

201024088A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

乳児期QT延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による
突然死予防に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

平成23年5月

研究代表者 吉永 正夫

(国立病院機構鹿児島医療センター小児科部長)

はじめに

厚生労働科学研究費補助金による難治性疾患克服研究事業、『乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究』を行いましたのでご報告申し上げます。

1980年代から乳児突然死症候群の中に QT 延長症候群乳児の突然死が含まれているのではないかと考えられてきました。2007年ノルウェーから乳児突然死症候群として死亡した乳児の10%に QT 延長症候群の責任遺伝子を持っている乳児が含まれていたことが報告されました。2008年には日本からの報告があり、全く同じ10%の乳児が QT 延長症候群の責任遺伝子を持っていることが報告されました。QT 延長症候群の中で責任遺伝子を証明できるのは60~70%ですので、乳児突然死症候群の14~17%は QT 延長症候群で死亡していると予測されます。

本年度のフィージビリティスタディーでは、年度途中からの開始にもかかわらず、年間目標の5,000人に近い4,319名の乳児の参加を得ました。その結果4名の乳児期 QT 延長症候群患児を診断でき、経過観察を行っています。うち2例は高度の延長を示したため治療を開始しました。他に、1名の治療に必要な心機能低下を伴う心筋緻密化障害の乳児も診断できました。すなわち3名の乳児の生命予後を改善できたと考えております。本研究が継続され、事業化できれば次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが考えられます。

このような研究を認めていただきました厚生労働省健康局疾病対策課、国立保健医療科学院総務部、また御協力いただきました研究分担者の皆様に心より感謝申し上げます。本研究により子どもたちの健全育成に貢献できるよう、これからも努力を重ねたいと考えています。

平成23年5月

研究代表者 吉永 正夫

目 次

I. 統括研究報告

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究

吉永正夫 ----- 1

II. 分担研究報告

1. フィージビリティスタディーのための暫定基準作成に関する研究

吉永正夫、加藤愛章、野村裕一、櫛木大輔、安田東始哲、高橋一浩、
檜垣高史、田中裕治、和田昭宏、堀米仁志、高橋秀人、上野健太郎、
鈴木 博、長嶋正實 ----- 10

2. フィージビリティスタディーの全国データの解析

吉永正夫、長嶋正實、牛ノ濱大也、佐藤誠一
田内宣生、堀米仁志、住友直方、白石裕比湖 ----- 19

(参考資料 1) 医療機関の皆様へー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー

(参考資料 2) 保護者の皆様へー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー

(参考資料 3) 心電図検査への協力の同意文書

(研究代表者用、保護者用、分担研究者用、心電図記録施設用)

(参考資料 4) アンケート

3. 乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズム作成に関する検討

吉永正夫、長嶋正實、牛ノ濱大也、田内宣生
堀米仁志、住友直方、清水 渉、高橋秀人、泉田直己 ----- 48

4. 乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成に関する研究

ー乳児期早期の QT 延長症候群 6 例の検討 -

吉永正夫、牛ノ濱大也、九町木綿 ----- 55

5. 乳児突然死症候群の診断・治療アルゴリズム

----- 61

6. 乳児突然死症候群に関与するアンケートによるリスク環境調査

野村裕一 ----- 63

(参考資料 4) アンケート (再掲)

7. 鹿児島における研究事業実施体制構築に関する研究	吉永正夫	-----	71
8. フィージビリティースタディー結果に関する検討－鹿児島市－	吉永正夫	-----	78
9. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 福岡市－	牛ノ濱大也	-----	83
10. 胎児・新生児期・乳児期に発症する先天性 QT 延長症候群の実態調査を含めて	堀米仁志	-----	91
11. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 愛知県－	長嶋正實	-----	96
12. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 大垣市－	田内宣生、倉石建治、西原栄起、太田宇哉、郷清孝	-----	99
13. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 新潟市－	佐藤誠一	-----	102
14. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 東京都－	住友直方	-----	105
15. フィージビリティースタディー結果に関する検討 - 栃木県－	白石裕比湖	-----	108
16. アンデルセン症候群に関する研究	檜垣高史	-----	110
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表		-----	113

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究

研究代表者 吉永正夫 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究要旨

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス）出現予防を行う目的で、下記の研究を行った。

1. フィージビリティースタディーのための暫定基準作成に関する研究

全国より収集した健常乳児（0～11 か月児）1,058 名の心電図を用いた。乳児用の補正式として $QTc = (QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 間隔})^{0.43}$ を、基準値として $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ 以上を用いるのが妥当と考えられた。QTc 値は生後 6～12 週が最も長かった。1 か月健診時の心電図検査が妥当と考えられた。

2. フィージビリティースタディーのデータ解析

全国で 4,319 名が参加した。4 名(1,071 名に 1 名)が QT 延長症候群と診断された。2 名(2,160 名に 1 名)に治療を要した。2 名とも遺伝子検索を行い、1 名から QT 延長症候群 2 型の遺伝子変異 (*KCNH2*; 3065 del T, L1021fs+34X) が証明された。他に心機能低下を伴う心筋緻密化障害例が 1 例あり、計 3 名が早期診断、治療により重篤な症状出現を予防できた例と考えられた。

3. 乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズム作成に関する研究

1 か月児のみを対象とした場合、補正式として Bazett の補正 $\{QTc = QT / RR^{0.50}\}$ を、基準値として 0.46 以上を用いるのが妥当と考えられた。Bazett 補正時の一般的基準は 0.45 以上であり、QTc 値 0.45～0.46 の乳児をフォローする必要があるか、前方視的研究が必要と考えられる。

4. 乳児期 QT 延長症候群の治療アルゴリズムに関する研究

乳児期早期の QT 延長症候群患児 6 名を前方視的に追跡した。治療を要した 4 名の治療開始時期は生後 47 日から生後 63 日であり、健常児で QT 時間が最も長い時期と一致していた。突然死予防のための治療薬の決定、治療量については、さらに症例の集積が必要である。

5. 乳児突然死症候群に関与するアンケートによるリスク環境調査

参加した 1 か月健診児の 96%が仰向け寝であった。喫煙習慣は父 42%、母 2%であった。うつぶせ寝あるいは喫煙がリスクの一つであることはそれぞれ 81%、69%の両親が知っていた。児の心拍数と保護者の一日喫煙本数に有意な相関があった。

