

後天性 QT 延長症候群の遺伝的背景

伊藤英樹*

後天性 QT 延長症候群は薬剤、低カリウム血症、高度徐脈などで QT 延長が顕在化し、致死性不整脈が出現する病態である。本研究は日本、フランス、イタリアの計 8 施設による国際共同研究で、後天性 QT 延長症候群 188 症例 (55 ± 20 歳, 女性 140 例) を対象に、先天性 QT 延長症候群において頻度の高い 5 つの責任遺伝子 (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*) の変異を検索した。後天性 QT 延長症候群の QTc 間隔は 453 ± 39 msec で、先天性 QT 延長症候群家系の変異保因者より短い (n = 1938, 478 ± 46 msec, p < 0.001), 非保因者より延長していた (n = 441, 406 ± 26 msec, p < 0.001)。遺伝子検索の結果、後天性 QT 延長症候群の 28% に遺伝子変異が同定された。先天性と比して後天性 QT 延長症候群では *KCNH2* 変異が多く、特に後天的要因がない状態で QTc 間隔が正常な場合、責任遺伝子の 64% は *KCNH2* であった。有症候者、40 歳未満での発症、後天的要因がない状態での QTc 間隔が 440 msec 超の症例で遺伝子変異同定率が高く、それぞれを 1 点とし合計点を算出した場合、3 点, 2 点, 1 点, 0 点での保因者の比率はそれぞれ 63%, 31%, 11%, 0% であった。臨床病態から遺伝子検査の必要性を考慮し、検査に要する費用を削減することで、費用対効果が期待できると考えられる。

(心電図, 2019 ; 39 : 5~15)

I. はじめに

後天性 QT 延長症候群は抗不整脈薬や抗生物質な

Keywords

- 先天性 QT 延長症候群
- 後天性 QT 延長症候群
- 薬剤性 QT 延長症候群
- 遺伝子

滋賀医科大学医療安全管理部 / 循環器内科
 (〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)
 * は責任者を示す

The Genetics of Acquired Long QT Syndrome
 Hideki Itoh

どの薬剤、電解質異常、徐脈などが原因で先天性 QT 延長症候群の病態と同様に、QT 間隔の延長、致死性心室性不整脈を呈するものを指す¹⁾。これらの誘発因子を除去すると QT 延長は軽快するが、QT 間隔が完全に正常化する症例や軽微な延長が残存する症例が報告されている²⁾。

先天性 QT 延長症候群には遺伝的背景が存在し、機能喪失型 (loss of function) の変異をもつカリウムチャネルや、機能亢進型 (gain of function) の変異をもつナトリウムチャネルやカルシウムチャネルが原

2018 年 1 月 27 日 原稿受領 / 2018 年 6 月 4 日 掲載承認

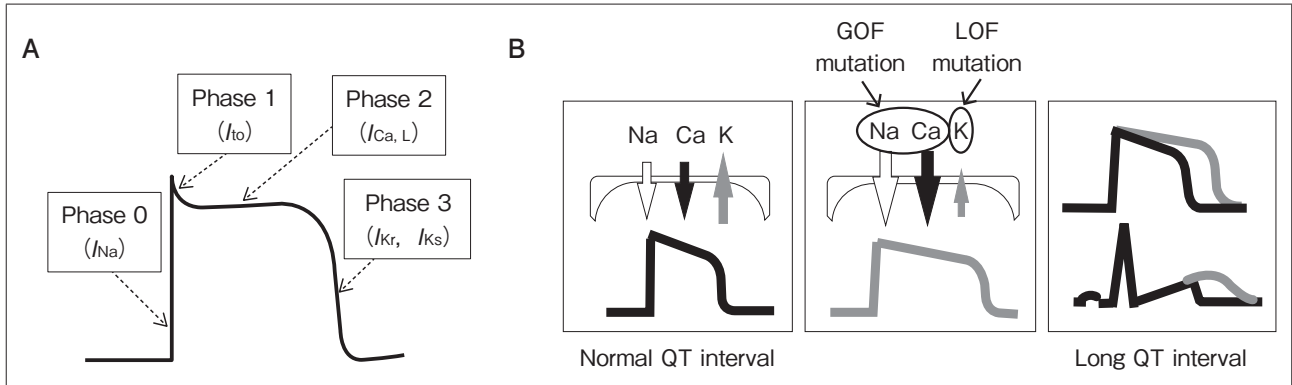


図1 QT延長のメカニズム

- A: 心筋活動電位にかかわるイオンチャネル群. 第0相(Phase 0)は電位依存性ナトリウム電流(I_{Na}), 第1相(Phase 1)は一過性外向キカリウム電流(I_{to}), 第2相(Phase 2)は電位依存性L型カルシウム電流($I_{Ca,L}$), 第3相(Phase 3)は遅延整流性カリウム電流(I_{Kr} , I_{Ks})で主に形成される.
- B: QT延長症候群におけるイオンチャネル電流の変化. 電位依存性ナトリウムチャネルもしくは電位依存性L型カルシウムチャネルの機能亢進型の遺伝子変異[*gain of function (GOF) mutation*]あるいは遅延整流性カリウムチャネルの機能喪失型の遺伝子変異[*loss of function (LOF) mutation*]によって再分極が延長し, QT間隔が延長する.

[文献3)より引用改変]

因となり, 再分極時間の延長を招き, ひいては早期後脱分極から致死性不整脈が発生する(図1)^{1), 3)}. 後天性QT延長症候群においても, 遺伝的背景が存在するとの予想通り, 先天性QT延長症候群の責任遺伝子に変異を有する症例が報告されるようになった⁴⁾. 本総説では, 本邦のみならず欧州の症例も含めた後天性QT延長症候群のコホートを検討した結果, 明らかとなった臨床像の特徴, 遺伝的背景などを提示し, 今後の展望に関して述べたい⁵⁾.

