

症 例 ——— IVF (ブルガダ型心電図, QT延長症候群を含む)一次予防目的のデバイス植込み患者における
長期予後(10年以上)～生存率, ICD作動とデバイストラブルについて～

徐脈を契機に植込み型除細動器(ICD)治療を行い, 適切 作動により救命された先天性QT延長症候群(LQT3)の 1例

柳生圭士郎¹ 萩ノ沢泰司¹ 中村勇輝¹ 石井望務¹
宮本太郎¹ 林 克英² 大江学治¹ 河野律子²
片岡雅晴¹ 安部治彦³

36歳女性. 先天性QT延長症候の家族歴があり, 若年時より動悸症状を認めた. Basedow病のためX-1年10月に甲状腺全摘術を施行され, 術後より続発性甲状腺機能低下のコントロールは不良であった. ふらつき症状が増悪し精査目的にX年3月に入院となり, モニター心電図で洞停止による頻回なポーズを認めた(最大12秒). 電気生理学的検査で房室伝導能は概ね正常だが, 心房閾値は10Vでもペースメーキング不全であった. 自律神経の影響による二次性洞機能不全と診断したが, 頻回にふらつきを自覚し有症候性徐脈と診断されペースメーカー植込みを検討した. 一方, 動悸の病歴からは致死性不整脈も疑われ, 最終的に植込み型除細動器(ICD)植込みを行った(当時のガイドラインにおける推奨度はClass II b). 心房リードは閾値不良のためICDはVVIで植込みを施行した. 術後の遺伝子検索にてLQT3と診断された. X+1年11月の勤務中に突然意識消失し, 頻拍周期330 msecの心室頻拍から心室細動となりICDの適切作動が確認された. β 遮断薬投与を開始し, その後10年間ICD作動なく経過した. LQT3はLQT1/2に比べ生涯心イベント発症率は低いが, 致死的心イベント発症率は高いとされる. 本症例は, LQTの濃厚な家族歴があったこと, ペースメーカー植込みの適応があったことからICD植込みを選択し奏功した. 一次予防目的のICD植込みが救命に有効であった症例を報告する.

Keywords

- 先天性QT延長症候群
- 植込み型除細動器
- 一次予防
- 洞不全症候群

I. 背 景

先天性QT延長症候群(congenital long QT syndrome: 先天性LQTS)は, QT時間の延長とtorsade de pointes (TdP)などの多形性心室頻拍を認め, 失神や突然死を引き起こす症候群である¹⁾.

1産業医科大学第2内科学
(〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1)
2産業医科大学不整脈先端治療学
3くらて病院

Appropriate Shock Therapy with Implantable Cardioverter-defibrillator for Primary Prevention of a Sick Sinus Syndrome Patient with Congenital Long QT Syndrome

Keishiro Yagyu, Yasushi Oginosawa, Yuki Nakamura, Nozomu Ishii, Taro Miyamoto, Katsuhide Hayashi, Hisaharu Ohe, Ritsuko Kohno, Masaharu Kataoka, Haruhiko Abe

