

表1 研究参加者数および研究参加率

	全期間	前期 (H22年7~9月)	中期 (同10~12月)	後期 (H23年1~3月)	初期 vs 後期 参加率
A病院	829/1,042 (80%)*	182/291 (63%)	315/366 (86%)	332/385 (86%)	p<0.0001
N病院	599/600 (99.8%)	178/178 (100%)	225/225 (100%)	196/197 (100%)	
I病院	393/455 (86%)	113/126 (90%)	144/166 (87%)	136/158 (86%)	p=0.47
H病院	381	66	154	161	
M病院	185	57	68	60	
鹿児島大学病院	36	0	21	15	
鹿児島医療センター	4	3	1	0	
計	2,427	599	928	900	

\*; A, N, I 病院の記載は 本研究参加者/1 か月健診受診者 (参加率) として表した。

表2 心電図記録から保護者への結果発送までの日数

	全期間	前期 (H22年7~9月)	中期 (H22年10~12月)	後期 (H23年1~3月)	初期 vs 後期 t 及び p 値
A病院	7.0±1.0 (2~10)	8.0±2.1 (2~12)	6.9±1.3 (4~11)	6.4±1.3 (4~9)	10.4, p<0.0001
N病院	6.7±2.4 (3~18)	7.7±3.2 (4~18)	6.5±1.9 (3~10)	5.9±1.7 (5~11)	7.06, p<0.0001
I病院	6.5±1.9 (4~11)	6.8±2.3 (4~11)	6.7±1.7 (5~11)	6.0±1.6 (5~11)	3.33, p=0.001
H病院	11.7±6.0 (5~40)	13.2±5.6 (6~27)	13.2±6.7 (5~40)	9.6±4.7 (5~24)	4.78, p<0.0001
M病院	16.5±6.3 (6~43)	19.3±5.8 (7~30)	15.3±4.5 (6~26)	15.1±7.6 (6~43)	3.24, p=0.002

A, N, I の3病院間と H, M の2病院間では、全期間、初期、中期、後期においていずれも有意差を認めた。

## 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—

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

【目的】 乳児期 QT 延長症候群の早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行う目的に、フィージビリティースタディーを鹿児島市で行い、結果について検討した。

【研究方法】 鹿児島市内の7施設で行った。心電図 QT 時間/RR 間隔は  $V_5$  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  $0.44^{0.43}$  とした。鹿児島市では診断基準の false negative の有無を検討する目的で補正 QTc 値が  $0.42 \text{ sec}^{0.43}$  の乳児では全て再検査した。

【結果】 参加者は、2,427名であった。平均 QTc 値は男児  $0.382 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.43}$ 、女児  $0.386 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.43}$  であり、性差を認めた ( $t=4.527, p<0.001$ )。スクリーニング基準の  $0.44 \text{ sec}^{0.43}$  以上のものは2名（男児のみ）であった。QTc 値が  $0.42 \sim 0.44 \text{ sec}^{0.43}$  の乳児26名（男児15名、女児11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2名が乳児期 QT 延長症候群と診断され、治療が開始された。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、本乳児も早期診断、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】 鹿児島市の乳児期 QT 延長症候群患児の頻度は、約1,200人に1人程度であった。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  $0.44^{0.43}$  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

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）出現予防を行う目的で全国8地域においてフィージビリティースタディーを行った。

本論文では、鹿児島市で行われた研究について報告する。

#### B. 研究方法

鹿児島市内の産科施設を持つ5私立病院に協力を依頼した。分娩数は少ないが、研究分担者の所属する鹿児島大学病院および国立病院機構鹿児島医療センターでも研究を行った。全て

の病院で、文書を用いて保護者に説明した。心電図QT時間/RR間隔は研究代表者1人(MY)で行い、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<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>とした。鹿児島市では診断基準のfalse negativeの有無を検討する目的で補正QTc値が0.42~0.44 sec<sup>0.43</sup>の乳児は全て再検査をお願いし了解を得た。

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、研究開始は国立病院機構鹿児島医療センターの倫理委員会ですべて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. QTc値の分布

鹿児島市の総参加者は、2,427名であった。心電図記録ができなかった乳児はいなかった。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5名(0.21%、485名に1人)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WPW症候群2名、完全右脚ブロック2名であった。

参加者全体のQTc値の平均は0.384±0.018 sec<sup>0.43</sup>であった。男児0.382±0.018 sec<sup>0.43</sup>、女児0.386±0.018 sec<sup>0.43</sup>であり、性差を認めた(t=4.527, p<0.001)。

3心拍のQT時間/RR間隔を測定できた2,418名でのQTc値の分布をみると、スクリーニング基準の0.44 sec<sup>0.43</sup>以上を満たした乳児は2名(男児のみ)であった。QTc値が0.42~0.43 sec<sup>0.43</sup>の乳児は20名(男児13名、女児7名)、0.43~0.44 sec<sup>0.43</sup>の乳児は6名(男児2名、女児4名)であった。各群において出現率に性差はみとめなかった。0.42~0.43 sec<sup>0.43</sup>群、0.43~0.44 sec<sup>0.43</sup>群ともに全員再度心電図検査を行ったが、1か月健診時より延長している乳児は認めなかった。乳児用の補正式{QTc=QT/RR<sup>0.43</sup>}を用いる場合、スクリーニング値として0.44で妥当と考えられた。

### 2. 乳児期QT延長症候群の頻度

参加した計2,427名のうち最終的に2名が乳児期QT延長症候群と診断され、治療が開始された。鹿児島地区の乳児期QT延長症候群患児の頻度は、約1,200人に1人であった。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。

### 3. 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>1/2</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。

(症例2) 1か月健診時、補正QTc値が0.450 sec<sup>0.43</sup>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。

#### 4. QT延長症候群以外のスクリーニングの有用性について

QT延長症候群以外に、WPW症候群2名、完全右脚ブロック2名、心室期外収縮7名、上室期外収縮5名であった。WPW症候群2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

SIDS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10%いることが判ってきた<sup>15)</sup>。QT延長症候群のうち、責任遺伝子が証明される頻度は60~70%であり、実際にはSIDSとして突然死した乳児の中に乳児期QT延長症候群であった乳児が14~17%ふくまれていることになる。乳児期のQT時間は生後2か月前後が最も長く<sup>9)</sup>、また乳児突然死症候群の発生頻度も2か月前後がピークになることが知られている<sup>7,8)</sup>が、これらの事実もSIDSとQT延長症候群との関係を強く示唆している。

今回の研究で、鹿児島市の乳児期QT延長症候群の頻度は約1,200人に一人であることがわかった。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。他の1例も経過観察中QT時間の延長を認め、治療を開始した。

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も早期診断できた。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>9)</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>10)</sup>。本乳児の全身状態は良好に見え、本健診での診断がなければ重症化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。

#### 【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 Aug 15;67:388-96.
- 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) 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)
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Chin TK, Perloff JK, Williams RG, et al. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. **Circulation**. 1990;82:507-13.
- 10) Ichida F. Left ventricular noncompaction. **Circ J**. 2009 ;73:19-26.
- 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.