6. 研究事業体制に関する研究

開始後 3 か月で研究体制確立は可能であった。迅速な心電図収集に関してさらに検討する必要がある。本健診の意義を強く認識された病院での研究参加率はほぼ 100%であり、乳児突然死症候群と QT 延長症候群に関する情報提供が重要と考えられた。

本研究により乳児期 QT 延長症候群の早期診断と症状出現予防を行えただけでなく、他疾患の早期診断・治療も可能であることがわかった。本研究を継続することにより次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが可能と考えられた。

【分担研究者氏名】

吉永正夫	国立病院機構鹿児島医療センター 小児科部長
堀米仁志	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系小児科 准教授
住友直方	日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授
長嶋正實	あいち小児保健医療総合センター 名誉センター長
清水 渉	国立循環器病研究センター心臓血管内科部門不整脈部 医長
牛ノ濱大也	福岡市立こども病院・感染症センター循環器科 医長
野村裕一	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 准教授
白石裕比湖	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授
檜垣高史	愛媛大学医学部付属病院 脳卒中・循環器病センター小児循環器部門 准教授
高橋秀人	筑波大学大学院人間総合科学研究 疫学・医学統計学 准教授

【研究協力者氏名】

田内宣生	大垣市民病院小児循環器新生児科 副院長
佐藤誠一	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長

A. 研究目的

疫学、遺伝学的研究から乳児突然死症候群として突然死した乳児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を有する乳児がいることが判ってきた^{1,5)}。一方で、乳児期に発症する QT 延長症候群は重症である^{6,7)}ことが知られているが、頻度が不明である。

本研究の目的は、フィージビリティースタディーを行い、得られたデータから乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児

期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。

B. 研究方法

1. フィージビリティースタディーのための暫定基準作成に関する研究

乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状出現予防を行う目的で、フィージビリティースタディーを行った。開始に備え、乳児 QT 延長症候群診断のための暫定基準について検討した。

基礎心疾患のない乳児（生直後～1歳未満）の心電図を収集した。QT 時間は V₅ 誘導の連続 3 心拍を測定した。乳児に適した QT 時間の補正式は、Ln (QT 時間) を従属変数、Ln (RR 時間) を独立変数として回帰分析により得た。心電図記録週齢と QTc 値の分布から、スクリーニングに適した時期とスクリーニングのための暫定 QTc 値を決定した。

2. フィージビリティースタディーの全国データの解析

乳児期 QT 延長症候群の診断と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことを目的に、フィージビリティースタディーを全国 8 地域で行った。

心電図 QT 時間/RR 間隔は V₅ 誘導で計 3 心拍の QT 時間/RR 間隔を測定し、QT 時間の補正には乳児用の補正式 {QTc = QT / RR^{0.43}} を用いた。スクリーニング基準としては QTc 値が 0.44^{0.43} 以上とした。診断基準の false negative の有無を検討する目的で QTc 値が 0.43 sec^{0.43}～0.44^{0.43} の乳児では全て再検査した。研究代表者が担当した鹿児島市のみは QTc 値が 0.42～0.43 sec^{0.43} の乳児も再検査した。

3. 乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズム作成に関する研究

本研究に参加した乳児心電図と乳児のフォローアップデータから、乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズムについて検討を行った。フィージビリティースタディーは全国 8 地区で心電図記録を行った。心電図 QT 時間/RR 間隔は V_5 誘導で計 3 心拍の QT 間隔/RR 間隔を測定した。QT 間隔/RR 間隔から、1 か月時の QT 間隔の補正式を検討した。得られた補正式でのスクリーニング基準を検討した。

4. 乳児期 QT 延長症候群の治療アルゴリズムに関する研究—乳児期早期の QT 延長症候群の検討—

乳児期に発症する QT 延長症候群の治療アルゴリズム作成に資するため、研究参加施設において平成 22 年度に診断した乳児期早期の QT 延長症候群の症例を前方視的に追跡した。

QT 時間の補正には乳児用の補正式 ($QTc = QT/RR^{0.43}$) を用いた。QT 延長の暫定基準として QTc 値が 0.44 以上とした。また、QT 延長症候群に出現しやすい徐脈、高度房室ブロック (AV block)、切れ込みのある T 波 (notched T wave) も参考にした。基礎心疾患があるもの、二次性の QT 延長を起こす可能性のあるものは除外した。保護者が遺伝病的検査を希望した場合、QT 延長症候群の 12 のタイプのうち 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12 について遺伝学的検査を行った。

5. 乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム

フィージビリティースタディーの結果に基づき乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム (第 1 版) を作成した。

6. 乳児突然死症候群に関与するアンケートによるリスク環境調査

1 か月健診時に心電図検査を行い 1 年後の症状出現の有無と併せて検討する際には、解析対象における QT 延長以外に関与する要因、すなわち乳児突然死に関連する家族歴や家庭環境などの情報についても調査解析することも必要である。そこで、1 か月健診時に心電図検査に協力された乳児において、乳児突然死に関する家族歴調査や家庭環境調査を行った。参加の多かった鹿児島市と他県における比較も行った。

7. 鹿児島市における研究事業体制に関する研究

1 か月健診時に心電図を記録し、乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成する目的で、フィージビリティースタディーを行った。研究事業実施にあたっては、研究内容の遂行が目的に沿って、高い精度管理のもと、遅滞なく行われることが重要となる。最も参加が多かった鹿児島市における本研究の研究事業実施体制について検討を行った。

8. 各地区におけるフィージビリティースタディー結果

全国 8 地区で行われたフィージビリティースタディーについて各地区での研究方法について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、研究開始は各研究施設の倫理委員会で許可を得た後に行った。

また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証した。本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正)、「ヒトゲ

ノム・遺伝子研究に関する倫理指針」(平成13年3月29日、平成20年12月1日一部改正)、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」(平成16年12月24日)を遵守して行なった。

C. 研究成果

1. フィージビリティースタディーのための暫定基準作成に関する研究

全国8施設より1,138枚の乳児の心電図を得た。このうち、2回以上記録されていた場合は初回のみを用い、最終的に1,058名の心電図により検討した。乳児に適した補正式は $QTc = (QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 時間})^{0.43}$ であった。心電図記録時の乳児を0~2週、3~5週、6~11週、12~52週に分けてTukeyの多重比較法で検討すると、6~11週の乳児の QTc 値は他の群より有意に($p < 0.0001$)高値であった。 QTc 値の分布をみると、 QTc 値で $0.44^{0.43}$ 以上をスクリーニングするのが妥当と考えられた。

