

Review

【特集：第 19 回教育セミナー 〈Basic Course〉】

QT 延長症候群

吉永 正夫^{1, 2)}¹⁾ 国立病院機構鹿児島医療センター²⁾ 医療福祉センターオレンジ学園

Long QT Syndrome

Masao Yoshinaga^{1, 2)}¹⁾ NHO Kagoshima Medical Center, Kagoshima, Japan²⁾ Orange Medical and Welfare Center for Severe Motor and Intellectual Disabilities, Kagoshima, Japan

Congenital long QT syndrome (LQTS), a genetic disorder, is characterized by delayed repolarization and a long QT interval on 12-lead electrocardiography (ECG). The hallmark of LQTS is syncope, convulsion, sudden cardiac death, and aborted cardiac arrest caused by torsade de pointes. Variations in genes encoding for cardiac ion channels, accessory ion channel subunits, or proteins modulating the function of the ion channel have been identified in 17 genes as disease-causing mutations. However, an international, evidence-based reappraisal of genes reported that LQT1, LQT2, and LQT3 are the major three types. The genetically determined prevalence of LQTS is approximately 1:2000. In the general population, the probability of diagnosing LQTS through ECG is 1:1000 in seventh graders (aged 12 years). Treatment was implemented based on the genotype–phenotype relationship. The prognosis of patients with LQTS, particularly those who are diagnosed by a school-based ECG screening program, has been improving through the control of lifestyles and well adherence to pharmacotherapy.

Keywords: long QT syndrome, screening program, electrocardiogram

QT 延長症候群（LQTS）はイオンチャネルあるいはイオンチャネルに影響を与えるタンパクをコードする遺伝子の遺伝子変異による心筋細胞の再分極異常により、心電図上、QT 時間の延長、倒錯型心室頻拍（torsade de pointes）を示し、失神、けいれん、心臓突然死、救命された心停止を主症状とする疾患である。責任遺伝子として 17 種が報告されているが、見直しが始まっている。主要なタイプは LQT1, LQT2, LQT3 の 3 型である。遺伝子変異が見つかるのは約 2,000 人に 1 人、学校心臓検診（心臓検診）で LQTS の診断基準を満たすのは中学 1 年時で約 1,000 人に 1 人である。治療は遺伝型と表現型（症状）との関連に基づいて行われる。生活指導の徹底、薬物療法の改善等により LQTS、特に心臓検診で診断される LQTS の予後は著明に改善されつつある。

はじめに

QT 延長症候群（LQTS）はイオンチャネルあるいはイオンチャネルに影響を与えるタンパクをコードする遺伝子の遺伝子変異による心筋細胞の再分極時間の延長により、心電図上、QT 間隔の延長、倒錯型心室

頻拍（torsade de pointes: TdP）を示し、臨床的には失神、突然死を起こしうる不整脈疾患の中でも注意すべき疾患の一つである¹⁻³⁾。同時に、遺伝学的検査、変異の機能解析が進み、遺伝型と表現型（症状）との関連の解明が最も進んだ遺伝性心疾患の一つでもある。学校心臓検診（心臓検診）があり、多くを症状出

現前に診断できる日本は、症状出現防止を可能な限り最小にできる唯一の地域である。本稿では Bazett 補正 $\{(QT)/(RR)^{(1/2)}\}$ による QTc 値を QTcB, Frid-ericia 補正 $\{(QT)/(RR)^{(1/3)}\}$ による QTc 値を QTcF と記載する。

疫 学

歴史⁴⁻¹²⁾

1957 年に Jervell & Lange-Nielsen が両側性難聴と QT 延長を伴う症候群として⁴⁾, 1963 年, 1964 年には聾を伴わない QT 延長が Romano ら⁵⁾, Ward⁶⁾ によって発表されたことに始まっている。1979 年には propranolol による治療が導入され⁷⁾, 1982 年には乳児突然死症候群の中に LQTS が含まれている可能性があることが発表された⁸⁾。1995 年, 1996 年には主要な 3 タイプの責任遺伝子が相次いで発見された⁹⁻¹¹⁾。遺伝型と表現型(症状)との関連の解明が進んだ理由はいくつもあると考えられるが, 1979 年には既に International LQTS registry が開始されていたこと¹²⁾, 主要 3 型のイオンチャネルの分子量がそれほど大きくなく, 変異遺伝子を組み込んだチャネルタンパクの機能解析が進んだことも理由にあげられる。QT 延長症候群の歴史については文献 13 が参考になる。

頻度

LQTS の頻度については大体確立されてきた。心電図と遺伝学的検査を組み合わせたイタリアでの大規模

study から LQTS の責任遺伝子変異を持つ頻度は 2,000 人に 1 人程度¹⁴⁾, 日本での研究で心電図による三大陸不整脈学会(HRS/EHRA/APHRS)の基準を満たすのは小学生で約 3,300 人に 1 人, 中学生で約 1,000 人に 1 人程度と報告されている¹⁵⁾。

遺伝学的検査の診断率は報告によって異なっている。日本の最近の報告では, 次世代シーケンサで行うと 69%¹⁶⁾, 欧米の論文でも遺伝子変異の判明率は 80%程度¹⁷⁾と書いてあるのが多いが, これは対象者が絞られている時と考えられる。イタリアでの 44,596 人の健康新生児のうち, 心電図上 QTcB>470ms を示す新生児で責任遺伝子変異を持つのは 43% (12 人/28 人)と報告されている¹⁴⁾。一般集団から心電図で QT 延長症候群と診断された人に責任遺伝子変異が証明される頻度は 50%程度ではないかと推測される。

責任遺伝子変異が判明しなくても, 心電図で QT 延長と診断できたら, 責任遺伝子変異が判明した患児と同様にしっかりフォローしていく必要がある。

病態生理

分類

LQTS には現在 17 の責任遺伝子が報告されている (Table 1)。ただし, 責任遺伝子が見直しが行われており¹⁸⁾, 最初に発見された 3 型と最近報告された Calmodulin, Triadin 遺伝子が definitive とされている。他に moderate, limited とされている KCNE1, KCNJ2, CACNA1C も責任遺伝子として含まれるこ

