

Figure 4

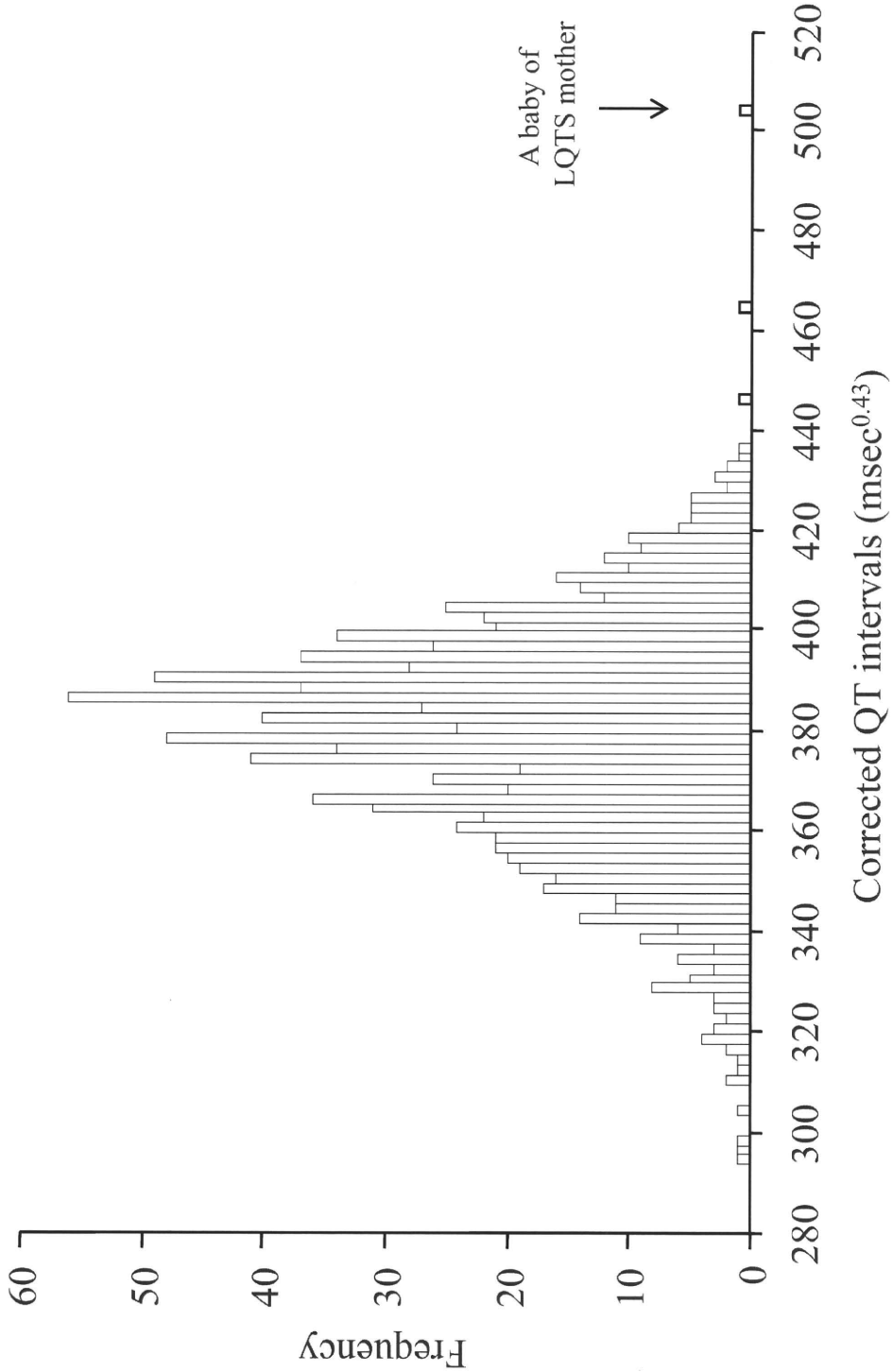
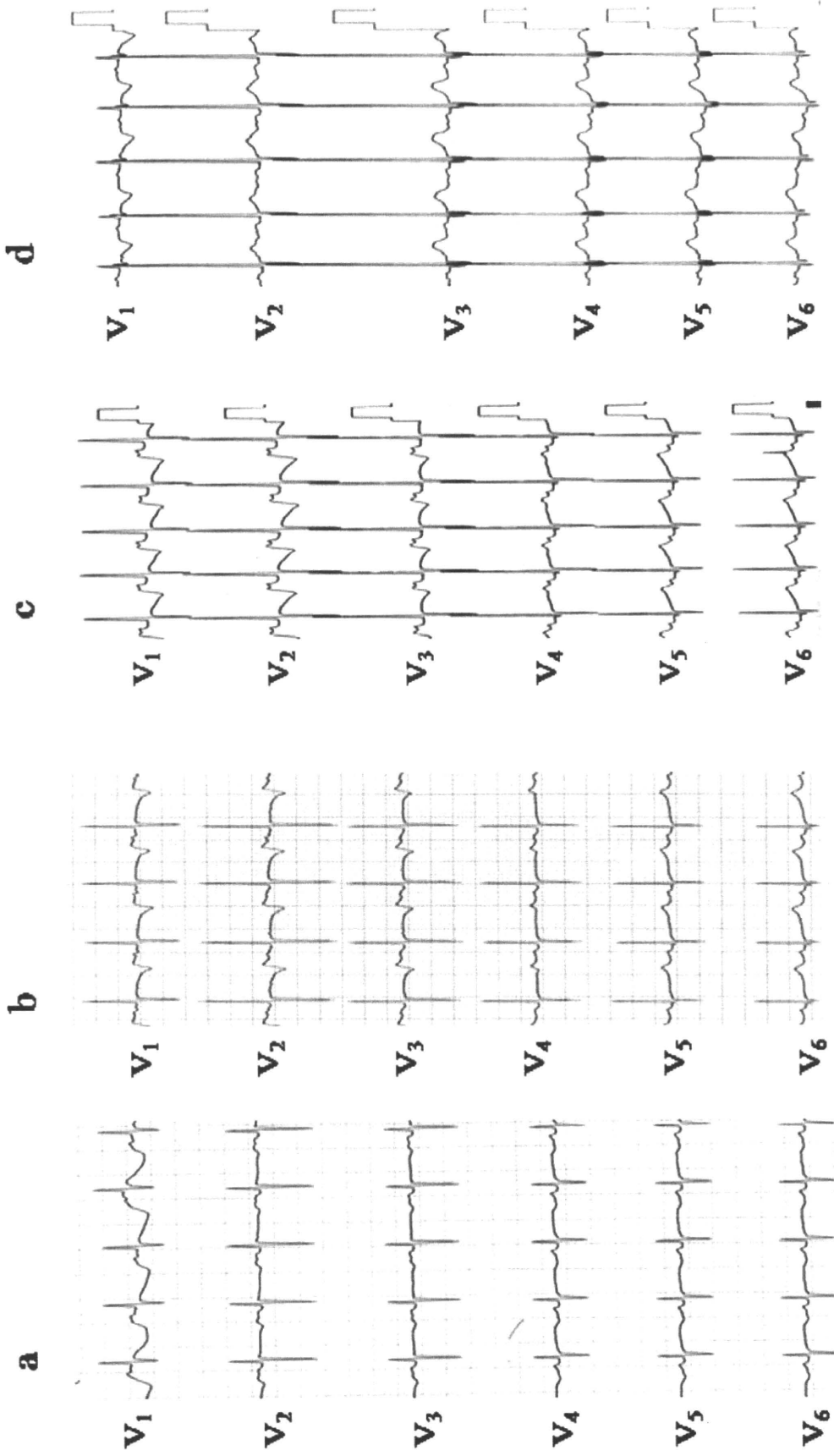


Figure 5



## フィージビリティスタディーの全国データの解析

研究責任者	吉永正夫	国立病院機構鹿児島医療センター	小児科
研究分担者	長嶋正實	あいち小児保健医療総合センター	小児科
	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
	佐藤誠一	新潟市民病院	小児科
	田内宣生	大垣市民病院	小児循環器新生児科
	堀米仁志	筑波大学大学院人間総合科学研究科	疾患制御医学 小児科学
	住友直方	日本大学医学部小児科学系	小児科学分野
	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

### 研究要旨

【目的】乳児期QT延長症候群診断の暫定基準により本フィージビリティスタディーを行い、最終的な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。

【研究方法】全国8地域で行った。心電図QT時間/RR間隔はV<sub>3</sub>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<sup>0.43</sup>} を用いた。スクリーニング基準としてはQTc値が0.44<sup>0.43</sup>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<sup>0.43</sup>~0.44<sup>0.43</sup>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<sup>0.43</sup>の乳児も再検査した。

【結果】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±0.018 sec<sup>0.43</sup>、女児0.386±0.018 sec<sup>0.43</sup>であり、有意に女児が長かった (t=4.527, p<0.0001)。スクリーニング基準の0.44 sec<sup>0.43</sup>以上のものは6名（男児4名、女児2名）であった。QTc値が0.43~0.44 sec<sup>0.43</sup>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<sup>0.43</sup>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。

【結論】乳児期QT延長症候群患児の頻度は、約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0.44<sup>0.43</sup>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と考えられた。

## A. 研究目的

本研究の目的は、フィージビリティースタディーの全国データを解析し、最終的な乳児期QT延長症候群（以下、本症と略す）の診断基準と治療のアルゴリズム作成に資することである。

## B. 研究方法

全国8地区においてフィージビリティースタディーを行った。

### 1. 研究体制の確立

#### (1) 倫理委員会への研究申請

各地区において倫理委員会に申請し、承認を得た後、研究を開始した。

#### (2) 協力病院への説明

各分担研究者が協力病院を設定した。協力病院へは説明文書「医療機関の皆さまへ—赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」（参考資料1）を用いて、研究分担者が協力病院の医師および職員に直接説明を行った。

#### (3) 保護者への協力依頼

全ての病院で、出産後退院までの間に各病院職員により説明文書「保護者の皆さまへ—赤ちゃんの心電図記録に関するお願い—」（参考資料2）を用いて、保護者に説明をしていただいた。同時に「心電図検査への協力の同意文書」（参考資料3）とアンケート（参考資料4）も配布をお願いした。

#### (4) 心電図判読と結果の報告

研究分担者がQT延長症候群を含め異常の有無を判読し、異常があった場合研究分担者が保護者に直接報告した。必要な場合、保険診療にて経過観察を行った。

異常を認めなかった場合、研究分担者は研究代表者に報告し、研究代表者が保護者に郵送で正常である旨を報告した。福岡、大垣、栃木、新潟の4地区では、正常であった場合も、研究分担者からその旨保護者に報告した。その施設の倫理委員会からの要請であった。

#### (5) 心電図QT時間/RR間隔の計測

フィージビリティースタディーでの最終的な心電図QT時間/RR間隔の計測は研究代表者1人（MY）で行い、地域差の判定時に読者間の計測差の問題が生じないようにした。原則としてV<sub>5</sub>誘導で連続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<sup>0.43</sup>以上とした。診断基準のfalse negativeの有無を検討する目的で、全地区においてQTc値が0.43 sec<sup>0.43</sup>以上の乳児は再検査をお願いし、了解を得た。研究代表者の地区（鹿児島市）においては、QTc値が0.42~0.43 sec<sup>0.43</sup>の乳児も保護者に再検査をお願いし、了承を得た。

#### (6) 遺伝子学的検査

遺伝子変異の検索には、家族の承諾を得たうえで行った。

### （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. 参加者の解析

全国での総参加者は、4,319名であった。こ

のうち何らかの理由で心電図記録まで至らなかった乳児が7名(0.19%、617名に1名)いた。基線の動揺が強く3心拍のQT/HR間隔を測定できなかった乳児が19名(0.44%、227名に1名)いたが、1心拍の測定ではQT時間は正常であった。心電図所見があり通常でもQT時間が計測できないものとしては、WPW症候群が3名、完全右脚ブロックが5名であった。

上記の、記録できなかったものおよび3心拍の計測ができなかった34名を除く4,285名の乳児について検討を行った。

## 2. 各地区での参加者の平均QTc値

各地区のQTc値の平均値をみると表1の通りであった。QTc値には性差を認め、鹿児島地区および全体で女兒の方が有意に長かった( $p<0.0001$ )。

平均QTc値は地域差も認め、福岡地区が最も長く、筑波地区が最も短かった。男女計で比較してみると、福岡地区乳児のQTc値は栃木地区( $p=0.03$ )以外は他の全地区乳児のQTc値と強い有意差( $p<0.0001$ )を持って長かった。男児だけでみると、鹿児島、新潟、名古屋、大垣、筑波地区と $p<0.0001$ 、東京地区と $p=0.0002$ 、栃木地区と $p=0.12$ の有意差を認めた。女兒においても、鹿児島、名古屋、大垣、筑波地区と $p<0.0001$ 、東京地区と $p=0.0001$ 、新潟地区と $p=0.006$ の有意差を認めた。

