Original Articles Korean Circulation J 2002;32(9):798-806

선천성 QT 연장 증후군의 임상적 특성에 대한 고찰

울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실,[1] 소아과학교실[2]
김정호[1] · 남기병[1] · 김현국[1] · 이경석[1] · 한기훈[1]
최기준[1] · 고재곤[2] · 박인숙[2] · 김유호[1]

Clinical and Electrocardiographic Features of Patients with Congenital Long QT Syndrome

Jung-Ho Kim, MD[1], Gi-Byoung Nam, MD[1], Hyun Kuk Kim, MD[1], Kyoung-Suk Rhee, MD[1], Ki Hoon Han, MD[1], Kee-Joon Choi, MD[1], Jae Kon Ko, MD[2], In-Sook Park, MD[2] and You-Ho Kim, MD[1]

[1]Department of Internal Medicine, [2]Pediatrics, Ulsan University College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives：Congenital long QT syndrome (LQTS) is characterized by the prolongation of the QT interval, frequent episodes of syncope and Torsades de Pointes (TdP). The clinical features and electrocardiographic findings in Korean patients with LQTS have not been reported. **Subjects and Methods**：We retrospectively analyzed the clinical characteristics, ECG features and response to treatments in 11 patients (6 men, 5 women) with congenital LQTS. **Results**：The mean age at the time of the first episode was 19.4±22.6 years old (range：1 -70 years). Clinical presentations were syncope, seizure or sudden cardiac death (SCD). Predisposing factors included exercise, sudden startle or sleep. Only three patients showed familial histories of syncope or SCD. The average QTc interval was 0.58±0.05 second (range：0.47 -0.61 seconds). T wave morphologies were classified as normal-appearing, broad-based, low amplitude/bifid or late onset. For its management, bblockers were used in 7 patients. In 2 patients, whose clinical events were related with to an increased vagal tone or were aggravated by βblocker therapy, mexiletine was prescribed. When bradycardia or AV block was documented, pacemakers were implanted. For 2 patients at high risk of sudden cardiac death, cardioverter-defibrillators were implanted. During a mean follow up period of 23.5±20.2 months (range：3 -64 months), symptoms (cardiac arrest) recurred in 1 patient. **Conclusion**：Congenital LQTS is a heterog-eneous disease, showing diverse clinical manifestations, ECG features, and response to pharmacological management. Further research on the genotype-phenotype relationship will refine the management, enabling gene-specific treatment of this life-threatening disease. **(Korean Circulation J 2002;32 (9):798-806)**

KEY WORDS：Long QT syndrome；Electrocardiography；Death, sudden；Syncope；Arrhythmia.

논문접수일 : 2002년 7월 23일
심사완료일 : 2002년 8월 20일
교신저자 : 김유호, 138 - 736 서울 송파구 풍납동 388 - 1 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실
전화 : (02) 3010 - 3161 · 전송 : (02) 486 - 5918 · E - mail : youho@www.amc.seoul.kr

서 론

선천성 QT 연장 증후군(The Long QT Syndrome ; LQTS)은 심전도상 QT 간격의 연장 및 치명적인 심실 부정맥의 발생으로 실신, 급사 등의 원인이 될 수 있는 중요한 질환이다.[1-3] 기전으로는 교감 신경의 흥분에 의하여 증상이 유발되므로 예전에는 sympathetic imbalance theory가 주장되기도 하였으나, 최근에는 칼륨 혹은 나트륨 통로의 단백을 결정하는 유전자의 이상으로 세포막 이온 전류 흐름의 장애가 발생하고 이로 인한 재분극의 연장 및 심실 빈맥이 나타나는 것으로 이해되고 있다. 현재까지 약 5가지 유형의 유전자 결함이 밝혀져 있으며, 각각의 유전자형에 따라 심전도, 임상 양상, 약물에 대한 반응 등이 달라질 수 있어 genotype - phenotype의 연관성을 보이는 대표적인 질환이다.[1)2)4)]

저자들은 단일 병원에 입원 또는 외래 방문한 11명의 선천성 LQTS 환자들에서 다양한 유발 인자와 임상상, 심전도 소견 및 치료에 대한 반응을 관찰하고 비교 분석하였다.

대상 및 방법

본 연구는 1991년 1월부터 2002년 5월까지 서울 아산 병원 심장 내과 및 소아과에서 진료를 받은 11명의 선천성 LQTS 환자를 대상으로 이들의 임상적 특성, 심전도 소견 및 치료 방법 등을 후향적으로 분석하였다.

선천성 LQTS는 이차적인 원인이 없이 QTc 간격이 0.48초 이상 연장되어 있거나 중등도(QTc : 0.45 0.47초)의 연장을 보이면서 특징적인 T파의 변형(T wave alternans, notched or biphasic T wave, dynamic T wave change 등), 원인 모를 실신, 급사의 가족력 등이 있는 경우로 정의하였다.[3)5)]

Moss 등[6]과 Zhang 등[7]은 LQTS유형에 따라 심전도상 T 파의 모양이 달라짐을 관찰하고, LQTS1의 경우 대개 정상 모양 또는 broad - based T파, LQTS2는 low amplitude 또는 bifid T파형을 보이며, LQTS3의 경우 late onset T파형이 흔히 관찰됨을 보고하였다. 본 연구에서는 이들의 보고에 의거하여 T파의 형태를 분류하였다.