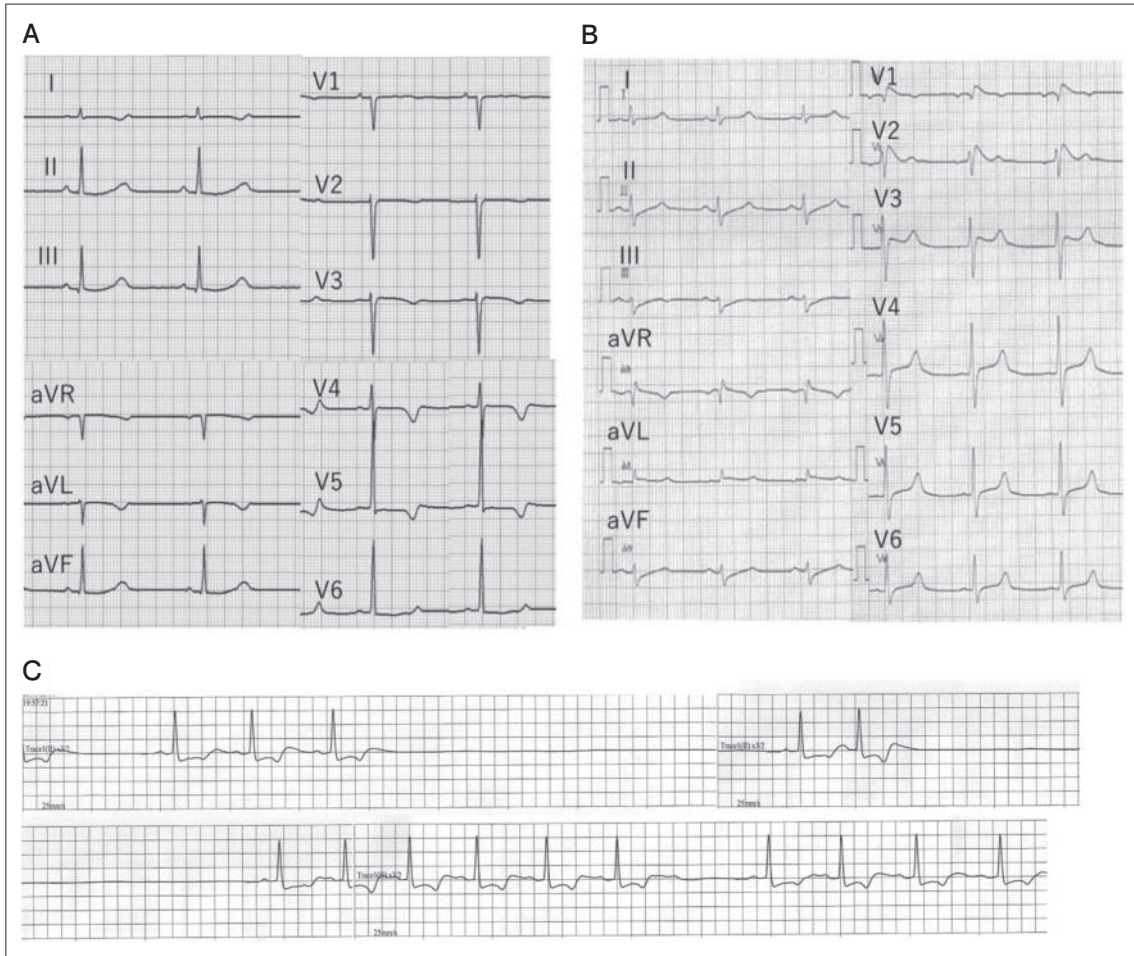


図1 12誘導心電図

A：洞調律，第4肋間．QTc 580 msec，B：第3肋間，C：入院時モニター心電図．最大5.1 secのpause．

本疾患は臨床診断がついた患者の半数以上で原因遺伝子上に変異が同定され，遺伝子型と臨床所見との関連(genotype-phenotype correlation)の詳細な検討がなされている¹⁾．無治療の場合は40歳までに半数以上の患者で心イベントが発生し，初回イベントとして突然死あるいは心停止を認める例も，5%未満だが存在する．今回，洞不全を契機に先天性LQTSと診断され，遺伝子診断でLQT3と診断された女性が一次予防的に植込み型除細動器(ICD)植込みを施行し，適切作動により救命された症例を経験したため報告する．

II. 症 例

36歳女性．

現病歴：幼少期から短時間の胸部違和感があり，20歳前後には短時間の動悸を自覚していたが，失神の既往はなく，健康診断でQT延長を指摘され経過観察されていた．30歳時にBasedow病と診断され内服加療を開始するも，甲状腺機能のコントロールは不良で機能亢進と低下を繰り返し，しばしば動悸を自覚していた．35歳時に甲状腺全摘術を施行され，術後甲状腺機能低下に対しレボチロキシンが開始されたが，甲状腺機能低下状態が遷延した．同時期よりふらつきを頻繁に自覚し，定期受診時に徐

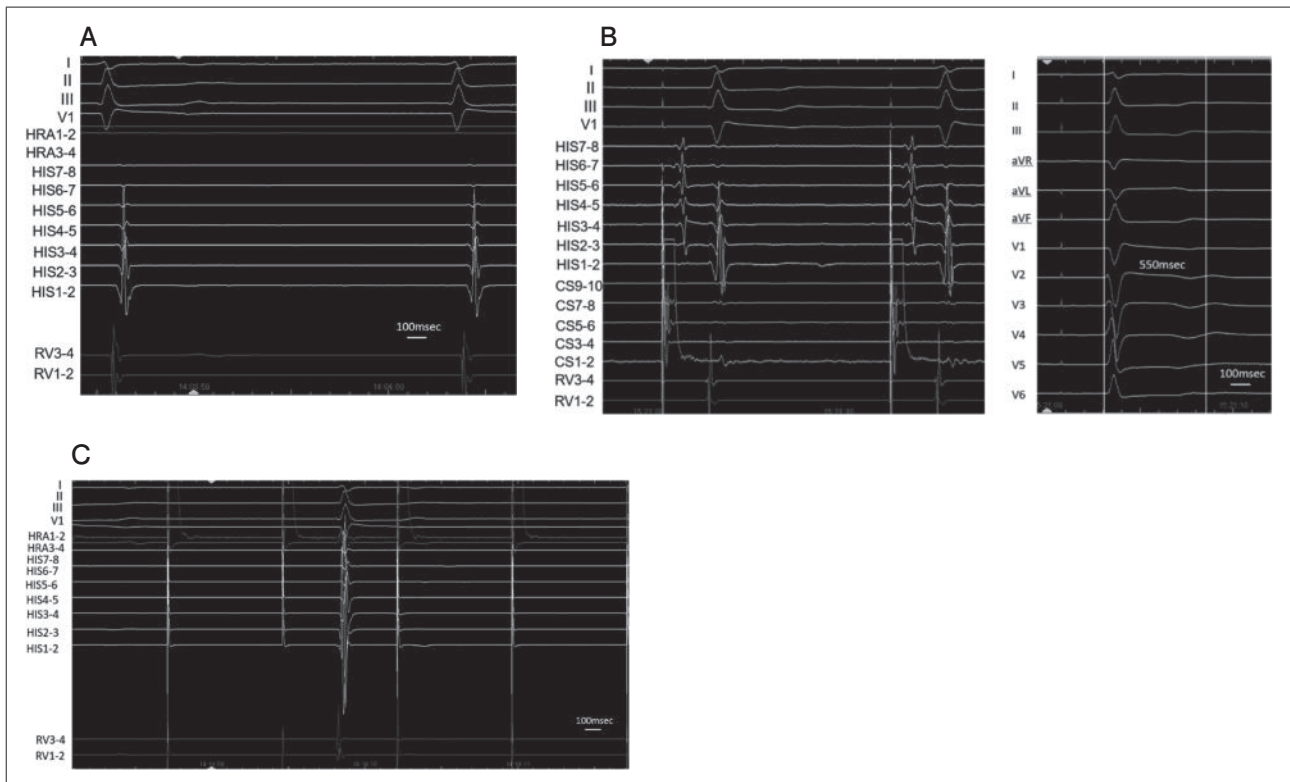


図2 電気生理学的検査

A：洞停止を伴う接合部調律.

B：冠静脈洞ペーシング下. Ap 60 ppmでQT 550 msec.

C：高位右房ペーシングでは右房内のすべての領域において10 Vで心房捕捉されず.

脈とQT延長を指摘された。また、仕事にしばしば動悸を伴う失神前駆症状が出現するようになり、症状は過労の際に繰り返した。QT時間は甲状腺全摘術前後で変化はなかったが、先天性LQTSの家族歴があることから36歳時に精査目的に当科入院となった。

家族歴：母はLQTS、兄はLQTSに加えtype I Brugada型心電図を指摘。突然死の家族歴はない。職業は看護師。

入院時現症：血圧106/63 mmHg、脈拍数40 bpm（整）で、心音に特記すべき異常はなし。下肢にnon-pitting edemaを認める。内服はレボチロキシン150 mcg/日を継続していた。

入院時検査成績：血液検査ではTSH 58.1 μ IU/ml, FT4 0.12 ng/dlと甲状腺機能低下状態を認めるが、

S-1-12

その他電解質を含め、特記すべき異常所見はなし。胸部単純写真：CTR 60%、肺うっ血なく肋横隔膜角は鋭。

12誘導心電図：洞性徐脈、HR 42 bpm、QTc 580 msecとQT延長を認め、高位肋間でsaddle-back型ST上昇を認めた(図1A, B)。

経胸壁心エコー図検査：心機能は正常で壁運動異常なし。

Holter心電図：総心拍数50921拍/日(心拍数36~42拍/分、最大R-R間隔5.0秒のポーズを認め、洞停止に伴う2~4秒のポーズが頻発していた。入院後のモニター心電図でも最大12秒のポーズが捕捉された(図1C)。

