

# 眉山 第7号

徳島大学病院循環器内科 病診連携広報誌

## 第7号発刊の挨拶

徳島大学病院循環器内科科長 佐田政隆

平素より大変お世話になっております。徳島大学循環器内科発足当初より、「日本で実行できる最高水準の循環器診療を徳島で提供していこう」という目標のもと、スタッフ一同、日夜努力しております。急性心筋梗塞、重症心不全、難治性不整脈、二次性高血圧をはじめ多くの循環器疾患医療にあたらせていただき、症例数は順調に増加しています。入院患者数は、当科に割り当てられた24をはるかに上回り、50人以上の症例を数える週もあります。毎週木曜は、朝7時から外科との合同カンファ、症例検討、病棟回診、クリニカルカンファレンスと12;30過ぎまで熱気溢れる議論がなされています。

急性期疾患の迅速な受け入れ体制の確立、慢性期フォローアップの円滑化、最新循環器診療の紹介、情報交流の目的で、眉山循環器カンファレンスを二年前に発足させました。前回で早くも第7回を迎えました。第7回は、カリウムチャンネルの遺伝子異常のQT延長症候群の家系をとりあげました。父方と母方がそれぞれ別々のチャンネル異常の保因者で、長男、次男に両方の遺伝子異常が受け継がれて重篤化したという世界的にみても大変珍しい家系を紹介させていただきました。進行役は症例をご紹介くださいました坂東正章先生にお願いいたしました。



突然死などの危険性が高いこのような症例を、検診などでどのようにスクリーニングしていけばよいのかについて、熱いディスカッションがなされました。二例目は、肺動脈性肺高血圧症を取り上げ、最近進歩が著しいこの分野の治療薬について解説させていただきました。徳島大学でも四国初の「肺高血圧外来」を新設して、この難治性疾患の受け入れ、診療を円滑にしていく予定です。

当日、参加いただけなかった先生方にも会の内容をお伝えすることができるよう、広報誌『眉山』第7号を発刊させていただきました。この『眉山』が、今後の病診連携の一助になれば幸いです。企画に工夫をこらしながら、今後も眉山循環器カンファレンスを定期的で開催していく予定です。ご意見、ご質問、ご要望などがありましたら、いつでもご連絡ください。今後とも徳島大学循環器内科のご支援を何卒宜しくお願い申し上げます。

## 当院における心臓リハビリについて

循環器内科 上田由佳・久岡白陽花

本年4月より新たに心臓リハビリを開始し、4カ月が経過しました。入院中の患者さんには、短期入院の方にもできるだけ運動・栄養・禁煙などの指導ができるよう、努力しています。その後引き続き外来で定期リハビリ通院される患者さんも増加しております。

対象疾患は①急性心筋梗塞、②狭心症、③心不全、④心臓術後(弁膜症や冠動脈バイパスなどの手術後)、⑤閉塞性動脈硬化症、⑥大動脈疾患(解離性大動脈瘤や胸部・腹部大動脈瘤の術後)の6疾患で、発症もしくは治療後5カ月まで保険適応内でのリハビリが可能です。入院中は毎日、外来では週1~2回のリハビリを、1回約1時間程度行っております。

8月からFAX予約(地域医療連携センターFAX予約室 TEL:088-633-9106, FAX:0120-335-979)にて、火曜日13:30~、14:00~の枠で先生方からの心臓リハビリの紹介も受け付けております。狭心症の患者さんで生活習慣が是正されない例や、心不全の患者さんでどの程度運動させればよいの、



か指導しにくい例などをご紹介していただければお役に立てると思っております。受診していただいた日に、心電図や胸部レントゲン、心エコーを行い患者さんの心臓や血管の状態を把握した上で、希望者には心肺運動負荷検査(CPX)を行います。個々の患者さんに適した運動処方を出しますので、よろしくお願い申し上げます。

# KCNH2遺伝子にダブル変異を認めた先天性QT延長症候群の兄弟例

徳島大学循環器内科 坂東左知子, 添木武

先天性QT延長症候群におけるICD埋込の適応  
～日循ガイドラインより抜粋～

クラス I :	心室細動または心停止の既往を有する患者 (エビデンスレベル A)					
クラス II <sup>注1</sup> :	① Torsade de pointes (TdP) または失神の有無, ② 家族の突然死の有無, ③ β遮断薬に対する治療抵抗性, の3つから以下の表に示すように II a, II b に分類する。					
TdP・失神の既往	+	+	-	+	+	-
突然死の家族歴	+	-	+	+	-	+
β遮断薬 <sup>注2</sup>	無効	無効	無効	有効	有効	有効
	II a	II a <sup>注3</sup>	II a	II a	II b	II b