II. 後天性QT延長症候群の臨床像

本研究では, ①薬剤, 電解質異常, 徐脈などの二次的要因が加わった後でQT延長と多形性心室頻拍, 心室細動, 心停止あるいは失神発作を認めた有症候性の症例, ②症状は認めないものの, 薬剤, 電解質異常, 徐脈などの二次的要因が加わった後でQTc間隔が480 msec以上に延長した症例の, いずれかに該当する症例を後天性QT延長症候群と定義し, 日本, フランス, イタリアの8施設から臨床情報と遺伝情報を収集した. 国内から147例, 欧州から41例の計188例の後天性QT延長症候群の平均

年齢は55歳で, 女性が74%と優位であった. 86%が有症候性, 14%が無症候性であった. 誘発因子は薬剤が81例, 低カリウム血症が42例, 高度徐脈が17例, 複数の誘発因子を有する症例が43例で, 残りの5例はたこつぼ心筋症, 低体温, 脳出血が原因であった.

まず, 後天性QT延長症候群症例における後天的要因がない状態でのQTc間隔を検討した. 先天性QT延長症候群の遺伝的背景が証明された1010家系の変異保因者($n = 1938$)をpositive control, 非保因者($n = 441$)をnegative controlとして, 後天性QT延長症候群症例の誘発因子がない状態でのQTc間隔を比較検討した. 先天性QT延長症候群の変異保因者のQTc間隔は 478 ± 46 msec, 非保因者のQTc間隔は 406 ± 26 msecであった. 一方, 誘発因子がない後天性QT延長症候群のQTc間隔は 453 ± 39 msecで, 変異保因者と非保因者の中間的な位置であった(図2)⁵⁾. これらの後方視的検討において, 後天性QT延長症候群のQT間隔は“もともと”長い傾向があるが, QT延長は“目立たない範囲”であることがわかった.

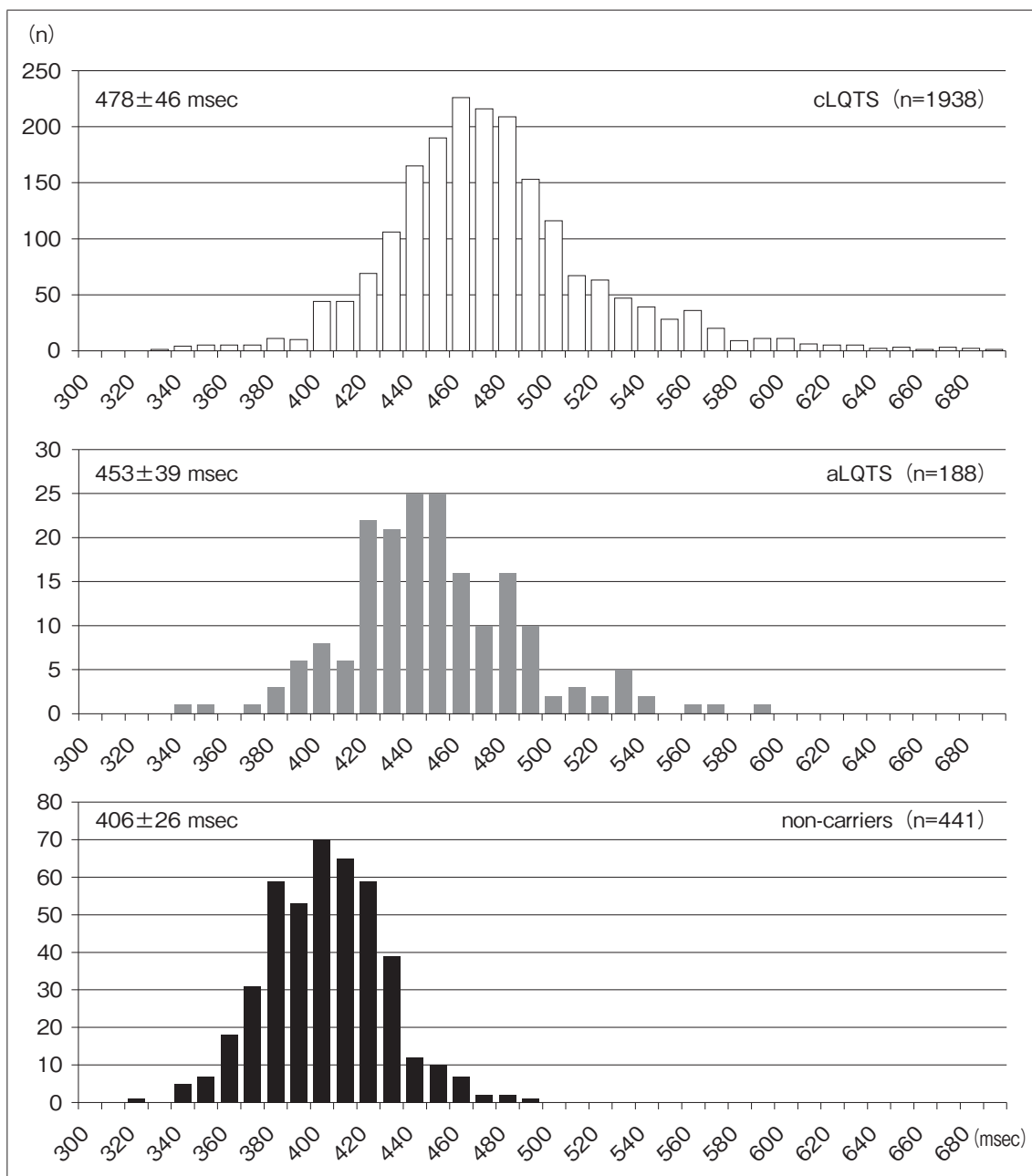


図2 QTc間隔の分布

上段：先天性QT延長症候群の変異保因者(n = 1938)，中段：後天性QT延長症候群(n = 188)，下段：変異が同定された先天性QT延長症候群家系内の非保因者(n = 441)。後天性QT延長症候群のQTc間隔は二次的要因が除去された状態で計測された。

