

IX. QT間隔による心機能評価と 予後の予測

秋山俊雄(ローチェスター大学内科心臓学 名誉教授)

1. はじめに

前回の心電図講義(予後シリーズⅧ)では、臨床現場で頻繁に遭遇するST下降・陰性T波と心機能・予後の関係について述べた¹⁾。今回の講義では、QT間隔に焦点をあて、心拍数の影響、年齢・性差、計測手法、QT延長または短縮をもたらす疾患の種類、頻度および予後などについて考察する。

2. QT延長が認められた2枚の心電図

はじめに、2枚の安静時12誘導心電図を提示する(図1, 2)。各々の心電図には、患者の病態、心機能および予後を推測する多くの情報が含まれている。それらに重点を置いた筆者の読み方は、本講義の終盤で述べる(p. 243)。

3. QT延長と心臓突然死の歴史

QT間隔が顕著に延長した患者では、しばしば多形性心室頻拍が発生し、心臓突然死に至る場合がある。この現象が広く知られるようになったのは、Einthovenによる心電計の発明(20世紀初頭)から半世紀を経た頃であった。その歴史をたどるには、17世紀にまで遡る必要がある。

● **Keywords** : QT間隔, QT延長, QT短縮, 性差, torsade de pointes, 予後

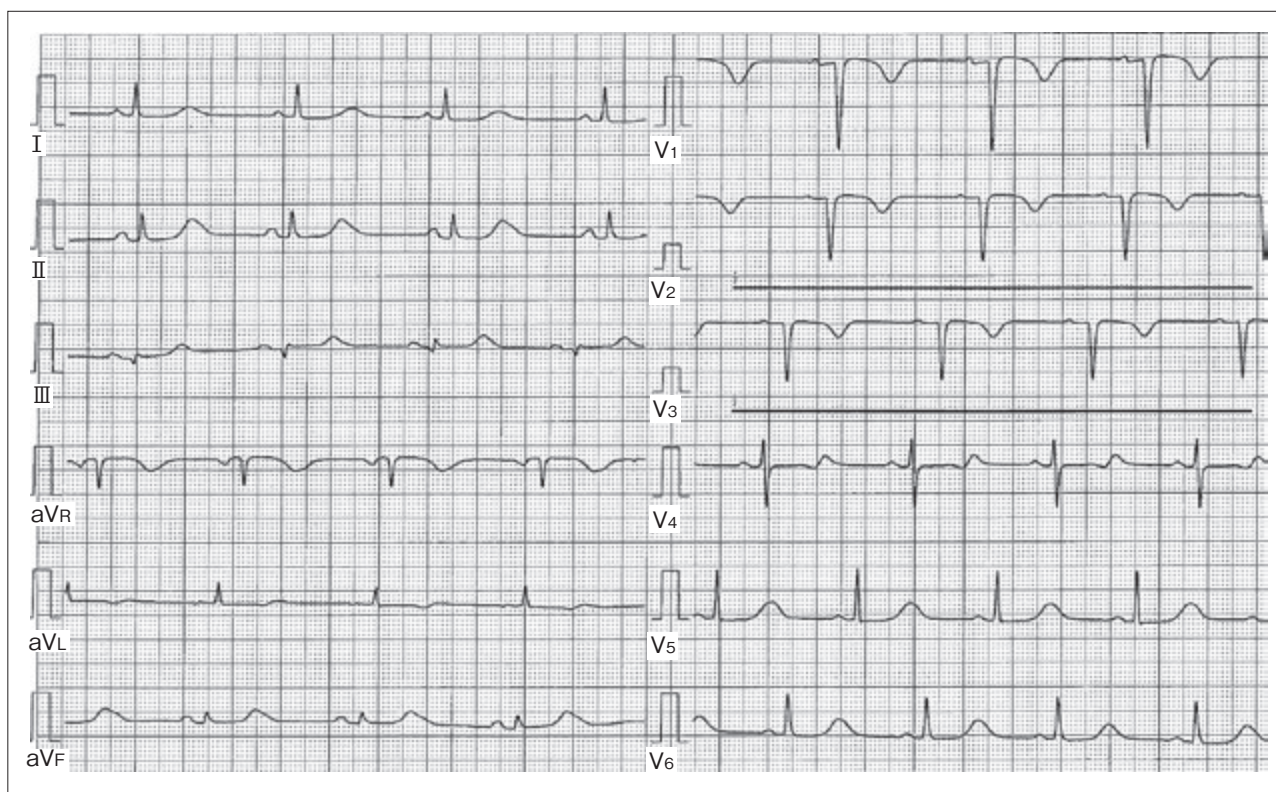


図1 51歳女性，新薬の臨床試験で薬剤投与前に記録された安静時12誘導心電図

患者は，心筋梗塞の既往があり，長年におよぶ高血圧の治療のため利尿薬を服用していた．この心電図が記録されたとき，胸痛や呼吸困難，動悸などはなく，身体所見はおおむね正常であった．この心電図から，心機能や予後を推測することは可能だろうか？（心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm）

南米のペルー，ボリビアの原住民は，昔からキナ(cinchona)の樹皮より抽出したアルカロイド(キニーネ，quinine)を解熱・鎮痛，精神高揚の薬として服用していた．1630年には，スペインの宣教師が持ち帰り，欧州に伝えた．その後，オランダ植民地のジャワ島にキナの種子が運ばれ，大量に栽培されて，キニーネとして欧州に輸出された²⁾．そして，湿地の多い都市(ローマなど)で流行していたマラリアに有効であることが確かめられた．Jean-Baptiste Senacが，1749年に執筆した心臓病の医学書には，キニーネがマラリアのみならず，動悸の治療にも有効であることが記述されている^{2), 3)}．1853年には，Pasteurによって，キニーネとその光学異性体であるキニジン(quinidine)が精製された²⁾．1912年には，ウィーンに内科教授として赴任した Wenkebach 博士が，キニーネ投与後に心房細動から正常調律へ回復した1症例を報告した⁴⁾．その後，心房細動にはキニーネよりもキニジンのほうが有効性が高いことが示され，広く使用されるようになった^{5), 6)}．キニジン投与患者では，その当時から失神(quinidine syncope)や突然死を起こす例が報告され，心電図ではQRS幅の延長に加えてQT延長も認められたが，それらの因果関係が注目されることはなかった．

1950年代後半から1960年代前半には，Jervell, Lange-NielsenやWard, Romanoらによって，心電図にQT延長を認める例で，突然死の頻度が高い家系の存在が報告され^{7)~9)}，遺伝性QT延長症候群

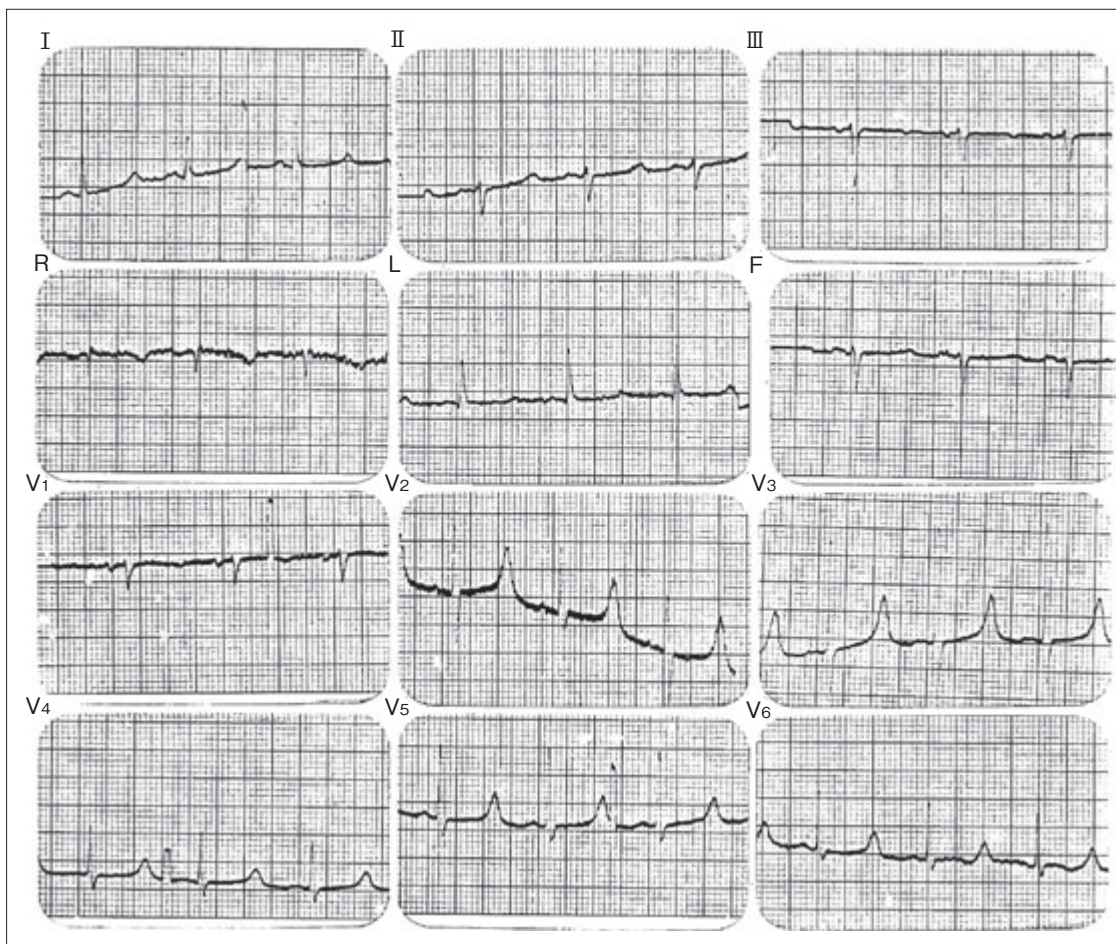


図2 78歳男性，精神科通院中(対人関係困難)，動悸と労作時呼吸困難あり

数ヵ月前より対人関係が困難となり精神科に通院していた。患者は，最近になって動悸と労作時呼吸困難を感じるようになり，心臓外来に紹介され，心電図を記録した。この心電図から，患者の病態，心機能，予後を推測することは可能だろうか？(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

(hereditary long QT syndrome)と総称されるようになった。それらの患者では，顕著なQT延長とともに，しばしば torsade de pointes (TdP)とよばれる，特徴的な非持続性多形性心室頻拍(QRS波の振幅と極性がリボンを振るように変化する)が発生した^{10), 11)}。これを契機にして，キニジン投与中の失神や突然死が，薬物による過度のQT延長が基盤となって誘発されるTdPに起因することが明らかにされた¹²⁾。

その後，キニジン以外の多くの抗不整脈薬(プロカインアミド，ジソピラミド，ドフェチリド，イブチリド，アミオダロンなど)や，抗ヒスタミン薬，抗生物質，向精神薬でもQT延長が生じ，比較的まれではあるがTdPや突然死が起こりうることを確認された¹³⁾。このため，すでに市販されているが，認可が取り消された薬剤もある。現在，米国の不整脈突然死症候群財団(Sudden Arrhythmia Death Syndrome Foundation)のホームページには，QT延長からTdPを引き起こす可能性がある一連の薬剤が記載されているが，そのリストは9ページにも及んでいる¹⁴⁾。

近年、米国、欧州諸国、日本では、投薬後に心電図 QT 間隔が過度に延長する新薬は、認可に際して特に慎重に検討されることが多くなった。その基準として、心拍数で補正した QT 間隔 (QTc) が、投薬前に比べて投薬後に平均 5～10 ms 以上延長することが提示されている^{15), 16)}。

Coplen らは、心房細動患者に対する直流通電除細動後のキニジンの洞調律維持効果を検証した 6 つの無作為化対照試験 (1970～1984 年) の meta-analysis を行い、1990 年に報告している (対象患者総数 808 人)¹⁷⁾。それによると、1 年後に洞調律であった頻度は、キニジン治療群 (50.2 %) のほうが Control 群 (24.7 %) よりも有意に高かった ($p < 0.001$)。しかし、観察期間中の全死亡率もキニジン治療群 [2.9 % (12/413)] のほうが Control 群 [0.8 % (3/387)] より有意に高かった ($p < 0.05$)¹⁷⁾。キニジン投薬患者に突然死が起こる例がまれではないことは、半世紀以上に及ぶ臨床経験から示唆されてきたが、Coplen らの報告は、その危険性を支持するものである¹⁷⁾。その後に行われた心房細動や心筋梗塞後の心室不整脈に関する大規模臨床試験では、キニジンとその類似薬は使用されていない^{18)～21)}。

4. QT 間隔と心拍数の関係

a) 心拍数の影響

心拍数が変化すると、心室の不応期もそれに伴って変化する。Janse, Durrer らは、完全房室ブロックを作成した麻酔開胸犬実験で、この現象を解析している²²⁾。左室ペーシングの刺激間隔を 600 ms (100 拍/分) から 300 ms (200 拍/分) に突然上げると、不応期は徐々に短縮し、300～500 拍後に新たな定常状態に達した (不応期が約 50 ms 短縮)。このペーシングレートの増加に伴う不応期短縮効果 (“on” effect) は、全体を 100% とすると、1 拍目で約 30% の短縮、2 拍目でさらに 10% の短縮が生ずることが示された。ペーシングレートを突然下げると、反対に不応期が徐々に延長し、数百拍後に新たな定常状態に達した (“off” effect)²²⁾。

心電図の QT 間隔は、不応期とほぼ一致して変化する事が予測される。Lau らは、心血管薬を服用していない完全房室ブロック患者 7 名を対象に、心室ペーシングレートの突然の増加または減少が心電図 QT 間隔に及ぼす影響を解析している (図 3)²³⁾。ペーシングレートを 110 拍/分から突然 50 拍/分に下げると、QT 間隔は急激に延長した後、徐々に延長の程度が増し、数分で新たな定常状態となった (図 3 左)。ここで、ペーシングレートを 110 拍/分に戻すと、QT 間隔は急激に短縮した後、徐々に短縮の程度が増し、約 3 分でベースラインに戻った。ペーシングレートを 110 拍/分から 70 拍/分、あるいは 90 拍/分へ変化させたときも、同じような時間経過で QT 間隔が変化した。ペーシングレートを step down したときは 189 ± 25 sec (平均 $\pm$ 標準誤差) で 90% の QT 延長が達成され、step up したときは 136 ± 16 sec で 90% の QT 短縮が達成された。両者の時間には有意差があった ($p < 0.01$)²³⁾。このように、心室ペーシングレートが上昇したときと低下したときで QT 間隔が定常状態に達するまでの時間が異なる現象は、ヒステレーシス (hysteresis) とよばれる²³⁾。

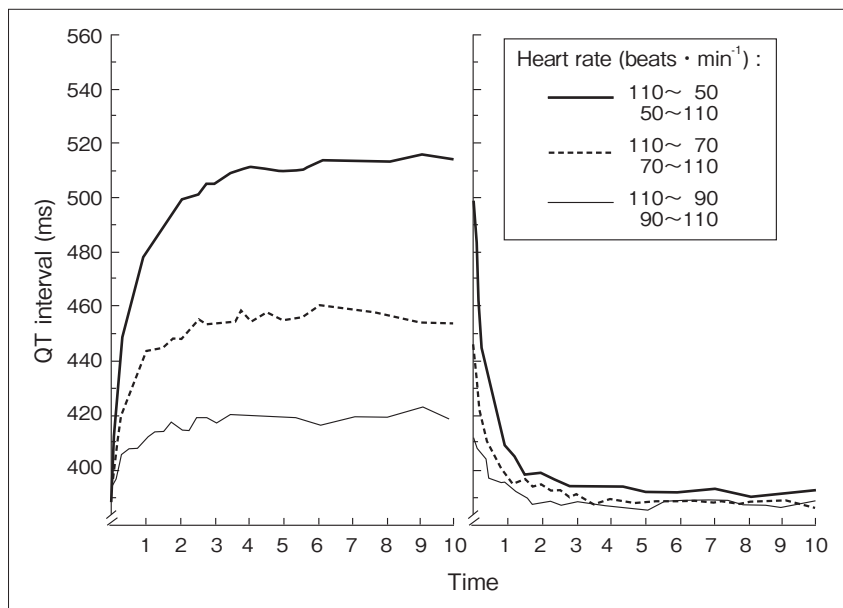


図3
心室ペースングレートを突然変えたときのQT間隔の変化

完全房室ブロック患者(7人)を対象に、心室ペースングレートを突然変えたときの心電図QT間隔の推移を観察した(7人の平均値)。

左：ペースングレートを110拍/分から50拍/分(太い実線)、70拍/分(破線)、または90拍/分(細い実線)に下げたとき(step down)の変化。

右：ペースングレートを50拍/分(太い実線)、70拍/分(破線)あるいは90拍/分(細い実線)から110拍/分に上げたとき(step up)の変化。

縦軸はQT間隔(ms)、横軸はstep downまたはstep upからの時間(分)を表す。

[文献23)より引用]

b) 補正式

オックスフォード大学のBazett教授は、キニーネやキニジンが心房細動の治療に使用され始めた時代に、当時開発されて間もない心電計で記録された心電図QT間隔で心室収縮期間隔の心拍数依存性を評価することを考案した²⁴⁾。その結果、心室の収縮期間隔(systole)は、心電図のRR間隔(cycle)と、心拍数によって影響を受けない定数Kの関数で表現できることが示された²⁴⁾。

$$\text{Systole} = K \cdot \sqrt{\text{cycle}}$$

この式は下記のように書き換えることができる

$$K = \text{Systole} / \sqrt{\text{cycle}}$$

SystoleはQT間隔、cycleはRR間隔に対応するため、

$$\text{QTc} = \text{QT} / \sqrt{\text{RR}}$$

となる(QTcのcはcorrectedの意味)

現在、最も広く使われているこの補正式が、心電図学の黎明期にわずか39人の成人被験者から記録された心電図の解析結果に基づいて考案されたことは、特筆すべき事実である。Bazettは、QT間隔は心拍数によって左右されるため、その比較には、上記補正式を使用する必要があることを述べるにとどまらず、QTcは男性のほうが女性よりも、約5 ms短いことを提示している²⁴⁾。Bazettの後、この式では心拍数の影響を十分補正しきれないことが認識され、それに代わる多くの補正式が提唱された^{25)~28)}。それらのうちで比較的広く用いられているのはFridericia補正式と、Hodges補正式、Framingham補正式である²⁶⁾。

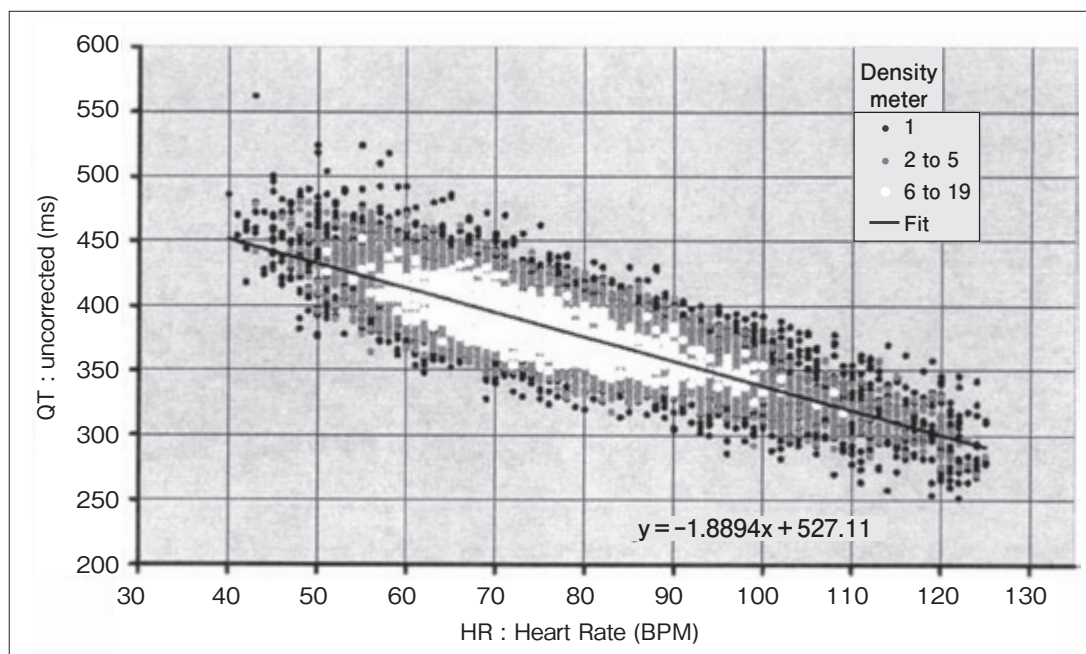


図4 安静時心電図のQT間隔と心拍数の関係

米国4病院で記録された10,303人(女性4,883人, 男性5,420人)の安静時心電図データ(自動診断ではいずれも正常と判定)から, QT間隔と心拍数の関係をプロットした. 各々の点は, 1人(●), 2~5人(●), 6~19人(○)のデータを表し, 全体の分布が回帰直線($y = -1.8894x + 527.11$)で表示されている[x: 安静時心拍数(拍/分, BPM), y: QT間隔(ms)].

[文献26)より引用]

$$\text{Fridericia補正式: } QTcF = QT / \sqrt[3]{RR}$$

$$\text{Hodges補正式: } QTcH = QT + 105(1/RR - 1)$$

$$\text{Framingham補正式: } QTcFr = QT + 0.154(1000 - RR)$$

RR間隔の単位は, Bazett補正式, Fridericia補正式, Hodges補正式ではsecであり, Framingham補正式ではmsである. 直線的(linear)な式であるHodges補正式やFramingham補正式のほうが, 非直線的(non-linear)な式であるBazett補正式や, Fridericia補正式よりも正確な補正が得られるようである^{25), 26), 28)}.

図4には, 10,303人の正常と判定された安静時心電図で計測したQT間隔と心拍数の関係がプロットされている²⁶⁾. 各々の点は, 1人(●), 2~5人(●), 6~19人(○)のデータを表し, 全体の分布が回帰直線($y = -1.8894x + 527.11$)で表示されている. このような大きな正常集団の解析では, 安静時心拍数とQT間隔の間に直線関係が存在するため, 非直線的なBazett補正式やFridericia補正式では正確

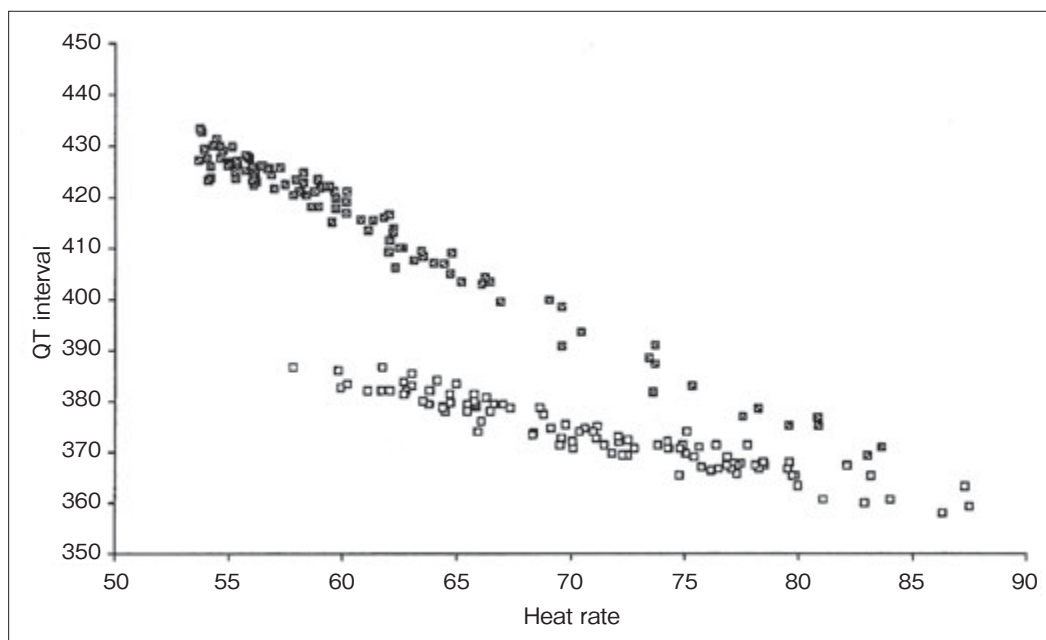


図5 心拍数・QT間隔関係の個体差

二人の健康中年男性で12誘導ホルター心電図を記録し、各々100カ所の記録部位を選んで心拍数・QT間隔関係をプロットした。■と□のデータ分布から心拍数・QT間隔関係に明らかな個体差(intersubject variance)があることがわかる。

〔文献27)より引用〕

な補正が得られないことが示唆される。しかし、大規模集団の解析結果を補正式として用いる手法(population correction method, あるいは formula-based method)は、複雑すぎるという問題点があり、臨床現場では依然として Bazett 補正式が最も広く使用されている。

日米欧医薬品規制調整国際会議(ICH)からは、開発中の薬物の心臓副作用を評価するためガイダンス(E14)が公表されている。それによると、新薬(非抗不整脈薬)が規制当局(FDA など)の承認を得るには、統計学的に厳密にデザインされたQT検査(Thorough QT study)を行い、有意なQT延長作用がないことの立証が義務付けられている^{29), 30)}。このガイダンスでは、いくつかのQT補正手法が示されているが、そのうちのひとつがホルター心電図を用いる手法である。あらかじめ、個々の被験者で、投薬前に記録されたホルター心電図から、心拍数の異なる多くの心拍のQT間隔を計測し、その被験者に特有の心拍数・QT間隔関係を求める。そして、その関係式を用いて投薬時の補正QT間隔を評価する(図5)。この補正法は、心拍数・QT間隔関係に個体差(intersubject variance)があることを重視する手法で、subject specific QT adjustment, あるいは individual corrected QT (QTcI), individual RR-QT relationship などとよばれる^{29), 30)}。

5. QT 間隔と年齢・性, 人種

a) 年齢・性差

Bazett は, すでに述べたように, QT 間隔に男女差があることを 1920 年に言及している²⁴⁾. その後, この記述の正当性は, 近代統計学の手法を用いた多くの解析で確認された.

フラミンガム研究では, 住民 5,209 人(1948 年の調査開始時 30~62 歳)の心電図と予後(追跡期間 30 年)の関係が解析され, 1991 年に発表された³¹⁾. それによると, Bazett 式で補正した QTc は高齢者ほど長く, 女性のほうが男性よりも長かった(0.401 ± 0.027 vs. 0.385 ± 0.029 sec, $p < 0.05$)³¹⁾.

イタリアとフランスの健常若年成人 40 人を対照とする研究(男性 20 人, 平均 26 ± 5 歳; 女性 20 人, 平均 28 ± 9 歳)では, 24 時間のホルター心電図記録を 30 sec ごとの 2,880 templates に分けた解析が行われた³²⁾. その結果, 女性は男性に比べて平均 RR 間隔が短く(803 ± 129 vs. 877 ± 86 ms, $p=0.037$), Bazett 式で補正した平均 QTc が長いこと(420 ± 17 vs. 400 ± 200 ms, $p=0.0005$)が示された³²⁾.

2004 年には, 米国の 4 病院で記録された安静時 12 誘導心電図のうち, 正常と診断された 10,303 人の心電図について QT 間隔と心拍数が解析された(平均年齢 49 ± 16 歳, 平均心拍数 78.6 ± 16.9 拍/分)²⁶⁾. 補正されていない QT 間隔は男性のほうが女性よりも 8.6 ms 短く, 4 種類の式で補正した QTc は男性のほうが女性よりも 8.0~9.8 ms 短かった²⁶⁾.

Williams らは, Duke 大学の心臓カテーテル検査室に蓄積された大規模データ(Duke Databank for Cardiovascular Disease, DDCD)を用いた研究で, 冠動脈疾患患者における QT 間隔と, 性別・人種および予後の関係について, 2012 年に重要な報告をしている³³⁾. 対象は, 1989 年から 2010 年までの 22 年間に心臓カテーテル検査を受けた 122,611 人のうち, 患者自身の冠動脈(native coronary arteries)に一カ所以上狭窄($> 75\%$)が認められ, 30 日以内に心電図が記録された 19,252 人である(平均年齢 62.4 歳, 女性 35%, 黒人 20%). QTc (Bazett 補正式)は, 男性のほうが女性よりも短く(417.9 ± 34.4 vs. 433.4 ± 33.6 ms, $p < 0.0001$), 男女を合計すると白人のほうが黒人よりも短かった(422.1 ± 34.3 vs. 428.1 ± 36.9 ms, $p < 0.0001$). 多変量解析の結果, QTc 延長と有意な関連が認められた危険因子は, 左室駆出率の低下, 拡張期血圧上昇, 心筋梗塞の既往, および糸球体濾過率の低下であった³³⁾.

Rautaharju らは, 14,379 人の一般市民(年齢 0~75 歳)を対象とする調査研究(NHANES 2, HHANES)で, 心拍数および QT の年齢分布と性差を解析している³⁴⁾. 平均心拍数は 0~1 歳で最も速く(男 131 ± 17.9 , 女 132 ± 17.5 拍/分), 20~30 歳で最も緩徐であった(男 66 ± 10.8 , 女 71 ± 10.5 拍/分). 心拍数で補正しない QT 間隔には性差が認められなかった. 一方, 心拍数で補正した QTc は男性のほうが女性よりも有意に短かった. 加齢に伴う QTc の変化は男女で異なる様相を示した: 女性では加齢

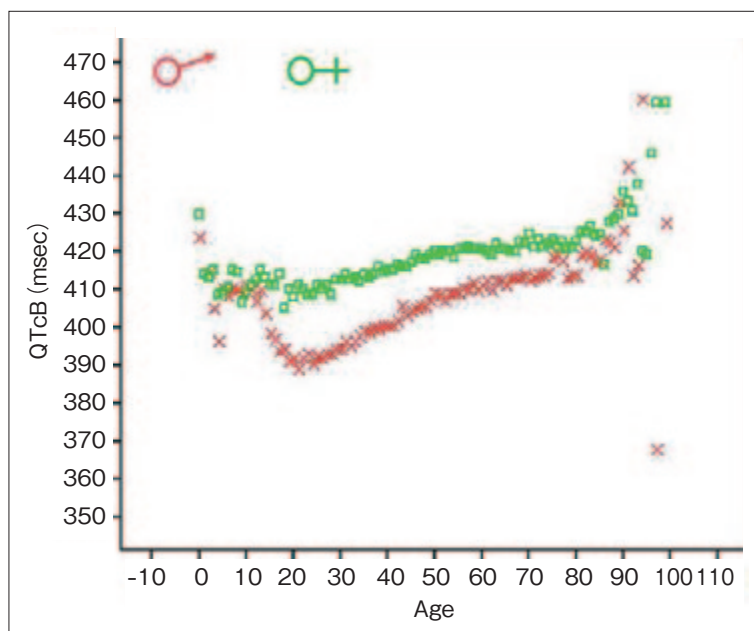


図 6
Bazett式で補正した QTcB の男女別年齢推移
男性の平均値(×)と女性の平均値(□)を比較すると、0～10歳では男女間に差はないが、10歳を越えると男性の QTcB が短縮し始め、20歳代で男女差が最大となる。その後、男女とも QTcB が徐々に延長し、男女差は縮小する。そして、80歳代になると男女差は消失する。

〔文献 36) より引用〕

に伴って QTc がわずかに延長するが、男性では思春期直後に QTc が短縮してから徐々に延長し、55 歳では女性の QTc と同じレベルに達した³⁴⁾。

近年、Mason らによって、非常に大きな母集団を用いた心電図基準値の解析結果が報告された³⁵⁾。この研究では、新薬の安全性試験に参加した 79,743 人のうち、心血管疾患を有しない 46,129 人(年齢 0～99 歳、平均 47.5 ± 17.4 歳)の安静時心電図が解析された。すべての年齢を含む被験者全体の中央値(男性 vs. 女性)を見ると、心拍数は男性のほうが女性よりも遅く(66 vs. 68 拍/分)、QT 間隔は男性のほうが女性よりも短かった(QT 380 vs. 387 ms ; QTcB 401 vs. 414 ms ; QTcF 394 vs. 405 ms)³⁵⁾。このように全年齢層で見ても、QT 間隔には、心拍数による補正の有無にかかわらず、男女の間に統計的に有意な差があることが確認された。QT 間隔の性差は年齢層を区切るとさらに顕著となり、20～29 歳では QTcB の差が最大(19 ms)となった³⁵⁾。

図 6 は、QTcB の男女別年齢推移である³⁶⁾。0～10 歳では、男女間に QTcB の差がないが、10 歳を越えると男性の QTcB が短縮し始め、20 歳代で男女差が最大となる。その後は男女とも QTcB が徐々に延長し、男女差はしだいに縮小、80 歳代になると消失する。

このような QTcB の年齢推移と性差から、ヒト男性ホルモン(テストステロン)の血中濃度が QT 間隔に大きな影響を与えることが示唆される。最近では、この推測を支持する動物実験や臨床研究が報告されている^{37)～40)}。

b) 人種差

米国内 4 地域の住民 15,792 人(年齢 45～64 歳)を対象とする動脈硬化症の前向きコホート研究

表 QT 間隔の人種差

Ethnic group	Mean QTc (ms) $\pm$ SE		Prevalence of prolonged QTc (%)	
	Males	Females	Males	Females
Caucasian	414.4 $\pm$ 2.01	420.3 $\pm$ 1.90	12.4	14.0
Filipino	421.6 $\pm$ 2.88	427.8 $\pm$ 2.15	18.4	25.6
Hawaiian/part-Hawaiian	423.2 $\pm$ 1.63	434.2 $\pm$ 1.40	19.4	32.4
Japanese	427.1 $\pm$ 2.56	430.9 $\pm$ 2.35	29.0	37.8
Other/Mixed non-Hawaiian	411.8 $\pm$ 2.26	422.1 $\pm$ 1.97	7.6	13.0

