

# 突然死をきたすプライマリー不整脈疾患

## —— QT 延長症候群と Brugada 症候群 ——

和井内由充子\*

突然死の大半を占める心臓性突然死の70%は不整脈が原因である。ほとんどは心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患に伴うものであるが、器質的心疾患がないにもかかわらず心電図異常や致死的不整脈を認める疾患群の存在が以前より知られている。

近年、そうしたプライマリー不整脈疾患の原因として、心筋のイオンチャネル蛋白の遺伝子変異が特定されるようになり、イオンチャネル病という概念が確立されてきた。その代表的なものがQT延長症候群とBrugada症候群である。

これらの疾患の治療の目標は、不整脈による突然死の回避である。致死的不整脈を発症する前に診断し、突然死のハイリスク群を抽出し、予防的治療をすることが重要である。

本稿では各症候群につき解説し、当大学の2007年度の学生の健康診断で診断された同症候群の症例につき報告する。

### QT 延長症候群

#### 1. 概要

QT延長症候群は、心電図でQT時間の延長を認め、torsade de pointes (TdP) と呼ばれる特殊な多形性心室頻拍を合併し、心室細動から

突然死をきたしうる疾患である。

QT延長症候群は大きく先天性と二次性に分かれる。先天性では、明らかな遺伝性を認めるものは70%程度であり、孤発例も存在する。常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群では現在までに10個の遺伝子型(LQT1~LQT10)が、聾啞を伴う常染色体劣性遺伝のJervell-Lange Nielsen症候群では2個の遺伝子型(JNL1, JNL2)が報告されている<sup>1)</sup>。

二次性では薬物、電解質異常、各種心疾患、中枢神経疾患、代謝異常などが原因となる。二次性QT延長症候群においても、QT延長を増幅させる先天性素因が報告されている。

#### 2. 診断基準

QT時間は心拍数の影響を受けるので、Bazettの式( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )を用いて補正する。Schwartzら<sup>2)</sup>が心電図所見、症状、家族歴から作成した診断基準を表1に示す。

#### 3. 遺伝子型と臨床像

よく見られる遺伝子型はLQT1, 2, 3の3種類である。その他の遺伝子型はきわめて少ない。遺伝子型によって不整脈の発生誘因や予後、治療法が異なる。

##### 1) LQT1

QT関連遺伝子の約40%がこのタイプであ

\* 慶應義塾大学保健管理センター

る。心電図では大きく幅広いT波が特徴的である<sup>3)</sup>。交感神経系が優位となる時、すなわち運動、ストレス、興奮に関連して心事故が起こる。治療にはβ遮断薬が有効である。

## 2) LQT2

QT 関連遺伝子の30~40%程度である。心電図では平低あるいはノッチを伴うT波を認める<sup>3)</sup>。発作は目覚まし音や電話のベルなどの聴覚刺激で起きることが知られている。また精神的ストレスや出産前後にも多いという。LQT1同様、β遮断薬が有効である。

## 3) LQT3

QT 関連遺伝子の10%程度である。心電図では平坦なST部分に続き、遅れて先鋭性T波が見られる<sup>3)</sup>。QT 延長は徐脈時に起こり心拍数が上がるとQT時間も短縮する。そのため心事故は安静時や睡眠中に起こりやすい。

## 4. 頻度

諸外国の報告では、QT 延長症候群の頻度は5,000人から10,000人に一人程度と考えられていた。しかしわが国では学校心臓検診で心電図検査を実施するため、同症候群が無症状で発見される頻度が高くなっている。QT 延長症候群確定例と診断される頻度は中学1年で1,200人に一人程度にも達する<sup>4)</sup>。

## 5. 経過、予後

失神発作の発現は小児期から見られる。男性では10歳未満に発症することが多く、20歳以後は症状が軽快する。女性では10歳以後に発症することが多く、30歳以後の初発例も少なくない。

