

● 特別講演

イオンチャネル病の最近の話題

国立循環器病センター心臓血管内科 清水 渉

はじめに

1990年代後半からの分子生物学的研究の進歩により、いくつかの遺伝性不整脈疾患が、イオンチャネルや細胞膜蛋白の機能に関する遺伝子の異常により病気を発症するイオンチャネル病であることが判明した。この代表的な疾患として、先天性QT延長症候群(LQTS)とBrugada症候群が挙げられる。

1 先天性QT延長症候群

先天性QT延長症候群は、QT時間の延長に伴いTorsade de Pointes (TdP)と称される多形性心室頻拍を引き起こし、失神発作や突然死の原因となる遺伝性疾患である(図1)。

1) 遺伝子型

Romano-Ward症候群では現在までに七つの遺伝子型が報告され(表1)、各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が30-40%、LQT3が10%、LQT5とLQT6が2-5%、LQT4、LQT7については報告例のみである。LQT1とLQT5の原因遺伝子である*KCNQ1*と*KCNE1*、およびLQT2とLQT6の原因遺伝子である*KCNH2*と*KCNE2*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})の機能を示す。LQT3の原因遺伝子は心筋タイプNa⁺チャネルの*SCN5A*で、活動電位プラトー相で流れるlate Na⁺電流(I_{Na})に関する。また、QT延長に加えて周期性四肢麻痺と骨格異常を合

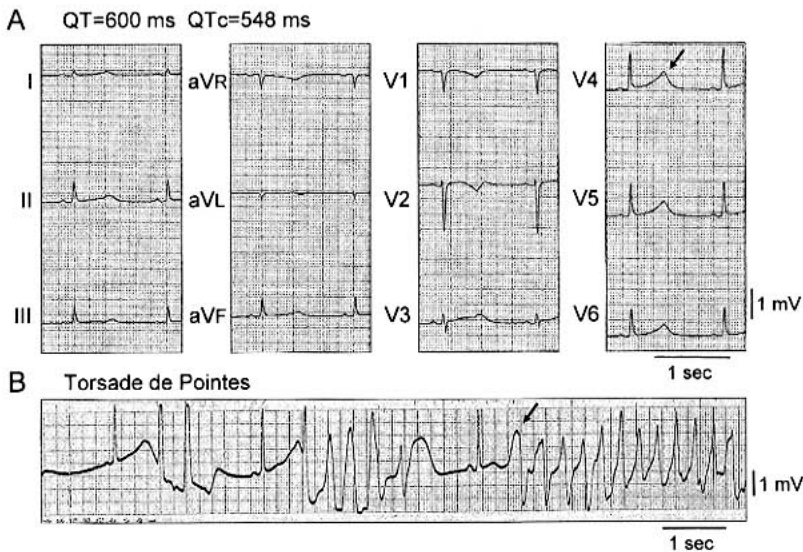


図1 A. 先天性QT延長症候群の12誘導心電図
 著明なQT時間の延長(QT=600ms, QTc=548ms)を認める。
 B. 心室期外収縮の連発に引き続いてshort-long-short sequenceでTorsade de Pointesを認める。

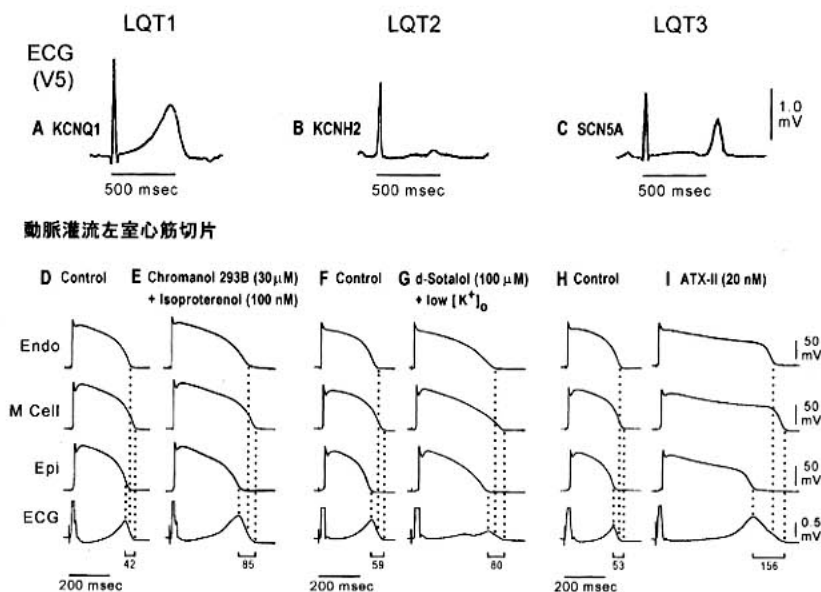


図2 先天性QT延長症候群の遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)に特徴的な異常T波と動脈灌流左室心筋切片のQT延長モデルによる異常T波の細胞学的成因

A-Cは、LQT1, 2, 3患者のV5誘導心電図(ECG)の実波形、D-Iは、LQT1, 2, 3モデルにおける心内膜(Endo)、M、心外膜(Epi)細胞の活動電位とECGの同時記録(BCL = 2000ms)を示す。I_{Ks}遮断薬のクロマノール293Bとβ受容体刺激(イソプロテレンール)を用いたLQT1モデルでは、LQT1患者に特徴的なbroad-based T波が再現されている(図2A,E)。I_{Kr}遮断薬のd-ソタロールと低K⁺液灌流を用いたLQT2モデルでは、三つの細胞群の活動電位第3相が緩徐化して電位勾配が小さくなるため、LQT2患者に特徴的なnotchを伴うlow-amplitude T波を呈している(図2B,G)。late I_{Na}増強薬のATX-IIを用いたLQT3モデルでは、三つの細胞群で活動電位第2相が著明に延長し、QRSからT波開始点までの時間が延長するlate-appearing T波を呈している(図2C,I)(文献1,2を改変)。

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)による覚醒時などの急激に交感神経が緊張する状態で起こる³⁾。また、出産前後の心事故はLQT2型に特徴的と報告されている。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。

5) 遺伝子型別の交感神経刺激に対する反応の違い

上記のようなTdP発作の誘因の違いは、遺伝子型別の交感神経刺激に対する反応の違いによって説明される。LQT1, LQT2, LQT3患者に交感神経刺激薬であるエピネフリンの点滴静注を施行すると、各遺伝子型で修正QT(QTc)時間の経時的反応が異なる⁴⁾。LQT1患者では、エピ

ネフリン(0.1 μg/kgボーラス静注 + 0.1 μg/kg/分持続点滴)開始直後にQTcが著明に延長し、持続点滴中の定常状態でもQTc延長が持続するのに対して、LQT2患者では、エピネフリン開始直後には一過性に著明なQTc延長を認めるが、定常状態ではQTcはコントロールレベル近くまで短縮する。これに対してLQT3患者では、エピネフリン開始直後のQTc延長は軽度で、定常状態でのQTcはコントロールレベル以下に短縮する。エピネフリン負荷試験に対するこのQTcの経時的な反応の違いから、遺伝子型(LQT1, LQT2, LQT3)の推定が可能であり(図3)⁵⁾、予測される遺伝子型からスクリーニングを行うことにより、遺伝子診断の経費や時間を節約することができる。また、最近の遺伝子診断率の向

表1 QT延長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
先天性 (Romano-Ward syndrome)			
LQT1	11 (11p 15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
LQT2	7 (7q 35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
LQT3	3 (3p 21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}
LQT4	4 (4q 25-27)	<i>Ankyrin-B</i>	Na/K ATPase, I_{Na-Ca}
LQT5	21 (21q 22.1-q22.2)	<i>KCNE1</i>	I_{Ks}
LQT6	21 (21q 22.1-q22.2)	<i>KCNE2</i>	I_{Kr}
LQT7	17 (17q 23)	<i>KCNJ2</i>	I_{K1}
先天性 (Jervell & Lange-Nielsen syndrome)			
JLN1		<i>KCNQ1</i> (homozygous)	I_{Ks}
JLN2		<i>KCNE1</i> (homozygous)	I_{Ks}
後天性 (薬剤誘起性)			
	11 (11p 15.5)	<i>KCNQ1</i>	I_{Ks}
	7 (7q 35-36)	<i>KCNH2</i>	I_{Kr}
	3 (3p 21-24)	<i>SCN5A</i>	I_{Na}

併するLQT7 (Andersen症候群)の原因遺伝子は*KCNJ2*で内向き整流 K^+ 電流(I_{K1})の機能を示す。最近同定されたLQT4の原因遺伝子である*Ankyrin-B*は、Na/K ATPaseや Na^+-Ca^{2+} 交換系電流(I_{Na-Ca})などの細胞膜蛋白発現に関係し、結果として細胞内 Ca^{2+} 負荷をきたす。いずれの遺伝子型でも外向き電流(I_{Ks} , I_{Kr} , I_{K1})が減少または内向き電流(late I_{Na} , I_{Ca})が増加することにより、活動電位持続時間(APD)およびQT時間が延長する。常染色体劣性遺伝で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が報告されている(JLN1とJLN2)。また、後天性LQTSの一部の家系では、LQT1, LQT2, LQT3の原因遺伝子である*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*の異常が報告されている。

2) 異常T波の成因

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(図2A-C)。これらの異常T波の成因には、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(図2D-I)^{1,2)}。

3) TdPの発生機序

動脈灌流左室心筋切片によるLQT1, LQT2, LQT3モデルでは、いずれも心室期外収縮(単発または連発)の2段階に引き続いて自然発生TdPが誘発され、また、自然発生TdPが発生しない場合でも、APDが最短の心外膜細胞から単発期外刺激を入れることにより容易にTdPが誘発される。これらの実験成績から、TdPの機序として、引き金となる第1拍目の心室期外収縮は、M細胞または心内膜側プルキンエ細胞を起源とする早期後脱分極(EAD)からの撃発活動と考えられている。一方、TdPの2発目以降の機序は、M細胞APDの著明な延長に基づく貫壁性再分極時間のバラツキ(transmural dispersion of repolarization: TDR)の増大を基質とするリエントリーと考えられている。

4) 心事故 (TdP 発作) の誘因

LQT1型は交感神経刺激に対して最も感受性が強いタイプであり、LQT1患者の心事故(失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死)の62%は運動中に起こる³⁾。また、水泳中の心事故はLQT1型に特徴的とされている。これに対して、

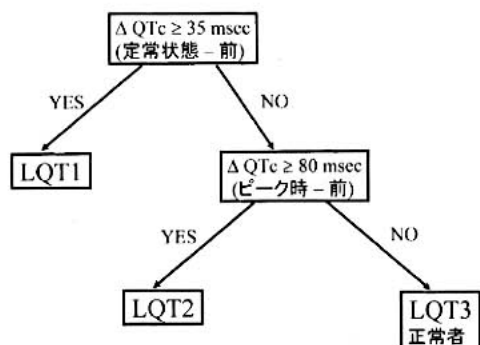


図3 エピネフリン負荷試験による遺伝子型の推定
 エピネフリン負荷試験の定常状態で、修正QT (QTc)時間が35 msec以上延長する場合にはLQT1型と推定される。定常状態でのQTc延長が35 msec未満で、かつエピネフリン負荷開始直後(ピーク時)のQTc延長が80 msec以上の場合にはLQT2型と推定される。それ以外の場合にはLQT3型または正常者と考えられる(文献5を改変)。

上により、先天性LQTSでは、遺伝子異常をもっていながら安静時のQT時間が正常範囲で失神などの発作の既往もなく、臨床的にはLQTSと診断されない、いわゆる非浸透患者が予想以上に多く存在することが明らかとなってきた(不完全浸透)⁶⁾。言い換えれば、LQTSの家族構成員で安静時のQT時間が正常であっても、その中にはmutation carrierが存在する可能性がある。われわれの最近のデータでは、特にLQT1型で非浸透患者が多く(約30%)⁵⁾、これらの非浸透患者の検出、すなわち潜在性QT延長症候群患者の診断にもエピネフリン試験が有用と考えられる⁷⁾。

6) 遺伝子型特異的薬物治療

(1) LQT1型

β遮断薬が特異的に有効であり、国際登録によれば81%の患者でTdP発作が抑制されるとされている³⁾。late I_{Na}遮断作用をもつメキシレチンは、LQT1患者では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バラツキを縮小させることにより¹⁾、β遮断薬単独で再発を認める場合には、併用で補助的効果が期待できる。また、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。

(2) LQT2型

LQT1型と同様にβ遮断薬が第一選択薬であるが、LQT1患者に比べ有効率は低く(59%)³⁾、他の抗不整脈薬(メキシレチン、ベラパミル)の併用が必要となることが多い。また、LQT2患者では、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⁸⁾。I_{KATP}開口薬のニコランジルは、LQT1とLQT2型において臨床的および実験的に有効性が報告されているが、有効血中濃度を考慮すると、静注薬でのみ補助的な抗不整脈作用が期待される程度である⁹⁾。

