

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

小児期 QT 延長症候群の予後に関する研究-特に心臓検診で診断される群の特徴-

研究分担者 吉永正夫<sup>1)</sup>  
研究協力者 二宮由美子<sup>1)</sup>、九町木綿<sup>1)</sup>、大野聖子<sup>2)</sup>  
所 属 <sup>1)</sup>国立病院機構鹿児島医療センター小児科、  
<sup>2)</sup>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

研究要旨

【目的】2005年4月より2019年3月までに“QT延長症候群 (LQTS)”または“QT延長疑い”として受診した20歳未満の小児を対象に予後に関する検討を行った。対象はLQTS score、診断機会、診断時期別に検討を行った。

【方法】対象をLQTS score、診断機会、診断時期別に検討を行った。LQTS scoreはhigh, intermediate, low probability of LQTSに分類した。診断機会は学校心臓検診を契機に診断された群（心検群）、症状出現を理由に診断された群（症状群）、家族検診を契機に診断された群（家族検診群）、by chanceで診断された群（その他）とした。診断時期は前期（2005年4月～2012年3月）と後期（2012年4月～2019年3月）とした。

【結果】全症例454例のうち、high, intermediate, low probability of LQTS例はそれぞれ227例（50%）、178例（39%）、49例（11%）であった。High probability of LQTS群227例中、心検群が86%を占めていた。症状出現群が心検群よりQTc値は長かったが、有意差は認めなかった。遺伝学的検査は142例（63%）に行われたが、判明率は24%と極めて低かった。High probability of LQTSのうち心検診断群の累積症状出現率26%であった。High probability of LQTS群のうち、心検群に限り前期、後期に分けて累積症状出現率をみると、前期33%、後期6%であり、近年ほど症状出現が抑えられていることがわかった。

【結論】日本においてはLQTS確定例（High probability of LQTS）のうち86%が心検で診断されており、心検で診断される群の累積症状出現率は26%である。近年になるにつれ累積症状出現率は減少しており、心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

A. 研究目的

QT延長症候群 (LQTS) は心筋再分極過程の異常による心電図上のQT延長を特徴とし、失神、救命された心停止 (aborted cardiac arrest, ACA)、心臓突然死 (sudden cardiac death, SCD) を起こす可能性のある疾患である<sup>1-3)</sup>。1957年に嚆を伴った4例の報告に始まり<sup>4)</sup>、その後遺

伝、病因、診断、治療に関して大きな進歩を遂げたことにより<sup>2,3)</sup>、その予後は著明な改善を認めている<sup>5)</sup>。しかし、単一施設、他施設報告をみると現在でもACA, SCDなどのLQTS関連の致死的症状 (life-threatening event, LTE) は一定程度の頻度で起きている<sup>5-10)</sup>。一方で、精密な治療により病的変異をもつ運動選手においても

症状の出現頻度を低下できるという報告もある<sup>11)</sup>。

日本においては1994年から小学1年、中学1年、高校1年での学校心臓検診（以下、心検）が開始された。High probability of LQTS の頻度は小学1年で3300人に1人、中学1年で1000人に1人であることがわかっている<sup>12)</sup>。心検で診断される児童生徒の多くは診断時無症状である。すなわち、注意深い経過観察と指導を行えば、その後の症状出現を予防できる可能性があることを示している。

最近、QT延長症候群の予後について単一施設での成績が発表されている<sup>5-7,11)</sup>。単一施設での検討は、症例数が限られるという欠点があるが、経過観察方針が一定に保たれるという利点がある。本研究の目的は、心検によりQT延長を示す殆どの患児をフォローすることが可能である日本において、小児期のQT延長症候群の予後を検討することである。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2005年4月より2019年3月までに“QT延長症候群”または“QT延長疑い”として国立病院機構鹿児島医療センター小児科を受診した20歳未満の小児を対象とした。経過観察期間を長くするために2019年3月までに受診した患児とした。そのうちLQTS score (Schwartz score) が1点以上のものを対象とした。二次性QT延長、先天性心疾患、ADHD、てんかんを併発している患児は除外した。

