

循環器系疾患

遺伝性不整脈疾患

1. 概要

遺伝性不整脈疾患は、従来、健康で社会に貢献する比較的若い世代において致死性不整脈を発症し、心臓突然死を引き起こす難治性疾患群であり、それにより失われる文化経済的損害は多大であるため、未然に予防、治療するストラテジーを構築することは重要である。遺伝性不整脈疾患の病因は、心筋の活動電位の形成に関連する細胞膜蛋白、調節蛋白などをコードする遺伝子変異による機能障害であり、先天性 QT 延長症候群 (LQTS)、Brugada 症候群 (特発性心室細動)、進行性心臓伝導障害 (PCCD)、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍 (CPVT)、QT 短縮症候群 (SQTS)、早期再分極症候群 (ERS)、不整脈源性右室心筋症 (ARVC) などが含まれる。

これらの原因遺伝子上には、多様な遺伝子変異、単一塩基多型(SNP)、コピー数多型(CNV)などが報告されている。原因遺伝子や遺伝子多様性を包括的に解析・データベース化し、遺伝的基盤に基づいた病態解明や診断・治療法を検討することは、遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及につながり、医療水準の向上に貢献する。

本研究班の班員は、平成 18 年以來、難治性疾患克服研究事業の代表あるいは分担研究者として、遺伝性不整脈疾患患者のデータベースを蓄積しており、本研究班は、これらのデータベースをオールジャパン体制で共有しさらに発展させていくものである。代表疾患である先天性 LQTS 患者では 1,350 例の世界的にも最大規模のデータベースを有している(堀江、清水)。その他、Brugada 症候群約 850 例(堀江、清水他)、PCCD 85 家系(蒔田)、CPVT 患者 127 例(住友、堀江、清水)、ERS 患者 83 例(鎌倉、渡部)、小児科領域の先天性 LQTS 患者 238 例(吉永、堀米)のデータベースをすでに有している。

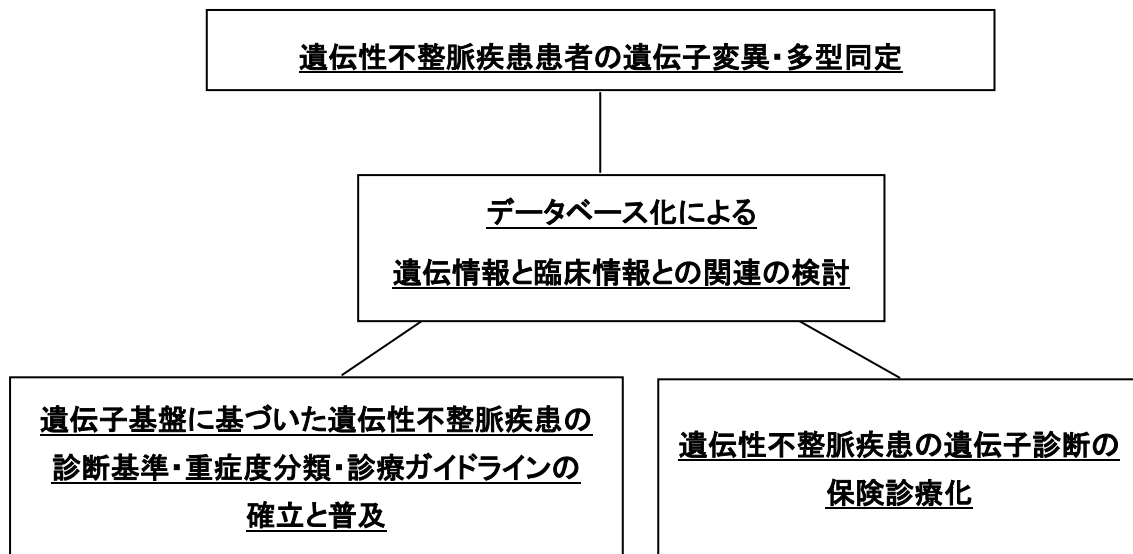
本研究の目的は、それぞれの遺伝性不整脈疾患の遺伝子診断をさらに継続し、遺伝子型、遺伝子変異、多型などの遺伝情報と臨床情報との関連を詳細に検討する。これにより、遺伝子基盤に基づいた遺伝性不整脈疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの確立や普及を行うことである。さらに、すでに遺伝子診断の保険診療が承認されている先天性 LQTS 以外の遺伝性不整脈疾患についても保険診療化をめざす。

なお、本課題では対象とする上記7疾患について各々登録解析責任者を以下のように決定している。

—登録責任者一覧—

1. QT延長症候群(LQTS)……………清水 涉
2. ブルガダ症候群……………青沼和隆
3. 進行性心臓伝導障害(PCCD)……………蒔田直昌
4. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)…住友直方
5. 早期再分極症候群(ERS)……………青沼和隆
6. QT短縮症候群(SQTS)……………堀江 稔
7. 不整脈源性右室心筋症(ARVC) ……堀江 稔