電気生理学的検査(EPS)：洞停止かつ接合部補充調律を認め、右房内の複数の個所では、10 Vでもペー

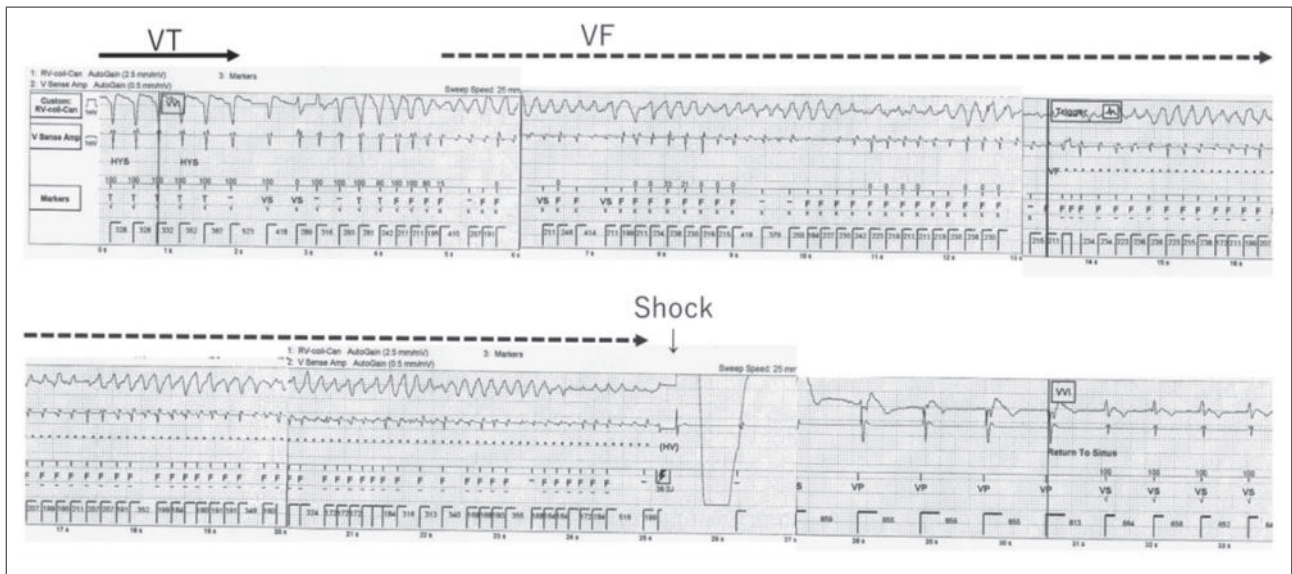


図3 ICD作動時波形

CL 350 msecのVTからVFに移行し、35 J shockで停止。

シング不全であった。房室伝導時間の延長は認めなかった。冠静脈洞入口部でのみ心房ペーシング可能で、60 ppmでペーシング下でもQT 550 msecとQT延長を認めた。EPS時の心内心電図所見を図2に示す。

現病歴から Schwartz スコアを算定すると4.5点 (QT \geq 480 msec, 年齢不相応の徐脈, 確実な先天性 LQTS の家族歴) と診断確実に相当することから洞不全症候群, 先天性 QT 延長症候群と診断した。洞不全症候群に関しては甲状腺機能低下の関与も疑われたが, 経過からそのコントロールは不良であり, また頻繁に心停止を繰り返すため, ペースメーカ植込み適応と判断した。心房閾値は右房全体で不良で, 心房リード留置は困難と判断し, single chamber での植込みを行うこととした。一方で心室不整脈は捕捉されなかったが, 動悸症状の存在と先天性 LQTS の濃厚な家族歴から ICD 植込みを行った (当時のガイドライン²⁾ では植込み時点で class II b 適応)。退院後の遺伝子検査で *SCN5A*; *E1785K* 変異を指摘され, LQT3 と確定診断した。

その後レボチロキシン内服が継続されエピソードなく経過したが, 植込み1年後の37歳時, 勤務中

に意識消失し, 地面に倒れ痙攣しているところを発見された。同僚が接触した際には意識は回復しており, 救急隊到着時は意識清明で, 本人に失神前後の記憶はなく, 当院搬入時も意識は清明で, 後頭部に 3×3 cm 大の血腫を認める以外に明らかな神経学的異常は認めなかった。血液検査では軽度の低 K 血症のほかに明らかな異常はなく, 甲状腺機能もおおむね正常であった。ICD を interrogate したところ, エピソードに一致して VF を認め, ICD の適切作動により停止していた (図3)。一方, 病歴からは過労の状態での発作を認めたことから, 交感神経の関与が疑われた。入院後より β 遮断薬を増量し血清 K を補正, 経過観察後に自宅退院となったが, その後10年間, 不整脈発作なく経過している。

