

Magnetocardiographic Demonstration of Torsade de Pointes in a Fetus with Congenital Long QT Syndrome

HITOSHI HORIGOME, M.D., PH.D.,* HIROKO IWASHITA, M.D.,† MASAO YOSHINAGA, M.D., PH.D.,‡ and WATARU SHIMIZU M.D., PH.D.§

From the *Department of Pediatrics; †Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba; ‡Department of Pediatrics, National Hospital Organization, Kagoshima Cardiovascular and Cancer Center, Kagoshima; and §Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

A 22-year-old pregnant woman was referred to our hospital at 28 weeks of gestation for investigation of complex fetal arrhythmia. It was her third pregnancy after two uncomplicated ones. Medical history indicated no hereditary disease or previous attacks of syncope. Fetal echocardiography revealed occasional interruption of baseline sinus bradycardia (HR 100–110 bpm) by episodes of nonsustained tachycardia or 2:1 atrioventricular block (AVB). This combination of arrhythmias resembled the malignant form of congenital long QT syndrome (LQT), associated with HERG or SCN5A mutation. Fetal magnetocardiography (fMCG) performed in a magnetically shielded room using a 64-channel SQUID mag-

J Cardiovasc Electrophysiol, Vol. 19, pp. 334-335, March 2008.

Address for correspondence: Hitoshi Horigome, M.D., PH.D, Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba 305-8575, Japan. Fax: +81-29-853-3214; E-mail: hhorigom@md.tsukuba.ac.jp

doi: 10.1111/j.1540-8167.2007.01026.x

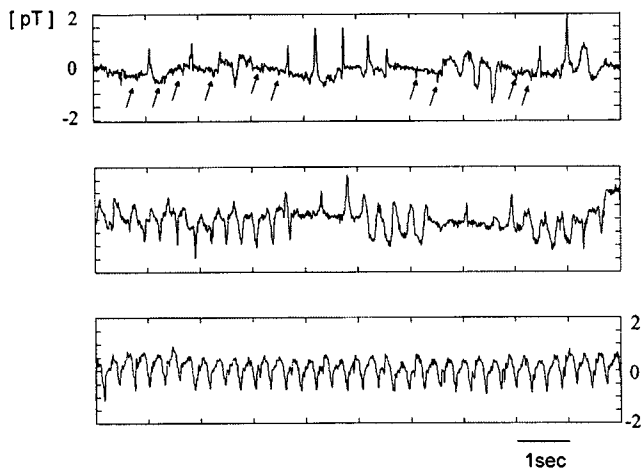


Figure 1. Fetal magnetocardiogram recorded at 28 weeks of gestation. Top, Bradycardia due to advanced atrioventricular block precedes the polymorphic ventricular rhythm of several QRS complexes. Arrows indicate P waves. Middle and Bottom, Polymorphic ventricular tachycardia with fluctuating QRS axes (torsade de pointes). Heart rate is 192 bpm. pT, pico-Tesla.

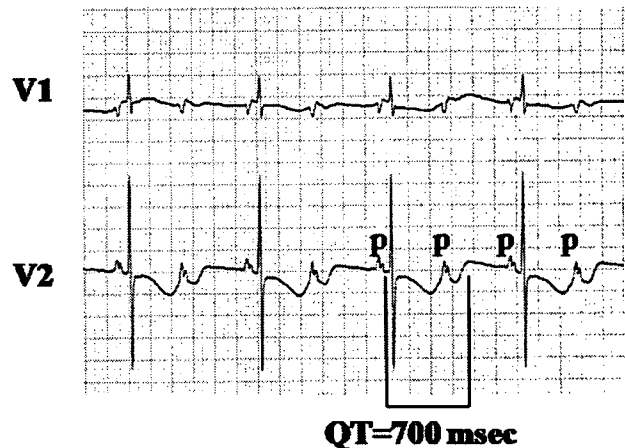


Figure 2. Electrocardiogram recorded immediately after birth, showing prominently prolonged QT interval (700 ms) and functional 2:1 atrioventricular block. p stands for p wave.

netometer (MC-6400, Hitachi, Tokyo, Japan) showed typical waveforms of torsade de pointes (TdP) (Fig. 1).

Maternal administration of intravenous lidocaine was started immediately, followed by oral propranolol and then intravenous magnesium sulfate. The treatment resulted in successful suppression of ventricular tachycardia (VT). Two weeks later, however, VT recurred, necessitating additional administration of oral mexiletine and increase in the doses of propranolol and magnesium, again resulting in suppression of VT. At 33 weeks of gestation, delivery was induced following reduced biophysical activity of the fetus. The mother gave birth to a male infant with a birth weight of 1,965 g. ECG recording of the newborn revealed prominently prolonged QT interval (700 ms) and functional 2:1 or more advanced AVB, resulting in marked bradycardia (50–70 bpm) (Fig. 2). Treatment with oral propranolol and mexiletine, intravenous lidocaine, and magnesium was unsatisfactory. A pacemaker was implanted at age 1 day, which resulted in complete suppression of VT. Gene analysis of the baby using peripheral blood revealed a missense mutation of HERG gene (LQT2 exon 7, c. 1882G > A, p. G628S).

Despite full examination of the fetus, placenta, and umbilical cord, at least 25% of cases of unexpected fetal death

remain unexplained. An increasing number of case reports support the concept that part of deaths in utero are due to complex arrhythmias associated with LQT. FMCG has recently gathered much interest in prenatal diagnosis of congenital

channelopathy because it allows noninvasive measurement of QT interval in the fetus. The present case demonstrates that fMCG can be used to record typical TdP waveform and confirm the diagnosis of LQT.

Calcium channel blocker and adenosine triphosphate terminate bidirectional ventricular tachycardia in a patient with Andersen-Tawil syndrome

Naokata Sumitomo, MD,* Wataru Shimizu, MD,[†] Kazuo Taniguchi, MD,* Masayasu Hiraoka, MD[‡]

From the *Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan, [†]Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan, and [‡]Department of Cardiovascular Diseases, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo, Japan.

Andersen-Tawil syndrome (ATS) is a phenotype of long QT syndrome 7 (LQT7). It is linked to mutations in the *KCNJ2* gene, which encodes the inward rectifier potassium channel Kir2.1.¹ ECG QT-U wave morphologies in patients with *KCNJ2* mutations (ATS1) are mild QT prolongation with prominent U waves, with other clinical features distinguishing ATS1 from long QT syndrome.² We report a case of ATS1 presenting with unique features of ventricular arrhythmia, developing as bidirectional ventricular tachycardia (VT), and its reproducible termination by a calcium channel blocker and adenosine triphosphate (ATP).

A 13-year-old girl was referred to our hospital for evaluation of an arrhythmia. She had a small chin and low-set ears but had never experienced syncope or paralysis. Programmed ventricular stimulation did not induce any VTs. Resting ECG revealed normal QT (400 ms) and QTc (442 ms) intervals (Figure 1A). Upon infusion of epinephrine 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, QT interval prolonged to 480 ms, but QTc remained normal at 441 ms. U-wave amplitude increased to equal or larger than T-wave amplitude (indicated by arrow), then bidirectional VT started (Figure 1B). Onset of premature ventricular contractions and the first beat of bidirectional VT coincided with the peak of the U wave. During induction of bidirectional VT by epinephrine infusion, application of ATP 10 mg reproducibly terminated the bidirectional VT (Figure 1C). After recurrence of bidirectional VT, infusion of verapamil 1 mg completely terminated bidirectional VT (Figure 1D). Genetic analysis of the patient disclosed a novel mutation of *KCNJ2*, N190I.

The characteristic T-U wave patterns are identified in

KEYWORDS Ventricular tachycardia; Adrenergic stimulation; Adenosine triphosphate; Delayed afterdepolarization (Heart Rhythm 2008;5:498–499)

Dr. Shimizu was supported by health sciences research grants (H18-Research on Human Genome-002) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. **Address reprint requests and correspondence:** Dr. Naokata Sumitomo, Department of Pediatrics and Child Health, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi Kamimachi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan. E-mail address: naokata@med.nihon-u.ac.jp.

91% of ATS1 patients.² The present case developed a prominent U wave in lead V₂ and bidirectional VT during epinephrine infusion. ATS1 is a disease associated with dysfunction of the I_{K1} channel.^{1,2} I_{K1} plays a major role in late phase 3 repolarization and maintenance of resting potential. Decreased I_{K1} function leads to prolonged repolarization, QT prolongation, and instability of the diastolic potential. Morita et al³ observed that U waves were associated with delayed phase 3 repolarization and occurrence of delayed afterdepolarizations in a canine model of ATS1 using CsCl to suppress I_{K1}. Tsuboi and Antzelevitch⁴ reported delayed action potential repolarization and QT prolongation but no increase in transmural dispersion of repolarization after blocking I_{K1} by BaCl₂ in canine wedge preparations of an ATS model. Therefore, prominent and wide U waves in ATS may be related to slowed terminal phase 3 of action potential.

Adenosine and ATP reportedly suppress VT due to triggered activity by preventing intracellular Ca²⁺ overload. Epinephrine-induced premature ventricular contractions were reported to coincide with exaggerated delayed afterdepolarization-like hump and the U wave.⁵ Here we report use of ATP and verapamil to terminate bidirectional VT in a patient with ATS1. This finding may provide further clues to bidirectional VT caused by delayed afterdepolarizations in ATS.

References

1. Tristani-Firouzi M, Jensen JL, Donaldson MR, et al. Functional and clinical characterization of *KCNJ2* mutations associated with LQT7 (Andersen syndrome). *J Clin Invest* 2002;110:381–388.
2. Zhang L, Benson DW, Tristani-Firouzi M, et al. Electrocardiographic features in Andersen-Tawil syndrome patients with *KCNJ2* mutations: characteristic T-U-wave patterns predict the *KCNJ2* genotype. *Circulation* 2005;111:2720–2726.
3. Morita H, Zipes DP, Morita ST, et al. Mechanism of U wave and polymorphic ventricular tachycardia in a canine tissue model of Andersen-Tawil syndrome. *Cardiovasc Res* 2007;75:510–518.
4. Tsuboi M, Antzelevitch C. Cellular basis for electrocardiographic and arrhythmic manifestation of Andersen-Tawil syndrome (LQT7). *Heart Rhythm* 2006;3:328–335.
5. Nagase S, Kusano KF, Yoshida M, et al. Electrophysiologic characteristics of an Andersen syndrome patient with *KCNJ2* mutation. *Heart Rhythm* 2007;4:512–515. of epinephrine.

