

症例報告

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

古川 卓朗¹⁾, 泉 岳²⁾, 大野 聖子³⁾, 堀江 稔³⁾

¹⁾市立旭川病院

²⁾北海道大学病院小児科

³⁾滋賀医科大学呼吸循環器内科

A Japanese Family with Long QT Syndrome: Distinct Genetic and Phenotypic Features in Children of Asymptomatic Parents with SCN5A and KCNQ1 Mutations

Takuo Furukawa¹⁾, Gaku Izumi²⁾, Seiko Ohno³⁾, and Minoru Horie³⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Asahikawa City Hospital, Hokkaido, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Hokkaido, Japan

³⁾Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

Concomitant with advances in genetic diagnosis of congenital long QT syndrome (LQTS), results of genetic analysis in patients with LQTS are becoming increasingly important in clinical practice to design appropriate treatment strategies. The present study reports an LQTS family. The proband was a female patient who exhibited repetitive exercise-induced syncope since the age of six, and her QT interval in ECG was markedly prolonged (0.67 s using Bazett's formula). Except for her maternal great-grandfather who died suddenly in his 30s, she had no family history of syncope or sudden death. She was diagnosed with LQTS and was treated with a β -blocker. However, the syncope recurred at the age of ten. We performed genetic analysis of the proband and identified the heterozygous compound mutations, *KCNQ1* p.K358_Q359del and *SCN5A* p.A1330T. Her father and elder sister carried heterozygous *SCN5A* p.A1330T, and her mother and younger sister carried heterozygous *KCNQ1* p.K358_Q359del. Although the proband had not exhibited syncope for over 8 months with a β -blocker and a Na channel blocker, we considered placement of an implantable cardioverter-defibrillator as secondary prevention because of the severe phenotype and the compound mutations. Her elder sister who had a normal QT interval was followed without medication. In contrast, we started β -blocker therapy as primary prevention in her younger sister because she exhibited a prolonged QT interval after exercise. Detailed consideration of the gene mutations and evaluation of the phenotype were both important in determining treatment strategies.

Keywords: congenital long QT syndrome, compound mutation, genetic screening

先天性 QT 延長症候群では遺伝子診断の進歩により、遺伝子変異に基づいた日常診療が可能となってきた。今回複合変異の発端者を含む、QT 延長症候群の家族例を経験した。発端者は女児で、6 歳時より運動時の失神を繰り返し受診した。補正 QT 時間 (Bazett) 0.67 s と延長を認め、失神の既往と合わせ QT 延長症候群と診断し、 β 遮断薬および運動制限を開始した。以後無症状だったが、10 歳時に β 遮断薬内服中にもかかわらず失神が再発したことを契機に、発端者の遺伝子検査および家族の遺伝子スクリーニング

2017 年 4 月 18 日受付, 2017 年 11 月 13 日受理

著者連絡先: 〒070-8610 北海道旭川市金星町 1 丁目 1-65 市立旭川病院 小児科 古川卓朗

doi: 10.9794/jspccs.33.431

を行った。発端者は *KCNQ1* p.K358_Q359del と *SCN5A* p.A1330T の複合変異ヘテロ接合体であり、父と姉には *SCN5A* p.A1330T、母と妹には *KCNQ1* p.K358_Q359del のヘテロ接合性変異を同定した。その後発端者はβ遮断薬、Na チャネル遮断薬で8か月間失神なく経過しているが、植込み型除細動器を検討している。*SCN5A* の変異を有する姉は心電図所見なく経過観察としたが、一方で *KCNQ1* の変異をもつ妹は運動負荷心電図でQT延長を認めたため、一次予防としてβ遮断薬と運動制限を開始した。遺伝子変異のみならず、臨床検査結果や家族歴等を加え検討することが治療方針決定に重要であった。