死亡率は年間0.9~2.6%である<sup>1)</sup>が、失神発作出現後の死亡率は無治療の場合は1年で20%、10年で50%と高くなる。初回発作が突然死の場合も7~8%あるという。学校心臓検診で発見された無症候例での予後の検討が、現在日本小児循環器学会で進行中である<sup>5)</sup>。

表1 SchwartzによるQT 延長症候群の診断基準<sup>2)</sup>

	ポイント
心電図所見	
A. QTc 時間	
$\geq 0.480\text{sec}^{1/2}$	3
$0.460\sim 0.470\text{sec}^{1/2}$	2
$0.450\text{sec}^{1/2}$ (男性)	1
B. torsade de pointes*	2
C. 交代性T波	1
D. notched T波 (3誘導以上)	1
E. 年齢不相応の徐脈 (小児のみ)	0.5
臨床症状	
A. 失神発作*	
ストレス時	2
非ストレス時	1
B. 先天性聾	0.5
家族歴	
A. QT 延長症候群の確定診断	1
B. 30歳未満の突然死	0.5

\*失神を伴う torsade de pointes は計2ポイント

診断基準：4ポイント以上：確実  
2~3ポイント：疑い  
1ポイント以下：可能性は低い

## 6. 治療方針

ハイリスクの因子としては、QT 延長が高度な例 ( $QTc > 0.5\text{sec}^{1/2}$ )、薬剤抵抗性、失神、心停止からの蘇生例、聴力障害、徐脈 (60拍/分以下)、突然死の家族歴などが挙げられている。遺伝子型では、LQT1、LQT2はリスクが高い<sup>1)</sup>。

## 7. 治療法

LQT1やLQT2ではβ遮断薬が、LQT3ではNaチャンネル遮断薬が有効である。植込み型除細動器 (implantable cardioverter-defibrillator: ICD) の適応<sup>1), 6)</sup> に関しては表2に示した。

表 2 先天性 QT 延長症候群における ICD 植え込みの適応<sup>6)</sup>

クラス I :

心室細動または心停止の既往を有する患者

クラス II :

TdP・失神の既往	+	+	-	+	+	-
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+
$\beta$ 遮断薬	無効	無効	無効	有効	有効	有効
	II a	II a	II a	II a	II b	II b

注 1  $\beta$  遮断薬の有効性は症状と負荷による QT 延長の程度で判断する

注 2 クラス I とは: 有益であるという根拠があり適応であることが一般に同意されているもの

クラス II a とは: 有益であるという意見が多いもの

クラス II b とは: 有益であるという意見が少ないもの

### 8. 2007年度の学生健診での症例 (表 3 a)

当大学の2007年度春の健康診断を受診した学生は27,350名、心電図検査の対象者は8,749名であった。そのうちQT延長症候群の疑われた症例は8例(受診者の0.029%,心電図検査の0.091%)であった。8例中7例は当該年度以前にQT延長を指摘されており、今回初めて指摘されたのは1例(No.3)のみであった。この症例はSchwartz scoreが2点の疑い例であり、精査で異常が見られなかったため経過観察予定である。またNo.7, No.8は心房中隔欠損症の手術後の症例であり、2次性QT症候群の範

疇に入る。明らかな家族歴を有していたのはNo.1, No.2の2例であった。失神等の既往を有していたものは1例もなかったが、年度中に新たに症状の出現したものが1例(No.2)あった。この症例では、7月の試験中に数秒の失神発作をきたした。心電図の経過を図1に示す。健康診断時に0.39秒にすぎなかったQTc時間は、発作直後には0.52秒と大幅に延長し、T波のノッチも顕著となっていた。過去にQT延長を指摘された症例では、たとえ長い間症状がなくても十分な注意が必要であることを痛感させられた症例であった。

