

Review

〈スペシャリストシリーズ：4. 小児・先天性心疾患の不整脈診療 Up to Date〉

先天性 QT 延長症候群の診療

小澤 淳一^{1,2)}, 鈴木 博^{3,4)}

¹⁾長岡赤十字病院 小児科

²⁾新潟大学 小児科

³⁾新潟大学医歯学総合病院 魚沼地域医療教育センター

⁴⁾魚沼基幹病院 小児科

Diagnosis and Management of Congenital Long QT Syndrome
in Children and Adolescents

Junichi Ozawa^{1,2)} and Hiroshi Suzuki^{3,4)}

¹⁾Department of Pediatrics, Nagaoka Red Cross Hospital, Niigata, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine, Niigata, Japan

³⁾Uonuma Institute of Community Medicine, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata, Japan

⁴⁾Department of Pediatrics, Uonuma Kikan Hospital, Niigata, Japan

Long-QT syndrome (LQTS) is an inherited heart disease characterized by QT-interval prolongation and ventricular arrhythmias, leading to syncope and sudden cardiac death. In Japan, school-based routine electrocardiogram screenings have found a large number of asymptomatic individuals. In approximately 50% of clinically diagnosed cases, variations in >17 LQTS-causative genes have been identified. A significant contributor to the triggers of cardiac events and different aspects of gene-specific therapies is genotype. Therefore, an accurate diagnosis is crucial. Various phenotypes can be identified by T-wave morphology and the corrected QT (QTc) interval in the recovery phase of exercise stress tests. Genetic testing should be performed in patients with a clear phenotype, and it is important to confirm that the genotype is compatible with the phenotype. The main factors found to be associated with cardiac-event risk were sex, QTc, variant type/location, and history of cardiac events. There was also a significant effect of age on the QTc interval and cardiac-event risk during childhood and adolescence.

Keywords: long QT syndrome, exercise stress test, genetic test

QT 延長症候群 (long QT syndrome; LQTS) は、心電図での QT 間隔の延長と心室不整脈による失神や突然死を特徴とする遺伝性不整脈疾患である。本邦では学校心臓検診により無症状で診断される症例も多い。LQTS 患者の約 50% に原因遺伝子の病的バリエーションが同定される。遺伝型は 17 以上あり、不整脈発生の契機や治療方法が一部異なるため、テーラーメイド医療が行われているが、これは正確な診断を前提としている。まず T 波形態や運動負荷試験での補正 QT 間隔 (QTc) の変化様式に着目し、表現型を確認する。次に遺伝学的検査を実施し、遺伝型と表現型の整合性を確認する。心イベントのリスク評価には、性別、QTc、病的バリエーションの種類、心イベントの既往が重要である。さらに小児期には年齢により QTc、心イベントの危険性が変化するが、この変化は遺伝型、性別により異なっている。

著者連絡先：小澤淳一 (E-mail: 99020jo@gmail.com)

〒940-2085 新潟県長岡市千秋 2 丁目 297 番地 1 長岡赤十字病院

doi: 10.9794/jspccs.40.151

概 要

先天性 QT 延長症候群 (long QT syndrome; LQTS) は、心電図での QT 間隔の延長を特徴とし、Torsades de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍、心室細動の発生により失神や突然死を来し得る遺伝性不整脈疾患である¹⁾。LQTS の頻度について、イタリアの乳児での研究では約 2,000 人に 1 人²⁾、本邦の学校心臓検診での研究では小学 1 年で約 3,300 人に 1 人、中学 1 年で約 1,000 人に 1 人と報告されており³⁾、小児循環器医が診療する機会は少なくない。上記の学校心臓検診での研究では、遺伝学的検査を受けた LQTS 34 例中 17 例 (50%) に原因遺伝子の病的バリエーションが同定されている³⁾。現在遺伝型は 17 以上あると考えられているが、病的意義につき議論のある遺伝子 (Disputed) もある⁴⁾ (Table 1)。病的バリエーションが同定された症例の 90% に、LQT1, 2, 3 の原因遺伝子である *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* の病的バリエーションが同定される。遺伝型により不整脈発生の契機、有効な治療方法が一部異なり、いわゆるテーラーメイド医療が行われているが、これは正確な診断を前提としている。近年過剰に診断されている非 LQTS 症例も問題視されており⁵⁾、QT 間隔の正確な計測、二次性 QT 延長の除外、表現型と遺伝型の整合性の確認が重要である。不整脈による突然死および後遺症を予防すると同時に、充実した小児期を過ごすために活動制限

を可能な限り最小限とすることは、私たち小児循環器医に課せられた使命である。本稿では特に正確な診断のための留意事項を実際の診療に即して解説する。

臨床情報

診断の契機

失神や心肺蘇生例の原因精査を契機に診断される場合がある。本邦における小児期の院外心停止例における原因疾患として、LQTS は先天性心疾患に次いで多かった⁶⁾。また特に間代性でない痙攣発作を生じた症例で原因疾患の鑑別に挙げる必要がある⁷⁾。本邦には学校心臓検診があるため、無症状で診断される症例が多いことも特徴である^{3,8)}。なお胎児不整脈を契機に診断される症例もあるが、こちらは他稿に譲る。

診断基準

2013 年の HRS/EHRA/APHS Expert consensus statement の診断基準を参照する (Table 2)⁹⁾。なお LQTS リスクスコアは、Schwartz らの考案した臨床診断スコア (Table 3)¹⁰⁾ であるが、このリスクスコアの臨床的特徴に留意した病歴聴取も重要である。

各遺伝型の病態と不整脈の契機

各遺伝型の病態を理解していると、心イベントの契機と生活管理、検査結果の解釈、治療選択をより適切

Table 1 Genes for LQTS and Classification of genetic evidence⁴⁾

Gene	Protein	Functional effect	Entity	Level of evidence
<i>KCNQ1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1	↓ IKs	LQT1	Definitive
<i>KCNH2</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily H member 2	↓ IKr	LQT2	Definitive
<i>SCN5A</i>	sodium voltage-gated channel alpha subunit 5	↑ INa	LQT3	Definitive
<i>CALM1</i>	Calmodulin-1		CALM-LQTS (LQT14)	Definitive
<i>CALM2</i>	Calmodulin-2		CALM-LQTS (LQT15)	Definitive
<i>CALM3</i>	Calmodulin-3		CALM-LQTS (LQT16)	Definitive
<i>TRDN</i>	Triadin	↑ ICa,L	TRDN-LQTS (LQT17)	Definitive
<i>CACNA1C</i>	Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C	↑ ICa,L	Timothy syndrome LQT8	Moderate
<i>KCNE1</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1	↓ IKs	LQT5	Limited
<i>KCNJ2</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily J member 2	↓ IK1	Andersen-Tawil syndrome (LQT7)	Limited
<i>CAV3</i>	Caveolin-3	↑ INa	LQT9	Limited
<i>ANK2</i>	Ankyrin-2		LQT4	Disputed
<i>KCNE2</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily E regulatory subunit 1	↓ IKr	LQT6	Disputed
<i>SCN4B</i>	sodium voltage-gated channel beta subunit 5	↑ INa	LQT10	Disputed
<i>AKAP9</i>	A-kinase anchor protein 9	↓ IKs	LQT11	Disputed
<i>SNTA1</i>	Syntrophin alpha 1	↑ INa	LQT12	Disputed
<i>KCNJ5</i>	Potassium voltage-gated channel subfamily J member 5	↓ IK,Ach	LQT13	Disputed

