

表2 先天性QT延長症候群の遺伝子型別(LQT1, LQT2, LQT3)の臨床的特徴と生活指導

	LQT 1	LQT 2	LQT 3
臨床的特徴			
頻度	40%	30~40%	10%
交感神経刺激に対する反応	+++++	+++	-
TdPの誘因臨床	運動中, 直後 水泳中	急激な緊張 音刺激(目覚し時計) 妊娠中	安静時
生活指導			
運動制限	+++++	+++	-
睡眠中の音刺激, 情動ストレスの回避	++	+++++	-
出産前後の管理	+++	+++++	+++

+++++ : もっとも有効

表3 先天性QT延長症候群の薬物および非薬物治療の実際

1. TdPの予防(慢性期治療)

LQT 1

第1選択薬:

β 遮断薬経口投与(プロプラノロール0.5~4 mg/kg/dayなど)

第2選択薬(補助的抗不整脈薬):

Ca^{2+} 拮抗薬経口投与(ベラパミル2~5 mg/kg/dayなど)

Na^{+} 遮断薬経口投与(メキシレチン5~10 mg/kg/day)

左星状神経節遮断術

LQT 2

薬物治療はLQT 1に準ずる

K^{+} 製剤と K^{+} 保持性利尿薬による血清 K^{+} 値の上昇

恒久式ペースメーカー

LQT 3

Na^{+} 遮断薬経口投与(メキシレチン5~10 mg/kg/day)

恒久式ペースメーカー

その他の遺伝子型, または遺伝子型が判明していない場合

β 遮断薬経口投与(プロプラノロール0.5~4 mg/kg/dayなど)

*心停止既往例や再発例では, いずれの遺伝子型でも植込み型除細動器の適応

2. TdP発作時(急性期治療)

LQT 1

第1選択薬:

β 遮断薬静注(プロプラノロール0.1 mg/kg)

Ca^{2+} 拮抗薬静注(ベラパミル0.1 mg/kg)

第2選択薬:

Na^{+} 遮断薬静注(メキシレチン2 mg/kgなど)

硫酸マグネシウム静注(1~2 g)と持続点滴(5~20 mg/min)

K^{+} チャネル開口薬静注(ニコランジル0.05~0.1 mg/kg)

鎮静剤(ジアゼパム0.1 mg/kgなど)

LQT 2

LQT 1に準ずる

K^{+} 製剤と K^{+} 保持性利尿薬による血清 K^{+} 値の上昇

LQT 3

Na^{+} 遮断薬静注(メキシレチン2 mg/kg)

その他の遺伝子型, または遺伝子型が判明していない場合

β 遮断薬静注(プロプラノロール0.1 mg/kg)

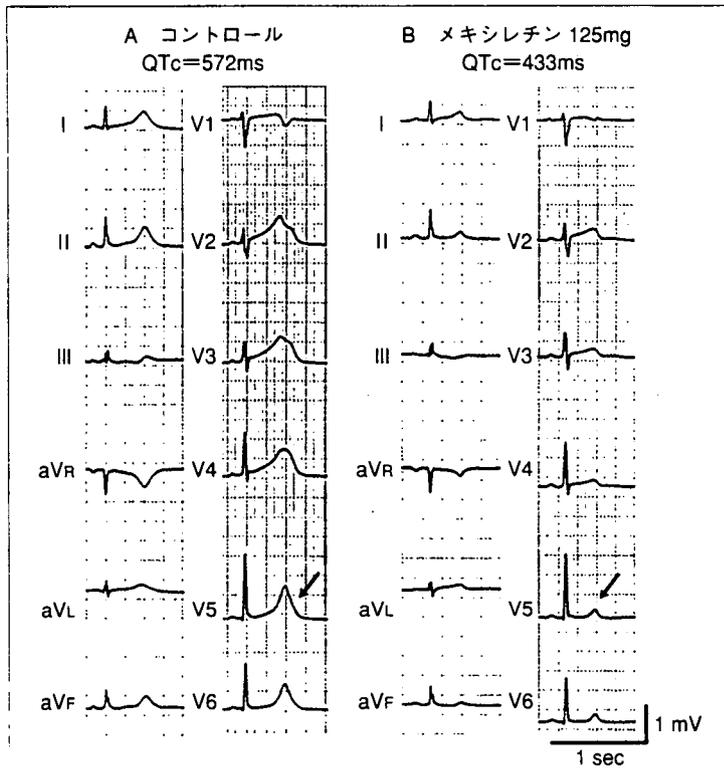


図4 LQT3型先天性QT延長症候群患者におけるメキシレチンの効果

メキシレチン125mgの静注により、修正QT (QTc) 時間はコントロール時の572ms (A) から433msへと著明に短縮し、正常化している (B)。(文献⁴⁾から引用)

が報告されている。一方、LQT1では、日本の多施設共同試験により、*KCNQ1* 遺伝子上の膜貫通領域に変異を有する患者では、C末端領域に変異を有する患者に比べて、臨床診断率、心事故発症率が高く、QT時間が長いことが報告されている⁶⁾。

文献

- 1) Wilde AA, 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* 106: 2514-2519, 2002
- 2) Antzelevitch C, et al: Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*

111: 659-670, 2005

- 3) Shimizu W, et al: Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2: 408-414, 2005
- 4) Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 67: 347-356, 2005
- 5) Schwartz PJ, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 103: 89-95, 2001
- 6) Shimizu W, et al: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome-Multi-center study in Japan-. *J Am Coll Cardiol* 44: 117-125, 2004

Brugada 症候群の診断と治療

国立循環器病センター心臓血管内科医長

清水 渉 (しみずわたる)

◆キーワード

Brugada 症候群
ST 上昇
心室細動
遺伝子診断
予 後

【要 旨】

Brugada 症候群は、12 誘導心電図の V_1 、 V_2 (V_3) 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り、一部の患者では、Na⁺チャネル遺伝子である SCN5A 上に変異を認める。日本をはじめとする多くの臨床研究により、診断や治療方針が確立してきたが、無症候患者の治療方針など未だ結論が出ていない問題点もある。

【おまけ】

Brugada 症候群は、1992 年に Pedro J. Josep の Brugada 兄弟が初めて系統立てて報告した、12 誘導心電図の V_1 、 V_2 (V_3) 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¹⁾。心エコー検査や心臓カテーター検査などの通常の検査では、

明らかかな器質的心疾患を有さない
とされている。VF の初回発作の
平均年齢は 40〜50 歳であり、日本
で古くから報告されている中高年
男性が夜間に突然死する「ボック
リ病」の少なくとも一部は、Bruga
da 症候群に起因するのではな
いかと考えられている。必ずしも
VF が確認されていないくても、V
F によると思われる失神発作や突

然死の家族歴、家族に同様の ST
上昇を認める場合には、Brugada
症候群の疑いが強くなる²⁾。

本症候群の疫学的な特徴として
は、圧倒的に男性に多い点が挙げ
られ、男女比は欧米では 8:1、日
本では 10:1 程度とされている³⁾。

この男性優位の性差には、男性ホ
ルモンであるテストステロンが関
与することも最近報告されてい
る⁴⁾。また、Brugada 症候群の頻
度に人種差があることもよく知ら
れており、欧米に比べて日本を含
めたアジア地域で頻度が高いこと
も特徴である。

最近、筆者らは、Brugada 症候群
の原因遺伝子の一つである SCN5A

上の転写 (プロモーター) 領域に、
日本人 (アジア人) のみに認める六
つ連鎖する遺伝子多型を同定し⁵⁾、
この遺伝子多型が、日本人をはじ
めとするアジア人に頻度が高いこ
とに關与する可能性を示唆してい
る。

臨床診断基準

Brugada 症候群に特徴的な V_1 、
 V_2 (V_3) 誘導の ST 上昇とは、上
向きに凸の coved 型 (入江様) と下
向きに凸の saddle-back 型 (馬鞍
様) である (図 1)。

