

先天性 QT 延長症候群 (LQT 1) における β 受容体刺激の反応と 抗不整脈薬の薬効評価

(平成 12 年 9 月 1 日受付)

(平成 13 年 4 月 25 日受理)

国立循環器病センター小児科, *同内科心臓部門

豊原 啓子 高室 基樹 宮崎 文 長谷川 聡 安田 謙二
大内 秀雄 新垣 義夫 越後 茂之 清水 渉*

key words : 先天性 QT 延長症候群, β 受容体刺激, 抗不整脈薬

要 旨

先天性 QT 延長症候群の QT 時間に対する β 受容体刺激の反応と抗不整脈薬の有効性を検討した。対象は遺伝子診断で LQT 1 であった 6 症例 (男 2 例, 女 4 例) である。5 例に運動時の失神発作の既往を認めた。方法は抗不整脈薬非投薬下及び, プロプラノロール (Pr), ベラパミル (Ver), メキシレチン (Mex), マグネズール (Mg), ニコランジル (Nic) をそれぞれ 5 分かけて静注後, β 受容体刺激薬のイソプロテレノール (Isp) 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続点滴を 5 分間行った。12 誘導心電図を記録し, 負荷前 (rest), Isp 点滴静注 5 分後 (peak), Isp 終了 3 分後 (rec) の RR, QT 時間, QaT 時間 (QRS 開始点から T 波頂点) を計測し, 心拍数で補正した修正 QT 時間 (QTc), 修正 QaT 時間 (QaTc) を算出した。Isp 単独では 6 例全例 peak で RR の短縮 ($-31 \pm 8\%$) を認め, QTc, QaTc はそれぞれ $29 \pm 12\%$, $31 \pm 9\%$ 延長した。rec では RR 短縮は $-13 \pm 7\%$ まで回復したが, QTc, QaTc 延長は持続した ($19 \pm 7\%$, $29 \pm 7\%$)。peak, rec の QTc, QaTc の延長が 10% 以下を有効とすると, Pr は全例, Mg は 6 例中 3 例, Ver は 2 例, Nic は 1 例で有効であった。

はじめに

先天性 QT 延長症候群では現在 5 つの原因遺伝子が同定されている^{1,2)}。このうち LQT 1 症例では運動中の交感神経緊張時に著明な QT 延長を認め, しばしば Torsade de pointes (TdP) が誘発される³⁾。本研究では 6 例の先天性 QT 延長症候群 (LQT 1) の治療方針を決定する上で β 受容体刺激を行い, 抗不整脈薬の有効性を評価した。

対象と方法

対象は遺伝子診断で LQT 1 であった 6 症例 (男 2 例, 女 4 例) で, 年齢は 6~19 歳 (中央値 11 歳) である (表 1)。家族歴を有するものが 4 例 (症例 2, 3 は姉妹) であった。5 例に運動時の失神発作の既往を認めた。症例 2, 3 の安静時の QTc 値は正常範囲内である

が, 運動時の失神 (2 点), 家族歴 (1 点), T wave alternans (1 点) を認め, 診断基準は満たしていた。

方法は抗不整脈薬非投薬下及び, β 遮断薬のプロプラノロール (Pr) 0.1 mg/kg, Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミル (Ver) 0.1 mg/kg, Na^{+} 遮断薬のメキシレチン (Mex) 2.5 mg/kg, マグネズール (Mg) 20 mg/kg, K-ATP 開口薬のニコランジル (Nic) 0.1 mg/kg をそれぞれ 5 分かけて静注後, イソプロテレノール (Isp) 0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の持続点滴を 5 分間行った。それぞれの検査は 24 時間以上間隔をおいて行った。12 誘導心電図を 30 秒ごとに経時的に記録し, 負荷前 (rest), Isp 点滴静注 5 分後 (peak), Isp 終了後 3 分 (rec) の RR, QT (QT/RR), QaTc (QaTc/RR) の変化を検討した (QaT: QRS 開始点から T 波の頂点までの時間)。QT の計測は V5 誘導で接線法を用い, 用手的に行った。