## 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)

#### 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) 古兼由佳子、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) 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
- 5) 牧木久樹、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

## 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 -

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

### 研究要旨

乳児期 QT 延長症候群の早期診断と、乳児期の症状（突然死、突然死ニアミス、痙攣、失神）出現予防を行う目的に、フィージビリティースタディーを行い、下記の成果を得た。

平成 22 年 8 月から平成 23 年 3 月までに福岡市（東野産婦人科）において 1 ヶ月検診時に 556 人分の 12 誘導心電図を収集した。

1. RR 時間と QT 時間、RR 時間の 0.43 ベキ乗で QT 時間を徐して求める  $QTc \text{ sec}^{0.43}$  の関係について検討し、暫定基準の妥当性について検討を行った。
2. 暫定基準値（スクリーニング値） $0.43 \text{ sec}^{0.43}$  以上をもとに QT 延長乳児を抽出し、その頻度を求めた。
3. その基準で QT 延長と判断された乳児家族に再検査をお願いし了解を得、再受診され再度心電図検査を行った乳児の QT 時間、 $QTc \text{ sec}^{0.43}$  について追跡を行った。
4. 生後 6 ヶ月の時点で上記暫定基準を用い再度 QT 延長と判断された乳児において Holter 心電図を用い心拍数と QT 時間の関係について検討した。対象として乳児期に QT 延長症候群と診断され、同時期に同じ Holter 心電図検査を行った患者の心拍数と QT 時間の関係と比較検討した。

その結果、

1. 生後 1 ヶ月時でも小児期以降と同様に QT 時間は RR 時間の影響を受け、RR 時間が短縮するほど QT 時間も短縮する。これに対し RR 時間の 0.43 ベキ乗で QT 時間を徐して求められる  $QTc$  は RR 時間の影響が少なく、適切な方法と考えられた。ただし RR 時間の 0.5 ベキ乗で QT 時間を徐して求められる  $QTc$ （Bazett）に近い補正式であり心拍数が速い乳児期に適切な基準となるか更なる検討が必要であると考えられた。
2. 生後 1 ヶ月児 556 人中 20 名（3.60%）で本暫定基準を用い  $0.43 \text{ sec}^{0.43}$  以上を示した。
3. 同意が得られ経過観察が可能であった 14 名中生後 2 ヶ月時に 12 誘導心電図を行えた 13 名では、 $QTc \text{ sec}^{0.43}$  は 11 名（84.6%）で低下を示し、10 名（76.9%）が  $0.43 \text{ sec}^{0.43}$  以下となった。
4. 生後 6 ヶ月の時点で本暫定基準を用い  $0.43 \text{ sec}^{0.43}$  以上を示したものは 3 名であった。これらに Holter 心電図検査を行い心拍数に対する QT 時間の変化の傾き（ $QT=kRR+A, k$ ：傾き）について 0 時から 5 時、9 時から 20 時で検索した。Case1：0 時から 5 時  $k=0.406$ 、9 時から 20 時  $k=0.402$ 、Case2：0 時から 5 時  $k=0.400$ 、9 時から 20 時  $k=0.339$ 、Case3：0 時から 5 時  $k=0.390$ 、9 時から 20 時  $k=0.384$  であった。これに対し乳児期早期に全く無症状であるが心電図上洞性徐脈で気づかれ QT 延長症候群と診断された 1 例（図 7）では、0 時から 5 時  $k=0.285$ 、9 時から 20 時  $k=0.380$  と Case1,2,3 に対し心拍数に対する QT 時間の変化の傾き  $k$  は小さかった。同 QT 延長症候群例の同胞幼児では 0 時から 5 時  $k=0.138$ 、9 時から 20 時  $k=0.122$  とさらに  $k$  は

小さい値を示した。

以上より本研究で用いた補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)<sup>0.43</sup> は RR 時間の影響が少なく、適切な方法と考えられた。ただし RR 時間の 0.5 ベキ乗で QT 時間を徐して求められる QTc (Bazett) に近い補正式であり心拍数が速い乳児期に適切な基準となるか更なる検討が必要であると考えられた。本暫定基準を用い乳児期 QT 延長者を抽出する場合、必ずその後の経過を見て判定をする必要があると考えられる。

乳児期でも心拍数に対する QT 時間の変化を評価することは小児期以降と同様に有効である可能性があり、またその変化は年齢が進むにつれ顕著化する可能性が考えられ、QT 延長症候群における QT 延長の判断には心拍数のみならず年齢を加味した基準作りが必要であることを指し示すものと考えられた。

## 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<sup>1,5)</sup>。一方で、乳児期に発症する QT 延長症候群は重症である<sup>6,7)</sup>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、乳児期における QT 延長症候群の早期診断と、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。そのために、福岡市で行った生後 1 ヶ月検診時に収集した心電図情報を元に QT 延長抽出の方法について検討した。

## B. 研究方法

平成 22 年 8 月から平成 23 年 3 月までに福岡市 (東野産婦人科) において行われた 1 ヶ月検診時に得られた 556 人の 12 誘導心電図から

1. RR 時間と QT 時間、RR 時間の 0.43 ベキ乗で QT 時間を徐して求める QTc sec<sup>0.43</sup> の関係について検討し、暫定基準の妥当性について検討を行った。
2. 暫定基準値 (スクリーニング値) 0.43 sec<sup>0.43</sup> 以上をもとに QT 延長乳児を抽出し、その頻度を求めた。
3. その基準で QT 延長と判断された乳児家族に再検査をお願いし了解を得、再受診され再度心電図検査を行った乳児の QT 時間、QTc sec<sup>0.43</sup>