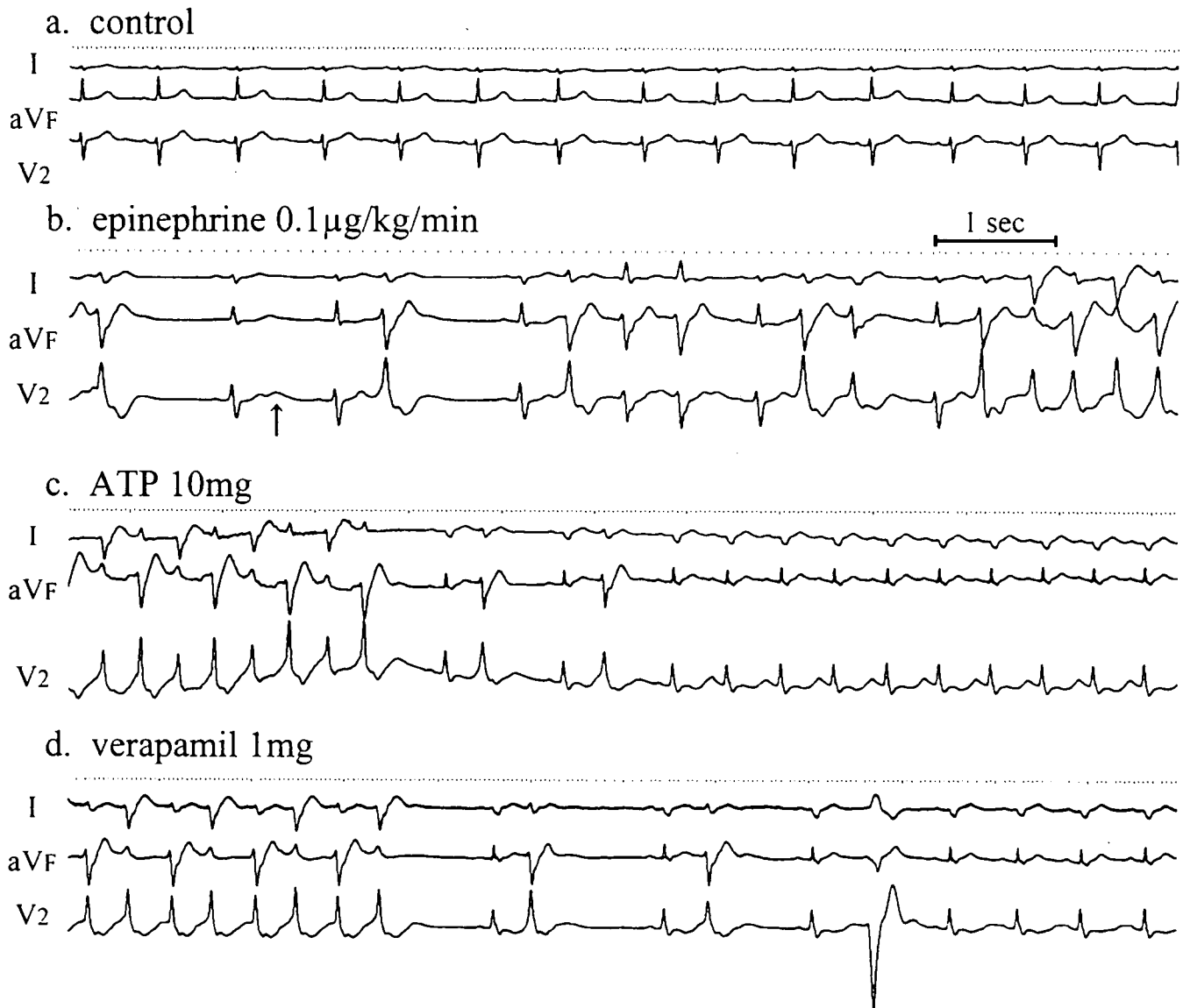


Figure 1

チャンネル病と遺伝子多型

Ion channelopathy and polymorphism

清水 渉¹⁾ 柴田季子²⁾ 山下菜津子²⁾ 太田直孝²⁾ 浦 敏郎²⁾ 宮本恵宏²⁾
 吉政康直²⁾ 鎌倉史郎¹⁾

《Abstract》

先天性QT延長症候群やBrugada症候群をはじめとする遺伝性不整脈疾患は、イオンチャネルや細胞膜蛋白の機能をつかさどる遺伝子の変異により発症する「イオンチャネル病」であることが明らかとなった。一方、遺伝子多型(polymorphism)は、これらの遺伝性不整脈疾患の遺伝子変異による機能異常を修飾するmodifierとしての関与が示唆されている。また、遺伝子多型自身が単独で、一般健常人においても催不整脈性(不整脈の発生しやすさ)を有する可能性も考えられている。

Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の転写領域に、日本人(アジア人)に特有の6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)が最近同定された。ルシフェラーゼ法によるこのハプロタイプBの転写活性は、心筋細胞において、多型を有しないハプロタイプAに比べて約60%低下していた。このハプロタイプBの頻度は、Brugada症候群患者と健常対照者で差がなかったが(21~24%)、ハプロタイプBを有する人は、homozygous(BB), heterozygous(AB)の順に、多型を有さないハプロタイプAのhomozygous(AA)に比べて、心電図上の脱分極指標であるQRS時間とPR時間が有意に延長しており、Brugada症候群が日本人をはじめとするアジア人に頻度が多いことに関与する可能性を示唆するものである。

● はじめに

致死性遺伝性不整脈疾患は、心筋イオンチャネル、細胞膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子上の変異により機能障害をきたし、致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となり、「イオンチャネル病」あるいは単に「チャンネル病」といわれることもある¹⁾。イオンチャネル病には、先天性QT延長症候群(LQTS)、薬剤などを原因とする後天性LQTS、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損(Lenegre病)、家族性洞機能不全症候群、家族性房室ブロック、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、催不整脈性右室心筋症、家族性心房細動、QT短縮症候群、などが含まれる¹⁾。

遺伝子多型(polymorphism)の一つである一塩基多型(single nucleotide polymorphism; SNP)は、エ

クソン、イントロンに関係なく全ゲノム上にランダムに存在する一塩基置換である。通常、数百~数千塩基対に一つ程度の頻度で認められ、ヒトゲノム上では約300万個のSNPが存在するとされている。この内、アミノ酸の変化を伴う(non-synonymous)SNPは24万~40万個であり、多くのSNPはアミノ酸の変化を伴わず(synonymous)、遺伝子の機能には影響しないが、同一ハプロタイプブロック内にある機能異常を伴う変異に連鎖するマーカーとなることがある。これらの遺伝子多型は、先天性LQTSやBrugada症候群などの単一遺伝性不整脈疾患(monogenic arrhythmia syndrome)の原因遺伝子上に比較的多く認められることから、修飾因子(modifier)としての役割やそれ自身の催不整脈性(不整脈の発生しやすさ)の可能性が示唆されている²⁾。

本稿では、イオンチャネル病における遺伝子多型

国立循環器病センター心臓血管内科¹⁾、同 遺伝子検査室²⁾

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center¹⁾, Department of Molecular Genetics, National Cardiovascular Center²⁾

Wataru Shimizu¹⁾, Kyoko Shibata²⁾, Natsuko Yamashita²⁾, Naotaka Ohta²⁾, Toshiro Ura²⁾, Yoshihiro Miyamoto²⁾, Yasunao Yoshimasa²⁾, Shiro Kamakura¹⁾

● Key words; イオンチャネル, 遺伝子多型, ハプロタイプ, Brugada症候群, 人種差

表 翻訳領域におけるアミノ酸の変化する一塩基多型(SNP)

遺伝子	多型部位	アレル頻度	人種	機能	文献
KCNQ1	P448R	0.93/0.07	中国人	機能変化なし	17
	G643S	0.91/0.09	日本人	n.d.	18
		0.89/0.11	日本人	I_{Ks} 30%減少	13
KCNH2	K897T	0.98/0.02	日本人	n.d.	18
		0.76/0.24	白人	I_{Kr} 増強	14
		0.84/0.16	フィンランド人	I_{Kr} 減少	16
SCN5A	H558R	0.92/0.08	日本人	n.d.	18
		0.80/0.20	米国人	n.d.	19
		?	LQT3	T512IによるNaチャンネルゲート機構の異常を改善	9
		?	?	M1766Lのtrafficking異常を改善	8
	P1090L	0.96/0.04	日本人	n.d.	18
	S1103Y	0.93/0.07	アフリカ系米国人	late I_{Na} 増強	12
KCNE1	G38S	0.81/0.19	日本人	n.d.	18
	D85N	0.98/0.02	日本人	n.d.	18
KCNE2	T8A	0.99/0.01	米国人	n.d.	20

の関与を概説するとともに(表), Brugada症候群の人種差における遺伝子多型の関与について最近の著者らの成績を紹介する。

● 遺伝子多型の意義

いくつかの遺伝性不整脈疾患では, 原因となる遺伝子変異が明らかな家系内でも, 家族構成員の表現型(phenotype)あるいは臨床病態(clinical expressivity)の重症度は種々である。すなわち, 通常, 発端者は重症の表現型を呈することが多いが, 同じ家系内で同じ遺伝子変異を有していながらまったく異常所見を呈さない, いわゆる非浸透患者がしばしば存在する(不完全浸透)³⁾。先天性LQTSでは, 不完全浸透患者が10~20%程度存在するとされており, 著者らの施設の遺伝子診断の成績でも, LQT2型やLQT3型の浸透率は比較的高いが(80~90%), とくにLQT1型では浸透率が低い(60~70%)ことが明らかとなっている⁴⁾。これらの同一家系内での重症度の違いや不完全浸透には, 年齢, 性別, 交感神経緊張などの環境因子による修飾に加えて, 遺伝子多型の有無が修飾因子として関与する可能性が考えられている。

一方, 遺伝性不整脈疾患の原因となる明らかな遺伝子変異を認めない一般健常人においても, 遺伝子多型が単独で催不整脈性(不整脈の発生しやすさ)に関係する可能性も報告されている。

● 修飾因子としての遺伝子多型(表)

Baroudiらは, Brugada症候群患者で最初に報告されたSCN5Aのミスセンス変異であるT1620Mが, 単独ではNa⁺チャンネルゲート機構の軽度の異常を呈するのみであるが, SCN5Aの遺伝子多型であるR1232Wと共発現させると, Na⁺チャンネル蛋白が核小胞体内で生成はされるが, 細胞膜に移送されないtrafficking異常が出現することを報告している⁵⁾。反対に, H558Rは白人の約30%に認めるSCN5Aの遺伝子多型であるが, LQT3型先天性LQTSの原因遺伝子として報告されているSCN5Aのミスセンス変異M1766Lのtrafficking異常が, H558Rにより正常化することがYeらにより報告されている⁶⁾。また, Viswanathanらは, 同じくH558Rが, II度房室ブロック患者で同定されたSCN5Aのミスセンス変異T512IによるNa⁺チャンネルゲート機構の異常を改善することを報告している⁷⁾。一方, 遺伝子多型の修飾作用は, 異なる遺伝子の変異と多型の合併の際にも起こることが報告されている。Groenewegenらは, 心房停止のオランダ人家系において, SCN5Aの新規のミスセンス変異であるD1275Nに, 心房筋特異的なギャップ結合蛋白であるconnexin40(Cx40)遺伝子のホモ接合多型を合併する家族構成員のみが, 心房停止を発症することを報告している⁸⁾。また,

