

Brugada 症候群のうち、失神発作を呈する症例の予後は不良であり、その治療法として植込み型除細動器は重要な治療法である。一方、症状のない Brugada 型心電図を示す例の治療法は確立していない。最近、欧州心臓病学会は、Brugada 症候群における心電図診断を発表した¹¹⁾。Brugada 型心電図の診断基準として、 $V_1 \sim V_3$ 誘導の ST 異常を示し、しかも J 点で 0.2 mV 以上の上昇を示す 3 つのタイプに分類した。①coved 型で T 波の陰転がみられるもの、②ST 部分が 0.1 mV 以上上昇し、saddle back 型を呈し、T 波が陽性または 2 相性のもの、③ST 上昇が 0.1 mV 未満で saddle back 型を呈し、T 波が陽性のものである。そのうち、自然にあるいは薬剤負荷によって coved 型のタイプが認められた①のタイプを Brugada 型心電図とし、それ以外のタイプは断定できないとした。

ST 上昇の機序として、一過性外向き K 電流 (Ito) の作用が注目されている。この Ito は心内膜側に比べて心外膜側に多く発現しており、Ito を抑制する薬剤や内向き電流である L 型 Ca 電流を増強するような薬剤が治療薬剤として有望である¹²⁾。

今後、無症候性 Brugada 症候群の一次予防や治療法についての検討が重要な課題である。

心 房 細 動

心房細動関連では AFFIRM 試験を受けて、わが国では J-RHYTHM 試験が開始された。抗不整脈薬の心房細動再発予防には限界があり、長期使用に際しては催不整脈作用や心外副作用の問題も考慮しなくてはならない。そこで、無理に洞調律を維持するのではなく、心室レートコントロールにより心機能を管理し、合併症である血栓塞栓症に対して抗凝固療法を施行することで、そのリスクを低下させることができるならば、洞調律維持に固執する必要はないと考えられる。心房細動患者の治療戦略すなわち洞調律維持と心室レートコントロールによるこれら治療法の優劣を、総死

亡をエンドポイントとした大規模臨床試験 Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Clinical Trial¹³⁾の成績が報告された。AFFIRM 試験は、心房細動で脳卒中ないし死亡のリスクの高い症例を対象として、リズムコントロールとレートコントロールの 2 群で総死亡を比較した多施設無作為割り付け試験で、米国とカナダで施行された。対象は 65 歳以上 (平均 70 歳) で、上記の症例選択基準と、抗凝固療法の禁忌ではない症例とされ、無作為割り付けがなされたのちにすぐに治療が開始された。

その結果、総死亡は有意差はないものの、ハザード比で 1.15 ($p=0.08$) とリズムコントロール群で不利な結果であった。そして、結論として、①心房細動の治療戦略としてのリズムコントロールは、予後改善についてレートコントロールにまさる効果はなく、レートコントロールでは治療薬による有害事象のリスク低下に有利であること、②この試験の対象となった高リスク症例では、洞調律維持がなされていても抗凝固療法を継続すべきであること、の 2 点が述べられた。この報告を受け多くの研究会・学会で、心房細動をテーマにしたシンポジウム・パネルディスカッションが企画された。わが国の専門医のあいだでは、「適切な QOL 評価がなされていない」「洞調律維持の意義は高く AFFIRM 試験の結果を適応しうる対象は限られる」との意見が多数を占めている。日本心電学会を中心に発作性心房細動、持続性心房細動を対象として、2,600 症例を目標に Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation (J-RHYTHM) が企画され¹⁴⁾、2003 年 1 月から登録が開始された。この試験は、①心房細動発症後 48 時間未満で自然停止が見込まれるもの、②発症後 48 時間以上、1 年未満の症例を登録し洞調律維持群と心室レートコントロール群に無作為に分けて、死亡、入院のイベントをエンドポイントとして開始された。

本試験は治療法選択の振り分けのみで、各症例の具体的な治療法は担当医に一任されている。一方、肺静脈の電氣的隔離 (カテーテルアブレー

ション)の技術的な進歩に伴い、良好な臨床成績が報告されている。薬物治療では up-stream 治療としてのアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬の成績が示されるにいたっている。抗不整脈単独治療の限界により、新たな治療戦略の模索がなされている。

カテーテルアブレーション治療の進歩

高周波を用いたカテーテルアブレーション療法が臨床に導入されてから、十余年が経過したが、現在では発作性上室性頻拍、WPW 症候群、通常型心房粗動、特発性心室頻拍に対しては第一選択治療法と位置付けされており、治療法として確立された。しかしながら、開心術後の心房頻拍や、心筋梗塞などの構造的な疾患に伴う心室頻拍(VT)など複雑なメカニズムの不整脈に対しては、いまだ満足しうる成績をあげているとはいえない。その中で、最近の医療工学の進歩に伴う新しいマッピング・システムの開発により、これら不整脈責任部位の同定が困難な頻拍に対しても、積極的にアブレーションが行われている。とくに最近、CARTO や EnSite といった空間的分解能の高い三次元マッピング・システムを用いて、新しいアブレーション戦略を打ち出し、合理的かつ大胆な根治的治療が行われており、これらが学会や専門誌における話題になっている。

一方、専門医にとってのもう一つの話題の中心は、心房細動(AF)に対するアブレーションである。主に肺静脈(PV)袖状心筋から発生する頻回興奮がAFの発生、持続に関与することが明らかになって以来、不整脈の根治を目的として肺静脈と左房を電気的に隔離するPV-isolation法が行われるようになった。今回、特別講演として、この分野での先駆者である Shih-Ann Chen 先生が“Catheter ablation for thoracic vein arrhythmias: fact and controversy”と題して最新の治療法とその問題点について講演された¹⁵⁾。

以下にAF、心房頻拍、VTに対するカテーテルアブレーションによる治療に関するトピックス

を紹介する。

1. AFに対する肺静脈隔離術

Haissaguerre ら¹⁶⁾がその有用性を報告して以来、AFに対する根治療法としてのPVアブレーションが注目を集めている。当初はPV内部での焼灼も行われていたが、PV狭窄が問題となるため、現在ではPV入口部よりも心房よりの位置で焼灼する方法が一般的である。各PVの左房との電気的連結部位を電位ガイド下に離断する方法、ナビゲーション・システムを用いて、全PVを円周状に焼灼する解剖学的アプローチ、バルーン形状の特殊なカテーテルを用いて、PV入口部を円周状に焼灼する方法などがある。また、家坂らは上下PVをまとめて隔離する新たな方法(ipilateral PV-isolation法)を考案した。この方法は本年度心臓病学会、心電学会合同企画であるビデオセッションで詳しく紹介された。

いずれも最近の報告では高いアブレーション成功率が示され、成績が向上しているようである。また適応範囲も拡大され、現在では持続性あるいは慢性AFに対しても施行されている。

2. 複雑な機序を有する心房頻拍

現在では、開心術後の症例や心房心筋症などに出現する心房頻拍や非通常型心房粗動に対するアブレーションも、CARTOシステムを用いて盛んに行われるようになった。本学会でもこれに関連した数個の演題が認められる。この分野における近年の新たな知見として、マクロリエントリー性心房頻拍の緩徐伝導路の特性、左房内リエントリー回路の詳細、dual-loop reentryの存在などがあげられる。

3. 心筋梗塞後のVTに対する新たなアブレーション法

心筋梗塞後や心筋症症例に出現するVTは、頻拍時には血行動態が破綻することが多い。また、複雑かつ複数の頻拍回路を有していることが多く、従来のやり方ではマッピングが困難である

(unmappable VT).

そこで, Marchlinski¹⁷⁾ や Soejima¹⁸⁾ らは CARTO システムを用いて, 電位波高マッピングを構築し, さらに pace-mapping や entrainment-mapping を組み合わせることにより, 不整脈基質を詳細に認識, 治療の標的を決定する方法を開発実践している. 前述のビデオセッションでは, Soejima らによる Electrically Unexcitable Scar (EUS) ガイドによるアブレーションの実際が紹介された. また, 最近では 1 心拍のみの記録でマップ描出可能な non-contact mapping system (EnSite) によっても, 緩徐伝導路の同定が可能であることが示された¹⁹⁾.

おわりに

本学術集会は, 第51回日本心臓病学会学術集会と同時開催でもあり, 両学会による合同企画のシンポジウム「突然死の基礎と臨床」が開催された. 心室細動モデル, 不整脈発生の条件や予防的対応策が討論された. 植込み型除細動器 (ICD) の普及とともに, 社会的には自動体外式除細動器の普及のための企画がなされている²⁰⁾.

今後, 心電学分野における研究の発展や情報は, 医療関係や社会へますます貢献するものと期待される.