(3) LQT3型

メキシレチンはLQT3患者のQT時間を著明に短縮し、第一選択薬と考えられるが、LQT3型の患者数は少なく長期的な有効性についてはいまだ不明である。β遮断薬の効果は期待できず、動物実験ではむしろ増悪させる可能性が示唆されている。

7) 非薬物治療

β遮断薬を中心とする抗不整脈薬内服にもかかわらず再発を認める例、または心停止既往例では、いずれの遺伝子型でも植込み型除細動器の適応と考えられる。

LQT3患者では、臨床的にも実験的にも、心拍数の増加によってQT時間が著明に短縮することから¹⁾、ペースメーカー治療が有効である。LQT1、LQT2患者でも、徐脈例ではペースメーカーの有効性が期待できる。

2 Brugada 症候群

Brugada症候群は、1992年にBrugada兄弟により初めて系統立てて報告された症候群で、V1からV2(V3)誘導心電図でcoved型またはsaddle-back型のST上昇と心室細動(VF)を主徴とし、明らかな器質的異常を認めない疾患である(図4)¹⁰⁾。

1) 疫学

本症候群は、日本を含めたアジア地域に多

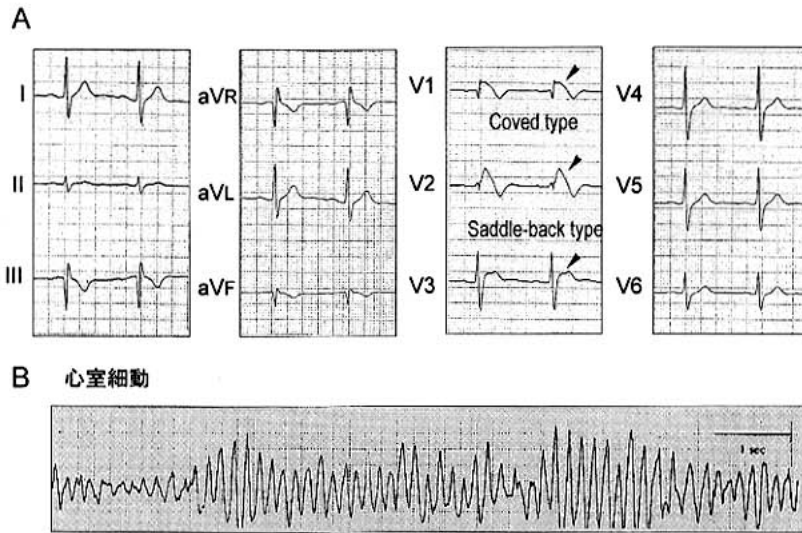


図4 A. Brugada症候群の12誘導心電図
V1, V2誘導でcoved型, V3誘導でsaddle-back型のST上昇を認める。
B. 心室細動

く、初回VF発作の平均年齢は40-50歳である。また、その頻度は女性に比べ8-10倍男性に多く、最近の基礎的検討により、心室筋活動電位(AP)レベルでの男女差が頻度の性差に関与することが明らかとなった¹¹⁾。すなわち、イヌの右室外膜細胞のAP第1相notchに関係する一過性外向き電流(I_{to})が、雌に比べて雄のイヌで大きいために、後述する細胞学的機序によりST上昇やVFを引き起こしやすいと考えられる。

Brugada様のST上昇の心電図異常は、日本人の1000人中1-2人に認めることが疫学的調査で報告されており¹²⁾、この中でVF発作を発症するhigh risk群を検出することが大きな課題である。

2) 診断基準

Brugada症候群同意会議の報告書では¹³⁾、特徴的なST上昇を三つのパターン(Type 1: coved型でJ点またはST部分が基線から0.2mV以上上昇(図5A, baseline), Type 2: saddle-back型で窪みの部分が0.1mV以上上昇(図5B, baseline), Type 3: coved型またはsaddle-back型でST上昇が0.1mV未満)に分類している。Type 1の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(45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、または(7)夜間苦悶様呼吸のうち一つ以上を認めればBrugada症候群と診断される。Type 1のcoved型ST上昇は、 Na^+ チャンネル遮断薬(flecainide 2mg/kg, ajmaline 1mg/kg, pilsicainide 1mg/kgなど)静注後に、Type 2, Type 3または投与前正常から移行したものも含まれるが(図5B, pilsicainide)、自然発生coved型ST上昇を認める患者のほうがhigh risk群である。また、通常肋間のV1-V3誘導(V1, V2が第4肋間)では記録されないが、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(図5C)、Brugada症候群と同様の不整脈基質を有するものと考えられる¹⁴⁾。

