

運動誘発性発作を呈する QT 延長症候群の運動負荷心電図の特徴について

岩本 眞理¹⁾, 西澤 崇¹⁾, 渡辺 重朗¹⁾, 市川 泰広¹⁾
 志水 直¹⁾, 山口 和子¹⁾, 赤池 徹²⁾, 横山 詩子²⁾
 瀧間 浄宏³⁾, 佐近 琢磨⁴⁾, 安井 清⁵⁾, 柴田 利満⁶⁾
 新村 一郎⁷⁾, 横田 俊平⁸⁾

Key words:

long QT syndrome, exercise ECG,
Fridericia formula, T peak-end

横浜市立大学附属病院小児循環器科¹⁾, 横浜市立大学医学部循環制御医学²⁾,
 長野県立こども病院循環器科³⁾, 藤沢市民病院小児科⁴⁾, やすい医院⁵⁾,
 しばた医院⁶⁾, 新村医院⁷⁾, 横浜市立大学医学部小児科⁸⁾

Characteristics of Exercise ECG of Long QT Syndrome Who Have Symptoms during Exercise

Mari Iwamoto,¹⁾ Takashi Nishizawa,¹⁾ Shigeo Watanabe,¹⁾ Yasuhiro Ichikawa,¹⁾ Nao Shimizu,¹⁾
 Kazuko Yamaguchi,¹⁾ Tohru Akaike,²⁾ Utako Yokoyama,²⁾ Kiyohiro Takigiku,³⁾
 Takuma Sakon,⁴⁾ Kiyoshi Yasui,⁵⁾ Toshimitsu Shibata,⁶⁾ Ichiro Niimura,⁷⁾ and Shunpei Yokota⁸⁾

¹⁾Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University Hospital, ²⁾Cardiovascular Research Institute,
 Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, ³⁾Department of Cardiology, Nagano Pediatric Hospital, Nagano,

⁴⁾Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital, ⁵⁾Yasui Clinic, ⁶⁾Shibata Clinic, ⁷⁾Niimura Clinic,

⁸⁾Department of Pediatrics, Yokohama City University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Background: Symptoms (syncope, cardiac arrest, sudden death) in long QT syndrome (LQTS) are triggered by exercise, emotion, or sleep/rest arousal. QT responses to heart rate during exercise are not good in LQTS patients who have symptoms during exercise. We estimated other indices of ECG during exercise in LQTS patients.

Methods: Ten cases of LQTS with cardiac events during exercise and 10 controls (post mucocutaneous lymph-node syndrome (MCLS) and normal coronary artery) were examined by exercise ECG. RR interval, QT interval, and QT peak: QTp, T peak-end: Tp-e were measured, and corrected using the Fridericia formula ($QT/RR^{1/3}$).

Results: QTc was increased to maximum values at the recovery 2-3 min. phase in the LQTS subjects (17% increased compared with rest), and in control cases QTc was not increased during exercise. Tp-e c were increased during exercise in LQTS, and improved after β -blocker therapy.

Conclusion: ECG parameters had characteristic changes during exercise in LQTS who have exercise-induced syncope. Those changes may be an important factor for TdP.

要 旨

背景：QT 延長症候群（以下 LQTS）における症状（失神・心停止・突然死等）の誘因には運動・精神的緊張・睡眠中などのタイプが知られている。運動誘発性発作を呈する LQTS では運動による QT の心拍応答が不良である。そこで、運動負荷心電図における特徴について検討した。

方法：運動誘発性発作を呈する LQTS 10 例とコントロール 10 例（川崎病後正常冠動脈例）に運動負荷心電図を施行し心電図上の各指標（RR 間隔・QT 間隔・QT peak：QTp・T peak-end：Tp-e）を計測し Fridericia 法にて心拍を補正し比較検討した。

結果：LQTS 全例で負荷前に比して QTc は増大し回復期 2～3 分に最大（安静時の 17% 増加）となった。コントロール例では運動による QTc の増大はみられなかった。Tp-e c も LQTS では運動後に増大したが β ブロッカー投与後に改善がみられた。

平成 19 年 8 月 29 日受付 別刷請求先：〒 236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