Table 1 QT 延長症候群のタイプと責任遺伝子

タイプ	染色体	責任遺伝子	蛋白	イオン電流	Causality ¹⁸⁾
LQT1	11p15.5	KCNQ1	Kv 7.1 (KVLQT1)	↓ I_{Ks} (α subunit)	Definitive
LQT2	7q35-36	KCNH2	Kv 11.1 (HERG)	↓ I_{Kr} (α subunit)	Definitive
LQT3	3p21-24	SCN5A	Nav 1.5	↑ I_{Na} (α subunit)	Definitive
LQT4	4q25-27	ANK-2	Ankyrin-2	↓ I_{Ca}	Disputed
LQT5	21q22.12	KCNE1	minK	↓ I_{Ks} (β subunit)	Limited
LQT6	21q22.12	KCNE2	MiRP 1	↓ I_{Kr} (β subunit)	Disputed
LQT7	17q23	KCNJ2	Kir 2.1	↓ I_{K1} Andersen 症候群	Limited
LQT8	12p13.3	CACNA1C	Cav 1.2	↑ I_{Ca} Timothy 症候群	Moderate
LQT9	3p25-25.3	CAV3	caveolin-3	↑ I_{Na} (Na^+ チャネルと共発現)	Limited
LQT10	11q23.3	SCN4B	Nav β	↑ I_{Na}	Disputed
LQT11	7q21-22	AKAP9	AKAPs	↓ I_{Ks}	Disputed
LQT12	3q41	SNTA1	$\alpha 1$ -syntrophin	↑ I_{Na}	Disputed
LQT13	11q23.3-24.3	KCNJ5	Kir 3.4	↓ I_{KAch}	Disputed
LQT14	14q32.11	CALM1	Calmodulin 1	Impaired Ca^{2+} -dependent	Definitive/Strong
LQT15	2q21	CALM2	Calmodulin 2	inactivation	Definitive/Strong
LQT16	19q13.32	CALM3	Calmodulin 3		Definitive/Strong
LQT17	6q22.31	TRDN	Triadin	Dysfunctional Ca^{2+} handling	Definitive/Strong

文献 18 の Table 1, 2 を改変。

とが多い。同時に、記載方法として Adler らは LQT1~LQT3 以外は責任遺伝子名での記載、たとえば LQT14 ではなく *CALM1-LQTS* を推奨している¹⁸⁾。

このうち、LQT1, LQT2, LQT3 を主要 3 型と称されることが多く、LQT1, LQT2 は K チャネルの異常、LQT3 は Na チャネルの異常によって出現する。

イオンチャネルの構造と機能および心電図との関係

イオンチャネルのうち、LQT1 および LQT2 の原因遺伝子である *KCNQ1* と *KCNH2* は膜を 6 回貫通する領域をもつタンパクになる (Fig. 1)。膜を貫通する部分を膜貫通領域 (transmembrane region) という。5 番目と 6 番目の間は pore region といい、イオンを選択する部分になる。pore region の部位に変異があると症状出現のリスクが高くなる。この pore region を一番内側にして膜貫通領域が並び、同じタンパクの 4 量体でなりたっている。

主要 3 型はイオンチャネルの異常と述べたが、心室筋の活動電位とそれぞれのタイプのイオン電流を理解していると心電図がわかりやすい。心室筋の活動電位は第 0 相 (脱分極相)、第 1 相 (早期再分極相)、第 2

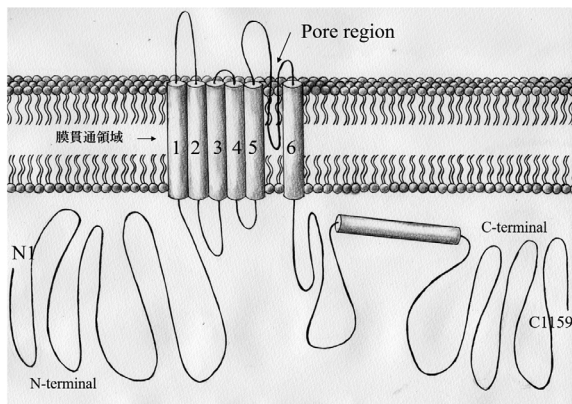


Fig. 1 HERG チャンネルタンパク (LQT2)
LQT2 の構造 (テキスト参照)。

相 (プラトー相)、第 3 相 (再分極相)、第 4 相 (拡張期) になる (Fig. 2)。内向き電流は Ca^{2+} イオンと Na^{+} イオン、外向き電流は K^{+} イオンになる。LQT1 は緩徐活性化遅延整流性 K^{+} チャネル (I_{Ks}) の機能喪失によるタイプになる。 I_{Ks} は緩徐な活性化と長い活動電位が特徴であり (Fig. 3a)、その機能を喪失した場合、幅広い裾野を持った T 波になることが予測される。LQT2 は急速活性化遅延整流性 K^{+} チャネル (I_{Kr} チャネル) の機能喪失になる (Fig. 3b)。活動電位終末部の外向き電流が低下するので、T 波がもう一度高くなり、2 相性または notch を形成することが予想される。本来の電位依存性 Na^{+} チャネルでは、早い活性化と早い不活化が特徴で、0 相以降の遅延電流はほとんど流れないが (Fig. 4a)、*SCN5A* の機能獲得変異による LQT3 では不活性化の障害により比較的大きな遅延電流 (late Na^{+} current)、持続性電流 (persistent current) が出現する (Fig. 4b)。活動電位の終了する頃にも流れるので、心電図 T 波では終了付近に波高が高くなることが予想される。

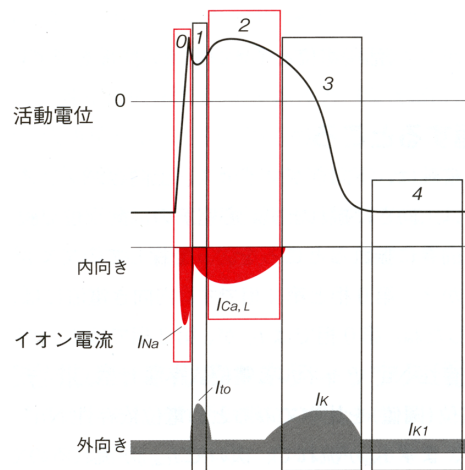


Fig. 2 心室筋の活動電位
文献 19 の図 6 より転載。

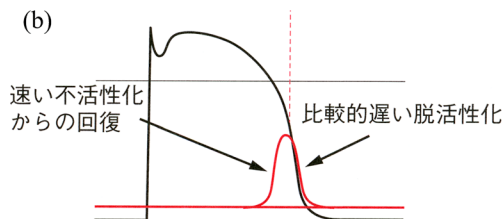
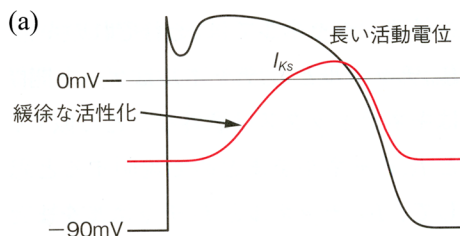
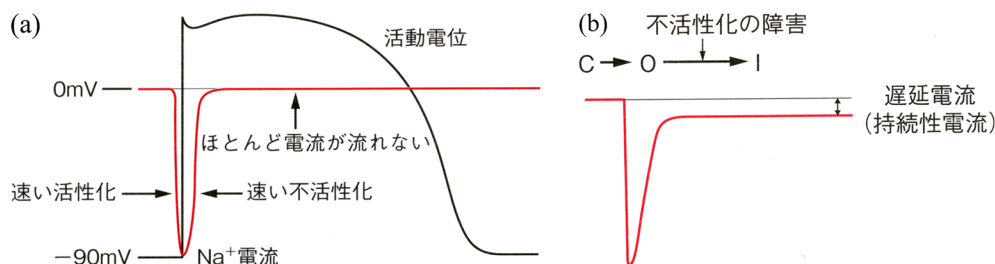


