

学位論文  
Doctoral Thesis

メキシレチンによるLQT3患者における診断的意義の検討  
(Adjunctive diagnostic value of mexiletine infusion test in patients with type 3  
congenital long QT syndrome)

船迫 宴福

Moritoshi Funasako

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器先進医療学

指導教員

草野 研吾 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器先進医療学

清水 渉 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器先進医療学

2016年3月

## 目次

1.要旨	4
2.関連論文リスト	6
3.謝辞	7
4.略語一覧	7
5.研究の背景と目的	
5-1.先天性 QT 延長症候群と致死性不整脈	8
5-2.先天性 QT 延長症候群における診断方法	8
5-3.先天性 QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床的特徴	9
5-4.本研究の目的	10
6.実験方法	
6-1.研究対象者	11
6-2.メキシレチン投与方法および 12 誘導心電図における QT 時間の測定	11
6-3.LQT の遺伝子診断	12
6-4.統計学的解析	12
7.実験結果	
7-1.研究患者の臨床的背景	12
7-2.メキシレチン負荷前後での 12 誘導心電図指標の検討	13
7-3.LQT3 患者における遺伝子変異とメキシレチンに対する反応性	16
7-4.メキシレチン負荷試験とメキシレチン内服	19

8.考察	• • • • • 20
9.結語	• • • • • 22
10.参考文献	• • • • • 23

## 1.要旨

### [背景と目的]

先天性 QT 延長症候群（先天性 LQTS）は心筋のイオンチャネル異常が原因となる遺伝性致死性不整脈であるが、遺伝子異常の部位により様々なタイプが存在することが知られている。しかしながら遺伝子診断以外での LQT のタイプを診断することは時として困難な場合があり様々な診断方法が従来検討されてきた。一方、先天性 LQTS のうち、LQT3 における治療薬であるメキシレチンは心電図上の QT 時間を短縮させる作用を有しており、本研究では診断への応用につき検討した。

### [方法]

遺伝子診断およびメキシレチン負荷試験の両者を施行した LQT1 患者 4 名、LQT2 患者 12 名、LQT3 患者 15 名につき後ろ向きに検討を行った。メキシレチン投与前に 12 誘導心電図を記録し、メキシレチン 2mg/kg を投与 5 分後に 12 誘導心電図を再度記録、比較することで QT 短縮率を比較した。

### [結果]

計 31 名の LQT 患者(平均  $29 \pm 18$  歳、男性 12 名)において、15 名の LQT3 患者(平均  $24 \pm 21$  歳、男性 9 名)とメキシレチン負荷試験前後で心電図上の特徴が類似する LQT1 患者 4 名および LQT2 患者 12 名をあわせた計 16 名(平均  $34 \pm 14$  名、男性 3 名)につきメキシレチン負荷試験前後の心電図指標を検討した結果、負荷前の RR 時間、QT 時間、QTc 時間は 2 群間で有意差を認めなかったが、いずれの群においても QTc 時間はメキシレチン負荷により有意に短縮しており( $P < 0.0001$  vs. baseline)、QTc 時間の短縮率は LQT1 および LQT2 患者と比較して LQT3 患者で有意に大きかった( $99 \pm 39$  vs.  $48 \pm 32$  m 秒;  $p = 0.0004$ )。ROC 曲線から求めたメキシレチン負荷試験による QTc 時間の短縮を、

69m 秒をカットオフ値として検討した場合、LQT1、LQT2、LQT3 の患者から LQT3 患者を診断する際の感度、特異度、正確度はそれぞれ 86.7%、81.3%、81.3%であった。メキシレチン負荷試験において不整脈発作の誘発などの副作用や有害事象は全例で認めなかった。LQT3 患者の中でさらに遺伝子変異とメキシレチンに対する QTc 時間の短縮度合いの相関について検討すると、同じ変異を有する患者ではメキシレチンに対して類似した反応性を認めており、LQT3 患者においても遺伝子変異の部位によりメキシレチンに対する反応性が異なる可能性が示唆された。

#### [ 考察 ]

LQT の診断には遺伝子診断が必須であるが、従来報告されていた薬剤負荷試験や運動負荷試験では LQT3 の診断は LQT1 および LQT2 の診断と比較し困難であった。また、本研究は運動時の致死性不整脈発作が問題となる LQT1 への運動負荷試験や、徐脈や房室伝導障害を有する患者が比較的多く存在する LQT3 への  $\beta$  遮断薬を用いた薬剤負荷試験と比較し、より安全性が高いと考えられた。

#### [ 結語 ]

LQT1、LQT2、LQT3 を対象としたメキシレチン負荷試験において QTc 短縮時間のカットオフ値を 69m 秒とした際、LQT3 の診断に有用である可能性が示唆された。

## 2.関連論文リスト

### ①関連論文

1. Moritoshi Funasako, MD, Takeshi Aiba, MD, PhD, Kohei Ishibashi, Ikutaro Nakajima, Koji Miyamoto, Yuko Inoue, Hideo Okamura, Takashi Noda, Shiro Kamakura, Toshihisa Anzai, Teruo Noguchi, Satoshi Yasuda, Yoshihiro Miyamoto, Kengo Fukushima Kusano, MD, PhD, Hisao Ogawa, MD, PhD, Wataru Shimizu, MD, PhD.

Pronounced Shortening of QT Interval after Mexiletine Infusion Test in Patients with Type 3 Congenital Long QT Syndrome. *Circ J* 2016. 80; 340-345.

### 3.謝辞

本研究において基礎知識から論文執筆まで直接御指導、御鞭撻いただきました熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器先進医療学講座 清水渉教授に深く感謝申し上げます。

論文執筆にあたり懇切丁寧に御指導頂きました国立循環器病研究センター 心臓血管内科部門不整脈科 相庭武司先生ならびに本研究を支えて頂いた熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器先進医療学講座 草野研吾教授に厚く感謝の意を表します。また、本研究に御協力頂いた多くの先生方に感謝申し上げます。

本研究を行うにあたり、多大なるご支援をいただきました熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学分野 小川久雄教授に深甚なる謝意を表します。

### 4.略語一覧

LQTS = long QT syndrome

ICD = implantable cardioverter defibrillator

VF = ventricular fibrillation

TdP = Torsades de Pointes

## 5.研究の背景と目的

### 5-1. 先天性 QT 延長症候群と致死性不整脈

QT 延長症候群(LQTS)の発症率は 2000~5000 人に 1 人程度とされており<sup>1</sup>、心電図上の QT 間隔の延長および T 波の形態異常を特徴とし、心筋に存在するイオンチャネル異常が原因となる先天性 QT 延長症候群と電解質異常や薬剤性による後天性 QT 延長症候群に分類される<sup>2,4</sup>。先天性 LQTS の存在の解明は、1950 年代から 1970 年代にかけて心電計による心電図診断が行われるようになり、同一家族内に起こる突然死の中に著明な QT 延長と TdP をきたす疾患群が明らかとなったことに始まる<sup>5,7</sup>。常染色体優性遺伝で感音性難聴を伴わない Romano-Ward 症候群、常染色体劣性遺伝で感音性難聴を伴う Jervell and Lange-Nielsen 症候群が報告されて以来、LQTS の病像について、現在では分子遺伝学的アプローチにより原因遺伝子が特定されるようになった。先天性 LQTS は各遺伝子異常に起因する心筋イオンチャネルの外向き電流の減少ないし内向き電流の増加により心筋活動時間が延長し、心電図上の QT 時間延長をきたし失神や Torsades de Pointes (TdP)、心室細動(VF)を発症することが知られている。

### 5-2.先天性 QT 延長症候群における診断方法

先天性 LQTS は繰り返す失神や突然死を発症する可能性のある疾患であるため臨床診断は非常に重要であり、診断が疑わしい症例も含めできるだけ多くの症例を対象とする必要がある。先天性 LQTS の臨床診断は心電図上の QT 時間延長が重要であるが、年齢や性別により心電図上の QT 時間の基準値には差がある上<sup>8</sup>、中には QT 時間が一見正常に見える LQTS が存在することが知られている<sup>9</sup>。このため Keating らによって提唱された先天性 LQTS の診断基準<sup>10</sup>や Schwartz らにより提唱された失神や家族歴なども考慮したスコア化された診断基準(Schwartz Score)が存在しており<sup>1,11</sup>(表 1)、さらにはイソプロテレノールを用いた薬剤負荷試験やトレッドミルを用いた運動負荷試験



等、各種負荷試験による診断の有用性が報告されているが<sup>12,13</sup>、従来報告された薬剤負荷試験や運動負荷試験では LQT3 の診断はやや困難であった。

基準項目		点数	
心電図	QTc 時間	480m 秒以上	3
		460-470m 秒	2
		450m 秒(男性のみ)	1
	TdP		2
	T 波交互脈		1
	3 誘導以上での結節性 T 波		1
	徐脈		0.5
臨床症状	ストレスに伴う失神発作		2
	ストレスに伴わない失神発作		1
	先天性聾		0.5
家族歴	確実な家族歴		1
	30 歳未満での突然死家族歴		0.5

表 1. Schwartz らによって提唱された診断基準。  
合計点数が 4 点以上で診断確実、2~3 点で疑診、  
1 点で可能性が低いとされる。

### 5-3. QT 延長症候群の遺伝子診断と臨床的特徴

先天性 QT 延長症候群については遺伝子異常の部位により少なくとも LQT1 から LQT15 まで存在することが知られておりそれぞれ臨床的特徴が異なるため、遺伝子診断は診断そのもののみならず診断結果に基づいたリスク層別化や生活指導、治療方針の決定に至るまで幅広く活用されている。それ故現在では先天性 LQTS の診断に遺伝子診断は欠かせないものとなっている。しかし一方では遺伝子診断には多額の費用と時間を要することが課題として残されているため、最も疑わしい遺伝子変異から優先的に検査を行うことが望ましいとされている<sup>14</sup>。LQTS の遺伝型の中でも、*KCNQ1* の変異に

