

## 先天性 QT 延長症候群の診断・治療および成因

あいち小児保健医療総合センター循環器科  
安田東始哲

1985, 1991年に Moss, Schwartz らが先天性 QT 延長症候群(LQTS)に関する大規模な疫学研究について報告し,  $\beta$  遮断薬による治療効果, 心事故の危険因子について臨床的エビデンスが示され, LQTS 研究の幕が切れて落とされた<sup>1, 2)</sup>. 1996年以降 LQTS に関する責任遺伝子が報告され, 現在まで少なくとも 10 種類の原因遺伝子が同定されている<sup>3)</sup>. さらに, 1997年以降 Antzelevitch, Shimizu らにより, 動脈灌流心筋切片標本を用いた実験的 LQTS モデルが確立されてからは, QT 延長の細胞学的成因や, torsades de pointes(TdP)の発生機序が飛躍的に解明された<sup>4)</sup>. この間の分子遺伝学的研究の進歩と単相性活動電位(monophasic action potential : MAP)の応用により, “from genes to bedsides”ともいえるべき膨大な体系ができ上がりつつある. 逆に, ここでは再度“from bedsides to genes”の視点から LQTS について押さえるべき点を述べてみたい.

## QT 延長と学校検診

LQTS の罹患率は, 米国では 7,000 ~ 10,000 人に 1 人程度で, うち 10%程度が無症候性と報告されているが, 吉永らによると, 本邦での全国調査<sup>5)</sup>では発症以前に 50%が発見されており, 学校心臓検診によるところが大きい. また, 学校検診での発見例では非家族例が 76%と多いのも特徴とされている. 検診で発見された QT 延長例については, 家族歴の聞き取り調査, 家族の心電図記録, 失神などの既往歴, 運動負荷心電図, ホルター心電図, 場合によっては遺伝子検索や薬物負荷検査等を行う必要がある. 遺伝子変異があっても無症状の例(low or non-penetrant carrier)が多く認められることが明らかにされている. このような例では, QT 延長の程度が境界域であり, 抗不整脈薬, erythromycin, 抗アレルギー薬, そして低 K 血症などの修飾因子により二次性 LQTS として発症する危険性があるため, 慎重な経過観察が必要である<sup>6)</sup>.

## LQTS のサブタイプと鑑別診断

サブタイプの頻度は, 報告者により若干の差はあるものの, LQTS の 90%を占めるのが, LQT1(40%), LQT2(30%), LQT3(20%)であり, この 3つのタイプの鑑別診断と治療の確立が重要である. なぜならサブタイプにより, 治療薬, 生活運動管理が異なるからである. 失神の原因となる運動関連性 TdP の頻度は, LQT1, LQT2, LQT3 でおおの 62, 13, 13%と LQT1 で最多であるが, LQT2, LQT3 でも起こり得る. 安静時心電図の特徴は LQT1, LQT2, LQT3 でおおの, broad based T, low amplitude & notched T, late appearing T とされているが, すべての例で認められるわけではなく T 波形態での鑑別は難しいとされている<sup>7)</sup>. 運動負荷による鑑別としては, Takenaka らが RR 間隔と Tp-e c(T 波頂点から終末部までの時間)との関係から鑑別可能としている<sup>8)</sup>. また, 考察でも述べられているように, Shimizu らの epinephrine 静注負荷試験は LQT1 に対する診断特異度が 100%であり, 臨床上有用な検査方法と考えられる<sup>9)</sup>. ただし, 遺伝子診断が複数の施設で比較的容易に施行できるようになった現在, 本人あるいは家族の同意を得たうえでの遺伝子診断は, サブタイプの診断と治療を行ううえでもっとも確実である. 以前, 柴田・岩本らは, LQT1 と LQT2 の運動時における Q-T apex(Q 波と T 波頂点までの時間)と心拍数の関係を報告しているが, 今回の岩本らの報告は, LQT1 と正常対照群との比較であった. 今後, LQT2, LQT3 を含めた 3つのサブタイプの鑑別点となる心電図上の特徴が明らかにされることを期待したい.

## LQTS モデルと臨床症状

岩本らは, 考察において catecholamine による QT 延長の機序として Ackerman らの説を引用しているが, ここでは Shimizu らによる動脈灌流心筋切片標本を用いた実験的 LQTS モデルについて述べる. このモデルでは, QT 延長だけでなく, 異常 T 波の細胞学的成因, TdP の発生機序について説明可能で, 臨床的結果とよく一致するとされている.

この心筋切片は, 心室筋の各層, すなわち心外膜(Epi)細胞, 心室筋中層に存在し活動電位持続時間(action potential duration : APD)の長い mid-myocardial(M)細胞, 心内膜(Endo)細胞から構成される. これら 3つの細胞層の APD の差が, 3層をはさむ双極心電図での心電図波形として記録されることになる. 各層の APD における再分極

相のばらつきが増大すると、QT延長やT波形に変化を生じる。これを再分極時間のばらつき(transmural dispersion of repolarization: TDR)の増大という。その結果、リエントリー性不整脈の基質が生じると考えられている<sup>10)</sup>。では、どのような因子が各層のAPDに影響を与えるのであろうか。