[文献5)より引用改変]

Ⅲ. 後天性 QT 延長症候群の遺伝的背景

後天性 QT 延長症候群患者の *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2* 遺伝子の変異を検索した結果, 53 例 (28%) に変異を同定した. また家族調査の結果, 56 例の変異保因者を同定した. 家系内の変異保因者の 54 例 (96%) は無症状で, QTc 間隔は 459 ± 36 msec であった. 有症状者 2 例はプロブコール⁶⁾, あるいはテルフェナジン投与後⁷⁾に発症していた. このように, 変異保因者のほとんどが無症状の状態で“潜在”しており, “孤発”的な発症形態にみとれることが明らかとなった.

Ⅳ. 後天性 QT 延長症候群の遺伝型

先天性 QT 延長症候群の原因遺伝子は *KCNQ1* が 46%, *KCNH2* が 45% であった. 後天性 QT 延長症候群において見出された遺伝子型は *KCNQ1* が 29%, *KCNH2* が 59% であった. さらに, 後天性 QT 延長症候群を, ベースラインの QTc 間隔が女性で 460 msec 未満, 男性で 450 msec 未満の場合を true aLQTS, それ以外を unmasked cLQTS と定義すると, true aLQTS では *KCNQ1* 変異が 20%, *KCNH2* 変異が 64% と, 有意に *KCNH2* 遺伝子変異の頻度が高かった (図 3)⁵⁾. 後天性 QT 延長症候群に同定される原因遺伝子として, *KCNH2* 遺伝子変異の頻度が高い原因は明らかになってはいない. 清水ら⁸⁾は *KCNH2* 変異を有する先天性 QT 延長症候群 (LQT2) ではポア領域の変異が重症化することを示しており, 比較的ポア領域以外の変異が多い後天性 QT 延長証候群ではももとの QT 延長が軽度であり, 先天性の表現型を示さない場合があると考えられる.

Ⅴ. 後天性 QT 延長症候群の遺伝子変異の同定を予測するスコアリング

多変量解析の結果, ① 40 歳未満での発症, ② ベースラインの QTc 間隔が 440 msec 超, ③ 有症状者であること, の 3 項目が遺伝的背景の存在を示唆する

臨床的要因であった. 各項目を 1 点とし, 合計点 3 点でスコアリングすると, 保因者の比率は 0, 1, 2, 3 点でそれぞれ 0%, 11%, 31%, 63% であった (図 4)⁵⁾.

Ⅵ. 後天性 QT 延長症候群の発症機転

本邦の後天性 QT 延長症候群に高頻度に見出されている *KCNH2* 変異の一つである p. His492Tyr⁹⁾ を取り上げる. 本変異は膜貫通領域である S3 と S4 の間の細胞内リンカーに位置し, パッチクランプ法による機能解析では dominant negative 効果を有さない軽度な loss of function の特徴を有することが報告されている (図 5)²⁾. 本変異症例において致死性不整脈の誘発因子に特徴はなく, 薬剤や低カリウム血症など, さまざまな誘発因子をきっかけに発症していることから, 本変異症例が誘発因子を“選ばない”ことは明らかである (図 6)⁹⁾. 薬剤感受性の低下する遺伝子多型の報告もあるが¹⁰⁾, 後天性 QT 延長症候群に見出される遺伝子変異には機能変化が潜在することが想定される^{11), 12)}. 後天性 QT 延長症候群の再発予防の観点から, QT 延長に関与しうる, あらゆる二次的誘因に注意を払う必要があることを患者に指導する必要がある. また一方で, 本変異は先天性 QT 延長症候群症例にも同定されることが藤居らによって報告されており, 先天性の病型を有する症例はほかの変異も有する, つまり 2 つ以上の変異を有する可能性もあることが明らかとなった^{9), 13)}.

本研究の後天性 QT 延長症候群の 74% が女性であり, 性ホルモンが本疾患の発症にかかわっていることも明らかである. 女性ホルモンが遅延整流 K チャネルに直接作用することが報告されており, プロゲステロン¹⁴⁾あるいはエストロゲン¹⁵⁾が心筋カリウム電流に影響し, それぞれ QT 間隔を短縮もしくは延長させる. 再分極予備能に関与するイオンチャネルの発現に性差があることも報告されており¹⁶⁾, 女性の場合には, 性周期や周産期における QT 間隔の変化が不整脈発生や二次性 LQTS 発症と関連する可能性が考えられている^{17), 18)}.