緒 言

QT延長症候群 (long QT syndrome: LQTS) は、心電図上のQT延長を示し、Torsades de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍から失神や突然死をきたしうる疾患である。先天性LQTSは常染色体優性遺伝形式をとるものがあり、循環器疾患の中で最も遺伝子診断の進んでいる疾患の一つである。発作契機の推定や、リスク層別化、治療薬の選択など、遺伝子検査は診断のみならず治療にも非常に深く関わり、LQTSの責任遺伝子検査は本邦では保険収載もされている。ただし、遺伝子変異に対する機能解析がされていないものも多く、遺伝子検査結果をリスク評価や適正な治療に結びつけるのが困難な例もある。よって臨床検査や家族背景などの表現型を考慮した総合的な評価が治療方針決定には重要である。

今回、我々は失神を繰り返す複合変異をもった発端者を契機に、両親と同胞の変異が明らかとなった

LQTSの一家系を経験したので報告する。

症 例

主訴：興奮時や運動時の失神

現病歴：発端者は女兒。6歳時より興奮時や運動時に意識消失して転倒し、約1分間四肢を強直させるエピソードを3か月間で5回認めたため来院した。発作前に動悸を自覚することがあり、失禁を伴っていることが多かった。

既往歴：特記すべきことなし。来院は学校心臓検診を受ける前であった。

家族歴：両親および2人の同胞 (3歳年上の姉と3歳年下の妹の三姉妹) に失神や痙攣の既往はなく、姉は学校心臓検診でも異常を指摘されていなかった。しかし母方の曾祖父が30歳台で原因不明の突然死をしていた (Fig. 1 I-1)。母方の祖父と従兄弟に無症状のQT延長が後に判明した (Fig. 1 II-3, IV-5)。聴力障

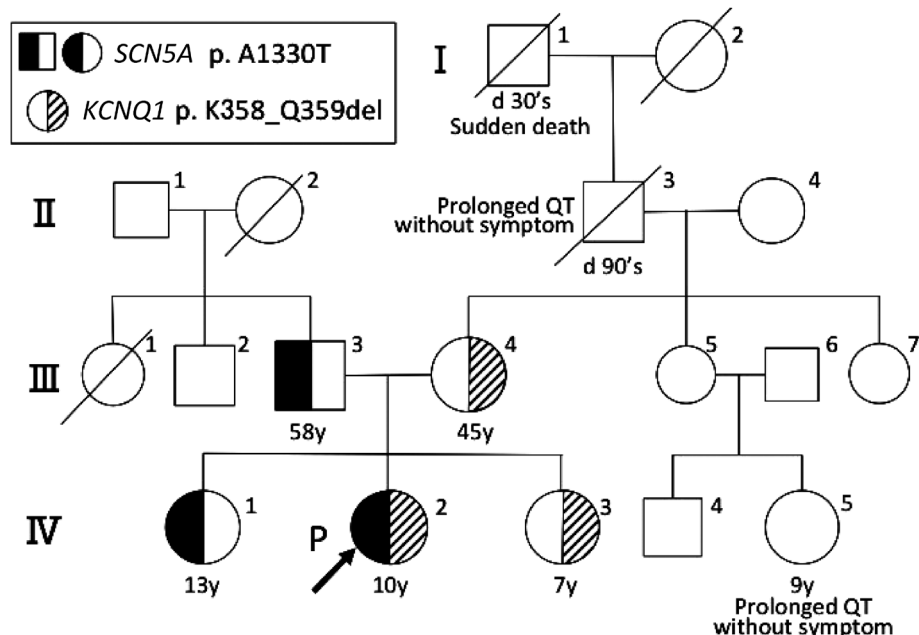


Fig. 1 Pedigree of the proband's family at the time of genetic screening

Note that her maternal great-grandfather had died suddenly (I-1), and two maternal relatives had prolonged QTc without symptoms (II-3, IV-5). Blank symbols indicate individuals with no genotyping data. The arrow indicates the proband (IV-2).

