

Aiba T, Shimizu W, et. Al	Cellular and ionic mechanism for drug-induced long-QT syndrome and effectiveness of verapamil.	J Am Coll Cardiol	45	300-307	2005
Satomi K, Shimizu W, Takaki H, et. al	Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome.	Heart Rhythm	2	149-154	2005
鎌倉史郎, 里見和浩, 須山和弘, 清水渉, 栗田隆志, 相原直彦	長期治療におけるソタロールとアミオダロンの使い分け	心電図	25	56-64	2005
清水 渉	先天性QT延長症候群の遺伝子型と表現型. 特集企画「不整脈研究の新たな展開」	カレントセラピー	23	53-57	2005
清水 渉	QT延長症候群. 「新しい診断と治療のABC 28、期外収縮、発作性頻拍」	最新医学	別冊	(印刷中)	2005

10 | M細胞の電気生理学的性質と意義

清水 渉

心室筋中層に存在し、活動電位持続時間(APD)の長いM細胞の存在は、1991年にSicouriとAntzelevitchによりイヌ心室筋ではじめて報告され¹⁾、そのあとヒト、モルモット、ウサギ、ブタでその存在が報告されている。M細胞は、病理学的には心外膜(Epi)細胞、心内膜(Endo)細胞に類似するが、電気生理学的、薬理学的反応はPurkinje細胞に類似する。M細胞の心室内分布についてはイヌ心室筋で最もよく研究され、左室後側壁ではEpi下層から中層にかけて、左室前壁や、乳頭筋、腱索を含めた心内膜側構造物では、Endo下層から中層に分布するとされている。右室では、貫壁性に占めるM細胞の割合は左室に比べて少ないが、右室および左室流出路では、Epi, Endo下に貫壁性に幅広く分布し、種々の心臓電気生理現象や不整脈発生に関与すると考えられる。

① 電気生理学的性質とイオン電流系

M細胞の第一の電気生理学的性質は、徐脈時にAPDが著明に延長し、Epi細胞、Endo細胞との間で貫壁性再分極時間のばらつき(transmural dispersion of repolarization: TDR)が増大する点である(図1)¹⁾。第二の性質としては、APD延長作用を有する種々の薬剤に対して、M細胞APDが、Epi細胞、Endo細胞APDに比べて選択的に延長し、TDRの増大とともに、早期後脱分極(EAD)や遅延後脱分極(DAD)などの異常自動能が誘発されやすい点である。薬剤としては、遅延整流K⁺電流(I_{Kr})の活性化の速い成分(I_{Kr})を抑制するIII群抗不整脈薬など、Ca²⁺電流(I_{Ca})を増強させるBay K8644、あるいは活動電位プラトー相のlate Na⁺電流(I_{Na})を増強させるATX-IIなどがある。これらのM細胞の性質は、そのイオン電流系によって説明される。すなわち、M細胞では、 I_{Kr} の

活性化の遅い成分(I_{Ks})がEpi細胞、Endo細胞に比べて小さく、またlate I_{Na} やNa⁺-Ca²⁺交換系電流(I_{NaCa})が大きいため、もともとAPDが長く、さらに主な外向き電流が I_{Kr} であることから、 I_{Kr} 遮断薬などの薬剤に対して選択的に延長すると考えられる。

② M細胞の意義

これまでのM細胞の研究の多くは心筋スライス切片や単離心筋細胞を用いて行われており、これらの材料を用いた研究では心電図波形を記録することができず、反対にwhole heartを用いた*in vivo*の研究では活動電位波形を記録できないため、M細胞を含めた心筋各層の活動電位波形の違いが心電図波形や不整脈発生にどのように関与するかを検討することができなかった。動脈灌流心室筋切片標本では、M細胞、Epi細胞、Endo細胞、Purkinje細胞の活動電位と貫壁性双極心電図が同時記録でき、これらの関係を検討することが可能となった。さらに等尺性収縮力の同時記録も可能で、電気的現象と機械的現象の関係も検討可能となった²⁻⁶⁾。以下にこの実験モデルにより得られた知見から、M細胞の臨床的意義について概説する。

a. T波の細胞学的成因

心電図上のQT時間は、心室筋の最初の興奮開始時点から最後の再分極終了時点までの時間であり、T波は心室筋各部位の活動電位プラトー相の違いに基づく再分極相の電位勾配により形成されると考えられる。この再分極相の電位勾配には、左室-中隔-右室間、あるいは心基部-心尖部間の電位勾配が関係することが以前からいわれているが、Epi細胞-M細胞-Endo細胞間、すなわち心室筋貫壁性の電位勾配も、T波の形成に重要であることが明らかとなってきた²⁻⁶⁾。左室前壁から切り出した動脈灌流左室心筋切片をEndo側からペースングすると、脱分極はEndo側か

Wataru Shimizu: 国立循環器病センター内科心臓部門

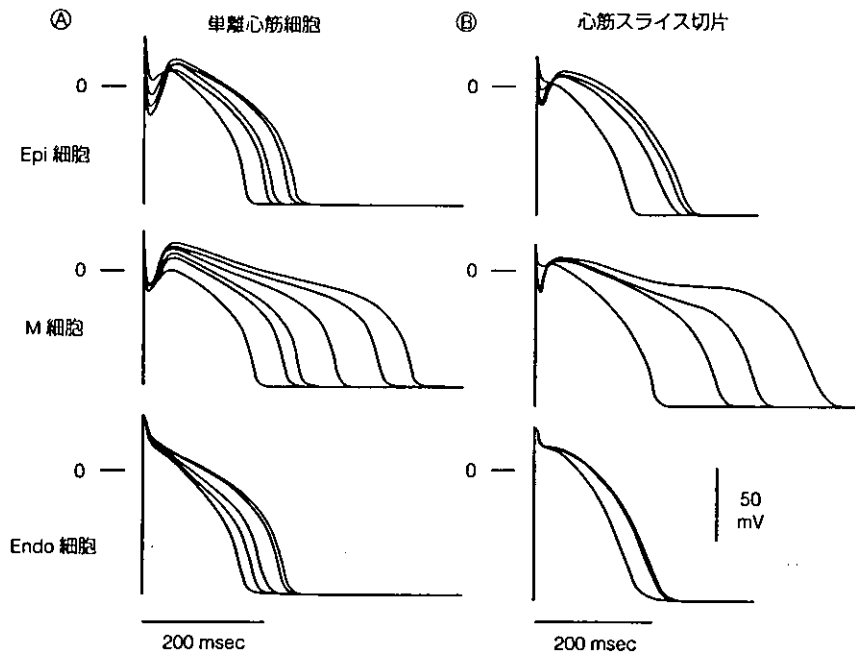


図1 刺激頻度(BCL)に対するEpi細胞, M細胞, Endo細胞の活動電位

④単離心筋細胞 (myocytes), ⑤心筋スライス切片 (tissue) のいずれにおいても, 徐脈時にEpi細胞, Endo細胞に比べM細胞の活動電位持続時間の延長が著明である。(BCL=300~5,000msec) (Sicouri S et al: Circ Res 68: 1729-1741, 1991¹³を引用改変)

らEpi側に進むが, APDおよび再分極時間(RT=activation time+APD)はEpi細胞が最短である。APDとRTは心筋中層に向けて徐々に延長し, Endo下のM細胞で最長となり, 再びEndo細胞に向けて短くなる。T波の形態および持続時間には, このEpi細胞からM細胞, Endo細胞にかけての電位勾配が関係し, 陽性T波の終末点はEndo下の最長のM細胞の再分極点, 陽性T波の頂点は最短のEpi細胞の再分極点に一致する(図2)⁴⁾。また, Endo細胞の再分極点は, M細胞とEpi細胞の間となるのに対して(図3), Purkinje細胞の再分極点は常にT波の終末点よりも長く, 少なくとも正常T波の形成には関与していないことも明らかとなった。

b. QT延長症候群における異常T波の成因とtorsades de pointesの機序

QT延長(LQT)症候群における異常T波の細胞学的成因やtorsades de pointesの発生機序にも, M細胞APDの選択的延長による3つの細胞群の電位勾配とTDRの増大が関与するが²⁻⁶⁾, 詳細は, [IX 6] QT延長症候群とtorsades de pointes]を参照されたい。

c. T波交代現象の細胞学的成因

T波交代現象(T-wave alternans: TWA)は, T波の形, 波高または極性が1心拍ごとに変化する心電現象で, QT延長症候群, 肥大型心筋症, 虚血性心疾患, うっ血性心不全などの種々の疾患で認められ, QT延長症候群では, torsades de pointes発作直前に記録されることからtorsades de pointesを含む心室性不整脈との関連が示唆されている。動脈灌流左室心筋切片にATX-IIを灌流して作製したLQT3モデルでは, 心内膜側から刺激により刺激頻度依存性に種々の程度のTWAを認め, これは主に細胞内Ca²⁺動態の心拍ごとの変化に連鎖したM細胞APDの心拍ごとの変化に依存することが明らかとなった⁹⁾。特に, T波の極性が心拍ごとに変化する著明なTWA時の陰性T波の心拍では, M細胞再分極点が最早期となり陰性T波の頂点を, Epi細胞再分極点が最終となり陰性T波の終末点を規定することも明らかとなった。