文 献

- 1) McGaughey MD, Maughan WL, Sunagawa K et al: Alternating contractility in pulsus alternans studied in the isolated canine heart. *Circulation* 1985; **71**: 357-362
- 2) Kameyama M, Hirayama Y, Saitoh H et al: Possible contribution of the sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} pump function to electrical and mechanical alternans. *J Electrocardiol* 2003; **36**(2): 125-135
- 3) Matsuoka S, Sarai N, Kuratomi S et al: Role of individual ionic current systems in ventricular cells hypothesized by a model study. *Jpn J Physiol* 2003; **53**(2): 105-123
- 4) Chinushi M, Tagawa M, Sugiura H et al: Ventricular tachyarrhythmias in a canine model of LQT3. *Circ J* 2003; **67**(3): 263-268
- 5) Hohnloser SH, Ikeda T, Bloomfield DM et al: T wave alternans negative coronary patients with low ejection and benefit from defibrillator implantation. *Lancet* 2003; **362**: 125-126
- 6) Yano M, Ono K, Ohkusa T et al: Altered stoichiometry of FKBP12.6 versus ryanodine receptor in heart failure. *Circulation* 2000; **102**: 2131-2136
- 7) Marx SO, Reiken S, Hisamatsu Y et al: PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel(ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* 2000; **101**: 365-376
- 8) Zareba W, Moss AJ, Locati EH et al: International long QT syndrome registry: modulating effects of age and gender on the clinical course of long QT syndrome by genotype. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 103-109
- 9) 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.
- 10) Makita N, Horie M, Nakamura T et al: Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002; **106**: 1269-1274
- 11) Wilde AAM, Antzelevitch C, Borggrefe M et al: Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; **106**: 2514-2519
- 12) Belhassen B, Viskin S, Antzelevitch C: The Brugada syndrome: Is an implantable cardioverter defibrillation the only therapeutic option? *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; **25**: 1634-1640
- 13) The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; **347**: 1825-1833
- 14) Yamashita T, Ogawa S, Aizawa Y et al: Investigation of the optimal treatment strategy for atrial fibrillation in Japan —the J-RHYTHM (Japanese Rhythm Management Trial for Atrial Fibrillation) Study Design. *Circ J* 2003; **67**: 738-741
- 15) Lin WS, Tai MH, Hsieh CF et al: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 2003; **107**: 3176-3183
- 16) Haissagurre M, Jais P, Shah DC et al: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; **339**: 659-666

- 17) Marchlinski FE, Callans DJ, Gottlieb CD et al: Linear ablation lesions for control of unmappable ventricular tachycardia in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2000; **101**: 1288-1296
- 18) Soejima K, Suzuki M, Maisel WH et al: Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction. *Circulation* 2001; **104**: 664-669
- 19) Della Bella P, Pappalardo A, Riva S et al: Non-contact mapping to guide catheter ablation of intolerated ventricular tachycardia. *Eur Heart J* 2002; **23**: 742-752
- 20) 三田村秀雄ほか: 自動体外式除細動器(AED)検討委員会報告書: 日本における非医師へのAED導入実施に向けた検討報告. *Circ J* 2002; **66** [Suppl IV]: 1419-1436

用語解説

慢性心不全と中枢性睡眠時無呼吸症候群

近年、慢性心不全患者に合併する中枢性睡眠時無呼吸症候群が、新たな心不全治療のターゲットとして注目を集めている。中枢性睡眠時無呼吸症候群は慢性心不全患者の20~40%に合併し、交感神経活性の亢進と関連し、慢性心不全の予後も規定する。中枢性睡眠時無呼吸症候群を治療することで心機能が改善し、運動能力が高まり、生命予後を改善させる可能性もある。海外では中枢性睡眠時無呼吸症候群の治療のため持続陽圧呼吸 (CPAP) が試みられており、生命予後をエンドポイントとした大規模無作為試験 CANPAP が進行中である。しかしながら、CPAP 無効例の

存在や装着時の不快感によるコンプライアンスの低さなどがその普及を妨げている。一方、夜間酸素療法は中枢性睡眠時無呼吸症候群の抑制に確実に有効であり、身体活動能力と左室駆出率を改善し、就眠中の交感神経活性を低下させる。現在、慢性心不全の長期予後をエンドポイントにした夜間酸素療法の全国規模の治験が本邦において進行中であり、在宅酸素療法が慢性心不全治療の新しいオプションとして認知される日も間近いと思われる。

(東北大学大学院循環器病態学 しのさき つよし 篠崎 毅)

薬剤性 QT 延長に関する実態調査

藤中祐美子^{*1} 村田 和也^{*1} 新 博次^{*2} 岸田 浩^{*3}

【目的】薬剤による QT 延長で失神発作や torsades de pointes (重篤な室性不整脈)を発症することが報告されている。^{1,2} ³)抗不整脈薬では QT 延長をきたすことがよく知られているが、非循環器用薬による QT 延長に対して十分な注意が喚起されていないのが現状である。そこで当院内科外来に入院中で QT 延長作用を有することが知られている非循環器用薬(以下対象薬)の使用実態調査を行った。

【対象・方法】平成 14 年 3 月に当院内科外来を受診し処方を受けた 3255 例を対象とし、他診療科からの処方を含め、対象薬の処方頻度を調査した。また可能な症例において心電図から QT、QT dispersion(QTd)を測定した。調査は米国の Torsades.org にリストされた薬剤、またはわが国の添付文書において記載されているもので当院採用薬の 43 剤である。そのうち levofloxacin、azelastine など短期間のみ服用する薬剤や抗不整脈薬を除外したものを対象薬とした。また、相互作用により対象薬の血中濃度上昇をおこす併用薬の服用状況の調査も行なった。

【結果】3255 例のうち対象薬服用例は 433 例(13.29%)で、うち famotidine は 267 例(8.2%)、clarithromycin は 129 例(4.0%)、probuocol は 37 例(1.1%)であった。(抗不整脈薬服用例 90 例: 2.7%)対象薬 1 剤のみの服用は 404 例(12.4%)、2 剤は 28 例、3 剤は 1 例であった。対象薬 1 剤のみ処方例中 furosemide 併用例は 43 例(10.6%)抗不整脈薬併用例は 5 例(1.2%)であった。対象薬 2 剤以上処方例 29 例中 furosemide 併用例は 6 例(20.7%)、他科での対象薬併用例は 3 例(10.3%)、抗不整脈薬併用例は 2 剤(6.9%)であった。2 剤以上併用例では famotidine・clarithromycin 併用 12 例、famotidine・probuocol 併用 6 例、famotidine・amantadine が 3 例、famotidine・nicardipine が 2 例であった。対象薬 2 剤以上服用

例は他診療科での服用を含めると 31 例あり、対象薬が処方された症例の 7.2%であった。31 例の平均年齢は 70.8 歳、男性 75.6 歳、女性 67.8 歳であった。対象薬 2 剤以上服用例での QTc は 432.9 ± 27.5 msec、3 剤併用例では 458.0 ± 27.5 msec と延長していたが両者に有意差は認められなかった。2 剤以上併用例において男性 12 例中 8 例(66.7%)、女性 19 例中 6 例(31.6%)が QT 異常値を示した。famotidine・probuocol・imipramine の 3 剤併用例(女性)1 例で imipramine と相互作用のある paroxetine が併用されており QT386msec、QTc474msec と延長していた。年齢と QTc ($r=0.29$)、年齢と QTd ($r=0.28$)の相関はなく、QTc と QTd 間 ($r=0.40$, $p<0.05$)は相関を認めた。利尿剤併用の有無、心疾患・高血圧合併症の有無による QTc に差を認めなかった。

【考察】対象薬複数服用例は高齢者に多く、心疾患や電解質異常に伴いさらに QT 延長を助長すると考えられた。処方に際しては十分な注意が必要であり服薬指導時にはこれらの事を十分留意し注意喚起する必要があると考えられた。

【結論】QT 延長をもたらす非循環器用薬は抗不整脈薬よりはるかに多く処方されており、数種類同時に服用している例も多く見られた。複数併用例において QT 延長を示す例が高頻度で見られた、また薬物間相互作用による血中濃度上昇が予測される例で QT は延長しており、非循環器用薬においても QT 延長に対して注意を喚起する必要があると考えられた。

【文献】

- 1) Marie L De Bruin, Arno W Hoes, Hubert G Leufkens. QTc-Prolonging Drugs and Hospitalizations for Cardiac Arrhythmias. Am J Cardiol 2003;91:59-62
- 2) B Darpo. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. Eur Heart J Supplements 2001;3:K70-K80
- 3) W Haverkamp, L Eckardt, G Monning, et al. Clinical aspects of ventricular arrhythmias associated with QT prolongation. Eur Heart J Supplements 2001;3:K81-K88

