

## 学位論文抄録

### 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

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

## 学位論文抄録

〔背景と目的〕心臓突然死の原因の一つとして心筋細胞におけ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(LQTS)の存在が知られている。LQTS は遺伝性致死性不整脈であるが遺伝子変異の部位により複数の遺伝子型が存在しており、それぞれの臨床的特徴や不整脈発作の予防法、有効な治療が異なる。中でも LQT3 患者は予後不良の患者が含まれ遺伝子診断以外での診断が難しいとされるが、ナトリウムチャネル異常による心筋内へのナトリウム電流が持続することからナトリウム遮断薬であるメキシレチンにより心電図上の QT 時間は他の遺伝子型と比較し著明な QT 短縮を認める。今回我々はメキシレチンに対する反応性の違いから LQT3 診断への応用を検討した。

### 〔方法〕

LQT1、LQT2、LQT3 の遺伝子診断が確定している患者かつメキシレチン負荷試験を施行した患者においてメキシレチンの診断的意義を後ろ向きに検討した。メキシレチンの投与方法は 2mg/kg を 10 分かけて投与し、投与 5 分後に 12 誘導心電図を記録し投与前の心電図と RR 時間、QT 時間、QTc 時間をそれぞれ比較検討した。

### 〔結果〕

当院でメキシレチン負荷試験を施行した計 31 名の LQT 患者(平均 29±18 歳、男性 12 名)において、15 名の LQT3 患者(平均 24±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±14 歳、男性 3 名)の 2 群に分けて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( $99\pm39$  vs.  $48\pm32$  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 患者の中でさらにメキシレチンに対する QTc 時間の短縮度合いを検討すると、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〕

本研究により、LQT3 の補助診断においてメキシレチンを用いた薬剤負荷試験の有用性および安全性が示された。