

乳児期の2:1房室ブロックを伴う先天性QT延長症候群における torsades de pointes 発生の考察

(平成12年2月19日受付)

(平成12年12月25日受理)

横浜市立大学小児科

川名 伸子 柴田 利満 横山 詩子 西澤 崇
瀧間 浄宏 佐近 琢磨 山岡 貢二 小林 博英
岩本 真理 安井 清 新村 一郎

key words: 乳児期の先天性QT延長症候群, 2:1房室ブロック, torsades de pointes (TdP), early afterdepolarization (EAD), リエントリー

要 旨

乳児期の2:1房室ブロックを伴う先天性QT延長症候群の2症例を経験し, torsades de pointes (TdP) の発生機序, 治療について検討した. Holter 心電図記録より TdP 発生直前の約2分間と, 非発生時の約2分間のPP間隔を計測, また薬物投与前のTdP発生時と薬物投与後のHolter心電図よりRR間隔を計測し比較検討した. さらに投薬前後のHolter心電図においてQT apex (QaT) を計測しそれぞれ比較検討した. TdP発生直前のPP間隔は短縮する傾向がみられ交感神経系の関与が示唆された. 心室期外収縮(PVC), TdPは2:1伝導時に発生していた. 徐脈時に発生することよりPVCの発生機序として早期後脱分極(EAD)が考えられた. 現在TdPの発生機序としてEADがtriggerとなりQT時間が延長しQT dispersionが増加, 電気的な再分極過程の不均一性が生じることによりリエントリーが生じるという仮説が有力となっている. 本症例は臨床的所見がこの仮説とよく一致し, TdPの発生機序を臨床的に解釈し得る貴重な症例と考えられた. 治療は2症例ともIb群抗不整脈薬の投与にて良好なコントロールが得られた.

はじめに

QT延長症候群は心室再分極時間の延長を特徴とし, 時に致死的な多形性心室性頻拍(torsades de pointes, 以下TdP), 心室細動を引き起こすおそれのある症候群である. 先天性QT延長症候群は常染色体優性遺伝を呈すRomano-Ward症候群¹⁾と常染色体劣性遺伝を呈すJervell-Lange-Nielsen症候群²⁾が知られている. 近年遺伝子解析の進歩によりRomano-Ward症候群は5つの遺伝子座が確認されている³⁾. またRomano-Ward症候群の患児において乳児期には2:1房室ブロックをしばしば伴うことが知られてい

る⁴⁾⁻⁸⁾. これは心室筋活動電位持続時間の延長のために心房からの興奮が心室の不応期に遭遇し, 房室ブロックを生じるものであり機能的なブロックと考えられている⁴⁾⁻⁷⁾. 今回我々は乳児期の2:1房室ブロックを伴う先天性QT延長症候群の2症例を経験し, TdPの発生機序, 治療について検討した.

方 法

対象は症例1の1カ月女児と症例2の1カ月女児である.

症例1:1カ月女児. 家族歴に特記すべきことなし. 35週1,992gにて出生した. 生後数日より不整脈を指摘され, Holter心電図を施行し, 2:1房室ブロックとQT延長を認め当院紹介受診となった. Holter心電図にて心室期外収縮(以下PVC), TdPおよび2:1房室

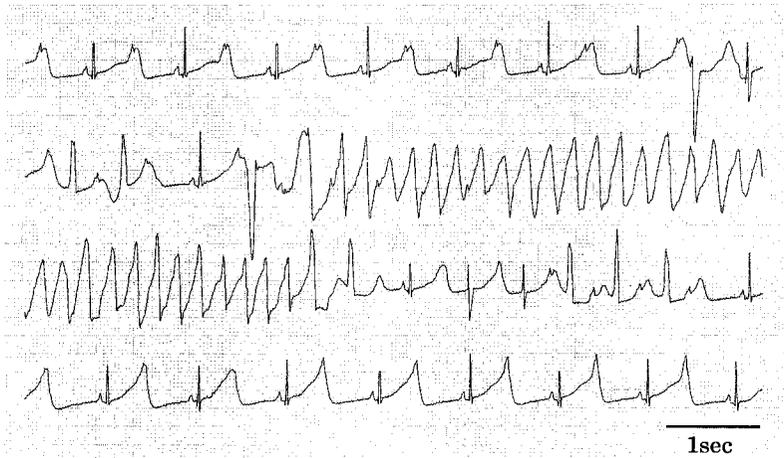


図1 生後1カ月女児(症例1). 外来受診時に記録したHolter心電図
QT間隔の延長, 2:1房室ブロック, TdPが認められる.