d. QT dispersionの細胞学的成因

QT dispersionは, 標準12誘導心電図の最長と最

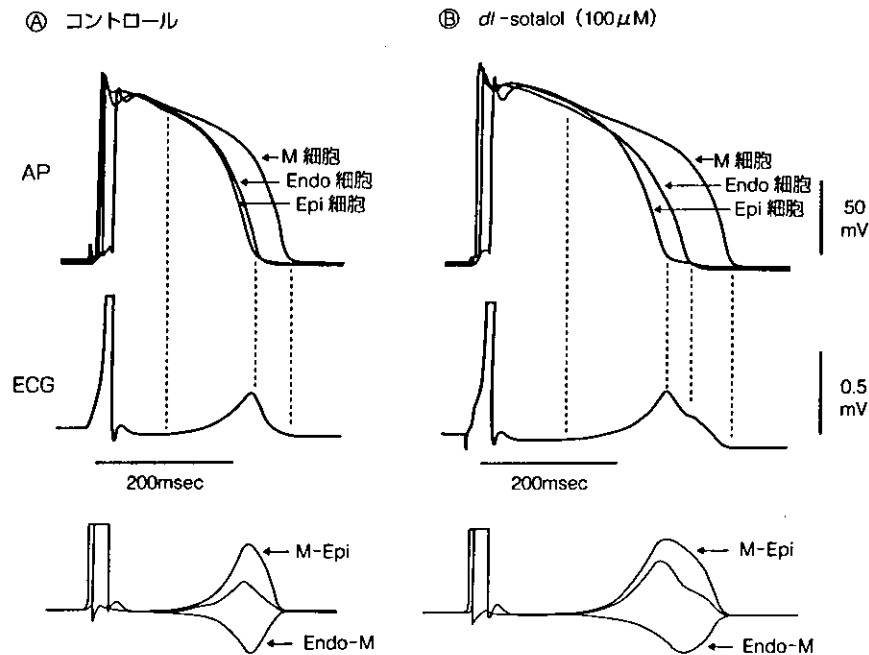


図 2 動脈灌流左室心筋切片を用いた T 波の細胞学的成因

コントロール時(Ⓐ)および *dl*-sotalol 灌流時(Ⓑ)の Endo 細胞, M 細胞, Epi 細胞の活動電位 (AP) を重ね合せたものと, 心電図 (ECG) の同時記録 (BCL=2,000 msec) を示す。最下段は, M-Epi 間と Endo-M 間の電位差の総和を示す。T 波の成因には各細胞群の電位差が関係し, 陽性 T 波の終末点は最長の M 細胞の再分極点, 陽性 T 波の頂点は Epi 細胞の再分極点に一致し, Endo 細胞の再分極点は M 細胞と Epi 細胞の間である。 I_{Kr} 遮断薬の *dl*-sotalol により, M 細胞 APD が選択的に延長して真壁性再分極時間のばらつきが増大している (Ⓑ)。

(Yan GX et al : Circulation 98 : 1928-1936, 1998⁴⁾より引用)

短の QT 時間の差で表され, 心室筋各部位の再分極過程の不均一性の指標と考えられているが, その臨床的, 診断的有用性に関しては最近では否定的な報告もある。動脈灌流心室筋切片を用いた成績によれば, QT dispersion は心室筋各部位の最長の M 細胞の再分極時間のばらつきを反映するものと考えられるが⁶⁾, これは, 体表面から記録した心電図の各誘導点が心室筋各部位の再分極過程の局在を反映すると仮定した場合であり, さらに今後の検討が必要である。

e. 抗不整脈薬治療の標的としての M 細胞

前述のごとく, III群抗不整脈薬をはじめとする薬剤は M 細胞 APD を選択的に延長して TDR を増大させ, EAD や DAD などの撃発活動 (triggered activity) を誘発し, torsades de pointes をはじめとする催不整脈作用を引き起こすことから, 逆に M 細胞 APD の延長を相対的に抑制して TDR を縮小させる薬剤は抗不整脈作用が期待される。late I_{Na} を抑制する Ib 群の薬剤は, 内因的に late I_{Na} の大きい M 細胞の APD

を Epi 細胞, Endo 細胞に比べて選択的に短縮することから, TDR を縮小させて, QT 延長症候群をはじめとする種々の疾患で有効性が期待できる²⁾, また, I_{Kr} 遮断作用を有する薬剤は, M 細胞, Epi 細胞, Endo 細胞の APD を均一に延長, または内因性に I_{Kr} の大きい Epi 細胞, Endo 細胞 APD をより延長するため, β 受容体刺激が加わらない限り, TDR を増大させずに APD (不応期) を延長し, 抗不整脈作用が期待されると考えられる。

●文 献

- 1) Sicouri S, Antzelevitch C : A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle : The M cell. *Circ Res* 68 : 1729-1741, 1991
- 2) Shimizu W, Antzelevitch C : Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *Circulation* 96 : 2038-2047, 1997

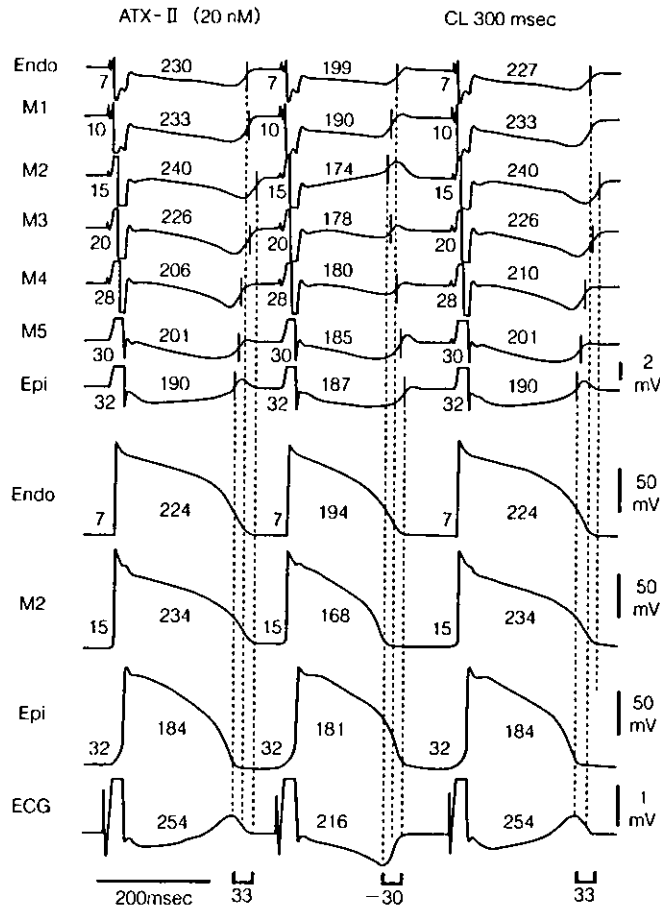


図3 ATX-II (20 nM) 灌流による LQT3 モデルにおいて高頻度刺激 (CL=300 msec) により誘発された T 波極性が心拍ごとに变化する T 波交代現象の細胞学的成因

Endo 細胞, M 細胞 (M1~M5), Epi 細胞の単極誘導心電図, Endo, M2 および Epi 細胞の活動電位 (AP), および 賢壁性 ECG の同時記録を示す。T 波交代現象時には, Epi, Endo 細胞に比べて M 細胞 APD の心拍ごとの変化が著明で, 陰性 T 波の心拍 (第 2 拍目) では, M2 細胞 AP の再分極点が最早期となり陰性 T 波の頂点を規定し, Epi 細胞 AP の再分極点が最終となり陰性 T 波の終末点を規定している。単極誘導心電図の脱分極波前後の数字は, activation time (AT) と activation recovery interval (ARI), AP 立ち上がり前後の数字は, AT と APD₉₀, ECG 上と ECG 下の数字は QT 時間と賢壁性再分極時間のばらつきを示す。

(Shimizu W et al.: Circulation 99 : 1499-1507, 1999⁵⁾より引用)

- 3) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQT1 form of the long QT syndrome : Effects of β adrenergic agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. Circulation 98 : 2314-2322, 1998
- 4) Yan GX, Antzelevitch C : Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. Circulation

98 : 1928-1936, 1998

- 5) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular and ionic basis for T wave alternans under long QT conditions. Circulation 99 : 1499-1507, 1999
- 6) Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX et al : The M cell : Its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. J Cardiovasc Electrophysiol 10 : 1124-1152, 1999

