

投与により VPC, 心室頻拍 (VT) が出現するため、Holter ECG 記録。QT 延長症候群が疑われたため、心電図判読を依頼された。QT 延長症候群の診断のもとに mexiletine と propranolol を開始した。

6月16日(29生日) 当院に紹介入院となった。投与量の調整を行い7月7日退院。現在も服薬中である。治療量は漸増したが、維持量に移行した時の量は mexiletine 5.6 mg/kg/日、propranolol 0.45 mg/kg/日で QTc 値はコントロールできていた。

遺伝学検査については LQT 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12 に変異を認めていない。

(2) 症例 2

【家族歴】 同胞 2 人中第 2 子。母親が QT 延長症候群第 1 型 (LQT1) (変異部位は A226V, 677c>t) として治療中であった。第 1 子は QT 時間正常。

【現病歴】

平成 22 年 6 月 9 日 (出産は大学病院に依頼) 在胎 37 週 2 日、予定帝王切開で出生。一過性多呼吸を認め、2 日間挿管。

7 月 26 日 (47 生日) 初診。受診時心電図で QTc 値が 0.443^{0.43} と軽度の QT 延長を認めた。母親の変異部位 (A226V, 677c>t; S4 部) には、変異は認めなかった。

ただ、母親の時は *KCNQ1 (KVLQT1)* のみ検索していたため、再検索した。*SCN5A (R1193Q, 3578g>a)* に変異を認めた。母親、祖母にも存在していた。

その後、1 か月毎に Holter ECG にてフォローしているが、若干軽快してきているため、無治療で経過観察中である。

(3) 症例 3

【家族歴】 両親とも難聴。父親が LQT1 (Jervell and Lange-Nielsen syndrome; G189fsX236, deletion 567G, homologous mutation) として治療中であ

った。母親の心電図は未検査。

【現病歴】

平成 22 年 9 月 18 日 在胎 37 週 6 日で出生。心雑音を認め、10 月 8 日 (20 生日) に当院に紹介され受診。その後経過観察中であった。

10 月 21 日 (33 生日) QT 延長が出現し始めたため、入院。LQT1 と考えられたので、propranolol のみで治療を行った。維持量として 0.9~1.0 mg/kg/日でコントロールできている。遺伝学的検査は行っていないが、父親が LQT1 の homologous な変異を持っているため、同部位の heterologous な変異は持っていると考えられる。

(4) 症例 4

【家族歴】 家系に失神、突然死の既往者なし

【現病歴】

平成 22 年 8 月 9 日 在胎 39 週 0 日で出生。

9 月 9 日 (29 生日) 1 か月健診。本研究班の心電図検診に参加。QTc 値は 0.431^{0.43}、0.458^{0.5} であった。

9 月 24 日 (46 生日) 当院を受診。受診日の QTc 値は 0.447^{0.43}、0.472^{0.5}。

9 月 29 日 (51 生日) QT 延長が著明なため、入院の上 propranolol と mexiletine で治療を開始した。維持量として propranolol 0.71 mg/kg/日と mexiletine 3.6 mg/kg/日でコントロール良好となった。

11 月 9 日 (92 生日) ALT 50 IU/L とごく軽度ではあったが上昇 (開始前は 18 IU/L) したため、休薬して経過中。現在の QTc 値は 0.45^{0.43}、0.47^{0.5} 前後で推移している。

遺伝学検査については変異を認めていない。

(5) 症例 5

【家族歴】 家系に失神、突然死の既往者なし

【現病歴】

平成 22 年 8 月 30 日 在胎 38 週 2 日で出生。

10 月 2 日 (33 生日) 1 か月健診。本研究班

の心電図スクリーニングに参加。QTc 値は 0.463^{0.43}、0.492^{0.5}であった。

10月6日(37生日)当院を受診してもらう。受診日のQTc 値は0.453^{0.43}、0.483^{0.5}と若干軽快しているため経過観察。

11月2日(63生日)QT延長が続くため、入院の上、propranolol と mexiletine で治療を開始した。維持量として propranolol 0.93 mg/kg/日と mexiletine 2.8 mg/kg/日でコントロール可能であった。現在も服薬中である。

遺伝学的検査については、LQT2 (*Herg*) に変異を認め、L1021fs+34X, 3065T deletion であった。

(6) 症例6

【家族歴】母、兄もQT時間の軽度延長あり。母は妊娠中、眼前暗黒感を2度経験している。

【現病歴】生後4日目、徐脈のため紹介により受診。受診時のQTc 値は0.477^{0.43}、0.508^{0.5}であった。経過観察を続けていたが、延長が続くため1歳2か月時に propranolol が開始された。現在、0.5 mg/kg/日で観察中であるが増量予定になっている。

遺伝学的検査にて、LQT1 (G168R, 502g>a) に変異を認めた。兄、母にも同変異を認めた。

4. 遺伝病的検査(再掲)