- 注1 クラスIIの項では、TdP・失神の既往の有無、突然死の家族歴の有無、β遮断薬の有効性の有無の3つを同等の重みとして、2つ以上の場合はII a、1つの場合はII bに分類した
- 注2 β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。LQI3と診断された場合は、β遮断薬は無効とする
- 注3 不整脈の非薬物治療のガイドライン (2006年改訂版) ではII bに分類している

本症例の場合、高校生のときの失神の既往歴と、実兄の心室細動という家族歴があった。  
上表の日本循環器学会ガイドラインではクラスII aとなり埋込型除細動器を埋め込んだ。

発端者は20歳、男性。兄は2009年5月に心室細動から心肺停止となり、心肺蘇生を施されるも蘇生後脳症となり他院入院中である。自身も高校生の時に1度失神のエピソードあり、精査のため近医を受診したところ当科へ紹介された。理学的所見、胸部X線、心エコー検査等に異常はみられなかったが、心電図上QT/QTc=498/479msと延長を認めた(図1)。遺伝子検査を行ったところ、本人および兄のKCNH2 exon 4にフレームシフト変異を認め、KCNH2 exon 6にミスセンス変異を認めた。さらに、父親に同じフレームシフト変異を、母親に同じミスセンス変異を認めていたが、両者とも心電図上QT延長は認められなかった。また、父方の祖父母には遺伝子異常、心電図変化ともに認められなかった。失神歴、家族歴を有すること並びに本人、家族の希望もあり、埋込型除細動器の植込みを行った(図2)。一般的に遺伝子変異による先天性QT延長症候群(Romano-Ward症候群)は常染色体優性遺伝であるが、本家系では父、母ともに表現型としては出現していないにもかかわらず、父方母方から独立に変異が伝わり、長男、次男(発端者)が重症化したと考えられる稀な先天性QT延長症候群の兄弟例を経験したので報告した。

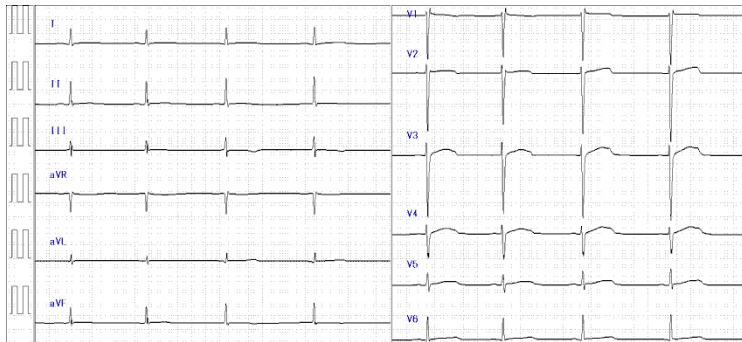


図1 心電図ではQT/QTc=498/479msと延長を認めた



図2 ICD植込後の胸部レントゲン写真

## 運動負荷心エコー法による潜在性肺動脈性肺高血圧症の検出

循環器内科 助教 楠瀬賢也

膠原病患者には高頻度に肺動脈性肺高血圧症(PAH)を合併することが知られています。PAH合併は患者の予後を左右し、特に強皮症に合併したPAHでは予後不良と報告されています。このような膠原病PAHの早期スクリーニング方法として定期的な安静時の心エコー検査が推奨されています。主に三尖弁逆流のドプラ波形から肺動脈収縮期圧を推定しますが、当院超音波センターでもルーチン検査として肺動脈収縮期圧の推定を行い、PAHの患者を検出しています。

しかし安静時にPAHを認める患者では既に肺血管リモデリングの進行が考えられ、PAHの早期診断には不十分である可能性があると考えております。我々は安静時には認められない肺動脈性肺高血圧症を、運動負荷にて検出できないかと考え、運動負荷直後の心エコーも行っています。

代表例を一例提示します。症例は69歳の女性で、主訴はごく軽度の労作時呼吸苦でした。平成16年頃より持続する両手母指の関節痛、レイノー症状があり、漢方薬や消炎鎮痛剤で経過観察されていましたが、平成20年5月に発熱と全身倦怠感があり、精査加療目的にて当院膠原病内科紹介となり。混合性結合組織病と診断されました。ごく軽度ではありましたが労作時呼吸苦があり、精査のため心エコー検査が施行されました。安静時の推定肺動脈収縮期圧は36mmHgと境界領域でしたが、運動負荷後には64mmHgと中等度の肺高血圧症

が顕在化しました。その後、肺高血圧症治療薬が開始され外来での経過観察中ですが、症状は改善しております。このように、膠原病に合併するPAHの早期診断は、その後の症状悪化を防ぐ可能性があります。また、PAHの症状の多くは労作時呼吸苦であり、非典型的な訴えでありますので、特に膠原病等の肺高血圧症リスクがある方は、超音波センターでの心エコー検査を御検討下されれば幸いです。

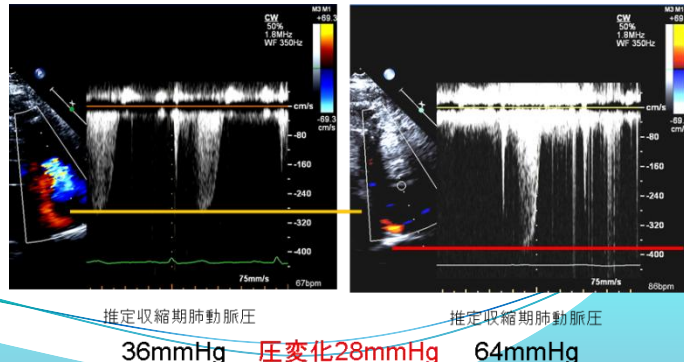


図: 三尖弁逆流のpeak velocityが運動負荷により増大

QT延長症候群(LQT)は、心電図上のQT間隔延長、異常T波、多形性心室頻拍(torsade de pointes;TdP)、失神あるいは突然死を特徴とする疾患群です。臨床的には先天性LQTと二次性(後天性)LQTに分類され、さらに先天性LQTは、難聴を伴わず常染色体優性遺伝を示すRomano-ward症候群と、難聴を伴い常染色体劣性遺伝を示すJervell-Lange Nielsen症候群に分けられています。今回は、提示症例に関連して、先天性LQTについて述べさせていただきます。先天性LQTは、現在までに13個の原因遺伝子(LQT1~LQT13)が同定されていますが、その大部分(約90%)がLQT1、LQT2、LQT3であり、临床上これら以外に遭遇することは非常に稀であると思われるので、今回はこの3つに絞って解説致します。前号でお話した不整脈の薬物療法における心筋細胞の活動電位に関する部分も参照して頂ければと思いますが、遺伝性QT延長症候群の活動電位持続時間の延長は、1)外向き電流の減少(K+チャンネルの異常~機能低下:LQT1およびLQT2)もしくは2)内向き電流の増加(Na+チャンネルの異常~不活化不十分による機能亢進:LQT3)によります。発作のパターンとしては、1)運動に関連したもの、2)情動に関連したもの、3)睡眠中に発生するものの3つに大別されます。LQT1では主に運動(特に水泳)や情動に関連したものが90%以上を占め、逆にLQT3では安静時や睡眠時に心臓発作が起こる割合が高いといえます。LQT2は、LQT1とLQT3の中間的な性質を示し、運動、情動、安静時ともに心臓発作を認め、特に目覚まし時計などの音刺激により発作をきたすとされています。Jervell-Lange Nielsen症候群は、LQT1と同様に運動や情動に関連して心臓発作をきたすことが多いとされています。失神発作の出現は小児期から少年期に多く、男性では成長するとともに発作回数の減少が認められることが多いですが、女性では各年齢層を通じて発作の出現がみられます。TdP発症の高リスク群として、1)LQT2でQTc>500msの例、2)LQT3の男性、3)β遮断薬投与にもかかわらず失神を繰り返す例、4)突然死の家族歴を有する例などが明らかになっています。遺伝子異常を有する患者の発症率・発症年齢のタイプ別の検討では、発症率はLQT1とLQT2で多く、LQT3は少ないようです(15歳までに最初の発作が起こる頻度がそれぞれ53%、29%、6%)。

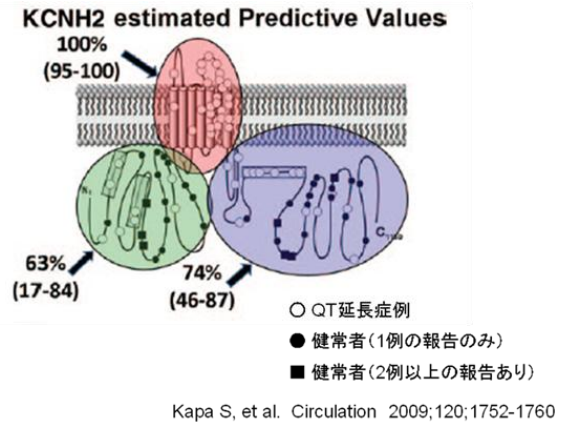


図2 LQT2遺伝子異常の部位と表現型の関係

発症年齢は、Jervell-Lange Nielsen症候群、LQT1、LQT2、LQT3の順に高くなり、40歳までに発作が出現するリスクはLQT1とLQT2がLQT3の5倍にもなります。しかし、LQT3はLQT1とLQT2に比べて発作時の死亡率が高率です(LQT1;4%、LQT2;4%、LQT3;20%)。非発作時の12誘導心電図ではQT間隔の延長を認め、しばしばT(U)波の形態異常(二峰性や二相性など)を伴います。QTc(Bazett式:  $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )は0.46sec以上を示します。先天性QT延長症候群のなかには安静時には延長を示さず、発作直前にQT延長をきたす症例もあります。LQT1、LQT2、およびLQT3ではそれぞれ特徴的なQT-T波の形態が報告されています(図1)。LQT1では幅広いT波の早期出現が特徴的で、QT間隔は延長しているもののT波形が一見正常にみえることが多いです。LQT2はT波の振幅が減少しているのが特徴的です。LQT3はT波の幅・振幅は正常ですが、その出現が遅延していることが多いです。潜在性LQTに対する負荷試験としては、運動負荷試験やエピネフリン負荷試験などがあります。前者では、運動負荷時の最大心拍数が健常者に比べて低く、心拍数の増加に伴うQT間隔の短縮を認めず、QTcは延長することが特徴的です。ただし、原因遺伝子により運動負荷に対する反応性は異なり、LQT3では運動時QT間隔は短縮します。本症候群における突然死の一次予防としてはLQT1、LQT2に対しては運動制限、β遮断薬投与、LQT3に対してはメキシレチンが有効とされ、また、徐脈に対してはペースング治療が有効です。

先天性QT延長症候群におけるICD植え込みの適応に関しては、心室細動または心停止の既往を有する患者がクラスIであり、1)TdPまたは失神の既往、2)家族の突然死、3)β遮断薬に対する治療抵抗性、の3つのうち2つ以上がそろえばクラスIIaとされています。最後に、遺伝子変異の部位と予後・臨床像との関係をご紹介します。LQT2の心イベントの発生率は、チャンネル孔領域の変異をもつ群がその他の領域に変異をもつ群より高く(図2)、LQT1では膜ドメインの変異例の方がC末端変異よりも不整脈事故が多く、交感神経に鋭敏に反応すると報告されています。

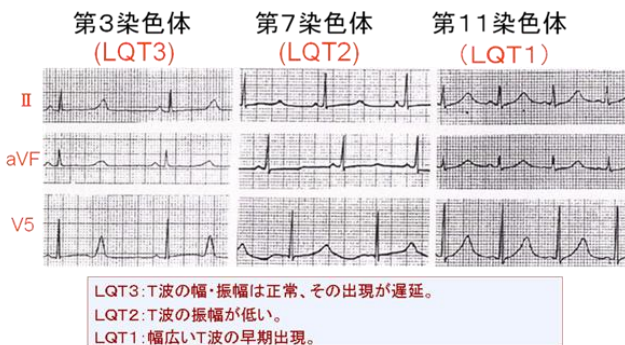


図1 LQTの遺伝子型の違いによるT波形の特徴

肺血管の疾患により肺動脈圧の上昇さらには右心不全を来す病態を総称して肺動脈性肺高血圧(pulmonary arterial hypertension: PAH)と言います。PAHの原因疾患は種々ありますが、日本では特発性、自己免疫性疾患、門脈圧亢進症の占める割合が多いと報告されています。以前は若年～中年が好発年齢でしたが、最近では70歳以上の高齢者においてもPAHと診断されるケースが増加しています。成因に関しては未だに不明な点が多いのが実情ですが、血管壁細胞(血管内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞)の異常増殖による血管リモデリングの進行が肺動脈圧上昇、右心不全の進行を来し、これらの病態形成にエンドセリン、一酸化窒素(NO)、プロスタサイクリンの各経路が深く関与していることが明らかになっています。PAHの初発症状は労作時呼吸困難、全身倦怠感、失神など非特異的な症状であるため病状が進行してから診断に至ることが多いのが実情です。早期診断を行うためには症状が軽微な時期より心臓超音波検査による推定肺動脈圧測定などを行うなど、より積極的なアプローチが必要です。PAHの予後は特発性PAHの場合3年以内と非常に不良ですが、プロスタサイクリン系薬剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬が日本でも保険診療上での使用が可能になり、積極的な薬物治療導入により予後が改善していくことが期待されます。