よる LQT1、*KCNH2*の変異による LQT2、*SCN5A*の変異による LQT3 の 3 種類で全体の 90%以上を占めている<sup>1</sup>。そのため先天性 LQTS は 50%から 70%と高い遺伝子診断率となっている。LQT1 は LQTS の中でも患者数が最も多いとされ、遅延整流性カリウムチャネル( $I_{Ks}$ )の異常を認める。このため心拍数増加時に活動電位の短縮が障害されることで QT 間隔が延長し、TdP を惹起する。実際に心事故は運動中(特に水泳中の心停止)に多く、交感神経活性を抑制する  $\beta$  遮断薬が治療に有効である<sup>15, 16</sup>。LQT2 は LQT1 に次いで LQTS の中で 2 番目に多く、 $I_{Kr}$  の異常で起こる。不整脈発作の誘因として覚醒、興奮時、特に目覚まし時計などの音刺激で覚醒した際に起こりやすいことが特徴である<sup>17</sup>。LQT3 は前述の通り心筋ナトリウムチャネルの  $\alpha$  サブユニットをコードしている *SCN5A* の異常であるが、ナトリウムチャネルの不活性化が障害されるため心筋内へのナトリウム流入が持続し活動電位が延長することで QT 時間の延長を認める。TdP は安静時や入眠時に起こりやすく、LQT1 や LQT2 と比較して運動時や興奮時には比較的発作は少ない。また、LQT3 の機序はナトリウムチャネルの異常による心筋内へのナトリウム流入持続であるため、ナトリウムチャネル遮断薬であるメキシレチンは持続性ナトリウム電流を遮断することから LQT1 や LQT2 と比較して著明な QT の短縮を認めることが知られている<sup>18-20</sup>。

#### 5-4.本研究の目的

我々は LQTS の中でも大部分を占める LQT1、LQT2、LQT3 において、特に LQT3 に対するメキシレチンへの反応性を利用しメキシレチン負荷試験が LQT3 の補助診断に有用かどうかを検討した。

## 6.研究方法

### 6-1.研究対象患者

1995年6月から2011年8月までの間に国立循環器病研究センターにおいてLQT1、LQT2、LQT3いずれかの遺伝子診断がつき、かつ、メキシレチン負荷試験を施行した患者計31名を対象とし後ろ向きに検討した。

### 6-2.メキシレチン投与方法および12誘導心電図におけるQT時間の測定

メキシレチンの投与方法は経静脈的に2mg/kgを10分間かけて投与することとした。全例においてメキシレチン内服やβ遮断薬を含むメキシレチン以外の抗不整脈薬、その他の薬剤など研究結果に影響を及ぼす可能性のある薬剤は併用していない状態で負荷試験を施行した。12誘導心電図は通常肋間で洞調律中に記録され、投与前安静時およびメキシレチン投与5分後に記録を行い投与開始から負荷試験終了までは心電図の連続モニタリングを行うことで心室性不整脈の増加や心拍数の変動などを記録した。

12誘導心電図は25mm/s, 10mm/mVの条件で記録され、RR時間、QT時間、QTc時間の各指標の計測はV5誘導を第一選択とし、測定困難な場合にのみV4誘導またはII誘導での測定することとした。測定は2名の独立した研究者(M.F.およびW.S.)によって10m秒刻みですべて目視により行われ、2名の検者間でのQTc時間の測定誤差は平均3.2ms±3.1msであった。QT時間の定義はQRS波形の開始点からそれぞれ陽性T波であればdV/dtが最小となる接線、陰性T波であればdV/dtが最大となる接線と基線との交点までを指すものとし、明らかにT波とは異なるU波であると定義できる場合を除いて二峰性T波などもQT時間に含めるとした。また、心拍数によるQT時間への影響を補正するためにBazettの補正式を用いて以下のように補正した。

$$\text{補正 QT 時間(QTc 時間)} = \text{QT 時間} / \sqrt{\text{RR 時間}} \quad (\text{m 秒})$$

### 6-3.LQT の遺伝子診断

LQT の遺伝子検査については国立循環器病研究センターに設置された倫理委員会の承認を得てガイドライン(M24-031-4)に従い施行された。遺伝子検査の前にはインフォームドコンセントが得られ、核ゲノム DNA 解析には血液検体を用いた DNA アナライザー(QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)、*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* の各遺伝子スクリーニングには直接シーケンス法(ABI 3730 DNA アナライザー, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA)を用い、相補的 DNA ナンバリングには GenBank reference sequence(RefSeq)よりそれぞれ *KCNQ1* に対して NM\_000218、*KCNH2* に対して NM\_000238、*SCN5A* に対して AY038064 が用いられた。

### 6-4.統計学的解析

統計解析は JMP version 8.0 (SAS Inc. Cary, NC, USA) を用いて行った。データは平均値±標準偏差、パーセントを示した数値で表記した。連続変数の差の検定には Student t 検定を用い、カテゴリー変数の差の検定には Pearson  $\chi^2$  検定を行った。ノンパラメトリック分布の検定には ROC 曲線を用い、メキシレチン負荷試験前後での心電図指標変化の検定には反復測定 2 元配置分散分析を行い、メキシレチン負荷試験前の QTc 時間と負荷試験による QTc 時間短縮の相関関係検定には Pearson の積率相関係数を用いた。統計学的有意差は  $P<0.05$  の場合に有意と判定した。

## 7.研究結果

### 7-1.対象患者の臨床的背景

対象となった計 31 名の LQT1、LQT2、LQT3 患者の平均年齢は  $29\pm 18$  歳、男性は 12 名であった。LQT1 と LQT2 は患者背景、メキシレチン負荷試験前、メキシレチン負荷試験に対する心電図指標の変化とも有意差はなく類似していたため、本研究では LQT3

と LQT1/LQT2 の 2 群間で比較検討および解析を行った。LQT3 と LQT1/LQT2 の患者背景を比較したところ、LQT3 で男性が多く、LQT1 および LQT2 では全例が失神の既往を有していたのに対し LQT3 では約半数の患者が失神を経験していた。性別、失神歴においては LQT3 と LQT1/LQT2 の間で有意差を認めしたが、年齢、徐脈、TdP 既往、VF/心停止の既往については両群間で有意差を認めなかった(表 2)。