결 과

임상적 특성(Table 1)

11명의 환자 중 남자가 6명, 여자가 5명이었으며 증상 발현으로 입원 또는 외래 방문시의 평균 연령은 19.4±22.6세(범위 1 70세)였다.

주 증상은 실신, 간질 발작, 심정지(aborted cardiac arrest) 등 다양하여 이중 5예(환자 1, 2, 4, 8, 11)에서 실신을 주소로 내원하였고 3예(환자 5, 7, 10)에서는 간질 발작을 주소로 내원하였으며 나머지 3예(환자 3, 6, 9)에서는 심정지로 심폐 소생술을 시행받았다.

실신은 수 초에서 수분 간 짧게 지속되는 의식 소실로 나타났으나, 환자 3의 경우 저 산소성 뇌 손상으로 의식 소실이 회복되지 않았다.

Table 1. Clinical characteristics of the study patients

No	Sex/age	FHx	Provocating factor	Structural heart ds	Clinical manifestation
1	M/21	+	Isometric exercise	-	Palpitation, syncope, TdP (+)
2	F/43	-	Sudden startle	-	Palpitation, syncope, TdP (+)
3	F/42	-	Sleeping (resting)	-	Aborted cardiac arrest
4	M/8	-	Isotonic exercise	-	Syncope
5	M/3	-	Non-specific	-	Seizure, deafness (both)
6	F/4	-	Non-specific	-	Aborted cardiac arrest TdP (+), CAVB
7	M/3	-	Sleeping	Small VSD	Seizure
8	M/12	+	Isotonic exercise	-	Syncope
9	F/6	-	Non-specific	-	Aborted cardiac arrest
10	M/1	-	Non-specific	-	Seizure
11	F/70	+	Non-specific	-	Palpitation, syncope, TdP (+)

TdP : torsades de pointes, LOC : loss of consciousness, CAVB : complete atrioventricular block ICD : implantable cardioverter/defibrillator, FHx : familiar history, VSD : ventricular septal defect

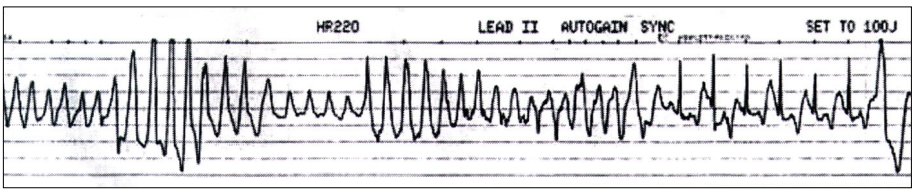

Fig. 1. Induction of TdP during exercise provocation test. TdP was induced by isometric exercise test (chest pressor) in patient 1. Tachycardia was not induced after repeated attempts of isotonic treadmill exercise test, while being induced reproducibly by chest pressor. This suggests that tachycardia induction in congenital long QT syndrome is dependent on the type of exercise. TdP : torsades de pointes.

간질 발작을 주 증상으로 나타난 3예는 모두 전신성 발작(generalized seizure)이었다.

임상 증상이 유발되는 상황 혹은 유발 인자도 다양하게 분포하였다. 교감 신경의 항진과 연관되는 경우가 많아서, 운동과 같은 신체적 스트레스 상황에서 발생한 경우가 3예(환자 1, 4, 8), 갑작스럽게 놀라는 상황에서 발생한 경우가 1예(환자 2) 있었다. 이와 반대로 수면 도중 혹은 휴식 시 발생한 경우가 2예(환자 3, 7) 있었으며, 나머지 5예(환자 5, 6, 9, 10, 11)에서는 유발 요인이 명확하지 않았다.

유발하는 운동도 다양하여 운동 중 의식 소실이 유발된 3예(환자 1, 4, 8)중 환자 1의 경우는 등장성 운동(isometric exercise)인 평행봉을 하던 중 심계 항진과 더불어 의식 소실이 발생하였고 환자 4와 환자 8의 경우는 릴레이 경주, 수영, 농구 등 주로 신체적 스트레스가 심한 등력성 운동(isotonic exercise)시 의식 소실이 발생하였다.

환자 2의 경우는 주로 수면 중 갑자기 깨울 때 놀라면서 1분 이상의 다형 심실 빈맥과 함께 의식 소실이 발생하였다.

환자 3은 수면 도중에 청색증과 호흡 곤란, 의식 소실이 발생하였고 응급실 내원 시 다형 심실 빈맥과 T파 변환, QT간격의 연장이 관찰되었다. 환자 7도 수면 도중에 강직성 경련(tonic seizure)이 발생하였다.

급사의 가족력은 3예(환자 1, 8, 11)로 27 %에서 있었는데, 환자 1의 경우 부모는 모두 건강하였고 3형제 중(환자는 그 중 셋째임) 첫째 형(당시 24살)과 둘째 형(당시 23살)이 갑작스러운 심장 마비로 급사한 병력이 있었다. 환자 8의 경우 외할머니가 급사한 병력이 있고 어머니도 수영하다 실신한 병력이 있었다. 환자 11의 경우도 아버지가 수면 중 급사한 병력이 있었다.

환자 5의 경우에는 선천적으로 양측성 청각 장애를 동반하였으나 가족력상 특이 사항은 없었다.