ハワイのNorth Koharaで行われた18歳以上の住民を対象とする健康調査(Kohara Health Research, KHR)で1,415人の安静時12誘導心電図が解析された。この研究では、白人(Caucasian 295人)、フィリピン人(186人)、ハワイ人(494人)、日本人(187人)、およびその他の人種(253人)のQTc(Bazett)が男女別に比較された。数値は、各群のQTc平均値(+標準誤差)と、QT延長(QTc>440 ms)が認められる頻度(%)を示す。

(Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC)では、登録時(1987～1989年)に冠動脈疾患がなく、健康とみなされた2,686人の安静時12誘導心電図指標が解析された：白人男性698人、黒人(African-American)男性116人、白人女性1,495人、黒人(African-American)女性377人⁴¹⁾。QTc(Bazett)は、白人男性のほうが黒人男性よりも有意に長く(418.2 $\pm$ 0.8 vs. 412.5 $\pm$ 1.9 ms, $p=0.007$)、白人女性のほうが黒人女性よりも長い傾向(431.8 $\pm$ 0.5 vs. 429.7 $\pm$ 1.1 ms, $p=0.10$)が認められた⁴¹⁾。

ハワイのNorth Kohara(人口約6,000人)で1997～2000年に行われた健康調査研究(Kohara Health Research, KHR)には18歳以上の住民1,501人が参加し、1,415人の安静時12誘導心電図が解析された⁴²⁾。うちわけは白人(Caucasian)295人、フィリピン人186人、ハワイ人494人、日本人187人、およびその他の人種253人である。QTc(Bazett)は、どの人種集団でも、男性のほうが女性よりも有意に短かった。日本人とハワイ人は白人に比べてQTcが有意に長かった：日本人男性427.1 $\pm$ 2.56 ms、白人男性414.4 $\pm$ 2.01 ms、日本人女性430.9 $\pm$ 2.35 ms、白人女性420.3 $\pm$ 1.90 ms。QTc>440 msをQT延長と定義すると、日本人でQT延長が認められる頻度(男性29.0%、女性37.8%)は白人の場合(男性12.4%、女性14.0%)よりも遥かに高いことが示された(表)⁴²⁾。

閉経後の女性の入院・死亡や健康障害のリスクファクターを究明するWomen's Health Initiative(WHI)には、米国内40施設が参加し、総計68,132人の女性(年齢50～79歳)が登録された。このうち、調査開始時(1994～1998年)に心血管疾患、糖尿病、脳卒中、心不全などに罹患しておらず、心血管薬を服用していない22,311人を対象として、安静時12誘導心電図が解析された⁴³⁾。人種のうちわけは、白人19,059人、黒人(African-American)1,771人、ヒスパニック819人、アメリカンインディアン82人、アジア系580人である。各々の集団ごとに直線補正されたQT間隔(QTrr)は、白人414 $\pm$ 14.1 ms、黒人414 $\pm$ 15.2 ms、ヒスパニック413 $\pm$ 19.6 ms、アメリカンインディアン413 $\pm$ 13.6 ms、アジア系420 $\pm$ 16.2 ms(平均+標準誤差)であり、白人に比べてアジア系だけが有意に長かった($p<0.0001$)⁴³⁾。

上述したようなQT間隔の性差、人種差は、人類が何万年もの間に、ダーウィンの提唱する「適者生存(survival of the fittest)」の法則に従って進化した結果であろうと筆者は想像する⁴⁴⁾。狩猟民族では、最も敏速に走ることができる男性が獣を仕留める可能性が高く、危険な動物に遭遇したときにすばやく

逃げおおせることができる。疾走能力は、運動時の心拍数上昇に依存し、QT短縮はそれを規定する重要な要素である。激しい運動時に洞房結節の興奮頻度が増したとき、その興奮を刺激伝導系が、どこまで心室に伝えることができるかは、QT短縮の程度に依存する。狩猟民族では、激しい運動時に、十分なQT短縮が生じうる男性の子孫が繁栄したことが推測される。

QT間隔の正常値について、現在の日本では白人のデータから得られた基準値が使用されており、QTc延長を示す被験者の割合が高い(表)⁴²⁾。このような心電図指標の人種差については、できるだけ近い将来、日本を含む多国間の大規模国際共同調査を行い、事実を確認する必要がある。筆者は、日本では日本人の心電図データに基づいた正常値が使用されるべきであり、それによって、より正確な心電図診断と予後予測が可能となり、心疾患の治療成績も向上すると確信している。

6. QT間隔計測

安静時12誘導心電図のQT間隔を臨床現場で評価するときの基本的な注意事項を、筆者の経験をもとに述べてみたい。

- ① QT間隔を心拍数で補正することは困難である。心拍数が60拍/分(R-R間隔1秒)よりも速くなれば速くなるほど、また遅くなれば遅くなるほど、補正の誤差が大きく不正確となる。
- ② 安静時心電図を記録する前には最低2～3分の安静状態が必要である。速足、階段昇降などの労作後は10分程度の安静が必要となる。
- ③ 12誘導心電図記録のうち、基線が安定し、ノイズの少ない誘導と記録部分を選んでQT計測を行う。
- ④ QT計測には、QRS波とT波の振幅(上向きでも下向きでもよい)が最大、またはそれに近い誘導を選ぶ(それによってQRS波の起始部とT波の終末部が同定しやすくなる)。異なる誘導で異なるQT間隔が計測された場合は、最大値を選ぶ。QRS波とT波の振幅が最大であり、QT間隔が最も長い誘導は、II誘導ではなく、V₂～V₄誘導のことが多い。
- ⑤ 計測対象となる心拍の直前数秒間の心拍数は、QT間隔を評価するうえで重要な情報である。心電図記録(通常は10秒間)の最後の心拍をQT計測の対象とすることがのぞましい。
- ⑥ QT間隔は、QRS波の起始部からT波の終末までと定義されるが、T波の終末(基線に戻る時点)を自動計測で求めることは困難である。心電計で自動計測されたQT間隔は不正確な場合が少なくない。心電図判読医は、心電計の自動計測に頼らず、R-R間隔とQT間隔を肉眼的に認識して計測し、それをもとにしてQTcを算出する習慣を身につけるべきである。
- ⑦ QT間隔の心拍数補正は、心臓専門医でも誤る場合が少なくない。心電図判読医は、補正式に習熟する必要がある。臨床現場では、依然としてBazett補正式が使用されることが多い。

7. QT 短縮

QT 間隔の異常は、従来は延長を意味することが多かった。近年 QT 間隔の短縮も重大な心室不整脈の発生要因として注目されるようになった^{40)~50)}。Goldberg らのフラミンガム研究データを用いた解析でも、QTc が最も短い被験者群 (QTc < 0.36 sec) と、QTc が最も長い被験者群 (QTc ≥ 0.44 sec) は、ほかの被験者群よりも追跡期間中 (30 年間) の全死亡率と突然死死亡率が、有意ではないものの、高い傾向が認められた³¹⁾。

1993 年には、QT 短縮と突然死の関連を示唆する論文が、オランダの Algra らによって報告された⁴⁵⁾。これは、6,693 人の 24 時間ホルター心電図記録と突然死の関係を解析した調査研究である。対象患者は心拍数補正した QT 間隔 (QTcB) の 24 時間平均値で 3 群に分けられた：QTcB ≥ 440 ms は QT 延長、QTcB < 400 ms は QT 短縮、QTcB 400 ~ 440 ms は QT 正常。2 年間の観察期間中、心不全や心室内伝導障害のない患者のうち 104 人が突然死した。QT 延長集団では、QT 正常集団と比べて、突然死相対危険率が 2.3 倍高かった (95% CI 1.3 ~ 4.5)。それとともに、QT 短縮集団でも突然死相対危険率が 2.4 倍高いことが示された (95% CI 1.4 ~ 4.3)⁴⁵⁾。

その後、QT 短縮と突然死の家族歴を特徴とする遺伝性疾患の存在が、複数の研究者により報告され、QT 短縮症候群 (Short QT Syndrome, SQTs) とよばれるようになった⁴⁶⁾。

米国 4 地域の中年住民 (年齢 45 ~ 64 歳) を母集団とする動脈硬化症の前向き調査 (Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC) のコホートをを用いた研究では、14,548 人の白人および黒人男女を対象として、登録時心電図の QT 間隔と予後の関係が解析された⁴⁷⁾。最長 6 年の追跡期間中、全体で 514 人が死亡した。白人男性、白人女性、黒人男性、黒人女性の各被験者群を、QT 間隔 (QTcB) で 5 段階 (Q1 ~ Q5) に分類した (QTcB の cut points は男性は 403, 415, 425, 440 ms, 女性は 417, 429, 440, 454 ms)。白人男性では、心血管死の相対死亡率は、QTcB の最も短い Q1 群を 1 とすると、Q2 : 0.29 (CI 0.11 ~ 0.82), Q3 : 0.39 (CI 0.15 ~ 1.01), Q4 : 0.53 (0.23 ~ 1.16), Q5 : 1.22 (0.62 ~ 2.20) と U 字型を呈し、QTcB が最も長い Q5 群だけでなく、QTcB が最も短い Q1 群の双方で高いことが確認された。この U 字型関係は、黒人女性でも、その傾向があったが、黒人男性と白人女性には認められなかった⁴⁷⁾。

2011 年には、2002 年から始まった欧州 7 機関による遺伝性 QT 短縮症候群の登録研究 (European Short QT Registry) の結果が報告されている⁴⁸⁾。この研究では、53 人の SQTs 患者 (男性 75%, 中間年齢 26 歳, 平均 QTc 314 ± 23 ms) の追跡調査 (64 ± 27 ヶ月) が行われた。心停止の既往や家族歴は 89% に認められた。イオンチャネルの遺伝子異常は、発端者の 23% に認められ、その多くは HERG チャネルの機能獲得異常 (gain of function) であった。植込み型除細動器 (ICD) は 24 人に使用された⁴⁸⁾。

一方、健常人を対象とした調査研究では、QT短縮が突然死のリスクとは関連しないという報告がある。イタリアからは、就職前健康診断で記録された12,012人(男性90.7%)の心電図データと追跡調査の結果が報告されている⁴⁹⁾。それによると、QTcB分布曲線(平均値 385 ± 24 ms)で、最も短い1/2 centileのQTcBは335 msであった。このQTcB最短群(60人)のうち、36人について追跡調査(7.9 ± 4.5 年)が行われたが、突然死は1例もなかった⁴⁹⁾。

フィンランドの中年住民10,822人を対象とした健康調査研究(男性5,658人、平均年齢 44 ± 8.4 歳、追跡期間 29 ± 10 年)では、QTcB < 320 msの群(very short QT)は母集団全体の0.10%、QTcB < 340 ms(short QT)の群は0.4%で、それらは大部分男性であった⁵⁰⁾。追跡期間中の全死亡率と心血管死亡率については、very short or short QT群と、normal QT (QTcB 360～450 ms)群の間に有意差が認められなかった⁵⁰⁾。QT短縮による予後予測に関しては、より大規模な調査研究が必要であろう。

8. QT延長の合併症、原因疾患、頻度、予後

a) Torsade de pointes (TdP)

QT間隔延長がもたらす最も重大な臨床像は、TdPの発生である。筆者自身が経験した代表的な4症例を提示する。

●12歳男児

図7は2チャンネルのホルター心電図記録(早朝、睡眠中)