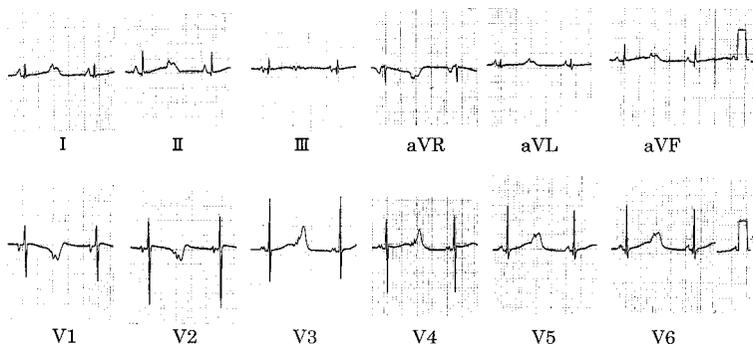


図2 生後1カ月女児(症例1). 入院時12誘導心電図

ブロックを認めたため入院となった(図1). 入院時12誘導心電図(図2)は, 洞調律, 心室拍数68/min, 心房拍数136/min, QT = 0.56 sec, QTc = 0.60 secであり, 2:1房室ブロックとQT延長が認められ, QT dispersionは90 msecだった. 生化学検査ではNa 137 mEq/l, K 6.2 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 9.6 mg/dl, Mg 2.2 mg/dlと異常所見を認めなかった. 胸部レントゲン写真では心胸郭比52%で異常所見はなかった. 心エコー図も異常所見認めなかった. 入院時リドカイン6 mg (1.5 mg/kg) 静注直後より1:1房室伝導が主流となったため, メキシレチン40 mg/日(10 mg/kg/日)の経口投与を開始したところ投与開始2日後より1:1房室伝導が主流となりTdP消失, PVC著減, QT dispersionは25 msecと投与前に比し短縮を認め, 良好なコント

ロールが得られた.

症例2:1カ月女児. 家族歴に特記すべきことなし. 38週2,870gにて出生した. 生後13日目に徐脈を指摘された. Holter心電図にて2:1房室ブロックを認めたため当院紹介受診となった. 来院時12誘導心電図では洞調律, 心室拍数93/min, 心房拍数186/min, QT = 0.40 sec, QTc = 0.50 sec, 2:1房室ブロックあり, QT延長を認めた. 生化学検査ではNa 143 mEq/l, K 6.2 mEq/l, Cl 107 mEq/l, Ca 10.2 mg/dl, Mg 1.8 mg/dlと異常所見を認めなかった. 胸部レントゲン写真は心胸郭比53%で異常所見なかった. 心エコー図上も異常所見を認めなかった. 塩酸カルテオール1 mg/日(0.3 mg/kg/日)を経口投与を開始したが, その後のHolter心電図にてTdP認めた(図3). TdP発生時の12誘導

