

Acknowledgment

I am grateful to Drs Takashi Noda, Miki Yokokawa, and Shiro Kamakura for helpful suggestions and technical assistance.

Dr Shimizu was supported in part by the Vehicle Racing Commemorative Foundation, Kanahara Ichiro Memorial Foundation, Mochida Memorial Foundation, Health Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and Research Grant for Cardiovascular Diseases (15C-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

- 1 Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992; 20: 1391–1396.
- 2 Brugada J, Brugada P. Further characterization of the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation, and sudden cardiac death. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1997; 8: 325–331.
- 3 Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V₁ through V₃. A marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457–460.
- 4 Antzelevitch C. The Brugada syndrome. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1998; 9: 513–516.
- 5 Gussak I, Antzelevitch C, Bjerregaard P *et al.* The Brugada syndrome: clinical, electrophysiological and genetic aspects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 33: 5–15.
- 6 Alings M, Wilde A. 'Brugada' syndrome: clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation* 1999; 99: 666–673.
- 7 Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J *et al.* The Brugada syndrome. In: Camm J ed. *Clinical Approaches to Tachyarrhythmias*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc. 1999: 1–99.
- 8 Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M *et al.* Study Group on the Molecular Basis of Arrhythmias of the European Society of Cardiology: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514–2519.
- 9 Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J *et al.* Brugada syndrome. A decade of progress. *Circ. Res.* 2002; 91: 1114–1118.
- 10 Priori SG, Napolitano C, Gasparini M *et al.* Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342–1347.
- 11 Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C *et al.* Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V₁ to V₃. *Circulation* 2002; 105: 73–78.
- 12 Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J *et al.* Brugada syndrome: 1992–2002: a historical perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41: 1665–1671.
- 13 Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S *et al.* Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1061–1070.
- 14 Atarashi H, Ogawa S, Harumi K *et al.* Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 581–583.
- 15 Kasanuki H, Ohnishi S, Ohtuka M *et al.* Idiopathic ventricular fibrillation induced with vagal activity in patients without obvious heart disease. *Circulation* 1997; 95: 2277–2285.
- 16 Nademanee K. Sudden unexplained death syndrome in southeast Asia. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79(6A): 10–11.
- 17 Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S *et al.* Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595–2600.
- 18 Shimizu W, Matsuo K, Takagi M *et al.* Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in the Brugada syndrome: clinical implication of 87-leads body surface potential mapping and its application to 12-leads electrocardiograms. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2000; 11: 396–404.
- 19 Matsuo K, Akahoshi M, Nakashima E *et al.* The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 38: 765–770.
- 20 Kanda M, Shimizu W, Matsuo K *et al.* Electrophysiological characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 1799–1805.
- 21 Chen Q, Kirsch GE, Zhang D *et al.* Genetic basis and molecular mechanisms for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293–296.
- 22 Vatta M, Dumaine R, Varghese G *et al.* Genetic and biophysical basis of sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS), a disease allelic to Brugada syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 337–345.
- 23 Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the electrocardiographic J wave. *Circulation* 1996; 93: 372–379.
- 24 Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999; 100: 1660–1666.
- 25 Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W *et al.* Electrical hetero-

II

12誘導心電図を
活かす：
スペシャリストの
視点

薬物と心電図異常

清水 渉 国立循環器病センター心臓血管内科

抗不整脈薬をはじめとする薬物は、不整脈をはじめとする種々の疾患を治療するために使用されるが、ときに既存の不整脈を増悪させたり、新たな不整脈を誘発し、これらは薬物による催不整脈作用とよばれ、致命的となることもまれではない。代表的なものとして、Kチャンネル遮断薬作用を有する種々の薬物によって引き起こされる多形性心室頻拍(VT)の1つであるtorsade de pointes (TdP)、Naチャンネル遮断薬作用の強い薬物による正弦状(サインカーブ状)心室頻拍、ジギタリス製剤、強心薬によって発生する徐脈、心室頻拍などがある。これらの致死性不整脈の発生前には、その予兆となる特徴的な心電図異常を認め、TdPでは著しいQT時間の延長、正弦状VTでは伝導異常によるQRS時間の増大、ジギタリス中毒ではSTの盆状低下などがこれにあたる。また、最近注目されているBrugada症候群様のST上昇や心室細動(VF)は、Ic群抗不整脈薬以外の種々の薬物によって引き起こされることもわかってきた。

本項では、致死性不整脈につながる可能性のある薬物による心電図異常について概説する。

薬物によるQT延長とTdP

◇抗不整脈薬によるQT延長

薬物による心電図異常のなかで最も代表的なものはQT時間の延長とこれに引き続いて発症するTdPである。これらは薬剤誘起性QT延長症候群といわれ、後天性QT延長症候群のなかで最も頻度の多いものである。TdPは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VTの1つである¹⁾(図1)。通常、自然停止するが、眼前暗黒感や失神などの重篤な症状を呈し、ときにVFへと移行し、突然死の原因となりうる致死性不整脈である。QT延長とTdPの原因となる薬物の種類は多岐にわたるが(表1)、いずれもKチャンネル、そのなかでも I_{Kr} (遅延整流K電流の活性化の速い成分)を遮断する作用のある薬物が主な原因となり、心室筋の活動電位持続時間(action potential duration; APD)を延長し、QT時間を延長する。抗不整脈薬は最もQT延長を生じる頻度が高く、Vaughan Williams分類のIa群(キニジン、プロカイナムド、ジソピラミド、シベンゾリン、ピルメノールなど)によるQT延長、TdPの発生頻度は約0.5~4%とされている(図1)。また、 I_{Kr} を選択的に遮断するIII

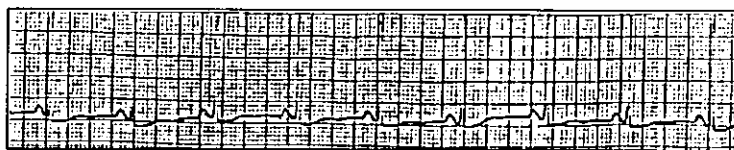
torsade de pointes (TdP)

多形性心室頻拍の1つで、QRSの極性と振幅が刻々と変化し、等電位線を軸として捻れるような特徴的な波形を呈する。

図1 ▶ Ia群抗不整脈薬(ジソピラミド)によるQT延長とtorsade de pointes

ジソピラミド300mg/日内服中に著明なQT時間の延長(b)に引き続いて、torsade de pointesを発症した(c)。

a: ジソピラミド内服前



b: ジソピラミド(300mg)内服中



c: torsade de pointes

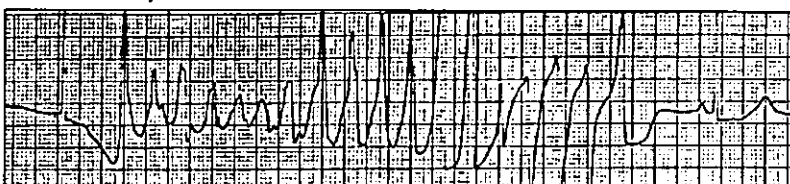


表1 ▶ QT延長作用のある薬剤(薬剤誘起性QT延長症候群)

循環器系薬剤

①抗不整脈薬(Ia, III群)

キニジン(キニジン[®])、プロカインアミド(アミサリン[®])、ジソピラミド(リスモダン[®])、シベンゾリン(シベノール[®])、ピルメノール(ピメノール[®])、ペプリジール(ペプリコール[®])、ソタロール(ソタコール[®])、アミオダロン(アンカロン[®])、ニフェカラント(シンビット[®])など

循環器系以外の薬剤

①マクロライド系抗生物質

エリスロマイシン(エリスロマイシン[®])、アイロタイシン[®]、ロキシシロマイシン(ルリッド[®])、クラリスロマイシン(クラリシッド[®])、クラリス[®]など

②抗真菌薬

イトラコナゾール(イトリゾール[®])

③抗ヒスタミン薬

テルフェナジン(トリルダン[®])^{*}、アステミゾール(ビスマナール[®])

④高脂血症薬

プロブコール(シンレスタール[®])、ロレルコ[®]

⑤消化管運動賦活薬

シサプリド(アセナリン[®])^{*}

⑥向精神薬

ハロペリドール(セレネース[®])、ケセラン[®]、クロルプロマジン(ウインタミン[®])、コントミン[®]

⑦三環系抗うつ薬

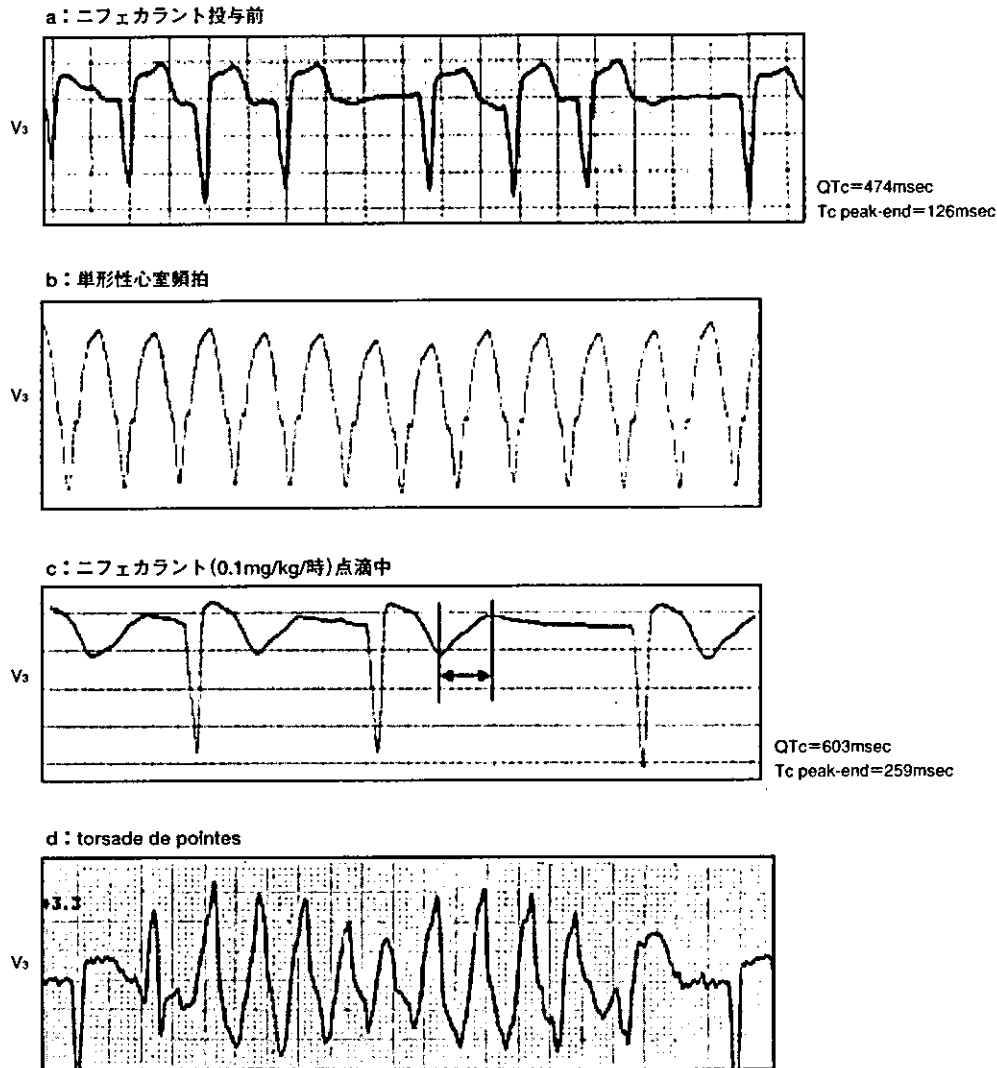
イミプラミン(トフラニール[®])、クリテミン[®]、アミトリプチリン(トリプタノール[®])、ラントン[®]

*テルフェナジン、シサプリドは製造発売中止。

群薬のソタロールやニフェカラントはさらにQT延長やTdPを発生しやすく(図2)、使用開始後には定期的に心電図をチェックする必要がある。抗不整脈薬によるTdP発生は必ずしも薬剤の投与量や血中濃度には依存せず、性別では女性に多く、また虚

図2 ▶ Ⅲ群抗不整脈薬(ニフェカレント)によるQT延長, 貫壁性再分極時間の不均一性の増大とtorsade de pointes

ニフェカレント投与前の修正QT (QTc) 時間は474msec, 貫壁性再分極時間の不均一性の指標である修正T peak-end (Tc peak-end) は126msecと軽度の延長を認めるのみであったが(a), 持続性単形性心室頻拍(b)に対して開始したニフェカレント点滴中(0.1mg/kg/時)に著明なQTc延長(603msec)とTc peak-endの増大(259msec)が出現し(c), その後torsade de pointesを発症した(d)。



血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を有し, 抗不整脈薬投与前からQT時間が境界域または軽度延長している患者で発症しやすい。

TdP発症直前には, 著明なQT延長だけでなく二峰性T波や巨大陰性T波などのT波の形態異常をしばしば認める。また, 12誘導心電図の最大QT時間と最小QT時間の差で表され, 空間的な再分極時間の不均一性の指標と考えられるQT dispersionや, 貫壁性再分極時間の不均一性の指標と考えられるT波頂点からT波終末点までの時間(T peak-end)が増大していることが多い²⁾(図2)。同じⅢ群薬でもアミオダロンではQTは延長するがTdPの発生頻度は低く, これはアミオダロンの慢性投与

QT dispersion

最大QT時間と最小QT時間の差で表され, 空間的再分極時間の不均一性の指標と考えられる。

T peak-end

T波頂点からT波終末点までの時間で, 貫壁性再分極時間の不均一性の指標と考えられる。

では主に I_{Ks} (遅延整流K電流の活性化の遅い成分)や活動電位プラトー相で流れるlate Na電流(I_{Na})が遮断され、QT dispersionやT peak-endで表される再分極時間の不均一性があまり増大しないことに関係すると考えられている³⁾。

また、感冒、下痢などによる低K、低Mg血症などの電解質異常や、ジギタリス、 β 遮断薬、Ca拮抗薬(ベラパミル、ジルチアゼム)などの併用による徐脈は、QT延長を助長するため注意が必要である。

◇循環器系以外の薬物によるQT延長

抗不整脈薬以外にも種々な薬物がQT延長を引き起こす原因となる。比較的頻度が多いのは、エリスロマイシンなどのマクロライド系抗生物質である⁴⁾(図3)。また、抗真菌薬、抗アレルギー薬、高脂血症治療薬、消化管運動賦活薬、その他グリチルリシン、甘草、有機燐系殺虫剤などさまざまな種類の薬物でQT延長作用が報告されているが、いずれも I_{Ks} 抑制作用を有することに起因している。フェノチアジン誘導体やブチロフェノン誘導体などの向精神薬(図4)や三環系抗うつ薬でもQT延長やTdPが出現することがあり、さらに合併する心電図異常としてはPQ時間やQRS時間の延長、平低T波、逆転T波、三相性T波、U波の出現、ST低下など再分極過程の障害を示すことが知られている。

以上のような薬物による後天性QT延長症候群の一部の患者では、先天性QT延長症候群の原因遺伝子である $KCNQ1$ 、 $KCNH2$ 、 $SCN5A$ の遺伝子変異が報告されている⁵⁾。この場合、機能試験ではイオンチャネル機能抑制が弱い変異のことが多く、安静時のQT時間は正常または境界域であるが、 I_{Ks} 遮断作用を有する薬物、低K血症などの電解質異常、徐脈などの増悪因子が加わった際にQT延長が著明となりTdPを発症するものと考えられている⁶⁾。

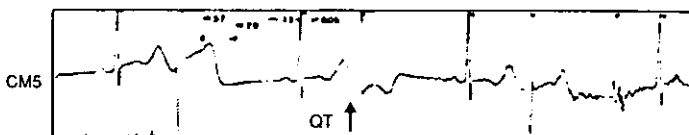
◇薬物によるQT延長、TdP時の治療(表2)

TdP発作時には、QT延長の原因、誘因の除去が重要である。すなわち、原因薬物の中止が第一である。電解質異常のある場合にはその補正、徐脈が増悪因子とな

図3 ▶ マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン)によるQT延長とtorsade de pointes

エリスロマイシン800mg/日内服中に著明なQT時間の延長(a)に引き続いて、torsade de pointesを発症した(b)。

a: エリスロマイシン(800mg/日)内服中



b: torsade de pointes

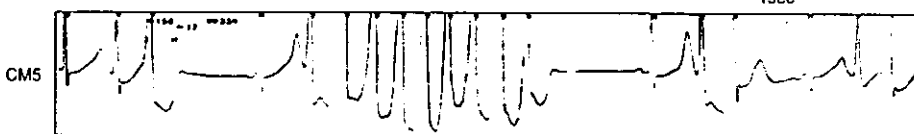
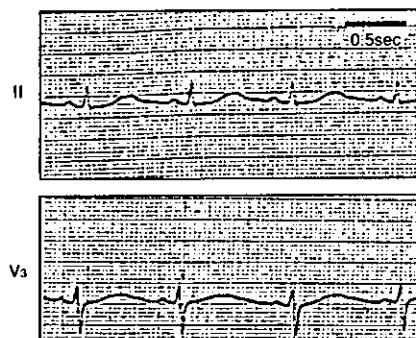


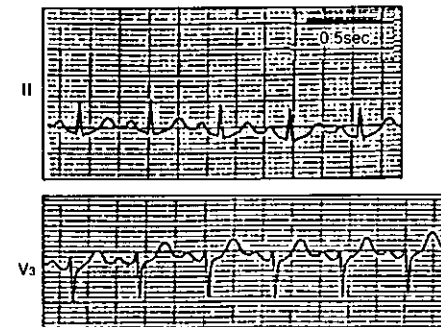
図4 ▶ ブチロフェノン系向精神薬(プロムペリドール)によるQT延長とtorsade de pointes

プロムペリドール18mg/日内服中に著明なQT時間の延長(QTc=667msec)(a)に引き続いて、torsade de pointesを発症した(b)。内服中止2週間後にはQTcは正常化した(QTc=434msec)(c)。

a: プロムペリドール(18mg/日)内服中
QT=640msec, QTc=667msec



c: 内服中止2週間後
QT=300msec, QTc=434msec



b: torsade de pointes

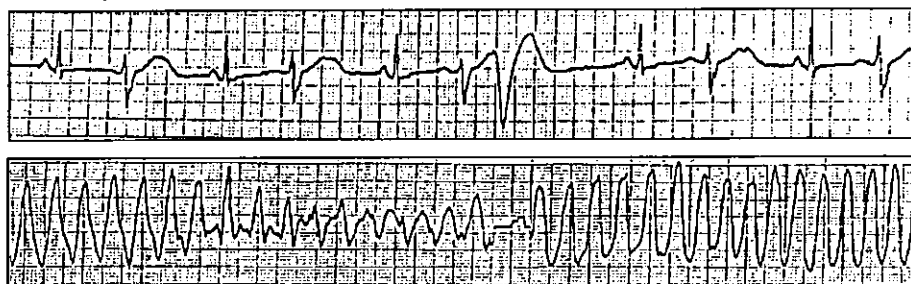


表2 ▶ 薬剤誘起性QT延長症候群の治療

TdP発作時
①原因と考えられる薬物の中止
②血清電解質(K, Mgなど)の補正
③硫酸マグネシウム静注(1~2g)と持続点滴(5~20mg/分)
④心拍数上昇: 一時的ペースング, アトロピン(0.01~0.02mg/kg)静注
TdP非発作時(TdPの予防)
QT延長作用のある薬剤, 電解質異常, 徐脈の回避

っている場合には、80~100/分の一時的ペースングやアトロピン(0.01~0.02mg/kg)静注で心拍数を増加させる。インプロテレノールは直接作用としてはAPDを延長させるため使用しないほうがよい。静注薬としては硫酸マグネシウム(1~2g静注+5~20mg/分の持続点滴)が第一選択である⁷⁾。QT時間が正常化したTdP非発作時にも、QT延長作用のある薬物や電解質異常、徐脈に対して過剰な反応を示す可能性があり、常にこれらの原因を避けるよう指導する必要がある。

薬物によるQRS時間増大と心室頻拍

虚血性心疾患や拡張型、肥大型心筋症などの心室内伝導障害を有する患者において、Naチャンネル遮断作用の強い薬物によりNaチャンネルが抑制されると、心室内伝導障害が増強されQRS時間がさらに増大する(図5)。QRS時間の増大に伴う催不整脈には、既存の心室性不整脈が増悪する場合と(図6)、正弦状VTのような新たな多形性VTが誘発される場合がある(図7)。いずれも特にNaチャンネル遮断作用の強いIc群抗不整脈薬投与後に多く認め、発作直前にはQRS時間が著しく増大し(QRS \geq 120msec)、心拍数が上昇していることが多い。既存のVTが増悪する場合は、VTは連結期の長い心室期外収縮で開始され頻拍周期は比較的長く、自然停止しやすいがincessant型となることが多い(図6)。原因としてはIc群抗不整脈薬の頻度依存性Naチャンネル電流抑制に伴う伝導障害と考えられるが、もともと器質的心疾患とリエントリー性心室頻拍の基質(substrate)となる心室内伝導障害を有する患者に合併しやすい⁴⁾。一方、正弦状VTは、Naチャンネル遮断薬によってより強い伝導障害を認める場合にも出現し、VFに移行しやすくしばしば致死的となる(図7)。同様に器質的心疾患に合併することが多いが、急性虚血が存在する場合には特に危険である。

CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)において、心筋梗塞後の患者でIc群抗不整脈薬が長期予後を逆に悪化させた背景にはまさにこの機序が関与する

incessant型心室頻拍

洞調律をはさんで反復する心室頻拍。

図5 ▶ Ic群抗不整脈薬(ビルジカイニド)によるQRS時間の増大

心房細動を合併した拡張相肥大型心筋症患者に対してビルジカイニド50mg/日の内服を開始したところQRS時間が120msecから200msecへと著明に増大した(a→b)。

a: ビルジカイニド投与前

b: ビルジカイニド(50mg/日)内服中

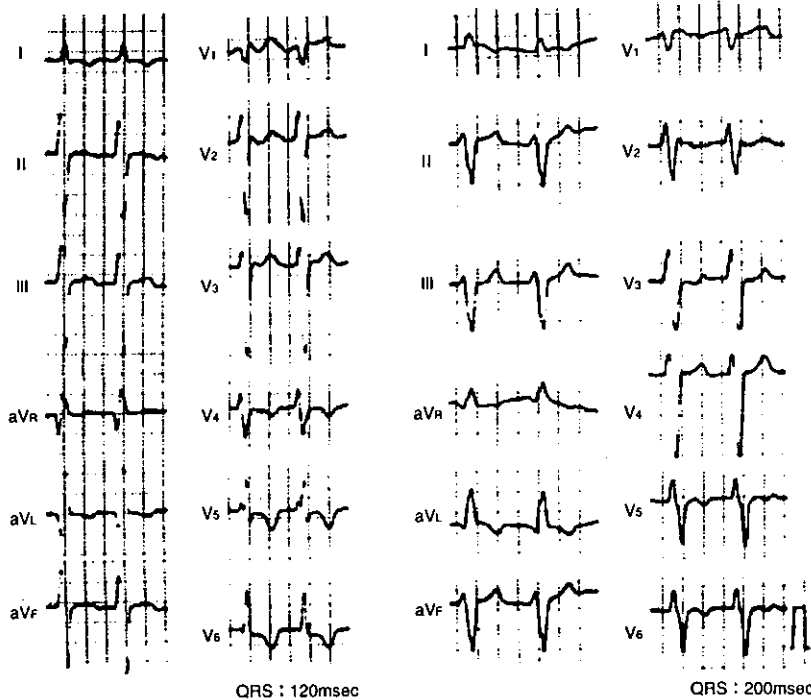
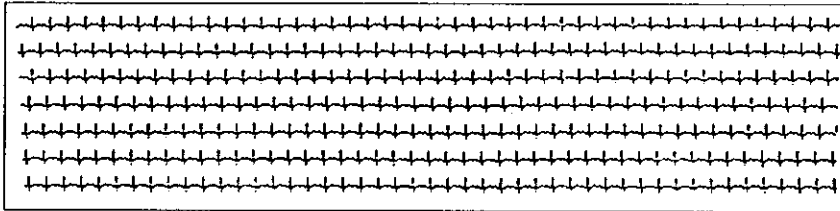


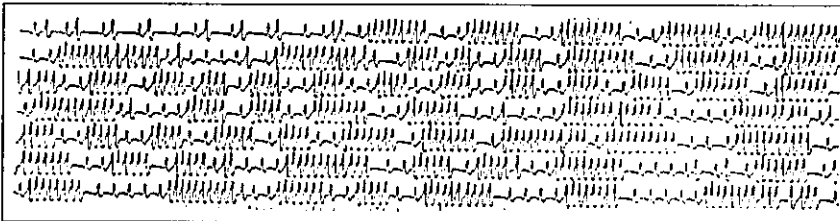
図6 ▶ I c群抗不整脈薬(フレカイニド)によるQRS時間の増大とincessant型心室頻拍

陳旧性心筋梗塞患者に対してフレカイニド100mgを内服させたところ、2時間後にQRS時間の増大に伴うincessant型心室頻拍が出現した(b)。

a: フレカイニド投与前



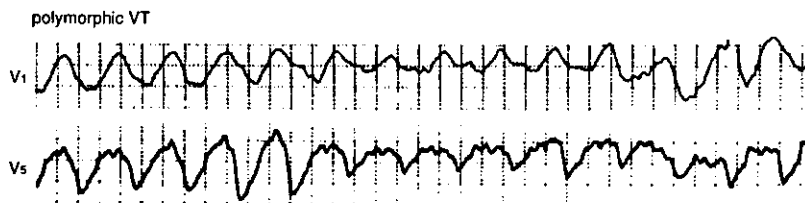
b: フレカイニド(100mg)内服後2時間



2.0sec

図7 ▶ I c群抗不整脈薬(フレカイニド)による正弦状心室頻拍

陳旧性心筋梗塞患者に対してフレカイニド200mg/日の内服を開始したところ、QRS時間の著明な増大に引き続いて正弦状心室頻拍が出現した。



ものと考えられる。このため、虚血性心疾患や心筋症などの器質的心疾患を認める患者で、特に前からQRS時間が延長している場合には、I c群抗不整脈薬はQRS時間の増大に注意しながら慎重に投与するべきであり、狭心症などの急性虚血がある場合には禁忌である。上室性不整脈(心房細動、心房粗動)やリエントリー性VTに対するI c群を含むI群抗不整脈薬投与中に、このようなQRS時間の増大に伴う催不整脈を認めた場合には、直ちに原因となった薬物の投与を中止する。薬物中止後もしばらくは血中濃度が維持されVTが出現する可能性があり、安静のみで十分な心拍数の抑制が得られない場合は鎮静薬や β 遮断薬の投与も有効である。

ジギタリス中毒

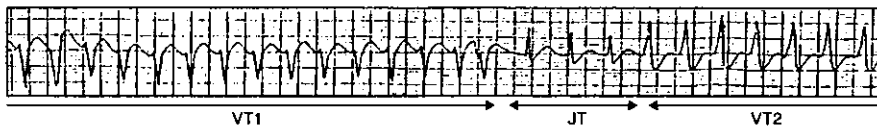
ジギタリスは陰性変時作用を有し洞結節機能や房室結節伝導能を抑制すると同時に、 β 遮断薬やCa拮抗薬とは異なり陽性変力(強心)作用を有するため、うっ血性

心不全を伴う心房細動などの心拍数コントロール目的で使用されることが多い。しかし、副作用としてジギタリス血中濃度が高く(中毒域)になると、遅延後脱分極(delayed afterdepolarization; DAD)による撃発活動を機序として、心房、房室接合部、His-Purkinje系の自動能が亢進し、心房頻拍、房室接合部頻拍、VTなどの異所性の頻脈性不整脈が出現する(図8)。VTでは多源性VTや二方向性VTとなることも多い。一方で、ジギタリス本来の陰性変時作用が強くと出すぎると、洞性徐脈や房室ブロック(図9a)、さらに房室結節伝導能の著明な抑制により心房細動や粗動中にも心停止を認めることがある(図9b)。心電図上で特徴的なSTの盆状低下を認め(図9aの*)、また食欲不振、悪心、嘔吐などの消化器症状、黄視症などの色覚異常、失見当識などの精神症状を認める場合にはジギタリス中毒を疑い、血中濃度を測定して中毒域であることが確認できれば直ちにこれを中止する。特に高齢者で腎機能障害がある場合には注意が必要である。また、ループ利尿薬(フロセミド)との併用は低K血症をきたしやすく、有効血中濃度であっても中毒症状を呈することがある。

図8 ▶ ジギタリス中毒に伴う頻脈性不整脈

- a: ジギタリス中毒(血中濃度9.0ng/ml)に伴って出現した多源性心室頻拍。
- b: ジギタリス中毒(血中濃度3.4ng/ml)に伴って出現した房室接合部頻拍。

a: 多源性心室頻拍(ジゴキシン血中濃度: 9.0ng/ml)



b: 房室接合部頻拍(ジゴキシン血中濃度3.4ng/ml)

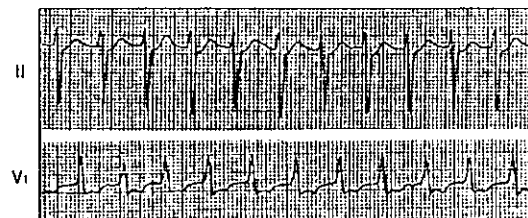


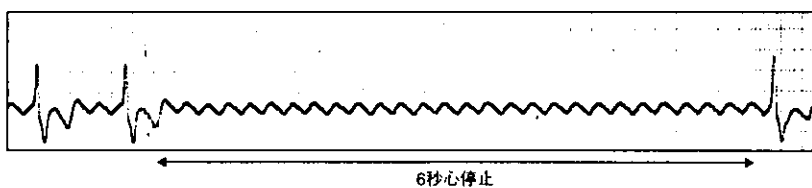
図9 ▶ ジギタリス中毒に伴うST盆状低下と徐脈性不整脈

- a: ジギタリス中毒(血中濃度3.4ng/ml)に伴って出現したST盆状低下(*)と2度房室ブロック(矢印)。
- b: 心房粗動中にジギタリス中毒に伴って出現した6秒間の心停止。

a: 房室ブロック+心室性期外収縮(ジゴキシン血中濃度3.4ng/ml)



b: 心房粗動



強心薬

強心薬のなかでカテコラミン製剤(ドパミン, ドブタミン)は, β 受容体刺激によって心筋収縮力増強作用, 心拍数増加, 刺激伝導の促進, 自動能の亢進などを生じ, 心室性期外収縮, 心房細動, VTなどの頻脈性不整脈を増加させる。またホスホジエステラーゼ阻害薬(ミルリノン)や気管支拡張薬(アミノフィリン, テオフィリン)にも同様の頻脈性不整脈を増加させる作用がある。特に心室性不整脈は通常, 薬物の血中濃度が治療域を超えた場合に出現することが多い。

薬物によるBrugada様ST上昇と心室細動

Brugada症候群は, V_1 ~ V_2 (V_3) 誘導心電図のcoved型またはsaddle-back型のST上昇とVFを主徴とし, 明らかな器質的異常を認めない疾患である⁹⁾。Brugada症候群では10~20%の患者でNaチャンネル遺伝子のSCN5Aの異常が報告されており, Naチャンネル遮断作用の強いIc群抗不整脈薬の静注(フレカイニド 2mg/kg, ビルジカイニド 1mg/kgなど)または経口投与により, 多くの患者でBrugada様のST上昇が増強または顕在化する¹⁰⁾。Brugada症候群におけるST上昇およびVFの細胞学的機序は, 右室心筋細胞の貫壁性電位勾配で説明が可能である¹¹⁾。ST上昇またはJ波の増高には右室心外膜細胞における一過性外向き電流(I_{to})に関連した活動電位第1相notchが関係し, I_{to} や他の外向きK電流(I_{Kr} , I_{Ks} など)が増加, または内向き電流[L型Ca電流(I_{Ca-L}), fast I_{Na}]が減少した場合に, 心外膜細胞のnotchがさらに深くなりdomeが消失する。心内膜細胞ではこのような変化は起こらないため, 心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じJ波およびこれに引き続くST部分が上昇する。VFの引き金となる心室期外収縮は, 近接する心外膜細胞領域にdomeが消失する細胞とdomeが保たれる細胞を認める場合, 両心外膜細胞間で再分極時間のバラツキが増大して発生するphase 2 reentryという一種のリフレクションを機序とすると考えられる。最近, 前述の電流系を変化させる薬物, 特にfast I_{Na} 抑制作用を有する種々の薬物で, Brugada様ST上昇とVFを引き起こすことが報告されている^{12,13)}(表3)。抗不整脈薬としては, Ic群やIa群Naチャンネル遮断薬の他にも, ベラパミルなどのCa拮抗薬(図10)や β 遮断薬でBrugada様のST上昇が顕在化したとの報告があり^{12,13)}, これらはその I_{Ca-L} 抑制作用によるものと考えられる。抗狭心症薬としては, ニフェジピンなどのCa拮抗薬, ニトログリセリンなどの亜硝酸薬, ニコランジルなどのKチャンネル開口薬がST上昇を顕在化させる可能性がある。また, 三環系, 四環系抗うつ薬, フェノチアジン誘導体, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬などの向精神薬によりBrugada様ST上昇やVFが誘発されたとの報告もあり¹⁴⁾(図11), これらはいずれもそのNaチャンネル遮断作用によるものと考えられている。さらに, ヒスタミン H_1 レセプター拮抗薬やコカイン中毒でもBrugada様のST上昇が報告されている^{15,16)}。

