

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2010年度合同研究班報告）

心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン（2011年改訂版）

Guidelines for Genetic Test and Genetic Counselling in Cardiovascular Disease (JCS 2011)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本遺伝カウンセリング学会，日本遺伝子診療学会，日本小児遺伝学会，
日本小児循環器学会，日本心臓病学会，日本人類遺伝学会

班 長	永 井 良 三	東京大学大学院医学系研究科循環器内科			
班 員	青 見 茂 之	東京女子医科大学心臓血管外科	福 嶋 義 光	信州大学大学院医学系研究科遺伝医学・予防医学講座	
	梅 村 敏	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学	松 田 一 郎	北海道医療大学	
	奥 山 虎 之	国立成育医療研究センター臨床検査部	山 岸 敬 幸	慶應義塾大学小児科	
	小 杉 眞 司	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部			
	斎 藤 加代子	東京女子医科大学遺伝子医療センター	協力員	石 上 友 章	横浜市立大学大学院医学研究科病態制御内科学
	城 尾 邦 隆	九州厚生年金病院小児科		佐 地 勉	東邦大学医療センター大森病院第一小児科
	徳 永 勝 士	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野		西 尾 亮 介	京都大学医学部附属病院救急部
	平 原 史 樹	横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学		森 田 啓 行	東京大学大学院医学系研究科健康医科学創造講座

外部評価委員

新 川 詔 夫	北海道医療大学	友 池 仁 暢	榊原記念病院
田 中 敏 博	理化学研究所ゲノム医科学研究センター	古 山 順 一	関西看護専門学校

(構成員の所属は2011年6月現在)

目 次

改訂にあたって	2	II. 各 論	13
I. 総 論	3	1. 染色体異常	13
1. 日本循環器学会による「心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン(以下「本ガイドライン」)」の基本理念	3	2. 単一遺伝子異常	24
2. 遺伝学的検査の目的・条件	4	3. 多因子疾患	40
3. インフォームド・コンセント	7	文 献	42
4. 個人情報の管理と保護	8		
5. 遺伝カウンセリング	10		

(無断転載を禁ずる)

改訂にあたって

心臓血管疾患における病態解明は急速に進行している。心臓血管疾患に関わる多くの遺伝子変異や染色体異常が同定され、その成因を遺伝学的検査や染色体検査等により特定することが可能になってきた。医療機関によっては遺伝学的検査や染色体検査を比較的簡便に実施可能である。その一方で、疾患につながる遺伝情報の取得にあたり、検査対象者本人の自己決定権、プライバシーの保護等、基本的人権に関与する事項への慎重な対応が強く求められている^{1)~8)}。

心臓血管疾患に関わる遺伝子変化には、大別して、単一遺伝子疾患における遺伝子変異と、多因子疾患における遺伝子多型とがある。遺伝子変異は発症に大きなインパクトをもたらすのに対して、遺伝子多型は「なりやすさ」とも読み替えることができ、それ単独では発症に及ぼす影響は極めて小さい。遺伝子多型判定が医療の場で実施される場合は医療従事者がこのことを正確に認識し、患者にも正確な知識が与えられるように努めなくてはならない。さらに昨今の遺伝子解析研究の進歩に伴い、この「遺伝子変異」、「遺伝子多型」という区別も所詮便宜的なものであり、遺伝要因を論じる際のキーワードは「多様性」に他ならないことがわかってきた。すなわち遺伝子変異、遺伝子多型を問わず、遺伝子変化を人間が元来有する多様性として理解し、その多様性と個々人が有する独自性を尊重することが必要と考えられる。

2003年、遺伝医学関連10学会および研究会は、我が国の健全な遺伝医療確立を目指し、各学会、団体からのガイドラインをさらに充実させ、診療行為として位置づけられる遺伝学的検査に関する統一ガイドライン「遺伝学的検査に関するガイドライン」を提案した¹⁾。遺伝学的検査を行う際には、事前に“遺伝カウンセリング”を行うことが必須であると明記されている。

日本医学会は2005年9月、日本循環器学会を含む日本医学会分科会に「遺伝学的検査の適切な実施について」を通知していたが、2011年2月、「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾を公表した。医師等が医療の場において遺伝学的検査・診断を実施する際に留意すべき基本事項と原則がまとめられている。ま

た、その趣旨に則して各医学会分科会が疾患（群）、領域、診療科ごとのガイドラインやマニュアル等を作成することを推奨している。

この日本循環器学会ガイドラインは、心臓血管疾患患者を診療対象とする医療従事者を対象に、遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関する基本事項をまとめたものであり、医師が遺伝学的検査実施を決定する際の指針となることを目指し、作成された。さらに今回の部分改訂では、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾の趣旨に則するよう記述の改訂を行った。遺伝学的検査を行うにあたっては、検査対象の疾患や病態にかかわらず、事前にこの日本循環器学会ガイドラインの総論を把握し、これを遵守することを強く要望する。また、各論では、このガイドラインを利用する臨床医が各々の疾患・病態の理解を容易にするために、遺伝学的検査が必ずしも日常診療にまで至っていないものについても、その遺伝学的観点から臨床像を多少詳細に述べた。

なお、この日本循環器学会ガイドラインにおいては、次の用語を以下の通り定義する。

- ・遺伝カウンセリング：患者・家族のニーズに対応する遺伝学的検査の結果、臨床所見、家族歴等の遺伝情報およびすべての関連情報を提供し、患者・家族がそのニーズ・価値・予想等を理解した上で意思決定ができるように援助する医療行為であり、相互間での対話過程を指している。
- ・プライバシーと守秘義務：プライバシーとは、個人同士の関係において生じる概念であり、守秘義務とは、人と（医療）機関との関係において生じる概念とする。プライバシーは通常個人によってコントロールされる。守秘義務は個人のプライバシーを手中にしている人たち（他人、医療専門職等）が個人情報を管理する際に課される義務である。
- ・未成年者、小児、新生児、胎児：原則的に、未成年者は20歳未満、小児は16歳未満、新生児は生後28日以下、胎児は母胎内の胚を含む個体と定義する。

I 総論

1 日本循環器学会による「心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン（以下「本ガイドライン」）」の基本理念

1 基本姿勢

特定の心臓血管疾患における遺伝学的検査の実施にあたっては、被検者の人権尊重（自己決定権、拒否権、差別を受けない権利、知る権利、知らないでいる権利）が科学的・社会的利益よりも優先されなければならない。さらには、患者の不利益（リスク）を最小限にとどめ、患者の利益を最大限に尊重することを基本姿勢とすべきである（仁恵、危害防止）。したがって、遺伝情報は基本的には遺伝学的検査を受けた本人の医療目的に限って利用されなければならない。また、本人、およびその血縁者が検査を受けたことで遺伝差別等の不利益をこうむることのないように、慎重に配慮されなければならない。

2 遺伝学的検査の内容

遺伝学的検査とは染色体検査、遺伝生化学的検査、遺伝子検査をいうが⁴⁾、ここでは特定の心臓血管疾患における染色体検査、遺伝生化学的検査、遺伝子検査に加え、確定診断のための検査、保因者検査、発症前検査、易罹患者検査、薬理遺伝学検査、出生前検査等も対象とする。遺伝学的検査の実施にあたっては、遺伝カウンセリングとインフォームド・コンセントの取得は必須である。

被検者（検査を受ける人）に対しては、遺伝学的検査は一般臨床検査と異なり、いくつかの特性をもつことを説明しなければならない。それらは、例えば(1)検査結果は生涯変わらないこと（不変性）、(2)個人の遺伝情報であると同時に血縁者もそれを共有していること（共有性）、(3)将来発症する遺伝疾患を予測できる場合があるが（予見性）、発症時期や症状等については正確には予測できないこと、また変異遺伝子がみつかった場合でも発症しない場合もあること（不確実性）、(4)保険、雇用等において患者やその家族が不利益をこうむる等社会的リスクがあること（危害性）、等である。

その上で、医療者側は遺伝情報をどのように医療に役立てるか、また得られた遺伝情報をどのように管理するか等についての具体的な対応について伝えるべきである。

3 本ガイドラインの適用範囲

本ガイドラインの適用範囲は、診療の一環として行う遺伝学的検査であり、研究目的での遺伝学的検査については三省（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁵⁾に従うものとする。前者（診療目的の遺伝学的検査）が実行されるのは、個々の対象者本人からの自発的な求めがある場合、あるいは医療者側が検査の妥当性と有用性を説明し、本人がそれを理解した上で検査を受諾した場合である。得られた結果（情報）については、医療者側は被検者とそれを共有し、医療に役立てることのみ専念すべきである。これに対して、後者（研究目的の遺伝学的検査）が実行されるのは、従来の基礎的研究に基づく情報が存在しない場合、または存在するものの未確定な場合であり、遺伝学的事実を新たに解明すること、もしくは確認することを主目的としている。研究目的の遺伝学的検査では、得られた遺伝学的情報は、試料採取時の状況や検査内容により、個々の対象者にも開示されない（不可能な）場合がある。この点については事前に十分説明し、インフォームド・コンセントを得る過程で明示しなければならない。また試料については、連結不可能匿名化、もしくは連結可能匿名化等、我が国の三省指針に従って慎重に取り扱うべきである。

遺伝学的検査には、有用性が確立されているもの、有用性は確立していないがその可能性が高いと考えられるもの、またその区別がつけにくいものがある。後者は新たな遺伝学的事実を確立させることを目的とするが、場合によっては、この検査結果が患者やその家族にとって有益な情報となる可能性も想定される。その場合は、本ガイドラインの基本姿勢に明示した“患者の不利益を最小限にとどめ、患者の利益を最大限に尊重する”とする対応から、検査について十分な検討を行い、患者と家族にその可能性を説明した上で、自由意思による決定を確認し、インフォームド・コンセントを取得した後に実施すべきである。

遺伝学的検査の結果開示に際しては、「知らないでいる権利」についても配慮し、本人の意思を再確認すべきである。遺伝学的検査を企業等に委託する場合は、提出試料を匿名化する等の一定の過程を経て、個人情報保護することが必須である^{7),8)}。診療の一環として行う

遺伝学的検査の検査費用に関しては、検査受託を行う場合も含めて有料としても差し支えないが、研究目的の検査、ないしは有用性に関してまだ明確でないと判断される検査（例えば positive predictive value が明確でない）の場合は、費用の本人負担は望ましくない。

2 遺伝学的検査の目的・条件

1 遺伝学的検査の目的

遺伝医学における診断は、先天異常を含めた疾患の臨床的診察の他に DNA, RNA, タンパク, 染色体を分析することによりなされる。遺伝学的検査はヒト生殖細胞系列における特定の遺伝子、染色体の状態を分析することである。心臓血管疾患の遺伝学的検査には以下のようなものがあり、その目的は、疾病治療・予防または早期発見・早期治療のための根拠を得ることである¹⁰⁾。

- (1) 症状が出現している個人の確定診断
- (2) 診断時、無症状の個人が将来、心臓血管疾患となる可能性（発症前診断）
- (3) 遺伝子変異や染色体異常を有しているものの、現在および将来にわたって発症しない者（保因者）であるか否かを調べる（保因者診断）
- (4) 特定の多因子遺伝性疾患としての心臓血管疾患について遺伝的素因が存在するかを調べる（易罹患性検査）
- (5) 薬剤に対する効果、副作用の発現の推定（薬理遺伝学検査）
- (6) 出生前診断

2 遺伝学的検査の実施

心臓血管疾患の遺伝学的検査の実施にあたっては、検査を受ける人（被検者）の人権を尊重することが最も重要であり、科学的・社会的利益より優先されなければならない。さらに、遺伝学的検査は被検者の家族・血縁者全体に関わるという共有性から、被検者本人のみならず家族・血縁者の人権の尊重も同等に重要である。心臓血管疾患の遺伝学的検査は、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾を遵守して実施されなければならない。

- (1) 遺伝学的検査は、臨床的および遺伝医学的に有用と考えられる場合に考慮され、心臓血管疾患と臨床遺伝学の専門的知識をもち、本人とその家族等の心理的・社会的支援を行うことができる者により実施される。検査実施に際しては、検査前の適切な時期にその意義

や目的の説明を行うことに加えて、結果が得られた後の状況、および検査結果が血縁者に影響を与える可能性があること等についても説明し、被検者がそれらを十分に理解した上で検査を受けるか受けないかについて本人が自立的に意思決定できるように支援する必要がある。十分な説明と支援の後には、書面による同意を得ることが推奨される。必要のある場合には専門家による遺伝カウンセリングや意思決定のための支援を受けられるようにする。

- i) 心臓血管疾患の遺伝学的検査を実施する場合には、事前に担当医師によって被検者の当該遺伝学的検査に関するインフォームド・コンセントを得ていなければならない（3.インフォームド・コンセント参照）。
 - ii) 遺伝学的検査を行う場合には、その検査がもつ分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性が十分なレベルにあることが確認されていなければならない（これらの検証は三省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁵⁾に従い研究レベルでなされるべきである）。
 - iii) 遺伝学的検査を実施する施設は常に新しい遺伝医学的情報を得て、診断精度の向上を図らなければならない。
 - iv) 遺伝学的検査は、医療機関を通さずに行うことがあってはならない。
 - v) 遺伝カウンセリングは、遺伝学的検査の実施後も、必要に応じて行われる。
- (2) 心臓血管疾患の遺伝学的検査およびそれに関連する遺伝カウンセリング等の遺伝医療に関与する者は、被検者および血縁者が特定の核型（染色体構成）、遺伝子型、ハプロタイプおよび表現型を保有することによって不当な差別（遺伝的差別）を受けることがないように、また、必要のある場合には適切な医療と臨床心理的・社会的支援を受けられるようにする（5. 遺伝カウンセリング参照）。
 - (3) 被検者が遺伝学的検査の実施を要求しても、担当医師が、倫理的・社会的規範に照らして検査が妥当でないと判断した場合、もしくは自己の確固たる信条として検査の実施に同意できない場合は、その理由をよく説明した上で、検査の施行を拒否することができる。
 - (4) 未成年者に対する心臓血管疾患の遺伝学的検査においては、被検者である未成年者の権利を十分に尊重すべきである。
 - i) 未成年者等、被検者の自由意思に基づいて決定することが困難な場合には、被検者本人に代わって検査の実施を承諾することのできる地位にある者の代

諾を得なければならない。その際は、当該被検者の利益を十分に考慮すべきである。この場合、被検者本人の理解をできる限り得るために、年齢、発達段階に相応したわかりやすい説明を行い、了解（assent）が得られるように努力する。代諾は、親権者、後見人、成年後見人等により行われ、これらの代諾者は被検者の将来にわたる利益を最大限に尊重し不利益を最小限にとどめるよう努めなければならない。

- ii) 未成年者に対する遺伝学的検査は、治療および予防的処置が有効である場合に実施される。
 - iii) 成人期以後に発症する心臓血管疾患で、治療法または予防法が確立されていないものについては、未成年者に対する発症前診断は基本的に避けるべきである。
- (5) 検査のために得られた試料（以下「試料」という）は、原則として当該検査の目的以外の目的に使用してはならない。
- (6) 遺伝学的検査のための試料は厳重に保管され、また個人識別情報および検査結果としての個人の遺伝情報は、その機密性が保護されなければならない（「個人情報情報の取り扱い」については、4. 個人情報の管理と保護参照）。
- (7) 遺伝学的検査を実施する医療機関および検査施設は、一般市民に対し、正しい理解が得られるよう、適切な情報を提供する必要がある。臨床的有用性が確立していない遺伝学的検査は行うべきではない。また遺伝学的検査を行うことを宣伝広告するべきではない。

3 遺伝学的検査の適用

心臓血管疾患の遺伝学的検査は、症状が出現している個人における確定診断のために行うことが多い。その検査がもつ分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性が十分なレベルにあることが確認されていなければならない。

同一家系内に特定の心臓血管疾患の罹患者が存在し、遺伝学的検査によって診断が可能な場合には、家系内の無症状の個人が将来当該疾患を発症する可能性を診断する遺伝学的検査（発症前診断）についても、今後、広く行われる可能性がある。また、遺伝子変異や染色体異常を有しているものの、現在および将来にわたって発症しない者（保因者）であるか否かを調べる遺伝学的検査（保因者診断）、特定の多因子遺伝性疾患としての心臓血管疾患について遺伝的素因が存在するかを調べる遺伝学的検査（易罹患者検査）、薬剤に対する効果または副作用

の発現の推定（薬理遺伝学検査）も、臨床的有用性が確立すれば行われる可能性がある。

4 遺伝学的検査の実施設・実施者

心臓血管疾患の遺伝学的検査の実施設は、常に新しい遺伝医学的情報を得て、診断精度の向上を図らなければならない。さらに遺伝カウンセリング、フォローアップを含む支援が実施できる体制を整えた上で行われるべきである。

心臓血管疾患の遺伝学的検査の実施者は、心臓血管疾患と臨床遺伝学の専門的知識をもち、罹患者本人および家族・血縁者の心理的・社会的支援を行うことができる医師であることが必要である。個人識別情報および個人の遺伝情報は守秘義務の対象であり、遺伝学的検査の実施者は、それらが第三者に漏洩されることのないよう厳重に保護、管理しなければならない。遺伝学的検査に従事する者は、検査の結果がなんらかの差別に利用されることのないように、慎重かつ特別な配慮を常に払わなければならない。

5 発症前検査、易罹患者検査、保因者検査^{11) - 13)}

心臓血管疾患の発症を予測する遺伝学的検査には、単一遺伝子の変異でほぼ完全に発症を予測することのできる発症前検査と、多因子遺伝性疾患の罹患者の程度を予測する易罹患者検査がある。発症予測を目的とする遺伝学的検査では、被検者のプライバシーを厳重に保護し、適切な心理的援助を措置しなければならない。特に就学、雇用、昇進、ならびに保険加入等に際して、差別を受けることのないように配慮しなければならない。雇用者、保険会社、学校、政府機関、その他第三者機関は、心臓血管疾患の発症を予測する遺伝学的検査の結果にアクセスしてはならない。また、未成年者に対して、治療法や予防法が確立していない成人型心臓血管疾患の発症前検査や易罹患者検査は、基本的に行われるべきではない。

① 発症前検査

- (1) 心臓血管疾患の発症前検査は、以下のすべての要件が満たされない限り、行ってはならない。
 - i) 被検者は判断能力のある成人であり、被検者が自発的に発症前検査を希望していること。
 - ii) 同一家系内の罹患者の遺伝子変異が判明している等、遺伝学的検査によって確実に診断できること。
 - iii) 被検者は当該疾患の遺伝形式、臨床的特徴、遺伝学的検査法の詳細についてよく理解しており、検査

の結果が陽性であった場合の将来設計について熟慮していること。

- iv) 検査を行っても、発症年齢、疾患の重症度等については必ずしも正確には推定できないことを、被検者が十分に知らされていること。
 - v) 遺伝学的検査後、および結果が陽性であった場合には発症後においても、臨床心理的・社会的支援を含むケアと治療を行う医療機関を利用できること。
- (2) 前項の要件がすべて満たされている場合に、遺伝カウンセリングを行い検査の実施の可否を慎重に決定する。遺伝カウンセリングは、当該疾患の専門医、臨床遺伝専門医、精神医学専門医等を含む複数の医師が中心となり、可能な限り、臨床心理専門職、看護師、ソーシャルワーカー等の協力を得て、複数回行う。

②易罹患性検査

多因子遺伝性の心臓血管疾患の遺伝要因の解明が進められており、現状では臨床的有用性の検証段階であるが、今後はこれらを対象とする遺伝学的検査の臨床応用が期待される。

- (1) 多因子遺伝性の心臓血管疾患に関する易罹患性検査を行う場合には、検査の感度、特異度、陽性・陰性結果の正診率等が十分なレベルにあることを確認しなければならない。
- (2) 易罹患性検査に際しては、担当医師は、
 - i) 遺伝子変化が同定されても、発症を意味するわけではなく、「発症しやすい」を意味するだけであること、発症は浸透率や罹患性に対する効果（寄与率）等に依存すること
 - ii) 検査目標とする遺伝子に変化が見出されない場合であっても発症する可能性が否定できないこと
 等について被検者に十分に説明し、理解を求めなければならない。
- (3) 易罹患性検査は、被検者に適切な情報を提供したインフォームド・コンセントに基づいて、自由意思によって実施されなければならない。

③非発症者保因者検査

- (1) 心臓血管疾患の遺伝学的検査は、家系内に常染色体劣性遺伝病やX染色体劣性遺伝病、染色体不均型構造異常の患者がいる場合、当事者が保因者であるかどうかを明らかにし、将来、子孫が同じ遺伝病に罹患する可能性を予測するための保因者検査として行われることがある。
- (2) 保因者検査は、被検者の健康管理に役立つ情報を得

ることを目的とするのではなく、将来の生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行われるものであることを被検者に十分に説明し、理解を得なければならない。

- (3) 将来の自由意思の保護という観点から、未成年者に対する保因者診断は基本的に行われるべきではない。
- (4) 保因者検査を行う場合には、担当医師および関係者は、診断の結果によっては、被検者およびその血縁者や家族が差別を受ける可能性があることに十分配慮しなければならない。

6 | 出生前検査・診断(着床前診断を含む)

遺伝子変異等により発生することが明らかとなっている先天性心臓血管疾患については、遺伝学的検査等の検査が可能な場合、出生前診断が可能である。

ただし、出生前検査・診断を行う前に、当該の心臓血管疾患の重篤性を十分に勘案して検討することが重要であり、検査前遺伝カウンセリングを行うことが特に重要である。

また、当該疾患罹患児はもとより、同胞、両親、血縁者等に対しても遺伝学的検査等を実施する必要性のある場合、それらに関する情報も十分提示の上、遺伝学的検査、出生前診断の情報提供をしなくてはならない。本人や血縁者に及ぼす影響に関してもカウンセリングを行い、遺伝情報を「知らないでいる権利」があることについても十分な情報提供を行う必要がある。

上記の遺伝カウンセリングを経て、出生前診断を行うことが決定した場合には、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドラインに関するガイドライン」⁹⁾(表1) および日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」改定案(2011年2月)に記載された基準に従う。

なお、着床前診断に関しては、各施設における倫理委員会で個々に審議した後、日本産科婦人科学会に申請の上、さらなる倫理審議を受けたのち実施可能とする。

7 | 薬理遺伝学検査

薬理作用、薬剤の副作用には個人差があるが、この個人差は薬物代謝関連酵素（例えばCYPs）、薬物トランスポーター、薬物受容体等をコードする遺伝子の多型と関係することが知られている。投薬前にそれらの遺伝子多型を検査することで、薬理効果を確実にしたり、重篤な薬剤副作用を回避したりすることが可能になると考えられる。ワルファリンやクロピドグレルに関して研究成果は蓄積しているが、臨床的有用性に関してはさらなる

表1 遺伝学的検査実施時に考慮される説明事項の例

<ol style="list-style-type: none"> 1) 疾患名: 遺伝学的検査の目的となる疾患名・病態名 2) 疫学的事項: 有病率, 罹患率, 性比, 人種差等 3) 病態生理: 既知もしくは推測される分子遺伝学的発症機序, 不明であればその旨の説明 4) 疾患説明: 症状, 発症年齢, 合併症, 生命予後等の正確な自然歴 5) 治療法: 治療法・予防法・早期診断治療法(サーベイランス法)の有無, 効果, 限界, 副作用等 6) 遺伝学的事項: <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝形式: 確定もしくは推定される遺伝形式 ・浸透率, 新規突然変異率, 性腺モザイク等により生じる確率 ・再発(確)率: 同胞ならびに子の再発(確)率(理論的確率と経験的確率) ・遺伝学的影響: 血縁者が罹患する可能性, もしくは非発症保因者である可能性の有無 7) 遺伝学的検査: <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝学的検査の目的(発症者における遺伝学検査の意義), 検査の対象となる遺伝子の名称や性質等 ・遺伝学的検査の方法: 検体の採取法, 遺伝子解析技術等 ・遺伝学的検査により診断が確定する確率: 検査精度や検査法による検出率の差等 ・遺伝学的検査によりさらに詳しくわかること: 遺伝型と表現型の関係 ・遺伝学的検査結果の開示法: 結果開示の方法やその対象者 ・発症者の遺伝学検査の情報に基づいた, 血縁者の非発症保因者診断, 発症前診断, 出生前診断の可能性, その概要と意義 8) 社会資源に関する情報: 医療費補助制度, 社会福祉制度, 患者支援団体情報等 9) 遺伝カウンセリングの提供について 10) 遺伝情報の特性: <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝学的情報が血縁者間で一部共有されていること ・発症者の確定診断の目的で行われる遺伝学的検査においても, 得られた個人の遺伝学的情報が血縁者のために有用である可能性があるときは, 積極的に血縁者への開示を考慮すべきであること 11) 被検者の権利: <ul style="list-style-type: none"> ・検査を受けること, 受けないこと, あるいは検査の中断を申し出ることについては自由であり, 結果の開示を拒否することも可能であること ・検査拒否, 中断の申し出, 結果の開示拒否を行っても, 以後の医療に不利益を受けないこと ・検査前後に被検者が取り得る選択肢が提示され, 選択肢ごとのメリット・デメリットが平易に説明されること
--

注: ここに掲げた事項は, これらすべてを遺伝学的検査実施前に説明しなければならないということではなく, 被検者の理解や疾患の特性に応じた説明を行う際の参考として例示したものである

検証が必要である。

診療の場でこれを行う際は, 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾を遵守して実施されなければならない。

の同意, 16歳未満の場合は, 代諾者(親権者)の同意が必要であるとしている。また, 16歳未満の場合も本人に十分説明し, 了解(assent)を得る努力をすべきであると記載されているものが多い。

3 インフォームド・コンセント

1 インフォームド・コンセントとは

インフォームド・コンセントは, 生命倫理の4原則のうち「自律尊重」を具現化するために生まれた概念であり, 具体的には「患者・家族が, 自分の置かれた状況について, 十分把握した上で, 医療者側から示された方針に同意を与えること, あるいは医療者側から示された治療法の選択肢それぞれの長所短所を理解した上で, 治療法を選択すること(この場合はインフォームド・チョイスともいう)」である。

一般に, インフォームド・コンセントにおいて同意を与えるのは20歳以上の成人とされている。未成年者の場合, 最近の我が国の指針・ガイドラインの多くは, 16歳以上で20歳未満の場合は, 本人および代諾者(親権者)

2 遺伝学的検査におけるインフォームド・コンセントと遺伝カウンセリング

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾では, 遺伝学的検査を実施する際の留意点として, 「すでに発症している患者を対象に行う場合」と「その時点では, 患者ではない方を対象に行われる場合(非発症保因者診断, 発症前診断, 出生前診断)」とを明確に分けて記載されている。

すでに発症している患者を対象に行われる遺伝学的検査は, 臨床的有用性が高いと考えられる場合に考慮され, 主治医の責任で, 通常診療の一環として実施することが重要である。実施する際には, 血縁者に影響を与える可能性を含めて遺伝学的検査の意義や目的について説明し, インフォームド・コンセントを得てから実施としている。この背景としては, 臨床的に有用性が高いと考えられるのであれば, 他の臨床検査と同様に, 躊躇す

ることなく実施すべきであるという理念に基づいている。また、必要に応じて専門家による遺伝カウンセリングが受けられるようにする、としている。

一方、保因者診断、発症前診断、出生前診断等、患者ではない人を対象に行われる遺伝学的検査においては、検査実施前に十分な遺伝カウンセリングが行われるべきである。

日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾では、遺伝カウンセリングについて、下記の記載がある。

遺伝カウンセリングは、疾患の遺伝学的関与について、その医学的影響、心理学的影響および家族への影響を人々が理解し、それに適応していくことを助けるプロセスである。このプロセスには、

- (1) 疾患の発生および再発の可能性を評価するための家族歴および病歴の解釈
- (2) 遺伝現象、検査、マネージメント、予防、資源および研究についての教育
- (3) インフォームド・チョイス（十分な情報を得た上での自立的選択）、およびリスクや状況への適応を促進するためのカウンセリング

等が含まれる。

現在、我が国には、遺伝カウンセリング担当者を養成するものとして、医師を対象とした「臨床遺伝専門医制度」<<http://jbmj.org/>>と非医師を対象とした「認定遺伝カウンセラー制度」<<http://plaza.umin.ac.jp/~GC/>>があり、いずれも日本人類遺伝学会と日本遺伝カウンセリング学会が共同で認定している。

遺伝カウンセリングに関する基礎知識・技能については、すべての医師が習得しておくことが望ましい。また、遺伝学的検査・診断を実施する医師および医療機関は、必要に応じて、専門家による遺伝カウンセリングを提供するか、または紹介する体制を整えておく必要がある。

遺伝学的検査には様々なものがあり、診療としての意義、倫理的問題の有無、得べきインフォームド・コンセントの内容、遺伝カウンセリングの必要性等は、検査によって全く異なる。生殖細胞系列の遺伝子情報は生涯不変であり、血縁者に一部共有されているものでもあるため、様々な問題を考えておかなければならない。生殖細胞系列の遺伝子変異を明らかにする遺伝学的検査の目的は多様であり、それぞれの検査における対応を十分検討した上で行う必要がある。

3

遺伝学的検査実施時のインフォームド・コンセントにおいて考慮される説明事項

インフォームド・コンセントにおいて患者・家族・クライアントに提供すべき情報として、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾では、表1のように記載されている。

4

個人情報の管理と保護

1

個人情報の管理と保護の基本事項

本ガイドラインの適用範囲は診療の一環として行う遺伝学的検査であり、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾に従って実施すべきである。一方、研究目的の遺伝学的検査は本ガイドラインの対象ではない。しかし、実際には研究目的の遺伝学的検査と厳密に区別することは困難な場合も想定される。また、当初は純粋な診療目的で行われた検査でも、その結果が判明した後に研究を行う必要が生じることもある。研究目的の遺伝学的検査の要素を含む場合は、本ガイドラインではなく、三省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁵⁾に従うべきである。

すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査は、被検者の利益のために行われるため、個人情報の管理と保護を可能な限り行う必要があるものの、匿名化等の処置は必ずしも必要ない。またその結果は、原則として、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する必要がある。一方、研究目的で行われる遺伝学的検査の場合、基本的には被検者の利益が得られるわけではないため、被検者の不利益が生じないように個人情報の管理と保護を厳重に行う必要がある。試料の匿名化や検査結果をスタンドアローンのコンピュータに格納すること等の処置が求められる。

また、遺伝学的検査を行う際の個人情報保護に関しては、民間企業、行政機関、独立行政法人等の区分に応じて適用される個人情報の保護に関する法律、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（2003年法律第58号）、独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（2003年法律第59号）および個人情報の保護に関する法律第11条第1項の趣旨をふまえる必要がある。

2 保護すべき個人情報

「個人情報」とは、生存する個人に関する情報であり、氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む）をいう。

遺伝情報が通常の個人情報と比較して特殊な点は、生涯変化しないこと、将来の発症を予測し得る場合があること、非発症保因者（発症しないが遺伝子変異をもち、次世代に伝える可能性のある者）の診断ができる場合があること、血縁者にも影響し得ること、その個人が属する集団全体にも影響し得ること、試料の採取当時はわからない重要な情報が将来明らかになる可能性があること等である。

したがって、遺伝情報が個人情報と連結可能な場合、その情報が漏れることにより被検者、および家族が不利益を受ける可能性がある。そのため、遺伝学的検査により得られた遺伝情報を含む個人情報は、本人と担当者の他には（担当以外の医療従事者、本人の肉親、学校、雇用主、保険会社等）漏洩しないように厳重に管理する必要がある。そのためには、漏洩のあらゆる可能性を検討して、安全対策を講じなければならない。例えば、情報を記載した書類は鍵のかかる部屋あるいはロッカーに保管する、あるいは情報を格納したコンピュータへのアクセスはパスワード、指紋認証といった手段で制限すること等が考えられる。

3 医療従事者の守秘義務

医療従事者は遺伝学的検査により得られた個人情報（遺伝情報を含む）を正当な理由なく漏洩してはならない。また、医療従事者は職を辞した後でも同様の義務を有する。刑法134条1項は、医師、薬剤師、助産婦等に守秘義務を課している。また、行政法規では放射線技師、臨床検査技師、衛生検査技師にも守秘義務を課している。

4 結果情報の告知

遺伝学的検査の結果（結果情報）の告知は、原則として被検者本人、または被検者本人から承諾を得た医療従事者に対して行われなければならない。

①未成年者等、理解能力を認められない人への結果情報の告知

未成年者の場合、16歳以上の場合には本人が理解できるように可能な限り説明し、本人に結果を告知する。

未成年者や認知症等により理解能力が十分でない場合、本人の家族構成や置かれている状況等を勘案し、本人の意思や利益を代弁できる人を次のなかから選び、告知する。すなわち、任意後見人、親権者、後見人や補佐人が定まっている場合はその人、本人の配偶者、成人の子、父母、成人の同胞もしくは孫、祖父母、同居の親族またはそれら近親者に準ずると考えられる人。

ただし、診療の一環として行われる遺伝学的検査は、被検者本人の利益のために行うものであるため、本人が理解できないとしても、当該の遺伝学的検査が本人に役立つ可能性がなければ検査をしてはならない。

結果を本人以外の人に告知する場合でも、結果情報にアクセスする権利はあくまで本人にあることを告知する人に伝えなければならない。また、被検者が未成年者であった場合、同意可能な年齢に達した時点で本人に情報告知すべきことを、代理で告知を受けた人に伝えなければならない。

②結果情報の所有権

遺伝学検査の結果情報の所有権は本人にある。医療従事者である担当者も、代理で告知を受けた人も結果情報の所有権が本人にあることを常に自覚し、本人の利益を守る立場にあることを忘れてはならない。

③個人情報へのアクセス権

遺伝学的検査により得られた個人の遺伝情報は、被検者本人に属するものであり、この個人の遺伝情報へのアクセス権は原則として本人と、本人から承諾を得た医療関係者のみが有する。

④遺伝学的検査から新知見が得られた場合

当初は診療目的で行われた遺伝学的検査であっても、検査結果によっては研究を行う必要が生じる可能性もある。その場合は本ガイドラインではなく、三省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関するガイドライン」⁵⁾に従うべきである。すなわち、倫理審査委員会による研究計画の承認、インフォームドコンセント、個人情報および解析結果の厳重な管理と保護等が求められる。

5 遺伝カウンセリング

1 遺伝カウンセリングの原則

①遺伝カウンセリングの非指示性と支援的態度

遺伝カウンセリングでは、クライアント（遺伝カウンセリングを受ける人）の意思決定を誘導するのではなく（非指示性）、意思決定の手助けをする姿勢（支援的態度）が求められる。非指示的遺伝カウンセリングには2つの大きなポイントがある。第一は、クライアントの意思決定に役立ち、正確で偏りのない情報を十分に提供することである。第二は、クライアントを理解し、また共感することによって、その自律的な意思決定を支援できるような良好な関係を築くことである。遺伝カウンセリング担当者は、自身が最善と思う方向に患者側を導きかねないような意識的に歪曲した説明を避けなければならない。クライアントは、正確な情報を得るためには遺伝カウンセリング担当者を頼らざるを得ず、もしその情報が偏っていた場合、通常はそれを見抜くことができない。しかし、非指示的遺伝カウンセリングとは、クライアントに情報を与えるのみで、当事者とその家族が意思決定をする手助けを行わなくともよいというわけではない。クライアントが望む遺伝カウンセリング担当者とは、自分たちの問題に耳を傾け、自分が何に価値を置くか理解し、それを表現するための手助けと、意思決定のための手助けをしてくれる人物である。意思決定はあくまでも当事者とその家族のものであり、遺伝カウンセラーによって誘導されてはならないが、可能な限りその意思決定を支援する態度が求められる。

②わかりやすい説明と十分な時間

遺伝カウンセリング担当者はクライアントが理解できる平易な言葉を用い、クライアントが十分理解しているか否かを常に確認しながら遺伝カウンセリングを進めるべきである。そのためには、十分な時間をかけるべきである。

③個別性

遺伝カウンセリングを受けるクライアントは複数であることが多い。個人によって遺伝的負荷や家族的・社会的立場が異なることが多いため、個別に話を聞く機会を設けることが必須である。

④未成年者等への配慮

20歳未満の未成年者には、事実を理解する能力のみならず、社会的な判断能力に応じた対応が必要となる。検査を要求したり、同意したりするための判断能力とは、(1)任意性、(2)個人および家族の社会的・文化的状況、価値観、生活スタイルに照らした選択としての「妥当な結果」、(3)合理的な考え方をもった大多数が理解し得る「正当な」選択理由、および(4)リスクと便益、選択肢についての理解である。判断能力に必要な思考は11歳頃にはじまり、14歳頃まで発達する。それでも、未成年者からの要求や同意が本当に任意であるかを判断するのは難しく、十分な注意が払われなくてはならない。

遺伝カウンセリング担当者は、クライアントが未成年であっても、疾病や治療法の選択肢について理解させる努力を、可能な限り行うべきである。そして、疾病と可能な治療法についての見通しについて、本人の前で両親と議論されるべきであり、両親は治療または予防法に関しての決定を下さなければならない。ただし、治療法や予防法のない成人発症の疾病の発症前診断は小児に対しては行われるべきではない。

小児については、その成長に合わせて、本人の要望がより尊重されるべきである。15歳以上の未成年者について、本人の要望が両親のものと同等に扱われるべきか否かは、文化的、家族的、法的な状況および個人の状況によって個々に対応すべきである。すなわち、被検者の判断能力を基準とした、ケース・バイ・ケースの対応が必要である。

遺伝カウンセラーは、非指示的遺伝カウンセリングのなかで、必要な事実のすべてをクライアントに伝え、被検者の信条と価値観に従って事実と向き合うことを励ますように努めなくてはならない。

非指示的遺伝カウンセリングの例外として、判断能力のないクライアントへの遺伝カウンセリングが挙げられる。クライアントのなかには、精神性疾患、重度の知的障害、アルコールや薬物に対する依存症をもつ人や、正常な知能をもってしても、教育等によっては、コミュニケーションに問題を抱える人もいる。これらの人たちは、遺伝的リスクの意味を推し量ることが機能的に困難である可能性がある。このようなクライアントのうち、他者への危険が多大と考えられる場合は、遺伝医学専門家が被検者もしくは血縁者に前もって指示的カウンセリングが行われることを告げた上で、例外的に直接的なアドバイスを行うことがある。現時点では原則として倫理的に許容されると考えられているが、さらなる慎重な検討が

必要である。

⑤ 守秘義務

- (1) 遺伝カウンセリング担当者は被検者（あるいはクライアント）に情報のすべてを伝えなければならない。情報の適切な提示は自由選択の前提条件であると同時に、遺伝カウンセリングを行う者と受ける者との自由な交流と信頼関係にとって必要不可欠となる。
近年行われている出生前診断についても、クライアント（多くの場合、妊婦、あるいは妊婦とその配偶者）に胎児に関する情報を正確に伝える必要がある。
- (2) 検査結果は正常な結果を含めて、遅れることなく被検者に伝えられるべきである。
- (3) 健康状態に直接関係しない検査結果、例えば配偶者が子どもの実父でない事実は、開示しなくてもよい。
- (4) 被検者やその血縁者が、検査結果を含めて遺伝情報を知りたくないと希望した場合は、その意思が尊重されるべきである。ただし、治療可能な新生児、小児の場合はこの限りではない。
- (5) 心理的もしくは社会的に重大な危険をもたらす可能性のある情報については、情報開示を保留してもよい。遺伝カウンセリング担当者は、情報開示の一般的義務の範囲内で、被検者（あるいはクライアント）に情報を伝える時期について判断しなければならない。
- (6) 子どもを望む夫婦には、パートナーの遺伝情報を互いに共有することをすすめるべきである。
- (7) 被検者の親族に対しても遺伝カウンセリングを行うことが有用と判断される場合、遺伝カウンセリング担当者は、被検者から親族に遺伝カウンセリングをすすめるように話すべきである。
- (8) 特に重大な遺伝的負荷を回避できる場合には、親族に遺伝情報を提供すべきである。そうすればその親族は自身の遺伝的リスクを知ることができる。
- (9) 保因者検査、発症前検査、易罹患性検査、出生前検査の結果は、雇用主、生命保険会社、学校、政府機関に漏洩されてはならない。遺伝的体質による不利益または利益を受けてはならない。
- (10) 患者名簿は（いかなるものであっても）守秘義務の厳重な規範に従って守られるべきである。

2 遺伝カウンセリングの体制

① 遺伝カウンセリングの構成

遺伝カウンセリングは、疾患の診療経験の豊富な専門医と遺伝カウンセリングに習熟した者が、チームとなっ

て行うことが推奨される。遺伝カウンセリングに習熟した者とは、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラー、あるいはそれと同様な資質を有する者のことである。臨床遺伝専門医が当該疾患の診療経験に乏しい場合は、必ず当該疾患の専門医と連携して相互に連絡を取り合いながら行う必要がある。遺伝カウンセリングは、クライアントが心理的にリラックスできる環境で行うことが望ましい。一般の診察室で行う場合は、外部の物音が気になるような環境は避け、人の往来が見えないような配慮も必要である。

② 検査前遺伝カウンセリングが必要な場合

遺伝学的検査を行う場合には、検査をオーダーする医師（この場合、多くは主治医であり循環器を専門とする医師と想定される）は、検査の意義等について十分に説明し、インフォームド・コンセントを得てから行う必要がある。検査前に遺伝カウンセリングをすることは必須ではないが、インフォームド・コンセントを取得する過程で、被検者から希望があれば検査前遺伝カウンセリングの機会を提供する。

③ 検査結果の診断への活用と遺伝カウンセリングの必要性

疾患の診断を目的とした遺伝学的検査においては、遺伝学的検査の結果は、臨床診断の判断材料の1つとなる。遺伝学的検査のみで診断が行われることはない。主治医は、被検者に対しては、検査の結果を一連の診断プロセスの流れの中でわかりやすく説明する必要がある。本人の診断に続き、家族に波及する問題（家族の保因者診断等）がある場合は、遺伝カウンセリングの機会を提供する。

④ 記録等の管理

遺伝学的検査の結果については、チーム医療の観点から原則として、一般の診療録に記載することを原則とする。しかし、個人情報保護の観点から、遺伝カウンセリングの内容に関する記録は、一般の診療録とは切り離して別に保管する等の慎重な対応が必要である。特に、電子カルテを採用している医療施設においては、遺伝関連の個人情報が漏洩されることのないように十分に配慮する必要がある。

遺伝カウンセリングは、基本的には自由診療の中で行われる。例外的に、保険診療の範囲内で実施可能な遺伝カウンセリングは、以下の条件を満たす場合に限られる（2011年5月現在）。

- (1) 以下の15疾患について、遺伝子疾患の検査を行っ

た場合に考慮される。保険点数は4,000点である。なお、疾患によっては、遺伝子疾患の検査に、DNA シークエンス法、PCR法だけでなく、酵素活性測定法が含まれる。

対象15疾患：デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ベッカー型筋ジストロフィー、福山型筋ジストロフィー、栄養障害型表皮水疱症、家族性アミロイドーシス、先天性QT延長症候群、脊髄性筋萎縮症、中枢神経白質形成異常症、ムコ多糖症Ⅰ型、ムコ多糖症Ⅱ型、ゴーシェ病、ファブリ病、ポンペ病、ハンチントン舞踏病、球脊髄性筋萎縮症。

- (2) 上記15疾患について遺伝子疾患の検査を実施し、その結果について患者またはその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には、患者1人につき月1回に限り500点が加算される。

3

心臓血管疾患における遺伝カウンセリング

①心臓血管疾患と遺伝カウンセリング担当者

心臓血管疾患の遺伝カウンセリングは、遺伝学・心臓病学・疫学の十分な知識と経験をもち、カウンセリング一般の基礎的技術を身につけた、習熟したカウンセリング担当者によって行われることが望ましい。カウンセリング担当者は必ずしも医師である必要はないが、当該心臓血管疾患の診療に習熟した専門医との十分な連携が不可欠である。

②遺伝学的情報の重要性

遺伝カウンセリングは、当該疾患に関する最新の遺伝学的情報を被検者の家系に即して過不足なく正確に伝え、これらに対するクライアントの適切な理解を促進することからはじめなければならない。遺伝のしくみをはじめとして、適切な遺伝学的情報を十分かつ理解可能な形で提供すること自体が、クライアントの心理的支援になることを認識しなくてはならない。

③遺伝に対する認識

我が国では、「遺伝」という言葉を「特別な遺伝病」と誤って結びつけてしまう傾向が強いため、遺伝カウンセリングに際しては、ほとんどのクライアントに知識の偏りや認識のゆがみが存在することを十分に認識しておかなければならない。遺伝に関するクライアントの知識やイメージを確認し、必要な是正を行うとともに、遺伝のしくみ一般に関する内容と、被検者の当該疾患特有の

病態およびその遺伝情報とが混同されないよう、配慮が必要である。

④心臓血管疾患に対する認識

遺伝カウンセリングに際しては、家族性心臓血管疾患そのものを否定的に捉える傾向が強い、という現実を十分に認識しなければならない。特にクライアントは過去において、家系内の罹患者に接している場合が少なくなく、その体験のみに基づく知識の偏りや知識のゆがみが存在することが十分に考えられる。予防・治療方法やケアのあり方が改善されている状況等、当該心臓血管疾患に関する最新の医療情報について、十分にかつ理解可能な形で提供すること自体が、クライアントの心理的支援になることを認識しなくてはならない。

⑤心臓血管疾患の遺伝学的検査の意味

心臓血管疾患の遺伝学的検査および診断は、様々な理由で、被検者の理解を得にくい側面を有している。検査を受けるか否かの意思決定に大きな影響を及ぼすにもかかわらず、誤解されやすいと思われる点を以下に示した。これらについて、クライアントが十分理解しているかどうかを慎重に確認しつつ、遺伝カウンセリングを進める必要がある。

- (1) 遺伝学的検査の適用となる心臓血管疾患をもつ家系は決して多くない。現段階においては、同一家系内において特定の心臓血管疾患の明らかな集積を認める場合でも、その心臓血管疾患の原因遺伝子が特定されているとは限らず、また、原因遺伝子が同定されていても遺伝学的検査による診断が実施できるとは限らない。しかし今後は、こうした検査の適用となる心臓血管疾患の範囲は広がると予想される。
- (2) 発症していない健康な個人に遺伝学的検査を行うにあたっては、まず、同一家系内で心臓血管疾患を発症している血縁者から検査を行い、遺伝子変異を確認することが必要である。発症していない健康な個人の遺伝学的検査の結果だけを得ても解釈は困難である。
- (3) 心臓血管疾患の遺伝学的検査は、いわゆる心臓血管疾患の検診とは違うものであり、それだけで心臓血管疾患に罹っているかどうかを判断できるものではない。
- (4) 遺伝子変異陽性の結果は、特定の心臓血管疾患を発症する可能性が高いということ意味するものであり、必ずしもすぐに発症するわけではなく、また、将来必ず発症するというでもない。家族性心臓血管疾患の多くは浸透率が高いが、100%近くになること

は少ない。それが直接、心臓血管疾患の発症時期やその症候、治療や予防の可能性、経過および予後等を示すものではない。たとえ心臓血管疾患が発症しない場合でも、検査結果が間違っていたことを意味しているわけではない。

- (5) 遺伝子変異陰性であっても、将来心臓血管疾患を発症することはないとも、あるいは通常より心臓血管疾患を発症する可能性が低いとも、同一家系内にいわゆる心臓血管疾患の遺伝体質が全くないともいえず、少なくとも一般集団と同程度に心臓血管疾患の発症リスクを有している。
- (6) 遺伝学的検査の結果は、検査を受けた人の子どもにとっても同時に重要な意味をもつ。優性遺伝の場合、子どもに受け継がれる確率は理論的には50%である。また、発端者が*de novo*変異個体である可能性も考えられるが、この場合でも子どもに受け継がれる確率は優性遺伝の場合、50%と考えてよい。
- (7) 遺伝学的検査を受けなくても、従来の方法でリスクを評価することが可能な場合があり、それを選択することもできる。
- (8) 同一家系内の複数名が遺伝学的検査を行い、それぞれ異なる結果を得ることにより、人間関係の軋轢や心理的葛藤が生じる可能性がある等、検査結果の如何にかかわらず家族内にもたらされる心理的影響は少なくない。
- (9) 遺伝子変異が陽性で、その情報を遺伝カウンセリング担当者が他の家族構成員にも伝える必要がある場合、まずクライアント本人のみに伝え、クライアントから他の家族構成員に遺伝カウンセリングをすすめてもらうようにすべきである。また、被検者と必ずしも良好な人間関係が維持されていないと思われる他の家族構成員に関しては、伝える時期、順番等をクライアントの希望に沿って決めカウンセリングを行う必要がある。
- (10) 同一家系内で遺伝学的検査を受けるのがたとえ1名のみであっても、その結果はもはやその個人だけの問題ではなくなる。ある特定の個人の希望によって遺伝学的検査が行われる場合、他の家族構成員への遺伝情報開示は、原則として本人の希望に沿って行われるが、家族構成員の「知らないでいる権利」も考慮されなくてはならない。

II 各論

1 染色体異常 (表2)

1 22q11.2欠失症候群

①疾患概念

先天性心疾患、特徴的顔貌、胸腺低形成、口蓋裂・鼻咽腔閉鎖不全、低カルシウム血症、精神発達遅滞を主徴とし、DiGeorge症候群、velo-cardio-facial症候群、および円錐動脈幹異常顔貌症候群等を含む染色体微細欠失症候群。

②診断

FISH法でTUPLE1/HIRA遺伝子を含むプローブを用い、22q11.2微細欠失を証明する。

③発生頻度

4,000～5,000人に1人。先天性心疾患では21トリソミーに次いで2番目に多く、円錐動脈幹心形成異常では最も頻度が高い染色体異常である。

④遺伝的原因

22番染色体長腕q11.2領域のヘテロ微細欠失に起因し、欠失領域(1.5～3Mb)にある遺伝子のハプロ不全(haploinsufficiency)と考えられる。染色体FISH分析により、95%以上の患者で22q11.2領域の3Mb (typically deleted region ; TDR) または1.5Mbの欠失が認められる。染色体上の欠失領域の両端にDNA反復配列が存在し、染色体組み換え時のミスマッチにより、均一な欠失が高率に起こると推測されている。欠失が均一であるにもかかわらず、臨床症状は極めて多様で、遺伝子型と表現型に相関は認められない。また、同一の欠失を有する、表現型の異なる一卵性双生児例の報告が複数あり、胎内環境の違い(血流の差等)が関与することを示唆する。

⑤再発率

どちらかの親に欠失がある場合、再発率は50% (常染色体優性遺伝)。

多くは散発性だが、10～20%は家族性(常染色体優

表2 先天性心疾患を合併する主な染色体異常症

染色体異常	合併する主な先天性心血管疾患	合併頻度	その他の主な症状
22q11.2 欠失	ファロー四徴，総動脈幹遺残，大動脈弓離断 B 型，心室中隔欠損，大動脈弓異常	75%	円錐動脈幹異常顔貌，胸腺低形成，鼻咽腔閉鎖不全，低カルシウム血症，学習障害，精神障害，血小板減少，鎖肛
7q11.23 欠失 (Williams 症候群)	大動脈弁上狭窄，末梢性肺動脈狭窄	98%	妖精様顔貌，嗄声，視空間認知障害，乳児高カルシウム血症，歯の異常，高血圧
21 トリソミー (Down 症候群)	心室中隔欠損，心内膜床欠損，動脈管開存，心房中隔欠損，ファロー四徴，肺高血圧	50%	特異顔貌，精神発達遅滞，筋緊張低下，白血病，高尿酸血症，環軸椎亜脱臼，甲状腺機能低下
18 トリソミー (Edwards 症候群)	心室中隔欠損，動脈管開存，多発性弁形成異常	99%	子宮内発育障害，特異顔貌，指の重なり，成長障害，精神発達遅滞，無呼吸
13 トリソミー	心室中隔欠損，動脈管開存，心房中隔欠損	90%	特異顔貌，筋緊張低下，成長障害，精神発達遅滞
45,X (Turner 症候群)	大動脈縮窄，大動脈二尖弁，大動脈弁狭窄，大動脈瘤，左心低形成	35%	低身長，性腺異形成，翼状頸，外反肘，リンパ浮腫
1q32-qter トリソミー	総動脈幹遺残，心房中隔欠損，心室中隔欠損	90%	低体重，特異顔貌（逆三角），小頭
2p2 トリソミー	大動脈狭窄，両大血管右室起始，動脈管開存	80%	特異顔貌（腫れぼったい小さな目），小顎，クモ手，骨格異常，精神発達遅滞
3q2 トリソミー	心室中隔欠損，大動脈縮窄，ファロー四徴＋心内膜床欠損	50%	特異顔貌（四角い顔），眼の異常，発達遅滞
4p トリソミー	心房中隔欠損，単心房	20%	特異顔貌（満月様），小眼球，鎖肛
4p モノソミー	心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存	40%	巨大耳介，小頭，高い鼻根，眼間解離
5p モノソミー (猫なき症候群)	心室中隔欠損，動脈管開存，心房中隔欠損	20%	特異顔貌（丸顔から成長とともに逆三角），小頭，猫のような泣き声，発達遅滞
5p3 トリソミー	心房中隔欠損，心室中隔欠損＋肺高血圧	50%	小頭，眼間解離，大きい目，小口
6p2 トリソミー	心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存	10%	発育不全，特異顔貌（広く突き出た前額部），腎奇形
7p2 トリソミー	大動脈縮窄，心室中隔欠損，ファロー四徴	70%	長頭，眼間解離，とがった鼻，小顎
8 トリソミー	心室中隔欠損	50%	厚い口唇，屈指症，深い目
9 トリソミー	心室中隔欠損，心室中隔欠損＋肺動脈閉鎖，両大血管右室起始	60%	小頭，深い目，骨格異常
10p トリソミー	大動脈縮窄，動脈管開存	70%	発育不全，精神発達遅滞，前額突出
20pter-q11 トリソミー	心室中隔欠損，ファロー四徴，動脈管開存	40%	精神発達遅滞，丸顔，側彎
22 トリソミー	肺動脈狭窄，心室中隔欠損，動脈管開存，三尖弁閉鎖	75%	発育不全，小頭，特異顔貌
22p ter-q11 トリソミー・テトラソミー (cat eye 症候群)	総肺静脈還流異常，心房中隔欠損，心室中隔欠損	50%	虹彩裂，鎖肛，腎奇形，精神発達遅滞

性遺伝)。家族例では，母親由来が多い（約70～80%）。

両親に欠失がない場合，次子再発率は無視できる程度に低いと考えられるが，性腺モザイクの報告例があるため，一般集団と全く同等とはいいきれない。

FISH法による両親の染色体分析は，再発率の予測に有用。家族例では，家族内で重症度に差があり（variable expression），第一世代より第二世代において症状が重く，親の臨床症状が目立たない場合が多い。親に軽症の心疾患，特徴的顔貌，口蓋裂の治療歴，軽度の精神発達遅滞等が認められる場合，22q11.2の微細欠失保因者であることが疑われる。

⑥出生前診断

1) 適用

(1)前児に欠失あり，(2)どちらかの親に欠失あり，(3)胎児エコーで心臓流出路異常が検出された場合に，出生前診断が考慮される。

2) 方法

羊水検査（妊娠15～18週），絨毛検査（妊娠9～12週）において染色体FISH分析が有用である。海外では着床前診断の報告もある。

3) 限界

検査により欠失が明らかになっても、児の表現型、重症度、予後の正確な予測はできない。検査を行った後も慎重な対応、カウンセリングが必要である。

⑦原因遺伝子

欠失領域には、約30の遺伝子が単離されているが、最近の発生生物学的研究により、この領域に含まれる *TBX1* が最も重要な原因遺伝子と考えられている。他にもいくつかの遺伝子が本症候群の症状に関与していると考えられる。

1) *TBX1*

本症候群の症状を呈し、欠失をもたない患者10家系13人の解析において、3種類の異なる *TBX1* の点変異が報告され、*TBX1* が本症候群の主要な原因であることがヒトで証明された。*Tbx1* 欠損マウスは、ヘテロでは20～50%に大血管形成異常が認められ、ホモ接合体では100%に心臓流出路異常、口蓋裂が認められた。本症候群のすべての表現型には、*TBX1* 以外の遺伝子の欠失や、二次的な遺伝的・環境的要因が関与する可能性がある。

2) *UFD1L, HIRA/TUPLE1, CRKL*

心臓流出路の表現型に関与する遺伝子として報告されている。ヒトではこれらの遺伝子に関する単独の変異を示した報告はない。

3) *COMT, PRODH*

本症候群の精神症状に関連する遺伝子と考えられている。ヒトではこれらの遺伝子に関する単独の変異を示した報告はない。

4) *GP1BB*

本症候群の血小板異常に関与している可能性がある。本遺伝子のホモ変異は、ヒト Bernard-Sourier 症候群（血小板膜糖タンパク GPIb/IX 複合体欠損による先天性止血異常症）を来す。

⑧症状・予後・管理

先天性心疾患（75%）、顔貌異常（ほぼ全例）、胸腺低形成に伴う免疫不全（重症1～2%）、口蓋裂（9%）、鼻咽腔閉鎖不全（32%）、低カルシウム血症（無症候性47%、症候性12%）、精神発達遅滞（軽症50%、中等度15%、重症3%）、成人期の精神障害（18%）等が主要症状である。他にも低身長、血小板減少、けいれん、

斜視、気管支軟化症、側弯症、腎奇形、尿道下裂、鎖肛、鼠径ヘルニア等180以上の臨床症状が報告されており、包括的な管理が必要である。

先天性心疾患および免疫不全が生命予後に影響する。重篤な心疾患または重症免疫不全（極めてまれ）がなければ生命予後は良好。

先天性心疾患では、円錐動脈幹部（心臓流出路）と大動脈弓の異常を特徴とする。ファロー四徴症（30%、主要体肺動脈側副血管合併例10%を含む）、大動脈弓離断（15%）、心室中隔欠損（15%）、総動脈幹遺残（10%）、右大動脈弓、鎖骨下動脈起始異常の合併も多い。先天性心疾患における本症候群の占める頻度は、大動脈弓離断（B型）では約60%、総動脈幹遺残では35%、ファロー四徴症では15%、主要大動脈肺動脈側副血管を合併したファロー四徴症では55%である。心疾患の重症度が本症候群の生命予後に大きく関与するため、早期に診断し心臓外科との連携により治療計画を立てることが重要である。

成人期には、社会生活自立困難な例が多く、進学、就労に際して適切なサポートを要する。統合失調症や躁鬱病の発症率が一般より高く、精神科医による専門治療が必要である。重症心疾患や精神障害を認めない例は、妊孕性を有する。この場合、次世代の再発危険率は50%で、適切な遺伝カウンセリングと育児に関する支援が必要である。家族例では、母子例が70～80%と父子例に比べて多い。男性例は、社会的に家族をもつことが困難であること、生殖適応度が低い可能性が考えられる。

2 | Williams 症候群

①疾患概念

幼児期の特徴的な妖精様顔貌、精神発達遅滞、特異な性格、大動脈弁上部狭窄等の心血管病変、乳児期の高カルシウム血症等を有する隣接遺伝子症候群。

②診断

FISH法によりELN遺伝子を含むプローブで、7q11.23微細欠失を証明する。

③発生頻度

20,000人に1人。男女差なし。

④遺伝的原因

典型例には染色体7q11.23領域の欠失を伴うヘテロ接合体が認められる。

⑤再発率

どちらかの親に欠失がある場合、再発率は50%（常染色体優性遺伝）。

孤発例が多い。母親由来の遺伝子欠失の場合に強い成長障害、小頭症を認める報告があり、成長を規定する因子にゲノム刷り込み現象の関与が考えられている。

⑥出生前診断

1) 適用

(1)前児に欠失あり、(2)どちらかの親に欠失あり、(3)家族性大動脈弁上部狭窄症（SVAS）の場合に、出生前診断が考慮される。

2) 方法

羊水検査（妊娠15～18週）、絨毛検査（妊娠9～12週）において染色体FISH分析が有用ある。海外では着床前診断の報告もある。

3) 限界

検査により欠失が明らかになっても、児の表現型、重症度、予後の正確な予測はできない。検査を行った後も慎重な対応、カウンセリングが必要である。

⑦原因遺伝子

7q11.23の欠失領域には、エラスチン遺伝子（*ELN*）を含む20あまりの遺伝子が存在する。

1) *ELN*

半接合体欠失のためエラスチンタンパク発現量の低下を来す。エラスチン機能欠損マウスでは、全身の動脈中膜平滑筋層の肥厚による内腔狭窄が認められる。家族性大動脈弁上部狭窄症（SVAS）家系において、*ELN*変異が検出されている。以上より、*ELN*は、本症候群におけるSVAS、末梢性肺動脈狭窄症（PPS）の疾患遺伝子と考えられる。

2) *LIMK1*

脳に発現が認められ、アクチンフィラメントの重合、脱重合に不可欠なコフィリンをリン酸化する。アクチンフィラメントのダイナミクスは軸索誘導に関与する可能性があることから、*LIMK1* 遺伝子の欠失が本症候群の視空間認知障害と関連していると考えられる。

3) HPC-1/Syntaxin1A 遺伝子（*STX1A*）

神経細胞において神経発芽と伝達物質の開口放出に関わる神経可塑性制御因子と考えられ、神経や内分泌細胞において、ホルモン等の伝達物質の分泌を促進する作用があると推測される。また、神経終末のシナプス小胞の前シナプス膜への融合を誘導する複合体を他の数種類のタンパクとともに構成する形質膜結合タンパクであり、特異的空間認知障害の候補原因遺伝子と考えられる。最近、カルシウムチャネル、クロライドチャネルとの関わりも報告されており、本症候群の患者の特徴的な症状である特異的空間認知障害、優れた記憶力、豊かな音楽感性や高血圧の発生機序にイオンチャネル異常が関与している可能性も高い。

⑧症状・予後・管理

乳児期には、嘔吐、便秘、哺乳不良、コリックによる体重増加不良を認め、筋緊張低下、物音に過敏で育てにくい場合が多い。高カルシウム血症を認めることがあり、通常は幼児期までに改善するが、ビタミンD代謝異常が残ることが多い。中耳炎を繰り返す。約50%に鼠径ヘルニアを認め、手術を必要とする。

幼児期には、厚い唇、長い人中、大きな口、鼻根部平坦、腫れぼったい上まぶた、頬が丸い特徴的「妖精様」顔貌、過剰に陽気で多弁な「カクテルパーティー様」性格、嘔声に加え精神発達遅滞が顕著となる。1人歩きは平均で21か月、発語が21.6か月と遅れを認める。SVAS（64%）、PPS（24%）、VSD（12%）等の心疾患の評価はほとんど幼児期に行われ、18%で手術が必要である。SVASは進行性であるが、PPSは改善することが多い。

学童期には、ほとんどの患児が学業において問題を抱え、IQは平均56である。視空間認知障害、特異的認識パターンを認める。注意欠陥障害を84%で認める。一方、言語発達、記憶力は良好。豊かな音楽感性をもつ。微細運動を必要とする活動が苦手。共同性斜視や遠視等視覚障害および音への過敏性なども目立つ。不正咬合、エナメル形成不全等がみられる。夜尿、便秘が多い。頻尿もすべての年齢層で認められる。関節可動制限が進行し、つま先歩行、脊椎前彎がみられる。

成人期には、顔貌は幼児期の丸い顔から細長い輪郭、長い頸へと変化。平均IQ58.5で、重症から境界例までの精神発達遅滞を認める。大部分は精神発達の問題により社会適応できない。先天性心疾患に加え高血圧（22歳以上の60%）が認められる。脳血管障害発作にも注意が必要。慢性便秘、胆石、結腸憩室等の消化器症状や肥満がみられ、尿路感染症を繰り返す。進行性関節可動

制限 (90%)、脊椎前彎、側彎が認められる。身長は、乳児から幼児期は低いがキャッチアップし、平均の最終身長は $-2SD$ 程度となる。骨年齢は標準的。

全年齢を通じてビタミンDを含む総合ビタミン剤の投与には注意が必要である。また、麻酔中の突然死の報告があり、心臓カテーテル検査や外科手術に際しては、注意を要する。乳児期から聴覚、視覚の試験を随時行い、言語療法等のサポートを行う。不明熱の際には尿路感染症の可能性が常にある。

本症候群は年齢を通じて症状の進行を認める疾患であり、加齢により特に精神神経面の問題、高血圧が顕著になる。これらの症状に対し、医療的、社会的介入が必要である。

3 Down症候群

①疾患概念

21番染色体の過剰 [21トリソミー] に基づく、先天異常症候群。

②発生頻度

出生児のなかで、最も発生頻度が高い染色体異常であり、一般頻度は1,000人に1人。男女比は3:2。出産時の母体平均年齢は高く (34歳)、発生頻度は母体年齢とともに増加し、35歳以上:300人に1人、40歳以上:100人に1人、45歳以上:45人に1人。

③遺伝的原因

21番染色体 (責任領域 21q22.3) トリソミー

④染色体核型と発生原因

1) 標準型 21トリソミー [47, XY, +21 または 47, XX, +21] : 92.5%

孤発例が多い。母体年齢の影響が大きい。トリソミーの形成は染色体不分離による (母由来: 第1減数分裂70%, 第2減数分裂20%, 父由来: 第1減数分裂5%, 第2減数分裂5%)

2) モザイク [46, XY/47, XY, +21 または 46, XX/47, XX, +21] : 2.5%

孤発例が多い。トリソミーの形成は、トリソミー細胞中の染色体脱落か、体細胞分裂の異常による。表現形は修飾される (例えば、正常/トリソミー 21 モザイクでは脳細胞中の正常細胞の割合に比例してIQが高くなる)。

3) 転座型 [t (Dq;21q) または t (21q;Gq)] : 5%

孤発例もしくは両親のどちらかが転座保因者。過剰な21番染色体はグループD (13, 14, 15) 染色体もしくはグループG (21, 22) 染色体に転座 (Robertson型転座) している頻度が高い。

4) 部分21トリソミー:まれ

21q22.3領域のトリソミー

⑤再発率と保因者診断

1) 発症者が非転座型の場合

両親が保因者である確率は極めて低く、原則として両親の染色体分析 (保因者診断) は必要ない。例外は、同胞が Down 症候群に罹患している、親がこの疾患の部分症状をもつ (モザイク型の可能性) 等の特別な場合である。再発率には母体年齢の影響が大きい。再発率の観察値は1~2%である。

2) 発症者が転座型の場合

両親のいずれかが転座保因者である可能性があり、再発率を予測する上で、染色体検査がすすめられる。

①発症者の核型が t (Dq;21q) の場合

約50%の症例では、両親のいずれかが外見正常な t (Dq;21q) 保因者であり、残りの半数は孤発性 (再発率は非転座型と同様) である。両親のいずれかが保因者である場合、正常:外見上正常な保因者:転座型 Down 症候群が出生する確率は理論上1:1:1であるが、再発率の実際の観察値は、母が保因者である場合:15%, 父が保因者である場合:5%, と異なる。

②発症者の核型が t (21q;22q) の場合

約90%が孤発性 (再発率は非転座型と同様)、約10%で両親のいずれかが外見上正常な保因者である。再発率の理論値は t (Dq;21q) と同様、観察値は母が保因者である場合:10%, 父が保因者である場合:極めて低いと考えられる (十分なデータなし)。

③発症者の核型が t (21q;21q) の場合

両親のいずれかが保因者である確率は3%以下。ただし、保因者からは正常な子が生まれる可能性はない (再発率100%)。

⑥出生前診断

- (1) 第1子が Down 症候群で30歳以上の妊娠の場合、十分なカウンセリングを行った後、羊水検査が考慮される。
- (2) 高齢妊娠 (35歳以上とするのが一般的) は、出生

前診断が考慮される。

- (3) 妊娠10～14週の超音波検査で項部透明層の拡大・項部浮腫（nuchal edema）があれば、絨毛検査、羊水検査が考慮される（ただし、この所見は21トリソミーの他に18トリソミー、13トリソミー、45X、その他の染色体異常にもみられることがある）。
- (4) 妊娠14～20週に母血清中のAFP、uE3、hCG、inhibin Aの濃度分布と母年齢をもとに胎児がテストの対象疾患である確率を計算すること（21トリソミーでは、triple test：AFP低下、uE3低下、hCG増加、quatro test：AFP低下、uE3低下、hCG増加、inhibin A増加の傾向を示す）。これらの検査は確率を示すものであり、確定診断とはならない。
- (5) 超音波所見・血清マーカーの異常は、あくまでも21トリソミーを推定するに過ぎない。異常所見を得たら、絨毛・羊水細胞の染色体分析により確定（または否定）する必要がある。超音波所見を総合して、Down症候群のほぼ半数が診断可能。妊娠後半に、超音波検査の異常として、胎児水腫、心形成異常、十二指腸閉鎖（羊水過多）、臍帯ヘルニア、胸水貯留、項部皮膚肥厚、hyperechoic bowel、軽度の腎盂拡大等が認められる場合がある。
- (6) 超音波検査、血清マーカーテストで異常所見がなくても21トリソミーを否定することはできない。21トリソミーの胎児5人のうち4人は自然流産・死産で失われ、残りの1人が出生する。妊娠16週で羊水診断をしてから出生に至る間に23%が流死産する。流死産する21トリソミーと出生する21トリソミーの間には本質的な違いはみつけれない。

⑦症状・予後・管理

・主要症状

外表異常として、短頭症、短頸、眼間解離、内眼角贅皮、眼瞼裂斜上、小耳、平坦な鼻根部、巨舌、突出した舌、開口、狭/高口蓋、歯牙形成異常、幅広い手、短指症、第2、5中手骨短縮、第5指内反、扁平足、第1・2趾間開大、母趾球部脛側弓状紋、腸骨低形成、乾燥肌が認められる。

新生児・乳児・小児期の症状として、筋緊張低下、関節可動域開大、精神運動発達遅滞、低身長が認められる。

先天性心疾患（合併頻度40%）の内訳は、心室中隔欠損（35%）、心内膜床欠損（45%）、心房中隔欠損（8%）、動脈管開存（7%）、ファロー四徴症（4%）、その他（1%）。出生後、21トリソミーが疑われた場合、ただちに心臓超音波検査がすすめられる。生後、肺高血圧（肺血管抵

抗が低下しない）が持続し、心疾患による臨床症状がマスクされることがあるため注意が必要である。

1) 心室中隔欠損症（VSD）

日本の報告では、VSDの頻度が最大とするものが多い。Kirklin分類ではⅢ型が多く、Ⅳ型が少ないことが、Down症を伴わないVSDとの相違点である。左右シャントに伴う肺高血圧の進行が早く、肺高血圧合併例は生後3～4か月に手術を行うことがすすめられる。ASDやPDAといった、他の左右シャントを合併する頻度が高い。

2) 心内膜症欠損（ECD）または房室中隔欠損（AVSD）

日本の報告ではVSDに続いて2番目に頻度が高い。完全型、不完全型（一次孔欠損）に大別され、完全型は共通房室弁の形態はRastelli分類AとCが同等もしくはCがやや多い（Down症を伴わないECDではA>C）。完全型は肺高血圧の進行が非常に早いため、生後4か月以内の手術が求められる。不完全型は、手術の適用は肺体血流比により決定される（小児期では2.0以上）。完全型、不完全型ともに僧帽弁のクレフトを伴っており、術後も房室弁逆流および狭窄のフォローを要する。また、術後房室ブロックの進行を認めることあり。Rastelli A型は左室流出路狭窄および大動脈低形成、大動脈縮窄等の合併率が高く、また肺高血圧の進行がC型に比して早い可能性あり。Rastelli C型はファロー四徴症の合併が多いことが特徴である。

3) 心房中隔欠損（ASD）

頻度は欧米、日本ともに3番目の頻度。二次孔欠損が主である。手術適用は一般群と同等である。

4) 動脈管開存（PDA）

頻度は欧米、日本ともに4番目の頻度。肺高血圧の進行は一般群に比して早い。手術適用は一般群と同等である。

5) ファロー四徴症（TOF）

頻度は欧米、日本ともに5番目。ECDを合併することあり。手術時期の適用は一般群と同等である。

6) 弁膜症

MR、ARが主である。小児期に明らかな心疾患を認めない例も、成人期に弁機能不全を発症する可能性が高い。感染性心内膜炎の予防が必要となる。

7) 肺動脈性高血圧

Down症候群では一般の左右シャントを生じる心疾患児に比べ、閉塞性肺血管病変の進行が急速であることが知られている。理由として、先天的・後天的な肺血管床の低形成、血管作動性因子の不均衡、血管再生反応の破綻等が考えられている。

8) PH crisis

Down症候群では術後に著明な肺高血圧を呈する例が10%ほど存在する(一般群は約2%の発症率)。特に術後、体血圧に比して右心系の血圧が超過する、危機的肺高血圧の発生も数%存在する。

9) その他の症状

- ・眼科
先天性/後天性白内障、屈折障害、斜視、眼振、緑内障、円錐角膜等。加齢とともに増加し、1歳までに38%、5～12歳までに80%が発症する。
- ・耳鼻科
急性/滲出性中耳炎、難聴(38～78%)。
- ・消化管(10%)
小腸狭窄、十二指腸閉鎖/狭窄(十二指腸狭窄の1/3がDown症候群に合併する)、鎖肛、Hirschsprung病、輪状痔等。
- ・内分泌
甲状腺機能低下症(10～40%) / 亢進症、糖尿病(1%以上)、小陰茎、停留精巣、陰唇低形成等。
- ・血液
白血病(特に急性巨核芽球性白血病(M7)を発症する率が高い)、TAM(一過性骨髄異常増殖症)等。
- ・神経
てんかん(8%)、infantile spasms等。
- ・整形
環軸椎関節亜脱臼(～14%：実際に有症状となるのは1～2%)、跛行等。
- ・免疫
免疫不全がみられることがある。
- ・呼吸器
喉頭/気管/気管支軟化症、睡眠時無呼吸等(喘鳴を呈するDown症児に喉頭・気管支ファイバースコープを行ったところ、過半数に軟化症所見を認めている)。
- ・精神症状
成人期の26.5%に発症。友人、家族その他重要な人物を失ったり、職場、学校、生活環境の変化が発症の引き金となる。ADHD 6.1%、conduct/oppositional disorder 5.4%、

aggressive behaviour 6.1%、depression 6.1%、autism 7%、Alzheimer's disease(30歳代に10%、40歳代に10～25%、50歳代に28～55%、60歳代に30～75%が発症)等。schizophrenia、psychosisは一般集団に比して低頻度である。

- ・歯科疾患
歯科疾患および歯軋りは一般集団より頻度が高い。
- ・皮膚病変

小児期に87%発症。掌蹠角化症40.8%、乾燥症9.8%、脂漏性湿疹30.9%、大理石様皮膚12.6%、溝状舌20%。成人期に入ると、毛包炎50～60%。その他アトピー性皮膚炎、真菌感染等が問題となる。

⑧ 予後と管理

易感染性、先天性心疾患(発症頻度40%)、白血病(発症頻度1%：通常の20倍)に左右される。日本では10歳生存率は90%に近く、死亡率は40歳を過ぎると急速に上昇する。10歳における生存率は先天性心疾患の合併により大幅に低下する。平均寿命は豪州からの報告で、一般群男性68.1歳、女性74.3歳に対し、Down症候群男性61.1歳、女性57.8歳であった。社会適応性は、精神発達療法、運動療法、言語療法：家族環境や教育、趣味の有無、医療的・養育的支援により大きく変化する。精神療法、運動療法、言語療法を6か月より開始、低学年のうちであれば普通学級で、その後特殊学級を考慮する。社会生活は専門性のある手作業の習得を目指す。芸術的創造性を伸ばし、支えることをすすめる。両親の家で生活をする成人Down症候群例は施設での生活を行う者に比して、活動性や社会適応性が劣る。両親の過剰な保護により、肥満傾向が生じ、活動性は低下、精神的に小児期の状態のままとどまってしまう可能性が大きい。

4 | その他

① 18トリソミー症候群

1) 疾患概念

18番染色体のすべてまたはその一部の重複(トリソミー)を原因とし、種々の外表・内臓形成異常と精神運動発達遅滞を合併する症候群。先天性心疾患(～100%：VSD、PDA、ASD等)を伴う。予後不良のため、外科治療は制限されることが多いが、近年、家族との綿密な遺伝カウンセリングの上、外科手術を行った症例の報告例が増加しつつある¹⁴⁾。ただし、明確な手術適応基準はない。

2) 診断

染色体検査, FISH法

3) 発生頻度

- (1) 出生児のなかで, 21トリソミーに続き, 2番目に発症頻度が高い常染色体異常である。
- (2) 1人/6,000~8,000出生の発生率(報告により1/3,600~1/8,500とばらつきあり。近年, 中絶の増加により発生率は減少傾向にある)。
- (3) 人種間の差異はないと考えられている。
- (4) 性比: 胎内での診断時の性比は, 男児を1としたときの女児の割合は0.9だが, 出生した児の性比は0.63となり, 出生までに女児優勢のselectionがかかる。

4) 遺伝的要因(染色体核型)

最も表現系に関与する余剰染色体領域は18q11-q12である。

- (1) **標準型18トリソミー(93.7%)**: 減数分裂もしくは体細胞分裂における染色体不分離が原因。95%は母由来。父由来はpostzygoticが主である。母由来の不分離は第1減数分裂に比して第2減数分裂に2倍の頻度で起こる(他のトリソミーでは通常は第1減数分裂に起こるパターンが多い)。母体年齢とともに増加。再発率1%以下。
- (2) **モザイク(4.6%)**: 体細胞分裂時の染色体不分離が主体。表現系は多岐にわたる。
- (3) **転座型(1.7%)**: まれ。

5) 再発率

再発率は母体年齢とともに増加。

6) 出生前診断

胎児エコー上絨毛膜叢嚢胞, large systema magna, 莓状頭蓋冠・overlapping finger.