*¹ 日本医科大学付属多摩永山病院薬剤科
〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1

*² 日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器内科

*³ 日本医科大学付属病院第一内科

特集 遺伝性不整脈と心臓突然死

成人のQT延長症候群*

清水 渉**

Key Words: long QT syndrome, arrhythmia, gene, mutation, epinephrine

はじめに

QT延長症候群は、QT時間の延長とtorsade de pointes (TdP)と称される特徴的な心電図波形を呈する多形性心室頻拍を主徴とする症候群で、失神発作や突然死の原因となりうる¹⁾。QT延長症候群には、安静時からQT時間が延長し、多くの場合遺伝性を認める先天性(遺伝性)QT延長症候群と、QT時間は正常範囲か境界域であるが、抗不整脈薬などの薬剤、低K⁺血症などの電解質異常、徐脈など誘因が加わった場合にQT時間が著明に延長し、TdPを発症する後天性QT延長症候群に分類される。先天性QT延長症候群は、心筋イオンチャネル機能や細胞膜蛋白の調節に関係する遺伝子異常が原因であり、現在では60~70%の家系で遺伝子異常が同定される。一方、後天性QT延長症候群の一部でも、先天性QT延長症候群の原因遺伝子が同定される場合がある。

先天性QT延長症候群

1. 診断

先天性QT延長症候群の臨床診断は、1993年に発表されたSchwartzの診断基準(表1)、またはKeatingの診断基準に準じて行われる。Schwartzの診断基準では、各点数の合計が4点以上で診

表1 先天性QT延長症候群の診断基準(1993年)

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

QTc: 修正QT時間 (文献¹⁾より引用)

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TdPを両方認める場合は合計2点とする)¹⁾。Keatingの診断基準では、無症候性の場合には修正QT時間(QTc)≥470msec、または、①ストレスに伴う失神、②TdP、③35歳以下の突然死の家族歴のうち、1つ以上を認め、男性ではQTc≥440msec、女性ではQTc≥460msecであれば診断される²⁾。

一方、前述のように先天性QT延長症候群では

* Long QT syndrome.

** Wataru SHIMIZU, M.D.: 国立循環器病センター心臓血管内科(☎565-8565 吹田市藤白台5-7-1); Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita 565-8565, JAPAN

表2 QT延長症候群の原因遺伝子とイオンチャネル機能

| タイプ | 遺伝子座 | 原因遺伝子 | イオンチャネル |
|----------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------|
| 先天性QT延長症候群 | | | |
| Romano-Ward症候群 | | | |
| LQT1 | 11(11p15.5) | <i>KCNQ1</i> | I_{Ks} |
| LQT2 | 7(7q35-36) | <i>KCNH2</i> | I_{Kr} |
| LQT3 | 3(3p21-24) | <i>SCN5A</i> | I_{Na} |
| LQT4 | 4(4q25-27) | Ankyrin-B | Na-K ATPase, I_{Na-Ca} |
| LQT5 | 21(21q22.1-q22.2) | <i>KCNE1</i> | I_{Ks} |
| LQT6 | 21(21q22.1-q22.2) | <i>KCNE2</i> | I_{Kr} |
| LQT7 | 17(17q23) | <i>KCNJ2</i> | I_{K1} |
| Jervell & Lange-Nielsen症候群 | | | |
| JLN1 | 11(11p15.5) | <i>KCNQ1</i> (homozygous) | I_{Ks} |
| JLN2 | 21(21q22.1-q22.2) | <i>KCNE1</i> (homozygous) | I_{Ks} |
| 後天性QT延長症候群 | | | |
| | 11(11p15.5) | <i>KCNQ1</i> | I_{Ks} |
| | 7(7q35-36) | <i>KCNH2</i> | I_{Kr} |
| | 3(3p21-24) | <i>SCN5A</i> | I_{Na} |

60~70%の家系で遺伝子診断が可能であり、Romano-Ward症候群では7つの遺伝子型が報告されている(表2)。各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%、LQT5とLQT6が2~5%、LQT4、LQT7については報告例があるのみである。LQT1とLQT5の原因遺伝子である*KCNQ1*と*KCNE1*、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子である*KCNH2*と*KCNE2*は、それぞれ複合体を形成して遅延整流 K^+ 電流(I_{Ks})の活性化の遅い成分(I_{Ks})、および速い成分(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。また、QT延長に加えて周期性四肢麻痺と骨格異常を合併するLQT7(Andersen症候群)の原因遺伝子は*KCNJ2*で、内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})の機能を示す⁹⁾。最近同定されたLQT4の原因遺伝子であるAnkyrin-Bは、Na/K ATPaseや Na^+ - Ca^{2+} 交換系電流(I_{Na-Ca})などの細胞膜蛋白発現に関係し、結果として細胞内 Ca^{2+} 負荷をきたす⁹⁾。いずれの遺伝子型でも外向き電流(I_{Ks} 、 I_{Kr} 、 I_{K1})の減少または内向き電流(late I_{Na} 、 I_{Ca})の増加により、活動電位持続時間(APD)およびQT時間が延長する。常染色体劣性遺伝で両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群の一部の家系は、*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)⁹⁾。

2. 臨床所見

(1) 異常T波とQT延長

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⁹⁾。これらの異常T波の成因には、心外膜細胞から心筋中層に存在するAPDの長いmid-myocardial(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関与する^{7,9)}。しかし、安静時の心電図から遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)を推定することは必ずしも容易ではなく、Zhangらは、発端者の家族構成員の心電図を多く集積することにより、T波パターンから遺伝子型の推定がより正確に可能であるとしている⁹⁾。また、Takenakaらは、トレッドミル運動負荷中に、LQT1患者ではbroad-based T波、LQT2患者ではnotched T波または二峰性(biphasic) T波がより高頻度に出現することを報告している¹⁰⁾。

著者らは、LQT1, LQT2, LQT3の遺伝子型の推定におけるエピネフリン負荷試験の有用性を報告している¹¹⁾。LQT1患者では、エピネフリン(0.1 μ g/kgボラス静注+0.1 μ g/kg/分持続点滴)開始直後にQTcが著明に延長し、持続点滴中の定常状態でもQTc延長が持続するのに対して、LQT2患者では、エピネフリン開始直後には一過性に著明なQTc延長を認めるが、定常状態ではQTcは

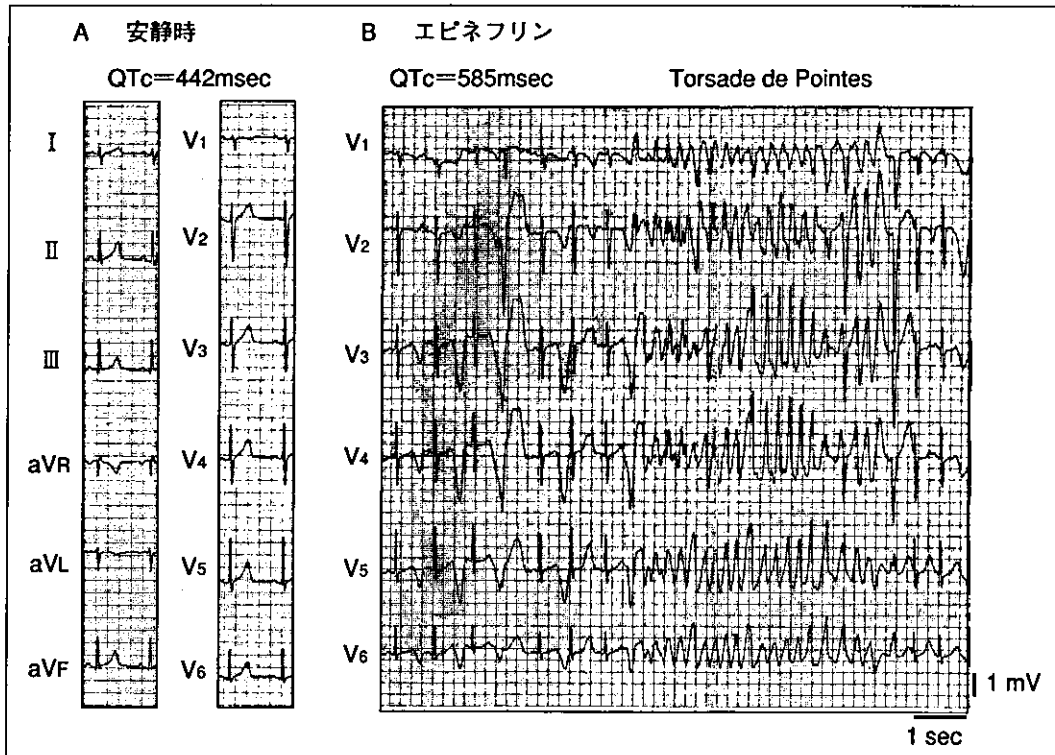


図1 LQT1型先天性QT延長症候群においてエピネフリン点滴により誘発されたtorsade de pointes
 安静時の修正QT(QTc)時間は442msecと境界域であるが(A), エピネフリン0.1 μ g/kgのボラス静注+0.1 μ g/kg/
 分の持続点滴を施行したところ, QTcが著明に延長した後(585msec), torsade de pointesが出現している(B).
 (文献¹³⁾から引用)

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、エピネフリン開始直後のQTc延長は軽度で、定常状態でのQTcはコントロールレベル以下に短縮する。このQTcの経時的な反応の違いから遺伝子型の推定が可能であり¹¹⁾、遺伝子型が推定されれば、予測される遺伝子型からスクリーニングを行うことにより、遺伝子診断の経費や時間を節約することができる。また、遺伝子型の診断率は現在でも60~70%であり、原因遺伝子が同定されない患者では、エピネフリン負荷に対する反応から治療方針を立てているのが現状である。また、LQT1患者ではLQT2、LQT3患者に比べて、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)が比較的多く存在(不完全浸透: incomplete penetrance)することから¹¹⁾¹²⁾、QT延長症候群の家族構成員では、安静時のQT時間が正常であってもmutation carrierが隠れている可能性がある。

エピネフリン負荷試験は、とくにLQT1患者においてこれらの非浸透患者の検出に有用であることも報告されている(図1)¹³⁾。

その他の遺伝子型の異常T波としては、LQT7では前胸部誘導の著明なU波、LQT4では正弦様TU波とlong pause後のbiphasic T波が特徴的とされているが、LQT5、LQT6とあわせて、その頻度はLQT1、LQT2、LQT3に比べると少なく、系統立てた異常T波パターンは報告されていない。

(2)失神発作, TdPの誘因

国際登録のデータによれば、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%は運動中に起こり、LQT1は交感神経刺激に対してもっとも感受性が強いタイプである¹⁴⁾。一方、LQT2患者の心事故の43%は、情動ストレス(恐怖や驚愕)、睡眠中の雑音(目覚まし時計など)による覚醒時など、急激に交感神経が緊張す

る状態で起こる¹⁵⁾。これに対して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。また、各遺伝子型に特異的な誘因として、水泳中の心事故はLQT1型に¹⁶⁾、出産前後の心事故はLQT2型に多いことも報告されている。これらの心事故の誘因の違いは、交感神経刺激(β 受容体刺激)に対するQTcあるいは貫壁性心室筋活動電位の反応性の違いによることが、臨床のおよび基礎的研究で示されている¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

その他の遺伝子型では、LQT7では低 K^+ 血症時に心室性不整脈が増悪することが報告されているが、失神や心停止などの重症例は比較的少ないとされている。

LQT4では、突然死は運動後や精神的ストレス時に多く認め、また、高頻度に合併する洞機能不全にも、細胞内 Ca^{2+} 動態の異常が関与することが報告されている⁹⁾。

3. 予 後

心事故の頻度はLQT1とLQT2患者で高く、致命率はLQT3患者で高いとされている¹⁹⁾。また、LQT1患者の初回心事故の発症年齢はLQT2、LQT3患者に比べて若く、20歳以降の初回発症は少ないとされている。さらに、初回心事故の発症年齢は女性に比べて男性で若く、とくにLQT1の男性患者では全例15歳以下で発症することが報告されている²⁰⁾。

4. 治 療

(1) β 遮断薬

LQT1患者では β 遮断薬の特異的有効性が報告されており、国際登録によれば81%の患者で発作が抑制されるとされている¹⁴⁾。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 β 遮断薬が第一選択薬であるが、LQT1患者に比べ有効率は低く(59%)、ほかの抗不整脈薬の併用が必要なが多い。一方、LQT3患者では、 β 遮断薬は無効である可能性が動物実験で示唆されている¹⁸⁾。

(2) Na^+ チャンネル遮断薬

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²¹⁾。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。しかし、メキシレチンはM細胞APDを選択的に短縮

させて、貫壁性再分極時間のバラツキをLQT3モデルとはほぼ同等に縮小させ、TdPを抑制することから⁷⁾⁸⁾、LQT1、LQT2患者においても補助的有効性が期待できる。

(3) Ca^{2+} 拮抗薬

Ca^{2+} 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時間やAPDを短縮し、また、TdP第1拍目の心室期外収縮の機序と考えられる早期後脱分極を抑制し²²⁾、とくに 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。

(4) 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²³⁾。

(5) K^+ チャンネル開口薬

I_{KrATP} 開口薬のニコランジルの静注薬は、 I_{Kr} 異常のLQT1患者においてエビ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²⁴⁾。また、実験的には、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²⁵⁾。

(6) ペースメーカー治療、植込み型除細動器

LQT3では、臨床的にも実験的にも、心拍数の増加によってQT時間が著明に短縮することから⁷⁾²¹⁾、とくにLQT3患者においてペースメーカー治療が有効である。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。一方、 β 遮断薬無効例、とくに心停止既往例は、植込み型除細動器の適応と考えられる²⁶⁾。

後天性QT延長症候群

1. 原因および誘因

後天性QT延長症候群の原因となる薬剤を表3に示す。一部の後天性QT延長症候群患者では、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^{27)~30)}。イオンチャンネル機能抑制が弱い変異の場合が多く、安静時のQT時間は正常または境界域であるが、増悪因子が加わった際にQT延長が著明となりTdPを発症する後天性QT延長症候群の表現型をとるものと考えられる。

表3 後天性QT延長症候群の原因

-
- 1) 薬剤
- ・ 抗不整脈薬
 - Ia群(キニジン, ジソピラミド, プロカインアミド, シベンゾリンなど)
 - III群(ソタロール, ニフェカラント, アミオダロンなど)
 - ・ 抗生物質(エリスロマイシンなど)
 - ・ 抗真菌薬(イトラコナゾールなど)
 - ・ 抗アレルギー薬(アステミゾールなど)
 - ・ 抗高脂血症薬(プロブコールなど)
 - ・ 抗精神病薬(ハロペリドール, クロルプロマジンなど)
 - ・ 三環系抗うつ薬(イミプラミン, アミトリプチリンなど)
 - ・ 抗癌剤(ドキシソルピシンなど)
- 2) 徐脈
- ・ 房室ブロック, 洞機能不全症候群
- 3) 電解質異常
- ・ 低K⁺血症, 低Mg²⁺血症
- 4) 中枢神経疾患
- ・ クモ膜下出血, 頭蓋内出血
-

2. 治療

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, 原因薬剤の中止, 電解質異常の補正, 徐脈が増悪因子となっている場合には, 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。イソプロテレノールは, 直接作用としてはAPDを延長させるため使用しない方がよい。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。QT時間が正常化したTdP非発作時にも, QT延長作用のある薬剤や電解質異常, 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。

文 献

- 1) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome : An update. *Circulation* 1993 ; 88 : 782-4.
- 2) Keating M, Atkinson D, Dunn C, et al. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991 ; 252 : 704-6.
- 3) Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001 ; 105 : 511-9.
- 4) Mohler PJ, Schott JJ, Gramolini AO, et al. Ankyrin-B mutation causes type 4 long-QT cardiac arrhythmia and sudden cardiac death. *Nature* 2003 ; 421 : 634-9.
- 5) Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, et al. Molecular basis of the long-QT syndrome associated with deafness. *N Engl J Med* 1997 ; 336 : 1562-7.
- 6) 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 : 2929-34.
- 7) 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* 1997 ; 96 : 2038-47.
- 8) 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* 1998 ; 98 : 2314-22.
- 9) Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome : ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000 ; 102 : 2849-55.
- 10) 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 : 838-44.
- 11) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2004 In revision.
- 12) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the Long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation* 1999 ; 99 : 529-33.
- 13) 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 : 633-42.
- 14) 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.
 - 15) Wilde AAM, Jongbloed RJE, Doevendans PA, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate *HERG*-related (LQT2) patients from *KVLQT1*-related patients (LQT1). *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 327-32.
 - 16) Ackerman MJ, Tester DJ, Porter CJ. Swimming, a gene-specific arrhythmogenic trigger for inherited long QT syndrome. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 : 1088-94.
 - 17) 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* 2002 ; 23 : 975-83.
 - 18) Shimizu W, Antzelevitch C. Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 : 778-86.
 - 19) 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* 1998 ; 339 : 960-5.
 - 20) Locati EH, Zareba W, Moss AJ, et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome : Findings from the international LQTS registry. *Circulation* 1998 ; 97 : 2237-44.
 - 21) 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 : 3381-6.
 - 22) Shimizu W, Ohe T, Kurita T, et al. 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 : 1299-309.
 - 23) 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 : 1777-82.
 - 24) 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* 1998 ; 97 : 1581-8.
 - 25) 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 : 706-12.
 - 26) Zareba W, Moss AJ, Daubert JP, et al. Implantable cardioverter defibrillator in high-risk long QT syndrome patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003 ; 14 : 337-41.
 - 27) Donger CD, Denjoy I, Berthet M, et al. *KVLQT1* C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997 ; 96 : 2778-81.
 - 28) Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, et al. Hypokalemia-induced long QT syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-S5 linker of *KCNQ1*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000 ; 11 : 1048-54.
 - 29) Berthet M, Denjoy I, Donger C, et al. C-terminal *HERG* mutations. The role of hypokalemia and a *KCNQ1*-associated mutation in cardiac event occurrence. *Circulation* 1999 ; 99 : 1464-70.
 - 30) Makita N, Horie M, Nakamura T, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical *SCN5A* mutation. *Circulation* 2002 ; 106 : 1269-74.

* * *

● 特別講演

イオンチャネル病の最近の話題

国立循環器病センター心臓血管内科 清水 渉

はじめに

1990年代後半からの分子生物学的研究の進歩により、いくつかの遺伝性不整脈疾患が、イオンチャネルや細胞膜蛋白の機能に関する遺伝子の異常により病気を発症するイオンチャネル病であることが判明した。この代表的な疾患として、先天性QT延長症候群(LQTS)とBrugada症候群が挙げられる。

1 先天性QT延長症候群

先天性QT延長症候群は、QT時間の延長に伴いTorsade de Pointes (TdP)と称される多形性心室頻拍を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる遺伝性疾患である(図1)。

1) 遺伝子型

Romano-Ward症候群では現在までに七つの遺伝子型が報告され(表1)、各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30-40%、LQT3が10%、LQT5とLQT6が2-5%、LQT4、LQT7については報告例のみである。LQT1とLQT5の原因遺伝子である*KCNQ1*と*KCNE1*、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子である*KCNH2*と*KCNE2*は、それぞれ複合体を形成して遅延整流 K^+ 電流(I_K)の活性化の遅い成分(I_{Ks})および速い成分(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。また、QT延長に加えて周期性四肢麻痺と骨格異常を合

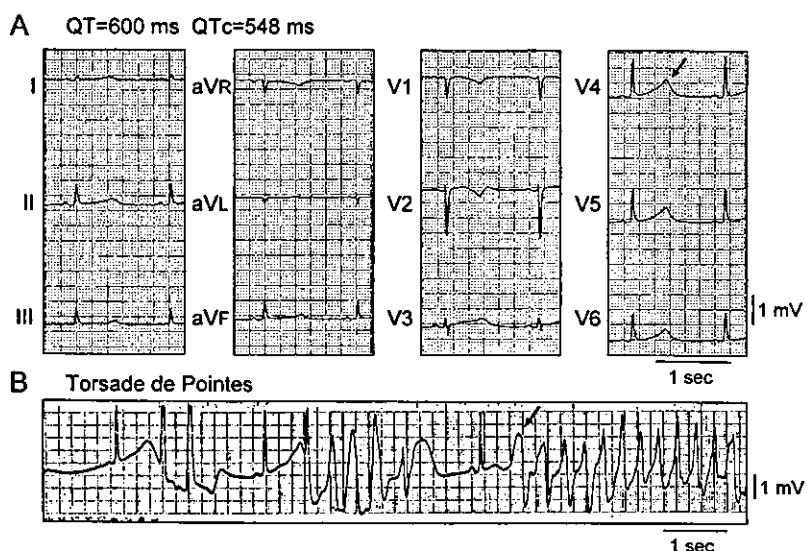


図1 A. 先天性QT延長症候群の12誘導心電図
 著明なQT時間の延長(QT=600ms, QTc=548ms)を認める。
 B. 心室期外収縮の連発に引き続いてshort-long-short sequenceでTorsade de Pointesを認める。

表1 QT延長症候群の原因遺伝子とイオンチャネル機能

| タイプ | 遺伝子座 | 原因遺伝子 | イオンチャネル |
|--|---------------------|---------------------------|--------------------------|
| 先天性 (Romano-Ward syndrome) | | | |
| LQT1 | 11 (11p 15.5) | <i>KCNQ1</i> | I_{Ks} |
| LQT2 | 7 (7q 35-36) | <i>KCNH2</i> | I_{Kr} |
| LQT3 | 3 (3p 21-24) | <i>SCN5A</i> | I_{Na} |
| LQT4 | 4 (4q 25-27) | <i>Ankyrin-B</i> | Na/K ATPase, I_{Na-Ca} |
| LQT5 | 21 (21q 22.1-q22.2) | <i>KCNE1</i> | I_{Ks} |
| LQT6 | 21 (21q 22.1-q22.2) | <i>KCNE2</i> | I_{Kr} |
| LQT7 | 17 (17q 23) | <i>KCNJ2</i> | I_{K1} |
| 先天性 (Jervell & Lange-Nielsen syndrome) | | | |
| JLN1 | | <i>KCNQ1</i> (homozygous) | I_{Ks} |
| JLN2 | | <i>KCNE1</i> (homozygous) | I_{Ks} |
| 後天性 (薬剤誘起性) | | | |
| | 11 (11p 15.5) | <i>KCNQ1</i> | I_{Ks} |
| | 7 (7q 35-36) | <i>KCNH2</i> | I_{Kr} |
| | 3 (3p 21-24) | <i>SCN5A</i> | I_{Na} |

併するLQT7 (Andersen症候群)の原因遺伝子は*KCNJ2*で内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})の機能を示す。最近同定されたLQT4の原因遺伝子である*Ankyrin-B*は、Na/KATPaseや Na^+-Ca^{2+} 交換系電流(I_{Na-Ca})などの細胞膜蛋白発現に関係し、結果として細胞内 Ca^{2+} 負荷をきたす。いずれの遺伝子型でも外向き電流(I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1})が減少または内向き電流(late I_{Na} , I_{Ca})が増加することにより、活動電位持続時間(APD)およびQT時間が延長する。常染色体劣性遺伝で両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群の一部の家系は、*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)。また、後天性LQTSの一部の家系では、LQT1, LQT2, LQT3の原因遺伝子である*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*の異常が報告されている。

2) 異常T波の成因

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(図2A-C)。これらの異常T波の成因には、心外膜細胞から心筋中層に存在するAPDの長いmid-myocardial(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関与すると考えられている(図2D-I)^{1,2)}。

3) TdPの発生機序

動脈灌流左室心筋切片によるLQT1, LQT2, LQT3モデルでは、いずれも心室期外収縮(単発または連発)の2段脈に引き続いて自然発生TdPが誘発され、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を入れることにより容易にTdPが誘発される。これらの実験成績から、TdPの機序として、引き金となる第1拍目の心室期外収縮は、M細胞または心内膜側プルキンエ細胞を起源とする早期後脱分極(EAD)からの撃発活動と考えられている。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と考えられている。

4) 心事故(TdP発作)の誘因

LQT1型は交感神経刺激に対して最も感受性が強いタイプであり、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³⁾。また、水泳中の心事故はLQT1型に特徴的とされている。これに対して、

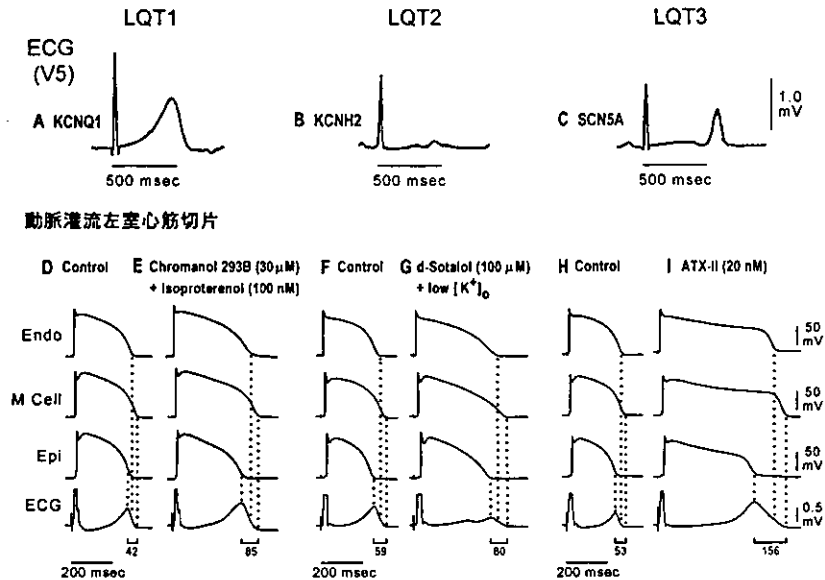


図2 先天性QT延長症候群の遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)に特徴的な異常T波と動脈灌流左室心筋切片のQT延長モデルによる異常T波の細胞学的成因