について追跡を行った。

4. 生後 6 ヶ月の時点で上記暫定基準を用い再度 QT 延長と判断された乳児において Holter 心電図を用い心拍数と QT 時間の関係について検討した。対象として乳児期に QT 延長症候群と診断され、同時期に同じ Holter 心電図検査を行った患者の心拍数と QT 時間の関係と比較検討した。

## (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)を遵守して行なった。

## C. 研究結果

1. 図 1 に示すごとく生後 1 ヶ月時でも小児期以



降と同様に QT 時間は RR 時間の影響を受け、RR 時間が短縮するほど QT 時間も短縮する。これに対し RR 時間の 0.43 ベキ乗で QT 時間を徐して求める QTc はこの前向き研究でも RR 時間の影響が少なかった。

2. 生後 1 ヶ月児 556 人中 20 名 (3.60%) で本暫定基準を用い 0.43sec<sup>0.43</sup> 以上を示した。

3. 同意が得られ経過観察が可能であった 14 名中生後 2 ヶ月時に 12 誘導心電図を行えた 13 名では、QTc sec<sup>0.43</sup> は 11 名 (84.6%) で低下を示し、10 名 (76.9%) が 0.43sec<sup>0.43</sup> 以下となった。

(図 3)

4. 生後 6 ヶ月の時点で本暫定基準を用い 0.43sec<sup>0.43</sup> 以上を示したものは 3 名であった。これらに Holter 心電図検査を行い心拍数に対する QT 時間の変化の傾き ( $QT=kRR+A$ , k : 傾き) について 0 時から 5 時、9 時から 20 時で検索した。Case1 (図 4) 0 時から 5 時  $k=0.406$ 、9 時から 20 時  $k=0.402$ 、Case2 (図 5) 0 時から 5 時  $k=0.400$ 、9 時から 20 時  $k=0.339$ 、Case3 (図 6) 0 時から 5 時  $k=0.390$ 、9 時から 20 時  $k=0.384$  であった。これに対し乳児期早期に全く無症状であるが心電図上洞性徐脈で気づかれ QT 延長症候群と診断された 1 例 (図 7) では、0 時から 5 時  $k=0.285$ 、9 時から 20 時  $k=0.380$  と Case1,2,3 に対し心拍数に対する QT 時間の変化の傾き k は小さかった。同 QT 延長症候群例の同胞幼児 (図 8) では 0 時から 5 時  $k=0.138$ 、9 時から 20 時  $k=0.122$  とさらに k は小さい値を示した。

#### D. 考察

今回の生後 1 ヶ月の乳児に用いた暫定基準 QTc sec<sup>0.43</sup> は、RR 時間の影響が少なくこの時点では有用な基準と思われる。QT 時間は個人においても心拍数により変動するものであり Bazzet (QT 時間を RR 時間の平方根で補正) や Fridericia (QT 時間を RR 時間の三乗根で補正) など様々な補正が試みられており、現在学校心臓検診では心拍数の影響が少ない Fridericia の

補正式を用いることが推奨されている。今回用いた補正式は RR 時間の 0.43 ベキ乗で QT 時間を補正したものであるが図 \* に示すごとく一般的には速い心拍では推奨されない Bazett の式に近い補正式である。したがって 1 ヶ月検診時の QT 延長抽出基準として適切か否か今後更なる検討が必要と考えられる。

今回の検討で 1 ヶ月検診時に 0.43 sec<sup>0.43</sup> 以上を示し、生後 2 ヶ月時に 12 誘導心電図を行えた 13 名では、QTc sec<sup>0.43</sup> は 11 名 (84.6%) で低下を示し、10 名 (76.9%) が 0.43sec<sup>0.43</sup> 以下となった。したがって本暫定基準を用い QT 延長者を抽出する場合、必ずその後の経過を見て判定をする必要があると考えられた。

乳児における Holter 心電図を用いた RR 時間に対する QT 時間の変化は、QT 延長症候群患者 (LQT1) ではより少なく (傾き k が小さく)、乳児においても参考の指標になりうると考えられた。またその変化は年齢が進むにつれ顕著化する可能性が考えられ、QT 延長症候群における QT 延長の判断には心拍数のみならず年齢を加味した基準作りが必要であることを指し示すものと考えられた。

#### E. 結論

本研究で用いた補正 QTc 値 = (QT 時間) / (RR 間隔)<sup>0.43</sup> は RR 時間の影響が少なく、適切な方法と考えられた。ただし RR 時間の 0.5 ベキ乗で QT 時間を徐して求められる QTc (Bazett) に近い補正式であり心拍数が速い乳児期に適切な基準となるか更なる検討が必要であると考えられた。本暫定基準を用い乳児期 QT 延長者を抽出する場合、必ずその後の経過を見て判定をする必要があると考えられる。

乳児期でも心拍数に対する QT 時間の変化を評価することは小児期以降と同様に有効である可能性があり、またその変化は年齢が進むにつれ顕著化する可能性が考えられ、QT 延長症候群における QT 延長の判断には心拍数のみならず

らず年齢を加味した基準作りが必要であることを指し示すものと考えられた。

## 【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 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) 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.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) 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.
- 3) 住友直方, 岩本真理, 牛ノ濱大也, 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. 学会発表

- 1) 檜垣高史, 堀米仁志, 立野 滋, 牛ノ濱大也, 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

## 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

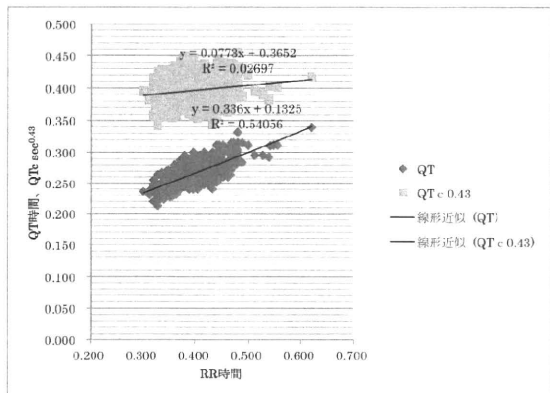


図1：RR時間とQT時間、QTc sec<sup>0.43</sup>の関係

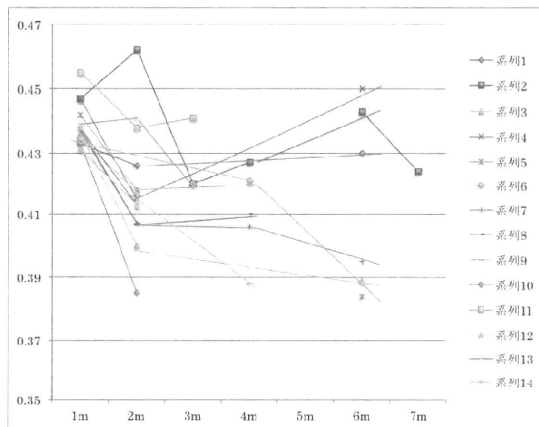


図3: 系列は今回用いた暫定基準により1ヶ月時(1m)に0.43以上と判定された例の経時的変化  
縦軸：QTc sec<sup>0.43</sup>、横軸：生後月数

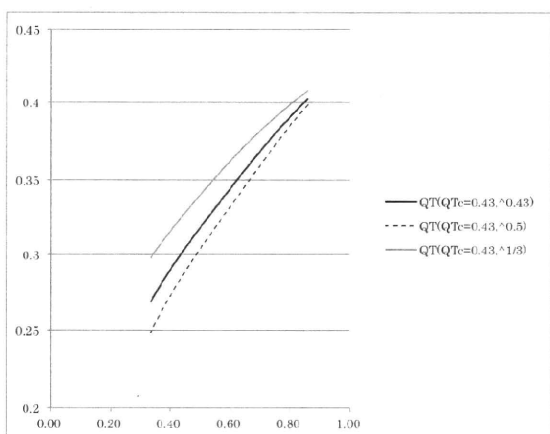


図2：RR時間に対する各QTc=0.43の関係  
0.43ベキ乗：今回用いた暫定基準、0.5ベキ乗：Bazettによる補正式、1/3ベキ乗：Fridericiaによる補正式  
縦軸：QTc、横軸：RR時間

