

< Editorial Comment >

QT 延長症候群の治療方針

近畿大学心臓小児科 中村 好秀

頻拍性不整脈の発生には、基質因子、誘発因子、修飾因子が関与し、薬物治療および非薬物治療においても治療標的を定めて治療することが望まれる。近年 Sicilian Gambit による新しい抗不整脈薬の作用機序の整理と論理的アプローチへの提言がなされたが、QT 延長症候群も原因遺伝子からイオンチャネル異常が明確になり、特異的な治療が確立されようとしている。QT 延長症候群の torsades de pointes (Tdp) の発生には、基質因子(活動電位持続延長：イオンチャネル異常)、誘発因子(早期後脱分極)、修飾因子(交感神経活性化、ストレス、徐脈)が関わっているが、これらに加えて新生児・乳児期の心筋特性も考慮した上での治療方針の決定が必要である。

1) 基質因子および修飾因子の検討

Schwartz らによる  $\beta$  遮断ならびに左側心臓交感神経ブロックによる治療の検討では、治療群での初回失神発作後 15 年後の死亡率は 9% であったのに対し、無治療群あるいは  $\beta$  遮断薬以外の方法で治療された群では 53% であったと報告している<sup>1)</sup>。この事実から  $\beta$  遮断薬は QT 延長症候群における治療の第 1 選択薬になっている。治療方針から考慮すると、Iks(遅い活性化を示す遅延整流外向き K<sup>+</sup> 電流)異常が原因の LQT 1 は遺伝性 QT 延長症候群の約 50% を占め、運動により QT 延長および Tdp 発生を示す疾患群であり、 $\beta$  遮断剤の有効性は証明されている。しかし徐脈のため再分極相異常が増悪するような症例は、二次性 QT 延長症候群のみならず Na イオンチャネルが原因である LQT 3 などでも認められる<sup>2)</sup>。LQT 3 は頻度は少ないが、睡眠時や徐脈時の Tdp の発生が多い。本症は Na チャネルの開口が正常より延長することが原因であるため、治療薬としては開口している Na チャネルに選択的に作用する薬物(open state channel blocker)が有効であることが明らかになってきている。また  $\beta$  刺激剤による QT dispersion の減少<sup>3)</sup>から  $\beta$  遮断薬による増悪が考えられる。LQT 2 は Ikr(速い活性化を示す遅延整流外向き K<sup>+</sup> 電流)異常が原因で、治療は高 K 血症の維持が第 1 選択となってきた。交感神経の関与はあるが、徐脈発生型も約半数に存在し、 $\beta$  遮断薬の有効性に関しては意見が分かっている。初期治療として  $\beta$  遮断薬を投与する場合には、Priori らは<sup>4)</sup> $\beta$  遮断薬投与後 QT dispersion が 100 msec 以上になる症例は効果が期待できないと報告している。また  $\beta$  遮断薬の選択において、心臓選択性薬剤に關しての効果は疑問視され<sup>5)</sup>、通常は propranolol が使用される。これらの点から  $\beta$  遮断薬治療は極めて慎重にされるべきであり、今後は第 1 選択薬としての適応は限定されてゆくと考えられる。適切な薬剤においても治療効果が認められない時には植え込み型除細動装置の適応を考慮する<sup>6)</sup>。

2) 誘発因子の検討

QT 延長症候群の Tdp 発生には通常は誘発因子である心室期外収縮が必要とされている。Tdp は先行 RR 間隔の大きな変化(long-short sequence)を伴っていることも特徴で、この RR 間隔の変動は Tdp の 80% 以上に認められる現象である<sup>7)</sup>。