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=2000ms)を示す。 I_{Ks} 遮断薬のクロマノール293Bと β 受容体刺激(イソプロテノール)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(図2A,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、三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(図2B,G)。late I_{Na} 増強薬のATX-IIを用いたLQT3モデルでは、三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(図2C,I)(文献1,2を改変)。

LQT2患者の心事故の43%は、情動ストレス(恐怖や驚愕)、睡眠中の雑音(目覚まし時計など)による覚醒時などの急激に交感神経が緊張する状態で起こる³⁾。また、出産前後の心事故はLQT2型に特徴的と報告されている。一方、LQT3患者では、心事故の多くは睡眠中や安静時に多いとされている。

5) 遺伝子型別の交感神経刺激に対する反応の違い

上記のようなTdP発作の誘因の違いは、遺伝子型別の交感神経刺激に対する反応の違いによって説明される。LQT1, LQT2, LQT3患者に交感神経刺激薬であるエピネフリンの点滴静注を施行すると、各遺伝子型で修正QT(QTc)時間の経時的反応が異なる⁴⁾。LQT1患者では、エピ

ネフリン($0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ボラス静注+ $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ /分持続点滴)開始直後にQTcが著明に延長し、持続点滴中の定常状態でもQTc延長が持続するのに対して、LQT2患者では、エピネフリン開始直後には一過性に著明なQTc延長を認めるが、定常状態ではQTc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、エピネフリン開始直後のQTc延長は軽度で、定常状態でのQTcはコントロールレベル以下に短縮する。エピネフリン負荷試験に対するこのQTcの経時的な反応の違いから、遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)の推定が可能であり(図3)⁵⁾、予測される遺伝子型からスクリーニングを行うことにより、遺伝子診断の経費や時間を節約することができる。また、最近の遺伝子診断率の向

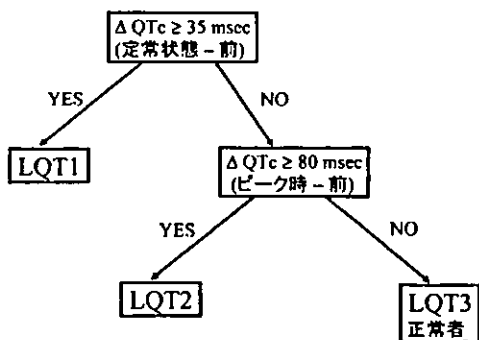


図3 エピネフリン負荷試験による遺伝子型の推定
 エピネフリン負荷試験の定常状態で、修正QT (QTc)時間が35 msec以上延長する場合にはLQT1型と推定される。定常状態でQTc延長が35 msec未満で、かつエピネフリン負荷開始直後(ピーク時)のQTc延長が80 msec以上の場合にはLQT2型と推定される。それ以外の場合にはLQT3型または正常者と考えられる(文献5を改変)。

上により、先天性LQTSでは、遺伝子異常をもっていないながら安静時のQT時間が正常範囲で失神などの発作の既往もなく、臨床的にはLQTSと診断されない、いわゆる非浸透患者が予想以上に多く存在することが明らかとなってきた(不完全浸透)⁶⁾。言い換えれば、LQTSの家族構成員で安静時のQT時間が正常であっても、その中にはmutation carrierが存在する可能性がある。われわれの最近のデータでは、特にLQT1型で非浸透患者が多く(約30%)⁵⁾、これらの非浸透患者の検出、すなわち潜在性QT延長症候群患者の診断にもエピネフリン試験が有用と考えられる⁷⁾。

6) 遺伝子型特異的薬物治療

(1) LQT1型

β 遮断薬が特異的に有効であり、国際登録によれば81%の患者でTdP発作が抑制されるとされている³⁾。late I_{Na} 遮断作用をもつメキシレチンは、LQT1患者ではQT短縮作用は軽度であるが、M細胞APDを選択的に短縮させて、貫壁性再分極時間のパラツキを縮小させることにより¹⁾、 β 遮断薬単独で再発を認める場合には、併用で補助的効果が期待できる。また、 Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミルも、内向き電流を減少させる

ことによりQT時間やAPDを短縮し、 β 遮断薬との併用で補助的効果が期待される。

(2) LQT2型

LQT1型と同様に β 遮断薬が第一選択薬であるが、LQT1患者に比べ有効率は低く(59%)³⁾、他の抗不整脈薬(メキシレチン、ベラパミル)の併用が必要となることが多い。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⁸⁾。 I_{KATP} 開口薬のニコランジルは、LQT1とLQT2型において臨床的および実験的に有効性が報告されているが、有効血中濃度を考慮すると、静注薬でのみ補助的な抗不整脈作用が期待される程度である⁹⁾。

(3) LQT3型

メキシレチンはLQT3患者のQT時間を著明に短縮し、第一選択薬と考えられるが、LQT3型の患者数は少なく長期的な有効性についてはいまだ不明である。 β 遮断薬の効果は期待できず、動物実験ではむしろ増悪させる可能性が示唆されている。

7) 非薬物治療

β 遮断薬を中心とする抗不整脈薬内服にもかかわらず再発を認める例、または心停止既往例では、いずれの遺伝子型でも植込み型除細動器の適応と考えられる。

LQT3患者では、臨床的にも実験的にも、心拍数の増加によってQT時間が著明に短縮することから¹⁾、ペースメーカー治療が有効である。LQT1、LQT2患者でも、徐脈例ではペースメーカーの有効性が期待できる。

2 Brugada 症候群

Brugada症候群は、1992年にBrugada兄弟により初めて系統立てて報告された症候群で、V1からV2(V3)誘導心電図でcoved型またはsaddle-back型のST上昇と心室細動(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(図4)¹⁰⁾。

1) 疫学

本症候群は、日本を含めたアジア地域に多

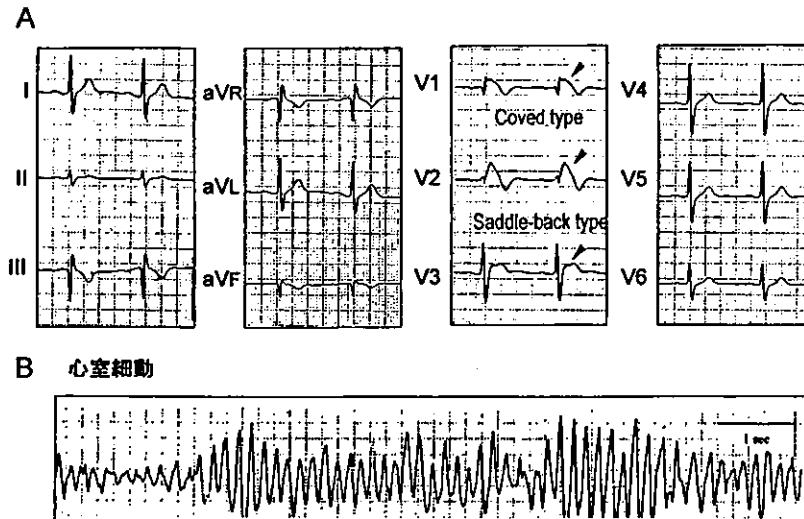


図4 A. Brugada症候群の12誘導心電図
V1, V2誘導でcoved型, V3誘導でsaddle-back型のST上昇を認める。
B. 心室細動

く、初回VF発作の平均年齢は40-50歳である。また、その頻度は女性に比べ8-10倍男性に多く、最近の基礎的検討により、心室筋活動電位(AP)レベルでの男女差が頻度の性差に関与することが明らかとなった¹¹⁾。すなわち、イヌの右室心外膜細胞のAP第1相notchに関係する一過性外向き電流(I_{to})が、雌に比べて雄のイヌで大きいために、後述する細胞学的機序によりST上昇やVFを引き起こしやすいと考えられる。

Brugada様のST上昇の心電図異常は、日本人の1000人中1-2人に認めることが疫学的調査で報告されており¹²⁾、この中でVF発作を発症するhigh risk群を検出することが大きな課題である。

2) 診断基準

Brugada症候群同意会議の報告書では¹³⁾、特徴的なST上昇を三つのパターン(Type 1: coved型でJ点またはST部分が基線から0.2mV以上上昇(図5A, baseline), Type 2: saddle-back型で窪みの部分が0.1mV以上上昇(図5B, baseline), Type 3: coved型またはsaddle-back型でST上昇が0.1mV未満)に分類している。Type 1のcoved型ST上昇に加え、(1)VFの確認、(2)自然停止する多形性心室頻拍、(3)突然死(45歳以下)の家族