表 3 2007年度の学生健康診断での症例

#### a. QT 延長症候群

No	year	sex	QT 延長の既往	器質的心疾患	失神の既往	家族歴	QTc 時間	T 波	Schwartz score	症状の出現
1	18	M	有	無	無	有	0.49	幅広い	4	無
2	26	F	有	無	無	有	0.39	ノッチあり	2	有
3	20	M	無	無	無	無	0.47	幅広い	2	無
4	19	F	有	無	無	無	0.46	異常なし	2	無
5	22	F	有	無	無	無	0.47	始まりが遅い	2	無
6	19	M	有	無	無	無	0.46	平低	2	無
7	20	F	有	有	無	無	0.45	陰性	—	無
8	22	F	有	有	無	無	0.44	陰性	—	無

#### b. Brugada 型心電図

No	year	sex	Brugada の既往	器質的心疾患	失神の既往	家族歴	ST 形態	T 波	type	症状の出現
9	19	M	無	無	無	無	coved	陰性	1	無
10	19	M	無	有	無	無	saddle back	陽性	2	無
11	21	M	無	無	無	無	saddle back	陽性	2	無
12	22	M	無	無	無	無	saddle back	陰性	3	無

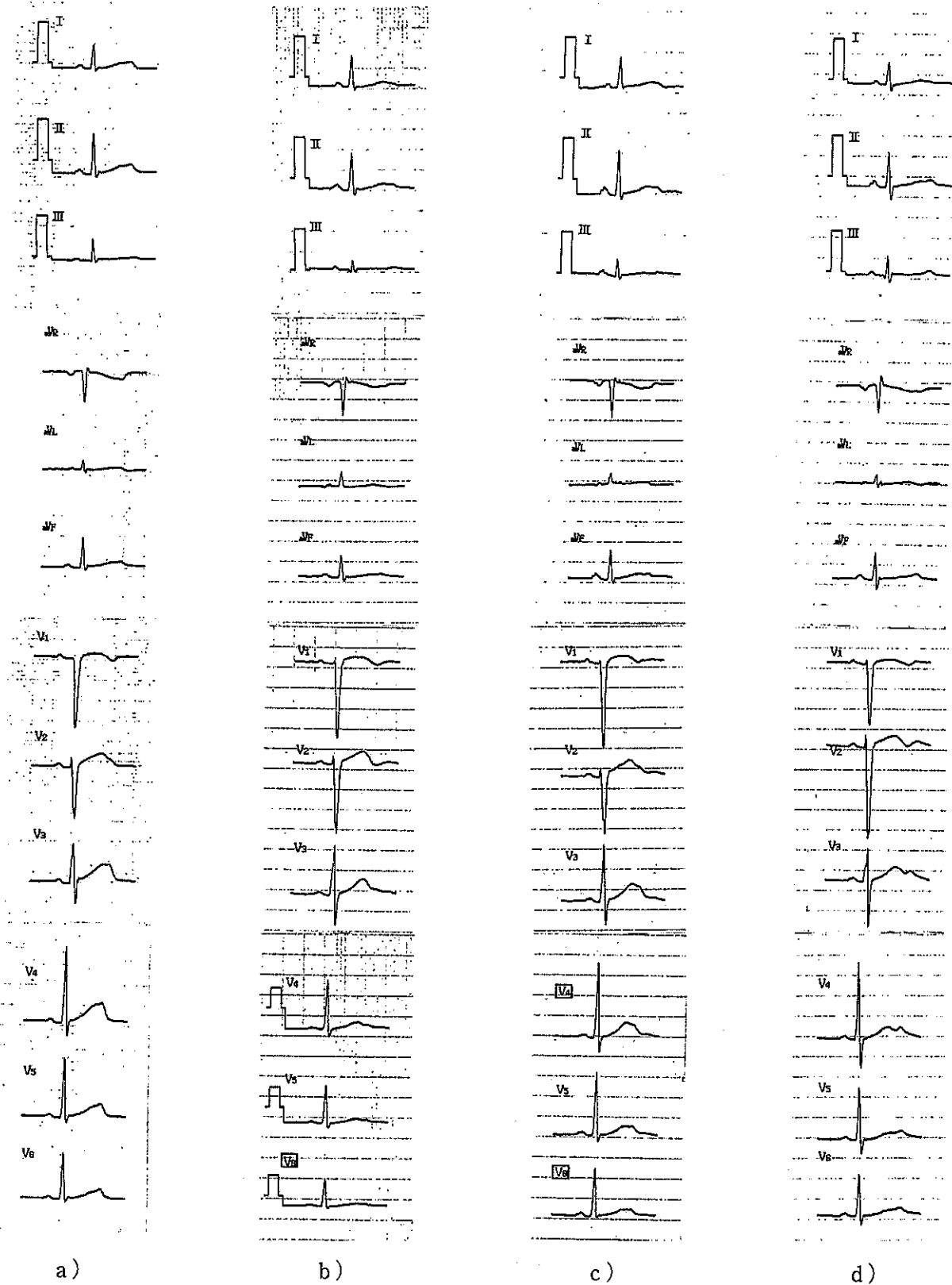


図1 失神発作をきたしたQT延長症候群の心電図変化(症例No.2)

- a) 2005年度健診時 (QTc=0.46sec<sup>1/2</sup>)
- b) 2006年度健診時 (QTc=0.40sec<sup>1/2</sup>)
- c) 2007年度健診時 (QTc=0.39sec<sup>1/2</sup>)
- d) 2007年7月27日失神発作直後 (QTc=0.52sec<sup>1/2</sup>)

## Brugada 症候群

### 1. 概 要

Brugada 症候群は、心電図で右脚ブロック様の波形と右側胸部誘導 (V1~V3) での ST 上昇を認め、心室細動を合併し突然死をきたす疾患で、1992年に Brugada ら<sup>7)</sup> により初めて報告された。当初は右脚ブロックを伴うとされていたが、右脚ブロックの R' に見える所見は J 波の顕著化によるものであり、右脚ブロック様所見という表現に変わってきている。

