCS 2007 ガイドラインに基づき、その後に発表されたエビデンスを加え記載する。(著者注：JCS 2007 ガイドラインに基づき記載することは日本循環器学会学術委員会の許可を得ている。)

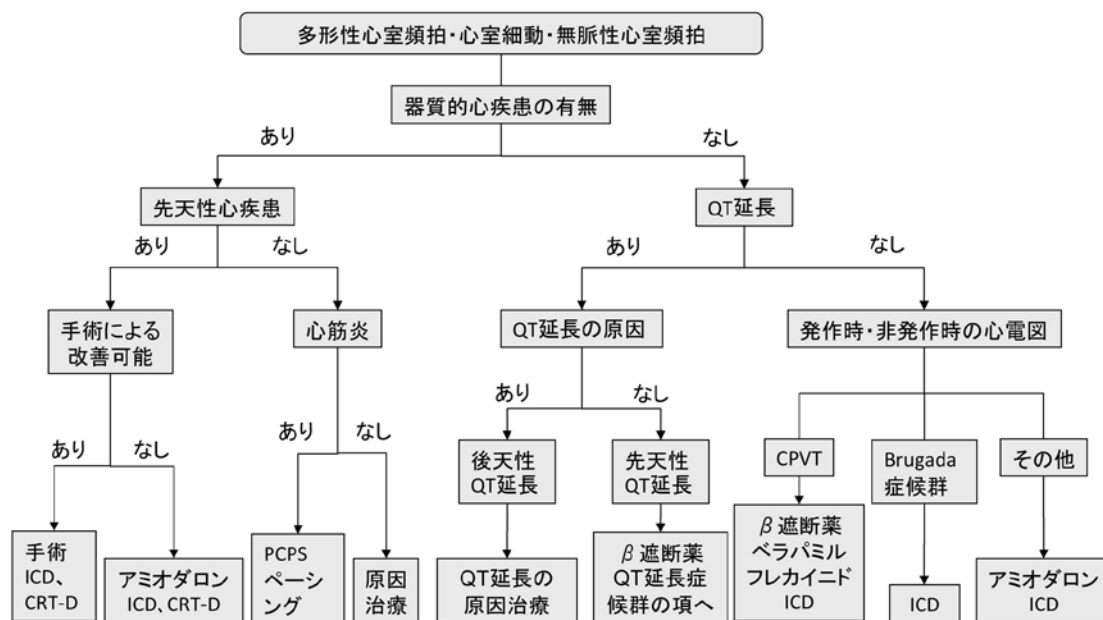


図 11 多形性心室頻拍・心室細動・無脈性心室頻拍の予防

1. QT 延長症候群の概論

イオンチャネル、あるいはイオン電流に影響を及ぼす蛋白の遺伝子変異によって起きる。変異遺伝子によるチャネルの機能亢進あるいは低下は、心筋細胞の再分極異常により心電図上 QT 延長や torsade de pointes (TdP) を引き起こし、失神や心臓突然死を起こしうる。現在 12 種の原因遺伝子が判明している (表 3)^{2-4, 72-80)}。この中で、LQT1, LQT2, LQT3 の順に多く、この 3 つのタイプで 90% を占めると考えられている。2 種以上の変異を併せ持つ時は重症化しやすい。

2. 小児期の QT 延長症候群の診断上の問題^{81, 84)}

QT 延長症候群は両側性難聴と心電図上 QT 延長を示す常染色体劣性遺伝形式をとる症候群 (Jervel and Lange-Nielsen syndrome) として 1957 年に最初に報告されている⁸³⁾。その後、常染色体優性の遺伝形式を示し、難聴を伴わない家系 (Romano-Ward syndrome) も報告された。現在まで 12 のタイプが解明され、genotype と phenotype との間に密接な関係があることがわかって来た。しかし、小児期には成人の QT 延長症候群とは異質の問題が存在する^{81, 82)}。日本では学校心臓検診により症状のない QT 延長を示す児童生徒を如何にフォローするかという問題もある^{81, 82)}。

1) 胎児期、乳児期早期における QT 延長症候群の診断の問題

QT 延長症候群の心電図所見、症状 (徐脈) は胎児期

から出現することが知られている⁸⁴⁾。心磁図の発達によるものである。新生児期、乳児期に症状が出現する QT 延長症候群は房室ブロックを伴い、重症であることが多い^{84, 85)}。図 12 は 2:1 の AV block を伴った QT 延長症候群 2 カ月女児例の心電図である。胎児期・新生児期に QT 延長症候群を示す患児の遺伝子診断では、洞性徐脈のみの場合 LQT1 がほとんどで LQT2 がわずかに、2:1 房室ブロック and/or 心室頻拍の場合 LQT2 と LQT3 が同程度の頻度と報告されている。

2) 乳児突然死症候群 sudden infant death syndrome

以前から QT 延長症候群による乳児期死亡が乳幼児突然死症候群 sudden infant death syndrome (SIDS) の死亡例として報告されているのではないかと考えられていた。最近になって遺伝子診断により SIDS 例の中に占める (あるいは紛れ込んだ) LQTS 症例の頻度が明らかにされた。ノルウェーで 1988 から 2004 年の 17 年間に発生した SIDS 201 例の遺伝子診断が行われている⁸⁶⁾。LQT3 が 13 例、LQT1, LQT2 が各々 2 例、LQT6, LQT9 が各々 1 例であった。すなわち 201 例中 19 例 (9.5%) に LQTS の遺伝子変異が証明されたことになる。日本では 1995 年から 2004 年の SIDS 42 例のうち遺伝子変異が証明された例は LQT3 が 2 例、digenic inheritance 例^(註) (LQT2+LQT3) が 1 例、LQT1 が 1 例、計 4 例 (9.5%) であり⁸⁷⁾、頻度はノルウェーと全く同じ

(註) 2 つの異なる遺伝子の変異を持つものをいう。

表3 QT延長症候群のタイプと責任遺伝子^{2~4, 72~80)}

タイプ	染色体	責任遺伝子	蛋白	イオンチャネル
LQT1 ²⁾	11p15.5	KCNQ1	Kv 7.1 (KVLQT1)	I _{ks} (α subunit)
LQT2 ³⁾	7q35-36	KCNH2	Kv 11.1 (HERG)	I _{kr} (α subunit)
LQT3 ⁴⁾	3p21-24	SCN5A	Nav 1.5	I _{Na} (α subunit)
LQT4 ⁷²⁾	4q25-27	ANK-B	Ankyrin-B*	[Ca ²⁺] _i
LQT5 ⁷³⁾	21q22.1-2	KCNE1	minK	I _{ks} (β subunit)
LQT6 ⁷⁴⁾	21q22.1-2	KCNE2	MiRP 1	I _{kr} (β subunit)
LQT7 ⁷⁵⁾	17q23	KCNJ2	Kir 2.1	I _{K1} , Andersen 症候群
LQT8 ⁷⁶⁾	12p13.3	CACNA1C	Cav 1.2	I _{Ca} , Timothy 症候群 [#]
LQT9 ⁷⁷⁾	3p25	CAV3	caveolin-3 [#]	I _{Na} (Na ⁺ チャネルと共発現)
LQT10 ⁷⁸⁾	11q23.3	SCN4B	Na _{vβ} [§]	I _{Na}
LQT11 ⁷⁹⁾	7q21-22	AKAP9	AKAPs [‡]	I _{ks}
LQT12 ⁸⁰⁾	3q41	SNCA1	α 1-syntrophin [¶]	I _{Na}

*: ankyrin-B は Na pump, Na/Ca exchanger, inositol-1,4,5-triphosphate receptor と結合し, Ca イオン濃度の調節に関与する。

: Caveolin (細胞膜表面, ゴルジ装置, 小胞体などに見られるたこ壺状の構造物)の裏打ち蛋白。このうち caveolin-3 は筋細胞にのみ発現している。

§ : Sodium channel β subunit

‡ : A-kinase-anchoring protein

¶ : dystrophin 関連蛋白で, neural nitric oxide synthase や細胞膜 Ca-ATPase と関与する。

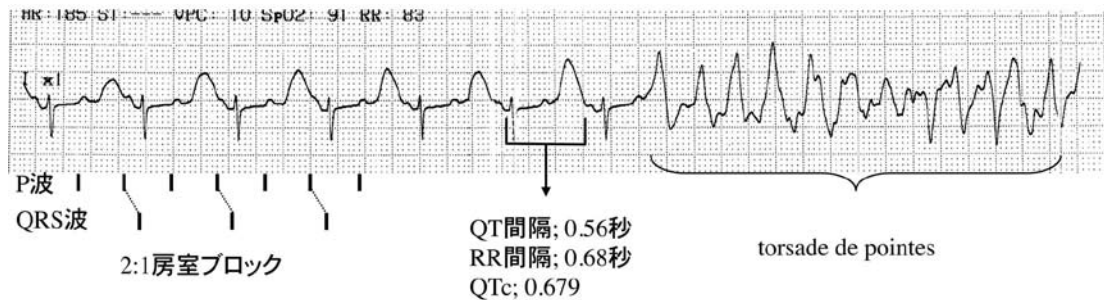


図12 2:1 房室ブロックを伴う QT 延長症候群患児 (2 カ月女児)

2:1 房室ブロックを伴った著明な QT 間隔の延長を示し, torsade de pointes に移行している。

である。LQTS の遺伝子診断において変異が判明する確率は 60% 程度でありこれを SIDS にも適用できるとすると, SIDS の 16% 程度が LQTS で死亡していることになる。

これに対し, 1 遺伝子の中に 2 個の異なる遺伝子変異を持つ者を compound heterozygous という。

3) QT 時間の補正方法

学校心臓検診での QT 延長の診断方法は長い間 Bazett の補正方法 $\{(QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 時間})^{1/2}\}$ で行われてきた。しかし, QT 時間(図 13)を Bazett の補正方法で補正すると心拍数が高い場合, 過剰に補正してしまう(図 14)⁸⁸⁾。コンピュータでの自動診断では心拍数が

75 あるいは 80/分以上では実際に QT 延長があっても“QT 延長”という異常を診断結果に表記していないことがある。また, 学校心臓検診では省略四誘導(I, aV_F, V₁, V₆)と心音図で行われている地域がある。QT 延長症候群に特徴的な notched T wave は V₂ から V₄ で記録されることが多い⁸⁹⁾。心拍数が 75/分以上で QT 延長があっても notched T wave が心電図上にないと診断が困難になることが実際に起きている。そこで心拍数に影響されない補正方法を検討すると, 0.31 乗の補正 $\{(QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 時間})^{0.31}\}$ が心拍数にまったく影響されない補正方法であり, exponential correction of the QT interval (eQTc) として報告されている(図 15)⁸⁸⁾。こ

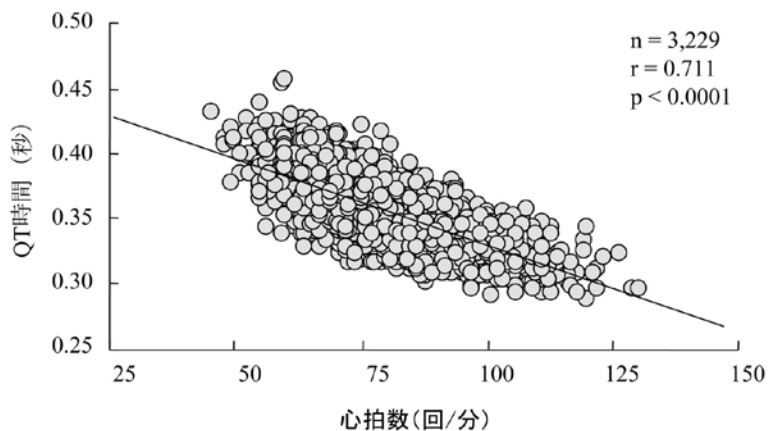


図 13 中学 1 年生女子の心拍数と QT 時間との関係(文献 88 より改変)

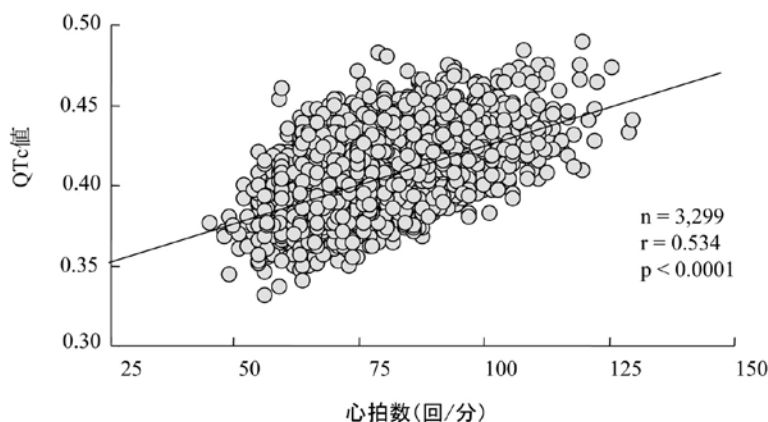


図 14 中学 1 年生女子の心拍数と QTc(Bazett の補正)との関係(文献 88 より改変)

の補正方法はすでに報告されている Fridericia による 3 乗根を用いた補正方法 $\{(QT \text{ 時間})/(RR \text{ 時間})^{1/3}\}$ とほとんど同様の値であった。この 2 補正方法による基準値は同じであり、表 4 のような結果である⁹⁰⁾。日本小児循環器学会でも、心拍数の早い小児での QT 時間補正には Fridericia の補正方法を採用するよう勧めている⁹¹⁾。

3. 診断のガイドライン⁷¹⁾

1) 心電図診断⁷¹⁾

QT 延長症候群の診断は、心電図所見、家族歴、既往歴、現症の組み合わせによってなされ、Schwartz らによって作成された診断基準⁹²⁾(表 5)が用いられることが多い。表の points(点数)からわかるように、心電図診断として QTc 値、TdP(図 12)、T 波交互脈(T-wave alternans)(図 16)、3 誘導以上での notched T wave

(図 17)が診断上重要になる。TdP は失神と同一の意味を持ち、T 波交互脈は TdP や失神を伴う時に出現しやすいので、心電図所見としては notched T wave の存在が重要な診断基準となる。他に QT dispersion の増大も LQTS の診断的補助になる。したがって安静時心電図以外に、補正されたあるいは補正されていない QT 間隔の増大、QT dispersion の増大、T 波の変化を誘発できるような心電図検査を行うことになる。運動負荷、顔面冷水負荷、24 時間心電図、薬物負荷などが用いられている。

i) 補正 QT 時間値(QTc 値)

上述した Schwartz らによって作成された診断基準⁹²⁾(表 5)が用いられることが多いが、この中では QT 間隔を先行する RR 間隔の 2 乗根で割る Bazett の補正 $\{(QT \text{ 間隔})/(RR \text{ 間隔})^{1/2}\}$ が用いられている。

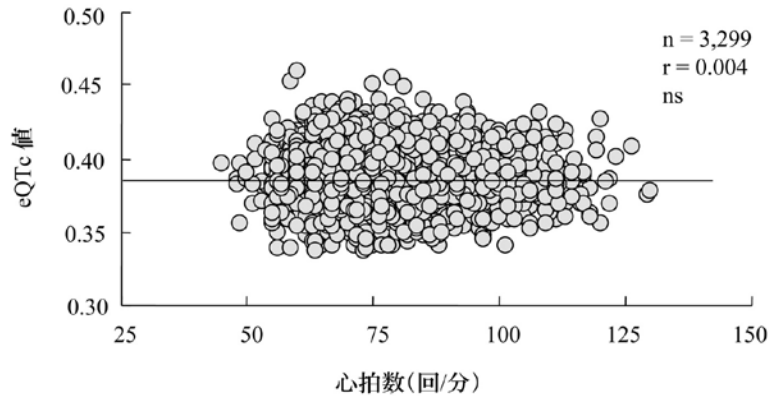


図 15 中学 1 年生女子の心拍数と exponential correction $\{(QT \text{ 時間})/(RR \text{ 時間})^{0.31}\}$ による補正 QT 時間との関係(文献 88 より改変)

表 4 eQTc と Fridericia 補正での基準値(文献 91 より改変)

	eQTc	Fridericia 補正
小学 1 年生男児	0.430	0.430
同 女児	0.430	0.430
中学 1 年生男子	0.445	0.445
同 女子	0.450	0.450
高校 1 年生男子	0.450	0.450
同 女子	0.455	0.455

表 5 QT 延長症候群の診断基準(文献 92 より改変)

	ポイント
1. 心電図所見	
A. Bazett 法補正による QT 間隔	
$\geq 0.48 \text{ s}^{1/2}$	3
$0.46-0.47 \text{ s}^{1/2}$	2
$0.45 \text{ s}^{1/2}$ (男子)	1
B. torsade de pointes*	2
C. T 波交互脈	1
D. 3 誘導以上での notched T 波	1
E. 年齢不相応の徐脈	0.5
2. 臨床症状	
A. 失神*	
ストレス時	2
非ストレス時	1
B. 先天性聾	0.5
3. 家族歴	
A. definite LQTS の家族歴	1
B. 30 歳未満の突然死	0.5

算定法(診断法): ≥ 4 ポイント: high probability(or definite), 2~3 ポイント: intermediate probability, ≤ 1 ポイント: low probability
 *: torsade de pointes と失神は同時に算定してはいけない⁷⁹⁾

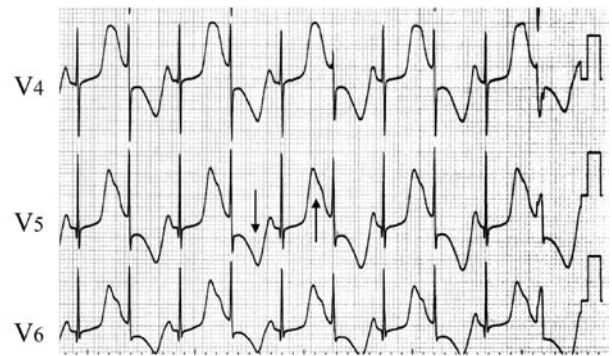


図 16 T 波交互脈(T-wave alternans) (2 カ月女児)
T 波の向きが 1 心拍ごとに逆向きになっている。図 10 と同一症例

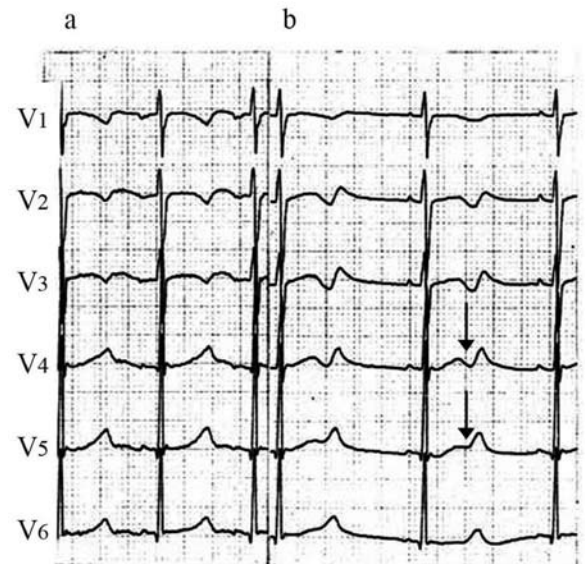


図 17 負荷試験による notched T wave の出現(文献 95 より改変)
安静時(a)にはなかった notched T wave が顔面冷水負荷(b)により V₄, V₅ にも出現している

表 6 徐脈の診断基準(文献 94 より改変)；各群での 2 パーセンタイル値

	男子	女子
0～1 カ月	129	136
1～3 カ月	126	126
3～6 カ月	112*	122*
6～12 カ月	106	106
1～3 歳	97	95

*；例数が少ないため、95%信頼限界値を用いてある。

日本においては小学校、中学校、高校 1 年生全員に対して学校心臓検診が行われ、心電図が記録される。学校心臓検診においても QTc 値は診断上重要な要素になる。日本小児循環器学会では、心拍数の早い小児での QT 時間補正には Fridericia の補正方法を採用するよう勧めていることは前述した⁹¹⁾。

発端者の遺伝子変異が判明した後の家族検診で、変異がありながら心拍数で補正された QT 間隔(QTc)が正常範囲の家族に関する経過観察方法は定まっていなく、家族歴(症状の有無)を参考に個々に決定していくことになると考えられる⁹³⁾。

ii) Torsade de pointes (TdP)

QRS の極性と振幅が心拍ごとに変化して等電位線を軸にしてねじれるような特徴的な波形を呈する心室頻拍をいう。QT 時間が延長している時に出現しやすいが、short-coupled TdP では QT は延長していない⁹⁾。失神は一時的な、自然に回復した TdP によるものと考えられている。しかし、TdP から心室細動に増悪すると心臓突然死につながる。

iii) T 波交互脈(T-wave alternans)

体表面心電図で、T 波が 1 心拍ごとに変化するものをいう。T 波交互脈が存在するときは心室頻拍を起こしやすく、予後が悪い。T 波交互脈は QT 延長症候群だけでなく、虚血性心臓病などでも出現する。

iv) Notched T wave in 3 leads

Bifid T wave ともいう。陽性 T 波のピーク部の直前(上降脚)あるいは直後(下降脚)に切れ込みがある T 波をいう。反対に、陽性 T 波のピーク部の直前(上降脚)あるいは直後(下降脚)に突然の隆起部がある T 波という定義をしてある論文もある。

v) 年齢不相応の徐脈 low heart rate for age

この項目は小児だけの基準になる⁹²⁾。Romano-Ward 症候群患児と健常児との間で心拍数に有意差があるのは新生児期から 3 歳までとなっている。各年齢の 2 パーセンタイル値を基準にする。診断基準⁹²⁾には 1980

年の文献の心拍数を参考にするよう記載されているが、Rijnbeek らは新しい基準値を提唱している⁹⁴⁾。新しい基準値での各年齢の 2 パーセンタイル値を表 6 に示した。胎児期、乳児期では高度房室ブロックを伴うことが多い。房室ブロックを伴ったものは LQT2 か LQT3 が多い。

4. 治療

1) 薬物治療

i) β 遮断薬

小児の QT 延長症候群は運動やストレスが原因で失神が誘発されるものが大部分である。このような場合の第一選択薬が β 遮断薬である。ただし、LQT3 など β 遮断薬が効果の薄い例もあることに注意が必要である。表 7 に β 遮断薬の適応のクラス別を示す。

ii) Na チャネル遮断薬(メキシレチン)

SCN5A の機能亢進で発症する LQT3 では有効と報告されている。表 8 にメキシレチンの適応のクラス別を示す。

iii) 硫酸マグネシウム

TdP の急性期治療として有効である。

iv) ベラパミル

Ca チャネル遮断薬の使用例の報告は少ない。しかし LQT8(Timothy 症候群)や、early afterdepolarization (EAD) が心室性不整脈に関与していることが疑われる例で、使用されることが考えられる。

v) カリウム

QT 延長症候群の多くが I_{Ks} 、 I_{Kr} などの K チャネルの異常で発症する。このため低 K^+ 血症は QT 延長を悪化させる。特に LQT2 で血清 K を高値に保つことが有効であったとの報告がある。

2) 非薬物治療

i) 植込み型除細動器(ICD)

QT 延長症候群に対する非薬物治療には植込み型除細動器(ICD)治療、ペースメーカ治療、左側心臓交感

表7 先天性QT延長症候群におけるβ遮断薬の適応⁷¹⁾

クラスI
失神の既往のあるQT延長症候群, 特にLQT1, LQT2
クラスIIa
症状はないが, QT延長を認め, ①先天性聾, ②新生児, もしくは乳児期, ③兄弟姉妹の突然死の既往, ④家族もしくは本人の不安, もしくは治療に対する強い希望がある場合
クラスIIb
症状がなく, ①先天性聾, ②兄弟姉妹の突然死の既往などを認めないもの

表8 先天性QT延長症候群におけるメキシレチンの適応⁷¹⁾

クラスIIa
1. LQT3と診断のついた失神歴のあるQT延長症候群
2. β遮断薬単独で効果のないQT延長症候群

神経節切除術がある。これらの治療法は、発作誘引となる運動制限やQT延長をもたらす薬物使用の制限など日常生活の注意点を守り、さらに薬物治療を十分行った上でも致死発作がコントロールできない可能性が高い場合に選択される。

表9にICD植込みの適応のクラス別分類を示す。

ii) ペースメーカ植込み

徐脈が原因となるTdPによる失神を認める例が対象となったがICDの普及につれてペースメーカの代わりにICDを植込むようになった。

iii) 左心臓交感神経節切除術

本邦ではほとんど行われていない手術であるが、欧州からは薬剤抵抗性の患者に施行したよい結果が報告されている。

I. Brugada 症候群

(泉田直己)