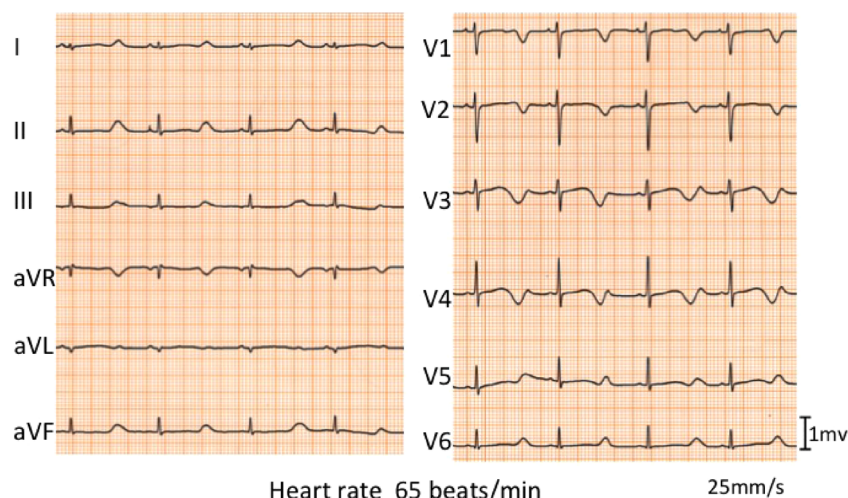


Fig. 2 Resting electrocardiogram of the proband at diagnosis revealed prolonged QT interval 0.67s using Bazett's formula, 0.66s using Fridericia's formula.

害の家族歴はなかった。

初診時所見および検査：身体所見上は特記すべき異常を認めなかった。まずてんかんを疑い、血液検査（電解質、アンモニア、乳酸ピルビン酸など）、脳波、頭部 CT を行ったが、異常を認めなかった。

発作前に動悸を伴うことから安静時心電図を確認したところ（Fig. 2），補正 QT 時間（Bazett）（corrected QT interval: QTcB）=0.67s，補正 QT 時間（Fridericia）（QTcF）=0.66s と著明な QT 延長を認めた。QT 延長の程度が著しいため，診断時の運動負荷心電図は施行しなかった。ホルター心電図では，年齢不相応な徐脈や T wave alternans，TdP は認めず，夜間の徐脈時（QTcB=0.64s，QTcF=0.65s 心拍数 50/min）にも，活動時（QTcB=0.68s，QTcF=0.64s 心拍数 88/min）と同様に著明な QT 延長を認めた。QT 時間の明らかな延長（QTcB>0.48s）と，ストレスに伴う失神で Schwartz score は 5 点¹⁾であり，以上の検査結果から LQTS 確定診断とした。遺伝子検査については両親の同意が得られず施行しなかった。

治療および経過：発端者に対する治療として，atenolol 25mg/day（1.3mg/kg/day）内服を開始した。薬剤開始後に運動負荷心電図を施行したが，安静時の QT 延長（QTcB=0.65s，QTcF=0.62）と比較し，運動終了後 4 分の時点でも QTcB=0.69s，QTcF=0.66s（心拍数 90/min）と依然著明な QT 時間延長を認めていた。運動制限は水泳・マラソン禁止，中等度まで可（管理区分 D，運動クラブ活動 禁）とした。

内服開始後 2 回失神を認めたが，いずれも怠薬によるものと考えられたため服薬指導を行い，以後薬剤内服中の失神は消失した。しかし薬剤開始 4 年後の 10

歳時，服薬アドヒアランス良好であったにもかかわらず自転車走行中に失神を認め，治療方針再考を要した。

まず atenolol を体重増加とともに増量しておらず，投与量が相対的に減量となっていたため，25mg/day（0.9mg/kg/day）から 50mg/day（1.7mg/kg/day）に増量した。また運動制限を中等度の運動まで（管理区分 D）から軽度の運動まで（管理区分 C）に強化した。心電図波形では T 波の出現が遅延する LQT3 の特徴をもっていたこと（Fig. 2）もあり，Na チャネル遮断薬 mexiletine 300mg/day（10.3mg/kg/day）を併用した。