2. フィージビリティースタディーの全国データの解析

参加者は4,319名であった。うち、 QT 時間/ RR 間隔を3心拍測定できた4,285名で検討を行った。平均 QTc 値は男児 $0.383 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.43}$ 、女児 $0.386 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.43}$ であり、有意に女児で長かった($t=4.527, p < 0.0001$)。スクリーニング基準の $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ 以上のものは6名(男児4名、女児2名)であった。 QTc 値が $0.43 \sim 0.44 \text{ sec}^{0.43}$ の乳児10名(男児2名、女児8名)全員再検査を行ったが、1か月健診時より延長した乳児は認めなかった。最終的に4名が乳児期 QT 延長症候群と診断された。うち2名は QTc 値が $0.50^{0.43}$ より延長したため治療が開始された。治療された2名とも遺伝子検索を行い、1名から QT 延長症候群2型(LQT2)の遺伝子変異(KCNH2; 3065 del T, L1021fs+34X)が証明された。本変異によりHergチャンネル蛋白の塩基配

列はストップコドンになっており、重症型と推測された。他に、心機能低下を伴う心筋緻密化障害例が1例あり、計3名が早期診断、治療により重篤な症状出現を予防できた例と考えられた。

3. 乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズム作成に関する研究

参加者4,319名のうち、4,285名の心電図から補正式を検討した。1か月児のみを対象とした場合、 $\{QTc = QT/RR^{0.506}\}$ が適切な補正式であった。この補正式は臨床的に汎用されてきたBazettの補正式 $\{QTc = QT/RR^{0.50}\}$ に近似した式であり、臨床的にはBazettの補正式が妥当と考えられた。フィージビリティースタディーで用いた補正式 $\{QTc = QT/RR^{0.43}\}$ と基準値 $0.44^{0.43}$ でスクリーニングされた全ての乳児をBazett補正式でスクリーニングするためには、基準値として $0.46^{0.50}$ が妥当であった。

4. 乳児期 QT 延長症候群の治療アルゴリズムに関する研究—乳児期早期の QT 延長症候群の検討—

平成22年度に乳児期早期に QT 延長症候群と診断した乳児は6名であった。診断動機としては、症状(徐脈)や心電図上の異常(房室ブロック、心室頻拍)により診断した乳児が2名、保護者が QT 延長症候群としてフォロー中であったものが2名、本研究での1か月健診時心電図スクリーニングで診断された乳児が2名であった。治療を開始した4名は、 QT 延長が出現または著明になり始めたのが生後47日から生後63日であり、健常児で QT 時間が最も長い時期(生後6~11週の範囲)と一致していた。治療薬としては β 遮断剤propranolol単独、あるいはpropranololとmexiletineの併用療法を行った。Propranololの維持量としては学童・成人に用いられる 2 mg/kg/日 より少ない 1 mg/kg/日 でコントロールできていた。

5. 乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム

上記の結果を踏まえて、乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム（第1版）を作成した。

6. 乳児突然死症候群に関するアンケートによるリスク環境調査

鹿児島市で2,428件、他県で1,881件、合計4,309件のアンケート結果が得られた。保護者の年齢は、父が 33.1 ± 5.5 歳であり、母が 31.3 ± 4.7 歳だった。20歳未満の若い母親は25名（0.6%）だった。睡眠中の体位はうつぶせ寝は3名のみで、96%が仰向けの体位であった。うつぶせ寝が乳児突然死症候群のリスクのひとつであることを知っていたのは、81%だった。父に喫煙習慣があるのは1,807名（42%）、母に喫煙習慣があるのは89名（2%）であった。喫煙が乳児突然死症候群のリスクのひとつであることを知っていたのは、2,957名（69%）だった。母乳が乳児突然死症候群の低リスクであることを知っていたのは2,032名（47%）だった。鹿児島市と他県では鹿児島市の父の喫煙率が45%と有意に高い以外に差は認めなかった。心電図所見の比較では、父に喫煙習慣がある児は喫煙習慣のない児と比べて心拍数が有意に多かった。父および両親の一日喫煙本数と児の心拍数には有意の正の相関があった。

7. 鹿児島市における研究事業体制に関する研究

鹿児島市では2,427名の参加を得た。研究参加率は1か月健診受診者の80%から99.8%であった。研究期間を初期（平成22年7月～9月）、中期（同10月～12月）、後期（平成23年1月～3月）に分けると、初期から中期にかけて参加者数が増加していた。心電図記録から結果郵

送までの日数は、1か月健診の曜日が決まっており、記録された心電図を判読者の病院まで当日届ける（または郵送する）ことができた3病院では全期間でみると平均6.5～7.0日であった。毎日1か月健診を行っている2病院では平均の日数が10日を超えていた。初期と後期での結果発送までの日数を比較すると、いずれの病院でも後期の方が有意に短縮していた。

8. 各地区におけるフィージビリティースタディー結果

各地区での研究開始は、倫理委員会での承認に時間がかかった地域での参加が少なかったが、全体として問題ない進捗状況であった。開始時期が一番早い鹿児島市であっても7月に開始されたが、最終的に全国で4,319名の参加を得た。

D. 考察

1. フィージビリティースタディーのための暫定基準作成に関する研究

健常乳児でQT時間が最も延長するのは生後6～12週であること、乳児突然死の発生頻度が最も多いのも2か月前後であること、日本では1か月健診をほとんどの乳児がうけていること、を考えあわせると、1か月健診時がスクリーニング時期として適当と考えられた。また、乳児のQT延長症候群に特徴的な他の心電図所見も必要と考えられた。

フィージビリティースタディーのためのスクリーニング暫定基準として、

- (1) QT延長がある；QTc値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ 以上
 - (2) 参考条件；① T波交互脈がある、② 3誘導以上でのnotched T waveがある、③ 高度房室ブロックがある、
- を用いることに決定した。

2. フィージビリティースタディーの全国データの解析

乳児期 QT 延長症候群患児の頻度は 1,071 名に 1 名、治療を要した頻度は 2,160 名に 1 名であった。乳児用の補正式を用いる場合、スクリーニング値として QTc 値 0.44⁰⁴³ が妥当と考えられた。本研究により、