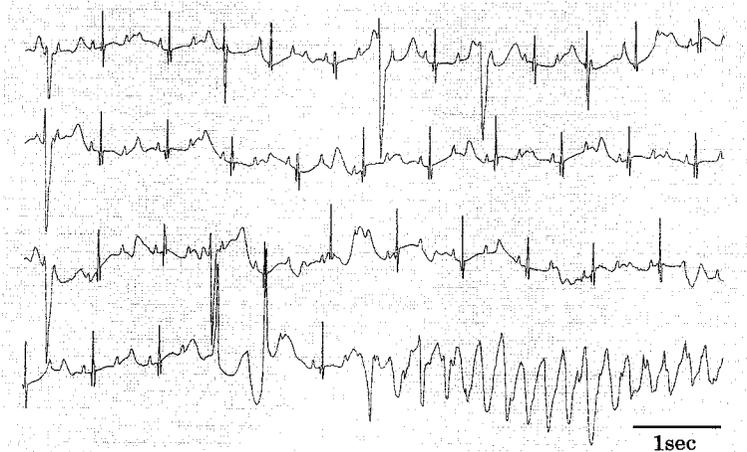


図3 生後1カ月女児(症例2). 外来受診時に記録したHolter心電図
QT間隔の延長, 2:1房室ブロック, TdPが認められる.

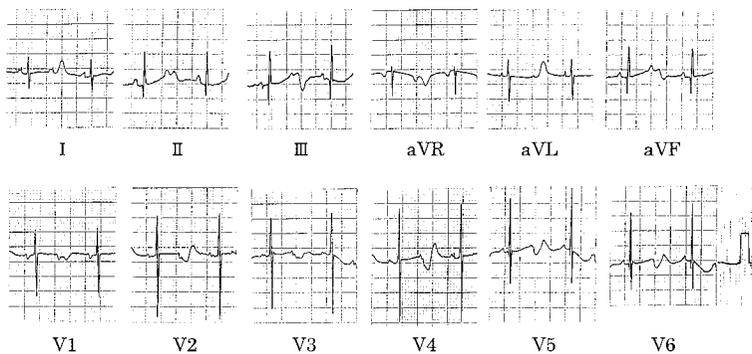


図4 生後1カ月女児(症例2). 12誘導心電図

心電図(図4)は、洞調律、心室拍数73/min、心房拍数146/min、QT=0.60 sec、QTc=0.66 secであり、2:1房室ブロックと著明なQT延長を認め、QT dispersionは80 msecだった。ジフェニルヒダントイン20 mg/日(6 mg/kg/日)を経口追加投与したところTdP消失、PVC著減、QT dispersionも40 msecと短縮傾向を認め良好なコントロールが得られた。

以上の2症例においてTdP発生時および投薬後にHolter心電図を記録した。日本光電社製DMC4000にて解析し、以下について検討した。

1. TdPが発生した日のHolter心電図を記録紙に印刷しTdPが発生していない時間帯(以下「TdP非発生時」と記載)の1:1房室伝導と2:1房室伝導の2分間のPP間隔をディジタイザー(グラフィック社製)で5~8カ所計測し、比較検討した。またTdP発生直前

の2分間のPP間隔も同様に計測した。

2. 投薬前のTdP発生時のHolter心電図(以下「投薬前のHolter心電図」と記載)と、投薬後TdPが消失した時のHolter心電図(以下「投薬後のHolter心電図」と記載)よりRR間隔を計測し、TdPの発生について比較検討した。

3. 投薬前のTdP発生時と、投薬後TdPが消失した時のHolter心電図においてそれぞれ1:1房室伝導で安定した15分間のQ波からT波頂点の間隔(QaT)を計測し比較検討した。

結果

TdP非発生時の2分間のPP間隔を1:1房室伝導時と2:1房室伝導時について比較すると2症例とも1:1房室伝導の方が長い傾向がみられた(図5A, 6A)。これを計測した数カ所全てについて比較すると

