

## 遺伝情報に基づいた先天性QT延長症候群の管理と治療

清水 渉

国立循環器病センター心臓血管内科

Key words :  
long QT syndrome, genotype, ion  
channel, mutationManagement and Therapy Based on Molecular Genetic Studies in Patients  
with Congenital Long QT Syndrome

Wataru Shimizu

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Congenital long QT syndrome (LQTS) is a hereditary disorder characterized by a prolonged QT interval in the ECG and a polymorphic ventricular tachycardia known as Torsade de Pointes. Genetic studies to date have identified 10 forms of congenital LQTS caused by mutations in genes of ion channels or membrane adapter. Genotype-phenotype correlation in clinical and experimental studies has been investigated in detail in the LQT1, LQT2, and LQT3 syndromes, which constitute more than 90% of genotyped LQTS patients, enabling us to stratify risk and to effectively treat genotyped patients. More recently, mutation-site-specific differences in clinical phenotype in the LQT1 and LQT2 syndrome have been reported.

## 要 旨

先天性QT延長症候群 (long QT syndrome : LQTS) は、心電図上のQT時間の延長とTorsade de Pointes (TdP) と称される多形性心室頻拍を認め、失神や突然死の原因となる疾患であり、現在までに10個の遺伝子型が同定されている。遺伝子診断される患者のなかにおける各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める。このため、頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型 (臨床的特徴) の関連が詳細に検討され、遺伝子型特異的な心電図異常 (T波形態)、心事故の誘因、自然経過、予後、重症度の違いなどが明らかとなり、遺伝子型に基づいた患者の生活指導や特異的治療がすでに実践されている。さらにLQT1とLQT2については、原因遺伝子である *KCNQ1*、*KCNH2* 上の変異部位の違いによる重症度の違いも報告されており、遺伝子変異部位別の患者管理や治療の可能性も示唆されている。

## 緒 言

最近の分子遺伝学的研究により、種々の致死性不整脈疾患が遺伝子異常によって発症することが判明し、遺伝子診断とその臨床応用が可能となってきた。遺伝性致死性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャンネル、膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子上の変異により機能障害を来し、致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となる疾患である。多くは、イオンチャンネル機能に関係する遺伝子変異によって発症するため、「イオンチャンネル病」という概念が生まれている。イオンチャンネル病には、先天性QT延長症

候群 (long QT syndrome : LQTS)、薬剤などを原因とする後天性LQTS、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損 (Lenegre病)、家族性洞機能不全症候群、家族性房室ブロック、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、催不整脈性右室心筋症、家族性心房細動、QT短縮症候群、などが含まれる<sup>1)</sup>。先天性LQTSは、循環器疾患のなかでも最も遺伝子診断が進んだ疾患であり、遺伝子型と表現型 (臨床的特徴) の関連が詳細に検討され、遺伝子診断によって得られた遺伝情報に基づいて、患者の治療や生活指導がすでに実践されつつある<sup>1)</sup>。本稿では、遺伝情報に基づいた先天性LQTS患者の管理と治療について概説する。

平成19年1月5日受付

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

平成20年2月6日受理

国立循環器病センター心臓血管内科 清水 渉

Table 1 Ion channel defect responsible for congenital long QT syndrome

Loci	Chromosome	Gene	Ion Channel
Romano-Ward			
LQT1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	$I_{Ks}$ ( $\alpha$ )
LQT2	7 (7q35-36)	<i>KCNH2</i>	$I_{Kr}$ ( $\alpha$ )
LQT3	3 (3p21-23)	<i>SCN5A</i>	$I_{Na}$ ( $\alpha$ )
LQT4	4 (4q25-27)	<i>ANK2</i>	Na-K ATPase, $I_{Na-Ca}$
LQT5	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE1</i>	$I_{Ks}$ ( $\beta$ )
LQT6	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE2</i>	$I_{Kr}$ ( $\beta$ )
LQT7	17 (17q23)	<i>KCNJ2</i>	$I_{K1}$
LQT8	12 (12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	$I_{Ca-L}$
LQT9	3 (3p25)	<i>CAV3</i>	$I_{Na}$
LQT10	11 (11q23.3)	<i>SCN4B</i>	$I_{Na}$
Jervell & Lange-Nielsen			
JLN1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i> (homozygous)	$I_{Ks}$ ( $\alpha$ )
JLN2	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE1</i> (homozygous)	$I_{Ks}$ ( $\beta$ )