表 2. 臨床的背景

	LQT3 (n=15)	LQT1/LQT2 (n=16)	P value
年齢, (歳)	24±21	34±14	NS
男性, n	9 (60.0%)	3 (18.8%)*	< 0.05
失神歴, n	8 (53.3%)	16 (100%)*	< 0.05
徐脈, n	6 (40.0%)	5 (31.3%)	NS
Torsades de Pointes, n	4 (26.7%)	5 (31.3%)	NS
VF もしくは心停止, n	3 (20.0%)	6 (40.0%)	NS

\*p<0.05 vs. LQT3

## 7-2.メキシレチン負荷前後での 12 誘導心電図指標の検討

メキシレチン負荷試験に対する LQT1、LQT2、LQT3 患者の V5 誘導で記録された心電図例を図 1 に示す。

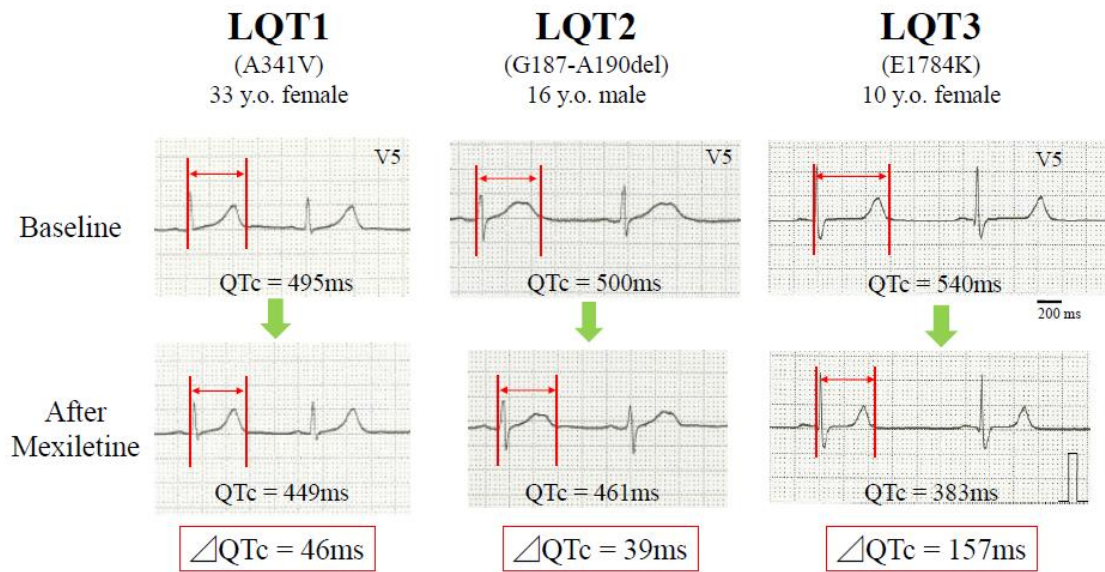


図 1. メキシレチン負荷試験による QTc 時間短縮の相違

メキシレチン負荷により全例で RR 時間、QT 時間および QTc 時間の短縮を認めた。

LQT3 の RR 時間は  $981 \pm 182$  m 秒  $\rightarrow$   $913 \pm 189$  m 秒、LQT1/LQT2 の RR 時間は  $1023 \pm 192 \rightarrow 958 \pm 206$  m 秒(それぞれ負荷試験前と比較し  $p < 0.05$ )、LQT3 の QT 時間は  $550 \pm 94$  m 秒  $\rightarrow$   $434 \pm 77$  m 秒、LQT1/LQT2 の QT 時間は  $524 \pm 75 \rightarrow 458 \pm 59$  m 秒(それぞれ負荷試験前と比較し  $p < 0.05$ )、LQT3 の QTc 時間は  $556 \pm 66$  m 秒  $\rightarrow$   $457 \pm 69$  m 秒、LQT1/LQT2 の QTc 時間は  $520 \pm 62 \rightarrow 472 \pm 58$  m 秒(それぞれ負荷試験前と比較し  $p < 0.05$ )であった。

負荷試験前後での各指標の変化、すなわちメキシレチン負荷試験に対する反応性が LQT3 と LQT1/LQT2 の間で差があるかを検討したところ、RR 時間の短縮度合いには両群間で有意差は認めなかったが、LQT3 の QT 時間はメキシレチン負荷試験により平均  $116 \pm 50$  m 秒、QTc 時間に関しては平均  $99 \pm 39$  m 秒といずれも LQT1/LQT2 と比較して著明に短縮した( $P < 0.05$ ) (表 3、図 2)。

表 3. LQT3、LQT1/LQT2 におけるメキシレチン負荷後の心電図指標

	LQT3 (n=15)		LQT1/LQT2 (n=16)	
	baseline	Mexiletine	baseline	Mexiletine
RR 時間 (m 秒)	981±182	913±189*	1023±192	958±206*
ΔRR (m 秒)	(68±61)		(65±55)	
QT 時間 (m 秒)	550±94	434±77*†	524±75	458±59*
ΔQT (m 秒)	(116±50)†		(66±32)	
QTc 時間 (m 秒)	556±66	457±69*†	520±62	472±58*
ΔQTc (m 秒)	(99±39)†		(48±32)	

\*p<0.05 vs. baseline; †p<0.05 vs. LQT1/LQT2; Mean± S.D. in parentheses indicates that of the difference between before and after mexiletine injection.

