QT연장 증후군 환자에서 Head-Up Tilt Test에 의해 유발된 Torsades De Pointes 1례

고신대학교 의과대학 내과학교실
전익수 · 차태준 · 김길수 · 김동완 · 김규종 · 김찬욱 · 김성만 · 주승재 · 이재우

Initiation of Torsades De Pointes by Head-up Tilt Test in Congenital Long QT Syndrome Patient

Ik-Soo Jeon, MD, Tae-Joon Cha, MD, Kil-Soo Kim, MD, Dong-Wan Kim, MD, Kyu-Jong Kim, MD, Chan-Ook Kim, MD, Seong-Man Kim, MD, Seong-Jae Joo, MD and Jae-Woo Lee, MD
Department of Internal Medicine, Kosin Medical College, Pusan, Korea

ABSTRACT

Long QT syndrome is a cardiac disorder of repolarization which is characterized by electrocardiographic abnormalities including prolonged QT interval, T-wave abnormalities and polymorphic ventricular tachycardia known as Torsades de Pointes. Its clinical manifestations are recurrent syncope, seizure, and sudden death. Recently, we experienced Torsades de Pointes (TdP) by head-up tilt test in 24 year-old female patient presenting recurrent syncope and long QT interval. Beta-blocker and left cervicothoracic sympathetic ganglionectomy were not effective, then we tried mexiletine. After mexiletine medication, the QT interval was significantly shortened and there was no more syncope. **(Korean Circulation J 2000;30(8):1040-1044)**

KEY WORDS : LQTS (Long QT syndrome) · Head-up tilt test · Mexiletine · Torsades de Pointes (TdP).

서 론

QT연장 증후군은 심전도상의 QT간격의 연장과 Torsades de Pointes와 같은 심실성빈맥을 일으켜 실신이나 돌연사를 유발시킬 수 있는 드문 질환으로 반복적인 실신과 경련발작을 하는 환자들, 특히 소아나 젊은 나이의 환자들에서 반드시 고려되어져야 하는 질환중의 하나이다.

최근에는 유전자 수준에서 그 병인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있으며, 그 치료에도 원인에 따른 다양한 방법이 모색되고 있다.

저자 등은 반복적인 실신과 경련을 주소로 입원한 환자에서 head-up tilt test에 의해 유발된 Torsades de Pointes와 mexiletine의 투여로 QT간격의 단축이 나타난 1례를 보고하는 바이다.

논문접수일 : 2000년 3월 20일
심사완료일 : 2000년 7월 15일
교신저자 : 차태준, 602-702 부산광역시 서구 암남동 34
고신대학교 의과대학 내과학교실
전화 : (051) 240-6725 · 전송 : (051) 248-5686
E-mail : chatjn@ns.kosinmed.or.kr

증 례

환 자 : 조○○, 여자 24세.
주 소 : 반복적인 실신과 경련.

현병력 : 환자는 7세때 처음으로, 친구들과 놀다가 약 2분 동안의 전신성 근성 경련이 발생하였고 이후 9세 때 또 한차례 경련이 나타났으나 특별한 검사나 치료를 하지 않고 지내며 매년 2 3회의 빈도로 실신과 경련이 나타나다 14세때부터 신경외과에서 간질로 진단받고 phenobarbital 투여를 받았었다. 그 당시 때로는 전화벨 소리를 듣고도 실신과 경련이 나타났고 심리적인 불안상태나, 심한 육체적 피로감을 느낄때도 실신과 경련이 나타났으며, 당시 신경외과에서 시행한 뇌파검사에서 경한 대뇌 기능이상 소견이 나타났고 뇌 자기공명영상에서도 정상소견을 보였다.

한편, phenobarbital투여 후에도 실신과 경련의 횟수는 변화가 없었고, 최근 1년전부터는 주로 아침에 가슴이 답답해오는 증상이 나타나 본원 순환기 내과를 방문하여 심전도 등을 검사한 후 QT연장 증후군이 의심되어 치료를 하게 되었다.