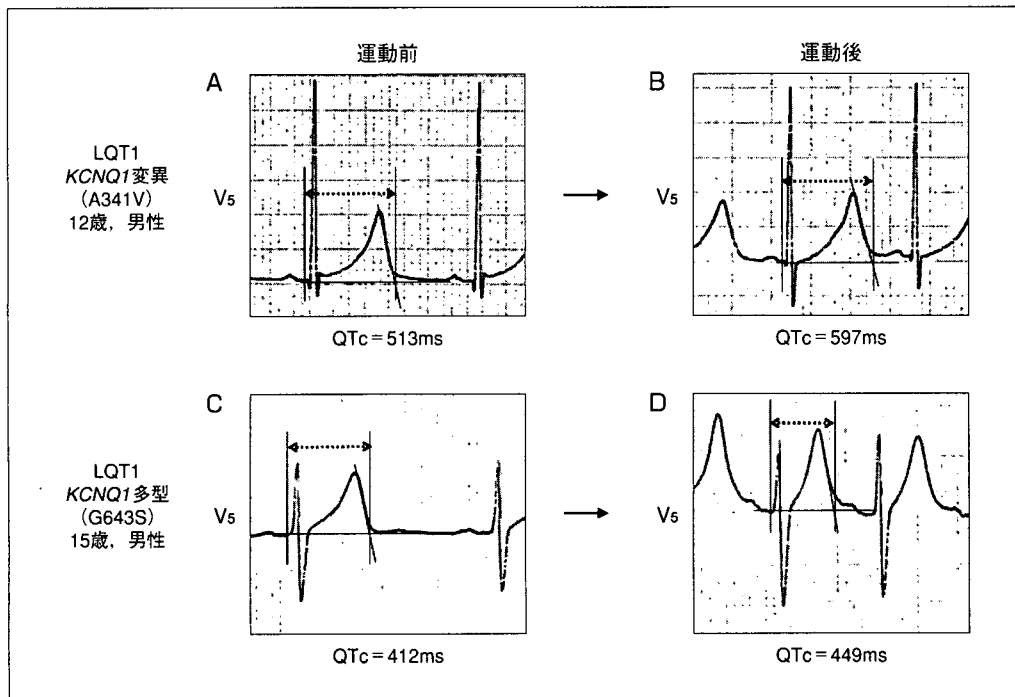


図1
トレッドミル運動負荷試験に対するLQT1患者の修正QT(QTc)時間の反応

LQT1型の原因遺伝子であるKCNQ1に変異(A341V)を認める12歳, 男性では, 運動負荷前からQTcの著明な延長(513ms)を認め(A), 運動負荷後にはQTcはさらに著明に延長している(597ms)(B). KCNQ1に多型(G643S)を認める15歳, 男性では, 運動負荷前のQTcは正常範囲内であるが(412ms)(C), 運動負荷後にはQTcは中等度に延長している(449ms)(D).

Paulussenらは, 32例の薬剤誘発性LQTS患者で先天性LQTSの原因遺伝子をスクリーニングしたところ, 4例においてLQT2, LQT5の原因遺伝子であるKCNH2(1例), KCNE1(2例)の変異, およびLQT6の原因遺伝子であるKCNE2(1例)の多型を認めたと報告している⁹⁾. この4例はいずれも, 原因薬剤の代謝に関係するcytochrome p450の多型を合併しており, このことが薬剤代謝を遅らせて薬剤誘発性QT延長の発症に関与した可能性を示唆している⁹⁾.

● 遺伝子多型の催不整脈性(表)

遺伝子多型が単独で, 一般健常人においても催不整脈性に関与する可能性を最初に報告したのはSplawskiらである. SCN5Aの多型であるS1103Yはアフリカ系米国人にのみ認め, 機能的には軽度のlate Na⁺電流の増強を示すことが報告されている. Splawskiらは, 薬剤誘発性LQTSを発症したアフリカ系米国人23例と対照アフリカ系米国人100例でこの多型をスクリーニングし, 薬剤誘発性LQTSを発症した患者で高頻度(Odd比8.7)にS1103Yのホモまたはヘテロの多型を認めたことを報告し, S1103Yが薬剤誘発性LQTSの発症に直接関係する可能性を示唆している¹⁰⁾. Kubotaらは, 日本人の11%において,

LQT1の原因遺伝子であるKCNQ1に多型G643Sを認め, 機能試験では, 野生型に比べて軽度(約30%)の遅延整流K電流の活性化の遅い成分(I_{Ks})の減少をきたすことを報告している¹¹⁾. 著者らが日本国内の多施設から集計したG643Sを認める15例中3例(20%)は, 抗不整脈薬や徐脈を原因とする後天性LQTSとして発症しており, Splawskiらの報告と同様に, G643Sが単独で薬剤誘発性などの後天性LQTSのリスクとなりうる可能性を示唆している¹⁾. また, G643Sは境界域から軽度のQT時間延長により先天性LQTSと診断された患者においても同定される. これらの患者の運動負荷試験に対するQT時間の反応は, 典型的なLQT1型患者よりは軽度であるが, 修正QT(QTc)時間の軽度から中等度の延長を認め(図1)¹⁾, LQT1型先天性LQTSとして, 運動中などにTorsade de Pointes(TdP)を発症する可能性がある. これらのS1103YやG643Sは, アフリカ系米国人やアジア人にそれぞれ特異的に認める人種特異的多型であり, これらの多型を事前にスクリーニングすることにより, 薬剤誘発性LQTSを発症する患者を予測するなど, 将来のテーラーメイド医療の足がかりになるものと考えられる.

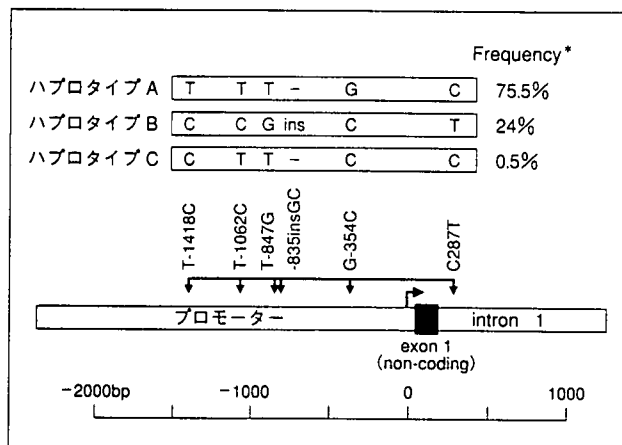


図2 SCN5A転写領域における日本人特有の6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)

日本人の24%では、Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の転写(プロモーター)領域に、6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)を認める。ハプロタイプAはもっとも頻度の多い(75.5%)ハプロタイプ、ハプロタイプCは、6つのうち一つだけ塩基が変化する例外的な(0.5%)ハプロタイプである。(文献17から引用)

● Brugada症候群の人種差における遺伝子多型

Brugada症候群は、V₁~₃誘導心電図の特徴的なcoved型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¹²⁾。Brugada症候群患者の18~30%では、Na⁺チャネル遺伝子であるSCN5A上に変異が同定され¹³⁾、このように遺伝性疾患でありながら40~50歳代で初発することが多いことには、加齢とともに進行するNa⁺チャネル異常にもとづく軽度の脱分極異常が関与することが最近示唆されている¹⁴⁾¹⁵⁾。また、常染色体優性遺伝形式をとることから、男女比は1:1であるはずであるが、男女比は欧米では8:2以上、アジア地域では9:1以上と圧倒的に男性優位であることには、男性ホルモンであるテストステロンの関与が最近報告されている¹⁶⁾。一方、Brugada症候群は日本を含めたアジア地域において頻度が高いことが知られており、これには、何らかの人種特異的な遺伝子多型が関与する可能性が以前から推察されていた²⁾。

最近、筆者らは、Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の翻訳領域ではなく転写(プロモーター)領域に、日本人(アジア人)に特有の6つ連鎖する遺伝子多型(ハプロタイプB)を世界ではじめて同

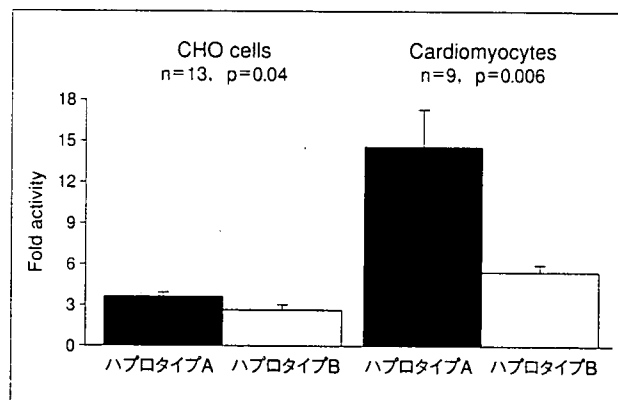


図3 ルシフェラーゼ法によるハプロタイプAとハプロタイプBの転写活性の比較

ルシフェラーゼ法を用いて測定したハプロタイプBの転写活性は、ハプロタイプAの転写活性に比べ、心筋細胞では62%低下している。(文献17から引用)

定した(図2)¹⁷⁾。ルシフェラーゼ法を用いて測定したこのハプロタイプBの転写活性は、多型を有しないハプロタイプAに比べて、心筋細胞においては約60%低下していた(図3)¹⁷⁾。このハプロタイプBは、Brugada症候群患者と健常対照者のいずれのグループにおいても、21~24%と同程度の頻度で認めたが、ハプロタイプBを有する人は、homozygous(BB)、heterozygous(AB)の順に、多型を有さないハプロタイプAのhomozygous(AA)に比べて、心電図上の脱分極指標であるQRS幅とPR時間が有意に延長していた(図4)¹⁷⁾。また、Brugada症候群患者においては、Na⁺チャネル遮断薬に対するQRS幅とPR時間の延長度が、homozygous(BB)、heterozygous(AB)、homozygous(AA)の順に大きいことも明らかとなった(図5)¹⁷⁾。これらの結果から、ハプロタイプBそのものがBrugada症候群の発症に関係するわけではないが、Brugada症候群が日本人をはじめとするアジア人に頻度が高いことには関与する可能性が示唆されている¹⁷⁾。