さらに著明な QT 延長および治療抵抗性からも複合変異症例である可能性も考えられ，今後の治療方針決定に非常に重要であることを家族に再度説明し，同意を得て発端者・両親・姉妹の遺伝子検査を施行した。

遺伝子検査結果とその後の治療：報告されている LQTS 原因遺伝子のエクソン領域のスクリーニングを行ったところ，発端者に KCNQ1 c.1073_1078delAGCAGA，p.K358_Q359del（Fig. 3A）と，SCN5A c.3988G>A，p.A1330T（Fig. 3B）の複合変異ヘテロ接合体を同定した。同時に父および 13 歳の姉に SCN5A 変異（Fig. 3B）を，母と 7 歳妹には KCNQ1 変異（Fig. 3A）を，いずれもヘテロ接合性の変異として認めた。

遺伝子検査で判明した変異を踏まえ，症状や臨床検査，治療経過を加味して各人の治療方針を決定した。家人それぞれの心電図を Fig. 4 に示す。

発端者は複合変異で，QT 延長も著明であることより植込み型除細動器（Implantable Cardioverter

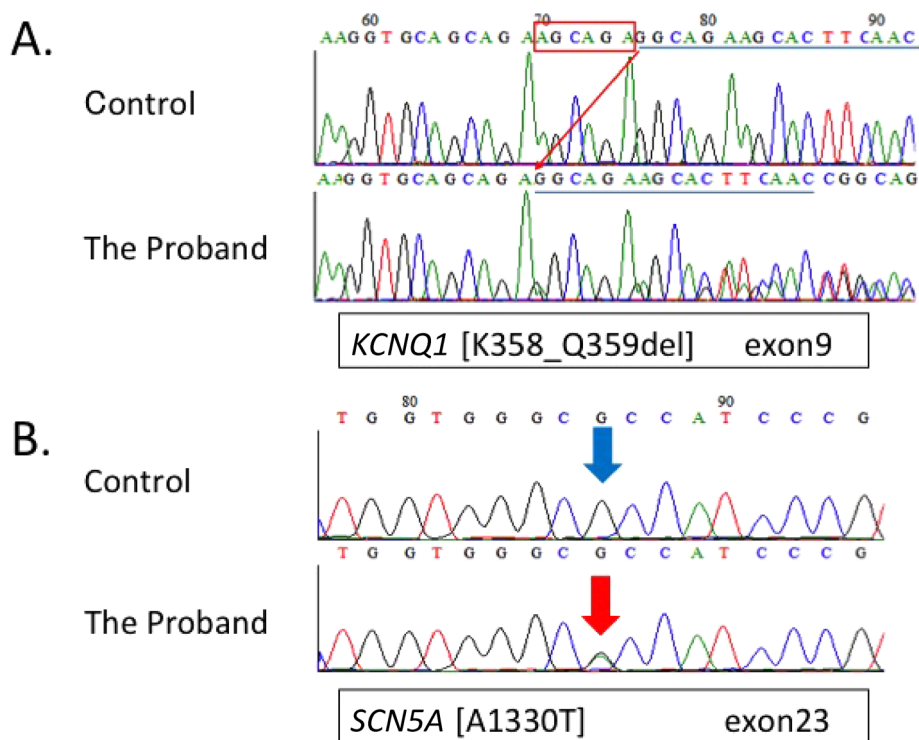


Fig. 3 Electropherogram showing mutations in target genes of the proband

A. *KCNQ1* mutation (c.1073-1078delAGCAGA, p.K358_Q359del) found in the proband, her mother, and her younger sister. B. *SCN5A* mutation (c.3988G>A, p.A1330T) found in the proband, her father, and her elder sister.