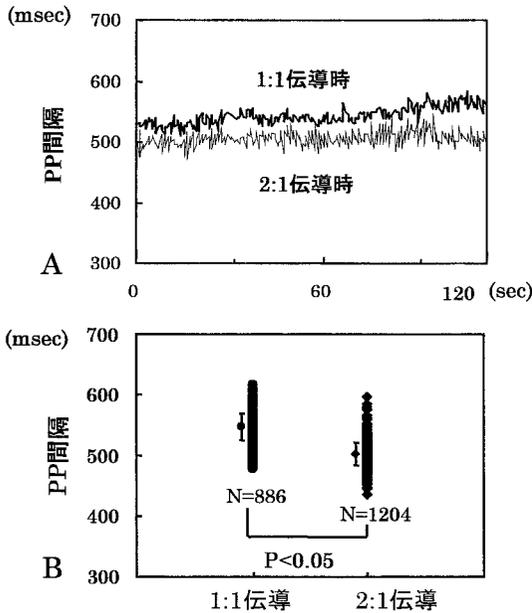


図5 (症例1) TdP 非発生時 2分間のPP 間隔
 A : 非発生時のPP 間隔は1:1伝導時の方が2:1伝導時に比し長い傾向がある。
 B : 非発生時のPP 間隔は1:1伝導時の方が2:1伝導時に比し有意に長い。

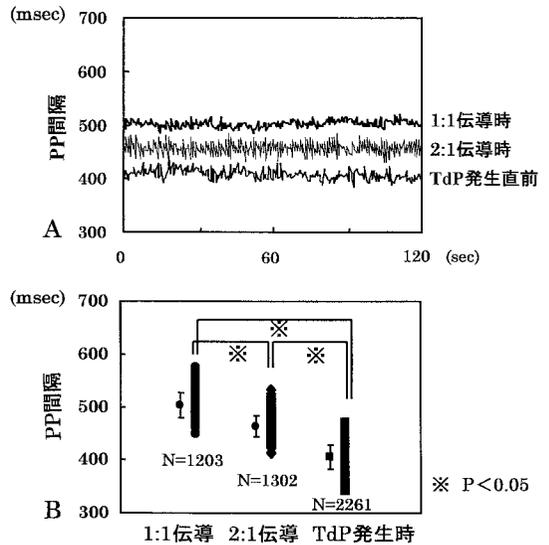


図6 (症例2)TdP 発生時・非発生時 2分間のPP 間隔
 A : TdP 発生時のPP 間隔は非発生時に比し短い傾向がある。TdP 非発生時のPP 間隔は1:1伝導時の方が2:1伝導時に比し長い傾向にある。
 B : PP 間隔はTdP 発生時の方が非発生時に比し有意に短く、さらに1:1伝導時の方が2:1伝導時に比し有意に長い。

1:1房室伝導時のPP 間隔の方が2:1房室伝導より有意に長くなっていた ($p < 0.05$ 図5 B, 6 B)。症例2ではTdP 発生直前2分間のPP 間隔はTdP 非発生時(1:1 2:1伝導)に比して有意に短くなっていた ($p < 0.05$ 図6 A, 6 B) 症例1においてTdP 発生直前の2分間のPP 間隔トレンドについてみるとTdP 発生直前約30秒前より急速にPP 間隔が短くなった(図7)。計測したTdP 発生直前の8ヶ所全てにおいてこれと同様な傾向がみられた。症例2においてTdP 発生直前にはPP 間隔が非発生時に比して有意に短くなり、症例1においてはPP 間隔が進行的に短縮した後にTdP が発生しており、TdP の発生に交感神経系の緊張が関与している可能性が示唆された。また2:1房室伝導時の方が1:1房室伝導時に比しPP 間隔が短いことより、2:1房室ブロックを伴ったQT 延長症候群では、心房からの興奮拍数がより速い時に心室の不応期に遭遇し、2:1房室伝導が生じる可能性が考えられる。

投薬前12時間のRR 間隔と投薬後12時間のRR 間隔の比較では2症例共にPVC, TdP は2:1房室伝導

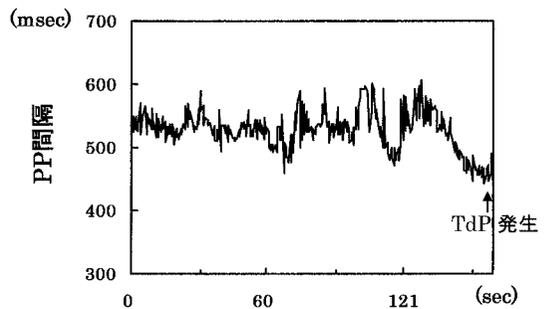


図7 (症例1) TdP 発生直前2分間のPP 間隔
 TdP 発生直前の約20秒よりPP 間隔の短縮を認める。

時に発生している(図8 A, 9 A)。投薬後のHolter 心電図では2:1房室伝導は著減し、それに伴いPVC も著減、TdP は消失している(図8 B, 9 B)。