2002 年の第 1 回 Brugada 症
候群同意会議の報告書では、特徴
的な ST 上昇が三つのパターンに

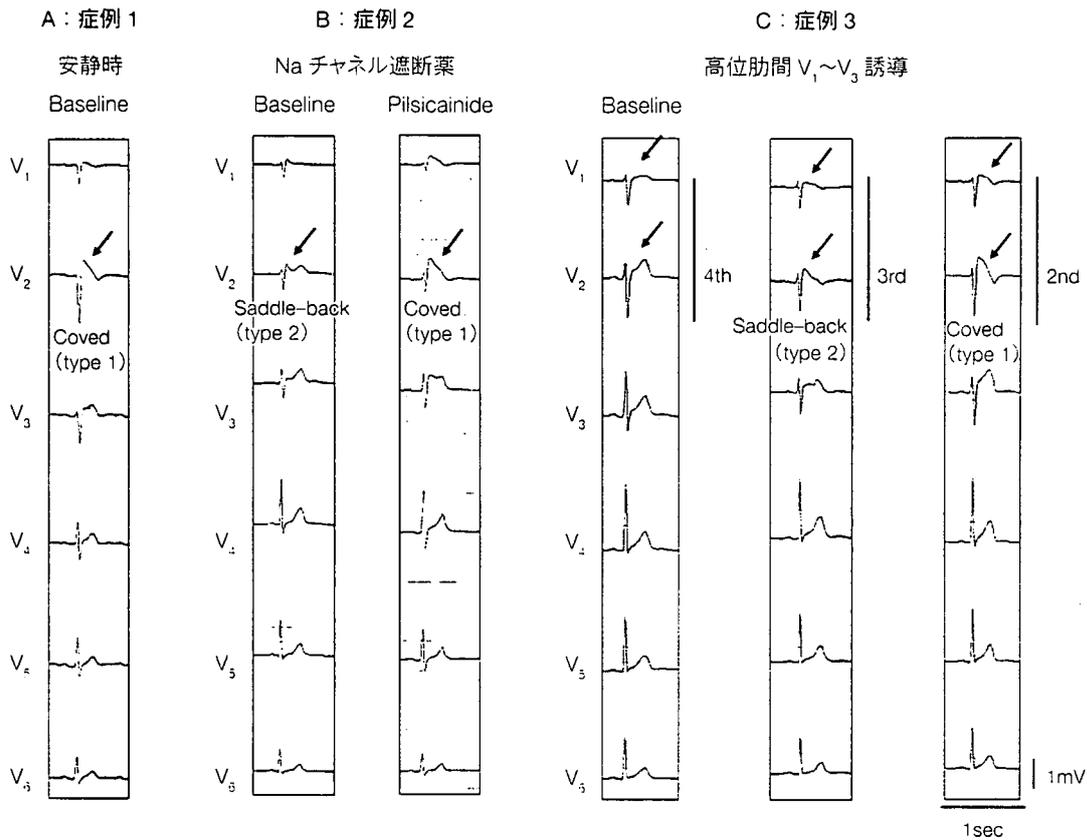


図1 Brugada 症候群患者の $V_1 \sim V_6$ 誘導心電図

- A: 症例1. 安静時から V_2 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (type 1).
- B: 症例2. 安静時には V_2 誘導で saddle-back 型 ST 上昇 (type 2) を呈しているが、ヒルジカイニド 40mg の静注により coved 型 (type 1) の ST 上昇を認めている。
- C: 症例3. 安静時心電図で、通常の第4肋間における V_1 , V_2 誘導心電図記録では Brugada 様の ST 上昇を認めないが、第3、第2肋間で V_1 , V_2 誘導心電図を記録すると典型的な coved 型 ST 上昇 (type1) を呈している。

分類されている²⁾。すなわち type 1 は、coved 型で J 点または ST 部分が基線から 0.2 mV 以上上昇するもの (図 1A)、type 2 は、saddle-back 型で窪みの部分が 0.1 mV 以上上昇するもの (図 1B)、type 3 は、saddle-back 型で窪みの部分が 0.1 mV 未満のもので定義されている²⁾。

その後 2005 年の第 2 回の報告書では、Na チャネル遮断薬 (フレカイニド、アジマリン、ピルジカイニドなど) の投与の有無にかかわらず (図 1A、B)、coved 型 ST 上昇 (type 1) を認める³⁾ が、必須条件に挙げられている³⁾。そして 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 (15 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、(7) 夜間苦悶様呼吸、のうち一つ以上を認める場合に Brugada 症候群と診断される²⁾。さらに、通常の $V_1 \sim V_6$ 誘導 (V_1 , V_2 が第 4 肋間) で ST 上昇が軽度または saddle-back 型でも、高位肋間記録 (V_1 , V_2 が第 3 または第 2 肋間) で coved 型 S

T上昇を認める場合も、Brugada症候群と同様の不整脈源性を有することが報告されている(図1C)³⁾⁶⁾。

しかし、わが国の厚生労働省循環器病委託研究13指「1」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⁷⁾の中間報告では、薬物(Naチャネル遮断薬)負荷を行ってもtype 1を呈さないう型2、type 3、あるいは分類不能のST上昇患者が約35%登録されており、それらの予後はtype 1と同様であることも明らかとなり⁷⁾、今後さらなる経過観察が必要である。

Brugada症候群に類似したST上昇は、急性心筋梗塞(特に右室梗塞)、急性心筋炎、解離性大動脈瘤、急性肺塞栓症、催不整脈性右室心筋症、早期再分極症候群などでも認められることから、これらの疾患を鑑別診断することも必要である²⁾。

遺伝子診断

1990年代後半からの分子遺伝学的研究の飛躍的な進歩により、Brugada症候群やQT延長症候群

(LQTS)などの一部の致死性遺伝性不整脈疾患は、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の変異によって発症することが判明し、「イオンチャネル病」という概念が生まれきた。Brugada症候群や先天性LQTSの他にも、薬剤などを原因とする後天性LQTS、進行性心臓伝導欠損(Lengene病)、家族性洞機能不全症候群、カテコラミン感受性多形性心室頻拍、家族性心房細動、QT短縮症候群などで主にイオンチャネルに関係する遺伝子変異が報告されている。

Brugada症候群では、1998年に、ヒト心筋Na⁺チャネルαサブユニットをコードする遺伝子であるSCN5A上に初めて変異が報告された⁸⁾。その後、SCN5Aと同じ3番染色体に連鎖するBrugada家系も報告されたが、未だその原因遺伝子は同定されていない。SCN5Aの変異が同定されるのは臨床的にBrugada症候群と診断される患者の18~30%である³⁾。Brugada症候群患者で同定されているSCN5A変異によるNa⁺チャネル機能異常には、Na⁺チャネルの機能

欠損、Na⁺チャネルゲート機構の異常、細胞内蛋白移送の異常(TrkBeking defect)などが報告されているが、これらに共通する機能異常はfast Na⁺電流(I_{Na})の減少(loss of function)である⁹⁾。

最近、Brugada症候群とQT短縮を合併する症例で、Ca^v1チャネルのα1サブユニットとβ2bサブユニットをそれぞれコードするCACNA1CとCACNB2の遺伝子変異が報告された¹⁰⁾。しかし、これらのCa^v1チャネル遺伝子に変異を有するBrugada症候群患者も全体の10%以下であり、3分の2前後の患者で遺伝子変異が同定されていないのが現状である。このため、遺伝子診断は確定診断には有用であるが、現在のところ、後述するBrugada症候群患者の予後推定やリスク階層化、あるいは治療方針の決定に有用であるとはいいがたく、今後のさらなる検討が必要である⁹⁾。

ST上昇以外の心電図学的特徴

Brugada症候群におけるST上昇以外の心電図学的特徴としては、

QRS幅の軽度延長、右脚ブロック(V₅、V₆誘導でS波を認める)や左軸偏位の合併、P R時間の延長、あるいはV₂誘導を中心とした右側胸部誘導のQT時間延長などが報告されている。

特に、QRS幅やP R時間の軽度延長、右脚ブロックや左軸偏位の合併、あるいは電気生理学的検査時のH V時間の軽度延長といった脱分極指標の軽度異常が以前から報告されている⁹⁾。さらに、SCN5A変異を有する患者は変異を有さない患者に比べて、P R時間やH V時間が有意に長く、またNa⁺チャネル遮断薬静注後にP R時間やQRS幅がより延長することも報告されている。

最近、筆者らは、平均10年間心電図経過が前向きに観察できたSCN5A変異を有するBrugada症候群患者8例と、SCN5A変異を有さないBrugada症候群患者36例の心電図指標を経時的に比較検討した¹¹⁾。脱分極指標であるP波幅、P R時間、QRS幅(Ⅱ、V₂、V₅誘導)、S波幅(Ⅱ、V₅誘導)は、SCN5A陽性群とSCN5A陰性群に比べて有意に長かった。さらに、

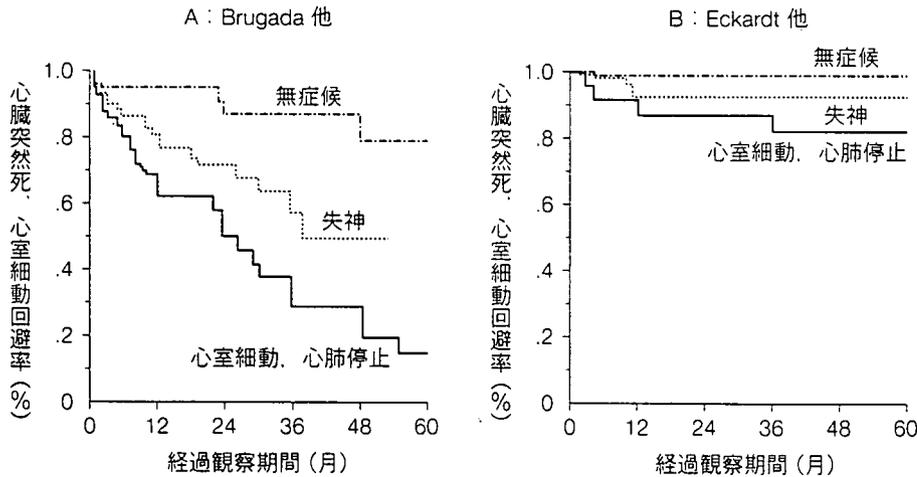


図2 ヨーロッパの2大Brugada症候群患者登録における予後

AはBrugada他のスペイン、ベルギーの家系を中心とした登録、BはEckardt他のオランダ、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。いずれの登録でも心室細動や心肺停止の既往がある患者では、再発率が高率である。

一方、無症候患者は、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。

(文献¹³⁾より改変)

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
キニジン内服 (I_{to} 遮断)
デノバミン内服 (I_{Ca-L} 増強)
アトロピン内服 (I_{Ca-L} 増強)
シロスタゾール内服 (I_{Ca-L} 増強)
ベプリジル内服 (I_{to} 遮断)
急性期(心室細動発作時)
イソプロテレノール持続点滴 (I_{Ca-L} 増強)
アトロピン静注 (I_{Ca-L} 増強)

I_{to} : 一過性外向き K^+ 電流, I_{Ca-L} : L型 Ca^{2+} 電流.

両群とも平均10年間の経過観察期間中に、これらの脱分極指標の多くは有意に延長したが、PQ時間、QRS幅(V_2 誘導)の延長度はSCNSA陽性群で有意に大きかった。

また、筆者らの高感度光マッピングを応用した動脈灌流右室心筋切片標本を用いた実験的検討でも、軽度の脱分極指標の異常を認める場合に、VF発作が誘発されやすいことが報告されている¹²⁾。

このように、Brugada症候群、特にSCNSA変異陽性例における脱分極異常は、経年的に進行し、

Brugada症候群におけるVFの発症に関与する可能性が示唆されている。この脱分極異常の経年的変化がVF発症に関与すると考えれば、遺伝子変異が関与するにもかかわらず、Brugada症候群が中年で初発することは説明が可能である。

オーバーラップ症候群

先天性LQTSの3型、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損、家族性洞機能不全症候群患者は、異なる臨床像(表現型)を呈するにもかかわらず、一部の患者ではSCNSAという共通した遺伝子変異を有する。一方、前記の複数の表現型を併せ持つSCNSA変異も報告されており、オーバーラップ症候群と呼ばれている。

予後予測因子

欧米からの幾つかの報告によれば、VF、心停止確認例または失神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 I心電図を呈する例では、薬物

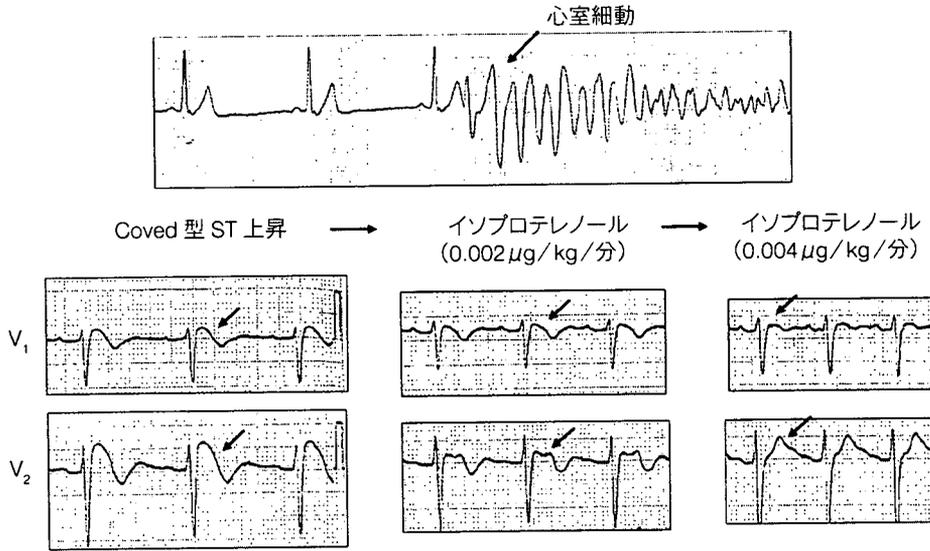
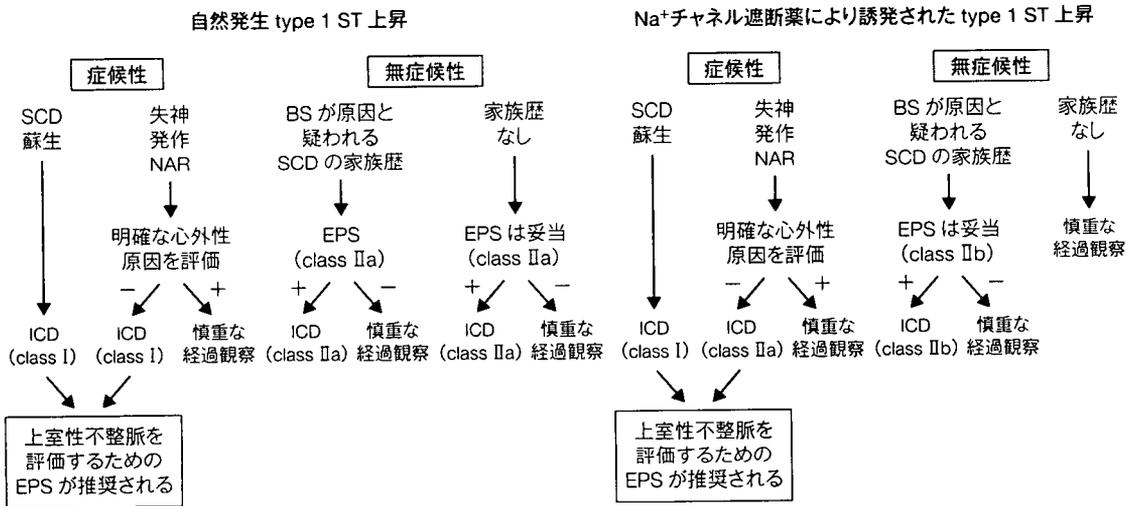


図3 Brugada 症候群の心室細動に対するイソプロテレノール持続点滴の効果

心室細動の electrical storm 時 (上段) には、V₁、V₂ 誘導で coved 型の ST 上昇を認める (下段左)。β 受容体刺激薬であるイソプロテレノールの少量持続点滴 (0.002 µg/kg/分) により心室細動は消失し、ST 上昇も coved 型から saddle-back 型へと変化した (下段中)。さらに、イソプロテレノールの持続点滴を増量 (0.004 µg/kg/分) したところ、ST 上昇は改善した (下段右)。

(文献¹⁴⁾より改変)



class I: 処置/治療が有用/有効という明瞭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=電気生理学的検査による心室細動誘発。NAR=夜間苦悶様呼吸。SCD=心臓突然死。

図4 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

(文献³⁾より改変)

負荷後にT波一中心電図を呈する例に比べて予後が悪いとされている³⁾。しかし、電気生理学的検査でのVF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。

一方で、厚生労働省循環器病委託研究の中間報告では、後述するように、突然死やBrugada心電図の家族歴の重要性が示唆されている⁷⁾。

治 療

ヨーロッパのBrugadaらとEckardtらを中心とする2大Brugada症候群患者登録による予後調査の結果では³⁾、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っている(図2)。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発作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、一過性外向性K⁺電流(I_{to})遮断作用を有するキニジン、L型Ca²⁺電流(I_{CaL})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、I_{to}遮断作用を併せ持つベプリジルの有効性も報告されている¹⁴⁾。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レノールの持続点滴(図3)¹⁴⁾やアトロピンの静注が有効である。

一方で、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リスク階層化や治療方針については、未だに最終的な結論が出ていない。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¹³⁾では、新規の心事故発生はほとんど認めない。これに対して、わが国の厚生労働省循環器病委託研究の

中間報告でも、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⁷⁾。しかしながら、無症候例においても自然発生Type1のBrugada心電図を呈し、さらに突然死やType1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⁷⁾。

図4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⁾、Type1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。日本循環器学会の「Brugada症候群の診療に関するガイドライン」では、(1)突然死やType1心電図の家族歴あり、(2)電気生理学的検査でVFが誘発、(3)失神発作あり、のうち複数をもつる場合には、クラスIIaのICD適応とされている。

おわりに

1992年にBrugada症候群が報告されて以来、日本をはじめとする数多くの臨床研究により、本

症候群の診断や治療方針が確立した。Brugada症候群は、従来健康で社会に貢献しうる働き盛りの世代を突然襲う疾患であり、それにより失われる文化的・経済的損害は多大なものである。今後さらなる臨床的・実験的検討の集積により、よりの確な診断・治療の発展が期待される。

一 文 献

1) Brugada P, et al: J Am Coll Cardiol 20: 1391, 1992. 2) Wilde AA, et al: Circulation 106: 2514, 2002. 3) Antzelevitch C, et al: Circulation 111: 659, 2005. 4) Shimizu W, et al: J Cardiovasc Electrophysiol 18: 415, 2007. 5) Bezzina CR, et al: Circulation 113: 338, 2006. 6) Miyamoto K, et al: Am J Cardiol 99: 53, 2007. 7) 鎌倉史郎: Medical Topics Series 不整脈 2005. 杉本恒明, 井上 博 編, メディカルレビュー社, 大阪, 2005. 8) Chen Q, et al: Nature 392: 293, 1998. 9) Shimizu W, et al: Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2: 408, 2005. 10) Antzelevitch C, et al: Circulation 115: 442, 2007. 11) Yokokawa M, et al: Am J Cardiol, in press. 12) Aiba T, et al: J Am Coll Cardiol 47: 2074, 2006. 13) Eckardt L, et al: Circulation 111: 257, 2005. 14) Ohgo T, et al: Heart Rhythm, in press.

2. 突然死をきたす遺伝性不整脈の最近の話題

国立循環器病センター心臓血管内科医長
清水 渉

I. はじめに

遺伝性不整脈疾患は、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によりイオンチャネル機能障害をきたし、致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となる(表1)。その代表的疾患は先天性QT延長症候群(LQTS)であるが、薬剤などを原因とする後天性(二次性)LQTSの一部の患者でも、先天性LQTSの原因遺伝子上の変異が報告されている。その他、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、洞停止、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、家族性心房細動、QT短縮症候群、などでも遺伝子変異が報告されている。本稿では、遺伝子診断が最も普及している先天性LQTSとBrugada症候群について概説する。

II. 先天性QT延長症候群

先天性LQTSでは、現在までに7つの染色体上に10個の遺伝子型が報告されている(表1)。いずれの遺伝子型でも、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少(loss of function)するか、または内向き電流が増加(gain of function)することにより活動電位持続時間(APD)が延長し、共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する¹⁾。

先天性LQTSの遺伝子診断率は50~70%であり、遺伝子診断される患者の中における各遺伝子型の頻度は、Romano-Ward症候群のLQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める。

1. 遺伝子型と表現型の関連(Genotype-phenotype correlation)

頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では特異的なTorsade de Pointes(TdP)発作の誘因が報告されている²⁾。LQT1患者における失神発作、心停止、突然死などの心事故の62%は運動中に起こり、特に水泳中に多いことが特徴で、LQT1は交感神経刺激に対して最も感受性が強い遺伝子型である。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。またLQT2女性では出産前後の心事故が多いことも報告されている。これに対して、LQT3では交感神経刺激はむしろ抗不整脈的に作用し、LQT3患者の心事故の多くは、交感神経緊張が低下している睡眠中や安静時に多い。

また、遺伝子型特異的な治療がすでに実践されており、LQT1では、運動制限とともに β 遮断薬の有効性が最も高い。水泳中の心事故が多いため、特に未成年者では競泳、潜水などは禁止する必要がある。補助的抗不整脈薬としてlate Na^+ 電流(I_{Na})遮断作用を有するメキシレチン、 Ca^{2+} 拮抗薬のベラパミルが、 β 遮断薬との併用で補助的効果が期待できる。LQT2でも運動制限とともに第一選択薬は β 遮断薬であるが、LQT1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。LQT3ではメキシレチンが第一選択薬である。ペースメーカー治療は、LQT3では徐脈時にQT延長が顕著となるため特に有効であるが、最近、LQT2でもTdP発症前のRR間隔のばらつきをペーシングにより是正することにより有効性が示唆されている³⁾。心停止既往例や、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植込み型除細動器(ICD)の適応となる。また、生涯心事故発生率はLQT3ではLQT1、LQT2に比べて低いが、LQT3では致死率が高いことが報告されており、特にLQT3型ではICDの適応を考慮する必要がある。

2. 遺伝子変異部位別の重症度の違い

最近では、各原因遺伝子上の遺伝子変異部位別の臨床病態の違いも報告されており、LQT2の、*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が報告されている⁴⁾。LQT1患者では、*KCNQ1*遺伝子上の膜貫通(transmembrane domain)領域に変異を有する患者はC末端領域に変異を有する患者に比べ、ミスセンス変異の患者はその他の変異の患者に比べ、さらに機能的にdominant negative effectを示す患者はそれ以外の患者に比べて、心事故発生

表 1 イオンチャネル病の原因遺伝子とイオンチャネル機能

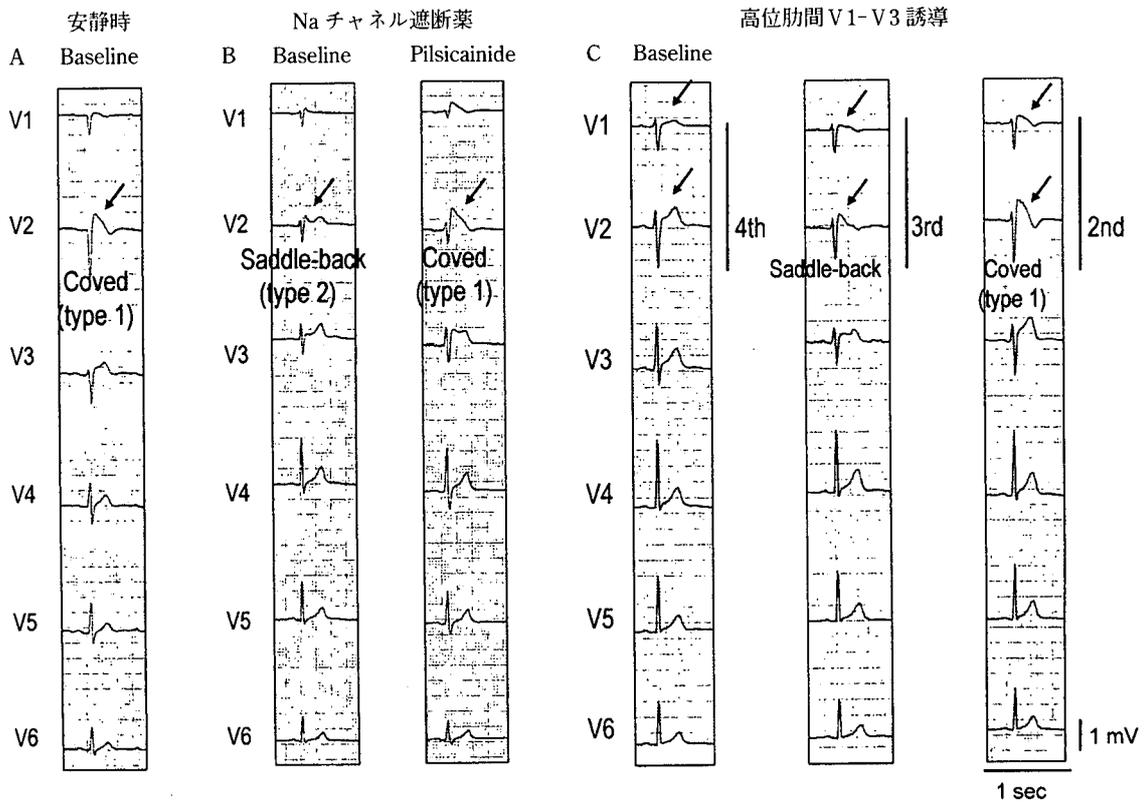
タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
先天性 QT 延長症候群			
Romano-Ward 症候群			
LQT1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I _{Ks}
LQT2	7(7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I _{Kr}
LQT3	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I _{Na}
LQT4	4(4q25-27)	<i>Ankyrin-B</i>	Na-K ATPase, I _{Na-Ca}
LQT5	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE1</i>	I _{Ks}
LQT6	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE2</i>	I _{Kr}
LQT7	17(17q23)	<i>KCNJ2</i>	I _{K1}
LQT8	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I _{Ca-L}
LQT9	3(3p25)	<i>CAV3</i>	I _{Na}
LQT10	11(11q23.3)	<i>SCN4B</i>	I _{Na}
Jervell & Lange-Nielsen 症候群			
JLN1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1 (homozygous)</i>	I _{Ks}
JLN2	21(21q22.1-q22.2)	<i>KCNE1 (homozygous)</i>	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}
Brugada 症候群			
BS1	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I _{Na}
BS2	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I _{Ca-L}
BS3	10(10P12.33)	<i>CACNB2</i>	I _{Ca-L}
進行性心臓伝導欠損			
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I _{Na}
家族性洞機能不全症候群, 洞停止, 家族性房室ブロック			
	3(3p21-24)	<i>SCN5A</i>	I _{Na}
カテコラミン感受性多形性心室頻拍			
CPVT1	1(1q42-43)	<i>RyR2</i>	RyR 2
CPVT2	1(1p11-13.3)	<i>CASQ2</i>	Calsequestrin
家族性心房細動			
	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I _{Ks}
QT 短縮症候群			
SQT1	7(7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I _{Kr}
SQT2	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I _{Ks}
SQT3	17(17q23)	<i>KCNJ2</i>	I _{K1}
SQT4	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I _{Ca-L}
SQT5	10(10P12.33)	<i>CACNB2</i>	I _{Ca-L}

