

成人班報告

- 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 -
- カテコラミン誘発多形性心室頻拍（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】 第 1 の目的は、遺伝子診断検査が本邦でも保険診療化されている先天性 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（研究 1）。第 2 の目的は、小児の突然死の原因として重要であるカテコラミン誘発多形性心室頻拍（CPVT）における遺伝子診断検査の保険診療化をめざし、アンケート調査を行い CPVT 診療の本邦の現状を把握すること（研究 2）。

【対象と方法】（研究 1）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。（研究 2）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た。**【結果】**（研究 1）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 LQT3 型が高かった。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。（研究 2）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%）。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% に比較して低かった。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% と低かった。**【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。一方で、CPVT では、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

(研究1) 先天性QT延長症候群(LQTS)は、心電図でQT時間の延長と、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%に心筋イオンチャン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。これまで国際多施設共同研究で、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。研究1の目的は、日本国内の1000例を超えるLQTS患者における、遺伝子型および変異部位、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検討することである。

(研究2) カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)は、運動や興奮を誘因として致死性不整脈を若年で発症し、LQTSの類縁疾患とされる。LQTSと比較して予後不良であるが、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いない。そこで、研究2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することである。

B. 研究方法

(研究1) LQTS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)

LQTS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。

(研究2) CPVTアンケート調査の調査対象施設は、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とした。対象施設数は、日本循環器学会専門医研修施設が1035、小児循環器専門医修練施設が142、小児医療センターが36であった。調査デザインは全数調査(調査単位 施設)とし、質問紙を用いて調査した。

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)

CPVT アンケート調査研究は、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。

C. 研究結果

(研究 1) 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)

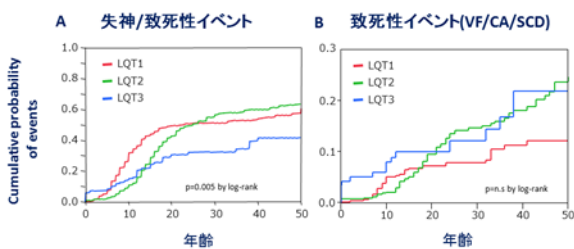


図 1 遺伝子型と心イベントの初発年齢 A 失神/致死性イベント (心室細動・心停止・突然死)、B 致死性イベントのみ

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)。

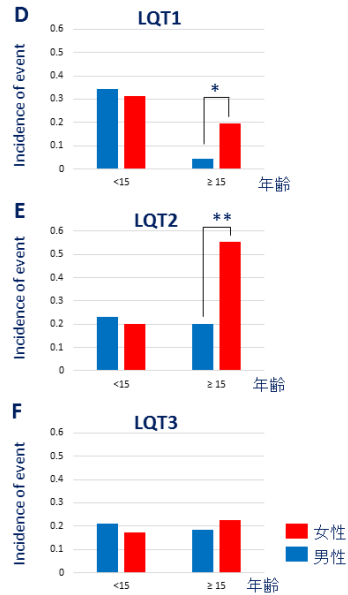


図 2 : LQTS 各遺伝子型別の年齢と性別による失神/致死性イベントの違い
LQT1 型と 2 型では 15 歳以上で有意に女性のリスクが高くなるが、LQT3 では年齢による男女の違いはない。

さらに性別と遺伝子変異部位との関係を見ると、LQT1 の男性では変異部位による心イベント発生率に違いはないが、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)

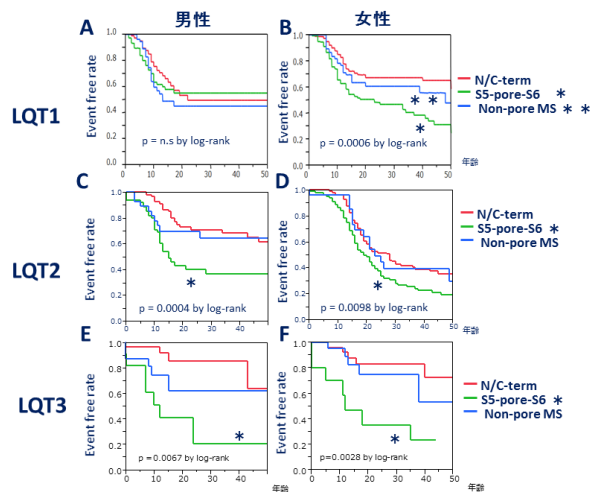


図 3 遺伝子型別の変異部位と性別による失神/致死性イベント

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。LQ3 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。

(研究2) CPVT アンケート送付対象施設は、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1、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

(研究1) 本LQTS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、特にチャンネルの孔(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。

(研究 2) CPVT 全国アンケート調査の結果、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、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。また、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