症例3以外は遺伝学的検査を希望し、検査を行った。上述したように、症例3は父が homologous な変異を持っているため、同部位の heterologous な変異を持っていると考えられる。

症例1; 変異を認めず

症例2; LQT3 (R1193Q, 3578g>a)

症例3; LQT1 (G189fsX236, deletion 567G)

症例4; 変異を認めず

症例5; LQT2 (L1021fs+34X, deletion 3065T)

症例6; LQT1 (G168R, 502g>a)

D. 考察

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 の一つと考えられる。

今回の6名中、4名のQT延長が出現または著明になり始めたのは、生後47日から生後63日であり、上述した期間生後6~11週の範囲に入っていた。症例4、5からみても生後1か月のスクリーニング時期は妥当な時期と考えられる。

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 も選択する必要があると考えられる⁶⁾。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。症例の集積が重要と考えられる。

E. 結論

本研究のフィージビリティースタディーにおいて約1,000人に1人の割合で乳児期QT延長症候群の乳児が見つかり、2,000人に1人の割合で治療が必要な乳児が存在していた。1か月健診時に心電図検査が導入されれば、QT延長症候群による症状出現(失神、突然死)を防げる可能性がある。

乳児期のQT延長症候群としては、LQT2とLQT3タイプに症状が出現しやすいことがわ

かっており、治療薬としてはpropranololだけでなく、propranolol と mexiletine の併用で治療する場合もあると考えられる。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。

【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 Aug 15;67(3):388-96.
- 3) Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmia. *Circ J*. 2008;72:1926-36
- 4) Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, Insolia R, Pedrazzini M, Ferandi 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.

F. 研究発表

1. 書籍

- 1) 古永正夫. (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) 古永正夫. (分担執筆) 小児の不整脈. 山口 徹, 北原 光夫, 福井次矢, 総編集. 『今日の治療指針 私はこう治療している』. 医学書院, p1171-1172, 2011

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, Fukushima 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.

2-2. 邦文論文

- 1) 住友直方、岩本眞理、生ノ濱大也、古永正夫、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) 古永正夫. 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.

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、古永正夫、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、古永正夫、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、生ノ濱大也、佐藤誠二、高橋良明、中村好秀、古永正夫、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
- 4) 櫛木大輔、古永正夫、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
- 5) 阿部真弓、櫛木大輔、摺木伸隆、田中裕治、古永正夫. 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

- 6) 古兼山佳子、古永正夫、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

G. 知的財産権の出願・登録状況

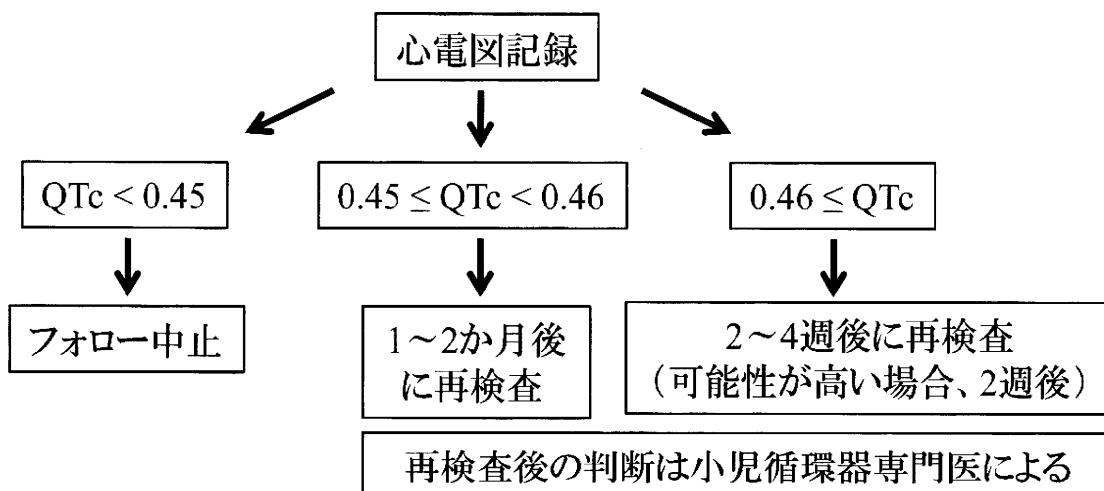
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム(第1版)

[1か月健診時用]

