

8. 心電図所見があった場合；研究参加者の病院かお近くの病院受診をお願い申し上げます。
多くの病院が予約制になっていると思われます。御予約の上御受診下さい。

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) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918
吉永が不在の場合、小児科医局秘書の池上かよ、または渡邊綾乃が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

(研究代表者)

名前	対象地域	所属	電話番号
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151

(参加研究者；研究分担者及び研究協力者)

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

病気の説明

「保護者の皆様へ」に出てきます QT 延長症候群と乳児突然死症候群についてご説明致します。QT 延長症候群については詳しくご説明致します

QT 延長症候群

1. QT 延長とは

心電図の QT 時間が延長したものを QT 延長と診断します。心電図は小さな波 (P 波)、大きな波 (QRS 波、細い矢印)、中くらいの波 (T 波、太い矢印) で構成されますが、QT 時間は大きな波 (QRS 波) の始まりから中くらいの波 (T 波) の終わるまでの時間です。

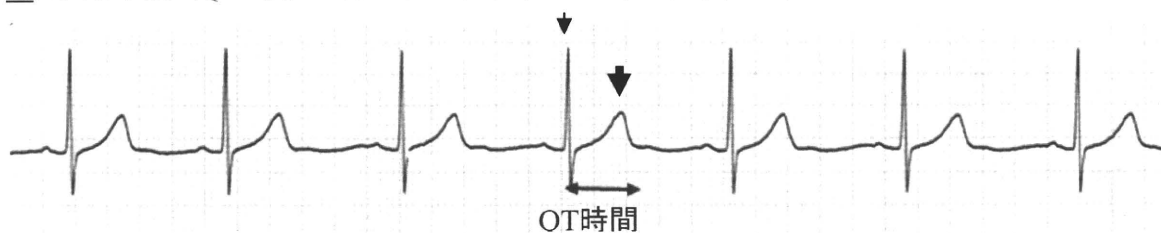


図 1. 正常の心電図 : QT 時間は正常

2. QT 延長症候群とはどういう病気ですか。患者さんはどのくらいいるのですか

突然、脈が乱れて立ち眩みや意識を失う発作が起こる病気です。意識を失う発作が止まらない場合は死亡することがあります。しかし、発作がない時には自覚症状は全くありません。また、検査をしても心電図の QT 時間が長くなる、あるいは中くらいの波 (T 波) の形がちがってくる以外に異常が見つかりません。

心電図上の QT 延長だけを持つ人は約 1,200 人に一人、症状を起こす人は 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

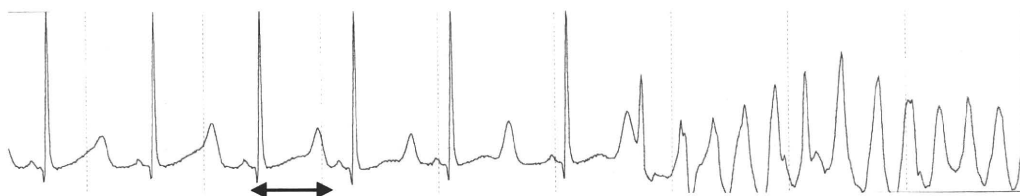


図 2. QT 時間がかなり長くなっています。後半部分は心電図が波打っており、発作を起こしている時の心電図です。この心電図になると失神を起こします。

3. この病気の原因はわかっているのですか

現在では 2 つの原因が考えられています。生まれつき遺伝子の異常を持っている場合 (先天性) と、遺伝子の異常がない場合です。

1 つは心臓の細胞の膜にあるチャンネルと呼ばれるトンネルの異常です。心臓の細胞はチ

チャンネルというトンネルを使ってナトリウムやカリウムなどのイオンを出し入れします。「QT延長症候群」の患者さんでは、このチャンネルが正常に働かなくなり、脈の乱れが起きやすくなります。チャンネルに異常が起こる原因はチャンネルを作る際に使った設計図の変化（変異）、すなわち遺伝情報の変化（変異）です。現在では12種類の遺伝子の変異が見つっています。これら遺伝子の変異は遺伝子診断で診断することができます。しかし、この12種類のチャンネルの遺伝子に変化（変異）が見つかる割合は60%程度で、見つかっていない遺伝子があると考えられています。

