

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	小澤 淳一
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第754号
学位授与の日付	平成29年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Pediatric cohort with long QT syndrome - KCNH2 mutation carriers present late onset but severe symptoms. (小児QT延長症候群 -KCNH2変異保持者の発症は遅いが重症である-)
論文審査委員	主査 教授 南野 徹 副査 教授 土田 正則 副査 教授 齋藤 昭彦

博士論文の要旨

背景と目的

QT延長症候群 (LQTS) は、不整脈による突然死を来し得る遺伝性心疾患であり、心構造異常のない小児における突然死の重要な原因のひとつである。これまでに10以上の責任遺伝子に数百の遺伝子異常がみつかり、臨床的にLQTSと診断される患者の約75%にこれらの遺伝子異常が同定されている。さらにこれらの患者は、主要な3つの責任遺伝子: KCNQ1、KCNH2あるいはSCN5A (それぞれLQT1、2、3の責任遺伝子) のいずれかに遺伝子異常を持つことが多い。心イベントの危険性は、遺伝子型、遺伝子変異のタイプとその位置により異なり、特にKCNQ1の細胞内ループ (cytoplasmic-loop) におけるミスセンス変異やKCNH2のポア領域 (S5-loop-S6) におけるミスセンス変異で、その危険性が高い。また新生児期や乳児期に致死性不整脈を来す患者は、SCN5Aの異常やKCNH2のポア領域にミスセンス変異が同定されることが多い。その他、心イベントの危険因子として、15歳以下の男性、16歳以上の女性、補正QT時間 (QTc) が500ms以上、失神の既往が報告されている。

LQTSの遺伝子異常には、地域により異なるホットスポットが知られているが、これまでアジア地域における、年齢、性や遺伝子型による予後の違いは検討されていない。さらに、心イベント直後の臨床経過の違いは明らかにされていない。本研究では、3つの主要な責任遺伝子に遺伝子異常が同定された1歳から20歳のLQTS患者を対象に、心イベントの年齢、性や遺伝子型による危険性の違い、重症度の違いについて検討した。

方法

遺伝子検査で、LQT1、2、3のいずれかと診断された496人のLQTS患者について後方視的に臨床経過の検討を行った。遺伝子検査は、インフォームドコンセントを得た上で、KCNQ1、KCNH2、SCN5A、KCNE1、KCNE2とKCNJ2について施行した。出生から登録時までの病歴を検討したが、登録時に患者が20歳以上であった場合は、出生から20歳までの病歴を検討した。複合ヘテロ接合型やホモ接合型の変異を持つ患者、心イベント発生前に予防的に β 遮断薬を内服していた患者は本研究から除外した。女性患者はすべて妊娠中や出

産後ではなかった。心イベントは以下の3つに分類した: (1) 失神、(2) 24時間以内に繰り返す torsades de pointes (TdP)、(3) 心肺停止 (CPA)。CPAは蘇生に除細動を要した場合のみとした。QT時間はバゼット法で補正した。特に患者数の多かったLQT1、2においては、性別、年齢(1-12歳、13-20歳)でグループを分け比較検討した。

結果

LQTS患者496人の内訳は、LQT1 271人、LQT2 192人、LQT3 33人であった。心イベントの危険性については、12歳以下ではLQT1の女児の危険性が男児よりも有意に低く (HR 0.55; 95% CI: 0.33-0.93; P=0.024)、13歳以上ではLQT2の女児の危険性が男児よりも有意に高かった (HR 4.60; 95% CI: 1.62-13.07; P=0.004)。心イベントの内容については、(1) 失神群が133人、(2) TdP群が3例、(3) CPA群が4例であった。TdP群とCPA群の7人の患者は、LQT1の女児が1人、LQT2の男児が1人、LQT2の女児が5人であった。このうちLQT2患者6人全員において、先行する心イベントの後、24時間以内にTdPを繰り返し認めた。これら6人の遺伝子変異は、KCNH2のポア領域のミスセンス変異(1人)あるいは欠失変異(2人)、C末端領域のナンセンス変異(3人)であった。さらに、TdPあるいはCPA群の女児の患者6人は思春期に心イベントを起こしていた。

考察

LQT2の女性患者において、思春期以降の心イベントが多いことは、これまでの報告に合致していた。これには、女性ホルモンが関係していると考えられる。これまで、月経周期においてQT時間は黄体期より卵胞期で長くなることが報告されている。この時期はエストロゲン値が高く、プロゲステロン値が低くなる時期である。エストロゲンは、動物実験で急速活性化遅延整流性カリウム電流 (IKr) を抑制することで活動電位持続時間 (APD) を延長することが示されている。ただしヒトにおけるQT時間への影響は未だ議論のあるところではある。一方プロゲステロンは、動物実験で緩徐活性化遅延整流性カリウム電流 (IKs) を増強することでAPDを短縮することが示されている。これまでコンピュータシミュレーションや別の動物実験で、LQT2モデルにおいてプロゲステロンは抗不整脈作用を示すことが報告されている。さらに同じLQT2モデルの動物実験では、エストロゲンは催不整脈作用を示していた。これらの報告から、申請者は月経周期においてエストロゲンが高値となり、プロゲステロンが低値となる卵胞期後半に心イベントを発生しやすいのではと推測している。

TdP群とCPA群のLQT2患者において、遺伝子変異はKCNH2のポア領域 (S5-loop-S6) のミスセンス変異あるいは欠失変異、C末端領域のナンセンス変異であった。これまでポア領域のミスセンス変異は、LQT2の中で心イベントの危険性が高い変異であること、またC末端領域においてはナンセンス変異がミスセンス変異より心イベントを起こしやすいことが報告されている。これらの変異を持つLQT2患者では、短時間でのTdP再発に、特に注意が必要かもしれない。

LQT1男児では、これまでの報告と同様に、思春期以降に心イベントが減少していた。テストステロンは、動物実験でIKsを増強しAPDを短縮することが示されており、さらにヒトでQTcを短縮させることが報告されている。

結論

LQT2女児では、特に思春期以降に、先行する心イベント後短時間でTdPを再発する場合がある。したがってこれらの患者では、このTdP再発に注意し、より厳重に経過をみる必要がある。

審査結果の要旨

QT 延長症候群 (LQTS: long QT syndrome) は、小児期においても、不整脈による突然死を来し得る遺伝性心疾患である。本研究では、主要な3つの責任遺伝子: KCNQ1、KCNH2 あるいは SCN5A に遺伝子異常が同定された1歳から20歳のLQTS患者を対象に、心イベントの年齢、性や遺伝子型による危険性の違い、重症度の違いについて後方視的に検討した。

まず心イベントの危険性については、特に13歳以上では、QT 延長症候群2型 (LQT2: long QT syndrome type 2) の女児の危険性が男児よりも有意に高かった。心イベントの内容は、失神群が133人、Torsades de pointes (TdP) 群が3例、心肺停止 (CPA: cardiopulmonary arrest) 群が4例であったが、TdP 群と CPA 群の患者は、LQT1 女児が1人、LQT2 男児が1人、女児が5人であった。LQT2 患者6人全員で、先行する心イベント後24時間以内にTdPを繰り返し認めた。さらにTdP 群と CPA 群の女児6人は、思春期以降に心イベントを起こした。

LQT2 女児では、これまでの報告に合致して思春期以降の心イベントが多かった。さらに本研究では、LQT2 女児において、先行する心イベント後短時間でTdPを再発する可能性があることが初めて示されており、臨床的に価値のある論文である。