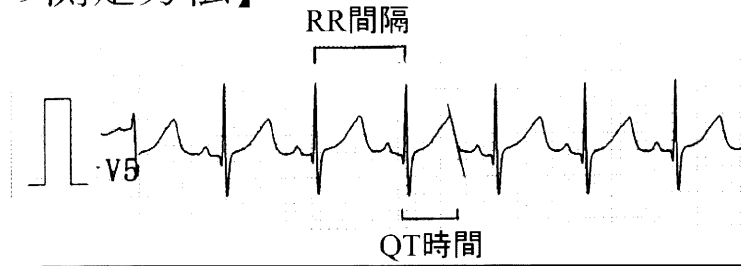
<p>QT時間測定および補正QT時間算出方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ V₅誘導でQT時間とRR間隔を測定 (V₅誘導で測定できない場合Ⅱ誘導) ○ (QT時間) / (RR間隔)^{0.5} を計算 ○ 3心拍の平均値算出 	<p>QT時間の測定方法は裏面参照</p>
---	-----------------------

<p>乳児期QT延長症候群の診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 補正QT時間 (QTc値) ≥ 0.46 2. 下記を伴う場合、QT延長症候群の可能性が高い <ol style="list-style-type: none"> (1) 3誘導以上に切れ込みのある (notched) T波がある (2) 徐脈がある 	<p>特徴的な心電図は裏面参照</p>
---	---------------------



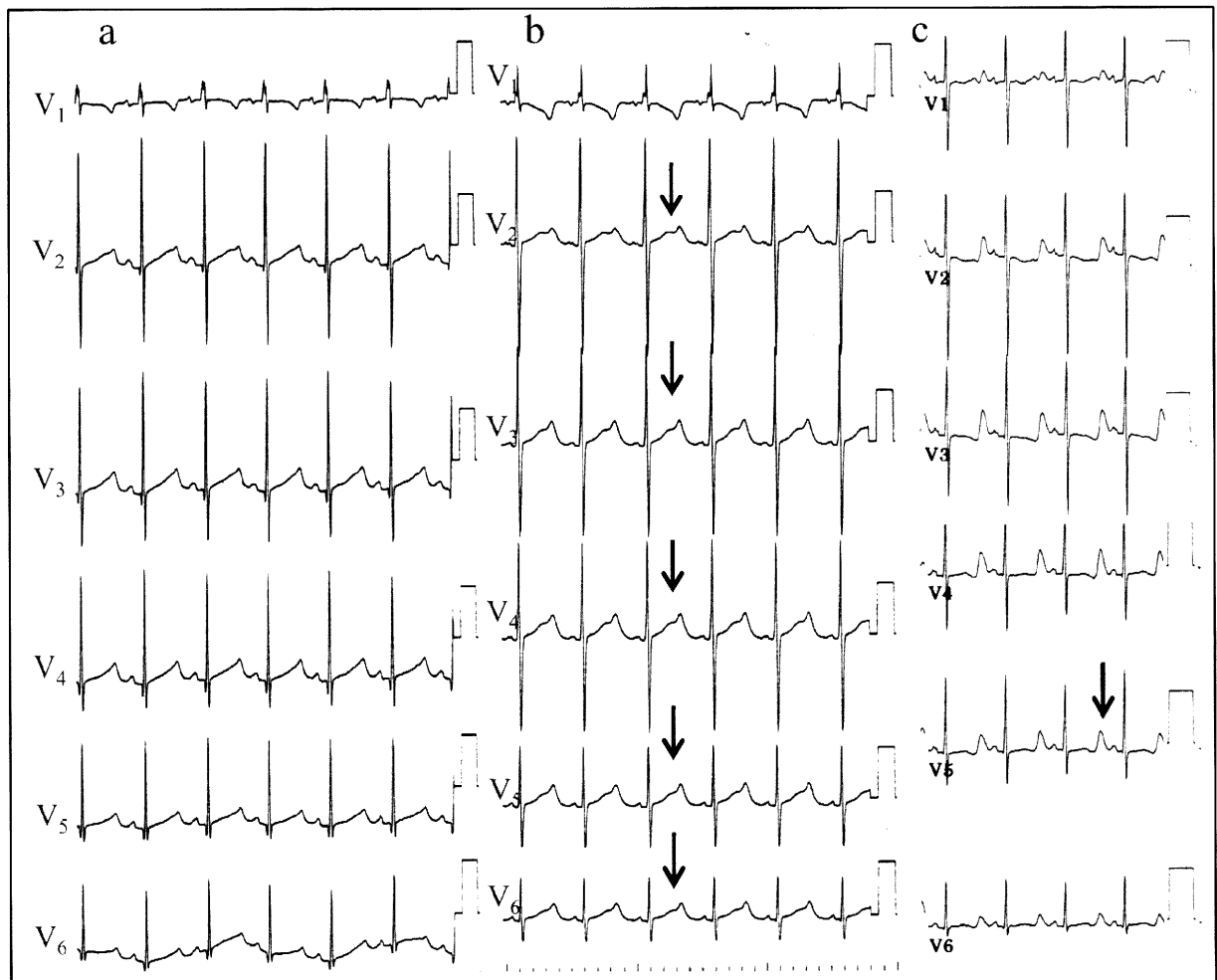
<p>乳児期QT延長症候群の治療開始基準(暫定基準)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 症状が出現している 2. 補正QT時間 (QTc値) が0.50以上、又は持続的に延長する 3. QT延長があり、かつ家族歴がある <ol style="list-style-type: none"> (1) 乳児突然死症候群の家族歴がある (2) 症状が出現したQT延長症候群の家族歴がある