### 遺伝子診断と遺伝子型

現在までに、常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群では7つの染色体上に10個の遺伝子型が報告されている(Table 1)<sup>3)</sup>。いずれの遺伝子型でも、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少(loss of function)するか、または内向き電流が増加(gain of function)することにより活動電位持続時間(action potential duration: APD)が延長し、共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する<sup>1)</sup>。LQT1とLQT5の原因遺伝子である*KCNQ1*( $\alpha$ サブユニット)と*KCNE1*( $\beta$ サブユニット)、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子である*KCNH2*( $\alpha$ サブユニット)と*KCNE2*( $\beta$ サブユニット)は、それぞれ複合体を形成して遅延整流K<sup>+</sup>電流( $I_{Kr}$ )の活性化の遅い成分( $I_{Ks}$ )および速い成分( $I_{Kr}$ )の機能を示し、これらの遺伝子変異により $I_{Ks}$ または $I_{Kr}$ の減少を来す。LQT3の原因遺伝子である*SCN5A*は心筋タイプNa<sup>+</sup>チャンネル遺伝子であり、その異常により活動電位プラトー相で流れるlate Na<sup>+</sup>電流( $I_{Na}$ )が増強する。LQT4の原因遺伝子はNa/K ATPaseやNa<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交換系電流( $I_{Na-Ca}$ )、IP3受容体などの細胞膜蛋白発現に関係する巨大膜蛋白であり、その変異により細胞内Ca<sup>2+</sup>負荷を来す。症候の一つとしてQT延長を認めるものに、周期性四肢麻痺と骨格異常を合併するLQT7(Andersen-Tawil症候群)、先天性心奇形、合指症、免疫不全、自閉症などを合併するLQT8がある。LQT7とLQT8の原因遺伝子はそれぞれ*KCNJ2*、*CACNA1C*で、これらの遺伝子変異により内向き整流K<sup>+</sup>電流( $I_{K1}$ )の減少、L型Ca<sup>2+</sup>電流( $I_{Ca-L}$ )の増強を来す。最近同定されたLQT9とLQT10の原因遺伝子は*CAV3*と*SCN4B*で、これらの遺伝子変異によ

りいずれも $I_{Na}$ の増強を来すと考えられている<sup>2)</sup>。

一方、常染色体劣性遺伝形式をとり、両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群の一部の家系は、*KCNQ1*または*KCNE1*のホモ接合体であることも報告されている(JLN1とJLN2)(Table 1)。*KCNQ1*と*KCNE1*は内耳の内リンパ液産生にも関与するため、これらのホモ接合により難聴と重症のQT延長を合併する。

### 遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連

遺伝子診断される患者における各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める(Table 2)。このため、特に頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連が詳細に検討されている<sup>1)</sup>。

LQT1患者では幅広い(broad-based)T波、LQT2患者ではノッチを伴う平低(low-amplitude, notched)T波、LQT3患者ではST部分の長い(late-appearing)T波が特徴的とされている(Fig. 1)。このT波形態の違いは、心外膜細胞から心筋中層に存在するAPDの長いmid-myocardial(M)細胞、さらに心内膜細胞にかけての貫壁性の活動電位プラトー相の電位勾配が関与すると考えられている(Fig. 1)<sup>4,5)</sup>。

### 遺伝子型による心事故の誘因と自然経過

LQT1、LQT2、LQT3患者では、特異的な心事故(失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死)の誘因が報告されている(Table 2)<sup>3)</sup>、LQT1患者では心事故の62%は運

Table 2 Genotype-specific therapy based on clinical and experimental data in long QT syndrome

