

症例報告

全エクソン解析により *CACNA1C* 遺伝子バリアントが 同定された心外合併症のない（非 Timothy 型） QT 延長症候群（LQT8）

青木 晴香¹⁾, 鉢崎 竜範¹⁾, 渡辺 重朗¹⁾, 中野 裕介¹⁾, 岩本 真理²⁾, 相庭 武司³⁾

¹⁾横浜市立大学附属病院小児循環器科

²⁾済生会横浜市東部病院小児科

³⁾国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科

Case Report: P857R *CACNA1C* Variant Causing Long QT Syndrome Type 8 Without Other Phenotypes Identified on Whole-exome Analysis

Haruka Aoki¹⁾, Tatsunori Hokosaki¹⁾, Shigeo Watanabe¹⁾, Yusuke Nakano¹⁾,
Mari Iwamoto²⁾, and Takeshi Aiba³⁾

¹⁾Department of Pediatric Cardiology, Yokohama City University Hospital, Kanagawa, Japan

²⁾Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital, Kanagawa, Japan

³⁾Department of Cardiovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Long QT syndrome (LQTS) type 8 is known as Timothy syndrome. It is a multi-systemic disorder involving QT prolongation on electrocardiogram, syndactyly, congenital heart disease, and mental retardation. Herein, we report a case of LQTS type 8 without multi-systemic disorders with a *CACNA1C* variant identified on whole-exome analysis. An 18-year-old male patient presented with LQTS (QTc = 500 msec) at the age of 6 years based on a school health examination. He had been asymptomatic but underwent genetic testing at the age of 9 years. However, via a conventional Sanger screening, no mutations were identified in the following genes: *KCNQ1* (LQT1), *KCNH2* (LQT2), and *SCN5A* (LQT3). During follow-up at the age of 18 years, an exercise stress test induced functional 2:1 atrioventricular (AV) block with a significant QT prolongation. Whole-exome analysis identified Pro857Arg, a pathogenic variant of the *CACNA1C* gene, in this patient (proband) and his father. We further performed a drug-provocation study using propranolol, mexiletine, and verapamil, and only mexiletine infusion (2 mg/kg) reduced the QTc interval. In conclusion, when a patient with an unidentified genotype in the major three LQTS genes present with a functional 2:1 AV block or T-wave alternans, further genetic screening for the *CACNA1C* gene might be required. There are no established guidelines on the medical treatment of LQT8. However, our findings showed that propranolol and mexiletine can be effective for the management of LQT8.

Keywords: long QT syndrome, *CACNA1C*, gene, Timothy syndrome

Long QT syndrome type 8 (LQT8) は心筋 Ca チャネルのαサブユニットをエンコードする *CACNA1C* 遺伝子異常が原因で、心電図上 QT 延長に加えて、合指、先天性心疾患、精神発達遅滞など多臓器に所見を認める Timothy 症候群が知られている。今回我々は心外合併症のない非 Timothy 症候群型 LQT8 の親子例を経験したので報告する。症例は 18 才男性、小学校 1 年生の学校心臓検診で QT 延長を指摘され、9 歳時に遺伝子検査を提出したが、LQT1～3 の遺伝子変異は認めなかった。18 歳時の運動負荷心電図で機能的 2:1 房室ブロックを認めたことを契機に改めて全エクソン遺伝子解析を実施したとこ

2020 年 2 月 6 日受付、2020 年 7 月 10 日受理

著者連絡先：〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学附属病院小児循環器科 青木晴香

doi: 10.9794/jspccs.36.334

ろ、本患者と父親に LQT8 として既報の CACNA1C 遺伝子バリアントが同定された。本患者に対してプロプラノロール、メキシレチン、ベラパミルの薬剤負荷試験を施行し、メキシレチン投与後に QT 延長の改善を認めた。LQT8 に対する明確な治療指針はないが、本症例ではメキシレチンの有効性が示唆された。LQT1～3 の遺伝子変異が同定されなかった症例でも、QT 延長に加え機能的 2:1 房室ブロックや T wave alternans を認めた場合は LQT8 の可能性を疑う必要がある。

はじめに

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心筋イオンチャネルをエンコードする遺伝子異常により、心電図上 QT 延長や torsade de pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍を生じ、心臓突然死の原因となる疾患である¹⁾。LQTS はこれまで 17 個の原因遺伝子が報告されているが、同定される遺伝子型のほとんどが LQT1～3 である¹⁾。

Long QT syndrome type 8 (LQT8) は、QT 延長に加えて、合指、先天性心疾患、精神発達遅滞など多臓器に所見を認める Timothy 症候群が知られている²⁾。Timothy 症候群は、染色体 12p13.3 にある L 型カルシウム (Ca) チャネル蛋白をコードする遺伝子 (CACNA1C) のバリアントによって起こる症候群で、Splawski らは、CACNA1C のミスセンス変異 (p.Gly406Arg) で生じる症候群を Timothy 症候群として初めて報告した³⁾。その後合指を認めない LQT8 (Timothy 症候群 2) が報告され⁴⁾、さらに心外合併症を認めない LQT8 も報告されるようになった⁵⁻¹¹⁾。

今回我々は心外合併症を認めない LQT8 の親子例を経験し、本患者に対してプロプラノロール、メキシレチン、ベラパミルの薬剤負荷試験を施行し QT 時間の変化を評価したので報告する。

症 例

症例：18 歳、男性

既往歴：特記事項なし

家族歴：父が健診で QT 延長を指摘。父方曾祖父の弟が 21 歳時マラソン後に突然死。

病歴：小学校 1 年生の学校検診で QT 延長を指摘され前医を受診した (Fig. 1)。9 歳時に遺伝子検査を実施されたが、Sanger 法による LQT1～3 の遺伝子変異は認めなかった。13 歳時に転居を機に当科を紹介受診した。以後当科で 1 年ごとの定期検診を受けていた。動悸、失神の既往はない。

生活歴：大学 1 年生

身体所見：身長 170.0 cm、体重 51.4 kg、脈拍 82 回/分、血圧 139/82 mmHg、SpO₂ 99% (室内気)