6 | QT 延長症候群と torsades de pointes

清水 渉

QT 延長(LQT)症候群は、QT 時間の延長に伴い、QRS の極性と振幅が心拍ごとに変化して等電位線を軸としてねじれるような特徴的な波形を呈する多形性心室頻拍、torsades de pointes を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる疾患である¹⁻³⁾。QT 延長とは、Bazett 式により心拍数補正した修正 QT 時間(QTc= QT/\sqrt{RR})が 440 msec 以上の場合をいい、440~460 msec は境界域である。QT 延長症候群には、明らかな原因がなく QT 時間が延長している先天性 QT 延長症候群と、薬物、電解質異常、徐脈などにより QT 時間が延長し、これらが除かれれば QT 時間がほぼ正常化する後天性 QT 延長症候群に分類される。

① 診 断

a. 先天性 QT 延長症候群

1) 臨床診断基準

先天性 QT 延長症候群の臨床診断は、1993 年の Schwartz の診断基準に準じて行い(表 1)¹⁾、各点数の合計が 4 点以上は診断確実、2 または 3 点は疑い、1 点以下は可能性が低いと判定する(ただし、ストレスに伴う失神発作と torsades de pointes を両方認める場合は合計 2 点とする)。

2) 遺伝子診断

Romano-Ward 症候群では、6 つの遺伝子型(genotype)が報告されており、LQT4 を除く 5 つの遺伝子型では原因遺伝子が同定されている(詳細は「IX-5)QT 延長症候群—遺伝子異常と膜電流」の項参照)。LQT1 と LQT5 は遅延整流 K⁺電流(I_K)の活性化の遅い成分(I_{Ks})の機能低下、LQT2 と LQT6 は I_Kの活性化の速い成分(I_{Kr})の機能低下をきたし、LQT3 は活動電位プラトー相で流れる late Na⁺電流(I_{Na})が増

表 1 先天性 QT 延長症候群の診断基準

	点数
心電図所見	
1. QTc*	
≥480 msec	3
460~470 msec	2
450 msec (男性)	1
2. torsades de pointes	2
3. 交代性 T 波 (T-wave alternans)	1
4. notched T 波 (3 誘導以上)	1
5. 徐脈	0.5
臨床症状	
1. 失神発作	
ストレスに伴う	2
ストレスに伴わない	1
2. 先天性聾	0.5
家族歴	
1. 診断の確実な先天性 QT 延長症候群の家族あり	1
2. 30 歳未満での突然死の家族あり	0.5

*: 修正 QT 時間

(Schwartz PJ et al: Circulation 88: 782-784, 1993)¹⁾より引用)

強することにより、いずれも活動電位持続時間(APD)および QT 時間が延長する。各遺伝子型の頻度は、LQT1 が 40~50%、LQT2 が 40~50%、LQT3 が 10% 以下、LQT5 と LQT6 については報告例があるのみである。表現型である QT 延長の程度には、それぞれの遺伝子変異によるイオンチャネル電流異常の程度、チャネル機能を修飾する因子、環境因子などの複数の要因が影響するものと考えられる。

b. 後天性 QT 延長症候群

後天性 QT 延長症候群の原因となる薬剤としては、I_{Kr}遮断作用のある Ia 群、III 群抗不整脈薬、マクロライド系抗生物質(erythromycin など)、抗真菌薬(itraconazole など)、抗アレルギー薬(terfenadine など)、消化器病薬(cisapride など)、抗高脂血症薬

(probucofなど)、抗精神病薬(haloperidolなど)、三環系抗うつ薬などがある。また、低 K^+ 血症、低 Mg^{2+} 血症などの電解質異常、房室ブロック、洞機能不全症候群などの徐脈は、QT延長の増悪因子となる。これらの原因の除去によりQT時間がほぼ正常化する場合、後天性QT延長症候群と臨床的に診断される。しかし、臨床的に後天性QT延長症候群と診断された患者で、LQT1、LQT2の原因遺伝子であるKCNQ1、KCNH2の遺伝子異常が報告されており、先天性QT延長症候群の潜在型(forme fruste)の可能性が示唆されている。

② 臨床所見(表現型)と遺伝子型

a. T波の形態異常

先天性のLQT1患者では幅広い(broad-based)T波、LQT2患者ではノッチを伴う平低(low-amplitude, notched)T波、LQT3患者ではST部分の長い(late-appearing)T波が特徴的とされているが²⁾(図1-④~⑥)、例外が多く存在することが報告されている。LQT5とLQT6患者のT波形態については、症例報告のみのため明らかでない。動脈灌流左室心筋切片を用いたQT延長症候群モデルによる実験的検討から、各遺伝子型の異常T波の成因に、心外膜(Epi)細胞から心筋中層に存在するAPDの長いM細胞、さらに心内膜(Endo)細胞にかけての貫壁性再分極過程の電位勾配が関与することが明らかとなった(詳細は「I-10)M細胞の電気生理学的性質と意義」の項参照)⁴⁻⁶⁾。 I_{Ks} 遮断薬のchromanol 293Bを用いたLQT1モデルでは、 I_{Ks} 遮断単独では、M細胞、Epi細胞、Endo細胞のAPDは均一に延長するため、貫壁性再分極時間のばらつき(transmural dispersion of repolarization: TDR)は増大せず、T波の幅も広がらないが、さらに β 刺激薬を加えると、Epi細胞、Endo細胞のAPDは短縮するのに対して、M細胞のAPDは不変または延長するために、TDRが著明に増大し、LQT1患者に特徴的なbroad-based T波が再現された(図1-④、⑤)^{5,7)}。これは、内因性に I_{Ks} が少ないM細胞では、KCNQ1の欠損によりさらに I_{Ks} が減少し、 β 刺激によっても外向きの I_{Ks} が増大しないのに対して、Epi細胞、Endo細胞では、残存する I_{Ks} が増大するためと考えられる。この結果は、特にLQT1患者が交感神経刺激に対して感受性が強いことを裏づけるものである⁹⁾。 I_{Kr} 遮断薬のd-sotalolを用いた

LQT2モデルでは、特に低 K^+ 液灌流時に、3つの細胞群の活動電位第3相が緩徐化して電位勾配が小さくなり、LQT2患者に特徴的なノッチを伴うlow-amplitude T波を呈した(図1-⑥、⑦)^{4,7)}。ATX-II(late I_{Na} 増強)を用いたLQT3モデルでは、3つの細胞群で活動電位第2相が著明に延長して第3相が急峻化し、QRSからT波開始点までの時間が延長するlate-appearing T波が再現された(図1-⑧、⑨)^{4,6-8)}。

b. torsades de pointes, 失神発作の誘因

LQT1患者は、交感神経刺激に対して最も感受性が強く^{5,7)}、運動中、直後や精神的ストレス時にtorsades de pointesや失神発作を認め、特に水泳中に心事故(失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死)が多いことが報告されている。LQT2患者では、夜間睡眠中に騒音(目覚まし時計、電話、サイレンなど)で覚醒した際に発作が多いのが特徴で、急激な交感神経緊張が関与すると考えられる⁷⁾。LQT3患者では、発作は夜間睡眠中や安静時に多く、徐脈が増悪因子である。各遺伝子型のepinephrine点滴に対する修正QT(QTc)時間の反応を検討すると、LQT1患者では、epinephrine点滴の定常状態でもQTcが持続的に延長するのに対して、LQT2患者では、epinephrine点滴開始直後、一過性にQTcが著明に延長するが、定常状態ではコントロールレベル近くまで短縮する。一方、LQT3患者ではepinephrine点滴中の定常状態ではQTcはむしろ短縮する⁹⁾。

c. 不完全浸透

最近、先天性QT延長症候群の家族構成員の中で、遺伝子異常を持っていないながら安静時のQT時間が正常または境界域のnon-penetrant mutation carrierが予想以上に多く存在することが報告されている(不完全浸透)。このようなnon-penetrant mutation carrier患者の検出にepinephrine負荷試験の有用性が報告されている¹⁰⁾。

d. 予後

遺伝子型による自然経過や予後の違いも報告され、心事故の頻度はLQT1とLQT2患者で高いが、致死率はLQT3患者で高いとされている¹¹⁾。また、初回心事故の発生時期は女性に比べて男性で早く、特にLQT1患者では全例15歳以下で発症することも報告されており、性ホルモンの関与が示唆されている。