Ⅲ. 考 察

先天性 LQTS の臨床診断には古くから Schwartz のリスクスコアが用いられている³⁾。本症例は病歴のみで Schwartz スコア 4.5 点と診断確実に相当し, その後の遺伝子検査により *SCN5A* *E1784K* 変異が指摘され, LQT3 と診断された。本患者の診断を契機に家族に遺伝子検査を行ったところ, 母および次

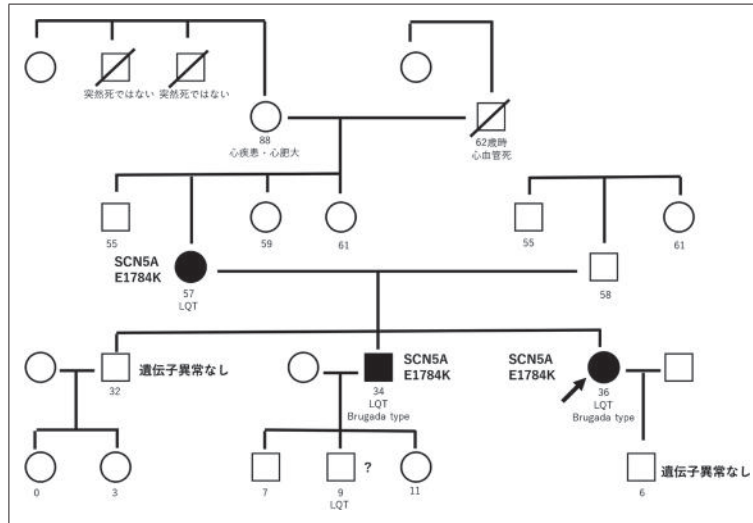


図4 遺伝子診断後の家系図

母、次兄に *SCN5A E1784K* 変異を認める。

兄に同遺伝子変異を認めた。最終的な家系図を図4に示す。

LQT3の原因遺伝子である *SCN5A* は心臓 Naチャネル電流(I_{Na})を生じる Nav1.5の α サブユニットをコードし、本来活動電位第0相の脱分極に寄与するが、LQT3の変異 Naチャネルでは不活性化が不十分で遅延性の I_{Na} が生じることでQT延長をきたす。特に本症例で指摘された *E1784K* 変異では Nav1.5機能亢進型および機能低下型の双方の特徴をもつことで知られ⁴⁾、本症例においても家系内にLQTSの表現型とBrugada症候群の表現型の双方の特徴を持つ患者が存在した。同時に、この遺伝子異常は洞不全症候群を含む様々な表現型を呈することが報告されており⁴⁾、本症例の各所見は同遺伝子変異によるものと判断した。

本症例で見られた心房閾値の上昇に関しては、本遺伝子変異に関する報告はないが、他部位の *SCN5A* 遺伝子変異に伴い心房閾値に異常をきたした例は過去に複数の報告があり⁵⁾、その影響は否定できなかった。また、本患者では甲状腺機能低下が背景にあるが、*SCN5A* 遺伝子変異のある女性が甲状腺機能低下を契機に洞不全症候群を発症し、甲状腺機能回復後も洞機能不全が残存した報告もあることから⁶⁾、

最終的には *SCN5A* 遺伝子変異と甲状腺機能低下の合併により心房静止および心房閾値異常を呈したと考えられる。

また、本患者では V_1 、 V_2 誘導において type II の saddle-back 型 ST 上昇も指摘されており、上記の特徴から本疾患における VF が LQTS によるものか Brugada 症候群によるものかは議論の分かれる点である。しかしながら、女性かつ高ストレス状態でイベントが起きたことから、交感神経の関与が疑われること、EPS 時を含めて coved 型心電図が捕捉されていないこと、LQT3 が初回発作で致死的不整脈を起こしうとの背景から、本症例の VF は LQTS によるものと判断した。

LQT3 では LQT1/2 に比べて生涯心イベント発症率は低いが、致死的心イベント発症率はこれらに比べて高いとされており⁷⁾、本患者も ICD 植込みがなされていなかった場合は致命的な転機を辿った可能性が高い。過去の研究では LQT3 はその 45% が無症状で ICD 植込みされており、特に高リスクの全患者群では 7 年以内に 70% が適切作動したとの報告がある⁸⁾。若年者に対する適応はリスクとベネフィットを正しく評価して決定すべきだが、本症例では濃厚な家族歴がある一方で、徐脈の背景から β 遮断薬

