



SOX17遺伝子変異による遺伝性肺動脈性肺高血圧症を発症したKlippel-Feil症候群の1例

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2021-03-15 キーワード (Ja): 心室中隔欠損症, 遺伝性肺動脈性肺高血圧症, SOX17遺伝子変異 キーワード (En): 作成者: 中村, 由梨, 内山, 弘基, 増永, 陽平, 石川, 貴充 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003798

症例報告

SOX17 遺伝子変異による

遺伝性肺動脈性肺高血圧症を発症したKlippel-Feil症候群の 1 例

A Case of *SOX17*-Related Heritable Pulmonary Arterial
Hypertension with Klippel-Feil Syndrome

浜松医科大学小児科学教室

中村由梨、内山弘基、増永陽平、石川貴充

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine

Yuri NAKAMURA, Hiroki UCHIYAMA, Yohei MASUNAGA, Takamichi ISHIKAWA

キーワード：心室中隔欠損症、遺伝性肺動脈性肺高血圧症、*SOX17* 遺伝子変異

2021 年 1 月 6 日 受付 2021 年 2 月 14 日 受理

Corresponding Author: 中村由梨

〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1

TEL 053-435-2312 FAX 053-435-2311

E-mail: nakamura.yuri.6226@gmail.com

〈概要〉

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は進行性の肺動脈圧上昇をもたらす疾患であり、先天性心疾患に合併する場合は高肺血流を伴っていることや染色体異常を合併していることが多い。今回我々は小短絡の筋性部心室中隔欠損症で経過観察中の女兒に肺高血圧症を合併し、全エクソーム解析を行った結果、*SOX17* 遺伝子変異を同定し遺伝性肺高血圧症と診断した症例を経験した。先天性心疾患を合併するものの左右短絡では説明のできないPAHを認めた症例では、診断および予後の推定に遺伝子解析が有用となる場合があることが示された。

〈緒言〉

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は様々な原因によって肺高血圧を呈する疾患群で、肺動脈内皮細胞の機能障害や肺動脈平滑筋細胞と線維芽細胞の無秩序な増殖により、進行性の肺動脈圧上昇や右心不全をきたし高い死亡率をもたらす¹⁾。通常、先天性心疾患に関連するPAHは高肺血流を伴うものや、染色体異常を合併するものが一般的であり²⁾、小児のPAHについては75%が先天性心疾患に関連すると報告されている³⁾。

一方で、2000年に家族性のPAH 症例において *BMPR2* 遺伝子変異が発見されて以降、これまで特発性肺動脈性肺高血圧症と分類されていたPAH症例の中に遺伝性肺動脈性肺高血圧症 (遺伝性PAH) の症例が含まれていることがわかり、その原因遺伝子の検索が現在も進められている⁴⁾。今回我々は、Klippel-Feil症候群に併存した小短絡の筋性部心室中隔欠損症 (mVSD) の経過観察中に肺高血圧 (PH) の増悪が認められ、遺伝子検査によって遺伝性PAHと診断した症例を経験したので報告する。

〈症例〉

2歳2か月、女兒。

家族歴: 失神、突然死、心疾患の家族歴なし。

既往歴: 生後1か月時に左肩甲骨高位、頸椎癒合を認めKlippel-Feil症候群と診断された。また右軽度難聴を認め耳鼻科にて経過観察されているほか、喉頭軟化症 Olney2 型のため在宅経鼻的持続陽圧呼吸療法 (nCPAP) を導入している。

現病歴: 当院で在胎39週5日、体重3632g、吸引分娩で仮死なく出生した。日齢4に心雑音が聴取され、心臓超音波検査 (心エコー) にてmVSDと診断された。欠損孔は 2.5×2.0 mmと小さく、哺乳・体重増加共に良好のため同日に母と共に退院した。生後1か月時の心エコーでVSDの短絡は左→右方向のみであったが、生後3か月時に両方向短絡となったため、生後4か月時に血行動態評価のため入院となった。

入院時現症: 身長 62.4 cm (-1.0 SD)、体重 6,870 g (-0.2 SD)、体温 36.7℃、心拍数 134 bpm、収縮期血圧 94 mmHg、呼吸数 24 bpm、SpO₂ 98% (室内気)、呼吸音: 清、陥没呼吸なし、心音: 胸骨左縁第4肋間を最強点とするLevine分類1/6度の汎収縮期雑音を聴取、II音肺動脈成分の亢進あり、腹部: 軟、肝1横指触知、浮腫: (-)、チアノーゼ: (-)

