

201024108A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

胎児・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の実態調査、
診断・治療ガイドライン作成
並びに生体資料のバンク化

(H22-難治-一般-053)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 堀米 仁志

平成 23 年 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 胎児・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の実態調査、
診断・治療ガイドライン作成並びに生体資料のバンク化に関する研究
堀米 仁志

II. 分担研究報告

1. 乳児突然死症候群における心筋ナトリウムチャンネル遺伝子 SCN5A の変異
Mutations of cardiac Na⁺ Channel Gene,
SCN5A, in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)
堀江 稔
2. 乳児期早期の QT 延長症候群 5 例の検討
吉永 正夫
3. 胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成
住友 直方
4. 日本人におけるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍
Ryanodine 遺伝子変異の有無と臨床的特徴、予後との関係
清水 渉
5. SIDS の原因となりうる新規難治性遺伝性不整脈
—QT 短縮症候群の抽出について—
鈴木 博
6. 先天性 QT 延長症候群における胎児・新生児徐脈の合併に関する研究
竹田津未生
7. EBM に基づいた遺伝性不整脈における薬物の治療効果判定と
治療ガイドライン作成のための統計学的手法の確立
高橋 秀人

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

研究班名簿

	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	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専攻小児内科学	准 教 授
研究分担者	堀江 稔	滋賀医科大学呼吸循環器内科学	教 授
	吉永 正夫	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	部 長
	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
	清水 涉	国立循環器病研究センター心臓血管内科 不整脈部	医 長
	鈴木 博	新潟大学医歯学総合病院小児科	助 教
	竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科	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療情報学	准 教 授
研究協力者	岩本 真理	横浜市立大学附属病院小児循環器科	准 教 授
	後藤 浩子	岐阜県総合医療センター小児循環器科	医 長
	加藤 愛章	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学	大 学 院 生
	上野 倫彦	北海道大学小児科	助 教
	牛ノ濱大也	福岡市立こども病院・感染症センター循環器科	医 長
	小山耕太郎	岩手医科大学医学部小児科	教 授
	梶野 浩樹	旭川医科大学小児科	准教授
	川瀧 元良	神奈川県立こども医療センター新生児科	医 長
	白石裕比湖	自治医科大学小児科	教 授
	田中 靖彦	静岡県立こども病院新生児科	医 長
	檜垣 高史	愛媛大学医学部小児科	准教授

(敬称略)

(胎児・) 新生児期、乳児期に発症する先天性 QT 延長症候群の診断・治療指針 (案)

新生児期、乳児期に先天性 QT 延長症候群(LQTS)を疑う契機

- ① 症状：失神、痙攣、哺乳不良、間欠的チアノーゼ、持続性の徐脈、心不全
- ② 心電図所見： QT 延長 (*)、T 波形態の異常、不整脈（持続性洞性徐脈、房室ブロック、間欠的心室頻拍・倒錯型心室頻拍）
- ③ QT 延長症候群・不整脈・突然死の家族歴の存在

乳児期早期先天性 QT 延長症候群の診断

- ① 先天性 QT 延長症候群診断の基本は心電図上の QT 時間の延長である。 (*)
- ② 持続性洞性徐脈、房室ブロック、間欠的心室頻拍、家族歴存在のうち、2 項目以上ある場合は心電図検査を繰り返し行うとともに、遺伝子検査を積極的に行う。家族の心電図検査も重要である。
- ③ 胎児・新生児期、乳児期早期から心室頻拍・倒錯型心室頻拍、房室ブロックを呈して重症な経過をたどる例は、LQTS2 型 (*KCNH2* 変異)、LQTS3 型 (*SCN5A* 変異) が多い。この場合、家族歴のない症例が半数以上を占め、必ずしも家族歴から発症を予測できない。
- ④ 心電図の T 波形から LQTS1~3 型をある程度鑑別することが可能で、特に典型的な late-appearing T を示す場合は LQTS3 型、bifid T を示す場合は LQTS2 型の可能性が高い。
- ⑤ LQTS1 型 (*KCNQ1* 変異) は胎児・新生児期、乳児期には洞性徐脈のみを呈することが多い。

