

QT延長症候群，スクリーニング，診断，治療の現状

あいち小児保健医療総合センター循環器科
安田東始哲

Genotype-phenotype relationshipの解明によるtailor-made therapyへの期待と現状

この20年間において、遺伝子変異がもたらすQT延長症候群をはじめとする原発性不整脈に関する知見が飛躍的に増大し、これらの不整脈の責任遺伝子とイオンチャネルおよび、その機能の異常が明らかになってきた。当初は、この遺伝子型・表現型関係を明らかにすることにより、個々の不整脈に対する特異的治療 ある意味でのtailor-made therapy が確立されるものと期待されていた。しかしながらここに来て、その表現型には多くの修飾因子が存在することが明らかになってきた。たとえば、テストステロンやプロゲステロンにより、細胞内から細胞外へのカリウム電流が増加しQTを短縮させるのに対し、エストロゲンは、濃度によりQTが短縮したり延長したりするとされる。また、抗うつ薬や抗アレルギー薬などの投与がQT時間に影響することが明らかになってきた。さらに、QT延長症候群では遺伝子変異の浸透度が低いため、QT延長の程度が軽く症状もない“無症候性mutation carrier”の存在が比較的多いことも、より問題を複雑化させている。したがって、QT延長症候群では、遺伝子型・表現型関係は従来考えられていたよりはるかに複雑であり、そのスクリーニング方法、危険因子、遺伝子治療などに至ってはほとんど未解決で、ようやくその解明の緒についたばかりといえる。

学校検診と原発性不整脈

わが国では、学校心臓検診や職場検診というプログラムが法的に整備されているため、諸外国に比べQT延長例やQT延長症候群などの原発性不整脈を早期に診断し得る機会が多いといえる。今後、このプログラムを積極的に活用し、原発性不整脈における前方視的研究が進むものと期待したい。しかしながら、いわゆる個人情報保護法関連五法が整備された今、この膨大で有益な情報が有効利用できるかどうか微妙な問題である。小児の心疾患を早期に発見し治療や予防に役立てるといふ学校検診の大きな目標が頓挫しないよう、われわれ関係者にも努力が求められる。

QT延長症候群の90%はLQT1, 2, 3

現在、QT延長症候群のタイプは少なくとも10種類が明らかにされている。おのおのの特徴については成書に譲るとして、その90%を占めるのがLQT1, 2, 3であり、mortality & morbidityの視点から考えれば、まずはこの3つのタイプの診断・治療を確立することが重要である。これら3者には、臨床症状、T波形態にそれぞれ特徴が認められる。運動関連によるtorsade de pointes (TdP)の発生頻度は、LQT1, 2, 3でおのおの、62%, 13%, 13%とLQT1で最多である。しかしながら、運動関連によるTdPを認めたからといってLQT1の可能性は高いものの、断言はできない。また、安静時心電図のT波形の特徴は、LQT1, 2, 3でおのおの、幅の広い大きなT波、ノッチを伴う平坦T波、late appearance T waveとされているが、各タイプでその特徴的な波形が認められるのは、LQT1, 2でおのおの、43.3%, 57.9%である。逆に、late appearance T waveはLQT1の23.3%に認められ、T波の形態だけではsubtypeの分類は難しい¹⁾。

よりの確な臨床診断としては、運動負荷を行った際の心電図からTpec(= T波頂点からT波終末部までの時間)とPR間隔との関係から区別が可能である²⁾。すなわち、LQT1では、RR間隔の減少(心拍数増加 = 交感神経緊張)によりTpecが増加し、逆にLQT2では、RR間隔の減少によりTpecが減少している。これは、LQT1において心拍数の増加にしたがい、Tpecが示すtransmural dispersion of repolarizationが増大することを示す。また、Shimizuらのepinephrine静注負荷法もLQT1の診断特異度が100%と、臨床診療上、有益な検査方法と考えられる³⁾。

治療については、現在LQT1に対するβ遮断薬の有効性はある程度確立されている⁴⁾。LQT2はI_{Kr}の異常により生じることが、β遮断薬の有効性はLQT1より低い。spironolactone投与により細胞外K濃度を上昇させたり、Kチャネル開口薬であるnicorandilが有効であるとされている^{5, 6)}。

しかしながら、小児では内服の中断による不整脈イベントの発生が高いことに注意が必要である⁷⁾。活動電位プラトー相で流れるI_{Na}の亢進が原因で生じるLQT3に対しては、β遮断薬は無効でNaチャネル遮断薬のmexiletineの投与が推奨されているが、有効性を示唆するエビデンスはない⁸⁾。implantable cardioverter defibrillator (ICD) による治療の工

ビデンスははまだ確立されていないが、心停止後蘇生例、突然死の家族歴、 β 遮断薬抵抗例では、死亡率が減少するとしており、今後、小児LQTに対する治療の選択肢としてICDが増加する可能性がある^{9, 10)}。今後、どのような危険因子を有する場合にICDの適応が望ましいのか検討がまたれる。

【参考文献】

- 1) Priori SG: Inherited arrhythmogenic diseases: The complexity beyond monogenic disorders. *Circ Res* 2004; 94: 140–145
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al: Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341–1344
- 5) Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, et al: A new oral therapy for long QT syndrome: Long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1777–1782
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al: Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A 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
- 9) Mönnig G, Köbe J, Löher A, et al: Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: A long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2005; 2: 497–504
- 10) Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al: Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 337–341