

●一般演題

## 表現型・治療方針が異なった SCN5A compound mutation の1家系

埼玉県立小児医療センター循環器科 星野 健司・小川 潔・菱谷 隆

河内 貞貴・斎藤 千徳・馬場 俊輔

石川 悟

新田 順一

さいたま赤十字病院循環器内科

牧山 武

京都大学大学院医学研究科循環器内科学

滋賀医科大学呼吸循環器内科 大野 聖子・堀江 稔

### はじめに

先天性QT延長症候群(LQTS)には、常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群と、常染色体劣性遺伝で聴力障害を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群、家系内にLQTSがない弧発例がある。遺伝性LQTSは、心筋イオンチャネルに関連した遺伝子変異が原因であり、現在までに15以上の原因遺伝子が報告されている。原因遺伝子により、不整脈発生の機序・誘因が異なり、その治療方法・管理方法も異なるため、遺伝子検査は重要である。遺伝性LQTSにおける遺伝子複合変異(compound mutation)の頻度は4～11%で、単一変異(single mutation)に比べて臨床症状は重篤であるとされる<sup>1)</sup>。今回われわれは、学校心臓検診を契機に発見されたLQTSの1家系で、同じ遺伝子変異(compound mutation)を認めたが、表現型が異なり治療方針も異なった兄妹例を経験したので報告する。

### 1 対象および方法

症例は24歳、女性(proband)。中学1年生の学校心臓検診でQT延長を指摘され当センターを受診した。初診時心電図では(図1)、QT =

516 ms, QTc = 520 msと著明なQT延長を認め、運動時のQT短縮は良好であった。失神などの既往歴はないが、家族の心電図では母がQTc = 468 ms、父がQTc = 408 ms、兄がQTc = 505 msと母と兄にQT延長を認めた。母の父は40代で突然死しており、母は28歳頃に自宅で失神(出産後の後遺症と診断されていた)の既往がある。父と兄は失神の既往はない。心電図でQT延長が明らかで、家族歴があることより、遺伝性LQTS(T波の形よりLQTS 3型[LQT3]の可能性)を疑い遺伝子検査を行った(滋賀医科大学へ依頼)。遺伝子検査ではいずれもSCN5Aの変異が同定され、母はE1784K、父はV1098L、probandと兄(図2:↓)はcompound mutation trans(E1784KとV1098Lのdouble mutation)が同定された。また、その他の家族の遺伝子変異は家系図(図2)に示すとおりで、失神などの既往は認めていない。E1784KはLQT3とBurgada症候群の合併が知られている変異で、沖縄に多く、比較的若年で(30代からあり)で発症する。また、V1098Lは良性の多型の可能性が示唆されている。

兄の心電図(図3)は、右側胸部誘導でST上

Kenji Hoshino, et al. : A family case of SCN5A compound mutation with different phenotype and therapeutic strategy