治療指針

- ① 遺伝子型を早期に確定することは困難であるため、遺伝子型が不明であっても、心室頻拍を繰り返す重症例に対しては β 遮断薬、ナトリウムチャンネル遮断薬 (メキシレチン)、マグネシウムなどを中心とした積極的な多剤薬剤治療が推奨される。
- ② 徐脈 (房室ブロックを含む) 誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児・乳児であっても遅滞なくペースメーカー治療、植込み型除細動器治療 (ICD) を行うことが救命のために必要となることがある。
- ③ 慢性期予防治療に用いる薬剤は β 遮断薬、ナトリウムチャンネル遮断薬 (メキシレチン) の単独または併用が中心となる。LQTS 3 型が疑われる場合はメキシレチンを投与することが推奨されるが、 β 遮断薬は必ずしも禁忌ではなく、両者を併用した方が有効な場合もある。LQTS 1, 2 型でもメキシレチンは有効なことがある。薬剤の選択には臨床的な効果を重視する。

* 乳児期早期の QT 時間の標準値は、厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「乳児期 QT 延長症候群の診断基準と治療アルゴリズム作成による突然死予防に関する研究」 (研究代表者: 国立病院機構鹿児島医療センター小児科 吉永正夫) の平成 22 年度研究報告書を参照する。

I. 総括研究報告

胎児・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の実態調査、診断・治療ガイドライン作成並びに
生体資料のバンク化に関する研究

研究代表者 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

胎児・新生児期・乳児期に発症する難治性遺伝性不整脈（特に先天性QT延長症候群：LQT）の発生状況、遺伝的背景、臨床経過を明らかにして、その診断基準、治療法を確立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）で、一部が8型であった。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。2型と3型のLQTは単剤治療では十分な効果が得られず、早期から多剤抗不整脈薬による治療が必要であり、さらに徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す場合は、新生児期・乳児期であっても遅滞なくペースメーカー／植込み型除細動器治療を行うことが救命のために必要であることが示された。遺伝子検査には時間がかかるため、遺伝子型が不明であっても、早期から心室頻拍や房室ブロックを呈する症例に対しては、β遮断薬、ナトリウムチャンネル遮断薬（メキシレチン）、マグネシウムを中心とした積極的な治療が推奨される。また、今回の登録例の約半数では遺伝子型が未施行または未確定であり、さらに積極的に遺伝子検査を行って、遺伝子型に応じた臨床症状の特徴と有効な治療薬剤を明確にしていく必要性が示唆された。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

堀江 稔・滋賀医科大学呼吸循環器内科 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
吉永正夫・国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長
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
高橋秀人・筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
鈴木 博・新潟大学医歯学総合病院小児科 助教
竹田津未生・埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 准教授

A. 研究目的

胎児・新生児期・乳児期に発症する遺伝性不整脈（特に先天性QT延長症候群）は重症に経過し、難治性のことが多いと考えられているが、わが国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過は明らかでなく、その診断基準、治療法は確立されていない。また、近年の分子生物学の進歩により、わが国の乳児死因第3位を占める乳幼児突然死症候群（SIDS）の一部は遺伝性不整脈が原因となっていることが明らかとなり、臨床情報と遺伝情報を統合した新たな効果的治療法の確立が強く求められている。そこで本研究では、これらの疾患の新たな診断、治療アルゴリズムを確立することを目的として、その第一段階として、発生状況、治療状況、予後について全国調査を行い、臨床情報と遺伝情報を詳細に検討し、その特徴を明らかにした。

B. 研究方法

日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学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、胎児・新生児期・乳児期に発症した先天性QT延長症候群その他の遺伝性不整脈に関する調査を行った。はじめに症例の有無を調査し（一次調査）、症例の経験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、痙攣、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。

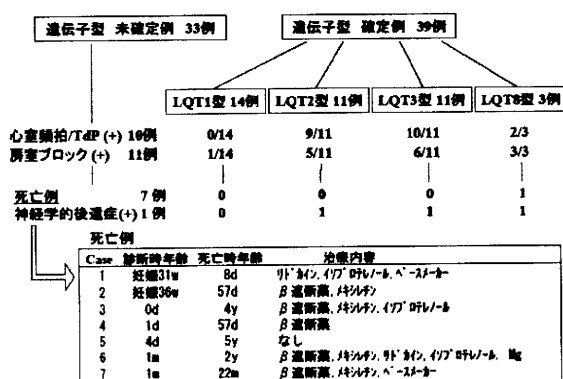
(倫理面への配慮)

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、承認を得てから行った。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. 研究結果

全国調査によって登録されたのは全国 38 施設から 72 例で、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 (図 1)。

図1 全国調査登録例 72例



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 (図 2)。

図2. 新生児・乳児期QT延長症候群の遺伝子型と心電図所見

	家族歴	心拍数	QTc	心室頻拍	房室ブロック
LQT1型	86%#	118±16	548±39	9%	9%
LQT2型	27%	99±36	530±75	82%*	45%
LQT3型	27%	103±26	547±85	91%*	55%
変異(-)	27%	101±33	542±68	30%	33%