顔貌正常（薄い髪の毛なし、耳介低位なし、鞍鼻なし、薄い上口唇なし、丸い顔貌なし）、呼吸音清、心音整、心雜音なし、腹部平坦、軟、合指なし

検査所見：安静時心電図 (Fig. 2A)：心拍数 58 bpm、洞調律、正軸、QTc (B: Bazett) 436 msec、QTc (F: Fridericia) 437 msec

経過：定期外来で運動負荷心電図検査 (ダッシュ法) (protocol: manual、傾斜 10%，速度 10.5 km/h、1 分間) を施行した。運動負荷中に心房レート 150 bpm を越えた際に 2:1 房室ブロックを認め心室レートが 150/分から 75/分に突然低下したため検査を終了した。負荷直後の心電図 (Fig. 3A) は P 波が T 波上にあり機能的 2:1 房室ブロックを来し (PP 386 msec), QT 380 msec, RR 820 msec, QTc(B) 442 msec, QTc(F) 427 msec と QT 延長を認めず、負荷後 35 秒経過し心房レート 130～140/分で 1:1 房室伝導に復帰した際の心電図 (Fig. 3B) は QT 360 msec, RR 480 msec, QTc (B) 520 msec, QTc(F) 460 msec と延長を認めた。

本患者と両親、弟に対して全エクソン遺伝子解析を施行した¹²⁾結果、本患者と父に LQT8 の表現型として既報の CACNA1C 遺伝子バリアント (c.2570C>G, p.Pro857Arg) が同定された。(Fig. 4)

本患者に対してアドレナリン (エピネフリン) 負荷試験、顔面浸水試験、プロプラノロール・メキシレチン・ベラパミルの薬剤負荷試験を施行し QT 時間の変化を評価した。負荷試験の結果を表に示す (Table 1)。

エピネフリン負荷試験は、清水らの方法¹³⁾に則り 12 誘導心電図をとりながら 0.1 μg/kg をボーラス投与し、その後 0.1 μg/kg/min の持続投与を 5 分間行った。エピネフリン投与を中止してさらに 10 分間心電図を記録した。投与開始後 1～2 分で二相性 T 波の頭在化を認めた。定常状態での心電図を負荷後の心電図とし、QTc(B) 511 msec, QTc(F) 486 msec と著しい QTc 時間の延長を認めた (Fig. 5)。顔面浸水試験は、心電図を記録しながら 10°C の冷水に顔面浸水を行った。息こらえの続く限り顔面浸水を持続し、浸水時間は 37 秒間であった。最大徐脈時を負荷後の心電図とし、徐脈時に QT 延長の増悪は認めなかった。

プロプラノロール負荷試験は、12 誘導心電図を記録しながらプロプラノロール 0.1 mg/kg を 10 分間で

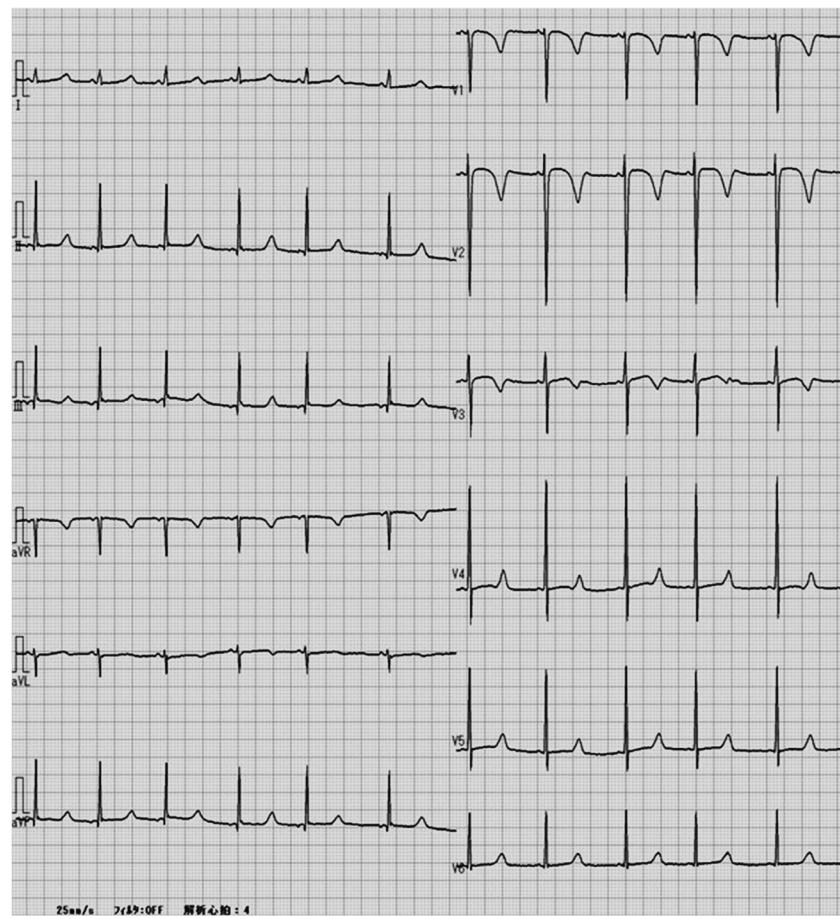


Fig. 1 12-lead electrocardiogram (ECG) of proband when he was in the first grade of elementary school, QTc (B: Bazett): 505 msec, QTc (F: Fridericia) 482 msec (measured at V5 lead)

投与した。投与終了時を負荷後の心電図とした。最大徐脈時は HR 32 bpm, QT 496 msec, QTc(B)364 msec, QTc(F)404 msec と QT 延長は認めなかった。プロプラノロール投与終了 5 分後から、エピネフリン負荷試験を引き続いて行った（清水法）が、エピネフリン投与終了 1 分後に HR 47 bpm, QT 510 msec, QTc(B) 447 msec, QTc(F) 467 msec と β 遮断薬投与下ではエピネフリン負荷による QT 延長は抑制された（Fig. 6）。

メキシレチン負荷試験は、12 誘導心電図を記録しながらメキシレチン 2 mg/kg を 10 分間で投与した。投与終了時に QTc(B)376 msec, QTc(F)374 msec と QTc 時間の短縮を認めた（Fig. 7A）。一方、ベラパミル負荷試験は、12 誘導心電図を記録しながらベラパミル 0.1 mg/kg を 10 分間で投与した。投与終了時は QTc(B)418 msec, QTc(F)398 msec であり、QTc 時間は投与前と著変なかった（Fig. 7B）。