結 果

Isp 単独負荷時の症例 1 の心電図を示す (図 1) peak

別刷請求先: (〒589 8511) 大阪府大阪狭山市大野
東 377 2

近畿大学医学部心臓小児科 豊原 啓子

表 1

症例	年齢	性	遺伝子診断	失神歴	家族歴	安静時 QTc
1	10	F	LQT1	+	-	0.49
2	16	F	LQT1	+	+	0.42
3	13	F	LQT1	+	+	0.44
4	6	M	LQT1	+	+	0.56
5	19	M	LQT1	+	-	0.51
6	9	F	LQT1	-	+	0.52

症例 2, 3 は姉妹

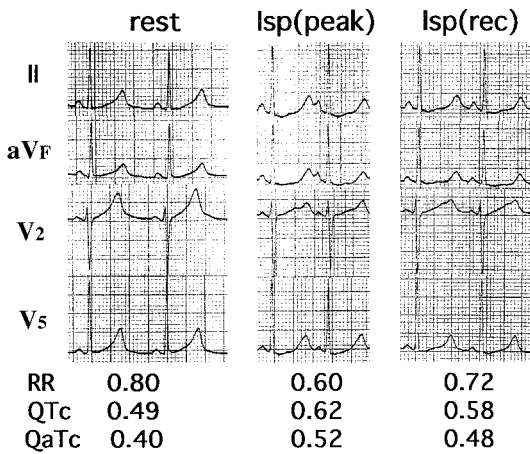


図 1 抗不整脈薬非投薬下の Isp 負荷 (症例 1)

で RR は短縮し, QTc, QaTc は著明に延長している. RR は rec ではほぼ回復しているが, QTc, QaTc の延長は持続している.

図 2 に Isp 単独負荷時の 6 例全例の RR, QTc, QaTc 変化を示す. peak では rest と比較して $-31 \pm 8\%$ の RR 短縮を認めるが rec では $-13 \pm 7\%$ まで回復している. QTc, QaTc はそれぞれ peak で $29 \pm 12\%$, $31 \pm 9\%$ 延長するが, rec でもその延長は持続している ($19 \pm 7\%$, $29 \pm 7\%$).

Pr 静注後の Isp 負荷時の心電図を図 3 に示す (症例 1). Pr 単独では RR の軽度の延長のみで QTc, QaTc の大きな変化はないが, Isp の反応を完全に抑制している. Pr 静注後の Isp 負荷時の 6 例全例の各変化を図 4 に示す. Pr 単独では RR は延長 ($19 \pm 9\%$), QTc, QaTc は軽度短縮するが ($-7 \pm 2\%$, $-7 \pm 2\%$), Pr 後の Isp 負荷では, Isp 単独の反応は完全に抑制されている (peak : QTc $-4 \pm 4\%$, QaTc $-7 \pm 5\%$, rec : QTc

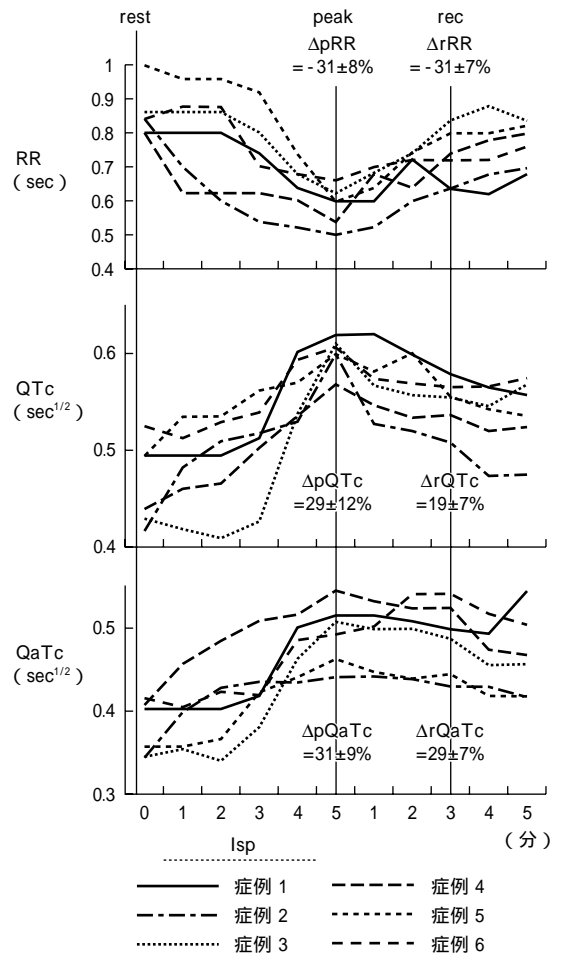


図 2 6 例全例のイソプロテレノール (Isp) 単独負荷時の RR, QTc, QaTc の変化

rest : Isp 負荷前, peak : Isp 5 分後, rec : 負荷後 3 分
 Δp : peak 時の rest に比しての増加率
 Δr : rec 時の rest に比しての増加率