Brugada 症候群とは、心電図で右側胸部誘導のV₁, V₂, V₃を中心に、特異なST上昇所見と不完全右脚ブロックパターンの所見を示し、心室細動を主とした心室性不整脈により失神や突然死するという症候群である^{96~98)}。有意な心構造異常は認められず、主に40歳代の男性に多く、心室性の不整脈発作は安静時にみられることが多い。この疾患の概念は、1992年Brugada兄弟によりその概要が報告され⁹⁶⁾、その後の研究によ

り、不完全右脚ブロックは必須ではなく、STT部分のJ波を特徴とする独立した疾患として確立してきた^{97,98)}。

2002年にWildeらによりその特異な心電図所見の基準がconsensus reportとして報告され⁹⁹⁾(表10, 図18)、心電図診断の基準とされてきた。2005年Antzelevitchら¹⁰⁰⁾は、Brugada症候群の診断基準を、表11に示すような内容で提唱した。このうち、特異な心電図所見に加えて、項目1)または5)のように不整脈による症状を有する場合には有症候性Brugada症候群とされ、Brugada症候群の診断は確実と考えられる。項目2), 3), 4)はそれぞれ単独で有する場合は、本人に症状がないため、無症候性Brugada症候群とよばれている。心電図所見の基準のみをみたすが、患者の臨床的な背景が不明で、項目1)~5)のどれに該当するか不明である場合はBrugada様(型)心電図例とされるが、この用語は無症候性の例に限って使用される場合もある。

本症候群は、当初成人男性の突然死の原因となる疾患として注目されていたが、小児でもBrugada症候群と考えられる報告¹⁰¹⁾があり、海外ではProbstらにより¹⁰²⁾、わが国では、小児循環器学会小児Brugada様心電図例の生活管理基準に関する研究委員会により¹⁰³⁾概要がまとめられている。

小児Brugada症候群の特徴をこれらの報告により総括してみると、a)成人に比べてその頻度は少ない、b)発症した症例では成人と同様に突然死や蘇生を要するような重症例となる、c)男児に多い、d)発作は安静時や発熱時に発症している例が多い、e)Brugada症候群あるいは突然死の家族歴を有する例が多い、のように項目a)の頻度の点を除き、ほぼ成人例と同様の疫学的な特徴を有することを示している。

Brugada症候群の典型例は、成人と比べて小児では少ない。その理由として、Brugada症候群例での心電図所見は時間とともに変化するため、記録時の心電図所見でその特徴ある所見が出現するとは限らず、小児では協力が得られにくいため心電図記録の機会が少なく一層その傾向が強いと考えられる。また、小児期の失神の原因は神経疾患などさまざま、心原性であることの診断が困難であることが多い。

Brugada症候群が疑われるが、特異な心電図所見が得られない場合には、薬物負荷あるいは誘導部位を変えた心電図記録が行われる。また、失神などの症状が、心室細動などの心室性不整脈との関連があるかについて必ずしも明確でない場合がある。このような場合、心室性不整脈の易出現性を調べる目的で、心臓電気生理学的検査(EPS)による誘発が行われる¹⁰⁴⁾。

表 9 先天性 QT 延長症候群における ICD 植え込み⁷⁾

クラス I						
心室細動または心停止の既往を有する患者(エビデンスレベル A)						
クラス II ^{注1}						
① Torsade de pointes(TdP)または失神の有無, ② 家族の突然死の有無, ③ β 遮断薬に対する治療抵抗性, の3つから以下の表に示すように IIa, IIb に分類する						
TdP・失神の既往	+	+	-	+	+	-
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+
β 遮断薬 ^{注2}	無効	無効	無効	有効	有効	有効
	IIa	IIa ^{注3}	IIa	IIa	IIb	IIb

注1 クラス II の項では, TdP・失神の既往の有無, 突然死の家族歴の有無, β 遮断薬の有効性の有無の3つを同等の重みとして, 2つ以上の場合を IIa, 1つの場合は IIb に分類した。

注2 LQT3 と診断された場合は, β 遮断薬は投与せずに無効とする。

注3 不整脈の非薬物治療のガイドライン(2006年改訂版)では IIb に分類している。

表 10 Brugada 症候群の心電図診断における $V_1 \sim V_3$ 誘導の ST 変化と心電図所見例(文献 99 より引用, 一部改変)

	Type 1	Type 2	Type 3
J 波の波高(J 点の電位)	≥ 0.2 mV	≥ 0.2 mV	≥ 0.2 mV
T 波の形	陰性	陰性または二相性	陽性
STT 波形	Coved	Saddleback	Saddleback
ST 部分(終末部)	徐々に下降	上昇 ≥ 0.1 mV	上昇 < 0.1 mV

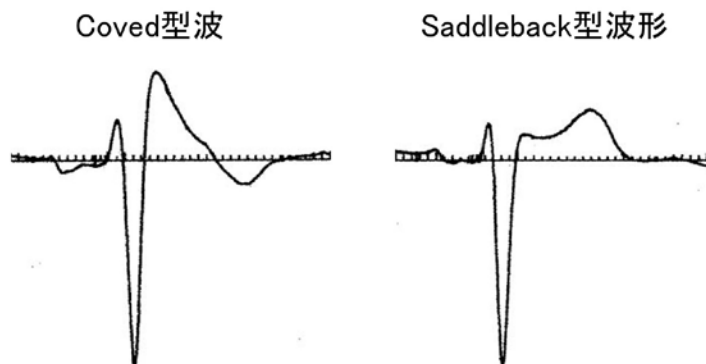


図 18 Brugada 症候群に特徴的な STT 波形(文献 103 より引用)

表 11 Brugada 症候群の診断基準(文献 100 より引用)

$V_1 \sim V_3$ のいずれかで 0.2 mV 以上の ST 上昇を伴う coved 型の STT 所見

さらに、次のいずれかの項目に該当する

- 1) 心室細動、多形性心室頻拍が確認されている
- 2) 45 歳以下の突然死の家族歴がある
- 3) 心臓電気生理学的検査により心室頻拍が誘発される
- 4) 家族に典型的な coved 型の心電図所見を示す例がいる
- 5) 失神や夜間の瀕死期呼吸を認める

わが国では、心電図を用いた学校心臓検診が行われており、Brugada 症候群と同様の心電図所見を有しながら、症状のない無症候性 Brugada 症候群あるいは Brugada 様(型)心電図例の小児が一定の数発見される。その頻度は、成人例の検診で報告されている 1,000 人に 1 人(0.1%)程度^{104~108)}に比して少なく 10,000 人に 1 人(0.01%)以下^{103, 109)}と判明している。このような無症候性の症例の多くは予後がよいことがわかってきており、小児期に有症状の Brugada 症候群として発症するわけではないと考えられる。そのため、小児循環器学会小児 Brugada 様心電図例の生活管理基準に関する研究委員会では、後者の「Brugada 様(型)心電図」の名称としている。一方で、学校心臓検診で発見された Brugada 様心電図例を発端者としてその家族に Brugada 症候群が発見された例もあり¹¹⁰⁾、このような小児例では将来、心室不整脈が出現し Brugada 症候群の診断が確定する可能性もあるので注意深い観察が必要である。

Brugada 症候群の発生機序には、遺伝子の異常による心筋イオンチャネルの異常に加えて伝導異常や心筋の線維化も関与していると考えられている^{111~116)}。この伝導異常や線維化は一般に加齢により進行することから、その影響の少ないことが小児期での Brugada 症候群の頻度が少なく、Brugada 様心電図例の予後が比較的良好な理由と考えられている。

1. 診断

1) 心電図診断

Brugada 症候群の心電図診断は Wilde らにより報告された基準⁹⁹⁾が広く採用されている。この基準では、心電図 STT 所見を、type 1(coved 型)、type 2, 3(saddleback 型)とに分け、さらに J 点での ST 上昇の程度を 0.2 mV と定めている(表 10, 図)。小児の Brugada 症候群の診断においても、原則としてこの基準により

心電図診断が行われている。その後のいくつかの報告から、Brugada 症候群の心室細動など心室性不整脈の発生に臨床的な意義の大きいのは、type 1(coved 型)心電図波形とされている^{117~121)}。

さらに、本邦の成人での研究では、coved 型心電図波形であれば、J 点での ST 上昇が 0.1~0.2 mV と軽度であっても、Brugada 症候群診断できる症例があり¹²²⁾、このため、西崎ら¹²³⁾は成人の Brugada 様心電図の自動診断においては、 $V_1 \sim V_3$ の STT 波形を、A 型：coved 型 ST 上昇(J 点で 0.2 mV 以上)、B 型：saddleback 型 ST 上昇(J 点で 0.2 mV 以上)、C 型：coved 型軽度 ST 上昇(J 点で 0.1 mV 以上 0.2 mV 未満)の 3 型に分類している。

小児では、Brugada 症候群の予後が比較的良好と考えられること、小児期の心電図所見では $V_1 \sim V_3$ 誘導で軽度 ST 上昇をきたす例は正常例にも多くみられることから、小児循環器学会小児 Brugada 様心電図例の生活管理基準に関する研究委員会は学校心臓検診での小児 Brugada 様心電図の抽出基準を、西崎ら¹²³⁾の基準の A 型と B 型に定めた。その中では、特に A 型に注目し、B 型は A 型に変化する可能性の高い注意すべき心電図所見として位置づけている。

2) 一肋間上の心電図

Brugada 症候群では心電図所見は時間により変化し、ある時点での心電図所見では必ずしもその特徴的な所見が記録できず、正確な診断が得られない。その場合、 V_1 , V_2 誘導の上部(一肋間上など)で心電図記録を行うと典型的な波形が得られる場合がある¹²⁴⁾。また、再現性を持って特異な心電図所見が得られるかを確認するために負荷試験が行われている。陽性所見が得られた場合には、さらに症状や家族歴の有無を考慮してその診断的な意義が決定される。

3) 薬物負荷試験

薬物負荷試験は、Vaughan-Williams 分類 IA または IC 群に属する Na チャネル遮断薬が用いられる^{125~127)}。代表的薬物と負荷量として、ピルジカイニド(1 mg/kg を 10 分で静注)、フレカイニド(2 mg/kg を 10 分で静注)、プロカインアミド(10 mg/kg を 10 分で静注)、が用いられる¹⁰⁰⁾。負荷により、coved 型 ST 上昇(J 点において ST が 0.2 mV 以上)の所見が得られれば、典型的な心電図所見が得られたことになり^{100, 125~128)}、陽性と判定できる。有症候性例で本試験が陽性となれば、Brugada 症候群と診断される。無症候性で家族歴のある例が、本負荷試験で陽性となれば Brugada 症候群が強く疑われる。症状や家族歴ともなく、saddleback 型など心電図所見のみから Brugada 症候群を疑われ実施

した例で本負荷試験が陽性となった場合には、Brugada 症候群の可能性があり、注意深い経過観察を行う。

4) その他の負荷試験

運動負荷試験やイソプロテレノールの負荷試験はいずれも同じ変化を示し、ST 上昇の程度や STT 波形の変化が改善し、不整脈が発現している場合にはそれらを抑制する¹²⁹⁾。経口糖負荷試験では、ST 上昇の増強、STT 波形の coved 型への変化がみられ、血中インスリン値との関係が考えられている¹³⁰⁾。また、有熱時に ST 上昇の増強、心室不整脈が誘発されることがあるので、Brugada 症候群が疑われる例・家族歴のある例では注意を要する。

5) 臨床電気生理学的検査

Brugada 症候群に対する臨床電気生理学的検査は、それがほぼ確実または強く疑われる例に対して、電気刺激により心室不整脈を誘発しその易誘発性をみることが主な目的である¹⁰⁴⁾。そのほかに、心室不整脈の発生機序が解明できることや他の異常の有無を検討できる意義もある¹⁰⁴⁾。易誘発性の判定は、心室におけるプログラム刺激によって行われる。Brugada 症候群では高率に心室不整脈が誘発され、右室流出路刺激のほうが発誘されやすい、自律神経作動薬が誘発性に影響する、などの知見が得られている。しかし、無症候性 Brugada 症候群における心室期外刺激による誘発検査では、心事故の発生と易誘発性と関連がないとの報告もあり^{120, 121)}、この検査が自然発作の予知などのリスク評価に有用であるか否かについては、いまだ研究者間に異論があり結論は出ていない。

6) 遺伝子検査

Brugada 症候群における ST 上昇の機序は、右室流出路付近の心外膜側に多く、内膜側に発現が少ない一過性外向き K 電流 (I_{to}) の不均一な発育によって、心外膜・内膜間の活動電位第 1 - 2 相の貫壁性電位勾配の増加によるとされている¹³¹⁾。したがって、この I_{to} の電流を調整することで心電図所見が変化する。

このほか、病態を悪化させる要因として、さらに Na 電流、Ca 電流の低下、副交感神経活動の上昇などが示されている^{5, 132~133)}。

遺伝子では、1998 年 Na チャネルの遺伝子である *SCN5A* の異常が発見され、その後さまざまな変異が追加報告されている。この遺伝子は、すでに先天性 QT 延長症候群 3 型 (LQT3) の原因遺伝子として知られていたが、さらに進行性心臓ブロック、洞不全症候群にもこの遺伝子の変異が発見され、臨床像も共通することがあるため、心筋 Na チャネル病として総称される場合がある¹³⁴⁾。しかし、Brugada 症候群例で *SCN5A*

の変異が同定されるのは約 20% であり、また同一家系内の遺伝子キャリアで Brugada 症候群の臨床像を示さないものもあり、診断についての遺伝子検査の有用性は、十分とはいえない。

Brugada 症候群の遺伝子異常は、その後 Na チャネルのトラフィックに関与する *GPD1-L* 遺伝子¹³⁵⁾、Ca チャネルのサブユニットを規定する遺伝子の異常など次々と発見されており¹³⁶⁾、2008 年 12 月現在では 6 種類が報告され、QT 延長症候群にならって、BrS1¹³⁷⁾、BrS2¹³⁶⁾、BrS3¹³⁶⁾、BrS4¹³⁵⁾、BrS5¹³⁸⁾、BrS6¹³⁹⁾ と分類されている。

2. 治療

小児の Brugada 症候群や Brugada 様心電図例に対しての治療は、成人に比べ症例が少なく知見の蓄積も少ない小児において確立した一定の指針を作成するのは困難である。Brugada 症候群および Brugada 様心電図に対する実際の対応では、成人領域で得られた多数の知見に、小児の特殊性を考慮して決定することが望ましいと考えられる。また、なお、本項での記述の内容は、今後の新たな知見の集積や検証により修正される可能性があることに注意が必要である。

1) 薬物治療

薬物療法では、心電図 ST 上昇の機序と考えられている一過性外向きカリウム電流 (I_{to}) の相対的な増加を抑制する薬物、Na、Ca 電流を増加させる薬物、副交感神経の遮断や交感神経を刺激する作用を有する薬物が理論的に有効となる。

現在、有効と報告されている薬物には、キニジン (I_{to} の抑制)^{140~143)}、シロスタゾール (Ca 電流の増加)¹⁴⁴⁾、ベプリジル (I_{to} の抑制)¹⁴⁵⁾、イソプロテレノール (β 刺激作用)^{146, 147)} などがあるが、いずれも小児では経験症例が少なく、また効果も必ずしも 100% 確実とは言えず、Brugada 症候群に対する薬物療法として確立したものとはなっていない。

心室細動の発作中や発作を頻回に繰り返す場合には、少量のイソプロテレノールの持続点滴静注法 (0.01 $\mu\text{g/kg/min}$ から開始) が有効である¹⁴⁷⁾。

慢性期の心室細動を確実に予防する薬物療法は今のところ見られない。心臓突然死の確実な予防には次に示す ICD 植込みが勧められるが、植込み後にも発作が持続する例や ICD 植込みを望まない例で心室細動の発症が疑われる例ではキニジン、シロスタゾール、ベプリジルの併用が試みられている。

2) 非薬物治療

Brugada 症候群に対して突然死を防ぐ唯一確立した

表 12 参考資料：ICD 植込みの適応(文献 71 より引用)

クラス I							
1. 心停止・蘇生例							
2. 自然停止する心室細動・多形性心室頻拍が確認されている							
クラス II ^{注1}							
Brugada 型心電図(coved 型) ^{注2} を有する例で、① 失神の既往の有無、							
② 突然死の家族歴の有無、③ 電気生理検査における心室細動の誘発の有無、の3つから以下の表に示すように IIa、IIb に分類する。							
失神	+	+	-	+	-	-	+
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+	-
VF 誘発される ^{注3}	+	+	+	-	+	-	-
	IIa	IIa	IIa	IIa	IIb	IIb	IIb

注1 クラス II の項では、失神の既往の有無・突然死の家族歴の有無・電気生理検査における心室細動の誘発の有無の3つを同等の重みとして、2つ以上の場合を IIa、1つの場合は IIb に分類した。一方、厚生省委託研究班(Brugada 症候群)の結果は、突然死の家族歴の方が失神の有無よりも死亡率が高い結果が報告されている。

注2 薬物負荷、一肋間上の心電図記録で認めた場合も含む。

注3 誘発された心室細動時の症状により、失神の原因として心室細動が最も考えられる場合はクラス I にする。

©不整脈の非薬物治療ガイドライン(2006 年改訂版)では、クラス III として“Brugada 型心電図(saddle back 型)を有するが、心室細動・失神の既往及び突然死の家族歴を認めず、電気生理検査によって心室頻拍および心室細動が誘発されない場合”が分類されている。

治療は植込み型除細動器と考えられている。その適応については、2007 年に日本循環器学会で主に成人を対象とした「QT 延長症候群と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン」が作成されており、参考にするべきものである^{71, 148)}(表 12)。

このガイドラインでは、Brugada 様心電図所見に加えて心停止・蘇生例や心室細動、多形心室頻拍が記録されている症例では、クラス I の適応(有益であるという根拠があり、適応であることが一般に同意されている)とされているが、このような症例については小児においても ICD のよい適応となると考えられる。

また、Brugada 様心電図所見に加えて、① 失神の既往の有無、② 突然死の家族歴の有無、③ 電気生理検査における心室細動の誘発の有無、の評価をしこれらのうち2項目以上該当した場合をクラス IIa の適応(有益であるという意見が多いもの)、1項目のみ該当した場合をクラス IIb の適応(有益であるという意見が少くないもの)としている。

小児においては、上記のうち、① 失神の原因が心原性以外のものが多いこと、② 突然死の家族歴があっても小児期に発症することが成人と比べて少ないと考

えられること、③ 小児では電気生理検査の侵襲性が比較的高く、このような検査を行うことが成人と比べて容易でないこと、などの背景がある。

さらに小児では ICD の経験が少なく、成人に対するような一定のガイドラインを作成することが困難であること、小児では虚血性心疾患に伴うものが少なく、先天性心疾患など成人では稀な疾患が多く含まれる特徴を有すること、ICD の大きさは体重の少ない小児に対して大きいこと、ICD に対する精神的ケアが成人以上に重要であることなど、小児特有の問題があることも念頭において、ICD の適応を決定すべきもの^{13, 14)}とされている。

J. 徐脈性不整脈

(安田東始哲)

徐脈性不整脈としては、洞停止、洞房ブロック、持続性洞徐脈、II～III 度房室ブロックが含まれるが、臨床的には、洞不全症候群と房室ブロックに大別される。原因は、先天性と後天性があり、先天性としては、母体由来、遺伝子異常、先天性疾患などがある¹⁴⁹⁾。後天

表 13 徐脈性不整脈の原因

●先天性

1. 膠原病の母体由来の抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体
経胎盤的に胎児に移行し, 伝導系を障害. 完全房室ブロック, 洞徐脈, 一過性 I 度房室ブロック, 2 次性 QT 延長をきたす.
2. 遺伝子異常

<i>SCN5A</i>	家族性洞機能不全症候群, 進行性房室ブロック (Lenègre 病)
<i>Csx/Nkx2.5</i>	房室ブロック + 家族性心房中隔欠損
<i>TBX-5</i>	進行性房室ブロック, 脚ブロック, 洞機能不全症候群
<i>LMNA</i>	進行性房室ブロック
<i>PRKAG2</i>	進行性房室ブロック
3. 先天性疾患

多脾症候群	洞結節の欠損, 位置異常, 低形成が原因で, 洞機能不全症候群, 房室ブロックをきたす.
修正大血管転位	本疾患の約半数で進行性に完全房室ブロックを生じる.
神経・筋疾患	Emery-Dreifuss 症候群
ミトコンドリア異常	Kerns-Shy 症候群

●後天性

1. 心疾患術後 外科的侵襲による. ファロー四徴・修正大血管転位術後など.
2. 迷走神経性 失神をきたす例もある. アトロピンの静注 (0.02 mg/kg) で消失する.
3. 低酸素血症 周産期に比較的多い.
4. 急性心筋炎 コクサッキー A/B, エコー, インフルエンザなどのウイルスが原因.
5. 内分泌疾患 甲状腺機能低下症, 神経性食欲不振症など.
6. 薬剤性 Na チャネル遮断薬, Ca チャネル遮断薬, β 遮断薬, ジギタリスなど.

表 14 洞不全症候群の分類 (Rubenstein による)

タイプ	不整脈	特徴・参考
I 型	持続性徐脈	<100 bpm (<3 歳) <60 bpm (3~9 歳) <50 bpm (9~16 歳) <40 bpm (>16 歳)
II 型	洞停止, 洞房ブロック	接合部補充収縮や心室補充収縮を伴うことがある
III 型	徐脈頻脈症候群	特発性: 比較的多 続発性: 心筋炎, 心筋症 心房内手術 (Senning, Mustard, Fontan 術) 後

性としては, 心疾患術後, 迷走神経性, 低酸素血症, 急性心筋炎, 内分泌疾患, 薬剤性などがある (表 13).

1. 分類

1) 洞不全症候群

洞結節の一過性あるいは持続性の機能不全による症候

群で, Rubenstein による分類¹⁵⁰⁾が用いられる (表 14).