Table 2. ECG characteristics

No	QT/QTc	T wave pattern
1	0.66/0.60	Normal appearing T wave T wave inversion (V1 -4)
2	0.64/0.59	Bifid T wave
3	0.38/0.55	Late onset T wave T wave alternans (+)
4	0.47/0.54	Broad based T wave
5	0.52/0.65	Broad based T wave
6	0.52/0.58	Normal appearing T wave
7	0.60/0.60	Broad based or biphasic T Wave
8	0.37/0.47	Broad based T wave T wave alternans (+)
9	0.55/0.66	Normal appearing T wave T wave inversion (V1 -4)
10	0.47/0.57	Normal appearing T wave Pseudo 2 : 1 AV block
11	0.53/0.53	Low amplitude T wave

AV block : atrioventricular block

검사 소견

진단을 위한 검사로 심전도 외에도 심초음파, 답차시험(treadmill test), 24시간 활동 중 심전도(Holter monitoring), 전기 생리학 검사 등이 시행되었다. 심초음파 검사에서는 1예(환자 7)에서 미세한 심실 중격 결손이 발견된 것 외에 모두 특이 소견이 없었고 운동 유발 검사로 4예(환자 1, 2, 4, 9)에서 답차시험을 시행하였으나 심실 빈맥이 유발되지는 않았다. 환자 1의 경우 답차시험을 이용한 등력성 운동 시에는 심실 빈맥이 유발되지 않았지만 이후 chest pressor를 이용한 격렬한 상체 운동으로 등장성 운동 시 다형 심실 빈맥이 유발되었고(Fig. 1), 당시 기록된 24시간 활동 중 심전도상에서도 심한 T파 변환(T wave alternans)을 보였다. 전기 생리학 검사는 3예(환자1, 2, 11)에서 시행되었고 모두 특이 소견

은 없었다.

심전도상의 특징(Table 2)

진단 당시 심전도상의 QTc간격은 평균 0.58±0.05초(범위 : 0.47 0.66초)였다.

심전도상 재분극의 지표인 ST - T 파의 형태적 특성을 Moss 등[6]과 Zhang 등[7]의 기준에 따라 분류할 때 정상 모양이 4예(환자 1, 6, 9, 10) 있었고 broad - based T 파형이 4예(환자 4, 5, 7, 8) 있었다. 또한 low amplitude 또는 bifid T파형은 2예(환자 2, 11) 있었고 나머지 1예(환자 3)에서는 late onset T 파형이었다(Fig. 2). 이외에도 3예(환자1, 3, 8)에서 특징적인 T파 변환을 보였고(Fig. 3), 1예(환자 10)에서는 pseudo 2 : 1 AV block을 보였다(Fig. 4).

치료 및 추적 관찰 기간(Table 3)

교감 신경의 항진에 의하여 증상이 유발된 경우(환자 1, 2, 8)와 유발 요인이 명확하지 않은 경우(환자 5, 6,

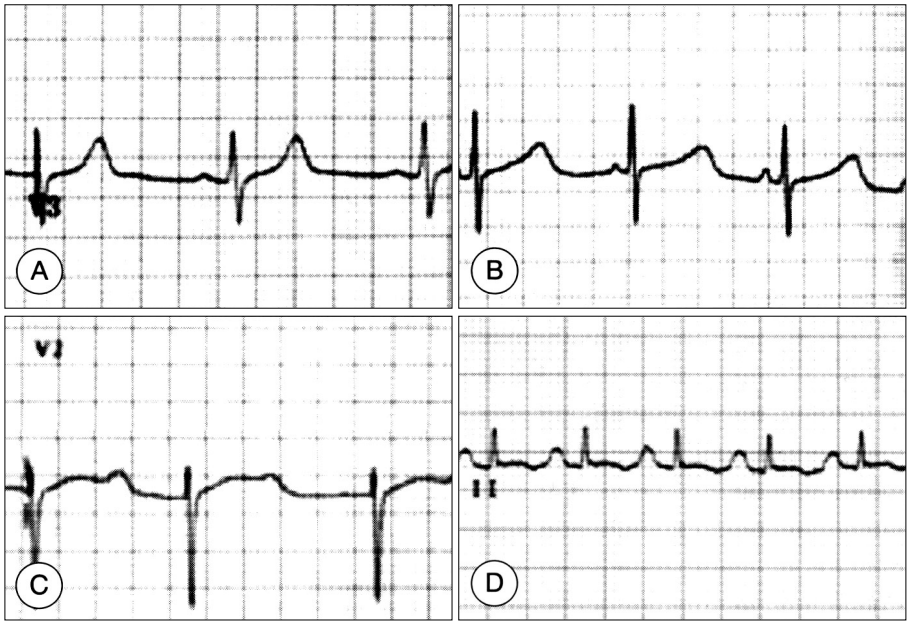

Fig. 2. Different patterns of ST-T wave complex in patients with long QT syndrome. A : normal-appearing T wave pattern (patient 1), B : broad-based T wave pattern (patient 5), C : low-amplitude bifid T wave pattern (patient 2), D : late onset T wave (patient 3).

