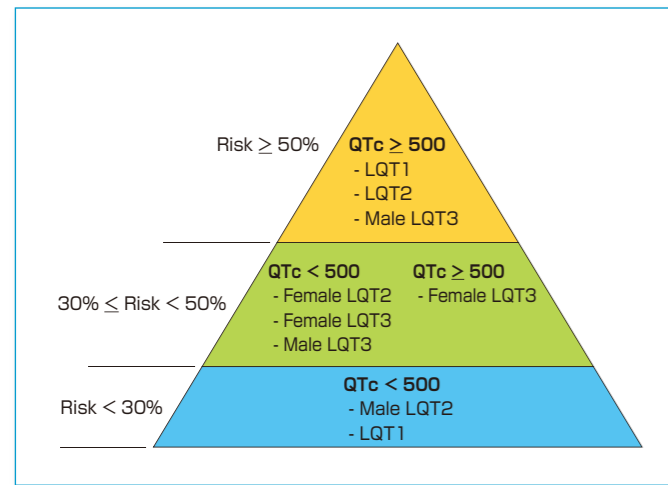


おわりに

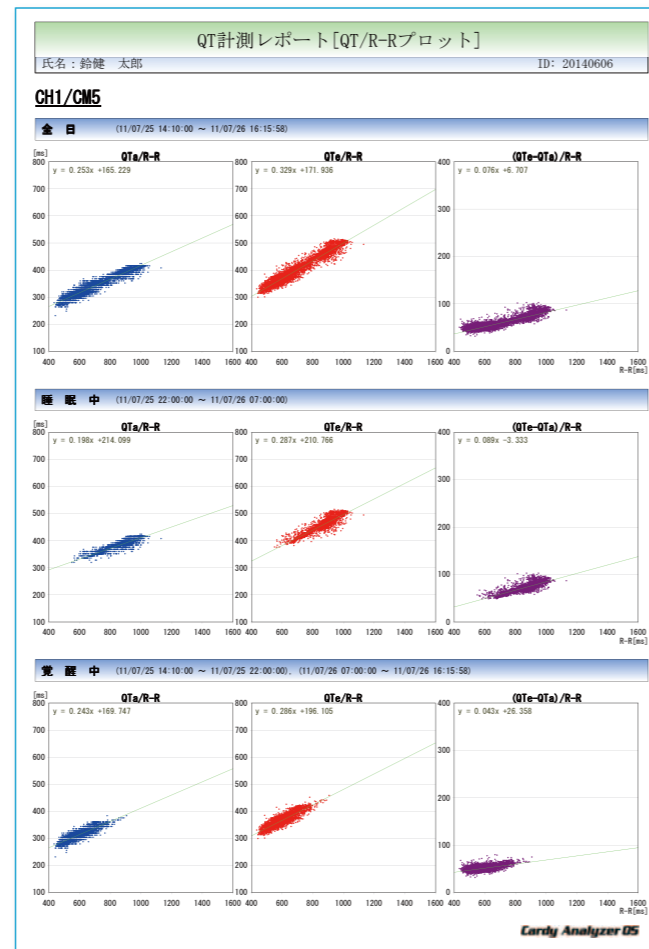
QT/RR関係の解析は、先天性LQTSの遺伝子型を簡便に把握するのに有用であることが近年の研究成果により明らかにされてきました。これまでに報告された多数例の調査では、先天性LQTSの死亡率は0.9~2.6%/年とされていますが、初回発作が突然死である症例もあるため、QTc、遺伝子型、性別による層別化がなされ、QTc $\geq$ 500msかつLQT1、LQT2、男性のLQT3のリスクが高いことが示唆されています(図6)。ホルター心電図解析装置から遺伝子型の鑑別が可能なレポートを出力することで(図7)、日常診療の中から心臓突然死リスクの高い患者さんを効率的にスクリーニングすることが可能となるものと期待されます。

図6 QTc, 遺伝子型, 性別によるリスク分類



※LQT1~3で40歳までに最初の発作(失神、心停止、突然死)を起こすリスク  
SG Priori et al, N Engl J Med 2003 May;348:1866-1874. より改変