3rd trimesterのトリプルテスト: hCG ↓ uE3 ↓ は18トリソミーの可能性大。

1st trimester(8~13週)でのpregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A) やfree beta-human chorionic gonadotropin(beta-hCG)低値は, 早期診断に有用と期待されている。

母体年齢とPAPP-A, beta-hCGを組み合わせたスクリーニングの検出率は76.6%, 偽陽性は0.5%といわれている。

胎児エコー上での異常検出頻度は, 手指の持続する位置異常89%; 絨毛膜叢嚢胞43%; 胎児頭蓋形態異常

(strawberry or lemon) 43%; 単一臍動脈40%; 心形成異常37%; 子宮内胎児発育不全(IUGR) 29%; 臍帯ヘルニア20%; neural tube defects 9%; cystic hygromaあるいはリンパ管拡張14%; 羊水過多・羊水過小12%; 腎形態異常9%。

7) 症状・予後・管理

周産期の異常: 早産, 過期産, 羊水を児が嚥下しないことに起因すると考えられる羊水過多(30~60%), 腎低形成に起因する二次的な羊水過少, 小胎盤, 単一臍動脈, 低出生体重児, 子宮内胎児発育不全, 胎児仮死, 骨格筋と皮下組織の低形成, 体動微弱, 啼泣微弱, 知能障害, 筋緊張亢進, 音に対する反応低下。

心血管合併症(90%以上): 90%以上の症例に心室中隔欠損症(VSD)+複数の弁疾患を合併するとの報告あり。ファロー四徴症(TOF)もみられる。他はASD, PDA等。10%ほどのケースではより複雑な心形成異常を合併する。DORV, AVSD, CoA, TGA, HLHS(左心低形成症候群)等。弁異常は余剰もしくは肥厚した弁尖が主体だが, 多くは血行動態的に軽度な異常にとどまる(50%以上に合併するのは心室中隔欠損, 心房中隔欠損, 動脈管開存。10~50%に合併するのは弁の異形成, 大動脈縮窄)。新生児期の致死的な問題として心疾患が主体となることはむしろ少ない(19%)。しかし, 早期の肺高血圧(PH)進行が問題となることがある。肺血管床の内膜, 中膜の肥厚が早期より高度とする報告がある。他のVSD合併症例より, 18トリソミーでは特にPHの進行が急速であるとする意見が多い。治療は心不全療法やチアノーゼやPHに対する酸素投与, モニタリングが主体となる。新生児期を乗りきると, 体重増加不良, PHが症状の主体となることが多い。手術適用は家族との相談を要する。大半の手術症例は入院を継続しているものが多い。

悪性新生物: 年齢が上がると, 18トリソミーではWilms腫瘍や肝芽腫の発症リスクが上昇する。Wilms腫瘍は新生児期の病理解剖上, 腎腫瘍として発見されることが知られており, 一般集団における発症機序とは異なる可能性が示唆される。

中枢神経系: 精神運動発達遅滞(100%), 筋緊張低下→亢進, 中枢性無呼吸発作, けいれん発作, 形成異常として小頭症, 小脳低形成, 髄膜脳瘤, 髄膜脊髄瘤(5%), 無脳症, 水頭症, 全前脳胞症, Arnold-Chiari奇形, 脳梁低形成・欠損, 大脳鎌欠損, 前頭葉欠損等。

頭部: 後頭部突出, 頭蓋幅狭小, 大泉門拡大。

顔貌: 眼間解離, 内眼角贅皮, コロボーマ, 白内障,

角膜混濁，網膜色素異常，（白内障，角膜混濁等の眼自体の異常が約10%にみられる），上向きの外鼻孔，短い鼻，後鼻孔閉鎖，耳介低位，眼裂短小，口蓋狭小，小顎，顎後退，小口症，口唇口蓋裂，小眼球症，歯の萌出時期は平均13.9か月，1/3に歯科的問題（歯列の乱れ，形成不全）。

聴覚器：中耳の拡大，側頭骨形成不全，中等度から重度の感音性難聴あり，小耳症，外耳道閉鎖，小耳介，隠耳症，ひだがなく単純な耳輪が認められる。

骨格：重度成長障害，固く握られた手，第2指の第3指へのoverriding，第5指の第4指へのoverriding，屈指症，合指症，橈骨欠損をはじめとするpreaxial limb deficiencies（5～10%），外転尖足・外反踵骨（50%），関節拘縮，側弯症（椎骨形成不全と無関係に存在，進行性），椎骨形成異常，肋骨形成異常，指趾爪低形成，母趾短小背屈，rocker-bottom foot，胸骨短小と骨化中心減少，項部皮膚余剰，短頸，小骨盤，股関節開排制限，小乳頭。

呼吸器：肺低形成，肺葉分画異常，喉頭軟化症，分泌物・舌根沈下等による上気道閉塞（呼吸障害が新生児期の重要な死因となる）10～50%に右肺分葉異常，横隔膜筋の低形成・横隔膜弛緩症，10%未満に気管食道瘻，気管軟化症，反復性下気道感染症・無気肺も合併しやすい。

消化管：臍帯ヘルニア，鼠径ヘルニア，横隔膜ヘルニア，横隔膜弛緩症，共通腸管膜，腸回転異常，回腸閉鎖，Meckel憩室，食道閉鎖，食道気管瘻，虫垂欠損，副脾，胆道胆管欠損，肥厚性幽門狭窄，鎖肛・肛門位置異常，総排出腔外反症，腹直筋離開，Prune belly anomaly（10～50%に食道閉鎖，10%未満に鎖肛，幽門狭窄）。

泌尿生殖器：嚢胞腎，重複尿管，巨大尿管，水尿管症，水腎症，馬蹄腎（2/3の症例に合併），腎尿管無形成，ただし，腎形態異常に比して，腎不全が問題となることは少ない，尿路感染の頻度は高い，スクリーニングとしての腎エコーは生後早期に求められる，停留精巢，陰核肥大，尿道下裂，小陰茎，陰唇低形成，卵巣低形成，双角子宮，内分泌：胸腺低形成，甲状腺低形成，副腎低形成。

皮膚：過剰皮膚，前頭部から背部の多毛，皮膚斑紋の強調，蹄状紋優位，第V指遠位屈曲線欠損。

予後不良で，およそ95%の受胎は胎内で死亡すると考えられている。40%のlive birthは生後1か月まで生存，5%の児は1歳まで生存，1%の児は10歳を超えて生存するチャンスがある。

② 13トリソミー症候群

1) 疾患概念

13番染色体のすべてまたはその一部の重複（トリソミー）を原因とし，種々の外表・内臓形成異常と精神運動発達遅滞を合併する症候群。先天性心疾患（90%：VSD，PDA，ASD等）を伴う。18トリソミー同様予後不良のため，外科治療は制限されることが多く，18トリソミーに準じて検討される。

2) 診断

染色体検査，FISH法。

3) 発生頻度

- (1) 出生児のなかでは，21トリソミー，18トリソミーに続き，3番目に発症頻度が高い常染色体異常である。
- (2) 1人/5,000～12,000出生の発生率（近年では出生前診断・中絶の増加により，頻度は1/20,000～1/29,000とする報告あり）
- (3) 人種間の差異はないと考えられている。
- (4) 性差：女性が優位，加齢とともにさらに女性優位に傾く傾向にある。

4) 遺伝的原因（染色体核型）

13q遠位部部分トリソミーでは，心形成異常，口蓋裂，眼異常の頻度は低い。多核白血球核小突起やHbF（胎児ヘモグロビン）の増加はほとんどみられない。

13q近位部部分トリソミーでは，重症な内臓奇形は少なく，多核白血球核小突起は増加，知能障害は著明。

- (1) 標準型13トリソミー（約80%）：第1もしくは第2減数分裂のどちらでも起こり得るが，第1減数分裂での不分離が多い。体細胞分裂時に不分離が起きた場合にはモザイクとなる。他のトリソミーに比して転座型が多い。そのほとんどが散発性D/D転座。特に13/14転座が多い。母由来が90%。父由来はpostzygotic mitotic errorsが主である。母体年齢とともに増加。再発危険率1%以下。母体年齢に左右されるが，概算で0.5%程度。
- (2) モザイク（少）：その比率の程度により重症度は変わる。
- (3) 転座型（約5～20%）：13；14 unbalanced Robertson転座が主である。13～15, 21, 22番染色体等と起こる。13；13転座ではmitosisで産生されたisochromosomesが原因である。部分トリソミーもしばしばみられる。

5) 再発率

再発率は母体年齢とともに増加する。

6) 出生前診断

胎児エコー上、全前脳胞症でみつかるケースが多い。18トリソミーと異なりトリプルマーカ等は役に立たない。

7) 症状・予後・管理

出生時のAPGAR値は低値。口唇裂、口蓋裂、多指症、小頭症、Rocker-bottom feet、小眼球症、頭皮・頭蓋骨の部分欠損、臍ヘルニア、その他のヘルニアの存在が特徴的。死産や子宮内胎児死亡が多い。

心血管合併症（80%）：心房中隔欠損（ASD）、心室中隔欠損（VSD）、動脈管開存（PDA）、右胸心（Dextrocardia）の合併が主。18トリソミーに比して、弁疾患の合併は少ない。DORVの合併例あり。弁異常は余剰もしくは肥厚した弁尖が主体だが、多くは血行動態的には軽度な異常にとどまる。新生児期の致死的な問題として心疾患が主体となることはむしろ少ない。しかし、早期の肺高血圧（PH）進行の問題あり。新生児期を乗りきると、体重増加不良、PHが症状の主体となることが多い。手術適用は家族との相談を要する。

その他の症状：全前脳胞症（60～70%）、単眼症、猿頭症（鼻が欠損もしくは両眼が近接）、顎骨前方の無形成、無嗅脳症、小脳奇形、脳梁欠損、水頭症、小頭、前額傾斜、眼合併症（50%以上；小または無眼球症・コロボーマ・網膜異形成・硝子体異形成・白内障・角膜混濁・緑内障）、耳介下方付着、耳介変形、中耳の拡大、側頭骨形成不全あり。中等度から重度の感音性難聴あり。小耳症、外耳道閉鎖が認められる。口唇口蓋裂、鼻背扁平、頭皮および頭蓋骨の欠損、前額部血管腫、anterior cowlick、横膈膜ヘルニア、臍ヘルニア、腸回転異常、異所性脾、異所性睪、嚢胞腎、重複腎、重複尿管、双角子宮、卵巣形成不全、多指症（60～70%；特に手のpostaxial polydactyly）、合指症、overlap-finger、rocker-bottom feet、外転尖足・外反踵骨掌紋では軸三又高位、猿線、指紋では弓状紋、足底紋腓側弓状S状紋（arch fiber S pattern）、髄膜瘤、喉頭軟化症、上気道狭窄（呼吸障害が新生児期の重要な死因となる）。

血液学的検査：多核白血球の核小突起増加、過分葉、HbF（胎児ヘモグロビン）高値、HbA2低値、HbGower2の出現、GPT、acid-Ph、ALP、LDH上昇。

予後は不良で、82%は1か月以内に死亡、95%が6か月以内に死亡する。少数のみが10代まで生存。成人例

は非常にまれ。最も一般的な死因は心肺停止69%；先天性心疾患13%；肺炎4%。長期生存例は、重度の精神発達遅滞がない例である。

③ Turner症候群

1) 疾患概念

(1)女性型外性器、(2)性腺萎縮による原発性無月経、(3)低身長、(4)性染色体構成が、正常X染色体が1つのみか、あるいはXまたはY染色体構造異常を伴う症候群。

2) 診断

染色体検査

3) 発生頻度

出生女児2,000人に1人程度。

4) 遺伝的原因（発症者の染色体核型と発生原因）

ほぼ30%が45, X核型で、残りは45, X/46, XX, 45, X/46, XYモザイク、Xの構造異常、または45, Xと構造異常のモザイク。

45, Xでは、母側のXが残っている場合と父側のXが残っている場合とがあり、その比率は理論的には2:1、DNA多型を使って実際に調べた結果では4:1。母年齢は正常より低いとする説と同じだとする説がある。自然流産のほぼ10%は45, Xで、45, Xの新生児1人に対して、199人が自然流産として失われている計算となる。

X・Y短腕末端の相同な2.3Mbに及ぶ偽常染色体領域（pseudo autosomal region1；PAR1）の末端近くにあるSHOX、Y染色体特異的成長遺伝子GCYが低身長に関係する。その他、PARのリンパ管形成遺伝子、卵母細胞における性染色体対合不全、染色体不均衡による非特異的な広汎的発達障害が想定される。

5) 再発率

45, X女性は性腺異形成による索状性腺を有し、無月経のため不妊なので、再発率の意義はない。しかし例外的に妊娠した症例の報告があり、13例、21回の妊娠では、自然流産が6回、死産が2回、残りの13回が生産であった。生産のうち帝王切開による出生が4例、脳水腫・口蓋裂が各1例、21トリソミーが1例だった。自然流産、周産期の障害、形成異常、21トリソミーが多いのは、45, X女性では暦年齢に比べて生理的年齢が高齢であるためと考えられている。45, X/46, XXその他のモザイク型Turner症候群では第二性徴・月経周期は1/3に発

現し、妊娠率も非モザイク型Turner症候群よりは高いとされている。

6) 出生前診断

胎児超音波異常：妊娠10～14週の超音波検査で頂部透明層拡大を認めたら、18トリソミー、45, X, 21トリソミーが疑われ、羊水染色体検査がすすめられる。馬蹄腎・左側心形成異常を認めた場合にも45, Xが疑われる。

7) 原因遺伝子

X・Y短腕末端の相同な2.3Mbに及ぶPAR1の末端近くにあるSHOX, Y染色体特異的成長遺伝子GCYが低身長に関係する。その他, PARのリンパ管形成遺伝子(未同定)が想定される。

8) 症状・予後・管理

・出生後は以下の症状から疑われ、染色体検査により診断される。

- (1) 新生児のTurner徴候：足背・手背の浮腫、翼状頸、大動脈縮窄。
- (2) 低身長：小学校入学時に身長100cm以下。Turner症候群では出生時に-1SD, 入学時に-2SD～-2.5SD, 思春期に-3.5SD～-4.0SD, 成人で-2.5SD～-3.5SD。
- (3) 無月経：一次性無月経が大部分だが、二次性のこともある。

・症状の特徴、管理は以下の通り。

- (1) 低身長：SHOX, GCY欠失、染色体不均衡により生じる。成長ホルモンが有効。
- (2) 外表奇形：中手骨短縮、外反肘、翼状頸、楯状胸等。
- (3) 性腺異形成：減数分裂時の相同染色体対合不全により説明される。ホルモン療法が有効。思春期年齢からのエストロゲン製剤の経口投与により二次性徴を誘発し、その後Kaufmann療法による月経誘導を行う。

・先天性心疾患（15～40%）

大動脈縮窄、大動脈二尖弁、大動脈弁狭窄、大動脈弁閉鎖不全、左心低形成症候群等の左心系の異常が多い。流産児の75%が左心系病変によるものであるとの報告もある。

特徴的かつ注意すべきものは、大動脈瘤、大動脈拡張等の大動脈基部の異常。大動脈縮窄、大動脈弁狭窄に関連して発症することが多い。若年から高血圧を合併する例が多い。解離性大動脈瘤の危険があり、10代での死亡例もある。病理組織学的には、Marfan症候群と同様、中膜壊死の所見を呈する症例が多い。

大動脈縮窄に対するバルーン拡張術は、大動脈解離の

危険性から控えたほうがよい。

・腎臓疾患（25～40%）

馬蹄腎が最も多い。その他、重複腎盂・尿管、回転異常、無形成腎、異所性腎、尿管膀胱接合部の狭窄等がある。膀胱尿管逆流現象、尿路感染症に対する治療が必要な場合がある。

5 | 染色体異常症の検査に関するガイドライン

①発症者を対象とする染色体検査

染色体検査は、通常、発症者の確定診断を目的として行われる。結果的にその情報が、両親および血縁者に影響を与える可能性があることについて、検査前に十分説明し、理解を得なければならない。

②保因者の判定を目的とする染色体検査

- (1) 染色体検査は、染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合、両親のいずれかが保因者であるかどうかを明らかにし、将来、子孫が染色体異常症に罹患する可能性を予測するための保因者検査として行われることがある。
- (2) 両親が均衡型転座保因者でない場合、次子の再発率は無視できる程度に低いと考えられるが、性腺モザイクの可能性を考慮すると、一般集団と全く同等とはいえない。
- (3) 保因者検査を行うにあたっては、被検者に対して、その検査が本人の健康管理に直接役立つ情報を得ることを目的とするのではなく、将来の生殖行動に役立つ可能性のある情報を得るために行われることを十分に説明し、理解を得なければならない。
- (4) 保因者検査を行う場合には、担当医師および関係者は、診断の結果明らかになる遺伝的特徴に基づいて、被検者およびその血縁者や家族が差別を受ける可能性について十分に配慮しなければならない。

③出生前染色体検査および診断

- (1) 出生前検査および診断として染色体検査を行うにあたっては、倫理的および社会的問題を包含していることに留意しなければならない。特に以下の点に注意して実施しなければならない。
 - i) 胎児が罹患児である可能性（リスク）、検査法の診断限界（特に低頻度のモザイクは診断できないことがある）、母体・胎児に対する危険性、副作用等について検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行うこと。

- ii) 検査の実施は、十分な基礎的研修を行い、安全かつ確実な検査技術を習得した産婦人科医により、またはその指導のもとに行われること。
- (2) 侵襲的な絨毛採取、羊水穿刺等による、出生前染色体検査・診断は、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」⁹⁾に従って、夫婦からの希望があり、検査の意義について十分な理解が得られた場合に行う。
 - i) 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合。
 - ii) 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合。
 - iii) 高齢妊娠の場合。
 - iv) その他、胎児が重篤な染色体異常症に罹患する可能性のある場合。
- (3) 出生前診断技術の精度管理については、常にその向上に務めなければならない。

母体血清マーカー検査の取り扱いに関しては、厚生科学審議会先端医療技術評価部会出生前診断に関する専門委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」、日本人類遺伝学会倫理審議委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」、および日本産科婦人科学会周産期委員会による報告「母体血清マーカー検査に関する見解について」を十分に尊重して施行する。

2 単一遺伝子異常

1 Marfan症候群（MIM#154700）

①疾患概念

Marfan症候群は、結合織（細胞外マトリックス）異常が原因の遺伝性疾患で、その表現型（phenotype）により診断される。常染色体優性遺伝である。発生頻度は、少なくとも5,000人に1人の割合で認められている。しかし、25%は遺伝性が証明されず、*de novo*変異で発症したと考えられている。

②遺伝子の異常

1) フィブリリン1遺伝子（FBN1）の変異

15番染色体上（15q21）のフィブリリン1遺伝子（*FBN1*）の変異であり、変異は遺伝子の全領域に存在する。遺伝子異常は、1,000以上報告されており、それぞれの変異は、それぞれの家系や散発例で特徴がある。その変異の特徴は、大きく3つに分類することができる。

- (1) 1つの塩基の変異により、アミノ酸が1つだけ異なるタンパクが生成される場合（システイン残基が関与するものが多い）。
 - (2) 遺伝子の変異により遺伝子の長さが短くなり、作られるタンパクが小さくなる場合。
 - (3) 遺伝子の部分的欠損のために、フィブリリンタンパクの部分的欠損を生じる場合。
- これらの遺伝子の変異と表現形や重症度との関連は、不明であるが、*exon24-32*は*neonatal region*と呼ばれ新生児のMarfan症候群において比較的高頻度に変異が検出されるとの報告もある。フィブリリン1がTGFβシグナル系の制御に関与することから、*FBN1*異常がTGFβシグナル系の活性化をもたらす病態形成に関わるとする説が有力視されている。

2) TGFβ受容体遺伝子（*TGFBR1*, *TGFBR2*）の変異

細胞外マトリックスのタンパク合成を担うサイトカインであるTGFβのI型およびII型受容体の遺伝子変異によるMarfan症候群が最近報告された。本遺伝子はMarfan症候群類縁疾患であるLoyes-Dietz症候群の原因遺伝子であることも示されているが、Marfan症候群の病態におけるTGFβシグナル系の重要性を示唆している。

なお、遺伝子変異の証明による発病予測や重症度判定は困難であるが、経過観察を行う上で有用な情報を得ることが可能になる。

③診断

De PaepeらによるGhent基準（1996年）が日常診療で用いられているが、2010年新しいGhent基準¹⁵⁾が提唱され、より大動脈表現型（バルサルバ洞拡大）と水晶体亜脱臼、家族歴・遺伝子異常が重視された基準となっており、僧帽弁逸脱、整形外科の特徴、皮膚所見、肺病変、硬膜拡大等は*systemic score*として点数化し一定の点数を超えた際に身体所見ありとして診断するシステムとなった。現段階では従前のGhent基準（1996年）に基づき記載する。

発端者（診断を受ける人）が、

- (1) 家族歴・遺伝歴に該当項目のない場合、少なくとも2器官で大基準を満たし、もう1つの器官の罹患がある場合、
- (2) Marfan症候群を来す変異が家系内で検出されており、1器官での大基準を満たし、もう1つの器官の罹患がある場合、
発端者の親族が、

- (3) 家族歴・遺伝歴の項目での大基準項目が1個存在し、1器官での大基準を満たし、もう1つの器官の罹患がある場合、

以上が Marfan 症候群と診断される。評価すべき項目としては(1)骨病変、(2)眼病変、(3)心血管系病変、(4)肺病変(気胸、プラ等)、(5)皮膚病変(皮膚線条等)、(6)硬膜(dural ectasia)、(7)家族歴・遺伝子異常について評価を行う(各項目の詳細については成書を参照されたい)。

④心臓血管系の異常

大基準(以下の2つがある。)

- (1) バルサルバ洞の拡大(年齢により基準値が異なる)
- (2) Stanford A型解離(上行大動脈を含む解離性大動脈瘤、限局性の場合には診断が困難)

小基準(以下の4つがあるが、3、4はあまりない。)

- (1) 僧帽弁逸脱
- (2) 胸部下行大動脈、腹部大動脈の拡大、解離
- (3) 肺動脈の拡張(まれ)
- (4) 僧帽弁輪の石灰化(まれ)

⑤循環器検査

胸部単純レントゲン、心電図、心エコー、CTあるいはMRI検査を行い診断する。

- (1) Marfan 症候群および不全系で心臓血管系の正常群
年2回の胸部単純レントゲン、心電図、心エコー検査を行う。腹部大動脈も同時に観察する。年1回はCTあるいはMRI検査を行う。
- (2) なんらかの心臓血管系異常群が認められる場合
年2回の胸部レントゲン、心電図、心エコー検査、全身のCTあるいはMRI検査を行う。大動脈瘤や弁膜症が手術適用に近い場合は、頻度を増やすことがすすめられる。3か月以内に1回の画像診断による検査を行うことが必要である。
- (3) 全身所見の評価として手首サイン・側弯等の整形外科的所見の評価、眼科診察による水晶体亜脱臼等の評価を行う。CT/MRI検査を実施した際には心・大血管の評価だけでなく、肺病変(プラ)、硬膜拡張(dural ectasia)の有無等全身の評価を行うことが重要である。

⑥注意すべき病状の進行

ここでは項目のみを列記し、詳細は他書にゆずる。

- (1) 急性大動脈解離
- (2) 大動脈瘤破裂
- (3) 大動脈弁輪拡張症(大動脈弁閉鎖不全症)

- (4) 僧帽弁閉鎖不全症
- (5) 心不全による高度の心筋障害
- (6) 不整脈(上室性、心室性)

⑦治療および生活管理等

ここでは項目のみを列記し、詳細は他書にゆずる。

- (1) 薬物治療
- (2) 手術治療
- (3) 運動制限
- (4) 妊娠出産(妊娠出産のガイドライン参照)

⑧着床前診断

我が国においては行われていない。米国ではいくつかのセンターで行われている。

⑨予後

最近の手術成績は遠隔成績を含めて非常に良好で、心血管病変を発症しても適切な治療により70歳以上の生存が可能と思われる。他部位の血管病変の進行・発生による再手術は多く、10年の再手術回避率は64%であった。特に、大動脈解離を合併すると残存病変に対する再手術が多い傾向にある。外来でのフォローを怠ることなく、再手術を決定することが、長期生存の重要なポイントである。

Marfan 症候群の類縁疾患として以下に挙げるような疾患がある。例えばLoeys-Dietz 症候群では血管の蛇行等が目立つとともに、より若年で重症の大動脈病変を呈することが多いため、早期鑑別が重要視されている。

- ・Loeys-Dietz 症候群(LDS): 両眼解離症、口蓋裂/口蓋垂裂、上行大動脈拡張/解離を三徴とする症候群。
 - ・家族性胸部大動脈瘤/解離症候群Familial Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection Syndrome (FTAAD)
 - ・Ehlers-Danlos 症候群(EDS)
- 等。