Fig. 3 K チャネルの電流

緩徐活性化遅延整流性 K^{+} チャネル (I_{Ks} チャネル) (a) と急速活性化遅延整流性 K^{+} チャネル (I_{Kr} チャネル) 電流の模式図。
文献 19 の図 25, 27 より転載。

Fig. 4 電位依存性 Na^+ チャネル

本来の電位依存性 Na^+ チャネル(a)と LQT3 変異型 Na^+ チャネル(b)の電流の模式図. 文献 19 の図 15, 61 より転載.

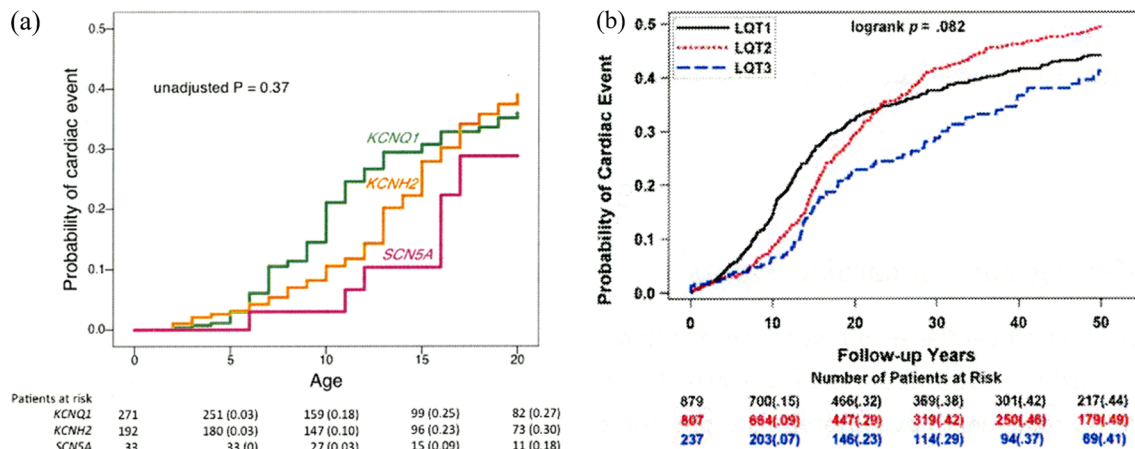


Fig. 5 タイプ別の累積症状出現率

文献 20 の Figure 1 および文献 22 の Figure 1 より転載.

症 状

LQTS の症状は、失神、けいれん、心臓突然死、救命された心停止になる。失神を起こす疾患は多種に亘るため、鑑別診断が重要である。

主要 3 型のそれぞれの頻度は LQT1 が 50% 前後、LQT2 が 40% 前後、LQT3 が 10% 程度になる²⁰⁾。主要 3 型の日本での症状発現頻度は LQT1 で 28%、LQT2 で 31%、LQT3 で 18% になっている²⁰⁾。LQT3 の頻度は低い、症状が出現した場合、重症であることが多いと言われている²¹⁾。

累積症状出現率を日本のデータ (Fig. 5a)、米国のデータ (Fig. 5b) でみると LQT1 は 5~10 歳から、LQT2 は 15~20 歳から出現が急上昇することがわかる^{20, 22)}。LQT3 は 15 歳頃からはなだらかであるが持続的に症状出現が続いている。心臓検診で 6 歳、12 歳で診断した場合、drop out しないように定期的に経過観察していく必要があることを示している。症状出現には性差もある (Fig. 6)^{20, 22)}。図は左から LQT1、LQT2、LQT3、上段が日本、下段が米国になる。性差は LQT2 に特徴的で女性は 15 歳頃から症状が出現

し始めることがよくわかる。LQT3 では LQT2 ほどではないが、やはり 15 歳頃から症状出現が多くなる。

症状出現の誘因もタイプ別に特徴がある (Fig. 7)²³⁾。LQT1 は運動、水泳、LQT2 は、突然の騒音、感情の変化、LQT3 は安静時・睡眠中が多い。しかし LQT2 の 20%、LQT3 の 13% は運動中にも起き得る。LQT2 の 28% は安静時・睡眠中に起きている。また LQT2 の症状は分娩後授乳期に多いことが知られている²⁴⁾。出現時刻にも差があることが知られている (Fig. 8)²³⁾。LQT1 は午後が最多、午前中に起きた場合でも 8 時~12 時に 90% 起きている。LQT2 の場合は午前中、それも起床直後 (6 時~8 時) に起きることが多くなる²⁵⁾。