同症候群は東アジアで多く見られ、また圧倒的に男性に多い。健常若年男性の突然死として有名であるポックリ病は、Brugada 症候群であると考えられている。

### 2. 原 因

Na チャネルをコードする SCN5A 遺伝子の異常が 15~25% で確認されている。これは前述の LQT3 の原因遺伝子でもある。残りの 70~80% の症例では未だ遺伝子の変異が確認されていない。

### 3. 診断基準

Brugada 症候群を疑わせる心電図は、以前より健康診断でよく見られ、正常亜型あるいは軽微な刺激伝導系障害として取り扱われてきた。そこで、心電図所見だけでなくリスクが高いものを同症候群として限定し、典型的な心電図所見にもかかわらず何ら不整脈を発症しない無症候性のものは、Brugada 型心電図と呼び区別されるようになってきた。

ヨーロッパ心臓病学会<sup>8), 9)</sup> では、Brugada 型心電図を右側胸部誘導の ST 上昇の形態で 3 タイプに分類している (表 4)。Brugada 症候群と診断するには、タイプ 1 の心電図 (薬物負荷や一肋間上での記録を含む) に加え、心室頻拍・心室細動の既往、突然死またはタイプ 1 の心電図の家族歴、電気生理検査による誘発、失神や夜間のあえぎ呼吸の出現などを伴うものとしている。

### 4. 頻 度

健診でのタイプ 1 の有病率は、日本人学童の 0.005%、成人の 0.1~0.2% で、加齢と共に増加すると推測されている<sup>10)</sup>。

### 5. 経過、予後

不整脈発作は 30~40 歳台に出現する。安静時または夜間睡眠中に生じやすい。

本症候群は症状で大きく予後が異なる<sup>10)</sup>。心室細動/心蘇生群の年間心事故発生率は 11.5% と失神群の 1.4% より高い。無症候群ではさらに低く 0.5% である。

### 6. 治療方針

ハイリスク例の抽出に有用な項目として、ST 上昇のタイプ、突然死の家族歴、SCN5A 遺伝子の変異、電気生理検査、加算平均心電図などが検討されている。タイプ 1 はタイプ 2, 3 より心事故発生率は高い。しかし saddle back 型 ST 上昇でも心室細動が発生することがある。他の項目に関しても、現在のところ有意な結果はでていない<sup>10)</sup>。