● おわりに

イオンチャネル病の原因遺伝子上に認められる遺伝子多型は、疾患の原因となる遺伝子変異の修飾因子として作用するだけでなく、単独でも遺伝性不整脈疾患やその他の虚血性心疾患、心筋症などに伴う不整脈をひき起こす可能性(催不整脈性)があり、今後、さらに多数例での系統立てた検討が重要と考え

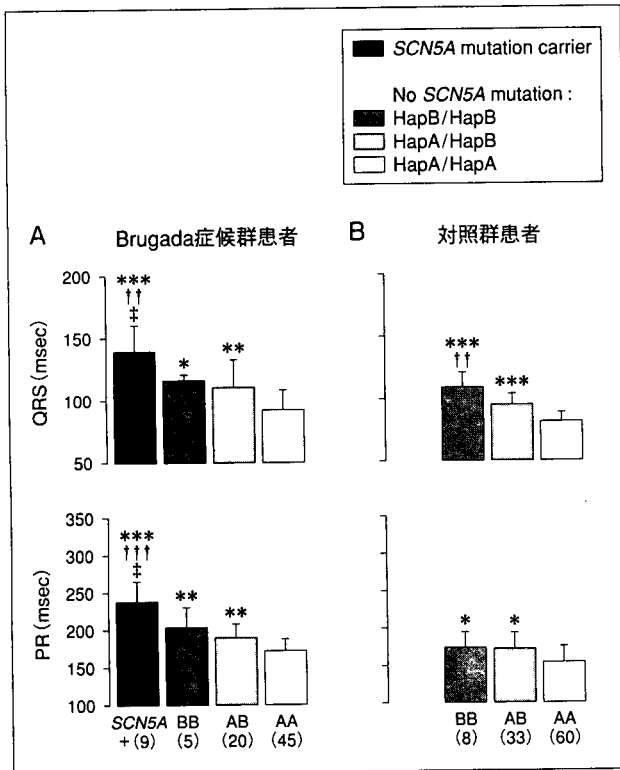


図4 Brugada症候群患者と健常対照者の伝導指標(QRS幅, PR時間)におけるSCN5A転写領域の遺伝子多型(ハプロタイプB)の影響

Brugada症候群患者(A)と健常対照者(B)のいずれの群においても、ハプロタイプBを有する人はhomozygous(BB), heterozygous(AB)の順に、ハプロタイプAのhomozygous(AA)の人に比べて、心電図上の脱分極指標であるQRS時間とPR時間が有意に延長している。SCN5A+はBrugada症候群で翻訳領域に遺伝子変異を有する患者を示す。(文献17から引用)

* $p < 0.05$; ** $p \leq 0.001$; *** $p \leq 0.0001$ vs HapA/HapA
[†] $p < 0.05$; ^{††} $p \leq 0.001$; ^{†††} $p \leq 0.0001$ vs HapA/HapB
[‡] $p < 0.05$ vs HapB/HapB

られる。

文献

- 1) Shimizu W : The long QT syndrome : Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005 ; 67 : 347-356
- 2) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S : Mechanisms of disease : current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005 ; 2 : 408-414
- 3) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al : Epinephrine

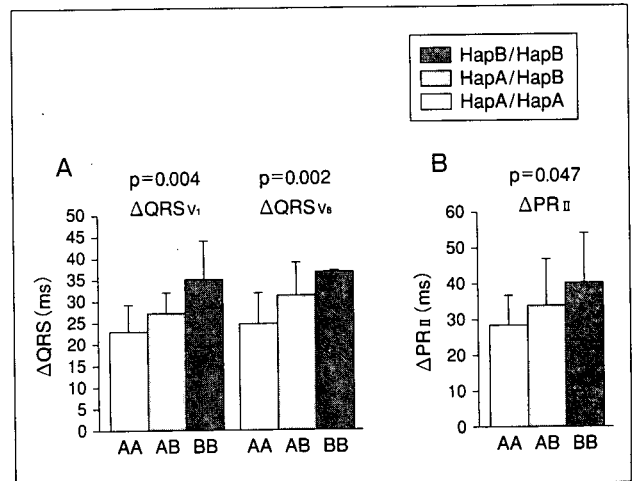


図5 Brugada症候群患者のNa⁺チャンネル遮断薬に対する伝導指標(QRS幅, PR時間)の反応におけるSCN5A転写領域の遺伝子多型(ハプロタイプB)の影響

Na⁺チャンネル遮断薬に対するV₁, V₆誘導のQRS幅(A)とII誘導のPR時間(B)の延長度(ΔQRS_{V_1} , ΔQRS_{V_6} , ΔPR_{II})は, homozygous(BB), heterozygous(AB), homozygous(AA)の順に大きい。(文献17から引用)

unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 633-642

- 4) 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 ; 1 : 276-283
- 5) Baroudi G, Acharfi S, Larouche C, Chahine M : Expression and intracellular localization of an SCN5A double mutant R1232W/T1620M implicated in Brugada syndrome. *Circ Res* 2002 ; 90 : E11-E16
- 6) Ye B, Valdivia CR, Ackerman MJ, Makielski JC : A common human SCN5A polymorphism modifies expression of an arrhythmia causing mutation. *Physiol Genomics* 2003 ; 12 : 187-193
- 7) Viswanathan PC, Benson DW, Balsler JR : A common SCN5A polymorphism modulates the biophysical effects of an SCN5A mutation. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 341-346
- 8) Groenewegen WA, Firouzi M, Bezzina CR, et al : A cardiac sodium channel mutation cosegregates with a rare connexin40 genotype in familial atrial standstill. *Circ Res* 2003 ; 92 : 14-22
- 9) Paulussen AD, Gilissen RA, Armstrong M, et al : Genetic variations of KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, and KCNE2 in drug-induced long QT syndrome patients. *J Mol Med* 2004 ; 82 : 182-188
- 10) Splawski I, Timothy KW, Tateyama M, et al : Variant of SCN5A sodium channel implicated in risk of cardiac arrhythmia. *Science* 2002 ; 297 : 1333-1336
- 11) 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* 2001 ; 12 : 1223-1229
- 12) 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
- 13) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al : Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. *Circulation* 2005 ; 111 : 659-670
- 14) Shimizu W : Editorial comment. Does an overlap syndrome really exist between Brugada syndrome and progressive cardiac conduction defect (Lenegre syndrome)? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 ; 17 : 276-278
- 15) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al : Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model : High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; 47 : 2074-2085
- 16) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al : Sex hormone and gender difference. - Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007 (in press)
- 17) Bezzina CR*, Shimizu W*, Yang P*, et al : A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006 ; 113 : 338-344
- * These 3 authors equally contributed

「Brugada症候群の 性差、人種差、治療」

国立循環器病センター心臓血管内科 医長
清水 渉 先生



はじめに

Brugada症候群は、12誘導心電図のV₁からV₂(V₃)誘導における特徴的な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¹⁾。1992年にBrugada兄弟が本症候群を初めて系統立てて報告して以来、日本をはじめとする世界各国からの数多くの臨床研究、あるいは薬理学的Brugadaモデルなどの実験的検討により、その診断、臨床病態、発生機序などが明らかとなった。1998年にはヒト心筋Na⁺チャネル α サブユニットをコードするSCN5Aの変異が報告され、遺伝子変異の機能解析の結果から、遺伝子変異がどのように病態に関与するかも解明され、また遺伝情報と臨床情報との関連も検討されはじめています。一方で、一部の患者でSCN5Aの遺伝子変異が同定

され、遺伝性不整脈疾患でありながら、幼少期や若年発症はきわめてまれで、40~50歳にかけての中老年層で初発することについては、加齢とともに進行する伝導異常(脱分極異常)が関与する可能性が、著者らの高感度光マッピング法を応用した実験的Brugadaモデルで示唆されている²⁾。さらに、常染色体優性遺伝形式をとるにもかかわらず男性に圧倒的に発症が多いという性差や、日本を含むアジア地域で頻度が高いという人種差など、十分に解明されていない問題点が残されている。

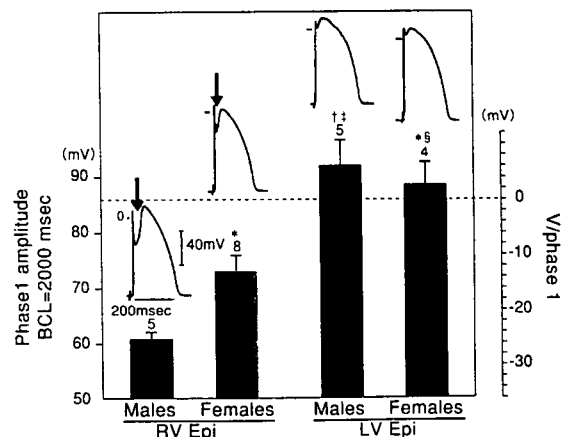
本稿では、これらの未解決な問題点としての性差、人種差について著者らの最近の知見を紹介するとともに、本症候群の治療について概説する。

Brugada症候群の性差

Brugada症候群患者においてこれまで報告されているSCN5Aの変異はすべて常染色体優性遺伝形式をとることから、男女比は1:1であるはずであるが、欧米では8:2以上、アジア地域では9:1以上で男性に多いとされている³⁾。このBrugada症候群における男性優位の性差については、内因性のイオン電流密度の性差が関係することが、Antzelevitchらのグループにより報告されている。

Brugada症候群におけるST上昇やVF発生には、右室心外膜(Epi)細胞における一過性外向き電流(I_{to})に関連した第1相notchが関係する^{4),5)}。すなわち、I_{to}や他の外向きK⁺電流(遅延整流K⁺電流[I_{Kr}]の活性化の遅い成分[I_{Ks}]および速い成分[I_{Kr}]、ATP感受性K⁺電流[I_{K,ATP}]など)が増加、または内向き電流(L型Ca²⁺電流[I_{Ca-L}]、fast Na⁺電流[Na])が減少すると、Epi

図1 イヌ心外膜(Epi)細胞の一過性外向き電流(I_{to})に関連した第1相notchの性差



左室Epi細胞では、第1相notchの大きさに性差を認めないが(図右)、右室Epi細胞では、雌に比べ雄の第1相notchが深い(amplitudeは低い)(図左)。

[Di Diego JM, et al. Circulation 2002;106:2004-11から引用]



細胞ではnotchがさらに深くなりdomeが消失する(loss of dome)。Endo細胞ではこのような特徴的な活動電位変化は起きないため、Epi細胞-Endo細胞間で大きな電位勾配が生じST部分が上昇する⁵⁾。VFの引き金となる心室期外収縮は、近接するEpi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Epi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が機序と考えられている⁵⁾。Di Diegoらは、Epi細胞の第1相notchの深さとI_{to}密度を、雄と雌のイヌで比較

検討したところ、左室Epi細胞では第1相notchの深さやI_{to}密度に、雄と雌のイヌで有意差はなかったが(図1右)、Brugada症候群の病変の主座と考えられる右室Epi細胞では、雌に比べて雄のイヌで第1相notchが深く(図1左)、これに一致してI_{to}密度が有意に大きいことが明らかとなった⁶⁾。この結果から、内因性のI_{to}密度の性差、すなわち女性に比べて男性で右室Epi細胞のI_{to}密度が高く、第1相notchが深いことが、Brugada症候群が男性に多いことに関与すると考えられている。

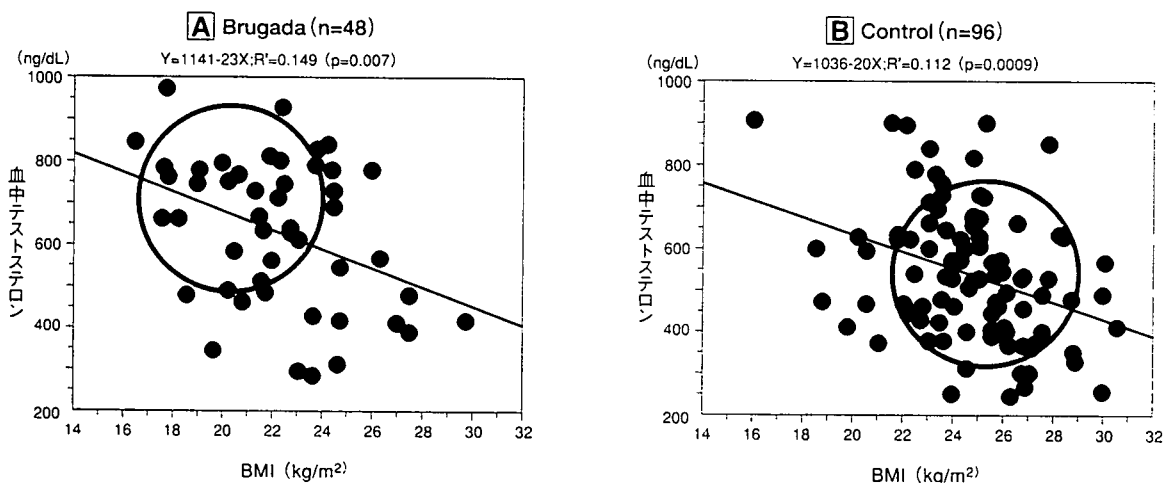
性差におけるテストステロンの関与

一方、エストロゲンやテストステロンなどの性ホルモンはK⁺電流をはじめとする種々のイオン電流を修飾することが報告されており、先天性QT延長症候群やBrugada症候群などのイオンチャネル病の臨床病態における性差に重要な役割を果たすことが推測されている。特に男性ホルモンであるテストステロンは外向きK⁺電流のうち、I_{Ks}、I_{Kr}、内向き整流K⁺電流(I_{K1})を増強させ、また、内向きのI_{Ca-L}を減少させることが報告されている。これらのテストステロンの各イオン電流系に対する作用はいずれもBrugada症候群におけるST上昇などの表現型を増悪させる方向に働くことから、男性優位の性差にテストステロンの関与が示唆されていた。

松尾らは、Brugada様のcoved型ST上昇を認める患者で、前立腺癌のために去勢手術を受けた後にST上昇が改善した2症例を報告している⁷⁾。この報告は、

男性ホルモンであるテストステロンがBrugada様ST上昇に関係することを間接的に示唆するものである。そこで、著者らは、Brugada症候群男性と年齢を一致させた対照男性で、テストステロンを含む性ホルモンレベルを比較検討したところ、Brugada症候群男性でテストステロンレベルのみが有意に高いことが判明した⁸⁾。また、Brugada症候群男性では対照男性に比べてBody mass index (BMI)や体脂肪率が有意に小さかった⁸⁾。これらの差異は、年齢などのホルモンレベルや体脂肪に影響を及ぼす種々の因子を考慮しても有意差をもって認められた。さらに、血中テストステロンレベルとBMIや体脂肪率は、両群ともに逆相関を示した(図2)⁸⁾。これらの結果は、Brugada症候群における男性優位の性差にテストステロンが関与することを示唆するものである。さらに、Brugada症候群患者におけるテストス

図2 Brugada症候群男性および対照男性における血中テストステロンレベルと体脂肪率との関係



Brugada症候群男性 (A) では、対照男性 (B) に比べてテストステロンレベルが高く体脂肪率が小さい。また、血中テストステロンレベルと体脂肪率は、両群ともに逆相関を示している。

[Shimizu W, et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2007;18 (in press) から引用]

テロン高値と低体脂肪は、どちらが原因でどちらが結果であるかは明らかでないが、低体脂肪は、Brugada症

候群のリスクファクターであるか、またはBrugada症候群のバイスタンダーサインである可能性が考えられる。

Brugada症候群の人種差

Brugada症候群は、日本を含めたアジア地域で頻度が高く、タイでは、健常若年男性における自動車事故に続く第2位の死因であるSudden and Unexpected Death Syndrome (SUDS)の多くが、Brugada症候群と同じ病態であると

考えられている。日本のいくつかの疫学的調査によれば、VFや失神などの症状は認めないがBrugada様のST上昇を有するいわゆる無症候性Brugada症候群患者は、1,000人中1~2人の頻度で認めるとされている⁹⁾。

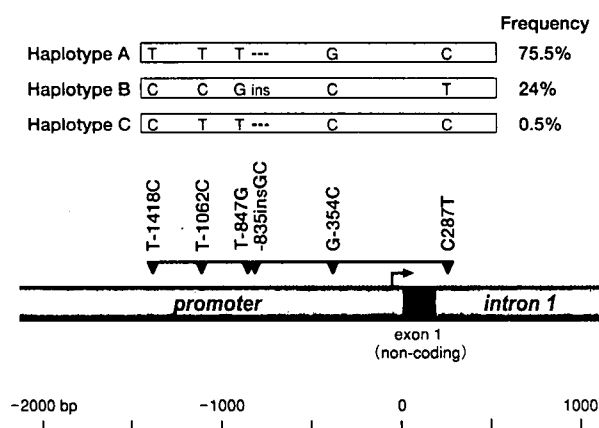
人種差における遺伝子多型の関与

遺伝子多型は、先天性QT延長症候群やBrugada症候群などの単一遺伝性不整脈疾患 (monogenic arrhythmia syndrome) の原因遺伝子上に比較的多く認められることから、これらの遺伝性不整脈疾患の修飾因子 (modifier) としての役割が示唆されている。一方で、一般健常人においても、遺伝子多型が単独で催不整脈性 (不整脈の発生しやすさ) に関係する可能性もある。また、これらの遺伝子多型は人種特異的であることもよく知られており、Brugada症候群が日本も含めたアジア地域に多いことに、何らかの人種特異的な遺伝子多型が関与する可能性が推察されていた⁵⁾。

最近著者らは、Brugada症候群の原因遺伝子である

SCN5A上の翻訳領域ではなく転写 (プロモーター) 領域に、日本人 (アジア人) に特有の6つ連鎖する遺伝子多型 (ハプロタイプB) を世界ではじめて同定した (図3)¹⁰⁾。ルシフェラーゼ法を用いて測定したこのハプロタイプBの転写活性は、多型を有しないハプロタイプAに比べて、心筋細胞においては約60%低下していた (図4)¹⁰⁾。このハプロタイプBは、Brugada症候群患者と健常対照者のいずれのグループにおいても、21~24%と同程度の頻度で認めたが、ハプロタイプBを有する人は、homozygous (BB)、heterozygous (AB) の順に、多型を有さないハプロタイプAのhomozygous (AA) に比べて、心電図上の脱分極指標であるQRS時間とPR

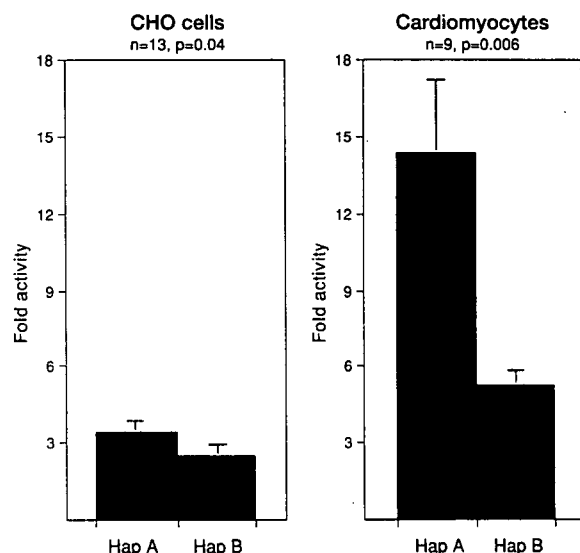
図3 SCN5A転写領域における日本人特有の6つ連鎖する遺伝子多型 (ハプロタイプB)



日本人の24%では、Brugada症候群の原因遺伝子であるSCN5A上の転写 (プロモーター) 領域に、6つ連鎖する遺伝子多型 (ハプロタイプB) を認める。ハプロタイプAは最も頻度の多い (75.5%) ハプロタイプ、ハプロタイプCは、6つのうち1つだけ塩基が変化する例外的な (0.5%) ハプロタイプである。

(Bezzina CR, et al. Circulation 2006;113:338-44から引用)

図4 ルシフェラーゼ法によるハプロタイプAとハプロタイプBの転写活性の比較

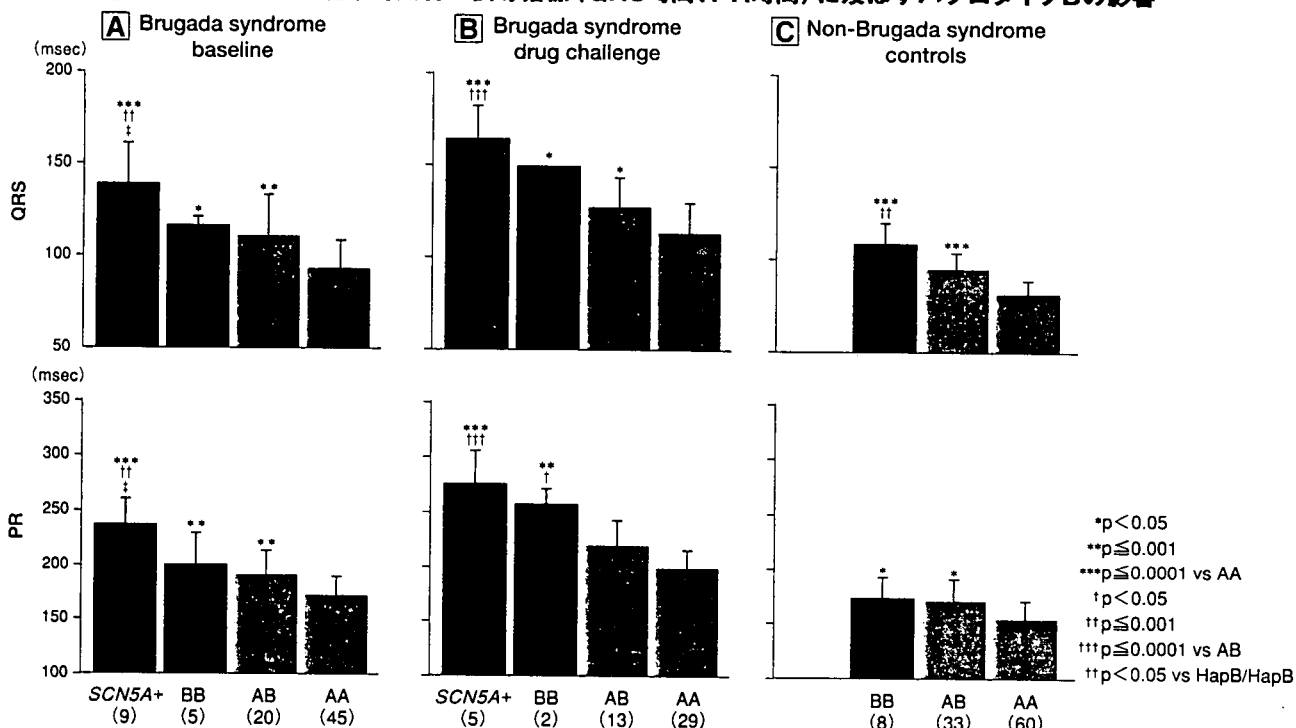


ルシフェラーゼ法を用いて測定したハプロタイプBの転写活性は、ハプロタイプAの転写活性に比べ、心筋細胞では62%低下している。

(Bezzina CR, et al. Circulation 2006;113:338-44から引用)



図5 Brugada症候群患者と健常対照者の伝導指標 (QRS時間、PR時間) に及ぼすハプロタイプBの影響



Brugada症候群患者 (A) と健常対照者 (C) のいずれのグループにおいても、ハプロタイプBを有する人はhomozygous (BB)、heterozygous (AB) の順に、ハプロタイプAのhomozygous (AA) の人に比べて、心電図上の脱分極指標であるQRS時間とPR時間が有意に延長している。Brugada症候群患者では、Na⁺チャネル遮断薬静注後にこの傾向はさらに顕著となっている (B)。SCN5A+はBrugada症候群で翻訳領域に遺伝子変異を有する患者を示す。 [Bezzina CR, et al. Circulation 2006;113:338-44から引用]

時間が有意に延長していた (図5)¹⁰⁾。このことは、このハプロタイプBそのものがBrugada症候群の発症に関係するわけではないが、Brugada症候群が日本人をはじめとするアジア人に頻度が高いことに関与する可能性を示唆するものである。さらに、このハプロタイプBは、

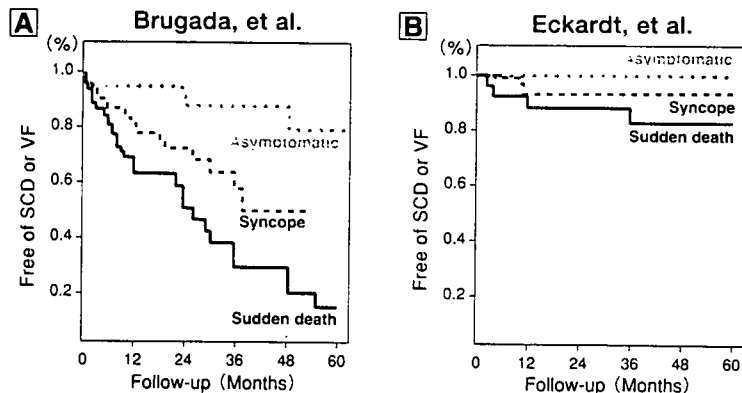
ペースメーカーが必要となる伝導障害患者や、虚血時やNa⁺チャネル遮断薬投与時に致死性不整脈を発症する患者の催不整脈性に関連する可能性もあり、今後さらに検討の余地があるものと考えられる。

Brugada症候群の治療

図6に、ヨーロッパの2つのBrugada症候群患者登録による予後調査の結果を同じスケールで示す^{3),11)}。

Brugadaらの登録は主にスペインの家系を中心としたもの、Eckardtらの登録はオランダ、ドイツ、フランスの家

図6 ヨーロッパの2つのBrugada症候群患者登録における予後



AはBrugadaらの主にスペインの家系を中心とした登録、BはEckardtらのオランダ、ドイツ、フランスの家系を中心とした登録であるが、自然予後は大きく異なる。いずれの登録でもVF確認や心肺停止の既往がある患者 (Sudden death) では、再発率が高率である。一方、無症候性患者 (Asymptomatic) は、Brugadaらの報告では新規の年間心事故発生率は3.7%と高率であるが、Eckardtらの報告では新規の心事故発生はほとんど認めていない。

[Antzelevitch C, et al. Circulation 2005;111:659-70, Eckardt L, et al. Circulation 2005;111:257-263から引用]

系を中心としたものであるが、有症候性、無症候性のいずれにおいても、その自然予後は大きく異なることがわかる。この原因としては、Brugadaらの登録が突然死を含む重症家系の構成員を多く含んでいるためではないかと考えられている。しかしながら、いずれの登録でもVF確認や心肺停止の既往がある患者ではVF発作の再発率が高率であることから、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(表1)。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、Ito遮断作用を有するキニジン、Ica-Lを増強させるデノパミン、アトロピン、シロスタゾールなどが挙げられる。また最近、ベプリジル200mg/日の内服投与により、Brugada症候群の5例中4例で12~72ヶ月の経過観察中にICDの

作動がなかったことも報告されており¹²⁾、これはベプリジルのIto遮断作用によるものと考えられている。VFを頻回に繰り返しているelectrical storm時には、β受容体刺激薬であるイソプロテネールの持続点滴やアトロピンの静注が有効である¹³⁾(図7)。

未だに最終的な結論が出ていないのは、無症候性Brugada症候群、すなわちBrugada様ST上昇を認めるがVF、心肺停止、失神発作の既往のない患者の治療方針である。Brugadaらの報告によれば、無症候患者の新規の年間心事故発生率は3.7%と高率であるのに対して³⁾、Eckardtらの報告では、新規の心事故発生はほとんど認めていない¹¹⁾。これらを受け、わが国でも厚生労働省の循環器委託研究により、日本のBrugada症候群患者の多施設登録が現在進行中であるが、無症候患者の新規の年間心事故発生率は0.5%とそれほど高くはないことが明らかとなってきた¹⁴⁾。しかし、無症候例でも自然発生Type 1のBrugada心電図を呈し、さらに突然死やType 1心電図の家族歴を有する例では、心事故発生率が高くなり、家族歴の重要性が示唆されている¹⁴⁾。表2に第2回Brugada症候群同意会議により提唱されたBrugada症候群におけるリスク階層化とICDの適応を示すが³⁾、これでも突然死の家族歴を認める場合には、無症候患者でもICDの適応が考慮されている。また現在、日本循環器学会で「Brugada症候群の診療に関するガイドライン」を作成中であるが、ここでも(1)突然死やType 1心電図の家

表1 有症候性Brugada症候群の治療

●必須治療	
植込み型除細動器	
●補助的薬剤:抗不整脈薬等	
キニジン内服 (Ito遮断)	シロスタゾール内服 (Ica増強)
デノパミン内服 (Ica増強)	ベプリジル内服 (Ito遮断)
アトロピン内服 (Ica増強)	
●急性期(心室細動発作時)	
イソプロテネール持続点滴 (Ica増強)	
アトロピン静注 (Ica増強)	

図7 Brugada症候群のelectrical stormに対するイソプロテネールの効果

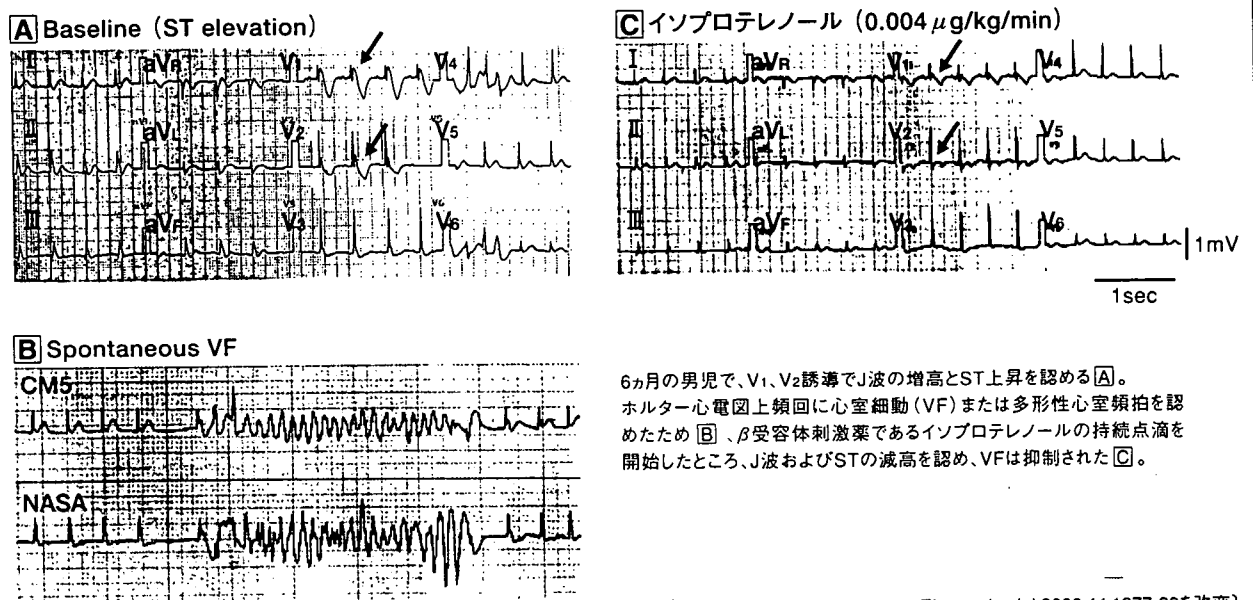
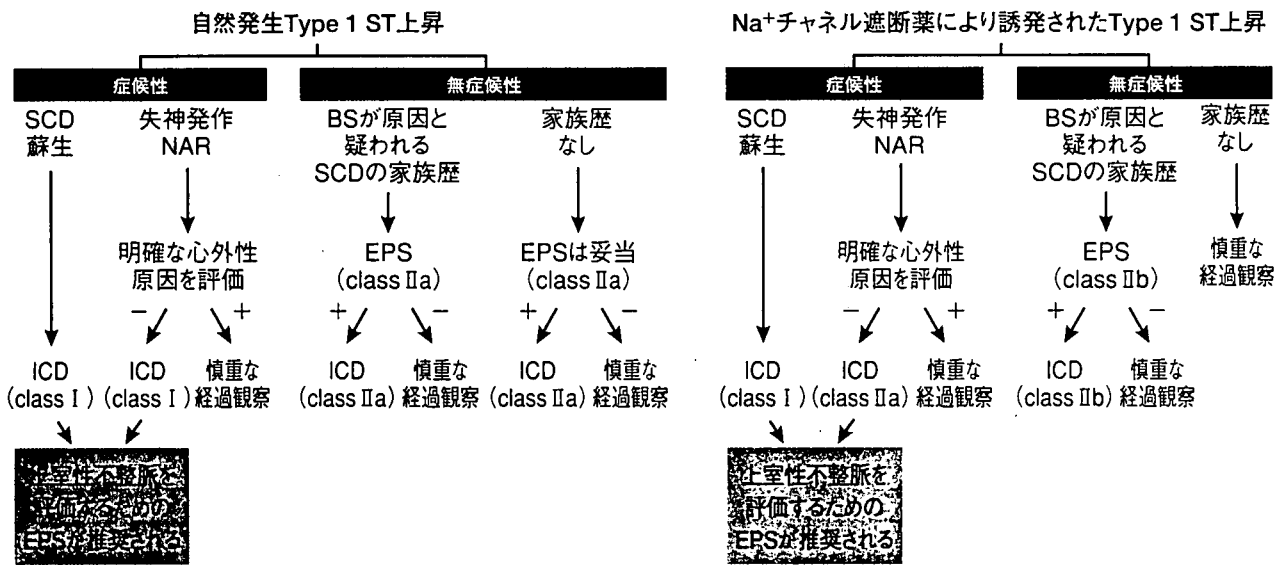