もう1つは遺伝子に異常はなく、特定のお薬を服用したときにおこることがあります。しかし、この時も遺伝子の異常がありながら異常がわかっていない人が特定のお薬を服用した時に起こっていることも考えられています。

4. この病気ではどのような症状がおきますか

発作が起こらなければ無症状です。発作による症状は失神（意識の消失）です。突然倒れて全身がけいれんすることもあり、周囲の人が「てんかん」と誤ることもあります。

また、患者さんはある「きっかけ」から発作を起こします。この「きっかけ」には運動、水泳、精神的な緊張、特定の音（電話のベル、運動会などのピストルの音）などがあります。安静時、あるいは睡眠中に発作が起きることもあります。

6. この病気にはどのような治療法がありますか

「QT延長症候群」の原因そのものを治すことは現在できません。1回発作が起こると繰り返しやすい、1回でも発作を起こした人は治療を開始する必要があります。しかし、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができるようになって来ています。

a. 薬による治療

交感神経の働きを抑える薬などを服用します。この薬により突然死をかなり予防できます。他にメキシレチンという不整脈を治す薬の一種を用いることもあります。これら二種のお薬を一緒に使うこともあります。

最近、QT延長症候群の遺伝子診断が可能になり、遺伝子変異のタイプ毎に効果的な薬があることがわかり、遺伝子変異にあわせた治療の選択ができるようになって来ています。

b. ペースメーカー、植え込み型除細動器

「QT延長症候群」の患者さんの中には脈が極端に遅い方がいます。このような場合、脈を正常まで速めてやると発作が起こりにくくなります。脈を速くするにはペースメーカーという医療機器を体に埋め込む必要があります。

以上の治療でも発作が起こる場合は、「植え込み型除細動器」も考慮する必要があります。これは体内に埋め込む目的で作られた小型の電気ショック装置です。

7. この病気はどのような経過をたどるのですか

発作を経験した場合、定期的な薬の服用が必要です。小児の全国的な調査から発作が再出現するのは“薬を飲み忘れること”が最も大きな要因であることがわかってきました。繰り返しますが、定期的な服薬により症状出現や突然死の予防ができる病気になって来ています。

注；この文章は難病医学研究財団/難病情報センターの特定疾患情報

(<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/010.htm> に最近の情報を加えて作ったものです。

乳児突然死症候群

「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。解剖しても原因がわからない突然死ということになります。

主として睡眠中に発症し、日本での発症頻度はおおよそ出生4,000人に1人と推定され、生後2ヵ月から6ヵ月に多く、稀には1歳以上で発症することがあります。

従来、リスク因子として妊婦および養育者の喫煙、非母乳保育、うつぶせ寝などが挙げられており、世界各国でこれらのリスクを軽減する運動が展開され大きな成果を挙げています。日本では毎年11月を乳幼児突然死症候群対策強化月間として取り組んでいます。モットーは“うつぶせ寝はやめましょう”“タバコは絶対にやめましょう”“できるだけ母乳で育てましょう”です。皆様もよろしくご願ひ申し上げます。

注；この文章は

『乳幼児突然死症候群(SIDS)の診断の手引き』

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kodomo/boshi-hoken06/index.html>、および

乳幼児突然死症候群(SIDS)に関するガイドライン

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>

に基づいて改変したものです。

平成22年4月14日

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

吉永 正夫

~ MEMO ~

~ MEMO ~

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター・院長 山下正文 殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついては次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1か月健診時アンケートに記入すること
- 1年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は無料であること
- 2～3週間前後で心電図結果の連絡があること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら医療機関を受診すること
- 本研究はQT延長症候群の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目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ⑩

住所1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；

〒（ ）

（ ）

電話番号；

住所2（もし、住所1が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；

〒（ ）

（ ）

電話番号；

アンケートの記載もお願い致します

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター・院長 山下正文 殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついては次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1か月健診時アンケートに記入すること
- 1年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は無料であること
- 2～3週間前後で心電図結果の連絡があること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら医療機関を受診すること
- 本研究はQT延長症候群の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目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ④

住所1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

住所2（もし、住所1が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

アンケートの記載もお願い致します

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター・院長 山下正文 殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついては次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1か月健診時アンケートに記入すること
- 1年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は無料であること
- 2～3週間前後で心電図結果の連絡があること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら医療機関を受診すること
- 本研究はQT延長症候群の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目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ④

住所1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

住所2（もし、住所1が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

アンケートの記載もお願い致します

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター・院長 山下正文 殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついては次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1か月健診時アンケートに記入すること
- 1年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は無料であること
- 2～3週間前後で心電図結果の連絡があること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら医療機関を受診すること
- 本研究はQT延長症候群の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目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ⑩

住所1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いいたします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

住所2（もし、住所1が里帰り先の場合、通常の住所もお願いいたします）；

〒（ ）
（ ）

電話番号；

アンケートの記載もお願い致します

アンケート

お子様の名前：

問1. 保護者の年齢を教えてください

お父さん（ ）歳、お母さん（ ）歳

問2. お子様の普段の睡眠中の体位を教えてください

1（ ）仰向け寝 2（ ）うつぶせ寝 3その他（ ）

問3. “乳児突然死症候群”と診断されたお子様がいらっしゃいましたか

1（ ）はい 2（ ）いいえ

問4. うつぶせ寝では仰向け寝より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1（ ）はい 2（ ）いいえ

問5. お父さんの喫煙習慣について教えてください。

1（ ）ない 2（ ）ある（ 本/日）

問6. 問5で“ある”と答えた方にお尋ねします。お父さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1（ ）しばしばある 2（ ）時々ある 3（ ）ない

問7. お母さんの喫煙習慣について教えてください。

1（ ）ない 2（ ）ある（ 本/日）

問8. 問7で“ある”と答えた方にお尋ねします。お母さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1（ ）しばしばある 2（ ）時々ある 3（ ）ない

問9. 保護者が喫煙していると喫煙していない場合より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1（ ）はい 2（ ）いいえ

問10. 母乳で育てると“乳児突然死症候群”の発生率が低いことを御存じですか

1（ ）はい 2（ ）いいえ

問11. QT 延長症候群と診断されている親族の方がいますか

1（ ）はい 2（ ）いいえ 3（ ）わからない

問12. “はい”と答えられた方にお尋ねします。その方とお子様との関係を教えてください（例えば、兄、姉、叔父、伯母、など）（ ）

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

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
	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
	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
	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
研究協力者	泉田直己	曙町クリニック

研究要旨

【目的】平成22年度に行われた「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」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を作成すること。

【研究方法】全国8地区で1か月健診時の心電図記録を行った。心電図QT時間/RR間隔はV₅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。

【結果】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。フィジビリティースタディーで用いた補正式 $\{QTc = QT / RR^{0.43}\}$ とスクリーニング基準値0.44^{0.43}を全てスクリーニングするためには、スクリーニング基準として0.46^{0.50}が妥当であった。また、フィジビリティースタディー時と同様、参考条件をつけるべきと考えられた。

【結論】本研究により、

- 1) 1か月児のみを対象とした場合、Bazett補正（0.50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。現在のBazett補正のスクリーニング基準であるQTc値0.45以上で0.46未満の乳児についての新たなprospective studyが必要である。
- 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誘導以上での切れ込みのあるT波（notched T wave）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。

A. 研究目的

フィジビリティースタディーとしての本研究は暫定基準に基づいて行った。暫定基準は乳児期（0～11か月児）の心電図所見を基に

決定された基準であった。今後1か月健診でスクリーニングを行うためには、1か月健診時の心電図所見に基づいて診断のアルゴリズムを作成する必要がある。

本研究の目的は、フィージビリティースタディーに参加した生後1か月児の心電図の解析結果に基づいて、乳児期QT延長症候群（1か月児用）の診断のアルゴリズムを作成することである。

B. 研究方法

1.1 1か月健診児に適切なQT間隔の補正方法

1か月児に適した、心拍数に影響されない補正式を求める目的で、3心拍のQT時間/RR間隔の測定できた4,285名の乳児について、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。

2. 乳児用補正(0.43乗補正)とBazett補正(0.50乗)補正との関係

0~11か月児全員を対象にする場合、0.43乗による補正式が妥当であり、この補正式を用いた場合、QTc値0.44をスクリーニング値として用いることが妥当であった。

1か月児だけを対象にする場合の補正式は0.50乗(Bazettの補正式)が妥当であることがわかった(後述)。Bazettの補正式を用いた場合のスクリーニング値について検討した。