検査方法

鑑別診断のために著者らは初診時、胸部 X 線 (2 次検診で撮影されていたら中止)、心エコー検査、電解質を含めた生化学検査も行っている。

LQTS を診断・経過観察するための検査としては安静時心電図、運動負荷心電図 {マスター二階段試験

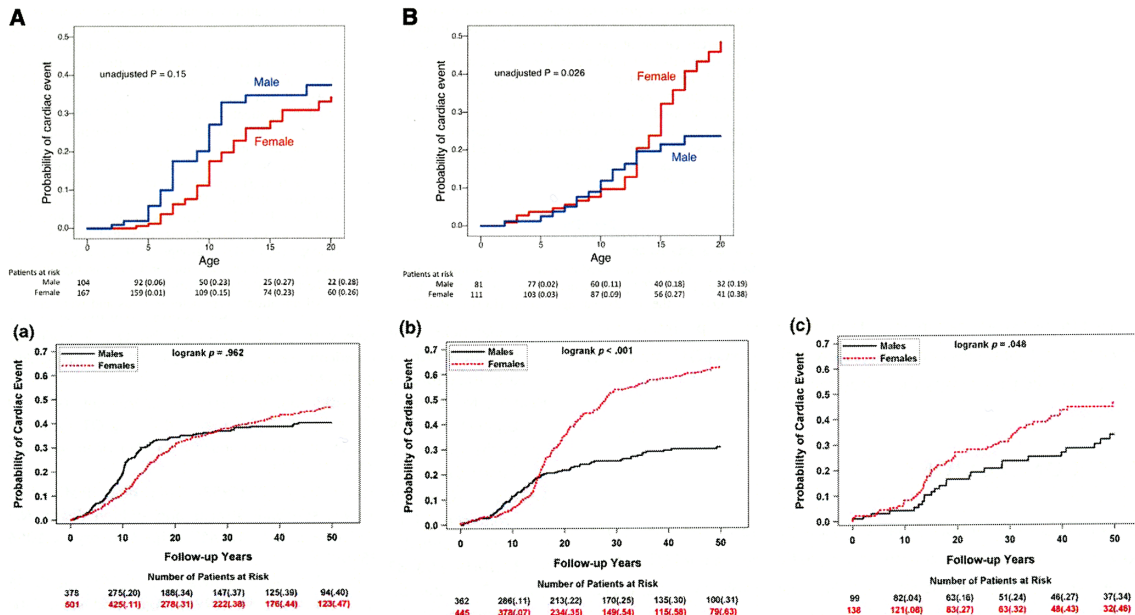


Fig. 6 累積症状出現率の性差

文献 20 の Figure 2 および文献 22 の Figure 2 より転載。

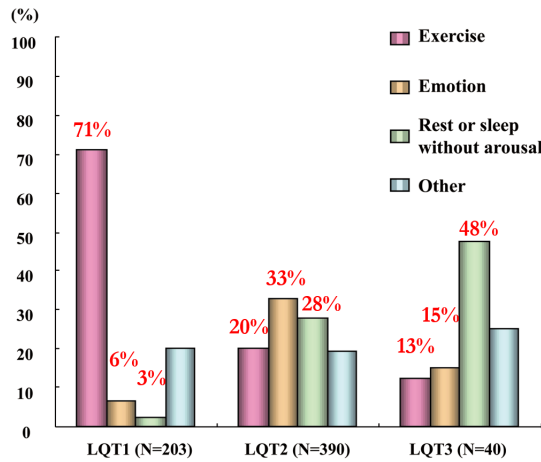


Fig. 7 症状出現の誘因

文献 23 の Figure 3 を改変。

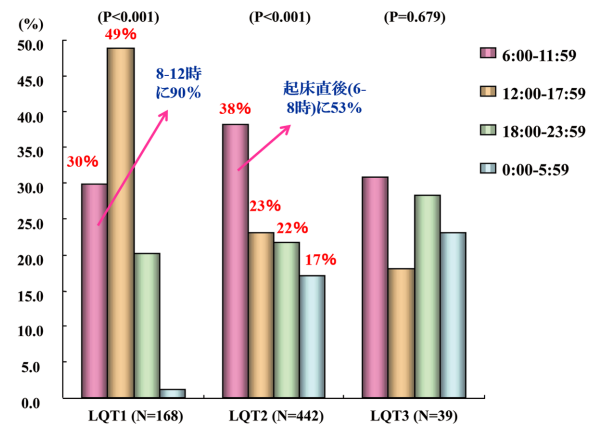


Fig. 8 症状出現の日内変動

文献 23 の Figure 2 を改変。

(Master two-step test: MTT), トレッドミル運動負荷試験, ホルター心電図になる。MTTは施行可能な年齢なら全員に行うが, MTTで運動負荷後に QTc 値が高値になる場合および運動選手の場合はトレッドミル運動負荷まで行う。ホルター心電図検査を行っている施設は少ないと考えられるが, ホルター心電図も全員に行うことを著者は勧めている。Fig. 9 の TdP が記録された LQT2 の 18 歳女兒の前日の外来時心電図が Fig. 10 になる。もし, ホルター心電図記録をしていなければ治療は開始されず, なんらかの症状が出現していたかもしれない。ただし, ホルター心電図記録を行

う理由は TdP の検出の目的ではなく, 夜間睡眠中 (おおよそ 2:00~4:00), 起床前後 (6:00~8:00), 活動時 {午前 (10:00~12:00), 午後 (14:00~16:00), 夜 (20:00~22:00)} での QTc 値の変化をみるためである²⁵⁾。

心電図所見

LQTS score 診断に必要な心電図所見

LQTS score に出てくる QTc 値以外の心電図所見については下記のとおりになる。

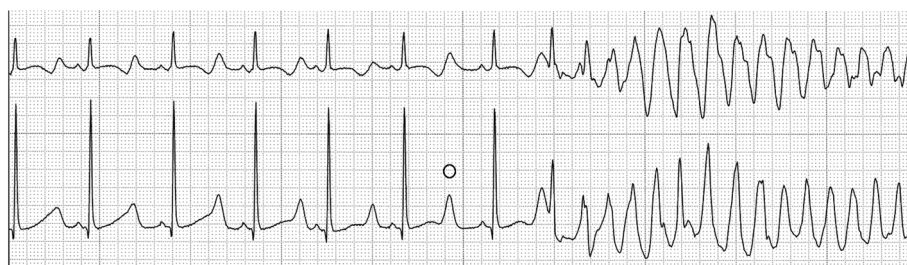


Fig. 9 LQT2 女性に記録された倒錯型心室頻拍

中学1年時心臓検診でスクリーニングされ、18歳時の定期検診時のHolter ECGで睡眠中（早朝5:57 a.m.）に倒錯型心室頻拍が記録され、治療が開始された。それまで症状は全く認めていなかった。○印のついたQT/RR間隔は0.62/0.82秒、QTcB/QTcFは0.685/0.662と極めて長くなっている。

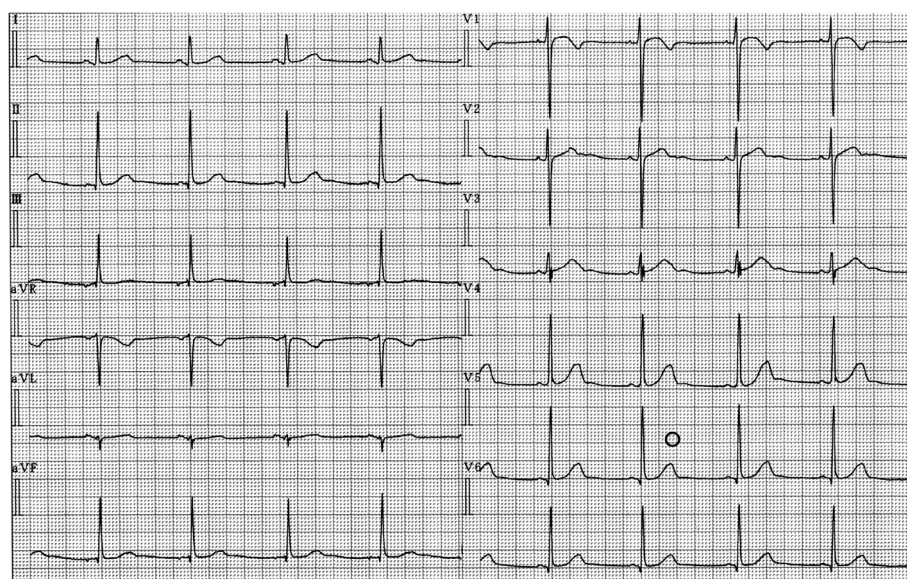


Fig. 10 TdPが記録されたLQT2女性の外来受診時の安静時心電図

Fig. 9と同一の18歳女性。TdPが記録された前日の外来受診時心電図。○印のQT/RR間隔は0.44/1.08秒、QTcB/QTcF値は0.428/0.432と正常範囲である。Fig. 9のようにQTcB/QTcFが0.685/0.662になる、あるいはTdPが出現するとは想像もできない。治療は開始されず、なんらかの症状が出現していたかもしれない。

1) 倒錯型心室頻拍 (TdP)

心室期外収縮が3拍以上続いたものを心室頻拍という。QRSの先端が上下に揺れ動いていくような心室頻拍を倒錯型心室頻拍 (TdP) という。Fig. 9は18歳のLQT2女性に記録された倒錯型心室頻拍になる。Fig. 11は生後2か月のCACNA1C-LQTSの女児に記録された倒錯型心室頻拍になる。胎児、新生児、乳児のQT延長症候群の心電図の特徴に、TdPと2:1房室ブロックがあり、high riskな所見になる^{26, 27)}。2:1房室ブロックは新生児期の早い心房レートと著明なQT延長があり、伝導障害が加わった時に起きているという症例報告がある²⁸⁾。日本の胎児期・新生児期・乳児期のLQTSの中ではVT/TdPおよび2:1房室ブロックの出現頻度はLQT1で0%, 9%, LQT2

で91%, 51%, LQT3で100%, 83%となっており、遺伝型により差があることが知られている²⁶⁾。Fig. 11の2か月の乳児も著明なQT延長、2:1房室ブロックの後に倒錯型心室頻拍が出現している。

2) T波交互脈 (T wave alternans: TWA)

T波交互脈はT波の極性が1拍ごとに変化している状態である (Fig. 12)。一般的に重症の所見と考える必要がある。貫壁性（すなわち、心外膜、M層、心内膜間）のaction potentialの差が増大した時に起こるとされている²⁹⁾。

3) 切れ込みのあるT波 (notched T wave)

T波が一相性ではなく、途中に切れ込みが入っているものをいう。診断基準に記載があるように3誘導以上にある時に1ポイントとする。

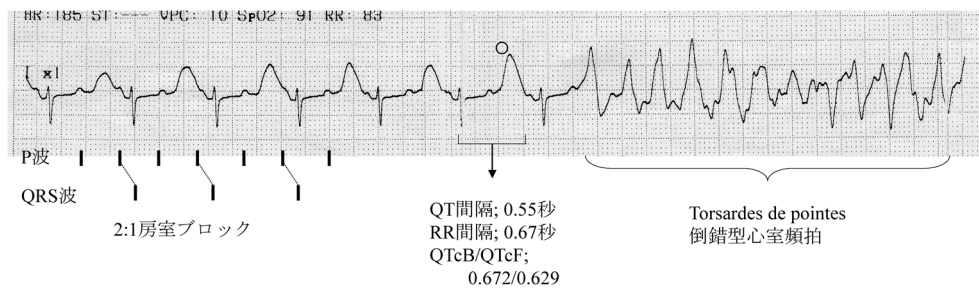


Fig. 11 2 か月女児に記録された倒錯型心室頻拍

生後2か月時、夜間突然顔面蒼白、意識消失を起こしているのを母親が気づき、背部叩打で回復。その後も頻回に起こるため救急搬送された。搬送時の心電図。○印のついたQT/RR間隔は0.55/0.67秒、QTcB/QTcFは0.672/0.629と、この乳児でも極めて長い。

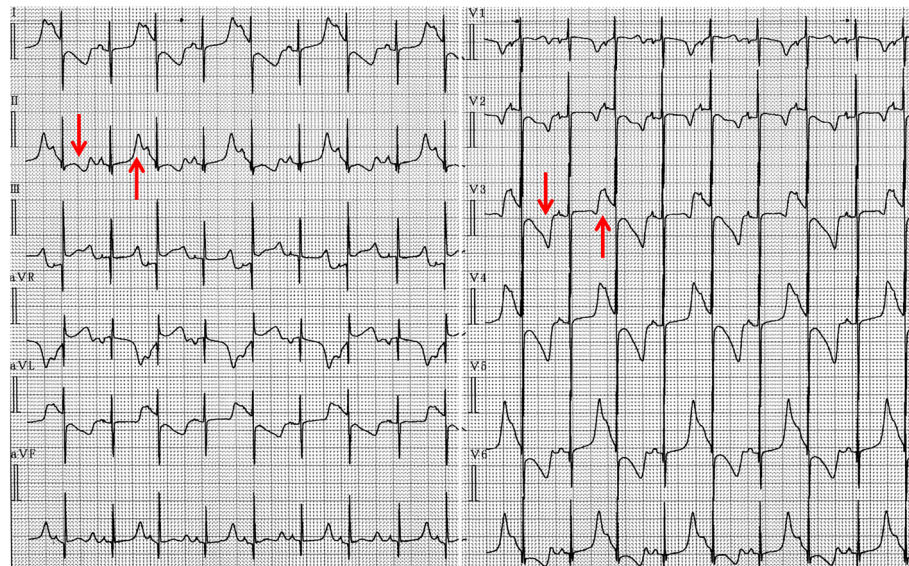


Fig. 12 T波交互脈 (T wave alternans: TWA)

Fig. 11の患児の治療経過中に出現した。下向きの矢印、上向きの矢印でわかるように、T波が1拍毎に変化している。この心電図の場合、逆転している。

タイプ別の心電図所見

本稿134頁「イオンチャネルの構造と機能および心電図との関係」にも記載したが、主要3型の特徴的な心電図をFig. 13に示した。緩徐活性化の I_{Ks} の障害されたLQT1では幅広い裾野をもつT波 (broad based T wave) になる (Fig. 13a)。急速活性化の I_{Kr} チャネルの障害されたLQT2では二峰性T波 (bifid T wave) あるいは切れ込みのあるT波 (notched T wave) が特徴である (Fig. 13b)。切れ込みの部分は胸部誘導で垂線を引くと一致することがわかる。Naチャネルの機能亢進のLQT3では、遅延電流が特に終了付近で目立つので、遅く出現するT波 (late appearance T wave) になる (Fig. 13c)。