本患者の父親の安静時心電図（Fig. 2B）は心拍数 60 bpm, 洞調律, 正軸, III 陰性 T 波, QTc(B)

429 msec, QTc(F)426 msec であった。父親に運動負荷心電図検査（Protocol: Bruce, StageIII9 分, peak HR 151 bpm）を施行した（Fig. 8）。負荷後 6 分で最大 QTc(B)447 msec, QTc(F)431 msec と明らかな QT 延長は認めず、機能的 2:1 房室ブロックも認めなかった。

考 察

本症例は学校心臓検診の心電図検査で初めて QT 延長を指摘された。小学生当時は、QTc(B) \geq 500 msec で突然死の家族歴があり、Schwartz のリスクスコア¹⁴⁾ は 3.5 点で診断確実であった。そこで、9 歳時に遺伝子検査を施行したが LQT1～3 の遺伝子変異は認めなかった。Schwartz のリスクスコアが 3.5 点のため、LQT1～3 の変異は認めなかったものの、それ以外の先天性 LQTS の可能性を考え、運動負荷心電図での 1～2 年ごとの定期検査を継続した。当院に通院

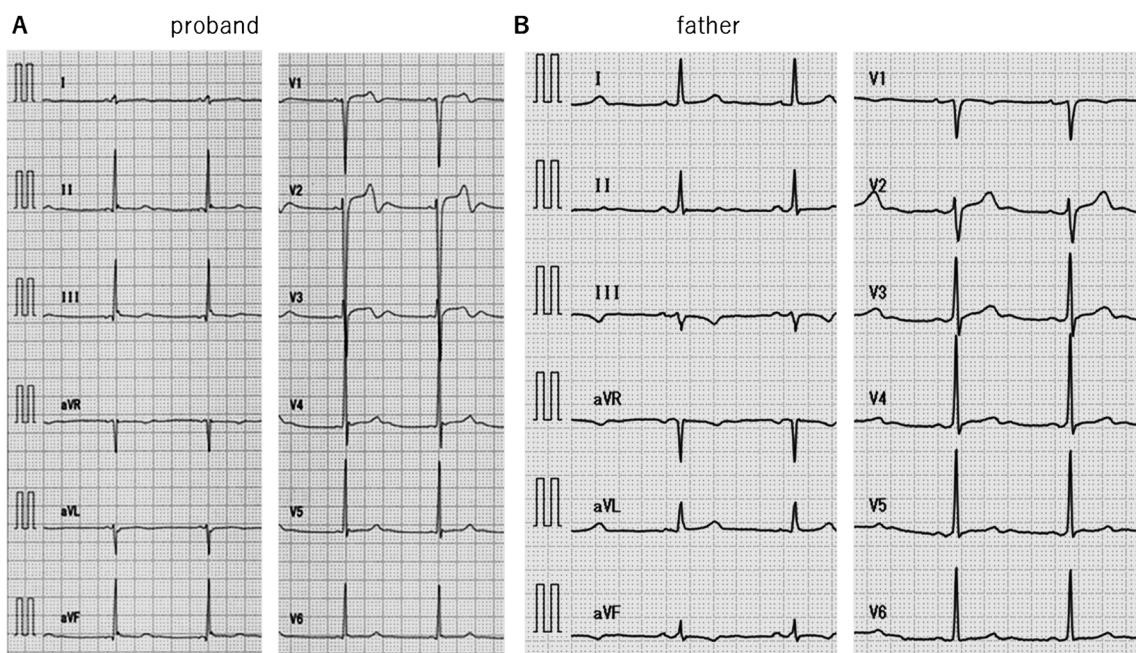


Fig. 2 12-lead ECG of proband (A), QTc (B): 436 msec, QTc(F): 437 msec and his father (B), QTc(B): 429 msec, QTc(F) 426 msec

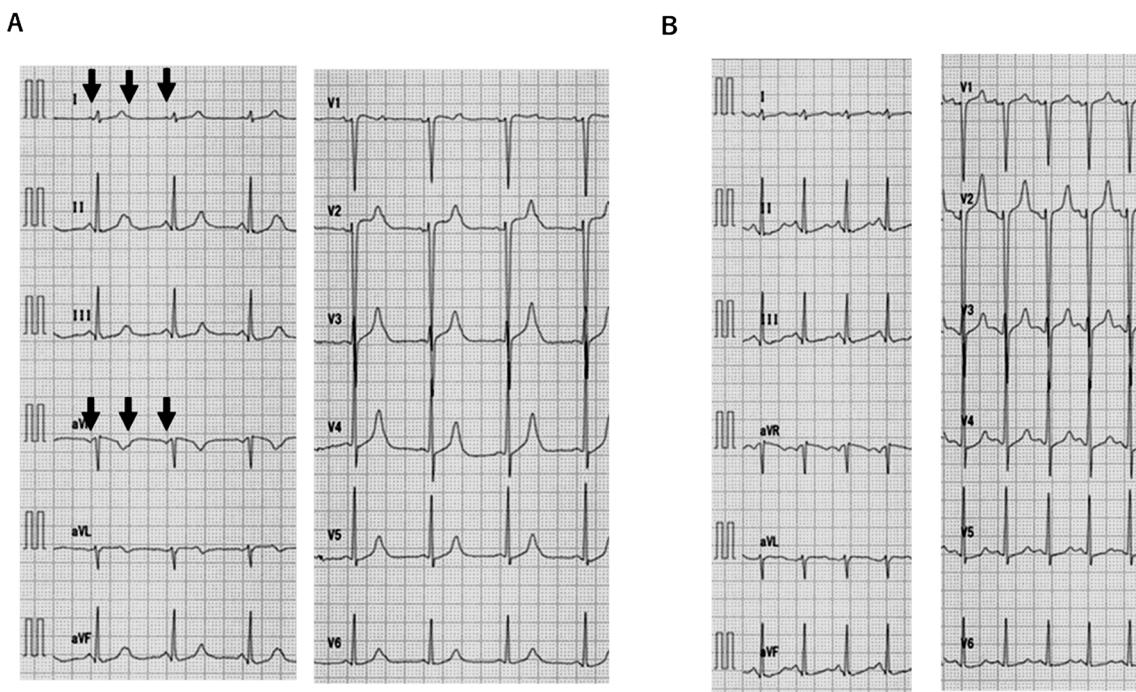


Fig. 3 A: 12-lead ECG immediately after exercise stress test showing functional 2:1 atrioventricular block (AVB). Arrows indicate P-wave (PP 386 msec). QT: 380 msec, QTc(B): 442 msec, QTc(F): 427 msec. B: 12-lead ECG with resumption of 1:1 conduction after exercise stress test showing longer QT interval; QT: 360 msec, RR: 480 msec, QTc(B): 520 msec, QTc(F): 460 msec