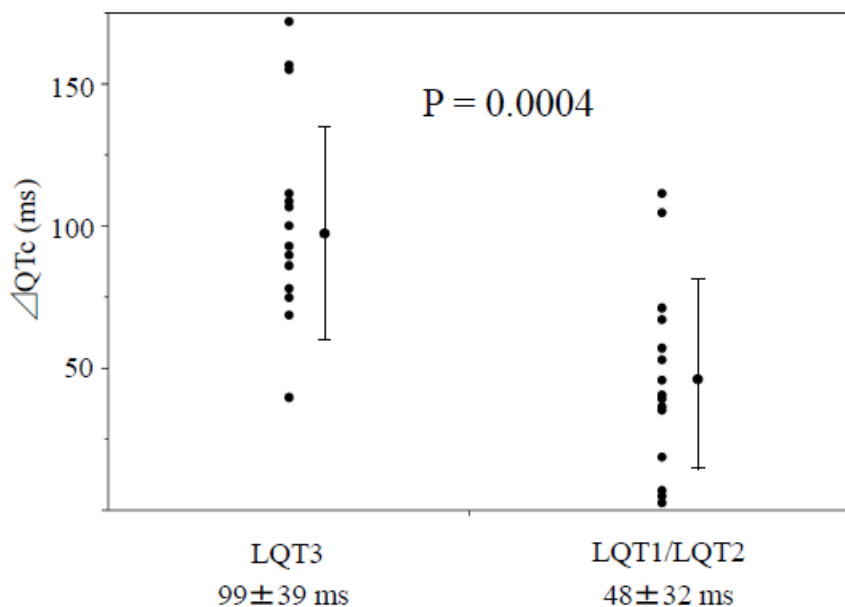


図 2. LQT3、LQT1/LQT2 における QT 時間短縮の比較

メキシレチンに対する LQT3 と LQT1/LQT2 の反応性の違いを用いて LQT3 の診断的意義を検討した結果、ROC 曲線を用いて QTc 短縮時間のカットオフ値を 69m 秒とすると(図 3.)、LQT1、LQT2、LQT3 において LQT3 を診断する際の感度、特異度、正確度はそれぞれ 86.7%、81.3%、81.3%と高い精度であった。なお、今回の研究で重篤な不整脈の誘発等の副作用、合併症はみられなかった。

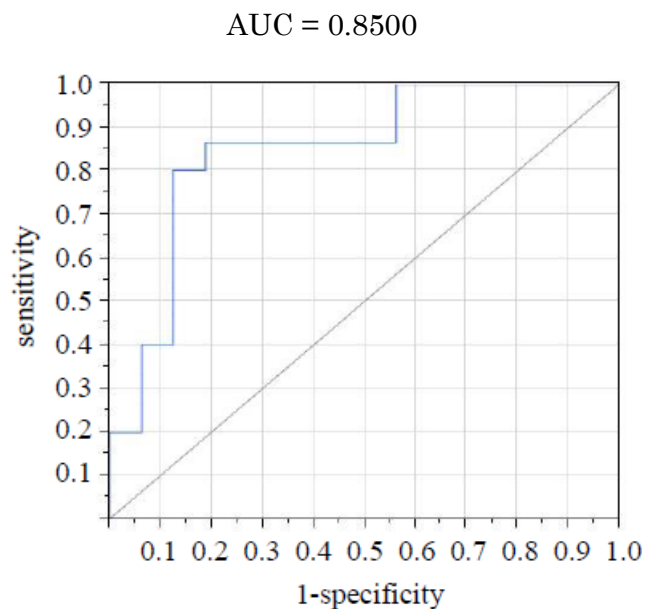


図 3.ROC 曲線

### 7-3. LQT3 患者における遺伝子変異とメキシレチンに対する反応性

メキシレチン負荷試験により LQT3 は LQT1/LQT2 と比較してより QTc 時間の短縮幅が大きいことが示されたが、個々の症例を検討すると同じ LQT3 の中でもメキシレチンに対する反応には違いがみられた(表 4)。そこで我々は、SCN5A の変異の中でもさらに変異の部位による反応性に着目し、さらなる検討を加えた(図 4)。



患者No.	SCN5A mutation	Proband/ Family	Sympt /Asympt	Baseline				After Mexiletine				$\Delta$ QTc (ms)	$\Delta$ QTc/ QTc- baseline
				RR (ms)	QT (ms)	QT peak- end (ms)	QTc (ms)	RR (ms)	QT (ms)	QT peak- end (ms)	QTc (ms)		
1.	E1784K	Proband	Asympt	760	470	60	539	700	360	40	430	109	0.20
2.	E1784K	Proband	Asympt	920	470	80	490	840	370	60	404	86	0.18
3.	E1784K	Family of #2	Asympt	980	480	80	485	880	390	60	416	69	0.14
4.	E1784K	Proband	Asympt	1080	560	60	539	1060	440	40	427	112	0.21
5.	E1784K	Family of #4	Asympt	1080	520	60	500	1000	400	40	400	100	0.20
6.	E1784K	Family of #4	Asympt	1320	620	80	540	1320	440	60	383	157	0.29
7.	A1746T	Proband	Sympt	940	520	100	536	840	420	60	458	78	0.15
8.	P1509-I1510 ins QKP	Proband	Sympt	1000	480	160	480	1000	440	140	440	40	0.08
9.	Y1795C	Proband	Asympt	740	460	60	535	740	380	40	442	93	0.17
10.	I1771M	Proband	Sympt	1000	670	80	670	920	540	70	563	107	0.16
11.	R1623Q	Proband	Sympt	780	530	100	600	580	400	40	525	75	0.13
12.	V411M	Proband	Sympt	1080	590	140	568	940	400	60	413	155	0.27
13.	F1617/fs/400	Proband	Sympt	700	440	100	526	720	370	60	436	90	0.17
14.	Q1507-P1509 del QKP	Proband	Sympt	1260	740	60	659	1140	520	50	487	172	0.26
15.	A1186T	Proband	Sympt	1080	700	60	674	1020	640	40	634	40	0.06

Patient No 2 and 3, No 4, 5 and 6, were in the same family group, respectively. Sympt: symptomatic, Asympt: asymptomatic, Gray: insensitive to mexiletine.