上段(A)の前半は、洞調律であるが心拍数は90/分と、睡眠中としては頻脈といえる。中間部分では、心室期外収縮(VPC)と思われる幅の広いQRSの2連発が発生している(RR間隔は短い、S)。期外収縮中のふたつの洞性P波はブロックされているが、それに続くP波はVPC後に長いRR間隔(1.05秒、L)で心室に伝わり、極端なQT延長を伴う深い陰性T波が生じている。このT波の頂点で、連結期0.62秒のVPC(qR波形)が発生し、心室頻拍を引き起こしている。頻拍中のQRS波形を見ると、1拍目はR-dominant(A、上向きの矢印)であるが、その後はリボンを振るように変形し、頻拍の最終部分ではQS波(B、下向きの矢印)で停止している。心室頻拍は一過性であり、TdPと診断できる。TdPは、この心電図に示すように、短いR-R間隔に続く長いR-R間隔(short long cycle)が極端なQT延長を引き起こし、それが引き金となって発生することが多い。TdP停止直後には、24.4秒に及ぶ長い心停止が起こり、その後、徐々に洞調律が回復している(図7、B・C)。血清電解質値は正常で、QT延長作用のある薬物の服用もなかった。この患者の父親の心電図でも異常なQT延長が認められ、遺伝性QT延長症候群と診断された。患者にはDDDペースメーカーが植込まれ、lower pacing rateは最初の1年は80拍/分、その後は70拍/分に設定された。その後20年を経過するが、失神の再発はなく、ほぼ正常な生活を送っている。



図7 12歳男児のホルター心電図記録

ときどき失神を起こすため小児心臓外来に紹介され、24時間ホルター心電図(2チャンネル)が記録された。心エコー検査では異常所見なし。Aは午前5時45分の記録(睡眠中)：中間部分で、心室期外収縮(VPC)と思われる幅の広いQRSが2拍続いており、それによって短いRR間隔(S)に続く長いRR間隔(L)が生じている。この長いRR間隔の直後に、極端なQT延長があり、そのT波頂点で発生したVPCから多形性心室頻拍が始まっている(この頻拍は42.8秒持続した)。BはAの最後から32.6秒後の記録：多形性心室頻拍(TdP)は、この記録の中間部分で自然停止し、長い心停止(24.4秒)が生じている。CはBの最後から19.4秒後の記録：心停止から徐々に洞調律が回復している。(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

●41歳男性(抗がん剤治療中)

図8は入院中のモニター心電図記録

Cの記録を見ると、比較的短い連結期(S)でVPCが発生しており、それに続く洞性P波(↓)は心室に伝導されていない。次のP波は心室伝導を伴っているが、直前のR-R間隔は1.61秒と延長しており(L)，T波の直後に顕著なU波が生じている(*：U波の振幅は0.30 mV，U/T比0.8)。Cの記録では、これに続いて多形性心室頻拍が発生しているが、そこではQRS波形がR dominant (上向きの矢印)からS dominant (下向きの矢印)へと、繰り返し変化している。これと類似した現象は、記録Bの中間部分でも認められ、TdPと診断できる。記録Cの多形性心室頻拍は、やがて心室細動(VF)に移行し(記録D)，DCショックによる除細動が行われた。血清カリウム値は3.2 mEq/Lと低下していたが、カルシウム値とマグネシウム値は正常であった。点滴による血清カリウム値の改善に伴ってVPCとTdPは消失し



図8 41歳男性(抗がん剤治療中)の心電図

肺の小細胞癌と診断され、アドリマイシンの静注治療を受けていた。ある朝、繰り返す失神発作が出現し、入院となった。抗がん剤治療前の心エコー検査では、心機能は正常であった。A, B, C, Dは入院中のモニター心電図記録(同日)：CとDは連続記録。Cの前半でVPCが発生し、そのため短いRR間隔(S)に続く長いRR間隔(L)が生じている。この長いRR間隔の直後に顕著なU波(*)が認められ、それに続いて多形性心室頻拍(TdP)が発生している。この心室頻拍は、やがて心室細動に移行した(D)。(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

た。心エコーで評価した左室駆出率(LVEF)は、心室細動直後は20%にまで低下していたが、その後、35%にまで回復した。この症例では、抗がん剤(アドリマイシン)服用の副作用としての中等度心不全があったため、比較的軽度の低カリウム血症によりTdPが発生し、VFに移行したものと推察される^{33), 54), 57)}。顕著なU波の存在は、顕著なQT延長と同様にTdPの引き金となりうることに注目していただきたい。

●69歳女性(副甲状腺腫瘍摘出術後)

図9は術後再入院時のモニター心電図記録

Aの記録では、連結期の短い上室期外収縮(T1)が発生している。その直後の心拍(T2)は長いR-R間隔(1.12秒)が先行しており、深い陰性T波と顕著なQT延長(0.74秒, QTcBは0.72秒)を伴っている。期外収縮(T1)のT波は陽性であり、QT間隔は0.48秒と比較的短い。T1, T2では、先行RR間隔の変化が心室脱分極(QRS波形)に影響を及ぼすことなく、心室再分極に大きな変化をもたらしている。この患者は、数週間前に副甲状腺摘出術を受けており、再入院時の血清カルシウムは6.5 mg/dlと低下していた。記録B(Aの1時間後)のT5ではT波高が低く、QT間隔は0.49秒(QTcB 0.67秒)と延長している。T5を含むR-R間隔は1.19秒と長く、それに続くT6では、広く深い陰性T波が生じている。このT波は、幅広いQRS波によって遮られ、そこから多形性心室頻拍が始まっている。この多形性心室頻拍は、QRS波の極性が矢印(↓↑)で示すように徐々に変化し、自然停止していることからTdPと診断できる。この症例のように、低カルシウム血症でも、しばしばQT延長からTdPが発生する^{51), 52), 54), 57)}。

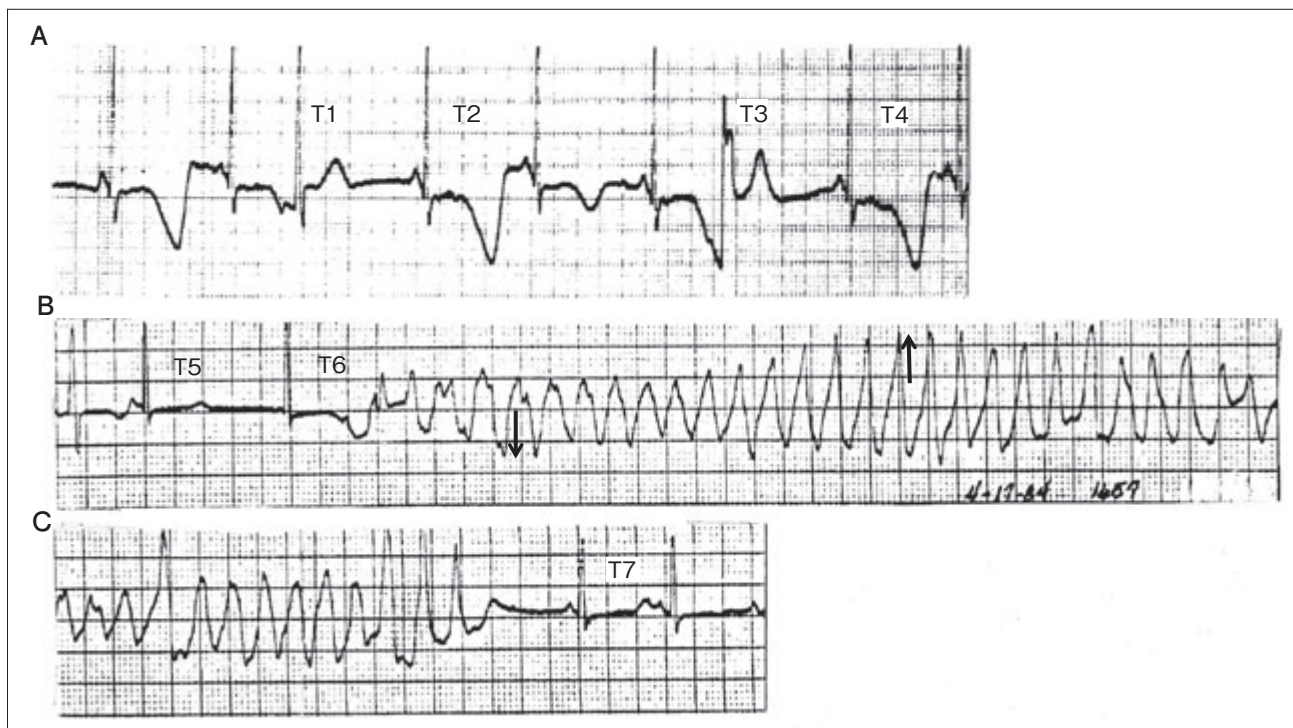


図9 69歳女性(副甲状腺腫瘍摘出術後)の心電図

4週間前に吐き気、嘔吐、視力障害のため入院。血清カルシウム 19.0 mg/dl (正常値は 8.5～10.5 mg/dl)、副甲状腺ホルモン濃度 5.2 ng/dl (正常値は 0.7～1.3 ng/dl) と高く、副甲状腺腫(アデノーマ)と診断された。副甲状腺摘出術が行われ、血清カルシウムは正常化した(退院時 7.2 mg/dl)。退院3週間後、全身無力感があり受診、血清カルシウムは 6.5 mg/dl と低値(血清カリウム 3.8 mEq/L、血中リン酸濃度 4.3 mg/dl)が確認されて再入院となった。Aは再入院初日(午後7時)のモニター心電図記録で、BおよびCはAの1時間後の連続記録である(説明本文)。(心電図記録は 1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

[文献 52) より引用改変]

●51歳男性(ドフェチリド投与後)

図10は入院中の12誘導心電図記録

非虚血性心筋疾患(non-ischemic cardiomyopathy)があり、左室駆出率(LVEF)20%と低下。発作性心房細動と労作時呼吸困難のため入院し、ドフェチリドによる心房細動停止を試みた。心電図では以前より左脚ブロックが認められた(治療開始前のQTcは0.46秒)⁵³⁾。ドフェチリド(500 μg, 1日2回経口)投与したところ、2回目の投薬後に洞調律に戻り、顕著なQT延長が出現した。上段の12誘導心電図を見ると、V₃誘導のQT間隔は0.89秒まで延長しており(QTc 0.84秒)、明らかなT波交代現象(T-wave alternans)を示している。4回目の投薬後には非持続性心室頻拍を繰り返すようになった⁵³⁾。この心室頻拍は、QRS波形の特長からTdPと診断できる(下段モニター心電図の矢印)。このときの血清カリウム値は3.7 mEq/Lであった。ドフェチリド投与を中止するとともに、カリウム点滴を開始した。血清カリウム値が4.5 mEq/Lまで上昇すると、TdPが消失した。QTcBは2日後に、ドフェチリド投与前のレベルにまで回復した。この患者は、ドフェチリド投与前、すでに軽度のQT延長を伴う心不全をきたしており、血清カリウム値も低めであったことが複合的に作用して、心房細動停止後にTdPが誘発されたと考えられる。抗不整脈薬使用時の血清カリウム値は4 mEq/L以上に保つよう心掛けるべきであろう。

