

知っておきたい遺伝性不整脈の話

国立循環器病研究センター 分子生物学部 部長 大野聖子先生

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) :

1) 心電図上 QT 時間が延長 ($QTc > 450-460ms$), 2) torsade des pointes (torsade des pointes, TdP) と呼ばれる倒錯型心室頻拍により失神・突然死を来す, 3) 失神の原因としててんかんと鑑別診断を要する, 4) 主な原因はイオンチャネル関連遺伝子変異であり, これまでに 17 個の原因遺伝子が報告されている. 主な遺伝型は LQT 1, LQT 2, LQT 3 である.

LQT 1の原因遺伝子は, I_{Ks} を生じるチャネルをコードする *KCNQ1* であり, 10代までの男児に多い. LQT 1は運動時にQTが延長し, 運動や水泳がTdPの誘因となる. 安静時は軽度のQTc延長であっても, 運動負荷によりQT時間の著明な延長を認めるため, 運動負荷検査が診断には有用である. LQT 2の原因遺伝子は, I_{Kr} を生じるチャネルをコードする *KCNH2* であり, 思春期以降の女性に多い. I_{Kr} は急激な交感神経刺激を受けた際の再分極の役割が大きいため, 情動ストレスや突然の大きな音(目覚まし時計, 夜間の電話), 妊娠, 出産などがTdPの誘因となる. LQT 3の原因遺伝子は, Naチャネルの α サブユニットをコードする*SCN5A*である. 安静時・睡眠中にTdPを起こしやすい. LQTSのTdP抑制には β 遮断薬が有効である(有効性: LQT 1>LQT 2>LQT 3). その他の治療法として, LQT 1 では運動制限, LQT 2 ではペースメーカー・ICD, LQT 3 では ICD・Na チャネルブロッカーも有効である. VFまたは心停止の既往を有する症例(クラス I), そして, 1) TdP, 失神の既往, 2) 突然死の家族歴, 3) β 遮断薬に対する治療抵抗性のうち2項目以上を認める症例(クラス IIa)は ICDの植込み適応である. 二次性LQTSでも, 1) 若年者(40歳未満), 2) 二次性要素排除後もQT延長, 3) 有症状の場合は, LQTSの遺伝子変異陽性の場合があるので遺伝子検査が奨められる.

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT) :

1) 運動時や興奮時の失神・心停止を特徴とし, 罹患頻度は1万人に1人程度, 2) 二方向性(bidirectional) or 多形性(polymorphic) 心室頻拍 (VT) を特徴とする, 3) 安静時心電図はほぼ正常, 4) 治療薬は β 遮断薬, フレカイニドで, ICDも使用されるが, 誤作動も多く, LQTSに比べて予後は不良である. 新規突然変異保持者のことも多く, 新規突然変異の場合は家族性のものに比べて若年で発症する. CPVTで心肺蘇生後に軽度のQT延長を認めるとLQT1と誤診されることがある(LQTSとCPVTの鑑別診断が重要). 適切な薬物治療が第一選択であり, 適切な薬物治療または左星状神経節切除術施行にもかかわらず心肺停止, 再発する失神, 多形性VTもしくは二方向性VTを認める症例にICDを植え込む(クラス I).

Brugada 症候群 (BrS):

1) 右側胸部誘導の ST 上昇を特徴とし, 心室細動から突然死を来す, 2) 突然死は 夜間安静時, 成人男性に好発する, 3) 原因として心臓ナトリウムチャンネルをコードする SCN5A の機能喪失型変異が同定される(ただし遺伝子変異同定率は 10-20% 程度), 4) Brugada型心電図は 1肋間上での記録やナトリウムチャンネル遮断薬 (pilsicainide等) 負荷で顕性化する, 5) 無症候例での心イベント発生率は 0.5%/年程度, 逆に心停止例は再発のリスクが高く, BrSではリスク評価が重要である.

不整脈原性右室心筋症 (ARVC):

1) 右室拡大と収縮不全, 2) 右室由来の心室不整脈, 3) 心筋細胞の線維脂肪置換を特徴とするデスモゾーム関連遺伝子変異を主な原因とする Autosomal dominant disease である. DSG2 variant (本邦に多い)では, 若年で左室駆出率の低下・重症心不全を来すことが多く, PKP2 variant (欧米に多い)では, 若年で心室頻拍リスクの高い陰性 T波を認め, 持続性VTを呈するものが多い. 治療は不整脈・心不全に対する処法のみであり, 突然死防止のためには早期診断と生活への介入が必要である.

結語

遺伝性不整脈は稀だが, 出会う可能性のある疾患である. 第一選択は内服治療であり, ICD 植込みは慎重に (ARVC 以外) 行うべきである. 遺伝子診断を含めた早期診断が重要である.

(福井大学医学部循環器内科学教授 埴田 浩)