

先天性QT延長症候群診断基準改定版の有用性に関する検討

研究分担者 林 研至 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系 循環器内科学 助教

研究要旨

先天性QT延長症候群(LQTS)の臨床診断基準が2011年に改訂され、運動負荷後回復期QTcが新たな評価項目として追加された。本診断基準改定版について、特に遺伝子保因者を検出する有用性について検討を行った。

QT延長などを認め心精査目的に当院に紹介された症例のうち、運動負荷心電図検査、遺伝子解析を含む精査を行い得た84例(男性45例、平均発症年齢 16 ± 13 歳)を対象とした。84症例中22症例(26%)が安静時12誘導心電図でQTc480ミリ秒以上を示し、39症例(46%)が負荷後回復期4分においてQTc480ミリ秒以上を示した。遺伝子解析の結果、8種類のKCNQ1遺伝子変異を14症例に、10種類のKCNH2遺伝子変異を13症例に、1種類のSCN5A遺伝子変異を1症例に認めた。

従来の診断基準では33症例(39%)が低い可能性、35症例(42%)が疑い、16症例(19%)が確実と診断された。一方、改訂版では確実症例が有意に増加した(30症例、 $P<0.05$)。従来の診断基準で確実と診断された16症例中14症例に遺伝子変異を認め(88%)、改訂版で診断された30症例中24症例に遺伝子変異を認めた。(80%)。従来の診断基準による遺伝子変異推定の感度は50%(14/28)で特異度は96%(54/56)であった。一方、改訂版による遺伝子変異推定の感度は86%(24/28)で特異度は89%(50/56)であった。

LQTS診断基準改訂版は、遺伝子変異を認める潜在性のLQTS症例をLQTS確実と診断するのに有用であると考えられる。

A. 研究目的

先天性QT延長症候群(LQTS)はSchwartzらによって報告された診断基準に基づいて臨床的に診断される。本診断基準は2011年に改訂され、運動負荷後回復期のQTcが新たな評価項目として追加された。本診断基準改定版について、特に遺伝子保因者を検出する有用性について検討を行った。

B. 研究方法

QT延長あるいは/または異常な病歴、家族歴を認め、心精査目的に当院に紹介された症例のうち、運動負荷心電図検査、遺伝子解析を含む精査を行い得た84例(男性45例、平均発症年齢 16 ± 13 歳)を対象とした。LQTSリスクスコアを従来の診断基準と改訂版を用いて算出した。また、患者の末梢白血球よりゲノムDNAを抽出し、KCNQ1, KCNH2, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, SCN5Aのexon領域についてPCR法を用いて増幅し、Hi-Res Melting法を用いて遺伝子スクリーニングを行い、異常パターンを認めたサンプルについては、オートシーケンサーを用いて塩基配列異常を決定した。また、平均59カ月間臨床経過を追跡した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析については、金沢大学医薬保健研究域

等 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会に課題名「不整脈関連遺伝子の解析」を申請し、承認を得た。研究実施に関与しない個人識別管理者が厳重に管理し、遺伝子解析研究者にどの患者の試料であるかわからない状態で研究を進めた。解析の終了した検体のデータについては、パスワード管理され、インターネットに接続されていないパーソナルコンピューターで管理して、情報が漏洩しないよう個人情報保護に細心の注意をはらって行った。

C. 研究結果

症例の臨床的特徴と心電図

84症例中13%にLQTSの家族歴を認め、9%に心事故(失神あるいは心停止)を認めた。安静時12誘導心電図で22症例(26%)がQTc480ミリ秒以上を示した。

遺伝子解析の結果、8種類のKCNQ1遺伝子変異を14症例に、10種類のKCNH2遺伝子変異を13症例に、1種類のSCN5A遺伝子変異を1症例に認めた。

運動負荷心電図では84症例中39症例が負荷後回復期4分においてQTc480ミリ秒以上を示した。運動後回復期にQTc480ミリ秒以上を示した症例の安静時QTcは、QTc480ミリ秒未満の症例と比較し有意に延長していた。遺伝子変異を認めた28症例中23症例(82%)が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であった。