【QT時間の測定方法】



1. T波の下行脚に接線を引き、基線との交点を確認する
2. QRS波形の開始点から交点までの距離を測定する
3. 測定したQT時間の1心拍前のRR間隔を測定する
4. 測定は0.01秒単位で計測する

【乳児期QT延長症候群 (LQTS) の心電図の例】



- a. T波の頂点 peak がT波の後半に出現しT波下行脚が急峻になる (LQT1, 2か月児)
- b. $V_2 \sim V_6$ 誘導のT波上行脚に切れ込みのある(notched) T波がある (LQT2, 2か月児)
- c. 平坦な長いST部分の後にT波が現れる (late onset T wave) (LQT3, 2か月児)

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

研究分担者 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

研究要旨

【研究目的】 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について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。

【研究方法】 1 か月健診時に心電図検査と乳児突然死症候群に関連する項目についてのアンケートを行い、家庭環境調査を行い鹿児島市とそれ以外の他県における比較も行った。また、家族の喫煙情報と児の心電図所見の関連についても検討した。

【結果】 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り、他は仰向けか横向き、あるいは横向きのみ体位であった。乳児突然死症候群の家族歴があるのは 21 名 (0.5%) 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%) だった。一日の喫煙本数は 10 本以下が 53% と多くを占めていた。喫煙習慣があっても、子どもと同部屋で喫煙をすることは避ける父がほとんどであった。母に喫煙習慣があるのは 89 名 (2%) と極めて少なかった。喫煙習慣があっても一日の喫煙本数が 10 本以下が 85% とほとんどであり、80% は同じ部屋で喫煙することはないと回答していた。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較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。

【考案】 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。両親とも 1 日喫煙本数が 10 本以下の割合がほとんどであり、児と同部屋での喫煙習慣は極めて少なかった。今回の結果では乳児を持つ母が喫煙を避けている状況が示されていた。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。

【結論】 今回の研究対象の4,309名において、乳児突然死症候群のリスクであるうつぶせ寝や間接喫煙の頻度は少なかった。うつぶせ寝や間接喫煙、人工乳が乳児突然死のリスクであることも理解されていた。これらのリスクは鹿児島市と他県では特に差を認めなかった。心電図所見も併せた検討では、家族に喫煙習慣があると児の心拍数が有意に多く、乳児突然死症候群と家族の喫煙習慣の関連に関与する可能性も考えられた。今後前方視的研究での突然死やニアミスの検討と併せて更なる解析が必要である。

A. 研究目的

本研究の目的は、乳児期のQT延長症候群による突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神の予防を行うことであり、そのために、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に関する調査結果と併せて検討し、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ことである。

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が、それに加えて、乳児突然死症候群に関与する要因として、栄養法や喫煙環境等も知られている。QT延長症候群による突然死等の予防を行うための解析には、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についての情報についても調査を行うことも必要である。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。本研究は多施設による研究であり、日本の多くの地域の情報を含んでいるため、地域による家庭環境の差異が解析結果に影響する可能性もある。そこで、家庭環境調査の地域差についても検討を行った。

また、乳児突然死症候群への関与が考えられている家庭環境因子のなかでも、家族の喫煙は特に関与が大きいことがこれまでに報告されている。家庭環境調査での家族の喫煙に関する情報と心電図の解析結果に関連があるかどうかについても検討を行った。

B. 研究方法

1か月健診時の心電図検査への協力を同意された鹿児島市の乳児の両親において、乳児突然死症候群に関連する要因に関する以下の項目についてのアンケート調査を行った。また、鹿児島市以外の研究に同意された両親においても同じアンケートを行い、鹿児島市の結果と鹿児島市以外の他県の結果の比較検討も行った。

- 問1. 保護者の年齢
- 問2. 児の睡眠中の体位
- 問3. 乳児突然死症候群の家族歴の有無
- 問4. 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の知識の有無
- 問5. 父の喫煙習慣の有無とその喫煙量
- 問6. 父のこどもと同じ部屋での喫煙習慣の有無
- 問7. 母の喫煙習慣の有無とその喫煙量
- 問8. 母のこどもと同じ部屋での喫煙習慣の有無
- 問9. 喫煙が乳児突然死症候群のリスクのひとつであることの知識の有無
- 問10. 母乳栄養が乳児突然死症候群の低リスクであることの知識の有無
- 問11. QT延長症候群の家族歴の有無
- 問12. QT延長症候群の家族歴の詳細