に行える。特に頻度の高いLQT1, 2, 3の病態は以下の通りである。

LQT1は緩徐活性型遅延整流性カリウム電流 (I_{Ks}) の低下が原因である。このイオンチャンネルは交感神経刺激により電流量が大きくなるという性質と、脱活性化が遅いため頻拍時に蓄積効果により電流量が大きくなるという性質がある¹¹⁾。LQT1では I_{Ks} チャンネルの

Table 2 Expert consensus recommendation on LQTS diagnosis⁹⁾

1. LQTS is diagnosed:	
a.	In the presence of an LQTS risk score ≥ 3.5 in the absence of a secondary cause for QT prolongation and/or
b.	In the presence of an unequivocally pathogenic mutation in one of the LQTS genes or
c.	In the presence of a QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula (QTc) ≥ 500 ms in repeated 12-lead ECGs and in the absence of a secondary cause for QT prolongation.
2. LQTS can be diagnosed:	
a.	In the presence of a QTc between 480–499 ms in repeated 12-lead ECGs in a patient with unexplained syncope in the absence of a secondary cause for QT prolongation and in the absence of a pathogenic mutation.

機能低下により、運動等によって交感神経が緊張し頻拍となった際に、適切な I_{Ks} 増加が得られないため、QT延長に関連した不整脈が惹起される。

LQT2は急速活性型遅延整流性カリウム電流 (I_{Kr}) の低下が原因である。LQT2モデルにおいて、イソプロテノール投与により活動電位は一過性に延長した後に短縮した。イソプロテノール投与開始直後には、L型カルシウム電流 ($I_{Ca,L}$) 増加が I_{Ks} 増加より早く生じるため、 I_{Kr} の再分極への寄与がより大きくなるが、LQT2では I_{Kr} が減少しているためにこの一過性の延長を生じたと考えられた¹²⁾。この機序によりLQT2では安静時に急な交感神経緊張がある場合、例えば安静時にアラームで驚く等によりTdP発生の危険性が高くなると考えられる。また低カリウム血症ではさらに I_{Kr} が減少するため、TdPが惹起され易くなる¹³⁾。

LQT3は I_{Na} チャンネルの不活性化障害によりlate Na電流 (I_{Na-L}) が増加することで機能亢進を来すことが原因である¹⁴⁾。さらに、徐脈時には I_{Na-L} が増加し¹⁵⁾QT延長が増悪するため、LQT3では睡眠中などの徐脈時に心室性不整脈を起こしやすい¹⁶⁾。LQT3と同等ではないが、この機序による徐脈依存性のQT延長

Table 3 LQTS risk score (LQTS diagnostic criteria)¹⁰⁾

	Points
Electrocardiographic findings^a	
A QTc ^b ≥ 480 ms	3
460–479 ms	2
450–459 (male) ms	1
B QTc ^b 4th minute of recovery from exercise stress test ≥ 480 ms	1
C Torsade de pointes ^c	2
D T-wave alternans	1
E Notched T-wave in three leads	1
F Low heart rate for age ^d	0.5
Clinical history	
A Syncope With stress	2
Without stress	1
B Congenital deafness	0.5
Family history	
A Family members with definite LQTS ^e	1
B Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate family members ^e	0.5
SCORE:	
≤ 1 point: low probability of LQTS	
1.5 to 3 point: intermediate probability of LQTS	
≥ 3.5 points: high probability	

^aIn the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features.

^bQTc calculated by Bazett's formula where $QTc = QT / \sqrt{RR}$.

^cMutually exclusive.

^dResting heart rate below the 2nd percentile for age.

^eThe same family member cannot be counted in A and B.

は他の遺伝型でも共通している¹⁶⁾。

心外合併症

LQTS では心外合併症を生じる場合がある。KCNQ1 または KCNE1 のホモ接合性変異や複合ヘテロ接合性変異では聾を伴う Jervell and Lange-Nielsen 症候群 (JLNS) を来し得る¹⁷⁾。LQT7 (Andersen-Tawil 症候群) は KCNJ2 遺伝子変異が原因となり、周期性四肢麻痺、特異的顔貌や第 5 指の彎曲等の身体的特徴を有する¹⁸⁾。著明な U 波による QU 間隔の延長を認め、LQTS とは異なる疾患とする考えもある。LQT7 では心外合併症が揃っていない場合も多い¹⁹⁾。LQT8 は CACNA1C 遺伝子変異を原因とするが、さらに合指症、精神神経症状、特異的顔貌等の心外合併症がある場合を Timothy 症候群 (TS) と診断している^{20,21)}。精神神経症状としては特に自閉症が多いが、重度の精神運動発達遅滞やてんかんも併し多様である。また合指症を認める症例は一部に限られる。

各種検査

安静時 12 誘導心電図

① QT 間隔の計測方法

接線法によるマニュアル計測が推奨される。接線法では II あるいは V₅ 誘導で計測し、T 波下降脚の最大傾斜部分に接線を引き、P 波直前 (困難な場合は QRS 波直前) を結んだ基線と交差する点を T 波の終点とする²²⁾。自動計測で多く用いられている微分法では、接線法より QT 間隔が長く計測されやすいが、逆に T 波終末部の認識の誤りにより過小評価される場合もある。特に T 波形態に特徴のある LQTS においては自動計測とマニュアル計測の値に差があることが多い²³⁾。このため自動計測により抽出された場合は接線法によるマニュアル計測が必要であり、また自動計測で正常と判断された場合でも医師による判読が必要である。

②補正 QT 間隔とその評価

計測した QT 間隔は、心拍数 (先行 RR 間隔) で補正して評価する。補正式は数種類あり、算出される補正 QT 間隔 (QTc) は式により異なる^{23,24)}。このため、評価の際は参照する既存データと同じ補正式を使用する。例えば、LQTS リスクスコア¹⁰⁾ では Bazett の補正式 (QT 間隔/RR 間隔^{1/2)}、学校心臓検診の 1 次検診での判定²⁵⁾ では Fridericia の補正式 (QT 間隔/RR 間隔^{1/3)} を使用する。本文中では、特に断りがなければ Bazett の補正式による QTc とする。LQTS リ

スクスコアでは、全年齢で性別を問わず QTc > 460 ms、特に思春期以降の男性では QTc > 450 ms を有意な延長としている。健常者、LQTS 患者ともに、QTc は年齢により変化し、さらに性別、遺伝型による変化の違いも示されているため²⁶⁾、今後小児期独自の LQTS 診断基準が望まれる。学校心臓検診では Fridericia 補正での QTc で、小学 1 年男女 430 ms 以上、中学 1 年男女 440 ms 以上、高校 1 年男子 440 ms/女子 450 ms 以上を 1 次検診での抽出基準としている²⁵⁾。

③ T 波形態の異常

T 波形態も診断と遺伝型の推定に重要である (Fig. 1, 2)。LQT1 では、broad-based T 波が特徴的である。LQT2 では、low amplitude T 波に加えて notched (あるいは bifid) T 波を認めることがある。notched T 波は LQTS リスクスコアでも評価する所見であるが、小児期には正常でも経時的な T 波変化の過程で V2-4 を中心に notched T 波らしい波形を示す場合がある。LQT2 の典型例では左側胸部誘導や下壁誘導でも notched T 波を認める (Fig. 2)。LQT3 では late-

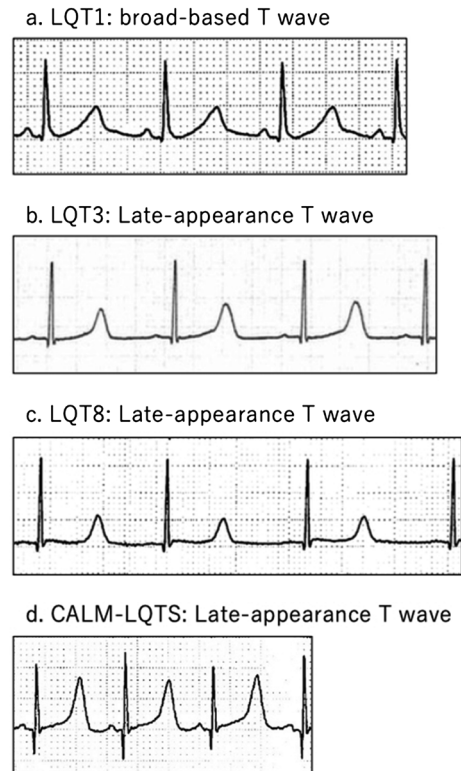


Fig. 1 Electrocardiographic patterns of LQTS

(a) A broad-based T wave is observed in LQT1. (b) LQT3, (c) LQT8, and (d) CALM-LQTS (LQT15) shows a late-appearance T wave in common. LQT3 and CALM-LQTS (LQT15) ECG data were kindly provided by Dr. Horie and Dr. Ohno.

LQT2: notched T, low amplitude

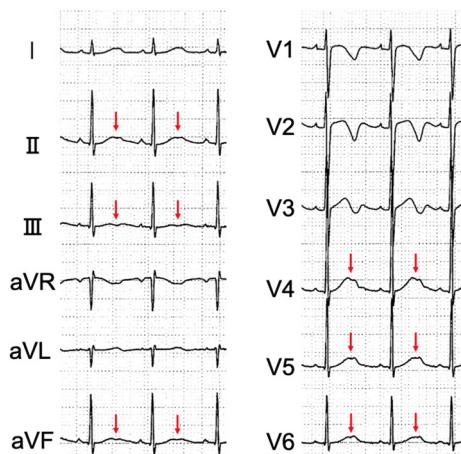


Fig. 2 Twelve-lead electrocardiogram traces of LQT2

Arrows (↓) indicates notched T waves.

appearance T波を認めるが、これは活動電位第2相（プラトー相）の延長に起因する所見である。LQT8、さらにカルモジュリン異常が原因となるCALM-LQTS（LQT14-16）では、L型カルシウム電流（ $I_{Ca,L}$ ）の増加が主病態だが、LQT3と同様にプラトー相が延長し、late-appearance T波を認める²⁷⁻²⁹。

④洞性徐脈の評価

同じ遺伝型でも病的バリエーションによる機能変化の違い等により、徐脈の有無は様々である³⁰。またLQTSリスクスコアにおいて、徐脈は年齢ごとのデータでの2パーセンタイル未満とされており¹⁰、各年齢における心拍数のデータ³¹を参照する。

二次性QT延長

成人と比較すると頻度は低いが、各種薬剤、徐脈、電解質異常（低K、低Mg、低Ca）、甲状腺機能低下等による二次性QT延長の鑑別が必要である³²。ただし、二次性QT延長と診断される症例の中に先天性LQTSの遺伝子に病的バリエーションが同定されることもあり、1) 40歳未満、2) 二次的要因解除後のQTc > 440ms、3) 心イベントの既往がある場合で病的バリエーションの同定率が高く、*KCNH2*遺伝子の病的バリエーションが多かったと報告されている³³。また心肺蘇生後の患者では、おそらくカテコラミン心筋障害により、一過性にQT間隔が延長する場合があります。T波陰性化を伴うことも参考になるが、最終的には経時の変化を踏まえて判断する³⁴。小児期のアスリートでトレーニングに関連したQT延長を認めることが報告されている³⁵。

負荷試験

①運動負荷試験

LQT1, 2の小児例において安静時QTc < 460msの症例が46%あり、エルゴメーターを用いた運動負荷試験で、回復期7分のQTcが460ms以上では感度86%・特異度96%でLQTSが診断可能であった³⁶。さらにトレッドミルあるいはエルゴメーターを用いた成人例での検討で、安静時QTcはLQTS症例の25%で正常で、回復期4分のQTc > 480msでは感度36%・特異度100%、QTc > 445msでは感度90%・特異度90%で診断可能であった³⁷。これを踏まえてLQTSリスクスコアに運動負荷後4分の項目が追加され³⁸、回復期4分のQTc > 480msで1ポイントを加算している。なお、β遮断薬内服下でも結果の解釈への影響はなかったとされており^{36,39}、内服下での評価でも差し支えない。

運動負荷試験において、QTcの経時的な変化様式は遺伝型により異なることが報告されており、これを把握しておくことは非常に重要である。LQT1では運動中からQTcは延長し、回復期1分でも引き続き延長しているが、LQT2はそのタイミングではQTcは短縮している³⁶。LQT1では運動後3分のQTcが安静時から30ms以上延長している場合に75%の確立で予測可能であり³⁹、安静時からの変化の大きさを確認することも有用である。LQT2では、回復期1分の短縮から徐々に延長し、安静時と同程度となる³⁶。LQT1, 2での変化の違いは、それぞれで低下している I_{Ks} 、 I_{Kr} について、活動電位への寄与の程度が運動による交感神経緊張や心拍数上昇に伴い変化するためと考えられる。最終的な解釈の際に、Azizらの報告³⁶にも示されているように、正常例でも回復期5分では安静時より20ms程度QTcが延長すること、LQT1において回復期1分のQTc延長は回復期3分ほど大きくないことにも留意するとよりよい。なおLQT1の心イベントリスクが、運動負荷によるQT間隔の変化の大きさで予想できるというエビデンスは十分ではない。基本状態の I_{Ks} およびカテコラミンに対する電流変化は変異体により異なっているが⁴⁰⁻⁴²、その差が必ずしも心イベントリスクと関連していないためと推察する。LQT3の変化様式はLQT2に類似しており、QTcは運動のピークでは安静時よりも短縮し、その後徐々に安静時と同程度の長さへ戻る³⁹。LQT8もLQT2に類似の変化であったが⁴³、対象が限定的であり今後追加検討が必要と考える。

②エピネフリン負荷試験

検査の意義は運動負荷試験と同様である^{44,45}。た

だしエピネフリン負荷試験では偽陽性を示す症例があり^{34,46,47}，ESC心室性不整脈患者の管理と心原性突然死予防ガイドラインではLQTS診断のための検査として推奨されていない⁴⁸。ただし，年少者などの運動負荷試験が施行困難な症例では，遺伝型と表現型の整合性の確認のための検査として実施されることもある。

③起立負荷試験

臥位から急に立位となる際の心拍数とQT時間，T波形態の変化を評価する⁴⁹。現在は成人，小児とも診断のための検査として推奨はされていない^{50,51}。急な起立時に心拍数上昇がQT短縮より鋭敏に生じるため，正常例においてもQTcは成人で50ms，小児（平均10歳）で80ms延長するが^{52,53}，一般的に心電図評価の際にはこの急な心拍数上昇時のQTc延長があることに注意が必要である。

24時間 Holter 心電図

生活上の様々な変化を記録可能で，LQTSにおいてはT波交代減少（T wave alternans; TWA），TdPが非常に稀ではあるが同定されることがある（Fig. 3）。TWAはT波形態が一拍ごとに交互に変化する所見で，再分極相の貫壁性電気勾配の変動を示している。この貫壁性電気勾配を基質にtriggered activityを契機にphase 2 reentryを生じTdPが発生し得る。したがって，TWAはTdP発生を予測する重要な所見である。LQTSリスクスコアには視覚可能なTWAが含まれているが，視覚不能なmicrovolt TWAもTdP発生と関連していると報告されている⁵⁴。またHolter心電図での最大QTcが心イベント発生の予測に有用であったとする報告もある⁵⁵。

臨床情報とこれまで述べた各種検査によりLQTSリスクスコアを評価できる。また心イベントの契機，安静時のT波形態と運動負荷試験回復期でのQTc変化様式を合わせた表現型から遺伝型が推測できている場合が多い。

遺伝学的検査

遺伝学的検査の適応については，2024年改訂版の心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン⁵⁶を参照する。LQTSでは前述の通り必ずしも典型的な表現型を示すとは限らず，循環器医が強く疑う症例については遺伝学的検査の実施が望ましい。LQTSの遺伝学的検査は2008年に保険診療（遺伝学的検査8,000点，遺伝カウンセリング1,000点）として承認されている。

①原因遺伝子のバリエント同定

近年，次世代シーケンサー（Next generation sequencer; NGS）を用いた解析が主流であり，Table 1に示すDefinitiveの遺伝子を中心に，施設ごとに解析対象遺伝子が決められている。一般的に原因遺伝子に病的バリエントが同定されたLQTS患者の90%に，KCNQ1，KCNH2，あるいはSCN5Aの病的バリエントが同定される。商業ベースでは，頻度の高いこの3遺伝子のみ解析されている。ただし滋賀医科大学でのLQTS 17遺伝子の網羅的解析により，遺伝子診断症例の5.4%にLQT8/TSの原因遺伝子であるCACNA1C遺伝子の病的バリエントが同定されており⁵⁷，late-appearance T波等の特徴から疑われる場合は，解析対象に含めることが望ましい。また乳児期から重症な表現型を示す症例ではCALM1-3も解析対象に含めるべきである⁵⁸。

②同定されたバリエントの病原性の判断

LQTS原因遺伝子にバリエントが同定された場合，まず病原性の有無を判断する必要がある。筆者はまずヒトゲノムについての最大のデータベースであるgnomAD (<https://gnomad.broadinstitute.org>)や日本人のデータベースであるTOGOVAR (<https://grch38.togovar.org/>)を参照し，健常人での同定頻度を調べている。次に既報のバリエントであれば，病原性についてバリエントと疾患についてのデータベースであるClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)を参照する。もし新規のバリエントで病原性の評価がなされていない場合，ACMGガイドライン⁵⁹に従い病原性を判断する。評価項目の一つであるアレル頻度について，

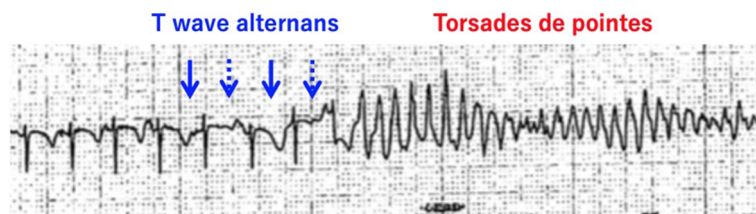


Fig. 3 T wave alternans and subsequent torsades de pointes observed in a LQT8 patient

LQTSは1/2000人の疾患で、ヘテロ接合型変異で発症している場合（常染色体顕性遺伝）が多いため、アレル頻度0.00025以下であれば疾患に関与している可能性がある。また機能予測プログラムとして、複数の予測プログラムを統合し数値化するCADDスコア (<https://cadd.gs.washington.edu>) や REVELスコア (<https://sites.google.com/site/revelgenomics/>) が最も広く用いられている。一般的にCADDスコア>20, REVELスコア>0.5~0.75で病原性があると予測している。最近ではFranklin (<https://franklin.genoox.com/clinical-db/home>) や VARSOME (<https://varsome.com/>) などのサイトも病原性評価に有用である。ところでアミノ酸の変化のない同義置換バリエーションは原則良性であるが、日本人に多いKCNQ1 c.1032G>A p.A344Asplはスプリング異常を来す変異であり注意が必要である^{60,61}。また病原性の判断と疾患重症度の予測は別に考えるべきで、この点は後述する。