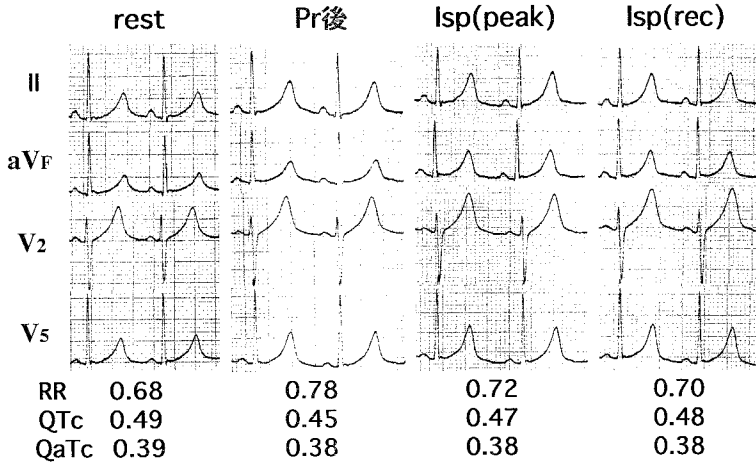


図3 プロプラノロール (Pr) 後 Isp 負荷 (症例1)

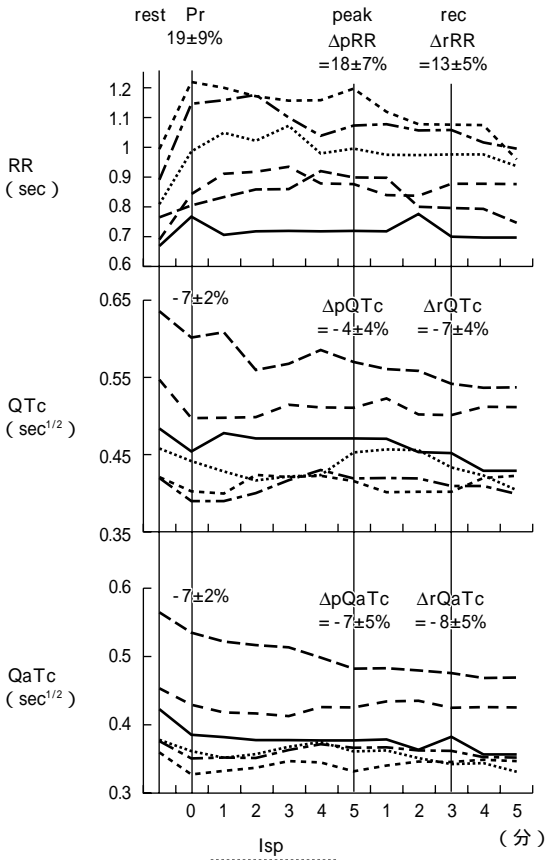


図4 6例全例のプロプラノロール(Pr)後のイソプロテレノール(Isp)負荷時のRR, QTc, QaTcの変化
Prは5分間で静注
略は図2と同様

-7±4%, QaTc -8±5%) .

症例1のMg静注後Isp負荷の変化を図5に示す. Mg単独では大きな変化はなく, この症例ではMgはIspの反応を抑制している. 図6は症例1のMex静注後Isp負荷の変化を示す. Mex単独ではQTc, QaTcの変化はないが, Mex後のIsp負荷ではQTc, QaTcの延長を認めている.

図7は症例1における各抗不整脈薬投与後のIsp負荷時のRR, QTc, QaTcの変化を示す. この症例ではPr, Mg, VerがIsp単独のQTc, QaTcに対する反応を抑制し有効と考えられたが, Mex, Nicは無効であった.

図8は, peakのQTc, QaTcの増加率が10%以下を有効とした場合の各抗不整脈薬の有効率を示す. Prは6例全例, Mgは6例中3例, Verは6例中2例に, Nicは6例中1例で有効であった.