表 4. LQT3 における SCN5A の変異の部位と  
メキシレチン負荷試験に対する心電図指標の変化

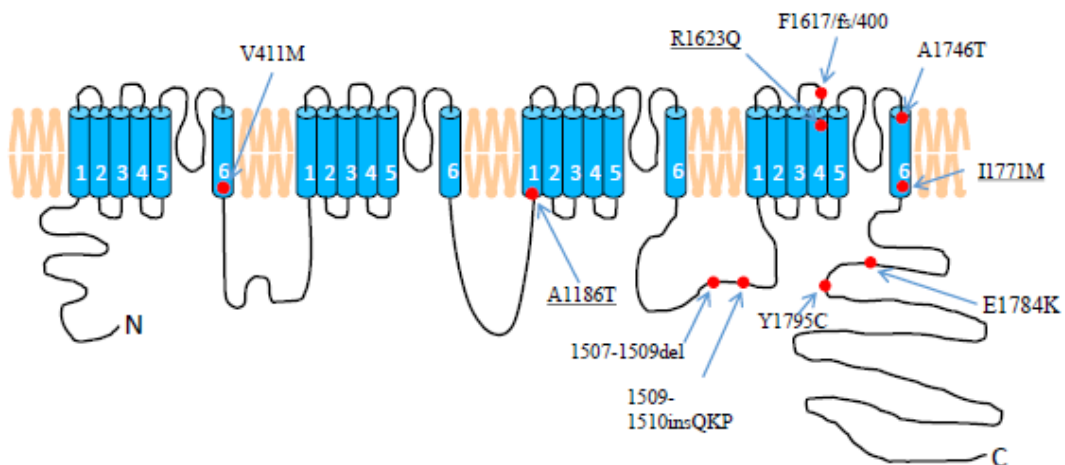


図 4. SCN5A と遺伝子変異の部位

今回の我々の検討では最も多い変異の部位は E1784K であったが、負荷試験前では QTc 時間は 485~590m 秒とばらつきはあるものの負荷前 QTc 時間が長い患者でより大幅な QTc 時間の短縮を認めた。しかしながら A1186T においては負荷前の QTc 時間は 674m 秒と著明な延長を示しているにもかかわらず QTc 短縮時間はわずか 40m 秒のみであった。Ruan らは LQT3 において、メキシレチンに対して感受性のあるものと感受性のないものが存在することを報告しており、我々もメキシレチン負荷後に QTc 時間が 500m 秒以上であるものを感受性なしと定義したところ、全 10 種類の SCN5A 変異のうち A1186T、R1623Q、I1771M が非感受性であった。メキシレチン感受性とメキシレチン非感受性で  $\Delta$ QTc/負荷前 QTc 時間を比較した際、メキシレチン感受性では  $0.19 \pm 0.06$  であったのに対してメキシレチン非感受性では  $0.11 \pm 0.05$  とメキシレチン非感受性で小さい傾向にあった ( $p = 0.055$ )。すなわち、メキシレチン感受性の変異については負荷試験前の QTc 時間と QTc 短縮時間は良好な相関を示したが、メキシレチン非感受性の症例については負荷前 QTc 時間に対して QTc 短縮時間が短い傾向にあった(図 5)。

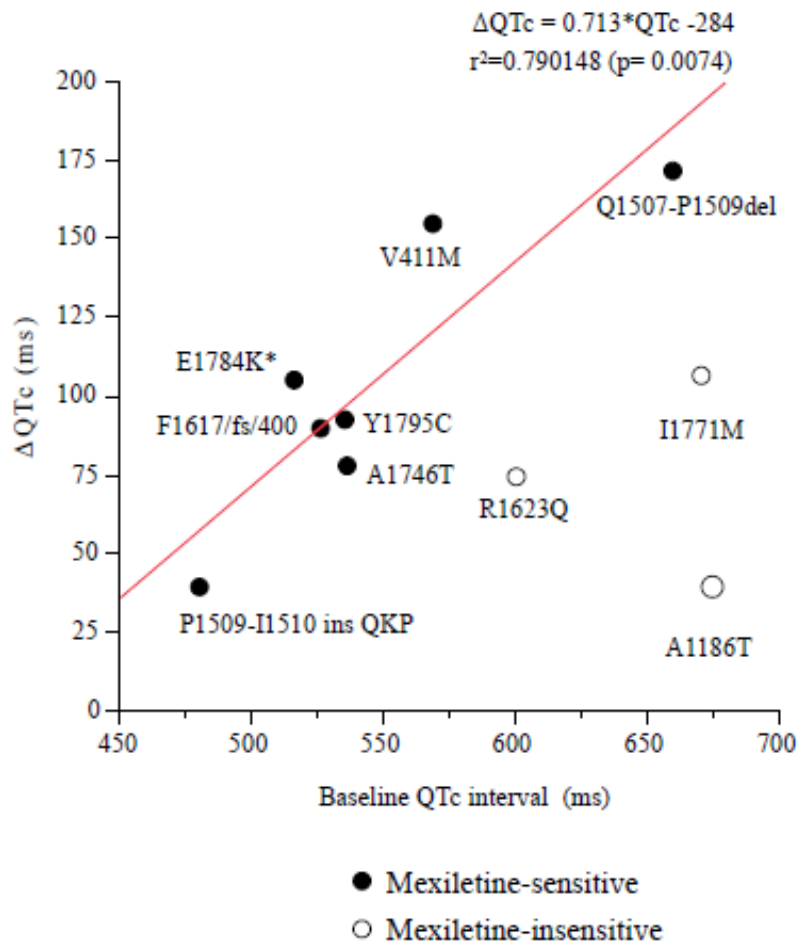


図5. メキシレチン感受性変異、メキシレチン非感受性変異と

ΔQTc/負荷前QTc時間の相関

7-4.メキシレチン負荷試験とメキシレチン内服

我々の研究でメキシレチン負荷試験を行った後、メキシレチン内服が導入され追跡し得た患者はいずれもメキシレチン感受性の2名であった。

1名はA1746Tであり、メキシレチン負荷試験においてQTc時間は536m秒から458m秒へと短縮し正常化し、メキシレチン450mg/日の内服を開始しQTc時間は460m秒へと短縮し、メキシレチン負荷試験と同程度のQTc時間の短縮を認めた。なお、メキ

シレチン内服開始から1ヶ月後のメキシレチン血中濃度は $0.60 \mu\text{g/mL}$ であった。もう1名はV411Mであり、メキシレチン負荷試験においてQTc時間は568m秒から413m秒へと短縮し正常化し、メキシレチン300mg/日の内服を開始し、血中濃度は測定されていないがQTc時間は568m秒から520m秒へと短縮した。いずれの症例においてもメキシレチン内服によりQTc時間の短縮が得られているが、内服開始後にTdPを発症している。

## 8. 考察

本研究はメキシレチン経静脈投与によるQTc時間の短縮にカットオフ値を設けることでLQT3の診断に役立つことを定量的に示した最初の報告である。今回の研究結果より、(1).メキシレチン経静脈投与によりLQT1、LQT2と比較しLQT3ではQTc時間のより大幅な短縮がみられ診断にも役立つことが示唆され、(2).LQT3の中でも変異の部位によりメキシレチンへの反応性が異なることが明らかになった。

LQTSの診断は従来、12誘導心電図でのQTc時間の延長に加えて、失神の既往や家族歴、TdPや心停止等の心事故を考慮されなされてきたが、LQTSの患者数は決して多くなく、LQTSに特徴的な12誘導心電図上でのT波形の変化のみならず、安静時ではQTc時間の延長もみられないLQTSも存在することが報告されている<sup>21</sup>。このため安静時12誘導心電図のみならずトレッドミルやエルゴメータを使用した運動負荷試験によるLQTSの鑑別の有用性が報告されており、清水らはイソプロテレノールを用いた薬剤負荷試験がLQT1、LQT2、LQT3の鑑別に有用であることを報告している<sup>12</sup>。過去の報告ではLQT1とLQT2の診断において運動負荷試験や薬剤負荷試験の有用性は報告されているものの、LQT3の診断はSchwartzらや清水ら、Prioriらからも報告されているが、実臨床においては鑑別困難であり定量的な鑑別方法についての報告はない<sup>12, 20, 22</sup>。LQTの診断では遺伝子診断が重要な役割を占めているが、今回我々が報告し

たメキシレチン負荷試験による LQT3 の診断は、トレッドミルやエルゴメータを用いた運動負荷試験やイソプロテレノールを用いた薬剤負荷試験等と組み合わせることで、時間を要する遺伝子検査の結果が出るまでの間の治療戦略において、あるいは、遺伝子検査の順番を考慮する上でメキシレチン負荷試験の結果を参考にすることで遺伝子検査そのものの迅速化にも寄与するものと考えられる。また、本研究においてメキシレチン負荷試験の際に重篤な副作用や合併症は認めなかったが、メキシレチン負荷試験はその他の負荷試験と比較した際に副作用が起こりにくいものと考えられる。LQT1 や LQT2 における治療薬であるプロプラノロールの使用についても、本研究における LQT3 患者 15 名中 6 名は徐脈を有する患者であり、このような患者ではプロプラノロール投与により徐脈が助長される可能性がある。また、1 名は 2:1 房室ブロックを有しており、房室ブロック患者における  $\beta$  遮断薬投与は完全房室ブロックの発生が懸念される。また、メキシレチン負荷試験において全例で QTc 時間だけでなく QTpeak-end 時間も測定している。この QTpeak-end 時間は T 波の頂点から QT の終末までの時間であるが、QT 時間のばらつきを反映しているとされ、QTpeak-end 時間が長いことはよりばらつきが大きく心室性不整脈を起こしやすいことを意味する<sup>23-25</sup>。メキシレチン負荷試験後の QTpeak-end 時間は全例で投与前よりも短縮しており、メキシレチン投与により心室性不整脈が起こりにくい理由の一つであるとも考えられる。このように副作用が少なく施行しやすい点もメキシレチン負荷試験の長所と言える。