KCNQ1遺伝子変異を認めた14症例のうち、13症例が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、QTc480ミリ秒未満はわずか1症例であった。一方、KCNH2遺伝子変異を認めた13症例のうち、9症例が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、QTc480ミリ秒未満は4症例であった。なお、SCN5A遺伝子変異を認めた1症例の運動後回復期QTcは480ミリ秒以上であった。

新旧の診断基準によるLQTS診断

従来の診断基準では33症例(39%)が低い可能性、35症例(42%)が疑い、16症例(19%)が確実と診断された。一方、改訂版では確実症例が有意に増加した(30症例、 $P<0.05$)。

LQTS遺伝子変異保因者の頻度と両診断基準による遺伝子変異予測

従来の診断基準で確実と診断された16症例中14症例に遺伝子変異を認め(88%)、改訂版で診断された30症例中24症例に遺伝子変異を認めた(80%)。遺伝子変異の頻度について両群で有意差は認められなかった。また、遺伝子変異を認めた14症例が従来の診断基準で疑いあるいは低い可能性と診断されていた。

従来の診断基準による遺伝子変異推定の感度は50%(14/28)で特異度は96%(54/56)であった。一方、改訂版による遺伝子変異推定の感度は86%(24/28)で特異度は89%(50/56)であった。

症例の臨床経過と両診断基準で確実と診断された症例の予後

84症例中9症例は当院受診時に心事故の既往があり有症候性であった。無症候性75症例のうち、3症例で経過観察中に心事故が認められた。

従来の診断基準で確実と診断された16症例中10症例(63%)で心事故が認められ、一方、改訂版で確実と診断された30症例中12症例(40%)で心事故が認められ、両群で有意差は認められなかった。

D. 考察

従来の診断基準で確実と診断されたのは16症例だったのに対し、改訂版で確実と診断されたのは30症例と有意に増加した。一方、確実と診断された症例のうち遺伝子変異をそれぞれ88%、80%に認め、その頻度は同等であった。診断基準改訂版では、運動負荷後回復期4分のQTcが480ミリ秒以上の場合、1点が加算される。今回、遺伝子変異を認めた28症例中23症例(82%)が運動後回復期QTc480ミリ秒以上であり、1点が加算されていた。従来の診断基準で疑いと診断された遺伝子変異保因者が新しい診断

基準では確実と診断されたため、新旧の診断基準の間に遺伝子変異頻度の有意差が生じなかったのではないかと考えられる。なお、本検討ではSCN5A遺伝子変異保因者が1例と少なく、今後症例を増やして検討を行う必要がある。

E. 結論

LQTS診断基準改訂版は、遺伝子変異を認める潜在的なLQTS症例をLQTS確実と診断するのに有用であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Liu L, Hayashi K, Kaneda T, Ino H, Fujino N, Uchiyama K, Konno T, Tsuda T, Kawashiri MA, Ueda K, Higashikata T, Shuai W, Kupersmidt S, Higashida H, Yamagishi M. A novel mutation in the transmembrane nonpore region of the KCNH2 gene causes severe clinical manifestations of long QT syndrome. Heart Rhythm. 2013 Jan;10(1):61-7.
- 2 Kawashiri MA, Hayashi K, Konno T, Fujino N, Ino H, Yamagishi M. Current perspectives in genetic cardiovascular disorders: from basic to clinical aspects. Heart Vessels. 2013 Aug 2. [Epub ahead of print]
- 3 林 研至, 津田豊暢, 川尻剛照, 山岸正和. 家族性心房細動. 最新医学 2013; 68 1626-1634

2. 学会発表

1. Hayashi K, Fujino N, Konno T, Tsuda T, Nagata Y, Saito T, Ohta K, Ino H, Kawashiri M, Yamagishi M: ラウンドテーブルディスカッション (6), 学校心臓検診は潜在的な心疾患の診断に有用か / Long QT Syndrome Mutation Carriers in Japanese School Children and Their Clinical Course. 第77回日本循環器学会学術集会 (横浜), 2013. 3. 15.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし