別紙３

令和３年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）（分担）研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

研究分担者　牧山　武　京都大学大学院医学研究科地域医療システム学　特定講師

研究要旨
遺伝性ＱT延長症候群は、心電図上のQT間隔延長を特徴とし、重症心室性不整脈による突然死を来たし得る遺伝性不整脈疾患である。致死性不整脈発症予防のため薬物治療としてβ遮断薬が第一選択薬であるが、我々は、β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験した。β遮断薬による徐伯化、軽度電解質異常が影響していた可能性が考えられ、QT延長症候群症例におけるβ遮断薬導入時に注意すべき点であると考えられた。

Ａ．研究目的

遺伝性ＱT延長症候群は、心電図上QT間隔延長を特徴とし、重症心室性不整脈による突然死を来たし得る遺伝性不整脈疾患である。発症機序に関しては、心臓イオンチャネル遺伝子変異による心筋細胞の再分極遅延が主な原因として報告されており、遺伝子検査で変異が検出される約90%は、*KCNQ1*遺伝子（LQT1型）、*KCNH2*遺伝子（LQT2型）、*SCN5A*遺伝子（LQT3型）である。致死性不整脈発症予防に関しては、β遮断薬内服が第一選択であるが、β遮断薬は徐伯化作用があり、徐脈のため目標doseに対する忍容性がない症例も少なくない。我々は、β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験し、β遮断薬導入時の注意点に関して検討を行った。

Ｂ．研究方法

次世代シーケンサーを用いて心臓イオンチャネル、サルコメア蛋白をコードする60遺伝子のパネル解析を行い、有意な変異に関しては、ダイレクトSangerシーケンシング法による塩基配列の確認を行った。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は、当施設の倫理委員会にて承認を受け、インフォームドコンセントを行い施行した。

Ｃ．研究結果

症例は42歳女性。過去に2回失神歴があり、QT延長を指摘されたが、経過観察となっていた。今回、娘において失神発作、心電図上QT延長を認め、遺伝子検査の結果、QT延長症候群2型（LQT2）と診断され、本人も同じ*KCNH2*遺伝子変異キャリアーと判明した。

安静時心電図では、心拍数73/分、QTc 0.538 secであり、致死性不整脈発症予防目的にβ遮断薬の内服を開始したところ（ナドロール 0.45 mg/kg）、2日後に全身倦怠感、意識レベル低下を認め救急搬送となった。来院時、洞性徐脈（心拍数47/分）、QT延長傾向（QTc 0.590 sec）を認め、多形性心室頻拍（Torsades de Pointes（TdP））、心室頻拍を生じ、リドカイン50 mg静注にて洞調律へ復帰した。β遮断薬による徐伯化によりTdPが誘発された可能性を考え、ナドロール内服は中止、リドカイン持続静注をメキシレチン内服に変更、血清Kやや低目であり（K 3.7 mEq/L (3.3-4.8 mEq/L)）K保持薬を開始し、TdPの再発は認めず経過した。ICD植込みを検討したが希望されず、内服治療を継続し、再発作なく経過している。

Ｄ．考察

QT延長症候群の突然死予防に関する薬物療法としては、β遮断薬の中でも、ナドロールが最も効果が高いと報告されており(文献1)、徐脈や電解質異常（低K血症）はTdP発症の誘因となり得ることが知られている。本症例では、薬剤の忍容性に注意してナドロールを低用量から開始したが、2日後に意識レベル低下、TdP、心室頻拍を認めた。来院時、著明な徐拍化を認め、β遮断薬による徐拍化、軽度電解質異常がTdP発症に関与した可能性が考えられた。このようにβ遮断薬導入にイベントを引き起こす可能性があるハイリスク症例には、入院下での導入や着用型自動除細動器の使用が有用である可能性があるが、リスク層別化に関して、今後の更なる検討が必要である。また、本症例では、メキシレチンがadjunctive therapyとして有用であった。十分な薬物治療にても重症不整脈を発症する場合は、植込み型除細動器、心房ペーシング(文献2)、左心臓交感神経切除術(文献3）などの侵襲的治療が検討される。

参考文献

1. Abu-Zeitone A, et al. Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. J Am Coll Cardiol Sep 30 2014;64:1352-1358.
2. Kowlgi GN, et al. Efficacy of intentional permanent atrial pacing in the long-term management of congenital long QT syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol Mar 2021;32:782-789.
3. Dusi V, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation for Long QT Syndrome: 50 Years' Experience Provides Guidance for Management. JACC Clin Electrophysiol Mar 2022;8:281-294.

Ｅ．結論

β遮断薬開始早期に多形性心室頻拍を来したQT延長症候群2型の症例を経験した。本検討より、β遮断薬導入時の徐脈や電解質異常がTdP発症に関与した可能性が考えられ、β遮断薬導入時には、電解質異常や過度な徐脈に注意が必要であると考

えられた。（論文投稿中）

G. 学会発表

1．論文発表

① Kashiwa A, Hosaka Y, Takahashi K, Ohno S, Wada Y, Makiyama T, Oda H, Horie M. Pueraria mirifica, an estrogenic tropical herb, unveiled the severity of Type 1 LQTS caused by KCNQ1-T587M. J Arrhythm. 2021. 10.1002/joa3.12576

② Hasegawa K, Gao J, Ohno S, Ishida K, Miyazaki S, Makiyama T, Horie M, Uzui H, Tada H. Oral Adrenergic Agents Produced Ventricular Fibrillation and QT Prolongation in an Elderly Patient Carrying an RYR2 Variant. Int Heart J. 2022. 10.1536/ihj.21-543

③ Suzuki K, Sonoda K, Aoki H, Nakamura Y, Watanabe S, Yoshida Y, Hoshino K, Ozawa J, Imamura T, Aiba T, Kato K, Makiyama T, Kusano K, Horie M, Ohno S. Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome. JACC Clin Electrophysiol. 2022. 10.1016/j.jacep.2022.01.007

④ Ono K, Kusano K, Aiba T, Makiyama T, Maruyama M, et al; Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. Circ J. 2022. 10.1253/circj.CJ-20-1212

⑤ Shimamoto K, Ohno S, Kato K, Takayama K, Sonoda K, Fukuyama M, Makiyama T, Okamura S, Asakura K, Imanishi N, Kato Y, Sakaguchi H, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Kusano K, Horie M, Aiba T. Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1. Heart 2022. 10.1136/heartjnl-2021-320220

⑥ Fukuyama M, Horie M, Aoki H, Ozawa J, Kato K, Sawayama Y, Tanaka-Mizuno S, Makiyama T, Yoshinaga M, Nakagawa Y, Ohno S. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. Europace . 2022. 10.1093/europace/euab320

⑦ Hirose S, Murayama T, Tetsuo N, Hoshiai M, Kise H, Yoshinaga M, Aoki H, Fukuyama M, Wuriyanghai Y, Wada Y, Kato K, Makiyama T, Kimura T, Sakurai T, Horie M, Kurebayashi N, Ohno S. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. Europace 2022. 10.1093/europace/euab250

⑧ Yamamoto Y, Hirose S, Wuriyanghai Y, Yoshinaga D, Makiyama T. Electrophysiological Analysis of hiPSC-Derived Cardiomyocytes Using a Patch-Clamp Technique. Methods Mol Biol. 2021. 10.1007/978-1-0716-1484-6_13

⑨ Yoshinaga D, Wuriyanghai Y, Makiyama T. Multielectrode Array Assays Using Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes. Methods Mol Biol. 2021. 10.1007/978-1-0716-1484-6_12

2．学会発表

① Makiyama, T, Modeling Inherited Arrhythmias using Patient-derived iPS Cells. -Calmodulinopathy-, Takeru Makiyama, 第 86 回日本循環器学会学術集会（JCS2022）, 2022/3/11, 国内, 口頭

② 牧山 武, iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学的特徴と遺伝性不整脈疾患モデルの検討,心電学関連春季大会 2021, 2021/4/21, 国内, 口頭

③ Gao J, Makiyama T, e tal. Modeling RYR2-related Long-QT Syndrome using iPS Cell Model Generated by CRISPR/Cas9-based Knock-in Genome Editing Technology 第 86 回日本循環器学会学術集会（JCS2022）口頭

④ Imamura T, Makiyama T, et al. Clinical aspects of Brugada syndrome in children: the impact of gender and age on the prognosis 第 86 回日本循環器学会学術集会（JCS2022）口頭

⑤ 今村知彦，牧山武，大野聖子，堀江稔 乳幼児突然死症例における遺伝性不整脈の関与と死亡状況の検討 第 27 回日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会，口頭

⑥ Kashiwa A, Makiyama T, et al. Inhibition of Late Sodium Current Shortens Action Potential Durations in CACNA1C-E1115K iPS Cell Model with Disrupted Cav1.2 Ion Selectivity 第 67 回日本不整脈心電学会学術集会（JHRS2021）, 口頭

⑦ 今村知彦、牧山武、他 小児 Brugada 症候群の臨床的・遺伝学的特徴：年齢、性ホルモンの影響 第 25 回小児心電学会 口頭

⑧ Gao J, Makiyama T, et al. Modeling Novel Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)-Associated Calmodulin Mutation CALM2-E46K using iPS cells 第 5 回日本循環器学会基礎研究フォーラム（BCVR2021）, 2021/9/11, 国内, ポスター

1. H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1． 特許取得

なし

2． 実用新案登録

なし

3． その他 なし