

## ● 特別講演

## 遺伝性不整脈の最近のトピックス

—先天性QT延長症候群, Brugada症候群, 早期再分極症候群—

日本医科大学内科学循環器内科学 清水 渉

## はじめに

遺伝性不整脈は、心筋の活動電位を形成するイオンチャンネルとこれに関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子上の変異によってイオンチャンネル機能障害をきたし、特徴的な心電図変化やこれに基づく致死性不整脈を発症し、心臓突然死の原因となる<sup>1~3)</sup>。遺伝性不整脈には、先天性QT延長症候群(LQTS)、薬剤などを原因とする後天性(二次性)LQTS、Brugada症候群、進行性心臓伝導欠損(PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)、QT短縮症候群、早期再分極症候群(ERS)などが含まれる。本稿では、代表的疾患として、先天性LQTS、Brugada症候群、ERSについて概説する。

## 1 先天性QT延長症候群

先天性LQTSは、多くの場合遺伝(家族)性を認め、安静時からQT時間が延長していることが多い。しかし、遺伝子変異を有していてもQT延長や特徴的な多形性心室頻拍であるTorsades de Pointes(TdP)を発症しない非浸透患者の存在を認め、浸透率が必ずしも100%ではない。このため、頻度は5000人に1人とされているが、遺伝子診断を基準とすれば頻度はさらに高いと考えられている。性差は若干女性が多い。

## 1) 臨床診断

臨床診断には、Schwartzの診断基準が用いられ<sup>4)</sup>、心電図所見(QT時間、TdP、交代性T波、

ノッチT波、徐脈)、臨床症状(失神発作、先天性嚻)、家族歴を点数化し、その合計点数が4点以上で診断確実、2または3点は疑い、1点以下は可能性が低いと判定する。最近報告された米国、欧州、アジア三大陸不整脈学会によるExpert Consensus Statementでは、Schwartzスコア3.5以上、または常にQTcが500ms以上の場合にも臨床診断可能としている<sup>5)</sup>。

## 2) 遺伝子診断

心筋活動電位を形成する $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$ 電流などのイオンチャンネル、細胞膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子上に50~70%の患者で変異を認め、心室筋活動電位プラトー相の外向き電流が減少(loss of function)、または内向き電流が増加(gain of function)することにより活動電位持続時間(APD)が延長し、心電図上のQT延長を呈する<sup>1~3)</sup>。

Romano-Ward症候群では、八つの染色体上に13個の遺伝子型が報告され<sup>1~3)</sup>(表1)、すでに、遺伝子診断結果に基づく生活指導やテーラーメイド治療が実践されている。このため、先天性LQTSの遺伝子診断検査は、平成20年4月1日付で保険診療(診断4000点、遺伝子カウンセリング500点)が承認されている。各遺伝子型の頻度は、LQT1が40%、LQT2が40%、LQT3が10%で、この三つで90%以上を占める。

LQT1とLQT5では遅延整流 $K^+$ 電流( $I_K$ )の活性化の遅い成分( $I_{Ks}$ )、LQT2とLQT6では $I_K$ の活性化の速い成分( $I_{Kr}$ )の減少をきたす。LQT3

Wataru Shimizu: Recent topics of inherited arrhythmia: congenital long QT syndrome, Brugada syndrome and early repolarization syndrome

表1 先天性QT延長症候群の原因遺伝子とイオンチャネル機能(文献1~3)

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
Romano-Ward症候群			
LQT1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i>	$I_{Ks} (\alpha)$
LQT2	7(7q35-q36)	<i>KCNH2</i>	$I_{Kr} (\alpha)$
LQT3	3(3p21)	<i>SCN5A</i>	$I_{Na} (\alpha)$
LQT4	4(4q25-q27)	<i>ANK2</i>	Na-K ATPase, $I_{Na-Ca}$
LQT5	21(21q22.12)	<i>KCNE1</i>	$I_{Ks} (\beta)$
LQT6	21(21q22.12)	<i>KCNE2</i>	$I_{Kr} (\beta)$
LQT7	17(17q23.1-q24.2)	<i>KCNJ2</i>	$I_{K1}$
LQT8	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	$I_{Ca-L}$
LQT9	3(3p25)	<i>CAV3</i>	$I_{Na}$
LQT10	11(11q23.3)	<i>SCN4B</i>	$I_{Na}$
LQT11	7(7q21-q22)	<i>AKAP-9</i>	$I_{Ks}$
LQT12	20(20q11.2)	<i>SNTA1</i>	$I_{Na}$
LQT13	11(11q23.3-24.3)	<i>KCNJ5</i>	$I_{KACH}$
Jervell & Lange-Nielsen症候群			
JLN1	11(11p15.5)	<i>KCNQ1</i> (homozygous)	$I_{Ks} (\alpha)$
JLN2	21(21q22.12)	<i>KCNE1</i> (homozygous)	$I_{Ks} (\beta)$

