

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 金沢大学附属病院 林 研至

研究要旨：先天性 QT 延長症候群（LQTS）症例における遺伝子変異の頻度、および現在使用されている Schwartz の臨床診断基準（2011 criteria）と遺伝子変異との関係について検討を行った。以前の臨床診断基準（1993 criteria および 2006 criteria）と比較して、2011 criteria を用いることにより、LQTS 確実症例数が増加し、疑い症例が減少した。2011 criteria はより多くの潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例を LQTS と診断することが可能と考えられた。

A．研究目的

先天性 QT 延長症候群（LQTS）の診断には、通常 Schwartz らが報告した臨床診断基準が用いられる。診断基準は患者の臨床症状、既往歴、家族歴、心電図所見よりなり、LQTS スコアを算出し、それに基づいて診断が行われる。臨床診断基準は 1993 年にはじめて報告され、2006 年、2011 年に改訂された。1993 年の診断基準では LQTS スコアが 4 点以上で、2006 年の診断基準では、3.5 点以上で LQTS 確実と診断する。2011 年の診断基準では運動負荷後の QT 時間を考慮し、3.5 点以上で LQTS 確実と診断する。

LQTS の主要原因遺伝子は *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* であり、典型的な症例の 70% にいずれかの変異が認められる。最近発表された HRS/EHRA/APHRA の 3 学会合同ステートメントでは、LQTS の診断基準のひとつに LQTS 関連遺伝子変異の存在が明記された。

本研究では LQTS 症例における遺伝子変異の頻度、および 3 つの臨床診断基準と遺伝子変異との関係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、心精査目的に金沢大学附属病院あるいは滋賀医科大学附属病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 132 例（女性 72 例、平均年齢 18 ± 14 歳）を対象とした。3 つの臨床診断基準（1993 criteria, 2006 criteria, 2011 criteria）を用いて LQTS スコアを算出した。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 領域について遺伝子解析を行った。見出された rare variantsのうち、Exome Aggregation Consortium の東アジア人において $MAF < 1\%$ で、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) スコア > 10 以上のものを病原性変異と定義した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析については、それぞれの大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会で承認を得た。

C．研究結果

症例の臨床的特徴と心電図

132 症例中 22% に LQTS の家族歴を認め、19% 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 54 症例（41%）が QTc480 ミリ秒以上を示した。

LQTS の臨床診断

132 症例のうち、1993 criteria により 32 人を、2006 criteria により 36 人を LQTS 確実と診

断した。一方、2011 criteria を用い、62 人を LQTS と診断し、1993 criteria あるいは 2006 criteria と比較して有意に LQTS 確定症例数が増加した。運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を示した 72 症例中、LQTS と診断した症例数は 1993 criteria で 29 人および 2006 criteria で 31 人であり、2011 criteria で 57 人と有意に症例数が増加した。

遺伝子解析結果

各診断基準で LQTS 確定と診断した症例のうち、遺伝子変異を認めた症例の割合はほぼ同等 (1993 criteria, 23/32, 72%; 2006 criteria, 25/36, 69%; 2011 criteria, 46/62, 74%) であった。一方、各診断基準で LQTS 疑いと診断した症例のうち、遺伝子変異を認めた症例の割合に有意差が認められた (1993 criteria, 27/51, 53%; 2006 criteria, 25/47, 53%; 2011 criteria, 4/27, 15%)。

各診断基準を用いた遺伝子変異保因者の診断能に有意差が認められた。1993 criteria および 2006 criteria の感度、特異度はそれぞれ 44%/89%、48%/86% であり、2011 criteria の感度、特異度は 88%/80% であった。なお、運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性として用いた場合、感度、特異度は 85%/65% であった。ROC 曲線を用いて 2011 criteria による LQTS 変異の予測能を評価したところ、AUC は 0.88 であり、カットオフ値は 3.5 であった。

D . 考察

1993 criteria および 2006 criteria に対し、2011 criteria を用いることにより、LQTS 確定症例数が増加し、疑い症例が減少した。これは、2011 criteria に新しく加わった項目 (運動後回復期に QTc480 ミリ秒以上を陽性) により、潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例をより多く見出すことが可能となったためと考えられる。ただ、運動後回復期の QTc 延長のみによる遺伝子変異保因者の予測能力は、特異度に関し

て 2011 criteria と比較して劣っていた。なお、本検討では SCN5A 遺伝子変異保因者が 4 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

2011 criteria はより多くの潜在性遺伝子変異保因 LQTS 症例を LQTS と診断することが可能と考えられる。2011 criteria を使用することにより、LQTS の診断能力を高めつつ、偽陰性症例を減らすことができると考えられる。

F . 研究発表

1. 論文発表

Hayashi K, Konno T, Tada H, Tani S, Liu L, Fujino N, Nohara A, Hodatsu A, Tsuda T, Tanaka Y, Kawashiri MA, Ino H, Maki ta N, Yamagishi M. Functional Characterization of Rare Variants Implicated in Susceptibility to Lone Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2015 Oct;8(5):1095-104. doi: 10.1161/CIRCEP.114.002519. Epub 2015 Jun 30. PubMed PMID: 26129877.

Hayashi K, Konno T, Fujino N, Itoh H, Fujii Y, Imi-Hashida Y, Tada H, Tsuda T, Tanaka Y, Saito T, MD, Ino H, Kawashiri M, Ohta K, Horie M, Yamagishi M. Impact of Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome on Clinical Detection of Diseased Patients: Results from Study of Patients Carrying Gene Mutations. *JACC: Clinical Electrophysiology.* 2016;2(3):279-287 doi:10.1016/j.jacep.2016.01.003

Kurata Y, Tsumoto K, Hayashi K, Hisatome I, Tanida M, Kuda Y, Shibamoto T. Dynamical mechanisms of phase-2 early afterdepolarizations in human ventricular myocytes: insights from bifurcation analyses of two mathematical models. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017 Jan 1;312(1):H106-H127. doi: 10.1152/ajpheart.00115.2016. PubMed PMID: 27836893.

Hayashi K, Tada H, Yamagishi M. The genetics of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol.* 2017 Jan;32(1):10-16. PubMed PMID: 27861186.

Tsuda T, Hayashi K, Konno T, Sakata K, Fujita T, Hodatsu A, Nagata Y, Teramoto R, Nomura A, Tanaka Y, Furusho H, Takamura M, Kawashiri M, Fujino N, Yamagishi M. J Waves for Predicting Cardiac Eve

nts in Hypertrophic Cardiomyopathy. **JACC: Clinical Electrophysiology**. 2017;3:1136–42

2. 学会発表

1. Kenshi Hayashi, Hayato Tada, Masakazu Yamagishi. The role of common and rare genetic variants implicated in susceptibility to atrial fibrillation. 2015 Annual Convention & Scientific Session of the Taiwan Society of Cardiology JCS-TSOC JOINT SESSION: ARRHYTHMIA IN STRUCTURAL HEART DISEASE

2. Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Shoichi Tange, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi. Mechanisms of Fever-induced QT Prolongation in Patients with KCNH2 Mutations in the S5-pore Region. ESC CONGRESS 2015

3. Kenshi Hayashi, Noboru Fujino, Tetsuo Konno, Kenji Sakata, Takashi Fujita, Akihiro Hodatsu, Akihiro Nomura, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Yoshihiro Tanaka, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi. Hypertrophic Cardiomyopathy. 2015 8TH APHR S SCIENTIFIC SESSIONS

4. Kenshi Hayashi, Tetsuo Konno, Noboru Fujino, Hideki Itoh, Yusuke Fujii, Yoko Imi-Hashida, Hayato Tada, Toyonobu Tsuda, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Hidekazu Ino, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Minoru Horie, Masakazu Yamagishi. Updated Diagnostic Criteria for Long QT Syndrome A PHRS 2016, October 12-15, 2016 (Seoul, Korea)

5. Kenshi Hayashi, Hayato Tada, and Masakazu Yamagishi The Role of Common and Rare Genetic Variants Implicated in Susceptibility to Atrial Fibrillation APHRs 2016, October 12-15, 2016 (Seoul, Korea)

6. Kenshi Hayashi, Tadashi Nakajima, Yasutaka Kurata, Shoichi Tange, Noboru Fujino, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Toyonobu Tsuda, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Yoshihiro Tanaka, Takekatsu Saito, Masa-aki Kawashiri, Kunio Ohta, Yoshiaki Kaneko, Masahiko Kurabayashi, Masakazu Yamagishi Mechanisms of Fever-induced QT Prolongation in Patients with KCNH2 Mutations in the S5-pore Region: Evidence from Genotypic and Functional Analyses AHA 2016, November 12-16, 2016 (New Orleans, LA)

7. Satoru Niwa, Kenshi Hayashi, Seiko Ohno, Noboru Fujino, Toyonobu Tsuda, Hiroshi Furusho, Kenji Sakata, Tetsuo Konno, Hayato Tada, Yoji Nagata, Ryota Teramoto, Akihiro Nomura, Yoshihiro Tanaka, Masayuki Takamura, Masa-aki Kawashiri, Masakazu Yamagishi, Genotype Distribution and Prognosis of Japanese Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/ Cardiomyopathy Patients, The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society March 23, 2018, Osaka

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし