QT 短縮症候群

Short QT syndrome

清水 渉* 小山 卓* 山田優子* 岡村英夫*
野田 崇* 里見和浩* 須山和弘* 相原直彦*
鎌倉史郎*

《Abstract》

QT 短縮症候群 (SQTS) は、器質的心疾患をもたないにもかかわらず QT 時間が修正 QT (QTc) 時間で 300 ~ 320 msec 未満と短く、心室細動 (VF) から突然死を発症する症候群である。当院で有症候性の SQTS 症例を 4 例経験した。全例男性で、3 例で VF が確認され、1 例では失神発作を認めた。12 誘導心電図上、安静時 QTc 時間は平均 327 msec と短縮しており、全例で後壁および／または下壁誘導でスラー型またはノッチ型の J 波 (早期再分極) を認めた。加算平均心電図では全例で遅延電位は認めず、電気生理学的検査を施行した 2 例では、いずれも右室の有効不応期は短縮していたが、VF は誘発されなかった。薬物負荷試験では、クラス III 群のニフェカレントとクラス Ia 群のジソピラミドの静注、およびキニジンの内服で QTc 時間の延長を認めた。先天性 QT 延長症候群の原因遺伝子 (LQT1, 2, 3, 5, 6, 7) 上に変異は認めなかった。全例で植込み型除細動器 (ICD) が植込まれ、1 例で 3 ヶ月後に VF の再発を認めた。

I. はじめに

2000 年に Gussak らは、QT 時間が極端に短く、発作性心房細動 (AF) を合併する家系を初めて報告した¹⁾。その後、Gaita らは QT 時間の著明な短縮と、心室細動 (VF) が原因と思われる突然死を認めるヨーロッパの 2 家系を報告し²⁾、突然死をきたす可能性のある新たな疾患群として、QT 短縮症候群 (SQTS) は注目されるようになった。彼らが報告した 2 家系の患者の QT 時間はすべて 280 msec 以下で、修正 QT (QTc) 時間は 300 msec 以下であった。QT (QTc) 短縮の明確な定義はないが、一般に QT 時間で 280 ~

300 msec 以下、QTc 時間で 300 ~ 320 msec 以下の場合に QT 短縮と定義する³⁾。しかし、SQTS と診断するには、QT (QTc) 短縮に加えて VF またはこれによると思われる失神などの症状を合併することが条件である一方、VF や明らかな失神を認める場合には、QTc 時間が 340 ~ 360 msec 以下でも、SQTS と診断してよいと考えられる。今回、当院で VF または失神を認める SQTS 患者を 4 例経験したため、症例を提示しながら SQTS について概説する。

II. 症 例

症例：30 歳男性。

*国立循環器病センター心臓血管内科 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1)

Wataru Shimizu, Taku Koyama, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura

● **Keywords** ; QT 短縮, イオンチャネル, 遺伝子, 心室細動, 突然死

図1 自動体外式除細動器 (AED) で記録された心室細動

心室細動はAEDで停止している。

家族歴：突然死の家族歴なし。

既往歴：特記すべき既往なし。

現病歴：2003年10月，夕食摂取直前に突然転倒し心肺停止状態となった。救急隊の自動体外式除細動器 (AED) でVFが記録され，電氣的除細動施行後に自己心拍が再開し，他院に搬送された。図1に，AEDで記録されたVFと，AEDで停止したVFの心電図を示す。図2は他院搬送時の12誘導心電図であるが，QT時間は360 msec，修正QT (QTc) 時間は329 msecと短縮を認めた。また，下壁誘導のII，III，aV_F誘導でスラー型の，後壁誘導のV₅，V₆誘導でノッチ型のJ波増高を認めた。入院後神経学的後遺症なく回復し，植込み型除細動器 (ICD) 移植目的で国立循環器病センターに転院となった。

入院後経過

心エコー検査：左室収縮能は良好で，両心室，両心房の拡大はなく，明らかな器質的心疾患は認めなかった。加算平均心電図で遅延電位は認めず，24時間ホルター心電図検査では，1日総心拍数は87,121/日で，最大3連発までの心房期外収縮 (PAC) を27/日を認めるのみで，AFや心室期外収縮 (PVC)，心室頻拍 (VT) などの心室性不整脈は認めなかった。

図2 他院搬送時の12誘導心電図

QT時間は360 msec，修正QT (QTc) 時間は329 msecと短縮を認める。また，下壁誘導のII，III，aV_F誘導でスラー型の，後壁誘導のV₅，V₆誘導でノッチ型のJ波増高を認める。

トレッドミル運動負荷試験：虚血性変化は認めず，回復期にPVCを1個認めるのみであった。

薬物負荷試験：エピネフリン負荷試験では，有意なQTc時間の延長は認めなかった。Na⁺チャネル遮断薬のピルジカイニド負荷試験では，Brugada症候群様の右側胸部誘導のST上昇は認めず，また後下壁誘導のJ波の増高も認めなかった。クラスIII群薬のニフェカレント静注 (21 mg) では，QTc時間は324 msecから390 msecへと延長した (図3A，B)。また，クラスIa群のジソピラミド静注 (100 mg) では，QTc時間は384 msecへと延長した (図3C)。

電気生理学的検査 (EPS)：右室心尖部 (RVA) および右室流出路 (RVOT) の有効不応期は，それぞれ190 msec，170 msecと短縮していた。RVAおよびRVOTから3連発期外刺激まで施行し，RVOTから

図3 各種薬物負荷試験

薬物負荷前のQT時間および修正QT(QTc)時間は340 msec, 324 msecと短縮を認める(A)。クラスⅢ群薬のニフェカラント静注(21 mg)により、それぞれ420 msec, 390 msecへと延長し(B)、クラスⅠa群のジソピラミド静注(100 mg)でも、それぞれ380 msec, 384 msecへと延長している(C)。

の3連発期外刺激(500/200/150/140 msec)で最大11連発の非持続型VTが誘発されたが、VFは誘発されなかった。

遺伝子診断：先天性QT延長症候群の原因遺伝子(LQT1, 2, 3, 5, 6, 7)のスクリーニングを施行したが、変異は認めなかった。

症例のまとめ

4症例は全例男性で、3例でVFが確認され、1例では失神発作を認めた。年齢は17～37歳(平均29歳)と比較的若年で発症していた。12誘導心電図上、安静時QTc時間は320～333 msec(平均327 msec)と短縮しており、全例で後壁および/または下壁誘導で早期再分極、すなわちスラー型またはノッチ型のJ波を認めた。24時間ホルター心電図では全例でPACの散発を認めたのみで、AFやPVC、VTなどの心室性不整脈は認めなかった。また、加算平均心電図では全例で遅延電位は認めなかった。電気生理

学的検査(EPS)を施行した2例では、いずれも右室の有効不応期は短縮しており、またVF/VTは誘発されなかった。薬物負荷試験では、クラスⅢ群のニフェカラント、クラスⅠa群のジソピラミドの静注、およびキニジンの内服でQTc時間延長を認めた。これまでSQTSで報告のある*KCNH2*、*KCNQ1*、*KCNJ2*を含む先天性QT延長症候群(LQTS)の原因遺伝子(LQT1, 2, 3, 5, 6, 7)のスクリーニングを全例で施行したが、変異は認めなかった。全例にICDが植込まれ、1例で3ヵ月後にVFの再発を認めた。

Ⅲ. 考 察

1. 臨床症状

SQTS患者に認める最も重篤な症状は、VFなどの心室性不整脈を原因とする失神発作や突然死である。Gaitaらの報告では、失神や突然死の平均発症年齢は 35 ± 25 歳とされている²⁾。Giustettoらの報告

では、12家系29例(4例の孤発例を含む)のSQTS患者の診断時の年齢は中央値で30歳(4～80歳)であり⁴⁾、今回の筆者らの報告(平均29歳)とよく一致する。またGiustettoらのSQTS症例の62%は有症候性で、症状の内訳は心肺停止が34%、失神が24%、AFによる動悸が31%で、心肺停止を認めた症例の80%は初回の発作が心肺停止であった。今回の4例でも、3例は心肺停止で発症しており、ハイリスクのSQTS患者をいかにスクリーニングするかが今後の課題である。

2. 遺伝子診断

SQTSでは、現在までに五つの原因遺伝子(遺伝子型)が報告されている(表)。最初に報告された三つの遺伝子型(SQT1, SQT2, SQT3)は、先天性LQTSのLQT2, LQT1, LQT7の原因遺伝子である*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*上に変異を認める(表)^{5)~7)}。SQTS患者でこれらの遺伝子に同定された変異では、いずれもK⁺電流(遅延整流K⁺電流[I_{Kr}])の活性化の速い成分[I_{Kr}], I_Kの活性化の遅い成分[I_{Ks}], 内向き整流K⁺電流[I_{K1}])が増強(Gain of function)するため、心室筋活動電位持続時間(APD)が短縮し、共通の表現型であるQT時間の短縮をきたす。今回の4症例でも、*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*を含む先天性LQTSの原因遺伝子(LQT1, 2, 3, 5, 6, 7)のスクリーニングを全例で施行したが、変異は認めなかった。これまでになされたその他の報告をみても、SQTSの遺伝子診断率は低いと考えられる。

表 QT短縮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
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}

3. 心電図および電気生理学的特徴

SQTSの心電図学的特徴として、QT時間の短縮に加えて、T波形態の特徴も報告されている。胸部誘導のT波は振幅が大きく、対称性(symmetrical)であり、ST部分を認めない症例が多いとされている^{2), 5), 6)}。また、貫壁性再分極時間のバラツキを反映するとされる心電図指標でT波頂点からT波終末点までの時間であるT_{peak-Tend}時間が、SQTS患者では相対的に延長しており、これがVFの発生に関与することが示唆されている⁷⁾。しかし、その後、上行脚がなだらかで下降脚が急峻な非対称性(asymmetrical)のT波形態を特徴とするSQTS家系も報告されている⁸⁾。これらのT波形態の相違は遺伝子型の違いによりある程度説明できる。また、Antzelevitchらは、Brugada症候群様のcoved型ST上昇を合併するSQTS患者も報告している⁹⁾。今回の検討による新たな所見として、筆者らの経験した有症候性SQTSの4例では、全例で後壁および/または下壁誘導においてスラー型またはノッチ型のJ波(早期再分極)を認めたため、ハイリスクのSQTS患者を検出する一つの指標になる可能性が示唆された。

その他の心電図学的特徴として、24時間ホルター心電図では全例でPACの散発を認めたのみで、AFやPVC、VTなどの心室性不整脈は認めなかったことがあげられる。また、加算平均心電図で遅延電位を認めた症例はなく、高頻度に遅延電位が陽性となるBrugada症候群とは対照的な結果であった。

SQTS患者の電気生理学的特徴については、いずれの報告でも心房または心室の有効不応期は著明に短縮している。Gaitaらの報告したSQT1患者では、心房有効不応期は120～180 msec(平均143±14 msec)、心室有効不応期は120～180 msec(平均148±11 msec)にまで短縮していた²⁾。また、Antzelevitchらが報告したSQT4患者でもそれぞれ150 msec, 170 msecという結果であった⁹⁾。その他、プログラム心室刺激によるVFの誘発率も高く、GaitaらのSQT1患者では9例中8例でVFが誘発されている²⁾。これに対して、今回EPSを施行した2

例では、いずれも右室の有効不応期は短縮していたが、VF/VTは誘発されなかった。EPSによるVF/VT誘発のハイリスク群検出における有用性も含めて、今後さらに症例を重ねて検討する必要があると考えられる。