本 LQTS 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。

また、本 CPVT 研究では、アンケート調査を行い、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

1. 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. doi:10.1001/jamacardio.2018.4925
2. Roberts JD, Asaki SY, Mazzanti A, Bos JM, Tuleta I, Muir AR, Crotti L, Krahn AD, Kutyifa 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 Noguier 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-Noguier 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):e301-e372.
 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, Vink AS, Lachaud M, Joong A, Schott JJ, Horie M, Denjoy I, Crotti L, Shimizu W, Bos JM, Stephenson EA, Wong L, Abrams DJ, Davis AM, Winbo A, Dubin AM, Sanatani S, Liberman L, Kaski JP, Rudic B, Kwok SY, Rieubland C, Tfelt-Hansen J, Van Hare GF, Guyomarc'h-Delalasse B, Blom NA, Wijeyeratne YD, Gourraud JB, Le Marec H, Ozawa J, Fressart V, Lupoglazoff JM, Dagradi F, Spazzolini C, Aiba T, Tester DJ, Zahavich LA, Beauséjour-Ladouceur V, Jadhav M, Skinner JR, Franciosi S, Krahn AD, Abdelsayed M, Ruben PC, Yung TC, Ackerman MJ, Wilde AA, Schwartz PJ, Probst V: SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. **Eur Heart J**. 2018;39(31):2879-2887.
 10. Nakajima K, Aiba T, Makiyama T, Nishiuchi S, Ohno S, Kato K, Yamamoto Y, Doi T, Shizuta S, Onoue K, Yagihara N, Ishikawa T, Watanabe I, Kawakami H, Oginosawa Y, Murakoshi N, 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.
11. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, 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. doi: 10.1161/J Am Heart Assoc. 117.007942.
12. Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue YY, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Noda T, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W, Kamakura S, Kusano K: Feasibility of drugs in Brugada syndrome: Authors' reply. **Europace**. 2018;20(FI1):f137.
13. Inoue YY, Aiba T, Kawata H, Sakaguchi T, Mitsuma W, Morita H, Noda T, Takaki H, Toyohara K, Kanaya Y, Itoi T, Mitsuhashi T, Sumitomo N, Cho Y, Yasuda S, Kamakura S, Kusano K, 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, Makimoto H, Yamagata K, et al: Genetics and Clinical Aspects of Congenital Long-QT Syndrome: Results from the Japanese Multicenter Registry. Late Breaking Cohort study 2, Arrhythmias, 第83回日本循環器学会学術集会 (横浜), 2019.3.30.
2. Shimizu W: How diagnose and manage channelopathies in athletes: Long QT Syndrome / Brugada Syndrome. Session 4: The Arrhythmias in athletes: from diagnosis to management. IOC Course on Cardiovascular Evaluation of Olympic Athletes 2019. Tokyo, Japan. 2019. 7. 1.
3. Murata H, Lindenbaum P, Scouarnec SL, Baron E, Rajalu A, Kyndt F, Jean-françois D3, Hervé LM, Probst V, Shimizu W, Redon R, Schott J: A Novel Mechanism of Sinus Node Dysfunction: Intergenic Deletion between PITX2 and ANK2 Disrupts Chromatin Structure in Pacemaker Cell Differentiation, シンポジウム, 第66回日本不整脈心電学会学術大会 (横浜), 2019. 7.26.
4. Shimizu W: Role of Genetic testing in Channelopathies -Long QT Syndrome / Brugada Syndrome-. Symposium: Arrhythmias and Clinical EP -Updates Form the New Bradycardia, Sudden Death and Syncope, ACC Asia Conference 2019. Nagoya, Japan. 2019. 9.13.
5. Shimizu W: Genotype-Phenotype Correlation in Brugada Syndrome. Symposium Session 1: Brugada Syndrome: Genetics & Pathogenesis. 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2019), Bangkok, Thailand, 2019. 10. 26.
6. Shimizu W: Genotype-Phenotype Correlation in Congenital Long QT Syndrome. Symposium Session 2: Long QT Syndrome: Pathophysiology & Management. 第12回アジア太平洋不整脈学会学術集会(APHRS 2019), Bangkok, Thailand, 2019. 10. 26.
7. Shimizu W, Kawata S, Morita H: Values and limitations of Shanghai Score. Session 1: Definition and Diagnosis of J Wave Syndrome. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report, Hua Hin, Thailand, 2019. 10. 28.
8. Shimizu W, Morita H: Risk stratification in J wave syndromes - overview. Session 4: Clinical aspects. Current Perspective of J-Wave Syndromes: An Expert Consensus Conference Report, Hua Hin, Thailand, 2019. 10. 28.
- 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