

<Minireview>

第36回日本小児循環器学会学術集会パネルディスカッション1

テーマ：小児のQT延長 基礎から臨床まで

先天性QT延長症候群の細胞電気生理

(平成12年11月9日受付)

(平成12年12月25日受理)

*国立循環器病センター内科心臓部門

**Masonic Medical Research Laboratory

清水 渉* Charles Antzelevitch**

key words : QT延長症候群, Torsade de Pointes, T波, M細胞, Transmural dispersion

要 旨

貫壁性双極 ECG と, M細胞, 心外膜 (Epi)細胞, 心内膜 (Endo)細胞の活動電位の同時記録が可能な動脈灌流左室心筋切片で, isoproterenol (β 受容体刺激)+ chromanol 293 B (I_{Ks} 遮断), d-sotalol (I_{Kr} 遮断), ATX-II (I_{Na} 増強)を用いて, LQT 1, LQT 2, LQT 3 モデルを作成した。いずれのモデルでも, M細胞活動電位持続時間 (APD) が選択的に延長し, 貫壁性再分極時間のバラツキ (transmural dispersion of repolarization; TDR) が増大した。各遺伝型に特徴的な異常 T 波には貫壁性の電位勾配が関係し, Torsade de Pointes (TdP) 第1拍目の心室期外収縮は M細胞または Purkinje 細胞を起源とする早期後脱分極, 第2拍目以降の機序は M細胞と他の細胞間での TDR 増大に基づくリエントリーと考えられた。 β 遮断薬は LQT 1, LQT 2 (特に LQT 1) に, I_{Na} 遮断薬の mexiletine は LQT 1, LQT 2, LQT 3 (特に LQT 3) に, I_{KATP} 開口薬の nicorandil は LQT 1, LQT 2 に, ペーシング治療は LQT 3 に有効と考えられた。

I. はじめに

先天性QT延長症候群は, 安静時よりQT時間の延長を認め, 多くの場合交感神経緊張時に Torsade de Pointes (TdP) と称されるQRSの極性と振幅が心拍ごとに刻々と変化する多形性心室頻拍を引き起こし, 失神発作や突然死の原因となる疾患である^{1,2)}。

最近の遺伝子解析により, 本症候群では5つの遺伝子座に連鎖する6つの遺伝子型が報告されており, LQT 4を除く5つの遺伝子型では原因遺伝子がすでに同定されている³⁾。LQT 1の原因遺伝子は *KCNQ1* で, LQT 5の原因遺伝子である *KCNE1* と複合体を形成して遅延整流 K^+ 電流 (I_K) の活性化の遅い成分 (I_{Ks})

の機能を示す。同様な関係で, LQT 2の原因遺伝子の *HERG* は, LQT 6の原因遺伝子の *KCNE2* と複合体を形成して I_K の活性化の速い成分 (I_{Kr}) の機能を示す。LQT 3の原因遺伝子は *SCN5A* で, 活動電位プラトー相で流れる late Na^+ 電流 (I_{Na}) に関係する。いずれの遺伝子異常でも外向き電流 (I_{Ks} , I_{Kr}) の減少または内向き電流 (late I_{Na}) の増加により, 活動電位持続時間 (APD) やQT時間が延長すると考えられる。本稿では, 心外膜 (Epi)細胞, 心筋中層に存在するAPDの長いM細胞, 心内膜 (Endo)細胞, および Purkinje 細胞の活動電位と貫壁性双極心電図 (ECG) の同時記録が可能な動脈灌流左室心筋切片を用いたQT延長症候群モデルにより得られた所見から⁴⁾⁻⁸⁾, 本症候群の細胞電気生理について概説する。

別刷請求先: (〒565 8565) 大阪府吹田市藤白台5

7 1

国立循環器病センター内科心臓部門

清水 渉

II. 異常 T 波の細胞学的成因

LQT1, LQT2, LQT3 患者では、それぞれ幅広い (broad-based) T 波、ノッチを伴う平低 (low-amplitude, notched) T 波、ST 部分の長い late-appearing T 波が特徴的とされている⁹⁾ (図 1 A-C)。I_{Ks} 遮断薬の chromanol 293 B を用いた LQT1 モデルでは、I_{Ks} 遮断単独では、M 細胞、Epi 細胞、Endo 細胞の APD は均一に延長するため、貫壁性再分極時間のパラツキ (transmural dispersion of repolarization: TDR) は増大せず、T 波の幅も広くならないが、さらに β 受容体刺激薬 (isoproterenol) を加えると、Epi、Endo 細胞 APD は短縮するのに対して、M 細胞 APD は不変または延長するために、TDR が著明に増大し、LQT1 患者に特徴的な broad-based T 波が再現された (図 1 A, E)^{7,8)}。この結果は、特に LQT1 患者が交感神経刺激