考 察

先天性QT延長症候群では現在5つの原因遺伝子が同定されている^{1,2)}(KCNQ1; IKs: LQT1, HERG; IKr: LQT2, SCN5A; INa: LQT3, KCNE1; IKs: LQT5, KCNE2; IKr: LQT6). このうちLQT1, LQT2, LQT3ではTorsade de pointes(TdP)の誘因, 交感神経刺激に対する反応の違いが報告されている. LQT1では運動中の交感神経緊張時に, LQT2では目覚まし時計で覚醒した際などの急激な交感神経緊張時に, LQT3では安静時や夜間睡眠中に著明なQT延長を認め, TdP発生が多いとされている³⁾⁻⁶⁾. 今回我々は6例の先天性QT延長症候群(LQT1)におけるβ

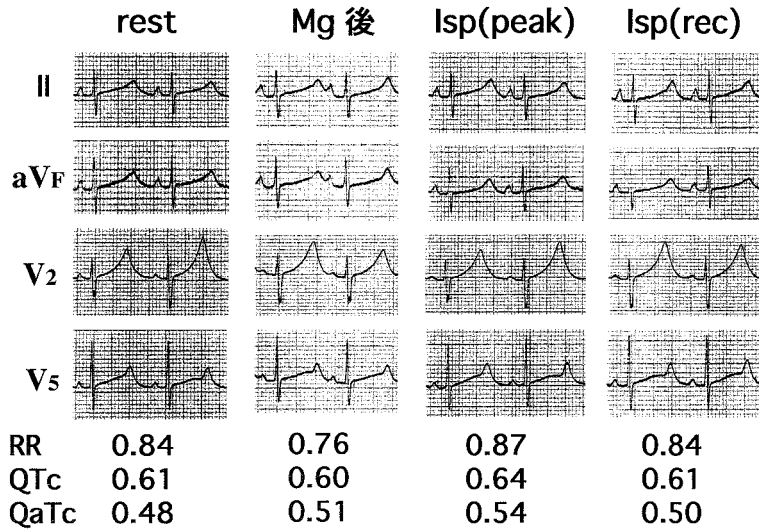


図5 マグネズール (Mg) 後 Isp 負荷 (症例 1)

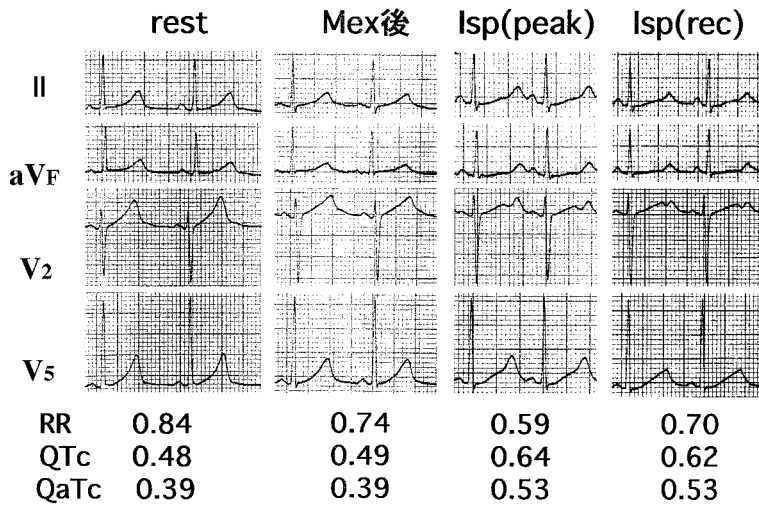


図6 メキシレチン (Mex) 後 Isp 負荷 (症例 1)

受容体刺激に対する QTc ,QaTc の反応と 抗不整脈薬の有効性を検討した .

まず Isp 負荷単独では全例 RR は peak で約 30% 短縮し ,QTc ,QaTc は約 30% 延長した .peak での QT ,QaT (心拍補正していない)の増加率は 10% 以下であるが短縮は認めなかった .従って QTc ,QaTc の増加は RR が短縮するにもかかわらず ,QT ,QaT がそれに伴って短縮しないことが主要因と考えられた . rec

では RR の短縮は rest の 10% まで回復するが ,QTc ,QaTc の延長は持続した .QT 延長症候群にエピネフリン負荷を行った野田らの報告でも ,LQT 1 では QTc の延長は peak を過ぎた steady state でも持続したとしており同様の結果であった⁷⁾ .しかし ,LQT 2 では QTc の延長は持続しなかったとしており ,rec での QTc 延長の持続は LQT 1 に特徴的な所見と考えられた .一方プロプラノロール静注後の Isp 負荷では ,全例

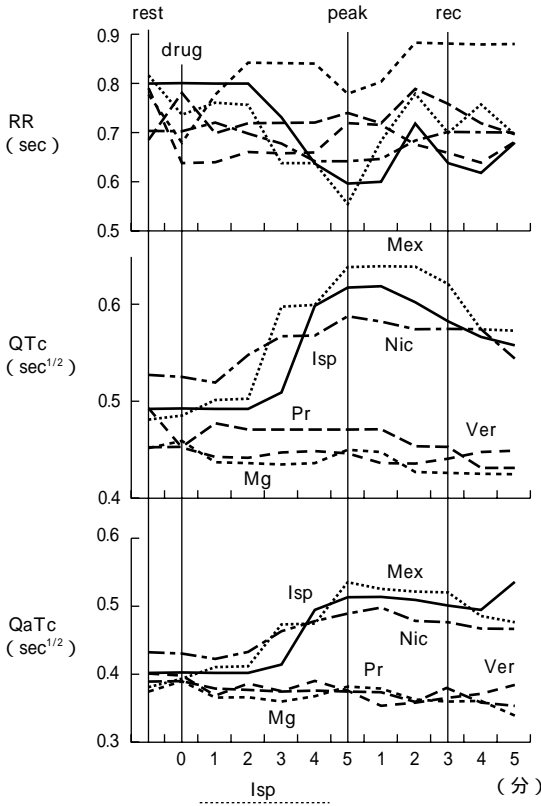


図7 症例1における各抗不整脈薬 (drug) 投与後のイソプロテレノール (Isp) 負荷時の RR, QTc, QaTc の変化

RRはむしろ延長したが、QTc、QaTcはpeak、recともむしろ短縮した。

Shimizuはイヌの動脈灌流左室心筋切片を用いて各細胞の活動電位と貫壁性双極心電図を記録し、正常T波、U波の成因を検討するとともに、LQT1、LQT2、LQT3モデルを作成した。IKs遮断薬を用いたLQT1モデルでは、β受容体刺激薬 (Isp) を加えると broad-based T波が作成され^{8,9)}、LQT1では交感神経刺激に対する感受性が強く、β遮断薬が有効であることを報告しており、今回の我々の結果はこれとよく一致した。

また症例によって、ニコランジル、マグネズール、ペラパミルが有効な例も認めた。Shimizuらは、LQT1において、IK-ATP開口薬のニコランジルはQT時間や単相性活動電位時間を短縮させると報告している¹⁰⁾。また、Shimizuらは、同様にQT延長症候群の単相性活動電位記録において、Ca²⁺拮抗薬のペラパミル

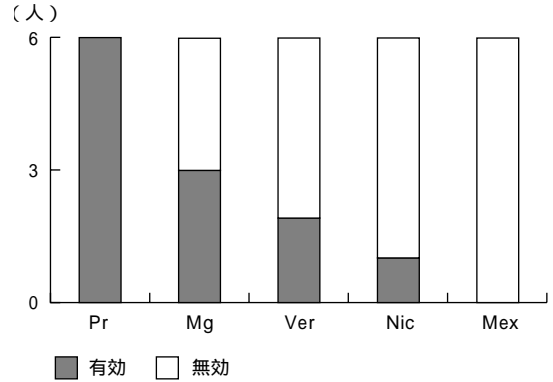


図8 各抗不整脈薬の有効率

はエピネフリンによる単相性活動電位時間の延長及び早期後脱分極を抑制したと報告している¹¹⁾。Na⁺遮断薬のメキシレチンは我々の6例では無効であったが、LQT3では選択的に有効であると報告されている¹²⁾。今回は6例すべてがLQT1であったため、今後LQT2、LQT3についても検索を行う必要があると考えられる。

結 論

先天性QT延長症候群 (LQT1) では、β受容体刺激により、QTc、QaTcは心拍数の上昇時のみならず、回復期でも延長が持続し、その抑制にはβ遮断薬が最も有効であった。また、その他の抗不整脈薬にも有効に反応する例を認めた。