2) 房室ブロック

房室結節における伝導遅延あるいは途絶による徐脈で, 以下のように分類される.

i) I 度

PQ 間隔が延長 (年少児 >0.22 秒, 年長児 >0.24 秒).

ii)II 度

(1)Wenckebach 型

PR 間隔が心拍ごとに徐々に延長し、心室への伝導が途絶して 1 拍の QRS 波が脱落、その後再び PR 間隔の延長と QRS の脱落を繰り返す。

(2)Mobitz II 型

PR 間隔の延長を伴わず、突然心室への伝導が途絶し、1 拍の QRS 波が脱落する。2:1 房室ブロックでは、上記 2 者の鑑別は通常は不可能であるが、PR 間隔が変動するようであれば(1)の可能性が高い。

iii)高度第 II 度房室ブロック

房室伝導比が 3:1 以下の場合(QRS 波が 2 拍以上連続して脱落する場合)。

iv)III 度

完全房室ブロック。P 波が心室に伝導せず、P 波と QRS 波が全く独立した調律を取る。

I 度および Wenckebach 型 II 度房室ブロックは、心房 - His 束間の機能的ブロックが大部分であり、ほとんどの例で、迷走神経緊張により出現し、運動などの交感神経興奮で消失する。Mobitz II 型 II 度房室ブロック以上の場合には、器質的心疾患などの原因を明らかにし、厳重な管理・治療が必要である。

2. 病態生理

症状としては、徐脈により十分な心拍出量を維持できなくなった場合、胎児水腫や、乳児期では、哺乳不良、多呼吸などの心不全症状を認める。幼児期以降では、めまい、失神、痙攣などの脳虚血症状を認める例が多い。徐脈による二次性の QT 延長や torsade de pointes をきたす可能性がある。完全房室ブロックでは、胎児期に心不全を呈する例では予後不良であるが、そうでない場合、年余にわたる徐脈により続発性拡張型心筋症を呈してくるものもある。しかし、I 度房室ブロック、Wenckebach 型 II 度房室ブロック、また、運動選手や夜間睡眠中に認められる洞徐脈などのような軽度の徐脈では、症状を伴わず治療を必要としないものが多い。

3. 診断

体表面心電図、ホルター心電図でほとんど診断できる。基礎心疾患の検索のために心エコー検査が有用である。治療方針の決定のために、運動負荷心電図、薬物負荷心電図、心臓電気生理学的検査が必要となる場合もある。

4. 治療

治療は、徐脈を来す可逆性のある原因がある例では、可及的に原因の除去を行う。また、症状が徐脈によることが確認された場合には、薬物治療、一時的ペーシング、あるいはペースメーカ植込みの適応となる。

1)薬物治療

薬物治療としては、交感神経系の刺激あるいは副交感神経系の抑制により、心拍数の増加を図る。ただし、薬物治療は、ペースメーカ治療と比較して、微妙な心拍数のコントロールが困難、経口投与された場合の効果が一定でない、年長児に対する陽性変力作用のあるイソプロテレノールなどの投与による動悸、心臓外臓器に対する作用、などの問題点がある。

i)アトロピン

迷走神経緊張が関与した例で効果が期待できる。緊急時には 0.02~0.04 mg/kg を静注する。

ii)イソプロテレノールおよび交感神経作動薬

イソプロテレノール 0.01~0.03 µg/kg/ 分の持続点滴は、緊急時やペースメーカ植込みまでの橋渡しとして投与される。経口薬としては、イソプロテレノール 1 mg/kg/ 日(分 3~4)やオルシプレナリン 1 mg/kg/ 日(分 3~4)を投与する。

2)ペースメーカ治療

i)一時的ペーシング

心筋炎などのように、一時的に房室ブロックをきたすような例に適応となる。

ii)永久ペースメーカ

ACC/AHA/HRS から小児のペースメーカの適応ガイドラインが示されている¹⁵⁾(表 15)。ペースメーカリードには、心筋リードと心内膜リードがある。前者は、乳幼児、先天性心疾患患者がよい適応とされる。後者は、年少者以降の例で適応となる。また、合併症として、前者では刺激閾値の上昇、リードの断線等が、後者では静脈閉塞などがある。ペースメーカモードは、生理的ペーシング(洞機能不全症候群に対して AAI、房室ブロックに対して DDD/VDD)が望ましいとされている。

表 15 小児のペースメーカーの適応ガイドライン(文献 151 より)

クラス	洞機能不全	房室ブロック
I (治療による利益が危険性を大きく上回ることが、証明されている)	1. 年齢不相応な徐脈による症状を認める(B)	1. 高度房室ブロックまたは完全房室ブロックで、症候性徐脈、心室機能低下、低拍出量のいずれかを認める(C) 2. 心臓手術後の高度房室ブロックまたは完全房室ブロックで回復の見込みがないか、7日以上持続する(B) 3. 先天性完全房室ブロックで、wide QRSの補充調律、多源性心室期外収縮、心室機能低下のいずれかを認める(B) 4. 先天性完全房室ブロックで、乳児期に心拍数が55 bpm未満(C)(先天性心疾患患者では<70 bpm)
IIa (治療による利益が危険性を上回ることが、証明されているが、特殊な症例に対してはさらに検討が必要)	1. 先天性心疾患で心房内回帰性頻拍の治療により洞徐脈を認める(C) 2. 複雑先天性心疾患で、安静時心拍数が40 bpm未満か、3秒を超えるポーズを認める(C)	1. 1歳以上の先天性完全房室ブロックで、平均心拍数が50 bpm以下、突然基本心室周期が2~3倍以上に延長、心拍数増加不良に伴う症状、のいずれかを認める(B) 2. 先天性心疾患で、洞徐脈や房室ブロックによる循環不全(C) 3. 先天性心疾患術後に一過性完全房室ブロックをきたした後脚ブロックが残存し、失神を認める(B)
IIb (治療による利益が危険性を上回る可能性がある)	1. 二心室修復術後で徐脈による症状が無いが、安静時心拍数が40 bpm未満あるいは3秒以上の心室ポーズを認める(C)	1. 先天性心疾患術後に一過性完全房室ブロックをきたした後、二枝ブロックが残存する(C) 2. 無症候性の先天性完全房室ブロックで、narrow QRSによる年齢相応の心拍数があり、心機能が保たれている(B)
III (治療による危険性が利益を上回るため、適応とならない)	1. 無症状の洞徐脈で、最大RR間隔が3秒未満、かつ最小心拍数が40 bpmをこえる(C)	1. 心疾患術後に一過性の房室ブロックから正常に回復し、症状がない(B) 2. 一過性完全房室ブロックの既往がない先天性心疾患術後で、二枝ブロックだが無症状、ただし、一度房室ブロックの有無は問わない(C) 3. 無症状のWenckebach型II度房室ブロック(C)

(A)：複数の無作為臨床研究あるいはメタアナリシスによるエビデンスに基づく見解

(B)：単一の無作為臨床研究あるいは非無作為臨床研究のエビデンスに基づく見解

(C)：専門家、症例報告、標準的治療に関する多数意見に基づく見解

III

抗不整脈薬治療

A. Na チャネル遮断薬

(立野 滋)

心房筋細胞，心室筋細胞，Purkinje 線維細胞において，活動電位の 0 相(脱分極相)では Na^+ の急激な細胞内への流入により，深い膜電位相から急激に脱分極する．Na チャネル遮断薬はこの 0 相において最大立ち上がり速度を減少させ，心筋の伝導時間を低下させ，興奮性の抑制や異所性自動能を抑えて頻脈性不整脈の抑制に働く．副作用として細胞内 Na^+ の減少により，Na-Ca 交換機構の低下がおこり，細胞内の Ca^{2+} も減少することから，心筋収縮力の低下がおこる．

Vaughan-Williams 分類で I 群薬に分類された Na チャネルブロッカーは，その後活動電位持続時間に対する薬剤の影響により Ia から Ic までの 3 群に分けられた．シンプルな分類法で分かりやすく臨床的に有用であるが，活動電位持続時間は主に K チャネルの遮断作用に関連するため，Na チャネル遮断薬の分類法としては適切ではないことや，薬剤により Na 以外のイオンチャネルに対する作用を有するため，二つ以上の群に属する薬剤も出てきてしまうといった問題があった^{152, 153)}．

Sicilian Gambit においては薬剤の分類を，主に薬理作用のエビデンスに即してチャネルや受容体への作用により整理した(表 16)¹⁵⁴⁾．

薬剤ごとに異なったチャネル遮断効果を理解し薬理作用を予測するために，Na チャネル遮断薬では薬剤のチャネルからの解離速度と，結合するチャネルの状態(活性化状態・不活性化状態)の二つが重要となる．解離速度は fast, intermediate, slow に分類され，解離が遅いほど次の興奮時に薬剤が残存しているためにブロック作用が強くなる．さらに脈拍の早い頻拍発作時のブロック作用はより強力になり，収縮力抑制などの副作用の危険も増大する．逆に解離速度が速いものでは心筋収縮力に対する影響は少ないが作用も弱く，頻脈時のみ使用依存性ブロックを生じる．心筋梗塞後の不整脈患者の死亡率を高めた CAST の報告以降，心機能低下例や基礎心疾患合併例における Na チャネルブロッカーの投与は慎重になった¹⁵⁵⁾．

結合するチャネル状態は活性化状態(activated state, 0 相)のみに親和性があるものと，活性化状態のみならず不活化状態(inactivated state, プラトー相)にも親

和性があるものに分けられる．心房筋細胞ではプラトー相が短いため，不活性化状態においても結合作用するリドカインやメキシレチンは心房筋においての効果は低くなる¹¹⁾．

1) リドカイン

静注薬：1～2 mg/kg 緩徐に静注，1～3 mg/kg/時(15～50 $\mu\text{g/kg/分}$)の持続静注．

有効血中濃度：1～5 $\mu\text{g/ml}$ ．

肝臓で代謝後に 70%が尿中に排泄され，半減期は健康成人で 2 時間以下と短い．

純粋な Na チャネル遮断薬で，解離速度が速いため心収縮力の低下などの副作用は生じにくい，ブロック作用も弱い．結合するタイミングは活性化状態と不活性化状態で後者が主体であるため，心房筋には弱く，心室筋においてその効果は強く，主に血行動態の安定した心室頻拍に対して用いられる．副作用は意識障害，めまい，眠気，嘔吐などの中枢神経症状，徐脈や房室ブロック等の刺激伝導系の抑制，血圧の低下などで，まれに悪性高熱症が起こりうる．また肝血流を減少させるプロプラノロールやメトプロロール，肝代謝を抑制するシメチジンの併用で血中濃度が上昇することがあり注意を要する．小児期の心室頻拍に対するまとまった報告はないが，けいれん重積に対する投与(4 mg/kg/時)では 29 例中 2 例で心室頻拍，1 例で痙攣の悪化を認めている¹⁵⁶⁾．

2) メキシレチン

静注薬：2～3 mg/kg 緩徐に静注，0.4～0.6 mg/kg/時．

経口薬：5～10 mg/kg/日．

有効血中濃度：0.5～2 $\mu\text{g/ml}$ ．

肝臓で代謝後に尿中に排泄，半減期は健康成人で 10 時間と長い．

リドカインの類似体で，純粋な Na チャネル遮断薬で，半減期が長いので経口薬があり，ほかの薬理作用はリドカインと同様で，心房への作用は弱く，心収縮力低下が軽微なため，器質的心疾患に伴う場合にも用いられる．小児を含めた先天性心疾患における報告でも 71%の有効性を認めている¹⁵⁷⁾．また Na チャネルの異常である LOT₃において，QT 時間を短縮する効果が認められているが¹⁵⁸⁾，生命予後に対する効果は明らかではない．副作用はめまい，振戦，眠気，嘔吐，頭痛などの中枢神経症状，徐脈や房室ブロック等の刺激伝導系の抑制，血圧の低下などで，まれに Stevens-Johnson 症候群^(註)が起こりうる．シメチジン，リドカインの併用で血中濃度は上昇する．

表 16 Sicilian Gambit が提唱する薬剤分類枠組み(日本版)(文献 154 より改変)

薬剤	イオンチャネル				受容体					ポンプ Na-K ATPase	臨床効果			心電図所見		
	Na			Ca	K	If	α	β	M2	A1	左室 機能	洞調律	心外性	PR	QRS	JT
	Fast	Med	Slow													
リドカイン	○										→	→	◎			↓
メキシレチン	○										→	→	◎			↓
プロカインアミド		● A			◎						↓	→	●	↑	↑	↑
ジソピラミド			● A		◎				○		↓	→	◎	↑↓	↑	↑
キニジン		● A			◎		○		○		→	↑	◎	↑↓	↑	↑
フロパフェノン		● A						◎			↓	↓	○	↑	↑	
アプリンジン		● I		○	○	○					→	→	◎	↑	↑	→
シベンゾリン			● A	○	◎				○		↓	→	○	↑	↑	→
ビルメノール			● A		◎				○		↓	↑	○	↑	↑	↑→
フレカイニド			● A		○						↓	→	○	↑	↑	
ビルジカイニド			● A								↓→	→	○	↑	↑	
ベプリジル	○			●	◎						?	↓	○			↑
ベラパミル	○			●			◎				↓	↓	○	↑		
ジルチアゼム				◎							↓	↓	○	↑		
ソタロール					●			●			↓	↓	○	↑		↑
アミオダロン	○			○	●		◎	◎			→	↓	●	↑		↑
ニフェカラン					●						→	→	○			↑
ナドロール								●			↓	↓	○	↑		
プロプラノロール	○							●			↓	↓	○	↑		
アトロピン									●		→	↑	◎	↓		
ATP										■	?	↓	○	↑		
ジゴキシン									■		↑	↓	●	↑		↓

遮断作用の相対的強さ：○低 ◎中等 ●高

A= 活性化チャネルブロッカー I= 不活性化チャネルブロッカー ■= 作動薬

なお、現在小児不整脈で適応のとれている抗不整脈剤はジゴキシンとフレカイニドのみである。しかし、保険上使用することは可能であり、臨床的な有用性も数多く報告されている。

3) プロカインアミド

静注薬：5～10 mg/kg 5 分かけて静注，20～60 μ g/kg/分。

経口薬：30～50 mg/kg/ 日。

有効血中濃度：5～10 μ g/ml。

尿中に排泄され，半減期は成人男性で 2.3 時間，一部は肝臓で代謝され N- アセチルプロカインアミド (NAPA) となり尿中に排泄される。NAPA の半減期は 5 時間。小児における半減期は短く，持続静注が勧め

られるが，新生児でクリアランスは腎機能に左右される^{159, 160)}。

解離速度は中間で，活性化状態で結合する。NAPA は K チャネル遮断作用を有するため活動電位持続時間を延長させる。心房性，心室性不整脈や上室頻拍に用いられる。複雑心奇形の心臓術後にみられる接合部頻拍に低体温とともに用いられたこともあった¹⁶¹⁾。副作用は催不整脈作用(心室頻拍，心室細動)，心不全の他に SLE 様症状や無顆粒球症がみられる。シメチジン，アミオダロンは NAPA の腎クリアランスを低下させ，血中濃度を上昇させる。

4) ジソピラミド

静注薬：1～2 mg/kg 5～20 分かけて静注。

(註) Stevens-Johnson 症候群は皮膚や粘膜の過敏症である多型紅斑の一種で，皮膚粘膜眼症候群ともいう。紅斑，水疱，糜爛が皮膚や目などの粘膜に広く出現し，高熱や悪心を伴う。ウイルス感染，薬剤の副作用，悪性腫瘍などが原因として考えられているが，原因不明のものもある。死亡例も報告されている。

経口薬：5～10 mg/kg/日。

有効血中濃度：2～4 µg/ml。

一部は肝臓で代謝され、遊離型とともに尿中に排泄される。小児において、有効な血中濃度を得るためには成人に比して、体重あたり多くの内服量を要する¹⁶²⁾。

解離速度は遅く強力な Na チャネル遮断作用と、K チャネル遮断作用に加えて、心臓の M2- ムスカリン受容体を阻害することで、心臓におけるアセチルコリン阻害作用を有するため、房室伝導を促進させる。心房性不整脈、心室性不整脈や上室頻拍に用いる。副作用は催不整脈作用(心室頻拍、心室細動)や心不全、抗コリン作用による心房頻拍時の心室レートの上昇や緑内障の悪化、排尿困難、便秘、他に低血糖や無顆粒球症もみられることがある。エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アテノロールにより効果増強、フェニトイン、リファンピシンにより効果が減弱する。

5) アブリンジン

静注薬：1～1.5 mg/kg、5mg/分かけて静注。

経口薬：1～1.5 mg/kg/日。

有効血中濃度：0.3～1.5 µg/ml。

主に肝臓で代謝され尿中に排泄される。半減期は比較的長く、静注、経口ともに投与量が増加するとさらに半減期も長くなり血中濃度は安定する¹⁶³⁾。

不活化状態に親和性があるが、解離速度が比較的遅いため心房・心室ともに作用する。Ca チャネルと K チャネルの遮断作用と、洞結節細胞の第 4 相において過分極内向き電流を抑制する。

6) シベンゾリン

静注薬：1.4 mg/kg、緩徐に静注(成人)。

経口薬：300～450 mg/日(成人)。

肝臓ではあまり代謝されず、ほとんどが未変化体のまま尿中に排泄され、半減期は約 5 時間。

ジソピラミドと同様に解離速度は遅く強力な Na チャネル遮断作用と、K チャネル遮断作用、抗コリン作用を有するが、抗コリン作用はジソピラミドより弱い。さらに Ca チャネル遮断作用を有する。

対象とする不整脈、副作用もジソピラミドとほぼ同様で、他に肺線維症がみられることがある。小児におけるまとまった報告はない。

7) フレカイニド

静注薬：1～2 mg/kg、100～150 mg/m² 緩徐に静注。

経口薬：3～5 mg/kg/日。

有効血中濃度：0.2～1 µg/ml。

約 1/3 が肝臓で代謝後、2/3 が未変化体のまま尿中に排泄され、成人における半減期は 2.5 分と 9 時間の二相性となっている。小児における報告では経口投与での半減期は 1～12 歳が約 8 時間、1 歳未満と 12 歳以上では 11 時間となっている¹⁶⁴⁾。

解離速度は遅く強力な Na チャネル遮断作用と、弱い K チャネル遮断作用を併せ持ち、心室性および心房性不整脈、上室頻拍に用いられる。小児においての有効性も比較的多く報告され^{164～166)}、乳児期における難治性の上室頻拍に対しても、ソタロールとの併用により有効であるとの報告もある¹⁶⁷⁾。

副作用は催不整脈作用(心室頻拍、心室細動)や心不全があり、CAST と同様に器質的心疾患を合併した小児においても催不整脈作用が報告されている⁴²⁾。他にめまいや頭痛、嘔吐、下痢を起こすこともある。シメチジン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等の併用で血中濃度が上昇する場合がある。

8) ピルジカイニド

静注薬：1～1.5 mg/kg、10 分かけて静注。

経口薬：2 mg/kg/日。

有効血中濃度：0.2～0.9 µg/ml。

代謝されにくく、ほとんどが未変化体のままで尿中に排泄、半減期は成人で約 4 時間。

Na チャネル遮断作用のみを有し、解離速度は遅く活性化状態での親和性を有する。成人においては、心房性および心室性不整脈に用いられるが、心筋収縮能の抑制が少ないことから心房細動に対してよく使用され有効性が認められている。小児における症例報告以外の報告はない。

副作用は催不整脈作用(心室頻拍、心室細動)や心不全のほか、排尿障害がみられることがある。

B. Ca チャネル遮断薬

(牛ノ濱大也)

1. 心臓に対する Ca²⁺、Ca チャネルの役割

1) 作業心筋に対して

Ca チャネルは Na チャネルが活性化されたのち、活性化される。Ca チャネルには L 型と T 型があり、作業心筋では L 型 Ca チャネルが主体である。臨床的に用いられる Ca チャネル遮断薬は、主に L 型 Ca チャネルを抑制する薬物である。細胞膜の L 型 Ca チャネルは、筋小胞体上に存在するリアノジン受容体(Ca²⁺ 放出チャネル)のフット構造に連結しており、細胞膜の L 型 Ca チャネルが開くことで流入した Ca²⁺ はリア

ノジン受容体(RyR)のフットの分子構造を変化させ、RyRのCa放出チャネルが開口し、大量のCa²⁺が放出される¹⁶⁸⁾(calcium induced calcium release, CICRと称される)。アクチンフィラメントとミオシンフィラメントが重なる筋原線維に十分なCa²⁺が供給され、アクチンTnC部位にCa²⁺が結合する。Ca²⁺が結合したアクチンTnC部位にミオシンS1頭部が接合¹⁶⁹⁾し、ATPをエネルギーとしてアクチン-ミオシン収縮が生じる。

主に筋小胞体上に存在するCa²⁺ATPaseポンプ¹⁷⁰⁾により心筋細胞の弛緩が調節される。再分極急速相の後期に、Ca²⁺ATPaseポンプが活性化され、細胞質内に存在するCa²⁺が筋小胞体内へ押し戻され、遊離Ca²⁺が細胞質内で減少するとアクチンTnC部位に結合したCa²⁺が解離し心臓の拡張が始まる。このようにして作業心筋の弛緩、収縮にCaチャネルとCa²⁺は重大な役割をなしている。

2) 刺激伝導系、特に房室結節に対して

房室結節細胞の脱分極にはNa⁺とCa²⁺の両方が重要な役割をなす。房室結節細胞にはNaチャネルの発現が少ないことと静止電位が浅く脱分極しているためNaチャネルが不活性化されているため、その興奮伝播にNaチャネルを流れるNa電流の関与は少ない¹⁷¹⁾。洞結節からの興奮が房室結節に到達し細胞の静止膜電位が-40 mV付近に脱分極するとL型Caチャネルが開口してCa²⁺が流入する(L型Ca電流)。L型Ca電流はNa電流に比べ小さく緩やかであるため房室結節細胞の活動電位はNaチャネルで脱分極する作業心筋に比較しゆっくりと脱分極する。また房室結節の細胞間のギャップジャンクションチャネルは、作業心筋に比較し少ない¹⁷²⁾。このため隣接する細胞へのNa⁺、Ca²⁺の送りこみが少なく、房室結節では細胞から細胞への脱分極伝搬が遅く、房室伝導が遅くなる。房室結節で遅れることにより心房の頻脈時に心室が十分に充満するために必要な時間をもたらすことに寄与する。

交感神経の緊張により放出されたノルエピネフリンがβ受容体と結合すると刺激性G蛋白(Gs)刺激を介してadenyl cyclaseが活性化されて細胞内cyclic AMP(cAMP)産生を増加させる。増加したcAMPはprotein kinase A(PKA)によるL型Caチャネルのリン酸化を進める。反対に副交感神経刺激では、放出されたアセチルコリン(ACh)がM2受容体と結合して抑制性G蛋白(Gi)を活性化させadenyl cyclaseを抑制し増加したcyclic AMPレベルを低下させる。この作用は交感神経緊張状態より強く現れる。アデノシンにもこの作用が認められる。AChではこのcAMP系路とは別に、cy-

clie GMPの産生からprotein kinase G(PKG)が活性化を介してGTPからリン酸を奪うことでCaチャネルのリン酸化を阻害することになり、その活動を抑制する作用も有する。このように迷走神経刺激は、交感神経刺激と逆に主にL型Caチャネルを抑制し、次に述べるKチャネルへの作用とによって房室結節に対する伝導抑制作用を有することになる。

心筋細胞の静止電位を維持するのに必要なKチャネルであるI_{K1}は房室結節にはなく、別のKチャネルであるAChによって活性化されるI_{K,ACh}が存在し、このKチャネルは迷走神経刺激もしくはアデノシンによって活性化される。I_{K,ACh}が活性化された結果、細胞内からK⁺の流出が増加して房室結節細胞の膜電位は過分極する。過分極の状態ではNa/Ca交換担体やL型Caチャネルが活性化される-50~-40 mVに達するまでの時間がかかり、活動電位の立ち上がり速度を低下させることになり、この部位での興奮伝播が遅れる。

3) 対象標的、不整脈疾患

前述したようにCaチャネル遮断薬は、房室結節の伝導を抑制する目的で、房室結節をリエントリー回路に含む頻拍症(房室結節リエントリー性頻拍や房室結節と副伝導路による房室回帰頻拍)が標的となる。また心房頻拍、心房粗動や心房細動でも房室結節の伝導を抑制し心室のレートコントロールを目的に投与される。そのほかリエントリーを機序とするベラパミル感受性特発性心室頻拍や後期激発活動によると考えられているカテコラミン感受性多型性心室頻拍やジゴシン中毒による心室頻拍にも有効である可能性がある。

2. Caチャネル遮断薬の種類

ベラパミル、ジルチアゼムは主にL型Caチャネルをブロックすることを目的に投与される。ペプリジルもCaチャネル遮断薬に分類されているが、L型Caチャネル抑制効果のみならず、遅延整流K⁺電流の遅い成分(I_{Ks})、速い成分(I_{Kr})、心房筋に特異的な非常に速い活性化過程を示す遅延整流K⁺電流(I_{Kur})、アセチルコリン感受性K⁺電流(I_{K,ACh})、Na電流抑制など幅広い作用があり、III群薬に近い性質を持つ。

1) ベラパミル^{173, 174)}

投与量および方法

成人：静脈内投与5 mgを必要に応じ希釈し、5分以上かけて緩徐に静注する。

経口投与1回40~80 mgを1日3回経口内服。

小児：静脈内投与0.1 mg/kg希釈し5分以上かけて緩徐に静注する。

経口投与 3～6 mg/kg/ 日を 1 日 3 回経口内服。
有効血中濃度 50～150 ng/ml.