3) ST上昇とVFの機序

Brugada症候群におけるST上昇またはJ波の増高には右室外膜細胞における I_{to} に関連したAP第1相のnotchが関係し、 I_{to} や他の外向き K^+ 電流(I_{Kr} , I_{Ks} , I_{KATP} など)が増加、または内向き電流(Ca^{2+} 電流[I_{Ca-L}], fast I_{Na})が減少した場合に、心外膜細胞のnotchがさらに深くなりdomeが消失する(図6)。心内膜細胞ではこのような変化

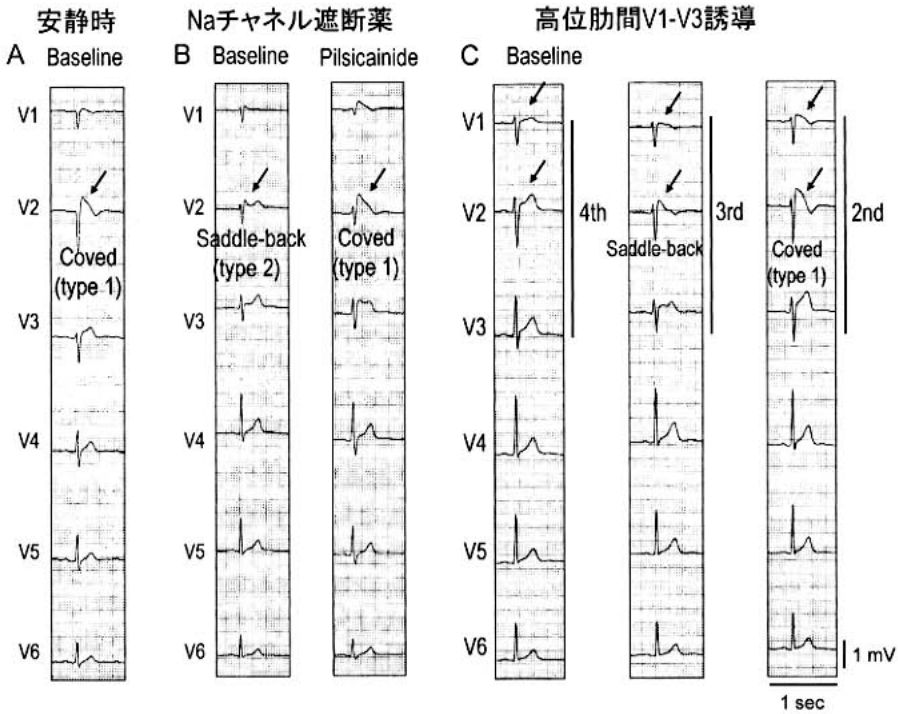


図5 Brugada症候群患者のV1-V6誘導心電図

- A. 安静時からV2誘導でcoved型ST上昇を呈する (Type 1)。
- B. 安静時のV2誘導では, saddle-back型で窪みの部分が $\geq 0.1\text{mV}$ 以上のST上昇を呈しType 2であるが, pilisicainide 40mgの静注によりcoved型ST上昇 (Type 1)に変化している。
- C. 安静時心電図で, 通常肋間のV1-V3誘導 (V1, V2が第4肋間[4th])ではBrugada様のST上昇を認めないが, 高位肋間で記録したV1-V3誘導 (V1, V2が第3または2肋間[3rd, 2nd])ではcoved型ST上昇 (Type 1)を呈している。

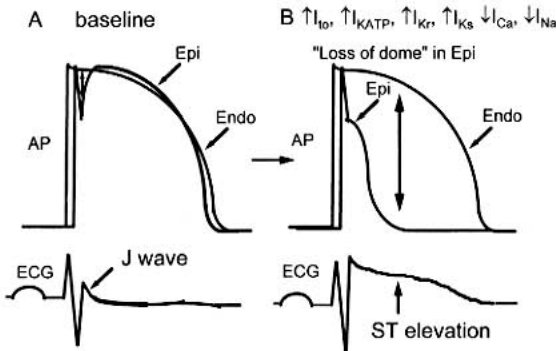


図6 Brugada症候群におけるST上昇の細胞学的機序
本文参照。

は起こらないため, 心外膜-心内膜細胞間で大きな電位勾配が生じJ波およびこれに引き続くST部分が上昇する(図6)¹⁵⁾。VFの引き金となる心室期外収縮は, 近接する心外膜細胞領域にdome