가족력 : 아버지는 특이한 질환을 가지고 있지 않았고 어머니는 약 5 6개월전에 당뇨병으로 진단받고 현재 경구혈당강하제로 치료중이었으며 오빠는 29세로 건강하였다. 27세의 언니는 출생시부터 정신 지체이었으나 난청은 없었다. 아버지와 어머니 그리고 오빠의 심전도에서는 이상 소견이 없었고 언니의 심전도는 환자의 부모의 거절로 검사하지 못했다.

사회력 : 환자는 유치원 교사였고 흡연이나 음주는 전혀 하지 않았다.

이학적 소견 : 정상.

검사 소견 : 입원시 시행한 심전도상 리듬은 동율동이었고 56회의 동서맥을 보였으며 QT간격은 680 msec, QTc간격은 673 msec으로 QT간격 연장소견을 보였다(Fig. 1).

24시간 심전도 검사에서는 QT간격의 연장소견외에는 특이한 소견은 보이지 않았고 운동부하 심전도검사에서 운동중에도 QT간격의 단축이 나타나지 않는 소견을 보였다. 실신의 원인이 QT간격의 연장에 의한 것이 아니라 다른 원인도 같이 있는지 알아보기 위하여, 전기적 심장충격장치와 심폐소생술에 필요한 장비들을 준비해 놓고 head - up tilt test를 시행하였다.

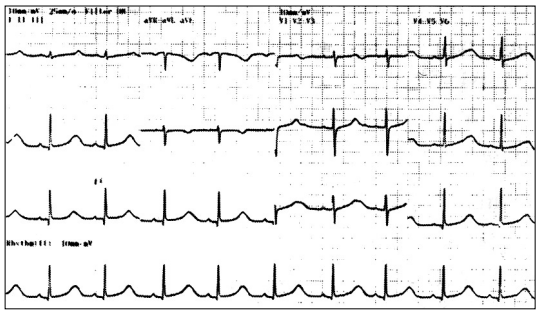

Fig. 1. EKG checked at admission (H.R ; 56/min. QT inter-val ; 680 msec, QTc interval ; 673 msec).

검사를 시작한지 약 40분 후 침상을 80도 경사로 세우고 isoproterenol을 분당 4 μg으로 정주하고 있을 때 갑자기 환자가 심한 불안감을 느끼며, 가슴이 답답해옴을 호소하면서 과거 나타났던 실신전의 증상과 동일한 증상과 느낌을 호소하면서 큰소리로 비명을 지르는 순간, 연속적으로 측정한 심전도에서 심박동수가 분당 140회 이상으로 증가하고 T - wave alternans 소견이 나타나고 곧 Torsades de Pointes(TdP)가 나타났다(Fig. 2).

저자 등은 즉시 isoproterenol 정주를 정지하고 침상을 수평위치로 놓고 환자를 안정시켰다. 그러자 곧 Torsades de Pointes는 사라지고 동율동으로 전환되었다. 당시 실신은 발생하지 않았지만 환자는 과거 실신하기 전 경험했던것과 동일한 느낌을 받았다고 하였고 head - up tilt test로 Torsades de Pointes를 유발시킬 수 있었다.

경 과 : 진단후 propranolol을 하루 180 mg까지 투약했으나 QT간격은 단축되지 않았고 오히려 구역증세가 나타나 투약이 어려웠다. 그래서 좌측 경흉부 교감신경절제술을 시행하여 T1 - T3의 교감신경절제를 실시하였으며, 시술 후 Horner 증후군은 발생하지 않았다.

교감신경절제후 다시 head - up tilt test를 시행하였는데 심한 Torsades de Pointes는 발생하지 않았지만 짧게 지속하는 3개의 빠른 심실빈맥이 발생하였다. 그리고 수술후 QTc는 단축되지 않는 소견을 보였다.