ただし、notched T waveを呈するのはLQT2だけではないことも覚えておく必要がある。notched T waveはLQTSのSchwartz score (Table 2) に入って

おり、Table 2の原型に近いものは1993年に発表されているので、責任遺伝子がわかる1995年以前からLQTSの特徴と捉えられていたと考えられる。

診断

1) QT間隔の測定法

QT間隔の測定にはV5誘導かII誘導を用いる。QT間隔を測定する場合、標準12誘導の中でQT間隔が一番長い誘導を用いることになるが、一番長い誘導は小学1年生、中学1年生ではV4かV5誘導、高校1年生ではV3かV4誘導になる。ただ高校生でもV5誘導はV3、V4誘導とそれほど変わらず、U波が入りにくいV5誘導を選ぶことになる³⁰⁾。胸部誘導で測定できない場合は、V3～V6誘導の次に長いのがII誘導になるのでII誘導を選ぶ³⁰⁾。

QT間隔の測定法には接線法と微分法がある。

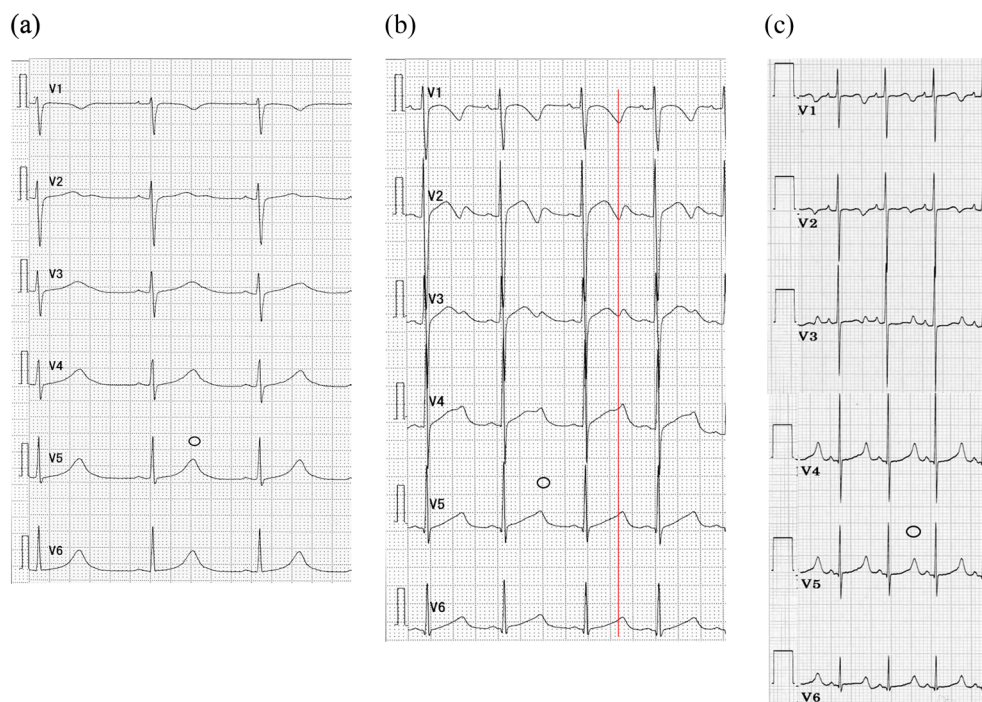


Fig. 13 LQT1, LQT2, LQT3 の心電図

(a) LQT1 の心電図. 18 歳男子 (治療前). broad based T wave (幅広い T 波) を呈している. ○印の心拍の QTcF=0.517, QTcB=0.506. (b) LQT2 の心電図. 12 歳男子 (治療前). bifid T wave (二峰性 T 波) あるいは notched T wave (切れ込みのある T 波) が特徴である. 切れ込みの部分は胸部誘導で垂線を引くと一致することがわかる. ○印の心拍の QTcF=0.512, QTcB=0.546. (c) LQT3 の心電図. 2 か月男児 (治療中). late appearance (onset) T wave (遅く出現する T 波) が特徴である. ○印の心拍の QTcF=0.434, QTcB=0.491.

Table 2 LQTS スコア (Schwartz score)

ポイント		ポイント	
1. 心電図所見		2. 臨床症状	
A. QTc 値 (Bazett 法補正)		A. 失神	
$\geq 480 \text{ msec}^{1/2}$	3	ストレス時	2
$460-470 \text{ msec}^{1/2}$	2	非ストレス時	1
$450 \text{ msec}^{1/2}$ (in males)	1	B. 先天性聾	0.5
B. 運動負荷後 4 分 QTc 値 $\geq 480 \text{ msec}^{1/2}$	1	3. 家族歴	
C. 倒錯型心室頻拍	2	A. LQTS の家族歴	1
D. 交互性 T 波	1	B. 30 歳未満の突然死	0.5
E. 切れ込みのある T 波 (3 誘導以上)	1		
F. 年齢不相応の徐脈	1		

≥ 3.5 点; high probability of LQTS (確定例), 1.5–3 points; intermediate probability of LQTS (疑い例), ≤ 1 point; low probability of LQTS (否定的).

マニュアル測定の際は接線法を用いる. 自動機器では微分法を用いていることが多い. T 波下降脚の最も急峻な部分に接線を引き, この線と基線との交点を T end とする. 基線は活動電位の静止膜電位に相当する部分, T 波終了部から P 波開始直前までの部分になる. 臨床的には P 波の開始直前の点と次心拍の P 波の開始直前の点を結んだ線とする. RR 間隔の変化の少ない連続 3 心拍で測定し, 3 心拍の平均値を使用す

る. 微分法では T 波が最終的に基線に戻る点を T end としているので, 微分法の方が若干長くなる. 補正式に用いる RR 間隔は先行 RR とする. 臨床では, 心電図に示された QT 間隔を使わずに, 接線法で測定することが重要である.