するようになった13歳以降は、安静時心電図のQTc(F)は450~480 msec程度であり、当初よりQTは短縮傾向であった。しかし18歳時の運動負荷心電図でLQT8に特徴的²⁾な機能的2:1房室ブロックを認めたことを契機に遺伝子検査を再確認し、LQT8の診断に至った。

LQT8は、L型Caチャネル蛋白をコードするCACNA1C遺伝子異常によって生じる。CACNA1C遺伝子異常はL型Caチャネルの機能獲得型障害を起こし、心筋活動電流のうちCa電流を増強し、活動電位持続時間を延長させる¹⁵⁾。LQT8が機能的2:1房室ブロックを生じるのは、房室結節よりも心室筋のほうが再分極時間が延長することが原因だと考えられている¹⁶⁾。LQT8はSplawskiらにより、QT延長、合指、先天性心疾患、免疫不全、間欠的な低血糖、精神発達遅滞など多臓器に所見を認めるTimothy症候群として報告され、2004年にp.Gly406Arg(c.1216G>A)、2005年にp.Gly402Ser(c.1204G>A)の遺伝

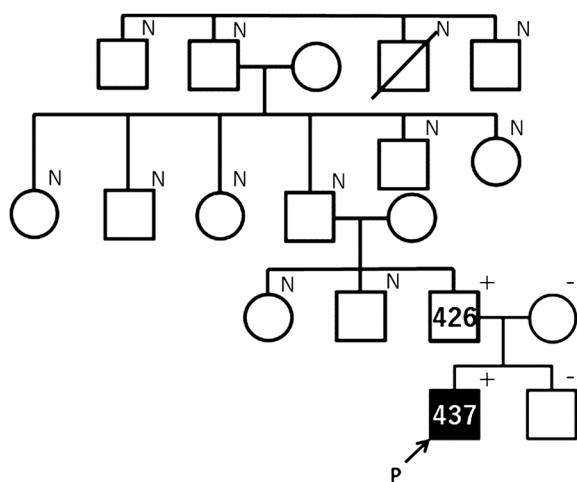


Fig. 4 Pedigree of the CACNA1C

Arrow denotes the proband. '+' indicates family members with the variant. '-' indicates family members without the variant. 'N' indicates when no genomic DNA was available. The number in the square denotes QTc(F).

子バリアントが報告されている^{3,4)}。Splawskiらが2005年に報告した2症例はいずれも合指を認めず、合指を認めない症例はTimothy症候群とされた。さらに心外合併症を認めないLQT8がBoczekらによって2013年に報告され、以降多数報告されている(Table 2)。

本症例に認めたバリアントp.Pro857Arg(c.2570C>G)はBoczekらにより2013年に初めて報告され無症状であった⁵⁾。我が国では最近大野らが25症例のLQT8を報告し、9例が失神または心肺蘇生後であるが16例は無症状であり、Pro857Argバリアントは1例認められ無症状であった¹⁷⁾。

今回、本症例の安静時QTcは450~480 msec前後であった。運動負荷時やエピネフリン負荷時にQT延長の増悪を認め、遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン¹⁴⁾で高リスクとされる500 msec以上にも達していた。またGiudicessiらは先天性LQTSの遺伝子型と表現型に基づくリスク層別化をレビューしており、40歳までに心事故が発生するリスクを、Extremely High Risk(≥80%)、High Risk(≥50%)、Intermediate Risk(30~49%)、Low Risk(<30%)に層別化している¹⁸⁾。このレビューでTimothy症候群はExtremely High Risk群に分類されているが、Timothy症候群型LQT8はGly406ArgとGly402Serに限られており、本症例はCACNA1C遺伝子にバリアントがあるもののTimothy症候群ではなく、安静時QTc<500 msecのためLow Risk群に分類される。また家系解析でも父親が同バリアントを有しているものの、安静・負荷心電図ともに明らかにQT延長はないことからも、本バリアント単独での病的意義には疑問が残る。また大野らの報告でもPro857Argは心電図のT波形態から比較的低リスク型の可能性が示唆される¹⁷⁾。

一方でMellorらは非症候性のLQT8患者23人から9種類のCACNA1C遺伝子の病的バリアントもしくは病的と思われるバリアントを同定し¹⁹⁾、この9種類のバリアントのうち6種類(p.Pro857Arg,

Table 1 Results of loading test

	負荷前				負荷後			
	HR (bpm)	QT (msec)	QTc(B) (msec)	QTc(F) (msec)	HR (bpm)	QT (msec)	QTc(B) (msec)	QTc(F) (msec)
エピネフリン	72	440	483	468	81	440	511	486
顔面浸水	58	475	468	470	52	490	454	466
プロプラノロール	71	470	513	498	60	470	470	470
メキシレチン	61	446	451	449	62	370	376	374
ペラパミル	62	420	429	426	81	360	418	398