베타차단제의 투여와 좌측 경흉부 교감신경절제술 등을 시행하였지만 다시 시행한 head - up tilt test에서

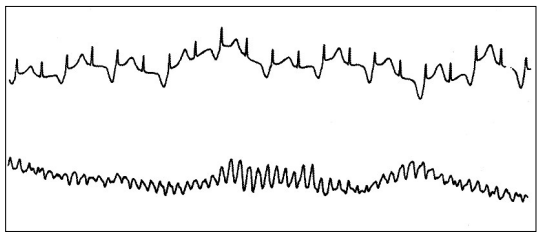

Fig. 2. T-wave alternans and Torsades de pointes initiated by head-up tilt test.

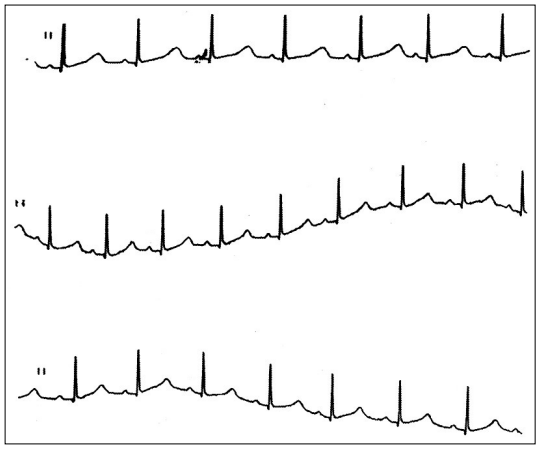

Fig. 3. EKGs checked during lidocaine infusion (upper ; pre-lidocaine infusion. QTc : 670 msec, middle ; during lidocaine infusion, lower ; 5 minutes after lidocaine infusion. QTc : 580 msec).

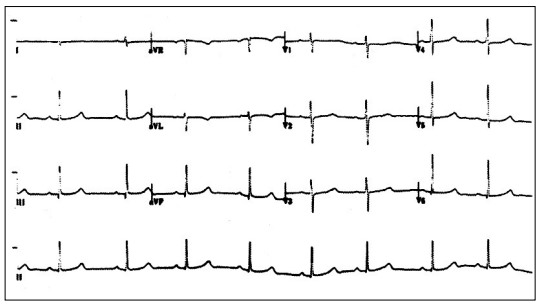

Fig. 4. EKG checked at 1 month after mexiletine medication (HR ; 52/min. QT interval ; 540 msec, QTc interval ; 502 msec).

심실빈맥(TdP)이 짧게 나타났기 때문에 심박동기 시술을 권유했으나 환자가 미혼의 젊은 여자인 까닭으로 환자와 보호자가 거절하였기 때문에 mexiletine에 대한 반응을 알아보기 위해서 먼저 lidocaine 주사를 주었다.

Lidocaine을 정주하여 QT간격의 변화를 관찰하였는데 QT간격이 lidocaine정주 후 현저히 감소하였다 (Fig. 3 : QTc ; 670 msec→580 msec)

그후 경구 mexiletine으로 바꾸어 하루 30 mg으로 투여하면서 외래 통원치료중이며, 현재 어지러움증이나 경련, 실신 등은 발생하지 않고 있는 상태이다(Fig. 4).