Ten Harkel らの報告でも LQT3 にもメキシレチンに対して QT 時間の短縮がみられるものと QT 時間のあまり短縮しないものが存在することが指摘されている<sup>26</sup>。本研究ではメキシレチンに対する感受性を有する LQT3 では負荷試験前の QT 時間はメキシレチンにより持続性ナトリウム電流を遮断すると大幅に短縮、正常化する症例まで存在することが示された。メキシレチンは特に不活性化状態のナトリウムチャンネルとの結合親和性が高いとされており、Ruan らはホールセル・パッチクランプ法を用いてメキシレ

チンに対する反応性とナトリウムチャネルの不活性化状態について検討しているが、メキシレチンに対して感受性を有する特定の遺伝子変異では不応期曲線のネガティブシフトを生じていることを報告している<sup>27</sup>。Ruan らの報告と同一の変異を有する患者は本研究に含まれていないが、蒔田らが報告した E1784K では不応期曲線のネガティブシフトを生じることが報告されており<sup>28</sup>、I1771M や R1623Q ではこれらがみられないことから<sup>29, 30</sup> 同じ LQT3 でもメキシレチンに対して同様の機序で異なる反応性を示すものと考えられた。

## 9. 結語

本研究で我々はメキシレチン負荷による LQT3 の診断は、QTc 時間の短縮を 69m 秒としてカットオフ値を設定することで優れた診断的価値を有することを報告した。LQTS の診断には遺伝子診断が不可欠であるが、過去に報告された薬剤負荷試験や運動負荷試験と組み合わせることであらかじめ予想される診断結果をもとに遺伝子検査の時間短縮や治療方針の補助となり得ると考えられた。

## 10.参考文献

1. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology* 2012;**5**:868-877.
2. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome: Gene-Specific Triggers for Life-Threatening Arrhythmias. *Circulation* 2001;**103**:89-95.
3. Roden DM. Clinical practice. Long-QT syndrome. *The New England journal of medicine* 2008;**358**:169-176.
4. Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H, et al. Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical SCN5A mutation. *Circulation* 2002;**106**:1269-1274.
5. Romano C ea. Aritmie cardiache rare in 'eta pediatrica. *Clin Pediatr* 1963;**45**:658.
6. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *American heart journal* 1957;**54**:59-68.
7. Ward OC. The electrocardiographic abnormality in familial cardiac arrhythmia. *Irish journal of medical science* 1966;**6**:553-557.
8. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *The American journal of cardiology* 1993;**72**:23B-25B.
9. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;**41**:633-642.
10. Keating M, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. *Science* 1991;**252**:704-706.
11. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm* 2013;**10**:1932-1963.
12. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Nagaya N, Satomi K, Kurita T, et al. Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3

- forms of congenital long QT syndrome. *Heart rhythm* 2004;**1**:276-283.
13. 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;**8**:1698-1704.
  14. Napolitano C, Priori SG, Schwartz PJ, Bloise R, Ronchetti E, Nastoli J, et al. Genetic testing in the long QT syndrome: development and validation of an efficient approach to genotyping in clinical practice. *JAMA* 2005;**294**:2975-2980.
  15. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;**292**:1341-1344.
  16. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, 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 "failures". *Circulation* 2009;**119**:215-221.
  17. Wilde AA, Jongbloed RJ, Doevendans PA, Duren DR, Hauer RN, van Langen IM, et al. Auditory stimuli as a trigger for arrhythmic events differentiate HERG-related (LQTS2) patients from KVLQT1-related patients (LQTS1). *Journal of the American College of Cardiology* 1999;**33**:327-332.
  18. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell* 1995;**80**:805-811.
  19. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, et al. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group. *The New England journal of medicine* 1998;**339**:960-965.
  20. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na<sup>+</sup> channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995;**92**:3381-3386.
  21. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *The New England journal of medicine* 2003;**348**:1866-1874.
  22. Priori SG, Napolitano C, Cantu F, Brown AM, Schwartz PJ. Differential response to Na<sup>+</sup> channel blockade, beta-adrenergic stimulation, and rapid



- spacing in a cellular model mimicking the SCN5A and HERG defects present in the long-QT syndrome. *Circulation research* 1996;**78**:1009-1015.
23. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation* 1994;**89**:1681-1689.
  24. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. *Journal of electrocardiology* 1999;**32 Suppl**:177-184.
  25. Waller BR, 3rd, Balaji S, Ye X, Gillette PC. QT dispersion in children with ventricular arrhythmia and a structurally normal heart. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 1999;**22**:335-338.
  26. Ten Harkel AD, Witsenburg M, de Jong PL, Jordaens L, Wijman M, Wilde AA. Efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator in a neonate with LQT3 associated arrhythmias. *Europace* 2005;**7**:77-84.
  27. Ruan Y, Liu N, Bloise R, Napolitano C, Priori SG. Gating properties of SCN5A mutations and the response to mexiletine in long-QT syndrome type 3 patients. *Circulation* 2007;**116**:1137-1144.
  28. 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. *The Journal of clinical investigation* 2008;**118**:2219-2229.
  29. Aiba T, Toyoda F, Makita N, Matsuura H, Makimoto H, Yamagata K, et al. Biophysical properties of Na channel in the S5-S6 high risk LQT3 mutations of the long QT Syndrome. *Circulation* 2012:A13566.
  30. Oginosawa Y, Nagatomo T, Abe H, Makita N, Makielski JC, Nakashima Y. Intrinsic mechanism of the enhanced rate-dependent QT shortening in the R1623Q mutant of the LQT3 syndrome. *Cardiovascular Research* 2005;**65**:138-147.