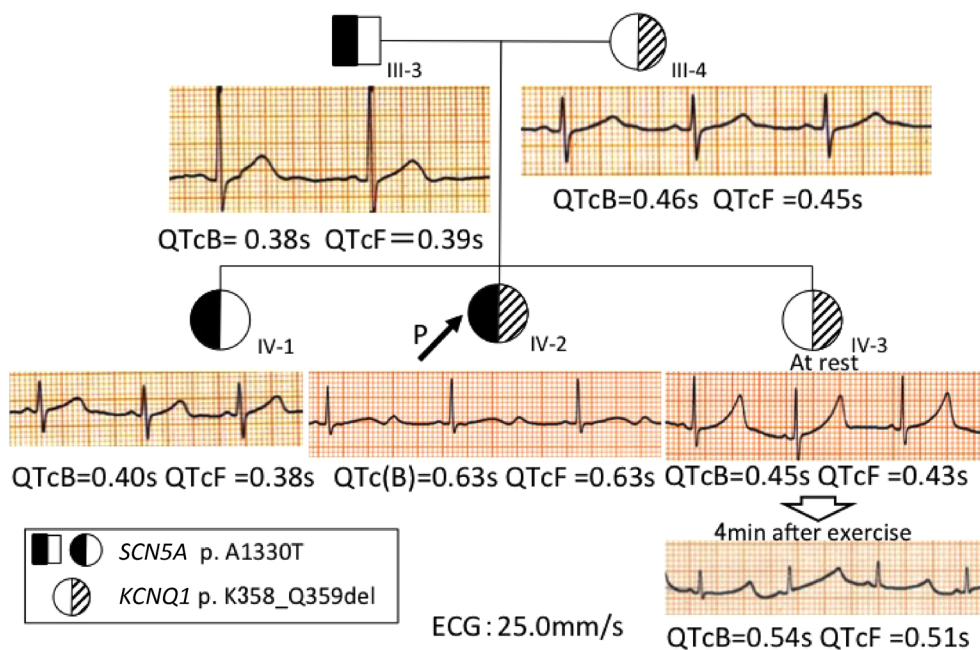


Fig. 4 Electrocardiograms of affected family members (V5 lead)

Although the proband was under medication with a β blocker and a Na channel blocker, her corrected QT interval was still enormously prolonged compared with others. Electrocardiogram of her younger sister showed prolongation of QT interval after exercise test. QTcB: corrected QT interval using Bazett's formula. QTcF: corrected QT interval using Fridericia's formula. The arrow indicates the proband.

Defibrillators: ICD) の適応と考えているが、メリットとデメリットを本人および両親に説明して、埋め込み方法や時期を決定していく方針である。現在、 β 遮断薬と Na チャネル遮断薬の併用および運動制限を継続し、8 か月間失神を起こさず経過している。ただし Na チャネル遮断薬開始後も QTcB=0.63s, QTcF=0.63s と QTc の短縮は軽度にとどまった (Fig. 4 IV-2)。

父と姉に認めた LQT3 の遺伝子変異は、データベースにも登録された (reference SNP ID number 199473224) 病理性変異である。しかし姉は安静時心電図で QTcB=0.40s, QTcF=0.38s と QT 延長を認めず (Fig. 4 IV-1)、またホルター心電図でも夜間の徐脈時に QTcB=0.45s, QTcF=0.47s (心拍数 42/min) と軽度の QT 時間延長を認めるにとどまった。さらに無症状であり、父の家系に突然死や失神の例がないことも考慮し、予防的内服はせずに心電図で慎重に経過観察することとした。

一方、母と妹の LQT1 の変異には過去に報告はないものの、coding DNA の欠失変異であるため機能異常をきたす可能性が高いと思われた。実際変異をもつ妹は Fig. 4 IV-3 に示す通り、トレッドミル運動負荷 (Bruce 法) 後の心電図で QTcB=0.54s, QTcF=0.51s と QT が延長したため、突然死例を含んでいる母方の家族歴も考慮し一次予防を施行することとした。現在 β 遮断薬および運動制限 (強い運動可、管理区分 E、運動クラブ活動 禁、水泳・マラソン・強制運動禁止) で経過観察中である。

考 察

両親からそれぞれ別の LQTS 責任遺伝子異常を引き継いだ複合変異例である発端者の診断を契機に、両親と同胞の遺伝子異常が明らかとなった一家系を経験した。三姉妹はそれぞれ別の形で変異を引き継いでおり、遺伝子型と表現系を総合的に判断して、個別の治療方針を決定することが重要であった。

まず発端者は父からの LQT3 の SCN5A 変異と、母からの LQT1 の KCNQ1 変異を受け継いだ複合変異症例であった。このような複合変異は、遺伝子変異を同定された LQTS 症例の 7~8.4% と報告されており、QT 延長が著明で、発症年齢が若く、心事故や突然死を起こす確率が高いと言われている^{2,3)}。発端者も QT 延長が著明である点、年少時より失神を繰り返した点は複合変異例の特徴を有していたといえる。

失神は運動時にみられ、運動負荷での QT 延長を認めたことや、 β 遮断薬が治療開始当初は有効と考え

られたことで LQT1 と診断していたが、心電図波形や β 遮断薬への治療抵抗性から複合変異の可能性が考え、遺伝子検査を積極的に進めた結果、複合変異が明らかとなった。

遺伝子変異が明らかになることで、まず内科治療の妥当性が検討できた。LQT1 に対する β 遮断薬の有効性は多数報告されていることに加え、LQT3 でも女性において β 遮断薬の効果が示されており⁴⁾、増量した β 遮断薬を継続する根拠となった。また日本循環器学会のガイドライン⁵⁾では、遺伝子特異的な治療として有症状の LQT3 に対する Na チャネル遮断薬の使用はクラス IIa とされており、併用治療を継続する裏づけを見いだせたことは重要であった。

またこのような複合変異症例において ICD は治療の選択肢の一つとなりうる。The Cardiac Society of Australia and New Zealand からの guideline update⁶⁾では QT 延長が著明 (QTcB>0.55s) である複合変異例において、一次予防の相対的な適応となっている。また複合変異症例か否かにかかわらず、上記のガイドライン⁶⁾と HRS/EHRA/APHRS によるガイドライン⁷⁾、および本邦のガイドライン⁵⁾いずれも、 β 遮断薬が無効な有症状の LQTS の症例において ICD 導入はクラス IIa の推奨となっている。今回の発端者が失神した際には β 遮断薬の投与量が少なかった可能性があり治療抵抗性と言い切れない部分もあるが、著明な QT 延長と複合変異例であることも考慮し、ICD 治療は有用であると考えた。

しかし一方で ICD 治療は合併症が少なくない。不適切作動や、それが原因で生じる不安・鬱などの精神的な有害事象は小児でも報告されている^{8,9)}。また小児ではリード断線含むリード不全の頻度が約 10~20% と成人より高い確率で起こると報告されている^{8,10)}。ICD リード留置法の選択は、導入時の体格や両親の身長から予測される留置後の身長変化を考慮して行われるが、経静脈での留置が困難で、より侵襲が大きい心外膜リードを選択せざるを得ないケースも存在する。リード不全は適切な ICD の作動を妨げるだけでなく、リード再留置による侵襲もあり、小児の ICD 導入には大きな問題となる。

上記のように小児期の ICD 導入には有害事象も少なくないため、ICD 導入はメリット・デメリットを本人や保護者が十分に理解してから行う必要がある。本症例では β 遮断薬と Na チャネル遮断薬で症状が落ち着いていることもあり、現時点では本人および両親は ICD 治療を希望していない。

父および姉で見つかった LQT3 の SCN5A c.3988G>

A, p.Ala1330Thr の変異は、Na チャネルの SCN5A の 1330 番目のアミノ酸がアラニンからトレオニンに置換されるミスセンス変異である (Reference SNP ID number 199473224)。この変異はパッチクランプ法によって、 I_{Na} チャネルでの第 4 相の内向き電流が増幅された結果、再分極が遅れるという機能解析がされていることに加え、本変異を有する症例で QT 延長に伴う突然死が報告されており¹¹⁾、データベース上も病原性と登録されている。しかしながら、本変異を有する父・姉ともに安静時心電図の QT 時間は延長していなかった。HRS/EHRA/APHRS のガイドライン⁷⁾ や LQT3 の多施設研究⁴⁾ では、心血管イベントのリスクは QT 延長の程度と相関するとされており、また父の家系には突然死や失神例がないことや、本人に症状がないことから、現時点では一次予防をせずに経過観察とした。女性の場合は男性と比較し成人期にイベントのリスクが高くなるという報告もあり⁴⁾ 今後も注意深く経過観察していくことが必要である。

母、妹に見つかった LQT1 の KCNQ1 c.1073_1078 delAGCAGA, p.K358_Q359del の変異は遺伝子の欠失により 358 番 359 番のリシン、グルタミンが欠失するインフレームシフト変異である。機能解析の報告はなく、データベース上も病原性についての登録はない (Reference SNP ID number 397508074)。よって変異についての考察および臨床症状の両者が治療方針決定に重要となる。

LQT1 では遺伝子変異部位や変異タイプが表現型の重症度に及ぼす影響が検討されており¹²⁾、一般的には膜貫通領域やリンカー領域、および pore 領域の変異で心事故発生が多いと報告されている^{12,13)}。今回の変異の位置は前述の部位ではなく、C 末端部位であった (Fig. 5 矢印)。しかし変異の位置は、立体構造となった場合の詳細な位置関係は不明ではあるが、アミノ酸配列では pore 部位 (285–355 番) に近接した 2 アミノ酸の脱落であり、この変異の病的意義は否定できない。また変異タイプも重要であり、このような非リピート領域のインフレームシフトは American College of Medical Genetics and Genomics のガイドライン¹⁴⁾ によると、病原性のエビデンスは中等度とされている点からも、この変異の病原性が裏づけられる。

さらに KCNQ1 のヘテロ変異接合体では、蛋白構造変化が軽微であったとしてもチャネル機能が健常者の 1/2 以下となる、ドミナントネガティブ型抑制を取ることが多い^{12,13)}。KCNQ1 (Fig. 5) は四量体蛋白であり、変異型サブユニットが一つ以上含まれる機能異常を有するチャネルが、全体の 15/16 形成されること

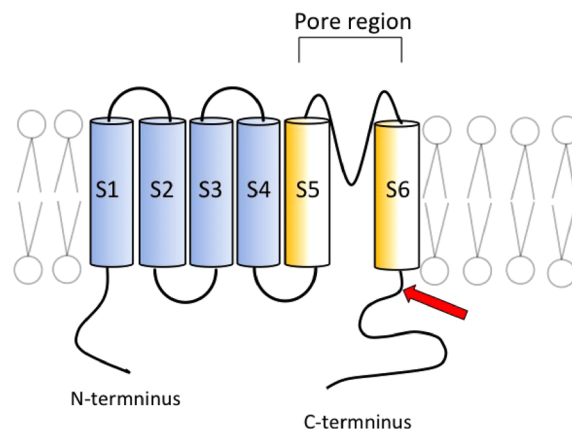


Fig. 5 Predicted topology of the KCNQ1

The red arrow indicates the location of the mutation found in the proband, her mother, and her younger sister.