*: p<0.005 vs LQT1, #: p<0.05 vs 変異(-)

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症例では、1剤の抗不整脈薬では十分な治療効果が得られず、多剤併用療法を施行された例が多かった。薬剤の種類はほとんどがベータ受容体遮断薬、ナトリウムチャンネル遮断薬 (メキシレチン)、マグネシウムの組み合わせであった。死亡例は7例で、いずれも遺伝子型未確定例であった。これらの症例はいずれも多剤薬物療法を施行されていたが、それでも救命できなかった (図 1)。房室ブロックによる徐脈がきっかけとなって難治性の心室頻拍を繰り返す例があり、その場合は体格の小さな新生児、乳児であってもペースメーカー植込み、植込み型除細動器を取り入れた積極的な治療により救命できる症例があることも判明した。

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

本研究の結果で注目すべきことは、早期発症の遺伝性不整脈 (ほとんどが先天性QT延長症候群) の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てい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た。胎児では胎児心磁図など特殊な方法を用いない限りQT時間を計測することは困難であるが、今回、胎児例を集積した結果、胎児期にQT延長症候群を疑う徴候として、持続性徐脈、間歇的頻拍が重要であることが示された。胎児期も母体への抗不整脈投与（経胎盤治療）や早期娩出による対応で治療することは可能であるが、今回の集計ではまだ出生前治療の経験は十分とは言えない。

治療に関しては、重症な不整脈に対する急性期治療と慢性期不整脈予防の治療に分けて考える必要がある。救急治療の現場で遺伝子型をすぐに知ることは不可能であるが、今回の調査ではβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを組み合わせた積極的な多剤治療法の有効性が示された。また、徐脈誘発性の心室性不整脈例では、新生児期、乳児期であってもペースメーカー治療も遅滞なく施行すべきであると考えられた。一方、慢性期治療においては、できるかぎり遺伝子検査を行い、遺伝子型に基づいた抗不整脈薬を選択すべきである。同じタイプのQT延長症候群であっても、変異の種類によって薬剤の効果は異なるため、変異部位や変異の種類による詳細な治療アルゴリズムを確立していくことが望まれる。

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は、特に3型の先天性QT延長症候群が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

胎児期から乳児期に発症する遺伝性不整脈（先天性QT延長症候群）の初の全国調査により、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、難治例が多いことが判明した。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。また、慢性期治療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。遺伝性不整脈、特に3型の先天性QT延長症候群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。今後、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. 診断基準または治療指針（暫定案）

＜胎児・新生児期、乳児期に発症する先天性QT延長症候群＞

胎児・新生児期、乳児期に発症する難治性の先天性QT延長症候群（LQT）は、失神、痙攣、心不全、持続性の洞性徐脈、心室頻拍、房室ブロック、LQTや突然死の家族歴が糸口となって診断されることが多い。心電図所見としては、QT時間の延長、特徴的なT波形態、洞性徐脈、間歇的な心室頻拍・倒錯型心室頻拍、房室ブロックが重要である。遺伝子検査でLQTに特徴的な変異が検出されれば確定診断となる。早期発症例の遺伝子型はLQT2型（KCNH2変異）、LQT3（SCN5A変異）が多く、後者は特に重症な経過を呈する。これらの症例の2/3以上は家族内発症を伴わないため、家族歴の存在から予測できない場合も少なくない。また、遺伝子型を早期に確定することは困難であるため、遺伝子型が不明であっても、重症例に対してはβ遮断薬、ナトリウムチャンネル遮断薬（メキシレチン）、マグネシウムなどを中心とした積極的な多剤薬剤治療が推奨される。また、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児・乳児であっても遅滞な