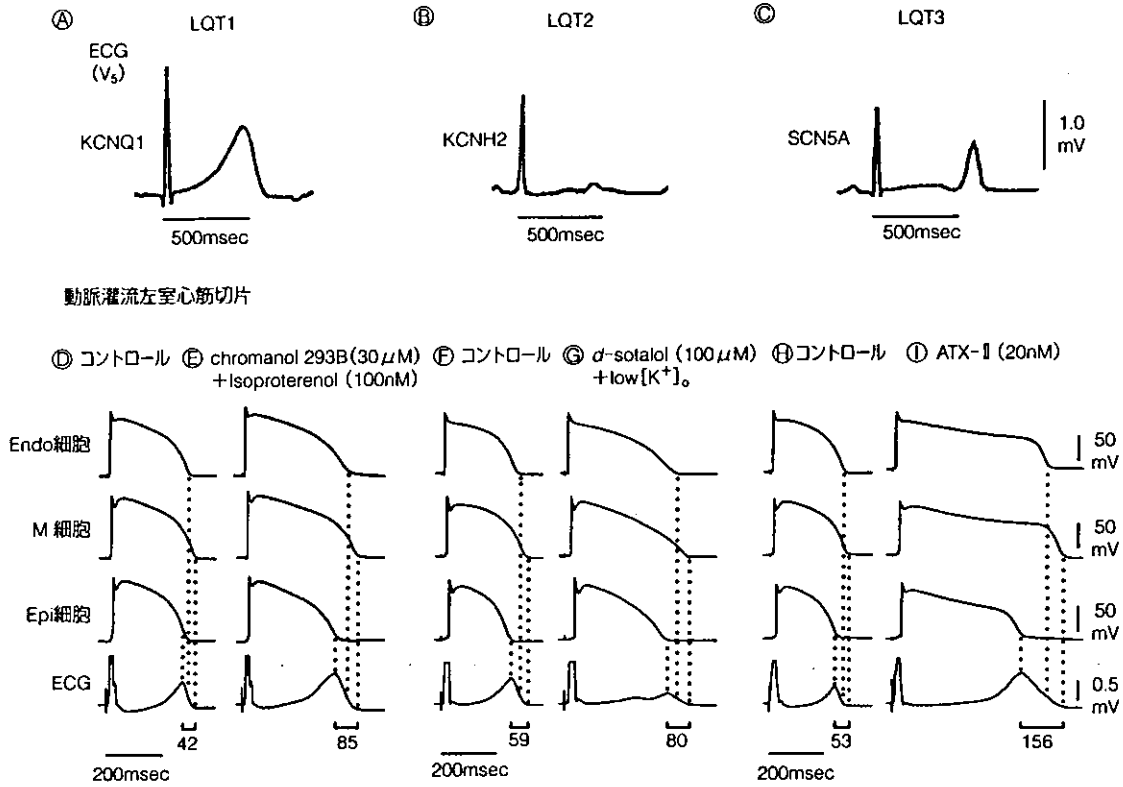


図 1 先天性 QT 延長症候群の各遺伝子型 (LQT1, LQT2, LQT3) における T 波形態異常と動脈灌流左室心筋切片の QT 延長モデルによる異常 T 波の細胞学的成因

①～③は、LQT1, LQT2, LQT3 患者の V₅誘導心電図 (ECG) の実波形, ④～⑥は、LQT1, LQT2, LQT3 モデルにおける心内膜 (Endo) 細胞, M 細胞, 心外膜 (Epi) 細胞の活動電位と ECG の同時記録 (BCL=2,000 msec) を示す (本文参照). (Shimizu W et al : Circulation 96 : 2038-2047, 1997⁴⁾ および Shimizu W et al : Circulation 98 : 2314-2322, 1998⁵⁾ より引用 改変).

③ torsades de pointes の発生機序

単相性活動電位記録を用いた臨床的検討¹²⁾, および実験的検討⁴⁻⁶⁾により torsades de pointes の機序も次第に明らかになってきた。動脈灌流左室心筋切片を用いた 3 つの QT 延長症候群モデルでは、しばしば心室期外収縮 (単発または連発) のに二段脈に引き続いて自然発生 torsades de pointes が誘発され (図 2-④, ⑥), また、自然発生 torsades de pointes を認めない場合でも、APD が最短の Epi 細胞からの単発期外刺激により容易に torsades de pointes が誘発される (図 2-⑤)⁴⁻⁶⁾。torsades de pointes の引き金となる心室期外収縮は、比較的 QRS 幅が狭く、Endo 側からのペーシング波形と同じ極性を示すことから、M 細胞または Endo 側の Purkinje 細胞を起源とする早期後脱分極 (EAD) からの撃発活動 (triggered activity) が機序と考えられる。一方、torsades de pointes の 2 発目以降

の機序は、M 細胞 APD の著明な延長に基づく torsades de pointes の増大を基質とするリエントリーの可能性が考えられている (図 3)。

④ 治療

a. 薬物療法

LQT1 患者では、臨床的にも実験的にも β 遮断薬の選択的有効性が報告されており^{5,7,12)}、運動制限と併せて第一選択薬である。LQT2 患者の心事故にも急激な交感神経緊張が関与するため⁷⁾、 β 遮断薬が第一選択薬と考えられる。また、LQT2 患者では K 製剤と K 保持性利尿薬の併用による血清 K⁺ 値の上昇により、QT 時間が有意に短縮することが報告されている。一方、LQT3 患者では、徐拍作用のある β 遮断薬は無効か、むしろ禁忌である可能性が動物実験で示唆

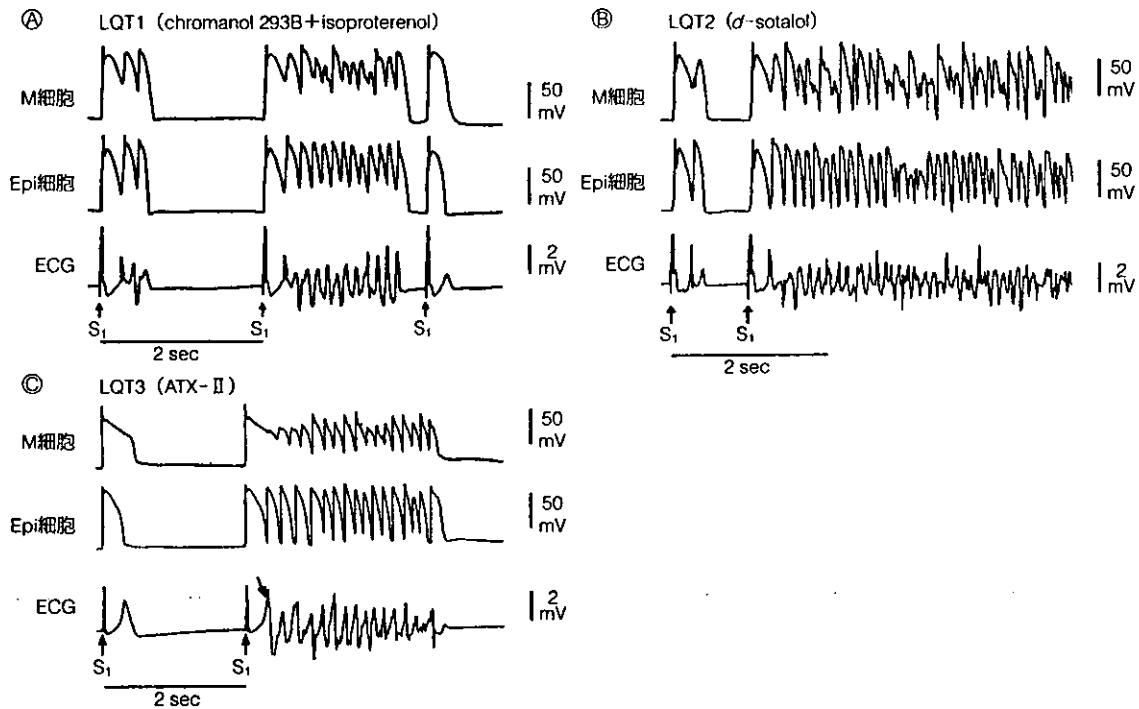


図2 動脈灌流左室心筋切片のQT延長症候群モデルにおいて誘発されたtorsades de pointes

いずれも、M細胞、心外膜(Epi)細胞の活動電位と心電図(ECG)の同時記録で、(A)、(B)は、LQ1、LQ2モデルで誘発された自然発生torsades de pointes、(C)は、LQ3モデルでEpi細胞からの単発期外刺激により誘発されたtorsades de pointesを示す(本文参照)。

(Shimizu W et al : Circulation 96 : 2038-2047, 1997⁴⁾および Shimizu W et al : Circulation 98 : 2314-2322, 1998⁵⁾より引用改変)

されている⁷⁾。Na⁺チャネル異常のLQ3患者では、late I_{Na}遮断作用を持つ mexiletine によりQT時間が著明に短縮することが報告されており⁸⁾、一部のSCN5Aの遺伝子変異では flecainide の有効性も報告されている。しかし、これらの薬物によるQT短縮作用が必ずしもtorsades de pointesによる心事故発生を予防するとは限らず、今後の長期的な臨床的評価が必要であることはいうまでもない。

b. 非薬物療法

LQ3患者では、心拍数の増加によってQT時間が著明に短縮し⁹⁾、実験的LQ3モデルでも、高頻度刺激時にAPDが著明に短縮することから^{4,9)}、特にLQ3患者においてペースメーカー治療が有効と考えられる。しかし、LQ1およびLQ2患者においても徐脈例では有効性が期待される。一方、心停止既往例では、植え込み型除細動器(ICD)の小型化・長寿命化に伴い、今後その適応が増加するものと考えられる。