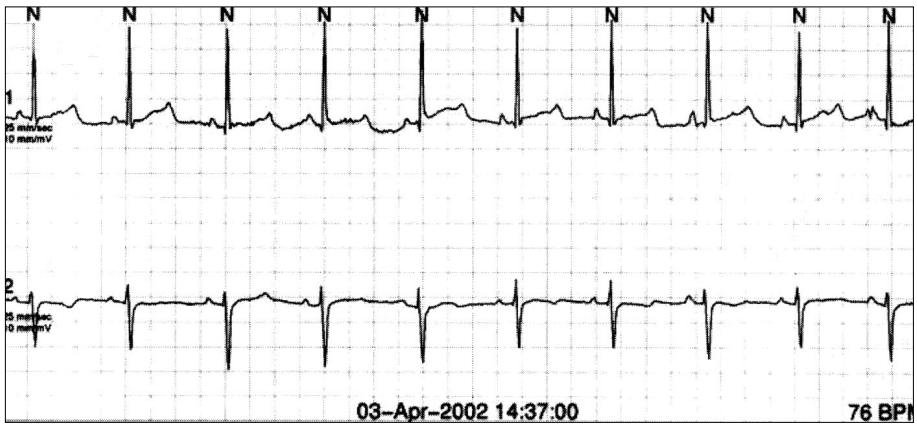

Fig. 3. T wave alternans. Alternation of the T wave amplitude and polarity was recorded during Holter monitoring (patient 8).

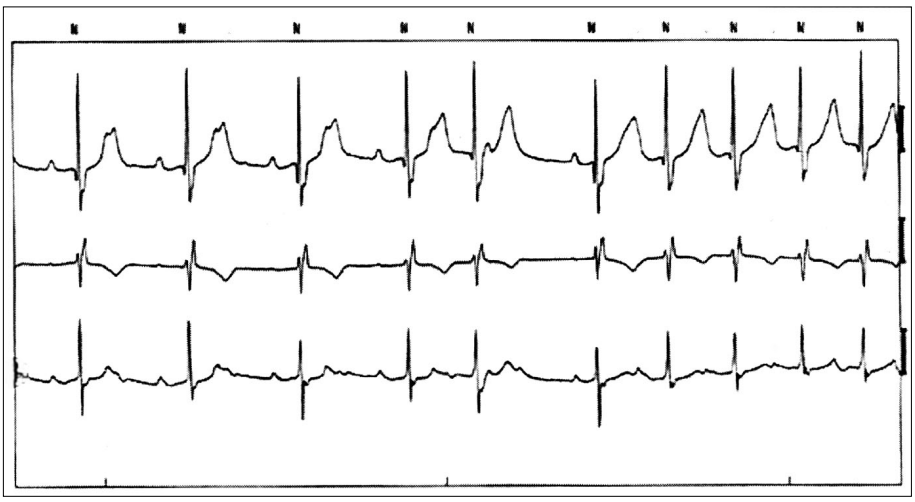

Fig. 4. First degree or 2 : 1 pseudo AV block. Functional AV block occurred in the setting of fast atrial rate and dramatically prolonged ventricular replorization as the P waves fell within the T wave (Patient 10).

Table 3. Treatment and follow-up periods

No	Treatment	Follow-up periods (month)
1	β blocker, ICD	12
2	β blocker, ICD	29
3	Isoproterenol, mexiletine	26
4	None	F/U loss
5	β blocker, ICD (refused)	5
6	β blocker, pacemaker	64
7	Mexiletine, pacemaker	5
8	β blocker	3
9	β blocker, ICD (refused)	38
10	Observation	10
11	β blocker	43

ICD : implantable cardioverter/defibrillator

9, 11)를 합해 총 7예에서 β차단제를 투여하였고 이중 실신과 더불어 TdP의 발생 또는 급사의 가족력이 있었던 2예(환자 1, 2)에서 β차단제 투여와 이식형 제세동기(implantable cardioverter/defibrillator : ICD)의 삽입을 병용하였다. 환자 11의 경우는 심실 빈맥으로 인해 amiodarone을 투여하던 중 TdP이 발생하여 amiodarone 투여를 중단하고 β차단제를 투여하며 경과 관찰 중이다. 또한 내원 시 방실 차단과 심정지가 있었던 1예(환자 6)에서는 β차단제의 투여 외에도 보조적으로 인공 심 박동기(cardiac pacemaker)를 삽입하였다.

이 중 환자 7은 뇌성 마비에 따른 좌측 하지 기형으로 전신 마취 하에 교정 수술을 하기 위해 보조적으로 인공 심 박동기를 삽입을 병행 하였다.

1예(환자 10)에서 치료 없이 외래 관찰 중이고 나머지 1예(환자 4)에서는 치료 거부로 추적 관찰이 중단되었다.

추적 관찰이 중단된 1예(환자 4)를 제외한 10예에서 평균 추적 관찰 기간은 23.5±20.2개월(범위 : 3 64 개월)이었고 추적 기간 중 1예(환자 9)에서 β차단제로 치료 도중 심정지가 재발하였다.

고 찰

선천성 LQTS는 인구 10,000 15,000명 당 1명에서 나타나는 비교적 희귀한 질환으로 특히 소아나 젊은 성인에서 다른 기저 질환 없이 첫 임상 증상이 급사로 나타날 수 있다는 점에서 조기 진단 및 예방적 치료의 중요성이 강조되어 왔다.[1)3)8)] 소아나 젊은 성인이 특히 운동 시나 정서적으로 불안한 상황에서 원인 불명의 실신 또는 급사가 발생하였을 때, 또는 수영 중 원인 모를 익사가 발생하였을 때 반드시 선천성 LQTS의 가능성을 의심해 보아야 한다.[1)] 특히 소아의 경우 실제로 경련이나 의식 소실 등의 증세로 병원을 찾았을 때 심초음파 등을 통한 심장의 구조적 이상이 없는 경우 간질 등으로 오인되어 잘못 치료를 받고 있는 경우를 볼 수 있다. 병력 청취 시 가장 중요한 점은 무엇보다 QT간격을 연장시키는 약물의 복용 여부이며, 전형적인 실신 이외에도