LQT1は、I<sub>Ks</sub>チャンネルの機能喪失(loss of function)が原因であり、この切片標本にI<sub>Ks</sub>遮断薬を投与するとLQT1モデルができる。この場合、M細胞、Epi細胞、Endo細胞のAPDは均一に延長するため、TDRの増大は認められない。その結果、TDRの「差」として表されるT波の幅も広くならない。しかし、isoproterenolを追加投与すると、Epi細胞、Endo細胞のAPDは短縮するのに対して、M細胞のAPDは不変または延長するためにTDRが著明に増大し、3層をはさむ双極心電図上、LQT1に特徴的なbroad based Tが出現する。

実際のKCNQ1欠損では、M細胞の内因性I<sub>Ks</sub>が少なく、通常状態でI<sub>Ks</sub>が減少しているため、M細胞のAPDが延長し3層のTDRは増大している。逆に、Epi細胞およびEndo細胞では、前述したようにβ受容体刺激によりI<sub>Ks</sub>は増大しAPDが短縮するため、いっそうTDR増大を来すと考えられている。このことは、LQT1が交感神経刺激に対して感受性が高く、TdPのトリガーであることを裏付けている。

LQTSの患者におけるMAP記録から、QT延長は、MAP持続時間の延長に起因することが明らかにされた。また、isoproterenol投与によりMAP上に早期後脱分極(early after depolarization: EAD)様のhumpが記録されたことから、TdP第1拍目の心室期外収縮の機序として、Endo細胞の早期後脱分極性撃発活動が関与することが明らかにされている。このように、TdPの発生には、M細胞のAPD延長によりTDRが増大しリエントリー基質が形成され、そこにEndo細胞の早期後脱分極性撃発活動により発火すると考えられている<sup>4, 11, 12)</sup>。

LQT2モデルは、I<sub>Ks</sub>遮断薬であるd-sotalolを投与することにより作成される。これでは、3つの細胞層の活動電位第3相が緩徐化して電位勾配が小さくなり、双極心電図上notched & low amplitude Tが認められる。isoproterenolの投与により、M細胞のAPDは当初延長した後短縮する。しかしEpi細胞ではAPDが短縮するのみで、交感神経の刺激の直後のみTDRが増加しTdPが生じることが示されている。これは、急激な交感神経の緊張(音声など)により失神を来す臨床症状に一致する<sup>13, 14)</sup>。

LQT3では、SCN5A遺伝子変異で生じるNaチャンネルのgain of functionにより、活動電位早期の一過性興奮のあとにチャンネルの再開口が起り、Epi細胞、Endo細胞のいずれにおいても内向きNa電流が生じる結果、APD第2相(plateau相)が延長し、双極心電図上late appearing Tが認められる。isoproterenolの投与により、3層ともAPDは短縮し、TDRが減少する結果TdPは抑制されるが、propranololは、これと逆の作用を示す。これは、安静時にTdPを示す特徴に一致すると考えられる。

#### LQTSの治療

現在、LQT1に対する治療として、β遮断薬の有効性はほぼ確立されたものとなっている。しかし、内服忘れなどの急なβ遮断薬の中断はTdP発症のリスクとなるため、場合によっては半減期の長いβ遮断薬を投与することも選択肢の一つと考えられるが、β遮断薬の種類による有効率についてのエビデンスはまだない。また、LQT2に対しては、LQT1と比較してβ遮断薬の効果が十分あるとはいえない。LQT3に対しては、mexiletineの効果についても明らかなエビデンスはないが経験的に有効のようである。verapamilのCaチャンネル遮断がEndo細胞のAPDを短縮させかつEADを抑制するためTdPに有効との報告もある。

実験的には、大量のpropranololやcarvedilolは、I<sub>Kr</sub>遮断作用を有することが明らかになっており、I<sub>Ks</sub>障害の結果I<sub>K</sub>をI<sub>Kr</sub>に大きく依存するLQT1を含め、I<sub>Kr</sub>チャンネル自体が障害されているLQT2に対し、適切でない可能性がある。実際propranololの過量投与によりQT延長を来したとする報告もあり、増量には慎重さが要求される。したがって今後は、β遮断薬の種類・投与量と効果との関係についてのエビデンスが求められる。明らかな徐脈依存性TdPを認める場合には、ペースメーカー植込みも適応となろう。また、成人では薬剤抵抗性の場合など、植込み型除細動器の適応とされている。

以上、LQTSについて簡単に述べたが、今後は、チャンネルメカニズムに合致した薬物治療および、デバイス治療について、大規模な臨床検討が望まれる。

---

**【参考文献】**

- 1) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al: The long QT syndrome: a prospective international study. *Circulation* 1985; **71**: 17–21
- 2) Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, et al: The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991; **84**: 1136–1144
- 3) Moss AJ, Kass RS: Long QT syndrome: from channels to cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2005; **115**: 2018–2024
- 4) Shimizu W, Antzelevitch C: Effects of a K(+) channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent torsade de pointes in LQT1, LQT2, and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 2000; **102**: 706–712
- 5) Yoshinaga M, Nagashima M, Shibata T, et al: Who is at risk for cardiac events in young patients with long QT syndrome? *Circ J* 2003; **67**: 1007–1012
- 6) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; **99**: 529–533
- 7) Priori SG: Inherited arrhythmogenic diseases: the complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res* 2004; **94**: 140–145
- 8) 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
- 9) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 633–642
- 10) Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; **98**: 2314–2322
- 11) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; **96**: 2038–2047
- 12) Shimizu W, Antzelevitch C: Cellular basis for the ECG features of the LQT1 form of the long-QT syndrome: effects of beta-adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998; **98**: 2314–2322
- 13) Shimizu W, Antzelevitch C: Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 778–786
- 14) Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, et al: Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1984–1991