に対して感受性が強いという臨床的特徴とよく一致する²⁾。I_{Kr} 遮断薬の d-sotalol を用いた LQT2 モデルでは、特に低 K⁺ 液灌流時に、3 つの細胞群の活動電位第 3 相が緩徐化して電位勾配が小さくなり、LQT2 患者に特徴的な notch を伴う low-amplitude T 波を呈した (図 1 B, G)^{7,8)}。ATX-II (late I_{Na} 増強) を用いた LQT3 モデルでは、3 つの細胞群で活動電位第 2 相が著明に延長して第 3 相が急峻化し、QRS から T 波開始点までの時間が延長する late-appearing T 波が再現された (図 1 C, I)^{4,5)-8)}。

III. TdP の発生機序

動脈灌流左室心筋切片による QT 延長症候群モデルでは、自然発生 TdP (図 2 A, B)、または APD が最短の Epi 細胞からの単発期外刺激により容易に TdP が

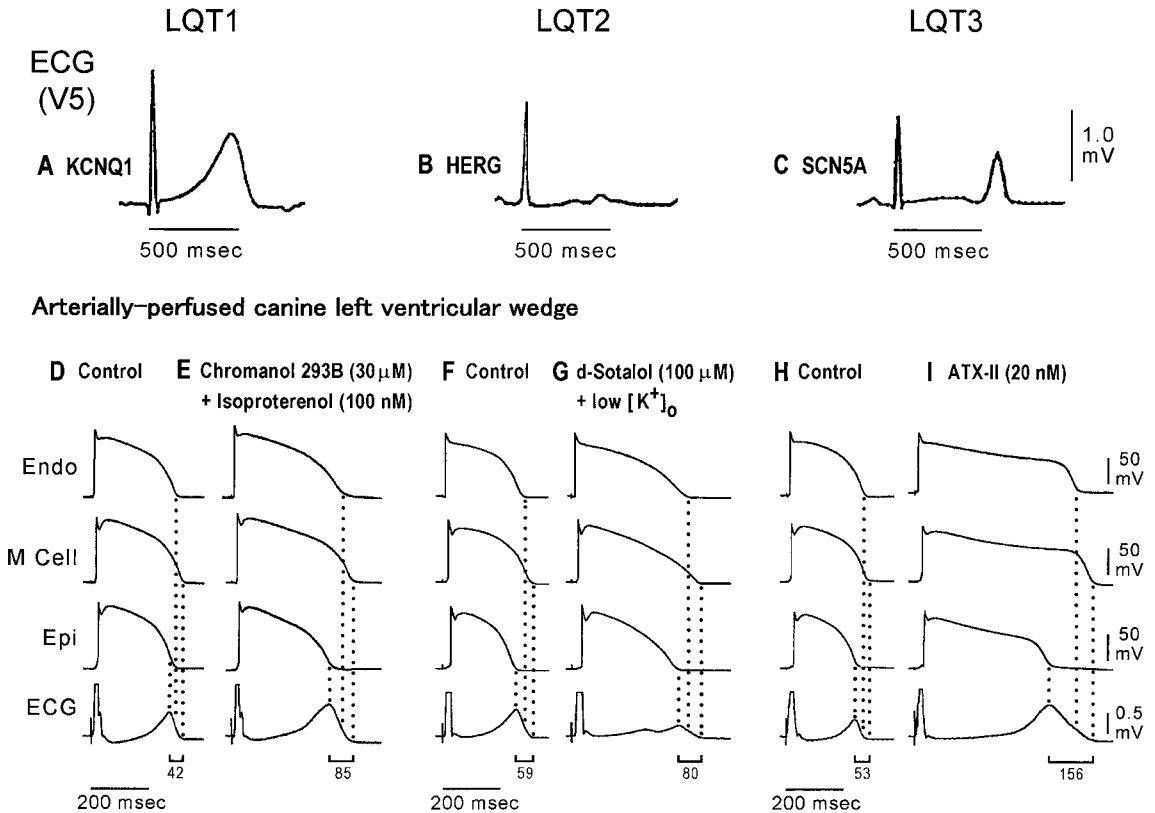


図 1 先天性 QT 延長症候群の各遺伝型 (LQT1, LQT2, LQT3) における T 波形態異常と動脈灌流左室心筋切片の QT 延長モデルによる異常 T 波の細胞学的成因
A-C は、LQT1, 2, 3 患者の V5 誘導心電図 (ECG) の実波形、D-I は、LQT1, 2, 3 モデルにおける心内膜 (Endo)、M、心外膜 (Epi) 細胞の活動電位と ECG の同時記録 (BCL=2,000 ms) を示す (本文参照) [文献 4, 5 を改変]