- 1) 乳児期 QT 延長症候群 2 例と心機能低下を伴う心筋緻密化障害例 1 例の早期発見ができた、
 - 2) 乳児期における早期診断と、乳児期の症状出現予防を行うことができたと考えられた、
 - 3) 本研究を事業化することにより、次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが可能である、
- と考えられた。

3. 乳児期 QT 延長症候群の診断アルゴリズム作成に関する研究

乳児期 QT 延長症候群の診断基準の作成は本研究が世界で初めてである。本研究により、

- 1) 1 か月児のみを対象とした場合、Bazett 補正 (0.5 乗補正) が妥当と考えられた。
- 2) Bazett 補正を用いる場合、スクリーニング値として QTc 値 0.46 が妥当と考えられた。
- 3) 参考条項として、暫定値と同様、
 - ① T 波交互脈がある、
 - ② 3 誘導以上での notched T wave (切れ込みのある T 波) がある、
 - ③ 高度房室ブロックがある、も用いるべきと考えられた。

Bazett 補正による一般的基準値は 0.45 であることから 0.45~0.46 の値の乳児のフォロー方法について prospective study が必要と考えられた。

4. 乳児期 QT 延長症候群の治療アルゴリズムに関する研究—乳児期早期の QT 延長症候群の検討—

乳児期 QT 延長症候群の症状 (突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神) 出現予防のための指針は全世界でつくられていない。一般的な第 1 選択薬は β 遮断剤であるが³⁾、乳児期には

LQT3 や LQT2 が多いことを考えると抗不整脈薬である mexiletine も選択する必要が出てくると考えられる⁹⁾。propranolol の量は学童期以降では 2 mg/kg/日前後と報告されることが多いことから⁸⁾、乳児にこの量を代用している論文もある⁹⁾。今回の症例では propranolol の量は 1 mg/kg/日前後でもコントロールできる例もあるので、少量から漸増していき、QTc 値を参考にしながら維持量を決定していく方法が妥当と考えられる。

本研究では、経過観察中 QTc 値が延長してくる場合、あるいは家族歴がある場合に、乳児期の突然死予防の目的で治療を開始した。治療の対象とすべき乳児、選択すべき治療薬、治療量について、今後の症例の集積が必要である。

5. 乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム

乳児期 QT 延長症候群、特に 1 か月健診時にスクリーニングされた乳児用の診断・治療アルゴリズム (第 1 版) を作成した。今後、症例の集積とともに、より安全で包括的なアルゴリズム作成に向けて、研究を続けていく必要がある。

6. 乳児突然死症候群に関与するアンケートによるリスク環境調査

今回のアンケート結果では、突然死のリスクのひとつである 20 歳未満の若い母親は少なく、またうつぶせ寝もほとんどいなかった。喫煙がリスクであることについての知識は高いとは言えず、父の喫煙率も全国の喫煙率とほぼ同程度だった。母の喫煙率は極めて低かった。今回の検討対象は、鹿児島市と他県とともに、乳児突然死症候群のリスクとしては特別高い集団ではなく通常であることが示された。心電図所見では、児の心拍数と父や両親の一日喫煙本数に有意な相関があったことは、家族の喫煙習慣がある場合に乳児突然死

症候群の頻度が高くなることを考えると興味深い結果だった。

7. 鹿児島市における研究事業体制に関する研究

参加の多かった鹿児島市での研究体制について検討した。研究開始後、3か月を経過すれば研究体制の確立は可能であった。1か月健診が曜日を決めて行われる病院の場合、結果判読および結果郵送は順調に行われた。健診が毎日行われる病院の場合、協力病院から判読者病院への心電図郵送日を決め、定期的に送るシステムを採用する必要があると考えられた。心電図収集については、電子媒体等を利用し、時間短縮を検討する必要もあると考えられた。

1か月健診時の心電図記録が、乳児突然死の予防につながることを強く認識された協力病院での本研究参加率はほぼ100%であり、乳児突然死症候群とQT延長症候群に関する情報提供が重要であると考えられる。

8. 各地区におけるフィージビリティスタディー結果

研究開始が年度途中からであったが、全国において目標5,000名に近い4,319名の参加を得た。1年を通して行えば、5,000名を超す参加が得られ、さらに症例の集積が可能と考えられる。

E. 結論

フィージビリティスタディーの結果から

- 1) 乳児期QT延長症候群患児の頻度は、1,071名に1名、治療を要した頻度は2,160名に1名であった。
- 2) 乳児全体(0~11か月児)を対象とする場合、乳児用の補正式 $\{QTc = QT / RR^{0.43}\}$ を用い、スクリーニング値としてQTc値0.44^{0.43}が妥当と考えられた。
- 3) 1か月児のみを対象とするスクリーニングではBazett補正 $\{QTc = QT / RR^{0.5}\}$ を用い、スク

リーニング値としてQTc値0.46^{0.5}が妥当と考えられた。

- 4) 治療を要した乳児期QT延長症候群2例と心機能低下を伴う心筋緻密化障害例1例の早期発見ができ、乳児期における早期診断と、乳児期の症状出現予防を行うことができたと考えられる。
- 5) 乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム(第1版)を作成した。症例をさらに集積し、包括的なアルゴリズム作成のため研究を続ける必要がある。
- 6) 本研究を事業化することにより、次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが可能と考えられた。

F. 健康危険情報

乳児期QT延長症候群として治療を要した乳児の1人に治療開始後、軽微な肝機能異常(ALT, 50 IU/L、本院での成人上限基準値は42 IU/L、乳児期早期の上限基準値はないため参考値)が出現した。しかし、治療中断後も軽微な異常は持続しており、当時罹患していた感冒の影響も否定できなかった。その後軽快した。

【参考文献】

- 1) Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262-7.
- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):388-96.
- 3) Shimizu W. Clinical Impact of Genetic Studies in Lethal Inherited Cardiac Arrhythmias. *Circ J.* 2008;72:1926-36.
- 4) Amestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferrandi C, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.

- 5) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, Ishii K, Makita N, Matoba R, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 2008;64:482-7.
- 6) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3(1):10-17.
- 7) Spazzolini C, Mullally J, Moss AJ, et al. Clinical implications for patients with long QT syndrome who experience a cardiac event during infancy. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:832-7.
- 8) Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of β -blockers in Long-QT syndrome type 1. Contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of β -blocker treatment "failures". *Circulation*. 2009; 119: 215-221.
- 9) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009;120:1761-1767.
- independent component analysis in congenital long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, (in press)
- 3) Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushige T, Nagashima M. Cutoff values for screening prolonged QT intervals by Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J*, 2010; 74(8):1663-1669.
- 4) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010;3(1):10-17.
- 5) Sumitomo N. Correction of QT interval in children. *Circ J*. 2010;75:1534-1535.
- 6) Shimizu W. How the knowledge of genetic "makeup" and cellular data can affect the analysis of repolarization in surface ECG. *J Electrocardiol* 2010;43: 583-587.

G. 研究発表

1. 書籍

- 1) 吉永正夫. (分担執筆) QT 延長症候群、QT 短縮症候群. 中西敏雄, 上村 茂, 丹羽公一郎, 佐地 勉, 編集、臨床発達心臓病学 (改訂4版)、中外医学社, 2011, in press.
- 2) 長嶋正實. 疾患別心臓リハビリの実際—小児心疾患—先天性心疾患を中心に. 心臓リハビリ 上月正博編著. 2010年7月 東京, 中外医学社, 2010, p.239-244.

2. 論文発表

2-1. 英文論文

- 1) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. *J Arrhythmia*, (in press)
- 2) Horigome H, MD, Ishikawa Y, Shiono J, Sumitomo N, Yoshinaga M. Detection of extra-components of T wave by

- 7) Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, et al. Heart rate-dependent variability of cardiac events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Europace* 2010;12: 1623-1629.
- 8) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, et al. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 2010;10: 1411-1418.
- 9) Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, et al. Atrioventricular block-induced torsades de pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital long QT syndrome. *Circ J* 2010;Oct 214. [Epub ahead of print]
- 10) Sato A, Arimura T, Makita N, Ishikawa T, Aizawa Y, Ushinohama H, Aizawa Y, Kimura A. Novel mechanisms of trafficking defect caused by KCNQ1 mutations found in long QT syndrome. *J Biol Chem*. 2009;284:35122-33.

2-2. 邦文論文

- 1) 住友直方, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 吉永正夫, 泉田直己,

安田東始哲、立野滋、堀米仁志、中村好秀、高橋一浩、
安河内聡、小児不整脈の診断・治療ガイドライン、日本
小児循環器学会雑誌 2010; Suppl: 1-62.

- 2) 堀米仁志、乳児突然死症候群における遺伝性不整脈の関
与、小児科臨床 2010; 63(3):391-7.
- 3) 長嶋正實、フローチャートでみる私の処方「不整脈」、
小児科臨床 2010;63:612 - 617.

3. 学会発表

3-1. 国際学会

- 1) Yoshinaga M. Long QT syndrome in Japan. **The 3rd**
Asia-Pacific Congress of Cardiac Society, Chiba, 2010.7.7

3-2. 国内学会

- 1) 榎木大祐、吉永正夫、加藤愛章、野村裕一、上野健太郎、
安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、田中裕治、堀米仁志、
長嶋正實、乳児期 QT 時間に関する研究—QT 延長と乳
児突然死症候群との関係—、第 46 回日本小児循環器学
会総会・学術集会、浦安市、平成 22 年 7 月 8 日
- 2) 牧本久樹、堀江 稔、小川 聡、相澤義房、大江 透、
草野研吾、山岸正和、蒔田直昌、田中敏博、牧山 武、
吉永正夫、萩原誠久、鎌倉史朗、宮本恵宏、清水 渉、
先天性 QT 延長症候群の遺伝子解析とその臨床的有用性
—日本国内多施設登録からの検討—、第 58 回日本心臓
病学会学術集会、平成 22 年 9 月 17 日、東京都
- 3) 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、牛ノ濱大也、佐藤誠一、
高橋良明、中村好秀、吉永正夫、住友直方、長嶋正實、
小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調
査、第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安
市、平成 22 年 7 月 7 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

フィージビリティースタディーのための暫定基準作成に関する研究

吉永正夫¹、加藤愛章²、野村裕一³、櫛木大輔¹、高橋一浩⁵、檜垣高史⁶、田中裕治¹、和田昭宏¹、
安田東始哲⁴、堀米仁志²、高橋秀人²、上野健太郎³、鈴木 博⁷、長嶋正實⁴

国立病院機構鹿児島医療センター¹、筑波大学大学院人間総合科学研究科²、鹿児島大学大学院医歯
学総合研究科³、あいち小児保健医療総合センター⁴、沖縄県立こども医療センター⁵、愛媛大学大学
院医学系研究科⁶、新潟大学大学院医歯学総合研究科⁷

研究要旨

【目的】乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状出現予防を行う目的で、フィージビリティースタディーを行った。開始に備え、乳児 QT 延長症候群診断のための暫定基準について検討した。

【方法】基礎心疾患のない乳児（生直後～1 歳未満）の心電図を収集した。QT 時間は V₅ 誘導の連続 3 心拍を測定した。乳児に適した QT 時間の補正式は、Ln (QT 時間) を従属変数、Ln (RR 時間) を独立変数として回帰分析により得た。心電図記録週齢と QTc 値の分布から、スクリーニングに適した時期とスクリーニングのための暫定 QTc 値を決定した。

【結果】全国 8 施設より 1,138 枚の乳児の心電図を得た。このうち、2 回以上記録されていた場合は初回のみを用い、最終的に 1,058 名の心電図により検討した。乳児に適した補正式は $QTc = (QT \text{ 時間}) / (RR \text{ 時間})^{0.43}$ であった。心電図記録時の週齢と QTc 値を 0～2 週、3～5 週、6～11 週、12～52 週に分けて Tukey の多重比較法で検討すると、6～11 週の乳児の QTc 値は他の群より有意に ($p < 0.0001$) 高値であった。QTc 値の分布をみると、QTc 値で 0.44^{0.43} 以上をスクリーニングするのが妥当と考えられた。

【考案】健常乳児で QT 時間が最も延長するのは生後 6～11 週であること、乳児突然死の発生頻度が最も多いのも 2 か月前後であること、日本では 1 か月健診をほとんどの乳児がうけていること、を考えあわせると、1 か月健診時がスクリーニング時期として適当と考えられた。また、乳児の QT 延長症候群に特徴的な他の心電図所見も必要と考えられた。