	LQT1	LQT2	LQT3
Prevalence	40%	30-40%	10%
Sensitivity to sympathetic stimulation	+++++	+++	-
Torsade de Pointes	Exercise-related	Startle	Sleep / Rest
Specific trigger	Swimming	Telephone, Alarm clock Postpartum periods	
Exercise restriction	+++++	+++	-
$\beta$ -blockers	+++++	+++	-
Potassium supply	++ ?	++++	++ ?
Class IB sodium channel blockers	+++	+++	+++++
Calcium channel blockers	+++	+++	++ ?
Potassium channel openers	++	++	-
Pacemaker	++	++++	+++++
ICD	++++	++++	+++++

ICD: implantable cardioverter defibrillator, +++++: means most sensitive or effective

動中に起こり、交感神経刺激に対して最も感受性が強い遺伝子型である<sup>6)</sup>。また、水泳はLQT1に特異的な誘因であると報告されている。LQT2患者では心事故の43%は、情動ストレス(恐怖や驚愕)、睡眠中の雑音(目覚まし時計など)による覚醒時など、急激に交感神経が緊張する状態で起こり<sup>6)</sup>、また出産前後の心事故はLQT2に特徴であることも報告されている。一方、LQT3患者では、心事故の多くは睡眠中や安静時に多いとされている。これらの心事故の誘因の違いには、交感神経刺激に対する各遺伝子型の再分極過程の反応性の違いが関与すると考えられる<sup>7)</sup>。

また、LQT1, LQT2, LQT3では自然経過や予後が異なることが報告されている。初回心事故の発症年齢はLQT1患者でLQT2, LQT3患者に比べて若く、LQT1患者では20歳以降の初回発症は比較的少ないとされている。初回心事故の発症年齢における性差も報告されており、男性では女性に比べて初回心事故の発症年齢が若く、特にLQT1男性では全例15歳以下で発症するとされている<sup>8)</sup>。また、生涯心事故発生率はLQT1, LQT2患者でLQT3患者に比べ高いが、心事故による致死率はLQT3で高いことが報告されている<sup>9)</sup>。

また、遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)、修正QT (corrected QT: QTc) 時間、性別による心事故のリスク

階層化も報告されているが(Fig. 2)<sup>10)</sup>、実際には個々の患者または家系で慎重に経過観察をする必要がある。

#### 遺伝子型に基づいた管理と治療 (Table 2)

LQT1, LQT2, LQT3患者ではすでに遺伝子型に基づいた管理、生活指導、特異的治療が実践されている。Table 2に、遺伝子型別(LQT1, LQT2, LQT3)の臨床的特徴、管理、生活指導、実験データに基づいた遺伝子型別の薬物および非薬物治療に対する反応を示す。

#### 1. LQT1型

LQT1患者では特に運動制限が有効である。予防薬としては $\beta$ 遮断薬が第一選択薬であり、国際登録によれば81%の患者で発作が抑制されるとされている<sup>6)</sup>。水泳中の心事故が特徴的であるため、特に未成年者では競泳、潜水などは禁止する。補助的抗不整脈薬(第二選択薬)としては、late  $I_{Na}$ 遮断作用をもつメキシレチンは、LQT1やLQT2ではQT短縮作用は軽度であるが、M細胞APDを選択的に短縮させて、貫壁性再分極時間の不均一性を減少させ<sup>4)</sup>、有効性が期待できる。 $Ca^{2+}$ 拮抗薬のベラパミルも、内向き電流を減少させることによりQT時間やAPDを短縮し、 $\beta$ 遮断薬との併用で補助的効果が期待される。非侵襲的な治療としては、左星状神経節

