

令和3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）  
（分担）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

研究分担者 堀米 仁志 国立大学法人筑波大学・医学医療系小児科・教授

先天性QT延長症候群（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検証することを目的とした全国多施設研究に参加し、登録症例のリストアップとともに、自施設例を対象として次世代シーケンサーによる遺伝子検査を開始した。また、LQT症例を、学校心臓検診を契機に診断された検診群と、臨床症状や家族歴を契機に診断された臨床群に分けて、それぞれの特徴を比較検討した。その結果、臨床群の方がQTc値が高値で、病的変異も多く見られたが、検診群にも失神した症例や病的遺伝子変異を持つ症例があり、学校心臓検診は発症前のLQTSの早期診断と介入に有用である可能性が示された。

#### A. 研究目的

我が国の小児期院外心停止、学童の心臓突然死の原因は多岐にわたるが、遺伝性不整脈や家族性の心筋症など遺伝的素因が関係していることが多い。代表的な遺伝性不整脈は先天性QT延長症候群(LQTS)であり、主に運動やストレスが誘因となり失神発作、心室細動、心臓突然死などを生じる。LQTSは失神などの症状が契機となって診断される場合と、無症状でもLQTSの家系内調査や学校心臓検診の心電図検査が契機となって診断される場合がある。また、LQTS遺伝子型判明例の約9割を占めるLQT1～3型については遺伝子検査が保険償還されているが、それ以外の遺伝子型についてや遺伝子型不明例に対する保険償還はなく、知見も少ない。

そこで本研究では、茨城県内でLQTSと診断された、または疑われた乳幼児から18歳までの小児およびその家系構成員を対象として、次世代シーケンサーを用いて包括的な遺伝子検査を行うとともに、診断契機の違いによる臨床的特徴や治療状況と予後を明らかにすることを目的とした。

#### B. 研究方法

対象は筑波大学附属病院、茨城県立こども病院を受診して、LQTSまたはその類縁疾患と診断された、または疑われた乳幼児から18歳までの症例およびその家系構成員である。LQTSの診断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 $\geq 3.5$ 点、2)LQTSの原因遺伝子変異を有する、3)心電図QTc $\geq 500$ ms、のいずれかを満たす症例とした。遺伝子検査は次世代シーケンサーを用いて包括的に行った。

対象を学校心臓検診を契機にQT延長と診断さ

れた群（検診群）と、症状または家系スクリーニングでQT延長と診断された群（臨床群）の2群に分けて、症状、家族歴、心電図所見、遺伝子型、治療、転帰について検討した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究であるため、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）を得て行った。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こととした。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。

なお本研究は研究代表施設である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年度は、LQTSと診断された、または疑われた症例およびその家系構成員13名に次世代シーケンサーによる遺伝子解析を行い、LQT1 (KCNQ1), LQT2 (KCNH2), LQT3 (SCN5A)の病的遺伝子変異が認められた。2例ではLQTSのミスセンスバリエント（病理性不明: variant of unknown origin）が認められた。

LQT2群間の比較では、検診群48例、臨床群15例の計63例（男40例）が検討対象となった。診断時年齢は、検診群6.3-15.3歳（中央値

12.7 歳)、臨床群 0-15.1 歳 (中央値 6.6 歳)、Schwartz のリスクスコアは検診群  $3.33 \pm 1.49$ 、臨床群  $4.07 \pm 1.61$  で、心電図の QTc (Bazett) はそれぞれ  $0.476 \pm 0.023$ 、 $0.501 \pm 0.042$  で、いずれも臨床群で高値であった。遺伝子検査が施行されたのは検診群の 24 例、臨床群の 10 例で、病的変異遺伝子が同定されたのは、それぞれ 48 例中 13 例(27%)、15 例中 10 例(67%)であった。薬物療法導入例は検診群の 12 例 (25%)、臨床群の 8 例 (53%)で、フォロー中に失神した症例はそれぞれ 4 例 (8.3%)、4 例 (26.7%)あったが、死亡例はなかった。