2) 心臓検診での抽出基準

Bazett 補正は高心拍数帯では過剰補正することが知られている³¹⁾. 小・中学生では心拍数が高値である

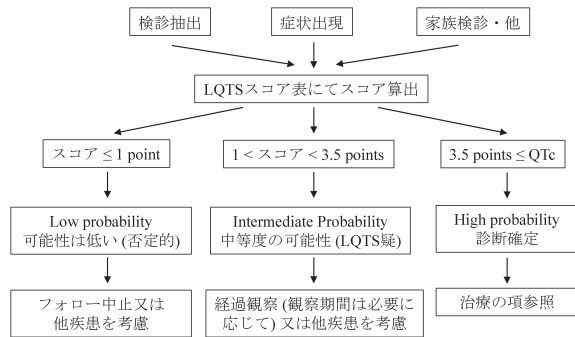


Fig. 14 診断後のアルゴリズム

ことが多い。心臓検診1次検診でのQT延長抽出基準はFridericia補正を用い、小学校1年生男女0.43、中学1年生男女0.44、高校1年生男子/女子0.44/0.45とする³²⁾。

3) 診断基準

LQTSの診断基準は下記の(1)～(3)のいずれかを満たす時とする³³⁾。(4)は疑い例とする。

- (1) LQTSスコア (Schwartz score) が3.5点以上 (二次性QT延長を起こす理由がないこと)
- (2) LQTS責任遺伝子の変異の証明
- (3) 繰り返し記録された12誘導心電図でのBazett補正QTc値が500ms以上 (二次性QT延長を起こす理由がないこと)
- (4) 原因不明の失神を起こした患者でQTc値が480–499ms (二次性QT延長を起こす理由がなく、LQTS責任遺伝子変異がないこと)

LQTSスコア (Schwartz score) はTable 2のとおりである¹⁾。心電図所見、臨床症状からなっており、それぞれにポイントがついている。ポイントの合計点が ≥ 3.5 点をhigh probability (確定例)、1.5–3 pointsをintermediate probability (疑い例)、 ≤ 1 pointをlow probability (否定的) と判断する。

4) 診断後のアルゴリズム

心臓検診抽出、症状出現、家族検診、偶然見つかった心電図所見などで受診した場合、アルゴリズムに基づいて診断・治療を行っていく (Fig. 14)。

治 療

生活管理、薬物治療、非薬物治療に分けられる^{1, 3, 34–36)}。

1) 生活管理

初診時に、心電図上のQT延長、QT延長症候群についての説明、生活指導、治療開始基準等について

十分な説明をしておくことがその後の良好な患者・医師関係を築くもとになると思われる。

水泳時・激しい運動時の注意、QT延長作用を持つ薬物の服用禁止等が重要になる。水泳は厳重な監視下で行うか、禁止する。激しい運動は一人で行わない、救急救命のできる指導者の下で行う等の指導を行う、競争的スポーツをする場合、体外式除細動器 (AED) のある場所で行うようお願いする。病院受診時には服薬禁止薬リストを提示するよう指導する。服薬禁止薬リストは初診時に渡しておく。LQT2では音刺激で症状を誘発するので、目覚まし時計や電話を近くに置かないようにする。

遺伝学的検査によるタイプと変異部位の決定は治療方針、予後の推定に役立つことが多いので、必要に応じて検査を行う。

2) TdP発生時の急性期治療

TdPは自然停止する場合と心室細動に移行する場合がある。心室細動に移行する場合は電氣的除細動が必要である。TdPの停止と再発予防には硫酸マグネシウムの点滴静注が有効である^{34, 35, 37, 38)}。β遮断剤 (プロプラノロール)、抗不整脈剤 (リドカイン、メキシレチン) が有効な場合がある³⁵⁾。

3) 薬物治療

(1) 治療開始基準

LQTSと診断され、症状の既往/出現がある場合あるいは心室頻拍・心室細動が確認された場合は薬物療法を開始する³³⁾。無症状の場合、ガイドラインを参照することになるが、2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン³⁵⁾ではQTcB ≥ 470 msの無症候症例に対するβ遮断薬を推奨クラスIになっている (Fig. 15)。これは三大不整脈学会が推奨したガイドライン³³⁾に準拠していると思われる。Minds {日本医療機能評価機構医療情報サービス事業 (Medical Information Network Distribution Service)} の推奨レベルではGrade Bに1ランク下げた。家族歴もなく、無症候例が数多く抽出される日本においては、この治療開始基準は低すぎると感じている。実際、日本ではβ遮断剤の投与率が低いことが報告されているが³⁹⁾、家族歴もなく、無症候例が多く抽出される心臓検診抽出例への治療開始基準を確立する必要がある²⁵⁾。

(2) 治療薬の選択

β遮断剤が基本になる。β遮断剤の中ではβ非選択性のプロプラノロール、ナドロールの有効性が高い

(日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン)
2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

表 59 先天性 LQTS に対するβ遮断薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
失神の既往や心室頻拍 / 心室細動を認めた症例に対するβ遮断薬	I	B	A	IVa
QTc ≥ 470 ms の無症候症例に対するβ遮断薬	I	B	B	IVa
QTc < 470 ms の無症候症例のうち LQT1, 2, 女性 LQT3 症例に対するβ遮断薬	IIa	B	B	IVa
LQT2 または重症 LQT1 に対するナドロール治療に対するβ遮断薬	IIa	C	C1	IVa
QTc < 470 ms の無症候症例のうち男性 LQT3 遺伝子診断陰性または未検査の症例に対するβ遮断薬	IIb	C	C1	IVa

クラス I: 評価法・治療が有用、有効であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致している
クラス IIa: データ、見解から有用、有効である可能性が高い
クラス IIb: 有用性、有効性がそれほど確立されていない

【Minds推奨グレード】

A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる

※: MINDS, 日本医療機能評価機構の医療情報サービス事業
(Medical Information Network Distribution Service)

Fig. 15 先天性 LQTS に対するβ遮断薬の推奨とエビデンスレベル

という報告が多い^{3,24)}。特に LQT2 にはナドロールが有効とされている。ナドロールでの QTc 値の改善が思わしくない場合はメキシレチンを使用する⁴⁰⁾。LQT3 の場合はメキシレチンを選択する。β遮断剤は目的量で開始すると血圧下降、気分不良等で服薬拒否にあうことがある。メキシレチンでは消化器症状（悪心、食欲不振、胃・腹部不快感、等）、精神神経系（振戦、めまい、しびれ感、等）を伴うことがある。したがって、時間的余裕がある場合、少量（1/4 量程度）で開始し、漸増して患児にあった量を決定する。新生児期、乳児期の LQTS には LQT2, LQT3 が多いので²⁶⁾、β遮断剤（プロプラノロール）とメキシレチンが併用されることが多い。

(3) 使用量

実際の使用量は下記のとおりである。硫酸マグネシウムについては文献によりばらつきがある。

- ・硫酸マグネシウム 3–12 mg/kg, 1–2 分間で静注³⁷⁾
硫酸マグネシウム 10–20 mg/kg, 1–2 分間で静注³⁸⁾
- ・プロプラノロール 2 mg/kg/day, 適宜増減（1–3 mg/kg/day³⁸⁾）1 日 3–4 回に分けて使用
- ・ナドロール 1 mg/kg/day, 適宜増減（0.5–2.5 mg/kg/day³⁸⁾）1 日 1 回（成人量 30–60 mg/day）
- ・メキシレチン 5 mg/kg/day, 適宜増減（5–15 mg/kg/day³⁸⁾）1 日 3 回に分けて使用（成人量 300–450 mg/day）