다양한 증상으로 나타날 수 있으므로 이들의 감별 진단 시 반드시 LQTS를 고려하는 것이 중요하다. 또한 선천성 난청과 실신, 원인 모를 급사의 가족력 등은 환자의 예후와 관련되어 중요한 의미를 가질 수 있으므로 이에 대한 병력도 확인하여야 한다.[3)]

임상 양상이 선천성 LQTS로 의심되는 환자에 대해서는 여러 차례의 심전도 검사와 24시간 활동 중 심전도로 QT간격의 연장 여부를 확인해야 하며 이때 T파의 모양이나 다양한 T파의 변화도 LQTS의 진단 및 유형을 분리하는 데 도움을 준다.[3)6)7)] 운동 유발 검사는 운동 중 교감 신경의 항진을 통하여 QT간격의 연장 및 심실 빈맥과의 연관성을 알아볼 수 있고, 운동 후 회복기에 QT간격을 측정하는 것이 안정 시 측정하는 것보다 좀 더 예민도와 특이도가 높아 애매한 선천성 LQTS및 잠재형 질환 보유자를 식별하는 데 보다 유용하다.[9)10)] QT간격의 연장은 약물 외에도 후천적으로 진행하는 다양한 심 질환(심근 허혈, 확장성 심근증 등)에 의하여 나타날 수 있으므로 심초음파 등을 통해 심장의 구조적 이상 여부를 확인하여야 한다. 이때 전기 생리학적 검사는 도움을 주지 못하는 것으로 되어 있다.[1)3)]

최근 많은 연구들에 의해 선천성 LQTS를 특정 유전자의 변이로 설명할 수 있게 되면서 유전자 검사를 통해 환자 및 아직 증세가 나타나지 않은 환자의 가족들에 대한 선별 검사로 이용하여 많은 도움을 줄 수 있을 것으로 기대되고 있다. 하지만 경제적, 시간적인 이유 외에도 아직 밝혀지지 않은 많은 유전자들이 존재해 진단 및 선별 검사를 위해 사용되기에는 한계가 있다.[1)2)] 실제로 임상적으로 선천성 LQTS로 진단된 환자에 대해 유전자 검사를 시행하였을 때 약 30 50%에서는 유전자 변이를 관찰할 수 없으므로[2)11)] 따라서 선천성 LQTS의 진단은 여전히 임상 병력 및 가족력, 운동 또는 휴식시의 심전도 소견 등 종합적인 판단이 요구된다.[2)12)]

선천성 LQTS는 난청의 유무와 유전 형태에 따라 Romano - Ward(RW) 증후군과 Jervell - Lange - Nielsen(JLN) 증후군으로 구분되며, 현재까지 이들 선천성 LQTS를 일으키는 유전자의 이상은 RW 증후군에서 5가지, JLN증후군에서 2가지가 밝혀져 있다.[1)] RW 증후군의 유전자 변이에 따른 5가지 유형 중 LQTS1과 LQTS5는 각각 KVLQT1(KCNQ1), mink(KCNE1)유전자의 이상에 의하며, slowly activating delayed rectifier K 전류(I_{Ks}) 이온 통로 단백 형성의 결함을 나타내 공통의 임상상을 보인다.[1)13)14)] LQTS2와 LQTS6는 각각 HERG, MiRP1(KCNE2)유전자의 이상에 의하며,[1)] rapidly activating delayed rectifier K전류(I_{Kr}) 이온 통로 단백 형성의 결함으로 재분극의 장애를 나타내 역시 공통의 임상상을 보인다.[1)15)] LQTS3는 나트륨 이온 통로를 형성하는 유전자(SCN5A)의 이상에 의하며, 막전압의 탈분극 후 나트륨 이온 통로의 비활성화가 원활하게 이루어지지 않아 나트륨의 유입이 지속됨으로써 재분극 과정의 지연을 초래한다.[1)16)17)] LQTS4는 염색체의 위치(chromosomal locus ; 4q25 - 27)는 알려져 있으나 아직 원인 유전자는 밝혀져 있지 않다.[1)18)] JLN증후군의 유전자 변이에 따른 2가지 유형 중 JLN1과 JLN2도 각각 KVLQT1(KCNQ1), minK(KCNE1) 유전자의 이상에 의하며, 역시 slowly activating delayed rectifier K 전류(I_{Ks}) 이온 통로 단백 형성의 결함을 나타낸다.[1)19)] 따라서 이들 선천성 LQTS는 그 관련된 이온 통로에 따라 크게 대표적인 3가지 유형(LQTS 1, 2, 3)으로 구분되며, 각 유형에 따라 임상상, 심전도 소견, 약물에 대한 치료 반응 등이 서로 상이하게 나타나는 것으로 알려져 있다. 각 유형의 빈도는 LQTS1 : 45.5%, LQTS2 : 29.3%, LQTS3 : 25.5%로 LQTS1의 빈도가 가장 높다.[3)20)]

LQTS1의 경우 주로 운동(특히 수영)과 같은 신체적 스트레스 및 정신적(분노, 공포) 스트레스 상황 등 지속적인 교감 신경의 활성에 의하여 TdP 및 실신이 발생한다. 심전도상 T파의 형태는 대개 정상 모양 또는 T파의 폭이 넓은 broad - based T파를 보이며 치료로는 β차단제가 우선적으로 사용되는 데 부정맥에 의한 급사의 발생을 의미 있게 줄이는 것으로 알려져 있다.[7)21)] 하지만 Moss 등[22)]의 보고에서 β차단제로 치료하기 이전에 심각한 부정맥 및 심정지가 있었던 경우에는 β차단제를 사용하여도 약 14%에서 5년 이내에 심정지의 재발과 사망률을 보였다. 따라서 심정지에서 소생된 경우, 치명적인 부정맥이 발생한 경우 및 적절하게 β차단제를 투여하고 있음에도 불구하고 실신이 반복되는 경우에 β차단제 이외에도 ICD의 삽입을 권하고 있다.[1)2)22)]

LQTS2는 주로 갑작스런 놀람, 소리(전화벨, 괘종 시계 소리) 등에 의해 유발되며 T파의 유형은 대개 low amplitude와 bifid T파형을 보이고 치료로는 역시 β차단제가 선호된다.