平成 21 年 10 月 5 日受理

横浜市立大学附属病院小児循環器科 岩本 眞理

結論：運動誘発性の発作を呈する LQTS では特徴的な運動負荷心電図を呈し、その所見は運動によって誘発される torsades de pointes の重要な因子と考えられる。

はじめに

QT 延長症候群(以下 LQTS)は心臓のチャンネル異常により QT 時間の延長を呈し、torsades de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室性不整脈の発作によって失神やけいれん、さらに突然死のリスクのあることで知られている疾患である。約 3,000 人あたり 1 人にみられ年間の死亡率は約 1% と推定されている¹⁾。なお心臓検診にて偶然に発見される QT 延長は Aihoshi らによると約 1,100 人に 1 人ほどである²⁾。LQTS の不整脈発作は運動や水泳中に誘発される場合と聴覚刺激・驚愕時などの急激な精神緊張時で誘発される場合、睡眠中に起こる場合とがある。以前、われわれは、運動誘発性発作を呈する LQTS において運動による QT peak (QTp: Q 波から T 波の頂上までの時間)の心拍応答が不良であることを報告した³⁻⁶⁾。すなわち正常では運動で心拍数が上昇し RR 間隔が短縮するのに伴い QTp も追隨して短縮するのに対し、LQTS では QTp の短縮が不良であった。本研究では運動誘発性発作を呈する LQTS 症例の運動負荷心電図所見の特徴を明らかにするために、詳細な検討を加えて報告した。

対象と方法

横浜市立大学小児循環器科を受診した LQTS の患者のうち運動時または水泳中に失神発作を呈したことがある患者 10 名(男 6 名, 女 4 名)で年齢は 5 ~ 14 歳(平均 10 歳)である。10 名のうち家族例は 2 組で 4 名であった。10 名中 9 名は診断後に β ブロッカー(propranolol 1 ~ 2 mg/kg/day)投与を開始した。残り 1 名は本人と親が治療を希望せず経過観察中である。8 名は KVLQT1 の異常(全膜貫通部位の異常)が同定され、残り 2 名は遺伝子検索中である。コントロール群として 10 名の川崎病後正常冠動脈の患者(男 6 名女 4 名, 年齢 7 ~ 13 歳; 平均 9 歳)を対象とした。

全例に対して Bruce プロトコールによるトレッドミル運動負荷テストを亜最大負荷まで施行した。運動負荷によって LQTS 患者では失神発作を生じる可能性があるため医師の立ち会いのもとに検査を施行することおよび電氣的除細動器や点滴などの備品を用意して発作時の処置を迅速に行えるようにしていることを患者と患者の家族に説明しインフォームドコンセントを得たうえで行った。心電図記録は Marquette 社製

CASE16 を使用し 15 秒間の加算平均心電図を紙送りスピード 50 mm/sec, 20 mm/V のスケールで記録した。安静時・運動中・回復期 1 分ごとに心拍数(HR), RR 間隔, QT 間隔, QT peak (QTp), T peak-end (Tp-e: T 波頂上から T 波終末までの時間)をデジタイザまたは用手法で計測した。T 波は全例が broad based T の形態を呈しており、最も安定して計測可能であった V5 誘導にて諸計測を行った。運動負荷中の計測では運動量に伴う振動と基線の不安定性および P 波との重なりによって QT 終末の判定は不可能となる部分は QT 関連では QTp のみを計測した。心拍数(RR 間隔)の変化による補正は Fridericia 法($QTc=QT/RR^{1/3}$)を使用した。その理由は本研究対象の心電図の大部分が心拍数の高い部位での計測であり汎用される Bazett 法では QT 間隔の過大評価になるため Fridericia 法のほうが妥当と判断されたからである^{7, 8)}。計測された QT, QTp, Tp-e 等のパラメーターはすべて Fridericia 法にて心拍数補正し、それぞれ QTc, QTp c, Tp-e c と表示して比較検討した。また安静時の QTc を基準として運動後の QTc 増加分を % 表示し % up QTc として変化を示した。また QT の運動による心拍応答の評価のため以前われわれが行った方法で QTp と RR 間隔の安静時と最大運動時の点を結んだ直線の傾き slope (QTp/RR) を求めた。これらの計測を LQTS 例とコントロール例で施行し比較検討した。また LQTS 群の 9 例で β ブロッカーによる治療を開始した。 β ブロッカー投与前後で運動負荷心電図における各指標の変化を検討した。LQTS 群とコントロール群の 2 群間の比較は Mann-Whitney's U test を用いて危険率 5% 未満を有意とした。LQTS 例における β ブロッカー投与前後の比較は Wilcoxon signed-ranks test を用いて危険率 5% 未満を有意とした。

結 果

今回の症例において運動負荷心電図施行中に失神発作や心室性不整脈を呈した例はなかった。LQTS 群とコントロール群における運動負荷心電図施行中の QT 等心電図変化(平均値)の経緯を Fig. 1, 2 に示した。LQTS 群 (Fig. 1) では安静時より QTc, QTp c ともに高値で、運動直後(回復期 2 ~ 3 分)にはさらに増大しその後安静時の値付近まで回復した。Tp-e c もほぼ同時期の回復期 2 ~ 3 分に最大となった。これに対しコ

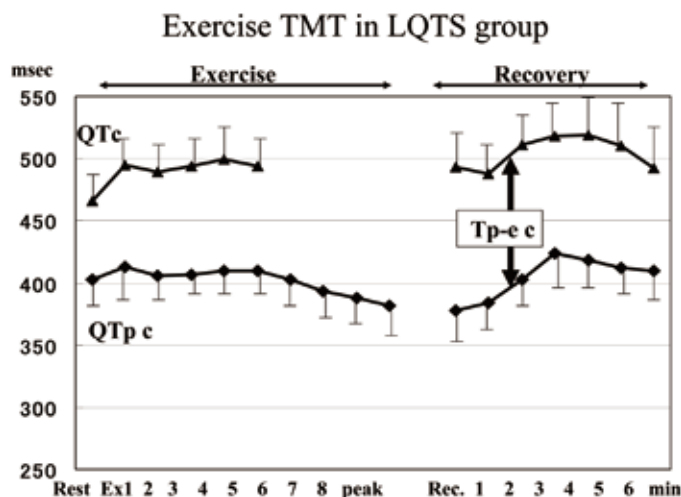


Fig. 1 Mean \pm SE change of QTc and QTp c during exercise treadmill test (TMT) in long QT syndrome (LQTS) subjects. QTc after exercise were longer than those at rest, and they were at maximum value at recovery 2–3 minutes.

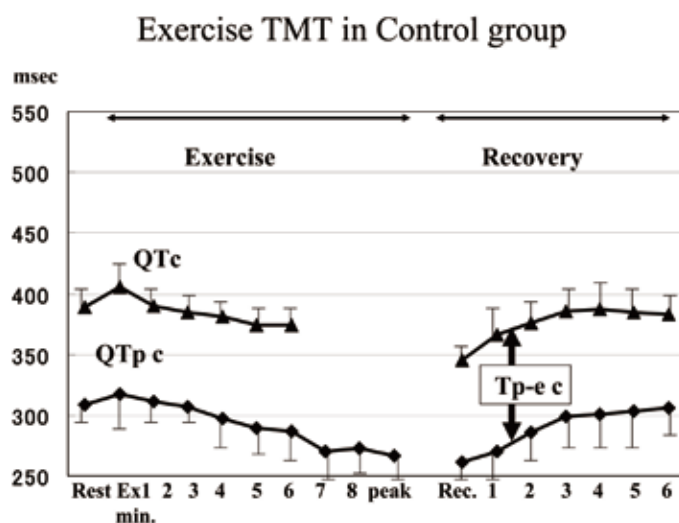


Fig. 2 Mean \pm SE change of QTc and QTp c during exercise treadmill test (TMT) in control (post-MCLS and normal coronary artery) subjects. QTc after exercise was not longer than those at rest. MCLS: mucocutaneous lymph-node syndrome

コントロール群では(Fig. 2)運動中および運動後QTcの有意な増大はみられなかった。運動負荷による各パラメーターのまとめをTable 1に示した。LQTS症例は10例全例でQTcは増大し、その最大値は9例で回復期2～3分にみられ、1例で回復期5分にみられた。QTcの増加率は安静時の16.6%であった。コントロール例では運動負荷による有意なQTcの延長はみられなかった(QTc増加率3.4%)。またTp-e cの変化は

QTcと同様にLQTSにおいて増大し回復期2～3分に最大値となったが、コントロール群では有意な変化はみられなかった。次にQTpとRRの二次元表示の実例をFig. 3に示した。運動誘発性発作を呈するLQTSでは平均QTp/RR slopeは平均0.19でコントロール群の平均0.29と比して有意に傾きは小さく、QTの心拍応答が不良であった(Table 1)。両群において運動時最大心拍数(peak heart rate: PHR)に差はなかったが、rest

Table 1 Comparison of parameters of exercise stress ECG test between LQTS and control. In LQTS subjects QTc and Tp-e c at rest and their maximum values were longer than those in control subjects. QTc prolongation was increased after exercise stress test in LQTS subjects, but no remarkable change was found in control subjects. The QTp/RR slope in LQTS was smaller than that of control subjects

	LQTS (n=10)	Control (n=10)	p value
PHR	153±18 bpm	167±16	n.p.
QTp/RR slope	0.19±0.07	0.29±0.04	0.01
Rest QTc	486±18 msec	388±15	0.006
Max QTc	543±22 msec	401±11	0.007
%up QTc	16.6±3.5%	3.4±2.6	0.007
Max Tp-e c	125±14 msec	98±17	0.007

PHR: peak heart rate

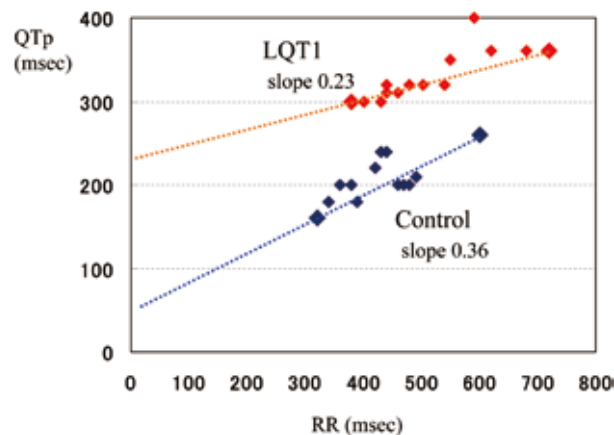


Fig. 3 Scatter plot of RR and QTp during exercise stress ECG test in LQTS subject and control subject. Control subject's slope of QTp/RR was steeper than LQTS subject's slope. Heart rate response of QTp in LQTS subject was less than that in control subject.

QTc, max QTc, max Tp-e c, % up QTc は LQTS 群において有意に高値を示した (Table 1). 次に治療を施行した LQTS 群の 9 例における治療前と β ブロッカー投与後の各指標について Table 2 に示した. β ブロッカー投与によって治療後全例で失神発作が抑制された. β ブロッカー投与前後の比較では PHR と max Tp-e c は低下したが, rest QTc, max QTc, % up QTc は治療前後で有意な変化は示されなかった.

考 察

先天性 LQTS はこれまでに 13 種類の遺伝子異常が同定されており, 遺伝子のタイプにより臨床症状の特

徴や治療方針も異なることが知られている. *LQT1* から 13 のうち *LQT1*・2・3 が多く, 全体の約 75% を占めている. *LQT1* では運動関連性の失神や突然死が 60 ~ 70% であるのに対し *LQT2*・3 では 0 ~ 13% ほどで残りは睡眠中・大きな音や驚愕等が発作のきっかけである⁹⁾. 本研究で遺伝子検索された 8 例は *LQT1* であり全例がチャンネルの膜貫通部位の異常であることを確認した. 残り 2 例は遺伝子の検索中であるが T 波形態は全例 broad based T で *LQT1* に特徴的とされるものと同様であり¹⁰⁾, 本症例の大部分または全例が *LQT1* である可能性が高いと考えられた. 10 例ともに運動中または水泳中に失神発作を繰り返し, 運動負荷に対す

Table 2 Change of parameters at exercise stress ECG test in LQTS subjects (n=9) after β -blocker medication. After medication, max HR and max Tp-e c had been lowered, but QTc had not changed

	Baseline (n=9)	β -blocker	p value
PHR	153 \pm 18 bpm	141 \pm 14	0.006
QTp/RR slope	0.18 \pm 0.07	0.19 \pm 0.12	n.p.
Rest QTc	486 \pm 18 msec	454 \pm 20	n.p.
Max QTc	539 \pm 29 msec	524 \pm 46	n.p.
%up QTc	17.8 \pm 6.7%	16.9 \pm 7.0	n.p.
Max Tp-e c	125 \pm 14 msec	109 \pm 12	0.02

PHR: peak heart rate

る QT 時間などの心電図の変化は特徴的であった。

すなわち LQTS 群ではコントロール群と比較すると、運動後早期の QT 延長が増悪し Tp-e c も延長した。このような反応は LQTS 群の 10 例全例にみられたが、コントロール群では全例で QT 延長を呈することはなく、運動誘発性発作を呈する LQTS に特徴的な反応である可能性が示唆された。以前われわれは運動による QTp の変化を調べ *LQT1* と *LQT2*・正常例では異なることを報告した^{3, 5)}。この報告では安静時と運動ピークにおける RR 間隔と QTp を計測して QTp の短縮率、QTp/RR slope を求めた。正常コントロール例では QTp/RR slope 0.258 \pm 0.046 であったのに対し *LQT1* では 0.135 \pm 0.043 と低く、*LQT2* では 0.353 \pm 0.08 と高い値を示した。したがって運動による RR 短縮に伴う QT 心拍応答が *LQT1* では不良であり *LQT2* ではむしろ良好であると結論づけた。清水らは *LQT1*、*LQT2* においてエピネフリン負荷試験を施行し、その反応の相違により鑑別が可能であるとした。エピネフリンは初めにボラスで静注 (0.1 μ g/kg) しその後持続点滴 (0.1 μ g/kg/min) をする方法である。負荷直後心拍数上昇に一致して *LQT1*・*2* ともに QTc 延長がみられるが、定常状態になると *LQT1* では QTc 延長は持続するのに対し、*LQT2* は QTc がコントロールレベルまでに短縮すると報告した^{11, 12)}。また Ackerman らが報告した Mayo Clinic のエピネフリン負荷法においては (低濃度段階的負荷) *LQT1* では QT 延長が明らかであったが、*LQT2* では初期の延長は一部のみで、むしろ T 波形の変化 (2 相性 T, notched T) が特徴的であった¹³⁻¹⁵⁾。運動負荷テストにおいても自己のカテコラミン血中濃度が上昇するためこれらのエピネフリン負荷テストに類似した反応が予測される。本研究で運動負荷テストにおける LQT の心電図反応はエピネフリン負荷テストにおける *LQT1* の反応と同様のものがみられた。

LQT1 においてカテコラミンや運動によって QT が延長する機序は以下のように考えられている。正常では運動やカテコラミンにより遅延整流型 K^+ チャンネルのうち I_{ks} の機能が增強して、心筋活動電位の再分極 phase 3 の K チャンネルによる外向き電流が増大するため再分極が促進され活動電位時間が短縮する^{16, 17)}。同時に L 型 Ca チャンネルも增強して内向き電流を増大し心筋の収縮力増加と活動電位持続時間の延長 (すなわち QT 時間の延長) を来すが、 K チャンネルの割合がかなり多く全体として QT は短縮する。*LQT1* では I_{ks} の機能不全によって再分極の促進がなく活動電位持続時間の短縮がないうえ、 Ca チャンネルの影響は受けるため全体としては QT 延長が増悪することとなる。

LQT2 は遅延整流型 K^+ チャンネルのうち I_{kr} の機能異常であるが、 I_{kr} は活動電位 phase 3 の早い時期の再分極に関与し、カテコラミンや運動負荷直後は QT が延長するが I_{ks} チャンネルの機能增強によって QT が短縮してくる。

エピネフリン負荷試験は原則として入院にて行う必要があるのに対し、運動負荷試験は外来診療で繰り返し施行でき、より日常生活に近い状態での検査である。しかし運動負荷試験では体動、基線の揺れ、RR 間隔の変化が強く、QT 間隔をはじめとする心電図の計測が困難となることが欠点である。そのため以前われわれは運動中でも判読可能な QTp の計測を主体とした。QTp 以外の QT 関連の計測は運動中には困難であるが、回復期は全項目計測できる。本研究では安静時と運動後回復期だけに注目しても運動誘発性発作を呈する LQTS の心電図変化の特徴を捉えることが可能であった。実際の診療においては、運動誘発性失神発作の既往のある LQTS 例・家族に運動歴のある QT 延長例で運動負荷心電図に特徴的な反応であるかを見極めて、その場合は失神や突然死予防のための治療、す

なわち β ブロッカーの投与を検討する必要があると考えられる。

β ブロッカー投与について

QTの延長は心筋活動電位時間の延長を示し、Tp-e cの延長はAnterovitchらの実験では心室筋の内膜から外膜方向の活動電位時間のばらつきを表していた。LQTS群では β ブロッカー投与後QT時間は不変であったがTp-e cの延長の改善がみられたことより、 β ブロッカーのTdP予防効果の機序はQT時間そのものよりも心筋細胞間の活動電位のばらつきを抑えることによって心室性不整脈の予防効果を呈することが推測される。

まとめ

運動誘発性の発作を呈するLQTSでは、コントロールではみられない特徴的な運動負荷心電図を呈した。その所見は運動によって誘発されるTdPの重要な因子の可能性がある。また β ブロッカーのTdP予防効果の機序を考察するうえで興味深い所見が得られた。

本稿は第42回日本小児循環器学会総会・学術集会(2006年、名古屋)で発表した。

【参考文献】

- 1) Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; **104**: 569–580
- 2) Aihoshi S, Yoshinaga M, Nakamura M, et al: Screening for QT prolongation using a new exponential formula. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 185–189
- 3) Shibata T, Iwamoto M, Nishizawa T, et al: QaT interval-heart rate relation during exercise in patients with KVLQT1 and HERG mutations. *Cardiol Young* 2001; **11**: 9–10
- 4) 瀧間浄宏: QT延長症候群. *小児内科* 2002; **34**: 373–378
- 5) 西澤 崇: 先天性QT延長症候群の遺伝子型と表現型の比較検討: T波の形態および運動負荷によるQT短縮応答と遺伝子型の関連について. *横浜医学* 2004; **55**: 11–18
- 6) 岩本眞理, 柴田利満, 新村一郎, ほか: QT延長症候群と運動負荷心電図検査. in 第18回不整脈勉強会: 運動と不整脈(第40回日本小児循環器学会総会・学術集会サテライトセミナー). 2004. 東京池袋サンシャインコンベンションセンター
- 7) Batchvarov V, Malik M: Individual patterns of QT/RR relationship. *Cardiac Electrophysiology Review* 2002; **6**: 282–288
- 8) Aihoshi S, Yoshinaga M, Tomari T, et al: Correction of the QT interval in children. *Jpn Circ J* 1995; **59**: 190–197
- 9) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; **103**: 89–95
- 10) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; **92**: 2929–2934
- 11) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQTS1, LQTS2, and LQTS3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; **1**: 276–283
- 12) Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al: Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQTS1 than LQTS2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 911–919
- 13) Ackerman MJ, Khositseth A, Tester DJ, et al: Epinephrine-induced QT interval prolongation: a gene-specific paradoxical response in congenital long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 2002; **77**: 413–421
- 14) Vyas H, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in congenital long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2006; **39** (4 Suppl): S107–S113
- 15) Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006; **113**: 1385–1392
- 16) Ackerman MJ, Clapham DE: Ion channels—basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; **336**: 1575–1586
- 17) Roden DM, George AL Jr.: The cardiac ion channels: relevance to management of arrhythmias. *Annu Rev Med* 1996; **47**: 135–148