【結論】フィージビリティースタディーのためのスクリーニング暫定基準として、

(1) QT 延長がある；QTc 値で 0.44 sec^{0.43} 以上

(2) 参考条件；① T 波交互脈がある、② 3 誘導以上での notched T wave がある、③ 高度房室ブロックがある、

を用いることに決定した。

A. 研究目的

本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期における早期診断と、乳児期の症状（突然死、

突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行うことである。フィージビリティースタディーを開始するにあたって、乳児期の暫定的な診断基準を作成する必要がある。過去に記録さ

れた乳児心電図を収集し、暫定基準を検討した。

B. 研究方法

1. 心電図と乳児情報の収集

全国から乳児期（生直後～1歳未満）の心電図を収集した。出生体重、在胎週、Apgar score、心電図記録日、記録日の身長・体重に関して情報を収集し、乳児期のQT時間に影響を与えるか回帰分析で検討した。

2. 心電図QT時間の測定

原則としてV₅誘導での連続3心拍のQT時間、RR間隔を測定した。V₅誘導の基線の動揺が大きい場合、II誘導にて測定した。個々のQT/RR関係からQTc値を計算し、最終的に3個のQTc値の平均値を用いた。測定者間の誤差の問題が出ないように、全心電図の測定を研究代表者(MY)が一人で測定した。

3. QT間隔の補正方法

乳児に適した補正式を求める目的で、Ln(QT時間)を従属変数、Ln(RR間隔)を独立変数とした単回帰分析を行い、補正式を決定した。

4. 統計学的分析

乳児期の補正QTc値の変化についての統計学的解析はTukeyの多重比較法により行った。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行った。また、研究開始は各研究施設の倫理委員会で許可を得た後に行った。

また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証した。本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成14年6月17日、平成20年12月1日一部改正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成15年7月30

日、平成20年7月31日全部改正）、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」（平成13年3月29日、平成20年12月1日一部改正）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月24日）を遵守して行なった。

C. 研究成果

1. 収集された心電図情報

2000年から2009年までに記録された乳児期心電図1,138枚が全国8施設から収集された。うち、数回以上記録された乳児は初回記録分を用いた。最終的に1,058名で検討を行った。V₅誘導で測定できたものが1,005名(95%)であった。

2. 乳児用の補正式

単回帰分析を行うと、乳児用の補正式としては、補正QTc値 = (QT時間) / (RR間隔)^{0.43}が適切であった。図1にRR間隔と補正されていないQT時間(図1a)、Bazett補正によるQTc値(図1b)、今回の乳児用補正(0.43乗)によるQTc値(図1c)との関係を示した。Bazett補正ではまだRR間隔(すなわち心拍数)に影響されているが、乳児用補正ではRR間隔に影響されないことがわかった。

3. 乳児期QTc値の分布

週毎のQTc値をみると、6～11週の乳児のQTc時間が最も長かった(図2)。そこで、0～2週(302名)、3～5週(429名)、6～11週(217名)、12～52週(110名)に分け、Tukeyの多重比較法で検討すると、6～11週の乳児のQTc値は他の群より有意に(p<0.0001)高値であった(図3)。その分布をみると、数名の高いQTc値を示す乳児が存在した(図4)。

4. 補正QTc値に影響を与える因子の検討

重回帰分析において、QTc値に影響を与え

ている因子は出生後週数のみであり、出生体重、Apgar score、当日の身長、体重は影響を与えていなかった（データ略）。

5. 高い QTc 値を持つ乳児の検討（比較のため Bazett 補正の値も示した）

最も高い QTc 値を持つ乳児は QT 延長症候群の母親から生まれた乳児であった（図 5a、乳児用 QTc 値 $0.521^{0.43}$ 、Bazett 補正值 $0.548^{0.50}$ ）。本乳児は経口薬が開始されたが、生後 6 週目の ECG（図 5b）でも QTc 値は延長していた（乳児用補正 QTc 値 $0.503^{0.43}$ 、Bazett 補正 QTc 値 $0.527^{0.50}$ ）。

他の 2 人の乳児の QTc 値は $0.464^{0.43}$ （Bazett 補正では $0.490^{0.50}$ ）（図 5c）と $0.446^{0.43}$ （Bazett 補正では $0.464^{0.50}$ ）（図 5d）とであり、それぞれ心雑音（生後 6 週）と不整脈（生後 9 週）で病院を受診した乳児であった。今回の検討により、3 歳時に再検査を行ったが $0.391^{0.43}$ （Bazett 補正では $0.409^{0.50}$ ）と $0.374^{0.43}$ （Bazett 補正では $0.387^{0.50}$ ）といずれも軽快していた。

D. 考察

1. 乳児突然死を防ぐために心電図検査を行うべき時期について

疫学的、遺伝学的研究から乳児突然死症候群（SIDS）の中に本症による死亡が含まれていることが明らかになってきた^{1,5)}。SIDS で死亡した乳児の遺伝学的検討を行うと、世界⁴⁾においても、日本⁵⁾においても 10% は QT 延長症候群の責任遺伝子を有していることが発表された。

本研究により乳児期の QT 時間は生後 6~11 週で最も長い値を示すことが判った。Schwartz からも、生後 2、4、6 か月児の心電図を記録し、2 か月児が最も QT 時間が長かったことを報告している⁶⁾。本研究からは乳児用の補正式が妥当と考えているが、Bazett 補正による 2 か月児の QTc 値は本報告が $0.409 \pm 0.022 \text{ sec}^{0.5}$ 、Schwartz

らの報告⁷⁾が $0.409 \pm 0.015 \text{ sec}^{0.50}$ と平均値は全く同じであった。乳児期において最も QT 時間が長いのは人種に関係なく生後 6~11 週頃（本報告）、または 2 か月前後⁷⁾と考えられる。QT 時間が延長すると、致命的な不整脈を起しやすきことはよく知られている。QT 延長症候群の遺伝的素因がある場合、より致死的になることが予測される。

SIDS の頻度が最も多い時期も 2~4 か月頃であることが知られている。Guntheroth & Spiers は米国 1989~1991 年のデータから最も SIDS の発生頻度が多かったのは生後 75 日頃（10 週 4 日）、次に多かったのは生後 44 日（6 週 3 日）と報告している⁸⁾。

SIDS 患児の中に QT 延長症候群の責任遺伝子を持つ児が証明されること、健常乳児でも 6~11 週で QT 時間が最も長くなること、乳児突然死症候群の発生頻度が最も多いのも 2 か月前後であること、を考えあわせると、QT 時間が延長する 6~11 週が本症を持つ乳児にとって突然死を含めた症状出現の high risk periods の一つと考えられた。

日本では殆どの乳児が 1 か月健診を受診している。上記の事実も考え合わせると、乳児の突然死予防として心電図検診を行う場合、1 か月健診時が妥当と考えられる。

2. スクリーニング方法と QTc 値基準について

成人領域では Bazett の補正式が一般的に使用されてきた。最近小児に対しては Fridericia の補正式が推奨されつつある⁹⁾。今回乳児期に対する補正式を検討したが、0.43 乗による補正が妥当と考えられた。また、分布からみると QTc 値が $0.44^{0.43}$ でのスクリーニングが可能と考えられた。

3. 他の心電図所見⁷⁾

他に、症状出現前後に現れやすい T 波交互脈、QT 延長症候群における心電図の特徴である

notched T 波 (切れ込みのある T 波)、乳児期 QT 延長症候群に伴いやすい高度房室ブロックが参考条件として必要と考えられた。

E. 結論

フィージビリティスタディーのためのスクリーニング暫定基準として、下記の基準で行うことにした。

(1) QT 延長がある

QTc 値で $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ 以上

(2) 参考条件

- ① T 波交互脈がある
- ② 3 誘導以上での notched T wave (切れ込みのある T 波) がある
- ③ 高度房室ブロックがある

【参考文献】

- 1) Schwartz PJ, Priori SG, Dumaine R, et al. A molecular link between the sudden infant death syndrome and the long-QT syndrome. *N Engl J Med.* 2000;343(4):262-7.
- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005;67(3):388-96.
- 3) Shimizu W. Clinical Impact of Genetic Studies in Lethal Inherited Cardiac Arrhythmias. *Circ J.* 2008;72:1926-36.
- 4) Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation.* 2007;115:361-7.
- 5) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res.* 2008;64:482-7.
- 6) Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G, et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation.* 1982;66:496-501.
- 7) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993; 88: 782-784.
- 8) Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 2002;110:e64.

- 9) Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, et al. Cutoff values for screening prolonged QT intervals by Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J.* 2010; 74:1663-1669.

F. 研究発表

1. 書籍

- 1) 占永正夫. (分担執筆) QT 延長症候群、QT 短縮症候群. 中西敏雄、上村 茂、丹羽公一郎、佐地 勉、編集、**臨床発達心臓病学** (改訂4版)、中外医学社、2011. in press.
- 2) 長嶋正實. 疾患別心臓リハビリの実践—小児心疾患—先天性心疾患を中心に. **心臓リハビリ** 上月正博編著. 2010年7月 東京、中外医学社、2010, p.239-244.

2. 論文発表

2-1. 英文論文

- 1) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. *J Arrhythmia.* 2011, (in press)
- 2) Horigome H, MD, Ishikawa Y, Shiono J, Sumitomo N, Yoshinaga M. Detection of extra-components of T wave by independent component analysis in congenital long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011, (in press)
- 3) Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushige T, Nagashima M. Cutoff values for screening prolonged QT intervals by Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J.* 2010; 74(8):1663-1669.
- 4) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical characteristics and genetic background of congenital long QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal and infantile life. A nation-wide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010;3(1):10-17.
- 5) Sumitomo N. Correction of QT interval in children. *Circ J.* 2010;75:1534-1535.

6) Sato A, Arimura T, Makita N, Ishikawa T, Aizawa Y.

Ushinohama H, Aizawa Y, Kimura A. Novel mechanisms of trafficking defect caused by KCNQ1 mutations found in long QT syndrome. **J Biol Chem**. 2009;284:35122-33.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

2-2. 邦文論文

- 1) 住友直方, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 吉永正夫, 泉田直己, 安田東始哲, 立野 滋, 堀米仁志, 中村好秀, 高橋一浩, 安河内聡. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. **日本小児循環器学会雑誌** 2010; Suppl: 1-62.
- 2) 堀米仁志. 乳児突然死症候群における遺伝性不整脈の関与. **小児科臨床** 2010; 63(3):391-7.
- 3) 長嶋正實. フローチャートでみる私の処方「不整脈」. **小児科臨床** 2010;63:612 - 617.

3. 学会発表

3-1. 国際学会

- 1) Yoshinaga M. Long QT syndrome in Japan. **The 3rd Asia-Pacific Congress of Cardiac Society**, Chiba, 2010.7.7

3-2. 国内学会

- 1) 櫛木大祐, 吉永正夫, 加藤愛章, 野村裕一, 上野健太郎, 安田東始哲, 高橋一浩, 檜垣高史, 田中裕治, 堀米仁志, 長嶋正實. 乳児期 QT 時間に関する研究—QT 延長と乳児突然死症候群との関係—. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成 22 年 7 月 8 日
- 2) 牧本久樹, 堀江 稔, 小川 聡, 相澤義房, 大江 透, 草野研吾, 山岸正和, 蒔田直昌, 田中敏博, 牧山 武, 吉永正夫, 萩原誠久, 鎌倉史朗, 宮本忠宏, 清水 渉. 先天性 QT 延長症候群の遺伝子解析とその臨床的有用性—日本国内多施設登録からの検討—. 第 58 回日本心臓病学会学術集会、平成 22 年 9 月 17 日、東京都
- 3) 檜垣高史, 堀米仁志, 立野 滋, 牛ノ濱大也, 佐藤誠一, 高橋良明, 中村好秀, 吉永正夫, 住友直方, 長嶋正實. 小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査：全国調査. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、浦安市、平成 22 年 7 月 7 日