図7 全日、睡眠中、覚醒中のQT/RR関係レポート



ホルターQT計測指標の有用性

QT/RR関係を用いた先天性QT延長症候群の遺伝子型探索

QT延長症候群(LQTS)は、心電図上でQT延長が認められ、後に心室頻拍・心室細動といった致死性不整脈が発生し、めまい・失神などの脳虚血症状や突然死を来す症候群として定義されます。LQTSは先天性と二次性に分けられ、先天性LQTSには明らかな遺伝性を認める例が多く含まれます。LQTSの原因は心筋のイオンチャネルや調節蛋白の機能異常とされますが、Romano-Ward症候群においては、現在までに7つの染色体上に12個の原因遺伝子(遺伝子型)が報告されています。遺伝子診断率は50~70%であり、遺伝子診断がついた患者さんにおける各遺伝子型の頻度は、LQT1型が40%、LQT2型が40%、LQT3型が10%と、3つで90%を占めています。これらは心電図上それぞれ特徴的なT波形を示しますが、安静時心電図のみで分類することには限界があり、運動負荷試験やエピネフリン負荷による心電図変化からの分類が有用とされてきました。

一方、最近になってホルター心電図を用いた24時間のQT時間を計測することが可能となり、QT/RR関係を解析することで遺伝子型を推定する試みがなされています。

2010年に改訂・発刊された日本循環器学会「心臓突然死の予知と予防法のガイドライン」においても、大部分を占める3つの遺伝子型の識別が診断の確定に有用で、心イベント発生の特徴、治療法の選択に役立つとされています。本冊子では、LQTSの遺伝子型別の特徴とホルター心電図における24時間QT/RR関係の有用性について、日本医科大学内科学(循環器内科学)清水渉先生に解説していただきました。

LQTSの臨床診断と特徴

LQTSの臨床診断には、1993年にSchwartzらにより示された心電図所見、臨床症状、家族歴からの臨床的診断基準(表1)が用いられており、典型的な先天性LQTS患者は、心電図上著明なQT延長と失神などの症状や突然死の家族歴を有します。失神はtorsades de pointes(TdP)が原因で、ときに心室細動に移行して突然死の原因となることが知られています。発作の誘因は、主に運動、感情、睡眠・安静に関連する3つに大別され、原因遺伝子型によって特徴があります(図1)。LQT1では運動に関連したものが大半を占めており、LQT3では睡眠や安静に関連したものが多く、LQT2はその中間的な特徴を呈します。

表1 LQTSの診断基準

|       |                              | ポイント |
|-------|------------------------------|------|
| 心電図所見 | A. QTc時間(=QT/√RR)<br>≥480 ms | 3    |
|       | 460~470 ms                   | 2    |
|       | 450 ms(男子)                   | 1    |
|       | B. torsades de pointes*      | 2    |
|       | C. T wave alternans          | 1    |
| 臨床症状  | D. notched T(3誘導以上)          | 1    |
|       | E. 徐脈                        | 0.5  |
| 家族歴   | A. 失神発作<br>ストレスに伴う           | 2    |
|       | ストレスに伴わない                    | 1    |
| 家族歴   | B. 先天性聾                      | 0.5  |
|       | A. 家族の一人がLQTSと確定診断           | 1    |
|       | B. 家族の中に30歳未満の突然死歴           | 0.5  |

4ポイント以上: LQTSの確定診断

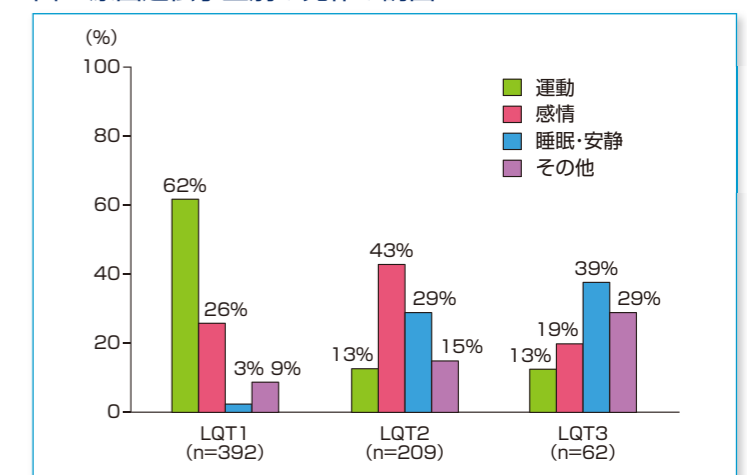
2~3ポイント: LQTSの疑い

1ポイント以下: LQTSの可能性は低い

\*: 失神を伴う torsades de pointes の場合は2ポイントとする

Swartz PJ et al, Circulation. 1993 Aug;88(2):782-4. より改変

図1 原因遺伝子型別の発作の誘因



Swartz PJ et al, Circulation. 2001 Jan;103(1):89-95. より改変



日本医科大学 内科学(循環器内科学)