遺伝型と表現型の整合性の確認が重要である。整合性が不十分な場合は未検出の遺伝子異常等がある可能性も示唆される。

心イベントのリスク評価

病原性のある遺伝子変異の重症度評価

最初にナンセンス変異であるか確認する。ナンセンス変異は、各アミノ酸に対応していたコドンが、塩基置換やフレームシフトにより、翻訳を停止する終止コドンへ変化する変異である。ナンセンス変異のあるアレルから転写されたmRNAは、ナンセンス変異依存mRNA分解機構(nonsense mediated mRNA decay; NMD)により分解されるため翻訳されない⁶²。つまり短いタンパク質が産生されるわけではなく、正常アレルのみからの翻訳となるためチャンネルの発現量が原則50%へ減少し機能低下を来す。このように遺伝子産物の量的な異常により、機能を十分に果たせなくなる状態をハプロ不全と呼ぶ。

次にナンセンス変異ではない場合について考える。LQT1, 2の原因となる I_{Ks} , I_{Kr} チャンネルはそれぞれ4量体であるため、ミスセンス変異の多くでは優勢阻害効果(Dominant-negative effect; DN)がある。例えば4量体を構成する4つのタンパクのうち無機能の変異タンパクが1つ含まれた場合の機能は3/4, 2つの場合は1/2, 3つの場合は1/4に低下しそうだが、実際には変異タンパクが正常タンパクを妨げることで、機能はそれぞれ3/4, 1/2, 1/4よりも低下する。このDNによって、ヘテロ接合型変異では総合的に50%

より大きな機能低下を生じていることがある。このようにDNでは機能低下がハプロ不全より大きくなり得るため、臨床的に重症度がより高い^{63,64}。ただしミスセンス変異の機能変化の程度は、その遺伝情報を元にイオンチャンネルとして機能するまでの過程(転写, 翻訳, trafficking, イオンチャンネル機能)への影響等により様々であり⁶⁵、機能が50%以上残存している変異もある^{63,64}。ミスセンス変異における機能低下の程度は既報を確認する必要がある。

DNでのイオンチャンネルの領域ごとの重症度比較について述べる。LQT1ではKCNQ1のC末端領域よりそれ以外の膜貫通領域や細胞質ループ領域(cytoplasmic-loop; C-loop)の病的バリエーションの方が重症度が高いとされている⁶³。さらにC-loopに重症度の高い病的バリエーションが多いことが示されているが⁴²、C-loop以外の領域(C末端領域を含む)にも、重症度の高い病的バリエーションはあることも念頭に置く^{66,67}。KCNH2では、DNでの領域ごとの重症度比較はこれまで報告がないが、pore領域にDNを来す病的バリエーションが多く、DNとハプロ不全を区別せずに行われた検討ではpore領域に病的バリエーションを有する場合が最も予後不良であった⁶⁸。将来的には、病的バリエーションごとのリスク層別化が期待されている。

複合ヘテロ接合型変異は遺伝子診断された患者の4~11%に認めるが、単一の病的バリエーションと比較し重症であり、前述した通りKCNQ1またはKCNE1では聾を伴うJLNSを来し得る¹⁷。

最後に、病状を軽減したり増悪させたりする遺伝的要因や環境因子により、LQTSの表現型は多様となり得るため、同一家系内でも重症度が異なることがあることに留意する¹。

QTc

QTc延長の程度は、心イベント発生率に有意に関連しており、最も重要なリスク因子である⁶⁹⁻⁷¹。基本的には安静時心電図で評価を行う。QTc 500ms以上で心停止や心臓突然死の危険性が特に上昇したと報告されている⁷⁰。また心イベントの既往がある場合、QTcによらず再発のリスクが高い⁷²。

経時的変化

小児期の診療では、遺伝型、性別により経時的に不整脈の危険性が変化することにも注意する。Fig. 4, 5は、滋賀医科大学のコホートデータ⁷³であるが、米国のコホート⁷⁴でも同様の傾向が示されている。

LQT1では、就学頃から初発の心イベント発生頻度

が増加し、思春期以降は減少する。学童期の男児に特に多いのは、より活動的で心イベント発生の契機が多いためと推測される。また男性においてテストステロン値が高いとQTcが短縮することが知られており⁷⁵⁾、テストステロン増加が心イベント抑制に寄与している可能性がある。一方LQT2では、13歳頃から女児の心イベントが急激に増加している。日本人女児では、思春期発来（エストロゲンの上昇）は10.0±1.4歳⁷⁶⁾、初潮は12.4±1.0歳で生じるが⁷⁷⁾、13歳頃からの心イベント増加を考慮すると月経周期に心イベントリスクの高い時期がある可能性がある。LQT2女性においては、プロゲステロン高値、特にプロゲステロン/エストロゲン比が高いほうがQTcは短く、卵胞期の初期が最もQTcが延長していた⁷⁸⁾。ただし同時期に心イベントが多いのかは不明で、今後の検討が期待される。LQT3では、性別によらず15歳頃から心

イベントが増加するが、要因ははっきりしていない。私見だが心拍数の低下傾向が一因かもしれない。また実験的にも、性ホルモンにはイオンチャネルの発現変化⁷⁹⁻⁸¹⁾、電気生理学的機能への直接作用があることが示されている⁸²⁻⁸⁵⁾が詳細は他稿をご参照いただきたい。

生活上の注意点, 治療

基本的には学校心臓検診のガイドライン²⁵⁾、遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン³²⁾、不整脈非薬物治療ガイドライン⁸⁶⁾等を参照いただきたい。以下、特に注意すべき点について述べる。

A. β 遮断薬の選択, 副作用

予防治療として β 遮断薬が最も多く使用されるが、特にナドロールの有効性が高いことが複数のレジストリー研究で示されており⁸⁷⁻⁸⁹⁾、ナドロールを第一選択薬とすることが多い。またプロプラノロールには、心イベントの再発抑制効果が他の β 遮断薬より劣っていたという報告があるが⁸⁸⁾、これはプロプラノロールが重症例の多い乳児例で使用されていたからと考察されている⁸⁹⁾。プロプラノロールは唯一、内服・静注製剤の両者がある β 遮断薬であり、その有用性は否定されないと考える。またアテノロールにもナドロールとほぼ同等の有効性があることを示した研究がある⁸⁸⁾。一方、メトプロロールの有効性については、肯定的な報告⁸⁸⁾と否定的な報告がある⁸⁷⁾。

一般的に β 遮断薬により安静時のQT間隔はほとんど短縮しないが^{87,90)}、プロプラノロールにはlate Na抑制作用があり他の β 遮断薬よりQT間隔の短縮が大きいとされている⁹¹⁾。 β 遮断薬は、LQT1では臨床的に心拍数上昇時のQT間隔および再分極のばらつきを示す $T_{peak}-T_{end}$ を短縮することが報告されており⁹²⁾、実験的にも同様の機序でTdPを抑制すること