協力が得られた心電図において連続3心拍のRR時間とそれに続くQT時間を計測した。QT時間はRR時間を用いて補正を行った (iQTc: $QT/RR \sim 0.43$, QTc: $QT/RR \sim 0.50$)。それらの測定

結果と、アンケートで得られた喫煙環境（両親の喫煙の有無、喫煙量）との関連の有無について検討した。

統計学的方法

2群間の平均値の差はStudent t検定で比較し、頻度の差は χ^2 乗検定で比較した。各因子の相関関係はPearsonの相関係数を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、1か月健診時に心電図検査とアンケートへの協力に両親が同意された1か月健診児においてのみ行った。

C. 研究結果

家庭環境調査

4,309件のアンケート結果が得られた。鹿児島市でのアンケート結果が2,428件で、鹿児島市以外の他県のもので1,881件であった。他県のアンケートの内訳は、福岡市556件、岐阜県240件、愛知県269件、東京都223件、茨城県228件、栃木県57件、新潟県319件だった。

鹿児島市における結果

問1.

保護者の年齢は、父が 32.7 ± 5.4 歳（17-64歳）であり、母が 31.0 ± 4.5 歳（17-43歳）だった。20歳未満の若い母親は12名（0.5%）だった（図1）。

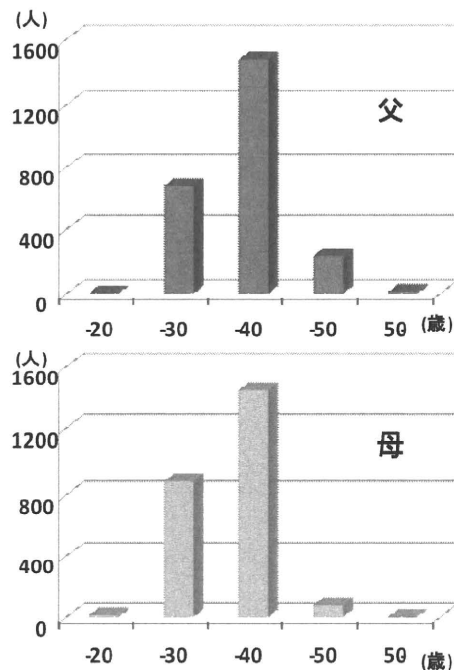


図1. 保護者の年齢分布

問2.

睡眠中の体位は、2,313名（95%）が仰向けの体位であり、仰向けか横向き、あるいは横向きのみ体位が89名（4%）であった。うつぶせの体位は2名のみであり、うつぶせか仰向けの体位と併せても8名のみであった。

問3.

乳幼児突然死症候群の家族歴があるのは11名（0.5%）であった。

問4.

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、1,959名（81%）だった。

問5.

父に喫煙習慣があるのは1,104名（45%）だった。一日の喫煙数は5本以下：30%、10本以下：27%、20本以下：38%、40本以下：4%、40本以上：0.2%であり10本以下が57%と多かった（図2左）。

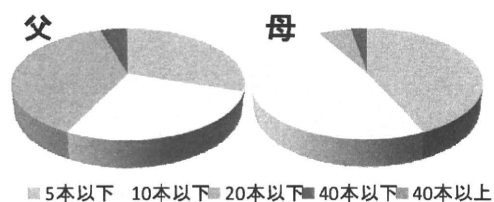


図2. 保護者の一日の喫煙数

問6.

父に喫煙習慣があっても、子どもと同じ部屋で喫煙することは避ける場合が88%とほとんどであり、しばしば同じ部屋で喫煙すると回答したのは15名(1%)のみだった。

問7.

母に喫煙習慣があるのは42名(2%)だった。一日の喫煙数は5本以下：38%、10本以下：43%、20本以下：5%、20本以上：2%であった。喫煙習慣のある母の42名中37名(88%)は父にも喫煙習慣があった。

問8.

母に喫煙習慣があっても、子どもと同じ部屋で喫煙をしばしばすることはなく、83%は同じ部屋で喫煙することはないと回答していた。

問9.

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、1649名(68%)だった。

問10.

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1101名(45%)だった。

問11.

QT延長症候群の家族歴があったと回答したのは、3名であった。

問12.

回答された家族歴は、父が1名、伯父が1名、無記名が1名であった。

鹿児島市以外における結果

問1.

保護者の年齢は、父が33.6±5.6歳(17-59歳)であり、母が31.7±4.9歳(15-46歳)だった。20歳未満の若い母親は13名(0.7%)だった。

問2.

睡眠中の体位は、1,826名(97%)が仰向けの体位であり、仰向けか横向き、あるいは横向きのみ体位が49名(3%)であった。うつぶせの体位は1名のみであり、うつぶせか仰向けの体位と併せても6名のみであった。

問3.

乳幼児突然死症候群の家族歴があるのは10名(0.5%)であった。

問4.