くペースメーカー治療、植込み型除細動器治療を行うことが救命のために必要となる。

G. 今後の課題

① 当面の課題と研究方針

平成22年度の研究により、胎児期から乳児期の早期に発症する遺伝性不整脈の遺伝的背景には特徴があることが判明した。遺伝子異常のタイプがわかれば、そのタイプにもっとも適した治療薬の選択ができ、救命率と予後の改善が期待できる。しかしながら、遺伝子検査には週～月単位の時間がかかり、重症な不整脈を目の当たりにする救急の現場で遺伝子情報を得ることは困難である。この問題点を解決する方法は以下の3つである。1) 出生前から羊水検査、家族歴、胎児心磁図検査を含めた総合的な情報を得て遺伝性不整脈の詳細を予測し、出生後の治療計画を立てておくこと。出生直後に心電図を記録し、その波形の特徴などから遺伝子型を推定するアルゴリズムを構築しておくこと。2) 先天性QT延長症候群に代表される遺伝性不整脈の臨床症状、心電図学的特徴を全国の周産期医療、小児医療に携わる医療者に周知し、早期診断率の向上に努めること。3) 遺伝子型によらず、多くの症例に共通して有効な多剤治療を確立すること。(現時点ではβ遮断薬+メキシレチン+マグネシウムがもっとも有効と考えられる。) これらの課題を実現していくための取り組みは主に以下の2つである。1) 可能な限り多くの症例を集積し、既に登録された症例であっても詳細な遺伝子型が判明していない場合は再検し、遺伝子型と臨床的表現型、効果的薬剤の種類の関連を遺伝子変異レベルで明らかにすること、2) 多数例を用いて確立した診断、治療アルゴリズムを、公開シンポジウムの開催を通じて周産期医療関連施設や同医療従事者に広く周知するとともに、胎児・新生児期に発症する遺伝性不整脈のホームページを作成し、全国から相談を受ける体制を構築する。これによって周産期に発症する遺伝性不整脈の診断率を向上させ、遺伝的背景をふまえた効果的な治療法を普及させる。

② 中・長期的な課題と研究方針

中・長期的な課題の一つは、遺伝性不整脈が乳児突然死症候群の病態にどの程度関与しているか解明し、遺伝性不整脈の早期診断・介入によって乳児突然死症候群の発生を減少させることができるかどうか検証することである。その

ために、全国の主要な周産期・小児循環器施設と連携して、乳児突然死症候群症例の実態調査に入る。全国での乳幼児突然死症候群の年間発生数は厚生労働省の統計で明らかになっているため、その統計データや届出されている死亡診断書をもとに、各地域別の発生の実態、個々の症例の状況調査を行う。しかし、両者の関係を明らかにするには遺伝学的な裏付けが不可欠であり、乳児突然死症候群で死亡した乳児の詳細な死亡時状況調査、家族歴調査に加えて、遺伝性不整脈の原因遺伝子の検索が不可欠となる。この研究は、個人情報保護法、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究指針を十分に遵守し、倫理委員会の承認のもとに行う。特に死亡後の遺伝子検査に必要な検体採取をするための倫理的に必要な手続きなどについて、法律家などから助言をもらい、その実現に向けた討論を重ねる。

もう一つ長期的な課題は、個々の遺伝子型に特異的なiPS細胞などをバンク化し、将来の当該領域共同研究に供与することである。難治性遺伝性不整脈の領域では、症例の集積によって遺伝子型と臨床的表現型との関連は次第にわかりつつあるが、個々の遺伝子異常によって重症な不整脈が誘発されたり、突然死をきたす詳細な機序はいまだ不明な部分が多い。疾患に特異的なiPS細胞の樹立によって細胞レベルで致死的不整脈の病態を解明できれば、本疾患の根治的治療法の確立や、将来的には致死的不整脈の予防に有効な分子創薬にも貢献することが期待される。この研究も、個人情報保護法、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針、疫学研究指針を遵守し、倫理委員会の承認のもとに行う。

