

「カテコラミン誘発多形性心室頻拍(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)に関する質問紙調査」

研究分担者 清水 渉、岩崎雄樹、村田広茂
所 属 日本医科大学 循環器内科

研究要旨

【目的】カテコラミン誘発多形性心室頻拍（以下 CPVT）は、小児期から若年成人において心臓突然死を発症する予後不良な遺伝性不整脈疾患である。遺伝学的検査による原因遺伝子検出率は 60% 以上と高く、適切な治療により予後が改善するにもかかわらず、日本における遺伝学的検査の普及と認知度は十分ではない。そこで、本研究班では、実際に CPVT の患者を診療される可能性のある医師にアンケートを行い、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討した。【対象と方法】全国の成人および小児循環器専門施設 1194 施設にアンケートを送付し、2020 年 1 月 31 日の時点で、462 施設より有効回答があった（回収率 47.1%）。

【結果】各施設において、CPVT を担当すると思われる医師のうち、CPVT の遺伝学的検査が可能であることを知っている医師の割合は、成人循環器施設で 68.7%と小児循環器施設の 98.6%に比較して低い結果であった。さらに、臨床診断された CPVT 患者のうち、遺伝学的検査に至ったのは 71.2%であり、小児循環器施設で 89.7%と高く、成人循環器施設では 60.1%であった。【結論】CPVT の遺伝学的検査に対する成人循環器科医の認知度の低さが明らかになった。今後、2 次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師の分布を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することの必要性が示唆された。

A. 研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍 (Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT) は、運動や興奮を誘因として多形性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を若年で発症する重篤な遺伝性疾患である。先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の類縁疾患とされながら、LQTS と比較して予後不良な疾患であり、安静時心電図では異常を指摘することが困難である。CPVT の主な原因はリアノジン受容体 2 型遺伝子 (RYR2 遺伝子) の変異であり、欧米の多くの国では CPVT の遺伝学的検査が確定診断として日常診療に役立てられている。日本では LQTS の遺伝学的検査については 2008 年に保険償還されているものの、CPVT につい

ては未だ保険償還されておらず、研究または自由診療での実施にとどまっている。そのため、遺伝学的検査の結果を CPVT の診療に活用することは難しい状況である。そこで本研究班の目的は、実際に CPVT の患者さんを診療される可能性のある専門医師にアンケートを行うことで、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討することである。

B. 研究方法

(1) 調査対象施設：日本循環器専門医関連施設、日本小児循環器専門医修練施設ならびに小児医療センターを対象とした。

(2) 対象施設数：

- ・日本循環器学会専門医研修施設：1035
- ・小児循環器専門医修練施設：142
- ・小児医療センター：36

(3) 調査デザイン：全数調査（調査単位 施設）

(4) 調査法：質問紙調査

対象施設の施設代表者（成人循環器科医または小児循環器科医）に、CPVTについてのアンケート（添付）を送付し、回答を得た。なお、今回のアンケートの内容は、CVPT患者の詳細を含まず、各施設におけるCPVT患者数と診療する医師の数を確認する一次調査とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）、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）、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）、遺伝子治療等臨床研究に関する指針（平成27年厚生労働省告示第344号）に準拠して実施した。今回のアンケート内容（添付）を、研究代表施設でスクリーニングした結果、「特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていない情報のみを用いる研究」に該当すると判断され、一次調査である今回のアンケートに限っては倫理審査の申請は不要と判断された。一次調査を踏まえて、追加情報を得る二次調査のさいに、アンケート内容も含めて倫理審査申請を予定している。

C. 研究結果

アンケート送付対象施設は、成人循環器施設として日本循環器学会研修施設1035施設、小児循環器施設として小児循環器学会の修練施設142施設ならびに小児医療センター36施設とした。最終的に、小児医療センターのうち小児循環器学会修練施設に含まれる19施設を除き、合計1194施設にアンケートを送付した。2019年11月上旬にアンケートの送付を開始し、最終受付（2020年1月31日）までに、462施設より有