LQTS3의 경우 나트륨 이온 전류의 비활성화 장애에

기인한다. 앞의 두 유형과는 달리 임상적으로 휴식기, 서맥 등에 의하여 증상이 유발되며 T파의 유형은 late onset T파형을 보인다. 실험적으로 anthopleurin - A[23]를 이용하여 LQTS3와 유사한 조건을 유발한 동물 실험에서도 β차단제, 서맥에 의하여 심근 재분극의 변이(dispersion of repolarization)가 커지고 TdP의 빈도가 늘어남이 알려져 β차단제보다는 나트륨 이온 통로 차단제인 mexiletine이 더욱 유용할 것으로 생각된다.[22)24)] Moss 등[22]은 LQTS1, LQTS2와는 달리 LQTS3는 β차단제가 심질환의 발생을 줄이는 데 효과가 없다고 보고 하였고, Schwartz 등[24]도 LQTS3에서는 LQTS2와 달리 mexiletine치료로 QTc간격을 의미 있게 줄일 수 있어 유전자 변이에 따른 개별화된 치료 전략이 필요함을 제시하였다.

인공 심 박동기는 심박수를 증가시킴으로써 심한 서맥의 발생을 막고 QT간격을 줄여 선천성 LQTS 환자에서 효과를 나타낸다. 단독 치료보다는 부가적인 치료로, β차단제 투여로 인한 심한 서맥 또는 동 휴지(sinus pause)의 발생을 막으며 방실 차단이 있거나 pause - dependent arrhythmia시에는 인공 심 박동기를 반드시 삽입하여야 한다.[1)] 특히 서맥에서 심실 부정맥이 잘 발생하는 LQTS3의 경우 심박수의 증가시 QT간격의 감소가 현저하여 심 박동기의 삽입이 효과적인 것으로 알려져 있다.[2)24)25)]

증상이 없는 선천성 LQTS 환자의 경우에서도 실신 및 급사 발생 여부를 예측할 수 없으므로 β차단제로 치료하는 것을 권하고 있다.[1)8)26)]

증례별로 각각의 특성 및 LQTS의 유형을 추정해 보면 환자 1의 경우 주로 운동(특히 등장성 운동 시)에 의한 교감 신경의 활성화에 의하여 증상이 유발되었고 심전도상에서 T파 변환을 보였다. 운동 유발 검사 시 TdP이 유발되었으며 심전도상 정상 모양의 T파를 보여 선천성 LQTS1의 특징을 보였다. 또한 등장성(isometric) 운동 이외에 다른 종류의 유발 검사에서는 다형 심실 빈맥이 유발되지 않아 LQTS진단 시 단순히 답차시험 이외에도 다양한 종류의 유발 검사를 시행해야 할 필요성을 보여 주었고 같은 유형의 선천성 LQTS에서도 유발 인자의 다양성이 존재함을 알 수 있었다. 치료로는 다형 심실 빈맥의 발생 및 돌연사의 가족력 등을 고려해 β차단제의 투여와 병용하여 ICD를 삽입하였다. 환자 4, 8의 경우도 주로 수영, 릴레이, 축구 등과 같은 등력성 운동 시 증상이 유발되었고 심전도상 QT간격의 연장 외에도 T파형이 broad based T파를 보여 임상적으로 LQTS1으로 추정된다. 환자 6의 경우 완전 방실 차단이 동반되어 β차단제의 투여와 병행하여 인공 심 박동기를 삽입하였고 유발 요인이 명확하지는 않으나 심전도 소견(정상의 T파형) 및 β차단제에 대한 반응 등을 고려할 때 LQTS1로 추정된다. 환자 10의 경우 pseudo 2 : 1 AV block이 관찰되었는데 이는 소아 LQTS의 약 4%에서 발생하며, 주로 심박수가 빠른 신생아 또는 영 · 유아에서 심실 재분극의 연장으로 동 간격(sinus interval)보다 심실 불응기(refractoriness)가 길어서 방실 전도 장애가 발생하는 것으로 알려져 있다(Fig. 4).[27 - 29)]

환자 2의 경우는 주로 수면 중 갑자기 깨어나거나 놀랄 때 실신이 발생하였으며 심전도상 QT간격의 연장 외에도 낮은 높이의 bifid T파를 보여 임상적으로 선천성 LQTS2의 특징을 보였다.[7)] 환자 2는 β차단제의 투여 이외에도 TdP이 지속적으로 발생해 보조적으로 ICD를 삽입하였다. 환자 11의 경우 반복되는 실신과 24시간 활동 중 심전도상 심실 빈맥으로 amiodarone을 투여 받던 중 QT간격의 과도한 연장(QTc=0.74초) 및 TdP이 발생하였으며, 이후 amiodarone을 중단한 후에도 QTc간격(0.53초)은 정상화되지 않았다. 급사의 가족력, amiodarone에 의한 과다한 QT간격의 연장과 TdP, 약물 중단 후에도 지속되는 QT간격의 연장 등의 소견으로, 선천성 LQTS으로 추정되었다. 이와 같이 T파의 높이가 크지 않고 QT간격의 연장이 저명하지 않을 경우 심전도상의 변화가 쉽게 인지되지 않아 단순한 PVC로 외래 추적 관찰을 받는 환자 중에도 일부 LQTS의 환자가 포함되어 있을 것으로 추정된다.

환자 3에서는 TdP이 운동과는 관련 없이 주로 수면 중에 발생하였으며 심박수의 감소(90회 이하)와 연관되었다. 특히 중환자실에서 관찰 도중 β차단제를 투여 시 TdP이 오히려 더 빈번히 발생하였고, isoproterenol투여로 심박수를 100 110회로 유지 시 다형 심실 빈맥의 유의한 감소를 관찰할 수 있었다. 심실 빈맥의 발생 양상과 약물에 대한 반응, 심전도상의 late onset T파 등의 소견으로 LQTS3로 추정되며, 심장사에서 소생한 병력으로 ICD삽입 등 적극적 치료의 대상이 되나, 심정지시 뇌 손상을 받아 mexiletine을 투여하며 경과 관찰 중이다.

환자 7의 경우도 수면 중에 1회 간질 발작이 있었으며

심전도상 broad based T파를 보여 유형이 확실하지 않았으며, mexiletine과 함께 보조적으로 인공 심 박동기를 삽입하였다.

환자 5는 선천적으로 양측성 청각 장애를 동반하여 JLN 증후군에 해당되었다. JLN 증후군은 상 염색체 열성으로 유전되고 돌연변이 유전자의 동형 접합체(homozygote)로 심한 심실 부정맥이 나타나 급사의 고 위험군으로 알려져 있다.[2)30)] 경련과 의식 소실 등의 증상을 고려할 때 β차단제 투여와 함께 ICD의 삽입이 요구되나 경제적 사정으로 시행하지 못하였다.

이상으로 선천성 LQTS의 유형을 추정할 때 LQTS1이 6예(환자 1, 4, 6, 8, 9, 10), LQTS2가 2예(환자 2, 11), LQTS3이 1예(환자 3)에서 의심되었으며 1예(환자 5)는 Jervell - Lange - Nielsen 증후군으로 추정되었다.

결 론

선천성 LQTS은 유발 요인, 임상상, 심전도 소견 및 치료에 대한 반응이 다양하여 진단 및 치료에 있어 개별화된 접근이 필요하다. 향후 더욱 많은 유전자 변이들이 밝혀지고 이들의 genotype - phenotype의 연관성이 연구된다면, 보다 명확한 진단과 선별 검사, 그리고 개개 원인 유전자의 변이에 따른 개별화된 치료가 가능할 것이며, 환자의 가족에 대한 선별 검사를 통해 위험군의 예방적 치료 및 교육이 가능하리라 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

선천성 QT 연장 증후군(the long QT syndrome, LQTS)은 심전도상 QT 간격의 연장 및 치명적인 심실 부정맥의 발생으로 실신, 급사 등의 원인이 될 수 있는 중요한 질환이다. 하지만 국내에서 이의 임상적 특징에 대하여 기술한 보고는 많지 않다.

방 법 :

1991년 1월부터 2002년 5월까지 서울아산병원 심장내과 및 소아과에서 진단된 11명의 선천성 LQTS 환자를 대상으로 이들의 임상적 특성, 심전도 소견 및 치료방법 등을 후향적으로 분석하였다.

결 과 :

11명의 환자 중 남자가 6명, 여자가 5명이었고 평균 연령은 19.4±22.6세(범위 1 70세)였다. 임상 증상은 실신, 간질 발작, 심정지 등으로 나타났고 유발 요인은 운동, 갑작스럽게 놀라는 상황, 수면 등 다양하였다. 가족력은 3예를 제외하고는 특이 사항이 없었다. 심전도상의 QTc간격은 평균 0.58±0.05초(범위 : 0.47 0.66초)였고, T파형은 정상 모양, broad - based T파형, low amplitude/bifid T파형, late onset T파형 등으로 다양하였다. 치료로는 7예에서 β차단제로 치료하였고 증상의 발현이 서맥, 부교감 신경의 항진과 관련되거나, 교감신경 차단제의 사용 후 빈맥이 더욱 악화되었던 2예에서는 mexiletine을 사용하였다. 심한 서맥, 방실 차단이 있는 경우에는 인공 심 박동기를 삽입하였고 급사의 고 위험군에서는 이식형 제세동기(ICD)를 삽입하였다. 평균 추적 관찰 기간은 23.5±20.2개월(범위 : 3 64개월)이었고 추적 기간 중 증상(심정지)의 재발은 1예에서 있었다.

결 론 :

선천성 LQTS은 유발 요인, 임상상, 심전도 소견 및 치료에 대한 반응이 다양하여 진단 및 치료에 있어 개별화된 접근이 필요하다.

중심 단어 : QT 연장 증후군 ; 심전도 ; 급사 ; 실신 ; 부정맥.