#### D. 考察

LQTS を対象とした遺伝子検査により、個々の患者の遺伝子型に応じた適切な生活指導や薬物・非薬物治療を導入することができ、若年者の心臓突然死予防に貢献することができる。一方、遺伝子検査で明らかな病的変異が認められないことの確認も、過剰な薬物療法や運動制限を回避する意味で重要である。

今回、LQT 症例を診断契機に基づいて検診群と臨床群に分けて検討した結果では、後者の QTc 値が高値で、病的変異も多く見られた。一方で、検診群にも失神した症例や病的遺伝子変異を持つ症例があり、学校心臓検診は発症前の LQTS の診断に有用であることが示された。

#### E. 結論

LQTS患者およびその家系構成員のスクリーニング目的の遺伝子検査は若年者の心臓突然死の予防に貢献する。また、学校心臓検診は発症前の LQTS の新規診断に有用であることが示された。

#### G. 研究発表

##### [論文]

1. Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, Ono H, Kato H, Ono Y, Nii M, Shindo T, Inuzuka R, **Horigome H**, Miura M, Hirono K, Kobayashi T, Kogaki S, Furutani Y, Nakanishi T. Outcomes of hypertrophic cardiomyopathy in Japanese children: a retrospective cohort study. Heart Vessels. 2021 Nov 19. Online ahead of print.
2. Yoshinaga M, **Horigome H**, Ayusawa M, Yasuda K, Kogaki S, Doi S, Tateno S, Ohta K, Hokosaki T, Nishihara E, Iwamoto M, Sumitomo N,

Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Kato Y, Kato T, Chisaka T, Higaki T, Yoneyama T, Abe K, Nozaki Y, Komori A, Kawai S, Ninomiya Y, Tanaka Y, Nuruki N, Sonoda M, Ueno K, Hazeki D, Nomura Y, Sato S, Hirono K, Hosokawa S, Takechi F, Ishikawa Y, Hata T, Ichida F, Ohno S, Makita N, Horie M, Matsushima S, Tsutsui H, Ogata H, Takahashi H, Nagashima M. Electrocardiographic diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy in the pre- and post-diagnostic phases in children and adolescents. Circ J. 86(1):118-127, 2021

3. Mori H, Yoshikawa T, Kimura H, Ono H, Kato H, Ono Y, Nii M, Shindo T, Inuzuka R, **Horigome H**, Miura M, Ogawa S, Shiono J, Furutani Y, Ishido M, Nakanishi T: Outcomes of dilated cardiomyopathy in Japanese children - A retrospective cohort study. Circ J. 86(1):109-115, 2021
4. **Horigome H**, Ishikawa Y, Takahashi K, Yoshinaga M, Sumitomo N. Analysis of the shape of the T-wave in congenital long-QT syndrome type 3 by geometric morphometrics. Sci Rep. 11(1):11909, 2021

##### [学会発表]

1. 塩野淳子、林 立申、**堀米仁志**、山田衣里佳、稲垣隆介：重症頭部外傷後に二次性 QT 延長症候群を呈した小児例。第 25 回日本小児心電学会学術集会。WEB. 2021.11.26
2. 矢野悠介、林 立申、塩野淳子、野崎良寛、石踊 巧、嶋 侑里子、村上 卓、**堀米仁志**：完全房室ブロックに対しペースメーカー植込み術を施行した小児の中長期予後。第 25 回日本小児心電学会学術集会。WEB. 2021.11.26
3. 矢野悠介、林 立申、塩野淳子、**堀米仁志**：学校心臓検診で QT 延長を指摘された患者の臨床像。第 57 回日本小児循環器学会総会・学術集会。奈良、WEB. 2021.7.9-11
4. Imamura T, Sumitomo N, Muraji S, Yasuda K, Nishihara E, Iwamoto M, Tateno S, Doi S, Hata T, Kogaki S, **Horigome H**, Ohno S, Ichida F, Nagashima M, Makiyama T, Yoshinaga M: Useful T-wave Characteristics for Screening in Asymptomatic Pediatric Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. 第 67 回日本不整脈心電学会学術大会。WEB. 2021.7.1

- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。) なし