

Editorial Comment

遺伝子型と表現型に基づいた先天性 QT 延長症候群の診療

吉田 葉子

大阪市立総合医療センター小児不整脈科

Phenotype and Genotype Guided Clinical Management of Pediatric Congenital Long QT Syndrome in the Recent Era

Yoko Yoshida

Pediatric Electrophysiology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

先天性 QT 延長症候群 (LQTS)

LQTS は心電図上の QT 時間延長と torsades de pointes と呼ばれる心室不整脈を特徴とする疾患である。古典的には常染色体優性の Romano–Ward 症候群 (1963 年) と、両側感音性難聴を伴い、より重症な不整脈を示す常染色体劣性の Jervell and Lange–Nielsen 症候群 (1957 年) に分類されていた。1995 年に心筋細胞カリウムチャネルをコードする *KCNH2* が LQT2 原因遺伝子として報告された以降、現在までに心筋活動電位を形成するイオンチャネルや細胞膜蛋白をコードする 15 遺伝子が、LQTS 発症に関与すると判明しており、遺伝学的に heterogeneous な症候群である¹⁾。

患者の過半数を占める LQT1-3 については、型特異的な心電図異常・心事故の誘因・自然経過・薬物有効性の違いが明らかであり、型別の生活指導や治療が行われている。不整脈の誘因は、LQT1 では運動特に水泳、LQT2 では突然の大きな音や妊娠出産、LQT3 では安静時であることがよく知られている。症状が好発する年齢・性別も重要である。LQT1 は 10 歳代までの男児、LQT2 では思春期以降とくに産後女性は心事故に注意する必要がある。β遮断薬は LQT1 に著効、LQT2 は有効、LQT3 女性には有効である^{2,3)}。近年は型別にとどまらず、遺伝子変異部位や変異タイプ、変異による機能異常による臨床病態の違いも解析されるようになってきた。例えば LQT1 では、チャネル蛋白膜貫通領域やポア領域や C ループの変異がハイリスクと考えられている¹⁾。

LQTS は単一遺伝子疾患で多くは常染色体優性のメンデル遺伝形式をとるはずであるが、浸透率は必ずしも 100% ではない。他の単一遺伝子疾患同様、その発症においては修飾因子や環境因子の影響を強くうけることが判明してきた。病原遺伝子キャリアでも、生涯無症状のものから生後すぐ突然死に至るものまで様々であり、遺伝型と表現型の関係は以前に考えられていたよりもはるかに複雑であることが、臨床医を悩ませる一因となっている。

先天性 QT 延長症候群のリスク層別化

本邦では、学校心臓検診という独自の集団ベース心電図スクリーニングが行われている。「QT 延長」の頻度は 1,000 人あたり小学生 0.10、中学生 0.24、高校生 0.28 とも報告されており⁴⁾、抽出されたこれらをリスク層別化してどのように対処していくかは極めて重要な問題である。

2003 年に Priori らは、LQT1-3 遺伝子変異が同定された LQTS 647 例を対象とし、40 歳までに発生した心事故 (失神・心停止・心臓突然死) と性別、補正 QT 時間 (QTc) の関連を検討し、「遺伝子型と性別による先天性 QT 延長症候群のリスク層別化」を報告した⁵⁾。2013 年 Giudicessi らは Priori らの報告を更に深化させ「遺伝子型と

doi: 10.9794/jspccs.33.438

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

古川卓朗, ほか：無症候の両親にそれぞれ *SCN5A* および *KCNQ1* の変異を認め、異なる遺伝伝達および表現型を示した QT 延長症候群の三姉妹例。日小児循環器会誌 2017; 33: 431–437

表現型に基づくリスク層別化」としてレビューしている¹⁾。そこでは Priori らの報告を一部改変して 40 歳までに心事故が発生するリスクを, Extremely High Risk ($\geq 80\%$), High Risk ($\geq 50\%$), Intermediate Risk (30–49%), Low Risk ($< 30\%$) に層別化している。Extremely High Risk 群に分類されるのは, 遺伝子型では Timothy 症候群 (LQT8: CACNA1C 変異により重度 QT 延長に自閉症や合指症を合併する) や Jervell and Lange-Nielsen 症候群 (KCNQ1 または KCNE1 変異のホモ接合体) などであり, 臨床症状では 18 歳までに 10 回以上の心症状を認めるものである。この群の治療としては, 交感神経節切除や植込型除細動器などの, 侵襲的治療介入が突然死予防に必要である。High Risk 群に分類されるのは, 遺伝子型にかかわらず QTc ≥ 550 ms のもの, QTc ≥ 500 ms の LQT1・2, LQT3 男性, 遺伝子型では compound mutation (1 つの遺伝子に 2 つ以上の変異をもつヘテロ接合体) や digenic mutation (2 遺伝子に変異を認めるもの), 臨床症状では 18 歳までに 2 回以上 10 回未満の心症状を認めるものである。この群では薬物治療, 交感神経節切除, 植込型除細動器を組み合わせて治療を行う。Intermediate Risk 群に分類されるのは, 遺伝子型にかかわらず QTc 500–549 ms のもの, QTc < 500 ms の LQT2・3 女性と LQT3 男性, QTc ≥ 500 ms の LQT3 女性, 18 歳までの心症状が 1 回のものである。この群では β 遮断薬など何らかの治療介入を必要とすることが多い。Low Risk 群に分類されるのは型にかかわらず QTc < 500 ms のもの, QTc < 500 ms の LQT1, LQT2 男性, 18 歳まで無症状の患者であり, この群の治療は必要があれば個別に行われる。