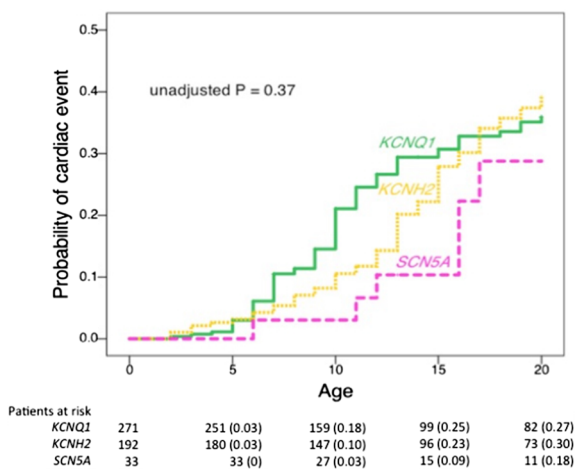


Fig. 4 Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability of a first cardiac event by 20 years according to genotype³⁴⁾

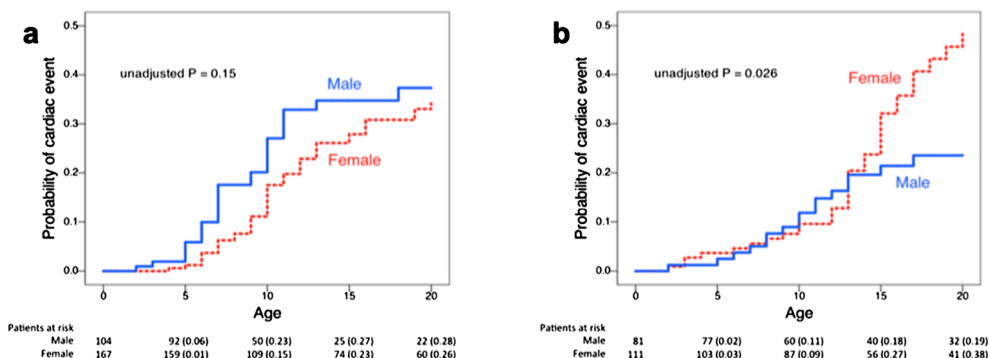


Fig. 5 Kaplan-Meier estimates of the cumulative probability of a first cardiac event by 20 years according to gender in (a) LQT1 and (b) LQT2³⁴⁾

が示されている⁹³⁾。LQT2においても心拍数上昇時のQT延長、早期後脱分極、再分極のばらつきを増加を抑制し、TdP発生を抑制することが示されている^{93,94)}。このように頻度の高いLQT1, 2においてβ遮断薬の治療効果は主に心拍数上昇時に認められ、安静時のQT短縮は治療効果判定には重要ではない。

ところでLQT3では、徐脈により増悪する病態や、実験的にβ遮断薬に催不整脈作用がある可能性が示されたことにより⁹³⁾、β遮断薬の使用は避けられてきた。しかし近年、臨床的にはβ遮断薬に催不整作用はないことが報告され⁹⁵⁾、さらに心イベントの抑制に有効であることも示されている^{90,95)}。ただし、電気生理学的機序の特殊性からLQT3とBrugada症候群の両方の表現型を示し得るSCN5A c.5350C>A p.E1784K保因者⁹⁶⁾では、病状に応じた治療決定が必要である。

β遮断薬の副作用について、LQT1, 2患儿において、稀ながら低血糖が認められている。これは膵島にも発現しているI_{Ks}およびI_{Kr}チャネルの機能低下とβ遮断薬による抑制のためインスリン分泌が増加することが原因と考えられており、特に乳幼児では注意が必要である⁹⁷⁾。

B. メキシレチンの有用性

メキシレチンはIb群のNaチャネル遮断薬で、I_{Na-L}を抑制しLQT3患者においてQTcを短縮させ、致死的不整脈の発生を減少させる⁹⁸⁾。上述の通りI_{Na-L}は他の遺伝型のQT延長にも寄与しているが、メキシレチンのQT短縮作用はLQT1, 2でも示されており^{16,99)}、これらの遺伝型でも不整脈抑制効果を有する可能性がある。さらにTS (LQT8)においても不整脈が抑制された症例が報告されており^{100,101)}、今後更なる検討が期待される。

謝辞

貴重な心電図をご提供いただき、ご助言を賜りました滋賀医科大学 堀江 稔先生、国立循環器病研究センター 大野聖子先生に深謝申し上げます。

利益相反

本稿について、開示すべき利益相反はない。

引用文献

- 1) Wilde AAM, Amin AS, Postema PG: Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2022; **108**: 332–338
- 2) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*

- 2009; **120**: 1761–1767
- 3) Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibata M, et al: Probability of diagnosed long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. *Eur Heart J* 2016; **37**: 2490–2497
- 4) Adler A, Novelli V, Amin AS, et al: An international, multicentered, evidence-based reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation* 2020; **141**: 418–428
- 5) Bains S, Neves R, Bos JM, et al: Phenotypes of overdiagnosed long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2023; **81**: 477–486
- 6) Mitani Y, Ohta K, Ichida F, et al: Circumstances and outcome of out-of-hospital cardiac arrest in elementary and middle school students in the era of public-access defibrillation. *Circ J* 2014; **78**: 701–707
- 7) Dalal AS and Van Hare GF: Syncope, in Kliegman RM, St. Geme III JW, Blum NJ, et al. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 21st ed. Philadelphia, Elsevier, 2020, pp 567–569
- 8) Fukuyama M, Horie M, Aoki H, et al: School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. *EP Europace* 2022; **24**: 1496–1503
- 9) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 1932–1963
- 10) Schwartz PJ, Ackerman MJ: The long QT syndrome: A transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013; **34**: 3109–3116
- 11) Stengl M, Volders PGA, Thomsen MB, et al: Accumulation of slowly activating delayed rectifier potassium current (I_{Ks}) in canine ventricular myocytes. *J Physiol* 2003; **551**: 777–786
- 12) Liu GX, Choi BR, Ziv O, et al: Differential conditions for early after-depolarizations and triggered activity in cardiomyocytes derived from transgenic LQT1 and LQT2 rabbits. *J Physiol* 2012; **590**: 1171–1180
- 13) Zhao Y, Wang T, Guo J, et al: Febrile temperature facilitates hERG/IKr degradation through an altered K(+) dependence. *Heart Rhythm* 2016; **13**: 2004–2011
- 14) Head CE, Balasubramaniam R, Thomas G, et al: Paced electrogram fractionation analysis of arrhythmogenic tendency in DeltaKPQ Scn5a mice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; **16**: 1329–1340
- 15) Wu L, Ma J, Li H, et al: Late sodium current contributes to the reverse rate-dependent effect of I_{Kr} inhibition on ventricular repolarization. *Circulation* 2011; **123**: 1713–1720
- 16) Li G, Zhang L: The role of mexiletine in the management of long QT syndrome. *J Electrocardiol* 2018; **51**: 1061–1065
- 17) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, et al: Long QT syndrome with compound mutation is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1411–1418
- 18) Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al: Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell* 2001; **105**: 511–519