2) ジルチアゼム^{173, 175)}

投与量および方法

成人：静脈内投与 上室頻拍症の場合、10 mg を必要に応じ希釈し、約 3 分かけて緩徐に静注する。

小児：静脈内投与 0.1～0.2 mg/kg 希釈し 5 分以上かけて緩徐に静注する。

有効血中濃度：不明。

3) ベプリジル

投与量及び方法

成人：経口投与 50～100 mg/ 日。

小児：経口投与 1～2 mg/kg/ 日を 1 日 2 回経口内服。

有効血中濃度は、感度以下でも有効な場合があり、患者の状態にあわせ少量から開始することが好ましい。

3. 使用上の注意、副作用

1) 新生児、乳児期には禁忌とされる。ベラパミル、ジルチアゼムは陰性変力作用を有するため心機能の低下を伴う患者には慎重投与が必要である。また陰性変力作用を有する他薬剤との併用時にも注意を要する。

2) 乳児期以降の患者においても心機能の低下した患者には注意を要する。

3) グレープフルーツはチトクローム P450 の一種である CYP3A4 の活性を阻害し血中濃度を上昇させ副作用の発現が高まることが報告されている。

4) ベプリジルの特異的作用は、アミオダロンと同様、陰性変力作用は少ないが、心室筋の I_{Kr} 、 I_{Ks} を抑制することによる QT 延長に注意する必要がある。ベプリジルによる QT dispersion が β 遮断薬との併用で減少することが報告されており torsade de pointes (TdP) の発生が抑制される可能性¹⁷⁶⁾がある。

C. K チャネル遮断薬

(堀米仁志)

K チャネル遮断作用をもつ薬剤は多いが、代表的なのは Vaughan-Williams 分類の III 群に属する薬剤であり、わが国で市販されているのはアミオダロン(アンカロン、経口・静注)、ソタロール(ソタコール、経口)、ニフェカラン(シンビット、静注)の 3 種類である。III 群薬は心筋の活動電位持続時間(action potential duration, APD)を延長させるとともに、不応期を延長させて抗不整脈作用を発揮するところに特徴がある。

1) アミオダロン

静注薬：初期投与量 5 mg/kg (30 分以上かけて) または 1 mg/kg bolus を 5 回まで (5 分以上間隔をあけて)、維持量 10 mg/kg/日。

経口薬：初期投与量は 10～20 mg/kg (分 1～2)、1～2 週間、維持量は 5～10 mg/kg (分 1～2)。

有効血中濃度：500～1000 ng/ml。

アミオダロンの主な作用は心房筋、心室筋、プルキンエ線維、洞結節、房室結節を含むすべての心筋細胞の APD、不応期を延長させることにある。それに加えて、IB 群(Na チャネル遮断作用)、II 群(β 受容体遮断作用)、IV 群(Ca チャネル遮断作用)としての性質を合わせ持つ。早期興奮症候群においては房室結節と副伝導路の両者の伝導を抑制する。また、他の抗不整脈薬にみられない特徴として、心収縮能の抑制が少ないこと、血中濃度の半減期が 3～15 週間と極めて長いことがあげられる。ほとんどが肝臓で代謝され、胆汁中に排泄される。

アミオダロンはほとんどの上室性、心室性頻脈性不整脈に対して有効であるが、後述のような副作用の問題があるため、一般に他の抗不整脈薬が無効な場合や致死的な不整脈に対して用いる薬剤として位置づけられてきた。わが国ではアミオダロン経口薬が主流であったが、最近は静注薬も使用できるようになり、小児領域でも成人同様に救急現場や心臓外科手術後の緊急性のある頻脈性不整脈に対してその効果が期待されている。

乳幼児期から若年成人における経口アミオダロンに関するまとまった報告は少ないが^{177～180)}、特発性および心臓外科手術後の上室頻拍、心房粗動、接合部頻拍、心室頻拍、原因不明の失神症例など多数例を対象として、初期投与量 10～20 mg/kg/日 (または 800 mg/m² BSA) 分 2 を 3～7 日間、維持量 5～10 mg/kg/日で治療した結果、全体での有効性は 68～93%であった^{177～179)}。副作用としては、甲状腺機能障害、角膜沈着、光線過敏、発疹、頭痛、嘔吐などが見られたが、いずれも頻度は 2～3% と低かった。心電図変化としては RR、PR、QRS、QT 時間の延長がみられ、まれに torsade de pointes がみられた。Etheridge ら¹⁸¹⁾は新生児・乳児(平均月齢 1 カ月)の上室頻拍 50 例に対してアミオダロンを投与した。心不全やショック状態で緊急性のあった 6 例には静注アミオダロンを、他の 44 例には経口アミオダロンを使用し、45 例(90%)で頻拍は完全に消失し、残り 5 例でも無症候性の一過性頻拍が見られるのみとなり、全例で効果があったと報告している。投薬中止を必要とするほどの副作用は 1 例もなく、

HR<60/分の徐脈や心機能低下例もなかった。

小児～若年成人を対象とした静注アミオダロンの効果に関する初期のものとして、Perryら¹⁸²⁾、Figaら¹⁸³⁾の報告がある。いずれも他の薬剤抵抗性の重症頻脈性不整脈に対して初期投与量 5 mg/kg を 5 分～1 時間かけて静注し、約 10～20 mg/kg/日を維持量として 3～5 日間使用した結果、60～71%の症例で頻拍は完全に抑制できた。残りの症例でも部分的な効果がみられたものが多かった。現在でもほぼ同等の投与量が使用されることが多い。上室頻拍のみを対象としたものでも、初期投与量 5 mg/kg を 5 分かけて静注し、必要なときは 15 分後に同量を追加し、その後 10 mg/kg/日を 12～24 時間で維持した結果、87%の症例で洞調律に復帰し、残り 13%では頻拍レートの低下が見られた¹⁸⁴⁾。Haasら¹⁸⁵⁾は術後に新たな頻脈性不整脈が出現した小児心臓外科手術例 71 例に対して、ほぼ同等のプロトコル(初期投与量 5 mg/kg を 60 分以上かけて静注し、必要に応じて初期投与量と同量をボラスで追加、続いて 10～20 mg/kg/日で維持)を適用し、有効な心拍数低下と血圧、血行動態の改善が得られたとして、小児心臓術後頻脈例に対して前述の薬用量を推奨している。

難治性のことが多い術後の接合部頻拍(junctional ectopic tachycardia, JET)^{186, 187)}や PJRT(permanent junctional reciprocating tachycardia)¹⁸⁸⁾に対しても有効性が認められている。Rajaら¹⁸⁶⁾は日齢 6～14 歳の開心術後 JET 16 例に対して初期投与量 5 mg/kg を 60 分以上かけて静注し、5 mg/kg を 12 時間で維持した結果、JET のレートは 2 時間で平均 30/分、24 時間で平均 47/分低下し、収縮期血圧は平均 15 mmHg 上昇したと報告している。Vaksmannら¹⁸⁸⁾の PJRT 85 例の報告では、抗不整脈薬の中で最も有効であったのはアミオダロン、ベラパミルの単独投与またはジゴキシンとの併用で、84～94%の症例で効果が認められた。PJRT は周生期から乳児期にかけて発症しやすいが、その時期にベラパミルは使用しにくいいため、アミオダロン(ジゴキシンとの併用を含む)はカテーテルアブレーションを除けば、PJRT に対して最も有用な治療と考えられる。

小児を対象としたアミオダロンの効果に関する前方視的研究としては Saulら¹⁸⁷⁾の報告がある。アミオダロンの明らかな有効性ゆえ、プラセボ投与グループは設定されず、静注アミオダロン初期投与量によって低用量、中等量、高用量の 3 群に分けて検討された。対象は日齢 30～14.9 歳(中央値 1.6 歳)の小児 61 例(上室頻拍 26 例、JET 31 例、心室頻拍 4 例)で、効果が出るまでの時間は初期投与量に比例し、1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg でそれぞれ 28.2、2.6、2.1 時間(中央値)

であった。初期投与量 1 mg/kg では十分な効果が得られないと結論されている。副作用は 87%に認められ、多い順に、低血圧、嘔吐、徐脈、房室ブロック、吐気であった。アミオダロン投与自体が原因となった可能性のある死亡が 2 例あるため、小児では副作用の出現に十分注意すべきである。

以上をまとめると、小児の重症頻脈性不整脈に対する静注アミオダロンの投与法は、初期投与量 5 mg/kg をゆっくり静注し、必要に応じて初期投与量と同量を 1～2 回追加し、10～20 mg/kg/日を数日間維持する方法が適切である。肺線維症などの致死性の副作用はまれであるが、注意して使用する必要がある。しかし、投与量と効果が必ずしも比例関係を示さないことや、人種によって有効薬用量、耐用量が異なる可能性が示唆されていることから、日本人小児におけるデータの蓄積が必要である。

2) ソタロール(ソタコール)

経口薬：1～2 mg/kg から始め、6 mg/kg まで増量(分 2)、または 2 歳以上の小児に対して体表面積換算で、90～100 mg/m²/日(分 2)で開始、最大 250 mg/m²/日。有効血中濃度：800～5,000 ng/ml。

III 群薬に分類されるソタロールは心筋の K チャネルのうち主に早く活性化される遅延整流 K チャネル電流(I_{Kr})を抑制して APD を延長させ、心房筋、心室筋、房室結節、房室副伝導路(順行性、逆行性伝導の両者)の不应期を延長させる。ソタロールは K チャネル抑制に加え II 群(β 受容体遮断薬)としての作用を合わせ持つ。腸管からの吸収が良好で経口投与で十分な血中濃度が得られる。様々なタイプの頻脈性不整脈に対して高い有効性を示すことから小児領域においても使用頻度が増えている。成人領域では主として心室頻拍を対象として使用され、上室性頻脈性不整脈としては心房細動の再発予防効果などが検討されているにすぎないが、逆に小児では心室頻拍に対する検討は少なく、主として上室頻拍(房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍、心房頻拍、心房粗動、PJRT)に対して使用されている。

ソタロールの体重あたりの投与量は、体表面積当たりで決めることが多く、2 歳以上の小児では 90～100 mg/m²/日、分 2 で開始し、250 mg/m²/日まで増量することができる。Laerら¹⁸⁹⁾は小児の上室頻拍を対象として年齢による薬物動態の違いを検討し、わかりやすく体重あたりの推奨投与量を報告している。それによれば、新生児および 6 歳以上では 2 mg/kg/日で開始し、目標維持量は 4 mg/kg/日、新生児を除く 6 歳以下

の乳幼児では3 mg/kg/日で開始し、目標維持量は6 mg/kg/日とされている。経口投与で血中濃度は2.5~4時間後にピークとなり、半減期は約12時間とされている。比較的長い半減期を示すため、通常1日2回で投与される。血中では蛋白と結合することなく、ほとんど代謝されずにそのまま尿中に排泄される。有効血中濃度は0.8~5 mg/Lとされ¹⁹⁰⁾、Laerらの報告¹⁸⁹⁾では、血中trough値が1.0 mg/Lで95%以上の上室頻拍が洞調律に復帰した。

小児期に対するソタロールの有効性に関して、いくつかのまとまった報告がある。Celikerら¹⁹¹⁾が頻脈性不整脈の小児(8.5±5.3歳、平均±標準偏差)62例に対して3.9±1.2 mg/kg/日を投与した結果では、50%の症例で頻拍は完全に消失し、29%で部分的に有効であった。不整脈の種類では上室頻拍に対して最も有効であった。

副作用としては疲労感、めまい、呼吸困難などがある。催不整脈性は約10%にみられ、小児ではそのほとんどは徐脈であるが¹⁹²⁾、最も重篤なものはQT延長に伴うtorsade de pointesである。特に徐脈や低カリウム血症はtorsade de pointes発症の誘因となるため注意を要する。

3) ニフェカラント(シンビット)

静注薬：初期投与量0.15~0.3 mg/kg(10分かけて)、維持量0.2~0.4 mg/kg/時。

有効血中濃度：不明。

ニフェカラント静注薬はわが国で開発されたIII群薬で¹⁹³⁾、純粋なI_{Kr}チャネル遮断作用を持つ。難治性の心室頻拍、心室細動に対して高い抑制効果があるとともに、心室細動に対する除細動閾値を低下させることが知られている¹⁹⁴⁾。リドカインとの比較検討でもニフェカラント使用例は除細動率が良好であった¹⁹⁵⁾。緊急を要する心室頻拍/心室細動に対する静注薬としては従来リドカイン(静注用キシロカイン)が用いられることが多かったが、成人領域ではニフェカラントやアミオダロンが第一選択薬として用いられるようになってきている。小児領域におけるニフェカラントの使用経験は少ないが、先天性心疾患術後の接合部異所性頻拍(JET)に対する有効性などが報告されている¹⁹⁶⁾。

血中濃度半減期は約90分と短いため、成人での使用量は初期投与量として0.15~0.3 mg/kg、それに引き続いて維持量として0.2~0.4 mg/kg/時が用いられる^{195, 197)}。副作用として問題になるのはIII群薬に共通のものとしてQT延長に起因するtorsade de pointesや徐脈があるが、アミオダロンに比べて半減期が短く、中止によって早期にQTが短縮するため制御しやすい。

D. β受容体遮断薬

(堀米仁志)

β受容体遮断薬にはβ₁受容体選択性(心臓選択性)と非選択性がある。β₁受容体選択性の薬剤はβ₁受容体に対してβ₂受容体の20倍以上の親和性を示すといわれている。β₁受容体選択性薬剤としてはアテノロール(テノミン)、メトプロロール(セロケン、ロプレソール)、ビソプロロール(メインテート)など、非選択性としてはプロプラノロール(インデラル)、カルテオロール(ミケラン)、ナドロール(ナディック)などがある。β遮断薬の主な作用は交感神経β作用の抑制であるため、洞結節自動能の抑制、房室結節伝導速度の低下と不応期の延長、心房・心室筋の興奮性の低下などの作用がある。臨床的には洞性頻拍や異所性心房頻拍のレートの減少、心房細動における房室伝導能の低下による心拍数の減少、房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍の停止・予防を目的として使用されるほか、カテコラミン誘発性多形心室頻拍、トリガードアクティビティーが原因と考えられる右室流出路起源心室性不整脈、先天性QT延長症候群におけるtorsade de pointesなどの心室性不整脈に対して有効であることが知られている。

1) プロプラノロール(インデラル)

静注薬：0.05~0.1 mg/kgをゆっくり静注。

経口薬：1~4 mg/kg/日(分3~4)、若年成人で40~240 mg/日。

有効血中濃度：50~100 ng/ml。

プロプラノロールは膜安定化作用のある非選択性β受容体遮断薬である。小児領域でも使用経験が豊富であるため、現在でも使用頻度の高いβ遮断薬である。経口薬と静注薬の両者があるが、後者を選択するのであれば、欧米では超短時間作用性で用量調整がしやすいエスモロールが選択されることが多い。わが国ではエスモロールは手術中の使用に限定されている。最近、超短時間作用性β遮断薬ランジオロール(オノアクト、後述)の周術期管理における使用が認められた。

小児領域で薬物治療が必要な頻脈性不整脈で最も多いのは房室回帰頻拍であるが、その2/3はプロプラノロールが有効とされている¹⁹⁸⁾。半減期は小児で3~4時間、成人で6時間とされるため、乳児では6時間ごと、年長児では1日3回の投与が推奨されているが、徐放製剤(インデラルLA錠)を利用することもできる。投与量は1 mg/kg/日で開始して2~5 mg/kg/日程度まで増量するが、上限は明確でなく、個々の症例で効

果と副作用をみながら決定することが多い。例外的ではあるものの上室頻拍に対して 14 mg/kg/日まで使用した報告¹⁹⁹⁾や、肥大型心筋症に対する high-dose therapy として 6~23 mg/kg/日まで使用した報告²⁰⁰⁾があり、投与量に関して安全域の広い薬剤であることが示されている。

副作用としては、心収縮能低下、房室ブロック、低血糖、気管支れん縮、中枢神経症状などがある。中枢神経症状としては抑うつ症、睡眠障害などがあり、プロプラノロールが血液脳関門を通過することと関係しているが、この特徴は一方でプロプラノロールが片頭痛に有効であることと関係している。気管支れん縮や低血糖の既往がある場合はメトプロロールを、睡眠障害がある場合はアテノロールを使用することが推奨されている。

2) アテノロール(テノーミン)

経口薬：0.5~2 mg/kg/日(分1)、若年成人 25~100 mg/日(分1)。

有効血中濃度：200~500 ng/ml。

β_1 選択性の β 受容体遮断薬で、プロプラノロールとの違いは、膜安定化作用がないこと、血液脳関門を通過しないこと、半減期が長いこと1日1回(または1日2回)投与が可能なことである。有効投与量は 1~2 mg/kg/日と報告されている²⁴⁾。小児の上室頻拍における有効性は 60~70%で、長期間、安全に使用できる^{201, 202)}。小児の心室頻拍における検討では、運動誘発性やカテコラミン誘発性の心室頻拍に対して有効であった²⁰³⁾。副作用としては初期に疲労感を訴えることがあるが、投与中止を必要とする例はほとんどない。血液脳関門を通過しないため、中枢神経系の副作用はプロプラノロールよりも少ない。

3) ナドロール(ナディック)

経口薬：0.5~2.5 mg/kg/日(分1)、若年成人 30~60 mg/日(分1)。

有効血中濃度：不明。

非選択性の β 受容体遮断薬で、膜安定化作用はない。半減期が年長児では 7~16 時間と長いこと1日1回投与が可能でアテノロールと共通するが、乳児では 4 時間程度である。有効投与量は 0.5~2.5 mg/kg/日と報告されている^{204, 205)}。血液脳関門をほとんど通過しないため中枢神経系の副作用はプロプラノロールよりも少ない。

4) メトプロロール(セロケン、ロブレソール)

経口薬：1~2 mg/kg/日(分3)、若年成人 60~120 mg/日(分3)。

有効血中濃度：50~100 ng/ml。

β_1 選択性の β 受容体遮断薬で、軽度の膜安定化作用がある。カルベジロールが出現する前に心不全治療に用いられた初期の β 遮断薬である。有効投与量は 1~2 mg/kg/day、半減期は 3~8 時間である。プロプラノロールと同様に血液脳関門を通過し、片頭痛の治療にも用いられる。副作用はプロプラノロールとほぼ同様であるが、頻度は低い。

5) ランジオロール(オノアクト)

静注薬：2.5 μ g/kg/分で開始、数分ごと倍々にして最大 80 μ g/kg/分。

有効血中濃度：不明。

わが国で開発された β_1 選択性の高い超短時間作用性 β 遮断薬で、術中使用に加えて、2006 年に周術期管理における使用が認められた。いまだ小児領域での使用経験は少ないが、小児心臓術後頻脈性不整脈の抑制効果が報告されている²⁰⁶⁾。血中濃度は持続静注開始から 5 分で最大となり、肝代謝による半減期は 4 分と短いため、用量の調節がしやすい。推奨薬用量は初期量 40 μ g/kg/分、維持量 10 μ g/kg/分であるが²⁰⁷⁾、3~5 μ g/kg/分の低用量で開始して漸増する方法でも早期に十分な心拍数低下効果が得られる可能性がある。血圧低下の副作用は少ない。

E. 硫酸アトロピン

(堀米仁志)

静注薬：0.01~0.02 mg/kg。

代表的な副交感神経遮断薬で、ムスカリン受容体に結合してアセチルコリンのムスカリン様作用に拮抗する。迷走神経反射に伴う洞性徐脈、洞不全症候群、narrow QRS の高度房室ブロックなどの徐脈性不整脈に対して、洞結節や心房のペースメーカー機能の上昇(心拍数の上昇)、房室伝導の促進効果を示す。0.01~0.02 mg/kg を静注し、必要なときは 5 分以上の間隔をあけて同量を追加する(最大量は乳幼児で 1 mg、年長児で 2 mg)。

F. ATP(アデホス L)

(堀米仁志)

静注薬：0.1~0.3 mg/kg を原液のまま急速静注。

アデノシンは体内で産生される内因性ヌクレオチドで、2つの心血管作用がある。一つは抗頻脈性不整脈作用で、 K^+ 電流の透過性を高めてAPDを短縮するとともにL型Caチャネルの電流を抑制して、洞結節自動能の低下、房室結節伝導の抑制、心房自動能の抑制作用を発揮する。もう一つは、心筋虚血に際して放出され、冠動脈拡張と狭心痛を誘発する作用である。わが国で用いられるのはATP(アデホスL)であるが、ATPは血中に投与されるとすみやかにアデノシンに代謝されて同様の効果を発揮する²⁰⁸⁾。副作用の多い薬剤であるが、半減期は8～10秒と短いため、一過性に房室伝導を抑制して房室回帰頻拍、房室結節リエントリー性頻拍を停止させる目的で使用される。自動能亢進による心房頻拍にも有効である。房室伝導が途絶えたときの心電図を記録すれば頻拍機序の解析にも有用であるため、上室頻拍では第一選択の薬剤と考えられている。一般にヒス・プルキンエ系への影響は少なく、心室性不整脈を抑制する作用はないと考えられているが、 Ca^{2+} 依存性のトリガードアクティビティーによる右室流出路起源性心室頻拍などに有効とする報告もある。

半減期が短いため、できるだけ心臓に近い上肢末梢静脈から生理食塩水などを用いて急速静注する必要がある。末梢循環不全や三尖弁逆流があると十分な効果が得られないことがある。投与量は0.1 mg/kg から開始し、効果がなければ0.3 mg/kg まで増量できる。有効率は高く²⁰⁹⁾、上室頻拍を停止させるのに有効であった薬用量(中央値)は乳児で0.2 mg/kg、小児で0.15 mg/kg と報告されている²¹⁰⁾。啼泣などで交感神経緊張状態にある乳幼児などでは上室頻拍が再発することも少なくないが、短時間作用性のため繰り返し使用できるという利点がある。

副作用として顔面紅潮、めまい、嘔気などがある。アデノシンは狭心痛を引き起こす原因物質と考えられていて、胸痛、呼吸困難を訴えることもある。血管拡張作用があるため血圧低下がみられることがあるが、これらの副作用はいずれも短時間で消失し、通常、治療を必要としない。気管支れん縮を来すことがあるため、気管支喘息の患者に投与するときは注意を要する。

G. ジゴキシシン

(堀米仁志)

静注薬：乳幼児 0.04 mg/kg を急速飽和、学童 0.03 mg/kg を急速飽和(いずれもはじめに半量、つづいて残り半量を2～3回に分けて6～8時間ごとにゆっくり静注)。

経口薬：乳幼児 0.0075～0.01 mg/kg/日(維持量)、学童 0.005～0.0075 mg/kg/日(維持量)(分1～2)。

有効血中濃度：0.5～2.0 ng/ml。

ジゴキシシンは心筋の Na^+/K^+ ATPase 活性を抑制し、細胞内 Na^+ 濃度を上昇させ、その結果生じる Na^+ 勾配が Na^+-Ca^{2+} 交換系に作用して細胞内Ca濃度を上昇させ、心筋収縮性を増強する。従って、ジゴキシシンは古くから収縮機能不全による心不全に対して使用されてきた。催不整脈作用も同様の機序によると考えられている。もう一つの作用は自律神経を介したものである。洞結節機能の抑制、心房筋のAPD・有効不応期の短縮、房室伝導の抑制作用などジゴキシシンの抗不整脈作用は迷走神経刺激と交感神経抑制を通じて発現すると考えられている。様々な有効性の高い抗不整脈薬が使用できる現在、ジゴキシシンを抗不整脈薬として使用する機会は減り、頻拍型心房粗・細動やリエントリー性上室頻拍において房室伝導抑制を目的とする場合がほとんどである。

ジゴキシシンは腸管からの吸収が良好であるため、通常は経口投与されるが、静注薬が用いられることもある。経口投与の場合、30～90分後に血中濃度がピークになる。ジゴキシシンは血管外のタンパクと強く結合し、体内分布容積が大きいと、体内蓄積量がプラトーに達する(飽和する)のに約7～10日を要する。半減期は乳児で20時間、小児では40時間で、腎から排泄されるため、腎機能障害がある場合や腎機能が未熟な低出生体重児では投与量を減量する必要がある。小児での初期投与量は0.02～0.04 mg/kg(静注の場合はその2/3)で、初めにその半量を投与、残りの半量を2～3回に分けて6～8時間間隔で投与する。維持量は0.005～0.01 mg/kg/day である。思春期以降では体重あたりやや少量が用いられる。ジゴキシシンは治療域が狭いため血中濃度のモニターが重要で、至適濃度は0.8～2.0 ng/ml とされている²¹¹⁾。急速飽和が必要でないときは初めから維持量を投与する方が安全性は高い。

小児期、特に乳幼児期に症候性となり治療を必要とする不整脈でもっとも多いのは房室回帰頻拍である。その治療に最もよく用いられてきたのは、歴史的にみてジゴキシシンとプロプラノロールであった。最近の北米の小児循環器科医へのアンケート調査²¹²⁾でも、早期興奮症候群のない乳児期上室頻拍に対してもっとも多く使用されていた薬剤はジゴキシシンで、続いてプロカインアミド、エスモロール、プロプラノロール、アミオダロン順であった。早期興奮症候群(顕性WPW症候群)のある場合はプロプラノロールが最多であったが、ジゴキシシンも使用されていた。ジゴキシシンは副

伝導路の不応期を短縮するため、早期興奮症候群(顕性WPW 症候群)がある場合に心房細動が出現すると偽性心室頻拍、突然死が起こることが懸念されている^{213, 214)}。しかし、早期興奮症候群の有無にかかわらずジゴキシンの安全性を示す報告もあり^{215, 216)}、現在でも小児の上室頻拍に対して汎用されている薬剤であることがわかる。また、単独薬剤に抵抗性の頻脈性不整脈に対して、ジゴキシんと、プロプラノロール、アミオダロン、ベラパミルなどとの併用療法も行われ、その有効性が報告されている^{188, 217)}。

ジギタリス中毒の症状は心症状と心以外の症状に分けられる。前者としては洞性徐脈、房室ブロック、心房頻拍、心室性不整脈などがあり、後者としては悪心、嘔吐、めまい、色覚異常、筋力低下、食欲不振、倦怠感などがある。このような症状が見られたときは血中濃度と血清電解質を測定し、特に低カリウム血症の補正を行う。一般に中毒は血中濃度 2.0 ng/ml 以上で起きるが、小児(特に新生児)では中毒発現濃度が成人より高めである。

