

● 一般演題

心室細動発作で発症した先天性 QT 延長症候群と Brugada 症候群のオーバーラップが疑われた 1 例

さいたま市立病院循環器内科

神吉秀明・村岡直人・宮脇正芳

佐藤温子・秋間 崇・影山智己

高橋暁行・石川士郎・村山 晃

角田 修・芳賀佳之

さいたま市立病院救急科

相澤義泰・佐藤俊明

慶應義塾大学病院循環器内科

1 背 景

先天性QT延長症候群は心電図上QT間隔の延長を示し、多型性心室頻拍(torsades de pointes)などの重症心室性不整脈を引き起します。先天性QT延長症候群は遺伝子解析の進歩によりその原因遺伝子からサブタイプ(LQT1～LQT12)に分けることができる。多くを占めるのが心筋Kチャネル遺伝子KCNQ1とKCNH2の異常に起因するLQT1とLQT2であり、それぞれ40%, 30～40%を占める。Naチャネル遺伝子SCN5Aの異常に起因するLQT3の頻度は比較的少ない(10%)。先天性QT延長症候群では心室頻拍発作により眼前暗黒感や失神発作を繰り返すことがあり、時にtorsades de pointesから心室細動(VF)に至り突然死につながる。Brugada症候群もVFきたす疾患の一つであるが、この患者の一部で心筋Naチャネル異常が認められている。近年、LQT3とBrugada症候群の両者の性質を併せ持つ症例が報告されるようになつた。

今回われわれは26歳でVF発作をきたした先天性QT症候群の症例を経験した。蘇生に成功し、その後の諸検査でBrugada症候群の性質も併せ持つことがわかつた。これまでの文献的考察を加えて報告する。

2 症 例

26歳、男性。

主訴：意識障害、心肺停止。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：出勤途中の自家用車内で意識消失をきたし交差点に赤信号で進入し、自損事故となつた。車内で意識がない状態であったため救急車が要請された。救急隊到着時には心肺停止の状態でAEDを装着、VFを確認後電気的除細動を施行され当院へ搬送された。来院時心電図(図1a)では調律不明の頻脈で心拍数は110 bpm, aVLのST軽度上昇, II, III, aVFのST軽度低下を認めた。胸部X線写真、血液生化学検査所見、頭部CT検査に明らかな異常は認めなかつた。心臓超音波検査では左室壁運動は正常範囲内で壁厚異常や心腔サイズ異常は認めなかつた。心肺蘇生術を行い脈触知可能となりICUへ収容した。ICU収容直後にもVFが出現し再び除細動を行つた。モニター心電図の波形では、short-long-shortのsequenceでtorsades de pointesとなり、VFへと移行していた(図1b)。

この時点では家族からの情報が入り、幼少時よりQT延長を指摘されていたことが判明した(当時は症状なく経過観察とされ、以後自己通院中



図1a 来院時心電図

調律不明の頻脈で心拍数は110bpm, aVLのST軽度上昇, II, III, aVFのST軽度低下を認めた。

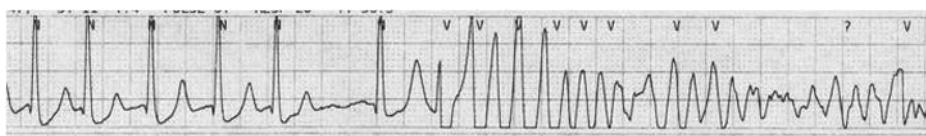


図1b ICU入室後に出現した心室細動

short-long-shortのsequenceでtorsades de pointesとなり, VFへと移行している。

止)。QT時間に影響するアミオダロン, ニフェカラントは使用せずに経過をみるととした。心拍再開後も意識障害が遷延していたため、軽度低体温療法(34°C)を行った。その後、意識レベルは徐々に改善し、高次機能もほぼ回復した。この時点での無投薬下、安静時の心電図を図2に示す。心拍数44bpmの洞性徐脈を認めた。QTc 520msecとQT時間は延長しており、先天性QT延長症候群と考えられた。また、I, aVL, 前胸部誘導でT波陰転化を、いくつかの誘導では2相性T波やノッチのあるT波を認めた。