となるため、一般的に表現型が極端になる。

以上変異の部位が pore 領域に近いこと、非リピート領域のインフレームシフトであること、KCNQ1 の変異がドミナントネガティブ型抑制をとることから本変異は病原性が高いと判断した。実際妹は運動負荷後に QT 延長を認め、母方の家族歴に突然死があること (Fig. 1 I-1) も含め、遺伝型・表現型双方より考慮し病原性変異と考え、βブロッカーおよび運動制限による一次予防を開始した。今後機能解析が進めば本遺伝子異常の病的意義がより明らかになると思われる。

今回の遺伝子検査により姉妹それぞれに別の変異が見つかり、臨床経過も様々であった。発端者では複合変異が見つかったことが内服の治療強化を進める根拠となり、ICD も検討することとなった。姉では LQT3 の病原性変異と報告されている異常を認めた。ただし QT 延長は軽度で表現型では軽症と考えられたため経過観察のみとした。妹のもつ LQT1 の変異は病的意義が不明ではあったが、遺伝子変異部位や変異タイプの検討と遺伝子変異がドミナントネガティブ型抑制となりやすいこと、および運動負荷心電図での QT 延長や家族歴の臨床的な観点も含め考察し、一次予防を施行した。

上記のように三姉妹において遺伝子異常や表現型は三者三様であり、遺伝子異常もしくは表現型どちらかのみでの治療方針決定は困難であった。遺伝子検査は有効な治療法や生活指導などを知ることができる非常に有用な検査であるが、遺伝子異常の病原性に対する考察を行い、臨床検査や家族歴を含む表現型も十分に考慮したうえでの治療方針決定が重要と考えられた。

結 語

無症状の両親のそれぞれの変異を三者三様に受け継いだ LQTS の姉妹例を経験した。なかでも複合変異症例の発端者は表現型が非常に重症であり、遺伝子検査の結果も合わせ、より積極的な二次予防を進める根拠となった。姉や妹には、遺伝子変異と表現型および家族歴などを合わせて考慮し治療方針を立てることが可能であった。遺伝子変異のみならず臨床検査結果を組み合わせ、治療方針を決定することは重要と考えられた。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R: Long-QT syndrome: From genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; **5**: 868–877
- 2) Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, et al: Compound mutations: A common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation* 2004; **109**: 1834–1841
- 3) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, et al: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010; **7**: 1411–1418
- 4) Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al: Clinical aspects of type 3 long-QT syndrome an international multicenter study. *Circulation* 2016; **134**: 872–882
- 5) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心電学会, 日本不整脈学会合同研究班; 青沼和隆, 新 博次, 奥村 謙, ほか: QT 延長症候群と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン (2012 年改訂版). *Circ J* 2012
- 6) Waddell-Smith KE, Skinner JR: Update on the diagnosis and management of familial long QT syndrome. *Heart Lung Circ* 2016; **25**: 769–776
- 7) Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al: HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013; **10**: 1932–1963
- 8) DeWitt ES, Abrams DJ: Implantable cardioverter-defibrillators in children. *Arch Dis Child* 2015; **100**: 265–270
- 9) DeMaso DR, Neto LB, Hirshberg J: Psychological and quality-of-life issues in the young patient with an implantable cardioverter-defibrillator. *Heart Rhythm* 2009; **6**: 130–132
- 10) Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, et al: Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: A systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm* 2016; **13**: 443–454
- 11) Smits JP, Veldkamp MW, Bezzina CR, et al: Substitution of a conserved alanine in the domain IIIS4–S5 linker of the cardiac sodium channel causes long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 2005; **67**: 459–466
- 12) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al: Clinical aspects of type 1 long QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 Gene. *Circulation* 2007; **115**: 2481–2489
- 13) Wu J, Ding WG, Horie M: Molecular pathogenesis of long QT syndrome type 1. *J Arrhythmia* 2016; **32**: 381–388
- 14) Richards S, Aziz N, Bale S, et al: 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**: 405–424