

氏 名	坂 口 知 子
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 9 6 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 2 1 年 3 月 2 5 日
学 位 論 文 題 目	Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome.  (遺伝子診断された QT 延長症候群における年齢、遺伝子型別にみた致死性不整脈発症誘因)
審 査 委 員	主 査 教 授 上 島 弘 嗣  副 査 教 授 松 浦 博  副 査 教 授 木 村 博

## 論文内容要旨

*整理番号	601	(フリガナ) 氏名	さかぐち ともこ 坂口 知子
学位論文題目	<p>Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome.</p> <p>(遺伝子診断された QT 延長症候群における年齢、遺伝子型別にみた致死性不整脈発症誘因)</p>		
<p><b>【研究の目的】</b></p> <p>QT 延長症候群は心筋再分極の異常により心電図上 QT 延長を生じ、多形性心室頻拍による失神や心臓突然死を引き起こす疾患である。現在まで 12 の原因遺伝子が同定されているが、1~3 型の 3 つで全体症例数の 90% を占める。また、LQTS 患者は若年で発症することが多いが、成人以後に発症する例も存在し、致死性不整脈発症には遺伝的素因に加えてさまざまな要素が関連する。</p> <p>これまで QT 延長症候群における致死性不整脈発症には多くの誘因が考えられているが、発症年齢、遺伝子型と誘因との関連は明らかにはされていない。そこで本研究において、同疾患における心事故発症の年齢、遺伝子型と発症年齢と誘因との関連を検討した。</p> <p><b>【方 法】</b></p> <p>対象は滋賀医科大学、京都大学、国立循環器病センターを受診した QT 延長症候群患者のうち 1~3 型 QT 延長症候群と診断された有症候性の 117 家系 145 症例である。遺伝子診断には、患者血液より抽出した DNA を用いて 1~3 型 QT 延長症候群の原因遺伝子を PCR 法、DHPLC 法によりスクリーニングし、異常が疑われる症例に関してシーケンス法を用いて遺伝子異常を同定した。こうして遺伝子診断された症例のうちにおいて、心事故(心室性頻拍、失神、心停止)の発生を認めた 145 例を初発年齢により若年群(20 歳未満)、中間群(20~39 歳)、高齢群(40 歳以上)の 3 群に分け、心事故発症誘因や心電図所見をはじめとする臨床的特徴についての比較検討を行った。誘因は、交感神経関連誘因(運動、感情ストレス、音刺激、覚醒)、迷走神経関連誘因(安静・睡眠)、2 次性誘因(薬剤、低カリウム血症、房室ブロック)の 3 つのカテゴリーに分類した。</p>			

**【結 果】**

対象患者は若年群 106 例、中間群 20 例、高齢群 19 例。男女比は 3 群とも女性が多い傾向にあったが特に高齢群では有意に女性が多く、家族歴を有する割合は若年群で有意に高かった。

遺伝子型別の症例数は 1 型 : 58 例 (31 変異)、2 型 : 75 例 (60 変異)、3 型 : 12 例 (8 変異) で、1 型では若年発症 (<20) が 2 型、3 型よりも有意に多く認められた。

心事故発症誘因については、若年群全例が自律神経に関連した誘因で発症していた一方、高齢群では 2 次性誘因 (72%) が他の 2 群よりも有意に多くなっていた。

さらに遺伝子型によっても誘因の違いがみられ、若年群のうち 1 型 QT 延長症候群では 94% で運動が誘因となっていたが、2 型 QT 延長症候群では音刺激、覚醒時の発作が特徴的であり、3 型 QT 延長症候群では安静時の発症が多くみられた。

2 次性誘因は中間群、高齢のみにみられ、低カリウム血症は 1 型に、薬剤、房室ブロックは 2 型 QT 延長症候群に多く見られる傾向にあった。

**【考 察】**

本研究において、QT 延長症候群の遺伝子型、発症年齢別の発症誘因の違いを検討した。各年齢群間で心事故発症誘因には違いを認め、若年症例では交感神経活動行進時の発作が多い傾向であるのに対し、2 次性誘因は高齢 (>40) の症例で多く認められた。高齢群では遺伝子変異による心筋イオンチャネルの機能異常は若年発症例に比べて比較的軽度であるが、これに 2 次性誘因が加わることにより臨床症候を悪化させたもの考えられる。

遺伝子型別の心事故発症の誘因については、1 型 QT 延長症候群の多くは運動や感情ストレスが誘因、2 型では音刺激や覚醒時、3 型では安静時の発症が約半数にみられており日本人においても海外での報告と同様の傾向がみられた。2 次性誘因にも遺伝子型ごとに異なる傾向が認められた。

本研究では若年発症の疾患と考えられてきた QT 延長症候群に関して、年齢ごとの発症状況の違いを示した。本疾患では成人まで無症候で経過してもその後の発症のリスクがあるため慎重なフォローアップが必要であると考えられる。また臨床的に明らかな異常を認めない症例に対しても、遺伝子型、年齢等をはじめとした症例ごとの特徴を踏まえて心事故発症を予防することが重要であると考えられる。

**【結 論】**

QT 延長症候群の心事故は初発年齢、遺伝子型により誘因が異なり、本疾患に対してはこれらを考慮した診療が重要と考えられる。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	601	氏名	坂口 知子
論文審査委員			
(学位論文審査の結果の要旨)			
<p>QT 延長症候群 (LQTS) は心筋再分極の異常により心電図上 QT 延長を生じ、多形性心室頻拍による失神や心臓突然死を引き起こす。本研究では、臨床的に頻度の高い 1~3 型 LQTS について心事故発症の誘因を初発年齢、遺伝子型別に検討した。</p> <p>有症候性の 1~3 型 LQTS 症例 145 例について検討した結果、若年群 (&lt;20 歳) では家族歴を有する割合が高く、全例が自律神経関連誘因により心事故を発症していた。一方、高齢群 (<math>\geq 40</math> 歳) では孤発例が多く、2 次性誘因による発症が多かった。また、遺伝子型ごとに発症誘因の違いがあり、1 型は運動、2 型は音刺激、覚醒時、安静時・睡眠中、3 型は安静時・睡眠中が特徴的であった。2 次性誘因では、1 型は低カリウム血症、2 型は房室ブロック、薬剤性との関連が強くみられた。</p> <p>以上の結果より、本疾患では成人まで無症候で経過しても、その後も発症のリスクがあるため慎重なフォローアップが必要であり、発症年齢・遺伝子型ごとの発症状況の違いを考慮した診療 (生活指導、薬物加療) が必要と考えられた。</p> <p>以上より、本研究の成果は、博士 (医学) に相当するものと判断する。</p>			
(平成 27 年 2 月 12 日)			