- 19) Kimura H, Zhou J, Kawamura M, et al: Phenotype variability in patients carrying KCNJ2 mutations. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; **5**: 344–353
- 20) Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al: $Ca_{v1.2}$ calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; **119**: 19–31
- 21) Bauer R, Timothy KW, Golden A: Update on the molecular genetics of Timothy syndrome. *Front Pediatr* 2021; **9**: 668546
- 22) Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al: Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation* 2018; **138**: 2345–2358
- 23) Neumann B, Vink AS, Hermans BJM, et al: Manual vs. automatic assessment of the QT-interval and corrected QT. *EP Europace* 2023; **25**: 1–12
- 24) Luo S, Michler K, Johnston P, et al: A comparison of commonly used QT correction formulae: The effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol* 2004; **37** Suppl: 81–90
- 25) 日本循環器学会/日本小児循環器学会：学校心臓検診のガイドライン（2016年版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_sumitomo_h.pdf
- 26) Vink AS, Clur SAB, Geskus RB, et al: Effects of age and sex on the QTc interval in children and adolescents with type 1 and 2 long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; **10**: e004645
- 27) Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, et al: High prevalence of late-appearing T-wave in patients with long QT syndrome type 8. *Circ J* 2020; **84**: 559–568
- 28) Kotta M-C, Sala L, Ghidoni A, et al: Calmodulinopathy: A novel, life-threatening clinical entity affecting the young. *Front Cardiovasc Med* 2018; **5**: 175
- 29) Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al: Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias: Insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J* 2019; **40**: 2964–2975
- 30) Wilders R, Verkerk AO: Long QT syndrome and sinus bradycardia—a mini review. *Front Cardiovasc Med* 2018; **5**: 106
- 31) Rijnbeek PR, Witsenburg M, Schrama E, et al: New normal limits for the paediatric electrocardiogram. *Eur Heart J* 2001; **22**: 702–711
- 32) 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
- 33) Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al: The genetic underlying acquired long QT syndrome: Impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; **37**: 1456–1464
- 34) Ozawa J, Ohno S, Fujii Y, et al: Differential diagnosis between catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and long QT syndrome type 1: Modified Schwartz score. *Circ J* 2018; **82**: 2269–2276
- 35) Dagradi F, Spazzolini C, Castelletti S, et al: Exercise training-induced repolarization abnormalities masquerading as congenital long QT syndrome. *Circulation* 2020; **142**: 2405–2415
- 36) Aziz PF, Wieand TS, Ganley J, et al: Genotype- and mutation site-specific QT adaptation during exercise, recovery, and postural change in children with long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; **4**: 867–873
- 37) Sy RW, Werf C, Chattha IS, et al: Derivation and validation of a simple exercise-based algorithm for prediction of genetic testing in relatives of LQTS probands. *Circulation* 2011; **124**: 2187–2194
- 38) Schwartz PJ, Crotti L: QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; **124**: 2181–2184
- 39) Horner JM, Horner MM, Ackerman MJ: The diagnostic utility of recovery phase QTc during treadmill exercise stress testing in the evaluation of long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2011; **8**: 1698–1704
- 40) Wu J, Naiki N, Ding WG, et al: A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 819–827
- 41) Heijman J, Spatjens RLHMG, Seyen SRM, et al: Dominant-negative control of cAMP-dependent IKs upregulation in human long-QT syndrome type 1. *Circ Res* 2012; **110**: 211–219
- 42) Barsheshet A, Goldenberg I, O-Uchi J, et al: Mutations in cytoplasmic loops of the KCNQ1 channel and the risk of life-threatening events: Implication for mutation-specific response to β -blocker therapy in type 1 long-QT syndrome. *Circulation* 2012; **125**: 1988–1996
- 43) Harada M, Suzuki H, Ohno S, et al: Dynamic QT change in long QT syndrome type 8. *Circ J* 2019; **83**: 1614
- 44) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Epinephrine unmask latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 633–642
- 45) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; **1**: 276–283
- 46) Vyas H, Hejlik J, Ackerman MJ: Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: Diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation* 2006; **113**: 1385–1392
- 47) Churet M, Luttoo K, Hocini M, et al: Diagnostic reproducibility of epinephrine drug challenge interpretation in suspected long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; **30**: 896–901
- 48) Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al: 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; **43**: 3997–4126
- 49) Chorin E, Havakuk O, Adler A, et al: Diagnostic value of T-wave morphology changes during “QT stretching” in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2015; **12**: 2263–2271
- 50) Vink AS, Hermans BJM, Hooglugt JLQ, et al: Diagnostic accuracy of the standing test in adults suspected for congenital long-QT syndrome. *J Am Heart Assoc* 2023; **12**: e026419
- 51) Vink AS, Hermans BJM, Pimenta J, et al: Diagnostic accuracy of the response to the brief tachycardia provoked by standing in children suspected for long QT syndrome. *Heart Rhythm O2* 2021; **2**: 2149–2159
- 52) Filippini LHPM, Postema PG, Zoubin K, et al: The brisk-standing-test for long QT syndrome in prepubertal school children: Defining normal. *EP Europace* 2018; **20** F11: f108–f112
- 53) Viskin S, Postema PG, Bhuiyan ZA, et al: The response