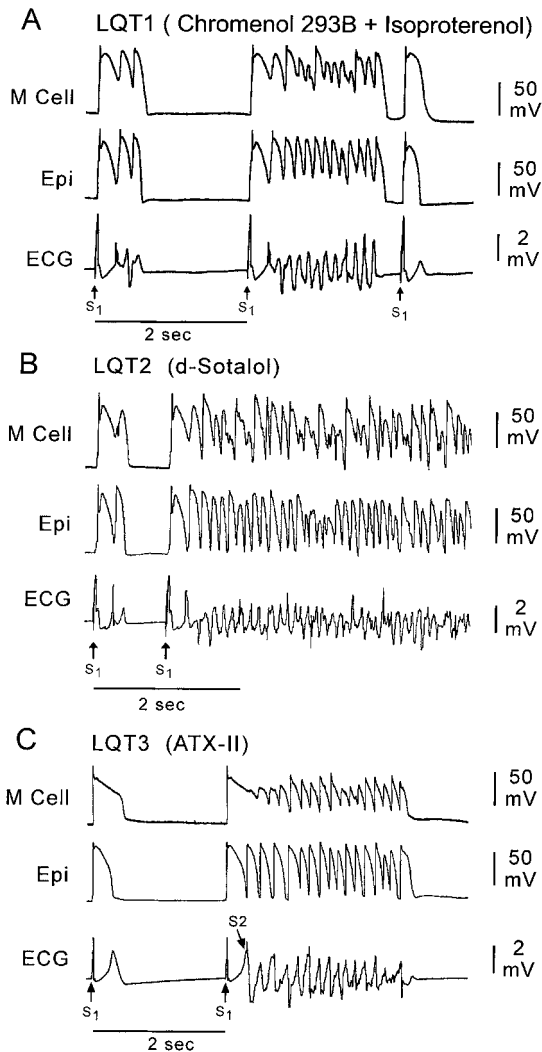


図2 動脈灌流左室心筋切片のQT延長モデルにおいて誘発されたTdP

いずれも、M、心外膜(Epi)細胞の活動電位と心電図(ECG)の同時記録で、A、Bは、LQT1、LQT2モデルで誘発された自然発生TdP、Cは、LQT3モデルでEpi細胞からの単発期外刺激により誘発されたTdPを示す(本文参照、文献45を改変)

誘発された(図2C)⁷⁻⁹⁾。自然発生TdPは臨床と同様、多くの場合心室期外収縮(単発または連発)の2段脈に引き続いて出現し、第1拍目の心室期外収縮は比較的QRS幅が狭く、Endo側からのペーシング波形と同じ極性を示すことから、M細胞またはEndo側のPurkinje細胞を起源とする早期後脱分極からの撃発

活動が機序と考えられた。一方、TdPの第2拍目以降の機序は、M細胞APDの著明な延長に基づくTDRの増大を基質とするリエントリーの可能性が考えられた。リエントリー説を示唆する間接的証拠としては、TdPはTDRが増大したときに誘発されやすい点、APDが最短のEpi細胞からの期外刺激で最も誘発されやすい点、切片が大きいほどTdPが持続しやすい点などが上げられる。

IV. 遺伝子型特異的治療の可能性

1. β 遮断薬

臨床的に、特にLQT1患者では β 遮断薬の有効性が報告されているが¹⁰⁾、LQT1モデルにおいても、 β 遮断薬のpropranololはisoproterenolによる持続的なTDRの増大とTdPを抑制し、その特異的有効性が証明された^{5,7)}。LQT2モデルでは、 β 受容体刺激は一過性にTDRを増大しTdPの出現頻度を増加させたが、propranololはこれを抑制することから、LQT2患者においても β 遮断薬は有効と考えられた⁷⁾。一方、LQT3モデルでは、 β 受容体刺激は3つの細胞群のAPDを常に短縮し、TDRを縮小してTdPの出現頻度を逆に減少させた⁷⁾。 β 遮断薬はこの保護効果を抑制したことから、その徐拍作用とあわせて、LQT3患者では無効または禁忌である可能性が示唆された。