IV 非薬物療法

A. カテーテルアブレーション

(中村好秀)

1. 小児の特殊性

カテーテルアブレーションは、カテーテルを使用して不整脈の原因となる心筋部位の蛋白を変性させることで不整脈を治療する方法で、そのエネルギーは種々あるが、現在は高周波エネルギーが広く用いられている。欧米では安全面から冷凍法が行われることもあるが、本邦では未承認である。しかしながら、高周波通電中に冷却が可能なカテーテルなどの使用は可能になるなど、技術的な進歩は目覚ましいものがある。

カテーテルアブレーション治療の適応は症状、頻拍機序により決定されるが、小児では年齢、頻拍の自然歴、薬剤の反応性、基礎心疾患の有無、基礎心疾患の手術時期や手術法などにより大きく左右される。これらの点を総括的に述べる。

1) 頻拍の自然歴

新生児期発症の発作性上室頻拍は 1 歳までに 90% が自然軽快し、異所性心房頻拍も 3 歳までに大部分の

症例で軽快が期待できるため、初期治療は薬物治療が原則となる^{31, 218~220)}。薬物治療効果は高いが、稀に重症例もあり、WPW 症候群の乳児期に 4% の死亡率の報告^{218, 221)}もある。また若年者 WPW 症候群の不整脈死亡率も 1.4%²²²⁾と高率な報告もある。

2) 高周波カテーテルアブレーション治療成功率

高周波カテーテルアブレーション治療成功率²²³⁾は、米国統計では房室副伝導路で 90%、房室結節リエントリー性頻拍では 83%、異所性心房頻拍では右房が 85%、左房が 89%、心房内回帰頻拍では 75~95%、特発性心室頻拍では 80~90%、術後心室頻拍で 50% である。疾患別の成績を考慮してアブレーション治療適応を決定することは重要ではあるが、基礎心疾患の合併や手術法による変化および年齢により成績は左右される。現在では、electroanatomical mapping 電気解剖学的マッピングが広く使用されるようになり、またマルチスキャン三次元像と電位マッピングを合体させることも可能になり、複雑心奇形などの治療に有用である。

3) 年齢における合併症率の検討^{223~225)}

米国の報告では合併症は 3.2%、死亡率は 0.1% であった。房室ブロックの発生率は 1.2% であり、特に中隔副伝導路症例では 10.4% と極めて高頻度であった。年齢別発生頻度は 1994 年の報告では 15 kg 以下(4 歳以下)の年齢で合併症率が高いと報告されたが、2001 年の報告では 1 歳半前後比較では合併率や成功率に差がないことが報告された。

4) 先天性心疾患合併例への基準

Ebstein 奇形や修正大血管転位症などは房室副伝導路の合併率が高い。また自然軽快が少ない^{218, 219)}ことも報告されている。頻拍発作は周術期には発生頻度が高くなり、術後不整脈は手術成績に大きく関与する²²⁶⁾。Fontan 手術などは術後にアブレーション治療が困難になるために、術前に電気生理検査を行い、アブレーション治療することが望ましい。

5) 心機能障害が高頻度である

小児期の頻拍は自覚症状を訴えることがなく、長期に持続しやすく、またインセサント型頻拍の頻度も高いために、頻拍誘発性心機能障害が生じる。米国統計の 3% が頻拍誘発性心筋障害を有していると報告され、心臓移植適応の症例の 17% が頻拍性不整脈であったことも報告²²⁷⁾されている。

6) 養育者(両親)の関心度、医療費効率

小児のアブレーション治療の決定は、養育環境や運動への希望も考慮される。また経済的側面からの評価も重要である。5 歳以上で頻拍のある WPW 症候群で

は、慢性薬物投与より高周波カテーテルアブレーションはより経済的に優れている²²⁸⁾。

7) 小児期特有の頻拍

小児期不整脈では小児期特有の難治性不整脈も存在する。異所性心房頻拍、先天性接合部頻拍などの自動能亢進の頻拍は成人期に比較して小児期に高頻度である。特に先天性接合部頻拍は心拍コントロールも困難であり治療に難渋する。アブレーション治療は房室ブロックの危険性もあるが、薬物治療が困難で、回復が期待できないときには適応を考慮する必要がある。房室ブロックを避けるために、房室伝導を確認しながらアブレーション治療することが望まれる。また、先天性複雑心疾患に合併する重複房室結節は周術期の頻拍の原因となる。

2. 小児におけるカテーテルアブレーションの現状

1) 登録制度の確立

米国では1991年からPediatric Electrophysiology Societyによる登録^{223~225)}が始まり、成功率や合併症に関する報告がなされている。日本でも日本Pediatric Interventional Cardiology学会から年次施行数や合併症に関して報告されている。本邦小児施設によるアブレーション成績および適応の評価論文^{229~231)}も、多く報告されるようになってきている。

3. 小児期高周波アブレーション適応基準

アブレーション治療の適応基準に関しては、小児の特殊性を考慮することが必要であるが、成人に適応とされる状態においては、その有効性を認識して適応を考慮することも必要である。日本循環器学会^{13, 14)}およびNASPE³⁸⁾における基準の中にも小児期の特殊性が記載されているが、これらを基準にしたガイドラインを示す。

i) クラス I: 有益だという根拠があり、適応であることとして一般的に同意が得られている。

(1) 突然死ニアミスの既往がある WPW 症候群。

(2) 失神を伴う WPW 症候群で、心房細動の最短 RR 間隔が 250 ms 未満のもの、あるいは副伝導路の順伝導の有効不応期が 250 ms 未満のもの(ただし乳児期 WPW 症候群のジギタリス使用例に突然死が報告されているが、心房細動および突然死は 10 歳以降にピークがあるために、年齢および基礎疾患を考慮して適応を決定する)。

(3) 心室機能の低下した慢性または再発を繰り返す上室頻拍(小児期上室頻拍は薬物治療が第一選択となるが、心機能障害が高度であるとアブレーション

の危険性も高くなる。薬物治療における心機能低下や副伝導路の伝導遮断効果がアブレーション治療時の障害になる場合もあり、ペーシング治療なども併用して心機能改善に努めてからアブレーション治療を施行することが望ましい)。

(4) カテーテルアブレーションに耐えうる程度で、血行動態の異常を伴う再発する薬剤抵抗性心室頻拍(小児期心室頻拍は薬物治療が第一選択であり、多剤薬剤抵抗性が絶対適応となる)。

ii) クラス IIa: 有益であるという意見が多いもの。

(1) 従来の内科的治療(ジギタリス, β 遮断薬, Na チャネル遮断薬)に抵抗する 4 歳以上の再発性もしくは症候性の上室頻拍。

(2) 先天性心疾患症例(周術期不整脈が予後を左右する。特に術後にカテーテル操作が困難となる場合は、術前の治療が必要となる)。

(3) 心室機能は正常であるが、初発から 6~12 カ月以上経過した慢性、もしくはインセサント型の上室頻拍(1 歳未満は薬物治療が第一選択となる)。

(4) 慢性もしくは頻回に繰り返す心房内リエントリー性頻拍。

(5) 動悸のある患者で、心臓電気生理学的検査により持続性上室頻拍が誘発されるもの。

iii) クラス IIb: 有益性が不明確で、意見および過去のデータが分かれるもの。

(1) 5 歳以上の無症候性 WPW 症候群。

(2) 5 歳以上の上室頻拍で、抗不整脈薬の投与が有効であるもの。

(3) 5 歳未満の上室頻拍で、ソタコールおよびアミオダロンなどの III 群薬を含む抗不整脈薬も有効でない、もしくはその治療により重大な副作用を伴うもの。

(4) 心房内リエントリー性頻拍で、年に 1 回から 3 回のエピソードを有し、内科的な治療が必要なもの。

(5) 再発性もしくは難治性の心房内リエントリー性頻拍に対する房室結節アブレーションとペースメーカ植込み。

(6) カテーテルアブレーションに耐えうる程度の血行動態の異常を伴う心室頻拍の初発患者。

iv) クラス III: 適応がない。危険性が有効性をうわまわる。

(1) 5 歳未満の無症候性 WPW 症候群。

(2) 5 歳未満の従来の抗不整脈薬でコントロールされている上室頻拍。

(3) インセサント型でない非持続性心室頻拍で心機能異常を伴わないもの。

- (4)その他の治療を必要とせず、わずかの症状しかない非持続性上室頻拍。

B. ペースメーカー治療

(安田東始哲)

本邦では、小児のペースメーカー植込みににおいて、心外膜リードを選択する方法が主流であったが、近年経静脈リードを用いた方法でも、静脈閉塞の頻度は多くないという報告²³²⁾がされ、経静脈リードの頻度が増加する可能性がある。しかしながら、心内膜リードを用いた永久ペースメーカー植込みに関しては、心内短絡を有する場合には奇異性塞栓症が生じる可能性があること、心内修復時に必要な静脈が血栓性閉塞を来す可能性があることを常に念頭に置いておく必要がある。

1. ペースメーカーの選択²³³⁾

1) ペーシング・センシング部位の選択

Single chamber pacemaker では、心房または心室のいずれか1カ所、dual chamber pacemaker では、心房および心室の各1カ所、あるいは、心房と両心室の計3カ所、が選択できる。不整脈の種類、心機能、心構造などに応じて選択する。

2) ペースメーカーモードの選択

i) Single chamber pacemaker

AAI：心房のみでペーシングとセンシングを行う。洞機能不全症候群で房室伝導の正常な例に適応となる。

VVI：心室のみでペーシングとセンシングを行う。洞機能不全症候群で房室伝導障害を伴う例に適応となる。

ii) Dual chamber pacemaker

VDD：心室のみでペーシングを、心房・心室の両方でセンシングを行う。洞機能が正常で房室ブロックを認める例に適応となる。

DDD：心房・心室の両方でペーシングとセンシングを行う。最も生理的と考えられるモードで、慢性心房細動以外のすべての徐脈性不整脈が適応となる。心房レートが、設定上限レート(upper tracking rate)以上に上昇した場合でも心室ペーシングはupper tracking rateを超えない。通常、このような例には、モードスイッチ(下記)を併用する。

DDI：心房・心室の両方でペーシングとセンシングを行う。自己の心房レートがupper tracking rateを上回った場合、心室ペーシングは、心房レートに追従することなくVVIとして作動する。

iii) 特殊機能の選択

(1) レート応答型ペースメーカー

心拍固定型よりもより生理的な心拍数を得られる。ペースメーカー内に加速度、呼吸数、体温、あるいはQT時間などを測定する装置が組み込まれており、体動や、呼吸数増加、QT減少時間などを計測してペーシングレートを変化させる。

加速度センサー：身体の活動に応じて速やかにペーシングレートが増加する。ただし、ゆりかごなどに患者を乗せた場合、人為的加速度の増加により必要以上の心拍数増加を来すことがある。精神的興奮、発熱などによる心拍増加はない。

QTセンサー：QT時間の変化は、身体加速度の変化に比べると時間を要するため、心拍応答が緩慢である。

呼吸センサー：リードが皮下に1本余分に必要となるため、小児には不向きである。

温度センサー：リードが太くなるため小児の経静脈リードには不向きである。

(2) モードスイッチ

上室頻拍が生じたときに、DDDからDDIにモードが自動的に変更される機能。上室頻拍時にupper tracking rateでの不適切なペーシングを避けるための装置である。

(3) 房室間隔探索機能(search AV interval)

継続的に房室伝導を評価し、設定する機能である。この機能の作動時には、心室活動が心室ペーシングで終わった場合、ペース房室間隔を徐々に延長し、あらかじめ設定された最長房室間隔まで徐々に延長する。これにより、生理的な心室活動頻度を増加させ、血行動態を改善、バッテリー消費を抑えることができる。

2. その他、考慮すべき点

1) 本体のサイズ

Single chamber pacemakerは小型であるが、dual chamber pacemakerは比較的大きい。

2) リードのタイプ・極性・経路

単極：構造が単純で耐久性がよいが、筋電位などのノイズを拾いやすい。

双極：太くて耐久性は劣るが、ノイズが少ない。

リード先端のタイプ：船のいかりのような形をしたタインド型、ねじのようなスクリュー型、ウエッジ型などがある。スクリュー型では心筋穿孔などの可能性があるが、ジスロジメント(リードのはずれ、移動)は少ない。

挿入経路：経静脈リードと心外膜リードがある。

挿入位置：経静脈的心房リードは、右心耳先端が望ましい。ジスロジメントの多い場合は、心房中隔へのスクリュインなどを考慮する。心室リードは右室心尖部のことが多いが、最近では、心室中隔や右室流出路に留置したほうが narrow QRS となり、心室同期性がよりよくなるという報告もある。

3. ペースメーカーの測定

1) ペーシング閾値

心房、心室の閾値をそれぞれ測定する。

閾値：パルス幅 0.5 ms で電圧閾値を測定する。1.0 V 以下が望ましい。パルス電位 2.5 V でパルス幅閾値を測定する。

閾値が上昇する原因として、リードのはずれ、Na チャネル遮断薬の投与などを考慮する。

2) センシング閾値

R 波高は 7~10 mV, P 波高は 1.5 mV 以上が望ましい。単極誘導では、ノイズを拾いやすいので、ペーシング抑制に注意する必要がある。

3) リード抵抗値

およそ 500 Ω 前後のことが多い。抵抗値が急に大きく変化(前回測定値の 30% 以上)した場合には、リードに問題が発生した可能性を考慮する。リードにより抵抗値に違いがあるのであらかじめ確認しておくことが必要である。

4) バッテリー残量

バッテリーが減少すると、通常 VVI モードに変化し、最終的にはコンピュータが正常作動しなくなる。

4. ペースメーカーの設定

1) 最低ペーシングレート

自己心拍がこれを下回ったときペーシングする。

2) upper tracking rate

小児では、心房レートが 200/分以上となることもあるが、upper tracking rate(機種にもよるが 160~180/分程度)までしか心室ペーシングを行えない。

3) 出力

パルス電位とパルス幅を設定する。通常、閾値の 3 倍の出力にする。まず、パルス電位を設定するが、2.5 V 以下が望ましい。電圧を 2 倍にするとエネルギーは 4 倍消費するためである。次にパルス幅を設定するが、1 ms 以下が望ましい。ただし、パルス幅を広げても減衰時間が長くなるだけで、刺激強度が上昇するわけではない。パルス幅を 2 倍にした場合のエネルギー消費は 2 倍である。

($E = V^2 t / R$; V 電圧, t パルス幅, R 抵抗)

4) 感度

センシング不全の検出には、ホルター心電図記録が一目瞭然であるので、定期的に施行すると良い。

5) AV delay

房室ブロックの場合には、至適 AV delay を決定する。心機能低下がなければ、年齢相応の AV delay か、それよりやや延長させて、自己の房室伝導が認められるようにする。心機能低下例では、心エコーを行いながら、至適 AV delay を決定する²³⁴⁾。

PVARP: postventricular atrial refractory period, 心室ペーシング後心房不応期。心房電極が、T 波や心室期外収縮の逆行性 P 波を誤ってセンシングすると、ペースメーカーを介した頻拍が発生する。これを予防するために設定する心室ペーシング後の心房不応期をさす。AV delay と PVARP との和が全心房不応期となるが、これが長くなると upper tracking rate の設定に制限が生じる場合がある。

C. 植込み型除細動器(ICD)

(高橋一浩)

1. 概要

心室細動/心室頻拍などの致死性心室性不整脈の既往がある患者では、その生存率は経時的に低下していく。植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)は、そのような致死性心室性不整脈による突然死を予防するうえで極めて有効な治療法である。不整脈に基づく症状や患者の生活の質(quality of life)の改善は必ずしももたらさないが、薬物療法、カテーテルアブレーション、手術療法に限界があるため ICD は心室頻拍/心室細動による突然死予防の最終的療法として位置付けられている。ハイリスク患者の同定法など診断技術の進歩や、technology の進歩により、適応が二次予防(心停止蘇生例や心室細動既往を有する超ハイリスク患者への ICD 植込み)から一次予防(心室頻拍、心室細動の既往は有しなくとも心臓突然死のリスクが高いと考えられる患者に対する ICD の予防的植込み)へと拡大してきており、急速に普及している。

小児/先天性心疾患領域でも ICD 植込み症例が増加している。2005 年日本循環器病学会の突然死ガイドライン²³⁵⁾にあるように小児期の心臓突然死の死因の上位が心筋症、先天性心疾患、不整脈が占めていて、心筋症、遺伝性 primary electrical disease、先天性心疾患術後患者での突然死は不整脈死が多いこと^{236, 237)}、小児蘇生患者が救命される確率は成人に比して低いこと²³⁸⁾などがあり、ハイリスク患者の同定と突然死予防がよ

り重要と考えられるようになってきている。しかし、小児 ICD 植込み数は全 ICD 植込み数の 1%以下と少なく²³⁹⁾、現状では小児 ICD に関しての前方視的研究は少ない。最近、Berul らが小児及び先天性心疾患患者における ICD 植込みについて多施設研究を報告した²⁴⁰⁾。

2. ICD の適応

植込み型除細動器(ICD)は、心室頻拍や心室細動などの致死性心室性不整脈に対し、頻拍を感知(sensing, detection)して抗頻拍ペーシングや直流通電などの電氣的治療(therapy)を行うことで頻拍を停止させ、心室頻拍/心室細動から蘇生を図る、そして、通電直後の心停止の際バックアップペーシング(pacing)ができる体内植込み型装置である。したがって、ICD は除細動機能をもつペースメーカーと考えられる。

適応は心臓突然死の原因となる心室頻拍や心室細動などの致死性心室性不整脈である。心室細動蘇生例と血行動態の破綻を来す持続性心室頻拍の既往を有する超ハイリスク症例に対する植込み(二次予防)と、基礎疾患および各種検査法によるリスク評価から判断されるハイリスク症例に対する予防的植込み(一次予防)がある。

ハイリスクの定義は同定法など診断技術や他の治療法の進歩によって変化しており、内科領域の大規模無作為試験などのデータの蓄積により、二次予防から一次予防へと拡大してきている。

1) 二次予防

院外で発生した心停止患者の救命率は極めて低く²⁴¹⁾、心室細動蘇生患者が次の発作でも救命されるとは限らない²⁴²⁾。したがって、心室細動蘇生患者においては次の心室細動による突然死を予防すること(二次予防)が極めて重要である。この二次予防における ICD の有用性は AVID ではじめて示された(AVID⁶⁵⁾、CIDS²⁴³⁾、CASH²⁴⁴⁾。欧米のガイドラインではもちろんのこと、2006 年日本循環器学会のガイドライン¹⁴⁾でもクラス I の絶対適応として確立されている。

2) 一次予防

低心機能を有する虚血性心疾患は、心室頻拍、心室細動の既往は有しなくとも心臓突然死のリスクが高いと考えられ、ICD の予防的植込み(一次予防)の適応と考えられている。SCD-HeFT²⁴⁵⁾によれば心不全症例でも心室頻拍/心室細動誘発という根拠なしに ICD が予後を改善している。以下の代表的な大規模試験で一次予防としての ICD 治療の有効性が確認されている(SCD-HeFT²⁴⁵⁾、MADIT²⁴⁶⁾、MUDIT-II²⁴⁷⁾、MUSTT²⁴⁸⁾、DEFINITE²⁴⁹⁾。これら欧米での研究で ICD の適応は

二次予防から一次予防へと拡大してきた。その基礎心疾患の多くが虚血性心疾患であり、わが国の基礎心疾患の特徴とかなり違っているため、その解釈には注意が必要である。本邦の日本循環器病学会ガイドラインでもその適応は変遷しており、以前の 2001 年では、心停止の原因として心室頻拍、心室細動が証明され血行動態の忍容性がない場合(二次予防)が ICD 植込みのクラス I の絶対適応¹³⁾となっていたが、最新の 2006 年日本循環器病学会 JCS ガイドライン¹⁴⁾で一次予防の項が追加された。ガイドラインにおけるクラス I 適応は、患者全体の中ではむしろ少数派であり、より症例数が多いクラス II を如何にすべきか専門家の間でも意見が分かれている。このような borderline 症例は、その国あるいは施設によっても扱いが異なっており、同一の症例がクラス I になったり、クラス II になったりする場合がある。最新の 2008 年アメリカ心臓病学会 AHA ガイドライン²⁵⁰⁾が刊行されているが、現在進行中の大規模試験の結果によって、さらに、基準が変化する可能性がある。虚血性心疾患以外の器質的疾患を伴う心機能低下例における非持続性心室頻拍の意義が今後明らかになっていくと思われる。

3) 一次予防のためのリスクの階層化とエビデンス

小児・先天性心疾患領域では、術後遠隔期の心室性不整脈による突然死が最も知られている Fallot 四徴症においても、そのハイリスク群抽出のための予見に関して統一した見解がない。臨床電気生理学的検査(EPS)、加算平均心電図における心室遅延電位、microvolt T-wave alternans (TWA)や交感神経活性などをリスクの階層化に役立てて統計学的根拠に基づいたエビデンスを確立することが今後の課題である。現時点におけるエビデンスに基づき、ICD による突然死予防という利点と、ICD 植込みに伴う患者の不利益(植込み合併症、不適切作動、精神的問題など)を十分比較検討して、個々に適応を考える必要がある。

非侵襲的検査によるリスク評価に関しては、JCS の心臓突然死の予知と予防法のガイドライン²³⁵⁾、AHA/ACC/HRS の scientific statement²⁵¹⁾、そして、ACC/AHA/ESC ガイドライン²⁵²⁾に詳しく記載がある。

以下に、2006 年度版日本循環器学会の ICD 植込みに関するガイドラインの要旨を述べる。

心室細動、あるいは器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍が確認されている場合は、二次予防であり、以下の禁忌がない場合はクラス I か IIa になる。

クラス III :

1. 急性の原因(急性虚血、電解質異常、薬剤など)に

よる頻拍で、その原因を除去することで心室頻拍・心室細動の再発が抑制できる場合。

2. 抗不整脈薬やカテーテルアブレーションでコントロールできない頻回に繰り返す心室頻拍あるいは心室細動。
3. カテーテルアブレーションや外科的手術により根治可能な原因に起因する心室細動・心室頻拍：例えば WPW 症候群に関連した心房性不整脈や特発性持続性心室頻拍。
4. 6 カ月以上の余命が期待できない場合。
5. 精神障害などで治療法に患者の同意や協力が得られない場合。
6. 心移植の適応とならない NYHA クラス IV の薬剤抵抗性の重度うっ血性心不全。

非持続性心室頻拍に関しては、基礎心疾患を伴わない場合の非持続性心室頻拍はクラス III である。基礎心疾患、低心機能がある場合、EPS で誘発されれば失神がある場合はクラス I、失神がなくてもクラス II である。HCM の場合、突然死の家族歴があれば EPS を行って誘発されればクラス IIa である。

さらに、新規に追加された心室頻拍の有無にかかわらず左室収縮機能低下例に関してはクラス I はない。クラス IIa は、冠動脈疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全で、十分な薬物治療を行っても NYHA クラス II またはクラス III の心不全症状を有し、左室駆出率 35% 以下の場合である。クラス IIb は左室駆出率が 30% 以下の心筋梗塞例で、その発症から 1 カ月以上または冠動脈血行再建術から 3 カ月以上経過した場合である。

3. 適応以外に考慮すべき注意点

1) 植込みの際の問題点

経静脈アプローチの限界

ICD 本体は成人用であり非常に大きいために前胸部植込みが困難な場合がある。また、右左心内短絡がある場合、Fontan 手術後で心室に経静脈リードが植込み不可能な場合は、本体は腹部に植込みされ、リード植込みは心外膜ルートという心外(膜) ICD システムが選択される。通常の経静脈リードの場合とは違い、ICD 本体+2本の双極心外膜リード+心外(膜)ショックリードとなる。現在、上大静脈コイルは日本では使用できなくなったため、sub Q array/パッチ電極を使用したり、経静脈リードを心外使用する。拡張不全による治療困難な心不全を発症するという報告があるためパッチ電極を心外膜に直接留置することは避ける。し

たがって、開胸して植込む。この場合も、心外膜側にパッチ電極を留置すると crinkling が生じ除細動閾値(DFT)が上昇することが報告されている。アプローチは心臓外科医と相談するが、左側開胸、あるいは、左側開胸+下部正中切開が考えられる。この際、必ず、ショックリードやパッチ電極を胸腔に、本体(hot can)とで心室を挟むように植込む。できるだけ除細動閾値(DFT)を低くするためである。右胸心の場合なども同様の配慮が必要である。また、ショックリードは 7 F と太く、体格が小さいとコイルが右心室内に収まらないため、三尖弁との癒着や、far field sensing などの問題が生じうる。したがって、体格の小さい小児や先天性心疾患患者では、心外膜ルートが選択されることが多い。今後、一度植込みされたリードを抜去するシステムが日本でも普及することで経静脈ルートが選択される頻度が増えると思われる。