## 3. QTc値が高値の乳児の分布

表2にQTc値が高値の乳児の分布を示した。スクリーニング基準のQTc値0.44以上の乳児は全国で6名(男児4名、女兒2名)(全体の0.14%、714名に1名)であった。各地区での抽出の頻度をみると、福岡でのQTc値0.44以上の頻度は鹿児島の頻度より有意に( $p=0.048$ )高かった。性差はなかった。

スクリーニング基準ではないが全国で再検査の対象とした0.43~0.44 sec<sup>0.43</sup>の乳児は10名

(男児2名、女兒8名)であった。10名とも再検査され、1か月健診時よりQTc値は低下しており正常範囲内と診断された。

鹿児島地区では0.42~0.43 sec<sup>0.43</sup>群の20名についても再検査を行ったが、1か月健診時より延長している乳児は認めなかった。

## 4. 乳児期QT延長症候群の頻度

参加した計4,285名のうち最終的に4名が本症と診断された。本症の頻度は1,071名に1名(0.093%)であった。うち治療が必要と判断された例が2名あり、治療を要した頻度は、2,143名に1名(0.047%)であった。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、乳児期QT延長症候群(疑い)として1例が経過観察中である。

## 5. 治療を開始した2症例について

(症例1) 1か月健診時、QTc値が0.463 sec<sup>0.43</sup>であり、典型的なnotched T waveも伴っており、経過観察を行った(図3)。生後46日目にはQTc値は0.459 sec<sup>0.43</sup>と若干軽快していたが、生後60日目、再びQTc値が0.505 sec<sup>0.43</sup>(Bazett補正では0.533 sec<sup>0.50</sup>)と延長してきたため、家族の了解を得て治療を開始した。本例においてLQT2の遺伝子変異が証明された。

(症例2) 1か月健診時、QTc値が0.450 sec<sup>0.43</sup>と若干長めであったため、経過観察を行った。生後51日目にQTc値が0.507 sec<sup>0.43</sup>(Bazett補正では0.544 sec<sup>1/2</sup>)まで延長してきたため、家族の了解を得て治療を開始した。

## 6. QT延長症候群以外のスクリーニングの有有用性について

QT延長症候群以外に、WPW症候群3名、

全内臓逆位 1 名、完全右脚ブロック 5 名、心室期外収縮 9 名、上室期外収縮 12 名であった。WPW 症候群 3 例のうち 1 例は心機能低下 (左室駆出率 50%、BNP 値 138 pg/ml) を伴う心筋緻密化障害例であった。

#### D. 考察

1 か月健診児の平均 QTc 値には地域差が見られた。今回の研究で初めて判明したことである。現在得られているデータの範囲内で地域差の理由を証明できるものはないが、今後検討していく必要があると考えられる。

臨床的に本症と診断された例は 4 例 (1,071 名に 1 名)、治療を開始する必要のあった例は 2 名 (2,143 人に 1 人) であった。2 名のうち 1 名は LQT2 の責任遺伝子を有し、チャンネル蛋白の塩基配列がストップコドンになることから、重症型と考えられた。残りの 1 例も経過観察中 QT 時間が次第に延長したため、治療を開始した。QT 延長症候群 (疑い) として経過観察中の乳児が 1 例あり、今後フォローを続けていく予定である。

他に WPW 症候群としてスクリーニングされ、心機能低下を伴う心筋緻密化障害の乳児 1 例も早期診断できた。家族の了解を得たうえで、早期に治療開始予定である。心筋緻密化障害は 1990 年に最初に報告された比較的新しい疾患であり<sup>11)</sup>、正確な発症頻度は不明である。乳児期に症状が出現して診断される心筋緻密化障害は重症であることが多く、予後が悪いことが知られている<sup>12)</sup>。本乳児の全身状態は良好に見え、本研究『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』での診断がなければ重症化した後の診断になっていたことが予測される。本症例も早期診断により重篤な症状出現を予防できた例と考えられた。

日本では殆どの乳児が 1 か月健診を受診していることを考えると、1 か月健診時に心電図記

録を行い、乳児期 QT 延長症候群や他の予後不良の疾患群を早期診断し、症状出現の予防を行うことは次世代を担う子どもの健全育成に大きく貢献すると考えられる。

#### E. 結論

本研究により、

- 1) 乳児期 QT 延長症候群 4 名 (うち治療を要する乳児 2 名)、QT 延長症候群疑い例 1 名、心機能低下を伴う心筋緻密化障害例 1 名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 (突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神) が予防できたと考えられる。
- 3) 本研究内容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;343:262-7.
- 2) Tester DJ, Ackerman MJ. Sudden infant death syndrome: how significant are the cardiac channelopathies? *Cardiovasc Res.* 2005;67:388-96.
- 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, 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) 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;3:10-17.

- 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) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, et al. The QT intervals in infancy and time for infantile ECG screening for long QT syndrome. **J Arrhythmia**, (in press)
- 9) Malloy MH, Freeman DH: Age at death, season, and day of death as indicators of the effect of the back to sleep program on sudden infant death syndrome in the United States, 1992-1999. **Arch Pediatr Adolesc Med** 2004;158:359-65
- 10) Shapiro-Mendoza CK, Tomaszek KM, Anderson RN, et al: Recent national trends in sudden, unexpected infant deaths: more evidence supporting a change in classification or reporting. **Am J Epidemiol** 2006;163:762-9
- 11) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. **Circulation**. 1990;82:507-13.
- 12) Ichida F. Left ventricular noncompaction. **Circ J**. 2009 ;73:19-26.
- 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.

## F. 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**, 2011, (in press)
- 2) Horigome H, MD, Ishikawa Y, Shiono J, Sumitomo N, Yoshinaga M. Detection of extra-components of T wave by

#### 2-2. 邦文論文

- 1) 吉永正夫. 若年者における心臓突然死とQT延長症候群. 若年者心疾患対策協議会誌、2010;38(2):2-8.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 吉永正夫. 日本における小児心臓突然死の現状と対策. **日児誌**, 2009; 113(9): 1357-1364.

### 3. 学会発表

#### 3-1. 国際学会

- 1) Yoshinaga M. Long QT syndrome in Japan. **The 3rd**

### 3-2. 国内学会

- 1) 榎木大輔、吉永正夫、加藤愛章、上野健太郎、安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、堀米仁志、野村裕一、鈴木 博、長嶋正實。乳児期 QT 時間と乳児突然死症候群の関係に関する研究。第 27 回日本心電学会学術集会、大分、平成 22 年 10 月 9 日
- 2) 阿部真弓、榎木大輔、摺木伸隆、田中裕治、吉永正夫。QT 延長症候群の経過観察中に著明な低 K 血症を伴った 1 例。第 27 回日本心電学会学術集会、大分、平成 22 年 10 月 9 日
- 3) 吉兼由佳子、吉永正夫、橋本淳一、上田 誠、濱本邦洋、廣瀬伸一。LQT2 と LQT3 を同時に持つ QT 延長症候群一家系。第 15 回日本小児心電学研究会、福岡県、平成 22 年 11 月 27 日
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

### 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



表 1 各地区参加者の補正 QTc 値平均値

	男女計		男児		女児		性差	
	例数	QTc 値	例数	QTc 値	例数	QTc 値	t 値	p 値
鹿児島	2,427*	384 ± 18	1,220	382 ± 18	1,130	386 ± 18	4.52	<0.0001
福岡#	556*	392 ± 16	261	391 ± 16	264	392 ± 17	0.53	0.59
新潟	319*	386 ± 17	147	385 ± 16	167	387 ± 17.0	1.47	0.14
名古屋	269*	382 ± 17	135	382 ± 17	133	382 ± 18	- 0.11	0.92
大垣	240*	382 ± 17	120	380 ± 17	111	383 ± 17	1.32	0.19
筑波§	228*	379 ± 19	125	377 ± 21	97	381 ± 16	1.48	0.14
東京	223*	384 ± 18	105	384 ± 18	113	385 ± 18	0.28	0.78
栃木	57	385 ± 17	35	384 ± 17	22	387 ± 19	0.79	0.44
計	4,285	385 ± 18	2,148	383 ± 18	2,037	386 ± 18	4.98	<0.0001

\*; 性別の記載漏れのため、男児と女児の合計が全体数と一致していない。

#; 福岡地区の平均 QTc 値は他地区に比較し有意に長かった。

男女計群では次のような値で有意に長かった；鹿児島 (t 値; 8.88, p<0.0001)、新潟 (4.70, p<0.0001)、名古屋 (7.69, p<0.0001)、大垣 (7.43, p<0.0001)、筑波 (9.46, p<0.0001)、東京 (5.50, p<0.0001)、栃木 (2.83, p=0.003)。