2. Na^+ チャンネル遮断薬

クラスIb群のmexiletineは、 I_{Na} 異常のLQT3患者において特に有効であることが報告されている¹¹⁾。LQT3モデルでも、 $20\ \mu\text{mol/L}$ のmexiletineは、QT時間と3つの細胞群のAPDおよびTDRをコントロールレベルまで短縮して(図3B)、TdPを完全に抑制したことから⁴⁾、その特異的有効性が証明された。一方、LQT1、LQT2モデルでは、 $20\ \mu\text{mol/L}$ のmexiletineでも、QT時間やAPDはコントロールレベルまで短縮しなかったが、Epi、Endo細胞に比べて、内因性にlate I_{Na} 大きいM細胞APDを選択的に短縮したため、TDRはコントロールレベルまで縮小し(図3A)、TdPを抑制した^{4,5)}。この結果は、LQT1、LQT2患者においても、mexiletineの補助的な抗不整脈効果が期待できることを示唆するものと考えられる。

3. K^+ チャンネル開口薬

I_{KATP} 開口薬のnicorandilは、特に I_{Ks} 異常のLQT1患者において、静注薬がQT時間やAPDを短縮させることが報告されている¹⁰⁾。動脈灌流左室心筋切片を用いた検討では⁸⁾、LQT1、LQT2モデルでは、 20

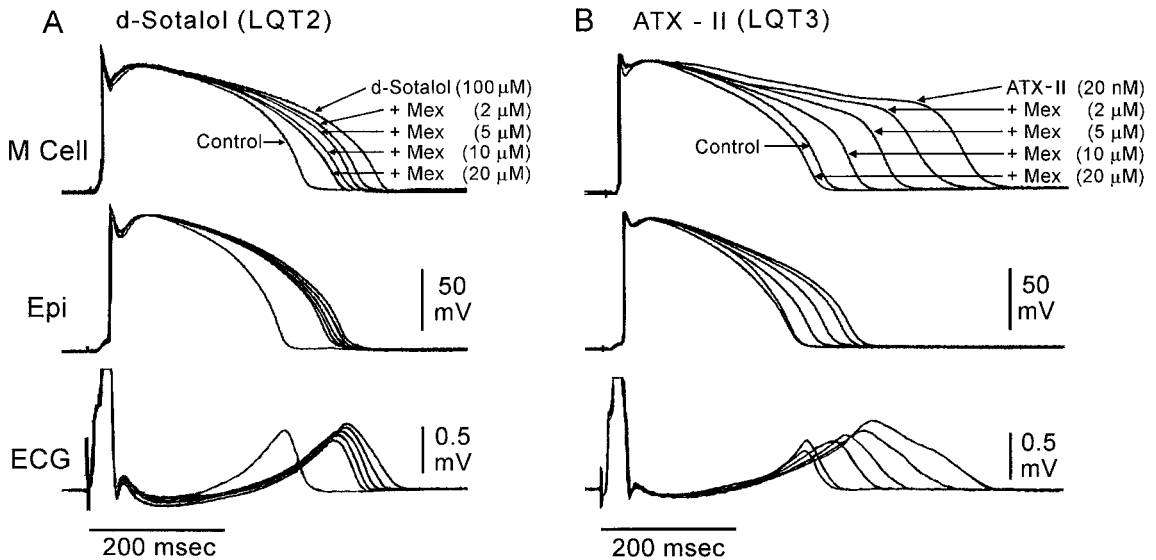


図3 動脈灌流左室筋切片を用いたLQT2およびLQT3モデルにおける mexiletine の効果

各図は、M、心外膜(Epi)細胞の活動電位と心電図(ECG)の同時記録を示し(BCL=2,000 ms)、各薬剤容量時の活動電位を重ね合せたものである。

ATX-II (20 nmol/L)を用いたLQT3モデル(B)では、mexiletine (Mex)は容量依存性に活動電位持続時間(APD)とQT時間を短縮し、20 μmol/Lの mexiletineはコントロールレベルまで短縮している。一方、d-sotalol (100 μmol/L)を用いたLQT2モデル(A)では、20 μmol/Lの mexiletineはAPDとQT時間をコントロールレベルまで短縮していないが、M細胞APDを選択的に短縮させるため、貫壁性再分極時間のバラツキはLQT3モデルと同様に縮小している(文献4を改変)

μmol/Lの nicorandilは、QT時間、APD、TDRをコントロールレベルまで短縮してTdPを抑制するが、LQT3モデルでは、これらを約50%程度しか短縮せず、TdPも完全に抑制しなかった。nicorandilの有効血中濃度が、静注でも数μmol/Lであることを考慮に入ると、LQT3患者における効果は期待できず、LQT1とLQT2患者においてのみ、主に静注薬で補助的な抗不整脈効果が期待されると考えられる。