ナドロールは 1 日 1 回の投与となっているが、睡眠中、起床前後に QTc 値が高い場合は朝・夕(夜)の 1 日 2 回投与にしている。反対にメキシレチンは 1 日

3 回食後分服⁴¹⁾になっているが、半減期は約 10 時間であり⁴¹⁾、昼間の服薬を忘れやすい患児には朝、夕食後の 1 日 2 回投与にしている。

4) 非薬物療法

ペースメーカー、左心臓交感神経切除術、植込み型除細動器がある。不整脈非薬物治療ガイドライン³¹⁾等を参考にする。非薬物療法を行うときは専門家に相談する。

左心臓交感神経切除術は日本ではまだ LQTS に対する保険適応がなく普及していない治療であるが、欧米では既に一定の評価を受けている⁴²⁾。薬物療法で症状出現を抑えきれない場合、種々の理由で薬物を服用できない場合の治療法になる。

おわりに

LQTS は失神、突然死を起こしうる不整脈疾患の中でも注意すべき疾患の一つであることには変わりないが、適切な生活指導、薬物治療により、特に心臓検診で抽出された場合は症状出現を可能な限り低くすることが可能な疾患になっている²⁵⁾。初診時に適切な説明と指導を行うことができ、患児・家族がそれを受け入れてくれるなら症状出現予防が可能と考えている²⁵⁾。

利益相反

本稿について、開示すべき利益相反はありません。

付 記

本稿は、日本小児循環器学会学術集会教育セミナー（2022 年 7 月 23 日(土)）の講演をもとに執筆した。

引用文献

- Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long QT syndrome: From genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; **5**: 868–877
- Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al: Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 2020; **6**: 58
- Wilde AAM, Amin AS, Postema PG: Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2022; **108**: 332–338
- Jervell A, Lange-Nielsen F: Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957; **54**: 59–68
- Romano C, Gemme G, Pongiglione R: Report on a similar disease but with normal hearing. *Clin Ped* 1963; **45**: 656–683
- Ward O: A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc* 1964; **54**: 103–106
- Garza LA, Vick RL, Nora JJ, et al: Heritable Q-T prolongation without deafness. *Circulation* 1970; **41**: 39–48
- Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, et al: The QT interval throughout the first 6 months of life: A prospective study. *Circulation* 1982; **66**: 496–501
- Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al: A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell* 1995; **80**: 795–803
- Wang Q, Shen J, Li Z, et al: Cardiac sodium channel mutations in patients with long QT syndrome, an inherited cardiac arrhythmia. *Hum Mol Genet* 1995; **4**: 1603–1607
- Wang Q, Curran ME, Splawski I, et al: Positional cloning of a novel potassium channel gene: KVLQT1 mutations cause cardiac arrhythmias. *Nat Genet* 1996; **12**: 17–23
- Schwartz PJ: The idiopathic long QT syndrome: The need for a prospective registry. *Eur Heart J* 1983; **4**: 529–531
- Schwartz PJ: 1970–2020: 50 years of research on the long QT syndrome-from almost zero knowledge to precision medicine. *Eur Heart J* 2021; **42**: 1063–1072
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009; **120**: 1761–1767
- 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
- Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, et al: An NGS-based genotyping in LQTS: Minor genes are no longer minor. *J Hum Genet* 2020; **65**: 1083–1091
- Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al: Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007; **115**: 2613–2620
- Adler A, Novelli V, Amin AS, et al: An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long qt syndrome. *Circulation* 2020; **141**: 1418–1428
- 古川哲史：心臓イオンチャネル A to Z. 東京, ライフメディアコム, 2015
- Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, et al: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers present late onset but severe symptoms. *Circ J* 2016; **80**: 696–702
- Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, et al: Contemporary outcomes in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2017; **70**: 453–462
- Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al: Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018; **23**: e12537
- Takigawa M, Kawamura M, Noda T, et al: Seasonal and circadian distributions of cardiac events in genotyped patients with congenital long QT syndrome. *Circ J* 2012; **76**: 2112–2118
- Kaufman ES, Eckhardt LL, Ackerman MJ, et al: Management of congenital long-QT syndrome: Commentary from the experts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; **14**: e009726
- Yoshinaga M, Ninomiya Y, Tanaka Y, et al: Holter electrocardiographic approach to predicting outcomes of pediatric patients with long QT syndrome. *Circ J* 2023; **CJ-23-0409**
- Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al: Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: A nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; **3**: 10–17
- Moore JB, Gallotti RG, Shannon KM, et al: Genotype predicts outcomes in fetuses and neonates with severe congenital long QT syndrome. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; **6**: 1561–1570
- Lupoglazoff JM, Cheav T, Baroudi G, et al: Homozygous SCN5A mutation in long-QT syndrome with functional two-to-one atrioventricular block. *Circ Res* 2001; **89**: E16–E21
- 池主雅臣, 田川 実, 笠井英裕, ほか：T wave alternans 中の心室内不応期分布の変動とその不整脈源性. *心電図* 2001; **21**: 141–148
- 吉永正夫, 長嶋正實：自動計測とマニュアル計測での QT 時間の差に関する検討. *心電図* 2013; **32**: 427–435
- Yoshinaga M, Tomari T, Aihoshi S, et al: Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 102–108
- Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, et al: Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J* 2010; **74**: 1663–1669
- Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: Document Reviewers; Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; Asia Pacific Heart Rhythm Society: Executive summary: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; **15**: 1389–1406
- 安河内聡(班長), ほか：先天性心疾患並びに小児期心疾患の診断検査と薬物療法ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_Yasukochi.pdf (2023/2/28 閲覧)
- 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン). <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/>

- JCS2020_Ono.pdf (2023/2/28 閲覧)
- 36) 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版) (日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf (2023/2/28 閲覧)
- 37) Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al: Successful uses of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *Pediatr Int* 2006; **48**: 112-117
- 38) 長嶋正實, 住友直方, 牛ノ濱大也, ほか: 小児不整脈, 改訂第 2 版, 東京, 診断と治療社, 2011, p45
- 39) Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, et al: Transethnic genome-wide association study provides insights in the genetic architecture and heritability of long QT syndrome. *Circulation* 2020; **142**: 324-338
- 40) Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al: Mexiletine shortens the qt interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; **12**: e007280
- 41) JAPIC 医療用・一般用医薬品集 2022 年版, 一般財団法人 日本医薬情報センター編集
- 42) Niaz T, Bos JM, Sorensen KB, et al: Left cardiac sympathetic denervation monotherapy in patients with congenital long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; **13**: e008830