主任教授 清水 渉

株式会社 スズケン

お問い合わせ先

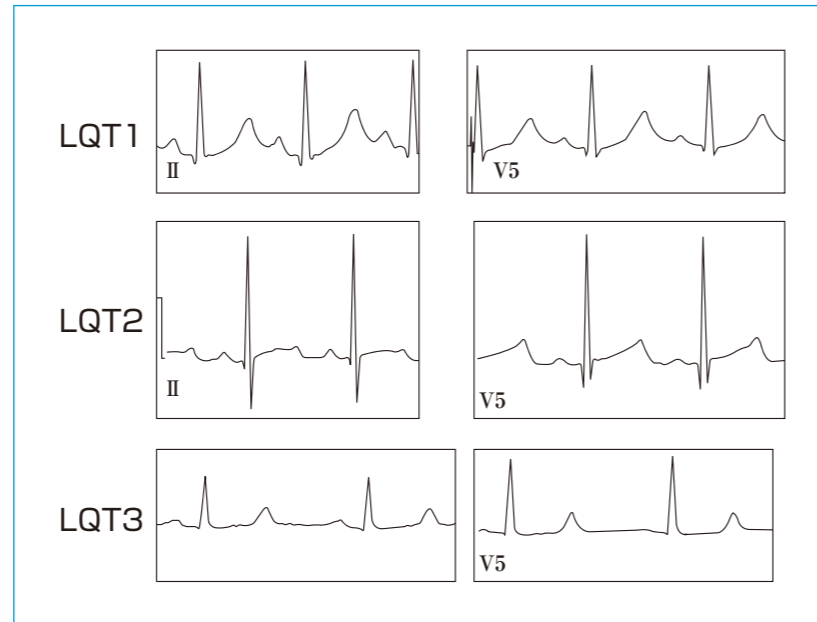
ケンツ事業部

名古屋市東区東片端町8番地 〒461-8701  
TEL (052) 950-6325 FAX (052) 962-7440  
ホームページ http://www.suzuken.co.jp  
E-mail: kenz@suzuken.co.jp

図2にLQT1、LQT2とLQT3の代表的な心電図を示します。T波形にそれぞれ特徴があり、LQT1は幅広く、LQT2は振幅が低く、LQT3は非常に遅く立ち上がるT波を認めます。必ずしも全ての症例で遺伝子型とT波形状が一致する訳ではありません。

LQTSの臨床経過は、年齢、原因遺伝子型、性別、環境因子、治療内容の影響を受けます。遺伝子型別の致死的心事事故発生率は、LQT1、LQT2、LQT3それぞれ約1%、4~7%、14~17%と、LQT3が最もハイリスクで、その性差については、15歳までは男性の心事事故リスクが高くそれ以降は女性が高くなります。原因遺伝子型別の報告では、LQT1に性差はなく、LQT2の女性とLQT3の男性はよりリスクが高いとされています。

図2 LQT1, LQT2, LQT3の心電図



S Modi et al, Circulation. 2011 June;123(25):2994-3008. より改変

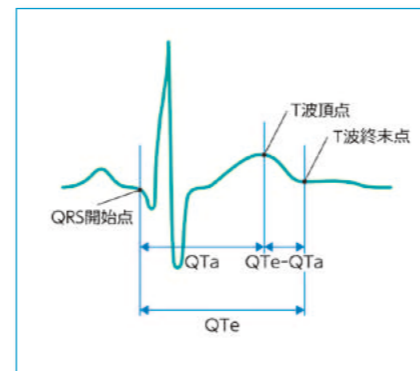
## QT時間と測定方法

QT時間は、心電図上のQRS開始点からT波の終末点までの時間であり、脱分極時間と再分極時間の総和ですが、一般に再分極時間を評価する心電図指標として用いられています。QT時間は心拍数による影響を受けるため、Bazett式により心拍数補正した修正QT時間 ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ) を用います。QTcの正常範囲は男性450ms未満、女性460ms未満で、それ以上の場合にQT延長と定義されます。T波の終末点は、T波が基線に復する時点とすることもありますが、しばしば過大評価することになるため、接線法すなわちT波の下降脚に接線を引き、接線と基線が交差する点をT波終末点とする方法が用いられています。QT時間は12誘導心電図の12誘導中最も長いQT時間を採用するとされていますが、通常II誘導やV5誘導で測定します。24時間ホルター心電図においては、V5相当の誘導とされるCM5誘導で評価するのが一般的です。

