

Editorial Comment

生涯先天性心疾患—先天性心疾患の成因・発生から成人期、そして次世代への影響—

慶應義塾大学医学部小児科
山岸 敬幸

第44回日本小児循環器学会総会・学術集会で、中澤誠会長は「生涯先天性心疾患」というテーマでシンポジウムを企画された。胎児、心臓の発生に始まり、新生児から成人先天性心疾患へ、そして次世代への影響について、3日間の学術集会を通じて1日ごとに関連するシンポジウムが生まれ、3日目で完結するというユニークな企画であった。私は初日の座長と3日目のシンポジストを務めさせていただいたが、演者の先生方の熱のこもった発表から活発な討議がなされ、中澤会長の思いを反映した誠に有意義なシンポジウムだったと感じた。最終日の命題「先天性心疾患は繰り返すか。予防は可能か」について、シンポジストの先生方から読み応えある論文¹⁻³⁾が寄せられ、特別企画として掲載されることになり、本誌の読者に広くお知らせしたい。

先天性心疾患は心臓大血管系の発生異常に起因し、生命に直結する major anomaly の中で中枢神経系の異常に次いで2番目に頻度の高い先天異常である。先天性心疾患の成因の全容は明らかではないが、(1)染色体異常、(2)単一遺伝子疾患、(3)外的・環境因子、(4)多因子遺伝(複数の遺伝的素因と外的・環境因子の相互作用)の4つに大別される。おのおの8%、5%、2%、85%を占めると言われ、多因子遺伝、すなわち明らかな原因を特定することができない場合が最も多い⁴⁾。多くの先天性心疾患の児が救命されるようになった現在でも、いまだ予後不良な疾患もあり、先天性心疾患の成因を解明し、予防法を開発することは、小児循環器医の究極の夢である。また、先天性心疾患の児を生んだ親にとって、次子の再発率を知ることは切実な問題であり、さらに救命されて成人に達した先天性心疾患患者の親子間の再発率が問題となるケースも増加している。以上の現状をふまえて、第44回学術集会のシンポジウム企画は、実にタイムリーであった。

「先天性心疾患は繰り返すか」という問いに対しては、上述した成因分類を行ったうえで、経験的再発率に基づいて回答することが一般的である⁵⁾。家系内の心疾患発生状況を綿密に調査し、発端者が属する家系が一般的な素因の家系か、家族性の強い家系(家系に複数の先天性心疾患患者がいる)かを確認する。発端者の妊娠初期に外的・環境因子の関与がなかったかどうかを、母に罪悪感を抱かせることのないように十分に配慮しながら聴取する。市田論文¹⁾にも述べられている通り、第1子が先天性心疾患の場合、次子の経験的再発率はおよそ2~5%であり、同胞内に2人先天性心疾患児がいる場合7~10%に、3人いる場合には50%以上に上がると言われている。母親が先天性心疾患の場合、その頻度は経験的に2~18%、父親の場合1~3%と報告されており、母親からの再発率が高い⁴⁻⁸⁾。

現状では症例は限られるが、正確な再発率を求めるために遺伝学的検査が有用な場合もある。先天性心疾患の遺伝学的評価については、筆者も班員を務めた日本循環器学会・研究班により「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」⁹⁾が、米国からは Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge¹⁰⁾と題した American Heart Association Scientific Statement が公表されている(筆者らの日本語版概説が「小児科」誌に掲載されている¹¹⁾)ので、参照されたい。染色体微細欠失症候群、単一遺伝子疾患・症候群(Table 1, 2)が診断された場合の多くは、常染色体優性遺伝と考えられ、両親のいずれかが疾患の原因となる染色体微細欠失ないし遺伝子異常を保有していれば、児の再発率は50%である。ただし、症候群が再発したとしても、先天性心疾患の有無、表現型(病型)は親子間で必ずしも一致しないので注意を要する。城尾論文²⁾、松岡論文³⁾に述べられている具体的な症候群および症例についての知識は重要である。一方、両親のいずれにも遺伝学的原因が検出されない場合、発端者に新生突然変異が起こったと考えられ、次子の再発率は一般集団と同等と推定する。