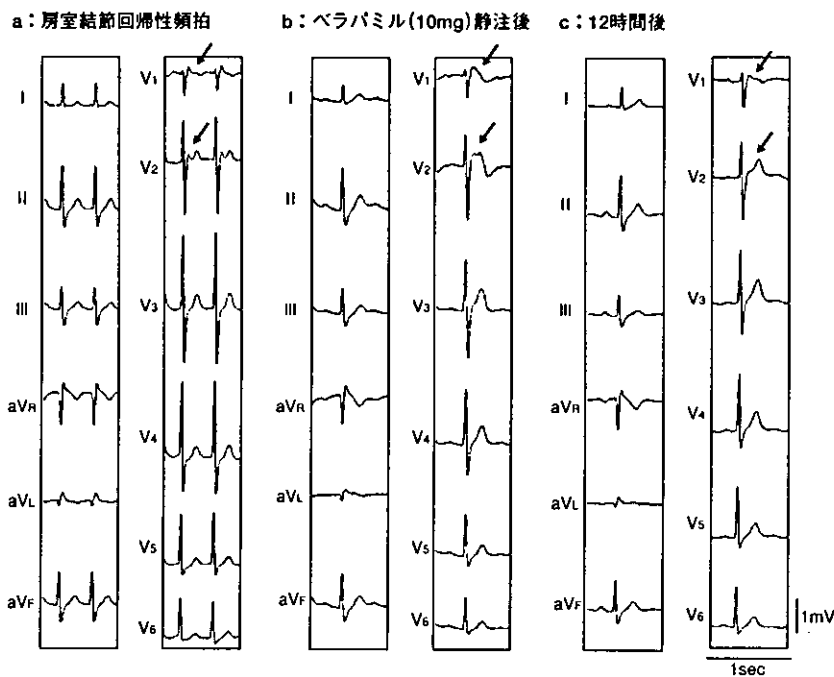
表3 ▶ Brugada様ST上昇作用のある薬剤(薬剤誘起性Brugada症候群)

抗不整脈薬
1. Naチャンネル遮断薬 ① Ic群抗不整脈薬：フレカイニド(タンボコール®)、ピルジカイニド(サンリズム®)、プロパフェノン(プロノン®) ② Ia群抗不整脈薬：アジマリン(アジマリン®)、プロカインアミド(アミサリン®)、ジソピラミド(リスモダン®)、シベンゾリン(シベノール®) 2. Caチャンネル拮抗薬：ベラパミル(ワソラン®) 3. β遮断薬：プロプラノロール(インデラル®)など
抗狭心症薬
1. Caチャンネル拮抗薬：ニフェジピン(アダラート®)、ジルチアゼム(ヘルベッサ®) 2. 亜硝酸薬：イソソルバイドジニトレート(ニトロール®)、ニトログリセリン(ニトログリセリン®) 3. Kチャンネル開口薬：ニコランジル(シグマート®)
向精神薬
1. 三環系抗うつ薬 アミトリプチリン(トリプタノール®、ラントン®)、ノルトリプチリン(トフラニール®、クリテミン®)、デシプラミン(パートフラン®)、クロミプラミン(アナフラニール®)など 2. 四環系抗うつ薬：マプロチリン(ルジオミール®)など 3. フェノチアジン誘導体：ペルフェナジン(トリオミン®、トリラホン®)など 4. 選択的セロトニン再取り込み阻害薬：フルオキサセチンなど
その他
1. ヒスタミンH ₁ レセプター拮抗薬：ジメンヒドリネート(ドラマイシン®)など 2. コカイン中毒

(文献12, 13より改変引用)

図10 ▶ Ca拮抗薬(ベラパミル)によるBrugada様ST上昇

房室回帰性頻拍(a)の停止目的でベラパミル10mgを静注したところ、頻拍は停止したがV₁誘導でcoved型、V₂誘導でsaddle-back型のBrugada様ST上昇が出現した(b, 矢印)。12時間後ST上昇は消失した(c, 矢印)。



(文献13より引用)

a: ノルトリプチリン
(100mg/日)内服中

b: 中止後

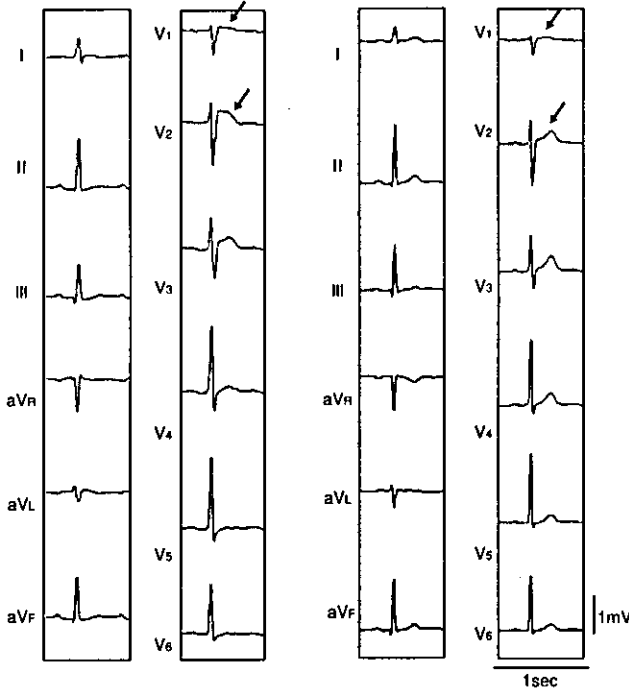


図11 ▶ 三環系抗うつ薬(ノルトリプチリン)によるBrugada様ST上昇

ノルトリプチリン100mg/日内服中にV₁、V₂誘導でcovered型のBrugada様ST上昇を認めたが(a, 矢印)。内服中止後ST上昇は消失した(b, 矢印)。

(文献13より引用)

まとめ

薬物による心電図異常はしばしば致死性不整脈に先行して認められ、その細胞学的成因も各薬物の心筋細胞のイオンチャネルに対する作用の面から解明されつつある。これらの薬物による心電図異常を早期に発見し、正確に診断することにより、引き続いて発生する可能性のある致死性不整脈を未然に防ぐことが可能となり、臨床上大変重要である。

【文献】

- 1) Desseretenne F: La tachycarie ventriculaire a deux foyers opposes variables. Arch Mal Coeur 59: 263-272, 1966.
- 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.
- 3) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al: Excessive prolongation of QT interval and increased dispersions of repolarization after chronic oral amiodarone predict the recurrence of ventricular tachyarrhythmia. PACE 27: 901-909, 2004.
- 4) Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX: Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. J Am Coll Cardiol 28: 1836-1848, 1996.
- 5) Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al: KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. Circulation 96: 2778-2781, 1997.
- 6) Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, et al: Cellular and ionic mechanism for drug-induced long-QT syndrome and effectiveness of verapamil. J Am Coll Cardiol 45: 300-307, 2005.
- 7) Tzivoni D, Banai S, Schuger CS, et al: Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. Circulation 77: 392-397, 1988.
- 8) 松尾清隆, 栗田隆志, 田口敦史, ほか: I群抗不整脈薬による催不整脈作用: 上室

性頻脈性不整脈に伴うQRS延長によって生じた多形性心室頻拍の臨床的および心電図学的検討. 心電図 17: 46-54, 1997.

- 9) Brugada P, Brugada J: Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 20: 1391-1396, 1992.
- 10) Shimizu W, Antzelevitch C, Suyama K, et al: Effect of sodium channel blockers on ST segment, QRS duration, and corrected QT interval in patients with Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11: 1320-1329, 2000.
- 11) Yan GX, Antzelevitch C: Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 100: 1660-1666, 1999.
- 12) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada syndrome. Report of the second conference. *Circulation* 111: 659-670, 2005.
- 13) Shimizu W: Acquired forms of Brugada syndrome. in: *The Brugada Syndrome: From bench to bedside* (Antzelevitch C, ed). chapter 14, Blackwell Futura, UK, 2004, p166-177.
- 14) Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP: Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med* 346: 1591-1592, 2002.
- 15) Pastor A, Nunez A, Cantale C, et al: Asymptomatic Brugada syndrome case unmasked during dimenhydrinate infusion. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 1192-1194, 2001.
- 16) Littmann L, Monroe MH, Svenson RH: Brugada-type electrocardiographic pattern induced by cocaine. *Mayo Clin Proc* 75: 845-849, 2000.