## QT/RR関係の解析

QT時間の心拍数による補正は、頻脈時や徐脈時の補正に問題を抱えています。すなわち、徐脈時にはQT延長が過補正により目立たなくなり、逆に頻脈時には正常QT時間をQT延長としてしまう可能性があります。そこで、近年になって、QT/RR関係の解析がおこなわれるようになりました。これはRR間隔を横軸にQT時間を縦軸にプロットした散布図から回帰式による解析（临床上、簡便さから直線回帰が用いられることが多い）をおこなうもので、心拍数による補正をおこなわず、QT時間の心拍数によるダイナミックな変化を評価することができます。QT/RR関係は日差変動が少なく安定していることで知られています。QT時間 (QT<sub>e</sub>) のみならず、QT<sub>a</sub> (QRS開始点からT波頂点までの時間) やQT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub> (T波頂点からT波終末点までの時間) にも注目して解析されています。

図3 心電図指標

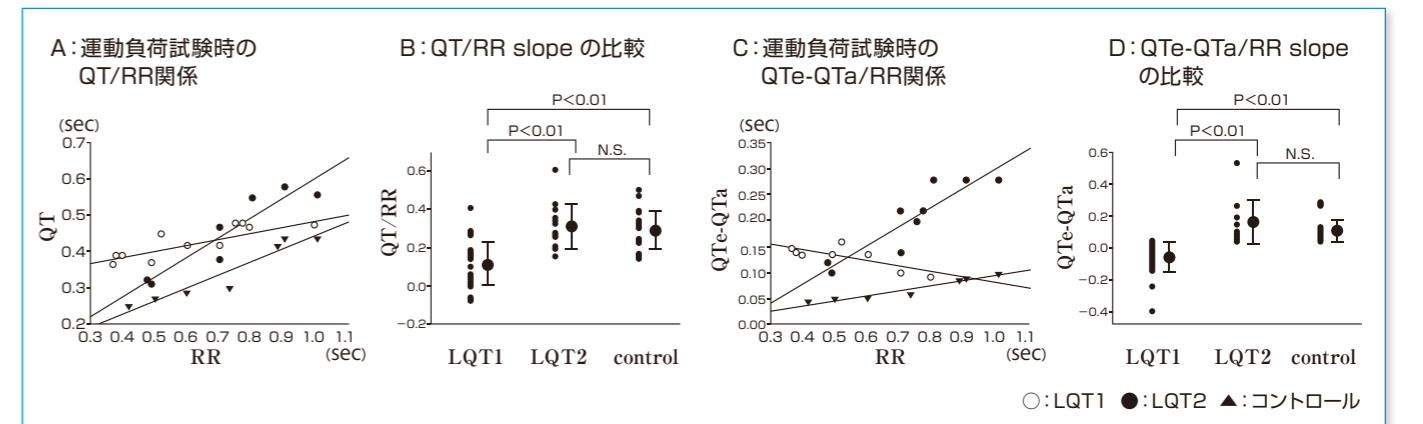


## 先天性LQTSとQT/RR関係

近年、先天性LQTSの遺伝子型をQT/RR関係から推測する試みがなされています。

図4は運動負荷試験時のQT/RR関係、QT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub>/RR関係についてLQT1症例、LQT2症例、コントロール群を比較したものです。運動による心拍数の上昇に伴って、LQT1症例では他の群に比べて有意にQT時間が増大しており(図4-A, 図4-B)、QT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub>/RR関係のslopeに至っては、多くの場合において負の値をとることが確認されています(図4-C, 図4-D)。このことからLQT1における運動時のQT延長は主にQT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub>時間の増加によるものだとわかります。上述の運動負荷試験時を除けば、QT/RR関係は、健常者とLQT1、LQT2の間では有意差が認められますが、LQT1とLQT2の間では有意差が認められないと言われてきました。ところが24時間ホルター心電図からのQT/RR関係を用いれば、LQT1とLQT2を鑑別できる可能性が示唆されます。図5はLQT1とLQT2のQT/RR関係を比較したものです。LQT2は徐脈時にQT延長し、とくにT波の下降脚が延長するためにQT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub>/RR関係のslopeが顕著に正の値をとります。24時間記録することで、睡眠中の徐脈時のQTを計測できることから、こうした傾向が明らかになりました。

図4 運動時のQT/RR, QT<sub>e</sub>-QT<sub>a</sub>/RR関係の遺伝子型による違い



K Takenaka et al, Circulation. 2003 Feb;107(6):838-44. より改変

図5 24時間ホルターQT/RR関係によるLQT1とLQT2の鑑別