先天性 QT 延長症候群の遺伝子検査の実際

LQTS の遺伝子検査適応については, 2011 年に Heart Rhythm Society (米国)/European Heart Rhythm Association が合同で発表した Expert Consensus Statement で次のように記載されている。Class I 適応は(1)病歴, 家族歴, 心電図所見 (安静時心電図および運動/薬物負荷による誘発) により LQTS が強く疑われる患者, (2)電解質異常などの二次的要因がなく, 一連の安静時 12 誘導心電図で QTc > 480 ms (思春期前) または > 500 ms (成人) の無症候性患者, (3)LQTS 遺伝子変異が同定された発端者の家族における変異部位のスクリーニング, Class IIb 適応は, 一連の安静時 12 誘導心電図で QTc > 460 ms (思春期前) または > 480 ms (成人) の無症候患者である⁶⁾。

遺伝子検査の方法としては 2005 年頃からは次世代シーケンサーを用いた解析が行われるようになり, ゲノム解読技術が飛躍的に進歩した一方, 病原性不明のバリエーションが同定される率も高くなり, その解釈においては慎重な対応が求められる。2011 年 American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology は共同で, 同定されたバリエーションの解釈についての基準と指針を発表している⁷⁾。LQTS については, 2017 年には Mayo Clinic のグループが, 同定された LQT1-3 遺伝子のバリエーション解釈について報告している。病原性バリエーションの一般的な判断根拠としては, Major Criteria として(1)複数世代で疾患とバリエーションの共分離が見られること, (2)健常者コントロールや一般人口のエクソーム/ゲノムに見られないか極めてまれな発現頻度であること, (3)Radical mutation (ナンセンス変異・フレームシフト変異・挿入欠失変異), (4)アミノ酸変異の部位 (例として, KCNQ1, KCNH2, SCN5A の膜貫通領域やポア領域), Minor Criteria として(1)in vitro で電気生理学的変化をきたすこと, (2)複数の蛋白機能予測ツールにおいて病原性と判断されることを挙げ, さらに独自の型別病原性診断アルゴリズムを提唱している¹⁾。LQTS の診療にあたる臨床医は, 遺伝子検査の報告書を読み解き, その臨床的意義についてよく理解する必要がある。

本邦では先天性 QT 延長症候群の遺伝子診断は 2008 年 4 月 1 日付で保険診療として承認された (2017 年 12 月現在, 遺伝学的検査 3880 点, 遺伝カウンセリング 500 点)。各遺伝子のうち LQT1-3 型が過半数を占めるため, 通常はこれら 3 つの原因遺伝子 KCNQ1, KCNH2, SCN5A をサンガー法でスクリーニングする。一部では網羅的遺伝子検査を施行している機関もある。遺伝子診断にあたっては日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」(2011 年)⁸⁾に基づき, 遺伝カウンセリングと連携して診療を行うのが理想であるが, 実際は小児循環器科の一般診療の中で行われていることが多いと考えられる。小児循環器領域全般にあてはまることであるが, 我が国においては小児循環器疾患/遺伝性不整脈疾患専門の臨床遺伝専門医および認定遺伝カウンセラーの育成も, 今後の課題であると考えられる。

引用文献

- 1) Giudicessi JR, Ackerman MJ: Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. Curr Probl Car-

- diol 2013; **38**: 417–455
- 2) 清水 渉：遺伝情報に基づいた先天性 QT 延長症候群の管理と治療. 日小児循環器会誌 2008; **24**: 109–115
 - 3) Wilde AM, Moss J, Kaufman ES, et al: Clinical aspects of type 3 long QT syndrome: An international multicenter study. *Circulation* 2016; **134**: 872–882
 - 4) 浅井利夫, ほか：東京都予防医学協会年報 2011 年版：第 40 号
 - 5) Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1866–1874
 - 6) Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al: HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. *Heart Rhythm* 2011; **8**: 1308–1339
 - 7) 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**: 405–423
 - 8) 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2011 年