不整脈の診断と治療*

QT 延長症候群を中心に

鎌倉史郎

■ QT 延長症候群をめぐる最近1年間の話題

QT 延長症候群(LQTS)は心電図上QT時間の延長とT波形態の異常を有し、非持続性多形性心室頻拍(Torsade de Pointes=TdP)や心室細動のために失神や突然死が生じる疾患である。LQTSは遺伝的な背景を有する先天性(家族性)のものと、薬剤や低K血症などに伴う後天性(二次性)のものに分類できる。先天性のLQTSは1990年代になって、その原因が心筋のイオンチャネル遺伝子の変異に基づく“遺伝子病”であることが判明し、その類縁疾患としてのBrugada症候群、家族性心臓ブロック、新生児突然死症候群などの原因も解明されつつあるが、最近では後天性のLQTSもその成因を遺伝子変異や遺伝子多型に求める報告が相次いでいる。

本稿では最近1年間に明らかとなったLQTS関連疾患における遺伝子情報と、臨床病態ならびに発生機序などを中心に述べる。

① 先天性QT延長症候群の関連疾患と原因遺伝子

1. Andersen症候群

これまで先天性LQTSでは6つの異なる染色

体座に連鎖する6つのLQTサブタイプ(LQT1~LQT6)と、それぞれに対応する5つの原因遺伝子(KCNQ1(KvLQT1)-LQT1, KCNH2(HERG)-LQT2, SCN5A-LQT3, KCNE1(minK)-LQT5, KCNE2(MiRP1)-LQT6)が同定されている¹⁾。最近QT延長に周期性四肢麻痺や骨格異常を伴うAndersen症候群の原因遺伝子(KCNJ2)が同定された^{2,3)}。この遺伝子は17番染色体上(17q23)にあり、Kir2.1チャンネルをコードするが、このチャンネルは心臓の他に、骨格筋、脳にも発現しているため、この遺伝子変異によりI_{K1}電流が減少して、上記の病態が出現する。

2. LQT3とBrugada症候群、伝導障害

NaチャンネルをコードするSCN5A遺伝子の変異では、LQT3以外にも種々の病態が出現することが報告されている。LQT3ではNaチャンネルの不活性化が不完全になるために、再分極相で内向き電流が持続的に流れ、活動電位持続時間が延長する。このSCN5A変異のなかには不活性化が亢進したり、不活性化からの回復が遅延するなどの不活性化機構の異常が認められることが

* Recent Progress in Long QT Syndrome

¹ 国立循環器病センター心臓血管内科(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1) Shiro Kamakura: Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center

あり、これにより Na 電流が低下して Brugada 症候群や伝導障害が生じる^{4,5)}。Kyndt らは、SCN 5 A 上の同一変異であるにもかかわらず、Brugada 症候群としての表現型(ST 上昇+右脚ブロック)を呈したり、ST 上昇を有さず伝導障害だけを呈する新しい変異(G 1406 R)を報告し、病型の発現に修飾(modifier)遺伝子や環境因子が関与している可能性を示唆している⁶⁾。

1999 年に Q T 延長症候群(LQT 3)と Brugada 症候群の心電図学的特徴を同時に発現する変異(1795 insD)が報告されたが、この変異では LQT 3 の治療に有用とされるフレカイニドを用いると、かえって ST 上昇が顕在化してしまう可能性が指摘されている⁷⁾。また、この変異では QT 延長症候群が生じるか、Brugada 症候群が生じるかは心拍数に依存することが知られていたが、Rudy らはコンピュータシミュレーションを用いてこの機序を説明している。すなわち、心拍数が遅い時には RR 間隔が長いために変異チャンネルが不活性化から十分回復でき、プラトー電位下で Na 電流が流れてしまうために活動電位が延長して LQT 3 になる。一方、心拍数が速い場合は不活性化から回復できるチャンネルが減少して Na 電流が減少する結果、相対的に心外膜側で外向き電流が増大し、ST が上昇して Brugada 症候群を作るとしている。一般に Brugada 症候群では β 作動薬は L 型 Ca 電流を介して心外膜細胞の活動電位のプラトー相を回復させ ST 上昇を改善するとされているが、本論文では、この変異を有する例に対して β 作動薬を用いると M 細胞の活動電位を延長させ、徐脈時に再分極時間のばらつきや EAD をもたらす可能性があるとも述べている⁸⁾。Vandenberg らは、この変異を有する家系の臨床像を調べているが、60 例の遺伝的保因者には QT 延長と徐脈が認められたが、危険な心室性不整脈はみられず、2 例を除いて失神症状もなかった。ペースメーカーを予防的に植込んだ 30 例では死亡例はなかったが、植込まなかった 30 例中 5 例が突然死し、その原因として頻脈よりも徐脈が考えられると報告している⁹⁾。

3. LQTS と新生児突然死症候群

新生児突然死症候群(SIDS)はうつぶせ寝によ

る窒息や原因不明の呼吸障害がその原因と考えられていたが、その一部が LQTS に由来する可能性が指摘されている。Schwartz らは、SIDS 症例の 50%に QT 時間の延長がみられたとし、遺伝子解析により SCN 5 A や KCNQ 1 の変異例を報告しているが¹⁰⁾、Ackerman らも凍結保存された心筋標本の解析から、2%の SIDS 例に 2 種(A 997 S, R 1826 H)の SCN 5 A 遺伝子の変異を同定している¹¹⁾。この他に、Wedekind らも SCN 5 A 変異(A 1330 P)に由来する孤発性の SIDS を報告しており、LQT 1 や LQT 2 より重篤な心事故が起こりやすいとされる LQT 3 の若年発生の可能性を指摘している¹²⁾。

4. LQTS ならびに Torsade de Pointes の発生機序

Antzelevitch らは、動脈灌流心筋切片を用いた動物実験により、LQTS における QT 延長や Torsade de Pointes(TdP)の発生には心室筋中層に存在する M 細胞が大きく関与し、徐脈や交感神経刺激または薬剤によりもたらされる異常 T 波の形態や発生様式は M 細胞と心外膜細胞、心内膜細胞間の貫壁性活動電位勾配の変化で説明可能であると報告している。Akar らは、イヌの動脈灌流標本に optical mapping の手法を用いて、心内膜から心外膜に至る心筋全層の活動電位を種々の条件下で記録している。それによると、d-sotalol と徐脈により形成された LQT 2 モデルでは、M 細胞での活動電位の延長に伴って、貫壁性の再分極時間のばらつきが著明となり、M 細胞領域周辺を伝導ブロック部位として心筋内で貫壁性にリエントリーが生じると述べている¹³⁾。また、コンピュータシミュレーションによる検討からも、LQTS の QT 延長や T 変化、または Brugada 症候群の ST 上昇の成因に関して、Antzelevitch らの実験結果と同様の所見が報告されている¹⁴⁾。

② 先天性 QT 延長症候群の臨床像

LQTS の臨床症状はサブタイプ毎に異なることが知られている。遺伝子診断で判明した LQTS のサブタイプをみると、その 90%を LQT 1 と LQT 2 が占め、残りの 10%が LQT 3 で、その他のタイプはまれにしか認められていな

い、このうちLQT1では主として水泳などの運動時に失神・突然死などの心事故が生じるのに対し、LQT2では驚愕やアラーム音などの精神的なストレスで生じ、LQT3では睡眠中や安静時に発生する傾向があるとされていた。また、LQT1、LQT2では交感神経緊張時にQT時間が延長するのに対し、LQT3では交感神経緊張時にはQTは延長せず、むしろ睡眠中や徐脈時にQTが延長する。T波の形態も、LQT1では幅の広いT波が認められることが多いのに比して、LQT2では2峰性のT波や平低化したT波が多く、LQT3では立ち上がり時相が遅く、かつ2相性または先鋭化したT波が認められやすいとされていた。

Schwartzらは、670例のLQTS(LQT1~3)において臨床症状と遺伝子型との関連性を詳細に報告している¹⁵⁾。それによると、心事故はLQT1の62%が運動時に起こり、睡眠時に起こるのは3%にすぎなかったが、LQT2では43%が情動、驚愕、精神的ストレスで生じ、LQT3では39%が睡眠時や安静時に生じた。このうち致死的心事故はLQT1では68%が運動時に、LQT2の49%とLQT3の64%が睡眠、安静時に発生していた。また、音による刺激で心事故を起こした例の80%がLQT2であり、水泳中に心事故を起こした例の99%がLQT1であった。症状の出現時期はLQT1がLQT2,3より早く、その54%が10歳までに出現し、男性に早く出やすい傾向があった。一方、QT時間は3タイプ間で差がなかった。治療ではLQT1の81%では β 遮断薬に反応し、再発も19%と少なかったが、LQT2,3では約半数が再発したと述べている。

Kimbroughらは、LQTS 211人の発端者とその第1親等791人の臨床症状と心電図を比較した結果、QT時間の長い母親のほうがQT時間の長い父親よりも心事故を早期に、かつ多く起こしやすいが、重症(心停止/死亡の既往がある、またはQTc>0.5 sec)の発端者の両親、兄弟がより心事故を起こしやすいとは言えないと報告している¹⁶⁾。

これまでLQTSの表現型は変異を生じた遺伝子毎に異なることが判明していたが、変異の種類

や、遺伝子上で変異の生じた部位にも関連する可能性が指摘されている。Huangらは、LQT2におけるHERGチャンネルのポア(S5とS6セグメントの連結部)でのミスセンス変異は機能喪失型で優性阻害効果を示すと報告したが¹⁷⁾、その後Mossらは211例のLQT2におけるHERGチャンネルの変異出現部位を検討した結果、ポア領域に変異の認められた35例ではそれ以外の部位に変異のあった166例に比べて不整脈に関連する心事故が有意に多く、QTc時間も長かったと報告している。このなかで彼らはLQT2に計44種の変異を認め、そのうち14種がポア領域の変異であったと述べている¹⁸⁾。