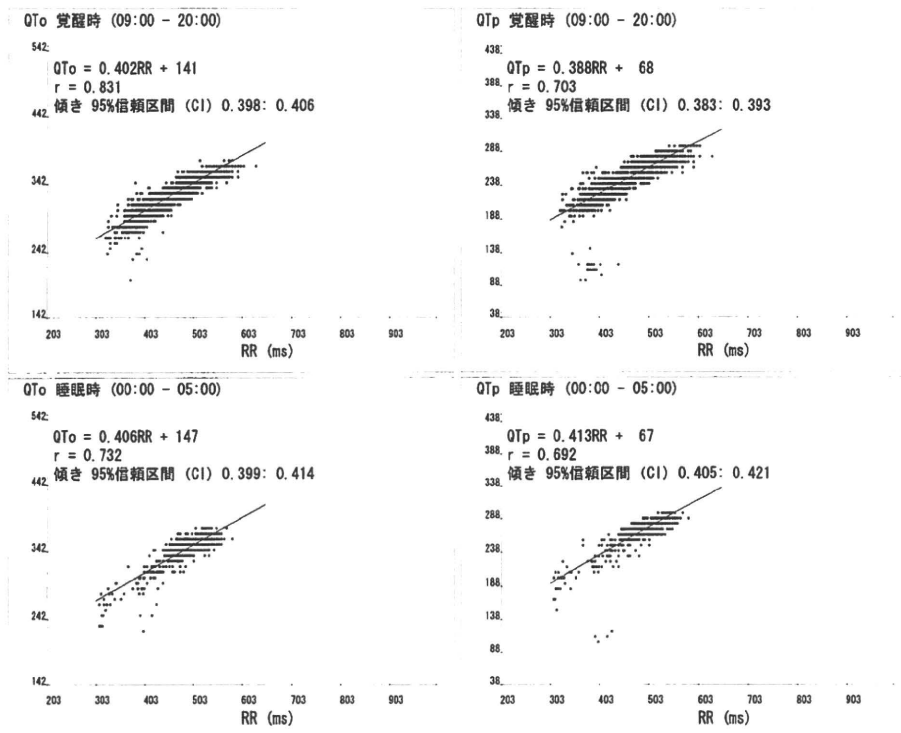


図4 : Case1 の Holter 心電図による QT 時間と RR 時間の時間ごとの関係

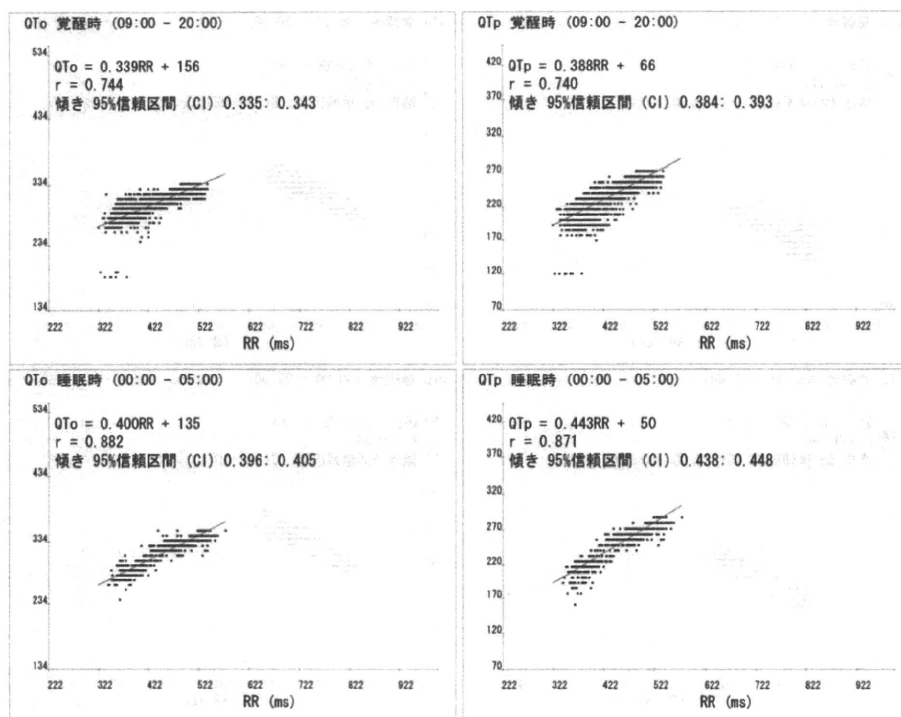


図5 : Case2 の Holter 心電図による QT 時間と RR 時間の時間ごとの関係

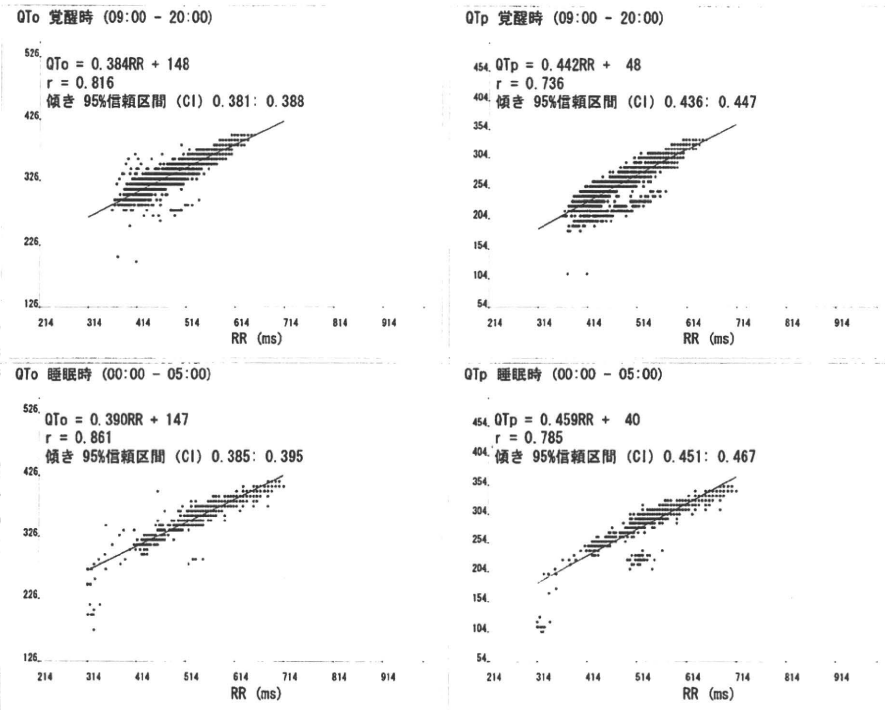


図 6 : Case3 の Holter 心電図による QT 時間と RR 時間の時間ごとの関係

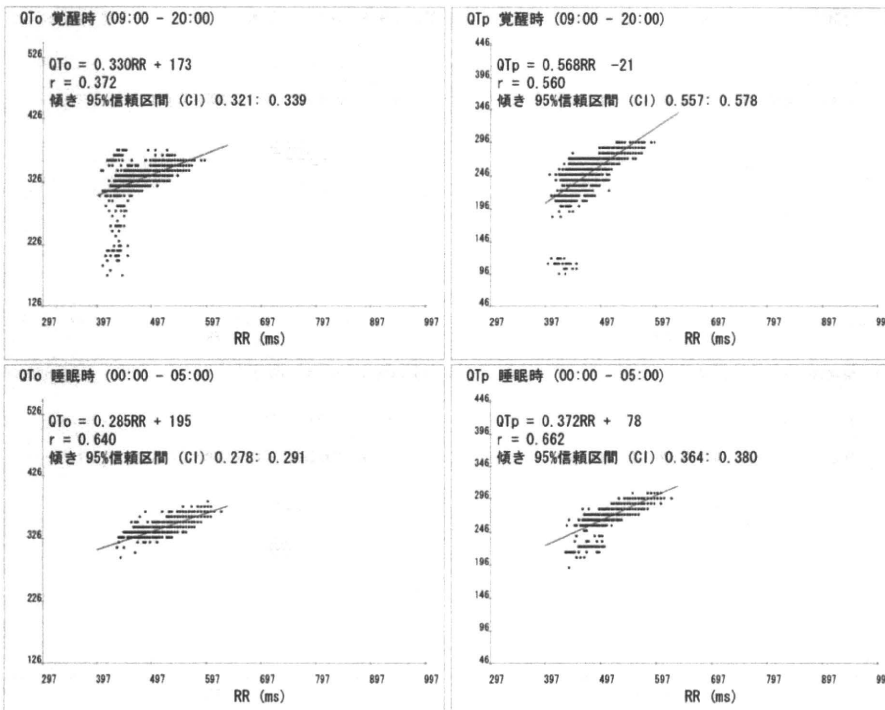


図 7 : QT 延長症候群 (LQT1) 乳児の Holter 心電図による QT 時間と RR 時間の時間ごとの関係

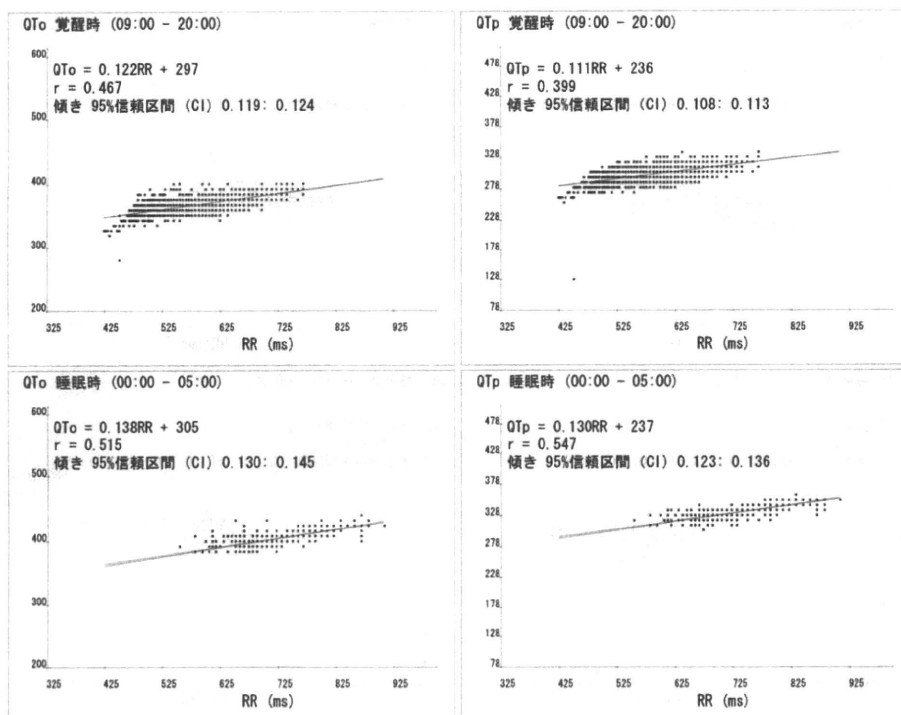


図8：QT延長症候群 (LQTI) 乳児の同胞幼児のHolter心電図によるQT時間とRR時間の時間ごとの関係

## 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

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 准教授

### 研究要旨

先天性 QT 延長症候群 (LQT) はイオンチャネルの遺伝子変異により心電図上の QT 時間の延長、心室頻拍症、倒錯型心室頻拍 (torsade de pointes) を示して、失神、けいれん、突然死をきたす症候群である。最近、わが国の乳児死因の第 3 位を占める乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome; SIDS) で死亡した乳児の遺伝子検査により、その一部は LQT の遺伝子変異を持っていることがわかってきた。しかし、わが国では乳幼児期に心電図検診は行われないため、新生児期・乳児期の QT 時間の標準値は確立していない。したがって症状がなければ乳児期に LQT が診断されることはなく、突然死が初発症状となることさえある。そこで、研究分担者の一施設・筑波大学附属病院で出生した満期・成熟児で 1 か月健診を受診し、心肺疾患その他心電図に影響を及ぼす可能性のある基礎疾患が否定された乳児 228 例を対象として、心電図検査を行った。この中に心室頻拍、房室ブロックなど明らかな LQT 関連の不整脈を合併した症例や、失神、けいれん、突然死などの症状を呈した症例は 1 例もなかったが、これらの QT 時間、心拍数 (RR 間隔) で補正した QTc 時間の結果は研究代表者の研究総括報告書に記載されている。

また、新生児期・乳児期に発症する LQT の発生状況、遺伝的背景、臨床経過を明らかにし、SIDS との関連を検討することを目的として全国調査を行った。全国の 38 施設から計 72 例が登録され、そのうち 39 例では遺伝子型が確定していた。出生前後の早期から心室頻拍や房室ブロックなど生命にかかわる難治性不整脈を呈したのはほとんどが 2 型 (KCNH2 変異) と 3 型 (SCN5A 変異) および遺伝子型未確定例であった。小児期以降もっとも頻度の高い 1 型 (KCNQ1 変異) の多くは家族歴の存在が契機となって診断され、洞性徐脈のみを呈して、早期から重症不整脈を伴うことはなかった。これらの LQT の全国集計例と SIDS の文献集計例を遺伝子変異部位のオーバーラップからみれば、特に 3 型 LQT が SIDS の原因の一つとなっている可能性が示唆された。3 型は安静時、睡眠時に心室性不整脈を起こしやすく、睡眠時に発症しやすい SIDS と共通性がある。しかし、2 型 LQT では SIDS の遺伝子変異部位と一致せず、他の因子の関与も否定できない。両者の関係を論じるには今後多くの症例を対象として遺伝的背景をふまえた検討が不可欠であると考えられた。

### A. 研究目的

先天性 QT 延長症候群 (LQT) は、イオンチャネルの遺伝子変異により心電図上の QT 時間の延長、心室頻拍症、倒錯型心室頻拍 (torsade de pointes) を示して、失神、けいれ

ん、突然死をきたす症候群である。最近、わが国の乳児死因の第 3 位を占める乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome; SIDS) で死亡した乳児の遺伝子検査により、その一部は LQT の遺伝子変異を持っていることがわか

ってきた。しかし、わが国では特に症状がない限り乳幼児期に心電図検査は行われないため、新生児期・乳児期のQT時間の標準値は確立していない。したがって症状がなければ乳児期にLQTが診断されることはなく、突然死が初発症状となることさえある。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。

また、周生期から乳児期の早期に発症するLQTは重症に経過し、難治性のことが多いため、SIDSの関連がある可能性がある。しかし、わが国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過は十分に明らかにされているとは言えず、これらの疾患の臨床情報と遺伝情報を統合した新たな効果的診断・治療法の確立が強く求められている。そこで本研究では、国内における発生状況、治療状況、予後について調査を行い、臨床情報と遺伝情報を詳細に検討し、その特徴を明らかとした。

## B. 研究方法

筑波大学附属病院で出生した満期・成熟児で、1か月健診を受診し、心肺疾患その他心電図に影響を及ぼす可能性のある基礎疾患が否定された乳児を対象とした。本研究への参加を希望する保護者(親権者)の乳児のみを対象として、統一書面を用いて申請者または研究分担者が研究の目的と方法を説明し、同意を得た上で心電図記録を行った。標準12誘導心電図を記録し、QT時間、補正QT時間(QTc)を計測する。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と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。心電図記録は当院小児科外来において通常の心電計を用いて標準12誘導記録を行った。検査費用は本研究費で負担した。対象となる乳児の記録した心電図の判読は当院で1~2週間程度で行い、匿名化した心電図デ

ータおよび添付のアンケート用紙を研究班代表者(国立病院機構鹿児島医療センター小児科部長 吉永正夫)に郵送した。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週間程度を目安に申請者が保護者にその旨を報告し、当院再受診を勧めて、心電図の再検を行った。その場合の費用は保険診療とした。また、QT延長の所見がみられ保護者が遺伝学的検査を希望した場合は、国立循環器病センターで遺伝子検査を保険診療の範囲内で行った。その場合、遺伝学的情報と症状およびその出現時期との関係を解明する。心電図で有意な所見がなかった場合は、研究班代表者から直接、保護者に別紙の結果報告書を郵送した。

また、周生期から乳児期の早期に発症するLQTの調査に関しては、日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学会研究会幹事の施設を中心に、全国の主要な周産期・小児循環器施設を対象として調査を行った。以前から本分担者が中心となって行っている調査を継続する形で行った。はじめに再度、症例の有無を調査し(一次調査)、新たな症例があると回答した施設を対象として詳細な調査を行った(二次調査)。二次調査の項目は下記の通りである。