고 찰

특발성 QT연장증후군(long QT syndrome : LQTS)

Table 1. 1993 LQTS diagnostic criteria proposed by Schwartz PJ, et al

	Points
ECG finding*	
A. QT_c †	
≥480 $msec^{1/2}$	3
460 - 470 $msec^{1/2}$	2
450 $msec^{1/2}$ (in males)	1
B. Torsade de pointes ‡	2
C. T-wave alternans	1
D. Notched T wave in three leads	1
E. Low heart rate for age §	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#	
B. Unexplained sudden cardiac death below age 30 among immediate fam ily members	0.5

LQTS, long QT syndrome
* : In the absence of medications or disorders known to affect these electrocardiographic features
† : QT_c calculated by Bazett's formula, where $QT_c = QT/\sqrt{RR}$
‡ : Mutually exclusive
§ : Resting heart rate below the second percentile for age[25]
‖ : The same family member cannot be counted in A and B
: Definite LQTS is defined by an LQTS score≥4
Scoring : ≤1 point, low probability of LQTS ; 2 to 3 points, intermediate probability of LQTS ; 4 points, high probaility of LQTS

은 드문 질환이다. 이 질환은 실신 후 심전도 검사로 우연히 발견되기도 한다. 이러한 실신은 거의 일시적 심실성 부정맥에 의하며 주로 Torsades de Pointes와 같은 심실성 빈맥으로 심장돌연사를 하게 된다.

이 TdP는 운동, 갑작스런 소음이나 흥분, 그리고 마취에 의해 유발될 수있다.[1] 또한 심전도상의 한 특징으로 T-wave의 형태, 크기나 극성이 바뀌지는 T-wave alternans도 LQTS환자에서 심장박동이 항진되었을 때 나타날 수 있다.[2]

선천성 QT연장증후군에는 상염색체 열성으로 유전되며 선천성 감각신경성 난청을 동반하는 Jervell and Lange-Nielsen syndrome과 상염색체 우성으로 유전

되고 좀 더 흔한 종류로, 선천성 감각신경성 난청은 동반되지 않는 Romano-Ward syndrome이 보고되었다.[3)4)] 진단은 1993년 새롭게 LQTS 진단 기준을 발표했는데[5)] 위의 표와 같다(Table 1).

치료의 적응증은 반복적인 실신을 일으킨 기왕력이 있거나, 심장마비가 발생할 정도까지의 상황이 있었던 자, 연장된 QT간격과 더불어 선천성 난청이 있는 자, 그리고 젊은 나이에 돌연사를 한 가족력이 있는자 등으로 구성되고 그 치료는 흔히 베타 차단제, 인공심박동기, 좌측 경흉부 교감신경 절제술, 그리고 삽입형 심실제세동기 등이 있고[6)] 일반적으로 propranolol의 처방이 초치료로 알려져있다.

최근 유전자 수준에서의 그 병인에 대한 연구가 활발히 진행되고 있고, 이미 5가지 이상의, LQTS와 연관된 유전자들이 밝혀졌으며 이에는 염색체 11p15.5(LQT1), 7q35 36(LQT2), 3p21 24(LQT3), 4q25 27(LQT4), 그리고 21q22.1 22.2(LQT5) 등이 포함되며 이들 유전자중 4개는 심장세포의 전해질 채널과 연관이 있다고 밝혀졌다.[7)8)9)10)]

이들 심장세포의 전해질 채널과 관련된 유전자에는 KVLQT1(LQT1), HERG(LQT2), SCN5A(LQT3), 그리고 KCNE1(minK, LQT5) 등이 있으며[11)] 이들중 심장세포의 칼륨 채널에는 KVLQT1, HERG[12)13)] 그리고 KCNE1 등[14)]이 연관되고 심장세포의 나트륨 채널에는 SCN5A가 연관된다고[15)] 보고되고 있다.