の導入は困難で、 β 遮断薬の有効性によってICDの適応を判断する現在のガイドライン⁹⁾においても、本症例のICD適応はclass II bである。現在ではLQT3では女性における β 遮断薬治療が有効であることが示されているが¹⁰⁾、当時のガイドライン²⁾ではLQT3に対する β 遮断薬は無効とされ、作動前に内服はなされておらず、同時に徐脈を合併していることから、ICD植込み前にその導入は難しかった。一般的にTdPや失神の既往・突然死の家族歴がなく、 β 遮断薬の試みられていない先天性LQTSに対するICDの適応はないが、徐脈を伴う無症候例に対してペースメーカとICDのどちらを選択するかに定まった見解はない。本症例は徐脈に対してペースメーカのclass I適応であり、LQT3では徐脈がVFのtriggerとなるためペースング治療が有効¹¹⁾であることから、デバイス植込みの適応は十分にあった。最終的にICDのベネフィットが勝ると判断しICDを選択したが、現行の本邦におけるガイドライン¹²⁾においても、 β 遮断薬投与による徐脈に対しICDが小型化したことによりICDを使用するケースが多いと記載されている。本症例のように植込み後にTdPをきたす症例が存在することを念頭に置くと、症例を選んでICD植込みを行うのは妥当な選択であり、その結果、突然死を防ぐことができたといえる。

ICD作動を契機に β 遮断薬は増量され、以降発作なく経過していることから、 β 遮断薬は奏功しているものと考えられるが、本症例のように先天性LQTSが強く疑われ、かつ徐脈のため β 遮断薬導入が困難な症例では、一次予防目的のICD植込みが致死的心イベントを回避する選択肢となる可能性があると考えた。

IV. 結 語

LQT3に甲状腺機能低下症を合併し洞不全症候群をきたした女性に対し一次予防ICD植込みを行い、適切作動により救命できた1例を経験した。本症例は1回の作動のみでその後10年間心イベントなく経

過した。LQTの遺伝子型も方針決定に影響し、変異部位によっては修飾因子の存在により多様な表現型を来すこと、ハイリスク患者では診断後早い段階で心イベントを起こしうることに留意すべきである。特に若年者に対する適応はリスクとベネフィットを正しく評価して決定すべきだが、ベネフィットが勝ると判断された場合は適切にICD植込みを行うことが、突然死を予防するうえで重要であると考えた。

利益相反・研究財源

本論文について、開示すべき利益相反事項はない。

【文 献】

- 1) Shimizu W : Update of diagnosis and management of inherited cardiac arrhythmias : *Circ J*, 2013 ; 77 : 2867-2872
- 2) 日本循環器学会, 日本循環器学会ほか : 不整脈の非薬物治療ガイドライン(2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf (2025年1月閲覧)
- 3) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R, et al. : Long-QT syndrome : from genetics to management : *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2012 ; 5 : 868-877
- 4) Makita N, Behr E, Shimizu W, et al. : The E1784K mutation in SCN5A is associated with mixed clinical phenotype of type 3 long QT syndrome : *J Clin Invest*, 2008 ; 118 : 2219-2229
- 5) Chiang DY, Jefferey J Kim, Santiago O Valdes, et al. : Loss-of-Function SCN5A Mutations Associated With Sinus Node Dysfunction, Atrial Arrhythmias, and Poor Pacemaker Capture. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2015 ; 5 : 1105-1112
- 6) Yamane H, Seki M, Ikeda T, et al. : An Adolescent Patient with Sick Sinus Syndrome Complicated by Hypothyroidism Carrying an SCN5A Variant : *Int Heart J*, 2022 ; 3 : 627-632
- 7) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. : International Long-QT Syndrome Registry Research Group. Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. : *N Engl J Med*, 1998 ; 339 : 960-965
- 8) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, et al. : Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group : *N Engl J Med*, 1998 ; 14 : 960-965

- 9) 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会ほか. : 不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版) : https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf (2025年1月閲覧)
- 10) Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al. : Clinical aspects of type 3 long-QT syndrome : an international multicenter study : *Circulation*, 2016 ; 134 : 872-882
- 11) Viskin S. : Cardiac pacing in the long QT syndrome : review of available data and practical recommendations : *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2000 ; 11 (5), 593-599
- 12) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本不整脈心電学会 : 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf (2025年1月閲覧)