歴、(4)coved型ST上昇の家族歴、(5)電気生理学的検査でのVF誘発、(6)失神発作、または(7)夜間苦悶様呼吸のうち一つ以上を認めればBrugada症候群と診断される。Type 1のcoved型ST上昇は、 Na^+ チャネル遮断薬(flecainide 2 mg/kg, ajmaline 1 mg/kg, pilsicainide 1 mg/kgなど)静注後に、Type 2, Type 3または投与前正常から移行したのものも含まれるが(図5B, pilsicainide)、自然発生coved型ST上昇を認める患者のほうがhigh risk群である。また、通常肋間のV1-V3誘導(V1, V2が第4肋間)では記録されないが、高位肋間で記録したV1-V3誘導(V1, V2が第3または2肋間)でcoved型ST上昇を認める場合も(図5C)、Brugada症候群と同様の不整脈基質を有するものと考えられる¹⁴⁾。

3) ST上昇とVFの機序

Brugada症候群におけるST上昇またはJ波の増高には右室心外膜細胞における I_{to} に関連したAP第1相のnotchが関係し、 I_{to} や他の外向き K^+ 電流(I_{Kr} , I_{Ks} , I_{KATP} など)が増加、または内向き電流(Ca^{2+} 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(図6)。心内膜細胞ではこのような変化

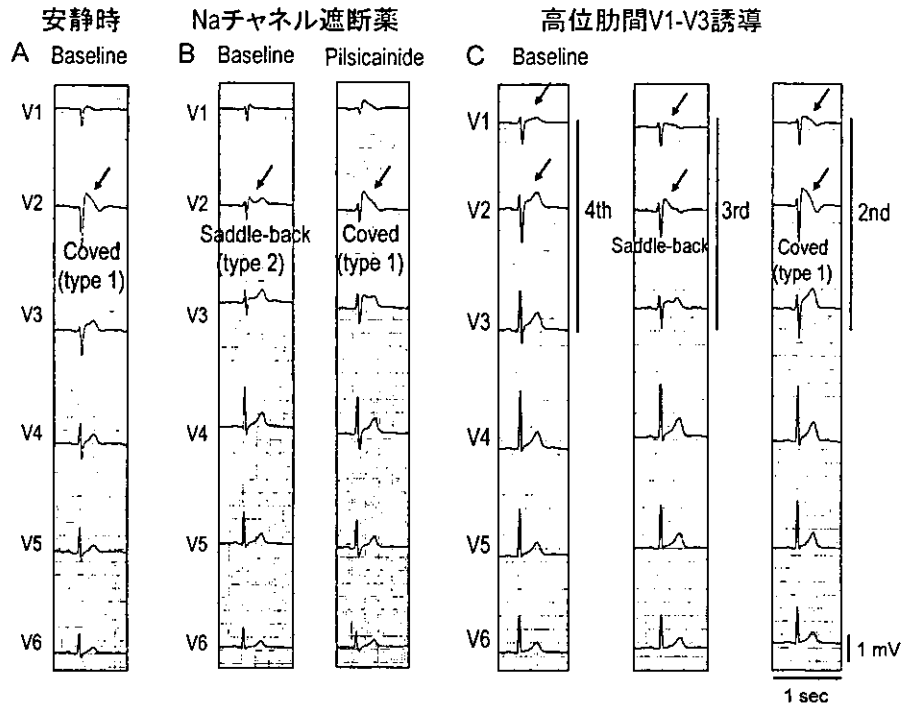


図5 Brugada症候群患者のV1-V6誘導心電図

- A. 安静時から V2 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (Type 1)。
- B. 安静時の V2 誘導では, saddle-back 型で窪みの部分が 0.1mV 以上の ST 上昇を呈し Type 2 であるが, pilsicainide 40mg の静注により coved 型 ST 上昇 (Type 1) に変化している。
- C. 安静時心電図で, 通常肋間の V1-V3 誘導 (V1, V2 が第 4 肋間 [4th]) では Brugada 様の ST 上昇を認めないが, 高位肋間で記録した V1-V3 誘導 (V1, V2 が第 3 または 2 肋間 [3rd, 2nd]) では coved 型 ST 上昇 (Type 1) を呈している。

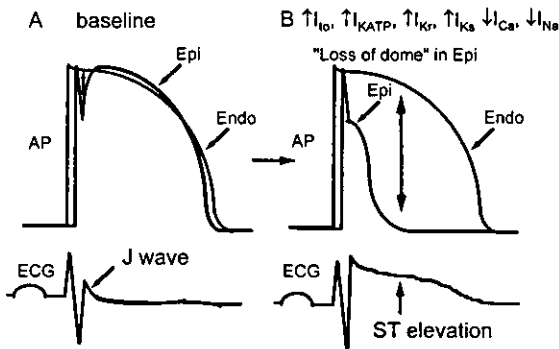


図6 Brugada症候群におけるST上昇の細胞学的機序
本文参照。

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(図6)¹⁵⁾。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(epicardial dispersion of repolarization: EDR)が増大して発生するphase 2 reentryを機序とする

と考えられる¹⁵⁾。一方で、SCN5Aの異常はNa⁺チャンネルの異常を引き起こし、経年的に脱分極異常を惹起する可能性がある。Brugada症候群では、実際にPQ時間、QRS幅やHV時間の延長が報告されており、また遅延電位の陽性率も比較的高く、これらの異常がVFの維持に関与している可能性が考えられる。

4) 治療

有症候性、すなわちVFが確認されている患者、あるいは安静時の失神発作を有する患者もこれに準ずるが、VF発作の2年以内の再発率が40-50%と高率であり¹⁶⁾、完全にVFを抑制する抗不整脈薬がない現状では植込み型除細動器(ICD)が必須治療である。補助的治療としてVF発作の頻度を減少させる効果が期待できる経口薬には、I_{to}遮断作用を有するquinidine、I_{Ca}を増強させるdenopamine、atropine、cilostazolなどが挙げられる。VFを頻回に繰り返しているelectrical storm時には、β刺激薬であるisoproterenolの持続点滴やatropineの静注が有効である。

文 献

- 1) 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* 1997;96:2038-47.
- 2) 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* 1998;98:2314-22.
- 3) 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.
- 4) 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* 2002;23:975-83.
- 5) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004 (in press)
- 6) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the Long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation* 1999;99:529-33.
- 7) 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;41:633-42.
- 8) 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;42:1777-82.
- 9) 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;102:706-12.
- 10) 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;20:1391-6.
- 11) Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004-11.
- 12) 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;38:765-70.
- 13) 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;106:2514-9.
- 14) 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.
- 15) Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
- 16) Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-805.

Cellular and Ionic Mechanism for Drug-Induced Long QT Syndrome and Effectiveness of Verapamil

Takeshi Aiba, MD, PhD,* Wataru Shimizu, MD, PhD,† Masashi Inagaki, MD,*
Takashi Noda, MD, PhD,* Shunichiro Miyoshi, MD, PhD,‡ Wei-Guang Ding, MD, PhD,§
Dimitar P. Zankov, MD,§|| Futoshi Toyoda, PhD,§ Hiroshi Matsuura, MD, PhD,§
Minoru Horie, MD, PhD,|| Kenji Sunagawa, MD, PhD*

Osaka, Tokyo, and Shiga, Japan

| | |
|--------------------|--|
| OBJECTIVES | We examined the cellular and ionic mechanism for QT prolongation and subsequent Torsade de Pointes (TdP) and the effect of verapamil under conditions mimicking <i>KCNQ1</i> (I_{Ks} gene) defect linked to acquired long QT syndrome (LQTS). |
| BACKGROUND | Agents with an I_{Kr} -blocking effect often induce marked QT prolongation in patients with acquired LQTS. Previous reports demonstrated a relationship between subclinical mutations in cardiac K^+ channel genes and a risk of drug-induced TdP. |
| METHODS | Transmembrane action potentials from epicardial (EPI), midmyocardial (M), and endocardial (ENDO) cells were simultaneously recorded, together with a transmural electrocardiogram, at a basic cycle length of 2,000 ms in arterially perfused feline left ventricular preparations. |
| RESULTS | The I_{Kr} block (E-4031: 1 $\mu\text{mol/l}$) under control conditions ($n = 5$) prolonged the QT interval but neither increased transmural dispersion of repolarization (TDR) nor induced arrhythmias. However, the I_{Kr} blocker under conditions with I_{Ks} suppression by chromanol 293B 10 $\mu\text{mol/l}$ mimicking the <i>KCNQ1</i> defect ($n = 10$) preferentially prolonged action potential duration (APD) in EPI rather than M or ENDO, thereby dramatically increasing the QT interval and TDR. Spontaneous or epinephrine-induced early afterdepolarizations (EADs) were observed in EPI, and subsequent TdP occurred only under both I_{Ks} and I_{Kr} suppression. Verapamil (0.1 to 5.0 $\mu\text{mol/l}$) dose-dependently abbreviated APD in EPI more than in M and ENDO, thereby significantly decreasing the QT interval, TDR, and suppressing EADs and TdP. |
| CONCLUSIONS | Subclinical I_{Ks} dysfunction could be a risk of drug-induced TdP. Verapamil is effective in decreasing the QT interval and TDR and in suppressing EADs, thus preventing TdP in the model of acquired LQTS. (J Am Coll Cardiol 2005;45:300-7) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation |

The long QT syndrome (LQTS) is characterized by a prolongation of ventricular repolarization and recurrent episodes of atypical polymorphic ventricular tachycardia known as Torsade de Pointes (TdP) leading to sudden cardiac death (1-3). The molecular basis of congenital LQTS is attributed to defects in several ion channel genes encoding delayed rectifier K^+ or Na^+ currents. On the other hand, agents that block rapidly activating delayed rectifier potassium current (I_{Kr}) often induce marked QT prolongation with an inverted T wave in patients with acquired LQTS. Recent studies indicate that some cases of drug-induced LQTS can be associated with silent mutations and common polymorphism in genes responsible for the congenital LQTS (4), such as *KCNQ1* encoding slowly

activating delayed rectifier potassium currents (I_{Ks}) (5-7). However, it remains unclear why subclinical I_{Ks} dysfunction is a risk of drug-induced LQTS.