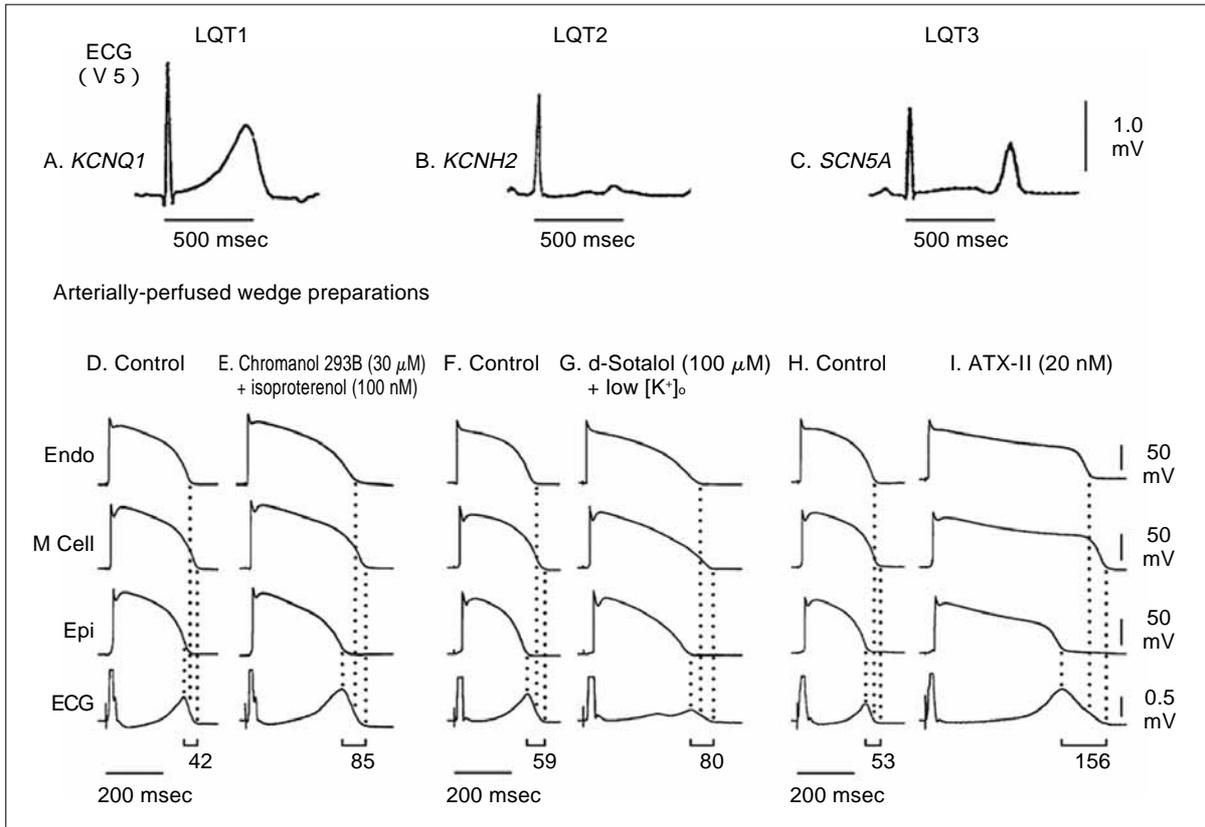


Fig. 1 Cellular basis of abnormal T wave patterns in LQT1, LQT2 and LQT3 syndrome. A-C: Electrocardiographic lead V5 recorded in patients with LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. D-I: Transmembrane action potentials recorded simultaneously from endocardial (Endo), mid-myocardial (M) and epicardial (Epi) cells together with a transmural ECG at a BCL of 2,000 msec in the 3 models of the arterially-perfused canine wedge preparations. Pharmacologic models mimic the phenotypic appearance of the abnormal T waves in all 3 models.