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、1,529名(81%)であった。

問5.

父に喫煙習慣があるのは703名(37%)だった。一日の喫煙数は10本以下：47%、20本以下：48%、40本以下：4%、40本以上：0.6%であった。

問6.

父に喫煙習慣があっても、子どもと同じ部屋で喫煙することは避ける場合が84%とほとんどであり、しばしば同じ部屋で喫煙すると回答したのは20名(3%)のみだった。

問 7.

母に喫煙習慣があるのは47名(2%)だった。一日の喫煙数は10本以下:89%、20本以下:11%、20本以上:0%であった。喫煙習慣のある母の47名中40名(85%)は父にも喫煙習慣があった。

問 8.

喫煙習慣があっても、子どもと同じ部屋で喫煙をしばしばする母は2名であり、77%は同じ部屋で喫煙することはないと回答していた。

問 9.

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、1,308名(70%)だった。

問 10.

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931名(49%)だった。

問 11.

QT延長症候群の家族歴があったのは、6名であった。

問 12.

家族歴は父が2名、母が1名、無記名が3名であった。

鹿児島市と鹿児島市以外の結果の比較

両親の年齢やうつぶせ寝の頻度、喫煙や人工乳のリスクを知っている頻度には、地域差は見られなかった。父親の喫煙習慣がある頻度は鹿児島市が45%であり、鹿児島市以外での頻度(37%)より有意に高頻度だった($P<0.001$)。

喫煙環境と心電図所見

父の喫煙習慣の有無で2群に分けて児の心電図所見の比較を行うと、父に喫煙習慣がある児は喫煙習慣のない児と較べて、心拍数が有意に多かった(表1)。iQTcも短かったが有意差はみられなかった。父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($r=0.045$, $P=0.004$)。父に喫煙習慣のない児の心拍数の平均+1SDである心拍数174(回/分)を超える例は父に喫煙習慣のある場合が19%であり、父に喫煙習慣がない場合の16%に較べて有意に高頻度であった($P=0.049$)。父の一日喫煙本数とiQTcには負の相関がみられたが有意差は認めなかった($r=-0.030$, $P=0.054$)。

表 1. 父の喫煙習慣と心電図所見

	心拍数(/分)	iQTc	QTc
喫煙習慣 あり	160±16	0.384±0.018	0.411±0.019
なし	158±16	0.385±0.018	0.412±0.019
P値	0.002	0.116	0.273

母の喫煙習慣の有無による有意な差は見られなかった。児の心拍数は、母の一日喫煙本数と有意な正の相関はなかったが、両親の一日喫煙本数とは有意な正の相関を認めた($r=0.048$, $P=0.002$)

D. 考察

厚生労働省乳幼児突然死症候群研究班が2006年に公表したガイドラインによると、乳幼児突然死症候群の発症は生後2~6か月の児に多く、出生4,000人に1人の頻度である(<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/04/h0418-1.html>)。0歳未満の死亡原因では3位であり、乳児突然死症候群による死亡やニアミスを回避することは重要である。乳児突然死症候群の特徴としては、年齢だけでなく、男児にやや多く、睡眠中に発症することが多いことが知られている。未熟児や若い母親にも多い傾向がある。他に、乳児突然死症候群のリス

クが高くなる要因としては、うつぶせ寝（仰向け寝と比較してオッズ比が3.0倍）、人工栄養（母乳栄養と比較してオッズ比が4.8倍）があり、特に両親の喫煙習慣との関連は注目されている。家族の喫煙習慣があると乳児の突然死は1.6倍となり、両親ともに喫煙習慣がある場合は4.7倍とリスクが更に高まる。これらの因子を調査し、本研究の主題である致死的不整脈の因子と併せて解析することで、新たな対策へのアプローチの精度が高まることが期待される。

今回のアンケート結果では、20歳未満の若い母親は少なく、またうつぶせ寝の習慣もほとんど見られなかった。乳児突然死のリスクを避けるためにも、その知識があることは必要であり、うつぶせ寝がリスクであることはよく知られており（鹿児島市でも他県でも81%が知っていた）、それを反映する結果と考えられた。母乳が低リスクであることの知識を持つ頻度は、鹿児島市で45%、他県で49%と低かった。しかし、乳児突然死のリスクも含めて母乳育児が熱心に推奨される現状においては大きな問題とはならないものとも考えられる。喫煙がリスクであることについての知識も鹿児島市68%、他県で70%と決して高くはないことは、今後解決していくべき問題と考えられた。また、父の喫煙率が鹿児島市で45%、と他県の喫煙率37%と比較して有意に高いことは問題と考えられた。平成20年の全国の成人男性の喫煙率は37%であったが（厚生労働省国民健康栄養調査）、20代の喫煙率41%や30代が49%であることを考慮すると、鹿児島市の結果はほぼ全国の結果との差はないものと判断され、むしろ今回の鹿児島市以外の地域の父親の喫煙率が低かった可能性が考えられた。母の喫煙率は、女性の20代の喫煙率が14%、30代が18%であることと比較して鹿児島市でも鹿児島市以外でも極めて低かった。乳児突然死症候群のリスクは喫煙本数が多くなると高くなるが、両親とも1日喫煙本数が10本以下と少ない場合がほとんどであ