- of the QT interval to the brief tachycardia provoked by standing. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1955–1961
- 54) Takasugi N, Goto H, Takasugi M, et al: Prevalence of microvolt T-wave alternans in patients with long QT syndrome and its association with torsade de pointes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; **9**: e003206
 - 55) Yoshinaga M, Ninomiya Y, Tanaka Y, et al: Holter electrocardiographic approach to predicting outcomes of pediatric patients with long QT syndrome. *Circ J* 2024; **88**: 1176–1184
 - 56) 日本循環器学会/日本心臓病学会/日本小児循環器学会：心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン（2024年改訂版）。https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf
 - 57) Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, et al: An NGS-based genotyping in LQTS: Minor genes are no longer. *J Hum Genet* 2020; **65**: 1083–1091
 - 58) Crotti L, Spazzolini C, Nyegaard M, et al: Clinical presentation of calmodulin mutations: The international calmodulinopathy registry. *Eur Heart J* 2023; **44**: 3357–3370
 - 59) Richards S, Aziz N, Bale S, et al: ACMG Laboratory Quality Assurance Committee: Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; **17**: 405–424
 - 60) Itoh H, Dochi K, Shimizu W, et al: A common mutation of long QT syndrome type 1 in Japan. *Circ J* 2015; **79**: 2026–2030
 - 61) Wuriyanghai Y, Makiyama T, Sasaki K, et al: Complex aberrant splicing in the induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes from a patient with long QT syndrome carrying KCNQ1-A344Aspl mutation. *Heart Rhythm* 2018; **15**: 1566–1574
 - 62) Gong Q, Stump MR, Zhou Z: Position of premature termination codons determines susceptibility of hERG mutations to nonsense-mediated mRNA decay in long QT syndrome. *Gene* 2014; **539**: 190–197
 - 63) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AAM, et al: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; **115**: 2481–2489
 - 64) Aizawa T, Wada Y, Hasegawa K, et al: Non-missense variants of KCNH2 show better outcomes in type 2 long QT syndrome. *EP Europace* 2023; **25**: 1491–1499
 - 65) Specterman MJ, Behr E: Cardiogenetics: The role of genetic testing for inherited arrhythmia syndromes and sudden death. *Heart* 2023; **109**: 434–441
 - 66) Yagi N, Itoh H, Hisamatsu T, et al: A challenge for mutation specific risk stratification in long QT syndrome type 1. *J Cardiol* 2018; **72**: 56–65
 - 67) Kashiwa A, Itoh H, Makiyama T, et al: Clinical characterization of type 1 long QT syndrome caused by C-terminus K_{V7.1} variants. *Heart Rhythm* 2024; **21**: 1113–1120
 - 68) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AAM, et al: Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 2052–2062
 - 69) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1866–1874
 - 70) Sauer AJ, Moss AJ, McNitt S, et al: Long QT syndrome in adults. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 329–337
 - 71) Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al: Interplay between genetic substrate, QTc duration, and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 1663–1671
 - 72) Liu JF, Jons C, Moss AJ, et al: International Long QT Syndrome Registry: Risk factors for recurrent syncope and subsequent fatal or near-fatal events in children and adolescents with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 941–950
 - 73) Ozawa J, Ohno S, Hisamatsu T, et al: Pediatric cohort with long QT syndrome: KCNH2 mutation carriers present late onset but severe symptoms. *Circ J* 2016; **80**: 696–702
 - 74) Kutuyifa V, Daimee UA, McNitt S, et al: Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018; **23**: e12537
 - 75) Zhang Y, Ouyang P, Post WS, et al: Sex-steroid hormones and electrocardiographic QT-interval duration: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2011; **174**: 403–411
 - 76) Matsuo N: Skeletal and sexual maturation in Japanese children. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993; **2** Suppl1: 1–4
 - 77) Ashizawa K: Skeletal and sexual maturation and growth in Tokyo girls: Longitudinal observations. *Clin Pediatr Endocrinol* 1993; **2** Suppl1: 5–8
 - 78) Bjelic M, Zareba W, Peterson DR, et al: Sex hormones and repolarization dynamics during the menstrual cycle in women with congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2022; **19**: 1532–1540
 - 79) Yang X, Mao X, Xu G, et al: Estradiol up-regulates L-type Ca²⁺ channels via membrane-bound estrogen receptor/phosphoinositide-3-kinase/Akt/cAMP response element-binding protein signaling pathway. *Heart Rhythm* 2018; **15**: 741–749
 - 80) Anneken L, Baumann S, Vigneault P, et al: Estradiol regulates human QT-interval: Acceleration of cardiac repolarization by enhanced KCNH2 membrane trafficking. *Eur Heart J* 2016; **37**: 640–650
 - 81) Wu ZY, Yu DJ, Soong TW, et al: Progesterone impairs human ether-a-go-go-related gene (HERG) trafficking by disruption of intracellular cholesterol homeostasis. *J Biol Chem* 2011; **286**: 22186–22194
 - 82) Kurokawa J, Tamagawa M, Harada N, et al: Acute effects of oestrogen on the guinea pig and human IKr channels and drug-induced prolongation of cardiac repolarization. *J Physiol* 2008; **586**: 2961–2973
 - 83) Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX, et al: Progesterone regulates cardiac repolarization through a nongenomic pathway: An in vitro patch-clamp and computational modeling study. *Circulation* 2007; **116**: 2913–2922
 - 84) Bai CX, Kurokawa J, Tamagawa M, et al: Nontranscriptional regulation of cardiac repolarization currents by testosterone. *Circulation* 2005; **112**: 1701–1710
 - 85) Ueoka A, Sung YL, Liu X, et al: Testosterone does not shorten action potential duration in Langendorff-perfused rabbit ventricles. *Heart Rhythm* 2022; **19**: 1864–1871
 - 86) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会：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
- 87) Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al: Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome type 1 and 2. *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 2092–2099
 - 88) Abu-Zeitone A, Peterson DR, Polonsky B, et al: Efficacy of different beta-blockers in the treatment of long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 1352–1358
 - 89) Wilde AAM, Ackerman MJ: Beta-blockers in the treatment of congenital long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; **64**: 1359–1361
 - 90) Dusi V, Dagradi F, Spazzolini C, et al: Long QT syndrome: Importance of reassessing arrhythmic risk after treatment initiation. *Eur Heart J* 2024; **45**: 2647–2656
 - 91) Bankston JR, Kass RS: Molecular determines of local anesthetic action of beta-blocking drugs: Implications for therapeutic management of long QT syndrome variant 3. *J Mol Cell Cardiol* 2010; **48**: 246–253
 - 92) Bennett MT, Gula LJ, Klein GJ, et al: Effect of beta-blockers on dynamics in the long QT syndrome: Measuring the benefit. *EP Europace* 2014; **16**: 1847–1851
 - 93) Shimizu W, Antzelevitch C: Differential effects of beta-adrenergic agonists and antagonists in LQT1, LQT2 and LQT3 models of the long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 778–786
 - 94) Koponen M, Marjamaa A, Vaananen H, et al: Effects of β -blockers on ventricular repolarization documented by 24-hour electrocardiography in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm* 2022; **19**: 1491–1498
 - 95) Wilde AAM, Moss AJ, Kaufman ES, et al: Clinical aspects of type 3 long-QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation* 2016; **134**: 872–882
 - 96) 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
 - 97) Poterucha JT, Bos JM, Cannon BC, et al: Frequency and severity of hypoglycemia in children with beta-blocker-treated long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2015; **12**: 1815–1819
 - 98) Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al: Gene-specific therapy with mexiletine reduces arrhythmic events in patients with long QT syndrome type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; **67**: 1053–1058
 - 99) Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al: Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; **12**: e007280
 - 100) Gao Y, Xue X, Hu D, et al: Inhibition of late sodium current by mexiletine: A novel pharmacotherapeutical approach in timothy syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; **6**: 614–622
 - 101) Ozawa J, Ohno S, Melgari D, et al: Increased $Ca_{v1.2}$ late current by a CACNA1C p.R412M variant causes an atypical Timothy syndrome without syndactyly. *Sci Rep* 2022; **12**: 18984