2 心中隔欠損

心中隔欠損は、単独の先天性疾患のなかで最も頻度が高い心室中隔欠損症(VSD)30%(出生300に1人)や心房中隔欠損症(ASD)10%(出生1,000に1人)、心内膜床欠損症(ECD, AVSD)数%が含まれる、臨床的に重要な疾患群である¹⁶⁾。心室中隔欠損症では人種による欠損部位の違いがあり、心房中隔欠損症は女性に多い。心内膜床欠損症はDown 症候群(21トリソミー)に高率である。これらは、欠損症発生に特定の遺伝子が関与し

ていることを示唆した。さらに心疾患を伴う多くの症候群が心中隔欠損を合併し、その遺伝子座が確定してきたが、病型に特異的とはいえない（Gruber PJらのreviewの表参照）^{17),18)}。NKX2-5（伝導障害を伴う心房中隔欠損症）、*TBX5*（Holt-Oram症候群）に次いで、家族性二次孔心房中隔欠損症に*GATA4*変異が証明された意義は小さくないが¹⁹⁾、これら転写因子は相互にそして多くの下流遺伝子群へ作用するカスケードに特徴があり、発生機序の解明は複雑さを増したともいえる。心房および心室中隔は複数の組織からなり、組織成長と癒合閉鎖に至る複雑な時間的空間的過程が想定される。さらに、胎生期血行動態の胎児心臓への作用も病態を修飾する。日常診療でcommon diseaseとして遭遇する心中隔欠損を遺伝子レベルで理解することは、いまだ容易ではない。

遺伝学的検査の臨床的意義は、臨床家を困惑させるテーマである。外科治療の進歩により、単独疾患としての心中隔欠損の生命予後が著しく改善して一般人と遜色ない今日、多因子遺伝を反映した経験的再発率を示して患者家族を励ましているのが遺伝カウンセリングの現状である。しかし、濃厚な家族例では新たな遺伝子変異が発見される可能性があり²⁰⁾、遺伝子解析の目的に研究的側面があることを率直に説明し、プライバシーの保護を前提に協力を願うことがある。

3 Holt-Oram 症候群 (MIM#142900)

① 概念

1960年にHolt MとOram Sが、上肢の奇形に心房中隔欠損を合併した4世代家系を報告した²¹⁾。出生10万人に1人とまれな疾患で、常染色体優性遺伝形式をとる。先天性心疾患と上肢特に母指・橈骨側の異常で臨床診断する。さらにいずれかの症状に家族内発生（常染色体優性）があれば確実である。BassonやNewburyの臨床診断と家系集積が^{22),23)}、1997年の原因遺伝子*TBX5*の同定とその後の遺伝子変異一表現型検討の基礎になった²⁴⁾。数種類ある心臓・手症候群heart-hand症候群が整理され、本症候群（HOS）はType1、最も多いものに位置づけられている²⁵⁾。心形成異常発生への*TBX5*関与の証明が、改めて本症候群への関心を高めたことも確かである。

② 心血管病変の特徴

HOSの95%に先天性心疾患を合併し、伝導障害（房室ブロック）を伴う二次孔心房中隔欠損症が典型である。Sletton LJの文献集積189例（1974～95年）では心房中隔欠損症が60.3%を占め、心室中隔欠損症では多発性筋

性部欠損が多く、心内膜床欠損症（一次孔心房中隔欠損）、左心低形成の報告もある²⁶⁾。Newbery-Ecobの報告55例（家族性44、孤立性11）では心房中隔欠損症（34%）、心室中隔欠損症（25%）、フォロー四徴症と続き、心電図異常（伝導障害）のみが39%であった。心疾患と上肢異常の関連については、重症度に相関を認めたのに対して、上肢異常が中心で、心疾患の頻度が少ない家系が存在することが示された。

③ 臨床像

上肢から肩甲部の異常は表現型の幅は広く、同一家系内でも一定しない。多くは両側性であり、片側性の場合には左側病変が高度であると指摘されてきた。母指の異常（母指欠損・低形成、3指節母指）が95%、橈骨欠損・低形成が38%、アザラシ肢10%で、その他に合指、欠指、尺骨異常等がある。鎖骨、肩甲骨、胸骨、肋骨の異常もあり、上肢と胸部のX線検査が重要である。下肢の異常はない。このような四肢骨格異常には発生学的な根拠がある。顔貌は、前額や下顎が広くやや角張って、眼間は狭く鼻柱が短いことが指摘されているが、他の心臓-手症候群と区別できるような特異なものではない²⁷⁾。精神遅滞は認められていない。

HOSを他の心臓-手症候群と臨床的に鑑別すべきである。Tabatznik症候群 Type II、heart-hand症候群 type III（Spanish type、中指関節欠損による短指症）、Char症候群やUlnar-mammary症候群（*TBX3*に変異）では尺骨側に異常がある。Vater連合（MIM#192350）や鰓弓症候群brachial arch syndrome（MIM #164210 Goldenhar症候群）も除外する。

④ 原因遺伝子

1997年に、英国と米国のグループからほぼ同時に染色体12q24.1上の*TBX5*変異が報告された。その後、遺伝子変異は37種以上発見され、変異の範囲・種類と臨床像の相関について議論が続いている²⁸⁾。

*Drosophila*等のモデル生物で、発生を制御する遺伝子発現のカスケード研究が進展した。発生に関与する遺伝子群は種を超えてよく保存されており、成長因子あるいは転写因子（DNAの制御領域に結合して他の遺伝子のon/offを切り替える）をコードしている。T-boxファミリーはこのような発生段階の遺伝子群で、20以上の遺伝子が知られ、180のアミノ酸からなる共通部分T-boxを特徴とし、別名Brachyury遺伝子である^{29),30)}。細胞接着、特に脊索を形成する中胚葉で発現し、実験発生学に知見蓄積がある。その転写因子の1つである*TBX5*のへ

テロ異常がHOSの原因であったことは、当然ながら、一疾患の原因解明にとどまらず大きなインパクトをもたらした³¹⁾。TBX5が前肢の形成に必須であること、左心室、房室弁、心房中隔さらに伝導系中枢部に発現していることが確認されている³²⁾。

⑤遺伝学的検査とカウンセリング

的確な臨床診断、すなわち母指・橈骨側変と心疾患の合併および家族集積のもとでは、TBX5変異は70%以上に検出され³³⁾、浸透率はほぼ100%である。家族性15%、*de novo*変異85%である。前提となるべき的確な臨床診断について、*Circulation*誌に掲載された薬指短縮と心房中隔欠損症合併症例へのコメントが教訓的である³⁴⁾。家族調査は本症候群診断に極めて重要であり、母指低形成の確認にX線診断が必要との記述もみられる。しかし、生命予後が良好である本症候群では、偏見をおそれ上肢や指の異常は隠されることが多いので、良好な患者-医師関係が成立し、十分な理解があつて初めて可能となる。両親を含む遺伝学的検査を行う意義は大きい³⁵⁾。例えば発端者が*de novo*変異による場合、同胞の発症可能性は無視できる。

4 Alagille症候群 (ALGS1 MIM#118450)

①概念

フランスの小児肝臓病学者 Daniel Alagilleが1975年に記載した、肝内胆汁うっ滞に心疾患（肺動脈弁および末梢性狭窄）、眼症状（後部胎生環）、椎体異常（蝶形椎体）、特有の顔貌（広い額、窪んだ眼、とがった顎）を伴う症候群である³⁶⁾。これら5症状のうち3つ以上を認めるとき臨床的診断がなされ、新生児・乳児期の閉塞性黄疸で発症することが多い。Alagille自身のreview80例では、5/5が26例、4/5が42例、3/5が12例であった³⁷⁾。1997年にJAG1 (20p12)の変異が証明され³⁸⁾、多くの施設から70～90%以上の患者で遺伝子変異が検出された。JAG1はNOTCH1のリガンドをコードしている。その後、JAG1変異陰性の本症候群患者から、NOTCH2変異 (1p13-p11) が同定された。高度な腎病変が特徴的である (ALGS2 #610205)³⁹⁾。

JAG1変異をもとに見直された臨床像は、表現度の幅が著しく広く、すなわち家系内で同じ遺伝子異常がありながらもほぼ無徴候から重症まで観察された。7万～10万出生に1人とされてきた頻度は、軽症例を含めばさらに多いと考えるべきであろう。肝疾患が中核をなす症候群であり典型例の診断は容易だが、心病変のみで家族内

発症し遺伝子変異が認められる例も報告されているので注意が必要である⁴⁰⁾。

②心血管病変

90%前後になんらかの心血管病変を伴い、肺動脈末梢性狭窄症が特徴的である。JAG1変異陽性154例と臨床診断46例、計200例の詳細な報告では、94% (187例) に心血管病変があり、肺動脈末梢性狭窄症 (70例)、ファロー四徴症 (23例)、肺動脈弁狭窄症 (15例)、心室中隔欠損症 (10例)、心房中隔欠損症 (10例)、大動脈縮窄症 (4例)、大動脈弁狭窄症 (2例) であった⁴¹⁾。生命予後に影響する疾患はファロー四徴症で、肺動脈高度狭窄や肺動脈閉鎖例がみられ、適切な外科治療が予後を改善する。肺動脈末梢性狭窄に対してバルーン拡張法 (cutting balloon, stent併用) が試みられているが⁴²⁾、慎重に適用を考慮すべきである。なお、ファロー四徴症230例の遺伝子分析では、JAG1変異はわずか3例 (1.3%) であった。その他に、腹部大動脈縮窄症 (Middle aortic syndrome) や⁴³⁾、腎動脈狭窄、多発性腎嚢胞や腎異形成、頭蓋内血管病変 (動脈瘤、Moyamoya) の報告が散見され、全身に及ぶ血管病変に注意が必要である⁴⁴⁾。適宜、血圧評価、神経学的評価、画像診断 (MRA等) を考慮すべきである。

③生命予後

症状と重症度には広い幅があるので、1例ごとに慎重に評価することが重要で、肝疾患と心疾患の重症度判定がポイントとなる。特に、小児慢性肝疾患として重要で肝移植の対象となり得る。小児臨床遺伝部門や小児肝疾患専門部門から報告された、324例の長期予後 (平均観察期間約10年) はかなり厳しいものであった。肝移植施行28% (91例)、死亡27% (88例)、最も多い死因は肝不全である。新生児期の胆汁うっ滞で発症した場合は特に予後不良であるが、遅発性発症もあり得る⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾。肝疾患と心疾患に続く頭蓋内出血も注目すべきで、約10% (22例) にみられた。脳動脈瘤等の血管病変が重要で、凝固障害による出血傾向や高血圧も増悪因子となる。さらに、重篤な肝障害がなくても、あらゆる臓器で好発する出血に注意が必要である。

④原因と遺伝カウンセリング

常染色体優性遺伝である。責任遺伝子として、20p12に局在するJAG1の変異が証明され、70～94%の患者で遺伝子変異が検出される^{38), 40)}。JAG1は広範な臓器で発現しているが、発生過程では、JAG1タンパクは細胞

表面に発現し、Notchシグナル系のリガンドとして機能しており、JAG1-Noctch結合が成立した細胞は、将来に備えるべく分化が停止される。全欠失、フレームシフト、点変異等多彩な遺伝子異常由来の変異JAG1タンパクがJAG1-Noctch結合に対してdominant-negativeに作用する可能性がある。JAG1陰性例に、発生の意義をほぼ同じくするNOTCH2の変異が認められた（#610205）。

変異と表現型には相関が乏しく、さらに同一家系内でも臨床像は異なる。浸透率94%（Dhorne-Pollet, 1994）、*de novo*変異による孤発例は15～50%といわれる⁴⁸⁾。しかし、発端者の家族調査からJAG1変異を認めた53例の検討では、21%（11例）のみが臨床所見（3/5）からの診断可能、32%（17例）軽度の所見、47%（25例）で所見なしであった⁴⁹⁾。心病変以外に所見がないにもかかわらず遺伝子変異を認めた例も報告された⁴⁰⁾。慎重な臨床診断とともに、疑わしい場合は家族の遺伝学的検査の意義を説明すべきである。父親からよりも母親からの遺伝証明が多い（33家系中、母12、父3）ことは、胎内環境も一因かもしれない。片親にモザイクが証明されることもある（4/51家系）^{50),51)}。

5 Noonan症候群（NS1 MIM ID#163950）

①概念

NoonanとEhmkeが1963年に報告したTurner症候群に似た症候群で、低身長、眼間解離、眼瞼裂斜下、肉厚の耳介等の特徴的顔貌と、短頸、翼状頸、乳頭間解離、胸郭異常（楕状胸）、母斑、リンパ浮腫、停留睾丸等がみられる。一部は軽度の精神遅滞を示し、血液凝固障害もみられる。顔症状は新生児から幼児期に明瞭で、この時期の臨床診断は容易であるが、成人すると特徴を失う傾向がある。罹患率は1,000～2,500人に1人である。本症の70～80%が心疾患を合併し、先天性心疾患の1.4%を占める。肺動脈弁異型性狭窄と肥大型心筋症が特徴である⁵²⁾。

②心血管病変の特徴

肺動脈弁狭窄が20～50%と最も多く、肺動脈狭窄の7%をNoonan症候群が占めるといわれるほどである。肺動脈弁異型性狭窄、末梢部狭窄さらに二次孔心房中隔欠損症（10～20%）の右心系疾患を高率に合併し⁵³⁾、心内膜欠損もスペクトラムに含まれる⁵⁴⁾。肥大型心筋症は20～30%に合併し、心室拡張機能障害（拘束型心筋症様）が特徴である⁵⁵⁾。不整脈や突然死の発生は少ない。

日常診療上の問題は、肺動脈弁異型性狭窄治療法の選択である。禁忌ではないが、バルーン拡張術は狭窄の解除効果に乏しく、肺動脈損傷による出血の危険がある。小さめのバルーンを選択し低圧で行う慎重さが必要で、手術時期を遅らせる姑息的治療と考えるべきである。手術では弁切開に弁輪拡大術を加えるのが一般である。合併する心房中隔欠損症の短絡量増加にも注意する。

③臨床像

1) 血液凝固リンパ障害

病歴上の異常出血や血液凝固検査値異常が30～60%にみられる。PTT延長、凝固因子（V、VIII、XI、XII、protein C、von Willebrand）減少、血小板数減少、血小板機能低下等様々である。侵襲的検査や手術前にスクリーニング検査を行うこと、アスピリン投与を控えること等が重要となる^{52),56)}。まれに若年性骨髄単球性白血病（JMML）の報告がある。20%ほどに、リンパ障害がみられる。新生児期には足背の浮腫、頸部cystic hygromaが好発する。乳児期以降も、肺、胸腔、腸管、外陰部等にリンパ液貯留がみられる。リンパ管過形成による。

2) 神経発達

関節の過伸展や筋緊張低下により乳幼児期の運動発達は遅れがちである。30%ほどに軽度の精神発達遅滞がみられるが、ほとんどは普通学校の教育で十分であり、特別な教育支援を必要とするのは10～15%である⁵²⁾。二峰性のIQ分布も報告されている⁵⁷⁾。Noonan症候群と知らされた両親が、精神発達遅滞の情報につまずくことが度々で、個別指導をすすめることが重要である。悪性高熱の報告があるので、全身麻酔に際して、軽度の筋疾患、creatin kinase（CK）上昇合併に注意が必要である⁵²⁾。

3) 成長と内分泌

出生時身長は正常。乳児期の哺乳障害は見逃されてきたが高率であり育児指導の要点となる。胃腸機能障害とされているが徐々に改善する。年間伸張率が遅れ、骨年齢や二次性徴開始も2年ほど遅れる傾向にあり、成人期には40～50%が3パーセント以下である⁵⁸⁾。低身長が特に目立つ場合（-2SD以下）は、7～8歳までに成長ホルモン分泌検査を実施し、分泌不全が示されたら補充療法を行う。成長ホルモンが肥大型心筋症を増悪させた例は報告されていないが、心エコー検査による慎重な経過観察が必要である。男児の60～80%に合併する停留睾丸に対しては、幼児期は泌尿器科専門医による手術適用の判断、思春期は内分泌・泌尿器科専門医による

性ホルモン補充の適用評価が必要となる⁵²⁾。

④診断および原因遺伝子

循環器疾患の診断、特に断層心エコーによる肺動脈弁の観察に加えて、いくつかの特徴的身体所見を認めることにより、Noonan症候群の臨床的診断は比較的容易である。女性患者では、染色体検査でTurner症候群を否定することは有益である。

高頻度に見られる疾患であり半数は常染色体優性遺伝形式とされながら疾患遺伝子の同定は遅れた。2001年Tartagliaらにより原因遺伝子の1つとして*PTPN11* (12q24.1) が同定された⁵⁹⁾。*PTPN11*はプロテインチロシンフォスファターゼである*SHP2*をコードする遺伝子で、発生過程で細胞間シグナル伝達に重要な役割を果たしており、心臓形成過程では半月弁に発現がみられる。変異はgain of function機序で作用する⁶⁰⁾。臨床診断例の約50%で異常が確認されている (NS1; 家族発症例で59%、孤発例では37%である)。その後*PTPN11*に変異が見られなかった群の遺伝子解析で他の遺伝子に原因変異が同定された。*KRAS* (12p12.1) の変異群はNS3 (MIM#609942) とされ、数%に限られるが、頭蓋骨癒合を伴う身体症状、心血管病変、血液疾患等重篤なものが多い。*SOS1* (2p22-p21) 変異は約20%に認められNS4 (MIM#610733) に分類されて、皮膚角化症や毛髪等外胚葉異常の特徴が指摘されている⁶¹⁾。さらに、*RAF1* (NS5)、*NRAS* (NS6) の変異も示され、遺伝子変異と臨床症状特に心疾患との関連について検討が進んでいる⁶²⁾。

⑤鑑別診断

Noonan症候群に遺伝的異質性があることは、類似の臨床症状で鑑別に苦慮する疾患、同一家系で異なる症状を示す例等が数多く報告されてきたことを説明する。LEOPARD症候群とNF1、Watson症候群との鑑別診断が問題となる⁶³⁾。一部にオーバーラップが認められる。

LEOPARD症候群は、1969年にGorlinが記載した症候群で、Lentiginosities, ECG abnormalities, Ocular hypertelorism/Obstructive cardiomyopathy, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, Deafnessの症状よりなる。Lentiginositiesは生下時から認めることもあるが、多くは小児期に出現して徐々に増加する、平坦で暗褐色ないし黒で径1~2mmという、極めて特徴的な母斑である。Lentiginositiesと難聴の存在がNoonan症候群と区別する症状であったが、これらを欠く場合、鑑別は困難でもあった。現在、*PTPN11*変異および一部症例に

*RAF1*変異が判明し、同一座における異なる変異を意味するアレル異質性 (allelic heterogeneity) とされている。表現型-遺伝子連関の研究で、肥大型心筋症は73% (19/26) に認められ、突然死 (2/19) や致死的不整脈 (2/19) が報告された^{64), 65)}。

神経線維腫症 neurofibromatosis NF1 (von Recklinghausen病) は、17番染色体上の*NF1*変異による。代表的な前癌遺伝子*RAS*のdown regulatorであるneurofibrominをコードしている。表現度の差が大きく、加齢とともに増殖性症状が出現することが知られる。数%に心疾患を合併し、肺動脈弁狭窄症が多い。母斑cafe-au-lait spotsのみで神経線維腫がみられない小児期には鑑別に注意を要する。成人期にNoonan症候群が症状軽減するのとは対照的であり、親との面接が診断に有効となる。オーバーラップ疾患 Neurofibromatosis-Noonan症候群 (MIM 601321) にも、分子レベルでの検討が必要である^{66), 67)}。

⑥再発率

常染色体優性遺伝であるが、浸透率は高くないと考えられている。罹患した親から子どもへの遺伝は母親からが多い (母父比は3:1)。停留睾丸等による男性不妊症が原因と考えられる⁵²⁾。孤発性も多いが、症候が加齢とともに軽くなり、親の症状が顕著でないことがある。

6 肺動脈性肺高血圧 (PAH)

①遺伝形式と責任遺伝子

肺動脈性肺高血圧 (PAH) の遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、10~20%と低い不完全浸透率である。また家族性PAH (fPAH) には特有の表現促進現象 (genetic anticipation) があり、次世代ではより若い年齢で発症し、症状も重篤になりやすい^{68), 69)}。

fPAHの頻度は概ね6.2~10%である⁶⁹⁾⁻⁷¹⁾。つまり90%以上は孤発例であり、家族例とは男女比、発症年齢、自然歴で有意差がない。男女比は成人で1:2だが小児例ではその比が1に近くなる^{70), 71)}。

fPAHの疾患座は家族例の連鎖解析により、当初は染色体2q31-32にあると推測された^{72), 73)}。しかしその後、2q33 (locus *PPH1*) にある、transforming growth factor β (TGF β) 受容体ファミリーの1つであるbone morphogenetic protein receptor type2のgermline変異がfPAHのみならず特発性PAH (iPAH) や、続発性PAHでも認められている⁷³⁾⁻⁸⁰⁾。2008年のDana Point新分類では、これらの遺伝子変異を認めるもの、家族性発症を認めるものは遺伝性PAHとして分類されている。日本

人においても孤発例，家族例ともに遺伝子変異が検出されている。

② HLA抗原

HLA-DR, DQおよびHLA-class IIとの関連は明らかでない⁸¹⁾が，HLA-DQB1*0301 (DQ7)との関連は報告がある⁸²⁾。

③ PAHとBMP受容体遺伝子変異

TGF β 受容体ファミリーのうち，2つの遺伝子がhPAHに関連している。正常ではリガンドであるBMP2, 4, 7がtype I受容体とtype II受容体とで形成されているヘテロ2量体の複合体に結合し，serine-threonine tyrosine kinaseを活性化した後，Smad (Smad1, 5, 8とSmad4)のリン酸化とLIM kinase等の細胞内シグナル経路を介して細胞増殖を抑制し，またapoptosisを活性化する。BMPR2は染色体2q33上にあり，130kbで13exonから成り産物は1038アミノ酸から成る^{83), 84)}。リガンドのうちBMP4, 7は発生途中の肺芽に存在し，BMP受容体は胎児の肺形態形成に重要な役割を担っている⁸⁵⁾。

BMP受容体type IIの発現はPPHで減少している⁷⁸⁾。Bmpr2を肺血管内皮細胞から特異的に除去したマウスではPAHを生じやすい。

④ BMPR2変異

変異はexon5とexon13を除くすべてのexonで報告されている。またexon6, 8, 12では多型が認められている。この変異はhPAHで70%，孤発例でも11～40%の頻度で存在する。すでに140以上の部分欠失，ナンセンス，ミスセンス，フレームシフトを含む変異が報告されている。そして変異の約70%はコドンの中途終止 (premature termination) であることから，PAH発症はBMP受容体type IIのハプロ不全によると考えられている。ミスセンス変異は，主にリガンドであるBMPと結合する部分やserine-threonine kinaseの部分で生じており，これらの部分が受容体機能として重要と思われる。BMPR2変異の一般人での頻度は不明瞭であるが，少なくとも0.01～0.001% (1万～10万人に1人)とされている。BMPR2変異の保有者は血管拡張反応が弱く診断時年齢が若く，死亡までの期間が短いことが指摘されている。

⑤ ALK1とEndoglin

遺伝性出血性毛細血管拡張症hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) (Rendu-Osler-Weber症候群)は肺，

肝，そして脳血管の動静脈瘻，皮膚粘膜野毛細血管拡張，繰り返す鼻出血，消化管出血，脊髄出血を特徴とする疾患である。このHHTでは約15%にPAHを合併し，一部の症例ではTGF β 受容体ファミリーに含まれるactivin receptor-like kinase type-1 (ALK1)をコードするACVRL1およびendoglinをコードするENGに変異が同定されている^{86), 87)}。ACVRL1変異陽性の症例はより若年で発症し，他のPAHより予後不良と考えられる。ALK1は血管内皮細胞に特異的に発現している受容体で，TGF β が弱いながらも結合する。一方，endoglinも血管内皮細胞に高レベルに発現しており，TGF β のTGF β type1, type2受容体への結合を補助する働きがある。日本人小児のHHTにもACVRL1変異の報告がある。

⑥ その他の遺伝子

angiopoietin-1と内皮細胞に存在するTie2受容体チロシンキナーゼの経路がPAHで活性化している⁸⁸⁾。このangiopoietin-1のシグナル活性化はBMP type2受容体の正常シグナル伝達に必要なBMPR1A (BMP type1A受容体)の低下を伴っている^{89), 90)}。

BMPR2変異と同じく，BMPR1変異もSmad依存性細胞増殖シグナルを惹起する。

PAHの一部や食欲減退薬によるPHでは，セロトニントランスポーター遺伝子多型のLアレル (セロトニントランスポーターの発現が亢進している型)を有する頻度が高い。実験的低酸素PHでは5-HT2B受容体が増加して結果的にセロトニンへの感受性が亢進し，細胞増殖が生じている⁹¹⁾。

Bmpr2ノックアウトマウスのホモ接合体は子宮内で死亡するが，ヘテロ接合体で出生したマウスは肺動脈のみBMPR2が発現している。このノックアウトマウスの肺動脈由来平滑筋細胞は*in vitro*で異常に亢進した増殖反応を示す⁹²⁾。

以上から，BMPR2につぐsecond hit，つまり修飾遺伝子の異常が存在する可能性が高い⁹³⁾ (表3参照)^{94), 95)}。最近新たにSMAD8/9変異を有するPAHの一家系が報告された。また，Notch3 signalの異常が報告されている。

⑦ 他疾患でのBMPR2変異

食欲減退薬によるPAHでは，33人中4例に⁹⁶⁾，そして肺静脈閉塞性PH (PVOD)でもBMPR2変異が確認されている⁹⁷⁾。膠原病性PAH，HIVPAHでは変異の報告はない。また先天性心疾患関連PAHでは106例中6例で検出されている。

⑧ 遺伝学的検査の意義

現在、我が国において *BMPR2* 検査は数施設で行われている。実施にあたってはカウンセリングが必要である⁹⁸⁾。

fPAHでも検査の感度は低く約50%では変異がみつからない。一方、たとえ *BMPR2* 変異のヘテロ接合体であっても、疾患の発症には至らない場合もある。発端者の *BMPR2* 変異が陽性の場合、家族への遺伝学的検査も推奨される。fPAHの家族中66%が可能なら遺伝子検査をしてほしいと答えたという報告がある⁹⁹⁾。 *BMPR2* 変異陽性ハプロタイプでは、95%で労作時の異常な肺動脈圧の上昇があり、心エコー検査が必要である¹⁰⁰⁾。出生前診断に関しては一定の見解は出されていないが、家族の選択に任せられるべきとの意見がある¹⁰¹⁾。

7 | 心筋症

① 原発性心筋症

1) 定義

従来、心筋症は“原因不明の心筋疾患”と定義されていたが、遺伝子解析等の進歩により、原因と推定されるものが多く発見された。それに伴い、1995年のWHO/ISCF委員会の定義は改訂され、心筋症は、“心機能障害を伴う心筋疾患”と定義され、“原因不明”の語句が外された^{102),103)}。心筋症の病因は多彩であり、機能と形態に基づいた臨床病型による分類が用いられている。拡張型心筋症、肥大型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症の4型に分類され、これら4つの型に入らない場合、分類不能型 (unclassified) とされる。さらに、原因の明らかな疾患で、心筋症類似の病態を示す場合、特定心筋症と分類される。2006年のアメリカ心臓協会 (AHA) による心筋症の定義と分類では¹⁰⁴⁾、原因をより明確にする方向での分類が提唱されている。それによると、心筋症は原発性心筋症、二次性心筋症に大別され、原発性心筋症はさらに、遺伝性心筋症、混合性 (遺伝性

表3 PAHのsecond hitに関連するcandidate (modifier) gene

- Nitric oxide synthesis
- Serotonin (5th) transporter (SERT alleles)
- PGI2 receptor
- Urea cycle enzymes-pathway to arginine and nitric oxide
- Vasoactive Intestinal Polypeptide (VIP)
- Beta adrenergic receptor
- Coagulation cascade polymorphism (in addition to PAI-1, platelet glycoprotein receptors)
- Somatic mutation in *BMPR1*
- Potassium channel disorders

および非遺伝性) 心筋症、後天性心筋症に分類される。

Seidmanらによる肥大型心筋症における心筋βミオシン重鎖遺伝子の点突然変異の発見以来、心筋症での原因遺伝子の報告が世界各地で行われている¹⁰⁵⁾。しかし、遺伝子変異を有しながら発症しない例や、臨床像との関連が少ない場合も多い。心筋症では遺伝子異常に加え、免疫異常やウイルス感染、さらに修飾遺伝子や環境因子等の影響も指摘されており、複合的に発症することが予想されている。特定心筋症を除き、心筋症における遺伝子解析は研究段階にあるものも多く、現在のところ心筋症の診断は鑑別・除外診断が中心となる。しかしながら、将来的には原因遺伝子の同定がさらに進み、診断・治療に反映されることが期待される。

2) 拡張型心筋症

拡張型心筋症では、7~30%に家族内発症が認められる¹⁰⁵⁾。常染色体優性遺伝の他、常染色体劣性遺伝、X染色体遺伝、ミトコンドリア異常が報告されている¹⁰⁶⁾。拡張型心筋症の原因の一つとしてウイルス感染が指摘されており、家族内発症には感染症との関連も予想され、今後の課題である^{107),108)}。拡張型心筋症の原因遺伝子として、dystrophin, lamin A/C等の他、βミオシン重鎖、トロポニンT等のサルコメア構成タンパクの遺伝子変異も報告されている (表4)。

3) 肥大型心筋症

肥大型心筋症の約半数は常染色体優性遺伝の家族内発症であり、このような家族性肥大型心筋症は心筋サルコメア疾患と捉えられている。心筋βミオシン重鎖遺伝子 (*MYH7*) をはじめ、10以上の遺伝子の変異が報告されている (表4)^{105),109)}。タイチンの変異も報告されている^{110),111)}。

4) 拘束型心筋症

拘束型心筋症は広義には原因が不明な拘束型心筋症だけでなく、心アミロイドーシス、心内膜心筋線維症等が含まれる。原因としては遺伝子異常の場合とそれ以外のものがあるが、遺伝子異常によるものの大部分は代謝異常疾患である (表5)。

5) 不整脈原性右室心筋症

不整脈原性右室心筋症の約1/3は遺伝性と考えられ、常染色体優性または常染色体劣性遺伝形式をとる。原因遺伝子としてdesmoplakin 遺伝子, plakoglobin 遺伝子, リアノジン受容体遺伝子 (*RYR2*), plakophilin-2 遺伝子

表4 心筋症および心筋症様病態の原因遺伝子

1) 拡張型心筋症および拡張型心筋症様病態

遺伝子局在	原因遺伝子	欠損タンパク等
1q32	TNNT2 (CMD1D)	心筋トロポニンT
1q42-q43	ACTN2 (CMD1AA)	α -アクチニン-2
2q31	TTN (CMD1G)	タイチン
6q12-q16	CMD1K	不明
6q22.1	PLN (CMD1P)	フォスフォランバン
9q13-q22	CMD1B	不明
9q22-q31	不明	不明
9q31	FCMD (CMD1X)	フクチン
10q22.2-q23.3	LDB3 (CMD1C)	Cypher/ZASP
10q25.2	RBM20 (CMD1DD)	—
11p11.2	MYBPC3	心筋ミオシン結合タンパクC
11p15.1	CSRP3 (CMD1M)	心筋LIM領域タンパク
12p12.1	ABCC9 (CMD1O)	ATP-感受性カリウムチャンネル
12q22	TMPO (CMD1T)	—
14q12	MYH7 (CMD1S)	β -ミオシン重鎖
14q12	MYH6 (CMD1EE)	α -ミオシン重鎖
14q24.3	PSEN1 (CMD1U)	—
1q31-q42	PSEN2 (CMD1V)	—
15q14	ACTC (CMD1R)	心筋 α -アクチン
15q22.1	TPM1 (CMD1Y)	α -トロポミオシン
16p11	CTF1	カルジオトロフィン1
1q21	LMNA (CMD1A)	ラミンA/C
1p32-p31	NEXN (CMD1CC)	ネキシリン(F-actin)
2q14-q22	CMD1H	—
2q35	DES (CMD1I)	デスミン
3p22-p25	SCN5A (CMD1E)	—
3p21.3-p14.3	TNNC1 (CMD1Z)	心筋トロポニンC
5q33	SGCD (CMD1L)	δ -サルコグリカン
6q23-q24	EYA4 (CMD1J)	Eyes absent 4
10q22-q23	MVCL (CMD1W)	メタヴィンクリン
17q12	TCAP (CMD1N)	テレソニン
18q12.1-q12.2	DSG2 (CMD1BB)	デスマグレイン2
19q13.2	不明	不明
19q13.4	TNNI3 (CMD1FF)	心筋トロポニンI
Xp21.2	DMD	ジストロフィン
Xq28	TAZ	タファジン
Xq28	EMD	エメリン

2) 肥大型心筋症および肥大型心筋症様病態

遺伝子局在	原因遺伝子	欠損タンパク等
1q32	TNNT2	心筋トロポニンT
1q42.2-q43	ACTN2	α -アクチニン-2
2q31	TTN	タイチン
3p21	MYL3	ミオシン必須軽鎖
3p21-p14	TNNC1	心筋トロポニンC

11p11.2	MYBPC3	心筋ミオシン結合タンパクC
12q23-q24	MYL2	ミオシン制御軽鎖
14q12	MYH7	β -ミオシン重鎖
14q12	MYH6	α -ミオシン重鎖
15q14	ACTC	心筋 α -アクチン
15q22	TPM1	α -トロポミオシン
19q13.4	TNNI3	心筋トロポニンI
7q36	PRKAG2 (CMH6)	Protein kinase, AMP-activated, noncatalytic, gamma-2
Xq22	GLA	α -ガラクトシダーゼA
Xq24	LAMP2	ライソゾーム関連タンパク2

3) 不整脈原性右室心筋症

遺伝子局在	原因遺伝子	欠損タンパク等
1q42-q43	RYR2 (ARVD2)	リアノジン受容体
2q32.1-q32.3	ARVD4	不明
3p23	TMEM43 (ARVD5)	—
6p24	DSP (ARVD8)	デスマプラキン
10p12-p14	ARVD6	不明
10q22.3	ARVD7	不明
12p11	PKP2 (ARVD9)	ブラコフィリン2
14q12-q22	ARVD3	不明
14q23-q24	TGFB3 (ARVD1)	TGF β -3
17q21	JUP (ARVD12)	接合部プラコグロビン
18q12.1-q12.2	DSG2 (ARVD10)	デスマグレイン2
18q12.1	DSC2 (ARVD11)	デスマコリン2

4) 左室心筋緻密化障害

遺伝子局在	原因遺伝子	欠損タンパク等
1q21	LMNA	ラミンA/C
1q32	TNNT2	心筋トロポニンT
10q22.2	LDB3	Cypher/ZASP
14q12	MYH7	β -ミオシン重鎖
15q14	ACTC	心筋 α -アクチン
18q12.1	DTNA	α -デストロプレヴィン
Xq28	TAZ	タファジン

ATP = adenosine triphosphate.
文献138, 139より引用

等が報告されている(表4)^{112)–121)}。

6) 左室心筋緻密化障害

左室心筋緻密化障害は、胎生期において左室心筋の粗な心内膜心筋が緻密な心筋構造になっていく過程が障害される先天性疾患の1つである。心内膜で覆われた肉柱が遺残し、心不全を発症し予後不良である。顔貌異常や他の心形成異常を伴わないものがある。近年、左室心筋緻密化障害を心筋症の1つとする意見も増えつつある。常染色体優性遺伝、X染色体遺伝が知られている。原因

表5 拘束型心筋症関連疾患

表現型	OMIM No.*
特発性心内膜心筋線維症	
家族性心内膜心筋線維症	226000, 305300
二次性心内膜心筋線維症	
全身性カルニチン欠損症	212140
第18染色体トリソミー	
コルネリア・ド・ランゲ症候群	122470
ルービンスタイン・テービ症候群	268600
家族性アミロイドーシスI型およびIII型	176300
心Fabry病	301500
Gaucher病I型	230800
糖原病II型	232300
糖原病III型	232400
ヘモクロマトーシス	235200
ムコ多糖症IH型	252800
ムコ多糖症II型	309900

*Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
文献140より改変。

遺伝子として、X染色体上のtafazzin遺伝子が最初に報告されたが、現在では複数の遺伝子変異が報告されている(表4)¹²²⁾。

②特定心筋症

1) 代謝性心筋症

①ミトコンドリア心筋症

ミトコンドリア心筋症はミトコンドリア病に含まれ、肥大型心筋症、拡張型心筋症、拘束性心筋症等の病態を呈する疾患群である¹²³⁾。ミトコンドリアの機能障害によるため、広義の代謝性心筋症に分類される。患者数は500~600例と推定されている。ミトコンドリア心筋症はミトコンドリアタンパクをコードする核DNAあるいはmtDNA自体の変異に基づく疾患である。心筋症の病因となることが確認されている遺伝子変異、あるいは病因となることが確実と推定される遺伝子変異として、ミトコンドリアtRNA-Leu(UUR)遺伝子(3343A>G, 3244G>A, 3252A>G, 3260A>G, 3271T>C, 3291T>C)、ミトコンドリアtRNA-Val遺伝子(1642G>A)、ミトコンドリアtRNA-Cys遺伝子(5814A>G)、ミトコンドリアtRNA-Lys遺伝子、ミトコンドリアtRNA-Ile遺伝子、ミトコンドリアCOX III遺伝子(9957T>C)、ミトコンドリアND5遺伝子(13513G>A)等が報告されている^{124)~126)}。

遺伝性、家族性にあらわれるものがあるが、散発例も多い。ミトコンドリアDNAの既知の点変異を調べる検査には、血液試料または骨格筋等が用いられる。ミトコ

ンドリアゲノムの特性(ヘテロプラスミー)からミトコンドリアDNA変異の存在は必ずしも発症を意味しない。

一般に低年齢で発症した症例ほど予後不良で、成人例では緩徐に進行する。原因遺伝子変異と予後との関連は不明である。根本的治療法は確立していない。理論的には変異mtDNAを選択的に除去する方法が考えられるが、心筋では困難と思われる。カルニチン、ユビキノンの治療法が行われてきたが、不十分であり、また、原因遺伝子変異と治療効果との関連は不明である。海外ではミトコンドリア心筋症患者に対して心臓移植が行われているが、日本では行われていない。

ミトコンドリア心筋症の遺伝子解析は研究室レベルで行われており、一部の遺伝学的検査は東洋紡、BML、SRL、苫小牧臨床検査センター等で行われている。mtDNAは母系遺伝するため、患者本人にmtDNAの点変異の存在が判明した場合、母や母方親族に対する配慮が必要となる。

②心Fabry病

Fabry病は α -galactosidase Aの遺伝子異常による α -galactosidase A活性低下により生じ、心Fabry病はFabry病の一病型(亜型)である(表6, 7)。心Fabry病では、心臓の細胞にスフィンゴ糖脂質が蓄積し、心肥大を来すが、心臓以外の臓器障害やそれに伴う症状を欠く¹²⁷⁾。

α -galactosidase A遺伝子はX染色体のXq22領域に存在するため、心Fabry病はX染色体劣性の遺伝形式をとる。心Fabry病では、Ala20Pro, Glu66Gln, Ile92The, Phe113Leu, Asn215Ser, Gln279Glu, Met296Ile, Met296Val, Arg301Gln, Tyr313Asp, Thr317Ile等のミスセンス変異が報告されている^{127)~130)}。発症者の遺伝学的検査(2008年4月より保険適用)には α -galactosidase A遺伝子全長を調べる必要があり、変異が同定された場合は、その変異が α -galactosidase A酵素活性低下を引き起こすことを確認する必要がある。

近年、本症に対する根本治療の1つと考えられる遺伝子組み換えヒト α -galactosidase A酵素タンパクを用いた酵素補充療法が開発され、我が国においては2004年4月から一般臨床応用が可能となった。心病変に関しては初期の病変に対する有用性が報告されている[レベルB]。進行した心病変に対する有用性は十分に確認されていない。早期診断・治療により、心病変の発症が予防され、また、心病変の進行を遅らせることができると予想されている。遺伝学的検査および酵素活性測定が診断

表6 特定心筋症の原因遺伝子および遺伝子座位

代謝性心筋症

表現型	原因遺伝子	OMIM No.*	遺伝子座位
Fabry病	GLA	301500	Xq22
Gaucher病I型	GBA	230800	1q21
糖原病II型 (Pompe病)	GAA	232300	17q25.2-q25.3
ヘモクロマトーシス	HFE	235200	6p21.3
ムコ多糖症I型	IDUA	252800	4p16.3
ムコ多糖症 IVA型	GALNS	253000	16q24.3
ムコ多糖症 IVB型	GLB1	230500	3p21.33
ムコ多糖症VI型	ARSB	253200	5q11-q13

筋ジストロフィー

表現型	原因遺伝子	OMIM No.*	遺伝子座位
Becker型および Duchenne型筋 ジストロフィー	DMD	300376 (Becker型) 310200 (Duchenne型)	Xp21.2
筋強直性ジストロフィー1型	DMPK	160900	19q13.2-q13.3
筋強直性ジストロフィー2型	ZNF9	116955	3q13.3-q24
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー	EMD	310300	Xq28
Emery-Dreifuss 型筋ジストロフィー	LMNA	150330	1q21.2-q21.3
肢帯型筋ジストロフィー2D型	SGCA	600119	17q12-q21.33

神経筋疾患

表現型	原因遺伝子	OMIM No.*	遺伝子座位
Friedreich 運動失調症	FRDA	229300	9q13
Noonan 症候群	PTPN11	176876	12q24

*Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)
文献140より改変

に重要である。予後や治療と遺伝子変異との関連については不明である。

③ Danon 病

Danon 病はライソゾーム病の一種で、X染色体劣性遺伝。心肥大とミオパチーが主症状で精神発達遅滞を伴う。ライソゾーム膜の構成タンパク (Lysosome-associated membrane protein²⁾ の異常で LAMP2 変異による (表4)¹³¹⁾。

④ 糖原病

グリコーゲン代謝経路の遺伝的異常に基づく疾患でグ

リコーゲン貯留性心肥大を来す。糖原病II型 (Pompe病) (acid maltase 欠損: 17q21-q23), III a型 (debrancher enzyme 欠損: 1p21), III b型 (debrancher enzyme 欠損: 1p21) 等において心筋症様病態をとることが報告されている (表6, 7)¹³²⁾。

⑤ ムコ多糖症

いずれも常染色体劣性遺伝であり、弁膜症が主体であるが、左室収縮能低下や肥大型心筋症様病態を認める場合もある (表6, 7)。Hurler 症候群 (MPS I: α -イゾロニダーゼ欠損症), Sanfilippo 症候群 (MPS III: ヘパラン-N-サルファターゼ (A型), α -N-アセチルグルコサミニダーゼ (B型), アセチルCoA: α -グルコサミニドアセチル転移酵素 (C型), N-アセチルグルコサミン6-サルファターゼ (D型) の4種の酵素欠損), Morquio 症候群 (MPS IV: ガラクトース6-サルファターゼ (A型), β -ガラクトシダーゼ (B型) の2種の酵素欠損), Maroteaux-Lamy 症候群 (MPS VI: N-アセチルガラクトサミン4-サルファターゼ欠損), Sly 病 (MPS VII: β -グルクロニダーゼ欠損症) で、心筋症様病態をとることが報告されている¹³³⁾。原因遺伝子が同定されており、遺伝学的検査が可能である。

⑥ 脂質蓄積

カルニチン欠損症等で報告されており、拡張型心筋症様病態をとる¹³⁴⁾ (表7)。

⑦ ヘモクロマトーシス

原発性 (遺伝性) ヘモクロマトーシスの原因遺伝子は、6番染色体短腕に位置する HFE 遺伝子であり、拡張型心筋症様と拘束型心筋症様の混在した病態をとり得る¹³⁵⁾ (表6)。

2) 筋ジストロフィー

Duchenne 型および Becker 型筋ジストロフィーはX染色体劣性遺伝形式をとり、ジストロフィン遺伝子異常による¹³⁶⁾ (表6)。患者の遺伝子診断が2006年4月から健康保険の適用となった (検査受託業者で検査可能)。女性が保因者となるため配慮が必要である。筋強直性筋ジストロフィーは常染色体優性遺伝形式をとり、1型は19番染色体長腕でのCTGリピートの異常伸長による疾患である。いずれも拡張型心筋症様病態を発症し得る。

3) 神経筋疾患

Friedreich 運動失調症は常染色体劣性遺伝性で、欧米

表7 代謝性心筋症と原因遺伝子

脂質蓄積				
疾患名	OMIM No.*	心筋症様病態	欠損酵素等	原因遺伝子
原発性カルニチン欠損症	212140	DCM	Solute carrier 22	OCTN2
MCAD欠損症	201450	DCM	中鎖アシル-CoA脱水素酵素	ACADM
LCAD欠損症	201460	DCM	長鎖アシル-CoA脱水素酵素	ACADL
糖原病				
疾患名	OMIM No.*	心筋症様病態	欠損酵素等	原因遺伝子
II型 (Pompe病)	232300	HCM, RCM	α -1,4-グルコシダーゼ	GAA
III α 型 (Forbes病)	232400	HCM, RCM	アミロ-1.6-グルコシダーゼ	AGL
III β 型	232400	HCM, RCM	アミロ-1.6-グルコシダーゼ	AGL
VII型	306000	DCM	ホスホリラーゼキナーゼ	PHKA2
ムコ多糖症				
疾患名	OMIM No.*	心筋症様病態	欠損酵素等	原因遺伝子
I H型 (Hurler病)	252800	HCM, RCM	α -L-イズロニダーゼ	IDUA
I H/S型 (Hurler-Scheie病)	252800	HCM	α -L-イズロニダーゼ	IDUA
II型 (Hunter病)	309900	HCM, RCM	Iduronate 2-sulfatase	IDS
III A型 (Sanfilippo A病)	252900	HCM	ヘパラン-N-サルファターゼ	SGSH
III B型 (Sanfilippo B病)	252920	HCM	α -N-アセチルグルコサミニダーゼ	NAGLU
III C型 (Sanfilippo C病)	252930	HCM	アセチル CoA : α -グルコサミニドアセチル転移酵素	MPS3C
III D型 (Sanfilippo D病)	252940	HCM	N-アセチルグルコサミン 6-サルファターゼ	GNS
IV A型 (Morquio A病)	253000	HCM	ガラクトース 6-サルファターゼ	GALNS
IV B型 (Morquio B病)	230500	HCM	β -ガラクトシダーゼ	GLB1
VI型 (Maroteaux-Lamy病)	253200	HCM	アрилサルファターゼB	ARSB
VII型 (Sly病)	253220	HCM	β -グルクロニダーゼ	GUSB
スフィンゴリピドーシス				
疾患名	OMIM No.*	心筋症様病態	欠損酵素等	原因遺伝子
Fabry病	301500	HCM	α -ガラクトシダーゼ A	GLA
Gaucher病	230800	RCM	β -グルコシダーゼ	GBA

*Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/omim).

DCM = 拡張型心筋症様病態; HCM = 肥大型心筋症様病態; RCM = 拘束型心筋症様病態
文献140より改変

では最も多い脊髄小脳変性症であるが、日本では遺伝子レベルで診断が確定した例はまだない(表6)。肥大型心筋症様または拡張型心筋症様病態をとる場合がある。

Noonan 症候群の50%は12q24.1領域のプロテインチロシンリン酸化酵素遺伝子(*PTPN11*)の変異による。肥大型心筋症様病態をとる場合がある¹³⁷⁾。

8 不整脈

①総論

心筋細胞は、興奮時に静止膜電位からの脱分極を起こし、活動電位を生じ再び静止膜電位に復帰する過程を繰り返す。活動電位形成の過程は、第0相から第4相までの各相に分類される。第0相から第1相に至る急峻な立ち上がりの脱分極過程は、ナトリウムチャンネルの活性

化によるNaイオンの急速な細胞内流入を主体とする内向き電流により構成される。第1相に続く、第2相以下第4相までの過程は、脱分極した心筋細胞が再分極へと至る過程であり、ナトリウムチャンネルの不活性化と、種々のカリウムチャンネル、カルシウムチャンネルによる電流により構成されている。

近年の分子遺伝学的解析の成果により、遺伝性QT延長症候群(LQT)、Brugada症候群(BrS)、家族性心房細動(FAF)、遺伝性QT短縮症候群(SQT)、カテコラミン誘発性心室頻拍症(CPVT)、先天性洞不全症候群(CSSS)等の遺伝性・先天性不整脈は、心筋細胞の活動電位形成に関わるイオンチャンネルの遺伝子異常によりもたらされることが、明らかになり、心臓におけるイオンチャンネル病(cardiac channelopathies)と総称される(<http://www.fsm.it/cardmoc>)。今後、不整脈性疾患の

遺伝子診断と、遺伝子診断に基づく治療法の選択が確立すると考えられる¹⁴¹⁾。

②遺伝性QT延長症候群

1) 概念

遺伝性QT延長症候群は、常染色体優性遺伝のRomano Ward症候群（RW）と常染色体劣性遺伝で難聴を伴うJervelle Lange Nielsen症候群（JLN）とに大別されている。本症候群では、心筋活動電位の第1相から第4相に至る再分極過程に異常が生じ、再分極時間の延長が起こり、体表面心電図上QT時間の延長が認めらる。また、発作性に特徴的な心室頻拍（Torsade de Pointes:TdP）を呈し、致死的不整脈で突然死することもある重篤な疾患である。心筋細胞の再分極過程には、活性化したナトリウムチャンネルの不活性化、種々のカリウムチャンネルの働きが関わっており、それぞれのイオン電流に関わるイオンチャンネルの異常によってQT時間が延長する。

2) 遺伝性QT延長症候群の分子遺伝学的解析

1990年代に、Keatingらにより、分子遺伝学的な解析が進められ、これまでに臨床表現型として常染色体優性遺伝形式のRW型をとる遺伝性QT延長症候群においては、LQT1からLQT12まで、常染色体劣性遺伝形式のJLN型をとる遺伝性QT延長症候群においては、JLN1、JLN2の原因遺伝子が同定されている^{142), 143)}。

本症の分子遺伝学的なメカニズムから、臨床面では診断、治療への応用が試みられており、確立している。JLN1、2とLQT1、5とは原因遺伝子が同じであり、遺伝子異常のヘテロ接合体か、ホモ接合体かの違いによって表現型の相違が生じると考えられている。LQT5の原因であるminK（*KCNE1*にコードされる）は、LQT1の原因であるKVLQT1（*KCNQ1*にコードされる）の調節因子として会合し、遅延整流カリウム電流の緩徐活性化型I_{ks}電流を構成している。同様に、LQT6の原因であるMiRP（*KCNE2*にコードされる）はLQT2の原因であるHERG（*KCNH2*にコードされる）と会合して、遅延整流カリウム電流の急速活性化型I_{kr}電流を構成している。LQT4は、AnkyrinB遺伝子の異常であることが判明したが、AnkyrinBはイオンチャンネルではなくNaチャンネルの働きを修飾する分子であり、その後の検討で表現型として、QT延長だけでなく、徐脈性不整脈、特発性心室細動、カテコラミン感受性心室頻拍等の多様な表現型をとることが報告された¹⁴⁴⁾。

Andersen症候群¹⁴⁵⁾は、周期性四肢麻痺、形態異常、

心室性不整脈を3主徴とする疾患で、Plasterらにより内向き整流カリウムチャンネルKir2.1をコードする*KCNJ2*の異常によってもたらされることが報告された¹⁴⁶⁾。心電図上QT延長の他に、T波の後半成分が巨大U波に似た形態を示すことが特徴であり、双方向性心室頻拍も特徴とされている。Andersen症候群の約60%に*KCNJ2*変異が認められる¹⁴⁷⁾。*KCNJ2*異常には、形態異常/周期性四肢麻痺を伴わずにQT延長を呈する症例がある¹⁴⁸⁾。2005年になって、L型カルシウムチャンネル遺伝子の異常がTimothy症候群の原因で、心電図上重篤なQT延長を示すことがSplawski¹⁴⁹⁾らにより報告され、LQT8と考えられている。

3) 遺伝子型-表現型の関連性 臨床的特徴・予後・治療面での応用

①遺伝子型別頻度

欧米の報告では、LQT1が最も頻度の高い遺伝子性QT延長症候群で、およそ50%を占めている。LQT2は2番目に頻度が高く、およそ35～40%で、LQT3は～10%であり、この3型でおよそ95%を占めている¹⁵⁰⁾。我が国では約3割の家系で遺伝子変異がわかっているに過ぎないが、その比率はLQT1（37%）、LQT2（44%）、LQT3（9%）と、欧米の報告とほぼ同様である。このように、遺伝性QT延長症候群はLQT1～3でほぼ90%近くを占めていると考えられており、それ以外はまれであると考えられている^{151)–154)}。

②遺伝子型-表現型関連(1)T波形と遺伝子型の関連

Mossら¹⁵⁵⁾、Zhangら¹⁵⁶⁾、およびその他の研究者^{157), 158)}によると、安静時体表面心電図上のT波の形態と遺伝子型との関連はLQT1では幅広いT波が早期に出現（broad-based, prolonged T）する他、normal-appearing T, late-onset Tを呈し、LQT2では振幅の小さなT波がQRSにやや遅れて出現する（low-amplitude, moderately delayed T）ものや二峰性のT波（bifid T）、notchを伴うlow amplitude Tを呈するのが特徴であるとされている。LQT3ではT波の振幅、持続時間は正常だが、出現が遅延する（late-appearing T-wave）が特徴であり、遺伝子型と安静時体表面心電図上のT波の表現型との間に相関を認める。

③遺伝子型-表現型関連(2)心イベントと遺伝子型の関連

Schwartzらによって、各遺伝子型で心イベント、TdPを誘発するtrigger因子が明らかになっている。合計670名を対象にした解析で、心イベントのtrigger因子は、LQT1では運動（特に水泳）、LQT2では情動（聴覚）刺

激、LQT3は睡眠、安静時に発症することが判明した¹⁵⁹⁾。この結果から、日常生活でのtrigger因子を避ける生活指導が有効である。平成18～20年度厚生労働科学研究班によって、我が国のLQT1, 2, 3における心事故の誘因についての調査が行われた。LQT1 (n=117) は、運動による誘発が85%で、LQT2 (n=129) は、安静、睡眠時が40%、情動ストレス、音刺激が26%で、LQT3 (n=22) では安静、睡眠時が50%と、Schwartzらの解析と同様の傾向が認められた。年齢による検討では、20歳未満の若年群で80%が交感神経関連の誘因(運動、感情ストレス、音刺激/覚醒)、40歳以上の高齢群では、低カリウム血症、房室ブロック、薬剤といった二次性の誘因による発症が70%に認められた¹⁶⁰⁾。また、LQT1, LQT2の遺伝子変異部位別の予後を検討した結果からは、KCNQ1遺伝子の膜貫通領域に変異を持つ場合、C-末端領域に変異を持つ場合と比較して、累積初回心事故発生率が有意に高いことが明らかになっており、遺伝子診断に基づいたリスク診断が可能であることが示唆された^{160)–163)}。

④遺伝子型－表現型関連(3)LQTの低浸透性

Priori¹⁶⁴⁾らの検討によって、LQTにおける遺伝子変異の低浸透性が明らかになった。そのため、潜在性LQT－無症候性遺伝子変異キャリアが多く存在する可能性が指摘されている。こうした症例のなかには、trigger因子を避ける生活指導や、適切な薬物療法を受けずに突然死を来す症例がある可能性があり、こうした症例を発掘し、的確に診断を下す必要があると考えられる。潜在性LQTの診断には、強い交感神経刺激をもたらす薬物負荷による診断が試みられており、成果を挙げている。また、偶発的に無症候性キャリアにカリウムチャンネル阻害薬が投与されたり、低カリウム血症を呈することで、顕在化することがあり得る。こうしたことから、Prioriらの研究によって、LQTのリスク評価法が提唱されている¹⁵²⁾。

⑤遺伝子診断の治療への応用

原因遺伝子変異に基づく治療面への応用としては、ナトリウムチャンネル遮断剤であるメキシレチンがSCN5A変異であるLQT3のQTc間隔を短縮する効果があること^{165), 166)}、経口カリウム製剤の服用によって、HERG遺伝子(KCNH2)変異であるLQT2でQTc間隔の短縮効果が認められること等¹⁶⁷⁾が初期に報告されている。しかし、遺伝子解析による知見が蓄積された結果、ナトリウムチャンネル遮断剤の使用にあたっては、後述するオーバーラップ例のうちSCN5A変異例では、Ic群抗不整脈の使用により、QTc延長からBrugada型の

J-waveの出現が認められる例も報告されており¹⁶⁸⁾、特にIc群の抗不整脈薬の使用には慎重である必要があると考えられる。β遮断剤の有効性は、Schwartz¹⁵⁹⁾、Shimizu¹⁶³⁾、Priori¹⁶⁹⁾らの解析により、LQT1, LQT2の心事故の抑制に有効であるが、LQT3ではその効果が劣ることが示されている。KCNQ1とKCNH2の遺伝子異常では、イオンチャンネルの細胞内のtrafficking異常が重要な病態生理メカニズムである可能性が認められている^{170), 171)}。こうした症例に対しては、今後、traffickingを改善する薬物が治療に用いられる可能性がある。Shimizu¹⁶⁶⁾によってLQTタイプ別の治療方針の選択が推奨されている。

③二次性QT延長症候群

重篤な遺伝性QT延長症候群の遺伝子解析の結果から、本症候群が心筋細胞のイオンチャンネルの遺伝的異常によりもたらされることが判明したが、Prioriらの研究から、イオンチャンネル遺伝子変異の低浸透性が認められている¹⁶⁴⁾。従来から、二次性QT延長症候群として電解質異常、徐脈、心疾患、中枢性疾患および抗不整脈薬、向精神薬、抗菌薬等によってQT延長、TdP等の心室性不整脈が発症することが知られていた。これらの二次性QT延長症候群のなかには、遺伝子異常を潜在的に有しながらも不完全な浸透性のために、通常の状態では不全型のQT延長を示し、特定の薬物(<http://www.QTdrugs.org/>)や、疾患、身体条件によりQT延長が顕在化するものがあるという報告が認められる^{172)–178)}。多くはKCNH2の異常であるとされているが、KCNQ1, SCN5Aにも起こり得るとされている。ICH-S7Bとして策定中の『ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価(案)』では、Ikrを構成するHERGタンパクに対する影響を計測する*in vitro* Ikrの測定が要求されている。

④Brugada症候群

1) 総論

Brugada症候群は、1992年にBrugada¹⁷⁹⁾らにより8例の右脚ブロック型の心電図と右側胸部誘導でST上昇を呈し、発作性に特発性心室細動を伴う疾患として報告された。後にコンセンサスレポートが発表され^{180), 181)}、Brugada症候群の診断基準が提唱されている。遺伝学的には、ChenらによってSCN5A(BrS1)変異が本症候群の原因であることが報告され¹⁸²⁾、これまでにBrS7まで報告されている。(BrS2: CACNA1C, BrS3: CACNB2, BrS4: GPD1L, BrS5: SCN1B, BrS6: KCNE3, BrS7: SCN3B)

本症候群では、発作時に心外膜側と心内膜側の心筋の間に活動電位持続時間に差が生じることで、第2相リエントリー（phase 2 reentry）が生じ、心室細動を発症するメカニズムが提唱されている¹⁸³。古くから、日本を含む極東アジアで、青年期の男性が深夜就寝中に叫び声を上げて突然死する‘Lai Tai’（タイ）、‘Bangungut’（フィリピン）、‘Pokkuri’（日本）といった疾患が知られていたが、これらは本症候群であると考えられる。東南アジア、日本での罹患率が高い。タイでの頻度は、年間26～38/100,000と報告されている¹⁸⁴。Brugada心電図の頻度を調べた我が国の報告では、Type 1心電図の頻度は、12/10,000、対して、Type 2およびType 3心電図の頻度は58/10,000と報告されているが、欧米では、これより頻度が低いと考えられている¹⁸⁵。

2) Brugada心電図の自然歴

初期の報告では、無症候性でBrugada心電図を呈するものは、症候性と同等に不良の予後を呈するので、積極的にICDを使用することがすすめられた¹⁸⁶。しかし、後のPriori¹⁸⁷や我が国のAtarashi¹⁸⁸らの研究では、無症候性のものでは予後が比較的良好であるとされている。

3) Brugada症候群の治療と遺伝子診断

SCN5AはBrugada症候群の20%以上に関与しているとされている¹⁸⁷。我が国での解析では、およそ2～27%であるとされているが、まだ確定的ではない¹⁵³。非SCN5AのBrugada症候群との間に、臨床症状での差は乏しいと考えられており、本症候群における遺伝子診断の臨床的意義は確立していない¹⁸⁷。有症候性のBrugada症候群に対するICD（植込み型除細動器）治療は確立しているが、多くの無症候性のBrugada心電図を呈する症例に対する治療方針は確定していない。失神・突然死の家族歴や、心房細動の有無、加算平均心電図、V₁誘導のS波の幅等によるリスク細分化が検討されている¹⁸⁹～¹⁹¹。本症のリスク診断における電気生理学的検査の有用性は、依然議論の余地がある^{187, 192)～194)}。今後、心臓電気生理学および分子遺伝学において、治療方針選択に貢献する指標の同定が望まれる。

⑤家族性心房細動

1943年Wolffによって、家族性の心房細動症例が報告されたが、その原因遺伝子は不明であった。2003年Chenらによって、4世代にわたる家族性心房細動の家系の連鎖解析が行われ、第11番染色体上のKCNQ1変異（S140G）が本疾患に連鎖することが報告された¹⁹⁵。細

胞電気生理学的な検討で、報告された遺伝子変異は、Iksのgain of functionをもたらしことが判明した。後述の遺伝性QT短縮症候群のSQT2との異同が問題になるが、本家系ではQT間隔の短縮もなく、突然死も認められなかったと記述されている。さらに、2004年Yangらによって、KCNE2 R27C変異を有する家系が報告された¹⁹⁶。いずれも、常染色体優性遺伝形式をとっている。

⑥遺伝性QT短縮症候群

2000年Gussakらによって、一家系の3人と孤発例が報告された¹⁹⁷。いずれも、QT間隔の短縮、繰り返す心房細動、あるいは突然死を呈し、新たな疾患概念として提唱された。現時点では、異なる6家系から23症例の報告が認められる^{198, 199}。本症では、器質性心疾患を認めない若年者あるいは新生児に発症し、突然死、失神、心房細動を呈し、恒常的なQT間隔短縮が認められている。心電図形態上、高カリウム血症時の心電図に近似した、ピークの高いT波、正常な上行脚に対して、下行脚がより急峻な非対称性のT波が特徴とされている。これまでの報告から、本症は致死性が非常に高いことが示されており、遺伝性不整脈の中でも重要である。本症の遺伝子解析は、Gaita²⁰⁰らが報告した家系に対して行われ、KCNH2（HERG）遺伝子の異常が発見された²⁰¹（SQT1: 常染色体優性遺伝）。さらに、Belloc²⁰²らによりKCNQ1（SQT2: 常染色体優性）、Priori¹⁹⁹らによりKCNJ2（SQT3: 常染色体優性遺伝）が報告されている。いずれも、カリウムチャンネルのgain of function変異とされ、LQTにおけるカリウムチャンネルのloss of function変異と対照を成している。ICD（植込み型除細動器）による治療は、T波のoversensingによる不適切な除細動が増えるため不適もしくは、慎重適応とされ、quinidineの服用が有効であるとされている。

⑦カテコールアミン感受性心室頻拍

(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia:CPVT)

カテコラミン感受性心室頻拍は、ストレスや運動で誘発される双方向性の心室性頻拍症で、心停止や突然死に至る常染色体優性遺伝をとる遺伝性不整脈である²⁰³。心室性頻拍の心電図所見が、カルシウム負荷時やジギタリス中毒時の心電図所見に酷似していることから、Priori²⁰⁴らは筋小胞体に発現するカルシウム放出チャンネルであるRyR2（ryanodine receptor）に注目し遺伝子解析を行った結果、同遺伝子が本症の原因遺伝子であることが明らかになった。稀に常染色体劣性の遺伝形式を

とるCPVTが知られており、calsequestrinをコードするCASQ2 (1p11-p13) が原因遺伝子と考えられている²⁰⁵⁾。

⑧先天性洞不全症候群

洞不全症候群は、なんらかの基礎心疾患をもち高齢者に好発する傾向があるが、まれに胎児、新生児、小児で基礎心疾患のない洞不全症候群が認められる。Bensonらにより、常染色体劣性遺伝の本症にSCN5A変異が認められると報告された (SSS1)²⁰⁶⁾。常染色体優性遺伝性 (SSS2) の本症も知られているが、原因遺伝子はまだ同定されていない。

⑨遺伝性不整脈のオーバーラップ症候群^{168), 207) - 209)}

Brugada症候群および、LQT3の原因遺伝子である心筋ナトリウムチャンネルSCN5Aは、心筋の脱分極から再分極に至る全過程に関与しており、SCN5Aの異常によってもたらされる遺伝性の不整脈疾患に複数の疾患が重複する病態が知られている²¹⁰⁾。こうしたことから、Na channelopathyという概念が提唱されている^{211), 212)}。LQT3である遺伝性QT延長症候群では、表現型がgain of functionでもたらされるのに対して、遺伝性的特発性心室細動であるBrugada症候群は、loss of functionによってもたらされると考えられている。His-Purkinje系の刺激伝導系に異常がおこり、QRS幅の増大、左右両脚のブロックを呈しさらには完全房室ブロックに至るPCCD (進行性伝導障害: progressive cardiac conduction disease) も、SCN5Aのloss of functionによる表現型と考えられている²¹³⁾。また先天性の洞不全症候群もSCN5A変異で発症すると報告されている²⁰⁶⁾。遺伝性不整脈の原因遺伝子変異は、浸透性が低く、不全型を呈することがあると予想される。Prioriらが報告した例¹⁶⁸⁾では、SCN5A変異で安静時心電図でQTc延長を示しながら、flecainide負荷試験でQTcが短縮すると同時に、右側胸部誘導でJ点の上昇を伴うBrugada型の心電図変化を示した。遺伝子診断の普及により、こうした遺伝子型-表現型の関連が詳細に検討され、遺伝性不整脈におけるイオンチャンネル遺伝子異常の役割が明らかになることが期待される。

9 家族性高血圧

Yale大学のLifton, Utah大学のLalouelらの遺伝子解析から、遺伝性・家族性の高血圧症は、腎尿細管におけるNaトランスポーターに関連するタンパクをコードする遺伝子の異常によってもたらされることが示唆されている²¹⁴⁾。なかでも、遠位尿細管に発現しているアミロ

ライド感受性上皮性ナトリウムチャンネルを介するNaの再吸収異常は、代表的な遺伝性・家族性高血圧症であるLiddle症候群, Apparent Mineralcorticoid Excess (AME), グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (GRA) の病態を理解する上で、鍵となる。アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネルは、代表的な二次性高血圧である原発性アルドステロン症, クッシング症候群において自律的に分泌されるアルドステロン, 糖質コルチコイドの遠位尿細管～集合管での標的分子としても重要である。

①Liddle症候群

Liddle症候群は、1963年にLiddleによって報告された、遺伝性高血圧症である。高血圧、低カリウム血症、代謝性アルカローシスを呈し、常染色体優性遺伝の形式をとる。原発性アルドステロン症に近似しているが、血清アルドステロン値は抑制されている。アルドステロン拮抗剤であるスピロノラクトンは無効であるが、トリアムテレンが有効であることから、アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネル自身の異常であると考えられていた。1995年にはLiftonらのグループにより、アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネルの β , γ サブユニットのC端の共通部分 (PYモチーフ) に変異があることが報告された^{215), 216)}。PYモチーフは、アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネルの細胞内への取り込みに重要な、ユビキチン化酵素であるNedd4Lが結合する部位である。この変異の結果、Nedd4Lとの結合が阻害され、アミロライド感受性上皮性ナトリウムチャンネルの細胞表面での発現が亢進しNa再吸収量が増加することが発症のメカニズムであると考えられている²¹⁷⁾。

②Apparent Mineralcorticoid Excess (AME)

Apparent Mineralcorticoid Excess (AME) は、常染色体劣性遺伝をとり、高血圧、低カリウム血症、低レニン、代謝性アルカローシスを呈し、スピロノラクトンが有効でありながら、mineralcorticoidの過剰を認めない症例を総称している。Mineralcorticoid受容体は、コルチゾール (糖質コルチコイド) とアルドステロン (鉱質コルチコイド) との親和性には差がない。しかし、アルドステロンの主作用部である皮質部集合管では、11 β hydroxysteroid dehydrogenase (type II) がコルチゾールをコルチゾンに変化させて不活性化することで、アルドステロン優位の反応性が保たれる。本症では、11 β hydroxysteroid dehydrogenase (type II) 活性の低下があり、コルチゾールの不活性化が障害されており、高血

圧を呈するとされている。1995年Muneらによって、11 β hydroxysteroid dehydrogenase (type II) 遺伝子 (*HSD11B2*) の異常が報告された²¹⁸⁾。

③ グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (GRA)

グルココルチコイド奏効性アルドステロン症 (GRA) は、1966年Sutherlandにより最初に報告された^{219), 220)}。常染色体優性遺伝をとり、低レニン性高アルドステロン症、高血圧、低カリウム血症を呈するが、糖質コルチコイドの投与により、病態が正常化、改善するのが特徴である。本症は、1992年Lifton, Lalouelらにより遺伝学的なメカニズムが明らかにされた²²¹⁾。第8染色体(8q22)上のP45011 β (副腎皮質束状層にあり、11デオキシコルチゾール (S) をコルチゾール (F) に変換する) 遺伝子 (*CYP11B1*) と P450ald (副腎皮質球状層にあり、デオキシコルチコステロン (DOC) をコルチコステロン (B) に変換し、アルドステロンを合成する) 遺伝子 (*CYP11B2*) は、アミノ酸の相同性が93%と高く、また第8染色体上に近接して存在するため、不均等交差 (unequal crossing over) を起こすことによって、*CYP11B2* のプロモーター領域に *CYP11B1* のプロモーター領域をもったキメラ遺伝子が生ずる。その結果、ACTH依存性を獲得したアルドステロン合成酵素が副腎皮質束状層で発現し、アルドステロンおよび18ヒドロキシコルチゾール (18OH-F) や18オキシコルチゾール (18oxoF) が異常に産生され、特徴的な高血圧症を呈すると考えられている。

④ II型偽性低アルドステロン症 (pseudohypoaldosteronism type II :Gordon症候群)

PHA type II は、遺伝学的には常染色体優性遺伝をとると考えられており、第17番染色体上 (17q21:PHA2B) の *WNK4* と第12番染色体上 (12p:PHA2C) の *WNK1* が原因遺伝子と考えられている²²²⁾。PHA2Aといわれるタイプでは、原因遺伝子座位が第1染色体上 (1q) にマップされているが、遺伝子はまだ同定されていない²²³⁾。高カリウム血症を呈する高血圧症で、腎糸球体濾過量は正常を保っている。また、サイアザイド系利尿剤により病態が正常化する。その他、軽度の高クロライド血症、代謝性アシドーシス、低レニン血症を呈する。

⑤ 妊娠中に悪化する高血圧症

特殊な遺伝性・家族性高血圧症としては、妊娠中に高血圧が悪化する遺伝性高血圧症が知られている。本症は、mineralcorticoid受容体の遺伝子変異によって、同受容

体がprogesteroneに親和性を持つ結果、妊娠期に増悪すると考えられている²²⁴⁾。

⑥ ミトコンドリア遺伝子異常による高血圧症

Wilsonらは血中マグネシウム異常を呈する家系が、高血圧症、高脂血症を伴い、母系遺伝の形式をとることを見出した。本家系においては、ミトコンドリアtRNA (Ile) の4,291番目のthymidineがcytidineへ変異を呈していた。変異はすべてhomoplasmyであった。Wilsonらは、ミトコンドリア遺伝子異常が、加齢に伴って、血圧上昇、高脂血症等の代謝異常を引き起こす可能性を指摘している²²⁵⁾。

⑦ アルドステロン産生副腎腺腫 (APA) による高血圧症

Choiらは、22人のアルドステロン産生副腎腺腫 (APA) の8人において *KCNJ5* (カリウムチャンネルをコードする) のselectivity filterをコードする遺伝子領域あるいは、近傍に変異を同定した。さらに、メンデル遺伝を呈し、両側の副腎腺腫を有する重症遺伝性アルドステロン症家系に *KCNJ5* 遺伝子変異を発見している。Naコンダクタンス異常とCa流入異常によって、アルドステロン分泌亢進と細胞増殖のプロセスが起こる発症メカニズムを提唱している²²⁶⁾。

遺伝性・家族性高血圧症は、発症頻度はごくまれであると考えられているが、原因遺伝子が明らかになっており、遺伝子診断により治療法の選択肢を決定し得ると考えられる。Liftonらが指摘したように²¹⁴⁾、遺伝性高血圧症をもたらす遺伝子は、腎尿細管のイオントランスポーター、その調節因子およびアルドステロン感受性遠位ネフロン (ASDN) における鉱質コルチコイドホルモンの情報伝達系に局限しており、腎尿細管におけるナトリウム再吸収異常が一次的に存在することは確実である。

3 多因子疾患

高血圧症、糖尿病、高脂血症さらにはそれらの危険因子を背景に発症する虚血性心疾患は、多因子疾患であり、生活習慣等の環境要因と、複数の遺伝的素因の相互作用の結果、発症すると考えられている。虚血性心疾患の家系内集積については欧米を中心に報告がある。発症者の第一度近親 (親および同胞) における発症リスクは一般集団に比較して2~4倍²²⁷⁾となり、さらには発症者が男性で45歳以下の場合には同胞が55歳までに冠動脈疾患を発症するリスクは一般集団の6.7~11.4倍²²⁸⁾にもなる

と報告されている。すなわち、心筋梗塞発症には明らかに遺伝的要因が介在し、それは若年ほど強いことを意味している。また、既知の冠危険因子で補正しても発症に寄与することが示されたことから、既知の冠危険因子とは独立した遺伝的冠危険因子が存在することが示唆された。このような遺伝的素因は、単一の遺伝子変異、単一の遺伝子多型でもたらされることは極めてまれであり、環境要因に対する反応性にかかわる多数の疾患易罹患性遺伝子の遺伝子型が相互作用することによると考えられる。このことは、ありふれた病気（common disease）が、ありふれた遺伝子多型性（common variation）によりもたらされるという仮説に基づいて理解されている（CV-CD仮説）。この仮説に基づき、疾患との関連が示唆される多数の候補遺伝子について、その遺伝子多型に関する検討がなされ、国内外から膨大な数の報告がなされてきた。

最近では日本においても全ゲノムにわたって遺伝子多型を検討した網羅的アプローチ（genome-wide approach）が積極的に行われており、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患等の多因子疾患に関連する遺伝子多型に関して多くの知見が得られつつある。

遺伝子多型と疾患発症との関連性解析については様々な手法が知られるが、疾患群と健常者群とにわけて遺伝子多型の頻度を比較するassociation studyが最もよく行われている。この手法は検出力が高いという利点を有する反面、疑陽性が多い点、被検者のサンプリングバイアスがかかる点、また前向き研究でないため生き残った人のみで解析する生存バイアスがかかってしまう点等が問題点として挙げられる。しかも疾患との関連性が示唆された多くの遺伝子多型に関して、複数かつ大規模な集団を用いた追試がなされていないことも多い。また同じ多型であっても、民族（すなわち遺伝的背景）によってその効果は異なるため、欧米で虚血性心疾患との関連が報告された遺伝子多型が、我が国においてそのまま外挿さ

れるわけではない。機能的側面から説明困難な遺伝子多型については特に注意が必要である。例えば疾患との関連が同定された遺伝子多型は連鎖不平衡の関係にある別遺伝子の遺伝子多型のマーカーに過ぎず、実際に機能的に疾患と関連しているのはその別遺伝子である、ということが起こり得る。さらに生物学的に説明可能な遺伝子多型であっても、それだけで説明しようとしてはならず、遺伝子と環境要因の相互作用、他の遺伝子の関与等を考慮する姿勢が求められる。

したがって、現段階においては実地臨床で高血圧、虚血性心疾患、高脂血症との関連が明確な根拠をもって証明されている遺伝子多型は少ないのが現状であり、今後、疾患発症との関連性が濃厚と考えられる遺伝子の多型性については、より大規模な集団でかつ前向きの研究を行うことにより検証を重ねていくことが必要である。本ガイドラインでは、現時点で明らかにされている疾患関連遺伝子多型に関する記述は割愛する。

また、単独の遺伝子多型を扱うのではなく、遺伝的にほぼ連鎖して引き継がれる連鎖不平衡の関係にある多型の集合体（ハプロタイプ）を用いた研究が行われている。連鎖不平衡に基づいてハプロタイプのブロックに分割し、ハプロタイプごとの目印になるtag SNPを同定する“Hap-Map Project²²⁹⁾”が行われ、GWAS（Genome-wide Association Study）を行う上での基礎データとして大きな威力を発揮している。

