

## 忘れられない一枚の心電図：カルモジュリン病

堀江 稔  
滋賀医科大学

長らく遺伝子診断にかかわっていると、「忘れられない心電図」との出会いが、新たな病気の発見につながることもある。しかし、このためには、最新の論文やケースレポートに目を通して常にアンテナを張っておかなければならない。たとえば、Andersen-Tawil症候群という病態がある。この病気は、QT (U)時間の延長があり、安静時に心室期外収縮が多発しており、周期性四肢麻痺と顎が小さいなどの骨格異常を3徴とする遺伝性疾患である。その原因遺伝子が、心筋において、その深い静止膜電位を決定する内向き整流カリウムチャンネルをコードする *KCNJ2* 遺伝子の変異による機能低下であることが、Plasterらにより報告された。この論文が Cell 誌に報告されたのは2001年<sup>1)</sup>であったが、これを読んですぐに、以前ご紹介のあった周期性四肢麻痺を伴う心室不整脈の兄妹症例を思い出した。QT延長症候群ではないか、ということで遺伝子診断を依頼されていたので、すぐにこの遺伝子についても調べたところ、果たして *KCNJ2* の新規変異が同定され、カエル卵母細胞を用いた機能解析を行って、Plasterらによる報告の翌年の2002年に論文発表することができた<sup>2)</sup>。

さて、表題の件であるが、同じく2002年の初頭、某小児科医から、胎児徐脈の症例のコンサルトを受けた。胎児心エコーで、2:1房室ブロックと診断され、われわれが遺伝性不整脈の研究をしていることから、検査の依頼を受けた。それまで全く面識のない先生からの紹介であったが、たまたま、ある研究会で私が小児科の先生方に、ナトリウムチャンネル遺伝子異常によるQT延長症候群の新生児で、やはり2:1ブロック症例の話をしていたので、覚えておられたためらしい。

図1が、出生直後にとられた12誘導心電図である。

まず、成人の心電図を見慣れていたので、この心電図は非常に印象的であった。房室ブロックは、大人では何らかの器質的な病気があって起こることがほとんどだが、本例では先のナトリウムチャンネル遺伝子異常の場合と同じく、心室の再分極が著しく延長する(QT時間の延長)ために、心室が長い不応期にあり心房からの刺激に反応できず、いわゆる機能的な2:1ブロックを起こしていた。小児心臓の先生はまれに見られるらしいが、それにしても新生児の心拍数が62 bpmというのは、とんでもない徐脈である。心房レート数は倍の124 bpmで、新生児の平均心拍数は127 bpmである<sup>3)</sup>から、これは正常範囲内である。

2002年当時のことであり、QT延長症候群の関連遺伝子としては、*KCNQ1*、*KCNH2*、*SCN5A* を Sanger 法で調べたが、病的バリエーションは見つからず、そのまま診断できずにいた。しかし、そ

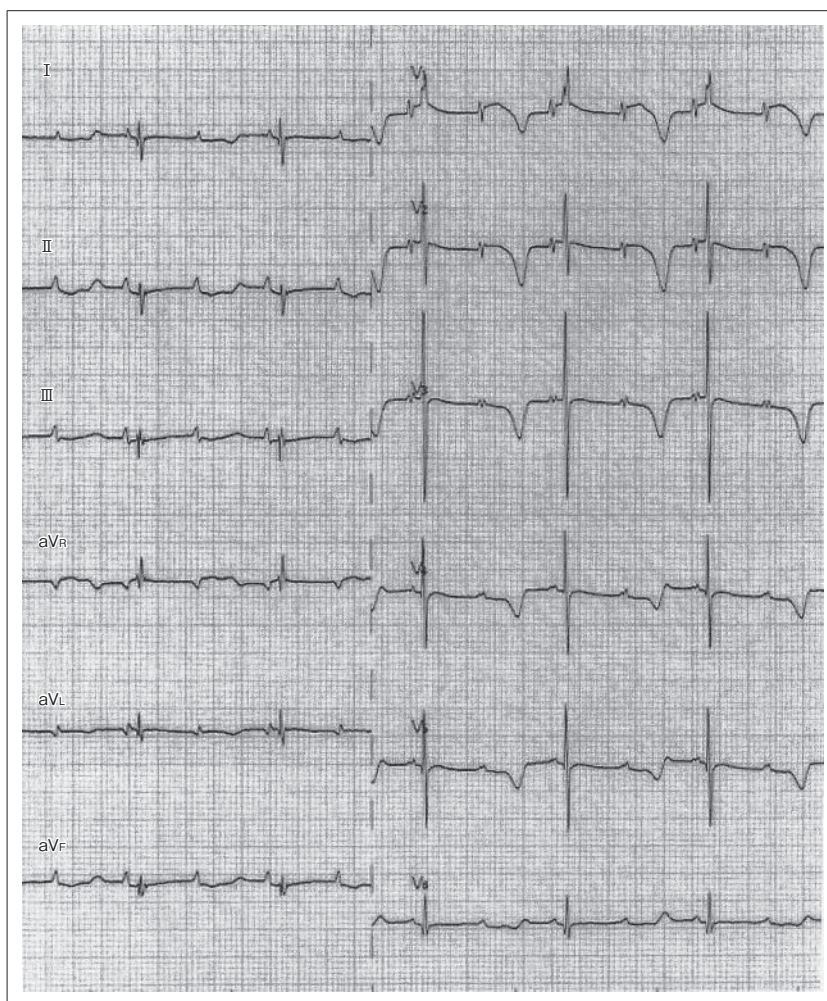


図1 出生直後の12誘導心電図

心拍数 62 bpm, 心房レート 124 bpm. T波は非常に遅れて, 次のP波のあとに出現している(いわゆる Late onset T). QT時間 744 msと著しく延長して, 機能的な2:1伝導になっている.  $V_4 \sim V_6$ のT波形が交互に変化しており, T wave alternansが認められた.

これから10年以上たって, このような新生児期から乳幼児期の心電図で著明なQT時間の延長, これに関連して, 2:1房室ブロック, 交代性T波(T wave alternans), torsade de pointesが認められ, 頻回の心室細動発作のためICD装着も考慮されるケースで, カルモジュリン遺伝子の異常が報告された<sup>4)</sup>.

そこで, 本例でもこの遺伝子の関与を考え, さらなる検査を行うと, 果たしてカルモジュリン遺伝子 *CALM2*のE141K変異が同定された(図2). この変異は, 141番目のグルタミン酸(等電点3.22)がリシン(等電点9.75)に置換するもので, アミノ酸残基が酸性からアルカリ性となる劇的な変化であった. 同じ141番目のグルタミン酸の変異は, 2019年に*CALM1*と3に発見され, 報告されている<sup>5)</sup>が, *CALM2*は初めての症例となる.

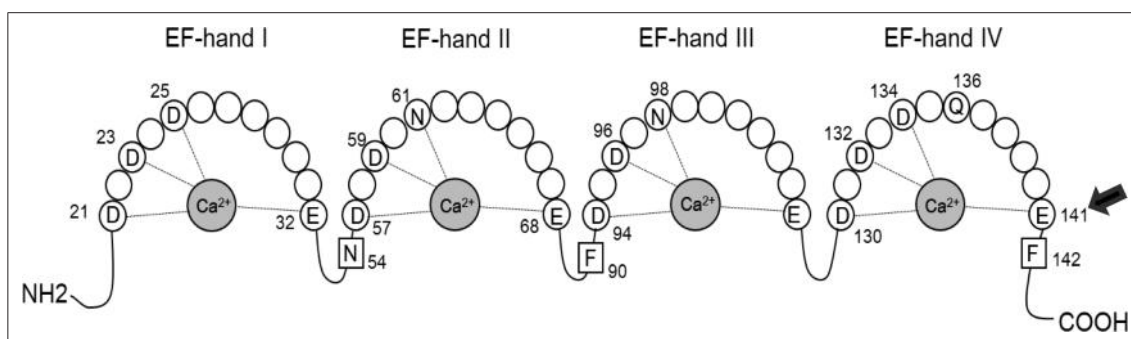


図2 カルモジュリン蛋白の構造

4つのカルシウム結合部位を有し、カルモジュリン病の患児から同定される変異部位は、この結合部位の中に多く認められる。番号が振られたアミノ酸は、既報の部位である。141番目のグルタミン酸を矢印に示す。C末に近く、4番目のカルシウム結合部位内にある。

興味深いことに、カルモジュリン蛋白は149個のアミノ酸からなるが、これをコードする遺伝子は3つの異なる染色体上、すなわち、*CALM1*はchr14q31、*CALM2*はchr2p21そして*CALM3*はchr19q13に存在する<sup>4)</sup>。3つもの遺伝子が全く同じ蛋白をコードしてバックアップしているということ、また、哺乳類でそのアミノ酸配列が共通して保存されていることなどを考えると、カルモジュリンは生命維持に不可欠な蛋白であることが想定される。

その後の症例の積み重ねで、このカルモジュリン遺伝子異常症例には、心臓所見のみならず、高率に発達障害を合併することも明らかとなった。さらに、本例のように一部では胎児期に心拍異常(徐脈)で発見されることもわかってきた<sup>6)</sup>。その障害レベルがあまりにも高いため、いわゆる胎児死亡をきたすケースもあるらしい。本症の認知度はまだまだ低いですが、本邦でも、今日までに小児科の先生方から貴重な症例のご紹介があり、遺伝子診断することにより、胎生期から乳幼児期の重症QT延長症例や運動誘発性失神(いわゆるカテコラミン感受性多形性心室頻拍:CPVT)と診断される小児のなかに、発見されるようになってきた。

実際、本例のようにQT延長が著明な場合のほか、QT延長はごく軽度の患児もおり、最終診断はやはり遺伝子診断となる。いずれにしても、まだまだ不明点の多い重篤な疾患である。しかし、われわれはCrottiらによる世界初の報告<sup>4)</sup>より10年以上も前に患者を観察していたにもかかわらず、一枚の心電図から遺伝的な背景に行きつくことができなかった。個人的には非常に悔しい思いをした心電図である。

#### [文 献]

- 1) Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, et al. : Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*, 2001 ; 105 : 511-519
- 2) Ai T, Fujiwara Y, Tsuji K, et al. : Novel KCNJ2 mutation in familial periodic paralysis with ventricular dysrhythmia. *Circulation*, 2002 ; 105 : 2592-2594
- 3) Baruteau AE, Perry JC, Sanatani S, et al. : Evaluation and management of bradycardia in neonates and

- 
- children. *Eur J Pediatr*, 2016 ; 175 : 151-161
- 4) Crotti L, Johnson CN, Graf E, et al. : Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*, 2013 ; 127 : 1009-1017
  - 5) Wren LM, Jimenez-Jaimez J, Al-Ghamdi S, et al. : Genetic Mosaicism in Calmodulinopathy. *Circ Genom Precis Med*, 2019 ; 12 : 375-385
  - 6) Crotti L, Spazzolini C, Tester DJ, et al. : Calmodulin mutations and life-threatening cardiac arrhythmias : insights from the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*, 2019 ; 40 : 2964-2975