次にエピネフリン負荷心電図を行った。負荷による著明なQTc延長は認めず(図3)、LQT1, LQT2は否定的と考えられた。冠動脈造影検査ではいずれの冠動脈にも有意狭窄はなく、アセチルコリン負荷による冠攣縮の誘発は認めな

かった。心室性不整脈の誘発性をみるために電気生理学的検査を行った。右室心尖部より早期期外刺激を行ったところ、S1-S1 600msec, S1-S2 300msecの心室早期期外刺激でVFが誘発された。続いてピルジカイニド負荷(1mg/kg)のピルジカイニドを10分かけて点滴静注)を施行した。ピルジカイニド投与によりV₂誘導でcoved型ST上昇を認め、一肋間上での記録では顕著となった(図4)。

ここでBrugada症候群の診断基準を満たし、Brugada症候群の合併が考えられた。自然発生のVFの既往があり、電気生理学的検査でも易誘発性であることが判明し、植え込み型除細動器移植術を行った。先天性QT延長症候群のみならずBrugada症候群の特徴も有しており、Naチャネルの異常が疑われ遺伝子解析を行った。

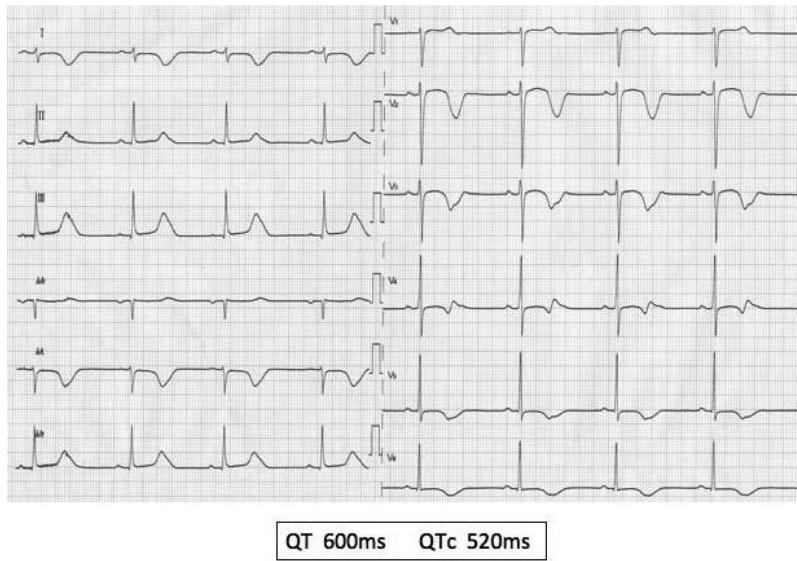


図2 慢性期の安静時心電図

心拍数44bpmの洞性徐脈。QTc 520msecとQT延長を認める。I, aVL, 前胸部誘導でT波陰転化を、いくつかの誘導では2相性T波やノッチのあるT波を認めた。

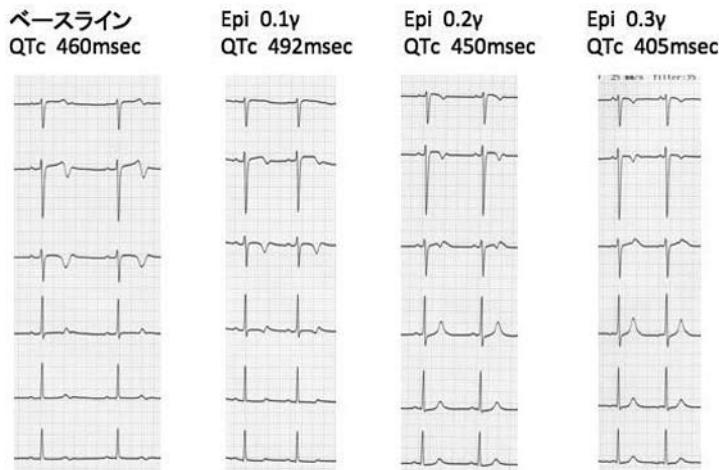


図3 エピネフリン負荷心電図検査

Naチャネル遺伝子SCN5AのE1784K変異が判明し、LQT3と確定診断した。LQT3に対する標準的な治療の一つであるメキシレチンを使用してみたところ、QTは短縮し、T波異常も消失した(図5)。