ではlate  $Na^+$ 電流( $I_{Na}$ )が増強する。LQT4の原因遺伝子はNa/K ATPaseや $Na^+-Ca^{2+}$ 交換系電流( $I_{Na-Ca}$ )、IP3受容体などの細胞膜蛋白発現に関係する巨大膜蛋白であり、細胞内 $Ca^{2+}$ 負荷をきたす。LQT7(Andersen-Tawil症候群)では内向き整流 $K^+$ 電流( $I_{K1}$ )が減少し、周期性四肢麻痺と骨格異常を合併する。LQT8ではL型 $Ca^{2+}$ 電流( $I_{Ca-L}$ )が増強し、先天性心奇形、合指症、免疫不全、自閉症などを合併する。LQT9、LQT10、LQT12では $I_{Na}$ が増強、LQT11では $I_{Ks}$ が減少、LQT13ではアセチルコリン感受性 $K^+$ 電流( $I_{KACH}$ )が減少する。

常染色体劣性遺伝形式をとり、両側性感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群では二つの遺伝子型が報告され(JLN1とJLN2)、*KCNQ1*または*KCNE1*のホモ接合体であるため重症のQT延長に難聴を伴う(表1)<sup>1~3)</sup>。

### 3) 臨床所見

頻度の多いLQT1、LQT2、LQT3では、遺伝子型と臨床症状(表現型)との関連(genotype-phenotype correlation)の詳細な検討により、遺伝子型別、あるいは遺伝子変異別の臨床症状や特異的治療が報告されている<sup>1~3,6)</sup>。LQT1は交

感神経刺激に対して最も感受性が強く、心事故(失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死)の多くは運動中に起こり、特に水泳中の心事故が多い。LQT2では、心事故の多くは情動ストレス(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、急激に交感神経が緊張する状態で起こる。出産前後の心事故もLQT2に多い。LQT3では、睡眠中や安静時に心事故が多い。

### 4) 生活指導と治療

LQT1では、生活指導として運動制限が必須であり、無症候の患者でも体育系クラブや競争的スポーツ(マラソン、リレー競技、全力疾走)は禁止とする<sup>1~3)</sup>。未成年者では競泳、潜水などは禁止する。薬物治療としては、一次予防、二次予防のいずれにおいても、 $\beta$ 遮断薬の有効性(74%)が証明されている<sup>7,8)</sup>。プロプラノロール内服の場合、徐脈や低血圧などの副作用がなければ1~2mg/kg/日を目標とする。

LQT2でも、運動制限とともに第一選択薬は $\beta$ 遮断薬である<sup>9)</sup>。ただし有効性はLQT1に比べやや低く(63%)<sup>9)</sup>、他の抗不整脈薬(メキシレチン、ベラパミル)の併用が必要な場合が多い。

K<sup>+</sup>製剤とK<sup>+</sup>保持性利尿薬の併用による血清K<sup>+</sup>値の上昇も有効である。

LQT3では、メキシレチンが第一選択薬であるが<sup>6)</sup>、長期投与についてのエビデンスはない。また、遺伝子診断前からβ遮断薬が投与されていた患者でこれを中止するかについては慎重に判断する必要がある。

非薬物療法としては、心室細動(VF)または心停止の既往を有する患者は植込み型除細動器(ICD)のクラスI(絶対)適応である。VFや心停止がない場合、(1)TdPまたは失神、(2)突然死の家族歴、(3)β遮断薬に対する治療抵抗性、の3項目のうち2項目以上を認める場合はクラスIIa、1項目を認める場合はクラスIIbのICD適応となる。ただし、LQT3ではβ遮断薬の有効性が低いため、(1)と(2)のいずれかを認めればクラスIIaのICD適応となる。LQT3ではペースメーカー治療の有効性が報告されている。

#### 5) 遺伝子変異部位、変異タイプによる重症度評価

最近では、国内、国外の多施設共同研究により各遺伝子型の変異部位別、変異タイプ別、あるいは変異の機能異常別による重症度の違いが報告されている<sup>7,9,10)</sup>。

変異部位別については、LQT1で、膜貫通領域に変異を有する患者はC末端領域に変異を有する患者に比べて心事故発生率が有意に高く、QT時間も有意に長いことが報告されている<sup>7,10)</sup>。また、変異タイプの約80%はミスセンス変異で、機能的に dominant negative effect を示す患者はそれ以外の患者に比べて、心事故発生率が高いとされている<sup>7)</sup>。LQT2では、膜貫通pore領域のミスセンス変異患者が最も重症である<sup>9)</sup>。LQT3でも同様の検討がされており、今後は遺伝子型にとどまらず、各遺伝子型の変異部位や変異タイプなどを考慮した治療が行われていくものと考えられる。

## 2 Brugada症候群

Brugada症候群は、12誘導心電図のV1からV2(V3)誘導におけるST上昇を認め、心室細動

表2 Brugada症候群の原因遺伝子とイオンチャネル機能(文献1~3)

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャネル
BrS1	3(3p21)	SCN5A	I <sub>Na</sub>
BrS2	3(3p22.3)	GPD1-L	I <sub>Na</sub>
BrS3	12(12p13.3)	CACNA1C	I <sub>Ca-L</sub>
BrS4	10(10P12)	CACNB2	I <sub>Ca-L</sub>
BrS5	19(19q13.1)	SCN1B	I <sub>Na</sub>
BrS6	11(11q13-q14)	KCNE3	I <sub>to</sub>
BrS7	19(11q23.3)	SCN3B	I <sub>Na</sub>
BrS8	12(12p11.23)	KCNJ8	I <sub>K-ATP</sub>
BrS9	7(7q21-q22)	CACNA2D1	I <sub>Ca-L</sub>
BrS10	1(1p13.3)	KCNDB3	I <sub>to</sub>
BrS11	17(17p13.1)	MOG1	I <sub>Na</sub>
BrS12	3(3p21.2-p14.3)	SLMAP	I <sub>Na</sub>
BrS13	11(11q23)	SCN2B	I <sub>Na</sub>

(VF)を発症し突然死の原因となる<sup>11)</sup>。

#### 1) 臨床診断

診断確定には、Na<sup>+</sup>チャネル遮断薬の投与の有無にかかわらず、J点またはST部分が基線から0.2mV以上上昇するType 1のcoved型ST上昇が必須である。従来の診断基準では、Type 1心電図を2誘導以上で認める必要があったが、米国、欧州、アジア三大陸不整脈学会によるExpert Consensus Statementでは、高位肋間記録(V1, V2が第3または2肋間)も含めた誘導のなかで、1誘導でType 1心電図を認めれば診断可能としている<sup>5)</sup>。また臨床診断にVFの有無は問わず、Type 1心電図を認めればBrugada症候群と診断されるとしている<sup>5)</sup>。

#### 2) 遺伝子診断

現在までに13個の遺伝子型が報告されているが(表2)<sup>1~3)</sup>、頻度が最も多いSCN5A変異でも、臨床的にBrugada症候群と診断される患者の18~30%に同定されるに過ぎない。Brugada症候群とQT短縮の合併例では、I<sub>Ca-L</sub>をコードするCACNA1C, CACNB2, CACNA2D1上の変異が同定されている(BrS3, BrS4, BrS9)<sup>3)</sup>。また、GPD1-L(BrS2), MOG1(BrS11), SLMAP(BrS12)やI<sub>Na</sub>をコードするSCN1B(BrS5), SCN3B(BrS7), SCN2B(BrS13)、一過性外向き

K<sup>+</sup>電流(I<sub>to</sub>)をコードする*KCNE3*(BrS6), *KCND3*(BrS10)や, ATP感受性K<sup>+</sup>電流(I<sub>K-ATP</sub>)をコードする*KCNJ8*(BrS8)上にも変異が同定されている<sup>3)</sup>。遺伝子変異により, I<sub>Na</sub>またはI<sub>Ca-L</sub>が減少, I<sub>to</sub>またはI<sub>K-ATP</sub>が増強することでBrugada症候群を発症する<sup>12)</sup>。しかし, 2/3以上のBrugada患者では遺伝子変異が同定されず, 遺伝子診断は確定診断には有用であるが, 現在のところ予後推定やリスク階層化, 治療方針の決定に有用であるとはいえない<sup>3)</sup>。ただし, われわれの厚生労働研究による日本国内多施設登録の最近のデータでは, *SCN5A*変異を有する患者は*SCN5A*変異を有しない患者に比べて, その後のVF発作の出現が多いことが示されている。

### 3) 予後予測因子と治療

Brugada症候群で発症する不整脈はVFであるため, 最も確実な治療法はICD植え込みである。予後予測因子としてエビデンスがあるのは, VF, 心停止の既往, 失神の既往, 男性, 自然発生type 1心電図であるが, そのなかでもVF, 心停止の既往は最も強力な予後予測因子であるため, VF, 心停止の既往例ではICDのクラスI適応となる。日本国内の多施設登録研究では, 突然死の家族歴や後述する下壁(II, III, aVF)または前側壁(I, aVL, V4-V6)誘導のJ波の存在も, 予後に関連すると報告されている<sup>13)</sup>。日本循環器学会のガイドラインでは, VF既往のない患者では, (1) 失神発作, (2) 突然死の家族歴, (3) 電気生理学的検査(EP)によるVF誘発, の3項目のうち, 2項目以上を有する場合にはクラスIIa, 1項目を有する場合にはクラスIIbの予防的ICD適応となっている。

一方で, 薬物療法はICDの補助的治療であり, キニジン, シロスタゾール, ペプリジルなどの有効性が報告されている<sup>3,14)</sup>。VF急性期にはイソプロテレノールの持続点滴が有効である<sup>3,14)</sup>。キニジンとイソプロテレノールはExpert Consensus StatementでもクラスIIaの適応となっている<sup>5)</sup>。

表3 早期再分極症候群の原因遺伝子とイオンチャンネル機能

タイプ	遺伝子座	原因遺伝子	イオンチャンネル
ERS1	12(12p11.23)	<i>KCNJ8</i>	I <sub>K-ATP</sub>
ERS2	12(12p13.3)	<i>CACNA1C</i>	I <sub>Ca-L</sub>
ERS3	10(10P12.33)	<i>CACNB2</i>	I <sub>Ca-L</sub>
ERS4	7(7q21-q22)	<i>CACNA2D1</i>	I <sub>Ca-L</sub>
ERS5	3(3p21)	<i>SCN5A</i>	I <sub>Na</sub> (α)

## 3 早期再分極症候群

### 1) 臨床診断

早期再分極症候群(Early repolarization syndrome; ERS)は, 器質的心疾患を認めない特発性心室細動のなかで, 12誘導心電図の下壁(II, III, aVF)または前側壁(I, aVL, V4-V6)誘導の2誘導以上で0.1mV以上のJ波を認める疾患であり, 2008年にHaïssaguerreらにより提唱された<sup>15)</sup>。

### 2) 遺伝子診断

一部の患者では, 遺伝子変異が同定され, 現在までに五つの遺伝子型が報告されている(表3)。I<sub>K-ATP</sub>をコードする*KCNJ8*(ERS1), I<sub>Ca-L</sub>をコードする*CACNA1C*(ERS2), *CACNB2*(ERS3), *CACNA2D1*(ERS4), I<sub>Na</sub>をコードする*SCN5A*(ERS5)に変異が同定されているが, これらの原因遺伝子はいずれもBrugada症候群で報告されている遺伝子であり, 遺伝学的にもBrugada症候群との類似性を示唆させる。いずれの遺伝子型でも, I<sub>K-ATP</sub>の増加, I<sub>Ca-L</sub>またはI<sub>Na</sub>の減少がJ波の成因とされている。

### 3) J波症候群

Antzelevitchらは, ERSにおけるJ波の成因にもI<sub>to</sub>に関連した貫壁性電位勾配が関係するとし, 「J波症候群」の概念を最近提唱している<sup>16)</sup>。J波症候群は, Brugada症候群, ERS, 低体温に伴うVF, ST上昇型の急性虚血に伴うVFを含み, 心室筋の貫壁性電位勾配が, J波やST上昇, VFの発生に関連するとしている。ERSとBrugada症候群では, 原因遺伝子が共通であること以外にも, イソプロテレノールやキニジンなどが有

効であるなどの共通点が多い。

#### 4) 治療

ERSではVFが確認されているため、ICDのクラスI適応となる。

#### まとめ

1990年代後半からの遺伝子診断の進歩により、遺伝性不整脈のなかでは、先天性LQTSのようにすでに遺伝子診断が保険診療化され、日常臨床において必須の診断法となっている疾患もある。しかし、Brugada症候群やERSなどのその他の遺伝性不整脈では、遺伝子診断率も低く、遺伝子診断は確定診断には有用であるが、重症度評価や治療方針の決定にはいまだ有用であるとはいえず、今後さらなる発展が期待される。

#### 文 献

- 1) Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2008;72:1926-36
- 2) Shimizu W, Horie M. Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* 2011;109:97-109.
- 3) Shimizu W. Update of diagnosis and management in inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2013 (in press)
- 4) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation* 1993;88:782-4.
- 5) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *J Arrhythmia* 2013 September 6, doi: 10.1016/j.joa.2013.07.002 [E-pub ahead of print].
- 6) 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.
- 7) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007;115:2481-9.
- 8) Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "fail-ures". *Circulation* 2009;119:215-21.
- 9) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AAM, et al. Genotype-phenotype aspects of type-2 long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2052-62.
- 10) Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in LQT1 form of congenital long QT syndrome: multi-center study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:117-25.
- 11) 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;20:1391-1396.
- 12) Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:408-14.
- 13) Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythmia and Electrophysiol* 2009;2:495-503.
- 14) Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada Syndrome. Report of the Second Consensus Conference. Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005;111:659-70.
- 15) Haissaguerre M, Derval N, Sacher F, et al. Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med* 2008;358:2016-23.
- 16) Antzelevitch C, Yan GX. J wave syndromes. *Heart Rhythm* 2010;7:549-58.