H. 健康危険情報

特記すべき事項はなし

I. 研究発表

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.
 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. Ban Y, Noma M, Horigome H, Kato H, Tokunaga C, Sakakibara Y, Hiramatsu Y. Kawashima procedure after staged unifocalizations in asplenia with major aortopulmonary collateral arteries. *Annals of Thoracic Surgery*. 2010; 89(3): 971-973.
 6. Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Blood Rheology and its Determinants in Healthy Adults and Children Using the Microchannel Array Flow Analyzer. *Clinical and Applied Thrombosis/ Hemostasis*. 2010; 16(4): 414-421.
 7. Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatrics International*. 2010; 52(2): 213-217.
 8. 堀米仁志. 肥大型心筋症. *小児内科* 2010; 42(5): 720-725.
- 学会発表・その他
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) 平成 23 年 3 月 18-20 日 (横浜)
- J. 全国調査における協力施設・協力者
- (敬称略、五十音順)
- 有馬正貴 (聖マリアンナ医科大学)、生駒雅信 (名古屋第一赤十字病院)、市田蒔子 (富山大学)、市橋光 (自治医科大学)、稲井慶 (東京女子医科大学)、稲村昇 (大阪府立母子保健総合医療センター)、岩本眞理 (横浜市立大学)、牛ノ濱大也 (福岡市立こども病院)、小川潔 (埼玉県立小児医療センター)、小澤綾佳 (富山大学)、梶野浩樹 (旭川医科大学)、後藤浩子 (岐阜県総合医療センター)、小西央郎 (中国労災病院)、齋木宏文 (兵庫県立こども病院)、斉藤剛克 (金沢大学)、佐藤純一 (船橋市立医療センター)、塩野淳子 (茨城県立こども病院)、清水浩志 (中国労災病院)、城尾邦隆 (九州厚生年金病院)、鈴木博 (新潟大学)、鈴木浩 (山形大学)、須田憲治 (久留米大学)、住友直方 (日本大学)、田内宣生 (大垣市民病院)、高木純一 (宮崎大学)、高杉尚志 (高知大学)、高橋一浩 (沖縄県立南部医療センター)、瀧間浄広 (長野県立こども病院)、武田紹 (聖隷浜松病院)、竹中聡 (小倉医療センター)、田中靖彦 (静岡県立こども病院)、戸川貴夫 (豊橋市民病院)、中島弘道 (千葉県こども病院)、長谷川聡 (新潟大学)、星合美奈子 (山梨大学)、松永保 (埼玉医科大学国際医療センター)、三浦大 (清瀬小児病院)、村上智明 (北海道大学)、山岸敬幸 (慶応義塾大学)、嘉川忠博 (榊原記念病院)、吉永正夫 (鹿児島医療センター)、芳本潤 (静岡県立こども病院)、脇研自 (倉敷中央病院)

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

乳児突然死症候群における心筋ナトリウムチャンネル遺伝子 SCN5A の変異
Mutations of cardiac Na⁺ Channel Gene, SCN5A, in Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

研究分担者 堀江 稔 滋賀医科大学 医学部 内科学講座 循環器内科 教授

研究要旨

乳児突然死症候群 Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)は、生後一才までに発症する突然死で近年、その原因としてQT延長症候群 long QT syndrome (LQTS)など遺伝性不整脈が注目されている。ノルウェーでの調査では、201人にSIDS症例の10% (19/201)にLQTS関連遺伝子の変異が発見されている(Arnestad, Crotti et al. Circulation. 2007)。その約半分は心筋ナトリウムチャンネルをコードする遺伝子 SCN5A の変異で、その発症メカニズムは、gain-of-function type のナトリウム電流増加によることが示されている。しかし、本邦におけるSIDS症例における遺伝性不整脈の関与は未だ十分明らかになっていない。われわれは欧米で一番報告の多いSCN5A遺伝子に焦点を当てて、1才までに重症心室性不整脈を来した9人の患児において、SCN5Aの変異検索をし、一部に機能解析をおこなった。

A. 研究目的

日本におけるSIDSの原因については、いまだ不明な点が多いが、LQTSをはじめとする遺伝性不整脈の頻度や実態は、とくに検討されていない。本研究では、欧米でもっともSIDSの原因遺伝子として報告の多いSCN5Aの異常について、9名のAborted SIDS症例で検討する。

B. 研究方法

9名（男児4名、平均2.3ヶ月）の致死性心室不整脈を来した症例で、末梢血よりゲノムDNAを分離し、LQTS関連遺伝子、とくにSCN5Aについて、遺伝子解析を行い、変異の検索をおこない、また、発見されたSCN5A変異チャンネルについて、機能解析を培養細胞を用いて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（世界医師会）・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第1号）に準拠して実施する。また本研究は、所属施設の倫理委員会の承認を得ている（下記参照ください）。

本研究では、保護者からインフォームド・コン

セントを得た後に、患児から末梢血を採取し、ゲノムDNAを抽出した。患者の血液・ゲノムDNAなどのサンプルは、氏名、生年月日、住所などの個人を特定できる情報をすべて取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によって、試料や情報の由来する個人を特定できなくする「匿名化」を行う。提供者と新たにつける符号との対応表は個別識別情報管理者が厳重に管理し、個人が特定できない状態で解析を行う。

また、患者に遺伝子異常が確認された場合には、患者の同胞についても遺伝子検索をする必要があることがある。その場合にでも十分な説明と同意を得、必要な場合には遺伝子カウンセリングを行う。