投薬前後のQaT 間隔について検討すると、症例1ではメキシレチン投与後QaT 間隔とQaTc 間隔共に有意に短縮した ($p < 0.05$ 図10)。したがって投薬後QT 間隔の短縮により2:1伝導が著減したと考えられる。しかし症例2ではDPH 投与後QT 間隔の短縮を認め

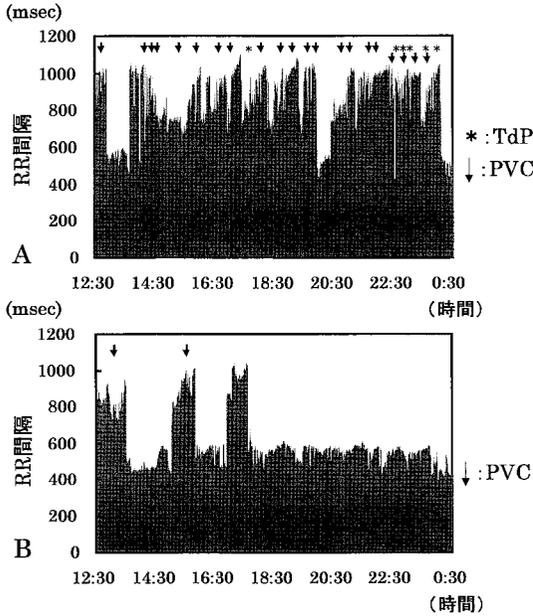


図8 (症例1) 投薬前, 投薬後のRR間隔
 A: 投薬前のRR間隔 PVC, TdPは2:1伝導時に発生している.
 B: 投薬後のRR間隔 メキシレチン投与後2:1伝導は著減し, それに伴いPVCも著減, TdPは消失した.

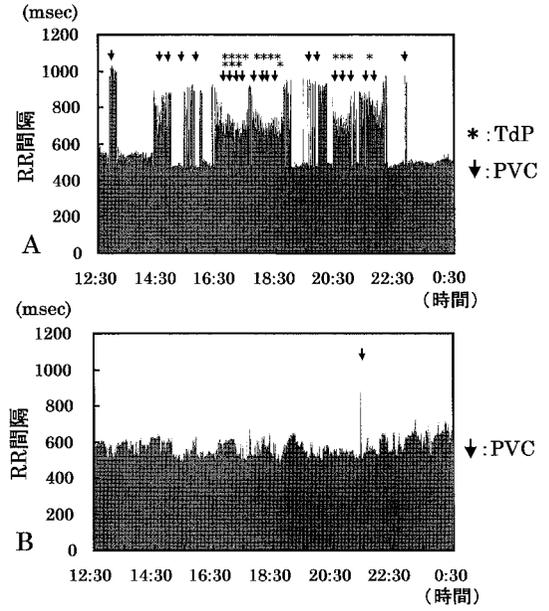


図9 (症例2) 投薬前, 投薬後のRR間隔
 A: 投薬前のRR間隔 PVC, TdPは2:1伝導時に発生している.
 B: 投薬後のRR間隔 DPH投与後2:1伝導は著減し, それに伴いPVCも著減, TdPは消失した.

ず, 逆に有意に延長した (図11).

考 察

乳児期のQT延長症候群に2:1房室ブロックを合併した症例の報告をしばしば認めるが, TdPの発生について言及しているものはほとんどない. 今回我々は乳児期のQT延長症候群に2:1房室ブロックを合併した2症例を経験し, Holter心電図の解析によりTdPの発生機序, また治療方法について検討した. TdPの発生機序を臨床的に解釈し得る貴重な症例と考えられた.

