

Therapeutic Efficacy of Maxilefine for Long QT Syndrome Type 2: Evidennce From Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes, Transgenic Rabbits, and Patients.

—高リスクの QT 延長症候群 2 型患者にメキシレチンを投与すべきである—

Crotti L, et al. *Circulation* 2024 Jun 28. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068959.

背景

QT 延長症候群の臨床管理は大きく進歩したが、 β 遮断薬治療では十分に保護されない患者もいる。メキシレチンはよく知られたナトリウムチャンネル遮断薬であり、ナトリウムチャンネルを介する QT 延長症候群 3 型患者に対する有効性が証明されている。本研究の目的は、患者特異的ヒト人工多機能性幹細胞由来の心筋細胞、トランジェニック LQT2 ウサギモデル、および QT 延長症候群 2 型 (LQT2) 患者を用いて LQT2 におけるメキシレチンの有効性を評価することである。

方法

LQT2 患者 2 例 (KCNH2-p.A561V, KCNH2-p.R366X) から採取したヒト多能性幹細胞を用い、マルチウェル多電極アレイシステムを用いて、メキシレチン投与前および投与後に QTc の代用指標となる心拍数補正フィールド電位持続時間を測定した。トランスジェニック LQT2 ウサギ (KCNH2-p.G628S) から単離した心筋細胞において、ベースライン時とメキシレチン投与後に 90%再分極時の活動電位持続時間 (APD₉₀) を評価した。LQT2 患者 96 名にメキシレチンが投与された。QTc 短縮 ≥ 40 ms の患者をレスポnderと定義した。メキシレチンの抗不整脈効果はポアソン回帰モデルによって評価された。

結果

メキシレチン急性投与後、LQT2 患者由来のヒト多能性幹細胞は、ジメチルスルホキシド対象と比較して、心拍数補正後のフィールド電位持続時間の有意な短縮を示した。LQT2 ウサギから単離した心筋細胞において、急性メキシレチンは APD₉₀ を有意に短縮させた (Δ LPD 短縮 113ms)。これは異なる LQT2 モデル系において、メキシレチンを介した短縮が強いことを示している。メキシレチンは LQT2 患者 96 人に慢性的に (n=60)、または急性経口薬物試験後に (n=36) 投与された：メキシレチンのみを慢性的に服用した患者の 65%、急性経口試験を行なった患者の 75%がレスポnderであった。ベースの QTc と試験中の Δ QTc に有意な相関がみられた ($r=-0.8$; $P<0.001$)。経口薬物試験は 93%の患者で長期効果を正しく予測した。メキシレチンは年間平均イベント発生率を 0.10 (95%信頼

区間 0.07-0.14) から 0.04 (95%信頼区間 0.02-0.08) に減少させ、発生率比は 0.40 (95%信頼区間 0.16-0.84) であり、イベント発生率を 60%減少させた (P=0.01)。

結論

メキシレチンは、LQT2 ヒト人工多能性幹細胞、LQT2 ウサギモデル、および LQT2 患者の大部分において、心臓再分極を有意に短縮した。さらに、メキシレチンは抗不整脈効果を示した。したがって、メキシレチンは高リスクの LQT2 患者において、従来に治療法に追加する有効な治療選択肢と考えられる。

コメント

この論文は、先天性 QT 延長症候群 (congenital long QT syndrome: 先天性 LQTS) における translational research の論文である。筆者らは、メキシレチンで有意に QT が短縮した 8 症例について報告している。しかし、メキシレチンが本当に LQTS2 患者に対して治療の選択肢となりうるかどうか評価するためには、より大規模な研究が必要であり、本研究が実施された。

先天性 LQTS は、QT 間隔の延長と torsade de pointes (TdP) とよばれる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。先天性 LQTS は遺伝性不整脈であり、LQT2 と LQTS3 の原因遺伝子はそれぞれ *KCNH2* と *SCN5A* である事が知られている。LQT2 患者の管理としては、運動制限が重要である。薬物治療としては、 β 遮断薬が第一選択薬であるが、LQT1 に比べて有効率が低く (59%)、他の不整脈薬 (メキシレチン、ベラパミル) が必要な場合が多いことが知られている。

(Schwartz PJ, et al. *Circulation*. 2001; 103: 89-95.) 一方、LQT3 患者では、メキシレチンが第一選択薬となっている。(Shimizu W. *Cardiovasc Res*. 2005; 67: 347-356.) 本

研究により、LQTS2 患者におけるメキシレチンの投与が有効である可能性が示唆された。 β 遮断薬が第一選択であることは変わらないと思われるが、効果不十分な患者ではメキシレチン投与の選択される可能性がある。今回の研究では比較的高いリスクの方が対象となっていた。今後、リスクがそれほど高くない患者での治療効果についても明らかになることが期待される。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科 廣瀬雅教