表 4 Brugada 症候群のタイプ分類<sup>9)</sup>

	タイプ 1	タイプ 2	タイプ 3
J 波波高	≥ 2 mm	≥ 2 mm	≥ 2 mm
T 波	陰性	陽性 or 二峰性	陽性
ST 形態	coved	saddle back	coved or saddle back
ST 終末部	徐々に下降	上昇 ≥ 1 mm	上昇 < 1 mm

## 7. 治療

Brugada 症候群の突然死予防に有効な治療法は、現在のところ ICD のみである。ICD 植え込みのガイドラインを表 5 に示す<sup>1)</sup>。

Brugada 症候群は副交感神経亢進状態で心室細動を惹起しやすいため、日常生活ではあまりの過労、過重労働は避けるよう指導する。

表 5 Brugada 症候群における ICD 植え込みの適応<sup>1)</sup>

クラス I :

1. 心停止・蘇生例
2. 自然停止する心室細動・多形性心室頻拍が確認されている

クラス II :

coved 型<sup>注1</sup>を有する例を以下のように分類

失神の既往	+	+	-	+	-	-	+
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+	-
心室細動の誘発 <sup>注2</sup>	+	+	+	-	+	-	-
	II a	II a	II a	II a	II b	II b	II b

注 1 : coved 型は薬物負荷、一肋間上の心電図記録で認めた場合も含む。

注 2 : 誘発された心室細動時の症状により、失神の原因として心室細動が最も考えられる場合はクラス I にする。

## 8. 2007年度の学生健診での症例 (表 3b)

2007年度の学生の健康診断で Brugada 型心電図を認めたのは 4 例であった。いずれも男性で、初回指摘であり、症状も家族歴もなかった。coved 型は 1 例のみ (No.9) であった。この症例には大学病院での精査をすすめた。他の 3 例は当センターでの精査を実施した。No.10 では心エコー検査にて僧帽弁逸脱症が発見されたが、Brugada 型心電図との関連は不明である。ホルター心電図ではいずれの症例でも異常を認めず、経過観察予定である。

本症候群の発症のピークは 30 歳台以降であり、学生健診での発見は少ないと思われる。高校以下の健診ではさらに少ないと思われる。一方、教職員健診では突然死予防の観点から見落とさないよう十分に注意を払いたい。

## おわりに

健康診断の目的は、学生が安全に大学生活をおくれるように健康状態をチェックすることである。プライマリー不整脈疾患は、症状の発現までは一見健康そうでありながら、一旦症状がでると死につながることもある。心電図での見落としがないよう、十分注意する必要がある。また疑わしい所見を認めた場合は、たとえその時点で積極的治療の適応がなくても、注意深く経過観察することが肝要である。