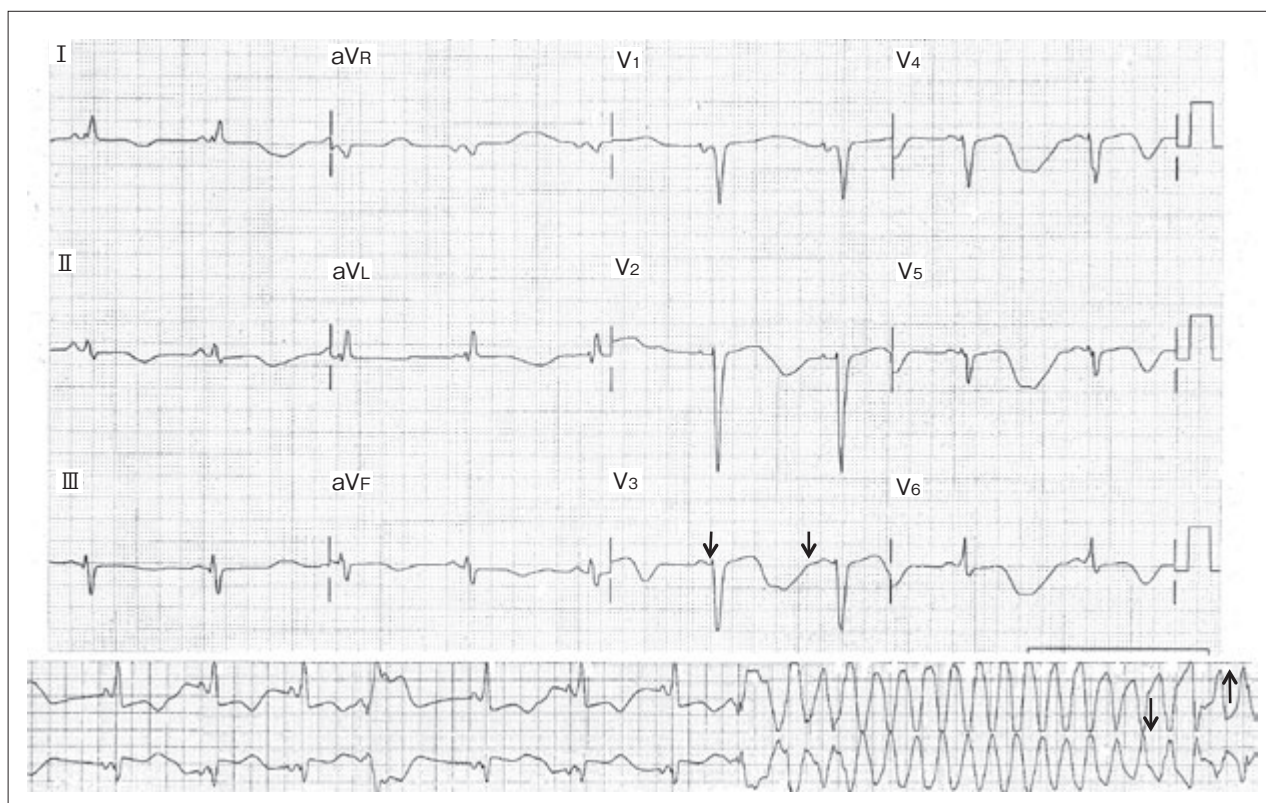


図 10 51歳男性(ドフェチリド投与後)の心電図

非虚血性心筋疾患(non-ischemic cardiomyopathy)があり、左室駆出率(LVEF)20%と低下。発作性心房細動と労作時呼吸困難のため入院し、ドフェチリドによる心房細動停止を試みた。心電図では以前より左脚ブロックを認め、治療開始前のQTcは0.46秒であった。ドフェチリド(500 μ g、1日2回経口)を投与したところ、2回目の投与後に洞調律に戻り、顕著なQT延長が出現した。図は4回目の投与後の心電図記録である(説明本文)。(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

[文献 53)より引用改変]

b) 一般市民

QT間隔延長は、一般市民の健康にどのように関係しているのでしょうか。Benoitら(FDA)は、1988～1994年に行われた米国在住一般市民に対する健康と栄養調査(Third National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES III)の心電図データを解析し、2005年に報告している⁵⁴⁾。対象は40歳以上の男女8,367人であり、QT間隔の補正にはFridericia式が用いられた。男性(4,053人)、女性(4,314人)のQTcFはいずれも正規分布を示し、女性の平均値(426 ms)は男性の平均値(417 ms)よりも有意に長かった($p < 0.0001$)。年齢別の解析では、加齢とともにQTcFが延長することが確認された(40～49歳, 417 ms; 50～64歳, 423 ms; 65歳以上, 428 ms)。QTcF分布のうち、最長5%の群をQT延長と定義し、QTcF > 454 msの男性270人とQTcF > 463 msの女性269人の特徴が検討された。単変量解析では男女とも、QT延長群に、高年齢、低カリウム血症、甲状腺疾患の既往、高血圧、心筋梗塞、QT延長作用のある薬物の使用が多いことが示された。多変量解析では、男女とも、QT延長群で高年齢、甲状腺疾患の既往、およびQT延長作用のある薬物の使用が有意に多かった。低カルシウム血症と心筋梗塞の既往は男性のQT延長群でのみ有意に多かった。一方、低カリウム血症は女性のQT延長群

でのみ有意に多かった⁵⁴⁾。

一般市民を対象とする調査でQT間隔と長期予後の関係を検討した最初の報告は、Goldbergらの論文である³¹⁾。彼らは、フラミンガム研究に参加した5,125人の被験者を登録時心電図のQTc (Bazett補正式)で5群(< 0.36 , $0.36 \sim 0.38$, $0.39 \sim 0.40$, $0.41 \sim 0.43$, ≥ 0.44 sec)に分けて解析した。30年間の全死亡率は、QTc < 0.36 secの群を1.0とすると、QTc $0.36 \sim 0.38$ secの群は0.80であり、最も低かった。QTc > 0.44 secの群は1.02であり、QTc < 0.36 secの群との間に有意差はなかった³¹⁾。

前項(5, 7)で紹介した米国4地域の中年住民(年齢45～64歳)を母集団とする動脈硬化の前向き調査研究(Atherosclerosis Risk in Community Study, ARIC)のコホートをを用いた研究では、被験者をQTcBで5段階(Q1～Q5)に分類し、追跡期間(最長6年)中の全死亡率を比較している⁴⁷⁾。年齢、性別、人種で調整した全死亡の相対危険率は、QTcが最も短いQ1群を1とすると、Q2: 1.06(0.76～1.47), Q3: 1.01(0.72～1.40), Q4: 1.42(1.06～1.91), Q5: 2.28(1.73～3.00)であり、Q5(QTcBが最も長い群)で最もリスクが高かった⁴⁷⁾。

米国4地域(東海岸と西海岸)の住民健康調査(Health Care Financing Administration Medicare, 1989～1993年)のコホートをを用いた研究では、65歳以上の男女5,888人を対象に10年間の追跡調査が行われた⁵⁵⁾。この研究では、被験者を調査開始時心電図のQTcBで5群に分類している；QTc ≤ 410 ms, $410 < \text{QTc} \leq 420$ ms, $420 < \text{QTc} \leq 440$ ms, $440 < \text{QTc} \leq 450$ ms, QTc > 450 ms。QTcと有意な関連($p < 0.01$)が認められたのは以下の項目であった：年齢(加齢)、性別、人種(黒人)、Class Ia抗不整脈薬の服用、糖尿病、高血圧、心拍数、重大な心電図異常、冠動脈疾患、肥満度(BMI)、動脈硬化指標、左室重量(左室肥大)⁵⁵⁾。追跡期間中に、1,643人が死亡した。調査開始時の冠動脈疾患の有無で2群に分けて解析すると、いずれの群でもQTcが最も長い被験者(QTc > 450 ms)は最も短い被験者(QTc ≤ 410 ms)と比べて、全死亡率および冠動脈疾患死亡率の相対危険度(relative risk)が有意に高かった：全死亡率のrelative riskは冠動脈疾患なしの群では2.0(1.6～2.5)、冠動脈疾患ありの群では2.8(2.0～3.9)⁵⁵⁾。冠動脈疾患なしの群では、QTc延長と不整脈死の間に有意な関連が認められた($p < 0.01$)；冠動脈疾患ありの群では両者の間に有意な関連はなかった($p=0.24$)⁵⁵⁾。

オランダからは、SchoutenらがAmsterdam市の公務員と配偶者を対象とした健康診断(1953～1954年)に参加した3,091人(年齢40～65歳)の追跡調査(28年間)の結果を報告している⁵⁶⁾。全追跡期間中に男性は57%(896/1,564人)、女性は35%(521/1,496人)が死亡した。健診時の12誘導心電図記録からQTc (Bazett補正式)を求め、母集団をQTc ≤ 420 ms, QTc $420 \sim 440$ ms, QTc > 440 msの3群に分けて全死亡率を比較した。その結果、男女ともQTcが長いほど全死亡率が高いことが判明した：初期15年間の全死亡率は、男性ではQTc ≤ 420 ms群18.5%, QTc $420 \sim 440$ ms群37.3%, QTc > 440 ms群44.4%で($p < 0.05$)、女性ではQTc ≤ 420 ms群8.5%, QTc $420 \sim 440$ ms群12.0%, QTc > 440 ms群16.5%であった($p < 0.05$)。28年間の全死亡率についてもQTcが長いほど全死亡率が高いことが示された⁵⁶⁾。年齢、あるいは年齢を含む多因子(コレステロール、血圧、喫煙、肥満度など)で調整した統計解析でも、QTc延長が全死亡の相対危険率(relative risk)の上昇を伴うことが確認された⁵⁶⁾。

Rotterdamの住民7,983人(55歳以上, 男性3,105人, 女性4,878人)を対象としたコホート研究では, 調査開始時(1990～1993年)の安静時12誘導心電図のQT間隔と追跡期間(平均6.7年)中の心臓突然死の関係が解析された⁵⁷⁾. QT間隔はBazett式で補正され, 男性はQTcB > 450 ms, 女性はQTcB > 470 msをQT延長と定義した. 年齢・性別で調整した心臓突然死のハザード比(HR)は, QT間隔正常群(男性QTcB ≤ 430 ms, 女性QTcB ≤ 450 ms)を1とすると, QT間隔延長群では大幅に増加していた: 男性3.9(95% CI 1.8～8.4), 女性3.5(95% CI 1.3～9.8). QT間隔境界域群(男性QTcB 431～450 ms, 女性QTcB 451～470 ms)のHRは, QT間隔正常群と延長群の中間の値を示した⁵⁷⁾.

日本からは, 広島・長崎の放射能被爆健康調査(1990～1994年)に参加した3,543人(平均年齢65.0 ± 0.2歳, 登録時に冠動脈疾患なし)を対象に, 12誘導心電図で計測したQT間隔と予後の関係が報告された⁵⁸⁾. 被験者をQTcBで3群に分け(QTcB ≤ 420 ms, QTcB 420～440 ms, QTcB > 440 ms), 追跡期間中(平均8.8年)の心臓疾患死亡ハザード比(HR)を求めた. 年齢, 性別, 放射能被爆量, 収縮期血圧, 総コレステロール, 肥満度, HbA1c, 喫煙, 飲酒で調整したHRは, QTcB < 420 ms群を1とすると, QTcB 420～440 ms群では2.02(95% CI 1.22～2.34), QTcB > 440 ms群では2.51(95% CI 1.51～4.17)と有意に大きかった⁵⁸⁾.

c) 高血圧患者

前項(5, 7, 8b)で紹介した米国4地域の中年住民14,548人を対象とする動脈硬化症の前向き調査研究(ARIC)では, 被験者を登録時のQT間隔(QTcB)で5段階(Q1～Q5)に分類し, 各群の臨床像を比較している⁴⁷⁾. それによると, QTcBが長い群ほど高血圧症の合併率が多い: Q1, Q2, Q3, Q4, Q5の高血圧合併率は26%, 28%, 30%, 36%および46% ($p < 0.0001$)⁴⁷⁾.