QT延長症候群に合併した2:1房室ブロックは, 体表面心電図の検討¹⁾, 電気生理学的検査又, monophasic action potential (MAP²⁾よりHis束以下のブロックとされる. 活動電位持続時間の延長のため心房からの興奮が心室の不応期に遭遇し, 房室ブロックを生じるものであり機能的なブロックと考えられている^{4)~7)}. 今回の結果では電気生理学的検査を施行していないが, 2:1房室伝導の方が1:1房室伝導に比しPP間隔が短いことより, 心房からの興奮が心室の不

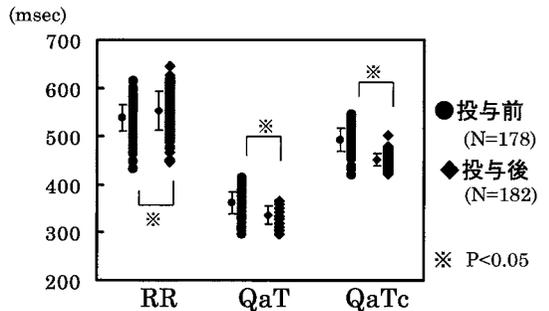


図10 (症例1) メキシレチン投与前後
 メキシレチン投与後のQaT, QaTc間隔は有意に短縮している.

期に遭遇しやすいと考えられ, 機能的なブロックであると示唆される.

先天性QT延長症候群のTdPの発生には交感神経系の緊張, 左右交感神経調節の不均衡が関与しているといわれている^{9)~11)}. カテコランミンの投与でQT時間の延長, U波の増高, またTdPが誘発され, さらに

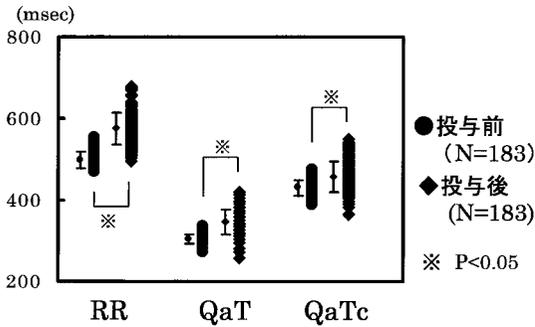


図 11 (症例 2) DPH 投与前後
DPH 投与後, QaT, QaTc 間隔の短縮は認めず, 逆に有意に延長している。

β ブロッカーの投与で U 波の減高を認め, VT の発生が抑制されることより交感神経系の緊張が TdP の発生に関与していると考えられている¹²⁾¹³⁾。我々の 2 症例においても TdP 発生直前に PP 間隔の短縮を認めた。これは従来いわれている TdP 発生時の交感神経系緊張の関与を支持する所見と考えられる。心拍変動についても検討したが, 乳児ということもあり一定の傾向は認められなかった。

QT 延長症候群における TdP の発生機序は未だに明らかにされていない。El-Sherif らは変力作用を有するポリペプチドである anthopleurin A を犬に投与し徐脈にしたところ early afterdepolarization (EAD) が誘発された。そして T 波のピークより PVC が生じ TdP へ移行したことより, TdP 発生への EAD の関与を示唆している¹⁴⁾。又キニジン誘発性の QT 延長症候群でも徐脈依存性の EAD により TdP が誘発されている¹⁵⁾。また最近, MAP の記録により TdP 発生直前に EAD と関連付けられる hump が確認されている¹⁵⁾¹⁶⁾。以上より TdP は徐脈依存性の EAD を trigger として発生する可能性が高いと考えられている。さらに先天性 QT 延長症候群では正常群に比し QT dispersion が有意に大きいことから, 心筋内の活動電位持続時間の不均一性によりリエントリが生じ TdP が発生する可能性が考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。また, 先天性 QT 延長症候群において Isoproterenol 負荷後 MAP 持続時間 (MAP-d) の不均一性は大きくなることから, リエントリが TdP 発生に関与していると推測される¹³⁾¹⁸⁾。従って TdP の発生は, 局所的に EAD が生じることにより QT 時間が延長しそれに伴い QT dispersion が増加, 電気的な再分極過程の不均一性が

生じリエントリが起こるという可能性が強く示唆される¹⁰⁾¹³⁾。今回投薬前の TdP 発生時と投薬後 TdP が消失したときの 24 時間心電図にて RR 間隔を検討したところ, TdP と PVC は 2:1 房室伝導で長い RR 間隔の時に発生していた。1:1 房室伝導で短い RR 間隔の時は PVC も著減して TdP は消失した。このことより TdP は徐脈時に発生すると考えられ, PVC の発生機序として EAD が推測される。Holter 心電図で記録された PVC, TdP は T 波下行脚より発生していることから EAD が関与している可能性が示唆される。同時に 2:1 伝導による RR 間隔の延長に伴い QT 間隔も延長し, QT dispersion が大きくなることによりリエントリの素地が形成され TdP へ移行するものと考えられる。また 2:1 伝導時の方が 1:1 房室伝導時より PP 間隔が短いことから TdP, PVC 発生時は交感神経の緊張状態にあったと推測され, 交感神経系の緊張が関与することで EAD を trigger とした PVC がリエントリにより TdP へ移行する可能性が示唆された。

乳児期の 2:1 房室ブロックを伴った QT 延長症候群は非常に死亡率の高い疾患として報告されている。 β -blocker や class Ib 群の抗不整脈薬, ペースメーカーによる治療を試みているに関わらずその死亡率は 6 カ月で 50%, 2 歳で 67% とされる⁷⁾。従って治療法としては β -blocker とペースメーカーの併用が良いとされている⁴⁾⁷⁾。我々の症例では 1 例にメキシレチンを, もう 1 例にはジフェニルヒダントインを投与し, 良好なコントロールを得た。メキシレチン投与例では投与後の QT 間隔は有意に短縮していたが, ジフェニルヒダントイン投与例では QT 間隔が逆に延長していた。ジフェニルヒダントイン投与例では QT 間隔の延長に関わらず良好なコントロールを得ており, 明らかな原因は不明であるが, QT dispersion の短縮が TdP 発生の抑制に関与している可能性が示唆される。メキシレチン, ジフェニルヒダントインともに Ib 群に属する Na チャネルブロッカーであり, 同じ Ib 群のリドカイン投与により QT 間隔が短縮しさらに MAP の記録において EAD も消失したという報告もある¹⁹⁾。乳児期の QT 延長症候群の重症度も症例により異なるであろうが, 本症例に対しては Ib 群の投与により良好なコントロールを得られた。SCN5A 遺伝子の異常による LQT3 と HERG 遺伝子異常の LQT2 においてメキシレチン投与による QT 間隔の短縮が報告されていることを考えると²⁰⁾²¹⁾, 症例 1 に関してはメキシレチン投与によりこのどちらかの遺伝子異常との関連が示唆され

た .

文 献

- 1) Itoh S, Munemura S, Satoh H : A study of inheritance pattern of Romano-Ward syndrome. *Clin Pediatrics* 1982 ; 21 : 20 24
- 2) Fraser GR, Froggatt P, James TN : Congenital deafness associated with electrocardiographic abnormalities, fainting attacks and sudden death. *Q J Med* 1964 ; 33 : 361 385
- 3) Wang Q, Chen Q, Li H, Towbin JA : Molecular genetics of long QT syndrome from genes to patients. *Curr Opin Cardiol* 1997 ; 33 : 310 320
- 4) Scott WA, Dick M : Two : one atrioventricular block in infants with congenital long QT syndrome. *Am J Cardiol* 1987 ; 60 : 1409
- 5) Van Hare GF, Franz MR, Roge C, Scheinman M : Persistent functional atrioventricular block in two patients with prolonged QT intervals : elucidation of the mechanism of block. *PACE* 1990 ; 13 : 608 618
- 6) Saudi N, Bozio A, Kirkorian G, Atallah G, Normand J, Touboul P : Prolonged QT, atrioventricular block, and sudden death in the newborn : an electrophysiological evaluation. *Eur Heart J* 1991 ; 12 : 838 841
- 7) Trippel DL, Parsons MK, Gillette PC : Infant with long QT syndrome and 2 : 1 atrioventricular block. *Am Heart J* 1995 ; 130 : 1130 1134
- 8) Perticone F, Canepa SA, Ceravolo R, Cloro C, Mattioli PL : A case of torsade de pointes occurring in a newborn with persistent 2 : 1 atrioventricular block. *Cardiology* 1993 ; 83 : 134 140
- 9) Schwartz PJ, Periti M, Malliani A : The long QT syndrome. *Am Heart J* 1975 ; 89 : 378 390
- 10) Tan HL, Hou CJY, Lauer MR, Sung RJ : Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 701 714
- 11) Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA : Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. *Circ Res* 1966 ; 18 : 416 428
- 12) Jackman WM, Friday KJ, Anderson JL, Aliot EM, Clark M, Lazzara R : The long QT syndromes : A critical review, new clinical observation and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis* 1988 ; 31 : 115 172
- 13) Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Matsushita M, Shimomura K : Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation* 1991 ; 84 : 1915 1923
- 14) El-Sherif N, Zeiler RH, Craelius W, Gough WB, Henkin R : QTU prolongation and polymorphic ventricular tachyarrhythmias due to bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *Circ Res* 1998 ; 63 : 286 305
- 15) El-Sherif N, Bekheit SS, Henkin R : Quinidine-induced long QTU interval and torsade de pointes. Role of bradycardia-dependent early afterdepolarizations. *J Am Coll Cardiol*, 1989 ; 14 : 252 257
- 16) Day CP, McComb JM, Campbell RWF : QT dispersion : an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990 ; 63 : 342 344
- 17) Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ : Dispersion of the QT interval : A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994 ; 89 : 1681 1689
- 18) 大江 透, 栗田隆志, 清水 渉 : QT 延長症候群患者における QT 延長患者における QT 延長, 心室期外収縮, torsades de pointes の発生機序の検討. *心臓* 1994 ; 26 : 895 910
- 19) Kurita T, Ohe T, Shimizu W, Hotta D, Shimomura K : Early afterdepolarization in a patient with atrioventricular block and torsades de pointes. *PACE* 1993 ; 16 : 33 38
- 20) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LSK, Colatsky TJ : Long QT syndrome patients with mutation of the SCN 5 A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. *Circulation* 1995 ; 92 : 3381 3386
- 21) Shimizu W, Antzelevitch C : Sodium Channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT 2 and LQT 3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997 ; 96 : 2038 2047

The genesis of torsade de pointes in infants with congenital long
QT syndrome with 2 : 1 atrioventricular block

Nobuko Kawana, Toshimitu Shibata, Utako Yokoyama, Takashi Nishizawa,
Kiyohiro Takigiku, Takuma Sakon, Kouji Yomaoka, Hirohide Kobayashi,
Mari Iwamoto, Kiyoshi Yasui and Ichiro Niimura
Department of Pediatrics, Yokohama City University school of Medicine

We reported two infant cases of congenital long QT syndrome with 2 : 1 atrioventricular block and referred to a possible mechanism responsible for the genesis of torsade de pointes (TdP). We measured PP intervals of Holter recordings for two minutes during 1 : 1 atrioventricular conduction, 2 : 1 atrioventricular conduction, and just before the occurrence of TdP. We also measured RR intervals and QaT (Q-apex of T wave) intervals of Holter recordings during the periods when TdP frequently occurred and during the period of medical treatment with class Ib drugs. We suspected the participation of sympathetic nerve stimulation to the genesis of TdP because of the fact that the PP interval gradually became shorter just before the occurrence of TdP and that ventricular arrhythmias frequently occurred during the period of 2 : 1 atrioventricular conduction when PP interval was shorter than that during 1 : 1 conduction. Early afterdepolarization may be related to the development of premature ventricular contractions and the onset of TdP because they developed at longer RR intervals. In two cases, increased QT dispersion was observed during 2 : 1 atrioventricular block. Random reentry, which comes from increased QT dispersion may play a role to sustain TdP. TdP were suppressed by class Ib drugs in both cases.