障害心筋においては心筋細胞の膜電位が脱分極した 0 mV あたりの電位で安定することが観察され、この安定した電位から活動電位が繰り返し発生することがある。この活動電位は Ca 電流依存性に生じ、これが早期後脱分極になる。Na および K チャネル異常が原因の活動電位の延長による心筋細胞膜の不安定化が、早期後脱分極(EAD)を誘発することは実験的に確認されている。さらに活動電位持続時間が最大となる長い休止期後または低心拍数時に早期後脱分極が発生する傾向がある。したがって房室ブロックによる RR 延長が早期後脱分極を惹起する可能性は高い。川名ら<sup>8)</sup>の報告である房室ブロックを伴った QT 延長症候群は Tdp 発生機序に大きな示唆を示してくれる。ただし房室ブロックに合併した wide QRS 波形において先行 P 波が存在するときには必ず変行伝導の可能性をも考慮する必要がある。本症の房室ブロックが His-Purkinje 線維レベルでの房室ブロックか心室固有筋レベルのブロックであるかは興味があるところであるが、Pruvot E ら<sup>9)</sup>の期外収縮刺激法

で房室ブロックを誘発および消失させた報告では、心室筋の不応期に比べて His-Purkinje 系での不応期の著明な変動があり、房室ブロック時の心室筋不応期は His-Purkinje 系不応期に比べて明らかに短かく、本症の房室ブロック部位は His-Purkinje 系であると結論している。したがって 2:1 房室ブロックの状態からは、Purkinje 線維からの伝導が再開して変行伝導による wide QRS 波形の出現が生じやすいと考えられる。Schmidt<sup>10)</sup>は in vitro で Purkinje 線維に EAD が出現することを報告しているが、本症の wide QRS の原因としての潜伏性房室伝導により一部心筋の再分極過程に容易に不均一な興奮を起こさせることにより Tdp を誘発させる可能性はないであろうか。富田<sup>11)</sup>は先天性 QT 延長症候群の危険因子に関して、頻拍依存性完全右脚ブロックや多発性心房期外収縮の重要性を報告している。いずれにしても QT 延長症候群に合併する房室ブロックが危険因子であることは重要であると考えられる。

新生児期の QT 延長は自然軽快する症例から、突然死する症例まで臨床経過は多岐にわたる。QT 延長症候群は小児循環器医が診る機会が最も多く、今後の研究が必要と考えられる。現在、小児循環器学会としての前向き研究としての登録制度が始まっているので成果に期待したい。

### 文 献

- 1) Schwartz PJ : Idiopathic long QT syndrome : progress and questions. Am Heart J 1985 ; 109 : 399 411
- 2) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al : Long QT syndrome patients with mutations of the SCN 5 A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. Circulation 1995 ; 92 : 3381 3386
- 3) Priori SG, Napolitano C, Cantu F, et al : Differential response to Na<sup>+</sup> channel blockade,  $\beta$ -adrenergic stimulation, and rapid pacing in a cellular model mimicking the SCN 5 A and HERG defects present in the long QT syndrome : Experimental basis for gene specific therapy. Circ Res 1996 ; 78 : 1009 1015
- 4) Priori SG, Napolitano C, Diehl L, et al : Dispersion of the QT interval : A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1994 ; 89 : 1681 1689
- 5) Trippel DL, Gillette PC : Atenolol in children with ventricular arrhythmias. Am Heart J 1990 ; 119 : 1312 1316
- 6) Groh WJ, Silka M, Oliver RP, et al : Use of implantable cardioverter-defibrillators in the congenital long QT syndrome. Am J Cardiol 1996 ; 87 : 703 706.
- 7) Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, et al : Torsades de pointes ; the long-short initiating sequence and other clinical features ; observations in 32 patients. J Am Coll Cardiol 1983 ; 2 : 806 817
- 8) 川名伸子, 柴田利満, 横山詩子, 他 : 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 Tdp 発生の考察 . 日本小児循環器学会雑誌 2001 ; 17 : 42 49
- 9) Pruvot E, Torrente A, Ferrari GM, Schwartz PJ, Goy J : Two-to one AV block associated with the congenital long QT syndrome J Cardiovasc Electrophysiol 1999 ; 10 : 108 113
- 10) Schmidt RF : Versuche mit Aconitin zum Problem der spontanen Erregungs Bildung im Herzen. Pfluger Arch 1960 ; 271 : 526 536
- 11) Tomita Y, Fukaya T, Yamakawa M, Baba K : Atrial monophasic action potentials in Romano-Ward syndrome- Prolonged atrial action durations and responses to Verapamil-Jpn Circ J, 1991 ; 55 ( suppl A ) 129