

別添1

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

小児から成人期発症遺伝性 QT 延長症候群の突然死予防に関する研究

(21FC1004)

令和3年度～令和4年度 総合研究報告書

研究代表者 相庭 武司

令和5年(2023年)5月

目 次

I. 総合研究報告	
小児から成人期発症遺伝性 QT 延長症候群の突然死予防に関する研究-----	1
相庭武司	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----4

令和3～4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総合研究報告書

小児から成人期発症遺伝性QT延長症候群の突然死予防に関する研究

研究代表者 相庭 武司 国立循環器病研究センター臨床検査部 部長

先天性（遺伝性）QT延長症候群（LQTS）についてEDC（REDCap）を用いた登録システムを作成し、国立循環器病研究センターを中心に全国12施設から症例録を開始した。小児から成人まで幅広く症例登録を行い、目標である4000例に近いLQTS症例を登録した。今後本登録データの解析を行うことでLQTSの早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が妥当性を検証し、心臓突然死の予防に繋がると期待される。

大野聖子・国立循環器病研究センター・研究所医科学部門分子生物学部・部長

草野研吾・国立循環器病研究センター・病院心臓血管内科部門・部門長

坂口平馬・国立循環器病研究センター・病院小児循環器・産婦人科部門小児循環器内科部・医長

細田公則・国立循環器病研究センター・病院ゲノム医療部門・部門長

朝野仁裕・国立循環器病研究センター・病院ゲノム医療支援部・部長

西村邦宏・国立循環器病研究センター・研究所研究推進支援部門予防医学・疫学情報部・部長

竹上未紗・国立循環器病研究センター・研究所研究推進支援部門予防医学・疫学情報部・室長

住友直方・埼玉医科大学・国際医療センター小児心臓科・特任教授

堀米仁志・国立大学法人筑波大学・医学医療系小児科・教授

村上 卓・国立大学法人筑波大学・医学医療系小児科・講師

吉永正夫・国立病院機構鹿児島医療センター・小児科・医師

宮崎 文・静岡県立総合病院・移行医療部成人先天性心疾患科・医長

加藤浩一・滋賀医科大学・医学部附属病院循環器内科・助教

牧山 武・国立大学法人京都大学・大学院医学研究科 地域医療システム学・特定講師

林 研至・国立大学法人金沢大学・医薬保健研究域保健学系・准教授

森田 宏・国立大学法人岡山大学・大学院医歯学総合研究科・教授

中島 忠・群馬大学・大学院医学系研究科循環器内科学・講師

金古善明・群馬大学・大学院医学系研究科循環器内科学・准教授

八木原伸江・新潟大学・高次救命災害治療センター・特任助教

古庄知己・信州大学・医学部遺伝医学教室・教授

吉田葉子・大阪市立総合医療センター・小児不整脈科・副部長

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(Long QT Syndrome: LQTS)は主に運動やストレスが誘因となり失神発作や心室細動などを生じ、小児期から成人における失神・心臓突然死の原因として重要な疾患である。小児期に診断されることが多いが、発症年齢は幅広く成人以降も継続して診療が必要である。先天性 LQTS の約7割に遺伝子異常が見つかり、遺伝子検査が保険償還されていることから遺伝子検査の診断における役割は大きい。一方で約3割の遺伝子型不明例に対する評価は定まってない。さらに本邦では2018年のガイドライン改訂により、無症状でもQTc時間が470ms以上あればβ遮断薬が推奨されるが、成人期以降の服薬継続や予後に関しては不明である。特にKCNH2遺伝子変異(LQT2)の女性では思春期以後に心事故のリスクが増加し、β遮断薬などの薬物治療抵抗性で植込み型除細動器(ICD)を適用せざるを得ない症例も多い。本研究では、先天性LQTSの全国多施設登録を行い早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証する。

B. 研究方法

対象は先天性LQTSとその類縁疾患（Andersen-

Tawil 症候群、Timothy 症候群など) である。登録基準は日本循環器学会・遺伝性不整脈ガイドラインに従い、1) LQTS リスクスコア ≥ 3.5 点、2) LQTS の原因遺伝子変異を有する、3) 心電図 QTc ≥ 500 ms、のいずれかを満たす症例とする。遺伝学的検査は国立循環器病研究センターまたは滋賀医科大学にて Direct sequence 法を用いて行うが、他の分担施設あるは外部検査機関で実施分も含める。REDCap を用いた EDC (LQTS レジストリ) を用いて国循と分担施設ごとに対象患者の登録を行う。具体的には、生年月(日)・性別・初診時年齢・心電図(安静時・運動負荷後)所見・症状の有無・家系図・治療の有無さらに遺伝学的検査結果を登録する。フォローアップ可能な患者については最終フォロー時の心電図・失神発作や致死性不整脈の有無・治療薬・ICD の有無などを登録する。