原因不明の呼吸困難や下腿浮腫を有しBNPが高い場合にはPAHも念頭に入れた専門医療施設での精査が必要かと考えます。

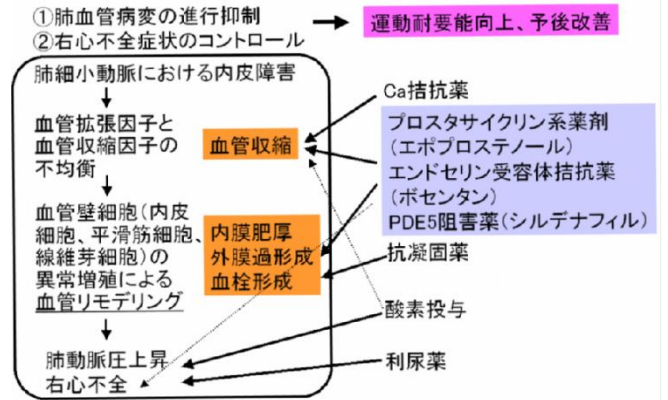


図: 肺動脈性肺高血圧の病態生理と薬物治療

肺動脈性肺高血圧に対してエビデンスを有するプロスタサイクリン系薬剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬が現在、臨床でも使用可能です。

Duchenne 型筋ジストロフィー女性保因者の心筋障害検出における心臓MRI検査の有用性

Iwase T, Takao S, Akaike M et al. HeartAsia in press

背景: Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者はしばしば心筋障害を合併することが知られており、進行すると拡張型心筋症様の病態を呈する。しかしながら女性キャリアの多くは、心筋線維化などの心筋障害が出現している時期においても心不全症状を伴わないことが多い。ガドリニウム遅延造影心臓MRI検査は、心筋障害の部位および範囲を高い空間分解能をもって評価することが出来る。今回、我々はDuchenne型筋ジストロフィー女性保因者の心筋障害検出における心臓MRI検査の有用性を検討した。

方法および結果: Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者7症例に対してガドリニウム遅延造影心臓MRIを実施し、遅延造影の有無および部位について検討した。7症例中4症例において遅延造影(LGE)を認めたが、LGEは高頻度に左室下側壁心外膜側で観察された。またLGE陽性4症例中2症例では、左室拡大や局所壁運動異常を認めないにもかかわらず、下側壁心外膜側の限局した領域にLGEを認めた(図)。高度左室収縮不全を認めた1症例では心外膜側および中層の広範囲にわたりLGEを認め、各種心不全治療にも関わらず6ヶ月後に突然死した。

結論: Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者は左室収縮能が保持されている時点より心筋線維化を生じて

いる。ガドリニウム遅延造影心臓MRIはDMD女性キャリア症例における心病変検出に有用なモダリティであると考えられた。最後に: 徳島大学病院ではガドリニウム遅延造影心臓MRI検査を2006年12月より行っております。本研究は、当科に御紹介頂いた慢性心不全合併Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者症例に対してガドリニウム遅延造影心臓MRI検査を実施したところ特異な異常集積を認めたことがきっかけで始めたものです。また本研究は徳島病院内科 足立克仁先生、徳島大学大学院HBS研究部 高尾正一郎先生、原田雅史先生との共同研究により報告することが出来ました。この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

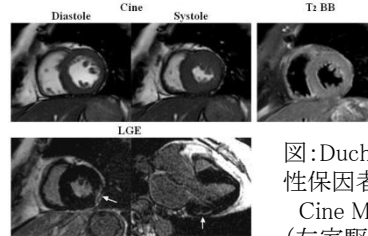


図: Duchenne型筋ジストロフィー女性保因者の心臓MRI画像

Cine MRIでは左室壁運動は正常(左室駆出率も71%と保持)。ガドリニウム遅延造影(LGE)では左室側壁基部に限局したLGEを心外膜側に認める(矢印)。

肺高血圧症外来を始めます。

肺高血圧症は比較的稀な病気ですが、罹患すると重篤になることが多く、以前は有効な治療法がありませんでした。最近、肺高血圧に対する各種治療薬が開発され、早期から適切に治療を行うことで、病気の進行が抑えられます。

循環器内科では、木曜日の午後に肺高血圧症外来を開設し、このような患者さんに対応することとしました。肺高血圧症が疑われる症例がございましたら、ぜひご紹介下さい。

眉山第7号

平成22年9月29日発行

発行者 佐田政隆  
 編集 山田博胤