●文献

- 1) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al : Diagnostic criteria for the long QT syndrome : An update. Circulation 88 : 782-784, 1993
- 2) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J et al : ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 92 : 2929-2934, 1995
- 3) 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 92 : 3381-3386, 1995
- 4) Shimizu W, Antzelevitch C : Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQ2 and LQ3 models of the long QT syndrome. Circulation 96 : 2038-2047, 1997
- 5) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular basis for the electrocardiographic features of the LQ1 form of the long QT syndrome : Effects of β adrenergic

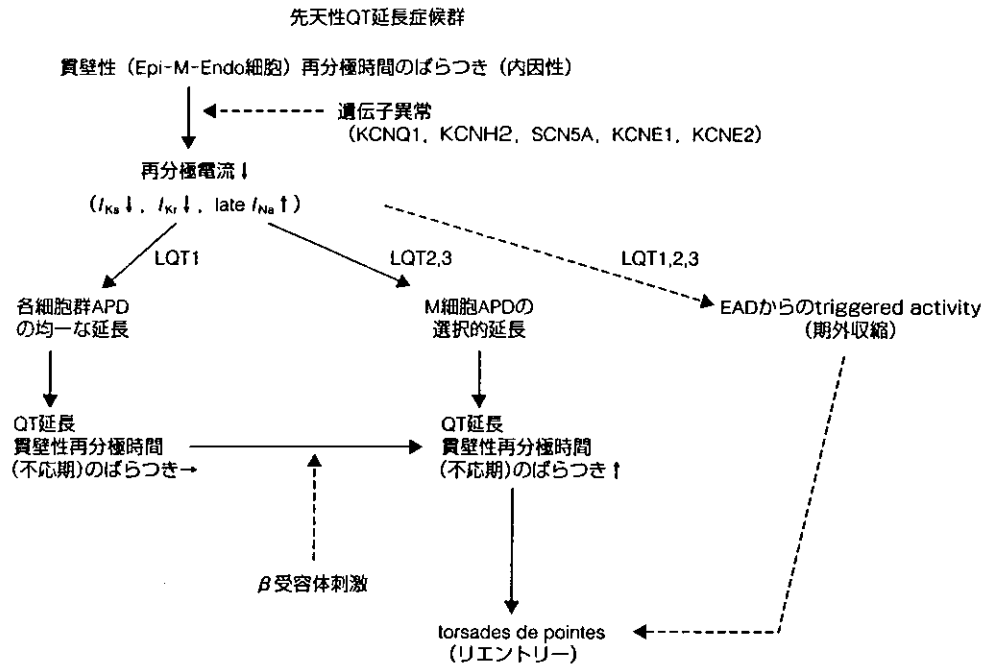


図 3 先天性 QT 延長症候群の細胞学的成因と torsades de pointes の発生機序

- agonists, antagonists and sodium channel blockers on transmural dispersion of repolarization and torsade de pointes. *Circulation* 98 : 2314-2322, 1998
- 6) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular and ionic basis for T wave alternans under long QT conditions. *Circulation* 99 : 1499-1507, 1999
 - 7) Shimizu W, Antzelevitch C : Differential response to beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 35 : 778-786, 2000
 - 8) 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* 102 : 706-712, 2000
 - 9) Noda T, Takaki H, Kurita T et al : Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 23 : 975-983, 2002
 - 10) 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* 41 : 633-642, 2003
 - 11) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ et al : Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 339 : 960-965, 1998
 - 12) Shimizu W, Kurita T, Matsuo K et al : Improvement of repolarization abnormalities by a K⁺ channel opener in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. *Circulation* 97 : 1581-1588, 1998

5 Torsade de Pointes

はじめに

Torsade de Pointes (TdP) は、心電図上 QRS の極性と振幅が心拍ごとに刻々と変化し、等電位線を軸として捻れるような (twisting of the points) 特徴的な波形を呈する多形性心室頻拍である¹⁾(図1)。通常、自然停止するが、心拍数は不整で 150～300/分と早いため、眼前暗黒感や失神などの重篤な症状を呈する。また時に心室細動へと移行し、突然死の原因となりうる危険な不整脈である。TdP は QT 時間の延長に伴って出現することが多く、狭義の TdP は QT 延長に合併するものをさすが、広義には多形性心室頻拍と同義にあつかわれることもある。QT 延長の原因としては、安静時から QT 延長を認める先天性 QT 延長症候群と、QT 延長の原因が存在しこれを取り除けば QT 時間がほぼ正常化する後天性 QT 延長症候群に大きく分類される。また多形性心室頻拍や心室細動を引き起こす症候群として Brugada 症候群やカテコラミン感受性多形性心室頻拍がある。本稿では、これらの疾患別にその病態、TdP (多形性心室頻拍) の発生機序、および薬物を中心とした治療について概説する。

I. 先天性 QT 延長症候群

先天性 QT 延長症候群は、安静時より QT 時間の延長を認め、特に交感神経緊張時に TdP を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる遺伝性疾患である²⁾。本症候群では現在までに 5



図1 先天性 QT 延長症候群患者における Torsade de Pointes (TdP)
心室期外収縮の連発に引き続いて short-long-short sequence で TdP を認める。

つの遺伝子座に連鎖する6つの遺伝子型が報告されており、LQT4を除く5つの遺伝子型では原因遺伝子が同定されている³⁾(表1)。各遺伝子型の頻度は、LQT1とLQT2が40～50%、LQT3が10%、LQT5とLQT6は報告例があるのみである。LQT1の原因遺伝子の*KCNQ1*は膜6回貫通型の電位依存性K⁺チャンネル α サブユニットで、LQT5の原因遺伝子で膜1回貫通型のK⁺チャンネル β サブユニットである*KCNE1*と複合体を形成して遅延整流K⁺電流(I_{Kr})の活性化の遅い成分(I_{Ks})の機能を示す。同様な関係で、LQT2の原因遺伝子である*KCNH2*とLQT6の原因遺伝子の*KCNE2*は複合体を形成して I_{Kr} の活性化の速い成分(I_{Kr})の機能を示す。LQT3の原因遺伝子は心筋タイプNa⁺チャンネルの*SCN5A*で、活動電位プラトー相で流れるlate Na⁺電流(I_{Na})に関係する。いずれの遺伝子型でも外向き電流(I_{Ks} , I_{Kr})の減少または内向き電流(late I_{Na})の増加により、活動電位持続時間(APD)やQT時間が延長する。一方、常染色体劣性遺伝形式をとり両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群は、*KCNQ1*または*KCNE1*のホモ接合体であることが報告されている(JLN1とJLN2)³⁾。これは内耳にも*KCNQ1*と*KCNE1*が発現しているため、これらのホモ接合により重症のQT時間延長に加えて難聴が出現すると考えられる。

1. QT延長および異常T波の成因

頻度の多いLQT1, LQT2, LQT3の3つの遺伝子型では、特徴的なT波形態が報告されている³⁾。LQT1患者では幅広い(broad-based)T波、LQT2患者ではノッチを伴う平低(low-amplitude, notched)T波、LQT3患者ではST部分の長い(late-appearing)T波が特徴的であり

表1 多形性心室頻拍を呈する遺伝性不整脈疾患の原因遺伝子

	タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャンネル
先天性QT延長症候群 Romano-Ward症候群	LQT1	11 (11p15.5)	KCNQ1	I_{Ks}
	LQT2	7 (7q35-36)	KCNH2	I_{Kr}
	LQT3	3 (3p21-24)	SCN5A	I_{Na}
	LQT4	4 (4q25-27)	?	?
	LQT5	21 (21q22.1-q22.2)	KCNE1	I_{Ks}
	LQT6	21 (21q22.1-q22.2)	KCNE2	I_{Kr}
Jervell&Lange-Nielsen 症候群	JLN1	11 (11p15.5)	KCNQ1 (homozygous)	I_{Ks}
	JLN2	21 (21q22.1-q22.2)	KCNE1 (homozygous)	I_{Ks}
後天性QT延長症候群		11 (11p15.5)	KCNQ1	I_{Ks}
		7 (7q35-36)	KCNH2	I_{Kr}
Brugada症候群		3 (3p21-24)	SCN5A	I_{Na}
カテコラミン感受性多形性 心室頻拍		1 (1q42-q43)	hRyR2	I_{Ca}

IV. 薬剤選択と治療の実際

(図 2 A~C), 動脈灌流左室心筋切片を用いた薬理的 QT 延長症候群モデルから, いずれも心外膜細胞から筋中層に存在する APD の長い M 細胞, さらに心内膜細胞にかけての貫壁性の活動電位プラトー相の電位勾配が異常 T 波の形態に関与することが判明している^{6)~8)} (図 2 D~I)。

2. TdP 発作の誘因と交感神経刺激に対する反応

LQT1 患者の心事故 (失神発作, 蘇生に成功した心停止, 突然死) の 62% は運動中に起こることが報告され, 交感神経刺激に対して最も感受性が強いと考えられる¹⁰⁾。LQT2 患者の心事故の 43% は, 情動ストレス (恐怖や驚愕), あるいは睡眠中の雑音 (目覚まし時計など) による

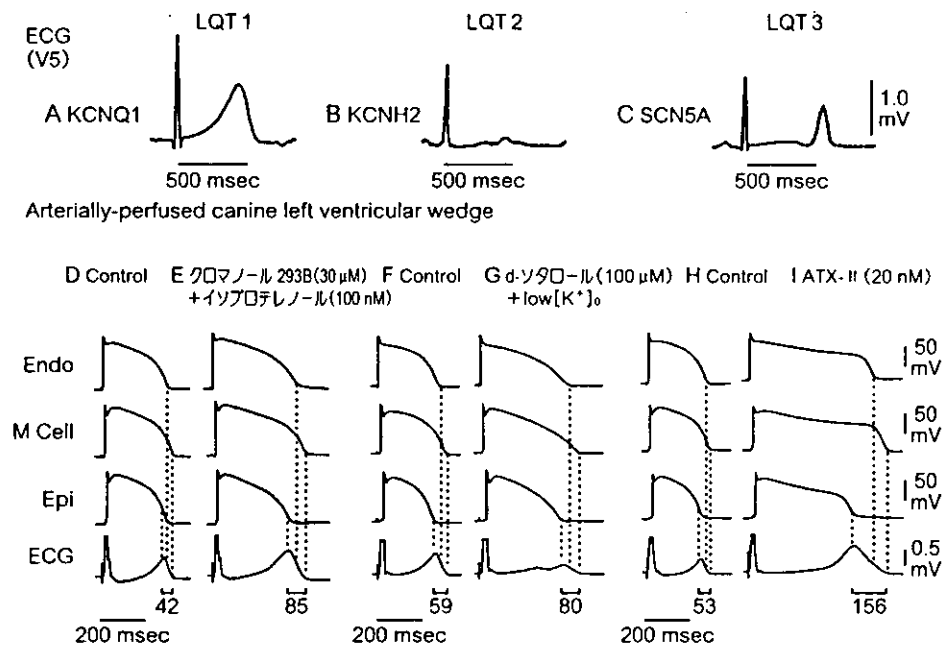


図 2 先天性 QT 延長症候群の各遺伝子型 (LQT1, LQT2, LQT3) に特徴的な異常 T 波と動脈灌流左室心筋切片の QT 延長モデルによる異常 T 波の細胞学的成因

A~C は, LQT1, 2, 3 患者の V5 誘導心電図 (ECG) の実波形, D~I は, LQT1, 2, 3 モデルにおける心内膜 (Endo), M, 心外膜 (Epi) 細胞の活動電位と ECG の同時記録 (BCL = 2,000 ms) を示す。 I_{Kr} 遮断薬のクロマノール 293B と β 受容体刺激 (イソプロテレノール) を用いた LQT1 モデルでは, LQT1 患者に特徴的な broad-based T 波が再現されている (A, E)。 I_{Kr} 遮断薬の *d*-ソタロールと低 K^+ 液灌流を用いた LQT2 モデルでは, 3 つの細胞群の活動電位第 3 相が緩徐化して電位勾配が小さくなるため, LQT2 患者に特徴的な notch を伴う low-amplitude T 波を呈している (B, G)。 I_{Ks} 増強薬の ATX-II を用いた LQT3 モデルでは, 3 つの細胞群で活動電位第 2 相が著明に延長し, QRS から T 波開始点までの時間が延長する late-appearing T 波を呈している (C, I)。

(文献 6), 7) を改変)

覚醒時など、急激に交感神経が緊張する状態で起こるとされている。一方、LQT3患者では、睡眠中や安静時に心事故の発生が多いのが特徴である。実際、カテコラミンに対するQT時間の経時的な反応が遺伝子型によって異なることが報告されている¹¹⁾。すなわち、LQT1患者では、エピネフリン点滴静注により修正QT (QTc)時間が心拍数の上昇に伴い著明に延長し、定常状態でもQTc延長が持続するのに対して、LQT2患者では、心拍数上昇時にQTcは著明に延長するが、定常状態ではコントロールレベル近くまで短縮する。これに対して、LQT3患者では、心拍数上昇時のQTc延長は軽度で、定常状態ではむしろコントロールレベルよりも短縮する。これらは、各遺伝子型のイオンチャネル異常で説明が可能である¹⁾。LQT1では、 β 受容体刺激により増強されQT時間 (APD)を短縮させる I_{Kr} の機能異常を認めるため、交感神経刺激によりQT時間やAPDが持続的に延長すると考えられる。LQT2では、急激な交感神経刺激時に相対的な内向き電流の増強により一過性にQT時間やAPDが延長するが、持続的な交感神経刺激により最終的には I_{Kr} が刺激されてQT時間 (APD)は短縮するものと考えられる。一方、内向き電流 (late I_{Na})が増強しているLQT3では、交感神経刺激時には相対的に I_{Kr} の増強が大きく、QT時間やAPDはむしろ短縮すると考えられる。以上より、先天性QT延長症候群におけるエピネフリン負荷試験は、TdP発生などに対する準備を充分に行なった上で施行すれば、遺伝子型の推定に有用であると考えられる。また最近、先天性QT延長症候群では、家族構成員の中で遺伝子異常をもっていないながら安静時のQT時間が正常または境界域の非浸透患者 (non-penetrant mutation carrier) が予想以上に多く存在することが報告されている (不完全浸透)¹²⁾。特に交感神経刺激に対して感受性の強いLQT1家系では、非浸透患者の検出におけるエピネフリン負荷試験の有用性も報告されている¹³⁾。

3. TdPの発生機序

QT時間やAPDを延長させる薬剤によりプルキンエ細胞やM細胞において早期後脱分極 (early afterdepolarization : EAD)が誘発されることが *in vitro* の実験で報告されており、以前からTdPの発生におけるEADの関与が示唆されていた。また臨床的にも、先天性QT延長症候群患者で、カテーテル電極押し付け法による単相性活動電位法 (MAP)により、イソプロテレノールやエピネフリンなどのカテコラミン投与時にEADが記録されることが報告されている¹⁰⁻¹⁶⁾。図3Aは、先天性QT延長症候群患者の安静時12誘導心電図で、QT時間の延長と V_3 誘導で2峰性T波、 V_4 - V_6 誘導でnotched T波を認めている。図3Bは、モニター心電図で、上2段は、夜間目覚まし時計の音で覚醒した際に、下2段は、電話で口論となった際に記録されたTdPを示す。いずれの誘導も V_3 誘導に比較的近いCM5誘導を示し、TdP第1拍目の心室期外収縮は、いずれも右脚ブロック型である。TdPは常に急激な交感神経緊張時で起こっていることから、エピネフリンの持続点滴を行なったところ、TdP第1拍目と同型と思われる右脚ブロック型左軸偏位の心室期外収縮が再現性をもって誘発され (図3C)、その形から心室期

Ⅱ. 薬剤選択と治療の実際

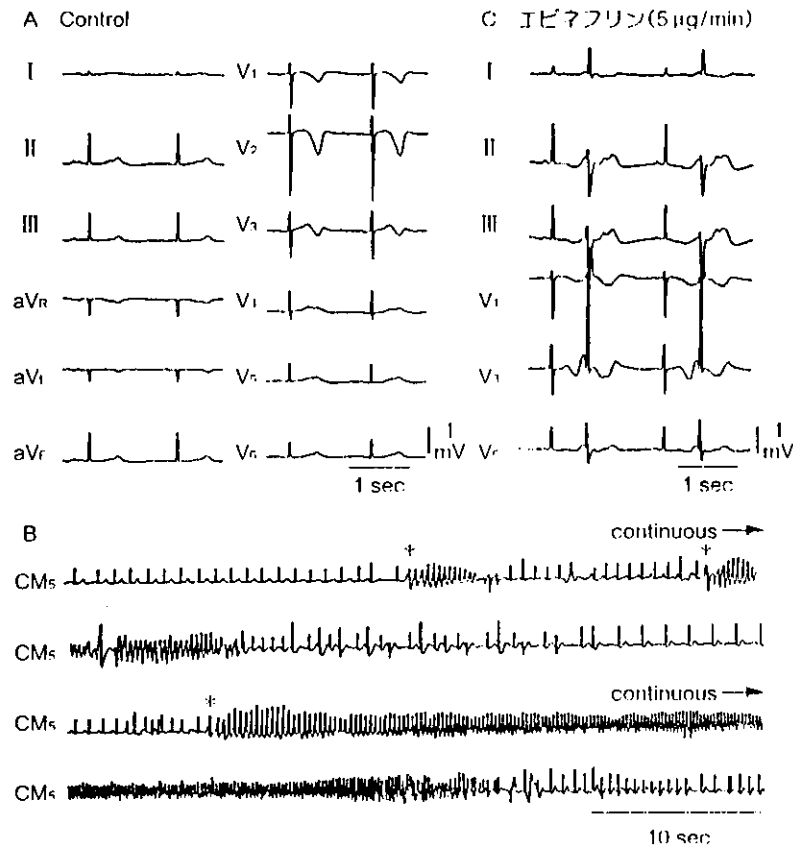


図3 LQT2型先天性QT延長症候群患者における Torsade de Pointes とエピネフリンにより誘発された心室期外収縮

先天性QT延長症候群患者の安静時12誘導心電図(A)、モニター心電図でとらえられたTorsade de Pointes(B)、およびエピネフリン5µg/分の持続点滴により、再現性をもって誘発された右脚ブロック型左軸偏位の心室期外収縮(C)を示す。