(倫理面への配慮)

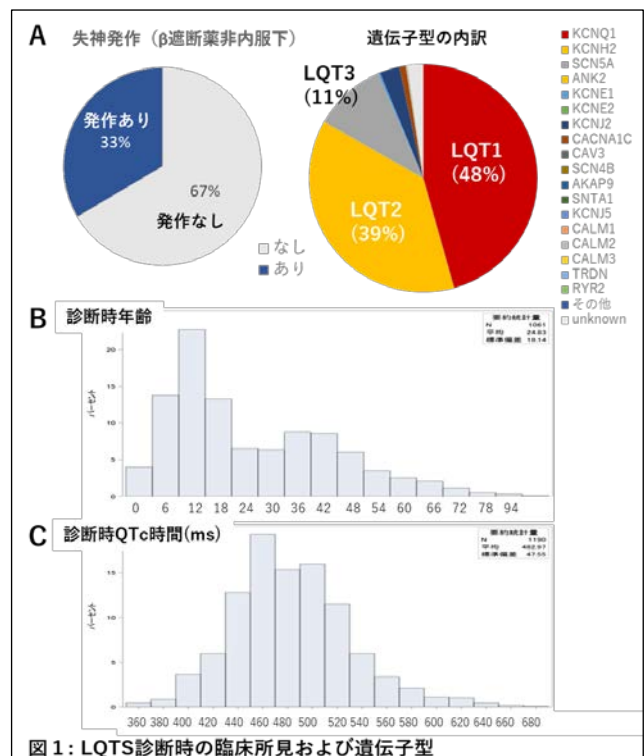
人を対象とする医学系研究においては、文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年3月23日)に従い、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性の無いように配慮し、研究対象者に十分な説明と理解(インフォームド・コンセント)を得る。また患者情報に関して、決して個別に公開しないことを明確に述べる。患者名は、匿名番号化し、検体および情報は全て番号をもって取り扱うようにする。番号と患者名の照合は、代表および各分担機関責任者のみが知りうるようにする。また、被験者の同意に影響を及ぼすような実験計画書の変更が行われる時には、速やかに被験者に情報を提供し、調査に参加するか否かについて、被験者の意志を再度確認すると共に、事前に倫理委員会の承認を得て、同意文書などの改訂を行い、被験者の再同意を得る。ヒトゲノム・遺伝子解析研究についても、本指針を遵守する。なお本研究は国立循環器病研究センターの研究倫理委員会にて一括審査を行い承認(R22006)された。

C. 研究結果

令和3年度中に国循の倫理委員会にて EDC を用いた先天性 LQTS の多施設登録を行う内容について研究倫理申請が承認された。REDCap を用いた先天性 LQTS の入力システムを構築し、過去の厚生労働科学研究費補助金によって登録した先天性 LQTS データ合計 1158 例について登録を行った。

令和4年度は前年度に引き続き対象患者の登録を行った。令和4年度末までに 3800 例の LQTS 患者が登録された。図1に中間解析結果を示すが、登録例のうち約 33% に失神発作の既往を認め、遺伝子型は KCNQ1(LQT1), KCNH2(LQT2), SCN5A(LQT3) の順に多く、一方少ないながらも KCNJ2 や CACNA1c など認められている。診断時年齢は若年者(10代前半)が多いが、一方中年以降にもピークを認め、発端者の家族あるいは中年以降に初発で見つかる患者も少なからず存在することがわかる。診断時 QTc 時間についても非常に幅があり、必ずしも全ての患者で QT 時間が延長していないことがわかる。

今後登録症例の中から施設間の重複例などを除き、データのクリーニングを実施し最終的なデータ固定後に発端者・家族、遺伝子型、バリエーション別、年齢、性別によるリスク評価、さらに β 遮断薬治療の実施状況、 β 遮断薬治療の有効性、安全性、ICD 植込み状況とその有効性と安全性について解析を行う。統計解析については、統計専門官の指導のもと実施する。特に LQT2 の女性については成人期以降もイベント発生が継続して観察されることから、ハイリスク患者における治療と QOL について解析を行う。さらに本結果をもとに現状の ICD 適応基準の妥当性についても検証を行う予定である。



D. 考察

本研究により先天性 LQTS の早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療が適切に行われているかどうかを検証することは、若年者の心臓突然死予防に貢献できる。目標 4000 例の世界的にも最大規模の先天性 LQTS データを解析することで、個々の患者に沿ったきめ細かな生活指導や治療方法を選択することが可能となる。

E. 結論

LQTSの全国多施設登録を行い、目標の4000症例に近い数の登録に至った。今後データ解析を行い我が国のLQTS患者の早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療について検証する。

F. 健康危険情報

該当する情報なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagata Y, Watanabe R, Eichhorn C, Ohno S, Aiba T, Ishikawa T, Nakano Y, Aizawa Y, Hayashi K, Murakoshi N, Nakajima T, Yagihara N, Mishima H, Sudo T, Higuchi C, Takahashi A, Sekine A, Makiyama T, Tanaka Y, Watanabe A, Tachibana M, Morita H, Yoshiura KI, Tsunoda T, Watanabe H, Kurabayashi M, Nogami A, Kihara Y, Horie M, Shimizu W, Makita N, Tanaka T. Targeted deep sequencing analyses of long QT syndrome in a Japanese population. *PLoS One*. 2022 Dec 8;17(12):e0277242.
2. Nakamura T, Fukuzawa K, Aiba T, Ohno S. Case report of a ventricular fibrillation storm with a cardiac conduction disorder and HCN4 variant 18 years after ablation of atrial flutter. *Eur Heart J Case Rep*. 2022 Oct 29;6(11):ytac431.
3. Shimamoto K, Ohno S, Kato K, Takayama K, Sonoda K, Fukuyama M, Makiyama T, Okamura S, Asakura K, Imanishi N, Kato Y, Sakaguchi H, Kamakura T, Wada M, Yamagata K, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Nagase S, Kusano K, Horie M, Aiba T. Impact of cascade screening for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia type 1. *Heart*. 2022 May 12;108(11):840-847.
4. Suzuki K, Sonoda K, Aoki H, Nakamura Y, Watanabe S, Yoshida Y, Hoshino K, Ozawa J, Imamura T, Aiba T, Kato K, Makiyama T, Kusano K, Horie M, Ohno S. Association Between Deleterious SCN5A Variants and Ventricular Septal Defect in Young Patients With Brugada Syndrome. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022 Mar;8(3):297-305.
5. Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Franciosi S, Roston TM, Denjoy I, Sorensen KB, Ohno S, Roses-Noguer F, Aiba T, Maltret A, LaPage MJ, Atallah J, Giudicessi JR, Clur SB, Blom NA, Tanck M, Extramiana F, Kato K, Barc J, Borggrefe M, Behr ER, Sarquella-Brugada G, Tfelt-Hansen J, Zorio E, Swan H, Kammeraad JAE, Krahn AD, Davis A, Sacher F, Schwartz PJ, Roberts JD, Skinner JR, van den Berg MP, Kannankeril PJ, Drago F, Robyns T, Haugaa K, Tavacova T, Semsarian C, Till J, Probst V, Brugada R, Shimizu W, Horie M, Leenhardt A, Ackerman MJ, Sanatani S, van der Werf C, Wilde AAM. An International Multicenter Cohort Study on β -Blockers for the Treatment of Symptomatic Children With Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Circulation*. 2022 Feb;145(5):333-344.
6. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Aiba T et al. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. *Genet Med*. 2021 Jan;23(1):47-58.
7. Kozek K, Wada Y, Sala L, Aiba T, et al. Estimating the Posttest Probability of Long QT Syndrome

Diagnosis for Rare KCNH2 Variants. *Circ Genom Precis Med*. 2021 Aug;14(4):e003289.

8. Aiba T, Ishibashi K, Hattori K, et al. Frequent Premature Ventricular Contraction and Non-Sustained Ventricular Tachycardia After the SARS-CoV-2 Vaccination in Patient With Implantable Cardioverter Defibrillator Due to Acquired Long-QT Syndrome. *Circ J*. 2021 Oct 25;85(11):2117.
4. Yodogawa K, Aiba T, Sumitomo N, et al. Differential diagnosis between LQT1 and LQT2 by QT/RR relationships using 24-hour Holter monitoring: A multicenter cross-sectional study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021 Sep;26(5):e12878.

2. 学会発表

1. Aiba T. Genetic basis sudden cardiac death in Japan. Korean Heart Rhythm Society (KHRS 2021 Virtual) 2021/6/3

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

別添4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍：該当なし

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌：該当なし

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年