LQTS중 LQT3은 심장세포의 나트륨 채널과 관계된 유전자인 SCN5A의 돌연변이로 인해 심장세포의 활동전위 0기에 나트륨 채널의 비활성화의 장애로 나트륨의 세포내로의 이동이 지속되어 심장세포의 활동전위 기간이 길어져 LQTS의 특징적 양상이 나타나는 것으로 알려져 있고[15)16)17)] LQT1이나 LQT2 등 다른 LQTS와는 달리 휴식이나 수면중에도 LQTS의 특징적 양상이 나타난다고 보고되었다.[18)] Moss 등의 연구에서 LQT3의 경우, 다른 종류의 LQTS환자의 심전도와 비교해서 T파가 뒤늦게 나타나고 따라서 현저히 긴 QTc를 나타낸다고 보고하였다.[19)] 치료제에 대해서는 최근 각각의 LQTS 종류에 따른 구별화된 치료제가 연구되고 있는데 LQT1, LQT2 그리고 LQT5와 같이 칼륨채널과 연관된 LQTS에서는 pinacidil과 nicorandil과 같은 약제가 효과를 나타낼 수 있다고 하고[20)21)] LQT3와 같이 나트륨채널과 연관이 있는 LQTS에서는 1B군 항부정맥제인 mexiletine의 투여가 LQT3의 환자에서 Torsades de Pointes의 발생을 억제하고 QTc 기간을 단축시킨다는 것이 증명되었다.[22)] 이 1B군 항부정맥제중 lidocaine은 정맥주사로 투여해야하는 특수성 등으로 부적절한 반면 동일한 IB군 항부정맥제인 mexiletine은 경구투여가 가능하므로 좀 더 적절한 약제로 평가받고 있다.[23)]

Jorgen 등은 LQTS에서 head-up tilt test(HUT)를 실시하여 실신이 유발되었다고 보고하였다.[24)] 이들은 HUT를 시행하여 neurocardiogenic syncope를 유발시킬 수 있었다고 한다. 이처럼 LQTS에서도 미주신경항진성 실신이 발생할 수 있기 때문에 HUT를 실시해서 미주신경항진성 실신의 발생을 확인할 필요가 있다. 그리고 실신환자에서 HUT 실시 도중 monomorphic sustained ventricular tachycardia가 발생한 경우도 있다고 보고하고 있다.[25)] 그러나 이 환자에서와 같이 LQTS에서 HUT를 실시하여 TdP이 발생한 경우는 이것이 최초의 보고라고 할 수 있겠다. HUT를 하게 되면 교감신경계의 항진이 심하게 발생하게 된다. 이런 교감신경계의 항진은 QT연장증후군 환자에서 TdP이 잘 발생하는 조건이 된다. 특히 이런 교감신경계의 항진이 심하게 발생하는 HUT 중에 isoproterenol을 같이 투여하면 교감신경계의 항진이 더욱 심하게 발생하여서 보통의 자극으로는 TdP이 유발되지 않던 환자에서 T wave alternance와 TdP이 발생한 것으로 생각할 수 있겠다.

LQTS에서 HUT를 실시하면 실신의 원인이 미주신경항진성 실신인지 혹은 TdP에 의한 실신인지 감별하는데 도움이 될 수 있을 것이라 생각된다.

요 약

본 증례에서는 증상과 심전도검사로 QT연장 증후군으로 의심되는 환자에게 실신의 원인 규명을 위해 HUT를 실시하는 도중 T wave alternance가 먼저 발생한 후에 그 동안의 실신과 경련의 원인이 되었던 TdP을 유발시킬 수 있었고, 베타 차단제의 투여와 좌측 경흉부 교감신경절제술을 시도하였으나 QT간격의 단축을 가져올 수 없어 1B군 항부정맥제인 lidocaine을 정주하여 QT간격의 단축을 획득한 후 경구투여가 가능한 1B군 항부정맥제인 mexiletine을 투여함으로써 QT간격

의 단축과 증상의 호전을 얻은 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고합니다.

중심 단어 : QT연장 증후군 · 경사 탁자 검사 · 실신 심실빈맥.

REFERENCES

1) Holland JJ. *Cardiac arrest under anesthesia in a child with previously undiagnosed Jervell and Lange-Nielsen syndrome. Anes-thesis 1993;48:149-51.*
2) Schwartz PJ, Malliani A. *Electrical alterations of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sym-pathetic nervous system and with long Q-T syndrome. Am Heart J 1975;89:45-50.*
3) 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.*
4) Ward OC. *A new familial cardiac syndrome in children. J Ir Med Assoc 1964;54:103-6.*
5) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Cram RS. *Diagnostic Criteria for the Long QT syndrome: An Update. Circulation 1993;88:782-4.*
6) Moss AJ, Robinson J. *Clinical features of the idiopathic long QT syndrome. Circulation 1992;85(supp 1):1140-4.*
7) Keating MT, Atkinson D, Dunn C, Timothy K, Vincent GM, Leppert M. *Linkage of a cardiac arrhythmia, the long QT syndrome, and the Harvey ras-1 gene. Science 1991;252:704-6.*
8) Jiang C, Atkinson D, Towbin JA. *Two long QT syndrome loci map to chromosome 3 and 7 with evidence for further heteroge-neity. Nat Genet 1994;8:141-7.*
9) Schott J, Charpentier F, Peltier S. *Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. Am J Hum Genet 1995;57:1114-22.*
10) Splawski I, Tristani-Firouzi M, Lehmann MH, Sangulnetti MC, Keating MT. *Mutations in the hminK gene cause long QT syndrome and suppress IKS function. Nat Genet 1997;17:338-40.*
11) Ackerman MJ. *The Long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart. Mayo Clinic Proceeding 1998;73:250-69.*
12) Wang Q, Curran ME, Splawski I, Connors TD, Burn TC, Millholl JM, *et al. Positional cloning of a novel patassium channel gene: KVL-QT1 mutations cause cardiac arrhythmias. Nat Genet 1996;12:17-23.*
13) Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Geen ED, Keating MT. *A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. Cell 1995;80:795-803.*
14) Li H, Chen Q, Moss AJ, Robinson J, Goytia V, Perry JC, *et al. New mutation in the KVLQT1 potassium channel that cause Long-QT syndrome. Circulation 1998;97:1264-9.*
15) Wang Q, Shen J, Splawki I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, *et al. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. Cell 1995;80:805-11.*
16) Bennet PB, Yazawa K, Makita N, George AL Jr. *Molecular mechanism for an inherited cardiac arrhythmia. Nature 1995;376:683-5.*
17) Dumaine R, Wang Q, Keating MT, Hartmann HA, Schwar-tz PJ, Brown AM, *et al. Multiple mechanisms of Na^+ channel-linked long-QT syndrome. Circ Res 1996;78:916-24.*
18) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, *et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na^+ channel blockade and to increases in heart rate: Implication for gene-specific therapy. Circulation 1995;92:3381-6.*
19) Moss AJ, Zareda W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL, *et al. ECG T-wave pattern in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 1995;92:2929-34.*
20) Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, Strelich KR, Sanguinetti MC, Green LS, *et al. Genitically defined therapy of inherited long-QT syndrome: Correction of abnormal repolarization by po-tassium. Circulation 1996;94:1018-22.*
21) Carlsson L, Abrahamsson C, Drews L, Duker G. *Antiarrhy-thmic effects of potassium channel openers in rhythm abnormalities related to delayed repolarization. Circulation 1992;85:1491-1500.*
22) Shimizu W, Antzelevitch C. *Sodium channel block with mexiletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing Torsade de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. Circulation 1997;96:2038-47.*
23) Wang DW, Yazawa K, Makita N, George AL Jr, Bennett PB. *Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels. J Clin Invest 1997;99:1714-20.*
24) Jorgen K, Kanters, Jens Aaroe, Berit TJ, Lars F, Michael C, Poul- Erick B, Egon T. *Long QT syndrome patient faint due to neurocardiogenic syncope (abstract). PACE 2000;23:686.*
25) Ruiz GA, Scaglione J, Gonzalez-Zuelgaray J. *Reproducibility of head-up tilt test in patient with syncope. Clinical cardiology 1996;19:25-220.*