この論文の要旨は第36回日本小児循環器学会 (鹿児島) にて発表した。

文 献

- 1) Vincent GM.: The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Ann Rev Med* 1998; 49: 263-274
- 2) Priori SG, Barhanin J, Hauer RN, et al.: Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management parts I and II. *Circulation* 1999; 99: 518-528
- 3) Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W, Burashnikov A.: Electrical heterogeneity, the ECG and cardiac arrhythmias. In Zipes DP, Jalife J, editors. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia, W.B. Saunders Co.; 1999: 222-228
- 4) Moss AJ, Robinson JL, Gessman L, Gillespie R, Zareba W, Schwartz PJ, Vincent GM, Benhorin J, Heilbron EL, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Zhang L, Medina A, Andrews ML, Timothy K:

- Comparison of clinical and genetic variables of cardiac events associated with loud noise versus swimming among subjects with long QT syndrome. ; *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 876 879
- 5) 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
- 6) Schwartz PJ, Malteo PS, Moss AJ, et al : Gene-specific influence on the triggers for cardiac arrest in the long QT syndrome(abstr). *Circulation* 1997 ; 97 : 175 187
- 7) 野田 崇, 清水 渉, 田口敦史, 栗田隆志, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎 : 先天性 QT 延長症候群 (LQT 1 , LQT 2) における交感神経刺激に対する再分極過程の経時的反応の差異 *Jpn Circ J* 2000 ; 64 (suppl. 1) : 299
- 8) 清水 渉 : Long QT syndrome : bridging gene and bedside 心臓 1999 ; 31(suppl. 5) : 159 174
- 9) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular basis for the ECG features of the LQT 1 form of the long QT syndrome. Effects of β -adrenergic agonists and antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and Torsade de pointes. *Circulation* 1998 ; 98 : 2314 2322
- 10) Shimizu W, Kurita T, Matsuo K, Suyama 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) Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Kawade M, Arakaki Y, Aihara N, Kamakura S, Kamiya T, Shimomura K : Effects of verapamil and propranolol on early afterdepolarizations and ventricular arrhythmias induced by epinephrine in congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1299 1309
- 12) Shimizu W, Antzelevitch C : Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes. *Circulation* 1997 ; 96 : 2038 2047

Response of QT interval to beta-adrenergic agonists and effects of anti-arrhythmic drugs in congenital long QT syndrome

Keiko Toyohara, Motoki Takamuro, Satoshi Hasegawa, Aya Miyazaki,
Kenji Yasuda, Hideo Ohuchi, Yoshio Arakaki, Shigeyuki Echigo, Wataru Shimizu*
Department of pediatric cardiology, Division of cardiology,
Department of internal medicine* National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

This study examined response of QT interval to beta-adrenergic agonists and effects of anti-arrhythmic drugs in congenital long QT syndrome. The study population consisted of six patients with congenital long QT syndrome (two male, four female). All patients were genotyped as LQT 1. Electrocardiographic recordings were obtained during continuous isoproterenol (Isp) infusion (0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) for five minutes with or without pre-administration of anti-arrhythmic drugs ; [Propranolol(Pr), Verapamil(Ver), Mexiletine(Mex), Magnesium(Mg), Nicorandil(Nic)]. The RR interval, QT interval, QaT (interval between QRS and peak of the T wave) interval were measured before Isp(rest), 5 minutes after the start of Isp(peak), 3 minutes after the end of Isp(rec). Corrected QT (QTc) and QaT (QaTc) were calculated by Bazett 's formula. In all cases, Isp shortened RR interval ($\% \Delta \text{RR}$, $- 31 \pm 8\%$ at peak compared with rest) prolonged QTc and QaTc interval ($\% \Delta \text{QTc}$, $29 \pm 12\%$, $\% \Delta \text{QaTc}$, $31 \pm 9\%$ at peak compared with rest) Although $\% \Delta \text{RR}$ was $- 13 \pm 7\%$ at rec compared with rest, $\% \Delta \text{QTc}$ and $\% \Delta \text{QaTc}$ remained $29 \pm 12\%$, $31 \pm 9\%$ at peak compared with rest. When less than 10% of $\% \Delta \text{QTc}$ and $\% \Delta \text{QaTc}$ by drugs at peak was defined as effective, Pr was effective in all 6 cases, Mg in three, Ver in two, and Nic in one of the 6 cases.
