

QT 延長症候群に対する運動負荷試験

愛知医科大学小児科学講座
馬場 礼三

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心電図上の QT 間隔の延長を特徴とする遺伝性のイオンチャネル異常で, torsades de pointes と呼ばれる多形心室頻拍や致死性の心室細動を引き起こす疾患として知られている。LQTS の診断には安静時標準 12 誘導心電図所見と既往歴, 家族歴を組み合わせた 1993 年版の Schwartz らの診断基準¹⁾ (Table 1) が用いられることが多いが, その精度は十分であるとはいえない²⁾。Vincent らは LQTS 患者のなかに, 0.41 sec^{1/2} ないし 0.45 sec^{1/2} 程度の境界域の QTc 時間を呈するものがかなり含まれることを報告している³⁾。その後の研究報告は, 運動負荷時やアドレナリン負荷前後の QT 時間の計測を用いることによって LQTS の診断精度を向上させ得る可能性を示している⁴⁻⁷⁾。

先天性 LQTS にはこれまでに 10 種類の遺伝子異常が報告されているが, 患者の大多数は LQT1 (*KCNQ1* の異常), LQT2 (*KCNH2* の異常), および LQT3 (*SCN5A* の異常) である。これら 3 つのタイプはそれぞれ微妙に発症のトリガーや予後, 管理方法などが異なっているので, それらの鑑別は臨床上重要である。これらの最終的な鑑別のためには遺伝子解析がもちろん最も有用であるが, この検査はいまだに一部の施設で行われているのみで, そのコストや検査に要する時間などを考慮するとすべての疑わしい症例にこれを行うのは実際的ではない。したがって, 簡便にこれら 3 つのタイプを鑑別するためのさまざまな方法が考案されてきた。

Table 1 Diagnostic criteria for long QT syndrome (LQTS)

ECG findings ^a	
QTc ^b	
≥480 ms	3 points
460–479 ms	2 points
450–459 ms (in males)	1 point
Torsade de pointes ^c	2 points
T wave alternans	1 point
Notched T wave in three leads	1 point
Low heart rate for age ^d	0.5 point
Clinical history	
Syncope ^e	
With stress	2 points
Without stress	1 point
Congenital deafness	0.5 point
Family history ^e	
Family members with definite LQTS ^f	1 point
Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members	0.5 point

^aIn the absence of medications or disorders known to affect these ECG features.

^bCalculated by Bazett's formula, where $QTc = QT/RR$.

^cMutually exclusive.

^dResting heart rate below the second percentile for age.

^eThe same family member cannot be counted in A and B.

^fDefinite LQTS is defined by an LQTS score ≥4. Scoring: ≤1 point, low probability of LQTS; 2–3 points, intermediate probability of LQTS; ≥4 points, high probability of LQTS.

最初に提唱された方法は T 波形の特徴と遺伝子型の関連を利用したものである⁶⁾。LQT1 は幅の広い(broad-based)もの、正常に近い T 波形のもの、late-onset の正常に近い波形のものなどを特徴とする。LQT2 は 2 相性あるいはノッチを有する T 波形を特徴とする。LQT3 は late-onset の尖ったあるいは非対称性の T 波を特徴とするという。しかし、これらの特徴は必ずしも常に当てはまるというわけではなく、正確な鑑別に十分に役立つほどではない。

運動負荷心電図は LQTS における genotype の同定に役立つという。筆者らは 1997 年に QT 延長症例のなかに心拍応答の不良な症例が存在すること(その多くは LQT1 であったと思われる)、そして T 波にノッチを有する症例(その多くは LQT2 であったと思われる)では心拍応答の不良な症例は存在しなかったことを報告している⁸⁾。その後、Swan らは LQT1 では運動時心拍応答が不良であるとともに、運動時の QT 時間の短縮が不良であること、運動後に QT 時間が延長することを報告している⁴⁾。また、Takenaka らは運動後にほとんどの LQT1 患者は broad-based T 波となることを報告している⁹⁾。また、LQT2 患者では運動時の心拍応答と QT 短縮は良好であるが⁵⁾、運動後には QT 時間が著明に延長し、T 波のノッチが顕在化しやすいことを特徴とする⁹⁾。また、LQT3 では運動時の QT 短縮が顕著であるという⁵⁾。さらに最近では運動やアドレナリン負荷前後で QT-RR 関係が異なること(QT hysteresis)を利用して診断や genotype 同定に役立つようとする研究が相次いでいる^{10, 11)}。

本号に掲載された岩本らの論文¹²⁾は運動によって発作が誘発された LQTS(そのほとんどは LQT1 と証明されたかそれが極めて疑わしい症例)においては運動負荷による QTc が増大すること、 β 遮断薬によりこれらの症例で失神発作が抑制されたことを示している。本研究は LQT1 患者における運動時 QT 時間の反応の特徴についての過去の研究を支持するとともに、(LQT1 に β 遮断薬が有効であることはすでに知られているものの)運動により失神発作が引き起こされるようなハイリスクの LQT1 患者において β 遮断薬が極めて有効であることを改めて示したものである。その意味で本研究は LQT1 患者の評価と管理において重要な所見を示したものであるといえよう。今後の本分野での後続研究に期待したい。

【参考文献】

- 1) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al: Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993; **88**: 782–784
- 2) Hofman N, Wilde AA, Kääh S, et al: Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: do we need a scoring system? *Eur Heart J* 2007; **28**: 575–580
- 3) Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, et al: The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 1992; **327**: 846–852
- 4) Swan H, Toivonen L, Viitasalo M: Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 1998; **19**: 508–513
- 5) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; **92**: 3381–3386
- 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) Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al: Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; **102**: 2849–2855
- 8) 馬場礼三, 長野美子, 後藤雅彦, ほか: QT 延長症例の心拍応答: T 波形, 運動における QT 時間の変化との関連について. *日小循誌* 1997; **13**: 414–418
- 9) Takenaka K, Ai T, Shimizu W, et al: Exercise stress test amplifies genotype-phenotype correlation in the LQT1 and LQT2 forms of the long-QT syndrome. *Circulation* 2003; **107**: 838–844
- 10) Krahn AD, Klein GJ, Yee R: Hysteresis of the RT interval with exercise: a new marker for the long-QT syndrome? *Circulation* 1997; **96**: 1551–1556
- 11) Krahn AD, Yee R, Chauhan V, et al: Beta blockers normalize QT hysteresis in long QT syndrome. *Am Heart J* 2002; **143**: 528–534
- 12) 岩本眞理, 西澤 崇, 赤池 徹, ほか: 運動誘発発作を呈する QT 延長症候群の運動負荷心電図の特徴について. *日小循誌* 2010; **26**: 67–72