表現型からLQT1とLQT2を鑑別する方法として、Lupoglazoffらはホルター心電図上のT波のnotchに注目している¹⁹⁾。彼らは、XYG誘導で記録したT波をG0(notchのないもの)、G1(notchあり2峰性だが、T波の頂点を越えない小さな山のあるもの)、G2(2峰性でT波頂点を越える大きな山のあるもの)に分類し、遺伝子型と対比したが、LQT2群ではX誘導でG2 notchが多く(81%)、Y誘導でT陰転が多かった(83%)のに比し、LQT1群やコントロール群ではほとんど(92%、96%)がG0 notchであったとしている。また、LQT2のうちcore domainミスセンス変異では92%がG2 notchを示すが、CまたはN末端のミスセンス変異やframeshift変異ではG0、G1 notchが多くなるという。この他、Tanabeらは交感神経刺激(エピネフリン静注)時に体表面電位図を用いて再分極のばらつきを検討したところ、貫壁性ならびに空間的ばらつきはLQT2よりもLQT1において増大することを報告した²⁰⁾。またShimizuらはLQTS例に β 遮断薬を投与すると貫壁性ばらつきがLQT1群でより減少するが、 β 遮断薬服用下でエピネフリンを投与しても、両群において貫壁性、空間的ばらつきは増大しないと報告した²¹⁾。

③ 後天性QT延長症候群の病態

後天性LQTSは電解質異常、徐脈、薬物などの二次的な要因によりQT延長を来すものをさすが、これらの一部において、先天性LQTSで認

められるような遺伝子変異が報告されている。その変異はKCNQ1, KCNH2, SCN5AなどLQTS関連遺伝子のほとんどで認められているが、変異の見つかる頻度は必ずしも多くはなかった。そこで近年では、一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNP)が後天性LQTSの原因として注目されている。これまでHERGのK897T, KCNE2のT8A, KCNE1のD85N, KCNQ1のG643S²²⁾などがSNPとして報告されており、その多くがチャンネルの軽度の異常をもたらしたり、薬剤の感受性を高めてLQTSを発症させると考えられている。最近Yangらは、薬剤によりTdPを生じた92例のうち、5例に種々の遺伝子のミスセンス変異と、4例にSNPを認めたと報告しており、これら遺伝子異常が薬剤性の後天性LQTSの10~15%に存在する可能性を指摘している²³⁾。

後天性LQTSにおけるTdPの機序に関しては、Yanらがイヌではなく家兎の動脈灌流標本にdl-sotalolを投与して、自然に出現するTdP作成に成功しており、これによりTdPの引き金は心内膜側から生じるphase 2 EADであると報告している²⁴⁾。またOpstalらは、アミオダロン投与時にTdPが生じにくいのは心筋の活動電位が均等に延長するためであることを房室ブロック+後天性LQTS作成犬で確認している²⁵⁾。

文 献

- 1) Keating MT, Sanguinetti MC: Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 104: 569-580, 2001
- ★ 2) Plaster N, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 105: 511-519, 2001
[Andersen症候群が染色体17q23上のKCNJ2遺伝子の変異に由来することを初めて報告している。]
- 3) Ai T, Fujiwara Y, Tsuji K, et al: Novel KCNJ2 mutation in familial periodic paralysis with ventricular dysrhythmia. *Circulation* 105: 2592-2594, 2002
- ★ 4) Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, et al: A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 409: 1043-1047, 2001
[SCN5A遺伝子の変異により心臓の伝導障害が生じることを報告している。]
- ★ 5) Wang DW, Viswanathan PC, Balsler JR, et al: Clinical, genetic, and biophysical characterization of SCN5A mutations associated with atrioventricular conduction block. *Circulation* 105: 341-346, 2002
[SCN5A変異で房室ブロックが生じる機序を報告している。]
- 6) Kyndt F, Probst V, Potet F, et al: Novel SCN5A mutation leading either to isolated cardiac conduction defect or Brugada syndrome in a large French family. *Circulation* 104: 3081-3086, 2001
- 7) Viswanathan PC, Bezzina CR, George AL, et al: Gating-dependent mechanisms for flecainide action in SCN5A-linked arrhythmia syndromes. *Circulation* 104: 1200-1205, 2001
- ★ 8) Clancy CE, Rudy Y: Na⁺ channel mutation that causes both Brugada and long-QT syndrome phenotypes: a simulation study of mechanism. *Circulation* 105: 1208-1213, 2002
[コンピュータシミュレーションを用いて1795insD変異でBrugada症候群とLQTSが心拍依存性に発現する機序を解明している。]
- 9) Vandenberg MP, Wilde AAM, Viersma JW, et al: Possible bradycardiac mode of death and successful pacemaker treatment in a large family with features of long QT syndrome type 3 and Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 630-636, 2001
- 10) Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R, et al: Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 358: 1342-1343, 2001
- ★ 11) Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al: Post-mortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 286: 2264-2269, 2001
[凍結保存された新生児突然死症候群の心筋標本からSCN5A変異を同定している。]
- 12) Wedekind H, Smits JPP, Schulze-Bahr E, et al: De novo mutation in the SCN5A gene associated with early onset of sudden infant death. *Circulation* 104: 1158-1164, 2001
- ★ 13) Akar FG, Yan GX, Antzelevitch C, et al: Unique topographical distribution of M cells underlies reentrant mechanism of torsade de pointes in the long-QT syndrome. *Circulation* 105: 1247-1253, 2002
[optical mappingの手法により、LQT2モデルにおけるTdPがM細胞領域周辺を伝導ブロック部位としたリエントリーにより生じると報告している。]
- ★ 14) Gima K, Rudy Y: Ionic current basis of electrocardiographic waveforms. A model study. *Circ Res* 90: 889-896, 2002
[コンピュータシミュレーションを用いてLQTSのQT延長やT変化、Brugada症候群のST上昇の機

- 序を説明している.)
- ★15) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103: 89-95, 2001
〔670例のLQTSにおいて遺伝子型と臨床症状との関連性を詳細に報告している.〕
- ★16) Kimbrough J, Moss AJ, Zareba W, et al: Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome. *Circulation* 104: 557-562, 2001
〔LQTS発端者の臨床症状とその両親, 兄弟の症状の関連性を検討している.〕
- 17) Huang FD, Chen J, Lin M, et al: Long-QT syndrome-associated missense mutations in the pore helix of the HERG potassium channel. *Circulation* 104: 1071-1075, 2001
- ★18) Moss AJ, Zareba W, Kaufman ES, et al: Increased risk of arrhythmic events in long-QT syndrome with mutations in the pore region of the human ether-a-go-go? Related gene potassium channel. *Circulation* 105: 794-799, 2002
〔HERGチャネルのポア領域における変異を有する例がより重症となることを報告している.〕
- ★19) Lupoglazoff JM, Denjoy I, Berthet I, et al: Notched T waves on holter recordings enhance detection of patients with LQT2 (HERG) mutations. *Circulation* 103: 1095-1101, 2001
〔ホルター心電図のT波形態を3種類に分類し, 遺伝子型, または変異部位別の特徴を検討している.〕
- 20) Tanabe Y, Inagaki M, Kurita T, et al: Sympathetic stimulation produces a greater increase in both transmural and spatial dispersion of repolarization in LQT1 than LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 37: 911-919, 2001
- 21) Shimizu W, Tanabe Y, Aiba T, et al: Differential effects of beta-blockade on dispersion of repolarization in the absence and presence of sympathetic stimulation between the LQT1 and LQT2 forms of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 39: 1984-1991, 2002
- 22) Kubota T, Horie M, Takano M, et al: Evidence for a single nucleotide polymorphism in the KCNQ1 potassium channel that underlies susceptibility to life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12: 1223-1229, 2001
- ★23) Yang P, Kanki H, Drolet B, et al: Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 105: 1943-1948, 2002
〔薬剤性の後天性LQTSにおいて遺伝子変異または1塩基多型が10~15%の症例で認められることを報告している.〕
- ★24) Yan GX, Wu Y, Liu T, et al: Phase 2 early after depolarization as a trigger of polymorphic ventricular tachycardia in acquired long-QT syndrome: direct evidence from intracellular recordings in the intact left ventricular wall. *Circulation* 103: 2851-2856, 2001
〔家兔の動脈灌流標本を用いて, 後天性LQTSで生じるTdPの引き金がphase 2 EADであることを証明している.〕
- 25) Opstal JM, Schoenmakers M, Verduyn SC, et al: Chronic amiodarone evokes no torsade de pointes arrhythmias despite QT lengthening in an animal model of acquired long-QT syndrome. *Circulation* 104: 2722-2727, 2001

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

PCI治療戦略に活かす

PTCA・ステントの病理カラーアトラス

監修 延吉正清
著 井上勝美●A4 頁100 写真2 カラー写真86 色図4 2002年
定価(本体9,500円+税) 送料実費
[ISBN4-260-11993-1]

冠動脈インターベンショナリストのための画期的カラーアトラス。冠動脈造影と病理所見を常に対比させながら、知悉すべきPTCA後の経時的変化と長期予後、ステント植え込み術後の経時的変化と血管壁組織反応の特性、臨床現場で重視されているステント植え込み術の問題点、頸動脈ステントの病理像などを供覧する珠玉の労作。

Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome

T. Noda¹, H. Takaki², T. Kurita¹, K. Suyama¹, N. Nagaya¹, A. Taguchi¹, N. Aihara¹, S. Kamakura¹, K. Sunagawa², K. Nakamura³, T. Ohe³, M. Horie⁴, C. Napolitano⁵, J. A. Towbin⁶, S. G. Priori⁵ and W. Shimizu¹

¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, ²Department of Cardiovascular Dynamics, National Cardiovascular Center, Suita, Japan; ³Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama, Japan; ⁴Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ⁵Molecular Cardiology, Salvatore Maugeri Foundation, Pavia, Italy; ⁶Department of Pediatrics (Cardiology), Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX, U.S.A.

