

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）
（総括）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

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。国立循環器病研究センターの倫理委員会にて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た。まず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。さらに2011年以降の国循（約1200例）および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。

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

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・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

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

A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群(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成人以降も継続
して診療が必要である。先天性 LQTS は遺伝
子検査が保険償還され遺伝子診断される症例
は増えたが、LQT1~3 型以外の遺伝子や約 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遮断薬が推奨され予後改善が期待
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、特に 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。
そこで本研究では、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

本研究の登録対象は先天性 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 \geq
500ms、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（国
循）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されたものも含める

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

国立循環器病研究センターの倫理委員会にて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た。まず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。さらに2011年以降の国循(約1200例)および各分担施設の先天性LQTS症例についてはR4年度中に登録を行う予定である。合計4000例の患者登録を目標とする。登録データの固定後に発端者・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。

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

先天性LQTSの全国多施設登録をEDCシステムを用いて行い、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

- 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.
- 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.
- 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.
- Peltenburg PJ, Kallas D, Bos JM, Lieve KVV, Aiba T, et al. 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.
- 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

- Aiba T. Genetic basis sudden cardiac death in Japan. *Korean Heart Rhythm Society (KHRS2021 Virtual)* 2021/6/3

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) な