4. 薬物負荷に対する反応と治療法

SQTSでは、VFによる致死率が高いために、失神や心肺停止の既往例に対しては、二次予防としてICDが必須治療と考えられる¹⁰⁾。一方で、薬物治療は、Brugada症候群と同様にICD治療の補助的治療にとどめるべきと考える。Gaitaらは*KCNH2*に変異を有するSQT1家系で、QT短縮に対する各種抗不整脈薬の影響を検討した¹¹⁾。その結果、キニジンの内服でQT時間が有意に延長し、EPS時の心室有効不応期の延長や、プログラム心室刺激によるVF誘発の抑制を認めたと報告している。今回の4症例では遺伝子型は同定されなかったが、クラスⅢ群のニフェカレントとクラスⅠa群のジソピラミドの静注、およびキニジンの内服でQTc時間延長を認めたため、これらの薬剤が補助的抗不整脈薬として有効である可能性が示唆された。しかし、SQTSでは各遺伝子型や個々の症例で、各種抗不整脈薬に対する反応性が異なる可能性もあり、今後の症例の蓄積が待たれる。

〔文 献〕

- 1) Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, Bjerregaard P : Idiopathic short QT interval : a new clinical syndrome? *Cardiology*, 2000 ; 94 : 99 ~ 102
- 2) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M : Short QT syndrome : a familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003 ; 108 : 965 ~ 970
- 3) Borggrefe M, Wolpert C, Antzelevitch C, Veltmann C, Giustetto C, Gaita F, Schimpf R : Short QT syndrome. Genotype-phenotype correlations. *J Electrocardiol*, 2005 ; 38 (4 Suppl) : 75 ~ 80
- 4) Giustetto C, Di Monte F, Wolpert C, Borggrefe M, Schimpf R, Sbragia P, Leone G, Maury P, Anttonen O, Haissaguerre M, Gaita F : Short QT syndrome : clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *Eur Heart J*, 2006 ; 27 : 2440 ~ 2447
- 5) Brugada R, Hong K, Dumaine R, Cordeiro J, Gaita F, Borggrefe M, Menendez TM, Brugada J, Pollevick GD, Wolpert C, Burashnikov E, Matsuo K, Wu YS, Guerchicoff A, Bianchi F, Giustetto C, Schimpf R, Brugada P, Antzelevitch C : Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in *HERG*. *Circulation*, 2004 ; 109 : 30 ~ 35
- 6) Belloq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, Alders M, Escande D, Mannens MM, Baró I, Wilde AA : Mutation in the *KCNQ1* gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2394 ~ 2397
- 7) Extramiana F, Antzelevitch C : Amplified transmural dispersion of repolarization as the basis for arrhythmogenesis in a canine ventricular-wedge model of short-QT syndrome. *Circulation*, 2004 ; 110 : 3661 ~ 3666
- 8) Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, Berenfeld O, Ronchetti E, Dhamoon A, Napolitano C, Anumonwo J, di Barletta MR, Gudapakkam S, Bosi G, Stramba-Badiale M, Jalife J : A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the *KCNJ2* gene. *Circ Res*, 2005 ; 96 : 800 ~ 807
- 9) Antzelevitch C, Pollevick GD, Cordeiro JM, Casis O, Sanguinetti MC, Aizawa Y, Guerchicoff A, Pfeiffer R, Oliva A, Wollnik B, Gelber P, Bonaros EP Jr, Burashnikov E, Wu Y, Sargent JD, Schickel S, Oberheiden R, Bhatia A, Hsu LF, Haïssaguerre M, Schimpf R, Borggrefe M, Wolpert C : 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*, 2007 ; 115 : 442 ~ 449
- 10) Schimpf R, Wolpert C, Bianchi F, Giustetto C, Gaita F, Bauersfeld U, Borggrefe M : Congenital short QT syndrome and implantable cardioverter defibrillator treatment : inherent risk for inappropriate shock delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003 ; 14 : 1273 ~ 1277
- 11) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Schimpf R, Haissaguerre M, Calò L, Brugada R, Antzelevitch C, Borggrefe M, Wolpert C : Short QT syndrome : pharmacological treatment. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 1494 ~ 1499