率が高いことも報告されている⁵⁾⁶⁾。これらの結果は、遺伝子型にとどまらず、遺伝子変異部位別の治療や患者管理の可能性を示唆するものである。

Ⅲ. Brugada 症候群

Brugada 症候群は、右前胸部誘導 (V1~V3) 心電図における特徴的な ST 上昇と心室細動 (VF) を主徴とする症候群である⁷⁾⁸⁾。ST 上昇には、上向きに凸の coved 型 (入江型) と下向きに凸の saddle back 型 (馬鞍型) があるが、確定診断には、Type 1 すなわち、J 点または ST 部分におけ

る 0.2mV 以上の coved 型 ST 上昇を認めることが必要である (図 1A)。Coved 型 ST 上昇は、安静時 (図 1A)、または Na⁺ チャネル遮断薬 (フレカイニド、アジマリン、ピルジカイニドなど) の静注または内服後 (図 1B) のいずれに認めてもよい。また最近では、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、Brugada 症候群と同様の不整脈源性を有するものと考えられている (図 1C)⁹⁾。



A: 症例 1. 安静時から V2 誘導で coved 型 ST 上昇を呈する (type 1)。
 B: 症例 2. 安静時には V2 誘導で saddle back 型 ST 上昇 (type 2) を呈しているが、ピルジカイニド 40mg の静注により coved 型 (type 1) の著明な ST 上昇を認めている。
 C: 症例 3. 安静時心電図で、通常の第 4 肋間における V1, V2 誘導心電図記録では Brugada 様の ST 上昇を認めないが、第 3, 2 肋間で V1, V2 誘導心電図を記録すると典型的な coved 型 ST 上昇 (type 1) を呈している。

図 1 Brugada 症候群患者の V1-V6 誘導心電図

1. 遺伝子変異と臨床病態の関連

Brugada 症候群では、ヒト心筋 Na⁺ チャンネル α サブユニットをコードする *SCN5A* の変異が 18~30% の患者で同定され、共通する機能異常は fast I_{Na} の減少 (loss of function) である⁸⁾。最近、Brugada 症候群と QT 短縮を合併する症例で、Ca²⁺ チャンネルの α_1 サブユニットと β_{2b} サブユニットをそれぞれコードする *CACNA1C* と *CACNB2* の遺伝子変異が報告された¹⁰⁾。しかし、これらの Ca²⁺ チャンネル遺伝子に変異を有する Brugada 患者も全体の 10% 以下であり、2/3 前後の患者ではなお遺伝子変異が同定されない。このため、遺伝子診断は、確定診断には有用であるが、予後推定やリスク階層化、あるいは治療方針の決定に有用であるとは現在のところ言いがたい。

遺伝子変異と臨床病態との関連の検討は少ないが、*SCN5A* 陽性の Brugada 患者では、*SCN5A* 陰性の Brugada 患者に比べて、心電図上の脱分極指標である PQ 時間や QRS 幅、あるいは HV

時間が延長していることが報告されている¹¹⁾。最近、筆者らは、平均 10 年間心電図経過が前向きに観察できた *SCN5A* 変異を有する Brugada 患者 8 例と *SCN5A* 変異を有さない Brugada 患者 36 例の心電図指標を経時的に比較検討した¹²⁾。脱分極指標である P 波幅、PR 時間、QRS 幅、S 波幅 (II, V5 誘導) は、*SCN5A* 陽性群で *SCN5A* 陰性群に比べて有意に長く、両群とも平均 10 年間の経過観察期間中にこれらの脱分極指標の多くは有意に延長したが、PQ 時間、QRS 幅 (V2 誘導) の延長度は *SCN5A* 陽性群で有意に大きかった。

このように、Brugada 症候群、特に *SCN5A* 変異陽性例における脱分極異常は経年的に進行し、Brugada 症候群における VF の発症に関与する可能性が示唆されている。

2. 遺伝子多型

また、著者らは、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) を日

本人（アジア人）の21～24%に同定し、このハプロタイプBが、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している¹³⁾。

文 献

- 1) Shimizu, W. : The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res*, 67: 347-356, 2005.
- 2) Schwartz, P. J. et al. : Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: Gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 103: 89-95, 2001.
- 3) Tan, H. L. et al. : Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation*, 114: 2096-2103, 2006.
- 4) Moss, A. J. 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: 794-749, 2002.
- 5) Shimizu, W. et al. : Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome - Multi-center study in Japan -. *J Am Coll Cardiol*, 44: 117-125, 2004.
- 6) Moss, A. J. et al. : Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the *KCNQ1* gene. *Circulation*, 115: 2481-2489, 2007.
- 7) Brugada, P. et al. : 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.
- 8) Shimizu, W. et al. : Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2: 408-414, 2005.
- 9) Miyamoto, K. et al. : Diagnostic and prognostic value of type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *Am J Cardiol*, 99: 53-57, 2007.
- 10) Antzelevitch, C. et al. : Loss of function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST segment elevation, short QT intervals and sudden cardiac death. *Circulation*, 115: 442-449, 2007.
- 11) Smits, J. P. et al. : Genotype-phenotype relationship in Brugada syndrome: electrocardiographic features differentiate *SCN5A*-related patients from non-*SCN5A*-related patients. *J Am Coll Cardiol*, 40: 350-356, 2002.
- 12) Yokokawa, M. et al. : Comparison of Long-Term Follow-up of Electrocardiographic Features in Brugada Syndrome between the *SCN5A*-Positive Proband and the *SCN5A*-Negative Proband. *Am J Cardiol*, 100: 649-655, 2007.
- 13) Bezzina, C. R. et al. : A common sodium channel promoter haplotype in Asian subjects underlies variability in cardiac conduction. *Circulation*, 113: 338-344, 2006.

遺伝情報に基づいた先天性QT延長症候群の管理と治療

清水 渉

国立循環器病センター心臓血管内科

Key words :

long QT syndrome, genotype, ion channel, mutation

Management and Therapy Based on Molecular Genetic Studies in Patients with Congenital Long QT Syndrome

Wataru Shimizu

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Congenital long QT syndrome (LQTS) is a hereditary disorder characterized by a prolonged QT interval in the ECG and a polymorphic ventricular tachycardia known as Torsade de Pointes. Genetic studies to date have identified 10 forms of congenital LQTS caused by mutations in genes of ion channels or membrane adapter. Genotype-phenotype correlation in clinical and experimental studies has been investigated in detail in the LQT1, LQT2, and LQT3 syndromes, which constitute more than 90% of genotyped LQTS patients, enabling us to stratify risk and to effectively treat genotyped patients. More recently, mutation-site-specific differences in clinical phenotype in the LQT1 and LQT2 syndrome have been reported.

要 旨

先天性QT延長症候群(long QT syndrome : LQTS)は、心電図上のQT時間の延長とTorsade de Pointes (TdP)と称される多形性心室頻拍を認め、失神や突然死の原因となる疾患であり、現在までに10個の遺伝子型が同定されている。遺伝子診断される患者のなかにおける各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める。このため、頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連が詳細に検討され、遺伝子型特異的な心電図異常(T波形態)、心事故の誘因、自然経過、予後、重症度の違いなどが明らかとなり、遺伝子型に基づいた患者の生活指導や特異的治療がすでに実践されている。さらにLQT1とLQT2については、原因遺伝子である*KCNQ1*、*KCNH2*上の変異部位の違いによる重症度の違いも報告されており、遺伝子変異部位別の患者管理や治療の可能性も示唆されている。

緒 言

最近の分子遺伝学的研究により、種々の致死性不整脈疾患が遺伝子異常によって発症することが判明し、遺伝子診断とその臨床応用が可能となってきた。遺伝性致死性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャネル、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来し、致死性不整脈を発症して心臓突然死の原因となる疾患である。多くは、イオンチャネル機能に関係する遺伝子変異によって発症するため、「イオンチャネル病」という概念が生まれている。イオンチャネル病には、先天性QT延長症

候群(long QT syndrome : 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⁾。先天性LQTSは、循環器疾患のなかでも最も遺伝子診断が進んだ疾患であり、遺伝子型と表現型(臨床的特徴)の関連が詳細に検討され、遺伝子診断によって得られた遺伝情報に基づいて、患者の治療や生活指導がすでに実践されつつある¹⁾。本稿では、遺伝情報に基づいた先天性LQTS患者の管理と治療について概説する。

平成19年1月5日受付

別刷請求先：〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

平成20年2月6日受理

国立循環器病センター心臓血管内科 清水 渉

平成20年3月1日

27

Table 1 Ion channel defect responsible for congenital long QT syndrome

Loci	Chromosome	Gene	Ion Channel
Romano-Ward			
LQT1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks} (α)
LQT2	7 (7q35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr} (α)
LQT3	3 (3p21-23)	<i>SCN5A</i>	I_{Na} (α)
LQT4	4 (4q25-27)	<i>ANK2</i>	Na-K ATPase, I_{Na-Ca}
LQT5	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE1</i>	I_{Ks} (β)
LQT6	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE2</i>	I_{Kr} (β)
LQT7	17 (17q23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
LQT8	12 (12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I_{Ca-L}
LQT9	3 (3p25)	<i>CAV3</i>	I_{Na}
LQT10	11 (11q23.3)	<i>SCN4B</i>	I_{Na}
Jervell & Lange-Nielsen			
JLN1	11 (11p15.5)	<i>KCNQ1</i> (homozygous)	I_{Ks} (α)
JLN2	21 (21q22.1-22.2)	<i>KCNE1</i> (homozygous)	I_{Ks} (β)

遺伝子診断と遺伝子型

現在までに、常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群では7つの染色体上に10個の遺伝子型が報告されている (Table 1)¹⁻³⁾。いずれの遺伝子型でも、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少 (loss of function) するか、または内向き電流が増加 (gain of function) することにより活動電位持続時間 (action potential duration: APD) が延長し、共通の表現型である心電図上のQT延長を呈する¹⁾。LQT1とLQT5の原因遺伝子である*KCNQ1* (α サブユニット) と*KCNE1* (β サブユニット)、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子である*KCNH2* (α サブユニット) と*KCNE2* (β サブユニット) は、それぞれ複合体を形成して遅延整流 K^+ 電流 (I_{Kr}) の活性化の遅い成分 (I_{Ks}) および速い成分 (I_{Kr}) の機能を示し、これらの遺伝子変異により I_{Ks} または I_{Kr} の減少を来す。LQT3の原因遺伝子である*SCN5A* は心筋タイプ Na^+ チャンネル遺伝子であり、その異常により活動電位プラトー相で流れるlate Na^+ 電流 (I_{Na}) が増強する。LQT4の原因遺伝子はNa/K ATPaseや Na^+ - Ca^{2+} 交換系電流 (I_{Na-Ca})、IP3受容体などの細胞膜蛋白発現に関係する巨大膜蛋白であり、その変異により細胞内 Ca^{2+} 負荷を来す。症候の一つとしてQT延長を認めるものに、周期性四肢麻痺と骨格異常を合併するLQT7 (Andersen-Tawil症候群)、先天性心奇形、合指症、免疫不全、自閉症などを合併するLQT8がある。LQT7とLQT8の原因遺伝子はそれぞれ*KCNJ2*、*CACNA1C*で、これらの遺伝子変異により内向き整流 K^+ 電流 (I_{K1}) の減少、L型 Ca^{2+} 電流 (I_{Ca-L}) の増強を来す。最近同定されたLQT9とLQT10の原因遺伝子は*CAV3*と*SCN4B*で、これらの遺伝子変異によ

りいずれも I_{Na} の増強を来すと考えられている²⁾。

一方、常染色体劣性遺伝形式をとり、両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群の一部の家系は、*KCNQ1*または*KCNE1*のホモ接合体であることも報告されている (JLN1とJLN2)¹⁾ (Table 1)。*KCNQ1*と*KCNE1*は内耳の内リンパ液産生にも関与するため、これらのホモ接合により難聴と重症のQT延長を合併する。

遺伝子型と表現型 (臨床的特徴) の関連

遺伝子診断される患者における各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30~40%、LQT3が10%であり、LQT1、LQT2、LQT3の3つの遺伝子型で90%以上を占める (Table 2)。このため、特に頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3患者では、遺伝子型と表現型 (臨床的特徴) の関連が詳細に検討されている¹⁾。

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 (Fig. 1)。このT波形態の違いは、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 (Fig. 1)^{4, 5)}。

遺伝子型による心事故の誘因と自然経過

LQT1、LQT2、LQT3患者では、特異的な心事故 (失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死) の誘因が報告されている (Table 2)⁶⁾、LQT1患者では心事故の62%は運

Table 2 Genotype-specific therapy based on clinical and experimental data in long QT syndrome

	LQT1	LQT2	LQT3
Prevalence	40%	30-40%	10%
Sensitivity to sympathetic stimulation	++++	+++	-
Torsade de Pointes	Exercise-related	Startle	Sleep / Rest
Specific trigger	Swimming	Telephone, Alarm clock Postpartum periods	
Exercise restriction	++++	+++	-
β -blockers	++++	+++	-
Potassium supply	++ ?	++++	++ ?
Class IB sodium channel blockers	+++	+++	++++
Calcium channel blockers	+++	+++	++ ?
Potassium channel openers	++	++	-
Pacemaker	++	++++	++++
ICD	++++	++++	++++

ICD: implantable cardioverter defibrillator. +++++: means most sensitive or effective

動中に起こり、交感神経刺激に対して最も感受性が強い遺伝子型である⁶⁾。また、水泳はLQT1に特異的な誘因であると報告されている。LQT2患者では心事故の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り⁶⁾、また出産前後の心事故はLQT2に特徴であることも報告されている。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。これらの心事故の誘因の違いには、交感神経刺激に対する各遺伝子型の再分極過程の反応性の違いが関与すると考えられる⁷⁾。

また、LQT1, LQT2, LQT3では自然経過や予後が異なることが報告されている。初回心事故の発症年齢はLQT1患者でLQT2, LQT3患者に比べて若く、LQT1患者では20歳以降の初回発症は比較的少ないとされている。初回心事故の発生年齢における性差も報告されており、男性では女性に比べて初回心事故の発生年齢が若く、特にLQT1男性では全例15歳以下で発症するとされている⁸⁾。また、生涯心事故発生率はLQT1, LQT2患者でLQT3患者に比べ高いが、心事故による致死率はLQT3で高いことが報告されている⁹⁾。

また、遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)、修正QT (corrected QT : QTc)時間、性別による心事故のリスク

階層化も報告されているが(Fig. 2)¹⁰⁾、実際には個々の患者または家系で慎重に経過観察をする必要がある。

遺伝子型に基づいた管理と治療 (Table 2)

LQT1, LQT2, LQT3患者ではすでに遺伝子型に基づいた管理、生活指導、特異的治療が実践されている。Table 2に、遺伝子型別(LQT1, LQT2, LQT3)の臨床的特徴、管理、生活指導、実験データに基づいた遺伝子型別の薬物および非薬物治療に対する反応を示す。

1. LQT1型

LQT1患者では特に運動制限が有効である。予防薬としては β 遮断薬が第一選択薬であり、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⁶⁾。水泳中の心事故が特徴的であるため、特に未成年者では競泳、潜水などは禁止する。補助的抗不整脈薬(第二選択薬)としては、late I_{Na} 遮断作用をもつメキシレチンは、LQT1やLQT2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不均一性を減少させ⁴⁾、有効性が期待できる。Ca²⁺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。非侵襲的な治療としては、左星状神経節

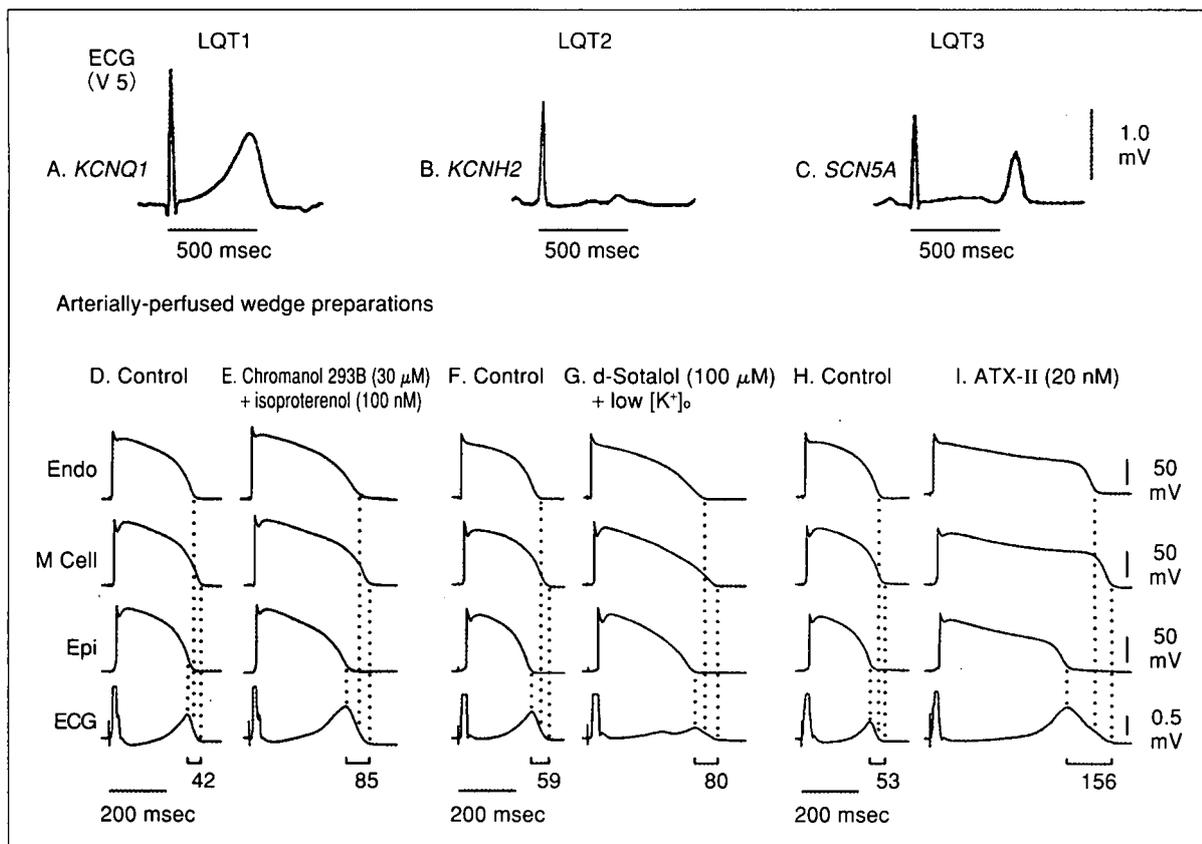


Fig. 1 Cellular basis of abnormal T wave patterns in LQT1, LQT2 and LQT3 syndrome. A- C: Electrocardiographic lead V5 recorded in patients with LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. D- I: Transmembrane action potentials recorded simultaneously from endocardial (Endo), mid-myocardial (M) and epicardial (Epi) cells together with a transmural ECG at a BCL of 2,000 msec in the 3 models of the arterially-perfused canine wedge preparations. Pharmacologic models mimic the phenotypic appearance of the abnormal T waves in all 3 models.