3 考 察

本症例では再発性のVF発作をきたしており、虚血の関与、すなわち急性冠症候群あるいは冠攣縮も考慮したが、明らかな虚血性心電図変化はなく、まず血行動態の安定化、脳保護を優先させた。来院時の心電図ではQT延長は明らかではなかったが、幼少時よりQT延長を指摘さ

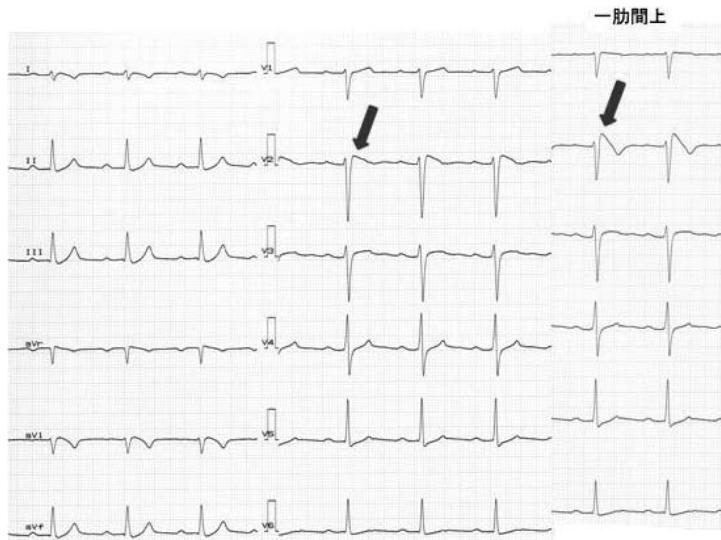


図4 ピルジカイニド負荷後の心電図

1mg/kgのピルジカイニドを10分かけて点滴静注した。V₂誘導でcoved型ST上昇を認め、一肋間上での記録では顕著となっている。

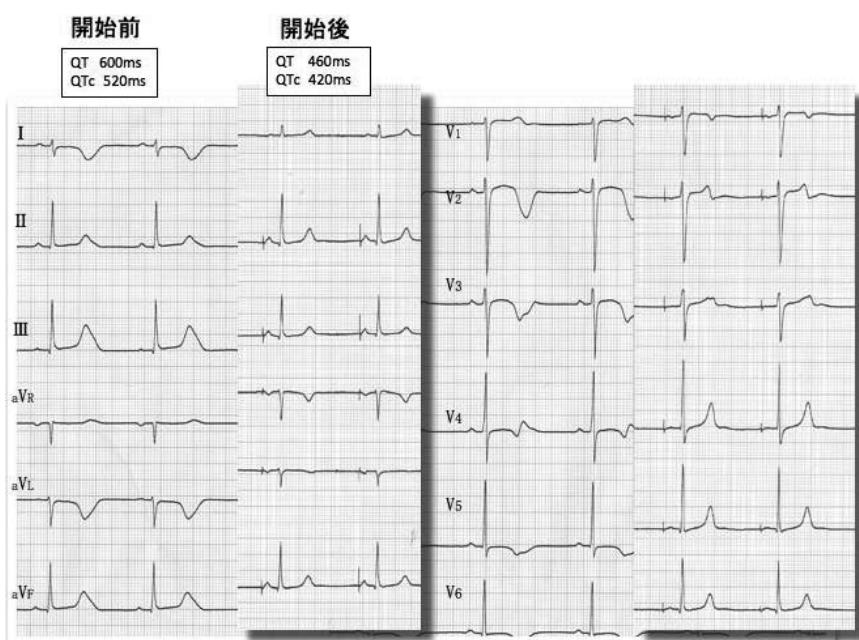


図5 メキシレチン内服開始前後の心電図

メキシレチン300mg/日を内服開始後、QTは短縮し、T波異常も消失した。

れていたとの情報があり、先天性QT延長症候群を強く疑い対処した。脳保護のため軽度低体温療法(34°C)を採用したが、軽度とはいえ低体温

温療法時に起こりやすい心電図変化、すなわち徐脈、QT延長、心室頻拍、心室細動には注意が必要であり、特に本症例では細心の注意をは

らった。慢性期の無投薬下での心電図では明らかなQT延長を認めていた。

先天性QT延長症候群ではその原因遺伝子によるサブタイプによって心電図でのQTやT波の波形、不整脈誘発因子が異なるとされる。LQT1(KCNQ1の変異)は大きく幅広いT波(prolonged T wave duration), LQT2(KCNH2の変異)ではノッチを伴う平低T波, LQT3(SCN5Aの変異)では長く伸びたST部分が特徴とされる。本症例では安静時心電図のみでは判別困難であった。エピネフリン負荷心電図はQT延長症候群が疑われる症例で用いられる検査の一つであり、どのチャネル異常かを鑑別できるといわれている。Shimizuらはエピネフリンの静注と持続静注を組み合わせることでLQT1, LQT2, LQT3のゲノタイプの鑑別が可能としており^{1,2)}、本症例でもエピネフリン負荷試験を施行したが、はっきりとした区別はできなかつた。これについては本症例では静注を行わず持続静注の增量のみを行ったためかも知れない。ピルジカニド負荷ではV₁₋₂誘導でcoved型のST上昇を認め、Brugada症候群の診断基準をも満たすこととなつた。

近年LQT3とBrugada症候群の両者の性質を併せ持つオーバーラップ症例が報告されるようになっており^{3,4)}、本症例もNaチャネルSCN5A遺伝子を中心に遺伝子スクリーニングを行つたところ、E1784K変異が判明した。SCN5A E1784K変異は1999年にWeiらが先天性QT延長症候群の変異として報告している⁵⁾。MakitaらはE1784K変異を有する15家系を検討し、キャリアは高率にBrugada症候群(22%)や洞機能不全(39%)を合併していると報告している⁶⁾。このなかでMakitaらは、パッチクランプ法を用いて、この変異チャネルはLQT3とBrugada症候群両者の特性をもつことを示している。

これらの報告を踏まえ、また今回の検査結果からも本症例にIc群薬を投与することは避けるべきと考えられた。LQT3症例ではメキシレチンでQT時間が短縮するとの報告が多く⁷⁾、本症

例でも明らかな効果が得られた。しかし、これにより不整脈源性が低下したという確証があるわけではなく、今後も慎重なフォローアップが必要である。また、今後家族のスクリーニングを行い、リスク評価を行っていく予定である。

結 語

今回われわれはVFで発症した先天性QT延長症候群を経験した。臨床上、先天性QT延長症候群とBrugada症候群のオーバーラップが疑われ、遺伝子解析によりNaチャネル遺伝子変異E1784Kを確認した。

文 献

- 1) Noda T, Takaki H, Kurita T, Suyama K, Nagaya N, Taguchi A, 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.
- 2) Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, et al. Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003;41: 633-42.
- 3) Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: The role of flecainide challenge. *Circulation* 2000; 102:945-7.
- 4) Remme CA, Wilde AA, Bezzina CR. Cardiac sodium channel overlap syndromes: different faces of SCN5A mutations. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:78-87.
- 5) Wei J, et al. Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na⁺ channel. *Circulation* 1999;99:3165-71.
- 6) Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, et al. The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:2219-29.
- 7) Schwartz PJ, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;92:3381-6.