(流れ図)



(研究代表者)

堀江 稔

(分担研究者)

清水 渉
青沼和隆
蒔田直昌
住友直方
萩原誠久
堀米仁志
福田恵一
吉永正夫
牧山 武
渡部 裕
林 研至
宮本恵宏
相庭武司
白石 公

(研究協力者)

大野聖子
宮崎 文

循環器系疾患 - 遺伝性不整脈

(1)先天性 QT 延長症候群

2. 疫学

多くの場合安静時から心電図上の QT 時間が延長し、運動中や精神的ストレス時などに QT 時間がさらに延長して、Torsade de Pointes (TdP)と称される QRS の極性と振幅が心拍ごとに刻々と変化する多形性心室頻拍を認め、失神や突然死の原因となる遺伝(家族)性症候群である。新生児を網羅的に遺伝子診断した研究では、その頻度は薬 2,000 出生にひとりであるが、その臨床的な重症度には大きな幅がある。

3. 原因

先天性 LQTS 患者の 50-70%で、心筋の活動電位を形成するカリウム、ナトリウム、カルシウム電流などのイオンチャンネル、細胞膜蛋白、あるいは受容体などをコードする遺伝子に変異を認め、その結果、心臓の活動電位持続時間が延長し、心電図上の QT 延長を呈する。

4. 症状

特徴的な多形性心室頻拍による動悸、ふらつき、失神などが主な症状である。万一、心室細動に移行した場合には突然死を来す危険がある。遺伝子型によって誘因が異なる。

5. 合併症

3 型先天性 LQTS では、ブルガダ症候群や伝導障害を合併する場合がある。

6. 治療法

運動制限などの生活指導、 β 遮断薬、抗不整脈薬(メキシレチンなど)の予防的内服。心室細動(VF)または心停止の既往例では、植え込み型除細動器(ICD)の適応となる。

7. 研究班

(2)ブルガダ症候群

2. 疫学

ブルガダ症候群は心電図で右脚ブロック様波形と、V1～ V3 誘導における coved 型または saddle back 型の ST 上昇を呈し、主として若年～中年男性が夜間に心室細動(VF)で突然死する疾患。心電図異常のみで症状のない無症候性ブルガダ症候群(ブルガダ型心電図)と、失神・心停止・心室細動などを伴う有症候性ブルガダ症候群に分けられる。有病率は 0.1-0.2%、罹患率は 14.2 人/10 万人年。

3. 原因

心筋 Na チャネル SCN5A を含めた遺伝子変異が 20%程度に認められる。残りの 70-80%が原因不明。

4. 症状

動悸・失神などの症状を呈することもあるが、無症状のことが多い。初発の心室細動発作によって突然死することもある。

5. 合併症

心房細動、進行性心臓伝導障害、3型 QT 延長症候群、洞不全症候群を合併する場合がある。

6. 治療法

植え込み型除細動器。

7. 研究班

厚労省難治性疾患克服研究事業 青沼研究班 (H22-難治一般-144)

(3) 進行性心臓伝導障害

2. 疫学

進行性心臓伝導障害(progressive cardiac conduction disturbance; PCCD)は、進行性の房室ブロック・脚ブロックという心電図所見を特徴とし、心臓刺激伝導系の線維変性によって突然死をきたす稀な致死性不整脈疾患である。患者数は約 500 人。

3. 原因

PCCD の臨床像は、進行性のものから若年発症の重症型まで多様であり、単一の病因では説明できない。これまで、PCCD の一部の症例に心筋 Na チャネル遺伝子 SCN5A・SCN1B の遺伝子変異が報告されているが、多くの症例の分子病態は不明である。

4. 症状

軽症の場合は無症状だが、伝導障害の進行とともに、めまい・失神などの症状が出現することがある。さらに進行すると致死性心室性不整脈が出現し、場合によっては突然死する。

5. 合併症

特異的なものはない。なお、心筋症や虚血性心疾患などの基礎心疾患の存在は、PCCD の除外診断項目となる。

6. 治療法

基本的に体内式ペースメーカー植え込み術である。場合によっては、植え込み型除細動器(ICD)の適応も考慮する。

7. 研究班

(4)カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

2. 疫学

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia; CPVT)は交感神経刺激によって発症する両方向性または多形性心室頻拍を特徴とする器質的心疾患によらない遺伝性不整脈症候群であり、突然死の危険性が高い。患者数は不明。

3. 原因

CPVT は遺伝性疾患であり、その遺伝的背景は多様である。現在までに心臓リアノジンレセプター(RYR2)と心臓カルシクエストリン(CASQ2)の二つの原因遺伝子が同定されている。しかし、約 30%の症例では遺伝子変異は同定されない。

4. 症状

心室性不整脈による動悸、ふらつき、失神などを主な症状とし、突然死を来す危険がある。

5. 合併症

特異的なものはない。なお、心筋症や虚血性心疾患などの基礎心疾患の存在は、CPVT の除外診断項目となる。

6. 治療法

植込み型除細動器の植え込みが突然死予防のために推奨される。 β 遮断薬とベラパミルが不整脈を減少させるが、突然死予防の効果は完全ではない。近年フレカイニドが CPVT において効果が高いことが報告された。星状神経節切除も重症例では考慮される。

7. 研究斑

(5) 早期再分極症候群

2. 疫学

12誘導心電図の下壁誘導(Ⅱ,Ⅲ, aVF)と側壁誘導(Ⅰ, aVL, V4-V6)の2誘導以上で0.1mV以上のJ波増高を認め、心室細動による突然死を発症する。器質的心疾患を伴わない特発性心室細動の1種と考えられているがブルガダ症候群の類似疾患とも考えられている。患者数は不明。

3. 原因

現時点では明確な原因は不明であるが、KATP チャンネルをコードする KCNJ8、Ca チャンネルをコードする CACNA1C や CACNB2B、Na チャンネルをコードする SCN5A に変異が報告されている。

4. 症状

心室細動、多形性心室頻拍による突然死が主な症状である。

5. 合併症

ブルガダ症候群、QT 短縮症候群との合併が報告されている。

6. 治療法

心室細動既往例では ICD 植込みが必要。一部の症例において、ブルガダ症候群と同様に、キニジンが予防に有効と報告されている。

7. 研究班

(6)QT短縮症候群

2. 疫学

器質的心疾患を伴わず、心電図上の QT 時間の短縮と致死性不整脈を特徴とする不整脈疾患であり、突然死の原因となる。また心房細動を合併することが多い。QT 短縮の明確な定義はなく一般に $QTc < 350ms$ (男性)、 $360ms$ (女性)で QT 短縮症候群を考慮すべきであり、特に $QTc < 330ms$ の場合本症候群の可能性が高い。さらに失神や心房細動の既往、突然死の家族歴などを有する場合にはさらにその可能性が高くなる。患者数は不明。

3. 原因

QT 時間の短縮は心筋活動電位の短縮が原因と考えられている。活動電位持続時間が短縮する原因は内向き Ca 電流の減少、あるいは外向き K 電流の増大である。心筋細胞の K 電流(KCNH2, KCNQ1, KCNJ2)、Ca 電流(CACNA1C, CACNB2)のイオンチャンネルに関係する原因遺伝子が報告されている。

4. 症状

失神、心肺停止や突然死などを認める。心房細動合併例では、動悸、胸部不快感などの症状を呈することがある。

5. 合併症

心房細動、Brugada 症候群を合併することがある。また最近、早期再分極症候群を伴う例も報告されている。

6. 治療法

心肺蘇生、心室細動などの既往のある場合には植え込み型除細動器 (ICD)の適応となる。薬物治療としては、QT 時間を延長させる作用のあるキニジンの有効性が報告されているが、明らかなエビデンスとしては確立されていない。

7. 研究斑

(7)不整脈源性右室心筋症

2. 疫学

イタリアなどの欧米では、頻度の高い疾患として知られており、とくに若年者の急死例の 20%に本症が認められたとの報告がある。とくに長期にわたっての運動との関係が示唆されている。本邦での疫学的なデータはない。

3. 原因

心筋とくに右室心筋が局所的に線維化・脂肪変性をおこして、右室拡大、収縮低下となり、右室由来の心室性不整脈、心不全、心臓突然死を起こす。その成因は、近年の遺伝学の進歩により、種々の遺伝子とくに細胞接着に關与するデスモゾーム遺伝子の変異によることが近年あきらかとなった。

4. 症状

心室性期外収縮の多発や心室頻拍による動悸、ふらつき、失神などが主な症状である。また、進行すると右心不全や両心室不全を起こす。

5. 合併症

本症に關連する合併症は少ないが、心電図所見からブルガダ症候群と鑑別すべき症例を経験する場合がある。

6. 治療法

運動制限などの生活指導、 β 遮断薬、抗不整脈薬(とくにアミオダロン)の内服。難治例では、カテテルアブレーションや外科手術による不整脈フォーカスの焼灼や切除を行う。心室細動(VF)または心停止の既往例では、植え込み型除細動器(ICD)の適応となる。

7. 研究斑