多因子疾患においては、三省指針「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針⁵⁾」に基づいて遺伝子解析研究が行われてきており、今後も遺伝子解析研究に従事する者はこの指針を遵守する責務がある。一方、遺伝学的検査に関しては日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン⁹⁾」に基づき、検査の実施にあたっては、当該検査の分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性等の科学的根拠を明確にする必要がある。

文 献

1. 遺伝医学関連10学会. 遺伝学的検査に関するガイドライン (2003). <http://www.congre.co.jp/gene/11guideline.pdf>
2. WHO/HGN/ETH. 遺伝医学における倫理的諸問題の再検討 (2001). 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際ガイドライン (1998). <http://jshg.jp/resources/data/WHOguideline.pdf>
3. UNESCO. ヒトゲノムと人権に関する世界宣言 (1997). <http://www.mext.go.jp/unesco/009/005/001.pdf>
4. UNESCO. ヒト遺伝情報に関する世界宣言 (2003). <http://www.mext.go.jp/unesco/009/005/004.pdf>
5. 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2004). http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_126.pdf
6. 厚生労働省. 医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン (2004).
7. 日本衛生検査協会. ヒト遺伝子検査受託に関する倫理指針 (2001).
8. 経済産業省. 経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン (2004).
9. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン (2011). <http://www.jscla.com/g201102guideline.pdf>
10. WHO. 遺伝医学と遺伝サービスにおける倫理的諸問題に関して提案された国際的ガイドライン. 松田一郎監修. 福嶋義光編集. 日本語訳: 松田一郎, 友枝かえで. 1998.
11. Promoting Safe and Effective Genetic Testing in the United States - Final Report of Task Force on Genetic Testing, Holtzman NA, Watson MS eds. Johns Hopkins Univ Press. 1998 (要旨の日本語訳は日本人類遺伝学会のホームページ <http://jshg.jp/resources/index.html> に収録).
12. Secretary's Advisory Committee on Genetic Testing: Enhancing the Oversight of Genetic Tests: Recommendations of the SACGT. April 19, 2000 [日本語訳は日本人類遺伝学会ホームページ <http://jshg.jp/resources/index.html> に掲載].
13. Guidelines for the Molecular Genetics Predictive Test in Huntington's Disease, World Federation of Neurology/International Huntington Association. Neurology 1994; 44: 1533-1536.
14. Yamagishi H. Cardiovascular surgery for congenital heart disease associated with trisomy 18. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2010; 58: 217-219.
15. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. J Med Genet 2010; 47: 476-485.
16. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 1890-1900.
17. Burn J, Wright M, Goodship J, et al. Syndromes involving the heart. In: Anderson RH, Baker EJ, Macartney FJ, et al (eds). Paediatric cardiology. 2nd ed. London, Churchill Livingstone, 2002: 165-193.
18. Gruber PJ, Epstein JA. Development Gone Awry - Congenital Heart Disease. Circ Res 2004; 94: 273-283.
19. Garg V, Kathiriyi IS, Barnes R, et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. Nature 2003; 424: 443-447.
20. Nemer M. Genetic insights into normal and abnormal heart development. Cardiovasc Pathol 2008; 17: 48-54.
21. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. Br Heart J 1960; 22: 236-242.
22. Basson CT, Crowley GS, Solomon SD, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). N Eng J Med 1994; 330: 885-891.
23. Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, et al. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. J Med Genet 1996; 33: 300-307.
24. Li Q-Y, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, et al. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. Nat Genet 1997; 15: 21-29.
25. Basson CT, Solomon SD, Weissman B, et al. Genetic heterogeneity of heart-hand syndromes. Circulation 1995; 91: 1326-1329.
26. Sletton LJ, Pierpont ME. Variation of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. Am J Med Genet 1996; 65: 128-132.
27. Allanson JE, Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? Am J Med Genet A 2003; 118: 314-318.
28. Fan C, Liu M, Wang Q. Functional analysis of TBX5 missense mutations associated with Holt-Oram syndrome. J Biol Chem 2003; 278: 8780-8785.
29. Van Wilson, Colon FL. The T-box family. Genome Biol 2002; 3: R3008.1-7.
30. Packham EA, Brook JD. T-box genes in human disorders. Hum Mol Genet 2003; 12: R37-44.
31. Basson CT, Huang T, Lin RC, et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 2919-2924.
32. Moskowitz IP, Pizard A, Patel VV, et al. The T-Box transcription factor Tbx5 is required for the patterning and maturation of the murine cardiac conduction system. Development 2004; 131: 4107-4116.
33. Mori AD, Bruneau BG. TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 211-215.
34. Basson CT. Holt-Oram syndrome vs Heart-Hand syndrome. Circulation 2000; 101: e191.
35. Gruenauer-Kloeveborn C, Froster UG. Holt-Oram syndrome: a new mutation in the TBX gene in unrelated families. Ann Genet 2003; 46: 19-23.
36. Alagille D, Odievre M, Gautier M, et al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. J Pediatr 1975; 86: 63-71.

37. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of intralobular bile ducts: review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
38. Oda T, Elkahlon AG, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged 1 gene are responsive for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 235-242.
39. McDaniell R, Warthen DM, Pedro A, et al. *NOTCH2* mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signal pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-173.
40. Krantz ID, Smith R, Colliton RP, et al. Jagged 1 mutations in patients associated with isolated congenital heart defects. *Am J Med Genet* 1999; 84: 56-60.
41. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a *JAG1* mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002; 106: 2567-2574.
42. Sugiyama H, Veldtman GR, Norgard G, et al. Bladed balloon angioplasty for peripheral pulmonary arterial stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 71-77.
43. Schelfer AG, Chan MKH, Ostman-Smith I. Middle aortic syndrome in a boy with arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *Pediatr Cardiol* 1997; 18: 232-234.
44. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 109: 1154-1158.
45. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 431-437.
46. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822-829.
47. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49: 431-435.
48. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al. Mutations in *JAAED1* gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116: 1141-1148.
49. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, et al. Consequences of *JAG1* mutations. *J Med Genet* 2003; 40: 891-895.
50. Hofbeck RR, Zweier C, Koch A, et al. Comprehensive genotype-phenotype analysis in 230 patients with tetralogy of Fallot. *J Med Genet* 2010; 47: 321-331.
51. Spinner NB, Hutchinson AL, Krantz ID, et al. Alagille syndrome. In Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al. editors. *Gene Review*. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2000. [updated 2010. Jul 20].
52. Allanson JE. Noonan syndrome. Cassidy SB, Allanson JE (ed). *Management of genetic syndrome*. New York, Wiley-Liss. 2001; 253-268.
53. Sharland M, Burch M, McKenna WM, et al. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-183.
54. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999; 135: 703-706.
55. Burch M, Sharland M, Shinebourne E, et al. Cardiac abnormalities in Noonan syndrome: phenotypic diagnosis and echocardiographic assessment of 118 patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1189-1192.
56. Witt DR, McGillivray BC, Allanson JE, et al. Bleeding diathesis in Noonan syndrome: a common association. *Am J Med Genet* 1988; 31: 305-317.
57. Van der Burgt I, Thoonen G, Roosenboom N, et al. Pattern of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. *J Pediatr* 1999; 135: 707-713.
58. Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; 123A: 68-71.
59. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, et al. Mutation in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2001; 29: 465-468.
60. Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2005; 134A: 165-170.
61. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 75-79.
62. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 1013-1017.
63. Coppin BD, Temple BD. Multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome or progressive cardiomyopathic lentiginosis). *J Med Genet* 1997; 34: 582-586.
64. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, et al. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 100: 736-741.
65. Limongelli G, Sarkozy A, Pacileo G, et al. Genetic-phenotype analysis and natural history of left ventricular hypertrophy in LEOPARD syndrome. *Am J Med Genet A* 2008; 146A: 620-628.
66. Carey JC, Viskochil DH. Neurofibromatosis type 1: a model condition for the study of the molecular basis of variable expressivity in human disorders. *Am J Med Genet* 1999; 89: 7-13.
67. Tidyman WE, Rauen KA. Noonan, Castello and cardio-facio-cutaneous syndrome: dysregulation of the RAS-MAPK pathway. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: 37.
68. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 93-97.
69. 佐地勉. 家族性原発性肺高血圧症 PPH の Genetic anticipation. *心臓* 2001; 33: 918-920.
70. 佐地勉, 門間和夫, 柴田利満, 他. 小児期原発性肺高血

- 圧症の全国調査-肺移植適応症例患者の実態調査（第1報）. 小児循環器学会誌 2000; 6: 136-143.
71. 栗山喬之. 肺高血圧の臨床. 日胸疾会誌 1992; 30: 3-11.
 72. Nichols WC, KollerSlobis B, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-281.
 73. Morse JH, Jones AC, Knowles JA, et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation* 1997; 95: 2603-2606.
 74. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-744.
 75. Lane KB, Machado RD, Psuciulo JR, et al. The International PPH Consortium. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-84.
 76. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 367-371.
 77. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutations in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319-324. [Errata, *N Engl J Med* 2001; 345: 1506, 2002; 346: 1258].
 78. Atkinson C, Stewart S, Upton P, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation* 2002; 105: 1672-1678.
 79. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor *BMPR2* in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006; 27: 121-132.
 80. Thompson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF- β family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
 81. Morse JH. Bone morphogenetic receptor protein 2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 50-53.
 82. Morse JH, Barst RJ, Fotino M, et al. Primary pulmonary hypertension, tissue plasminogen activator antibodies, and HLA-DQ7. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 274-278.
 83. Liu F, Ventura F, Doody J, et al. Human type II receptor for bone morphogenetic protein (BMPs): extension of the two-kinase receptor model to the BMPs. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 3479-3486.
 84. Ten Dijke P, Goumans NJ, Itoh F, et al. Regulations cell proliferation by SMAD Proteins. *J Cell Physiol* 2002; 191: 1-16.
 85. Bellusci S, Henderson R, Winnier G, et al. Evidence from normal expression and targeted misexpression that bone morphogenetic protein (*Bmp-4*) plays a role in mouse embryonic lung morphogenesis. *Development* 1996; 122: 1693-1702.
 86. McAlliser KA, Grogg KM, Johnson DW et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-351.
 87. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13: 189-195.
 88. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-509.
 89. Rudes JS, Thurston G, Yancopoulos GD. Angiotensin-1 and pulmonary hypertension: cause or cure? *Circ Res* 2003; 92: 947-949.
 90. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, et al. Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92: 984-991.
 91. Launay JM, Herve P, Peoc'h K, et al. Function of the serotonin 5-hydroxytryptamine 2B receptor in pulmonary hypertension. *Nat. Med* 2002; 8: 1129-1135.
 92. Morrell NW, Yang X, Upton PD, et al. Altered growth responses of pulmonary artery smooth muscle cells from patients with primary pulmonary hypertension to transforming growth factor-beta (1) and bone morphogenetic proteins. *Circulation* 2001; 104: 790-795.
 93. Strange JW, Wharton J, Phillips PG, et al. Recent insight into the pathogenesis and therapeutics of pulmonary hypertension. *Clin Sci* 2002; 102: 253-268.
 94. Newman JH, Fanburg BL, Archer SL, et al. Pulmonary arterial hypertension, Future directions. *Circulation* 2004; 109: 2947-2952.
 95. Newman JH, Trebmath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 33S-39S.
 96. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 343-348.
 97. Runo JR, Vnencak-Jones CL, Prince M, et al. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in bone morphogenetic protein receptor II. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 889-894.
 98. Grunig E, Mereles D, Arnold K et al. Primary pulmonary hypertension is predominantly a hereditary disease. *Chest* 2002; 121 (3 Suppl): 81S-82S.
 99. Lientz EA, Clayton EW. Psychosocial implications of primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2000; 59 (suppl-2): 209-211.
 100. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, et al. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662-1663.
 101. McGoon M, Guterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (1 Suppl): 14S-34S.

102. 心筋症調査研究班編. 心筋症:診断の手引きとその解説. 2005.
103. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al. Report of the 1995 World Health Organization/Internal Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93: 841-842.
104. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113: 1807-1816.
105. Seidman JG, Seidman C. The genetic basis for cardiomyopathy: From mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 2001; 104: 557-567.
106. 今井靖, 他. 循環器疾患の遺伝子研究. *日本内科学会雑誌* 2002; 91: 832-837.
107. 松森昭, 他. 心筋症における C 型肝炎ウイルス感染の意義. 特発性心筋症調査研究班平成 9 年度研究報告集. 1998: 9-11.
108. 品川達夫, 他. 心筋症の生検心筋標本における coxsackievirus 増殖の検討. 特発性心筋症調査研究班平成 9 年度研究報告集. 1996: 105-109.
109. Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332: 1058-1064.
110. Kimura A, Harada H, Park JE, et al. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1997; 16: 379-382.
111. Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, et al. Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 27; 262: 411-417.
112. Danieli GA, Rampazzo A. Genetics of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 218-221.
113. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 959-962.
114. Rampazzo A, Nava A, Erne P, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2151-2154.
115. Severini GM, Krajcinovic M, Pinamonti B, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular dysplasia on the long arm of chromosome 14. *Genomics* 1996; 31: 193-200.
116. Rampazzo A, Nava A, Miorin M, et al. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259-263.
117. Ahmad F, Li D, Karibe A, et al. Localization of a gene responsible for arrhythmogenic right ventricular dysplasia to chromosome 3p23. *Circulation* 1998; 98: 2791-2795.
118. Melberg A, Oldfors A, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Autosomal dominant myofibrillar myopathy with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy linked to chromosome 10q. *Ann Neurol* 1999; 46: 684-692.
119. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 1200-1206.
120. Gerull B, Heuser A, Wichter T, et al. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004; 36: 1162-1164.
121. Thiene G, Corrado D, Nava A, et al. Right ventricular cardiomyopathy: is there evidence of an inflammatory aetiology? *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl D: 22-25.
122. Klaassen S, Probst S, Oechslin E, et al. Mutations in sarcomere protein genes in left ventricular noncompaction. *Circulation* 2008; 117: 2893-2901.
123. Santorelli FM, Tessa A, D'Amati G, et al. The emerging concept of mitochondrial cardiomyopathies. *Am Heart J* 2001; 141: E1.
124. Tanaka M, Ino H, Ohno K, et al. Mitochondrial mutation in fatal infantile cardiomyopathy. *Lancet* 1990; 336: 1452.
125. 田中雅嗣. ミトコンドリア心筋症. *日本臨床増刊号「ミトコンドリアとミトコンドリア病」* 2002: 306-311.
126. 田中雅嗣, 米田誠. ミトコンドリア心筋症. 単行本「心不全」(編集: 篠山重威). 医薬ジャーナル社, 大阪.
127. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. *N Engl J Med* 2001; 345: 25-32.
128. Nakao S, Takenaka T, Maeda M, et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288-293.
129. Von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324: 395-399.
130. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2002; 105: 1407-1411.
131. Yang Z, McMahon CJ, Smith LR, et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. *Circulation* 2005; 112: 1612-1617.
132. Chen Y-T. Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WA, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001: 1521-1552.
133. Van Hove JLK, Wevers RA, Van Cleemput J, et al. Late-onset visceral presentation with cardiomyopathy and without neurological symptoms of adult Sanfilippo A syndrome. *Am J*

- Med Genet A 2003; 118A: 382-387.
134. Roe CR, Ding J. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WA, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, McGraw-Hill 2001: 2297-2326.
 135. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquilia S, et al. A population-based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene. *N Engl J Med* 1999; 341: 718-724.
 136. Ortiz-Lopez R, Li H, Su J, et al. Evidence for a dystrophin missense mutation as a cause of X-linked dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 2434-2440.
 137. Musante L, Kehl HG, Majewski F, et al. Spectrum of mutations in PTPN11 and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardiofacio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 201-206.
 138. Chien KR. Genotype, phenotype: Upstairs, downstairs in the family of cardiomyopathies. *J Clin Invest* 2003; 111: 175-178.
 139. Braunwald E (eds). *Heart Disease*. 8th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2008: 111-117.
 140. Braunwald E (eds). *Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders 2005: 1869-1894.
 141. Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001; 104: 569-580.
 142. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA* 2003; 289: 2041-2044.
 143. Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112: 810-815.
 144. Mohler PJ, Splawski I, Napolitano C, et al. A cardiac arrhythmia syndrome caused by loss of ankyrin-B function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 9137-9142.
 145. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand*. 1971; 60: 559-564.
 146. 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.
 147. Donaldson MR, Yoon G, Fu YH, et al. Andersen-Tawil syndrome: a model of clinical variability, pleiotropy, and genetic heterogeneity. *Ann Med* 2004; 36 (Suppl 1): 92-97.
 148. Fodstad H, Swan H, Auberson M, et al. Loss-of-function mutations of the K (+) channel gene KCNJ2 constitute a rare cause of long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 37: 593-602.
 149. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, et al. Ca (V)1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell* 2004; 119: 19-31.
 150. Napolitano C, Bloise R, Priori SG. Gene-specific therapy for inherited arrhythmogenic diseases. *Pharmacol Ther* 2005.
 151. Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000; 102: 1178-1185.
 152. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1866-1874.
 153. Hiraoka M. Inherited arrhythmic disorders in Japan. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 431-434.
 154. Tester DJ, Will ML, Haglund CM, et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005; 2: 507-517.
 155. Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al. ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929-2934.
 156. Zhang L, Timothy KW, Vincent GM, et al. Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation* 2000; 102: 2849-2855.
 157. Dausse E, Berthet M, Denjoy I, et al. A mutation in HERG associated with notched T waves in long QT syndrome. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1609-1615.
 158. Malfatto G, Beria G, Sala S, et al. Quantitative analysis of T wave abnormalities and their prognostic implications in the idiopathic long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 296-301.
 159. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
 160. Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, et al. Age- and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 794-799.
 161. Shimizu W, Horie M, Ohno S, et al. Mutation site-specific differences in arrhythmic risk and sensitivity to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome: Multicenter study in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 117-125.
 162. Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al. Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* 2007; 115: 2481-2489.
 163. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052-2062.
 164. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99: 529-533.
 165. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, et al. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na+ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation* 1995; 92: 3381-3386.

166. Shimizu W. The long QT syndrome: Therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 347-356.
167. Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR, et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996; 94: 1018-1022.
168. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. The elusive link between LQT3 and Brugada syndrome: the role of flecainide challenge. *Circulation* 2000; 102: 945-947.
169. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004; 292: 1341-1344.
170. Gouas L, Bellocq C, Berthet M, et al. New KCNQ1 mutations leading to haploinsufficiency in a general population; Defective trafficking of a KvLQT1 mutant. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 60-68.
171. Zhou Z, Gong Q, Epstein ML, et al. HERG channel dysfunction in human long QT syndrome. Intracellular transport and functional defects. *J Biol Chem* 1998; 273: 21061-21066.
172. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation* 1997; 96: 2778-2781.
173. Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 691-696.
174. Piippo K, Holmstrom S, Swan H, et al. Effect of the antimalarial drug halofantrine in the long QT syndrome due to a mutation of the cardiac sodium channel gene SCN5A. *Am J Cardiol* 2001; 87: 909-911.
175. Sesti F, Abbott GW, Wei J, et al. A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10613-10618.
176. Kubota T, Shimizu W, Kamakura S, et al. Hypokalemia-induced long QT syndrome with an underlying novel missense mutation in S4-S5 linker of KCNQ1. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1048-1054.
177. Yoshida H, Horie M, Otani H, et al. Bradycardia-induced long QT syndrome caused by a de novo missense mutation in the S2-S3 inner loop of HERG. *Am J Med Genet* 2001; 98: 348-352.
178. Roden DM. Pharmacogenetics and drug-induced arrhythmias. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 224-231.
179. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1391-1396.
180. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, et al. Brugada syndrome: report of the second consensus conference: endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation* 2005; 111: 659-670.
181. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation* 2002; 106: 2514-2519.
182. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, et al. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 392: 293-296.
183. Antzelevitch C, Yan GX, Shimizu W. Transmural dispersion of repolarization and arrhythmogenicity: the Brugada syndrome versus the long QT syndrome. *J Electrocardiol* 1999; 32 (Suppl): 158-165.
184. Nademanee K, Veerakul G, Nimmannit S, et al. Arrhythmogenic marker for the sudden unexplained death syndrome in Thai men. *Circulation* 1997; 96: 2595-2600.
185. Miyasaka Y, Tsuji H, Yamada K, et al. Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 771-774.
186. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 97: 457-460.
187. Priori SG, Napolitano C, Gasparini M, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation* 2002; 105: 1342-1347.
188. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, et al. Three-year follow-up of patients with right bundle branch block and st segment elevation in the right precordial leads: Japanese registry of brugada syndrome. Idiopathic ventricular fibrillation investigators. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1916-1920.
189. Ikeda T, Sakurada H, Sakabe K, et al. Assessment of noninvasive markers in identifying patients at risk in the Brugada syndrome: insight into risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1628-1634.
190. Atarashi H, Ogawa S. New ECG criteria for high-risk Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 8-10.
191. Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circ J* 2003; 67: 312-316.
192. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, et al. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105: 73-78.
193. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1799-1805.
194. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *Eur Heart J* 2002; 23: 1394-1401.
195. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003; 299: 251-254.
196. Yang Y, Xia M, Jin Q, et al. Identification of a KCNE2 gain-of-function mutation in patients with familial atrial

- fibrillation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 899-905.
197. Gussak I, Brugada P, Brugada J, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99-102.
 198. Bjerregaard P, Gussak I. Short QT syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 436-440.
 199. Priori SG, Pandit SV, Rivolta I, et al. A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circ Res* 2005; 96: 800-807.
 200. Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation* 2003; 108: 965-970.
 201. Brugada R, Hong K, Dumaine R, et al. Sudden death associated with short-QT syndrome linked to mutations in HERG. *Circulation* 2004; 109: 30-35.
 202. Bellocq C, van Ginneken AC, Bezzina CR, et al. Mutation in the KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation* 2004; 109: 2394-2397.
 203. Leenhardt A, Lucet V, Denjoy I, et al. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in children. A 7-year follow-up of 21 patients. *Circulation* 1995; 91: 1512-1519.
 204. Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69-74.
 205. Viatchenko-Karpinski S, Terentyev D, Gyorke I, et al. Abnormal calcium signaling and sudden cardiac death associated with mutation of calsequestrin. *Circ Res* 2004; 94: 471-477.
 206. Benson DW, Wang DW, Dymont M, et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). *J Clin Invest* 2003; 112: 1019-1028.
 207. Veldkamp MW, Viswanathan PC, Bezzina C, et al. Two distinct congenital arrhythmias evoked by a multidysfunctional Na (+) channel. *Circ Res* 2000; 86: E91-97.
 208. Baroudi G, Chahine M. Biophysical phenotypes of SCN5A mutations causing long QT and Brugada syndromes. *FEBS Lett* 2000; 487: 224-228.
 209. Rivolta I, Abriel H, Tateyama M, et al. Inherited Brugada and long QT-3 syndrome mutations of a single residue of the cardiac sodium channel confer distinct channel and clinical phenotypes. *J Biol Chem* 2001; 276: 30623-30630.
 210. Bezzina C, Veldkamp MW, van Den Berg MP, et al. A single Na (+) channel mutation causing both long-QT and Brugada syndromes. *Circ Res* 1999; 85: 1206-1213.
 211. Grant AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med* 2001; 110: 296-305.
 212. Viswanathan PC, Balser JR. Inherited sodium channelopathies: a continuum of channel dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 28-35.
 213. Tan HL, Bink-Boelkens MT, Bezzina CR, et al. A sodium-channel mutation causes isolated cardiac conduction disease. *Nature* 2001; 409: 1043-1047.
 214. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
 215. Hansson JH, Nelson-Williams C, Suzuki H, et al. Hypertension caused by a truncated epithelial sodium channel gamma subunit: genetic heterogeneity of Liddle syndrome. *Nat Genet* 1995; 11: 76-82.
 216. Hansson JH, Schild L, Lu Y, et al. A de novo missense mutation of the beta subunit of the epithelial sodium channel causes hypertension and Liddle syndrome, identifying a proline-rich segment critical for regulation of channel activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 11495-11499.
 217. Schild L, Canessa CM, Shimkets RA, et al. A mutation in the epithelial sodium channel causing Liddle disease increases channel activity in the *Xenopus laevis* oocyte expression system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 5699-5703.
 218. Mune T, Rogerson FM, Nikkila H, et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Nat Genet* 1995; 10: 394-399.
 219. Abbott EC, Gornall AG, Sutherland DJ, et al. The influence of a heparin-like compound on hypertension, electrolytes and aldosterone in man. *Can Med Assoc J* 1966; 94: 1155-1164.
 220. Sutherland DJ, Ruse JL, Laidlaw JC. Hypertension, increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *Can Med Assoc J* 1966; 95: 1109-1119.
 221. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, et al. Hereditary hypertension caused by chimaeric gene duplications and ectopic expression of aldosterone synthase. *Nat Genet* 1992; 2: 66-74.
 222. Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293: 1107-1112.
 223. Mansfield TA, Simon DB, Farfel Z, et al. Multilocus linkage of familial hyperkalaemia and hypertension, pseudohypoaldosteronism type II, to chromosomes 1q31-42 and 17p11-q21. *Nat Genet* 1997; 16: 202-205.
 224. Geller DS, Farhi A, Pinkerton N, et al. Activating mineralocorticoid receptor mutation in hypertension exacerbated by pregnancy. *Science* 2000; 289: 119-123.
 225. Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al. A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial tRNA. *Science* 2004; 306: 1190-1194.
 226. Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K+ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011; 331: 768-772.
 227. Shea S, Ottman R, Gabrieli C et al. Family history as an independent risk factor for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 793-801.
 228. Rissanen AM. Familial occurrence of coronary heart disease: effect of age at diagnosis. *Am J Cardiol* 1979; 44: 60-66.
 229. The international HapMap Consortium. The international



HapMap Project. Nature 2003; 426: 789-796.