ガイドライン⁹⁾ および各講演者の論文¹⁻³⁾にも述べられているように、遺伝学的検査を行う場合、遺伝カウンセリングは必須である。染色体微細欠失、単一遺伝子疾患・症候群が疑われた場合、(1)保因者診断、(2)再発率、(3)先天性心疾患と他の症状(症候群)の自然歴・予後・包括的管理、(4)出生前診断など、多岐にわたる問題について適切なカウンセリングを行うためには、遺伝学的検査による確定診断が必要である。しかし、診断が確定しても、児の臨床表現型(自然歴・予後)を確実に予測することができない場合が多いことも理解しておかなければ

Table 1 Congenital heart disease (CHD)-associated syndromes resulting from chromosomal microdeletion or single gene mutation

Syndromes	Loci	Genes	Associated CHD	CHD Frequency
Microdeletion syndromes				
22q11.2 deletion syndrome	22q11.2	TBX1, etc.	TOF, VSD, PAVSD, MAPCA, IAA(B), PTA	80%
Williams syndrome	7q11.23	ELN, etc.	SVAS, AS, BAV, MVP, MR, PS, ASD, VSD, PPS	75%
Jacobsen syndrome	11q23	unknown	VSD, ASD, HLHS	60%
1p36 deletion syndrome	1p36	unknown	ASD, PDA, VSD, BAV, Ebstein anomaly	
Single gene disorders				
Noonan syndrome	12q24.1	PTPN11	ASD, VSD, PS, PDA (HCM)	50%
	3p25	RAF1		
	12p12.1	KRAS		
	17q11.2	NF1		
	2p22-p21	SOS1		
Alagille syndrome	20p12	JAG1	TOF, PPS, ASD, VSD, CoA	93%
	1p13-p11	NOTCH2		
Char syndrome	6p12	TFAP2B	PDA	100%
Marfan syndrome	15q21	Fibrillin1	MVP, MR, AAE, AR	70%
Shprintzen-Goldberg syndrome	15q21	Fibrillin1	MVP, AAE	20–30%
Loeys-Dietz syndrome	9q33-q34	TGFBR1	PDA, AAE, Aortic dissection	
	3p22	TGFBR2		
Holt-Oram syndrome	12q2	TBX5	ASD, VSD	50%
CHARGE syndrome	8q12.1	CHD7	TOF, ASD, DORV	69%
	7q21.1	Sema3E		

TOF: tetralogy of Fallot, VSD: ventricular septal defect, PAVSD: pulmonary atresia with ventricular septal defect, MAPCA: major aorto-pulmonary collateral artery, IAA(B): interrupted aortic arch (B), PTA: persistent truncus arteriosus, SVAS: supra-valvular aortic stenosis, AS: aortic stenosis, BAV: bicuspid aortic valve, MVP: mitral valve prolapse, MR: mitral regurgitation, PS: pulmonary stenosis, ASD: atrial septal defect, PPS: peripheral pulmonary artery stenosis, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, PDA: patent ductus arteriosus, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, CoA: coarctation of the aorta, AAE: annuloaortic ectasia, AR: aortic valve regurgitation, DORV: double outlet right ventricle

ならない。特に、22q11.2欠失症候群、Noonan症候群などは比較的頻度が高く、先天性心疾患が診断のきっかけになり、私たち小児循環器医が管理することが多い。両親に過度の不安を与えることなく、症候群についての幅広い知識をもって、長期的に包括的な管理を行っていくことが大切である。各論文¹⁻³⁾にも、「患者を全人的に診る」という小児科医の視点の重要性が随所に述べられており、「心臓および心臓以外の所見を含む多彩な表現型に、ほんの少し気を配るだけでも大きな診断・管理の助けになり、患者のQOLの向上に貢献し得る」という示唆に富んだ記述がみられる。遺伝学的検査に基づく包括的管理については、各総説¹⁻³⁾のほか、ガイドライン^{9, 10)}ならびに拙著^{12, 13)}をご一読いただければ幸いである。