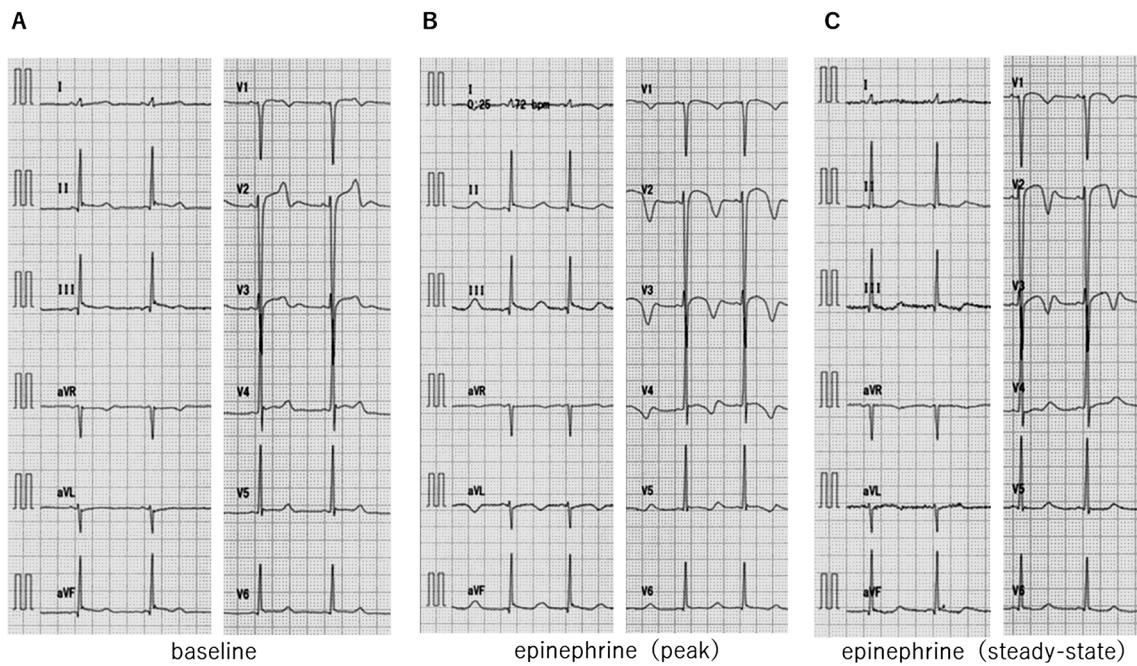


Fig. 5 12-lead ECG at baseline (A), QT: 440, RR: 830, QTc(B): 483, QTc(F): 468 msec, after bolus injection of epinephrine (B), QT: 500, RR: 720, QTc(B): 589, QTc(F): 558 msec, and steady-state after injection of epinephrine (C), QT: 440, RR: 740, QTc(B): 511, QTc(F): 486 msec

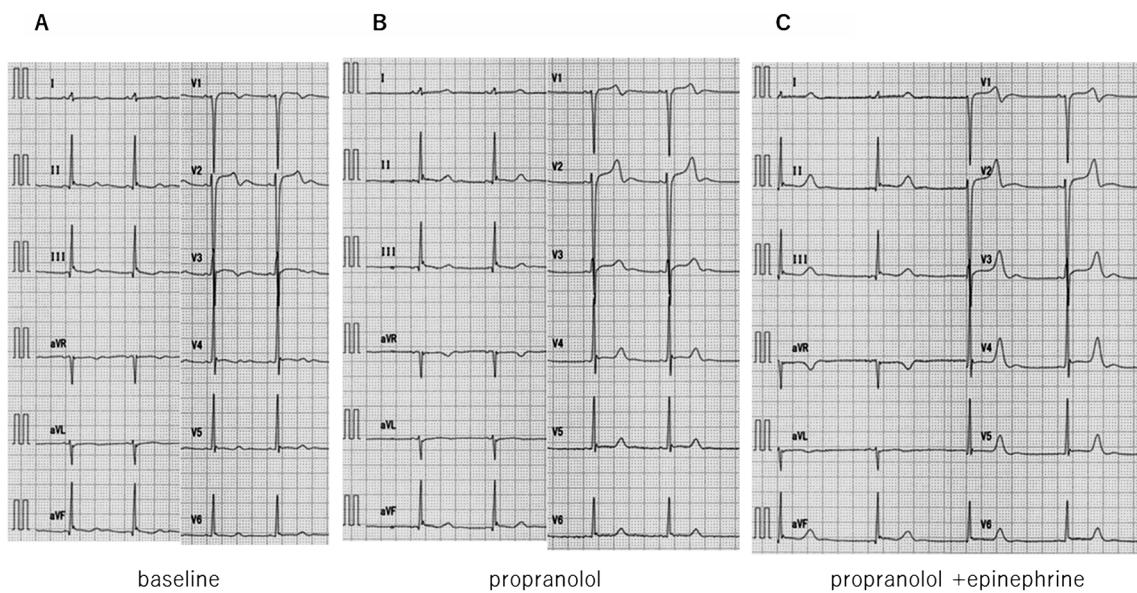


Fig. 6 12-lead ECG at baseline (A), QT: 470, RR: 840, QTc(B): 513, QTc(F): 498 msec, after injection of propranolol (B), QT: 470, RR: 1000, QTc(B): 470, QTc(F): 470 msec, and additional epinephrine injection after propranolol, QT: 510, RR: 1300, QTc(B): 447, QTc(F): 467 msec

p.Pro857Leu, p.Arg858His, p.Arg860Gly, p.Arg860Gln, p.Arg860Pro) が L型 Ca チャネルの 857~860 の 4 つのアミノ酸配列、すなわち Ca チャネルの α サブユニットの II-III cytosolic loop 内の小領域に該当し

た (Fig. 9). II-III cytosolic loop 内にバリアントがあった患者群はそれ以外の部分にバリアントがあった患者群より QTc 時間が短い (477 ± 31 msec vs. 515 ± 37 msec, $p=0.03$) にもかかわらず、不整脈イベント