Both early afterdepolarization (EAD)-induced triggered activity and increased dispersion of repolarization have been suggested as important in the genesis of ventricular arrhythmias in congenital and acquired LQTS. Moreover, verapamil, an L-type Ca^{2+} channel blocker, suppressed EADs and TdP in patients with LQTS (8,9). In the present study, we hypothesized that: 1) addition of I_{Kr} block to I_{Ks} dysfunction markedly prolongs action potential duration (APD) and induces TdP by producing EADs and/or increases transmural dispersion of repolarization (TDR); and 2) verapamil suppresses TdP by preventing EADs and decreasing TDR. In arterially perfused feline left ventricular wedge preparations, we demonstrated that subclinical I_{Ks} dysfunction, mimicking *KCNQ1* defect, could be a risk of drug-induced TdP, and verapamil successfully suppressed TdP in the model of acquired LQTS.

METHODS

Arterially perfused wedge preparations and electrophysiologic recordings. All animal care procedures were in accordance with the position of the American Heart Association research animal use (November 11, 1984). The

From the *Department of Cardiovascular Dynamics, Research Institute, and †Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan; the ‡Department of Physiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; §Department of Physiology and ||Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, Japan. This study was supported by the Program for Promotion of Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research (of Japan) (to Dr. Sunagawa), a grant from the Japan Cardiovascular Research Foundation (to Dr. Aiba), Fukuda Foundation for Medical Technology (to Dr. Inagaki), Vehicle Racing Commemorative Foundation (to Dr. Shimizu), Health Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare (to Dr. Shimizu), and the Research grant for Cardiovascular Disease (15C-6) from the Ministry of Health, Labour and Welfare (to Dr. Shimizu).

Manuscript received August 24, 2004; revised manuscript received September 21, 2004; accepted September 28, 2004.

Abbreviations and Acronyms

| | |
|-------------------|--|
| APD ₉₀ | = action potential duration measured at 90% repolarization |
| BCL | = basic cycle length |
| EAD | = early afterdepolarization |
| I _K | = delayed rectifier potassium current |
| I _{Kr} | = rapidly activating delayed rectifier potassium current |
| I _{Ks} | = slowly activating delayed rectifier potassium current |
| LQTS | = long QT syndrome |
| TdP | = Torsade de Pointes |
| TDR | = transmural dispersion of repolarization |

methods used for isolation, perfusion, and recording of transmembrane activity from the arterially perfused feline left ventricle have been detailed in a previous study (10) and are similar to methods reported using canine or rabbit wedge preparations (11-15). Briefly, a transmural wedge was dissected from the anterior wall of the left ventricle, cannulated via the left descending coronary artery (or the first branch of the left circumflex), and placed in a small tissue bath arterially perfused with Tyrode's solution. The temperature was maintained at $37 \pm 1^\circ\text{C}$ and perfusion pressure maintained between 40 and 60 mm Hg. Ventricular wedges were stimulated with bipolar electrodes applied to the endocardial surface. We recorded a transmural electrocardiogram (ECG) (epicardial, positive pole) using Ag-AgCl electrodes, and transmembrane action potentials (APs) simultaneously from the epicardium, midmyocardium (M), and endomyocardium using three separate intracellular floating microelectrodes. The epicardial and endocardial APs were recorded from the epicardial and endocardial surfaces, respectively, at positions approximating the transmural axis of the ECG. The M-cell's AP was recorded from the transmural surface, mainly at the subendocardium, along the same axis.

An I_{Kr} blocker, E-4031 1 $\mu\text{mol/l}$, was used in control condition ($n = 5$) or under condition with I_{Ks} suppression by chromanol 293B 10 $\mu\text{mol/l}$, mimicking *KCNQ1* defect ($n = 10$). The effects of an L-type Ca²⁺ channel blocker, verapamil, were evaluated at 0.1, 1, 2.5, and 5 $\mu\text{mol/l}$ under the I_{Ks} and I_{Kr} suppression (acquired LQTS condition). Epinephrine 0.5 $\mu\text{mol/l}$ was used to mimic increased sympathetic activity in the absence and presence of verapamil under the acquired LQTS condition. The spontaneous or epinephrine-induced EADs and subsequent TdP were evaluated under each set of conditions.

Data using E-4031, 293B, 293B + E-4031, and additional verapamil on top of 293B + E-4031 were collected for a period of 30 min starting 30 min after applying the above compounds to the perfusion. The APD was measured at 90% repolarization (APD₉₀). The TDR was defined as the difference between the longest and shortest repolarization times (activation time + APD₉₀) of the APs recorded across the wall. The QT interval was defined as the time

interval between the QRS onset and the point at which the line of maximal downslope of the positive T wave and the line of the maximal upslope of the negative T wave crossed the baseline.

Whole-cell patch-clamp experiments. Epicardial, M, and endocardial cells isolated from the feline left ventricle were voltage-clamped using whole-cell configuration of the patch-clamp technique (16). Patch electrodes were pulled from borosilicate glass capillaries, heat-polished, and had a tip resistance of 2.0 to 3.0 M Ω when filled with standard pipette solution containing (mmol/l): 70 potassium aspartate, 50 KCl, 10 KH₂PO₄, 1 MgSO₄, 3 Na₂-ATP, 0.1 Li₂-GTP, 5 EGTA, and 5 HEPES (pH adjusted to 7.2 with KOH). Membrane currents were recorded from the epicardial, M, and endocardial cells superfused at 34 to 36°C with normal Tyrode's solution containing (mmol/l): 140 NaCl, 5.4 KCl, 1.8 CaCl₂, 0.5 MgCl₂, 0.33 NaH₂PO₄, 5.5 glucose, and 5.0 HEPES (pH adjusted to 7.4 with NaOH). In all current measurements, nisoldipine (0.4 $\mu\text{mol/l}$) was added to normal Tyrode's solution to abolish I_{Ca,L}. The cell membrane capacitance (C_m) was calculated for each cell by fitting the single exponential function to the decay of the capacitive transient elicited by a 5-mV step hyperpolarization applied from a holding potential of -50 mV (17).

Simulation study. Isolated epicardial, M, and endocardial cells were simulated using a Luo-Rudy dynamic cell model modified by varying the maximum conductance (density) of I_{Kr} and I_{Ks} (G_{Kr} and G_{Ks}) as described previously (18), in which the G_{Ks}/G_{Kr} in the epicardial, M, and endocardial cells were 23, 17, and 19, respectively. The transient outward potassium current (I_{to}) was incorporated into the model using the formulation of Dumaine et al. (19), in which the maximum conductance of I_{to} (G_{to}) was set to 0.5, 0.25, and 0.05 mS/ μF in the epicardial, M, and endocardial cells, respectively.

Statistics. Statistical analysis of the data was performed with a Student *t* test for paired data or analysis of variance coupled with Bonferroni's test, as appropriate. Data are expressed as mean values \pm SD except for those shown in the figures, which are expressed as mean \pm SEM. Significance was defined as a value of $p < 0.05$.

RESULTS

The QT interval, APD, and TDR under an acquired LQTS condition with or without epinephrine. Figure 1 shows transmembrane activity recorded simultaneously from the epicardium, M, and endocardium together with a transmural ECG at a basic cycle length (BCL) of 2,000 ms. E-4031 (1 $\mu\text{mol/l}$) alone significantly, but homogeneously, prolonged APD of the three regions, causing no major change in TDR (Fig. 1B). Chromanol 293B (10 $\mu\text{mol/l}$) alone did not significantly increase the QT interval, APD of the three regions, and TDR (Fig. 1C). The additional E-4031 to 293B, mimicking acquired LQTS, preferentially prolonged epicardial APD, thus dramatically increased QT