REFERENCES

1) Chiang CE, Roden DM. *The long QT syndrome: genetic basis and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2000;36:1-12.*
2) Viskin S. *Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999;354:1625-33.*
3) Passman R, Kadish A. *Polymorphic ventricular tachycardia, long QT syndrome, and torsades de pointes. Med Clin North Am 2001;85:321-41.*
4) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. *Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: genespecific triggers for life-threatening arrhythmias. Circulation 2001;103:89-95.*
5) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. *Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. Circulation 1993;88:782-4.*
6) Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, Locati EH, Hall WJ, Robinson JL Schwartz PJ, Towbin JA, Vincent GM, Lehmann MH. *ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. Circulation 1995;92:2929-34.*
7) Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, Lehmann MH, Fox J, Giuli LC, Shen J, Splawski I, Priori SG, Compton SJ, Yano-

witz F, Benhorin J, Moss AJ, Schwartz PJ, Robinson JL, Wang Q, Zareba W, Keating MT, Towbin JA, Napolitano C, Medina A. *Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long QT syndrome: ECG findings identify genotypes. Circulation 2000;102:2849-55.*

8) Vincent GM, Timothy KW, Leppert M, Keating M. *The spectrum of symptoms and QT intervals in carriers of the gene for the long QT syndrome. N Engl J Med 1992;327:846-52.*

9) Dillenburg RF, Hamilton RM. *Is Exercise testing useful in identifying congenital long QT syndrome? Am J Cardiol 2002;89:233-6.*

10) Swan H, Toivonen L, Viitasalo M. *Rate adaptation of QT intervals during and after exercise in children with congenital long QT syndrome. Eur Heart J 1998;19:508-13.*

11) Vincent GM. *Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. Heart 2001;86:12-4.*

12) Viskin S, Belhassen B. *Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis and implications for therapy. Prog Cardiovasc Dis 1998;41:17-34.*

13) Sanguinetti MC, Curran ME, Zou A, Shen J, Spector PS, Atkinson DL, Keating MT. *Coassembly of K (V) LQT1 and minK (lsK) proteins to form cardiac I (Ks) potassium channel. Nature 1996;384:80-3.*

14) Barhanin J, Lesage F, Guillemare E, Fink M, Lazdunski M, Romey G. *K (V) LQT1 and lsK (minK) proteins associate to form the I (Ks) cardiac potassium current. Nature 1996;38:78-80.*

15) Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, Keating MT, Goldstein SA. *MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. Cell 1999;97:175-87.*

16) Wei J, Wang DW, Alings M, Fish F, Wathen M, Roden DM, George AL Jr. *Congenital long-QT syndrome caused by a novel mutation in a conserved acidic domain of the cardiac Na + channel. Circulation 1999;99:3165-71.*

17) An RH, Wang XL, Kerem B, Benhorin J, Medina A, Goldmit M, Kass RS. *Novel LQT-3 mutation affects Na^+ channel activity through interactions between alpha- and beta1-subunits. Circ Res 1998;83:141-6.*

18) Schott JJ, Charpentier F, Peltier S, Foley P, Drouin E, Bouhour JB, Donnelly P, Vergnaud G, Bachner L, Moisan JP. *Mapping of a gene for long QT syndrome to chromosome 4q25-27. Am J Hum Genet 1995;57:1114-22.*

19) Schulze-Bahr E, Wang Q, Wedekind H, Haverkamp W, Chen Q, Sun Y, Rubie C, Hordt M, Towbin JA, Borggrefe M, Assmann G, Qu X, Somberg JC, Breithardt G, Oberti C, Funke H. *KCNE1 mutations cause jervell and Lange-Nielsen syndrome. Nat Genet 1997;17:267-8.*

20) Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. *Influence of the genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. N Engl J Med 1998;339:960-5.*

21) Schwartz PJ. *The long QT syndrome. Curr Prob Cardiol 1997;22:297-351.*

22) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. *Effectiveness and limitations of βblocker therapy in congenital long QT syndrome. Circulation 2000;101:616-23.*

23) Hanck DA, Sheets MF. *Modification of inactivation in cardiac sodium channels: ionic current studies with Anthopleurin-A toxin. J Gen Physiol 1995;106:601-16.*

24) Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantu F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS. *Long QT syndrome patients with mutation of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na^+ channel blockade and to intreases in heart rate: implications for genetic specific therapy. Circulation 1995;92:3381-6.*

25) Shimizu W, Antzelevitch C. *Sodium channel block with mexilletine is effective in reducing dispersion of repolarization and preventing torsades de pointes in LQT2 and LQT3 models of the long-QT syndrome. Circulation 1997;96: 2038-47.*

26) Garson A Jr, Dick M 2nd, Fournier A, Gillette PC, Hamilton R, Kugler JD, van Hare GF 3rd, Vetter V, Vick GW 3rd. *The long QT syndrome in children: an international study of 287 patients. Circulation 1993;87:1866-72.*

27) Trippel DL, Parsons MK, Gillette PC. *Infants with long-QT syndrome and 2: 1 atrioventricular block. Am Heart J 1995;130:1130-4.*

28) Rosenbaum MB, Acunzo RS. *Pseudo 2: 1 atrioventricular block and T wave alternans in the long QT syndromes. J Am Coll Cardiol 1991;18:1363-6.*

29) Scott WA, Dick M 2nd. *Two: one atrioventricular block in infants with congenital long QT syndrome. Am J Cardiol 1987;60:1409-10.*

30) Splawski I, Timorthy K, Vincent GM, Atkinson DL, Keating MT. *Molecular basis of the long QT syndrome associated with deafness. N Engl J Med 1997;336:1562-7.*