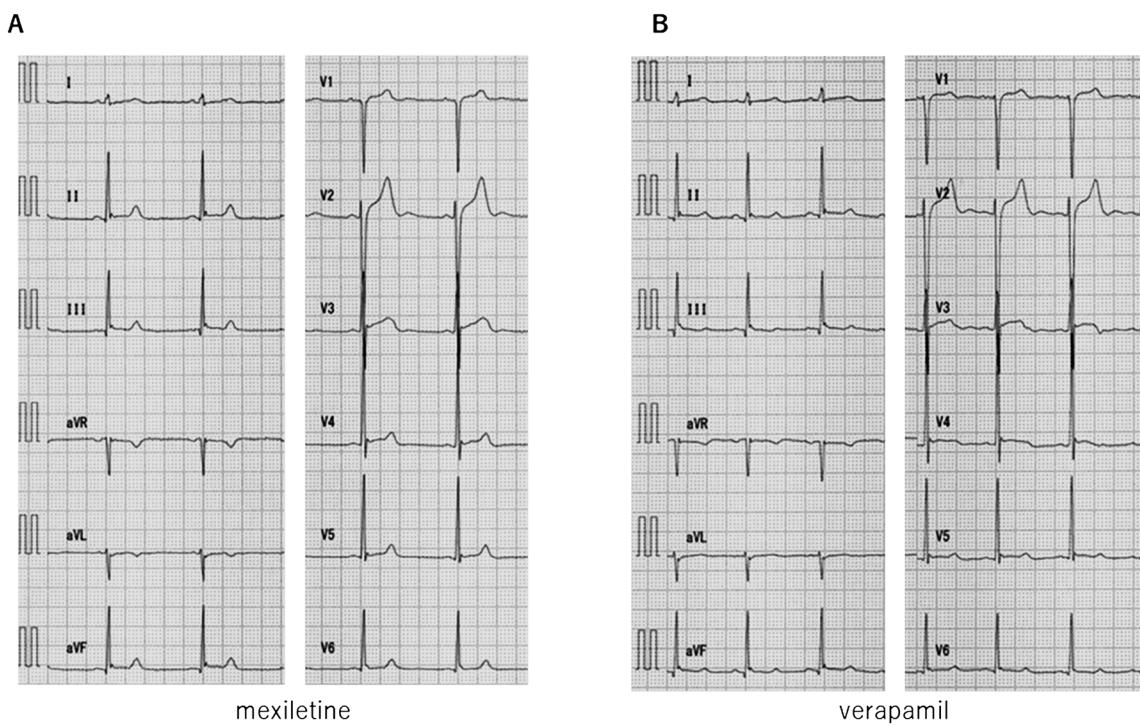


Fig. 7 12-lead ECG after injection of mexiletine (A), QT: 370, RR: 970, QTc(B): 376, QTc(F): 374 msec, and verapamil (B), QT: 360, RR: 740, QTc(B): 418, QTc(F): 398 msec

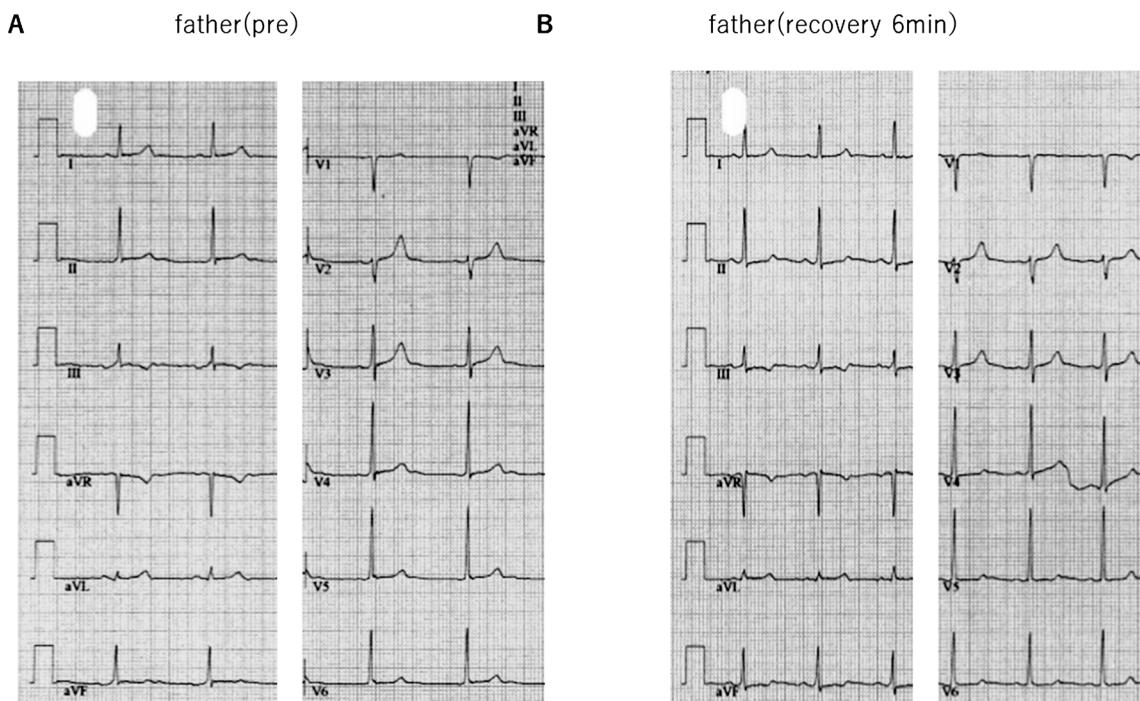
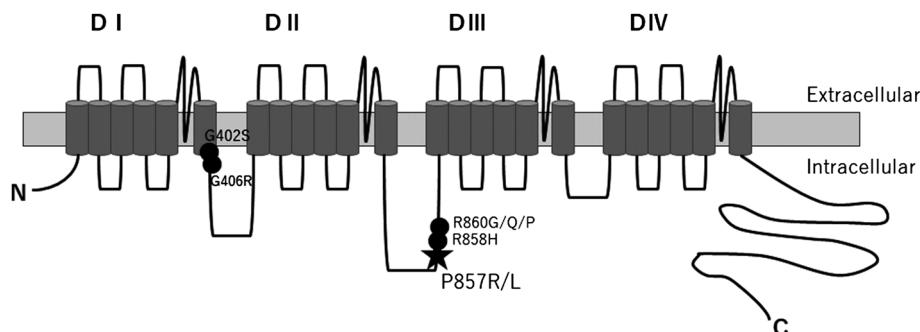


Fig. 8 12-lead ECG of father at baseline (A), QT: 440, RR: 1040, QTc(B): 431, QTc(F): 434 msec, and after exercise stress test (B), QT: 400, RR: 800, QTc(B): 447, QTc(F): 431 msec

Table 2 *CACNA1C* variants without any other extra-cardiac manifestations

	症例	QTc (msec)	DNA	protein	LQT 以外の心合併症	家族歴
本症例	18歳 男	437	c.2570C>G	p.Pro857Arg	なし	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
Colson et al, 2019	22歳 女	640	c.1220A>C	p.Glu407Ala	1度 AVB	突然死 ⁻ 同変異 ⁻
Landstrom et al, 2016	6歳 女	530	c.2284C>T	p.Leu762Phe	なし	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
Boczek et al, 2015	33歳 女	500	c.1552C>T	p.Arg518Cys	VSD, 1度 AVB, 周産期心筋症,	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
	10歳 男	480	同上	同上	HCM 洞結節機能不全	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
	25歳 女	500	c.1553G>A	p.Arg518His	Cleft mitral valve, ASD, PAC	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
Hiippala et al, 2015	13歳 女	460	c.1204G>A	p.Gly402Ser	なし	なし
Wemhoner et al, 2015	12歳 女	450	c.82G>A	p.Ala28Thr	なし	同変異 ⁺
	30歳 男	498	c.2578C>G	p.Arg860Gly	なし	なし
	15歳 女	452	c.3496A>G	p.Ile1166Val	なし	同変異 ⁺
	14歳 女	473	c.4425C>G	p.Ile1475Met	なし	同変異 ⁺
	26歳 女	480	c.4486G>A	p.Glu1496Lys	なし	なし
Fukuyama et al, 2014	8歳 女	480	c.1141C>T	p.Pro381Ser	なし	突然死 ⁻ 同変異 ⁺
	12歳 女	464	c.1368G>A	p.Met456Ile	なし	突然死 ⁻
	12歳 女	597	c.1745C>A	p.Ala582Asp	徐脈	突然死 ⁻ 同変異 ⁺
	54歳 女	435	c.2339G>A	p.Arg858His	なし	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
	7歳 男	476	同上	同上	なし	突然死 ⁺
	15歳 男	420	同上	同上	徐脈	突然死 ⁻
	58歳 女	449	c.5347G>T	p.Gly1783Cys	なし	突然死 ⁺
Boczek et al, 2013	27歳 女	498	c.2570C>G	p.Pro857Arg	なし	突然死 ⁺ 同変異 ⁺
	15歳 女	475	c.2500A>G	p.Lys834Glu	なし	なし
	15歳 男	514	c.2570C>T	p.Pro857Leu	なし	突然死 ⁺ 同変異 ⁺

ASD, atrial septal defect; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; PAC, premature atrial contraction; VSD, ventricular septal defect

Fig. 9 Topology of *CACNA1C* and the localization of the LQT8 variants

の発生は同程度であった (53% vs. 48%, $p=0.41$)。また、突然死の家族歴は II-III cytosolic loop 内にバリエントがあった患者群のみに認められた (60% vs. 0%, $p=0.03$)。以上から本症例も Pro857Arg であり、安静時 QTc が 500 msec 未満であっても必ずしも不整脈イベントや突然死のリスクが低いとはいえないと考えられる。

Timothy 症候群と呼ばれる LQT8 は Gly406Arg あるいは Gly402Ser が代表的で TdP や心室細動などを来たす予後不良な疾患とされている。治療法として ICD の有効性が期待されている¹⁵⁾が、新生児・乳幼児などの体格の小さい患者や、本症例のように致死性の不整脈イベントのない患者に対しては、ICD を積

極的には選択にくい。LQT8 に対する抗不整脈薬の予防内服に関してはβ遮断薬、メキシレチン、ベラパミルなどの報告が散見されるが、明確なエビデンス、治療指針はない。

LQT8 の突然死予防に第一選択として用いられることが多い薬剤はβ遮断薬である^{20, 21)}。交感神経刺激の抑制による致死性不整脈の予防や、徐拍化による機能的 2:1 房室ブロックの改善効果が期待されるが、β遮断薬単剤での有効性の報告は少数である^{22, 23)}。LQT8 に対してのβ遮断薬は、単剤ではなくメキシレチンを併用することで QT 時間が短縮して有効だったとの報告がある²⁴⁻²⁷⁾。メキシレチンは単剤での有効性の報告もある¹⁶⁾。

LQT8 は L 型 Ca チャネルの機能獲得型変異が原因であることから、ベラパミルなど Ca 拮抗薬の効果が期待されてきた¹⁴⁾。Jacob らは、心室細動と心停止の既往で ICD（埋め込み型除細動器）植込み後の 21 歳男性（p.Gly402Ser）にベラパミルを開始し ICD 作動を減少させることができたと報告している²⁸⁾。しかし、LQT8 に対する Ca 拮抗薬の効果は否定的な報告も散見される^{16, 26, 29)}。本症例へのベラパミル投与で QT 延長の明らかな改善は認めなかつたことからも、LQT8 に対するベラパミルなどの Ca 拮抗薬の投薬は慎重にすべきと考えられる。

本症例では、プロプラノロール投与下のエピネフリン負荷で、エピネフリン投与終了 1 分後で最大 QTc (B) 447 msec, QTc(F) 467 msec と QT 延長はある程度抑制された。またメキシレチン投与では QTc(B) 376 msec, QTc(F) 374 msec と QTc 時間の短縮を認めた。本症例はこれまで無症状だが、protocol が manual (1 分間で急速に心拍数を上げるダッシュ法) の運動負荷心電図で機能的房室ブロックを認めた。運動負荷心電図は 1~2 年に 1 回の頻度で施行しており、LQT8 の診断後も再度ダッシュ法と Bruce 法を施行したが、機能的房室ブロックは認めず再現性は低かった。しかしながら突然死の家族歴があることを踏まえ、激しい運動や競技、体調不良時の運動は制限する方針で管理されている。今後予防内服を検討する場合はプロプラノロールとメキシレチンの併用、もしくはメキシレチン単剤の有効性が期待される。

結論

我々は従来の LQT1~3 の遺伝子検査のみでは原因不明であったが、全 Exome の網羅的遺伝子解析により CACNA1C 遺伝子に病的バリエントが同定され LQT8 の診断に至った症例を経験した。LQTS 患者のなかで、成長過程で徐脈、機能的 2:1 房室ブロック、T wave alternans, TdP 等の特徴的所見を認める場合は LQT8 を疑う必要がある。さらに本症例に対する薬剤負荷試験の結果からは LQT8 に対してプロプラノロールまたはメキシレチンの有効性が示唆された。