効回答があった（回収率47.1%）。

アンケートの集計結果を表にまとめた。（表1～4）臨床診断されたCPVT患者数は、のべ462症例（成人循環器施設288例、小児循環器施設174例）であった。このうち、遺伝学的検査が行われていたのは、合計329例（71.2%）であった。（表1、4）

CPVTを担当すると思われる医師は、全国の施設に1017名が在籍しており、このうち、CPVTの遺伝学的検査が可能であることを知っている医師の割合は、77.1%（779名）であった。成人循環器施設では68.7%と小児循環器施設の98.6%に比較して低い結果であった。（表2、3）

表1. 臨床診断されたCPVTの患者数（問1より）

	患者数 (合計)	施設ごと 患者数 (平均±SD)	施設ごと 患者数 (範囲)
全施設	462	0.94 ± 2.3	0-30
成人循環器 施設	288	0.76 ± 2.2	0-30
小児循環器 施設	174	1.6 ± 2.2	0-13

表2. CPVTを担当する医師数（問2より）

	医師数 (合計)	施設ごと 医師数 (平均±SD)	施設ごと 医師数 (範囲)
全施設	1017	2.1 ± 2.2	0-25
成人循環器 施設	735	1.9 ± 2.3	0-25
小児循環器 施設	282	2.6 ± 1.8	0-10

表 3. CPVT で遺伝学的検査が可能であることを認知している医師数 (問 3 より)

	医師数 (合計)	施設ごと 医師数 (平均±SD)	施設ごと 医師数 (範囲)
全施設	779	1.6 ± 1.9	0-12
成人循環器 施設	501	1.3 ± 1.8	0-12
小児循環器 施設	278	2.6 ± 1.8	0-10

表 4. 遺伝子検査された CPVT の患者数 (問 5 より)

	患者数 (合計)	施設ごと 患者数 (平均±SD)	施設ごと 患者数 (範囲)
全施設	329	0.67 ± 2.1	0-30
成人循環器 施設	173	0.46 ± 2.0	0-30
小児循環器 施設	156	1.4 ± 2.3	0-13

D. 考察

CPVT に関する全国アンケート調査を行った結果、全国の循環器施設の約 5 割の施設から回答を得ることができた。結果、全国の CPVT 患者のおよその症例数を把握することが可能となり、遺伝学的検査の認知度における、成人循環器医と小児科医での違いが明らかになった。

臨床診断された CPVT 患者 462 症例のうち、遺伝学的検査に至ったのは 329 例 (71.2%) であり、小児循環器施設では、89.7% と高い一方、成人循環器施設では 60.1% と低かった。つまり、臨床診断のみで遺伝学的検査が未施行の CPVT 患者が 100 例以上存在しており、適切な診断と治療が十分に行われていない可能性が示唆された。

次に、全国の CPVT を担当する可能性のある医師 1017 名のうち、CPVT の遺伝学的検査が可

能であることを知っている医師の割合は、成人循環器施設では 68.7% と小児循環器施設の 98.6% に比較して明らかに低い結果であり、成人循環器科医における、遺伝学的検査に対する理解が不十分である可能性が示唆された。アンケート調査のコメント欄を確認すると、遺伝学的検査の認知度の低さのみならず、遺伝学的検査の際の手続きや検査可能施設への検体送付などに煩雑さがあることもわかり、今後の改善が必要であることがわかった。

E. 結論

質問紙調査を行い、全国の CPVT 患者数と CPVT を診療する可能性のある医師の実態が把握可能であった。

今後、2 次調査により全国の CPVT 患者の詳細な背景と CPVT を治療する可能性のある専門医師を把握するとともに、遺伝学的検査までの枠組みを整備し、適切な検査と治療方法を啓蒙することが重要であると考えられた。