患児はLQTS score (Schwartz score)により、high probability (3.5点以上)、intermediate probability (1.5-3.0点)、low probability (1点)に分類した。また受診機会により、心検群（心検を機会に診断された群）、症状群（症状出現により受診した群）、家族検診群（家族検診を機会に診断された群）、その他（偶然診断された群）とした。LQTS関連症状は失神、ACA、SCDとした。診断時期は前期（2005年4月～2012年3月）、

後期（2012年4月～2019年3月）とした。累積症状出現率はKaplan-Meier法に依った。

本研究は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会の承認を得て行った。

### 2. 遺伝学的検査

遺伝学的検査はホルター心電図でQTc値 (Fridericia補正) が500ms以上の患児で両親が希望した時、あるいはQTc値が500ms以下でも両親が希望した時、同意を得て行った。2018年までは最初Sanger法でLQT1, 2, 3, 5, 6について行い、変異が断定できなかった時は滋賀医科大学での次世代シーケンサー (NGS) による検査を依頼した。2019年以降は最初よりNGSでの検査を依頼した。NGSシステムではHaloPlex HS custom panelを用い、56種のgenesについて変異の有無を調べた。

LQTSの責任遺伝子はClinical Genome Resource (ClinGen)に従い、LQT-1 (KCNQ1), -2 (KCNH2), -3 (SCN5A), -5 (KCNE1), -6 (KCNE2), -7 (KCNJ2), -8 (CACNA1C), CALM1-3, TRDNとした<sup>13)</sup>。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

### 1. LQTS (Schwartz) score別の患児の特徴

全症例454例のうち、high, intermediate, low probability of LQTS例はそれぞれ227例 (50%)、178例 (39%)、49例 (11%)であった (表1)。診断時年齢には差を認めなかったが、QTc値はhigh, intermediate, low probability of LQTSの順に高く、また各群間で有意差を認めた。Drop out率はof LQTSの順に有意に低くなっており、Low群とHigh群では有意差を認めた ( $P=0.007$ )。2. High probability of LQTS群の診断機会別の患児の特徴

High probability of LQTS群227例中、心検群が86%を占めていた (表2)。症状出現群が心検

群より QTc 値は長かったが、有意差は認めなかった。遺伝学的検査は 142 例 (63%) に行われたが、判明率は 24% と極めて低かった。特に心検群では 22% であった。

心検群の診断前症状出現数(率)は 7 例 (4%)、診断後症状出現数 (率) は 16 例 (8%)、全経過での症状出現数 (率) は 20 例 (10%) であった。心検群で ACA, SCD 例はなかった。心検群の内服加療は 49 例 (25%) に行われていた。

### 3. 各郡での累積症状出現率

全症例 454 例の LQTS score 別の累積症状出現率をみると high, intermediate, low probability of LQTS の順に 29%, 3%, 0% であった (図 1)。High probability of LQTS のうち心検診断群の累積症状出現率 26% であった (図 2)。High probability of LQTS 群のうち、心検群に限り前期、後期に分けて累積症状出現率をみると、前期 33%、後期 6% であり、近年ほど症状出現が抑えられていることがわかった (図 3)。

## D. 考察

日本においては LQTS 確定例 (High probability of LQTS) のうち 86% が心検で診断されており、諸外国のように症状出現者および家族例を中心とした LQTS 例とは異なることが考えられた。これは High probability of LQTS のうち心検群の遺伝学的検査の変異判明率が 22% と極めて低いことから現在の責任遺伝子として認められている以外の遺伝子の存在あるいは他の因子が関わっている可能性を示唆している。

心検で診断される High probability of LQTS 群の累積症状出現率は 26% であり、診断時無症状でも経過観察が必要であるが、近年になるにつれ累積症状出現率は減少している。心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

## E. 結論

日本においては LQTS 確定例 (High probability of LQTS) のうち 86% が心検で診断さ

れており、心検で診断される群の累積症状出現率は 26% である。近年になるにつれ累積症状出現率は減少しており、心検による早期発見と注意深い観察により症状発現を減少させることができることを示している。