では、「先天性心疾患の予防は可能か」。残念ながら今のところ、先天性心疾患を予防するための確立された方法はない。先天性心疾患の予防の可能性を考えるうえで、染色体異常・遺伝子変異・遺伝的素因を根本的に正常化することは困難であるため、外的・環境因子を回避する方法がまず現実的である。先天性心疾患発生の多因子遺伝モデルによれば、“しきい値(threshold)”を左方に偏位させる可能性のある外的・環境因子について、(特に遺伝的素因のある)母体の妊娠初期に避けるように指導することにより、理論的には心疾患の発生率を低下させることができると考えられる(Fig. 1)。最近、城尾論文²⁾でも引用されている Baltimore-Washington Infant Study を中心とした欧米の疫学研究を総括した American Heart Association Scientific Statement (Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge¹⁴⁾) が公表され、外的・環境因子についてまとめられている(筆者らの日本語版概説が、「Heart View」誌に掲載されている¹⁵⁾)。この Statement, および松岡論文³⁾、市田論文¹⁾にも述べられている日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会報告^{7, 8)}に基づいて、現時点での先天性心疾患予防(案)

Table 2 Congenital heart disease (CHD) associated with single gene disorders

Genes	Loci	Associated CHD	Reports
Multiple reports			
NKX2.5	5q34	ASD, AVB, TOF	Scott et al., 1998, Goldmuntz et al., 2001 etc.
GATA4	8p23.1-p22	ASD, VSD, PS, TOF	Garg et al., 2003, Tomita-Mitchel et al., 2007 etc.
ZIC3	Xq26.2	heterotaxy	Gebbia et al., 1997, Stephanie et al., 2004 etc.
CFC1	2q21.1	DORV, heterotaxy, TGA	Bamford et al., 2000, Goldmuntz et al., 2002 etc.
JAG1	20p12	TOF	Eldadah et al., 2001, Lue et al., 2003.
NOTCH1	9q34.3	BAV, CoA, HLHS	Garg et al., 2005, Mohamed et al., 2006 etc.
TBX20	7p15-p14	ASD, (TOF, TAPVC)	Kirk et al., 2007, Liu et al., 2008 etc.
Single report			
ACVR2B	3p22-p21.3	heterotaxy	Kosaki et al., 1999
LEFTY2	1q42.1	heterotaxy	Kosaki et al., 1999
Cx43(GJA1)	6q21-q23.2	HLHS, AVSD	Dasgupta et al., 2001
CRELD1	3p25.3	AVSD	Robinson et al., 2003
PROSIT240	12q24	TGA	Muncke et al., 2003
ZFPM2/FOG2	8q23	TOF	Pizzuti et al., 2003
CITED2	6q23.3	TOF, VSD, ASD	Sperling et al., 2005
MYH6	14q12	ASD	Ching et al., 2005
NKX2.6	8p21	PTA	Heathcote et al., 2005
GDF1	19p12	DORV, TOF, TGA	Karkera et al., 2007
FOXH1	8q24.3	DORV, TOF, TGA	Roessler et al., 2008
GATA6	18q11.1-q11.2	PTA, (PS)	Kodo et al., 2009

ASD: atrial septal defect, AVB: atrioventricular block, TOF: tetralogy of Fallot, VSD: ventricular septal defect, PS: pulmonary stenosis, DORV: double outlet right ventricle, TGA: transposition of the great arteries, BAV: bicuspid aortic valve, CoA: coarctation of the aorta, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection, AVSD: atrioventricular septal defect, PTA: persistent truncus arteriosus

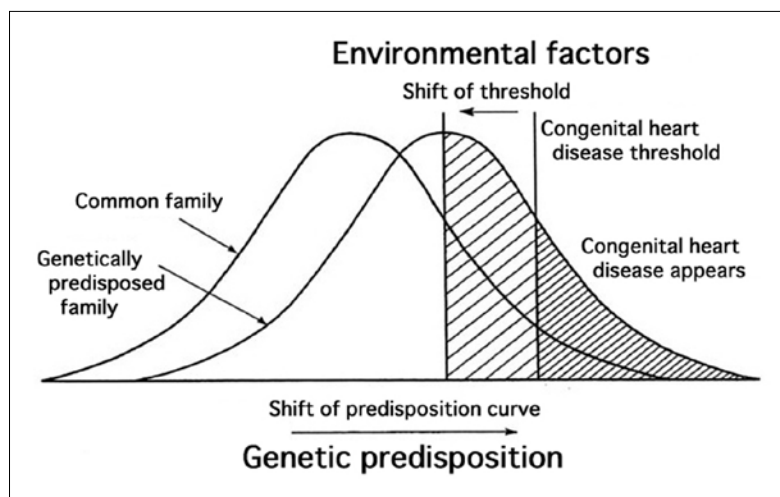


Fig. 1 Hypothetical quasi-continuous and discontinuous model for multifactorial inheritance of congenital heart diseases. In a common family, the threshold of congenital heart diseases may be crossed by a symmetrical curve of polygenic predisposition. An increase in genetic predisposition moves the curve to the right, and an influence in environmental factors moves the threshold to the left, resulting in higher risk of appearance of congenital heart diseases.