Aims Differences in the sensitivity of the genotype of the congenital long QT syndrome to sympathetic stimulation have been suggested. This study compared the influence of sympathetic stimulation on continuous corrected QT (QTc) intervals between LQT1, LQT2 and LQT3 forms of the congenital long QT syndrome.

Methods and Results We recorded a 12-lead electrocardiogram continuously before and after bolus injection ($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$) of epinephrine followed by continuous infusion ($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) in 12 LQT1, 10 LQT2, 6 LQT3, and 13 control patients. The QT intervals and previous RR intervals of all beats were measured semi-automatically, and the QTc intervals of all beats were calculated by Bazett's method. The dynamic response of the RR interval to epinephrine was no different between the four groups. The QTc was prolonged remarkably (477 ± 42 to 631 ± 59 ms; $P < 0.0005$, % delta prolongation = +32%) as the RR was maximally decreased (at peak of epinephrine), and remained prolonged at steady state conditions of epinephrine (556 ± 56 ms; $P < 0.0005$ vs baseline, +17%) in LQT1 patients. Epinephrine also prolonged the QTc dramatically

(502 ± 23 to 620 ± 39 ms; $P < 0.0005$, +24%) at peak of epinephrine in LQT2 patients, but this shortened to baseline levels at steady state (531 ± 25 ms; $P = \text{ns}$ vs baseline, +6%). The QTc was much less prolonged at peak of epinephrine in LQT3 (478 ± 44 to 532 ± 41 ms; $P < 0.05$, +11%) and controls (394 ± 21 to 456 ± 18 ms; $P < 0.0005$, +16%) than in LQT1 and LQT2 patients, and shortened to the baseline levels (LQT3; 466 ± 49 ms, -3%, controls; 397 ± 16 ms, +1%; $P = \text{ns}$ vs baseline) at steady state.

Conclusion Our data suggest that the dynamic response of ventricular repolarization to sympathetic stimulation differs between LQT1, LQT2 and LQT3 syndromes, and may explain why the trigger of cardiac events differs between the genotypes.

(*Eur Heart J*, 2002; 23: 975–983, doi:10.1053/euhj.2001.3079)

© 2002 The European Society of Cardiology. Published by Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Key Words: Action potentials, catecholamines, genetics, long-QT syndrome, nervous system, sympathetic.

Revision submitted 16 October 2001, accepted 17 October 2001, and published online 31 January 2002.

Dr Wataru Shimizu was supported by Japan Heart Foundation/Pfizer Pharmaceuticals Inc. Grant for Cardiovascular Disease Research, Kanae Foundation, Kato Memorial Bioscience Research Foundation, and Research Grant for Cardiovascular Diseases (11C-1) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Correspondence: Dr Wataru Shimizu, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka, 565-8565 Japan.

Introduction

The congenital long QT syndrome is an inherited disease characterized by prolonged ventricular repolarization (QT interval) and life-threatening polymorphic ventricular tachycardia, torsade de pointes, which may lead to sudden cardiac death^[1-3]. Genetic studies have shown that at least five forms of the congenital long QT syndrome are caused by mutations in ion channel genes located on chromosomes 3, 4, 7, 11, and 21^[4-6]. Mutations in *KCNQ1* and *KCNE1* are responsible for defects in the slowly activating component of the delayed rectifier potassium current (I_{Ks}) which underlies the LQT1 and LQT5 syndrome, whereas mutations in *HERG* and *KCNE2* are responsible for defects in the rapidly activating component (I_{Kr}) underlying LQT2 and LQT6^[6]. Mutations in *SCN5A* alter the function of the sodium channel (I_{Na}) responsible for LQT3. Recent clinical^[7-10] and experimental^[11,12] studies have suggested differences in the sensitivity of genotypes of the congenital long QT syndrome to sympathetic stimulation. Exercise-related events dominate the clinical picture in LQT1, while a sudden shock in the form of an auditory stimulus is the predominant trigger of cardiac events in LQT2. Sleep-related episodes are more common in LQT3. Therefore, we hypothesize that the dynamic response of ventricular repolarization (continuous beat-to-beat QT intervals) to sympathetic stimulation differs between genotypes of the congenital long QT syndrome. The purpose of the present study was to compare the influence of epinephrine infusion on continuous corrected QT intervals between LQT1, LQT2 and LQT3 forms of the congenital long QT syndrome.

Methods

Study population

The study population included 12 patients affected with the LQT1 syndrome (*KCNQ1* mutations, five unrelated families), 10 patients with the LQT2 syndrome (*HERG* mutations, five unrelated families), six patients with the LQT3 syndrome (*SCN5A* mutations, three unrelated families), and 13 healthy volunteers as a control group. The LQT1 group consisted of 10 females and two males, ranging in age from 9 to 68 years (mean, 28 ± 20 years). The LQT2 group included four females and six males from 5 to 61 years (mean, 28 ± 22 years). The LQT3 group included two females and four males from 12 to 65 years (mean, 35 ± 18 years). The control group included eight females and five males from 22 to 48 years old (mean, 29 ± 8 years). Eight patients with LQT1, seven patients with LQT2, and one patient with LQT3 had symptoms (syncope or aborted cardiac arrest).

Recording of standard 12-lead electrocardiograms

All protocols were reviewed and approved by our Ethical Review Committee, and informed consent was

obtained from all patients. A standard 12-lead electrocardiogram was recorded with an FDX6521 (Fukuda Denshi Co., Tokyo, Japan) in the supine position. All antiarrhythmic drugs including beta-blockers were discontinued for at least five drug half-lives. These electrocardiographic data were digitized using analog-digital converters with a sampling rate of 1000 samples/second/channel. The digitized data were stored and analysed by using a personal computer and a program developed by our institution. The QT interval was defined as the time interval between the QRS onset and the point at which the isoelectric line intersected a tangential line drawn at the minimum dV/dt point of the positive T wave or at the maximum dV/dt point of the negative T wave (so-called tangential methods). When a bifurcated or secondary T wave (pathological U wave) appeared, it was included as part of the measurement of the QT interval, but the normal U wave, which was apparently separated from a T wave, was not included. This process was semi-automatically performed against a continuous beat-to-beat 5-averaged QRS complex using a computerized protocol. The longest QT interval that could be measured continuously was used for analysis. The QT interval was measured in the same lead before and during epinephrine infusion in each patient. A dynamic change in the corrected QT interval, as demonstrated by Bazett's method (QTc: QT/\sqrt{RR}), in all beats was compared between the four groups.

Epinephrine administration

A bolus injection of epinephrine ($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$), an $\alpha+\beta$ -adrenergic agonist, was followed immediately by continuous infusion ($0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) in all group patients. The electrocardiogram was continuously recorded during sinus rhythm under baseline conditions and usually for 5 min under epinephrine infusion. The effect of epinephrine on both RR and QT intervals reached steady state conditions usually 2-3 min after the start of epinephrine. The QTc data, as representing the peak effect of epinephrine, was collected 1-2 min after the start of epinephrine when the RR interval was at its shortest, while the QTc data, as representing steady state conditions of epinephrine, was collected 3-5 min after the start of epinephrine.

Statistical analysis

Data are reported as the mean \pm SD. Repeated-measures two-way ANOVA followed by Scheffe's test was used to compare measurements made before and after epinephrine administration, and to compare differences between LQT1, LQT2, LQT3 and control patients. Repeated-measures one-way ANOVA followed by Scheffe's test was used to compare changes of the measurements with epinephrine between the four groups. A value of $P < 0.05$ was regarded as significant.