C. 研究成果

1. 乳児用補正式でのQTc値の分布

フィージビリティースタディーで用いた乳児用補正式(0.43乗補正)での1か月児のQTc値の分布を図1および図2に示した。

2. 1か月健診時に適切なQT間隔の補正方法

単回帰分析を行うと、乳児用の補正式としては、RR間隔の0.506乗、すなわち補正QT時間(QTc値) = (QT時間) / (RR間隔)^{0.506}が適切であった。これはBazettの補正方法である0.50乗に近似していた。認知度が高く、利便性のうえから従来用いられてきているBazettの補正方法を1か月健診児に用いる補正式として採用した。

3. Bazett補正でのQTc値の分布

Bazett補正(0.50乗補正)での1か月児のQTc値の分布を図3および図4に示した。

4. 乳児用補正とBazett補正でのQTc値の比較およびスクリーニング率

表1に乳児用補正式を用いた時、QTc値0.42以上の乳児を示した。このうち、QT延長症候群4名、QT延長症候群(疑い)1名をスクリーニングできるBazett補正でのスクリーニング値を決定した。Bazett補正で0.46以上であればフィージビリティースタディーにおいて、QT延長症候群およびその疑いとしてフォロー中の全ての乳児をスクリーニングできることがわかった。またBazett補正を行い、QTc値0.46でスクリーニングした場合、12名(0.28%、357名に1人)抽出することがわかった。

5. 参考条項

暫定基準と同様、QTc値が高い乳児はnotched T waveを伴っていることが多く、参考条項として用いるべきと考えられた。

D. 考察

1か月児を対象とした場合、適切な補正式はQTc値 = (QT時間) / (RR間隔)^{0.506}であった。Bazett補正が0.50であり、Bazett補正は認知度も高いため、0.50を用いるのが妥当と考えられた。

スクリーニング値としてはQTc値0.46以上を用いることにより、フィージビリティースタディーでフォローする必要のある全乳児をスクリーニングすることが判った。現在、Bazett補正を用いた場合のスクリーニング基準は0.45以上である。Bazett補正でQTc値0.45以上で0.46未満の乳児をスクリーニングする必要がないか、新たにprospective studyが必要である。また、心電図所見の参考条件として

① T波交互脈がある

- ② 3誘導以上での切れ込みのあるT波 (notched T wave) がある
 - ③ 高度房室ブロックがある
- を加える必要があると考えられた。

E. 結論

本研究により、

- 1) 1か月児のみを対象とした場合、Bazett 補正 (0.50 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。Bazett 補正での現在の一般的な基準である0.45 以上で0.46 未満の乳児についてのprospective study が必要である。
- 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。

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, Yuji 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

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; 74:1663-1669.
 - 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;3:10-17.
 - 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.
 - 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) 占永正夫. 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、岩本真理、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 Asia-Pacific Congress of Cardiac Society, Chiba, 2010.7.7

3-2. 国内学会

- 1) 樫木大輔、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、樫木大輔、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) 樫木大祐、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、山岸止和、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

図 1 フィージビリティースタディーに参加した乳児の乳児用補正式による QTc 値の分布

QTc 値 0.410 以上の乳児については、拡大図を右上に示してある。矢印はスクリーニングに用いた QTc 値 0.44 の値。

図 2 フィージビリティースタディーに参加した乳児の Bazett 補正による QTc 値の分布

QTc 値 0.440 以上の乳児については、拡大図を右上に示してある。矢印は 1 か月児のスクリーニング値に用いる QTc 値 0.46 の値。

表 1 QTc 値 (乳児用補正) 延長者 (0.42 以上) の最終診断名

QTc 値の長い順に並べた。No の右に*印がついているのは鹿児島市で参加した乳児。鹿児島では 0.42 以上は全て、全国では 0.43 以上は全て再検した。

ただ、1 人連絡がつかなかった乳児がいた。

図1 QTc 値の分布(0.43乗補正)

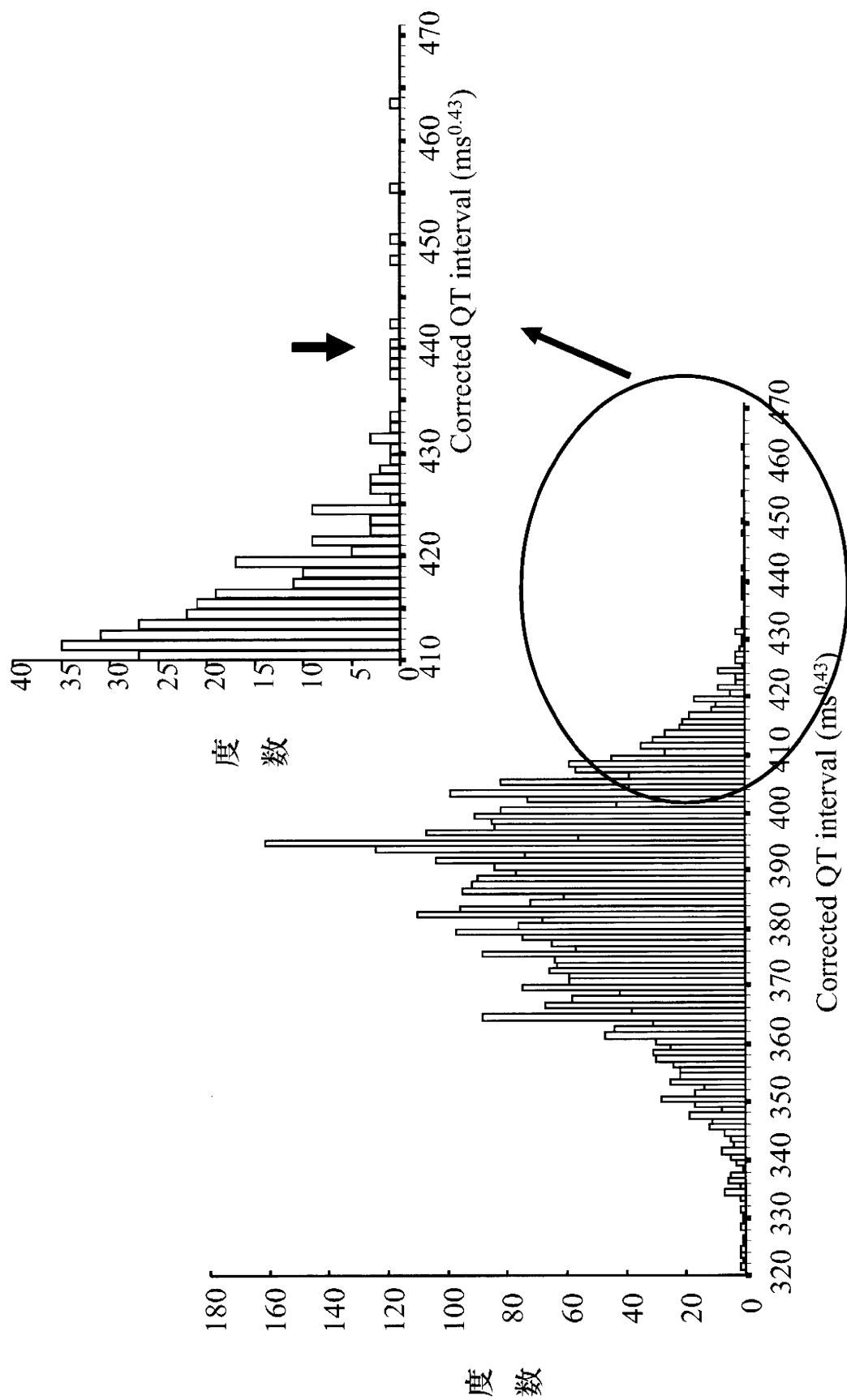


図2 QTc 値の分布 (Bazett 補正)

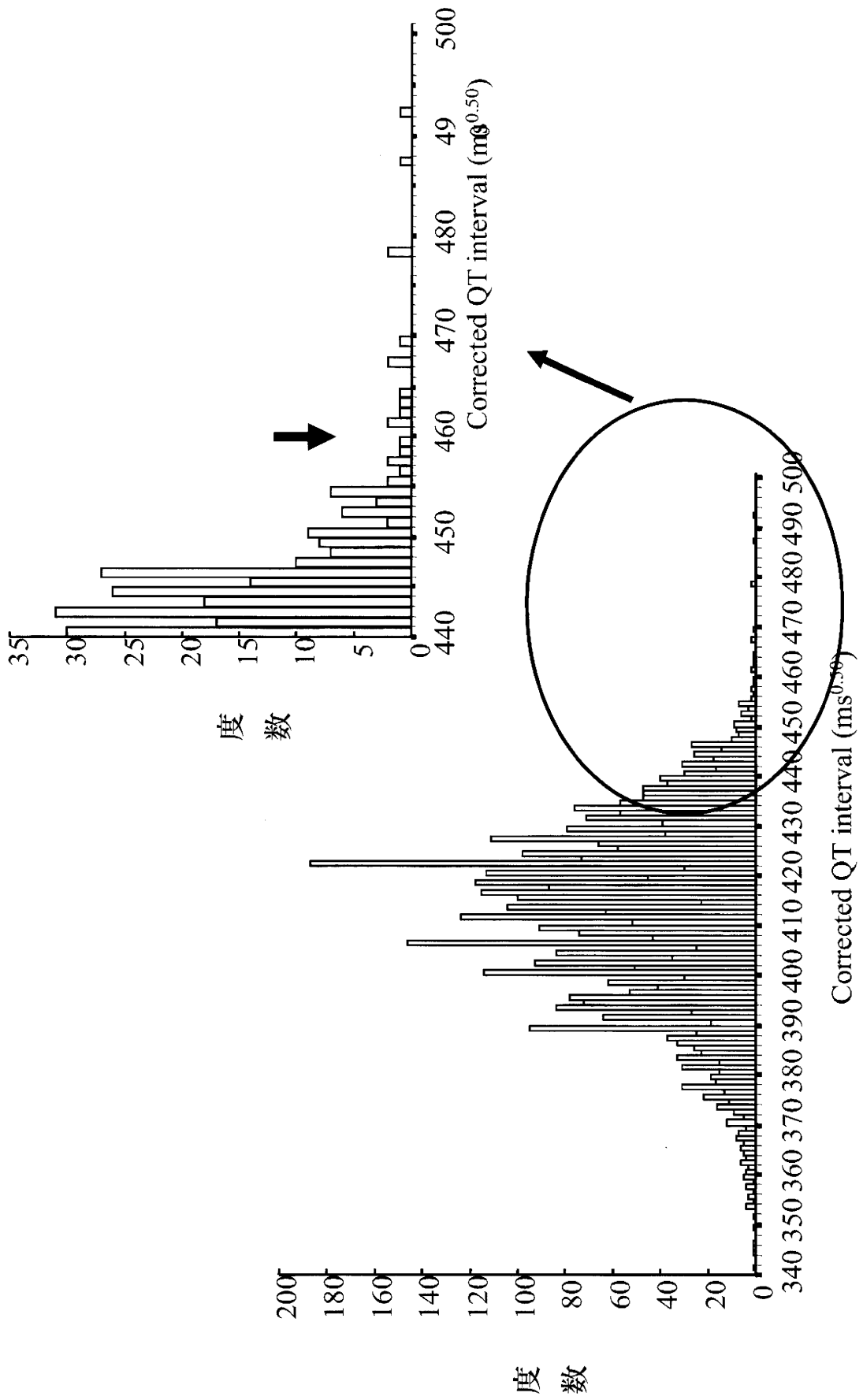


表1 QTc値（乳児用補正）延長者（0.42以上）の最終診断名

No.	平均心拍数	QTc (乳児用)	QTc (Bazett)	最終診断
1*	142	0.463	0.492	QT延長（治療開始）
2	158	0.455	0.487	再検査→正常
3*	140	0.450	0.478	QT延長（治療開始）
4	153	0.448	0.478	QT延長症候群
5	130	0.442	0.467	QT延長症候群（疑い）
6	150	0.440	0.469	QT延長症候群
7	145	0.439	0.467	再検査→正常
8	134	0.438	0.464	再検査→正常
9	133	0.437	0.462	再検査→正常
10	130	0.433	0.457	再検査→正常
11*	127	0.432	0.455	再検査→正常
12*	155	0.431	0.461	再検査→正常
13*	155	0.431	0.461	再検査→正常
14*	140	0.431	0.458	再検査→正常
15*	150	0.430	0.459	再検査→正常
16*	154	0.430	0.459	心室中隔欠損症
17	176	0.429	0.463	
18*	141	0.428	0.454	再検査→正常
19	141	0.428	0.454	
20	144	0.427	0.454	
21*	136	0.427	0.452	再検査→正常
22*	140	0.427	0.452	再検査→正常
23*	155	0.426	0.456	再検査→正常
24	129	0.426	0.449	
25*	146	0.426	0.453	再検査→正常
26	154	0.425	0.454	
27*	158	0.424	0.454	再検査→正常
28	134	0.424	0.449	
29	162	0.424	0.455	
30	176	0.424	0.457	連絡とれず
31*	145	0.424	0.451	再検査→正常
32	124	0.424	0.446	
33*	137	0.424	0.449	再検査→正常
34	137	0.424	0.449	
35	130	0.424	0.447	
36	141	0.423	0.449	
37*	157	0.423	0.452	再検査→正常
38	144	0.423	0.449	
39*	165	0.422	0.453	再検査→正常
40*	126	0.422	0.444	再検査→正常
41*	132	0.422	0.446	再検査→正常
42	155	0.421	0.450	
43*	155	0.421	0.450	再検査→正常
44*	155	0.421	0.450	再検査→正常
45	143	0.421	0.447	
46*	143	0.421	0.447	再検査→正常
47	143	0.421	0.447	
48*	135	0.421	0.446	再検査→正常
49*	168	0.421	0.452	再検査→正常
50*	168	0.421	0.452	再検査→正常
51	154	0.420	0.448	
52*	154	0.420	0.448	再検査→正常
53*	154	0.420	0.448	再検査→正常
54	134	0.420	0.444	
55	142	0.420	0.446	

*; Noの*印例は鹿児島での参加者

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 －乳児期早期の QT 延長症候群の検討－

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 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
研究協力者 九町木綿 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨

【目的】本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群の症例を前方視的に集積し、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こと、最終的に QT 延長症候群による乳児期の突然死予防を行うことである。

【方法】乳児期（1歳未満）早期に QT 延長症候群に関連する症状もしくは心電図上 QT 延長のある乳児を対象とした。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、遺伝学的検査を行った。QT 延長症候群の 12 のタイプのうち 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12 について検討した。