を考案すれば、以下のようになるだろう¹⁵⁾。

＜妊娠を希望する将来の母親のための留意事項＞

- ・葉酸を含むマルチビタミンを毎日摂取する
- ・妊娠計画前・妊娠中に基礎疾患についてきちんと管理する
特に、糖尿病、フェニルケトン尿症の確実な診断と管理
- ・妊娠計画前・妊娠中に貧血を是正する
- ・妊娠計画前に風疹ワクチンを接種する
- ・インフルエンザやその他熱性疾患との接触を避ける
- ・処方箋や市販薬の使用について、医師にきちんと相談する
- ・有機溶媒、および農薬(除草剤・殺鼠剤・殺虫剤)への暴露を避ける
- ・喫煙、飲酒を控える

現時点では、妊娠を希望する女性、特に妊娠・出産が可能な成人先天性心疾患女性に対して、これらの事実を丁寧に説明し、不安を取り除くことができるようしっかり管理することが、先天性心疾患の予防を考慮した診療につながると感じる。予防法確立のためには、さらに大規模な疫学研究、および基礎研究の積み重ねが必要であり、日本小児循環器学会および心血管疾患の遺伝子疫学委員会のよりいっそうの連携・充実がその推進力となるであろう。

本稿は、第9回東京循環器小児科治療 Agora(2009年9月12日)における講演の一部を含む。

【参考文献】

- 1)市田路子：先天性心疾患の疫学。日小循誌 2010；26：2-3
- 2)城尾邦隆：症候群と先天性心疾患：染色体異常から単一遺伝子病へ。日小循誌 2010；26：4-18
- 3)松岡瑠美子：多因子遺伝と先天性心血管疾患。日小循誌 2010；26：19-28
- 4)Nora JJ: Congenital Heart Disease: Genetics, in Nora JJ, Berg K, Nora AH (eds): Cardiovascular Diseases: Genetics, Epidemiology and Prevention. New York, 1991, pp53-80
- 5)山岸敬幸，古道一樹：小児科医のための遺伝学「先天性心疾患」。小児内科 2008；40：1339-1345
- 6)Nora JJ: From generational studies to a multilevel genetic-environmental interaction. J Am Coll Cardiol 23: 1452-1458, 1994
- 7)日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会(松岡瑠美子他)：先天性心血管疾患の疫学調査—1990年4月～1999年7月，2,654家系の報告—。日小循誌 2003；19：606-621
- 8)日本小児循環器学会・心血管疾患の遺伝子疫学委員会(松岡瑠美子他)：家族内発症心血管疾患(心室中隔欠損，心房中隔欠損，ファロー四徴症，動脈管開存)に関する疫学調査報告—1999年8月～2002年7月—。日小循誌 2003；19：622-628
- 9)2004-2005 合同研究班(班長：中澤誠)：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。Circ J 2006；70 suppl. IV：1329-1390
- 10)Pierpont ME, Basson CT, Benson Jr. DW, et al: Genetic basis for congenital heart defects: Current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007; 115: 3015-3038
- 11)古道一樹，仲澤麻紀，山岸敬幸：小児疾患における臨床遺伝学の進歩「先天性心疾患」。小児科 2009；50：1059-1067
- 12)山岸千尋，高橋悦郎，山岸敬幸：22q11.2欠失症候群の臨床と研究。小児科 2001；42：1437-1447
- 13)山岸敬幸：22q11.2欠失症候群の包括的診療。日小循誌 2004；20：542-545
- 14)Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2007; 115: 2995-3014
- 15)山岸敬幸，古道一樹，仲澤麻紀，ほか：先天性心疾患発生における外的・環境因子と予防の可能性。Heart View 2008；12：1213-1219