教 育 講 演

内科学の進歩 QT延長症候群

長崎大学医学部第三内科 橋場邦武

QT延長症候群は、遺伝性の持続的なQT延長、発作性心室性頻拍性不整脈、これによる失神発作、急死などを特徴とする症候群である。狭義には、遺伝性のJervell-Lange-Nielsen症候群とRomano-Ward症候群とに大別できるが、広義には同様の諸特徴を有しながら、遺伝関係が不明ないしは調査困難の孤発症例も特発例として本症候群に含められている。今回は頻度の多いRomano-Ward症候群について自検例を中心に、併せて本邦の報告例についても述べる。

遺伝性QT延長症候群

Jervell-Lange-Nielsen症候群は、JervellとLange Nielsenによって1957年に初めてQT延長症候群として報告されたもので、QT延長症候群の諸特徴の他に、先天性聾啞を伴う。常染色体性劣性遺伝であるため、親子などの二世帯にわたって出現することは極めてまれで、通常は孤発または同胞発症のみである。その頻度はまれで、失神発作や急死の発生は幼若な年齢のことが多く、QT延長症候群のうちでは、より重症なものと考えられている。

これに対して、Romano-Ward症候群は先天性聾啞を伴わず、その遺伝形式は単純常染色体性優性型であるために、それぞれの家系内で親子関係の縦の世代に連続して多発するのが特徴であり、理論的には家系内の半数の症例が遺伝子を継承伝播する。失神発作などの発症年齢は若年者も多いが、30才以後に初発する例も少なくない。

Romano-Ward症候群の症例

症例は23才の女性で、本家系の発端者である。5才頃、自動車を急に避けようとした時に失神を生じ、以後も運動時、興奮時などに、動悸、めまい、時には失神をくりかえしていた。16才、てんかんの診断の下にdiphenylhydantoinを投与されて、発作の減少をみた。1967年、23才で当科受診、本症候群の診断がなされたが、翌年、自宅でテレビ観覧中に急死した。

図1は本例のMaster負荷心電図で、負荷前より著明なQT延長を認めるが、負荷後にはさらに高度となったのみではなく、1心拍ごとに、QT間隔とT波の波形が著しく変動し、非常に奇異な所見を示している。著明なQT延長のある場合には、いわゆるR on T型の心室性期外収縮を契機として心室頻拍や、心室細動などの重症心室性不整脈を発生しやすいことが知られているが、本心電図の最後の部分に出現している心室性期外収縮もそのような可能性の高いことを示している。

図1. 運動負荷によるT波およびQTの変動（Master試験）

*本講演は1987年4月2日、東京都港区芝公園3-3-1、東京プリンスホテルにて行なわれた。

Educational lecture on QT prolongation syndrome.

Kunitake HASHIBA, Prof., The Third Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

図2は、その弟の心電図で、著明なQT延長と奇異なT波の波形が、運動負荷によりさらに高度となり、T波の電氣的交互脈も出現している。この例は、学校の授業中に教師から指名された時や、運動中などに失神発作を生じ、精神科で治療を受けていたが、運動中に生じた第4回目の発作でそのまま急死した。

図3は、これらの例の家系図で、QT延長のみの

図2. 運動負荷によるQTおよびTの変動

図3. Romano-Ward症候群 Ma家系

例、QT延長と失神発作の例などが3世代にわたって多発して本症候群が常染色体性優性遺伝であることを示している。

失神発作中の心電図所見

図4は、別家系中の1例で、非発作時には右脚ブロックと著明なQT延長を認めたが、失神発作中には、一見すると心室細動あるいは粗動に近い形の特殊な心室頻拍を示している。発作中の心電図所見としては、本例のように、QT間隔が延長しているT波の比較的終末部近くから、心室性期外収縮に続いて、いわゆるtorsade de pointesとよばれる極めて特殊な重症の心室頻拍を示すのが特徴的で、時には心室細動への移行もみられる。通常的心室頻拍ではRR間隔やその形態が比較的良好に揃っているのに対して、torsade型頻拍では、RR間隔やQRSの変動が大きく、QRS波形が基線より上向きになったり下向きになったりの変動を示す

図4

のが特徴である。

Torsade de pointesは、本症候群の他に、QT延長を来す他の原因、特にキニジン、プロカインアミド、ジソピラミドの投与中などに認められ、最近特に注目されている頻拍である。頻拍開始とともに脈拍は触知不能となって意識は消失し、その

まま急死することもある。また、かなり多くの場合に、頻拍が自然に停止する点は心室細動と異なる。

Romano-Ward症候群の症状

本症候群の臨床症状は激しい運動や感情興奮などを契機として生じる数秒ないし2, 30秒間の比較的短い失神発作が特徴的である。最も重篤な急死や、完全な失神には至らない失神感、めまい感、動悸など発作症状も、その機序は同一で、その程度の差によって症状の相違を生じているといえることができる。失神発作は5～6才から10才くらいまでに初発する例が多いが、20才以後に初発する例も少なくない。まれではあるが60才以後の初発例も経験されている。ある時期に発作を生じて、その後は長期間生じない例もある。

Romano-Ward症候群の診断

失神発作中のtorsade de pointesを記録できれば診断は非常に確定的となるが、記録することは多くはむしろ困難である。しかし、失神発作の特徴と非発作時心電図の著明なQT延長とによって、さらには家系調査によって、本症候群と診断することは一般には比較的容易である。

自験13家系の概略

われわれが1967年から現在までに経験したのは13家系で、いずれも親子、すなわち縦方向の連続する二世以上に陽性例が認められる。各家系の陽性系列者のうち、我々が実際に心電図記録および病歴で調査したのは131例で、各家系の観察期間は平均7.2年である。

13家系の131例のうち、77例、58.8%が陽性者で、その内訳は、平均7.2年のfollow-up期間も含めて、急死が5例、3.8%、失神発作が14例、10.7%であった。QT延長はあるが失神などの症状のないものが58例、44.3%で、無症状で経過する例も少なくない。54例、41.2%ではQT延長が認められず、単一遺伝子による常染色体性優性遺伝の特徴を示している。

本邦におけるRomano-Ward症候群

QT延長症候群として本邦における報告は、我々が調べた範囲では1986年までに90以上ある

が、そのうち、家族調査および失神発作例についてのアンケートの御協力も得て、連続する2世代以上に陽性者が認められて、種々の集計に利用可能なRomano-Ward症候群は、我々の13家系も含めて計68家系であった。

68家系における調査結果では、心電図でQT間隔の測定されている総計483例中、急死が10例、2.1%、失神発作が99例、20.5%、両者を合わせると109例、22.6%であった。QT延長はあるが症状のないものが181例、37.5%で、合計すると290例、60.0%が陽性であった。

陽性率は理論的には50%になるべきであるが、得られた陽性率がそれよりも高いのは、症状のある発端者を中心として、陽性者の方がより多く調査対象となりやすいのが一つの理由と思われる。

急死例と失神発作例とを合わせると、女性にその頻度が高い。

Romano-Ward症候群における性差

表1は、我々の13家系中における19例の失神発作の初発年齢を表にしたもので、男性では2例を除き10才未満で発症しているのに対して、女性では逆に1例を除き10才以後に発症している。

13家系中の131例のQTcと年齢との関係を男女別にプロットすると、女性ではQTcが0.50秒以上の症例が各年代に広く分布しているのに対して、男性では、20才以上ではQTcが0.50秒以上の例はむしろ例外的である。

図5は、本邦例の中でQTcが0.46秒以上のみについて男女別に年齢との関係をみたもので、同様に著しい男女差が認められる。なお、男女それぞれ1例ずつにQTが正常の心電図が記録されてから約1年後に、急死および失神発作の初発した例があり、本症候群家系の症例のfollow-upには慎重