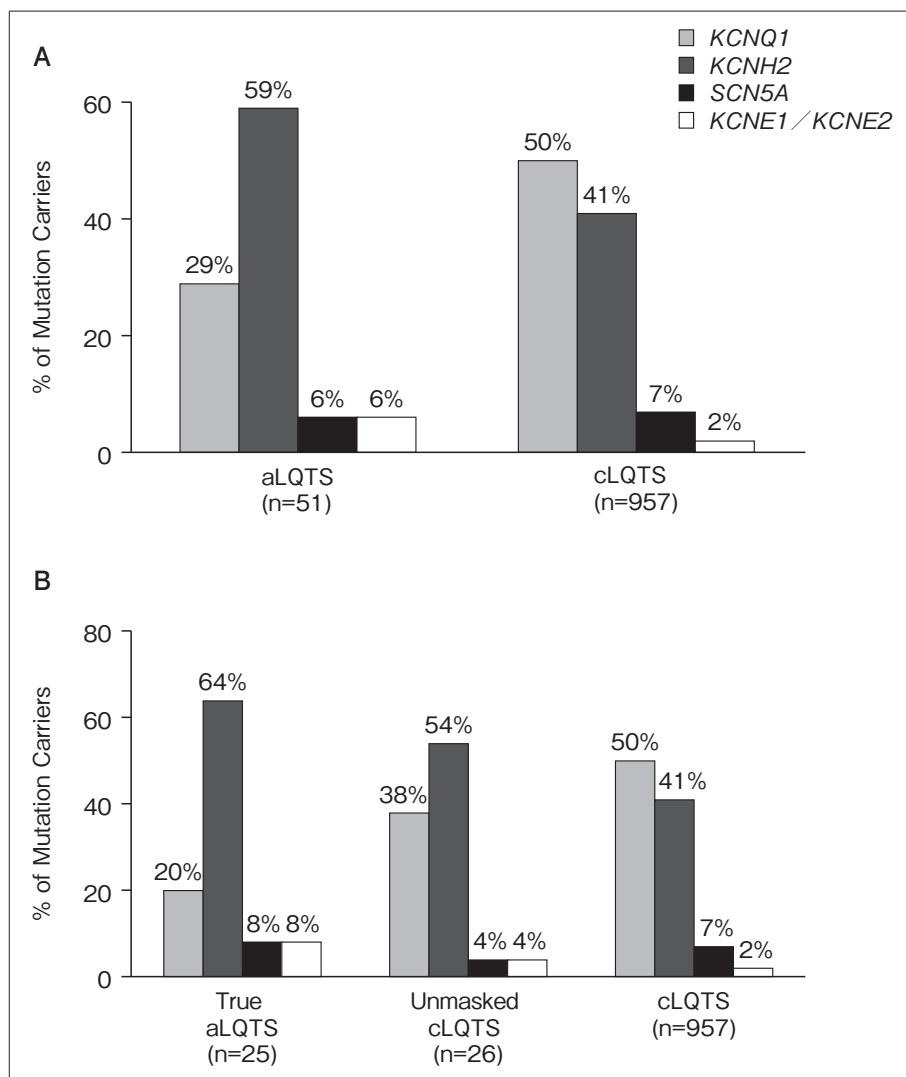


図3 後天性と先天性QT延長症候群に同定された遺伝子変異の比較

複数変異例は除外された。

A: 先天性QT延長症候群(cLQTS)ではKCNQ1変異が50%, KCNH2変異が41%であったが, 後天性QT延長症候群(aLQTS)ではKCNQ1変異が29%, KCNH2変異が59%であった。

B: 後天性QT延長症候群を, ベースラインのQTc間隔が女性で460 msec未満, 男性で450 msec未満の場合をtrue aLQTS, それ以外をunmasked cLQTSと定義すると, true aLQTSではKCNH2変異が64%と有意に頻度が高かった。

[文献5)より引用改変]

VII. 今後の研究の展望

後天性QT延長症候群の病態解明は医学における重大な命題であり, 特に薬剤に起因する病態の解明は医療現場のみならず, 創薬においても大きな課題

である。1剤の医薬品開発には10年以上の期間と数百億の費用が必要であり, 副作用による薬剤の販売中止は膨大な費用の損失となる。現在の医薬品開発における副作用の評価は*in silico*などの方法を利用した簡略化, 迅速化に向かっているが¹⁹⁾, たとえ

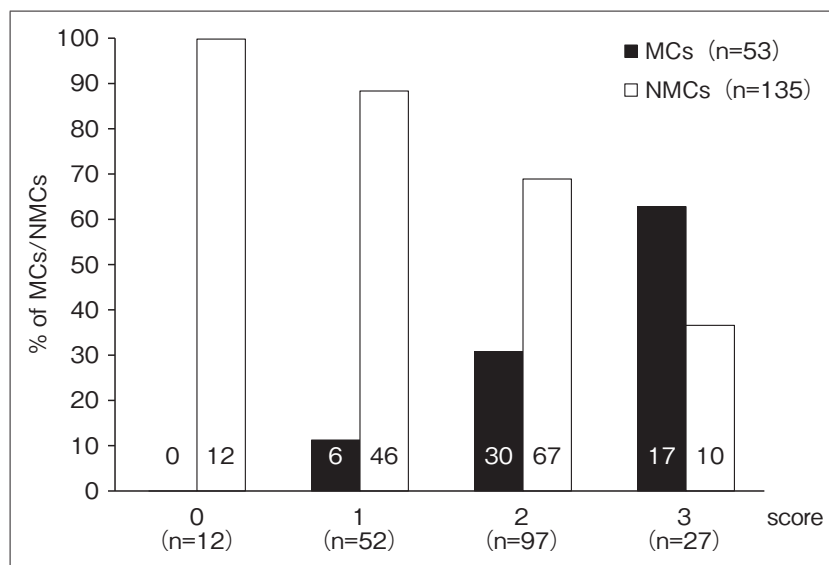


図4 臨床背景から予想される遺伝子変異同定率

①40歳未満での発症, ②ベースラインのQTc間隔が440 msec超, ③有症状であること, 以上の3項目をそれぞれ1点とし, 合計点3点でスコアリングすると, 保因者の比率は0, 1, 2, 3点でそれぞれ0%, 12%, 31%, 63%であった.

[文献5)より引用改変]

創薬の段階で安全性の担保された薬剤であっても, 後天性QT延長症候群の誘因になることが現実である. なぜなら, 後天性QT延長症候群はこれらのスクリーニングで安全性を確認された薬剤が原因になることが多く, 薬剤を受け取る側, つまり患者側にその要因が存在するためである. そして, その最大の要因が遺伝的背景である.

後天性QT延長症候群のベースラインのQT間隔は長めであり, いわゆる, “forme fruste type (不完全型)”⁷⁾あるいは“latent type (潜在型)”²⁾のQT延長症候群が後天性QT延長症候群の本態であることは明白である. われわれは薬剤投与後の致死性不整脈の原因は, 患者側に再分極予備能^{20), 21)}を障害する遺伝的要因が潜在しているという予測のもと, 一貫して調査してきた. その結果, 後天性QT延長症候群の約3割に先天性QT延長症候群の主要な責任遺伝子に変異が同定されることが明らかとなったが⁵⁾, 残り7割の潜在的要因の同定は今後の課題である. 遺伝子変異の同定されていない7割の症例は

先のスコアリングが低値であるという特徴がある.

今後, 第一の検討課題は本研究で検討していないQT延長症候群の責任遺伝子の検索である^{22), 23)}. 市川ら²⁴⁾は後天性QT延長症候群にLQT4に相当するアンキリン遺伝子の変異を同定している. 次世代シーケンスにより網羅的な遺伝子解析が可能となった今, 潜在する遺伝子変異の同定は困難ではないが, 果たして同定された変異が病原性を有するのか, さらなる家系内調査や機能解析が必要になってくるであろう. 第二の検討課題は, 遺伝子多型やrare variantの後天性QT延長症候群への関与である. *KCNE1*の遺伝子多型であるp.Asp85Asnが再分極障害をきたすことは, われわれの施設だけでなく²⁵⁾, ほかの施設によっても再現性が確認されている²⁶⁾. また逆に, 再分極を軽快させる遺伝子多型も報告されており²⁷⁾, 遺伝子多型の役割は多種多様である. 第三の検討項目は, 性別^{28), 29)}や年齢³⁰⁾など遺伝的背景以外の要因である. 女性あるいは高齢者に後天性QT延長症候群の発症が多いこ

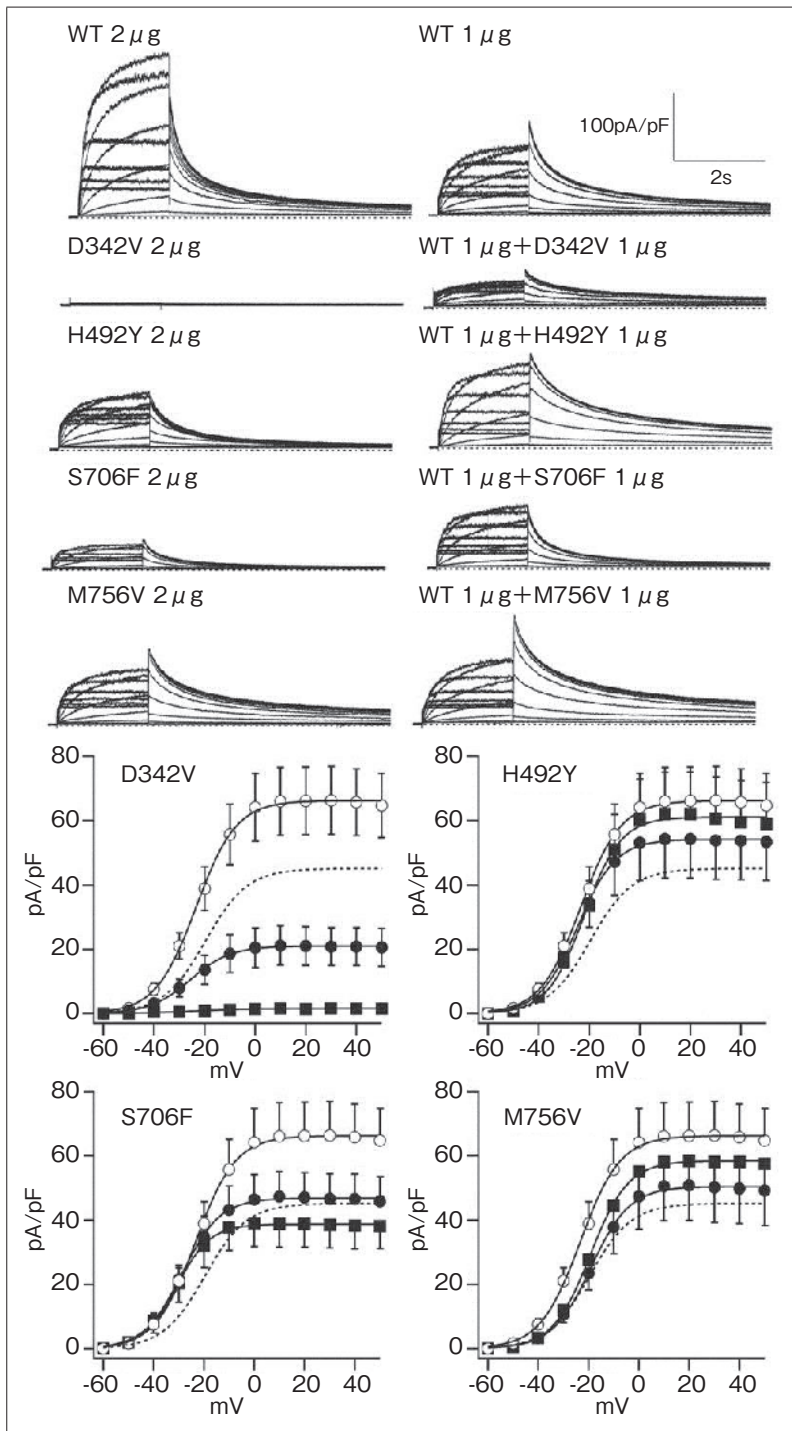


図5
薬剤性QT延長症候群で見出された
*KCNH2*遺伝子変異の機能解析

哺乳類培養細胞に強制発現させた I_{Kr} 電流を heterozygous あるいは homozygous の状態で測定した。末尾電流の電圧-電流曲線上、D342V 変異以外は dominant negative 効果のない軽微な電流低下であった。

白丸：野生型 2 μg, 黒丸 = 変異型 2 μg, 四角：野生型 1 μg と変異型 1 μg, 点線：野生型 1 μg

[文献2)より引用改変]