F. 研究発表

論文発表

[英文]

1. Shimizu W, Makimoto H, Yamagata K, Kamakura T, Wada M, Miyamoto K, Inoue-Yamada Y, Okamura H, Ishibashi K, Noda T, Nagase S, Miyazaki A, Sakaguchi H, Shiraishi I, Makiyama T, Ohno S, Ito H, Watanabe H, Hayashi K, Yamagishi M, Morita H, Yoshinaga M, Aizawa Y, Kusano K, Miyamoto Y, Kamakura S, Yasuda S, Ogawa H, Tanaka T, Sumitomo N, Hagiwara N, Fukuda K, Ogawa S, Aizawa Y, 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.
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutiyifa V, Shoemaker MB, Johnsrude CL, Aiba T, Marcondes L, Baban A, Udupa S, Dechert B, Fischbach P, Knight LM,

- Vittinghoff E, Kukavica D, Stallmeyer B, Giudicessi JR, Spazzolini C, Shimamoto K, Tadros R, Cadrin-Tourigny J, Duff HJ, Simpson CS, Roston TM, Wijeyeratne YD, El Hajjaji I, Yousif MD, Gula LJ, Leong-Sit P, Chavali N, Landstrom AP, Marcus GM, Dittmann S, Wilde AAM, Behr ER, Tfelt-Hansen J, Scheinman MM, Perez MV, Kaski JP, Gow RM, Drago F, Aziz PF, Abrams DJ, Gollob MH, Skinner JR, Shimizu W, Kaufman ES, Roden DM, Zareba W, Schwartz PJ, Schulze-Bahr E, Etheridge SP, Priori SG, Ackerman MJ: An International Multi-Center Evaluation of Type 5 Long QT Syndrome: A Low Penetrant Primary Arrhythmic Condition. **Circulation**. 2020;141(6):429-439.
3. Kamakura T, Shinohara T, Yodogawa K, Murakoshi N, Morita H, Takahashi N, Inden Y, Shimizu W, Nogami A, Horie M, Aiba T, Kusano K: Long-term prognosis of patients with J-wave syndrome. **Heart**. 2020;106(4):299-306.
4. Lieve KVV, Verhagen JMA, Wei J, Bos JM, van der Werf C, Rosés I, Nogueira F, Mancini GMS, Guo W, Wang R, van den Heuvel F, Frohn-Mulder IME, Shimizu W, Nogami A, Horigome H, Roberts JD, Leenhardt A, Crijns HJG, Blank AC, Aiba T, Wiesfeld ACP, Blom NA, Sumitomo N, Till J, Ackerman MJ, Chen SRW, van de Laar IMBH, Wilde AAM: Linking the heart and the brain: Neurodevelopmental disorders in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. **Heart Rhythm**. 2019;16(2):220-228.
5. Nagayama T, Nagase S, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Noda T, 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.
6. van der Werf C, Lieve KV, Bos JM, Lane CM, Denjoy I, Roses-Nogueira F, Aiba T, Wada Y, Ingles J, Leren IS, Rudic B, Schwartz PJ, Maltret A, Sacher F, Skinner JR, Krahn AD, Roston TM, Tfelt-Hansen J, Swan H, Robyns T, Ohno S, Roberts JD, van den Berg MP, Kammeraad JA, Probst V, Kannankeril PJ, Blom NA, Behr ER, Borggrefe M, Haugaa KH, Semsarian C, Horie M, Shimizu W, Till JA, Leenhardt A, Ackerman MJ, Wilde AA: Implantable cardioverter-defibrillators in previously undiagnosed patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia resuscitated from sudden cardiac arrest. **Eur Heart J**. 2019;40(35):2953-2961.
7. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W: 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. **Heart Rhythm**. 2019;16(11):e373-e407.
8. Nakagawa S, Aiba T, Nakajima K, Kataoka N, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Yamagata K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Noda T, Miyamoto Y, Yasuda S, Shimizu W, Kusano K: Earthquake-Induced Torsade de Pointes in Long-QT Syndrome. **Circ J**. 2019;83(9):1968.
9. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, (他7名), Shimizu W, (他40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.