った。また、児と同部屋での喫煙習慣は極めて少なく、1か月児の受動喫煙に晒される状況は極めて少ないものと考えられた。日本人の喫煙率は年々減少しており、乳児突然死症候群のリスクとしての喫煙の環境因子も減少しているが、若年女性の喫煙率のみが上昇傾向にあることが危惧されている。しかし、今回の結果では乳児を持つ母が喫煙を避けている状況が示されていた。これらの結果は、両親が乳児への喫煙の種々の悪影響を考慮しており、それを避けるように心がけていることを示しているものと判断された。ただ、喫煙の乳児突然死のリスクは両親ともに喫煙習慣があるとより高くなるが、喫煙習慣のある母のほとんどが父にも喫煙習慣を有する結果であった点は問題と考えられた。今回のアンケートの検討対象は、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。また、鹿児島市とそれ以外の他県の比較において特別な差はないことが確認された。

心電図所見と併せて検討すると、家族に喫煙習慣があると児の心拍数が有意に多く、心拍数174(回/分)を超える児の割合が有意に多かった。児の心拍数と父の一日喫煙本数は有意の正の相関があり、両親の一日喫煙本数は更に有意差が高かった。この結果は、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ことだった。乳児突然死症候群の誘因として、心拍数が多くなる児の割合が多いことが関連する可能性も考えられた。喫煙が児の心拍数増加をきたす機序については今後の研究が必要である。

E. 結論

今回の研究対象の4,309名において、乳児突然死症候群のリスクであるうつぶせ寝や間接喫煙の頻度は少なかった。うつぶせ寝や間接喫煙、人工乳が乳児突然死のリスクであることも理解されていた。これらのリスクは鹿児

島市と他県では特に差を認めなかった。心電図所見も併せた検討では、家族に喫煙習慣があると児の心拍数が有意に多く、乳児突然死症候群と家族の喫煙習慣の関連に関与する可能性も考えられた。

今後前方視的研究での突然死やニアミスの検討と併せて更なる解析が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 櫛木大祐, 吉永正夫, 加藤愛章, 上野健太郎, 田東始哲, 高橋一浩, 檜垣高史, 堀米仁志, 田中裕治, 摺木伸隆, 野村裕一, 鈴木 博, 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 浦安 2010.7.8
- 2) 櫛木大祐, 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, 田中裕治, 摺木伸隆, 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 2010.10.9

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

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) ()

鹿児島における研究事業実施体制構築に関する研究

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

【研究目的】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地区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。

【研究方法】鹿児島市内の5私立病院に協力を依頼した。全ての病院で、出産後退院までの間に各病院職員により文書を用いて、保護者に説明した。参加を希望する家族に対して、1か月健診時の心電図記録を行った。心電図結果は研究分担者から直接個々の参加家族に郵送した。

【結果】鹿児島地区では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。

【結論】本研究により、

- 1) 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る、
 - 2) 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る、
 - 3) 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る必要がある、
 - 4) 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、
- ことが判った。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る。

A. 研究目的

疫学、遺伝学的研究から乳児突然死症候群（以下SIDSと略す）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¹⁻³⁾。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。

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、前方視的研究を行った。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

多かった鹿児島地区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。

B. 研究方法

1. 研究体制の確立

(1) 倫理委員会への研究申請

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）の交付決定の通知を受け、国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会に研究計画を申請した。平成 22 年 5 月 7 日に倫理委員会が開催され、5 月 25 日に計画が承認された。

(2) 協力病院

鹿児島市内の産科施設を持つ 5 病院（A 病院、N 病院、I 病院、H 病院、M 病院の 5 私立病院）に協力依頼を行い、受諾していただいた。分娩数が限られているが、研究分担者の施設である鹿児島大学病院および鹿児島医療センターでも研究を行った。

(3) 協力病院への研究内容の説明

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」を用いて、研究代表者（MY）が協力病院の医師および職員に直接説明を行った。

(4) 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—」（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」とアンケートも配布をお願いした。

(5) 心電図記録

1 か月健診の行い方が各病院により異なっているため、心電図記録は下記のように行った。

1 か月健診が特定の曜日に行われており、心

電図記録を研究分担者に実施して欲しいと依頼された A 病院、I 病院には臨床検査技師を派遣し、心電図記録を行った。

1 か月健診が特定の曜日に行われており、心電図記録に精通した臨床検査技師がいる N 病院では当該病院の臨床検査技師が心電図記録を行った。

1 か月健診が毎日の診療で行われている H および M 病院では当該病院の医療従事者が心電図を記録した。

いずれの場合も、研究分担者が各病院に赴き、心電図記録方法を実地指導した。各検査担当者に乳児の心電図を実際に記録してもらい、良質な心電図記録が行われることを確認した。

2. 研究事業実施体制

(1) 研究参加者数および研究参加率

各病院での研究参加者数を検討した。1 か月健診受診者総数が記録されていた病院では研究参加率も検討した。

(2) 心電図収集

臨床検査技師を派遣した A 病院、I 病院の記録された心電図は、当日心電図判読を行った研究代表者（MY）まで届けることにした。

特定の曜日に健診が行われ、当該病院の職員により心電図記録が行われた N 病院では、当日心電図を郵送してもらう方式にした。

毎日健診が行われていた H 病院、M 病院では 1 週間分をまとめて郵送してもらう方式にした。

鹿児島大学病院の心電図は当該病院に勤務する研究代表者（YN）が心電図判読し、保護者に連絡した。

(3) 心電図結果の保護者への報告

乳児期の QT 時間は生後 2 か月前後が最も長く⁸⁾、また乳児突然死症候群の発生も 2 か月前後がピークになることが知られている^{9,10)}。

1 か月健診時に心電図記録を行うことから、

健診結果の報告およびスクリーニングされた乳児の精密検査は生後2か月に達しない時期に行う必要がある。

研究代表者（MY）は分担者の病院に心電図が届き次第QT時間の計測を行い、結果を保護者に郵送した。1か月健診時の心電図記録日から結果発送日までの日数も病院毎に検討した。

(4) 協力病院への報告

協力病院の院長には、月2回心電図結果の報告を行った。

(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、研究開始は国立病院機構鹿児島医療センター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. 研究参加者

鹿児島地区合計では2,427名の参加を得た。各施設での研究参加者は表1の通りであった。研究参加率は80%から99.8%であった。

M病院を除き、初期から中期にかけて参加者数が増加していた。

2. 保護者への結果発送までの日数

心電図記録日から保護者への結果発送まで

の日数は表2の通りであった。1か月健診の曜日が決まっており、当日届けることができた病院（AおよびI病院）あるいは当日発送できた病院（N病院）の結果報告日は全期間を通して平均6.5～7.0日であった。1か月健診を毎日行っている病院（HおよびM病院）では平均の日数が10日を超えていた。

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、初期と後期での結果発送までの日数はいずれの病院でも有意に短縮していた。

D. 考察

1. 健診体制の構築と研究参加者

鹿児島地区だけで2,427名の参加を得た。各病院での実績をみると、M病院を除き研究中期（10月～12月）に参加者数が増加しており、3か月を経過すれば健診体制は確立でき、病院内での情報伝達もスムーズにいくことが考えられた。

N病院では参加率がほぼ100%であった。N病院ではQT延長症候群で倒錯型心室頻拍を起こした乳児を看護した経験のある助産婦が勤務し、また病院長も本健診の意義に賛同していただいた。QT延長症候群と乳児突然死症候群との関係を保護者が理解し、産科病院の協力があれば、1か月健診時の心電図記録は100%に近い形で構築できると考えられた。

2. 保護者への結果発送までの日数

1か月健診の曜日が決まっており、当日届けることができた病院あるいは当日発送できた病院での結果報告は問題ない日数と考えられた。

1か月健診を毎日行っていない病院での結果発送が遅れた理由は協力病院から研究分担者の病院への心電図の郵送が遅れたことが主な要因であった。毎日の記録枚数が少ないため、ある程度まとまってから郵送するためと考え

られた。研究中期頃、1週毎に送ってもらえるよう再要請したが、研究後期（平成23年1月～3月）でも他の3病院との結果発送に要する機関に有意差を認めた。今後の研究課題と考えられた。情報管理を行い、記録された心電図を電子媒体等で移送することなども必要と考えられた。

一方、研究期間を初期、中期、後期に分け、初期と後期での結果発送までの日数はいずれの病院でも強い有意差を認めた。心電図が当日届く、あるいは送られてくる3病院でも有意に短縮されており、この期間の短縮は、研究代表者（MY）の心電図判読に要する日数の短縮と考えられた。

E. 結論

本研究により、

- 1) 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る、
- 2) 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る、
- 3) 健診が毎日行われる病院の場合、協力病院から心電図判読者病院への郵送日を決める必要がある、
- 4) 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、

ことが判った。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 Aug 15;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) 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) 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, Tomashek 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

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, 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(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.
- 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) 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 Asia-Pacific Congress of Cardiac Society**, Chiba, 2010.7.7

3-2. 国内学会

- 1) 櫛木大輔, 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, 櫛木大輔, 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) 樋木大祐、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