

令和 5 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延長症候群とその類縁疾患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19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例のLQTS症例を登録した。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・メディカルゲノムセンター・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

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・東京大学・医学系研究科公衆衛生学分野・講師

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

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

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

長谷川寛・群馬大学・大学院医学系研究科循環器内科学・助教

大槻 総・新潟大学・医歯学総合研究科循環器内科学・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

高室基樹・北海道立子ども総合医療・療育センター・センター長

上野倫彦・手稲溪仁会病院小児科・主任部長

高橋辰徳・山形大学・小児科学講座・助教

因田恭也・名古屋大学・医学系研究科循環器内科学・准教授

早濑康信・徳島大学・病院地域小児科診療部・特任教授

連 翔太・福岡市立こども病院・循環器科・医師

渡辺重朗・横浜市立大学附属病院・小児科・助教

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（特に女性）も継続して診療が必要である。

LQTS の約 7 割に遺伝子異常が見つかり、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 2018 年の日本循環器学会遺伝性不整脈診療ガイドラインでは、QTc 時間が 470ms 以上あればβ遮断薬が推奨されるが、成人期以降の服薬状況や予後に関しては不明である。特に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 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) リスクスコア ≥ 3.5 点、2) LQTS の原因遺伝子変異を有する、3) 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や滋賀医科大学などの分担施設あるいは外部検査機関で実施する。

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

合計 3,949 例の LQTS 患者が登録され、内訳は女性が多く、発端者が 6 割強を占めた。診断時年齢は中央値が 18 歳だが、若年から成人まで幅広く分布した。29% に失神発作の既往を認め、心室細動(VF)や心肺停止(CPA)蘇生後も 9% に認めた。QTc は平均 485ms であったが、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 (表 1)。

発端者と家族では年齢、性別、症状や心電図

表 1 登録患者の主な臨床所見

Total N=3,949 (2024/2/16)	
男性: 1,631 (41%)	女性: 2,318 (59%)
発端者: 2,436 (62%)	家族: 1,513 (38%)
診断時年齢 (中央値) 18 [11 ~ 38] 才	
失神発作 あり: 1,164 (29%)	なし: 2,783 (71%)
VF/CPA +: 344 (9%)	-: 3,604 (91%)
QTc: 485 +/- 51 ms	

表 2 発端者 (Proband) と家族 (Family) における違い

	Proband (n=2,340)	Family (n=1,547)	P
Age (yrs)	22 ± 16	29 ± 20	<0.0001
Sex: female	1413 (60.3%)	863 (55.8%)	0.003
Syncope +	907 / 2324 (39%)	217 / 1527 (14%)	<0.0001
VF/CPA +	288 / 2324 (12%)	36 / 1525 (2%)	<0.0001
ECG			
RR (ms)	902 ± 184	873 ± 198	<0.0001
QT (ms)	467 ± 62	434 ± 61	<0.0001
QTc (ms)	495 ± 50	469 ± 50	<0.0001

発端者の方が若く、女性の比率が高く、失神発作や心室細動・心停止 (VF/CPA) の既往が多い。また心電図 QTc 時間も発端者の方が延長している。

所見などで大きな違いを認めた (表 2)。

診断時年齢は若年者 (10 代) が多いが、発端者と家族で分布は異なり、中年以降に診断される患者・家族も少なからず存在する。

遺伝子検査は 97% で実施され、20% が次世代シーケンサ(NGS)によって解析されていた。遺伝子型は *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* の順に多く、少数ながら *KCNJ2* や *CACNA1c*, *CALM* など認められた。

β 遮断薬の内服は 1,248 例 (32.7%) に実施されていたが、現ガイドラインの推奨 (クラス I) である QTc ≥ 470 ms においても投薬率は約 1/3 に留まっていた。

植込み型除細動器(ICD)は 248 例 (7%) と欧米に比べて少なく、植込み時年齢は 35 ± 20 歳、女性が多く (68%)、失神または TdP, VF などイベント後の患者に多く適応となっていた。本結果をもとに現状の β 遮断薬や ICD 適応基準の妥当性についても検証を行う予定である。

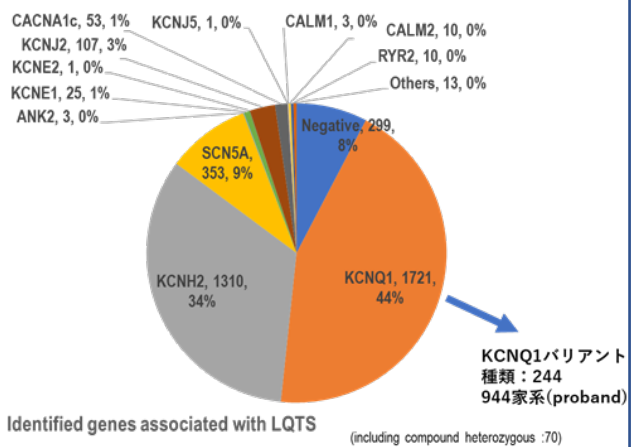


図: LQTSレジストリに登録された遺伝子型とその頻度

D. 考察

本研究にて我々は全国 19 施設（主に小児 10、成人 9）と日本不整脈心電学会・日本循環器学会・小児心電学会など関連学会と連携し R6 年 3 月末時点で 4000 例の LQTS 患者を登録した。LQTS は小児期に主に学校検診によって診断される症例と、成人期以降に不整脈を発症して診断される症例に 2 極化される。また一部症例はβ遮断薬治療に抵抗性で、心臓突然死や ICD 植込みが必要な症例も少なからず認められた。