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 |

2019年10月吉日

カテコラミン誘発多形性心室頻拍
(Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, CPVT)
に関するアンケートのお願い

内科・小児科・循環器内科・小児循環器科 御担当先生御侍史

謹啓

時下ますますご清栄のこととお喜び申し上げます。

カテコラミン誘発多形性心室頻拍（以下 CPVT）は、運動や興奮を誘因として多形性心室頻拍や心室細動といった致死性不整脈を若年者で発症する重篤な遺伝性疾患です。先天性QT延長症候群(LQTS)の類縁疾患とされながら、LQTSと比較して予後不良な疾患であり、安静時心電図では異常を指摘することが困難です。CPVTの主な原因は *RYR2* 遺伝子の変異であり、欧米の多くの国では CPVT の遺伝学的検査が保険償還され、診療に役立てられています。日本でも LQTS の遺伝学的検査については 2008 年に保険償還されていますが、CPVT については未だ保険償還されておらず、研究または自由診療での実施にとどまっています。そのため、遺伝学的検査の結果を CPVT の診療に活用することは難しい状態です。

そこで本研究班では、実際に CPVT の患者さんを診療される可能性のある先生方にアンケートを行うことで、全国の CPVT の患者数を把握し、CPVT の遺伝学的検査の認知度と実施状況について検討していきたいと考えています。

先生におかれましては、本アンケートの意義、趣旨をご理解の上、CPVT の診療向上に向けてご協力くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。

本アンケートは、貴施設において「CPVT をご担当されると思われる先生」にお回しいただきご回答いただければ幸いです。

謹白

厚生労働科学研究費 難治性疾患政策研究事業
『小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究』 吉永班
研究代表者 鹿児島医療センター 小児科 吉永正夫
埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 住友 直方
日本医科大学大学院医学研究科 循環器内科学分野 清水 渉

CPVTに関する全国アンケート調査

記入日 20 年 月 日

貴施設名 () ご記入者名 ()

ご記入者メールアドレス ()

ご所属科名 **A.内科** **B.小児科** **C.循環器内科** **D.小児循環器科** **E. その他** ()

1. 貴施設でこれまでに、臨床診断された CPVT の患者数は、およそ何人ですか。 () 人

2. 貴施設で「CPVT をご担当されると思われる先生」は、何人いらっしゃいますか。() 人

3. 項目 2. 「CPVT をご担当されると思われる先生」方のうち、CPVT で遺伝学的検査が可能であることをご存知の先生は、何人いらっしゃいますか。 () 人

4. 貴施設でこれまでに、CPVT の診断目的で、遺伝学的検査を実施されたことはありますか。

(他施設へ検査を依頼した場合も「はい」となります)

A.はい B.いいえ

5. 項目 4. で、A.はいとお答えいただいた場合は、およその件数もお教えてください。() 件

6. 貴施設での、CPVT の診療・遺伝学的検査の状況やご意見、コメント等をご自由にご記載ください

(是非ご記入いただければ幸いです)

ご協力ありがとうございました。

アンケートをご送付いただく方法：

①E-mail (**s7086@nms.ac.jp**、村田広茂宛て) (スキャンして添付してください)

②FAX (**03-5685-0987**、村田広茂宛て)

③同封の封筒で郵送、のいずれかをご選択ください。

アンケート回収事務局： 日本医科大学附属病院 循環器内科 医局

アンケート回収担当医師： 村田広茂 (s7086@nms.ac.jp)

住所： 東京都文京区千駄木 1-1-5 (〒113-8603)

代表電話：03-3822-2131 (内線 6736/6743) /医局 FAX：03-5685-0987