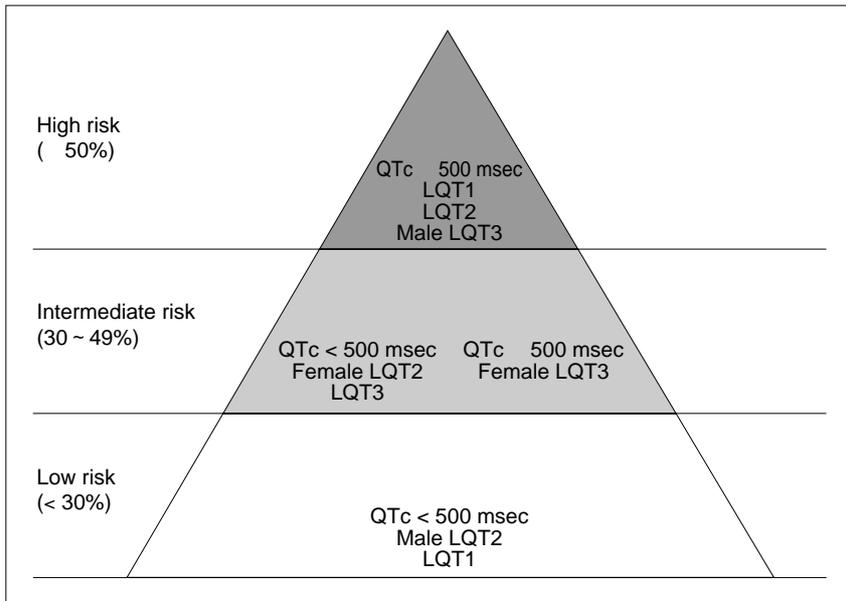


Fig. 2 Risk stratification according to genotype (LQT1, LQT2, LQT3), corrected QT (QTc) interval and gender in congenital long QT syndrome. (See detail in the text) © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

遮断術，ペースメーカー治療，植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator: ICD)がある。左星

状神経節遮断術はLQT1患者では効果が期待できるが，手術による侵襲も比較的大きく本邦ではあまり施行さ

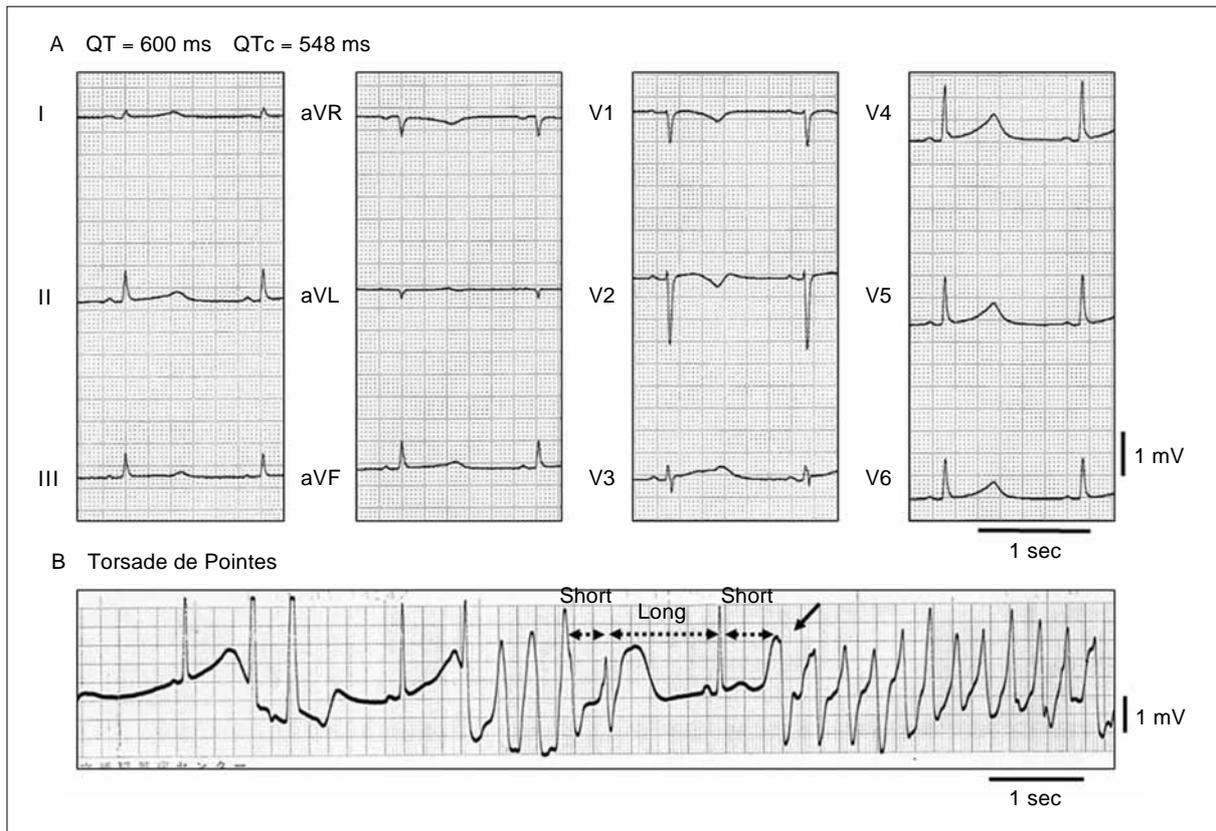


Fig. 3 Twelve lead electrocardiogram and Torsade de Pointes (TdP) in a patient with LQT2 form of congenital long QT syndrome.