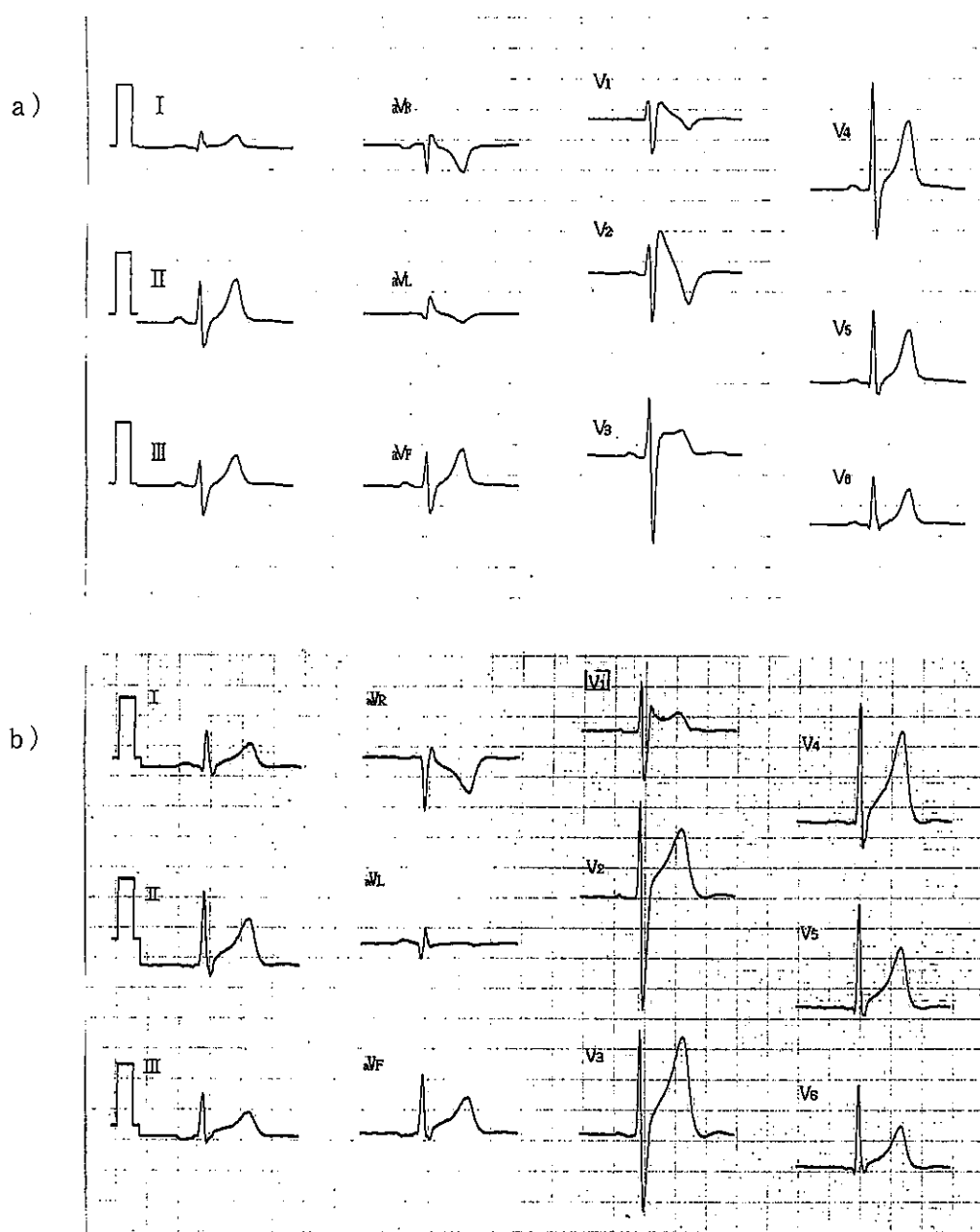


図 2 Brugada 型心電図

a) covered 型 (症例 No.9)

b) saddle back 型 (症例 No.10)

## 文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2005-2006年度合同研究班報告) : QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン. *Circ J* 71 (suppl IV) : 1205-1253, 2007
- 2) Schwartz PJ, et al : Diagnostic criteria for the long QT syndrome. *Circulation* 88 : 782-784, 1993
- 3) Chiang CE, et al : The long QT syndromes : genetic basis and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 36 : 1-12, 2000
- 4) Fukushige T, et al : Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol* 89 : 395-398, 2002
- 5) 吉永正夫, 他 : QT 延長症候群患児の管理基準に関する研究委員会報告. *日本小児循環器学会雑誌* 20 : 52-53, 2004
- 6) Zipes DP, et al : ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary : a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) : developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 48 : 1064-1108, 2006
- 7) 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* 20 : 1391-1396, 1992
- 8) Wilde AA, et al : Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *Eur Heart J* 23 : 1648-1654, 2002
- 9) Antzelevitch C, et al : Brugada syndrome : report of the second consensus conference : endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 111 : 659-670, 2005
- 10) 鎌倉史郎 : 無症候性 Brugada 症候群のわが国における疫学と治療法. *医学のあゆみ* 217 : 647-651, 2006