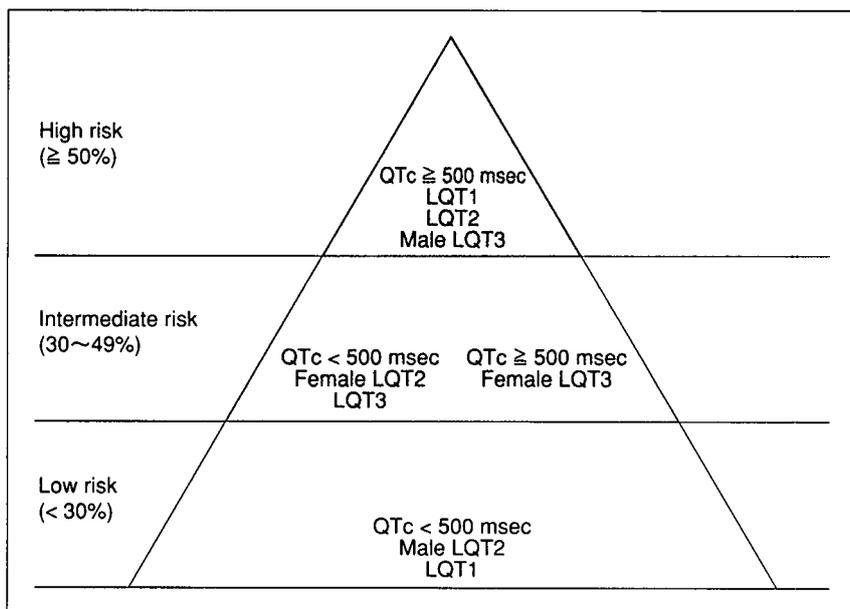


Fig. 2 Risk stratification according to genotype (LQT1, LQT2, LQT3), corrected QT (QTc) interval and gender in congenital long QT syndrome. (See detail in the text) © 2003 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

遮断術，ペースメーカー治療，植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator : ICD)がある。左星

状神経節遮断術はLQT1患者では効果が期待できるが、手術による侵襲も比較的大きく本邦ではあまり施行さ

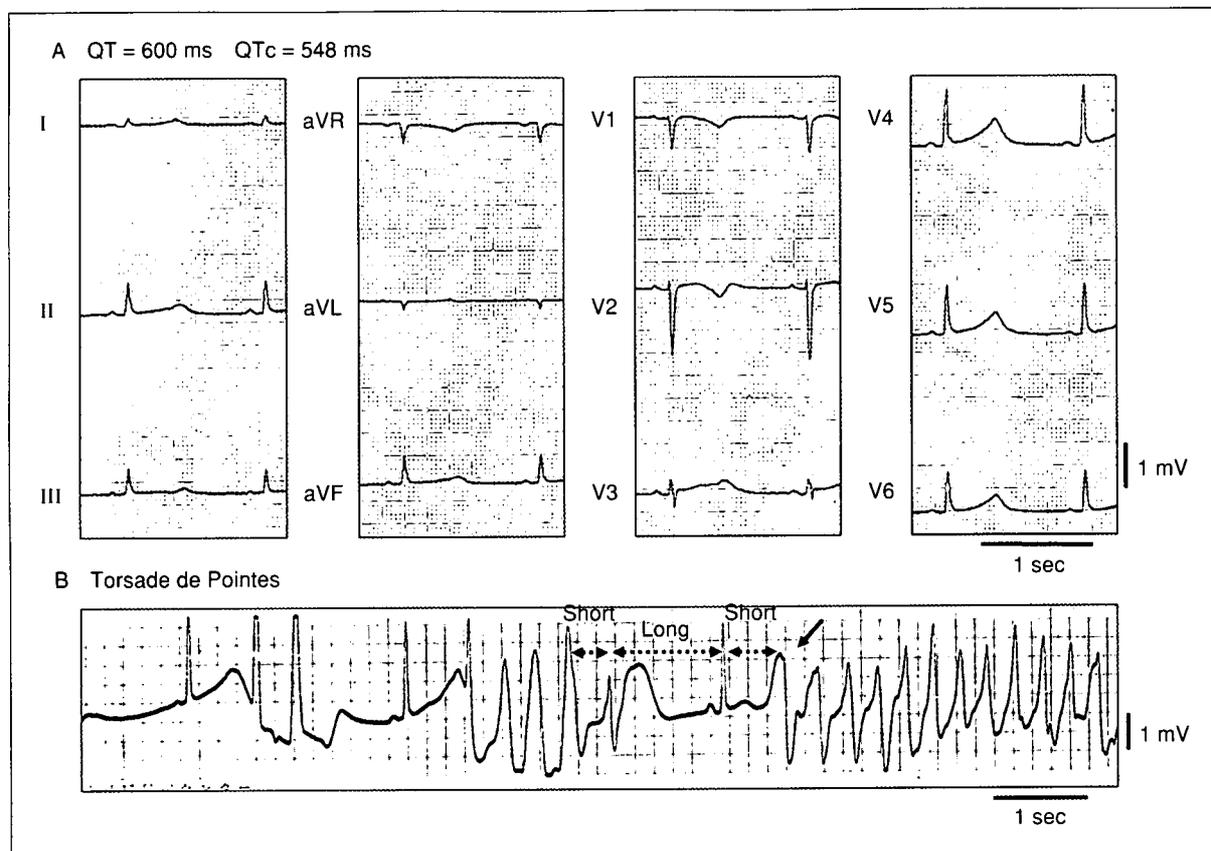


Fig. 3 Twelve lead electrocardiogram and Torsade de Pointes (TdP) in a patient with LQT2 form of congenital long QT syndrome.
 A: Remarkable QT prolongation (corrected QT (QTc) interval = 548 ms) and a low amplitude T wave with a notched configuration are observed. B: TdP was induced following typical short-long-short initiating sequence.

れていない。心停止既往例や、 β 遮断薬を中心とする薬物治療にもかかわらず再発を認める例では、ICDの適応となる。

2. LQT2型

LQT2患者でも運動制限は重要である。第一選択薬はやはり β 遮断薬であるが、LQT1に比べて有効率が低く(59%)⁶⁾、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る血清 K^+ 値の上昇により、QT時間が短縮することが報告されている。最近、著者らはLQT2患者のTdP直前の発症パターンは、後天性LQTSと同様に短-長-短の連結期で発症することが多いことを報告し(Fig. 3)¹⁰⁾、ペースメーカー治療の有効性を示唆している。ICDの適応はLQT1に準ずる。

3. LQT3型

LQT3患者ではlate I_{Na} を遮断するIB群のメキシレチンによりQT時間が著明に短縮し、第一選択薬と考えられる¹⁾

(Fig. 4)。しかし、LQT3患者が少ないことから臨床的なエビデンスに乏しく、メキシレチンの単独投与や、遺伝子診断前から β 遮断薬が投与されていた患者でこれを中止するかについては、慎重に判断する必要がある。また、LQT3患者では、心拍数の増加によってQT時間の短縮が顕著なことから⁴⁾、特に徐脈例でペースメーカー治療が有効である。さらにLQT3患者では、LQT1、LQT2患者に比べて致死率が高いため、心停止既往例では積極的にICD植込みを考慮する必要があると考えられる。

4. その他の遺伝子型

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 遮断薬が第一選択薬である。

各遺伝子型の遺伝子変異部位に基づく治療の可能性

遺伝子型だけでなく、最近では、原因遺伝子上の変異部位別の重症度の違いや治療の可能性も示唆されている。*KCNH2*遺伝子上のpore領域に変異を有するLQT2患者では、それ以外の領域に変異を有するLQT2患者に比