- ① 施設名、症例の施設内匿名化番号、イニシャル、生年月、性
- ② 診断時の年齢(月齢)または妊娠週数
- ③ 臨床症状(胎児・新生児期不整脈、心拍数、失神、痙れん、心不全、救命された心停止、その他)
- ④ 心電図所見と不整脈(心拍数、発症時心電図上のQT時間、洞性徐脈、心室心拍、倒錯型心室頻拍、房室ブロック、その他の不整脈)
- ⑤ 家族歴の有無(先天性QT延長症候群、その他の不整脈、突然死など)及びその予後
- ⑥ 遺伝子型
- ⑦ 治療内容:急性期治療及び慢性期治療(薬物治療:種類、投与量、投与開始時年齢、



投与期間)

(デバイス治療：ペースメーカー、植込み式除細動器などの種類と施行時年齢)

⑧ 観察期間

⑨ 予後（生存／死亡、心停止による神経学的後遺症の有無）

これらの全国調査によって登録された胎児・新生児期・乳児期発症の先天性QT延長症候群その他の遺伝性不整脈について、特に遺伝的背景に注目して臨床経過、治療とその効果、予後について解析した。遺伝性不整脈の乳児突然死症候群への関与については、文献的に報告されている乳児突然死症候群の遺伝子変異の種類と、今回の調査で登録された症例の遺伝子変異との関連を考察した。

#### （倫理面への配慮）

遺伝性不整脈の全国調査は「疫学研究」に該当すると考えられ、「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられる。本調査は筑波大学附属病院倫理委員会に倫理審査申請し、承認を得ている。これまでに集積した遺伝子診断例および新たに診断された例については、いずれも臨床データを匿名化した上で再構築し、データベース化して公開することについて、あらためて各研究協力施設において患者、家族の同意を得るものとした。

### C. 研究成果

1 か月健診で心電図記録を行ったのは計 228 例であった。これらの QT 時間、心拍数 (RR 間隔) で補正した QTc 時間の結果は全国から集められた全症例で集計されたため、研究代表者の研究総括報告書に記載されている。筑波大学附属病院で心電図記録された対象のなかに、心室頻拍、倒錯型心室頻拍 (torsade de pointes)、房室ブロックなど明らかな LQT 関連の不整脈を合併した症例や、失神、けいれん、突然死な

どの症状を呈した症例は 1 例もなかった。LQT の遺伝子検査を施行された症例もなかった。

周生期から乳児期の早期に発症した LQT の調査に関しては、全国 38 施設から 72 例の登録があった。胎児期診断例が 23 例、新生児期診断例が 35 例、乳児期が 14 例であった。これらの早期発症例は洞性徐脈、心室頻拍、房室ブロックの合併率が高く、突然死例または救命された心停止例も 14 例にみられた。

遺伝子検査は 72 例中 49 例 (68%) で施行され、そのうち 39 例 (79%) で遺伝子型が同定された。心室頻拍、房室ブロックを合併して緊急の治療を必要としたのは先天性 QT 延長症候群 2 型 (KCNH2 遺伝子変異)、3 型 (SCN5A 遺伝子変異) および遺伝子変異を同定できなかった症例がほとんどを占めた。これらのタイプはいずれも家族歴の存在は 30%以下であり、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多かった。一方、先天性 QT 延長症候群 1 型は洞性徐脈が主な症状で、緊急治療を要する不整脈を合併することはほとんどなく、家族歴の存在が診断の契機となることが多かった。

乳児突然死症候群と遺伝性不整脈の関連について：先天性 QT 延長症候群 3 型では本研究で登録された症例の SCN5A 遺伝子変異と乳児突然死症候群で報告されている遺伝子変異との間にオーバーラップがみられた。これらは突然死の原因となる変異部位 (ホットスポット) であると考えられ、遺伝性不整脈が一部の突然死の原因となっている可能性を示唆している。しかし、先天性 QT 延長症候群 2 型では乳児突然死症候群で報告されている遺伝子変異の部位との間に明らかな差異があり、前者ではポア部位 (イオンが通る部位) の変異がほとんどであったにもかかわらず、後者ではポア以外の部位の変異がほとんどであり、不整脈以外の因子が病態を修飾している可能性が示唆された。

#### D. 考察

本研究では、研究代表者及び全国の研究分担者の施設およびその関連施設で、乳児健診時（生後1か月）に統一して通常の12誘導心電図を計測し、同月齢層の心電図所見特にQT時間の標準値をほぼ確立することができた。わが国において健常乳児の心電図を数千人規模で計測されたことは今までに無く、今後、先天性QT延長症候群をはじめとする乳児期早期発症の遺伝性不整脈の診断、SIDS症例における遺伝性不整脈関与を検討して行く上で、重要な基礎データを提供するものと思われる。（実際のQT時間、QTc値については、研究代表者の報告書を参照のこと）

一方、症状を呈するか、家族歴の存在からスクリーニング心電図で診断された早期発症のLQTに関する全国調査結果で注目すべきことは、80%以上が胎児期（妊娠後期）から新生児期に発症し、新生児期の中でも生後0～2日に一番の発症ピークがあったこと、その多くが心室頻拍や房室ブロック、失神、けいれん、心停止など重症な症状を呈して診断されるため、緊急の対応を必要としていたことである。また、遺伝学的な背景から見ると、これらの症例の多くは2型または3型の先天性QT延長症候群であり、遺伝子変異のタイプに特徴があることが示された。しかし、その半数以上は家族歴がなかったため、出生後の重症な臨床経過を予測されたものは少なかった。一方、1型の先天性QT延長症候群は80%以上が家族歴陽性で、出生後早期にスクリーニングで心電図検査を施行されて診断された症例が多く、早期から治療を要する重症な不整脈を呈したものはほとんどなかった。

従来、先天性QT延長症候群は小学校入学時の心電図検診で初めて診断されたり、小児期から思春期にかけて失神などの症状を呈して診断されることがもっとも多く、遺伝子型では1型が最多で、2型、3型がそれに続くことが知

られている。しかし、周生期～乳児期に重症な不整脈を呈して診断されるものは遺伝子型の割合が異なり、難治性のものが多く、緊急の対応を必要とするにもかかわらず、家族歴からは発症を予測できないことが示された。現在、日本では、症状がない限り、心電図検査を初めて受けるのは小学校入学後であるが、新生児期～乳児期の心電図スクリーニングについて議論する必要性が示され、あらためて今回の乳児健診時の心電図に関する研究の意義を裏付けるものであった。