倫理委員会での承認状況：

滋賀医科大学：

家族性不整脈症候群における遺伝子解析（H21年9月29日更新）承認番号: 21-50

C. 研究結果

9名中8名までがQT延長を伴い、その平均QTc時間は0.62msであった。1名は、明らかなブルガダ型心電図を呈した心室細動で発症し、父親が

やはりブルガダ症候群の診断を受けていた。この患児を含め4人にSCN5A異常が同定された(44%)。N末端に近い変異から、T290fsX53, N406K, F1486del, N1774Dで、2つのmissense mutationsとひとつのframeshift,ひとつのdeletion mutationであった。とくにT290fsX53ではframeshiftのためにStop codonが入り、アミノ酸が300個あまりで切れてしまう短いタンパクができる変異で、Loss-of-function typeの機能障害を起し、LQTSではなく、ブルガダ症候群を呈した。一方、ほかの3つの変異症例ではQT延長を伴うtorsade de pointesから心室細動を起しており、Gain-of-function typeの機能障害を起していた。

D. 考察

SIDSの原因遺伝子としてSCN5Aが注目されており、すでにLQTSとの関連で報告があるが、われわれのT290fsX53変異を呈した6ヶ月の女兒は、心電図で典型的なブルガダ症候群の所見を呈し、心室細動のストームを起した。幸い、救命されたが、父親が症候性ブルガダ症候群でICDを植え込まれているため、いわゆる家族性ブルガダ症候群と考えられた。われわれの知る限り、SIDSとの関連でSCN5Aのloss-of-function mutation報告はないようである。また、本検討では平均2.3ヶ月のAborted SIDS、9名のみであったが、実に44%にSCN5Aの変異が発見され、本症と心臓リズム異常との関係が日本人においても強く示唆された。

E. 結論

まだ少数例での検索であるが、SIDSの発症に心筋ナトリウムチャンネル遺伝子のSCN5A変異が関与していることが、本邦においても示唆された。今後、症例を増やして検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Miyamoto A, Hayashi H, Ito M, **Horie M**: Remission of abnormal conduction and repolarization in the right ventricle after chemotherapy in patients with anterior

mediastinal tumor. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (in press)

- 2) Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, **Horie M**, Shirayoshi Y, Hiraoka M, Hisatome I: Reciprocal control of hERG stability by Hsp70 and Hsc70 with implication for Restoration of LQT2 Mutant Stability. *Circ Res* (in press)
- 3) Miyamoto A, Hayashi H, Makiyama T, Yoshino T, Mizusawa Y, Sugimoto Y, Ito M, Xue JQ, Murakami Y, **Horie M**: Risk determinants in individuals with a spontaneous type 1 Brugada ECG. *Circulation Journal* (in press)
- 4) Oka Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Akashi M, Kawamura M, Matsuura H, **Horie M**: Atrioventricular block-induced Torsades de Pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital Long QT syndrome. *Circ J*. 2010; 74: 2562-2571.
- 5) Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, **Horie M**, Kunugi H: QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 34: 401-405.
- 6) Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, **Horie M**: KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm* 2010; 7: 199-205.
- 7) 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, Miura M, Ogawa K,

- Suzuki H, Yamagishi H, Ikoma M, Suda K, Takagi J, Sato J, Shimizu H, Saiki H, Hoshiai M, Ichida F, Takeda S, Takigiku K, Inamura N, Kajino H, Murakami T, 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.
- 8) Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, **Horie M**: P-wave and the development of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2010; 7: 289 -294.
- 9) Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, **Horie M**, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm* 7; 647-652, 2010.
- 10) Toyoda F, Ding WG, Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, **Horie M**, Matsuura H: Characterization of the rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in HL-1 mouse atrial myocytes. *Journal of Membrane Biology* 235: 73-87, 2010.
- 11) Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, **Horie M**: A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation. *Int J Cardiol.* 2010; 144: 69-72.
- 12) Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, **Horie M**, Hara T: A novel SCN5A mutation associated with the linker between III and IV domains of Na(v)1.5 in a neonate with fatal long QT syndrome. *Int J Cardiol.* 2010; 145: 61-64.
- 13) **Horie M**: Bi-directional ventricular tachycardia revised. *Journal of Arrhythmia* 2010; 26: 3-4.
- 14) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, **Horie M**: Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotypes: A Japanese Multicenter Study. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1411-1418.
- 15) Nagaoka I, Shimizu W, Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, **Horie M**: Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome. *Europace* 2010; 12; 1623-1629.
- 16) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population. *Journal of Arrhythmia* 2010; 26: 127-133.
2. 学会発表
- 1) Makiyama T, Watanabe S, Yamamura K, Arima M, Hattori T, Ohno S, Shizuta S, Doi T, Nishio Y, Itoh H, Akao M, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: Both gain- and loss-of-function mutations in the cardiac Na channel gene, SCN5A, are associated with sudden infant death syndrome (SIDS). 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 2) Miyamoto A, Hayashi H, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: P pulmonale and atrial fibrillation. ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)
- 3) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: J wave and intrathoracic tumor. ISHR2010 (2010.05.13-16, Kyoto)
- 4) Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Makiyama T, Miyamoto Y, Yamagishi Y, Kamakura S, **Horie M**: Long QT syndrome with compound mutation is associated

- with a severer phenotype: a Japanese multicenter study. ESC Congress 2010 (2010.08.27- 09.01, Stockholm, Sweden)
- 5) **Horie M**: Electrical cardiomyopathy: ion channel diseases. CJCF2010 (2010. 10.15-16 Beijing, China)
 - 6) Nakazawa Y, Ashihara T, Miyamoto A, Ozawa T, Itoh H, Sugimoto Y, Ito M, **Horie M**: Influence of pulmonary vein isolation on heart rate : A clinical study using event-ECG monitors. APHRS 2010/ APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 7) Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa K, Namba T, Ikeda T, Nakazawa Y, Ozawa T, Itoh H, Ito M, **Horie M**: Roles of fibroblasts in the mechanisms of complex fractionated atrial electrograms and catheter ablation during chronic atrial fibrillation. APHRS2010/ APAFS 2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 8) **Horie M**: Genetic background of Japanese patients with long QT syndrome. APHRS2010/ APAFS2010 (2010.10.28-30, Jeju Island, Korea)
 - 9) Itoh H, Oka Y, Ding WG, Sakaguchi T, Kimura H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Wu J, Ohno S, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds and molecular pathogenesis inacquired long QT syndrome with distinct arrhythmic triggers. AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14-17 Chicago Illinois U.S.A.)
 - 10) Kimura H, Itoh H, Mizusawa Y, Miyamoto A, Oka Y, Kawamura M, Nishio Y, Sakaguchi T, Makiyama T, Ito M, **Horie M**: Carvedilol, an α 1- and Non-selective β - adrenoceptor blocker, for prevention of cardiac events in patients with type 2 long QT syndrome. AHA Scientific Sessions 2010. (2010.11.14 -17 Chicago Illinois U.S.A.)
 - 11) Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Nishio Y, Itoh H, Yokode M, Kimura T, **Horie M**: A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 12) Makimoto H, Yamagata K, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Kusano K, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Akao M, Yoshinaga M, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W: Clinical features of long QT syndrome in pre-elementary age. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 13) Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: High prevalence of J wave in patients with intrathoracic Tumor. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 14) Shizuta S, Makiyama T, **Horie M**, Kita T, Kimura T: Brugada syndrome: Case presentation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010.03.05-07 京都)
 - 15) Makiyama T, Akao M, Shizuta S, Doi T, Ohno S, Nishio Y, Hattori T, Yokode M, Kita T, **Horie M**: DCM: Case presentation and discussion.第74回日本循環器学会総会・学術集会 フォーカスセッション (2010.03.05-07 京都)
 - 16) Jito Y, Itoh H, Ding WG, Shimizu W, Kawamura M, Makiyama T, Ohno S, Kawamura M, Miyamoto A, Ishida K, Ashihara T, Itoh M, Matsuura H, **Horie M**: Atrioventricular block-induced Torsades de Pointes had clinical and molecular backgrounds of not acquired but congenital long QT syndrome. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
 - 17) Hanazawa K, Makiyama T, Kaitani K, Nakajima S, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Miyake M, Yoshitani K, Kondoh Hi, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A novel mutation in KCNH2 gene associated with long QT syndrome