2) 管理上の問題点

i) 不適切作動

除細動の対象である心室頻拍や心室細動以外の頻拍を ICD が認識して作動することがある。小児では、洞頻脈や心外(膜)ICD システムなどの影響で不適切作動の頻度が多い。小児循環器医だけでなく、心臓外科医、循環器内科医の協力体制を整えていく必要がある。

ii) ペーシング、センシング閾値、除細動閾値(DFT) 抗不整脈薬の多くが DFT を上昇させる。

iii) 不安と QOL の悪化

ICD 自体は薬物治療やカテーテルアブレーションと異なり頻拍発作を予防できないため、ICD 患者はいつ生じるか分からない心室頻拍/心室細動発作や electrical storm(頻拍の頻発化のことで 24 時間に 2~3 回以上みられるものをいう)の恐怖から開放されない。専門家のカウンセリングが必要になることも少なくない。このことは ICD 患者を診るうえで十分留意しなければならないことの一つであるが、小児を専門にしたサポート体制は日本には存在しない。

4. 各論

1) 小児/先天性心疾患患者に対する ICD 植込み適応

2002 年 ACC/AHA ガイドラインでは明記されていなかったが、最新の 2008 年 AHA ガイドライン²⁵⁾で初めて明記された。以下に、このガイドラインを示す。但し、日本ではこの対象患者での ICD 植込みは非常に少なく、そのほとんどが二次予防であると予測される。

クラス I

1. 心停止からの蘇生患者では心イベントの原因検索

をして可逆的原因を除外する必要がある(エビデンスレベル B)^{253~256)}。

2. 先天性心疾患患者で有症状の持続性心室頻拍がある場合、血行動態カテーテル及び電気生理学検査をして ICD 植込みが勧められる。一部の患者ではカテーテルアブレーションや外科手術も治療選択として熟慮する(エビデンスレベル C)²⁵⁷⁾。

クラス IIa

1. 先天性心疾患患者で心室機能低下がある場合に原因不明の失神を繰り返したり、電気生理学検査で心室性不整脈が誘発されたりする場合は ICD 植込みを考慮する(エビデンスレベル B)。

クラス IIb

1. 複雑心奇形患者で高度の体心室機能低下を認める場合、繰り返す失神があればしっかりとした観血的及び非観血的検査を施行しても原因が明らかにならない場合は、ICD 植込みが適応になるかもしれない(エビデンスレベル C)^{258, 259)}。

クラス III(成人での適応と同じ)

1. Class I, II の基準を満たし ICD を植込みしても 1 年以上の余命が期待できない場合(エビデンスレベル C)。
2. 頻回に繰り返す心室頻拍あるいは心室細動(エビデンスレベル C)。
3. 重症の精神障害などで ICD 植込みにより状態が悪化することが予測されたり、植込み後のフォローアップの継続が困難と考えられる場合(エビデンスレベル C)。
4. 心臓移植や CRT-D の適応にならないような NYHA IV 度の薬剤不応重症心不全患者(エビデンスレベル C)。
5. 基礎心疾患がない患者の原因不明の失神で心室頻拍が誘発されない場合(エビデンスレベル C)。
6. カテーテルアブレーションや外科的手術により根治可能な原因に起因する心室細動・心室頻拍：例えば WPW 症候群に関連した心房性不整脈や特発性持続性心室頻拍(エビデンスレベル C)。
7. 基礎心疾患がない患者で、可逆的な原因(電解質異常、薬剤など)による頻拍で、その原因を除去することで心室頻拍・心室細動の再発が抑制できる場合。

2) 肥大型心筋症(HCM)

HCM は小児の突然死の中で最も重要な位置を占める^{260~267)}。日本においても、諸外国においても多くの報告がある^{268~274)}。14~30 歳(174 名)で非持続性心室頻拍(3 連発以上でレートは 120/分以上)を有すると、突然死は 26 名中 6 名で発生し、これは非持続性心室頻拍の

ない群の 4.35 倍に相当する²⁶⁹⁾。18 歳未満の小児 HCM 99 例では、平均 4.8 年の観察期間中に 19 例に突然死または蘇生された突然死ニアミスがみられ、心室頻拍があると危険は 3.75 倍高い²⁷⁰⁾。14~30 歳の HCM 患者 174 名で、左室壁厚が 30 mm 以上であると突然死は増加する(3.5 倍)²⁶⁹⁾。66 例の HCM 患児の観察(19 歳未満、初診時年齢 6 歳、観察期間 12 年)でも、突然死は心室中隔厚または左室後壁厚と相関する²⁷¹⁾。QTc dispersion の増大(≥ 20 ms)や冠動脈造影での左冠動脈前下行枝の myocardial bridging も突然死を増加させる²⁷⁰⁾。心不全が発症すると突然死は増加するが^{266, 271)}、3 歳未満の発症では特にその危険は高い²⁶⁴⁾。

救命された突然死ニアミス、失神、症状を伴った心室頻拍の既往、あるいは一親等以内の家族の突然死については小児においても ICD 植込みが行われるようになっている。その適応基準については、各施設の基準や ACC/AHA/NASPE の勧告^{12, 250)}に準じる。今後、小児期 HCM 患児に対してエビデンスに基づく適応基準を作成する必要がある。

3) QT 延長症候群(LQTS)

LQTS は小児期において心臓突然死を来すことの最も多い疾患の一つである。日本では学校心臓検診が行われ、無症状の QT 延長を示す例は 1,200 人に 1 人程度と考えられそのうち小児期に症状が出現するのは 1/10 程度と推測される。新生児期・乳幼児期の発症では LQT2 および LQT3 のタイプが多い。怠薬は LQTS 関連心症状出現の危険因子となる²⁵⁵⁾。薬物不応性の LQTS 関連心症状が出現する場合、二次予防としてペースメーカー治療や ICD 植込みが行われる^{275~280)}。ただし大規模な検討はない。1993 年の Silka らの報告では 125 例の小児に対する植込み型除細動器のうち 85 例(68%)で、少なくとも一回の適切作動がみられている²⁸¹⁾。その後、2008 年に Berul らが小児および先天性心疾患患者における ICD 植込みについて多施設研究を報告している²⁴⁰⁾。現在、日本小児循環器学会の LQTS 患児の管理基準に関する研究委員会において、無症候例の prospective study が行われているので今後一次予防の指針ができるものと考えられる。

β 遮断薬は、心事故発生の減少効果はあるが完全ではない²⁸²⁾。心事故の既往を有する例に ICD 治療を行った場合の死亡率が 3 年間に 1.3%(73 例中 1 例)であったのに対し、ICD 治療を行わなかった場合の死亡率は 8 年間に 16%(161 例中 26 例)と高くなることが報告されている²⁸³⁾。したがって、心事故既往例には ICD 治療が勧められる²⁸⁴⁾。一方、心事故の既往のない無症候性例に対する ICD 植込みの有用性は確立されて

いないが、Priori らが唱えているリスク層別化²⁸⁵⁾や遺伝子検索によるリスク層別化²⁸⁶⁾に基づいたハイリスク例には β 遮断薬との併用が考慮されるかもしれない。

日本循環器病学会のQT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドラインに詳しい記載がある⁷¹⁾。

4) Brugada 症候群

Brugada 症候群に関しても、小児例は非常に少なくエビデンスはない。したがって、成人のガイドラインを参考に個々に検討すべきである。Brugada 型心電図に加えて心停止蘇生および多形性心室頻拍/心室細動の確認は独立した予後予測因子であり、ICDの絶対適応である。しかし、その他の因子については異論が多い。HRS/HER コンセンサスカンファレンスでは自然発生 type 1 の ST 上昇に加えて失神既往例は ICD 適応クラス I とし、無症候性では突然死の家族歴と電気生理学的検査による心室頻拍/心室細動誘発例をクラス I としている。一方、わが国では、2001 年の不整脈非薬物治療ガイドラインでは失神既往で心室頻拍/心室細動誘発例をクラス I としたが、その後の調査ではショック作動率は極めて低く、2006 年の改訂版においてはクラス IIa に変更している。

現時点では、失神既往例および無症候性 Brugada 症候群における ICD の一次予防については、type 1 の ST 上昇に加えて、① 失神既往、② 臨床電気生理学的検査による心室頻拍/心室細動の誘発、③ 突然死の家族歴のうち二つを満たした場合をクラス IIa とすることが妥当と考えられる。以前のガイドラインでは②を重要視して、それを満たさない①+③を IIb と分類していたが、最新のものでは3項目を同一とみなして IIa としている。その妥当性に関しては今後の検証が必要である。

QT 延長症候群同様、日本循環器病学会の QT 延長症候群(先天性・二次性)と Brugada 症候群の診療に関するガイドラインに詳しく記載がある⁷¹⁾。

5) 成人先天性心疾患患者

先天性心疾患で手術を受けた患者の突然死は問題になっている^{287, 288)}。

基礎疾患としては Fallot 四徴症と完全大血管転位が多い^{289~293)}。

世界的な多施設共同研究では、登録時の幅広い QRS 間隔と手術時年齢が心臓突然死の危険因子となっている。また、幅広い QRS 間隔とその経時的な QRS 幅の増加も突然死に関係する²⁹¹⁾。術式では、transannular patch の使用は非使用例に比し突然死のリスクは 11.7 倍で、全死亡率も高い²⁹¹⁾。逆に outflow tract patch を用

いない例では突然死は少ない²⁹¹⁾。Fallot 四徴症術後の突然死 12 例の検討から、突然死群では、(1) 中等度から重症の肺動脈弁逆流、(2) 心室頻拍の既往、(3) QRS 幅 ≥ 180 ms、(4) 左室駆出率 40% 未満、などが危険因子としてあげられる²⁷⁵⁾。術直後 3 日間以上持続する完全房室ブロックも突然死の危険因子になる²⁷⁵⁾。わが国の多施設共同試験では、心室頻拍の危険因子として、QRS 幅 (>120 ms)、術後経過の長い例、また完全房室ブロックの危険因子として膜様部周囲の心室中隔欠損があげられている²⁹⁴⁾。

失神、症状を伴った心室頻拍、救命された突然死ニアミスでは二次予防として ICD 植込みの報告が多いが^{275~277)}、最近の海外の多施設からのデータでは一次予防植込みが増加している²⁴⁰⁾。日本には先天性心疾患患児における ICD 植込みの基準はまだないため、成人における基礎心疾患を持ったハイリスク群の勧告や 2008 年 AHA のガイドラインを参考にして行われる。小児例においては、成長や過度の運動に伴うリード断線などの問題が 21~25% と高率に生じているため、カテーテルアブレーションや外科治療、残存病変の治療も重要であることが明記されている。今後、日本でも ICD に関して多施設での共同研究が必要である。

D. 心臓再同期治療

(cardiac resynchronization therapy: CRT)

(安河内 聡)

成人における心臓再同期療法(CRT)については、数多くの前方視的、二重盲検多施設試験^{295~301)}などにより北米・欧州・日本のガイドラインでクラス I (エビデンスレベル A) として同期不全を伴う心不全の非薬物療法としての位置づけが行われている^{302~305)}(表 17)。

小児においても先天性心疾患を含む症例で体循環を支える心室および肺循環を支える心室の不全に対してこの CRT が導入されて臨床的な改善が得られたとする報告が増加している^{306~315)}。

しかしながら、小児においては成人領域のような CRT の大規模臨床試験はまだ報告されておらず、先天性心疾患の合併、年齢や体格のバリエーション、主心室の解剖、電気的機械的同期不全の原因、経静脈心筋リード挿入の制限と心筋電極(epicardial lead)の必要性、心内操作を伴う外科的修復術(再手術を含む)時に手術手技の制限や修復手術方法の障害などの問題があり、成人領域の知見をそのまま小児に当てはめることはできない³¹⁶⁾。

現在の小児の心不全に対する非薬物療法としての

表 17 成人の CRT 適応¹⁴⁾

クラス I	
1.	十分な薬物治療を行っても改善しない NYHA クラス III ないしクラス IV の慢性心不全で、左室駆出率 35% 以下、QRS 幅 130 ms 以上の心室内伝導障害を有する場合
2.	十分な薬物治療を行っても改善しない NYHA クラス III ないしクラス IV の慢性心不全で、左室駆出率 35% 以下、かつ徐脈に対するペースング両方の適応がある場合
クラス II	
	十分な薬物治療を行っても改善しない NYHA クラス III ないしクラス IV の慢性心不全で、左室駆出率 35% 以下、かつ右室ペースングが行われていて、両室ペースングにより心機能改善が期待できる場合

CRT の適応基準のガイドラインはまだないため、成人の CRT の適応基準に準じて種々の原因により主心室または肺循環心室が電氣的機械的同期不全を生じた症例を適応と考えられているのが現状である³⁰⁶⁻³¹⁵⁾(エビデンスレベルクラス IIb)。

クラス IIb

1. 完全房室ブロックなどに対する右室ペースングにより左心室の同期不全を生じた場合。
2. 主心室または肺循環心室で電氣的機械的同期不全を生じた場合。
3. 心室間短絡があり心室間の同期不全のために低心拍出を生じている場合。

1. 心臓再同期療法とは

薬物治療に反応しない重症心不全例においては、心電図上 QRS 時間の延長を伴う心室内伝導障害を示すことが多く(特に左脚ブロック例)、心筋局所の dyskinesia(機械的収縮拡張不一致)や dyssynchrony(心室収縮の同時性の破綻)を示すことが知られている。

この心臓収縮弛緩の不一致は心筋の仕事量のエネルギー効率を低下させ、その結果心拍出を低下させる悪循環を促す結果となる。この心筋収縮の不一致は、心房-心室間、同一心室内、左右心室間で生じる。特に心室間交通を有するような先天性心疾患をもつ小児において一方の心室が主心室の damping chamber となっている場合には、それぞれの心室の収縮がある程度保たれていても両心室の総和としての心拍出は低下し血行動態のさらなる悪化を生じることになり問題となる。

このような同期不全を示す不全心に対して、心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy: CRT)は、左右の心室 2 か所と心房からペースングを行い、心筋局所の収縮の時相を一致させた上で心房-心室の収縮を

最適化して心筋収縮効率を向上させ、心不全を改善する治療方法である。実際の小児における CRT の方式は図 19 に示したとおりである。

2. 同期不全 dyssynchrony の評価方法

心筋収縮拡張の同期不全 dyssynchrony の評価方法には、心電図上の QRS 時間による電氣的収縮評価法と心エコーによる局所心筋壁運動評価による機械的収縮・拡張評価法がある。

心電図による評価方法としては、左脚ブロックの有無、QRS 時間 >120 ms が使用される。機械的同期不全評価については、(1)組織ドプラ法、(2)speckle tracking 法、(3)3D エコー法が用いられ、各心筋局所の収縮開始のずれを評価して dyssynchrony を診断する³¹⁷⁻³²⁰⁾。心エコーによる評価法については図 20 のような指標が今まで提案されているが、ひとつの心エコー指標で CRT の適応、効果、予後判定を行うことは困難であるためいくつかの指標を組み合わせる必要がある³²¹⁾。

3. 心臓再同期療法の方法

心臓再同期療法を行う場合には、至適心室ペースング部位の決定と至適心室間、房室間 delay の設定の 2 つのステップが重要である。

1) 至適ペースング部位の決定

至適ペースング部位とは、心筋局所壁運動が電氣的、機械的に一致して、最大的心拍出が得られる部位ということになる。至適ペースング部位の決定法としては、心エコー法が有用で、現時点では speckle tracking 法を用いて心室局所壁運動を心室の各 segment ごとに求め、心電図の R 波から一番収縮開始が遅い部位に一方の心室ペースングを設定し³¹⁸⁾、もう一方の心室ペースング部位は、心室全体を挟みこむように設定す

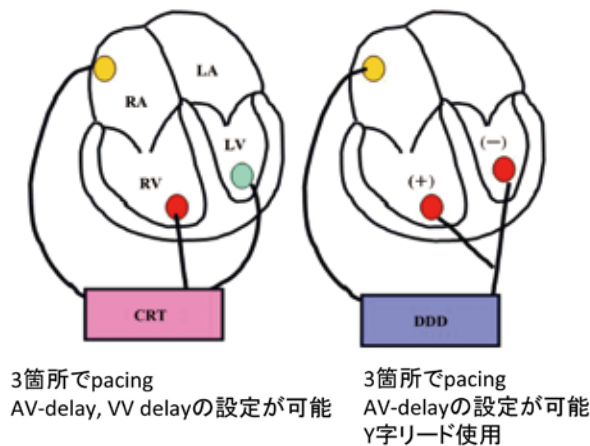


図 19 心室再同期療法 (CRT) のペースング様式
RA：右房，RV：右室，LA：左室，DDD：dual mode
pacemaker，(+)：陽極リード，(-)：陰極リード

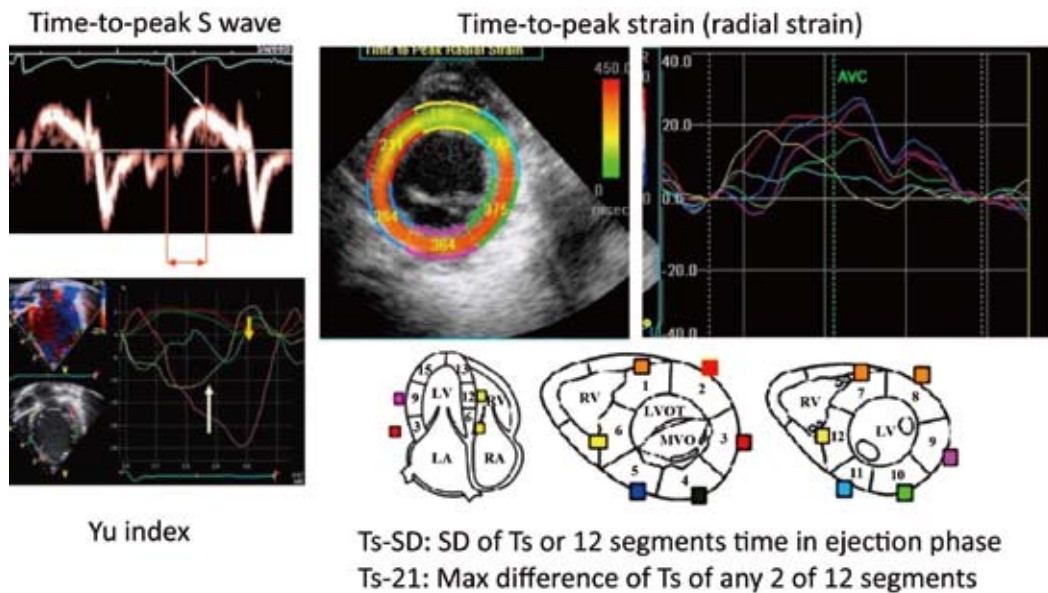


図 20 Dyssynchrony の評価法

る方法がよいとされている。小児の場合には，先天性心疾患を合併することが多いため左右心室がある場合，単心室の場合，右室内の同期不全に対する場合など目的とする心室の至適ペースング部位は，成人と比べ variation が多く，至適ペースング部位を求める確立した方法はまだない(図 21)^{306, 308, 309, 324, 325)}

2) 至適心室間，房室間 delay 時間の設定

至適ペースング部位を決定後，房室間，心室間の収縮様式を最適化するために房室収縮時間 (AV delay) や心室間収縮時間 (VV delay) の調整が必要である。この

設定は，心電図上 QRS 時間の短縮度，心エコー上 dyssynchrony 指標の改善，心拍出量の改善度，房室弁逆流の改善度などを参考に決定する^{322, 323)}。小児においては，術後の心拍数の変化や，年齢による変化が大きいためこの至適心室間，房室間 delay 時間の設定は，経時的にこまめに行う必要がある。

3) 経静脈リードと心筋リード

成人では経静脈的に左右の心筋電極を留置し行うが，小児では経静脈的な留置が困難なことが多く特に乳幼児例では心外膜電極を使用して行う必要がある。

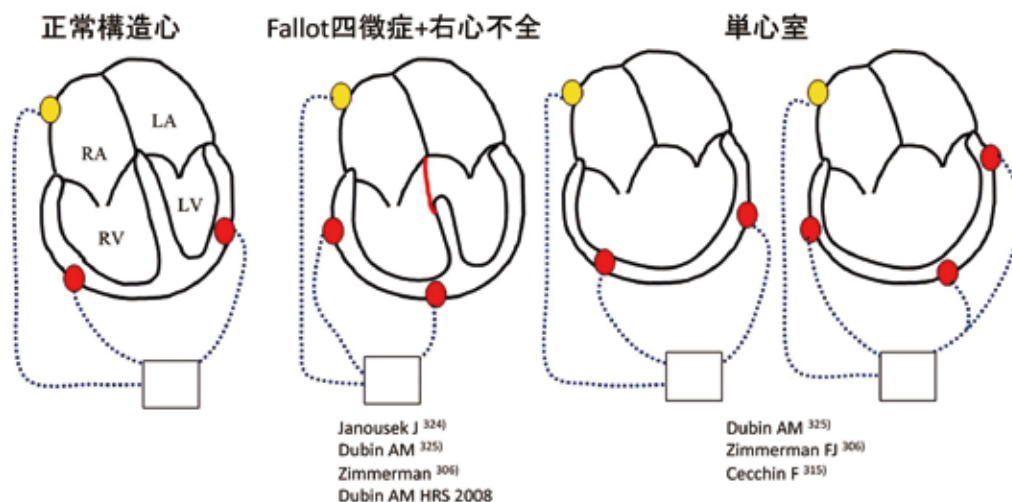


図21 CHD例の心室再同期療法(CRT)のペースング様式

RA：右房，RV：右室，LA：左室，DDD：dual mode pacemaker，●：心室電極，●：心房電極

小児において経静脈リード留置が困難な理由は、先天性心疾患を合併することが多く冠状静脈洞の位置の異常や冠静脈のサイズ、走行異常などの解剖学的な問題があることに加え、CRT前後で外科手術を必要とすることがあるため経静脈リードでは外科手術時の障害となることなどである。心筋リードと経静脈リードによるCRTペースングの効果自体に相違はない。心筋リードでは、通常開胸または胸腔鏡を使用する必要があることと、冠動脈の走行により挿入部位が制限されること、成人の至適ペースング部位の診断法が直接使用できないことなどが実施上の問題となる。

4) ペースメーカの種類

CRTで用いられるペースメーカは、基本的には心房-心室間、心室間でペースング開始時間が調整できるInSync IIIなどのCRT用のペースメーカを使用することが望ましいが、小児においては(特に乳幼児においては)、成人で用いられるCRT用ペースメーカのgeneratorのサイズが大きく挿入ができない場合がある。このような場合は、generatorのサイズが小さなDDDペースメーカをY字型のリードとともに使用するか、もしくはbipolar心筋リードを利用してCRTを行う場合もある。DDDペースメーカを用いた場合は心室間のdelayを設定することはできないが、房室間のdelayは設定することができ臨床的にも心室間のペースング時間の調整を必要とする限られた症例を除く多くの症例でCRTの効果をあげることができる。

4. CRT中の薬物療法の重要性

CRTはあくまでも同期不全を伴う心不全に対する非薬物的対症療法である。したがって、CRT施行時における薬物による抗心不全治療は重要である。β遮断薬療法、血管拡張療法、冠血管拡張療法、利尿剤の使用、酸素療法などを効果的に組み合わせて行うことがCRTの効果を最大にするために必要である。

5. CRTの中長期成績

CRTの中長期成績については、成人では大規模臨床試験によりCRT開始後6カ月以後に、心不全の自覚症状、血行動態、運動耐容能、QOL、心不全のNYHA class、左室容積、左室内腔拡大、神経体液性因子などに有意な改善をもたらすことが報告されている^{295~305)}(表18)。小児においては、まだ大規模臨床試験による検証はされていないが、他施設間の臨床例のまとめなどから先天性心疾患合併例や先行右室ペースングによる左心不全例、さらに拡張型心筋症などでCRTが有効であったとする報告が増えている^{308~316)}。ただ、CRTによる心不全の改善が不十分な症例、いわゆるnonresponderとされる症例が13.5%みられ、特に拡張型心筋症例で反応不良とする報告もあり、今後さらに検討が必要である。

6. まとめ

心臓再同期療法は心室のdyssynchronyを伴う中等度以上の薬物治療に抵抗を示す心不全患者に対して適応となる新しい非薬物治療である。現在までの成人での

表 18 CRT の中長期成績

Study	Total	CHD	Systemic RV	Single ventricle	Conv. pacing prior to CRT	NYHA Class	Age at CRT	FUP median (range)	Non-responders	Removed from transplant list
	(n)	(n)	(n)	(n)	(n)		(years)	(months)	(n)	(n)
Strieper et al. 2004 ³⁰⁷⁾	7	7	1?	0	5	NA	7.3	16	2	5/7
Janousek et al. 2004 ³⁰⁸⁾	8	8	8	0	6	median2	12.5	17.4	0	0/0
Dubin et al. 2005 ³⁰⁹⁾	103	73	17	7	46	1=15 2=49 3/4=39	12.8	4	11	3/18
Khairy et al. 2006 ³¹⁰⁾	13	10	4	0	7	NA	6.5	15.6	0	NA
van Beek et al. 2006 ³¹¹⁾	3	0	0	0	3	NA	1.5	(2-12)	0	0/0
Moak et al. 2006 ³¹²⁾	6	2	0	0	6	NA	10.8	10	0	2/2
Janousek et al. 2006 ³¹³⁾	74	NA	22	3	58	median2	16.9	8.1	9	3/8
Cecchin et al. 2009 ³¹⁵⁾	60	46	7	13	32	1=16 2=25 3/4=19	15	8.4	17	NA
Janousek et al. 2009 ³¹⁴⁾	109	87	36	4	84	2.5	16.9	7.5	15/81	NA
Total	383	233/309 75.4%	94 24.50%	27 7%	247 64.4%				48 13.5%	13/35 37.1%

臨床試験では臨床症状の改善や有病率・死亡率を有意に低減させる有効な治療であると考えられている。小児における CRT の有効性については、まだ大規模臨床試験での検証は行われていないが現在までの多施設

の臨床報告では有効とする報告が多く、同期不全を呈する難治性の小児心不全例に対して試みるべき治療と考える。

文 献

- 1) 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—. 日小循環誌 2000; **16**: 967-972
- 2) Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; **12**: 17-23
- 3) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; **80**: 795-803
- 4) Wang Q, Shen J, Splawski I, et al: SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995; **80**: 805-811
- 5) Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al: Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; **392**: 293-296
- 6) 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
- 7) Laitinen PJ, Brown KM, Piippo K, et al: Mutations of the cardiac Ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; **103**: 485-490
- 8) Lahat H, Pras E, Olender T, et al: A missense mutation in a highly conserved region of CASQ2 is associated with autosomal recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia in Bedouin families from Israel. *Am J Hum Genet* 2001; **69**: 1378-1384
- 9) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al: Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; **108**: 965-970
- 10) Schott JJ, Alshinawi C, Kyndt F, et al: Cardiac conduction defects associate with mutations in SCN5A. *Nat Genet* 1999; **23**: 20-21
- 11) Task force of the working group on arrhythmias of the European Society of Cardiology: The Sicilian Gambit; A new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their action on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* 1991; **84**: 1831-1851
- 12) 児玉逸雄, 相澤義房, 新 博次, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008 年度合同研究班報告)不整脈薬物治療に関するガイドライン(2009 年改訂版)Guidelines for Drug Treatment of Arrhythmias (JCS 2009), ホームページ公開のみ
- 13) 笠貫 宏, 相澤義房, 大江 透, ほか: 循環器の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000 年度合同研究班報告)不整脈の非薬物療法治療ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; **65**(Suppl V): 1127-1175
- 14) 笠貫 宏, 相澤義房, 大江 透, ほか: 循環器の診断と治療に関するガイドライン(2005 年度合同研究班報告)不整脈の非薬物療法治療ガイドライン(2006 年改訂版). *Guidelines for Non-Pharmacological Therapy of Cardiac Arrhythmias* (JCS 2006), ホームページ公開のみ
- 15) 外山淳治, 小川 聡, 笠貫 宏, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(1999-2000 年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; **65**(Suppl V): 931-978
- 16) Kantoch MJ: Supraventricular tachycardia in children. *Indian J Pediatr* 2005; **72**: 609-619
- 17) Nanthakumar K, Lau YR, Plumb VJ, et al: Electrophysiological Findings in Adolescents with atrial fibrillation who have structurally normal hearts. *Circulation* 2004; **110**: 117-123
- 18) Vignati G: Pediatric arrhythmias: which are the news? *J Cardiovasc Med* 2007; **8**: 62-66
- 19) 小川 聡, 相澤義房, 新 博次, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006-2007 年度合同研究班報告)心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008 年改訂版). *Circ J* 2008; **72**(Suppl IV): 1581-1638
- 20) Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients with Atrial Fibrillation - Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; **114**: 700-752
- 21) Liberman L, Hordof AJ, Altmann K, et al: Low energy biphasic waveform cardioversion of atrial arrhythmias in pediatric patients and young adults. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; **29**: 1383-1386
- 22) Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al: Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs congestive heart failure trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; **98**: 2574-2579
- 23) Singh SN, Poole J, Anderson J, et al: Role of Amiodarone or implantable cardioverter/defibrillator in patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J* 2006; **152**: e7-e11
- 24) Fazio G, Visconti C, D'Angelo L, et al: Pharmacological therapy in children with atrial fibrillation and atrial flutter. *Curr Pharm Des* 2008; **14**: 770-775
- 25) Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, et al: Supraventricular tachycardia mechanisms and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 1028-1032
- 26) Porter MJ, Morton JB, Denman R, et al: Influence of age and gender on the mechanism of supraventricular tachycardia.

- Heart Rhythm 2004; **1**: 393-396
- 27) Anderson RH, Becker AE, Brechenmacher C, et al: Ventricular preexcitation. A proposed nomenclature for its substrates. *Eur J Cardiol* 1975; **3**: 27-36
- 28) Critelli G, Perticone F, Coltorti F, et al: Anatomic and electrophysiologic substrate of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1984; **4**: 601-610
- 29) Wu MH, Wang JK, Lin JL, et al: Long-term outcome of twin atrioventricular node and supraventricular tachycardia in patients with right isomerism of the atrial appendage. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 224-229
- 30) Lundberg A: Paroxysmal atrial tachycardia in infancy: long-term follow-up study of 49 subjects. *Pediatrics* 1982; **70**: 638-642
- 31) Perry JC, Garson A Jr: Supraventricular tachycardia due to Wolff-Parkinson-White syndrome in children: early disappearance and late recurrence. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1215-1220
- 32) Wills BK, Liu JM, Wahl M: Third-degree AV block from extended-release diltiazem ingestion in a nine-month old. *J Emerg Med* 2010; **38**: 328-331
- 33) Boyer EW, Duic PA, Evans A: Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatr Emerg Care* 2002; **18**: 36-37
- 34) Michael JB, Sztajnkrzyer MD: Deadly pediatric poisons: nine common agents that kill at low doses. *Emerg Med Clin North Am* 2004; **22**: 1019-1050
- 35) Abbruzzi G, Stork CM: Pediatric toxicologic concerns. *Emerg Med Clin North Am* 2002; **20**: 223-247
- 36) Synchronized Cardioversion. Rhythm disturbance/ Electrical Therapy Procedure. Pediatric Advanced Life Support 2005. American Heart Association. Vagal Maneuvers. Rhythm disturbance/Electrical Therapy Procedure. Pediatric Advanced Life Support 2005. American Heart Association. (PALS 教科書)
- 37) Van Hare GF, Javitz H, Carmelli D, et al: Pediatric Electrophysiology Society. Prospective assessment after pediatric cardiac ablation: demographics, medical profiles, and initial outcomes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; **15**: 759-770
- 38) Friedman RA, Walsh EP, Silka MJ, et al: NASPE Expert Consensus Conference: Radiofrequency catheter ablation in children with and without congenital heart disease. Report of the writing committee. North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 1000-1017
- 39) Leenhardt A, Lucerty V, Denjoy I, et al: Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; **91**: 1512-1519
- 40) Fisher JD, Krikler D, Hallidie-Smith KA: Familial polymorphic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 2015-2022
- 41) 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
- 42) Leenhardt A, Glaser E, Burguera M, et al: Short-coupled variant of torsade de pointes, A new electrocardiographic entity in the spectrum of idiopathic ventricular tachycardia. *Circulation* 1994; **89**: 206-215
- 43) Kashani IA, Shakibi JG, Siassi B: Electrophysiologic effects of disopyramide in children. *Jpn Heart J* 1980; **21**: 491-496
- 44) Fish FA, Gillette PC, Benson DW Jr, for the pediatric electrophysiology group: Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 356-365
- 45) Perry JC, Garson A: Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: Review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 1992; **124**: 1614-1621
- 46) Moak JP, Smith RT, Garson A: Mexiletine: an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 824-829
- 47) 簡 瑞祥, 星野健司, 小川 潔, ほか: 小児期の頻拍性不整脈に対するメキシレチンの有効性について. 埼玉県医学会誌 1987; **22**: 763-768
- 48) 小川昭正, 奥村直哉, 松島正氣, ほか: メキシレチン 1 回経口投与による薬物動態の検討. 日小循誌 1988; **4**: 250-254
- 49) 住友直方, 牛ノ濱大也, 原 光彦, ほか: 小児不整脈に対する flecainide の示適投与量の検討. 呼吸と循環 1993; **41**: 1079-1082
- 50) 住友直方, 岩田富士彦, 原 光彦, ほか: 小児特発性心室頻拍に対するフレカイニドの有用性の検討. 日小循誌 1995; **99**: 654-658
- 51) Gaum WE, Biancaniello T, Kaplan S: Accelerated ventricular rhythm in childhood. *Am J Cardiol* 1979; **43**: 162-164
- 52) 新村一郎, 原口寿夫, 宮沢要一朗, ほか: 小児頻拍性不整脈に対する Propranolol 経口療法. 小児科診療 1980; **43**: 2455-2463
- 53) Maagnes P, Tipple M, Fournier A: Effectiveness of oral sotalol for treatment of pediatric arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992; **69**: 751-754
- 54) Guccione P, Paul T, Garson A Jr: Long term follow-up of amiodarone therapy in the young. *J Am Coll Cardiol* 1990; **15**: 1118-1124
- 55) Garson A Jr, Gillette PC, McVey P, et al: Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; **4**: 749-755
- 56) Coumel P, Fidelle J: Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmias in children. One hundred thirty-five cases. *Am Heart J* 1980; **100**: 1063-1069
- 57) 大江 透, 相原直彦, 栗田孝志, ほか: 特発性心室細動の臨床的および電気生理学的特徴. 心臓 1995; **27**:

- 343-352
- 58) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al: Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; **108**: 965-970
 - 59) Lahat H, Eldar M, Levy-Nissenbaum E, et al: Autosomal recessive catecholamine- or exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: clinical features and assignment of the disease gene to chromosome 1p13-21. *Circulation* 2001; **103**: 2822-2827
 - 60) Laitinen PJ, Swan H, Kontula K: Molecular genetics of exercise-induced polymorphic ventricular tachycardia: identification of three novel cardiac ryanodine receptor mutations and two common calsequestrin 2 amino-acid polymorphisms. *Eur J Hum Genet* 2003; **11**: 888-891
 - 61) Eldar M, Pras E, Lahat H: A missense mutation in the CASQ2 gene is associated with autosomal-recessive catecholamine-induced polymorphic ventricular tachycardia. *Trends Cardiovasc Med* 2003; **13**: 148-151
 - 62) PALS provider manual. Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL, et al. eds, 2006 American Heart Association
 - 63) PALS course guide. Ralston M, Hazinski MF, Zaritsky AL, et al. eds, 2006 American Heart Association
 - 64) Sumitomo N, Sakurada H, Mugishima H, et al: Adenosine triphosphate terminates bidirectional ventricular tachycardia in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 496-497
 - 65) The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1576-1583
 - 66) Rosso R, Kalman JM, Rogowski O, et al: Calcium channel blockers and beta-blockers versus beta-blockers alone for preventing exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm* 2007; **4**: 1149-1154
 - 67) Watanabe H, Chopra N, Laver D, et al: Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; **15**: 380-383
 - 68) Palanca V, Quesada A, Trigo A, et al: Arrhythmic storm induced by AICD discharge in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2006; **59**: 1079-1083
 - 69) Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, et al: Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2024-2029
 - 70) Scott PA, Sandilands AJ, Morris GE, et al: Successful treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with bilateral thoracoscopic sympathectomy. *Heart Rhythm* 2008; **5**: 1461-1463
 - 71) 大江 透, 相澤義房, 新 博次, ほか: QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J* 2007; **71** (Suppl IV): 1205-1253
 - 72) Schott JJ, Peltier S, Foley P, et al: Mapping of a new gene for the LQTS syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; **57**: 1114-1122
 - 73) Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, et al: Coassembly of K(V)LQT1 and minK (IsK) proteins to form cardiac I(Ks) potassium channel. *Nature* 1996; **384**: 80-83
 - 74) Abbott GW, Sesti F, Splawski I, et al: MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; **97**: 175-187
 - 75) Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; **105**: 511-519
 - 76) Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al: Cav 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; **119**: 19-31
 - 77) Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al: Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006; **114**: 2104-2112
 - 78) Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al: SCN4B-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; **116**: 134-142
 - 79) Chen L, Marquardt ML, Tester DJ, et al: Mutation of an A-kinase-anchoring protein causes long-QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 20990-20995
 - 80) Ueda K, Valdivia C, Medeiros-Domingo A, et al: Syntrophin mutation associated with long QT syndrome through activation of the nNOS-SCN5A macromolecular complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 9355-9360
 - 81) 吉永正夫: 胎児期, 小児期の遺伝性不整脈における問題点とその対策. *医学のあゆみ* 2006; **217**: 669-674
 - 82) 吉永正夫: 日本における小児心臓突然死の現状と対策. *日児誌* 2010; **113**: 1357-1364
 - 83) Jervell A, Lange-Nielsen F: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; **54**: 59-68
 - 84) Horigome H, Iwashita H, Yoshinaga M, et al: Magnetocardiographic demonstration of torsade de pointes in a fetus with congenital long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; **19**: 334-335
 - 85) Schmitz L, Burghoff M: Magnetocardiography in a fetus with long-QT syndrome. *Circulation* 2005; **112**: e68-e69
 - 86) Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; **115**: 361-367
 - 87) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al: Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2008; **64**: 482-487
 - 88) Yoshinaga M, Tomari T, Aihoshi S, et al: Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 102-108
 - 89) Moss AJ: Long QT syndrome. *JAMA* 2003; **289**: 2041-2044
 - 90) Aihoshi S, Yoshinaga M, Tomari T, et al: Correction of the

- QT interval in children. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 190-197
- 91) 馬場國藏, 浅井利夫, 北田実男, ほか: 学校心臓検診二次検診対象者抽出のガイドライン(2006年改訂)ー一次検診の心電図所見からー. *日小循誌* 2006; **22**: 503-513
 - 92) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; **88**: 782-784
 - 93) MacRae CA: Closer look at genetic testing in long-QT syndrome: will DNA diagnostics ever be enough? *Circulation* 2009; **120**: 1745-1748
 - 94) Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al: New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; **22**: 702-711
 - 95) 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
 - 96) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; **20**: 1391-1396
 - 97) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; **97**: 457-460
 - 98) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation* 2003; **108**: 3092-3096
 - 99) Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; **106**: 2514-2519
 - 100) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; **111**: 659-670
 - 101) Suzuki H, Torigoe K, Numata O, et al: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; **11**: 1277-1280
 - 102) Probst V, Denjoy I, Meregalli PG, et al: Clinical aspects and prognosis of Brugada syndrome in children. *Circulation* 2007; **115**: 2042-2048
 - 103) 泉田直己, 浅野 優, 岩本真理, ほか: 小児 Brugada 様心電図例の生活管理基準作成に関する研究委員会報告. *日小循誌* 2006; **22**: 687-696
 - 104) 山口 巖, 相澤義房, 井上 博, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン: 臨床心臓電気生理検査に関するガイドライン. *Jpn Circ J* 2006; **70**(Suppl V): 1390-1476
 - 105) Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al: Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 771-774
 - 106) Furuhashi M, Uno K, Tsuchihashi K, et al: Prevalence of asymptomatic ST segment elevation in right precordial leads with right bundle branch block (Brugadatype ST shift) among the general Japanese population. *Heart* 2001; **86**: 161-166
 - 107) Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E, et al: The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a populationbased study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 765-770
 - 108) Hermida JS, Lemoine JL, Aoun FB, et al: Prevalence of the brugada syndrome in an apparently healthy population. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 91-94
 - 109) Yamakawa Y, Ishikawa T, Uchino K, et al: Prevalence of right bundle-branch block and right precordial ST-segment elevation (Brugada-type electrocardiogram) in Japanese children. *Circ J* 2004; **68**: 275-279
 - 110) 泉田直己, 渡辺誠一, 大西優子, ほか: 特異な心電図所見により発見された家族性不整脈症候群. *日小児会報* 2005; **30**: 175-178
 - 111) Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, et al: Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest* 2002; **110**: 1201-1209
 - 112) Tukkier R, Sogaard P, Vleugels J, et al: Delay in right ventricular activation contributes to Brugada syndrome. *Circulation* 2004; **109**: 1272-1277
 - 113) Meregalli PG, Wilde AA, Tan HL: Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovasc Res* 2005; **67**: 367-378
 - 114) Corrado D, Basso C, Thiene G: Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; **50**: 399-408
 - 115) Coronel R, Casini S, Koopmann TT, et al: Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation* 2005; **112**: 2769-2777
 - 116) Furushima H, Chinushi M, Hirono T, et al: Relationship between dominant prolongation of the filtered QRS duration in the right precordial leads and clinical characteristics in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; **16**: 1311-1317
 - 117) Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al: Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and ST segment elevation in the right precordial leads: Japanese Registry of Brugada Syndrome. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1916-1920
 - 118) Sakabe M, Fujiki A, Tani M, et al: Proportion and prognosis of healthy people with coved or saddle-back type ST segment elevation in the right precordial leads during 10 years

- follow-up. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1488-1493
- 119) Nademanee K, Brugada P: Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; **105**: 73-78
 - 120) Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al: Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; **105**: 1342-1347
 - 121) Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al: Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segmentelevation Brugada syndrome. *Circulation* 2005; **111**: 257-263
 - 122) 鎌倉史郎: Brugada 症候群の予後—我が国の登録調査より—, 杉本恒明, 他編: 不整脈 2005, 大阪, メディカルレビュー社, 2005, pp 166-176
 - 123) 西崎光弘, 杉 薫, 泉田直己, ほか: 本邦における Brugada 症候群に対する心電図自動診断基準, Brugada 症候群自動診断ワーキンググループによる報告. *心電図* 2006; **26**: 758-776
 - 124) Nakazawa K, Sakurai T, Takagi A, et al: Clinical significance of electrocardiography recordings from a higher intercostal space for detection of the brugada sign. *Circ J* 2004; **68**: 1018-1022
 - 125) Wang DW, Desai RR, Crotti L, et al: Cardiac sodium channel dysfunction in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; **115**: 368-376
 - 126) Brugada R, Brugada J, Antzelevitch C, et al: Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation* 2000; **101**: 510-515
 - 127) Morita H, Morita ST, Nagase S, et al: Ventricular arrhythmia induced by sodium channel blocker in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 1624-1631
 - 128) Brugada J, Brugada R, Brugada P: Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; **97**: 457-460
 - 129) Izumida N, Asano Y, Doi S, et al: Changes in body surface potential distributions induced by isoproterenol and Na channel blockers in patients with the Brugada Syndrome. *Int J Cardiol* 2004; **95**: 261-268
 - 130) Nishizaki M, Sakurada H, Ashikaga T, et al: Effects of glucose-induced insulin secretion on ST segment elevation in the Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 243-249
 - 131) Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation* 1999; **100**: 1660-1666
 - 132) Antzelevitch C: The Brugada syndrome: ionic basis and arrhythmia mechanisms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; **12**: 268-272
 - 133) Balser JR: The cardiac sodium channel: gating function and molecular pharmacology. *J Mol Cell Cardiol* 2001; **33**: 599-613
 - 134) Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson W Jr, et al: Inherited arrhythmias: A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop Consensus Report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 2007; **116**: 2325-2345
 - 135) London B, Michalec M, Mehdi H, et al: Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation* 2007; **116**: 2260-2268
 - 136) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, et al: Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation* 2007; **115**: 442-449
 - 137) Weiss R, Barmada MM, Nguyen T, et al: Clinical and molecular heterogeneity in the Brugada syndrome: a novel gene locus on chromosome 3. *Circulation* 2002; **105**: 707-713
 - 138) Watanabe H, Koopmann TT, Le Scouarnec S, et al: Sodium channel beta1 subunit mutations associated with Brugada syndrome and cardiac conduction disease in humans. *J Clin Invest* 2008; **118**: 2260-2268
 - 139) Delpón E, Cordeiro JM, Núñez L, et al: Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; **1**: 209-218
 - 140) Alings M, Dekker L, Sadee A, et al: Quinidine induced electrocardiographic normalization in two patients with Brugada syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; **24**: 1420-1422
 - 141) Hermida JS, Denjoy I, Clerc J, et al: Hydroquinidine therapy in Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 1853-1860
 - 142) Belhassen B, Glick A, Viskin S: Efficacy of quinidine in high-risk patients with Brugada syndrome. *Circulation* 2004; **110**: 1731-1737
 - 143) Mizusawa Y, Sakurada H, Nishizaki M, et al: Effects of low-dose quinidine on ventricular tachyarrhythmias in patients with Brugada syndrome: low-dose quinidine therapy as an adjunctive treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; **47**: 359-364
 - 144) Tsuchiya T, Ashikaga K, Honda T, et al: Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; **13**: 698-701
 - 145) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, et al: Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation: pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; **45**: 545-549
 - 146) Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M, et al: Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without

- obvious heart disease. *Circulation* 1997; **95**: 2277-2285
- 147) Watanabe A, Kusano FK, Morita H, et al: Low-dose isoproterenol for repetitive ventricular arrhythmia in patients with Brugada syndrome. *Eur Heart J* 2006; **27**: 1579-1583
 - 148) Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation* 2002; **106**: 2145-2161
 - 149) Smits JP, Veldkamp MW, Wilde AA: Mechanisms of inherited cardiac conduction disease. *Europace* 2005; **7**: 122-137
 - 150) Rubenstein JJ, Schulman CL, Yurchak PM, et al: Clinical spectrum of the sick sinus syndrome. *Circulation* 1972; **46**: 5-13
 - 151) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: e1-62
 - 152) Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs. In: *Symposium on Cardiac Arrhythmias*. Sweden: Astra 1970; pp449-472
 - 153) Singh BN, Hauswirth O: Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 1974; **87**: 367-378
 - 154) 小川 聡: Sicilian Gambit の基本概念, 抗不整脈薬ガイドライン, CD-ROM 版ガイドラインの解説とシシリアンガンビットの概念. 東京, ライフメディコム, 2000, pp6-9
 - 155) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; **321**: 406-412
 - 156) Yildiz B, Citak A, Uçsel R, et al: Lidocaine treatment in pediatric convulsive status epilepticus. *Pediatr Int* 2008; **50**: 35-39
 - 157) Moak JP, Smith RT, Garson A Jr: Mexiletine: an effective antiarrhythmic drug for treatment of ventricular arrhythmias in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; **10**: 824-829
 - 158) Wang DW, Yazawa K, Makita N, et al: Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. *J Clin Invest* 1997; **99**: 1714-1720
 - 159) Singh S, Gelband H, Mehta AV, et al: Procainamide elimination kinetics in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 1982; **32**: 607-611
 - 160) Moffett BS, Cannon BC, Friedman RA, et al: Therapeutic levels of intravenous procainamide in neonates: a retrospective assessment. *Pharmacotherapy* 2006; **26**: 1687-1693
 - 161) Walsh EP, Saul JP, Sholler GF, et al: Evaluation of a staged treatment protocol for rapid automatic junctional tachycardia after operation for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1046-1053
 - 162) Baker EJ, Hayler AM, Curry PV, et al: Measurement of plasma disopyramide as a guide to paediatric use. *Int J Cardiol* 1986; **10**: 65-69
 - 163) 佐藤 勇, 竹内菊博, 塚野真也, ほか: 小児期上室性頻拍に対する Aprindine の薬物動態. *Ther Res* 1995; **16**: 231-238
 - 164) Perry JC, McQuinn RL, Smith RT Jr, et al: Flecainide acetate for resistant arrhythmias in the young: efficacy and pharmacokinetics. *J Am Coll Cardiol* 1989; **14**: 185-191
 - 165) Perry JC, Garson A Jr: Flecainide acetate for treatment of tachyarrhythmias in children: review of world literature on efficacy, safety, and dosing. *Am Heart J* 1992; **124**: 1614-1621
 - 166) 住友直方, 岩田富士彦, 原 光彦, ほか: 小児特発性心室頻拍に対するフレカイニドの有用性の検討. *日小児誌* 1995; **99**: 654-658
 - 167) Price JF, Kertesz NJ, Snyder CS, et al: Flecainide and sotalol: a new combination therapy for refractory supraventricular tachycardia in children <1 year of age. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 517-520
 - 168) Fabiato A: Calcium-induced release of calcium from the cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol* 1983; **245**: C1-C14
 - 169) Katz A: *Physiology of the Heart*, 2nd ed. New York, Raven Press, Ltd., 1992, pp178-195
 - 170) Lytton J, MacLennan DH: *Sarcoplasmic Reticulum. The Heart and Cardiovascular System: Scientific Foundations*, 2nd ed. Vol.2. New York, Raven Press, Ltd., 1991, pp1207-1214
 - 171) Fozzard HA: Sodium channels and cardiac excitability. 13 September 1992. Presented at American Association for the Advancement of Science: Ion Channels in the Cardiovascular System. 12-15 September 1992. Chantilly, VA.
 - 172) James TN, Sherf L: Ultrastructure of the atrioventricular node. *Circulation* 1968; **37**: 1049-1070
 - 173) Fujino H, Fujiseki Y, Shimada M: Electrophysiologic effects of calcium blockers on supraventricular tachycardia in children. *J Cardiol* 1989; **19**: 307-315
 - 174) 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—. *日小循環誌* 2000; **16**: 967-972
 - 175) Pass RH, Liberman L, Al-Fayad M, et al: Continuous intravenous diltiazem infusion for short term ventricular rate control in children. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 559-561

- 176) Yoshiga Y, Shimizu A, Yamagata T, et al: Beta-blocker decreases the increase in QT dispersion and transmural dispersion of repolarization induced by bepridil. *Circ J* 2002; **66**: 1024-1028
- 177) Coumel P, Fidelle J: Amiodarone in the treatment of cardiac arrhythmia in children: one hundred thirty-five cases. *Am Heart J* 1980; **100**: 1063-1069
- 178) Garson A Jr, Gillette PC, McVey P, et al: Amiodarone treatment of critical arrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1984; **4**: 749-755
- 179) Pongiglione G, Strasburger JF, Deal B, et al: Use of amiodarone for short-term and adjuvant therapy in young patients. *Am J Cardiol* 1991; **68**: 603-608
- 180) 山村健一郎, 渡邊まみ江, 熊本愛子, ほか: 小児重症不整脈5例に対する静注アミオダロンの使用経験. *日小循環誌* 2009; **25**: 616-622
- 181) Etheridge SP, Craig JE, Compton SJ: Amiodarone is safe and highly effective therapy for supraventricular tachycardia in infants. *Am Heart J* 2001; **141**: 105-110
- 182) Perry JC, Knilans TK, Marlow D, et al: Intravenous amiodarone for life-threatening tachyarrhythmias in children and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 95-98
- 183) Figa FH, Gow RM, Hamilton RM, et al: Clinical efficacy and safety of intravenous amiodarone in infants and children. *Am J Cardiol* 1994; **74**: 573-577
- 184) Soult JA, Munoz M, Lopez JD, et al: Efficacy and safety of intravenous amiodarone for short-term treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in children. *Pediatr Cardiol* 1995; **16**: 16-19
- 185) Haas NA, Camphausen CK: Acute hemodynamic effects of intravenous amiodarone treatment in paediatric cardiac surgical patients. *Clin Res Cardiol* 2008; **97**: 801-810
- 186) Raja P, Hawker RE, Chaikitpinyo A, et al: Amiodarone management of junctional ectopic tachycardia after cardiac surgery in children. *Br Heart J* 1994; **72**: 261-265
- 187) Saul JP, Scott WA, Brown S, et al: Intravenous amiodarone for incessant tachyarrhythmias in children: a randomized, double-blind, antiarrhythmic drug trial. *Circulation* 2005; **112**: 3470-3477
- 188) Vaksman G, D'Hoinne C, Lucet V, et al: Permanent junctional reciprocating tachycardia in children: a multicentre study on clinical profile and outcome. *Heart* 2006; **92**: 101-104
- 189) Laer S, Elshoff JP, Meibohm B, et al: Development of a safe and effective pediatric dosing regimen for sotalol based on population pharmacokinetics and pharmacodynamics in children with supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1322-1330
- 190) Bink-Boelkens MTE: Pharmacologic management of arrhythmias. *Pediatr Cardiol* 2000; **21**: 508-515
- 191) Celiker A, Ayabakan C, Ozer S, et al: Sotalol in treatment of pediatric cardiac arrhythmia. *Pediatr Int* 2001; **43**: 624-630
- 192) Pfammatter JP, Paul T, Lehmann C, et al: Efficacy and proarrhythmias of oral sotalol in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; **26**: 1002-1007
- 193) Sato R, Koumi S, Hisatome I, et al: A new class III antiarrhythmic drug, MS-551, blocks the inward rectifier potassium channel in isolated guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; **274**: 469-474
- 194) Takenaka K, Yasuda S, Miyazaki S, et al: Initial experience with nifekalant hydrochloride (MS-551), a novel class III antiarrhythmic agent, in patients with acute extensive infarction and severe ventricular dysfunction. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 60-62
- 195) Yoshioka K, Amino M, Morita S, et al: Can nifekalant hydrochloride be used as a first-line drug for cardiopulmonary arrest (CPA)? – Comparative study of out-of-hospital CPA with acidosis and in-hospital CPA without acidosis –. *Circ J* 2006; **70**: 21-27
- 196) Sasaki T, Nemoto S, Ozawa H, et al: Successful administration of nifekalant hydrochloride for postoperative junctional ectopic tachycardia in congenital cardiac surgery. *Kyobu Geka* 2007; **60**: 1022-1026
- 197) 栗田隆志, 野田 崇, 岡村英夫, ほか: ニフェカラント静注薬の利点と欠点. *心電図* 2009; **29**: 10-17
- 198) Gillette P, Garson A Jr, Eterovic E, et al: Oral propranolol treatment in infants and children. *J Pediatr* 1978; **92**: 141-144
- 199) Pickoff AS, Zies L, Ferrer PL, et al: High-dose propranolol therapy in the management of supraventricular tachycardia. *J Pediatr* 1979; **94**: 144-146
- 200) Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following high-dose beta-adrenoreceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1813-1822
- 201) Ko JK, Ban JE, Kim YH, et al: Long-term efficacy of atenolol for atrioventricular reciprocating tachycardia in children less than 5 years old. *Pediatr Cardiol* 2004; **25**: 97-101
- 202) Mehta AV, Subrahmanyam AB, Anand R: Long-term efficacy and safety of atenolol for supraventricular tachycardia in children. *Pediatr Cardiol* 1996; **17**: 231-236
- 203) Trippel DL, Gillette PC: Atenolol in children with ventricular arrhythmias. *Am Heart J* 1990; **119**: 1312-1316
- 204) Mehta AV, Chidambaram B: Efficacy and safety of intravenous and oral nadolol for supraventricular tachycardia in children. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 630-635
- 205) Mehta AV, Chidambaram B, Rice PJ: Pharmacokinetics of nadolol in children with supraventricular tachycardia. *J Clin Pharmacol* 1992; **32**: 1023-1027
- 206) 徳永千穂, 平松祐司, 阿部正一, ほか: 小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型β遮断薬: 塩酸ランジオロールの使用経験. *日小循環誌* 2009; **25**: 681-686
- 207) Atarashi H, Kuruma A, Yashima M, et al: Pharmacokinetics

- of landiolol hydrochloride, a new ultra-short-acting beta-blocker, in patients with cardiac arrhythmias. *Clin Pharmacol Ther* 2000; **68**: 143-150
- 208) Favale S, DiBiase M, Rizzo V, et al: Effect of adenosine and adenosine-5t-triphosphate on atrioventricular conduction. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 1212-1219
 - 209) Paul T, Pfammatter JP: Adenosine: an effective and safe antiarrhythmic drug in pediatrics. *Pediatr Cardiol* 1997; **18**: 118-126
 - 210) Dixon J, Foster K, Wyllie J, et al: Guidelines and adenosine dosing in supraventricular tachycardia. *Arch Dis Child* 2005; **90**: 1190-1191
 - 211) Bendayan R, McKenzie MW: Digoxin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric patients. *Clin Pharm* 1983; **2**: 224-235
 - 212) Wong KK, Potts JE, Etheridge SP, et al: Medications used to manage supraventricular tachycardia in the infant. A north American survey. *Pediatr Cardiol* 2006; **27**: 199-203
 - 213) Byrum CJ, Wahl RA, Behrendt DM, et al: Ventricular fibrillation associated with use of digitalis in a newborn infant with Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Pediatr* 1982; **101**: 400-403
 - 214) Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, et al: Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 130-135
 - 215) Garson A Jr, Gillette PC, McNamara DG: Supraventricular tachycardia in children: clinical features, response to treatment, and long-term follow-up in 217 patients. *J Pediatr* 1981; **98**: 875-882
 - 216) Pfammatter JP, Stocker FP: Re-entrant supraventricular tachycardia in infancy: current role of prophylactic digoxin treatment. *Eur J Pediatr* 1998; **157**: 101-106
 - 217) Tortoriello TA, Snyder CS, Smith EO, et al: Frequency of recurrence among infants with supraventricular tachycardia and comparison of recurrence rate among those with and without preexcitation and among those with and without response to digoxin and/or propranolol therapy. *Am J Cardiol* 2003; **92**: 1045-1049
 - 218) Lundberg A: Paroxysmal tachycardia in infancy: Follow-up of 47 subjects in age from 10 to 20 years. *Pediatrics* 1973; **51**: 26-35
 - 219) 新村一郎, 小野ますみ, 原口寿夫, ほか: WPW 症候群小児の経過観察. *日小児誌* 1986; **90**: 228-236
 - 220) Mehta AV, Sanchez GR, Sacks EJ, et al: Ectopic atrial tachycardia in children: Clinical characteristics, management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 379-385
 - 221) Deal BJ, Keane JF, Gillette PC, et al: Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia during infancy: Management and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1985; **5**: 130-135
 - 222) 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
 - 223) Kugler JD, Danford DA, Houston K, et al: Radiofrequency catheter ablation for paroxysmal supraventricular tachycardia in children and adolescents without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1997; **80**: 1438-1443
 - 224) Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, et al: Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. The Pediatric Electrophysiology Society. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1481-1487
 - 225) Blafox AD, Felix GL, Saul JP: Radiofrequency catheter ablation in infants ≤ 18 months old: when is it done and how do they fare? Short term data from the pediatric ablation registry. *Circulation* 2001; **104**: 2803-2808
 - 226) Weber HS, Hellenbrand WH, Bull C, et al: Predictors of rhythm disturbances and subsequent morbidity after Fontan operation. *Am J Cardiol* 1989; **64**: 762-767
 - 227) Zimmerman FJ, Pahl E, Rocchini AP, et al: High incidence of incessant supraventricular tachycardia in pediatric patients referred for cardiac transplantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; **19**: 663
 - 228) Garson A Jr, Kanter RJ: Management of the child with Wolff-Parkinson-White syndrome and supraventricular tachycardia: model for cost effectiveness. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1997; **8**: 1320-1326
 - 229) 安井 清, 川名伸子, 瀧田浄宏, ほか: 小児期上室頻拍の予後—カテーテルアブレーションの適応を考えて—. *日小循誌* 1997; **13**: 755-761
 - 230) 福原仁雄, 中村好秀, 横山達郎: 先天性心疾患症例の頻拍性不整脈に対する高周波カテーテルアブレーション. *日小循誌* 1997; **13**: 762-772
 - 231) 豊原啓子, 茶堂 宏, 大内秀雄, ほか: 小児の頻拍性不整脈に対するカテーテル焼灼術. *日小循誌* 1998; **14**: 510-518
 - 232) Bar-Cohen Y, Berul CI, Alexander ME, et al: Age, size, and lead factors alone do not predict venous obstruction in children and young adults with transvenous lead systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; **17**: 754-759
 - 233) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; **117**: e350-e408
 - 234) Ishikawa T, Sumita S, Kimura K, et al: Prediction of optimal atrioventricular delay in patients with implanted DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; **22**: 1365-1371
 - 235) 相澤義房, 井上 博, 大江 透, ほか: 心臓突然死の

- 予知と予防法のガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2003-2004 年度合同研究班報告). *Circ J* 2005; **69**(Suppl IV): 1209-1265
- 236) 加藤裕久, 岡田了三, 関口守衛, ほか: 若年者心疾患における突然死の実態と予防に関する研究. *Jpn Circ J* 1998; **62**(Suppl II): 781-787
- 237) Corrado D, Basso C, Thiene G: Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res* 2001; **50**: 399-408
- 238) Eisenberg M, Bergner L, Hallstrom A: Epidemiology of cardiac arrest and resuscitation in children. *Ann Emerg Med* 1983; **12**: 672-674
- 239) Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ: National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13. 2005; 1-199
- 240) Berul CI, Van Hare GF, Kertesz NJ, et al: Results of a multicenter retrospective implantable cardioverter-defibrillator registry of pediatric and congenital heart disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 1685-1691
- 241) Eisenberg MS, Mengert TJ: Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1304-1313
- 242) Graves JR, Herlitz J, Bang A, et al: Survivors of out of hospital cardiac arrest: their prognosis, longevity and functional status. *Resuscitation* 1997; **35**: 117-121
- 243) Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al: Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; **101**: 1297-1302
- 244) Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al: Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; **102**: 748-754
- 245) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al: Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; **352**: 225-237
- 246) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al: MADIT Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk of ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1933-1940
- 247) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; **346**: 877-883
- 248) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al: A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial (MUSTT) Investigators. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1882-1890
- 249) Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al: Defibrillators in Non-ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; **350**: 2151-2158
- 250) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; **117**: e350-e408
- 251) Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, et al: American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society scientific statement on noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2008; **118**: 1497-1518
- 252) Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2006; **8**: 746-837
- 253) Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, et al: Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The pediatric electrophysiology society. *Circulation* 1993; **87**: 800-807
- 254) Hamilton RM, Dorian P, Gow RM, et al: Five-year experience with implantable defibrillators in children. *Am J Cardiol* 1996; **77**: 524-526
- 255) Alexander ME, Cecchin F, Walsh EP, et al: Implications of implantable cardioverter defibrillator therapy in congenital heart disease and pediatrics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; **15**: 72-76
- 256) Choi GR, Porter CB, Ackerman MJ: Sudden cardiac death and channelopathies: a review of implantable defibrillator therapy. *Pediatr Clin North Am* 2004; **51**: 1289-1303
- 257) Karamlou T, Silber I, Lao R, et al: Outcomes after late reoperation in patients with repaired tetralogy of Fallot: the impact of arrhythmia and arrhythmia surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; **81**: 1786-1793
- 258) Kammeraad JA, van Deurzen CH, Sreeram N, et al: Predictors of sudden cardiac death after Mustard or Senning repair

- for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1095-1102
- 259) Dubin AM, Berul CI, Bevilacqua LM, et al: The use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients awaiting heart transplantation. *J Card Fail* 2003; **9**: 375-379
- 260) Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1064-1075
- 261) Thiene G, Nava A, Corrado D, et al: Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; **318**: 129-133
- 262) Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al: Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; **276**: 199-204
- 263) 衣川佳数, 中沢 誠, 門間和夫, ほか: 小児期発症の肥大型心筋症の自然歴. *日小循環誌* 1992; **8**: 402-412
- 264) 小西貴幸, 信太 知, 清水 隆, ほか: 小児肥大型心筋症 30 例の自然歴. *日小循環誌* 1991; **6**: 444-450
- 265) 三沢正弘, 大塚正弘, 山口英夫, ほか: 小児肥大型心筋症 23 例の臨床経過について. *日小循環誌* 1990; **6**: 387-392
- 266) Yasui K, Shibata T, Nishizawa T, et al: Response of the stroke volume and blood pressure of young patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy to exercise. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 300-304
- 267) Yetman AT, Hamilton RM, Benson LN: Long-term outcome and prognostic determinants in children with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1943-1950
- 268) Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, et al: Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death. *Circulation* 2000; **102**: 858-864
- 269) Monserrat L, Elliot PM, Gimeno JR, et al: Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 873-879
- 270) Ostman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T: A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy: improved survival following highdose betaadrenoceptor antagonist treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1813-1822
- 271) Charron P, Dubourg O, Desnos M, et al: Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in genotyped children. *Eur Heart J* 1998; **19**: 1377-1382
- 272) Muller G, Ulmer HE, Hagel KJ, et al: Cardiac dysrhythmias in children with idiopathic dilated or hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 1995; **16**: 56-60
- 273) McKenna WJ, Franklin RC, Nihoyannopoulos P, et al: Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; **11**: 147-153
- 274) 土井義典, 笠貫 宏, 川名正敏, ほか: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006 年度合同研究班報告)肥大型心筋症の診療に関するガイドライン. および委員会報告(2007 年度改訂版). ホームページ公開のみ
- 275) Korte T, Koditz H, Niehaus M, et al: High incidence of appropriate and inappropriate ICD therapies in children and adolescents with implantable cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; **27**: 924-932
- 276) Cooper JM, Stephenson EA, Berul CI, et al: Implantable cardioverter defibrillator lead complications and laser extraction in children and young adults with congenital heart disease: implications for implantation and management. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 344-349
- 277) Stefanelli CB, Bradley DJ, Leroy S, et al: Implantable cardioverter defibrillator therapy for life-threatening arrhythmias in young patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; **6**: 235-244
- 278) Chatrath R, Porter CB, Ackerman MJ: Role of transvenous implantable cardioverter-defibrillators in preventing sudden cardiac death in children, adolescents, and young adults. *Mayo Clin Proc* 2002; **77**: 226-231
- 279) Goel AK, Berger S, Pelech A, et al: Implantable cardioverter defibrillator therapy in children with long QT syndrome. *Pediatr Cardiol* 2004; **25**: 370-378
- 280) 吉永正夫, 新村一郎, 長嶋正實, ほか: QT 延長症候群患児の管理基準に関する研究委員会報告. *日小循環誌* 2004; **20**: 52-53
- 281) Silka MJ, Kron J, Dunnigan A, et al: Sudden cardiac death and the use of implantable cardioverter-defibrillators in pediatric patients. The Pediatric Electrophysiology Society. *Circulation* 1993; **87**: 800-807
- 282) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al: Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000; **101**: 616-623
- 283) Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al: Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; **14**: 337-341
- 284) Daubert JP, Zareba W, Rosero SZ, et al: Role of implantable cardioverter defibrillator therapy in patients with long QT syndrome. *Am Heart J* 2007; **153**: 53-58
- 285) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1866-1874
- 286) Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, et al: Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005; **294**: 2975-2980
- 287) Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al: Risk factors for arrhythmia and sudden cardiac death late after repair of tetralogy of Fallot: a multicentre study. *Lancet* 2000; **356**: 975-981
- 288) Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, et al: Mode of death in adults with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1111-1116

- 289) Ghai A, Silversides C, Harris L, et al: Left ventricular dysfunction is a risk factor for sudden cardiac death in adults late after repair of tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1675-1680
- 290) Nollert G, Fischlein T, Bouterwek S, et al: Long-term survival in patients with repair of tetralogy of Fallot: 36-year follow-up of 490 survivors of the first year after surgical repair. *J Am Coll Cardiol* 1997; **30**: 1374-1383
- 291) Hamada H, Terai M, Jibiki T, et al: Influence of early repair of tetralogy of fallot without an outflow patch on late arrhythmias and sudden death: a 27-year follow-up study following a uniform surgical approach. *Cardiol Young* 2002; **12**: 345-351
- 292) Therrien J, Siu SC, Harris L, et al: Impact of pulmonary valve replacement on arrhythmia propensity late after repair of tetralogy of Fallot. *Circulation* 2001; **103**: 2489-2494
- 293) Hokanson JS, Moller JH: Significance of early transient complete heart block as a predictor of sudden death late after operative correction of tetralogy of Fallot. *Am J Cardiol* 2001; **87**: 1271-1277
- 294) Nakazawa M, Shinohara T, Sasaki A, et al: Arrhythmias late after repair of tetralogy of Fallot: A Japanese multicenter study. *Circ J* 2004; **68**: 126-130
- 295) Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al: Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 2026-2033
- 296) Gras D, Leclercq C, Tang A, et al: Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002; **4**: 311-320
- 297) Kùhlkamp V: InSync 7272 ICD World Wide Investigators. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 790-797
- 298) Linde C, Leclercq C, Rex S, et al: Long-term benefits of biventricular pacing in congestive heart failure : results from the multisite stimulation in cardiomyopathy (MUSTIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 111-118
- 299) Bristow MR, Feldman AM, Saxon LA: Heart failure management using implantable devices for ventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) trial. COMPANION Steering Committee and COMPANION Clinical Investigators. *J Card Fail* 2000; **6**: 276-285
- 300) Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KL, et al: Cardiac resynchronization and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2003; **289**: 730-740
- 301) Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al: Safety and efficacy of combined cardiac resynchronization therapy and implantable cardioversion defibrillation in patients with advanced chronic heart failure. The Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) trial. *JAMA* 2003; **289**: 2685-2694
- 302) Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al: ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult—Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 1116-1143
- 303) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al: 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guideline for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; **119**: e391-e479
- 304) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al: ACC/AHA/HRS 2008 Guideline for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NSPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation* 2008; **117**: e350-e408
- 305) Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al: Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure on the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: Executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; **26**: 1115-1140
- 306) Zimmerman FJ, Starr JP, Koenig PR, et al: Acute hemodynamic benefit of multisite ventricular pacing after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; **75**: 1175-1180
- 307) Strieper M, Karpawich P, Frias P, et al: Initial experience with cardiac resynchronization therapy for ventricular dysfunction in young patients with surgically operated congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2004; **94**: 1352-1354
- 308) Janousek J, Tomek V, Chaloupecky V, et al: Cardiac resynchronization therapy: A novel adjunct to the treatment and prevention of systemic right ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1927-1931
- 309) Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al: Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: An international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 2277-2283
- 310) Khairy P, Fournier A, Thibault B, et al: Cardiac resynchronization therapy in congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2006; **109**: 160-168
- 311) van Beek E, Backx A, Singh S: Cardiac resynchronization as therapy for congestive cardiac failure in children dependent on chronic cardiac pacing. *Cardiol Young* 2006; **16**: 187-189
- 312) Moak JP, Hasbani K, Ramwell C, et al: Dilated cardiomyopa-

- thy following right ventricular pacing for AV block in zouny patients: Resolution after upgrading to biventricular pacing systems. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; **17**: 1068-1071
- 313) Janousek J, Grollmuss O, Abdul-Khaliq H, et al: For the Working Group for Cardiac Dysrhythmias and Electrophysiology of the AEPC. Cardiac resynchronization therapy in congenital and pediatric heart disease: A Retrospective European Multicenter Study (abstract). *Cardiol Young* 2006; **16**: 2-3
- 314) Janousek J, Gebauer RA, Abdul-pKhaliq H, et al: Cardiac resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disese: differential effectsin various anatomic and functional substrates. *Heart* 2009; **95**: 1165-1171
- 315) Cecchin F, Frangini PA, Brown DW, et al: Cardiac resynchronization therapy (and multisite pacing) in pediatrics and congenital heart disease: five years experience in a single institution. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; **20**: 58-65
- 316) Karpawich PP: Technical aspects of pacing in adult and pediatric congenital heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008; **31**: S28-S31
- 317) Yu CM, Lin H, Shang Q, et al: High prevalence of left ventricular systolic and diastolic asynchrony in patients with congestive ehart failure and normal QRS duration. *Heart* 2003; **89**: 54-60
- 318) Suffoletto MS, Dohi K, Canesson M, et al: Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; **113**: 960-968
- 319) Helm RH, Byrne M, Helm PA, et al: Three-dimensional mapping of optimal left ventricular pacing site for cardiac resynchronization. *Circulation* 2007; **115**: 953-961
- 320) Yu CM, Zhang Q, Fung JWH: Visualization of regional left ventricular mechanical delay by tissue synchronization imaging in heart failure patients with wide and narrow QRS complexes undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2005; **112**: e93-e95
- 321) Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al: Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; **117**: 2608-2616
- 322) Abraham WT, Hayes DL: Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003; **108**: 2596-2603
- 323) Ishikawa T, Sumita S, Kosuge M, et al: Optimization of atrio-ventricular delay and follow-up in a patient with congestive heart failure with an implanted DDD pacemaker: Case report. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 46-49
- 324) Janousek J, Vojtovic P, Hucín B, et al: Resynchronization pacing is a useful adjunct to the management of acute heart failure after surgery for congenital heart defects. *Am J Cardiol* 2001; **88**: 145-152
- 325) Dubin AM, Feinstein JA, Reddy VM, et al: Electrical resynchronization: a novel therapy for the failing right ventricle. *Circulation* 2003; **107**: 2287-2289