同様に, 前項(8b)で紹介した米国在住一般市民の健康・栄養調査(NHANES III)では, QTcF分布のうち, 最長5%の群ではほかの群と比べて高血圧症の合併率が高いことが示された: 男性42.5% vs. 31.0%, 女性51.7% vs. 33.1%⁵⁴⁾.

本態性高血圧患者を対象とする前向き臨床研究(Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale, PIUMA)のサブスタディ(2,110人を対象とする平均5.3年の追跡調査)⁵⁹⁾や, アンジオテンシンII受容体拮抗薬による高血圧治療の効果を検証する研究[The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study]のサブスタディ(5,429人を対象とする平均4.9年の追跡調査)⁶⁰⁾では, 心電図QT間隔の延長が心血管死や全死亡の予測因子として重要であることが示された.

d) 冠動脈疾患患者

前項(5a)で紹介したDuke大学病院心臓カテーテル検査室の大規模データ(Duke Databank for Cardiovascular Disease, DDCCD)を用いた研究では, 患者自身の冠動脈(native coronary arteries)の1ヵ所以上に狭窄(> 75%)が認められた19,252人の心電図所見と追跡期間(平均6.1年)中の全死亡率の関係が解析された³³⁾. その結果, これらの患者では, QTcBと全死亡率の間に有意な相関があることが判明

した。多変量解析では、冠動脈疾患の重症度、左室駆出率、心不全重症度を含む多くの危険因子で調整した後でも、QTcが全死亡の独立した予測因子であり、QTcが10 ms延長するごとにハザード比(HR)が1.037倍増加することが示された($p < 0.0001$)³³⁾。この研究では、登録時(baseline)の心不全重症度(NYHA)とQTcの間に有意な相関があり、心不全重症度が増すほどQTcが延長すること($p < 0.0001$)も報告された³³⁾。

米国の San Diego とカナダの Vancouver の病院へ、1979～1982年の3年間に急性心筋梗塞で入院した865人(平均年齢61.8歳)を対象とした研究では、入院中および退院後の経過観察中に記録された心電図所見と予後の関係が解析された⁶¹⁾。発症後にQT間隔に影響を及ぼす薬物やペースメーカ治療を受けなかった257人中214人について1年間の経過観察が行われ、13人の死亡が確認された(201人は生存)。退院時のQTcBを比べると、死亡群のほうが生存群よりも有意に長かった(457 ± 43 vs. 413 ± 40 ms, $p < 0.001$)⁶¹⁾。

フィンランドからは、急性心筋梗塞で入院し、28日生存が確認された457人を対象に4年間の追跡調査が行われ、1986年に報告されている(Helsinki Coronary Register)⁶²⁾。この研究では、退院時心電図のQTcBを4種類のcut-off値(420, 430, 440, 450 ms)でQT延長群とQT非延長群の予後(6ヵ月～4年間の生存率)を比較しているが、両群間に有意差を認めなかった⁶²⁾。

急性心筋梗塞の治療に経皮冠動脈インターベンション(PCI)をはじめとする再灌流治療が広く行われるようになった後の研究としては、韓国からの報告がある⁶³⁾。2006～2008年にKyungpook国立大学病院へ急性心筋梗塞で入院した549人のうち497人(67±12歳、男性335人)を対象として、退院時心電図指標と観察期間中(1年間)の重大な心イベント(MACEs)発生(死亡、非致死的心筋梗塞、PCIや冠動脈バイパス術(CABG)の関係が解析された。心電図のQTcBは、MACEsが発生した86人が、ほかの411人よりも有意に長かった(454.3 ± 63.0 vs. 433.2 ± 43.0 ms, $p < 0.001$)。多変量解析の結果(心電図指標で調節)、側壁誘導のST下降とQTcBだけがMACEsの独立した予測因子であることが示された⁶³⁾。

心筋梗塞患者におけるQT間隔延長と予後の関係については、まだ十分な規模の臨床研究が行われておらず、決定的なエビデンスが得られていないようである。

e) 心筋症患者

米国 Mayo Clinic とイタリア Azienda Ospedaliero 大学病院の臨床記録(1995～2001年)から、ペースメーカ治療やQT延長作用のある薬物による治療を受けていない肥大型心筋症患者479人(年齢41±18歳、女性201人、左室最大壁厚MLVWT 22 ± 6 mm)のデータが後ろ向きに解析され(retrospective analysis)、心電図指標と臨床像の関係が報告された⁶⁴⁾。対象集団全体のQTcBは 440 ± 28 msであり、62人(13%)では顕著なQT延長($QTcB > 480$ ms)が認められた。後者は前者に比べて、NYHAで評価した有症状の程度が強く($p < 0.001$)、MLVWTが大きかった($p=0.03$)⁶⁴⁾。

9. 2枚の心電図の読み方

●図1 51歳女性，新薬の臨床試験で薬剤投与前に記録された安静時12誘導心電図(心筋梗塞の既往あり，高血圧治療のため利尿薬服用中)

心電図の主な計測値：心拍数50拍/分；P波幅(Ⅱ誘導)0.10秒；QRS軸 20° ；QRS波幅0.08秒； V_2 ， V_3 誘導で異常Q波と陰性T波； V_2 ， V_3 誘導のST部分幅0.26秒，T波幅0.24秒； V_4 誘導でQT間隔0.64秒(QTcB 0.58秒)。

読み方：安静時心拍数は予後が最も良いと推測される範囲(50～60拍/分)にある。P波幅とQRS幅が正常のため，心機能は正常である確率が高い。しかし， V_2 ， V_3 誘導にQS型の異常Q波があり，明らかなQT延長が認められることから予後不良(中等度)と判断される。この患者で以前(心筋梗塞発症以降)に記録した心電図ではQT間隔は正常で，先天性QT延長症候群は否定的である。ST部分の延長は顕著ではなく，低カルシウム血症も考えにくい。QT延長の主因は，おそらく低カリウム血症であろう(この心電図記録当日の血清カリウム値は3.1 mEq/Lであった)。この患者では，QT間隔がさらに延長するとTdPが発生する危険性がある。今後は，血清カリウム値を4 mEq/L以上に保つとともに，QT延長作用を有する薬物の服用を避けることに留意すべきであろう。

●図2 78歳男性，数ヵ月前から対人関係が困難となり精神科に通院していたが，最近になって動悸と労作時呼吸困難を感じるようになり，心臓外来に紹介

心電図の主な計測値：心拍数75拍/分；P波幅(Ⅱ誘導)0.10秒； V_1 誘導のP波陰性成分0.1 mV, 0.05秒；QRS軸 -45° ；QRS波幅0.07秒； $V_2 \sim V_6$ 誘導でST部分の幅0.30秒，T波幅0.22秒； V_3 誘導でQT間隔0.52秒(QTcB 0.58秒)。

読み方：心拍数はやや高めで，P波は左房負荷型である。ST部分の幅が広いためQT間隔が延長しており，予後不良が推測される。P波の形状から，頻拍に伴う左房負荷や，低カルシウム血症による左室機能不全の可能性が考えられる。 V_2 ， V_3 誘導のT波は，波高は保たれているが，顕著なST部分延長が認められ，低カルシウム血症を考慮すべきである(低カリウム血症の可能性は低い)。この心電図を記録した当日の血清電解質値は，カルシウム3.6 mg/dl，カリウム4.3 mEq/L(血中リン酸濃度6.3 mg/dl)であった。患者は，特発性低カルシウム血症と診断され，ビタミンDと経口カルシウム剤が投与された。その後，血清カルシウム値が正常となり，上記の心電図波形異常(左房負荷および，ST部分延長によるQT延長)も消失し，心拍数は60～70拍/分の範囲で安定した。対人関係もしだいに改善され，精神科通院の必要もなくなった。

10. ま と め

- ・ QT 間隔は、心室興奮頻度に依存して変化する。完全房室ブロック患者では心室ペースングレートを突然下げると、QT 間隔が急速に延長し、約 3 分で新たな定常状態の 90% レベルに到達する；心室ペースングレートを突然速くした場合は、QT 間隔が急速に短縮し、約 2 分で新たな定常状態の 90% レベルに到達する。
- ・ QT 間隔を心拍数で補正するため、さまざまな補正式が提案された。主な補正式としては、Bazett, Fridericia, Hodges, Framingham の 4 種があげられる。前二者は非直線的(non-linear)な式、後二者は直線的(linear)な式である。
- ・ 薬剤の QT 延長作用を正確に評価するには、心拍数・QT 間隔関係の個人差にも留意する必要がある。
- ・ 心拍数で補正した QT 間隔(QTc)には男女差があり、全体では男性のほうが女性よりも 10～20 ms 短い。
- ・ QTc の男女差は、年齢層によって異なる。0～10 歳では男女間に差はないが、10 歳を越えると男性の QTc が短縮し始め、20 歳代で男女差が最大となる。その後は男女とも QTc が徐々に延長し、男女差はしだいに縮小する。80 歳代以後では男女差が消失する。この結果から、ヒト男性ホルモン(テストステロン)の血中濃度が QTc に大きな影響を与えることが示唆される。
- ・ QTc には人種差もある。日本人を含むアジア人の QTc は欧米の白人と比べると 10～20 ms 長い。
- ・ 地域住民を対象とする健康調査では、QTc 延長と以下の項目の間に有意な関連があることが示された：年齢(加齢)、性別(女性)、抗不整脈薬の服用、糖尿病、高血圧、心拍数、重大な心電図異常、冠動脈疾患、低カリウム血症、低カルシウム血症、甲状腺疾患の既往、肥満、喫煙、脂質異常症、動脈硬化指標、左室重量。
- ・ 地域住民や高血圧症患者を対象とした大規模な長期予後調査研究では、明らかな QTc 延長が予後不良を示唆することが報告されている(全死亡や心臓疾患死の相対危険度が約 2 倍に増加)。
- ・ QT 間隔の異常は、従来は延長を意味することが多かったが、近年 QT 間隔の短縮も重大な心室不整脈の発生要因として注目されるようになった。QT 短縮と突然死の家族歴を有する遺伝性疾患の存在も確認されている。

11. おわりに

今回は、心電図の QT 間隔に焦点をあて、心拍数の影響、年齢・性差、人種差について概説するとともに、QT 延長や QT 短縮を引き起こす疾患と予後について考察した。QT 間隔を含む多くの心電図指標については、大規模な国際共同疫学調査を行い、人種差を考慮した基準値を決める必要がある。日本では、日本人の心電図データに基づいた正常値が使用されるべきであり、それによって、より正確な心

電図診断が可能となり，心疾患の治療成績も向上することが期待される．次回は，心室期外収縮と予後の関係について考察する．

【文 献】

- 1) 秋山俊雄：心電図講義：心電図に含まれる予後情報，Ⅷ．ST下降と陰性T波による心機能評価と予後の予測．心電図，2013；33：449～474
- 2) Hollman A：Plants in cardiology. British Heart J, 1991；66：301.
- 3) Bowman IA：Jean-Baptiste Sénac and His treatise on the heart. Texas Heart Institute Journal, 1987；14：5～11
- 4) Wenckebach, KF：Die unregelmässige herztätigkeit under ihre klinische bedeutung. engelmann, Leipzig/Berlin, 1914.
- 5) Levy RL：Clinical studies of quinidin. II. Alteration in the cardiac mechanism after administration of quinidin to patients with auricular fibrillation with consideration of certain toxic effects of the drug. Arch Intern Med, 1922；30：451～477
- 6) Viko LE, Marvin HM, White PD：A Clinical report on the use of quinidin sulfate. Arch Intern Med, 1923；31：345～363
- 7) Jervell A, Lange-Nielsen F：Congenital deaf-Mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval, and sudden death. Am Heart J, 1957；54：59～68
- 8) Ward OC：A new familial cardiac syndrome in children. Journal of Irish Medical Association, 1964；54：103～106
- 9) Romano C：Congenital cardiac arrhythmia. Lancet, 1965；1：658～659
- 10) Dessertenne F：La tachycardia ventriculaire à deux foyers opposés variables. Archives Des Maladies Du Coeur, 1966；59：263～272
- 11) Krikler DM, Curry PVL：Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. British Heart J, 1976；38：117～120
- 12) Reynolds EW, Vander Ark CR：Quinidine syncope and the delayed repolarization syndromes. Modern Concepts of Cardiovascular Disease, 1976；14：117～122
- 13) Liu BA, Juurlink DN：Drugs and the QT Interval—Caveat Doctor. New Engl J Med, 2004；351：1053～1056
- 14) SADS Foundation：Drugs to be avoided by congenital long QT patients. www.sads.org
- 15) Shah RR：Chapter 15. Interpretation of clinical ECG data：Cardiac Safety of Noncardiac Drugs (Edited by Morganroth J, Gussak I) , Humana Press, Totowa, New Jersey, 2005；259～298.
- 16) Morganroth J：Chapter 11. Design and conduct of the thorough phase I ECG trial for new bioactive drugs：Cardiac Safety of Noncardiac Drugs (eds. Morganroth J, Gussak I) , Humana Press, Totowa, New Jersey, 2005；205～222
- 17) Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, Hewitt P, Chalmers TC：Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. Circulation, 1990；82：1106～1116
- 18) The AFFIRM Investigators：A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. New Engl J Med, 2002；347：1825～1833
- 19) Ogawa S, Yamashita T, Yamazaki T, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, Ohe T, Ohtsu H, Okumura K, Katoh T, Kamakura S, Kumagai K, Kurachi Y, Kodama I, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sugi K, Tabuchi T, Nakaya H, Nakayama T, Hirai M, Fukatani M, Mitamura H for the J-RHYTHM Investigators：Optimal treatment strategy for patients with paroxysmal atrial fibrillation—J-RHYTHM study. Circulation J, 2009；73：242～248
- 20) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators：Special report. Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. New Engl J Med, 1989；321：406～412
- 21) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators：Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. New Engl J Med, 1992；327：227～233
- 22) Janse MJ, van der Steen ABM, van Dam RTh, Durrer D：Refractory period of the dog's ventricular myocardium following sudden changes in frequency. Circ Res, 1969；24：251～262
- 23) Lau CP, Freedman AR, Fleming S, Malik M, Camm AJ, Ward DE：Hysteresis of the ventricular paced QT interval in response to abrupt changes in pacing rate. Cardiovasc Res, 1988；22：67～72
- 24) Bazett HC：An Analysis of the Time-Relations of Electrocardiograms. Heart, 1920；7：353～370
- 25) Rautaharju PM, Zhang ZM：Linearly scaled, rate-invariant normal limits for QT interval：Eight decades of incorrect application of power functions. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002；13：1211～1218
- 26) Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane W：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

- 27) Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, Sanginetti M, Roden DM, Priori SG, Ruskin JN, Lipicky RJ, Cantilena LR, Independent Academic Task Force : Drug-induced Torsades de Pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2004 ; 15 : 475 ~ 495
- 28) Rowlands DJ : Graphical representation of QT rate correction formulae : an aid facilitating the use of a given formula and providing a visual comparison of the impact of different formulae. *J Electrocardiol*, 2012 ; 45 : 288 ~ 293
- 29) Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Kothari S : Themed section : QT safety. Review. Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans : issues in early drug development. *British J Pharmacol*, 2010 ; 159 : 34 ~ 48
- 30) Hollister AS, Montague TH : Statistical analysis plans for ECG data. In : Cardiac safety of noncardiac drugs (eds. Morganroth J, Gussak I) , Humana Press, Totowa, 2005 ; 239 ~ 257
- 31) Goldberg RJ, Bengtson J, Chen Z, Anderson KM, Locati E, Levy D : Duration of the QT interval and total and cardiovascular mortality in healthy persons (The Framingham Heart Study experience) . *Am J Cardiol*, 1991 ; 67 : 55 ~ 58
- 32) Stramba-Badiale M, Locati EH, Martinelli A, Couville J, Schwartz PJ : Gender and the relationship between ventricular repolarization and cardiac cycle length during 24-h Holter recordings. *Europ Heart J*, 1997 ; 18 : 1000 ~ 1006
- 33) Williams ES, Thomas KL, Broderick S, Shaw LK, Velazquez EJ, Al-Khatib SM, Daubert JP : Race and gender variation in the QT interval and its association with mortality in patients with coronary artery disease : Results from the Duke Databank for Cardiovascular Disease (DDCD) . *Am Heart J*, 2012 ; 164 : 434 ~ 441
- 34) Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, Davignon A : Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Canadian J Cardiol*, 1992 ; 8 : 690 ~ 695
- 35) Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B : Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*, 2007 ; 40 : 228 ~ 234
- 36) Mason JW, Akiyama T : Gender and age versus QT interval in 79,743 ambulatory subjects (a manuscript in preparation)
- 37) Jonsson MKB, Vos MA, Demolombe S, van Veen TAB : Gender disparity in cardiac electrophysiology : Implications for cardiac safety pharmacology. *Pharmacol Therap*, 2010 ; 127 : 9 ~ 18
- 38) Zhang Y, Ouyang P, Post WS, Dalal D, Vaidya D, Blasco-Colmenares E, Soliman EZ, Tomaselli GF, Guallar E : 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
- 39) Liu XK, Katchman A, Whitfield BH, Wan G, Janowski EM, Woosley RL, Ebert SN : In vivo androgen treatment shortens the QT interval and increases the densities of inward and delayed rectifier potassium currents in orchietomized male rabbits. *Cardiovasc Res*, 2003 ; 57 : 28 ~ 36
- 40) Xiao L, Zhang L, Han W, Wang Z, Nattel S : Sex-based transmural differences in cardiac repolarization and ionic-current properties in canine left ventricles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006 ; 291 : H570 ~ H580
- 41) Vitelli LL, Crow RS, Shahar E, Hutchinson RG, Rautaharju PM, Folsom AR for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators : Electrocardiographic findings in a healthy biracial population. *Am J Cardiol*, 1998 ; 81 : 453 ~ 459
- 42) Grandinetti A, Seifried S, Mor J, Chang HK, Theriault AG : Prevalence and risk factors for prolonged QTc in a multiethnic cohort in rural Hawaii. *Clinical Biochemistry*, 2005 ; 38 : 116 ~ 122
- 43) Rautaharju PM, Prineas RJ, Kadish A, Larson JC, Hsia J, Lund B : Normal standards for QT and QT subintervals derived from a large ethnically diverse population of women aged 50 to 79 years (the Women's health Initiative [WHI]) . *Am J Cardiol*, 2006 ; 97 : 730 ~ 737
- 44) Darwin C : On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life. John Murray (publisher) , London, United Kingdom, 1859
- 45) Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J : QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *British Heart J*, 1993 ; 70 : 43 ~ 48
- 46) Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richardi E, Borggrefe M : Short QT syndrome. A familial cause of sudden death. *Circulation*, 2003 ; 108 : 965 ~ 970
- 47) Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR : Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women. The ARIC study. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 43 : 565 ~ 571
- 48) Giustetto C, Schimpf R, Mazzanti A, Scrocco C, Maury P, Attonen O, Probst V, Blanc JJ, Sbragia P, Dalmasso P, Borggrefe

- M, Gaita F : Long-term follow-up of patients with short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2011 ; 58 : 587 ~ 595
- 49) Gallagher MM, Magliano G, Yap YG, Padula M, Morgia V, Postorino C, Liberato FD, Leo R, Borzi M, Romeo F : Distribution and prognostic significance of QT intervals in the lowest half centile in 12,012 apparently healthy persons. *Am J Cardiol*, 2006 ; 98 : 933 ~ 935
 - 50) Anttonen O, Junttila MJ, Rissanen H, Reunanen A, Viitasalo M, Huikuri HV : Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*, 2007 ; 116 : 714 ~ 720
 - 51) Akiyama T, Batchelder J, Worsman J, Moses HW, Jedlinski M : Hypocalcemic Torsades de Pointes. *J Electrocardiol*, 1989 ; 22 : 89 ~ 92
 - 52) Aktas MK, Akiyama T : Hypocalcemic heart block and Torsade de Pointes. *Folia Cardiologica*, 2006 ; 13 : 522 ~ 523
 - 53) Aktas MK, Shah AH, Akiyama T : Dofetilide-induced QT and Torsades de Pointes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2007 ; 12 : 197 ~ 202
 - 54) Benoit SR, Mendelsohn AB, Nourjah P, Staffa JA, Graham DJ : Risk factors for prolonged QTc among US adults : Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005 ; 12 : 363 ~ 368
 - 55) Robbins J, Nelson C, Rautaharju PM, Gottdiener JS : The association between the length of the QT Interval and mortality in the cardiovascular health study. *Am J Med*, 2003 ; 115 : 689 ~ 694
 - 56) Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J : QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*, 1991 ; 84 : 1516 ~ 1523
 - 57) Straus SMJM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J, Deckers JW, Kingma JH, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC, Witteman JCM : Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*, 2006 ; 47 : 362 ~ 367
 - 58) Nakanishi S, Yamada M, Hattori N, Suzuki G : Relation between QT duration and mortality in an elderly Japanese population. *Am J Cardiol*, 2004 ; 93 : 1182 ~ 1185
 - 59) Schillaci G, Pirro M, Ronti T, Gemelli F, Pucci G, Innocente S, Porcellati C, Mannarino E : Prognostic impact of prolonged ventricular repolarization in hypertension. *Arch Intern Med*, 2006 ; 166 : 909 ~ 913
 - 60) Oikarinen L, Nieminen MS, Viitasalo M, Toivonen L, Jern S, Dahlöf B, Devereux RB, Okin PM for the LIFE Study Investigators : QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy : The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension*, 2004 ; 43 : 1029 ~ 1034
 - 61) Ahnve S, Gilpin E, Madsen EB, Froelicher V, Henning H, Ross J : Prognostic importance of QTc interval at discharge after acute myocardial infarction : A multicenter study of 865 patients. *Am Heart J*, 1984 ; 108 : 395 ~ 400
 - 62) Pohjola-Sintonen S, Siltanen P, Haapakoski J : Usefulness of QTc interval on the discharge electrocardiogram for predicting survival after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1986 ; 57 : 1066 ~ 1068
 - 63) Choi WS, Lee JH, Park SH, Kim KH, Kang JK, Kim NY, Cho HJ, Yoon JY, Lee SH, Bae MH, Ryu HM, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC, Jun JE, Park WH : Prognostic value of standard electrocardiographic parameters for predicting major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2011 ; 16 : 56 ~ 63
 - 64) Johnson JN, Grifoni C, Bos JM, Saber-Ayad M, Ommen SR, Nistri S, Cecchi Olivotto I, Ackerman MJ : Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Europ Heart J*, 2011 ; 32 : 1114 ~ 1120