**注：本内容は英文論文として発表予定である。Priority は発表予定の英文論文にある。**

### 【参考文献】

1. Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long QT Syndrome: From Genetics to Management. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5: 868–877.
2. Offerhaus JA, Bezzina CR, Wilde AAM. Epidemiology of inherited arrhythmias. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(4):205-215.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, Bezzina CR, Borggrefe M, Cuneo BF, Wilde AAM. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):58.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59–68.
5. Rohatgi RK, Sugrue A, Bos JM, Cannon BC, Asirvatham SJ, Moir C, Owen HJ, Bos KM, Kruisselbrink T, Ackerman MJ. Contemporary Outcomes in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(4):453-462.
6. Kwok SY, Liu AP, Chan CY, Lun KS, Fung JL, Mak CC, Chung BH, Yung TC. Clinical and genetic profile of congenital long QT syndrome in Hong Kong: a 20-year experience in paediatrics. *Hong Kong Med J.* 2018;24(6):561-570.
7. Ergül Y, Tunca Şahin G, Kafalı HC, Öztürk E, Özgür S, Haydin S, Güzeltaş A. Clinical and genetic characteristics and course of congenital long QT syndrome in children: A nine-year single-center experience. *Anatol J Cardiol.*

- 2021;25(4):250-257.
8. Kutyifa V, Daimee UA, McNitt S, Polonsky B, Lowenstein C, Cutter K, Lopes C, Zareba W, Moss AJ. Clinical aspects of the three major genetic forms of long QT syndrome (LQT1, LQT2, LQT3). *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2018;23(3):e12537.
  9. Lahrouchi N, Tadros R, Crotti L, Mizusawa Y, Postema PG, Beekman L, et al. Transethnic Genome-Wide Association Study Provides Insights in the Genetic Architecture and Heritability of Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;142(4):324-338.
  10. Ohno S, Ozawa J, Fukuyama M, Makiyama T, Horie M. An NGS-based genotyping in LQTS; minor genes are no longer minor. *J Hum Genet.* 2020;65(12):1083-1091.
  11. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, Ackerman MJ. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(6):594-604.
  12. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016;37(31):2490-2497.
  13. Adler A, Novelli V, Amin AS, Abiusi E, Care M, Nannenber EA, Feilotter H, Amenta S, Mazza D, Bikker H, Sturm AC, Garcia J, Ackerman MJ, Hershberger RE, Perez MV, Zareba W, Ware JS, Wilde AAM, Gollob MH. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;141: 418-428
- F. 研究発表**
1. 論文発表  
[英文]
  1. Walsh R, Lahrouchi N, Tadros R, Kyndt F, Glinge C, Postema PG, Amin AS, Nannenber EA, Ware JS, Whiffin N, Mazzarotto F, Škorić-Milosavljević D, Krijger C, Arbelo E, Babuty D, Barajas-Martinez H, Beckmann BM, Béziau S, Bos JM, Breckpot J, Campuzano O, Castelletti S, Celen C, Clauss S, Corveleyn A, Crotti L, Dagradi F, de Asmundis C, Denjoy I, Dittmann S, Ellinor PT, Ortuño CG, Giustetto C, Gourraud JB, Hazeki D, Horie M, Ishikawa T, Itoh H, Kaneko Y, Kanters JK, Kimoto H, Kotta MC, Krapels IPC, Kurabayashi M, Lazarte J, Leenhardt A, Loeys BL, Lundin C, Makiyama T, Mansourati J, Martins RP, Mazzanti A, Mörner S, Napolitano C, Ohkubo K, Papadakis M, Rudic B, Molina MS, Sacher F, Sahin H, Sarquella-Brugada G, Sebastiano R, Sharma S, Sheppard MN, Shimamoto K, Shoemaker MB, Stallmeyer B, Steinfurt J, Tanaka Y, Tester DJ, Usuda K, van der Zwaag PA, Van Dooren S, Van Laer L, Winbo A, Winkel BG, Yamagata K, Zumhagen S, Volders PGA, Lubitz SA, Antzelevitch C, Platonov PG, Odening KE, Roden DM, Roberts JD, Skinner JR, Tfelt-Hansen J, van den Berg MP, Olesen MS, Lambiase PD, Borggrefe M, Hayashi K, Rydberg A, Nakajima T, Yoshinaga M, Saenen JB, Kääb S, Brugada P, Robyns T, Giachino DF, Ackerman MJ, Brugada R, Brugada J, Gimeno JR, Hasdemir C, Guicheney P, Priori SG, Schulze-Bahr E, Makita N, Schwartz PJ, Shimizu W, Aiba T, Schott JJ, Redon R, Ohno S, Probst V; Nantes Referral Center for inherited cardiac arrhythmia, Behr ER, Barc J, Bezzina CR. Enhancing rare variant interpretation in inherited arrhythmias through quantitative analysis of consortium disease cohorts and population controls. **Genet**