- and sinus bradycardia in a Japanese family.第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 18) Itoh H, Jitoh Y, Sakaguchi T, Nishio Y, Makiyama T, Ohno S, Mizusawa Y, Miyamoto A, Ishida K, Kawamura M, Nakazawa Y, Yao T, Ashihara T, Sugimoto Y, Itoh M, Ding WG, Matsuura H, **Horie M**: Latent genetic backgrounds of acquired long QT syndrome. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 19) Yamagata K, **Horie M**, Ogawa S, Aizawa Y, Kusano K, Ohe T, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Akao M, Hagiwara N, Kishi R, Miyamoto Y, Kamakura S, Shimizu W: Clinical phenotype and prognosis of probands with brugada syndrome in relation to SCN5A mutation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 20) Nakajima S, Makiyama T, Hanazawa K, Nishiga M, Yamao K, Sakamoto J, Yoshitani K, Miyake M, Kondoh H, Motooka M, Kaitani K, Izumi T, Izumi C, Nakagawa Y, **Horie M**: A variety of arrhythmic phenotypes including sick sinus syndrome and ventricular arrhythmias in patients with SCN5A gene mutations. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 21) Ueyama T, Shimizu A, Yoshiga Y, Ohmiya T, Ohno M, Yoshida M, Hiratsuka A, Fukuda M, Matsuzaki M, Makiyama T, Itoh H, **Horie M**: Genetic variants of KCNQ1 and KCNE2 in patients with brugada syndrome and idiopathic ventricular fibrillation.第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 22) Ashihara T, Haraguchi R, Nakazawa Y, Yao T, Itoh H, Nanba T, Nakazawa K, Ikeda T, Sugimoto Y, Itoh M, **Horie M**: Theoretical study on the mechanisms of complex fractionated atrial electrogram - targeted atrial fibrillation ablation. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 (2010.03.05-07 京都)
- 23) **堀江 稔**: イオンチャネル病としての QT 延長症候群—多様な発症メカニズム—第25回犬山不整脈カンファレンス(2010.08.21 名古屋)
- 24) 菊池規子、松山優子、佐藤高栄、柳下大悟、鈴木 豪、志賀 剛、庄田守男、萩原誠久、**堀江 稔**:新規 SCN5A 変異を認め心肺停止から蘇生された徐脈頻脈症候群を伴う LQ 延長症候群 (LQT3) の1例。日本循環器学会関東甲信越地方会 (2010.09.11 東京)
- 25) 牧元久樹、**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、鎌倉史郎、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 (2010.09.17-19 東京)
- 26) **堀江 稔**:特発性心房細動(ブルガダ・J派症候群)の診断と治療 新潟/群馬循環器カンファレンス (2010.09.24 群馬)
- 27) 脇屋桃子、久次米真吾、伊藤尚志、榎本善成、森山明義、沼田綾香、熊谷賢太、酒井 毅、坂田隆夫、野呂真人、**堀江 稔**、杉 薫:運動負荷後に前失神症状を繰り返していたが診断されず、ランニング後に心室細動となった若年男性の1例。第27回日本心電学会学術集会 (2010.10.08-09 大分)
- 28) 木村紘美、伊藤英樹、水澤有香、宮本 証、岡 優子、川村美朋子、西尾由貴子、坂口知子、丁 維光、牧山 武、伊藤 誠、松浦 博、**堀江 稔**:非選択性 $\alpha_1\beta$ アドレナリン受容体遮断薬(カルベジロール)は2型QT延長症候群の心イベントを抑制する。第27回日本心電学会学術集会 (2010.10.08-09 大分)
- 29) **堀江 稔**:薬物誘発性 QT 延長症候群の基礎と臨床 第31回日本臨床薬理学会年会 (2010.12.01-03 京都)

- 30) 大野将司、藤井祐介、小澤友哉、伊藤英樹、
堀江 稔：カテーテルアブレーション術が困難であった不整脈源性右室心筋症の1例 第
69回滋賀県循環器疾患研究会 (2010.12.04
滋賀)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

研究協力者

滋賀医科大学

伊藤英樹、林 秀樹、宮本 証、川村美朋子

乳児期早期のQT延長症候群5例の検討

分担研究者 吉永正夫、九町木綿
所 属 国立病院機構鹿児島医療センター小児科

研究要旨

【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。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延長症候群の診断基準と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(1歳未満)であり、かつ症状もしくは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)、Notched T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。LQT1, 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5名であった。診断動機としては、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1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。新生児早期から症状が出現し、治療を開始した1症例を除くと、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、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。また、乳児突然死症候群が最も多い時期とも一致していた。

【結論】乳児期のQT延長症候群のスクリーニング時期としては1か月前後が適切と考えられた。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あわせれば、1か月健診時に心電図スクリーニングを行うことにより、乳児期QT延長症候群患児の症状(失神、突然死)出現予防が可能であることを示唆していると考えられた。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延長症候群の診断基準と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。LQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 12について検討した。

(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5名であった。

2. 診断動機

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1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 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(図1)。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(図2)。投与量の調整を行い7月7日退院。現在も服薬中(図3)である。

遺伝学検査についてはLQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9に変異を認めていない。現在LQT10とLQT12について検討中である。

(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(図4)。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、LQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10について再検索した。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。

(3) 症例3

【家族歴】両親とも難聴。父親がLQT1(Jervell and