1

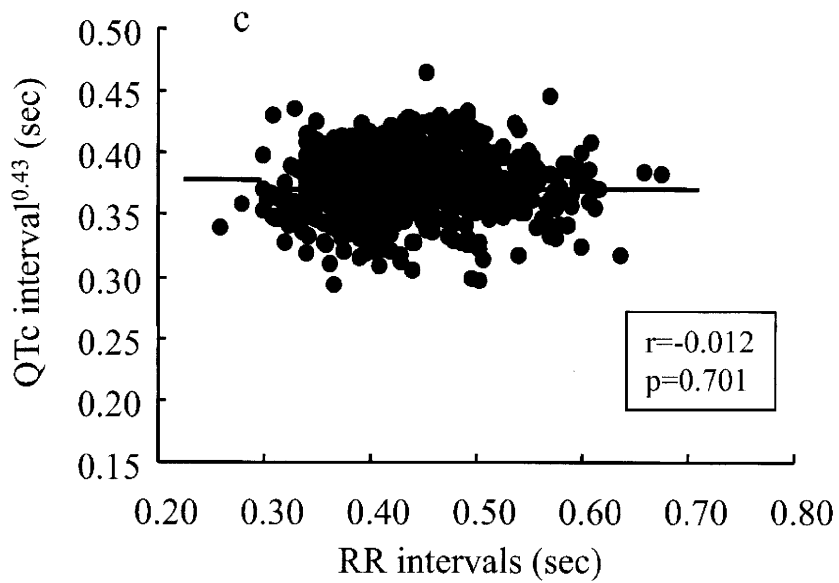
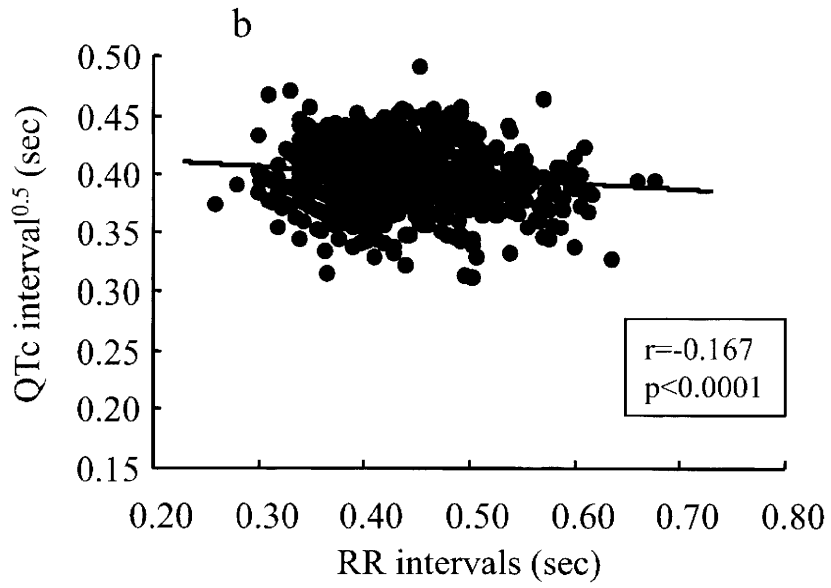
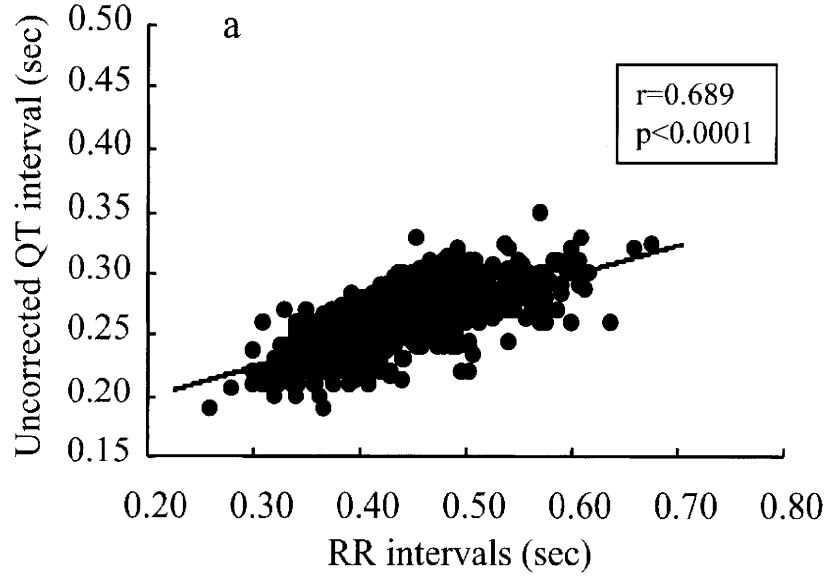


図2

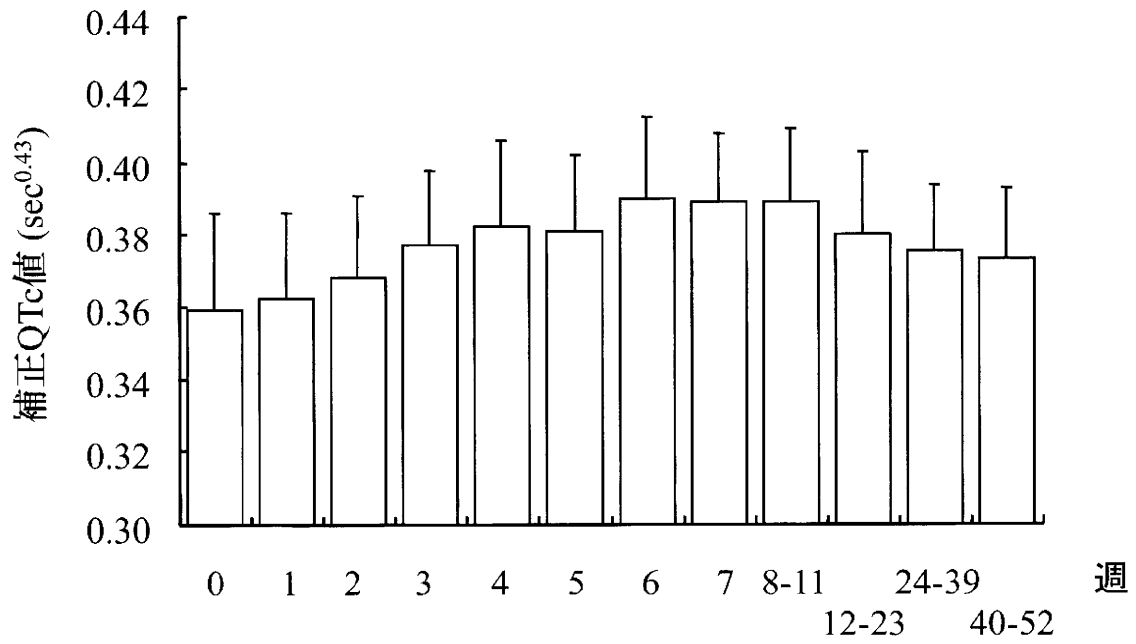


図3