(文献14)を改変)

外収縮の起源は左室下壁付近と考えられた。図4は、エピネフリン持続点滴中に記録したMAPで、左室下壁のMAP上に、V₅誘導のT波の後方成分に一致してEAD様のhumpが記録され、右脚ブロック型左軸偏位の心室期外収縮は、増高したEADのピークから出現していることから、TdP第1拍目の心室期外収縮の機序として、EADからの撃発活動を示唆する所見である^{10,15)}。

動脈灌流左室心筋切片によるLQT1, LQT2, LQT3のいずれのモデルでも、多くの場合心室期外収縮(単発または連発)の2段階に引き続いて自然発生TdPが誘発された¹⁶⁾(図5A, B)。また、自然発生TdPが発生しない場合でも、APDが最短の心外膜細胞から単発期外刺激

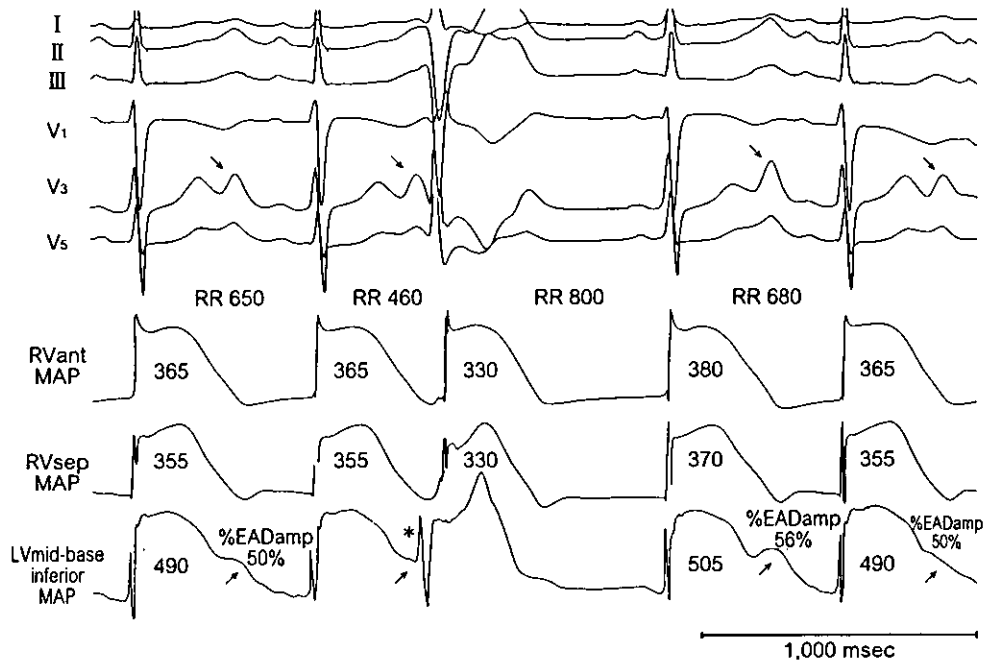


図4 エピネフリン (5 µg/分) 持続点滴中の単相性活動電位 (MAP) 記録

上段から体表面心電図の I, II, III, V₁, V₃, V₅ 誘導, 右室前壁の MAP (RVant MAP), 右室中隔側の MAP (RVsep MAP), 左室中部-心基部下壁の MAP (LVmid-base inferior MAP) を示す。LVmid-base inferior MAP 上に, V₃ 誘導の T 波の後方成分 (矢印) に一致して, 早期後脱分極 (EAD) が記録され (矢印), EAD のピークから心室期外収縮が出現している (*)。

(文献 14) から引用)

を入れることにより容易に TdP が誘発された (図 5 C)。TdP の引きがねとなる第 1 拍目の心室期外収縮は比較的 QRS 幅が狭く, 心内膜側からのペースング波形と同じ極性を示すことから, M 細胞または心内膜側プルキンエ細胞を起源とする EAD からの撃発活動を機序とすると考えられた (図 5 A, B)。一方, TdP の 2 発目以降の機序は, M 細胞 APD の著明な延長に基づく貫壁性再分極時間のバラツキ (transmural dispersion of repolarization : TDR) の増大を基質とするリエントリーの可能性が示唆されている (図 5 C)。リエントリー説を示唆する間接的証拠としては, TdP は TDR が増大したときに誘発されやすい点, APD が最短の心外膜細胞からの期外刺激で最も誘発されやすい点, 切片が大きいほど TdP が持続しやすい点などが上げられる。

4. 遺伝子型特異的治療の可能性

a) β 遮断薬

臨床的にも, LQT1 患者では β 遮断薬の選択的有効性が報告されているが¹⁰⁾, 動脈灌流左室

IV. 薬剤選択と治療の実際

心筋切片を用いた LQT1 モデルにおいても、 β 遮断薬のプロプラノロールは交感神経刺激（イソプロテレノール）による持続的な TDR の増大と TdP を抑制し、その特異的有効性が証明されている^{11,12}。LQT2 モデルでは、交感神経刺激は一過性に TDR を増大し TdP の出現頻度を増加させるが、プロプラノロールはこれを抑制することから、LQT2 患者においても β 遮断薬は有効と考えられる¹³。一方、LQT3 モデルでは、交感神経刺激は 3 つの細胞群の APD を常に短縮し、TDR を縮小して TdP の出現頻度を逆に減少させた¹⁴。 β 遮断薬はこの保護効果を抑制したことから、その徐拍作用とあわせて、LQT3 患者では無効または禁忌である可能性が示唆されている。

b) Na^+ チャネル遮断薬

LQT3 患者では、late I_{Na} 遮断作用をもつメキシレチンにより QT 時間が著明に短縮することが報告されている¹⁵。一方、LQT1, LQT2 患者では、メキシレチンによる QT 時間の短縮は軽度であるが、実験的 LQT1, LQT2 モデルでは、メキシレチンは M 細胞 APD を選択的に短縮

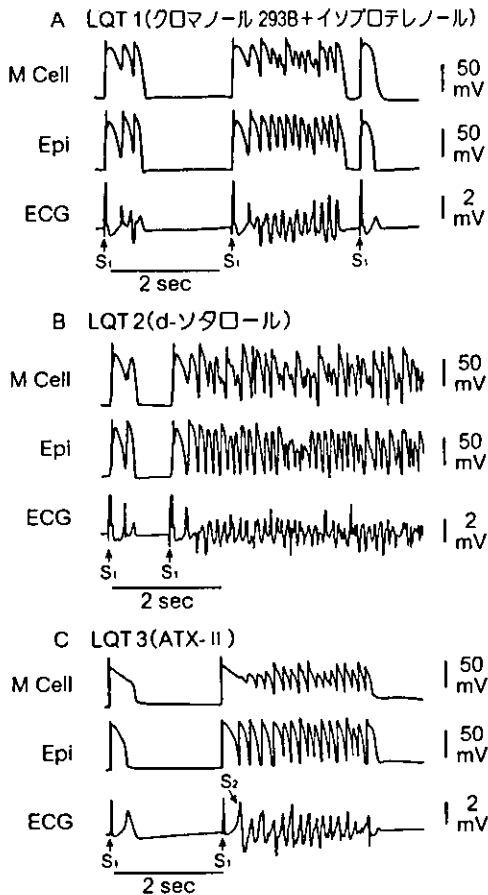


図5 動脈灌流左室心筋切片のQT延長モデルにおいて誘発されたTorsade de Pointes
いずれも、M細胞、心外膜(Epi)細胞の活動電位と心電図(ECG)の同時記録である。A, BはそれぞれLQT1, LQT2モデルで誘発された自然発生TdP, CはLQT3モデルでEpi細胞からの単発期外刺激(S2)により誘発されたTdPを示す。

(文献6), 7)を改変)