- Med.** 2021;23(1):47-58.
- 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.** 2021;11(1):11909.
  - Suzuki H, Horie M, Ozawa J, Sumitomo N, Ohno S, Hoshino K, Ehara E, Takahashi K, Maeda Y, Yoshinaga M, Tateno S, Takagi J, Doi S, Hoshina S, Sato I, Ishikawa T, Makita N, Chinushi M, Akazawa K, Nagashima M. Novel electrocardiographic criteria for short QT syndrome in children and adolescents. **Europace.** 2021;23(12):2029-2038.
  - Yoshinaga M, Ishikawa S, Otsubo Y, Shida M, Hoshiko K, Yatsunami K, Kanaya Y, Takagi J, Takamura K, Ganaha H, Sunagawa M, Soeda O, Ogawa Y, Ogata H, Kashima N. Sudden out-of-hospital cardiac arrest in pediatric patients in Kyushu area in Japan. **Pediatr Int.** 2021;63(12):1441-1450.
  - Hirose S, Murayama T, Tetsuo N, Hoshiai M, Kise H, Yoshinaga M, Aoki H, Fukuyama M, Wuriyanghai Y, Wada Y, Kato K, Makiyama T, Kimura T, Sakurai T, Horie M, Kurebayashi N, Ohno S. Loss-of-function mutations in cardiac ryanodine receptor channel cause various types of arrhythmias including long QT syndrome. **Europace.** 2022 Mar 2;24(3):497-510.
  - Fukuyama M, Horie M, Aoki H, Ozawa J, Kato K, Sawayama Y, Tanaka-Mizuno S, Makiyama T, Yoshinaga M, Nakagawa Y, Ohno S. School-based routine screenings of electrocardiograms for the diagnosis of long QT syndrome. **Europace.** 2022 Jan 21: euab320. Online ahead of print.

[和文]

- 櫛木大祐, 塩川直宏, 上野 健太郎, 楠生 亮, 野村裕一, 吉永正夫. 学校心臓検診におけるQT 延長

スクリーニングを自動計測値で行うための抽出基準値に関する検討. **日本小児循環器学会雑誌**, 2021; 37(1):29-34.

- 川村順平, 野村裕一, 塩川直宏, 櫛木大祐, 上野 健太郎, 田中裕治, 益田君教, 西畠 信, 吉永正夫, 鹿児島市学校心臓検診スクリーニングシステム精度の検討. **日本小児循環器学会雑誌**, 2021; 37(2):96-103.

G. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得           なし
- 実用新案登録       なし
- その他               なし