表2 Brugada症候群におけるリスク階層化と植込み型除細動器 (ICD) の適応



Class I: 処置/治療が有用/有効という明確なエビデンスがある Class II: 有用性/有効性に関するエビデンスが一致していない

Class IIa: エビデンスの重みは有用性/有効性のほうに有利 Class IIb: 有用性/有効性がそれほど確立されていない

BS=Brugada症候群 EPS=電気生理検査 NAR=夜間苦悶様呼吸 CD=突然心臓死 [Antzelevitch C, et al. Circulation 2005;111:659-70から引用]

族歴あり、(2) 電気生理学的検査でVFが誘発、(3) 失神発作あり、のうち複数をもつ場合には、クラスIIaの

ICD適応が検討されている。

おわりに

1992年にBrugada症候群が報告されて以来、数多くの臨床的および実験的検討により、本症候群の臨床病態、特徴的なST上昇やVFの発生機序が解明された。また、性差、人種差、あるいは無症候性Brugada症候

群患者の治療方針など、未だ最終的な結論が出ていない問題点についても解決の糸口が見え始めてきた。今後さらなる臨床的、実験的検討の集積が行われ、さらに病態の解明が進むことが期待される。

- 文献
- 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;20:1391-96
 - 2) Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, et al: Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: High resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2074-85
 - 3) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al: Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70
 - 4) 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
 - 5) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S: Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:408-14
 - 6) 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
 - 7) Matsuo K, Akahoshi M, Seto S, et al: Disappearance of the Brugada-type electrocardiogram after surgical castration: a role for testosterone and an explanation for the male preponderance. *PACE* 2003;26:1551-3
 - 8) Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, et al: Sex hormone and gender difference. — Role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18 (in press)
 - 9) 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
 - 10) Bezzina CR*, Shimizu W*, Yang P*, et al: A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation* 2006;113: 338-44
* These 3 authors equally contributed
 - 11) Eckardt L, Probst V, Smits JP, et al: Long-Term Prognosis of Individuals With Right Precordial ST-Segment-Elevation Brugada Syndrome. *Circulation* 2005;111:257-263
 - 12) Sugao M, Fujiki A, Nishida K, et al: Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation: pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:545-9
 - 13) Suzuki H, Torigoe K, Numata O, et al: Infant case with a malignant form of Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11: 1277-80
 - 14) 鎌倉史郎: Brugada症候群の予後—わが国の登録試験より—. 杉本恒明, 井上博, 編. *Medical Topics Series 不整脈* 2005. 大阪: メディカルレビュー社; 2005; p166-176

- ① 先天性 QT 延長症候群と Brugada 症候群は、イオンチャネル、細胞膜蛋白、受容体をコードする遺伝子変異によって発症する「イオンチャネル病」である。
- ② Brugada 症候群の心室細動確認例、心肺蘇生例では、再発が高率であるため植込み型除細動器が必須治療である。
- ③ 無症候性 Brugada 症候群でも、自然発生 covered 型 ST 上昇 (Type 1) を呈し、突然死や Type 1 心電図の家族歴を有する例では、心事故の発生が多いとされている。
- ④ 先天性 QT 延長症候群の LQT 1, LQT 2, LQT 3 型では、遺伝子型と表現型の関連が詳細に検討され、遺伝子型特異的な患者指導や治療がすでに実践されている。
- ⑤ LQT 1 と LQT 2 では、KCNQ 1, KCNH 2 上の変異部位の違いによる重症度の違いが報告され、遺伝子変異別の患者管理あるいは治療の可能性も示唆されている。

Key Words : Brugada 症候群, QT 延長症候群, 遺伝子変異, イオンチャネル, 突然死

はじめに

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) をはじめとするいくつかの致死性不整脈疾患では家族集積性を認め、遺伝的素因が古くから示唆されていた。1990 年代後半からの分子生物学的研究の急速な進歩により、これらの患者で、心筋の活動電位を形成するイオンチャネル、細胞膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子上の変異が次々と報告され、「イオンチャネル病」という概念が生まれてきた。本稿では、イオンチャネル病の代表的疾患である Brugada 症候群と先天性 LQTS における、遺伝子情報や発生機序に基づいた治療戦略を概説する。

Brugada 症候群

Brugada 症候群は、12 誘導心電図の V1 から V2 (V3) 誘導における特徴的な ST 上昇と心室細動 (VF) を主徴とする症候群である。VF の初回発作の平均年齢は 40~50 歳であり、男性に多く、日本を含めたアジア地域に多いのが特徴である。

ST 上昇には、covered 型で J 点または ST 部分が基線から 0.2 mV 以上上昇する Type 1 (図 1 A),

saddle back 型で窪みの部分が 0.1 mV 以上上昇する Type 2 (図 1 B), saddle back 型で窪みの部分が 0.1 mV 未満の Type 3 の三つのパターンがあるが¹⁾, Na⁺チャネル遮断薬 (flecainide, ajmaline, pilsicainide など) の存在の有無にかかわらず (図 1 B), Type 1 の ST 上昇を認める場合を狭義の Brugada 症候群としている²⁾。

1. リスク階層化

VF, 心肺停止確認例または失神例などの有症候例では、その後の心事故発生率が高く、また自然発生 Type 1 心電図を呈する例では、薬物負荷後に Type 1 心電図を呈する例に比べて予後が悪いことが報告されている^{1,2)}。一方、電気生理学的検査での VF の誘発、加算平均心電図、SCN5A 変異の有無などの予後予測因子としての意義については否定的な報告が多い。図 2 に、第 2 回 Brugada 症候群同意会議により提唱された Brugada 症候群におけるリスク階層化と植込み型除細動器 (ICD) の適応を示す²⁾。

2. 発生機序を考慮した治療戦略

Brugada 症候群における ST 上昇や VF の発生には、右室心筋細胞の貫壁性電位勾配が関与す

国立循環器病センター 心臓血管内科 医長

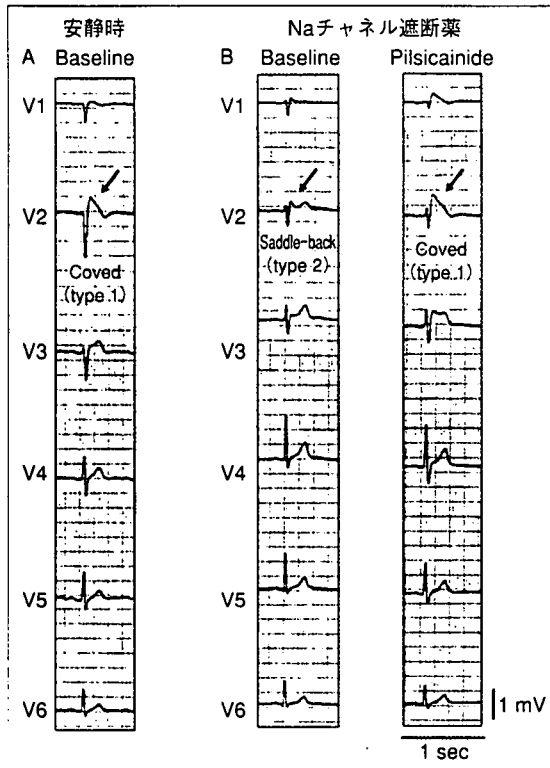


図1 Brugada 症候群患者の V 1-V 6 誘導心電図
 A : 安静時から V 2 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (Type 1).
 B : 安静時には V 2 誘導で saddle back 型 ST 上昇 (Type 2) を呈するが, pilsicainide 40 mg の静注により coved 型 (Type 1) の著明な ST 上昇を認めている.

る³⁾. すなわち、右室の心外膜細胞では、一過性外向き K^+ 電流 (I_{to}) による活動電位 (AP) 第 1 相の深い notch を認めるが、心内膜細胞では notch を認めず、この notch と dome の形成には、 I_{to} 以外にもいくつかの電流系が複雑に関与する。このため、 I_{to} や他の外向き K^+ 電流 (遅延整流 K^+ 電流の活性化の遅い成分 [I_{Ks}] など) が増加、または内向き電流 (L 型 Ca^{2+} 電流 [I_{Ca-L}]、fast Na^+ 電流 [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 (loss of dome)。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³⁾ (図 3 A)。さらに、この dome の消失は心外膜細胞間で不均一に生じるため、近接する心外膜細胞領域で dome が消失する細胞と dome が保

表 1 有症候性 Brugada 症候群の治療

必須治療
植込み型除細動器
補助的抗不整脈薬
Quinidine 内服 (I_{to} 遮断)
Denopamine 内服 (I_{Ca-L} 増強)
Atropine 内服 (I_{Ca-L} 増強)
Cilostazol 内服 (I_{Ca-L} 増強)
急性期 (心室細動発作時)
Isoproterenol 持続点滴 (I_{Ca-L} 増強)

たれる細胞を認める場合、これらの細胞間で大きな再分極時間のバラツキが生じ、phase 2 reentry を機序として VF や多形性心室頻拍が出現する (図 3 B)³⁾.