A: Remarkable QT prolongation (corrected QT (QTc) interval = 548 ms) and a low amplitude T wave with a notched configuration are observed. B: TdP was induced following typical short-long-short initiating sequence.

れていない。心停止既往例や、 $\beta$ 遮断薬を中心とする薬物治療にもかかわらず再発を認める例では、ICDの適応となる。

## 2. LQT2型

LQT2患者でも運動制限は重要である。第一選択薬はやはり $\beta$ 遮断薬であるが、LQT1に比べて有効率が低く(59%)<sup>7)</sup>、他の抗不整脈薬(メキシレチン、ベラパミル)の併用が必要な場合が多い。また、 $K^+$ 製剤と $K^+$ 保持性利尿薬の併用による血清 $K^+$ 値の上昇により、QT時間が短縮することが報告されている。最近、著者らはLQT2患者のTdP直前の発症パターンは、後天性LQTSと同様に短-長-短の連結期で発症することが多いことを報告し(Fig. 3)<sup>1)</sup>、ペースメーカ治療の有効性を示唆している。ICDの適応はLQT1に準ずる。

## 3. LQT3型

LQT3患者ではlate  $I_{Na}$ を遮断するIB群のメキシレチンによりQT時間が著明に短縮し、第一選択薬と考えられる<sup>1)</sup>

(Fig. 4)。しかし、LQT3患者が少ないことから臨床的なエビデンスに乏しく、メキシレチンの単独投与や、遺伝子診断前から $\beta$ 遮断薬が投与されていた患者でこれを中止するかについては、慎重に判断する必要がある。また、LQT3患者では、心拍数の増加によってQT時間の短縮が顕著なことから<sup>4)</sup>、特に徐脈例でペースメーカ治療が有効である。さらにLQT3患者では、LQT1、LQT2患者に比べて致死率が高いため、心停止既往例では積極的にICD植込みを考慮する必要があると考えられる。

## 4. その他の遺伝子型

その他の遺伝子型や遺伝子型が判明していない場合には、 $\beta$ 遮断薬が第一選択薬である。

各遺伝子型の遺伝子変異部位に基づく治療の可能性

遺伝子型だけでなく、最近では、原因遺伝子上の変異部位別の重症度の違いや治療の可能性も示唆されている。*KCNH2*遺伝子上のpore領域に変異を有するLQT2患者では、それ以外の領域に変異を有するLQT2患者に比

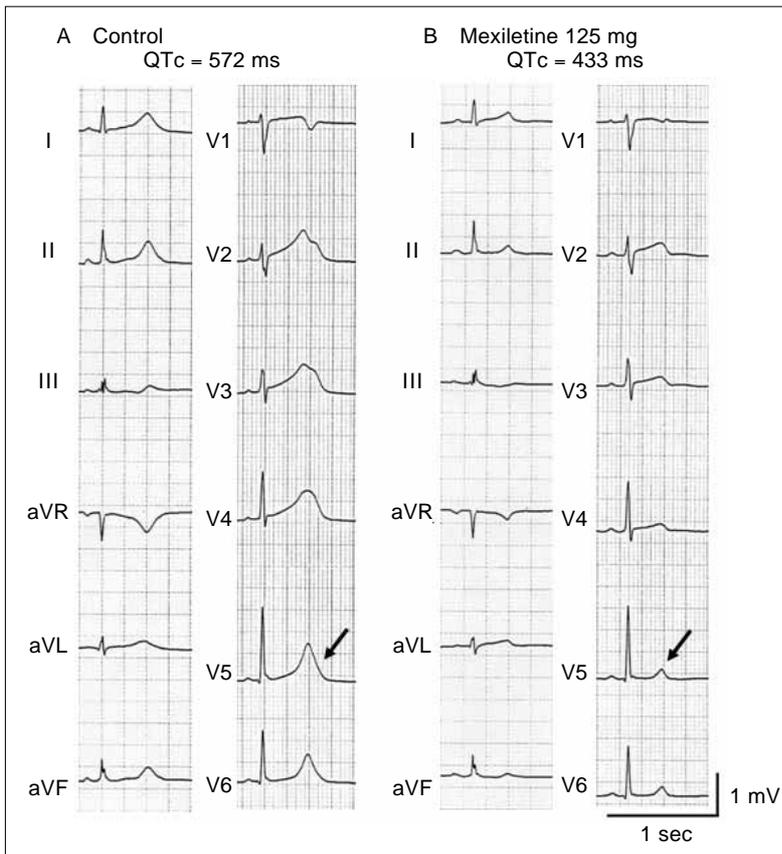


Fig. 4 Effects of a class IB sodium channel blocker, mexiletine, in a patient with the LQT3 form of congenital long QT syndrome.  
A: The corrected QT (QTc) interval is prolonged (572 ms) under control conditions.  
B: Injection of mexiletine (125 mg) normalizes the QTc to 433 ms.

べて、心事故の発生率が高いことが報告されている<sup>12)</sup>。一方、日本国内および国外の多施設共同試験により、*KCNQ1*遺伝子上の膜貫通領域に変異を有するLQT1患者では、C末端領域に変異を有するLQT1患者に比べて、臨床診断率、心事故発生率が高く、QT時間が長いことが報告されている (Fig. 5)<sup>3, 14)</sup>。

謝辞 本研究の一部は、平成18, 19年度厚生労働省科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業: ヒトゲノムテラモード研究事業)致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用(H18-ゲノム一般-002)による援助を受けた。

#### 【参考文献】

- 1) Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 347–356
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolariza-

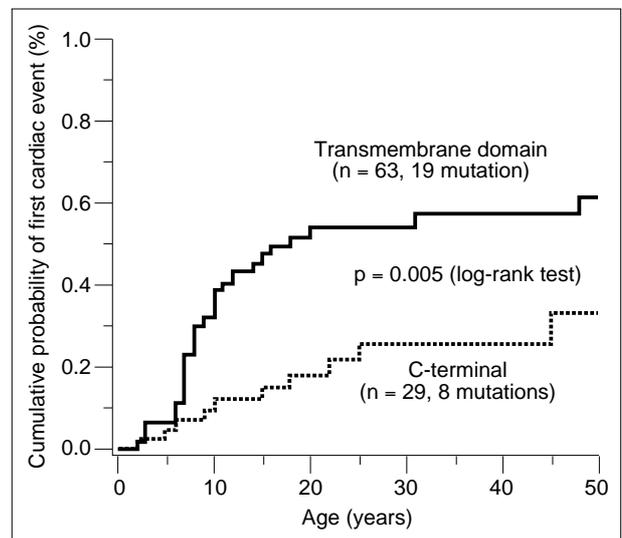


Fig. 5 Kaplan-Meier cumulative cardiac event curves from birth through to age 50 for patients with *KCNQ1* mutations located in the transmembrane regions ( $n = 66$ , 19 mutations) and the C-terminal regions ( $n = 29$ , 8 mutations) in the LQT1 syndrome. The difference in the clinical course by mutation location was significant (log-rank,  $p = 0.005$ ), with a greater risk of first cardiac events in patients with transmembrane mutations than in those with C-terminal mutations.

- tion and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2038–2047
- 5 Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long-QT syndrome. Effects of  $\beta$ -adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98: 2314–2322
  - 6 Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89–95
  - 7 Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; 1: 276–283
  - 8 Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al: Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: Findings from the international LQTS Registry. *Circulation* 1998; 97: 2237–2244
  - 9 Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al: Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 960–965
  - 10 Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866–1874
  - 11 Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation* 2006; 114: 2096–2103
  - 12 Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, et al: Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go-related gene potassium channel. *Circulation* 2002; 105: 794–749
  - 13 Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 117–125
  - 14 Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481–2489