図1. 全症例のLQTS score別累積症状出現率

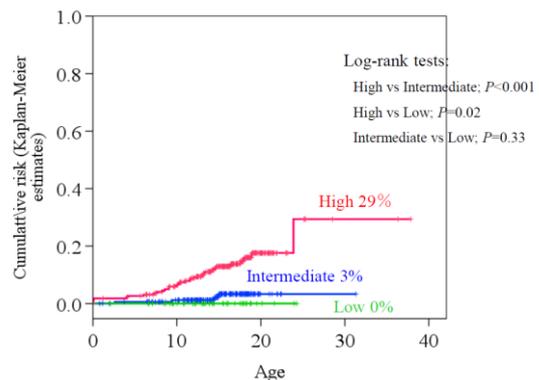


図2. High probability of LQTS例の診断機会別累積症状出現率

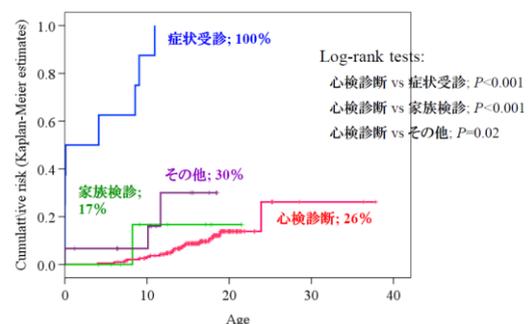


図3. 心検群 (High probability of LQTS例) の診断時期別累積症状出現率

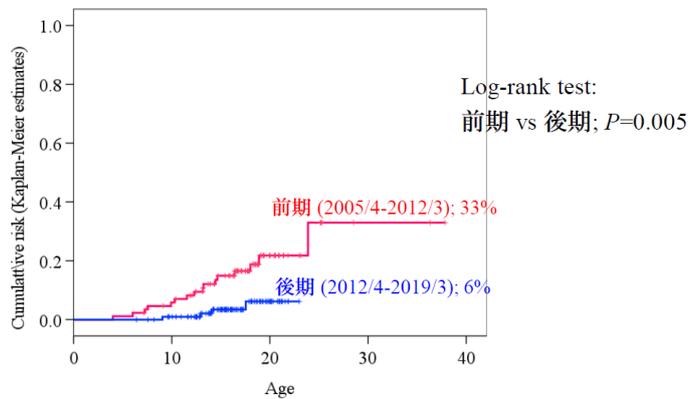


表 1 LQTS (Schwartz) score 別の患児の特徴

	Low	Intermediate	definite	Trend P	総数
患児数	49 (11%)	178 (39%)	227 (50%)		454
男/女	37/12	101/77	125/102		263/191
診断時年齢 (歳)	10.1±3.4	10.8±3.6	10.7±4.1	0.50	10.1±3.8
診断時 QTc(B) 値 (ms)	441±19	463±19***	489±25***	<0.001	472±28
診断時 QTc(F) 値 (ms)	433±22	448±21***	470±29***	<0.001	456±28
LQTS の家族歴	9 (18%)	13 (7%)	59 (26%)***	<0.001	81 (18%)
Drop out 数 (率)	26 (53%)	69 (39%)	71 (31%)	0.007	166 (37%)
観察期間 (年)	4.0±3.4	4.3±3.1	7.0±5.7***	<0.001	5.6±4.7

・統計学的解析は分散分析、群間比較は Tukey's test に依った。有意差は直前の群と有意にあるものに示した (\*;  $P<0.05$ , \*\*\*;  $P<0.001$ )。

略語; LQTS, long QT syndrome; QTc(B), corrected QT interval by Bazett formula; QTc(F), corrected QT interval by Bazett formula.

表 2 High probability of LQTS 群の診断機会別の特徴

	心検群	症状群	家族検診群	その他	Trend P	Total
患児数 (%)	195 (86%)	8 (4%)	9 (4%)	15 (7%)		227
女性 (%)	88 (45%)	4 (50%)	1 (11%)	9 (60%)		102 (45%)
診断年齢 (歳)	11.5±3.1	5.1±6.1	5.8±6.2	6.6±6.6		10.7±4.1
診断時 QTc(B) 値 (ms)	489±26	508±23	483±21	478±12	0.12	489±25
診断時 QTc(F) 値 (ms)	472±27	475±40	448±35*	442±22***	<0.001	470±29
遺伝学的検査実施数 (率)	117 (60%)	8 (100%)	8 (89%)	9 (60%)		142 (63%)
変異判明数 (率)	43 (22%)	4 (50%)	4 (44%)	3 (20%)		54 (24%)
LQTS 家族歴	43 (22%)	3 (38%)	9 (100%)***	4 (27%)		59 (26%)
心臓突然死家族歴	3 (1.5%)	0	0	0		3 (1.3%)
診断前症状出現数 (率)	7 (4%)	8 (100%)***	1 (11%)	2 (13%)		18 (8%)
診断後症状出現数 (率)	16 (8%)	4 (50%)**	1 (11%)	0		21 (9%)
全経過での症状出現数 (率)	20 (10%)	8 (100%)	1 (11%)	2 (13%)		31 (14%)
治療						
内服治療	49 (25%)	7 (88%)***	6 (67%)*	8 (53%)**		70 (31%)
左交感神経節切除	0	0	0	0		0
植え込み型除細動器	0	0	0	0		0
Drop out 数 (率)	64 (33%)	1 (13%)	3 (33%)	3 (20%)		71 (31%)
経過観察期間 (年)	6.6±5.2	16.9±12.2**	7.5±4.2	6.5±2.7	0.009	7.0±5.7

統計学的解析は Kruskal-Wallis test, Bonferroni's test にて行った。有意差は心検群との比較を行った(\*\*\* $P<0.001$ , \*\* $P<0.01$ , \* $P<0.05$ )。