とは明らかであり、性ホルモンの影響や加齢による筋イオンチャネルの発現パターンの変化などが、後天性QT延長症候群の出現に参与しているは明らかである。今後、後天性QT延長症候群の全貌を明

らかにするために、遺伝子背景と環境要因の複合的な解析が必要である。

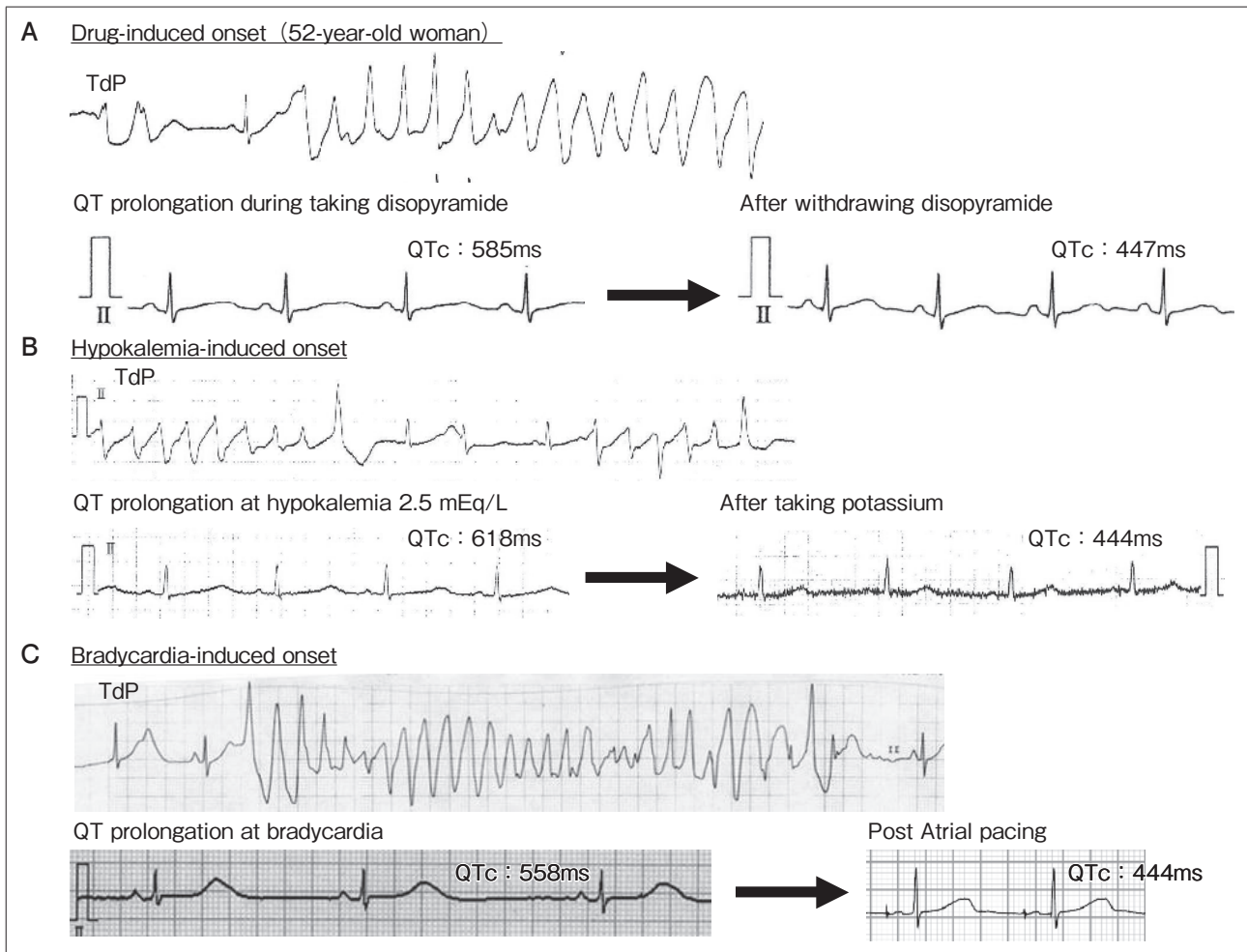


図6 *KCNH2*遺伝子 p. His492Tyr変異の後天性QT延長症候群

A：薬剤性QT延長症候群，B：低カリウム誘発性QT延長症候群，C：徐脈性QT延長症候群の3例とも誘発因子によりQT間隔は著明に延長していたが，原因薬剤の除去，カリウムの補正あるいは心房ペースングにより，QT延長は440～450 msecに改善した。

[文献9)より引用改変]

謝辞

本研究に関して多大なる指導を頂いた滋賀医科大学循環器内科堀江稔教授と研究室一同に感謝する。また共同研究者である日本医科大学循環器内科の清水渉教授，国立循環器病研究センターの相庭武司先生，群馬大学循環器内科の中島忠先生，金沢大学循環器内科の林研至先生には多くの症例に関する情報を提供いただいた。ミラノのCarla Spazzolini先生には統計処理解析に関して多大なる労力をいただいた。Lia Crotti先生には後天性QT延長症候群の分

類と見出された変異の有意性に関して検証いただいた。そして，3年以上もの間，本研究の構成，解析あるいは論文の執筆に関して指導下さったPeter J Schwartz教授に心より感謝する。

付記

本稿は，第17回鈴木謙三記念医科学応用研究財団助成による日本不整脈心電学会論文賞を受賞した論文をもとに，総説としてまとめたものである。なお，いくつかの図については，受賞論文より引用改

変し、掲載させていただいた。

受賞論文

Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M : The genetics underlying acquired long QT syndrome : impact for genetic screening. *Eur Heart J*, 2016 ; 37 : 1456 ~ 1464