させるため、TDRをLQT3モデルとほぼ同等に縮小させ、TdPを抑制することが報告されており^{61,71}、LQT1、LQT2患者においても補助的有効性が期待できることが示唆されている。

c) Ca²⁺拮抗薬

Ca²⁺拮抗薬のベラパミルは、内向き電流を減少させることによりQT時間(APD)を短縮し、またTdPの引きがねとなる心室期外収縮の機序と考えられるEADを抑制することが報告され^{10,15}、特にβ遮断薬単独で再発の多いLQT2患者で補助的効果が期待される(図6)。

d) K⁺製剤、K⁺保持性利尿薬

LQT2患者では、K⁺製剤とK⁺保持性利尿薬の併用による血清K⁺値の上昇により、QT時間が有意に短縮することが報告されている¹⁸。これは、細胞外K⁺濃度の増加により、I_{Kr}抑制が改善されることによると考えられる。

e) K⁺チャネル開口薬

I_{Kr,ATP}開口薬のニコランジルの静注薬は、I_{Ks}異常のLQT1患者においてエピネフリンにより延長したQT時間やAPDを短縮させることが報告されている¹⁶。動脈灌流左室心筋切片を用いたLQT1、LQT2モデルでは、20 μmol/Lのニコランジルは、QT時間、APD、TDRをコントロールレベルまで短縮してTdPを抑制するのに対して、LQT3モデルでは、QT時間、APD、TDRは約50%程度しか短縮せず、TdPも完全に抑制されないことが報告されている⁹。ただし、ニコランジルの有効血中濃度を考慮すると、LQT3患者における効果は期待できず、LQT1とLQT2患者においてのみ、主に静注薬で補助的な抗不整脈作用が期待されると考えられる。

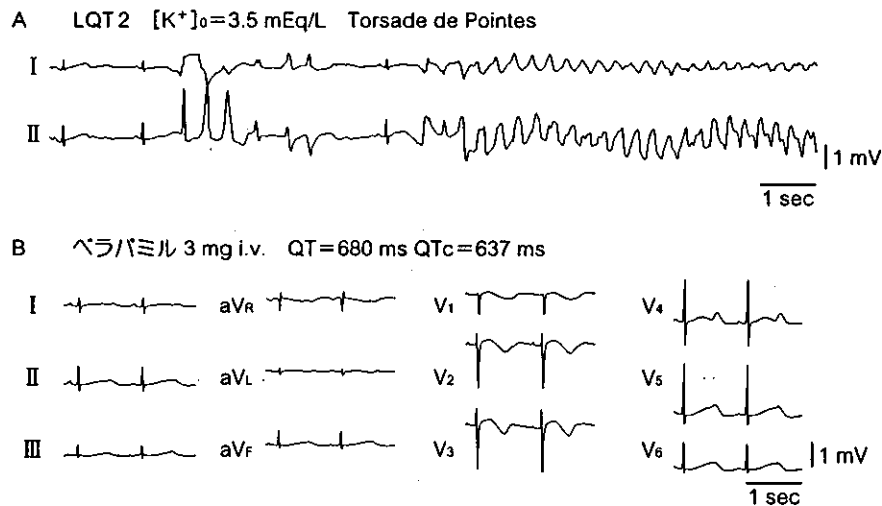


図6 Torsade de Pointes (TdP) に対するCa²⁺拮抗薬(ベラパミル)の有効性

LQT2型先天性QT延長症候群患者において、低K⁺血症(3.5 mEq/L)の合併により反復して出現したTdP(A)は、ベラパミル3 mg(0.1 mg/kg)の静注により完全に消失した(B)。

IV. 薬剤選択と治療の実際

f) ペースメーカー治療

LQT3 患者では、心拍数の増加によって QT 時間が著明に短縮し¹⁰⁾、実験的 LQT3 モデルでも、高頻度刺激時に APD が著明に短縮することから⁶⁾、特に LQT3 患者においてペースメーカー治療が有効と考えられる。しかし、LQT1 および LQT2 患者においても徐脈例では有効性が期待される。

5. TdP 治療の実際 (表 2)

a) TdP 発作時の治療

LQT1 または LQT2 と遺伝子型が同定されている場合には、TdP 発作時には、β 遮断薬 (プロプラノロール 0.1 ~ 0.2 mg/kg) の静注が第一選択である。また、Ca²⁺拮抗薬 (ベラパミル 0.1 ~ 0.2 mg/kg) (図 6)、Na⁺遮断薬 (メキシレチン 1 ~ 2 mg/kg、リドカイン 1 ~ 2 mg/kg)、硫酸マグネシウム (1 ~ 2 g) の静注も有効である。TdP は通常自然停止するため、電氣的除細動は心室細動へ移行しない限り使用すべきではない。むしろ、除細動による交感神経緊張により、TdP を増悪させる可能性がある。また、鎮静剤 (ジアゼパム 0.1 mg/kg など) の静注を適宜使用することも有効である。一方、LQT3 患者では、Na⁺遮断薬の静注が第一選択薬となる。遺伝子型が判っていない場合には、β 遮断薬の静注が第一選択となる。

b) 慢性期 (TdP 非発作時) 治療、TdP の予防

LQT1 または LQT2 患者では、β 遮断薬の経口投与 (プロプラノロール 1 ~ 4 mg/kg/日 など) が第一選択である。また、β 遮断薬の効果が不十分な症例では、左房神経節遮断術の有効性が報告されている。補助的抗不整脈薬としては、ベラパミル (2 ~ 5 mg/kg/日)、メキシレチン (5 ~ 10 mg/kg/日) などの経口投与などがある。LQT1 患者では、β 遮断薬単独での有効率が高いが、LQT2 患者では、β 遮断薬単独では心事故 (TdP) の再発率が高いことが報告されており¹⁰⁾、ベラパミルやメキシレチンの併用が必要なことが多い。また、K⁺チャネル開口薬のニコランジル (0.2 ~ 0.5 mg/kg/日) が有効であったとの報告もある。LQT3 患者では、メキシレチンの経口投与が有効であり、一部の SCN5A の遺伝子変異ではフレカイニドの有効性も報告されている。また、徐脈の場合には恒久式ペースメーカー治療が有効である。一方、心停止既往例では、植込み型除細動器の小型化、長寿命化に伴い、今後その適応が増加するものと考えられる。遺伝子型が判っていない場合には、β 遮断薬の経口投与が第一選択と考えられる。

II. 後天性 QT 延長症候群

後天性 QT 延長症候群の原因としては薬剤によるものが最も多く、I_h 遮断作用のある Ia 群、III 群抗不整脈薬、マクロライド系抗生物質、抗真菌薬、抗アレルギー薬、消化器病薬、抗高脂血症薬、抗精神病薬、三環系抗うつ薬などの多量の薬剤が QT 延長作用を有する (表 3)。また、低 K⁺血症、低 Mg²⁺血症などの電解質異常、房室ブロック、洞機能不全症候群などの徐脈は、

表2 先天性 QT 延長症候群における Torsade de Pointes (TdP) の治療

<p>TdP 発作時</p> <p>LQT1, LQT2</p> <p>第1選択:</p> <p>β遮断薬静注 (プロプラノロール 0.1 ~ 0.2 mg/kg)</p> <p>第2選択:</p> <p>Ca²⁺拮抗薬静注 (ベラパミル 0.1 ~ 0.2 mg/kg)</p> <p>Na⁺遮断薬静注 (メキシレチン 1 ~ 2 mg/kg など)</p> <p>硫酸マグネシウム静注 (1 ~ 2 g) と持続点滴 (5 ~ 20 mg/分)</p> <p>鎮静剤 (ジアゼパム 0.1 mg/kg など)</p> <p>LQT3</p> <p>Na⁺遮断薬静注 (メキシレチン 1 ~ 2 mg/kg)</p> <p>* 遺伝子診断されていない場合は, β遮断薬が第一選択薬</p>
<p>TdP 非発作時 (TdP, 突然死の予防)</p> <p>LQT1, LQT2</p> <p>第1選択:</p> <p>β遮断薬経口投与 (プロプラノロール 1 ~ 4 mg/kg/日 など)</p> <p>左星状神経節遮断術</p> <p>第2選択:</p> <p>恒久式ペースメーカー</p> <p>補助的抗不整脈薬</p> <p>Ca²⁺拮抗薬経口投与 (ベラパミル 2 ~ 5 mg/kg/日)</p> <p>Na⁺遮断薬経口投与 (メキシレチン 5 ~ 10 mg/kg/日)</p> <p>K⁺チャネル開口薬経口投与 (ニコランジル 0.2 ~ 0.5 mg/kg/日)</p> <p>LQT3</p> <p>Na⁺遮断薬経口投与 (メキシレチン 5 ~ 10 mg/kg/日)</p> <p>恒久式ペースメーカー</p> <p>* 遺伝子診断されていない場合は, β遮断薬が第一選択薬</p>

QT 延長の増悪因子となる (図 6, 7)。最近, 臨床的に後天性 QT 延長症候群と診断された患者で, *KCNQ1* や *KCNH2* の複数の遺伝子異常が報告されており, 先天性 QT 延長症候群の潜在型 (Forme Fruste) の可能性が示唆されている^{19), 20)}。すなわち, イオンチャネル機能抑制の弱い遺伝子変異の場合には, 上記のような増悪因子が加わって初めて QT 延長などの臨床症状を呈すると考えられる。

1. TdP の治療

a) TdP 発作時の治療

後天性 QT 延長症候群では, QT 延長の原因の除去, すなわち, 原因薬剤の中止, 電解質異