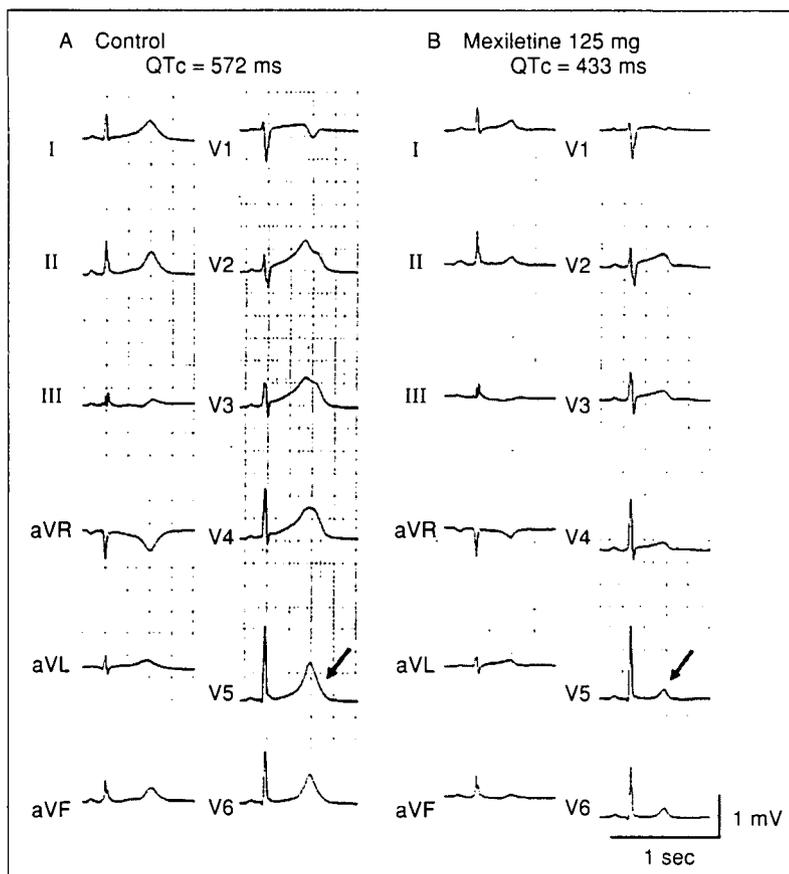


Fig. 4 Effects of a class IB sodium channel blocker, mexiletine, in a patient with the LQT3 form of congenital long QT syndrome. A: The corrected QT (QTc) interval is prolonged (572 ms) under control conditions. B: Injection of mexiletine (125 mg) normalizes the QTc to 433 ms.

べて、心事故の発生率が高いことが報告されている¹²⁾。一方、日本国内および国外の多施設共同試験により、*KCNQ1*遺伝子上の膜貫通領域に変異を有するLQT1患者では、C末端領域に変異を有するLQT1患者に比べて、臨床診断率、心事故発生率が高く、QT時間が長いことが報告されている (Fig. 5)^{13, 14)}。

謝辞 本研究の一部は、平成18、19年度厚生労働省科学研究費補助金(創薬基盤推進研究事業: ヒトゲノムテラーモード研究事業)「致死性遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断と臨床応用」(H18-ゲノム一般-002)による援助を受けた。

【参考文献】

- 1) Shimizu W: The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 347-356
- 2) Vatta M, Ackerman MJ, Ye B, et al: Mutant caveolin-3 induces persistent late sodium current and is associated with long-QT syndrome. *Circulation* 2006; 114: 2104-2112
- 3) Medeiros-Domingo A, Kaku T, Tester DJ, et al: *SCN4B*-encoded sodium channel beta4 subunit in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; 116: 134-142
- 4) Shimizu W, Antzelevitch C: Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolariza-

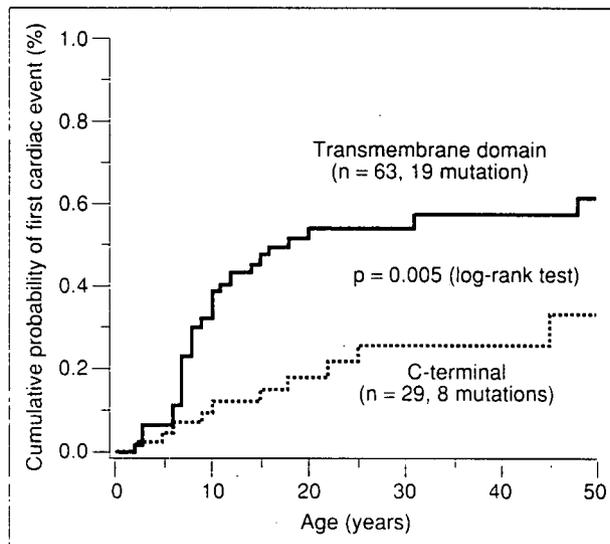


Fig. 5 Kaplan-Meier cumulative cardiac event curves from birth through to age 50 for patients with *KCNQ1* mutations located in the transmembrane regions (n = 66, 19 mutations) and the C-terminal regions (n = 29, 8 mutations) in the LQT1 syndrome. The difference in the clinical course by mutation location was significant (log-rank, p = 0.005), with a greater risk of first cardiac events in patients with transmembrane mutations than in those with C-terminal mutations.

- tion and preventing torsade des pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997; **96**: 2038–2047
- 5) 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**: 2314–2322
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 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**: 2237–2244
 - 9) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al: Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *N Engl J Med* 1998; **339**: 960–965
 - 10) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1866–1874
 - 11) Tan HL, Bardai A, Shimizu W, et al: Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital long-QT syndrome: Possible therapy implications. *Circulation* 2006; **114**: 2096–2103
 - 12) 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* 2002; **105**: 794–749
 - 13) Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al: Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 117–125
 - 14) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; **115**: 2481–2489

The association between high-density lipoprotein cholesterol level and cholesteryl ester transfer protein *TaqIB* gene polymorphism is influenced by alcohol drinking in a population-based sample

Yasuyuki Tsujita^a, Yasuyuki Nakamura^{b,*}, Qishan Zhang^a, Shinji Tamaki^a, Akihiko Nozaki^c, Kenji Amamoto^d, Takashi Kadowaki^d, Yoshikuni Kita^d, Tomonori Okamura^d, Minoru Horie^a, Hirotsugu Ueshima^d

^a Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

^b Cardiovascular Epidemiology, Department of Living and Welfare, Faculty of Home Economics, Kyoto Women's University, 35 Imakumano Kitahiyoshi-cho, Kyoto 605-8501, Japan

^c Nozaki Clinic, Koka, Japan

^d Department of Health Science, Shiga University of Medical Science, Otsu, Japan

Received 11 August 2005; received in revised form 8 March 2006; accepted 15 March 2006

Available online 3 May 2006

Abstract

Cholesteryl ester transfer protein (CETP) is a key enzyme in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol metabolism. We studied the association between CETP *TaqIB* polymorphism and the HDL cholesterol levels considering environmental factors in a population-based sample consisting of 1729 participants who did not use lipid-lowering agents (659 men and 1070 women). The CETP *TaqIB* genotypes were determined by PCR-RFLP analysis. The serum HDL cholesterol levels of female participants with the B2B2 genotype were significantly higher than those with other genotypes ($p < 0.001$). Multiple regression analysis with covariates such as age, waist to hip (W/H) ratio, alcohol drinking, current smoking, non-HDL cholesterol, and logarithm of triglyceride revealed that the CETP *TaqIB* genotype was an independent determinant of HDL cholesterol levels in men ($p = 0.049$) and women ($p < 0.001$). Subgroup analysis revealed that an interaction was observed between the CETP *TaqIB* polymorphism and alcohol consumption in the regulation of HDL cholesterol levels in men ($p = 0.049$) and women ($p = 0.022$). No interactions were observed between the CETP *TaqIB* polymorphism and current smoking status, body mass index, or W/H ratio in the regulation of HDL cholesterol levels. The association between the CETP *TaqIB* polymorphism and HDL cholesterol levels was more evident in alcohol consumers than in non-drinkers.

© 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Cholesteryl ester transfer protein; High-density lipoprotein; Alcohol; Polymorphism; Gene-environmental interactions; Population-based sample

1. Background

Plasma high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels are inversely associated with risk of coronary heart disease (CHD) [1] and all-cause mortality [2]. The cholesteryl ester transfer protein (CETP) plays a key role in the metabolism of HDL. It mediates the exchange of lipids between lipoproteins [3], resulting in the net transfer of cholesteryl ester from HDL

to other lipoproteins and the subsequent uptake of cholesterol by hepatocytes. This flux of cholesterol toward the liver is known as reverse cholesterol transport.

Several common restriction fragment length polymorphisms (RFLPs) have been reported in the CETP gene locus [4]. The most studied RFLP to date is *TaqIB*, which has been shown to be a silent base change affecting the 277th nucleotide in the first intron of the CETP gene [4]. The B2 allele (absence of the *TaqI* restriction site) at this polymorphism site is reported to be associated with increased HDL cholesterol levels and decreased CETP activity and levels

* Corresponding author. Tel.: +81 75 531 2162; fax: +81 20 4667 0802.
E-mail address: nakamura@kyoto-wu.ac.jp (Y. Nakamura).