〔文 献〕

- 1) Turker I, Ai T, Itoh H, Horie M : Drug-induced fatal arrhythmias : Acquired long QT and Brugada syndromes. *Pharmacol Ther*, 2017 ; 176 : 48 ~ 59
- 2) Itoh H, Sakaguchi T, Ding WG, Watanabe E, Watanabe I, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Akao M, Higashi Y, Zenda N, Kubota T, Mori C, Okajima K, Haruna T, Miyamoto A, Kawamura M, Ishida K, Nagaoka I, Oka Y, Nakazawa Y, Yao T, Jo H, Sugimoto Y, Ashihara T, Hayashi H, Ito M, Imoto K, Matsuura H, Horie M : Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis in drug-induced long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009 ; 2 : 511 ~ 523
- 3) Horie M, Itoh H. Disorders of cardiac repolarization : long QT and short QT syndromes. *Circ J*, 2007 ; 71 Suppl A : A50 ~ A53
- 4) Makita N, Horie M, Nakamura T, Ai T, Sasaki K, Yokoi H, Sakurai M, Sakuma I, Otani H, Sawa H, Kitabatake A : Drug-induced long-QT syndrome associated with a subclinical *SCN5A* mutation. *Circulation*, 2002 ; 106 : 1269 ~ 1274
- 5) Itoh H, Crotti L, Aiba T, Spazzolini C, Denjoy I, Fressart V, Hayashi K, Nakajima T, Ohno S, Makiyama T, Wu J, Hasegawa K, Mastantuono E, Dagradi F, Pedrazzini M, Yamagishi M, Berthet M, Murakami Y, Shimizu W, Guicheney P, Schwartz PJ, Horie M : The genetics underlying acquired long QT syndrome : impact for genetic screening. *Eur Heart J*, 2016 ; 37 : 1456 ~ 1464
- 6) Hayashi K, Shimizu M, Ino H, Yamaguchi M, Terai H, Hoshi N, Higashida H, Terashima N, Uno Y, Kanaya H, Mabuchi H : Probucof aggravates long QT syndrome associated with a novel missense mutation M124T in the N-terminus of HERG. *Clin Sci (Lond)*, 2004 ; 107 : 175 ~ 182
- 7) Donger C, Denjoy I, Berthet M, Neyroud N, Cruaud C, Bennaceur M, Chivoret G, Schwartz K, Coumel P, Guicheney P : KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long-QT syndrome. *Circulation*, 1997 ; 96 : 2778 ~ 2781
- 8) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 2052 ~ 2062
- 9) Fujii Y, Matsumoto Y, Hayashi K, Ding WG, Tomita Y, Fukumoto D, Wada Y, Ichikawa M, Sonoda K, Ozawa J, Makiyama T, Ohno S, Yamagishi M, Matsuura H, Horie M, Itoh H : Contribution of a *KCNH2* variant in genotyped long QT syndrome : Romano-Ward syndrome under double mutations and acquired long QT syndrome under heterozygote. *J Cardiol*, 2017 ; 70 : 74 ~ 79
- 10) Sesti F, Abbott GW, Wei J, Murray KT, Saksena S, Schwartz PJ, Priori SG, Roden DM, George AL Jr, Goldstein SA : A common polymorphism associated with antibiotic-induced cardiac arrhythmia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000 ; 97 : 10613 ~ 10618
- 11) Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Miyamoto A, Kawamura M, Matsuura H, Horie M : Atrioventricular block-induced Torsades de Pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital long QT syndrome. *Circ J*, 2010 ; 74 : 2562 ~ 2571
- 12) Sakaguchi T, Itoh H, Ding WG, Tsuji K, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Yumoto Y, Zenda N, Higashi Y, Takeyama Y, Matsuura H, Horie M : Hydroxyzine, a first generation H (1) -receptor antagonist, inhibits human ether-a-go-go-related gene (HERG) current and causes syncope in a patient with the HERG mutation. *J Pharmacol Sci*, 2008 ; 108 : 462 ~ 471
- 13) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M : Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype : a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*, 2010 ; 7 : 1411 ~ 1418
- 14) Nakamura H, Kurokawa J, Bai CX, Asada K, Xu J, Oren RV, Zhu ZL, Clancy CE, Isobe M, Furukawa T :