有症候性、すなわち VF 確認や心肺蘇生の既往がある患者、あるいは失神発作を有し心外性の原因が除外される患者では、ICD が必須治療である (表 1)。VF 発作の頻度を減少させる目的で使用される補助的経口治療薬としては、 I_{to} 遮断作用を有する quinidine、 I_{Ca-L} を増強させる denopamine、atropine、cilostazol などあげられる³⁾。VF を頻回に繰り返す electrical storm 時には、 β 刺激薬で強力に I_{Ca-L} を増強させる isoproterenol の持続点滴や atropine の静注が有効である³⁾ (表 1)。

無症候性 Brugada 症候群の治療方針についてはいまだ決着はついていないが、厚生労働省の「特発性心室細動 (Brugada 症候群) の病態とその治療法に関する研究」の中間報告では、無症候例でも自然発生 Type 1 心電図を呈し、突然死や Type 1 心電図の家族歴を有する例では、心事故の発生が多いとされ、家族歴の重要性が示唆されている。第 2 回同意会議のリスク階層化でも、自然発生 coved 型 ST 上昇を認め、突然死や Brugada 心電図の家族歴を有する場合には、電気生理学的検査を施行し、VF が誘発されれば class IIa の適応で ICD が推奨されている²⁾。

先天性 QT 延長症候群

先天性 LQTS は、心電図上の QT 時間の延長と Torsade de Pointes (TdP) と称される多型性心室頻拍を認め、失神や VF に移行した場合には突然死の原因となる疾患である。先天性 LQTS では、現在までに 10 個の遺伝子型が報告されているが、遺伝子診断率は 50~70% であり、遺伝子診断がつく患者の約 90% は LQT 1, LQT 2, LQT 3

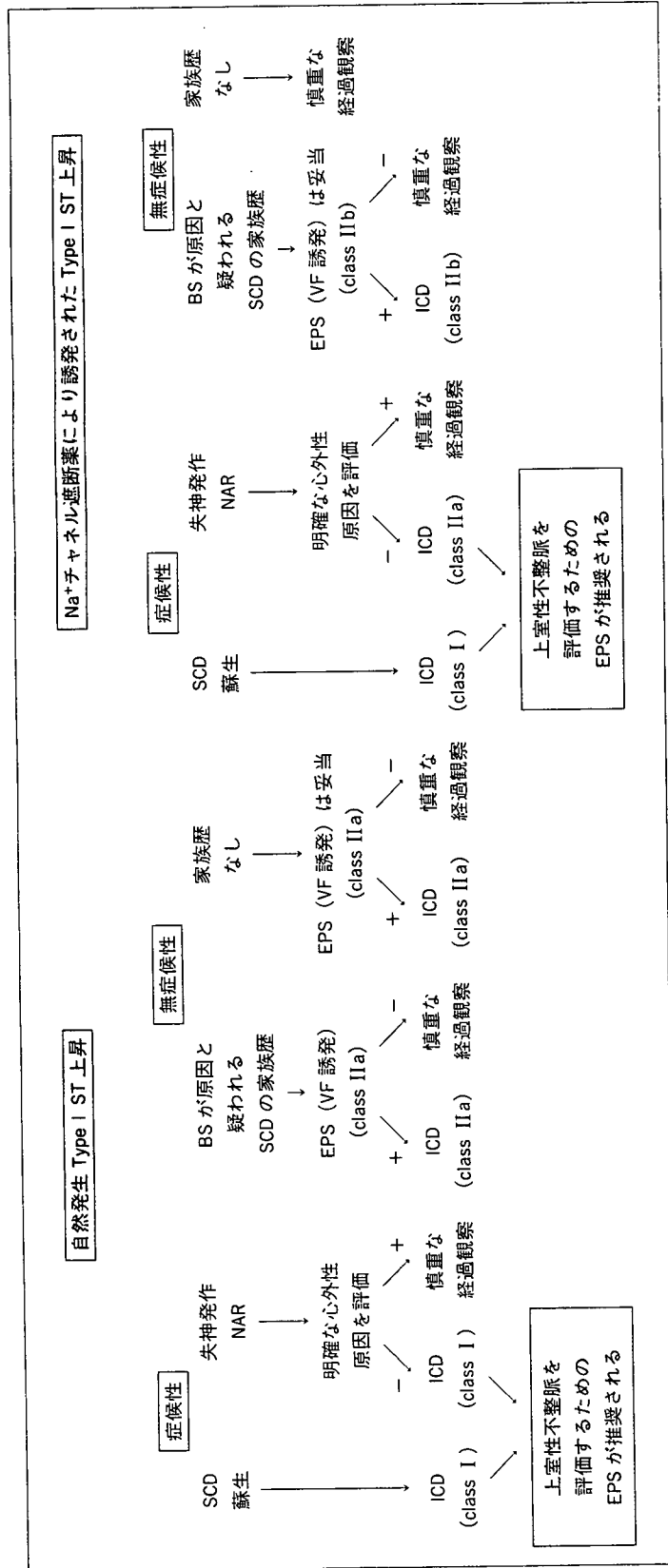


図2 Brugada 症候群におけるリスク階層化と植込み型除細動器 (ICD) の適応

Class I : 処置/治療が有用/有効という明確なエビデンスがある : Class II : 有用性/有効性が一致していない

Class IIa : エビデンスの重みは有用性/有効性のほうに有利 : Class IIb : 有用性/有効性がそれほど確立されていない

BS = Brugada 症候群 : EPS = 電気生理検査 : NAR = 夜間苦悶様呼吸 : SCD = 心臓突然死 : VF = 心室細動 (文献²⁾から引用)

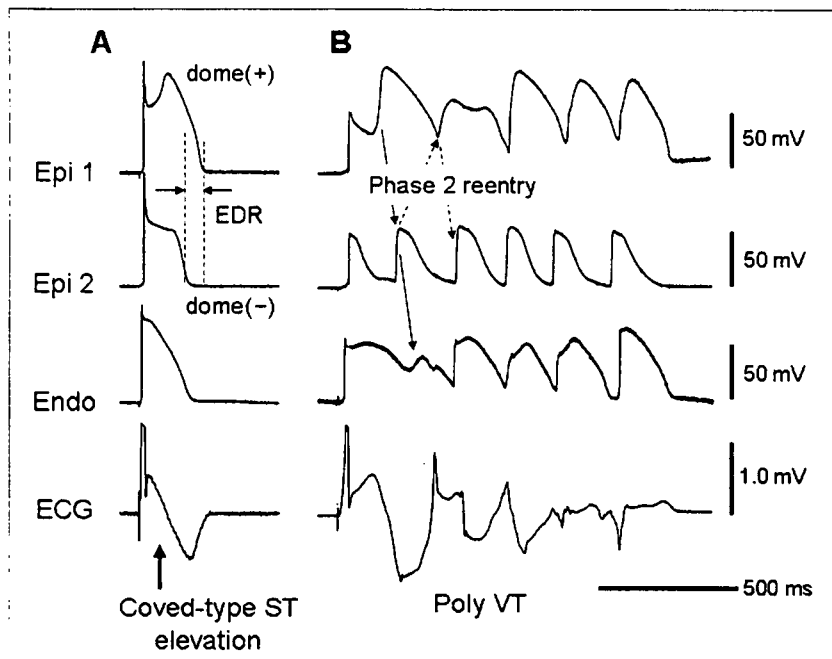


図3 動脈灌流右室心筋切片のBrugada症候群モデルにおけるcoved型ST上昇とphase 2 reentryによる非持続型多形性心室頻拍

I_{Ca-L} 拮抗薬のTerfenadineとfast I_{Na} 遮断薬のpilsicainideを用いたBrugada症候群モデルで、いずれも近接する心外膜細胞2カ所(Epi 1, Epi 2)および心内膜細胞(Endo)の活動電位と心電図(ECG)の同時記録を示す(BCL=2000 msec)。

A: Epi 1では深い活動電位第1相notch(矢印)とdomeのタイミングの遅延を認め、Endoとの電位勾配が逆転している。またEpi 2ではdomeが消失しており、ECG上Brugada症候群に典型的なcoved型ST上昇と終末陰性T波を認める(矢印)。

B: Epi 1-Epi 2間での電位勾配によって、phase 2 reentryにより非持続型多形性心室頻拍が誘発されている(点線)。

(文献³⁾から引用)

である。このため三つの遺伝子型については遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連が詳細に検討され、遺伝子型特異的な生活指導(表2)や治療(表3)がすでに実践されている⁴⁾。

1. 遺伝子型に基づいた生活指導(表2)

LQT 1, LQT 2, LQT 3では心事故(失神発作, 蘇生に成功した心停止, 突然死)の誘因が異なることが報告されている⁵⁾。LQT 1は交感神経刺激に対してもっとも感受性が強い遺伝子型であり、心事故の62%は運動中に起こり、特に水泳が特異的な誘因となる。このため、LQT 1では運動制限を厳しくし、特に未成年者では競泳, 潜水などは禁止する必要がある。LQT 2では心事故の43%は、情動ストレス(恐怖や驚愕), 睡眠中の音刺激(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おこるため、これらの誘因をできるだけ避けるように指導する。また出産前後の心事故はLQT 2に多いとされている。一方、LQT 3では、心事故の多くは睡眠中や安静時に多い。

2. 遺伝子型に基づいた治療戦略(表3)

表3に遺伝子型別の薬物および非薬物治療の実際を示す。心肺停止既往例や、薬物治療にもかかわらず再発を認める例では、いずれの遺伝子型でもICDの適応となる。ペースメーカー治療は、

LQT 3やLQT 2の特に徐脈例で有効である。

LQT 1では、 β 遮断薬の有効性がもっとも高く、81%の患者で発作が抑制されるとされている。補助的抗不整脈薬としては、late I_{Na} 遮断作用をもつメキシレチン、 Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミルの有効性が期待される。

LQT 2の薬物治療はLQT 1に準じ、第1選択薬は β 遮断薬であるが、LQT 1に比べて有効率が低く(59%)、他の抗不整脈薬(メキシレチン, ベラパミル)の併用が必要な場合が多い。また、 K^+ 製剤と K^+ 保持性利尿薬の併用によってQT時間の短縮が報告されている。

LQT 3では、late I_{Na} を遮断するメキシレチンはQT時間を著明に短縮することから第1選択薬と考えられる⁴⁾(図4)。しかし、LQT 3患者数が少ないことから臨床的なエビデンスに乏しく、メキシレチンを単独で第1選択薬として使用するかどうかについては慎重に判断する必要がある。

その他の遺伝子型や遺伝子型が判明していない場合には、 β 遮断薬が第1選択薬である。

3. 遺伝子変異特異的な生活指導, 治療の可能性

LQT 2では、*KCNH2*遺伝子上のpore領域に変異を有する患者では、それ以外の領域に変異を有する患者に比べて、心事故の発生率が高いこと