今回集積した1か月乳児のQT時間の正常値をもとに、LQTの可能性のある乳児の抽出基準を策定し、乳児突然死症候群における遺伝性不整脈の関与について検討し、一部のSIDSの予防に役立てていく必要がある。全国集計と文献集計による検討において遺伝子変異部位のオーバーラップからみれば、特に3型のLQTがSIDSの原因の一つとなっている可能性が示唆された。3型は安静時、睡眠時に心室性不整脈を起こす特徴があるため、睡眠時に発症しやすい乳児突然死と共通性がある。しかし、2型の先天性QT延長症候群では乳児突然死症候群の遺伝子変異部位と一致せず、他の因子の関与も否定できない。両者の関係を論じるには今後多くの症例を対象として遺伝子背景をふまえた検討が不可欠であると考えられた。

#### E. 結論

一部のSIDS症例の原因となっている可能性があるLQTを、生後1か月の心電図から診断するための抽出基準を策定することができた。早期発症のLQTに関する全国調査では、以下のことが明らかとなった。①早期から重症不整脈を呈する症例の多くは3型及び2型の先天性QT延長症候群であり、難治例が多い。②これらの難治性不整脈に対しては早期からβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を行い、必要な場合には新

生児であってもペースメーカー治療を併用することによって救命率を上げることができる。

③先天性 QT 延長症候群（特に 3 型）は一部の乳児突然死症候群の原因となっている可能性がある。これらの予防においては詳細な遺伝子型に基づいて薬剤を選択することが重要である。

④今後さらに遺伝性不整脈と乳児突然死例の遺伝学的背景を解析することにより、両者の関係を明らかにすることができ、早期介入によってわが国の乳児死亡率を現在よりさらに低下させることができる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 Arrhythmia and Electrophysiol* 2010;3:10-17
- 2) Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Yoshida K, Aonuma K. Isolation of pulmonary vein and superior vena cava for paroxysmal atrial fibrillation in a young adult with left ventricular non-compaction. *Europace*. 2010 ;12:1040-1041
- 3) 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.
- 4) 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):391-397.
- 5) Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Aonuma K. Focal Atrial Tachycardia Originating From Inside the Inferior Vena Cava Late After Surgical Repair of Congenital Heart Defects. *Pediatr Cardiol*. 2011 [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

- 1) Cuneo BF, Horigome H, Eckstein G, Strasburger JF, Wakai RT. Fetal long QT syndrome: The QTc predicts symptom severity – A magnetocardiographic study-. *Circulation* 2009; 120(18) suppl 2: 2007.
- 2) Horigome H, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi M, Sumitomo N, Nagashima M: Relationship between gene mutations of infants with long QT syndrome and those detected in SIDS victims. The 46th Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. July 7, 2010 (Chiba)
- 3) 堀米仁志. 第 23 回九州小児不整脈研究会 特別講演「胎児期から乳児期に発症する遺伝性不整脈—心磁図と独立成分分析の応用を含めて—」平成 22 年 10 月 30 日 (熊本・阿蘇)
- 4) 堀米仁志. 第 27 回新潟小児腎・循環器フォーラム「胎児期から小児科にみられる遺伝性不整脈の臨床」平成 22 年 11 月 19 日 (新潟)
- 5) Horigome H, et al: Clinical characteristics of long QT syndrome diagnosed in infancy and comparison of their gene mutations with those in SIDS victims. 第 75 回日本循環器学会総会・学術集会 シンポジウム (採択・発表予定) 東日本大震災のため延期となり、平成 23 年 8 月 (横浜) 発表予定

## 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 |

## フィージビリティスタディー結果に関する検討 - 愛知県 -

研究分担者 長嶋正實 あいち小児保健医療総合センター

### 研究要旨

乳児期QT延長症候群と乳児突然死症候群と関連を示唆する報告が散見される。乳児期の突然死、突然死ニアミスとQT延長症候群との関連を明らかにすることを重要なことであるがそのためには乳児期QT延長症候群の診断基準を作成することが必要である。今回は生後1カ月の乳児を対象とする前方視的研究に参加した。

出生後から産科退院までの間に、父母に対して研究目的とその意義について書面を用い説明した。その目的と意義を理解し、心電図記録の了解を得た父母の新生児を対象とし、1ヵ月健診の際にアンケート調査および12誘導心電図を記録した。2010年9月8日より記録を開始し、2011年3月30日まで記録した。その間に出生した新生児は324名であったが、対象者となり心電図記録ができたものは269名であった。

1ヵ月健診時の乳児の補正QTc値は $0.382 \pm 0.017 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.424 \pm 0.018 \text{ sec}^{0.5}$ であった。269名のうちQTc値が $0.44 \text{ sec}^{0.43}$ 以上の超す例はなく、最長補正QTc値は $0.424 \text{ sec}^{0.43}$ 、 $0.449 \text{ sec}^{0.5}$ であった。またT波の形状からQT延長症候群が疑われたものが1名いたが、再検査で正常範囲内と診断できた。

今後、対象児を増やすことでQT延長症候群を発見できる機会が増え、乳児突然死症候群とQT延長症候群との関連はさらに明らかになる可能性があり、次代を担う子どもの健全育成に大きく貢献することが示唆された。

### 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QT延長症候群との関連が報告されている<sup>14)</sup>が、QT延長の定義や延長している場合の治療アルゴリズムなどは明らかにされていない。乳児突然死症候群予防のために厚生労働科学研究班（班長：吉永正夫）「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」が組織された。全国で約5000人の乳児を対象に研究を行うことを目的とし、その研究の一部として愛知県地区でも検討した。

### B. 研究方法

#### (1) 心電図記録

愛知県半田市のフタバクリニックで出生した乳児を対象とした。出生後から産科退院までの間に、父母に対して研究目的とその意義について書面を用いて説明した。その目的と意義を理解し、心電図記録の了解を得た父母の新生児を対象とし、1ヵ月健診の際にアンケート調査および12誘導心電図を記録した。2010年9月8日より開始し、2011年3月30日まで記録した。その間に出生した新生児は324名であったが、対象者となり心電図記録ができたものは269名であった。心電図記録は安静時に記録することに努め、哺乳しながら記録したり、母親が抱っ