- Progesterone regulates cardiac repolarization through a non-genomic pathway : an in vitro patch-clamp and computational modeling study. *Circulation*, 2007 ; 116 : 2913 ~ 2922
- 15) Kurokawa J, Tamagawa M, Harada N, Honda SI, Bai CX, Nakaya H, Furukawa T : Acute effects of estrogen on the guinea pig and human I_{Kr} channels and drug-induced prolongation of cardiac repolarization. *J. Physiol*, 2008 ; 586 : 2961 ~ 2973
 - 16) Salama G, Bett GC : Sex differences in the mechanisms underlying long QT syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014 ; 307 : H640 ~ H648
 - 17) Nakagawa M, Ooie T, Takahashi N, Taniguchi Y, Anan F, Yonemochi H, Saikawa T : Influence of menstrual cycle on QT interval dynamics. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2006 ; 29 : 607 ~ 613
 - 18) Rodriguez I, Kilborn MJ, Liu XK, Pezzullo JC, Woosley RL : Drug-induced QT prolongation in women during the menstrual cycle. *JAMA*, 2001 ; 285 : 1322~1326
 - 19) Okada J, Yoshinaga T, Kurokawa J, Washio T, Furukawa T, Sawada K, Sugiura S, Hisada T : Screening system for drug-induced arrhythmogenic risk combining a patch clamp and heart simulator. *Sci Adv*. 2015 ; 1 : e1400142
 - 20) Jost N, Virág L, Bitay M, Takács J, Lengyel C, Biliczki P, Nagy Z, Bogáts G, Lathrop DA, Papp JG, Varró A : Restricting excessive cardiac action potential and QT prolongation : a vital role for IKs in human ventricular muscle. *Circulation*. 2005 ; 112 : 1392 ~ 1399
 - 21) Roden DM, Yang T : Protecting the heart against arrhythmias : potassium current physiology and repolarization reserve. *Circulation*, 2005 ; 112 : 1376 ~ 1378
 - 22) Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding WG, Toyoda F, Itoh H, Kimura H, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, Horie M : Long QT syndrome type 8 : novel CACNA1C mutations causing QT prolongation and variant phenotypes. *Europace*, 2014 ; 16 : 1828 ~ 1837
 - 23) Choi JI, Wang C, Thomas MJ, Pitt GS : α 1-Syntrophin Variant Identified in Drug-Induced Long QT Syndrome Increases Late Sodium Current. *PLoS One*. 2016 ; 11 : e0152355
 - 24) Ichikawa M, Aiba T, Ohno S, Shigemizu D, Ozawa J, Sonoda K, Fukuyama M, Itoh H, Miyamoto Y, Tsunoda T, Makiyama T, Tanaka T, Shimizu W, Horie M : Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Circ J*, 2016 ; 80 : 2435 ~ 2442
 - 25) Nishio Y, Makiyama T, Itoh H, Sakaguchi T, Ohno S, Gong YZ, Yamamoto S, Ozawa T, Ding WG, Toyoda F, Kawamura M, Akao M, Matsuura H, Kimura T, Kita T, Horie M : D85N, a KCNE1 polymorphism, is a disease-causing gene variant in long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2009 ; 54 : 812 ~ 819
 - 26) Kääb S, Crawford DC, Sinner MF, Behr ER, Kannankeril PJ, Wilde AA, Bezzina CR, Schulze-Bahr E, Guicheney P, Bishopric NH, Myerburg RJ, Schott JJ, Pfeufer A, Beckmann BM, Martens E, Zhang T, Stallmeyer B, Zumhagen S, Denjoy I, Bardai A, Van Gelder IC, Jamshidi Y, Dalageorgou C, Marshall V, Jeffery S, Shakir S, Camm AJ, Steinbeck G, Perz S, Lichtner P, Meitinger T, Peters A, Wichmann HE, Ingram C, Bradford Y, Carter S, Norris K, Ritchie MD, George AL Jr, Roden DM : A large candidate gene survey identifies the *KCNE1* D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced torsades de pointes. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012 ; 5 : 91 ~ 99
 - 27) Duchatelet S, Crotti L, Peat RA, Denjoy I, Itoh H, Berthet M, Ohno S, Fressart V, Monti MC, Crocamao C, Pedrazzini M, Dagradi F, Vicentini A, Klug D, Brink PA, Goosen A, Swan H, Toivonen L, Lahtinen AM, Kontula K, Shimizu W, Horie M, George AL Jr, Tréguët DA, Guicheney P, Schwartz PJ : Identification of a *KCNQ1* polymorphism acting as a protective modifier against arrhythmic risk in long-QT syndrome. *Circ Cardiovasc Genet*, 2013 ; 6 : 354 ~ 361
 - 28) Furukawa T, Kurokawa J : Regulation of cardiac ion channels via non-genomic action of sex steroid hormones : implication for the gender difference in cardiac arrhythmias. *Pharmacol Ther*, 2007 ; 115 : 106 ~ 115
 - 29) Kurokawa J, Kodama M, Clancy CE, Furukawa T : Sex hormonal regulation of cardiac ion channels in drug-induced QT syndromes. *Pharmacol Ther*, 2016 ; 168 : 23 ~ 28
 - 30) Sakaguchi T, Shimizu W, Itoh H, Noda T, Miyamoto Y, Nagaoka I, Oka Y, Ashihara T, Ito M, Tsuji K, Ohno S, Makiyama T, Kamakura S, Horie M : Age-and genotype-specific triggers for life-threatening arrhythmia in the genotyped long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2008 ; 19 : 794 ~ 799

The Genetics of Acquired Long QT Syndrome

Hideki Itoh

Department of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Shiga University of Medical Science

Aims : Acquired long QT syndrome (aLQTS) exhibits QT prolongation and Torsades-de-Pointes ventricular tachycardia triggered by drugs, hypokalemia or bradycardia. Sometimes QTc remains prolonged despite elimination of triggers, suggesting the presence of an underlying genetic substrate. We assessed the prevalence of mutations in major LQTS genes in aLQTS subjects and their probability of being carriers of a disease-causing genetic variant based on clinical factors. We screened for the 5 major LQTS genes among 188 aLQTS probands (55 ± 20 years, 140 females) from Japan, France and Italy. Based on control QTc (without triggers), subjects were designated “true aLQTS” (QTc within normal limits) or “unmasked cLQTS” (all others) and compared for QTc and genetics with 2379 members of 1010 genotyped congenital long-QT-syndrome (cLQTS) families. Cardiac symptoms were present in 86% of aLQTS subjects. Control QTc of aLQTS was 453 ± 39 msec, shorter than in cLQTS (478 ± 46 msec, $p < 0.001$) and longer than in non-carriers (406 ± 26 msec, $p < 0.001$). In 53(28%) aLQTS subjects, 47 disease-causing mutations were identified. *KCNQ1* mutations were much less frequent than *KCNH2* (20% [95% CI 7%–41%] vs. 64% [95% CI 43%–82%], $p < 0.01$) in “true aLQTS” than in cLQTS. A clinical score based on control QTc > 440 msec, age < 40 years, and symptoms allowed identification of patients more likely to carry LQTS mutations. A third of aLQTS patients carry cLQTS mutations, those on *KCNH2* being more common. The probability of being a carrier of cLQTS disease-causing mutations can be predicted by simple clinical parameters, thus allowing possibly cost-effective genetic testing leading to cascade screening for identification of additional at-risk family members.

Keywords : Congenital long QT syndrome, Acquired long QT syndrome, Drug-induced long QT syndrome, Genetics