男児群では次のような値で有意に長かった；鹿児島 (t 値; 7.13, p<0.0001)、新潟 (3.96, p<0.0001)、名古屋 (5.17, p<0.0001)、大垣 (7.31, p<0.0001)、筑波 (7.31, p<0.0001)、東京 (3.81, p=0.0002)、栃木 (2.59, p=0.01)。

女児群で次のような値で有意に長かった；鹿児島 (t 値; 5.01, p<0.0001)、新潟 (2.78, p=0.006)、名古屋 (5.53, p<0.0001)、大垣 (4.48, p<0.0001)、筑波 (5.66, p<0.0001)、東京 (3.88, p=0.0001)。

§; 筑波地区は反対に他地区より有意に短い結果になっていた。

男女計でみると次のような値で有意に短かった；鹿児島(4.18、<0.0001)、新潟(4.80、<0.0001)、名古屋 (2.02、0.04)、東京 (3.11、0.002)、栃木 (2.30、0.02)。

表 2 各地区での QTc 値の分布

	例数 (名)	420≤[QTc]<430	430≤[QTc]<440	440≤[QTc]	420≤[QTc]
鹿児島	2,417	20 (0.83)	6 (0.25)	2 (0.08)*	28 (1.16)
福岡	553	8 (1.45)	3 (0.54)	3 (0.54)*, #	14 (2.53)
他地区	1,315	11 (0.84)	1 (0.08)	1 (0.08)#	13 (0.99)
全国計	4,285	39 (0.91)	10 (0.23)	6 (0.14)	55 (1.28)

数値は該当した乳児数および( )内に百分率を示した。

\*, p=0.048, #; p=0.08

# 医療機関の皆様へ

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い



国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長  
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・研究代表者  
吉永 正夫

## 医療機関の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長  
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・研究代表者  
吉永 正夫

### 赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群は、心筋細胞のイオンチャネルの異常により心電図上 QT 間隔の延長、心室頻拍を呈し、臨床的には失神、けいれん、心臓突然死を主症状とする遺伝性不整脈です。心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000～10,000 人に一人と考えられています。しかし、乳児期での心電図異常や症状出現頻度はわかっていません。また診断基準も確立していません。

乳児突然死症候群は、それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群、と定義されています。生後 2～6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検索により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんでの QT 延長症候群の診断基準を作成するための心電図検査と QT 延長や他の心電図所見が見つかった場合の経過観察を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、無料の検診が行えることになりました。保護者の皆さんに自由意志でボランティアとしてご参加いただける際に、医療機関としてお手伝いしていただければ本当に幸いです。

なお、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、2～3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設（心電図記録施設）を通じて御報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）を遵守して行うことを約束致します。

### 実施要綱

1. 対象；生後 1 か月前後の乳児（生後 21～41 日、基礎疾患のない方をお願い致します）
2. 期間；平成 22 年 7 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日まで
3. 内容 (1) 当日及び 1 年後のアンケート調査（1 年後の調査は直接御家族に郵送致します）  
(2) 標準 12 誘導心電図検査
4. 免責事項；本研究は乳児期 QT 延長症候群の適切な診断基準を作るための研究です。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
5. 保護者への謝礼；図書券（1,000 円分）の謝礼を行います。
6. 医療機関への謝礼；参加研究者の所属する施設以外の医療機関で検査を行う場合には心電図記録代として参加乳児 1 名につき 1,000 円の謝礼を行います。同一の乳児の複数回の参加はご遠慮お願い致します。
7. 心電図所見があった場合；参加研究者の病院かお近くの病院受診をお勧め下さい。多くの病

院が予約制になっていると思われます。御予約もお願いして下さい。

ご不明な点は、下記研究代表者か参加研究者にお問い合わせください。

### 【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 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918

### 【参加研究者（本研究における心電図判読者及びその対象地域）】

名前	対象地域	所属	電話番号
白石裕比湖	栃木県	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授	0285-58-7131
堀米 仁志	茨城県	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学小児科 准教授	029-853-3210
住友 直方	東京都	日本大学医学部小児科学系小児科学分野 准教授	03-3972-8111
佐藤 誠一	新潟県	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	025-281-5151
長嶋 正實	愛知県	あいち小児保健医療総合センター小児科 名誉センター長	0562-43-0500
田内 宣生	大垣市	大垣市民病院小児循環器・新生児科 副院長	0584-81-3341
檜垣 高史	愛媛県	愛媛大学医学部附属病院小児科 准教授	089-964-5111
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	092-713-3111
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	099-275-5111
高橋 一浩	沖縄県	沖縄県立南部医療・こども医療センター小児循環器科 医長	098-888-0123

# 実施計画書

## 1. 課題名

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

## 2. 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は、保護者の自由意思により決められ、強制されない。研究に同意しなくても不利益を受けることはない。一旦同意した場合でも、不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できる。

## 3. 研究の背景

遺伝性 QT 延長症候群は、イオンチャネルあるいはイオンチャネルに影響する細胞骨格系の遺伝子変異により心筋細胞の再分極異常を来し、心電図上の QT 時間の延長、倒錯型心室頻拍を示し、失神、けいれん、突然死ニアミス（救命された心停止）、心臓突然死を主症状とする症候群である。現在までに 12 の責任遺伝子が確認されている。乳児期に心電図上 QT 延長を示す頻度、失神などの症状を起こす頻度は不明である。

最近、乳児突然死症候群（乳児期に原因不明の突然死を起こす症候群）として死亡した乳児の遺伝子検査により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきた。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想される。

乳児突然死症候群として報告される死亡例の中に QT 延長症候群による突然死、突然死ニアミス例が含まれているという事実を認識しているのは、乳児突然死に関する専門家、致死性遺伝性不整脈の専門家に限られており、周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉の担当者および一般社会には現時点では認識されていないと考えられる。

## 4. 研究の目的

生後 1 か月前後の乳児それぞれ 5,000 名を対象に、後方視的研究により乳児期 QT 延長症候群の診断の暫定基準を作成し、前方視的研究により診断基準が妥当か評価する。最終的な診断基準と治療のアルゴリズムを作成し、乳児期の突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神の予防を行う。周産期医療、乳幼児医療、循環器医療関係者に公表・周知し、乳児期の症状出現予防を行い、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

## 5. 研究の概要

### (1) 後方視的研究

乳児期の心電図 5,000 名分を収集する。対象者は 1 か月健診前後を主要対象とするが、1 か月健診前後だけでなく、基礎疾患のない乳児 (0 歳児) まで広げる。乳児期 QT 延長の暫定基準を作成する。出生体重、在胎週、Apgar スコア、心電図記録日、記録日の身長・体重に関して情報を収集する。

## (2) 前方視的研究

1 か月健診前後の乳児期早期 5,000 名以上を対象に心電図を収集し、1 年間の追跡調査を行う。対象乳児は 1 か月健診受診児あるいは医療施設を受診した乳児で基礎疾患が否定された乳児とする。

### 2-1) 心電図記録

心電図記録は参加研究者の所属病院あるいは参加研究者の依頼を受け参加を承諾した病院とする。参加研究者以外の施設で心電図を記録する場合、その施設に謝礼を行なう。

### 2-2) 参加できる保護者

書面を持って説明を行い、本研究に参加を希望する保護者の乳児について行なう。免責事項として、本研究は適切な診断基準を作るための研究であり、乳児の突然死予防を主体にした前向き研究ではないこと (その前段階の研究であること) を承諾した保護者であることを条件とする。保護者には謝礼をする。

### 2-3) 情報収集

開始前に QT 延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行う。これらの項目を持っている乳児は症状発症のハイリスクであることを伝える。1 年後に QT 延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する。

### 2-4) QT 延長症候群の診断と管理

研究者は各地域で得られた心電図の QT 時間判読を 2~3 週間程度で行う。暫定基準が決まるまでは、下記の組み合わせにより QT 延長症候群の診断を行い、結果を研究代表者に報告する。経過観察が必要と考えた場合、保護者に経過観察を勧める。その後の経過観察は各研究者が行ない、費用は保険診療とする。

- 1) QT 延長がある ; 暫定値として補正された QT 時間で 0.44 前後を用いる。
- 2) T 波交互脈がある
- 3) 3 誘導以上での T 波異常がある
- 4) 高度房室ブロックがある

### 2-5) QT 延長症候群以外の診断と管理

QT 延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、研究代表者に報告し、保護者に経過観察を受けることを勧める。経過観察および治療は保険診療とする。

### 2-6) QT 延長症候群、その他の所見がない場合

研究代表者に報告する。研究代表者はその旨を書面に記し、保護者に直接郵送する。

## (3) 遺伝病的検査

保護者が遺伝病的検査を希望した場合、国立循環器病センターで保険診療にて行なう。

遺伝学的情報と症状、出現時期との関係を解明する。

(4) 乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療のアルゴリズムの作成

臨床的および医学疫学的検討を行い、診断基準を作成する。診断から治療に至るアルゴリズムを作成する。

(5) 周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉担当者への普及

関係する諸学会の HP への掲載、周産期、乳幼児期の保健・医療を担う福祉担当者に公表・周知し、乳児期 QT 延長症候群による症状出現予防を行い、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

6. 研究期間

倫理委員会承認後より平成 23 年 3 月 31 日までとする。

7. 研究計画書の開示および計画の概要

研究参加者が希望する場合、研究代表者、研究分担者、研究協力者、心電図記録機関（産科婦人科施設等）を通じて研究計画の内容をみることができる。

8. 予測される危険性

通常の安静時心電図記録であり危険性はない。問題が起きた場合、心電図記録施設で対応する。

9. 保護者・乳児の利益及び不利益

利益；QT 延長を含む心電図異常が症状出現以前に早期に把握できる。QT 延長を伴う場合、失神、突然死ニアミス、突然死が予防できる確率が高い。  
不利益；本研究参加に伴う特別な不利益はない。

10. 費用負担に関する事項

本研究での心電図記録費用は、厚生労働科学研究補助金『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（H22-難治-一般-032）』で負担する。

11. 知的所有権

この研究によって生じる知的所有権は国、研究機関、および研究遂行者に属し、研究参加者には権利はない。

12. 倫理的配慮

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う。ま



た、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。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する。

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）を遵守して行なう。

### 1 3. 研究組織

	名前	所属	職名
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
研究分担者	堀米 仁志	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学小児科	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小児科	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不整脈部	医長
	牛ノ濱大也	福岡こども病院感染症センター循環器科	医長
	野村 裕一	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学	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	愛媛大学医学部附属病院小児科	准教授
	高橋 秀人	筑波大学大学院人間総合科学研究科疫学・医学統計学	准教授
	高橋 一浩	沖縄県立南部医療・こども医療センター小児循環器科	医長
研究協力者	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

~ MEMO ~

# 保護者の皆様へ

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い



国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長  
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・研究代表者  
吉永 正夫

## 保護者の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長

厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・研究代表者

吉永 正夫

### 赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群という病名は初めてお聞きになる病名かと存じます。心電図の変化 (QT 延長) に伴い、失神、けいれん、突然死を起こす遺伝性の不整脈です。(もっと詳しくお知りになりたい方は3頁の“病気の説明”を御参照下さい。)心電図上 QT 延長を示す頻度は1,200人程度に一人、症状が出現するのは5,000~10,000人に一人と考えられています。しかし、乳児期に QT 延長を呈する、あるいは症状が出現する頻度はわかっていません。また診断基準も確立していません。

乳児突然死症候群については御存じの方も多いことと存じます。それまで元気であった赤ちゃんが、解剖によっても原因がわからない理由で睡眠中に突然死するものをいいます。生後2~6か月に多いことが知られています。頻度は稀であり4,000人に一人程度です。最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検査により、QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていた乳児がいたこと、遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。1か月前後の心電図を記録し、経過観察を行っていけば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1か月前後の赤ちゃんでの QT 延長症候群の診断基準を作成するための心電図検査と、QT 延長や他の心電図所見が見つかった場合の経過観察を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、無料の心電図検査が行えることになりました。保護者の皆さんの自由意志でボランティアとしてご参加いただき、保護者の皆さんのお子様あるいはこれから生まれてくるお子様へ優しい思いをお伝えいただければ本当に幸いです。

なお、検診結果につきましては、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、2~3週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設(心電図記録施設)を通じてご報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は、個人情報保護法(個人情報の保護に関する法律)を遵守して行うことを約束致します。

### 実施要綱

1. 対象; 生後1か月前後の乳児(生後21~41日、基礎疾患のない方)にお願い致します)
2. 場所; 研究者の所属する病医院、または心電図記録を了解された病医院
3. 期間; 平成22年7月1日から平成23年3月31日まで
4. 内容(1)1か月健診時(心電図記録日)のアンケート調査  
(2)標準12誘導心電図検査  
(3)1年後のアンケート調査(1年後に研究代表者から郵送致します)
5. 免責事項; 本研究は乳児期 QT 延長症候群の適切な診断基準を作るための研究です。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと(その前段階の研究であること)を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
6. 保護者への謝礼; 図書券(1,000円分)の謝礼を行います。
7. 検査の時間及び予約方法; 心電図記録施設に一任致します。