QT=516 ms QTc=520 ms

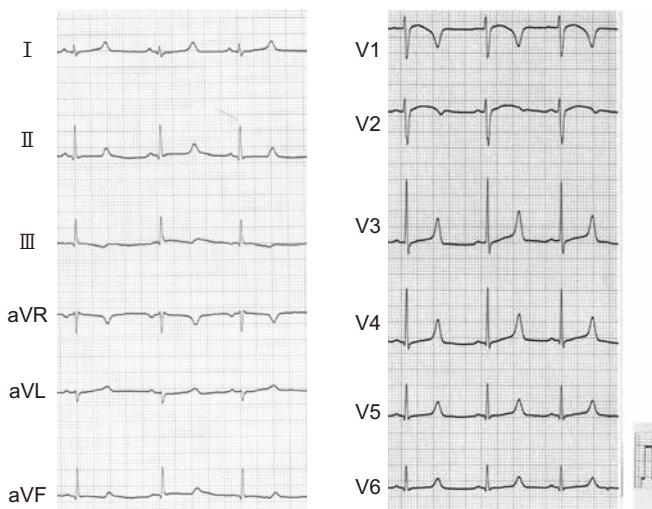


図1 Probandの初診時心電図

著明な QT 延長 (QT = 516 ms QTc = 520 ms) を認め、LQT3 に  
多い late-appearing T を呈する。

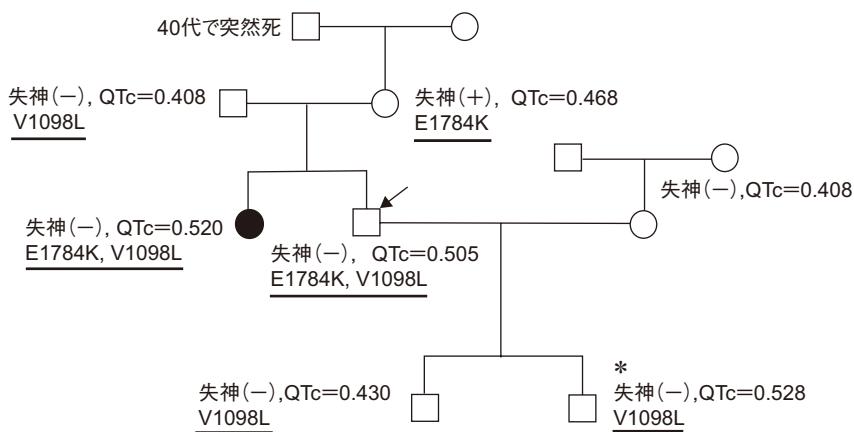


図2 家系図

● : Proband

昇を認め、V1, 2 の 1 肋間上では ST 上昇が明瞭であった (V1 は coved 型, V2 は saddle back 型)。母の父は 40 代で突然死し、出身は沖縄であることより、E1784K の変異による Burgada 症候群の家系と考えられた。兄は EPS で VT が誘発され、職業なども考慮して ICD 植込みを行っている。現在まで、激しい運動中に ICD の誤作動が

1 回あったのみで、VT などの出現はなく、予防内服は行っていない。一方、proband と甥 (図2 : \*、心電図は図4) は LQT3 としてメキシレチン内服を行っている。現在まで、VT・失神などの出現はない。

QT=560 ms QTc=505 ms

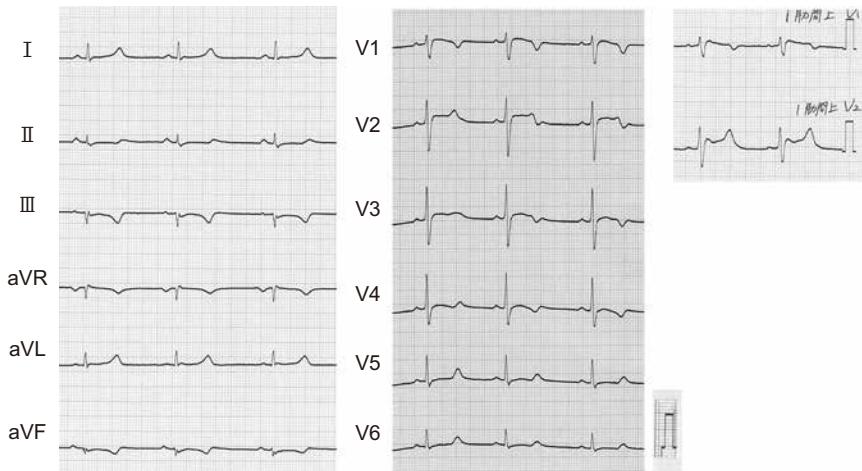


図3 兄の心電図

著明な QT 延長 (QT = 560 ms QTc = 505 ms) と late-appearing T を認める。右側胸部誘導と V1, 2 の 1 肋間上で ST 上昇を認める。

QT=470 ms QTc=528 ms

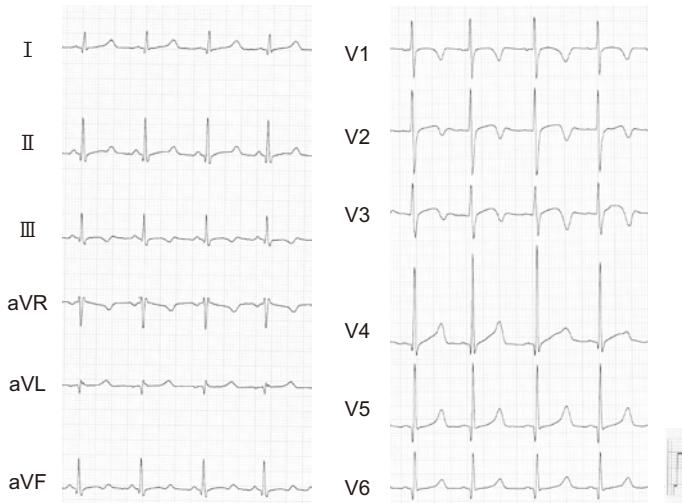


図4 哥の心電図

著明な QT 延長 (QT = 470 ms QTc = 528 ms) を認める。late-appearing T は proband ほど明瞭ではない。

## 2 考 察

LQTSは多数の遺伝子型が報告されている。1型～3型(LQT1-3)が全体の約90%, 5・6型(LQT5, 6)がそれぞれ数%であり, また7型

(LQT7)はAndersen-Tawil症候群として知られている。遺伝子検査では, 原因となるイオンチャネルの特定・cardiac eventの誘因を把握することで, 治療方針の決定や日常生活の指導が明確

にできるなどの利点がある。一方、遺伝子変異を知ることによる患者・家族の精神的負担など倫理的問題もある。

LQTSでは、compound mutationはsingle mutationに比べ、QTc時間は有意に長く・重篤なcardiac eventの発症が多いと報告されている<sup>2~4)</sup>。また、compound mutationが小児期から重篤な表現型を示すかは不明とされていたが、Izumiらは小児期から失神の頻度・ICDの挿入率が有意に高率であると報告している<sup>5)</sup>。

single mutationでは表現型を予測することが可能であるが、compound mutationは複合に起因する影響があるため、表現型が変異部位にのみに依存せず予測が困難とされる。今回報告した兄妹例では、同じ遺伝子変異(SCN5Aのcompound mutation trans : E1784K & V1098L)であったが、兄はBurgada症候群、妹はLQT3と異なる表現型をとった。これは、イオンチャネル病の性差による表現型・重症度の差異を考えるうえで興味深いと考えられた。また、表現型が異なるため、兄はBurgada症候群に対する治療を、妹はLQT3に対する治療を行った。兄妹ともQTcが500 msを越えハイリスクと考えられるにもかかわらず、テラーメイド医療により、現在まで失神などの症状はなく経過している。

一方、E1784Kのsingle mutationの母およびその父にcardiac eventがあったが、compound mutationの兄妹は現時点までeventがない。これが、年齢による差異なのか遺伝子の相互作用

によるものかは興味深い所見である。

## まとめ

SCN5Aのcompound mutation trans : E1784K & V1098Lの兄妹例を経験した。異なる表現型を呈したが、表現型に対応する治療により良好な経過をとっている。compound mutationの意義、性差による表現型・重症度の差異を考えるうえで重要と考えられた。

## 文 献

- 1) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multi-center study. *Heart Rhythm* 2010;7:1411~8.
- 2) Westenskow P, Splawski I, Timothy KW, et al. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1834~41.
- 3) Harmer SC, Mohal JS, Royal AA, et al. Cellular mechanisms underlying the increased disease severity seen for patients with long QT syndrome caused by compound mutations in KCNQ1. *Biochem J* 2014;462:133~42.
- 4) Ito S, Taki T, Sugamori T, et al. A case of long QT syndrome having compound mutations of KCNH2 and SCN5A. *J Crardiol Cases* 2012;6: e170~2.
- 5) Izumi G, Hayama E, Yamazawa H, et al. Compound Mutations Cause Increased Cardiac Events in Children with Long QT Syndrome: Can the Sequence Homology-Based Tools be Applied for Prediction of Phenotypic Severity? *Pediatr Cardiol* 2016;37:962~70.