表1. 失神発作の初発年齢—自験19例

年齢	0～	5～	10～	15～	20～	30～	40～	50～	60～	計
男	2	6				1			1*	10
女		1	3		3	1			1**	9

*両側除脳術後、Progesterone投与

**腎不全を合併

図5. QTcと年齢の関係—全国68家系

を要することがわかる。

Romano-Ward症候群の病因

本症候群の病因については必ずしも明確となっていないが、心室を支配する交感神経星状神経節の左右の不均衡の関与が大きいと考えられており、これは動物実験の成績や、本症候群に対する左側星状神経節ブロックや摘出術の効果などからの推論による。

剖検例についての報告は非常に小数であるが、我々は3例について刺激伝導系を中心に検索を行ない、3例ともに、左室心内膜の肥厚とPurkinje線維の変性が特徴的であった。Purkinje線維の活動電位曲線の終末部付近はT波の終末部からU波への関与が大きいとされており、これらの組織所見は前述の心臓交感神経不均衡説とともに、本症候群の病因としての意義が大きいものと思われる。

Jervell-Lange-Nielsen症候群

図6は我々の経験した1家系で、12才の姉と10才の弟のいずれにも、QT延長、先天性聾啞があり、ともに失神発作を有している。両親は心電図、聴力ともに正常であるが、血族結婚であり、同胞発症例であることは、常染色体劣性遺伝のホモ接合型の特徴を示している。心電図はともに著しい

図6. Jervell-Lange-Nielsen症候群

QT延長と異常なT波型を示しており、運動負荷によってさらに著明となった。このようなJervell-Lange-Nielsen症候群は本邦では17例の報告があり、そのうち、我々のものを含めて、4組の同胞例がある。Jervell-Lange-Nielsen症候群は先天性聾啞を伴っているため、そのような児童の集団検診を行なった成績があるが、国内外の八つの報告を集計すると、先天性聾啞者の約5000人中0.3%にJervell-Lange-Nielsen症候群が認められている。

治療

本症候群は常に失神、急死の可能性を含む危険の大きい疾患であり、しかも、Romano-Ward症候群では20～30才台で症状が初発する例や、初回発作で急死する例などもあるので、非常に注意深い

表2. Romano-Ward症候群に対する治療効果
(61例)

	QT延長に対して			失神に対して		
	有効	無効	不明	有効	無効	不明
Diphenylhydantoin	11	17	5	20	4	9
β 遮断薬	21	33	3	46	8	3
Lidocaine	3	10	0	5	5	3
Digitalis薬	1	14	2	1	7	9
星状神経節ブロック	7	4	0	0	2	9
ペースメーカー	3	2	1	6	0	0

治療または経過観察が必要である。

Torsade型頻拍による発作が頻発している時には心臓ペースングが有効とされ、心室細動に移行した場合には直流除細動が必要である。薬物としては、リドカイン、徐脈傾向のある場合にはイソプロテレノールが有効との報告もある。長期的な予防には β 遮断薬が最も有効と考えられている。

表2は、本邦の、失神発作を有する症例に対して用いられた種々の治療法についての主治医の効

果判定を、直接のアンケートによってまとめたものである。一定の基準によって効果判定を行なったものではなく、『判定困難』ないし『不明』の例も少なくない。 β 遮断薬、次いでI-B群のdiphenylhydantoinが失神発作に対して有効との印象が多く持たれている。少なくとも、失神発作のある例では β 遮断薬をなるべく長期間投与するのがよく、また、失神発作がなくても、心室性期外収縮の多発のあるような例も、同様に β 遮断薬、I-B群のmexiletineやdiphenylhydantoinなどで治療すべきである。

文 献

- 1) Hashiba K: Hereditary QT prolongation syndrome in Japan: Genetic analysis and pathological findings of the conducting system. Jpn Circ J 42: 1133, 1978.
- 2) Schwartz PJ, et al: The long Q-T syndrome. Amer Heart J 89: 378, 1975.
- 3) Schwartz PJ: The Long QT Syndrome. Sudden Death edited by Kulbertus HE, Wellens HJJ., Martinus Nijhoff Publishers, The Hague, 1980, p358.