が消失する細胞とdomeが保たれる細胞を認める場合, 両心外膜細胞間で再分極時間のバラツキ(epicardial dispersion of repolarization: EDR)が増大して発生するphase 2 reentryを機序とする

と考えられる¹⁵⁾。一方で、SCN5Aの異常はNa⁺チャンネルの異常を引き起こし、経年的に脱分極異常を惹起する可能性がある。Brugada症候群では、実際にPQ時間、QRS幅やHV時間の延長が報告されており、また遅延電位の陽性率も比較的高く、これらの異常がVFの維持に関与している可能性が考えられる。

4) 治療

有症候性、すなわちVFが確認されている患者、あるいは安静時の失神発作を有する患者もこれに準ずるが、VF発作の2年以内の再発率が40-50%と高率であり¹⁶⁾、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。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、I_{to}遮断作用を有するquinidine、I_{Ca}を増強させるdenopamine、atropine、cilostazolなどが挙げられる。VFを頻回に繰り返しているelectrical storm時には、β刺激薬であるisoproterenolの持続点滴やatropineの静注が有効である。

文 献

- Shimizu W, Antzelevitch C. Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 1997;96:2038-47.
- 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;98:2314-22.
- 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.
- Noda T, Takaki H, Kurita T, et al. Gene-specific response of dynamic ventricular repolarization to sympathetic stimulation in LQT1, LQT2 and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2002;23:975-83.
- 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 (in press)
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the Long-QT syndrome. Clinical impact. *Circulation* 1999;99:529-33.
- Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:633-42.
- Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M, et al. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1777-82.
- Shimizu W, Antzelevitch C. Effects of a K⁺ channel opener to reduce transmural dispersion of repolarization and prevent Torsade de Pointes in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. *Circulation* 2000;102:706-12.
- Brugada P, Brugada J. 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* 1992;20:1391-6.
- Di Diego JM, Cordeiro JM, Goodrow RJ, et al. Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *Circulation* 2002;106:2004-11.
- Matsuo K, Akaoshi M, Nakashima E, et al. The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:765-70.
- Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, 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* 2002;106:2514-9.
- Shimizu W, Matsuo K, Takagi M, et al. Body surface distribution and response to drugs of ST segment elevation in the Brugada syndrome: clinical implication of 87-leads body surface potential mapping and its application to 12-leads electrocardiograms. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11:396-404.
- Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST segment elevation. *Circulation* 1999;100:1660-6.
- Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implication of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1799-805.

埼玉不整脈ペーシング研究会幹事

有馬 健	春日部市立病院循環器科
伊藤博之	埼玉医科大学総合医療センター第三内科
遠藤康弘	済生会栗橋病院内科
小川 潔	埼玉県立小児医療センター循環器内科
勝本慶一郎	阿佐谷循環器
里村公生	防衛医科大学校第一内科
鈴木文男	複十字病院循環器科
高瀬凡平	防衛医科大学校病院研究センター
高柳 寛	獨協医科大学越谷病院循環器科
中島 博	大宮医師会市民病院内科
西村昌雄	上尾中央総合病院循環器内科
原 幹	国立埼玉病院内科
布田有司	埼玉県立循環器・呼吸器病センター循環器内科
船崎俊	済生会川口総合病院循環器科
松本万夫	埼玉医科大学循環器内科
村山 晃	さいたま市立病院内科
山崎雅夫	深谷赤十字病院循環器科
山本直人	草加市立病院循環器科
横倉 直	日本ライフライン株式会社

事務局

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
埼玉医科大学循環器内科 松本万夫
TEL : 049-276-1191, FAX : 049-295-8399

第 23 回埼玉不整脈ペーシング研究会

2004 年 8 月 10 日 発行

Therapeutic Research vol. 25 no. 7
Symposium Series No. 947

世話人幹事 布田有司

発行所 ライフサイエンス出版株式会社
〒103-0024
東京都中央区日本橋小舟町 11-7
TEL (03)3664-7900

印刷所 三報社印刷株式会社