WBC	9710 / μ L	BUN	5.9 mg/dL
RBC	388 $\times 10^4$ / μ L	Cr	0.2 mg/dL
Hb	10.7 g/dL	AST	42 U/L
Ht	32.9 %	ALT	27 U/L
Plt	19.4 $\times 10^4$ / μ L	LDH	351 U/L
Na	139 mEq/L	γ -GTP	21 U/L
K	4.6 mEq/L	T.bil	0.6 mg/dL
Cl	105 mEq/L	CRP	0.04 mg/dL
		NT-proBNP	2518 pg/mL

表1. 血液生化学的検査

検査所見: 血液生化学的検査 (表1) では NT-proBNP 2518pg/mL (5-95 percentile ; 37 -646 pg/ml)⁵⁾ の上昇を認めた。胸部X線写では心胸郭比 55%で、軽度の肺血管拡張像と肺動脈主幹部の拡張を認めた。12誘導心電図では QRS 軸 +144° と右軸偏位を認めるほか、右室肥大所

見を認めた。心エコーではmVSDの欠損孔は2mmであり、また中等度の三尖弁逆流を認め、推定圧較差は68 mmHgであった(図1)。心臓カテーテル検査では、肺動脈圧(収縮期/拡張期(平均)) 77/48(51) mmHg、大動脈圧 79/34(56) mmHgと重度のPHを認め、酸素負荷によるPHの改善は乏しかった(表2)。

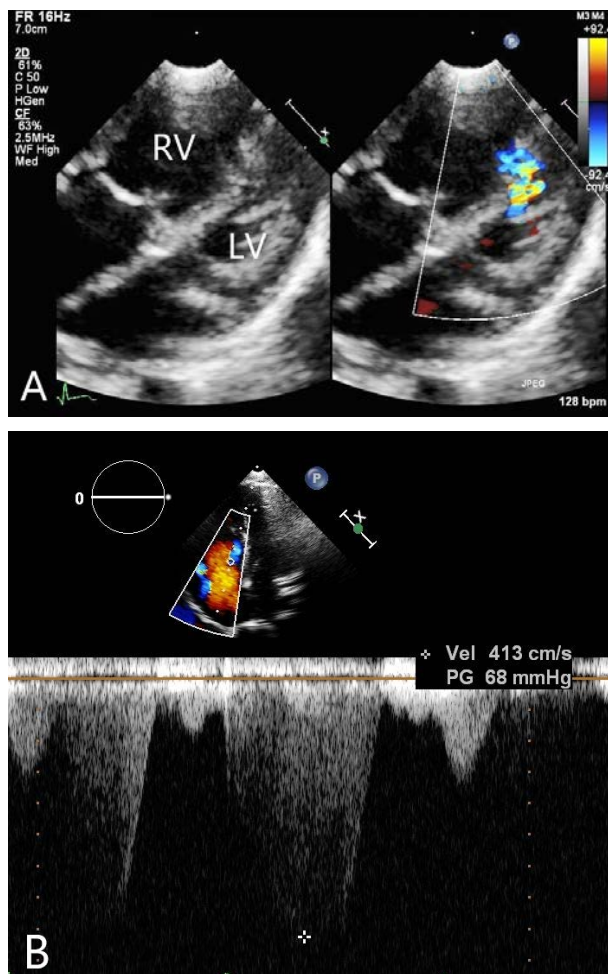


図1. 経胸壁心臓超音波検査

A: 傍胸骨四腔断面カラー Doppler 像

mVSDで右→左短絡を認める

B: 心尖部右室流入路長軸像

連続波 Doppler で三尖弁逆流最大血流速度は 4.13 m/sであった

LV; 左心室, RV; 右心室

	生後4か月時点	治療開始後2か月時点
中心静脈圧 (mmHg)	(5)	(6)
肺動脈圧 (mmHg)	77/48(51)	42/17(30)
肺動脈楔入圧 (mmHg)	(12)	(9)
大動脈圧 (mmHg)	79/34(56)	60/39(48)

表2. 心臓カテーテル検査結果

治療経過: 重度なPHを認めたため、心臓カテーテル検査後よりタダラフィルとアンブリセントアン内服を開始した。治療開始後11日目の心エコーでは VSDの短絡は左→右方向のみとなり、収縮期血圧 92 mmHgの時の推定右室圧は 70 mmHg程度とPHの改善を認め、治療開始14日後に退院した。

