発熱を契機にtorsade de pointes (TdP)を発症した LQT2 遺伝子変異を伴うQT延長症候群の1例

長崎大学大学院医歯薬総合研究科循環病態制御内科学

柴田理也子 芦澤 直人 小宮 憲洋 深江 学芸
中尾功二郎 瀬戸 信二 前村 浩二

概要 症例は25歳、女性。8歳時、QT延長とTdPがとらえられ、19歳時、LQT2 遺伝子変異と診断された。また、成人発症II型シトルリン血症 (CTLN2) により嘔吐、下痢が誘因となり低カリウム血症を契機にTdPを繰り返していた。25歳時に植込み型ポートの感染による発熱で体温が38℃ 以上になった際に、通常とは逆にQTcが延長しTdPが出現した。

〔日内会誌 98：1996～1998, 2009〕

Key words : QT延長症候群, HERG遺伝子, 発熱, 成人発症II型シトルリン血症

症 例

患者：25歳、女性。主訴：発熱、失神。家族歴：母方の祖母が突然死。既往歴：特記事項なし。現病歴：2歳時に初回失神発作を認めた。熱性痙攣と診断され、アレビアチン内服を開始した。8歳時に心電図でQT延長 (QTc 620 ms) とTdPを認めた。プロプラノロール、メキシレチンの併用、星状神経節ブロックを行った。19歳頃より食欲不振を訴えるようになり、嘔吐、下痢による低カリウム血症を契機にTdPを頻回に発症した。この頃、遺伝子解析でHERGの変異 (exon7 T613M) を認めた。24歳時にコントロール困難な嘔吐、下痢および味覚異常の精査を行い成人発症II型シトルリン血症 (CTLN2) と診断された。末梢静脈路確保が困難なため、植込み型ポートを留置した。25歳時発熱を契機にTdPを発症し入院となった。入院時現症：身長 150.0 cm 体重 36.6 kg BMI 16.3 kg/m² 血圧 124/90 mmHg

胸・腹部理学的所見異常なし。検査所見：血清K 3.6 mEq/lで通常より低値。その他、軽度の貧血 (Hb 11.0 mg/dl) 以外異常なし。心電図：通常時QTc 600 ms, 失神直後QTc 695ms (図1)。

臨床経過

38℃ 以上の高熱を認め、意識消失した。心室細動 (Vf) を認めたため、直流除細動 (DC) を施行した。前日 4.4 mEq/lだったカリウム値が3.6 mEq/lと低値だったため、カリウム補正で経過を見ていたところ、翌日再び高熱を契機に、TdPからVfとなった (図2)。カリウム値は、数時間後には4.8 mEq/lに戻り十分に補正されていた。カリウム補正は継続しワソランの持続点滴を開始したところ、翌々日の高熱時にはTdPは出現しなかった。血液培養で*Staphyrococcus aureus*が2回検出され、右前胸部の植込み型ポートが感染源と考え、ポートを除去した。今後もCTLN2の影響で補液やカリウム製剤の点滴が必要なこ

〔第283回九州地方会 (2008/11/16) 推薦〕〔受稿 2009/03/23, 採用 2009/04/22〕

Torsade de pointes triggered by high grade fever in patient with LQT2 syndrome.

Riyako Shibata, Naoto Ashizawa, Norihiro Komiya, Satoki Fukae, Kojiro Nakao, Shinji Seto and Koji Maemura : Department of Cardiovascular Medicine, Course of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki.

通常時

失神直後

図 1. 12誘導心電図(左)通常時(右)失神直後

図 2. 上段 臨床経過 下段 Tdp から Vf に至った際のモニター心電図

とから、抗生物質を十分投与した後、再度ポートを植え込んだ。高熱によりTdpからVfに至ることを繰り返したため植込み型除細動器(ICD)を選択した。

考 察

LQT2におけるTdpの発作の誘因として、安静、覚醒時の交感神経賦活時、恐怖や驚愕などの情動ストレス、聴覚刺激、出産直後などが知られている¹⁾。最近、HERGのS5領域のA558P変異を

認めるLQT2患者で発熱を誘因として、QT延長およびTdpを誘発することが報告された²⁾。本症例はHERGのS5-6間のpore領域の突然変異(T613M)とCTLN2を合併した稀有な症例である。CTLN2染色体は、7q21.3に同定されたSLC25A13を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝疾患である³⁾。本症例では、CTLN2による低カリウム血症が誘因となり、活動電位時間の延長や早期後脱分極(EAD)を来しTdpを発症している。HERG変異を有する患者は、高熱によってIkr current densityが増加せず、Na⁺ current density、L-type Ca²⁺ current densityのみが増加し、脱分極と再分極のバランスが崩れることによって、Ikrが減衰し、活動電位の持続時間が延長し、EADが生じる²⁾。このためQTcが正常者とは逆に発熱で延長し、TdpからVfまでもが誘発されたと考えられる。また、HERGのpore領域の突然変異では非pore領域と比べIkr電流の機能低下

が強いとされ⁴⁾、心事故の発生が高いと報告されている。現時点では、CTLN2の根治療法は肝移植しかなく、今後も低K血症、発熱を契機にTdpを繰り返すことが予想され、若年ではあったがICDを導入した。

文 献

- 1) Wilde AA, et al: Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *J Am Coll Cardiol* 33(2): 327-332, 1999.
- 2) Amin AS, et al: Fever-induced QTc prolongation and ventricular arrhythmia in individuals with type 2 congenital long QT syndrome. *J Clin Invest* 118(7): 2552-2561, 2008.
- 3) Tabata A, et al: Identification of 13 novel mutations including a retrotransposal insertion in SLC25A13 gene and frequency of 30 mutations found in patients with citrin deficiency. *J Hum Genet* 53(6): 534-545, 2008.
- 4) Moss AJ, 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(7): 794-799, 2002.