4. ペースメーカー治療

LQT3患者では、心拍数の増加によってLQT1、LQT2患者に比べてQT時間が著明に短縮することが報告され¹⁾、LQT3モデルにおいても、高頻度刺激時にAPDが著明に短縮することから⁴⁾、特にLQT3患者においてペースメーカー治療が有効と考えられる。しかし、LQT1およびLQT2患者においても徐脈例ではその有効性が期待される。

文 献

- 1) Schwartz PJ, Periti M, Malliani A : The long QT syndrome. *Am. Heart J* 1975 ; 89 : 378 - 390
- 2) Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Matsuhashi M, Shimomura K : Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991 ; 84 : 1915 - 1923
- 3) Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, Haverkamp W, Jongsma HJ, Kleber AG, McKenna WJ, Roden DM, Rudy Y, Schwartz K, Schwartz PJ, Towbin JA, Wilde AM : Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias : impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999 ; 99 : 518 - 528
- 4) Shimizu W, Antzelevitch C : Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de 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 LQT 1 form of the long QT syndrome. Effects of β adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 1998 ; 98 : 2314 2322
- 6) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular and ionic basis for T wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 1999 ; 99 : 1499 1507
- 7) Shimizu W, Antzelevitch C : Differential response to beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT 1, LQT 2 and LQT 3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 778 786
- 8) Shimizu W, Antzelevitch C : Effects of a K^+ channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent Torsade de Pointes in LQT 1, LQT 2 and LQT 3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 2000 ; 102 : 706 712
- 9) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH, Keating MT, MacCluer JW, Timothy KW : ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995 ; 92 : 2929 2934
- 10) Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Aihara N, Kamakura S, Towbin JA, Shimomura K : Improvement of repolarization abnormalities by a K^+ channel opener in the LQT 1 form of congenital long QT syndrome. *Circulation* 1998 ; 97 : 1581 1588
- 11) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LSK, Colatsky TJ : Long QT syndrome patients with mutations of the SCN 5 A 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

Cellular Electrophysiology of the Congenital Long QT Syndrome

Wataru Shimizu*, Charles Antzelevitch**

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center

**Masonic Medical Research Laboratory

Genetic studies have identified five forms of congenital long QT syndrome (LQTS) caused by mutations in ion channel genes located on chromosomes 3 (LQT 3), 7 (LQT 2), 11 (LQT 1) and 21 (LQT 5 and LQT 6). Preliminary clinical studies have reported different phenotypic ECG patterns and different sensitivity to pacing or pharmacological therapy for each genotype. We recently developed arterially-perfused canine left ventricular wedge preparations in which a transmural ECG and transmembrane action potentials from epicardial (Epi), M and endocardial (Endo) cells were simultaneously recorded. The aim of the present study was to examine the cellular electrophysiology of the phenotypic ECG abnormalities and Torsade de Pointes (TdP) and to elucidate the possibility of the genotype-specific therapy in the LQT 1, LQT 2 and LQT 3 models of the LQTS. Isoproterenol (100 nmol/L) in the presence of chromanol 293 B (30 μ mol/L) an I_{Ks} blocker (LQT 1 model) produced a preferential prolongation of M cell action potential duration (APD), resulting in an increase in transmural dispersion of repolarization (TDR) and a broad-based T wave, as commonly seen in LQT 1 patients. d-Sotalol (100 μ mol/L) an I_{Kr} blocker (LQT 2 model) and ATX-II (20 nmol/L) an agent that augments late I_{Na} (LQT 3 model) also produced a preferential prolongation of M cell APD, an increase in TDR, and low-amplitude T wave with a bifurcated appearance (LQT 2) and late-appearing T wave (LQT 3) respectively. Spontaneous and programmed electrical stimulation-induced TdP were observed in all 3 models. Propranolol (1 μ mol/L) a β -blocker, completely prevented the effect of isoproterenol to persistently or transiently increase TDR and to induce TdP in the LQT 1 and LQT 2 models, but facilitated TdP in the LQT 3 model. Mexiletine, a class IB Na^+ channel blocker, dose-dependently (2 ~ 20 μ mol/L) abbreviated the QT and APD more in the LQT 3 model, but decreased TDR and suppressed TdP equally in the 3 models. Nicorandil, a K^+ channel opener, dose-dependently (2 ~ 20 μ mol/L) abbreviated the QT and APD more in the LQT 1 and LQT 2 models, and 20 μ mol/L of nicorandil suppressed TdP only in the LQT 1 and LQT 2 models. APD-, QT- and TDR-rate relations were much steeper in the LQT 3 model than in either LQT 1 or LQT 2 model, indicating the efficacy of pacing therapy more in the LQT 3 syndrome.