謝辞

今回、遺伝子解析・情報提供にご協力いただきました、日本医科大学付属病院循環器内科 清水渉先生、大濠こどもクリニック 牛ノ濱大也先生に深謝いたします。

利益相反

本論文において開示すべき利益相反 (COI) はありません。

著者の役割

青木晴香：データ集計、データ解釈、論文原稿作成
鉢崎竜範：データ解釈、論文修正
渡辺重朗：データ集計、データ解釈、論文修正
中野裕介：論文修正
岩本眞理：論文修正
相庭武司：データ解釈、論文修正

引用文献

- Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, et al: Association of genetic and clinical aspects of congenital long QT syndrome with life-threatening arrhythmias in Japanese patients. *JAMA Cardiol* 2019; **4**: 246–254
- 吉永正夫, 長嶋正實: Timothy 症候群. 医学のあゆみ 2013; **245**: 821–824
- Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al: Cav 1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; **119**: 19–31
- Splawski I, Timothy KW, Decher N, et al: Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; **102**: 8089–8096
- Boczek NJ, Best JM, Tester DJ, et al: Exome sequencing and systems biology converge to identify novel mutations in the L-type calcium channel, CACNA1C, linked to autosomal dominant long QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet* 2013; **6**: 279–289
- Fukuyama M, Wang Q, Kato K, et al: Long QT syndrome type 8: Novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace* 2014; **16**: 1828–1837
- Wemhoner K, Friedrich C, Stallmeyer B, et al: Gain-of-function mutations in the calcium channel CACNA1C-(Cav1.2) cause non-syndromic long-QT but not Timothy syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2015; **80**: 186–195
- Hiippala A, Tallila J, Myllykangas S, et al: Expanding the phenotype of Timothy syndrome type 2: An adolescent with ventricular fibrillation but normal development. *Am J Med Genet A* 2015; **167A**: 629–634
- Boczek NJ, Ye D, Jin F, et al: Identification and functional characterization of novel CACNA1C-mediated cardiac disorder characterized by prolonged QT intervals with hypertrophic cardiomyopathy, congenital heart defects, and sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; **8**: 1122–1132
- Landstrom AP, Boczek NJ, Ye D, et al: Novel long QT syndrome-associated missense mutation, L762F, in CACNA1C-encoded L-type calcium channel imparts a slower inactivation tau and increased sustained and window current. *Int J Cardiol* 2016; **220**: 290–298
- Colson C, Mittre H, Busson A, et al: Unusual clinical description of adult with Timothy syndrome, carrier of a new heterozygote mutation of CACNA1C. *Eur J Med Genet* 2019; **62**: 103648

- 12) Shigemizu D, Aiba T, Nakagawa H, et al: Exome analyses of long QT syndrome reveal candidate pathogenic mutations in calmodulin-interacting genes. *PLoS One* 2015; **10**: e0130329
- 13) Shimizu W, Noda T, Takaki H, et al: Diagnostic value of epinephrine test for genotyping LQT1, LQT2, and LQT3 forms of congenital long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2004; **1**: 276–283
- 14) 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017年改訂版）, www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_aonuma_h.pdf (2020年2月6日閲覧)
- 15) 福見大地：Timothy症候群. 小児内科 2013; **45**: 1101–1103
- 16) Gao Y, Xue X, Hu D, et al: Inhibition of late sodium current by mexiletine: A novel pharmatherapeutic approach in Timothy syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; **6**: 614–622
- 17) Fukuyama M, Ohno S, Ozawa J, et al: High prevalence of late-appearing T-wave in patients with long QT syndrome type 8. *Circ J* 2020; **84**: 559–568
- 18) Giudicessi JR, Ackerman MJ: Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2013; **38**: 417–455
- 19) Mellor GJ, Panwar P, Lee AK, et al: Type 8 long QT syndrome: pathogenic variants in CACNA1C-encoded Cav1.2 cluster in STAC protein binding site. *Europace* 2019; **0**: 1–8
- 20) Han D, Xue X, Yan Y, et al: Dysfunctional Cav1.2 channel in Timothy syndrome, from cell to bedside. *Exp Biol Med (Maywood)* 2019; **244**: 960–971
- 21) Napolitano C, Splawski I, Timothy KW, et al: Timothy syndrome, GeneReviews. Seattle, University of Washington, 2006
- 22) Hennessey JA, Boczek NJ, Jiang YH, et al: A CACNA1C variant associated with reduced voltage-dependent inactivation, increased $\text{Ca}_V1.2$ channel window current, and arrhythmogenesis. *PLoS One* 2014; **9**: e106982
- 23) An HS, Choi EY, Kwon BS, et al: Sudden cardiac arrest during anesthesia in a 30-month-old boy with syndactyly: A case of genetically proven Timothy syndrome. *J Korean Med Sci* 2013; **28**: 788–791
- 24) Tunca Sahin G, Ergu Y: A case report: Is mexiletine usage effective in the shortening of QTC interval and improving the T-wave alternans in Timothy syndrome? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2018; **23**: e12522
- 25) Dhala AA, Singh AK: Rare cause of infranodal block. *Card Electrophysiol Clin* 2016; **8**: 743–745
- 26) Krause U, Gravenhorst V, Kriebel T, et al: A rare association of long QT syndrome and syndactyly: Timothy syndrome (LQT8). *Clin Res Cardiol* 2011; **100**: 1123–1127
- 27) Sepp R, Hategan L, Bacsi A, et al: Timothy syndrome 1 genotype without syndactyly and major extracardiac manifestations. *Am J Med Genet A* 2017; **173**: 784–789
- 28) Jacobs A, Knight BP, McDonald KT, et al: Verapamil decreases ventricular tachyarrhythmias in a patient with Timothy syndrome (LQT8). *Heart Rhythm* 2006; **3**: 967–970
- 29) Etheridge SP, Bowles NE, Arrington CB, et al: Somatic mosaicism contributes to phenotypic variation in Timothy syndrome. *Am J Med Genet A* 2011; **155A**: 2578–2583