治療開始2か月後に再度心臓カテーテル検査を行い(表2)、肺動脈圧 42/17(30) mmHg、大動脈圧 60/39(48) mmHgとPHの改善を確認した。肺体血流比は1.37であり、mVSD の肺血流増加によるPHとしては矛盾があったため、各種追加検査を行った。G-bandでは正常女性核型であり染色体異常は認められなかった。身体所見や血液検査などからも膠原病やHIV感染をはじめとする感染症は認められなかった。高アンモニア血症がないこと、造影CTで門脈体静脈シャントがないことから門脈圧亢進症を積極的に疑う所見は確認できなかった。遺伝性PAHの診断のために両親から同意を得て、患児と両親の血液を用いた全エクソーム解析を行ったところ、患児のみに *SOX17* 遺伝子変異が確認され(表3)、遺伝性PAHと診断した。肺血管拡張薬を継続し、2歳現在までPHの増悪なく経過し、成長発達 は良好である。

Chr	Start	Ref	Alt	gene	Variant	SIH T	PPZ HVAR	CADD Phred	Mutation Taster
8	55371722	C	G	SOX17	NM_022454.4:c412C>G:p(Arg138Gly)	0	0.997	32	1

表3. 本症例での遺伝子変異

〈考察〉

PAHは肺血管抵抗の増大により右心不全および高い死亡率をもたらす疾患であり⁶⁾、2013年のニース分類では臨床像から5つの群に分類される。遺伝性PAHや先天性心疾患に伴うPAHはもっとも典型的な肺高血圧症としての臨床像を呈する第1群のPAHに分類される⁷⁾。遺伝性PAHと診断されるのは、①薬物・毒物、膠原病やHIV感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患、住血吸虫症といった発症要因を指摘できない特発性PAHと臨床診断された例のうち、遺伝子バリエーションをもつことが確認された例、②旧来の家族性PAH例と定義されている⁷⁾。本症例のmVSDは小短絡であり左右短絡では説明のできない重症のPHの状態であった。また、患児は喉頭軟化症を合併していたため低酸素血症や高二酸化炭素血症に伴う肺高血圧を鑑別の一つに挙げていたが、nCPAP導入で呼吸状態が改善したのにも関わらず肺高血圧の改善を認めなかった。また、他の感染症や門脈圧亢進症などのPAHの原因となりうる異常は確認されなかった。Klippel-Feil症候群の基礎疾患を有しPHを合併することは過去に報告がなく、全エクソーム解析を行うことにより遺伝性PAHの診断に至った。また、初回心臓カテーテル検査入院時のNT-proBNPの上昇も肺高血圧による右心負荷に矛盾しないと考えられた。

今回同定された*SOX17* 遺伝子 (SRV-related HMG-box17) は遺伝性PAHに関与する遺伝子のひとつである。Gräf らの報告によると、*SOX17* 遺伝子変異のあったPAH症例で1例のイントロンでの塩基置換、3例のナンセンス変異と6例のミスセンス変異を同定しており⁸⁾、いずれもそのためにβカテニンとの結合が低下している。HMG boxでの変異は、βカテニンと結合して起こる内胚葉遺伝子の転写活性の異常につながる⁹⁾ため、遺伝性PAHにおいて病原性が高い

遺伝子変異であると言える。本症例ではHMGドメイン近くのp. Arg138Glyミスセンス変異が検出されたため、病原性の高い遺伝子バリエーションの可能性があると判断した。またアメリカ臨床遺伝学会のガイドラインによると、今回判明した遺伝子変異はlikely pathogenicであることから¹⁰⁾、本症例は遺伝性PAHであると診断した。

SOX17 遺伝子変異は先天性心疾患のないPAHでも0.7%の症例で検出されている³⁾。一方、*SOX17* 遺伝子は先天性心疾患に合併したPAHのリスク遺伝子であり、Na Zhuらの報告によると先天性心疾患に合併したPAHのうち3.2%の症例で同遺伝子変異を認めるとされる³⁾。*SOX17* 遺伝子は胎児期の血管新生および動静脈の分化にいて基本的な役割を果たす転写因子であり、マウスモデルにおいて間葉系前駆細胞における*SOX17* 遺伝子変異が肺微小血管の形成障害や先天性心疾患をもたらすことが示されている¹¹⁾。本症例の肺微小血管での組織学的な検討はできていないが、強い肺高血圧に加えて先天性心疾患としてmVSDを呈しており、*SOX17* 遺伝子変異の表現型として矛盾はないと考えられた。

大欠損のVSDをはじめとする高肺血流の左→右短絡の先天性心疾患や染色体異常合併例ではPAHのリスクは存在するものの、小短絡の先天性心疾患であっても特発性PAHを合併する例があることが以前から報告されている⁸⁾。

また、本児はKlippel-Feil症候群の診断を受けているが、これは先天的な頸椎癒合を特徴とした疾患群である¹²⁾。以前の研究で椎間関節炎にWntシグナルが関与し、*SOX17*発現が上昇していたことが報告されていることから¹³⁾、椎間関節形成にも*SOX17* 遺伝子変異が関与する可能性があるものの、現時点では*SOX17*とKlippel-Feil症候群との関連性は不明であり、

今後の症例の蓄積が必要である。

現在の日本の肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版)⁷⁾では特発性のPAHであっても遺伝子検査は必須ではないとしている。しかし、PAHの遺伝子変異の中で最も多いといわれる *BMPT2* 遺伝子変異を有する患者群では診断時の年齢がより若年かつ血行動態が重症であり、また、若年時に診断された場合には肺移植もしくは死亡に至るリスクが高いことが判明している¹⁴⁾。

本症例で同定された*SOX17* 遺伝子を含めた多くの遺伝性PAHの原因遺伝子変異について、現時点ではその臨床的特徴は明らかとなっていない。しかし、今後遺伝子変異の有無やその種類を詳細に検討することにより予後予測に寄与すると考えられ、European Pediatrics Pulmonary Vascular Disease NetworkやAmerican Heart Association/American Thoracic Societyは原因遺伝子を検索することは機序の解明、予後の予測、他の家族の発症リスクを知るために有用となりうるとしている^{15), 16)}。

遺伝子検査はその結果が倫理的・社会的問題につながる可能性もあるが、患者個人の診断や治療に大きな利益をもたらすだけでなく、将来的な臨床像解明に寄与する可能性も大きい。従って十分な説明と遺伝カウンセリングなどのケア体制を整えた上での実施には十分な意義があると考えられる。

結論

小短絡の心室中隔欠損症に合併した *SOX17* 遺伝子変異による遺伝性肺動脈性肺高血圧症の女児例を経験した。

先天性心疾患患者において、その血行動態に見合わない重度の肺高血圧症を認める症例については、遺伝性PAHの合併を疑うことが重要である。

参考文献

1. Laura Southgate, Rajiv D. Machado, Stefan Gräf, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:85-95.
2. Rolf M F Berger, Maurice Beghetti, Tilman Humpl, et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012;379(9815):537-46.
3. Na Zhu, Carrie L. Welch, Jiayao Wang, et al. Rare variants in *SOX17* are associated with pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Genome Med.* 2018;10:56.
4. 片岡 雅晴, 蒲生 忍. 肺動脈性肺高血圧における遺伝学的知見の現状. 医学のあゆみ:医歯薬出版株式会社, 2019;268:795-800.
5. Amiram Nir, Angelika Lindinger, Manfred Rauh, et al. NT-Pro-B-type Natriuretic Peptide in Infants and Children:Reference Values Based on Combined Data from Four Studies. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:3-8
6. Sue Gu, Rahul Kumar, Michael H Lee, et al. Common genetic variants in pulmonary arterial hypertension. *The Lancet Respir Med.* 2019;7(3):190-191.
7. 日本循環器学会他合同研究班, 肺高血圧症治療ガイドライン(2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_fukuda_h.pdf
8. Stefan Gräf, Matthias Haimel, Marta Bleda, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension. *Nat Commun.* 2018;9:1416.

9. Débora Sinner, Scott Rankin, Monica Lee et al. Sox17 and beta-catenin cooperate to regulate the transcription of endodermal genes. *Development*. 2004;131(13):3069-80.
10. Sue Richards, Nazneen Aziz, Sherri Bale et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24
11. Thorvaldsdottir H, Robinson JT, Mesirov JP. Integrative Genomics Viewer (IGV): high-performance genomics data visualization and exploration. *Brief Bioinform*. 2013;14:178-192.
12. Rim Frikha. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clin Dysmorphol*. 2020 Jan;29(1):35-37.
13. Chen C, Bao GF, Xu G, Sun Y, Cui ZM. Altered Wnt and NF- κ B Signaling in Facet Joint Osteoarthritis: Insights from RNA Deep Sequencing. *Tohoku J Exp Med*. 2018;245:69-77.
14. Jonathan DW Evans, Barbara Girerd, David Montani, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: An individual participant data meta-analysis. *The Lancet Respir Med*. 2016;4:129-137.
15. Georg Hansmann, Christian Apitz, Hashim Abdul-Khaliq, et al. Executive summary. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. *The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network*, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart*. 2016;102:ii86-ii100.
16. Steven H. Abman, Georg Hansmann, Stephen L et al. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132:2037-2099