

先天性 QT 延長症候群における遺伝子検査の有用性に関する研究

研究分担者 清水 渉¹⁾、相庭武司²⁾

研究協力者 堀江 稔³⁾、野上昭彦⁴⁾、蒔田直昌⁵⁾、宮本恵宏⁶⁾、牧山 武⁷⁾、森田 宏⁸⁾、
中野由紀子⁹⁾、林 研至¹⁰⁾、岩崎雄樹¹⁾、村田広茂¹⁾

所 属 ¹⁾日本医科大学 循環器内科、²⁾国立循環器病研究センター・先端不整脈探索
医学研究部、³⁾滋賀医科大学・アジア疫学研究センター、⁴⁾筑波大学・医学医
療系、⁵⁾長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科分子生理学、⁶⁾国立循環器病研
究センター・予防検診部、⁷⁾京都大学 循環器内科、⁸⁾岡山大学 循環器内科、
⁹⁾広島大学 循環器内科、¹⁰⁾金沢大学 循環器内科

研究要旨

【目的】先天性 QT 延長症候群（LQTS）において、遺伝子型や年齢・性別が致死性不整脈イベントの発症にどのような影響を与えるか、日本人における LQTS 患者のエビデンスを確立すること。

【対象と方法】日本国内の 11 施設において 1124 例の LQTS 患者（LQT1 型 521 例、LQT2 型 487 例、LQT3 型 116 例）を対象に、遺伝子型および変異部位、各患者の年齢・性別により致死性不整脈の発症に差異がみられるか後向きに長期追跡調査を行った。【結果】総イベント発生率は LQT1、2 型に比べ LQT3 型で少なかったが、致死性イベント（心室細動・心停止・突然死）の発生率では遺伝子型による差は認めず、総イベントに対する致死性イベントの占める割合はむしろ LQT3 型で高かった。15 歳未満では各遺伝子型とも心イベント率に男女差はなかったが、15 歳以上では LQT1 型と LQT2 型で女性が男性より心イベント率が有意に高かった。LQT1 型の男性では変異部位による心イベント発生率に違いがないが、女性ではイオンが通過するポア（孔）領域の変異が他の部位の変異よりも心イベント発生が高かった。LQT2 型と LQT3 型では、性別に関係なくポア領域の変異の心イベント発生率が他の変異に比べて高かった。しかし LQT2 型の女性では、非ポア領域でも高い心イベント発生率を認めた。【結論】日本人の LQTS 患者 1000 人以上のエビデンスを明らかにした。致死性不整脈イベントを予測するためには遺伝子型だけでなく、変異部位、年齢や性別も考慮することの重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群（LQTS）は、心電図で QT 時間の延長や特徴的な T 波の形態を示す疾患で、運動や強い情動ストレスなどが誘因で Torsade de Pointes と呼ばれる多形性心室頻拍や心室細動を発症し、失神発作や心臓突然死の原因となる疾患である。LQTS 患者の約 70% に心筋イオンチャネルに関連する遺伝子変異を認め、その約 9 割が *KCNQ1* (LQT1)、*KCNH2* (LQT2)、

SCN5A (LQT3) 遺伝子上の変異である。LQTS は新生児の約 1000 人に一人認められると考えられ、決して稀な疾患ではない。近年の遺伝学的研究の進歩により、LQTS における遺伝子型と臨床的特徴の関係が示されてきたが、多数の日本人 LQTS において、遺伝子型や年齢・性別が致死性不整脈イベントの発症にどのような影響を与えるかは十分には検討されていない。

B. 研究方法

本観察研究では、日本国内の 11 施設において 1124 例の LQTS 患者（LQT1 型 521 例、LQT2 型 487 例、LQT3 型 116 例）を対象に、遺伝子型および変異部位、各患者の年齢・性別などと致死性不整脈の発症との関係を後向きに長期追跡調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は国立循環器病研究センター・倫理審査委員会において承認（M21-031-7）された。文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解（インフォームド・コンセント）を得た。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べ、患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにした。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにした。ヒトゲノム・遺伝子解析研究については、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）を遵守した。

C. 研究結果

LQTS 1124 例（女性：663、男性：461 例、年齢 20 ± 15 才）の中で、総イベント発生率は LQT1、2 型に比べ LQT3 型で少なかったが、致死性イベント（心室細動・心停止・突然死）の発生率では遺伝子型による差は認めず、総イベントに対する致死性イベントの割合はむしろ LQT3 型で高かった。（図 1）

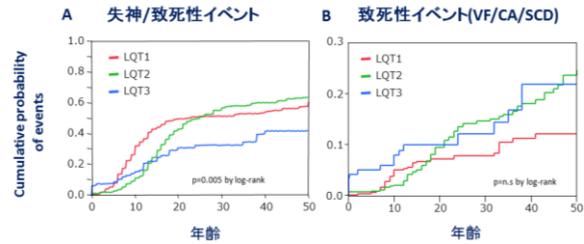


図 1 遺伝子型と心イベントの初発年齢 A 失神/致死性イベント（心室細動・心停止・突然死）、B 致死性イベントのみ

年齢別に評価すると、15 歳未満では各遺伝子型とも心イベント率に男女差はなかったが、15 歳以上では LQT1 型と LQT2 型で女性が男性より心イベント率が有意に高かった。（図 2）