【結果】平成 22 年度に乳児期 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、厚生労働科学研究費補助金『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（研究代表者；吉永正夫）』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。乳児期早期に治療を開始した 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。

【考察および結論】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 QT 延長があり症状のある QT 延長症候群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。

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)}。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、早期診断と適切な治療が行われれば、乳児の生命予後も悪くないことが判ってきた⁶⁾。

本研究の目的は、乳児期 QT 延長症候群の症例を集積し、乳児期に発症する QT 延長症候群

の診断・治療のアルゴリズム作成に資すること、ひいてはQT延長症候群による乳児期の突然死予防を行うことである。

B. 研究方法

1. 症例の Inclusion criteria

- (1) 乳児（1歳未満）であり、かつ
- (2) QT延長症候群に関連する症状もしくは心電図上QT延長のあるもの

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）、Notched Tも参考にした。本報告書では、参考のためBazettの補正式による値も併記した。Bazettの値を記載する時は0.42^{0.5}のようにQTc値の値に上付き文字で0.5をつけた。

2. Exclusion criteria

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。

3. 遺伝病的検査

保護者が遺伝病的検査を希望した場合、遺伝学的検査を行った。QT延長症候群で現在判明している12のタイプのうち、LQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12について検討した。LQT4およびLQT11は極めて稀なタイプのため検討しなかった。またLQT8は合指症などの合併がある時に検討の予定であったが、合指症などを合併したものはなかった。

（倫理面への配慮）

遺伝学的検査は、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。

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て行った。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. 症例数

平成22年度に乳児期QT延長症候群と診断した乳児は6名であった。

2. 診断動機

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、厚生労働科学研究費補助金『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（研究代表者；吉永正夫）』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。

3. 各症例について

(1) 症例1

【家族歴】両親とも難聴、両親とも心電図上QT延長は認めなかった。

【現病歴】

平成22年5月28日 在胎37週4日、胎児不整脈と遷延性徐脈を認め、緊急帝王切開にて出生。出生時啼泣なく、挿管後、鹿児島市立病院周産期母子医療センターに救急搬送された。

5月29日（1生日）に心拍数が70bpmまで低下し、心電図でAV block、心室期外収縮

（VPC）を認めたためatropin使用。洞調律に復帰し徐脈は軽快した。VPCは残存していた。

6月7日（10生日）にAV block再出現。Atropin