本レジストリは世界的にも類を見ない多数例のエビデンスであり、登録データを解析することは LQTS の早期診断とリスク層別化、生活指導や薬物・非薬物治療の有用性の評価につながり、心臓突然死予防に貢献できる。さらに個々の患者に即したきめ細かな生活指導や治療方法選択が可能となり、特に若年者の QOL や学校生活、精神的なケア向上にもつながると期待される。

本研究班の活動は関連学会との連携体制を構築し、我が国の LQTS 患者に対する良質かつ適切な医療の確保を目指す診療提供体制の構築に貢献できる。さらに学会や各分担施設を通じて全国の医療従事者、患者及び国民への普及・啓発活動を行う。研究成果は複数の論文として世界に向けて情報発信が可能である。

E. 結論

全国19施設からLQTSと診断された4000症例の登録を行った。本レジストリは小児から成人まで幅広い我が国のLQTS患者の遺伝子情報と臨床データを含んでいる。小児・成人を一体的に研究・診療できる体制構築し、特に小児から成人への移行期の円滑な診療体制を確立に貢献できる。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. Crotti L, Spazzolini C, Nyegaard M, Overgaard MT, Kotta MC, Dagradi F, Sala L, **Aiba T**, Aysers MD, Baban A, Barc J, Beach CM, Behr ER, Bos JM, Cerrone M, Covi P, Cuneo B, Denjoy I, Donner B, Elbert A, Eliasson H, Etheridge SP, Fukuyama M, Girolami F, Hamilton R, Horie M, Iascone M, Jiménez-Jaimez J, Jensen HK, Kannankeril PJ, Kaski JP, Makita N, Muñoz-Esparza C, Odland HH, Ohno S, Papagiannis J, Porretta AP, Prandstetter C, Probst V, Robyns T, Rosenthal E, Rosés-Noguer F, Sekarski N, Singh A, Spentzou G, Stute F, Tfelt-Hansen J, Till J, Tober KE, Vinocur JM, Webster G, Wilde AAM, Wolf CM, Ackerman MJ, Schwartz PJ. Clinical pres-

entation of calmodulin mutations: the International Calmodulinopathy Registry. *Eur Heart J*. 2023 Sep 14;44(35):3357-3370.

2. Takase B, Ikeda T, Shimizu W, Abe H, **Aiba T**, Chinushi M, Koba S, Kusano K, Niwano S, Takahashi N, Takatsuki S, Tanno K, Watanabe E, Yoshioka K, Amino M, Fujino T, Iwasaki YK, Kohno R, Kinoshita T, Kurita Y, Masaki N, Murata H, Shinohara T, Yada H, Yodogawa K, Kimura T, Kurita T, Nogami A, Sumitomo N; Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2022 Guideline on Diagnosis and Risk Assessment of Arrhythmia. *Circ J*. 2023 Sep 11. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0827.
3. Shimamoto K, **Aiba T**. How Can We Evaluate Arrhythmic Risk in Children With Long QT Syndrome? *Circ J*. 2023 Dec 29. doi: 10.1253/circj.CJ-23-0884.
4. Nakayama H, **Aiba T**, Miyazaki Y, Oshima Y, Ueda N, Wakamiya A, Oka S, Nakamura T, Nakajima K, Kamakura T, Wada M, Inoue Y, Ishibashi K, Miyamoto K, Nagase S, Kusano K. Implantable loop recorder uncovered torsades de pointes in long-QT syndrome type1 with multiple cause of syncope. *Journal of Cardiology Cases* 2024 (in press)

2. 学会発表

1. **相庭武司** QT延長症候群、心電図でどこまでわかるか？心電学関連春季大会2023（東京）
2. **相庭武司**，大野聖子，坂口平馬，村上桌，加藤浩一，牧山武，林研至，森田宏，中島忠，金古善明，八木原伸江，古庄知己，吉田葉子，朝野仁裕，竹上未紗，西村邦宏，吉永正夫，住友直方，堀江稔，草野研吾. Clinical and genetic aspects of long-QT syndrome in Japan: evidence from a nationwide multicenter registry 第69回日本不整脈心電学会学術集会シンポジウム 7 不整脈のリスク・診断・治療をゲノム情報から考える（札幌）2023/7/7
3. **相庭武司** 小児から成人発症の遺伝性QT延長症候群のエビデンス：日本における多施設登録研究から 第27回日本小児心電学会学術集会（広島）2023/12/9
4. **Aiba T**, Ohno S, Kato K, Sakaguchi H, Makiyama T, Murakami T, Hayashi K, Morita H, Nakajima T, Ohtsuki S, Kosho T, Yoshida Y, Asano Y, Takegami M, Nishimura K, Yoshinaga M, Sumitomo N, Horigome H, Shimizu W, Horie M, Kusano K. Clinical implication of genetic testing for long-QT syndrome: evidence from a nationwide multicenter registry in Japan 第88回日本循環器学会学術集会シンポジウム（神戸）
5. **Aiba T**. Long QT syndrome in Japan: Data from a nationwide registry. APHRS2023 (Hong Kong, 2023, Sep 1)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）なし