

## Editorial Comment

## QT 延長経過観察例の遺伝子検査適応判断

泉 岳

北海道大学大学院小児発達医学分野

## The Indication of Genetic Testing for the Children with Long QT Intervals

Gaku Izumi

Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

今号に青木らの論文<sup>1)</sup>が掲載されている。一度は QT 延長症候群 (LQTS) 1-3 の遺伝子変異が否定されたが、根気強く運動負荷試験を施行し、機能的 2:1 房室ブロック所見を契機に遺伝学的診断を得た貴重な報告である。遺伝子検査結果をどのように解釈し、テラーメード医療に活用するかという課題にも言及しているが、これには膨大な知識と専門性が求められる。本稿では学校心臓検診で抽出された QT 延長例の経過観察を行ううえで知っておくべきポイント、特に遺伝子検査適応評価について考える。

LQTS の臨床診断には Schwartz のリスクスコアが用いられ、初期評価のみならず、経過観察のうえでも受診ごとに変化しうる指標として有用である。2012 年の改訂で運動負荷試験回復期 4 分の  $QTc \geq 480 \text{ msec}$  の項目が加わり、合計スコア 3.5 以上で LQTS 臨床診断確定とする。また、HRS/EHRA/APHRS ステートメント（2013 年）によれば、リスクスコア  $\geq 3.5$  のほかに、関連遺伝子の病的変異、または繰り返し 12 誘導で  $QTc \geq 500 \text{ msec}$ 、いずれかの場合にも臨床診断する。また遺伝子変異を認めず、説明のつかない失神例で  $QTc 480 \sim 499 \text{ msec}$  の場合も臨床診断しうる<sup>2)</sup>。学校心臓検診で QT 延長と抽出されるのは小学 1 年生で 0.3/1,000 人、中学 1 年生で 0.93/1,000 人と報告される<sup>3)</sup>。HRS/EHRA の遺伝子診断に関するステートメント（2011 年）<sup>4)</sup>では、

推奨クラス I が

1. 循環器医が臨床経過、家族歴、心電図（安静 12 誘導、運動またはカテコラミン負荷試験）で強く疑う例
2. QT 延長要因がなく、一連の 12 誘導で  $QTc > 480 \text{ msec}$ （未成年）または  $> 500 \text{ msec}$ （成人）で無症状例
3. 発端者に同定された遺伝子変異に対する、家族または適切な血縁者の変異特異的遺伝子診断

クラス IIb が

一連の 12 誘導で  $480 \leq QTc < 460 \text{ msec}$ （未成年）または  $500 \leq QTc < 480 \text{ msec}$ （成人）の無症状例とされる。

以上から、遺伝子検査適応判断においては下記の 12 誘導所見、運動ならびにカテコラミン負荷試験結果に対する判断が重要となる。

## 12 誘導心電図

遺伝子検査適応クラス I の 2. のように、小児では反復して  $QTc > 480 \text{ msec}$  であれば適応とするが、経過観察上重要なのは、QT 間隔の性差・年齢による変化である。一因に性ホルモンの関与があり、テストステロンは QT 間隔を短縮、不整脈を抑制、エストラジオールは QT 間隔を延長、不整脈を誘発する。そのため、 $QTc$  測定によるスコアリング最適時期は男児が思春期発来直前の 10 歳頃、女児が発来後の 12~14 歳頃と推定されている<sup>5)</sup>。重要年齢時を意識した受診ごとのスコアリングが肝要で、見逃しやすいのが相対的徐脈と alternans T wave である。

各型の心電図波形の特徴を評価することは、避けるべき心イベント誘因予測のために重要であり、心室筋細胞の

---

doi: 10.9794/jspccs.36.344

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

青木晴香、ほか：全エクソン解析により CACNA1C 遺伝子バリアントが同定された心外合併症のない（非 Timothy 型）QT 延長症候群（LQT8）。日小児循環器会誌 2020; 36: 334–343

活動電位に関わるイオンチャネルの理解は、抗不整脈薬効理解の一助ともなる。−90mV の静止膜電位から脱分極するための内向き電流を生じる Na チャネル（コード遺伝子 SCN5A:LQT3），脱分極状態維持のために内向き Ca 電流を生じる L 型 Ca チャネル（CACNA1C:LQT8）と静止膜電位まで再分極させようとする外向き Kr チャネル（KCNH2:LQT2），Ks チャネル（KCNQ1:LQT1）の働き合いでプラトー相を形成後、静止膜電位まで再分極、これを次の脱分極まで維持する K<sub>i</sub> チャネル（KCNJ2:LQT7）という一連の過程である。

### 運動負荷試験

LQTS では心拍数増加に対する QT 短縮が不十分で、負荷終了後も QTc 延長が遷延するため、回復後期の QTc 延長を認める。回復期 QTc 推移は各型により異なり、LQT1 では回復期を通じて broad-based T 波を示す QTc 延長、T<sub>pec</sub>（T 波頂点から T 波週末部までの時間）増加を認める。LQT2 では回復早期での QTc 延長は乏しく、後期で二峰性 T 波を示す QTc 延長が多い。LQT3 では LQT2 と同様に後期で QTc 延長を認めるか、あるいは QTc 延長が乏しい<sup>6)</sup>。その他に青木論文で記述されている LQT8 の 2:1 房室ブロックが重要である。

### カテコラミン負荷試験

潜在性 LQT1 診断に有用で、運動負荷困難例でも施行可能という利点がある。12 誘導を記録しながらエピネフリン 0.1 μg/kg をボーラス投与、以後 0.1 μg/kg/min 持続投与を 5 分間行う。エピネフリンを中止しさらに 5 分間心電図記録を行う。投与開始前、開始後 1~2 分で RR 間隔が最短の最大効果時と、3~5 分の定常状態にて QTc を計測する。LQT1 では定常状態で奇異性 QT 延長（投与開始前と定常状態の QTc 差 ≥ 35 msec）が認められる。認められなければ投与開始前と最大効果時の QTc 差 > 80 msec で LQT2 の可能性、それもなければ LQT3 または正常と判断する<sup>7)</sup>。

### 引用文献

- 1) 青木晴香, 鉢崎竜範, 渡辺重朗, ほか:全エクソン解析により CACNA1C 遺伝子バリエントが同定された心外合併症のない (非 Timothy 型) QT 延長症候群 (LQT8). 日小児循環器会誌 2020; **36**: 334–343
- 2) 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. Heart Rhythm 2013; **10**: 1932–1963
- 3) Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, et al: Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. Eur Heart J 2016; **37**: 2490–2497
- 4) Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Heart Rhythm 2011; **8**: 1308–1339
- 5) Vink AS, Clur SAB, Geskus RB, et al: Effect of age and sex on the QTc interval in children and adolescents with type 1 and 2 Long-QT syndrome. Circ Arrhythm Electrophysiol 2017; **10**: e004645
- 6) Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ: The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. Heart Rhythm 2011; **124**: 2187–2194
- 7) Shimizu W, Takashi 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; **1**: 276–s28