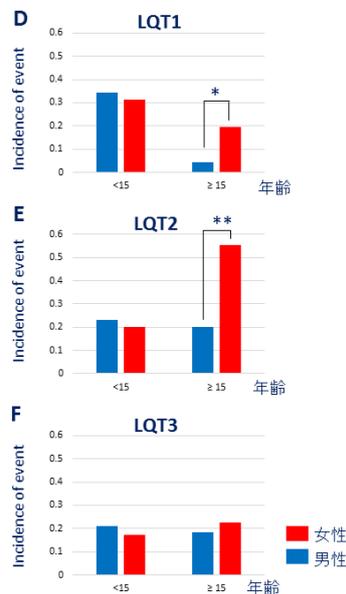


図 2 : LQTS 各遺伝子型別の年齢と性別による失神/致死性イベントの違い LQT1 型と 2 型では 15 歳以上で有意に女性のリスクが高くなるが、LQT3 型では年齢による男女の違いはない。

さらに性別と遺伝子変異部位との関係をみると、LQT1 の男性では変異部位による心イベント発生率に違いがないが、LQT1 女性ではイオンが通過するポア（孔）領域の変異が他の部位の変異よりも心イベント発生が高かった。

LQT2 型と LQT3 型では、性別に関係なくポア領域の変異の心イベント発生率が他の変異に比べて高かった。しかし LQT2 の女性では、非ポア領域でも高い心イベント発生率を認めた。

（図 3）

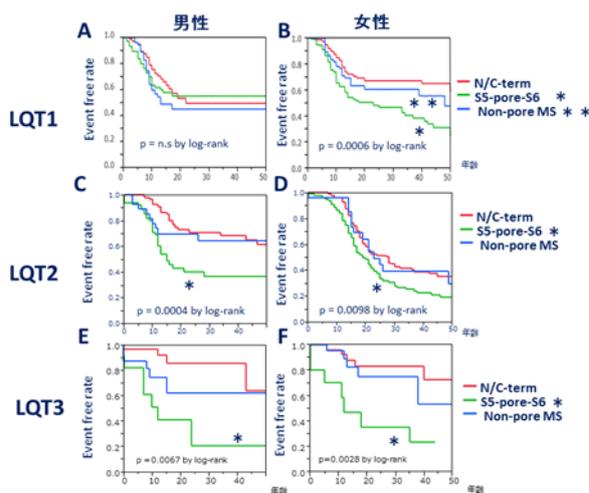


図3 遺伝子型別の変異部位と性別による失神/致死性イベント

LQT1の男性では変異部位によるイベント発生率に違いはないが、女性ではポア (S5-pore-S6) 領域で他よりイベントが多い。LQT2では男女ともにポア領域でのイベント発生が多いが、女性では非ポア領域であってもイベント発生は決して少なくはない。LQT3では変異部位による予後に性別による違いは認められない。

D. 考察

本研究は日本のみならずアジアで初のLQTSに関する大規模登録研究である。本研究の結果は概ねこれまでのLQTSに関する欧米中心の研究結果を追従するものであるが、LQTSに関する遺伝子変異は人種による違いが大きく、本結果はアジア人におけるLQTSのリスク評価に多大なる貢献が期待される。さらにはLQTS遺伝子変異部位別の予後において、特にチャネルの孔(ポア)領域の変異の重要性が指摘されているが、本研究ではさらに男女別かつ遺伝子型別に詳細に変異部位とイベント発生との関係を解析した結果、特にLQT1の女性とLQT2の男性においてポア領域の変異と他の領域の変異との違いが際立っていることが判明し、一方LQT2型の女性では、ポア領域以外の変異であっても決してリスクが低くはないことが示され、改めてLQT2型女性の特に15歳以後のイベント発生率の高さが浮き彫りとなった。一方LQT3型では、男女の違いは認められず、ポア領域が明らかに

重症であることはLQT2型と同様であったが、LQT1型や2型に比べて症例が少なく今後のさらなる調査に期待される。また本研究結果は遺伝子型と初回の失神発作や致死性不整脈イベントとの関係を調べたものであり、薬物治療の効果や診断・治療後の予後を調べたものではない。治療の是非や治療後の予後については今後の研究成果に期待される。

E. 結論

本研究により日本人の先天性QT延長症候群において致死性不整脈イベントのリスクを評価する上で、遺伝子診断による遺伝子型だけでなく、年齢や性別を考慮することの重要性が明らかとなった。本研究は、日本人の先天性QT延長症候群において、社会的損失が大きい若年から青壮年の突然死を予防する上で極めて重要な成果であり、β遮断薬治療やICDを植え込むべき症例を検討する際の有用なエビデンスとなると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, (他11名), Makiyama T, Ohno S, Itoh H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, (他9名), Makita N, Ohe T, Horie M, Aiba T. Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome with Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):246-254. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925.2019
2. Nakagawa S, Aiba T, Nakajima K, (他9名), Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K. Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. *Circ J.* 2019 Mar 6. doi: 10.1253/circj.CJ-18-1306.
3. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, (他5名), Aiba T, Takaki H, Sugimachi M, Shimizu W, Noguchi T,

- Yasuda S, Kamakura S, Kusano K. Clinical and Electrocardiographic Differences in Brugada Syndrome With Spontaneous or Drug-Induced Type 1 Electrocardiogram. **Circ J**. 2019;83(3):532-539.
4. Nagase S, Kamakura T, Kataoka N, (他6名), [Aiba T](#), Izumi C, Noguchi T, Yasuda S, [Shimizu W](#), Kamakura S, Kusano K. Low-Voltage Type 1 ECG Is Associated With Fatal Ventricular Tachyarrhythmia in Brugada Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(21):e009713.
 5. Milman A, Hochstadt A, Andorin A, (他7名), [Aiba T](#), (他35名). Time-to-first appropriate shock in patients implanted prophylactically with an implantable cardioverter-defibrillator: data from the Survey on Arrhythmic Events in BRUGADA Syndrome (SABRUS). **Europace**. 2018. doi: 10.1093/europace/euy301.
 6. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, (他8名), [Shimizu W](#), [Nogami A](#), Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, [Aiba T](#), (他8名). Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Heart Rhythm**. 2019;16(2):220-228.
 7. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, (他4名), [Horie M](#), Denjoy I, Crotti L, [Shimizu W](#), (他25名), [Aiba T](#), (他14名). SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J**. 2018;39(31):2879-2887.
 8. Nakajima K, [Aiba T](#), [Makiyama T](#), (他13名), [Nogami A](#), Aonuma K, Saito Y, Kimura T, Yasuda S, [Makita N](#), [Shimizu W](#), [Horie M](#), Kusano K. Clinical Manifestations and Long-Term Mortality in Lamin A/C Mutation Carriers From a Japanese Multicenter Registry. **Circ J**. 2018;82(11):2707-2714.
 9. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, (他5名), [Aiba T](#), Yasuda S, [Shimizu W](#), Kamakura S, Kusano K. Significance of Coronary Artery Spasm Diagnosis in Patients With Early Repolarization Syndrome. **J Am Heart Assoc**. 2018;7(4). pii: e007942.
 10. Inoue YY, [Aiba T](#), Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, [Morita H](#), (他11名), [Miyamoto Y](#), [Horie M](#), [Shimizu W](#). Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2018;20(10):1675-1682.
 11. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, (他5名), [Aiba T](#), Yasuda S, [Shimizu W](#), Kamakura S, Kusano K: Feasibility of drugs in Brugada syndrome: Authors' reply. **Europace**. 2018;20(F11):f137.
 12. Inoue YY, [Aiba T](#), Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, [Morita H](#), (他11名), [Miyamoto Y](#), [Horie M](#), [Shimizu W](#): Different responses to exercise between Andersen-Tawil syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Europace**. 2018;20(10):1675-1682.
- ## 2. 学会発表
- ### [国際学会]
1. [Shimizu W](#): Do we over treat patients with the Brugada ECG pattern?. Special Session. Preventing sudden death and iatrogenic complications in patients with inherited arrhythmia syndromes. Heart Rhythm Society 2018. Boston, USA. 2018. 5.11.
 2. [Shimizu W](#): How to Unmask Concealed Long QT Patients?. Session 66. Molecular Diagnosis in Cardiovascular Disease. Asian Pacific Society of Cardiology (APSC) Congress 2018. Taipei, Taiwan. 2018. 5.19.
 3. [Shimizu W](#): Nation-wide Studies of Sudden Cardiac Death in Japan. Session 110. Nation-wide Studies from Asian Pacific Countries. Asian Pacific Society of Cardiology (APSC) Congress 2018. Taipei, Taiwan. 2018. 5.20.
 4. [Shimizu W](#): Genotype-phenotype correlation in inherited arrhythmias. Symposium 2. Assessment of Cardiac Arrhythmia Syndromes. International Congress on Electrocardiology (ICE) 2018. Makuhari, Japan. 2018. 6.29.
 5. [Shimizu W](#): Brugada syndrome. Genetics 02: New Frontier of Genetics in Arrhythmogenic Channelopathies. 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 18.

6. Shimizu W: Genotype-Phenotype Correlation in LQTS/Brugada Syndrome/J Wave Syndrome. Smart Healthcare 05: Genetics. 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 19.
7. Shimizu W: Update in J Wave Syndrome. VT/VF 15: J Wave Syndrome: Cross-talk from Scientists and Physicians. 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 19.
8. Aiba T: Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT) 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 19.
9. Aiba T: Laminopathy in Japan: Prevalence, Genetics, Clinical Course, and Management. 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 19.
10. Aiba T: Utility of Genetics for Risk Stratification. 第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 19.
11. Aiba T: Novel Therapy in Inherited Arrhythmia Syndrome第11回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2018), Taipei, 2018. 10. 20.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし