

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(図5)。propranololで治療を開始した。

現在も治療を継続中である(図6)。QT延長は持続している。遺伝学的検査は開始していないが、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。厚生労働省研究班(研究代表者;吉永正夫)の心電図スクリーニングに参加。QTc値は0.431^{0.43}、0.458^{0.5}であった(図7)。

9月24日(46生日) 当院を受診してもらう。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(図8)入院の上、mexiletineとpropranololで治療を開始した。

11月9日(92生日)AST 67 IU/L, ALT 50 IU/Lに上昇(開始前は各々36 IU/L, 18 IU/L)したため、休薬して経観中。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。

(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。厚生労働省研究班(研究代表者;吉永正夫)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(図9)。

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、mexiletineとpropranololで治療を開始した。現在も服薬中である(図10)。

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。

4. 遺伝学的検査(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; LQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9に変異を認めず

症例2; LQT3 (R1193Q, 3578g>a)

症例3; LQT1 (G189fsX236, deletion 567G)

症例4; LQT1, 2, 3, 5, 6, 7, 9に変異を認めず

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

D. 考察

疫学的、遺伝学的研究からSIDSの中に本症による死亡が含まれていることが明らかになってきた¹⁻⁵⁾。SIDSで死亡した乳児の遺伝学的検討を行うと、世界⁴⁾においても、日本⁵⁾においても10%はQT延長症候群の責任遺伝子を有していることが発表された。

厚生労働省科学研究費『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)』により、乳児期のQT時間は生後6~11週で最も長い値を示すことが判った(論文投稿中)。Schwartzらも、生後2, 4, 6か月児の心電図を記録し、2か月児が最もQT時間が長かったことを報告している⁹⁾。上記研究(吉永班)からは乳児用の補正式が妥当と考えられているが、Bazett補正により比較を行うと、生後2か月時の補正QTc値は上記研究班報告が $0.409 \pm 0.022 \text{ sec}^{0.5}$ 、Schwartzらの報告⁸⁾が $0.409 \pm 0.015 \text{ sec}^{0.50}$ と平均値は全く同じであった。乳児期において最もQT時間が長いのは人種に関係なく、生後6~11週頃(本報告)、ま

たは2か月前後⁹⁾と考えられる。QT時間が延長すると、致命的な不整脈を起こしやすいことはよく知られている。QT延長症候群の遺伝的素因がある場合、より致死的になることが予測される。

SIDSの頻度が最も多い時期も2~4か月頃であることが知られている。Guntheroth & Spiers は米国1989~1991年のデータから最もSIDSの発生頻度が多かったのは生後75日頃(10週4日)、次に多かったのは生後44日(6週3日)と報告している¹⁰⁾。

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 の一つと考えられた。

今回の5症例中、症状出現により治療を開始した症例1以外の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。

新生児期に症状(房室ブロック、心室頻拍などの心電図学的異常)が出現する乳児の診断時期については問題が残っている。Horigomeら⁶⁾は、胎児期あるいは新生児期に発症するQT延長症候群の所見は徐脈、房室ブロック、心室頻拍が多いとしている。周産期、新生児期の医療に携わる医療関係者にこれらの症状を周知徹底すれば、診断は可能と考えられる。

E. 結論

周産期医療関係者のQT延長症候群への認識が高まっていること、学校心臓検診が開始され、1,200人1人程度の割合でQT延長症候群と診断された児童生徒が結婚年齢に達していることから、今後QT延長症候群と診断される乳児が増加することが考えられる。

『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)』の研究では現時点で1,000人に

1人の割合でQT延長症候群が診断されている。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が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 mexiletine と propranolol を併用する必要があると考えられる。安全で適切な治療量を確立する必要がある。

【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, 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.
- 8) Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation.* 1993; 88: 782-784.
- 9) Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, Salice P, Rosti D, Poggio G, et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. *Circulation.* 1982;66:496-501.
- 10) Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 2002;110:e64.
- 11) Goldenberg I, Moss AJ, Peterson DR, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, et al. Risk factors for aborted cardiac arrest and sudden cardiac death in children with the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2008;117:2184-91.

- 12) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, et al. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*. 2001;103:89-95.

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) 吉永正夫 (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, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int*, 2010 April;52(2):213-217.
- 2) Kashima K, Ikeda D, Tanaka H, Yamashita E, Nagayoshi S, Yoshishige Y, Tanoue K, Nagano S, Nuruki N, Yoshinaga M, Sonoda M. Mid-term mortality of very elderly patients with acute myocardial infarction with or without coronary intervention. *J Cardiol*. 2010 May;55(3):397-403.
- 3) Tadokoro N, MD, Shinomiya M, Yoshinaga M, Takahashi H, Matsuoka K, Miyashita Y, Nakamura M, Kuribayashi N. Visceral fat accumulation in Japanese high school students and related atherosclerotic risk factors. *J Atheroscler Thromb*, 2010 June 30; 17(6): 546-557.
- 4) Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer. *Clin Appl Thromb-Hem*, 2010 Aug; 16(4):414-421.
- 5) 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 Aug; 74(8):1663-1669.

- 6) Yoshinaga M, Takahashi H, Shinomiya M, Miyazaki A, Kuribayashi N, Fukiko Ichida F. Impact of having one cardiovascular risk factor on other cardiovascular risk factor levels in adolescents. *J Atheroscler Thromb*, 2010 Nov 27;17(11):1167-75.
- 7) Murakami T, Niwa K, Yoshinaga M, Nakazawa M. Factors associated with surgery for active endocarditis in congenital heart disease. *Int J Cardiol*, 2011 (in press).

2-2. 邦文論文

- 1) 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.
- 2) 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.

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) 檀木大祐、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
- 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、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

- 3) 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
- 4) 榎木大輔、吉永正夫、加藤愛章、上野健太郎、安田 東始哲、高橋一浩、檜垣高史、堀米仁志、野村裕一、鈴木 博、長嶋正實。乳児期QT時間と乳児突然死症候群の関係に関する研究。第27回日本心電学会学術集会、大分、平成22年10月9日
- 5) 阿部真弓、榎木大輔、摺木伸隆、田中裕治、吉永正夫。QT延長症候群の経過観察中に著明な低K血症を伴った1例。第27回日本心電学会学術集会、大分、平成22年10月9日
- 6) 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會、福岡県、平成22年11月27日
- 7) Horigome H, Yoshinaga M, Kato Y, Taketazu M, Suzuki H, Shimizu W, Horie M. 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、横浜市、平成23年3月18日
- 8) Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamaguchi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W. Clinical and genetic features of Japanese patients with congenital QT syndrome. 第75回日本循環器学会総会・学術集会、横浜市、平成23年3月18日
- 9) Makimoto H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamaguchi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara N, Sumitomo N, Ito H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W. What influences β -blocker resistance for secondary prevention of cardiac events in patients with congenital long QT syndrome. 第75回日本循環器学会総会・学術集会、横浜市、平成23年3月20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 17生FECG(症例1)

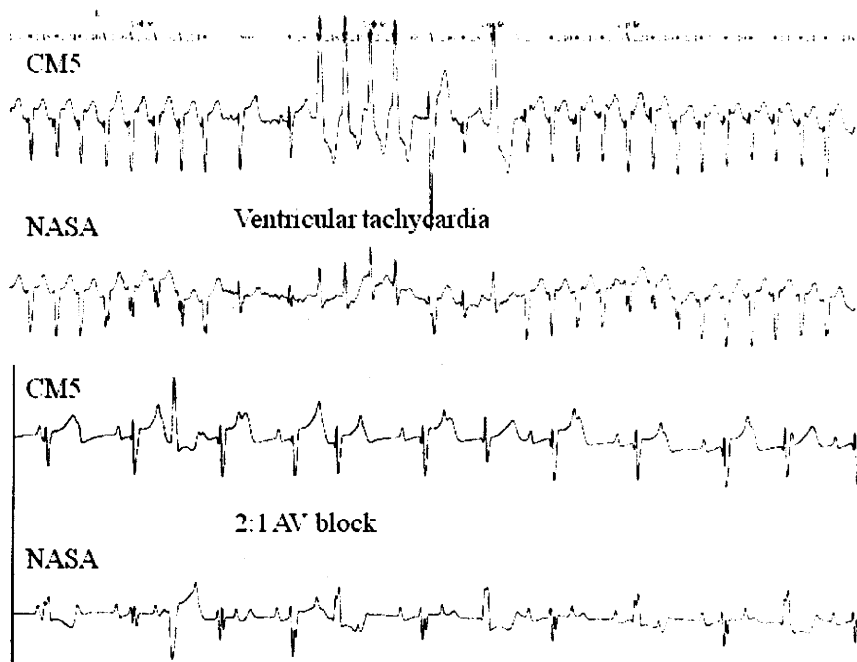
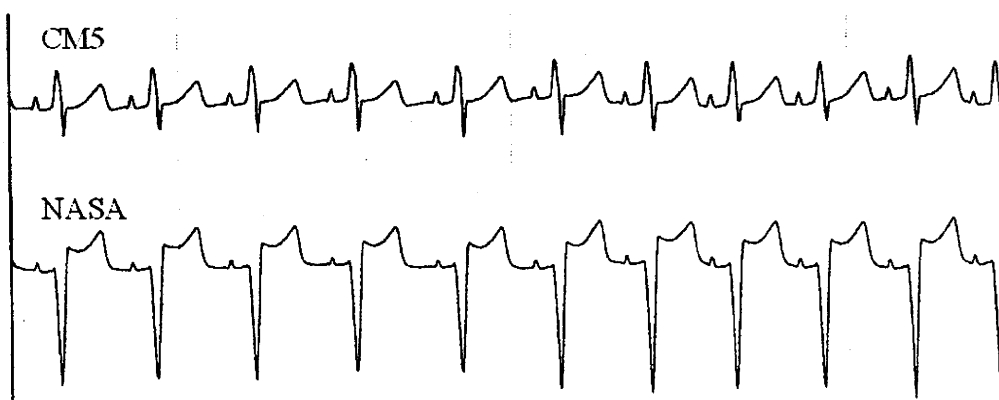


図2 30生日Holter ECG(症例1)



QT時間: 0.35, RR時間: 0.512, QTc: 0.46^{70-43} , QTc $0.489^{0.5}$
(QRS中は広いが、そのまま測定)

図3 8か月時心電図(症例1)

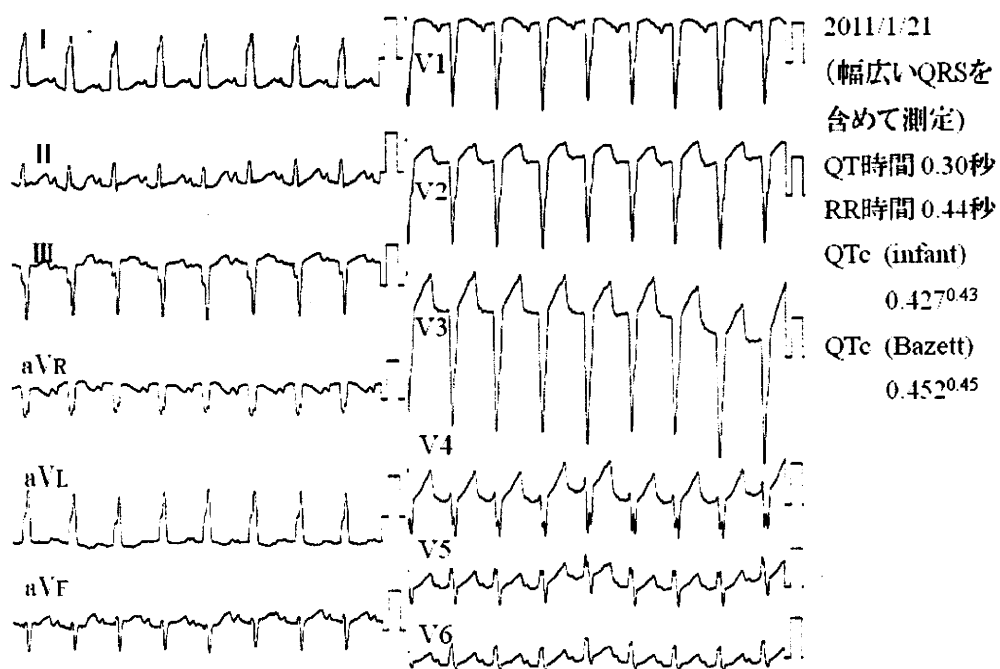


図4 47生日の心電図(症例2)

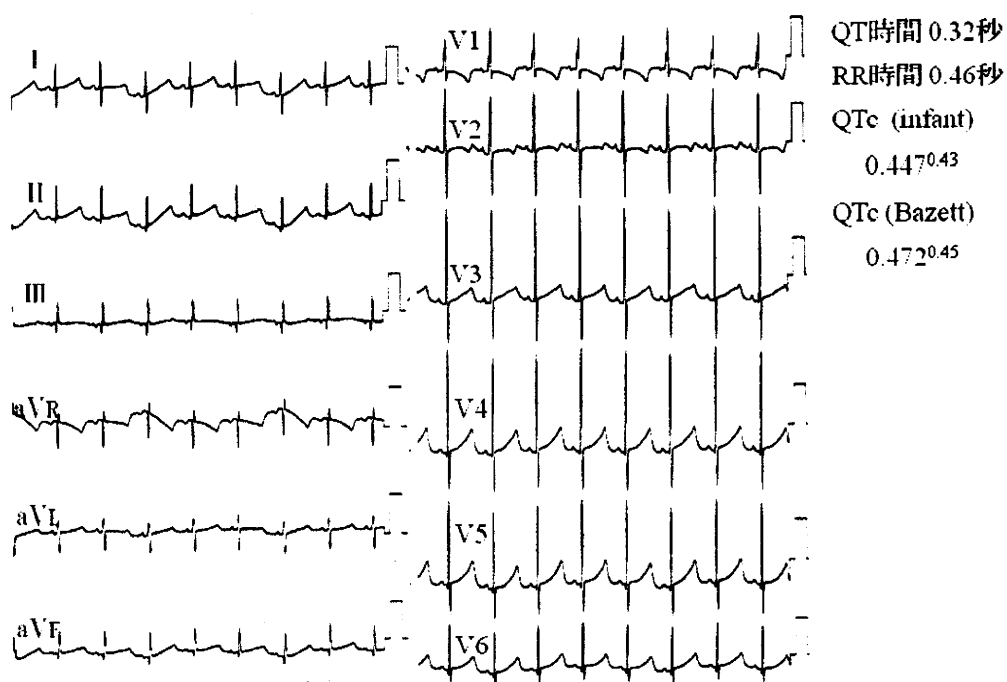


図5 33生日の心電図(症例3)

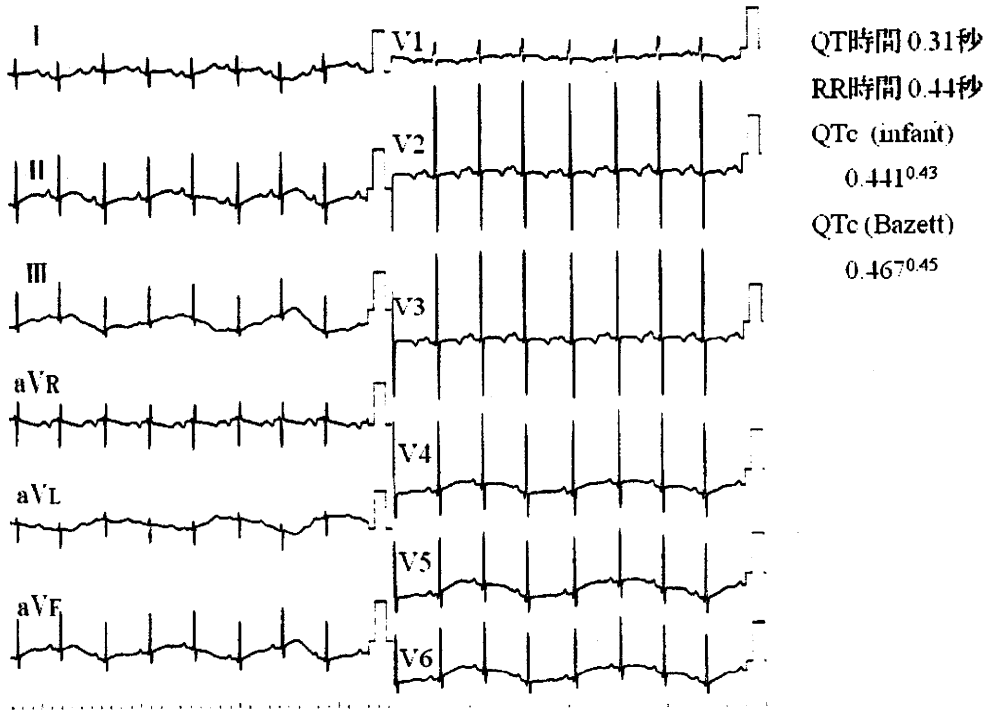


図6 3か月時心電図(症例3)

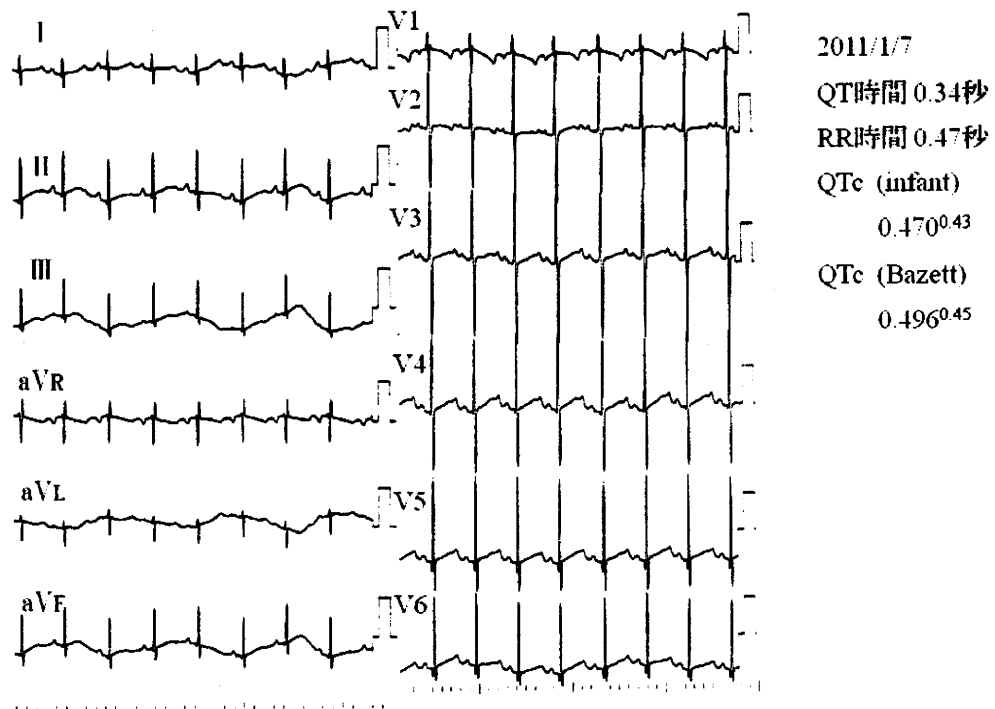
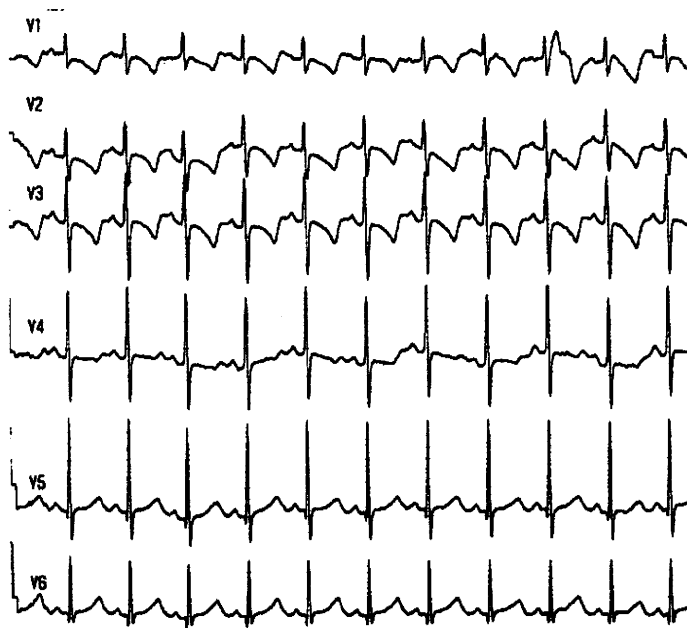
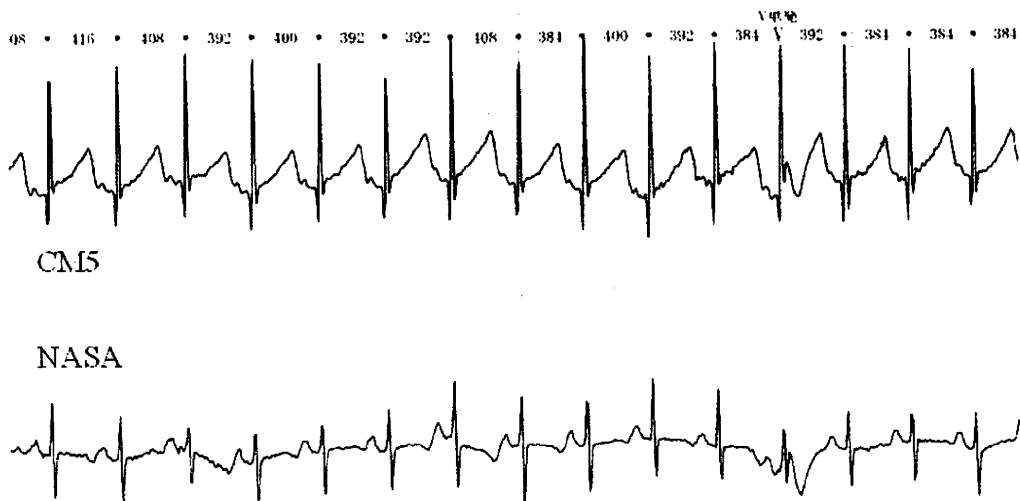


図7 1か月健診時心電図(症例4)



2010.9.9
 QT時間 0.30秒
 RR時間 0.43秒
 QTc (infant)
 0.431^{0.43}
 QTc (Bazett)
 0.458^{0.45}

図8 51生日Holter心電図(症例4)



2010/9/29 18.52
 QT時間: 0.32, RR時間: 0.392, QTc: 0.479^{0.43}, QTc: 0.511^{0.5}

図9 1か月健診時心電図(症例5)

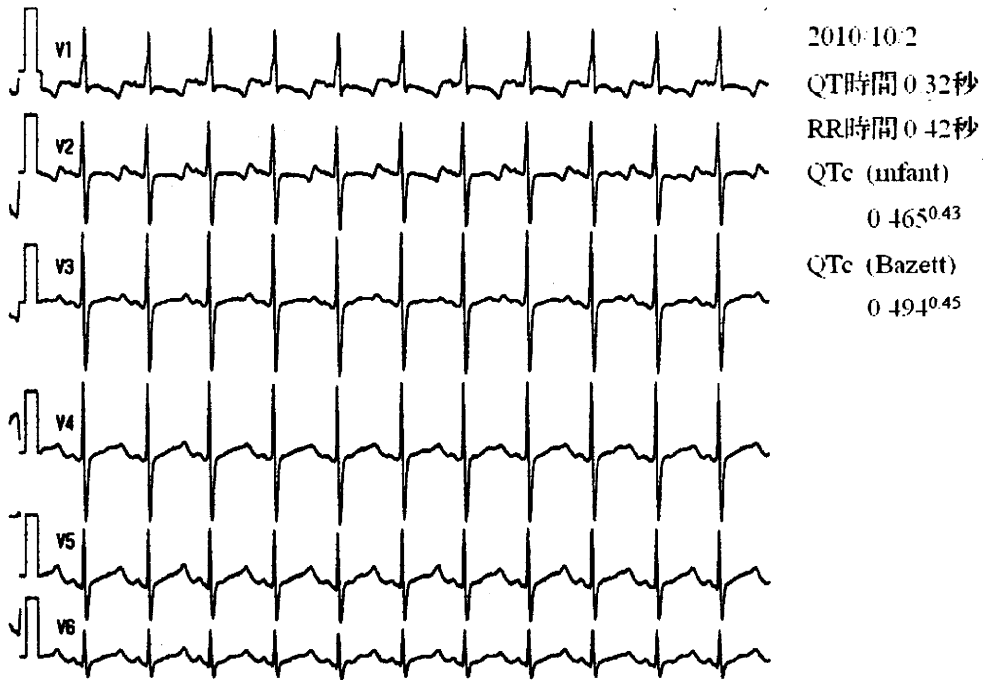
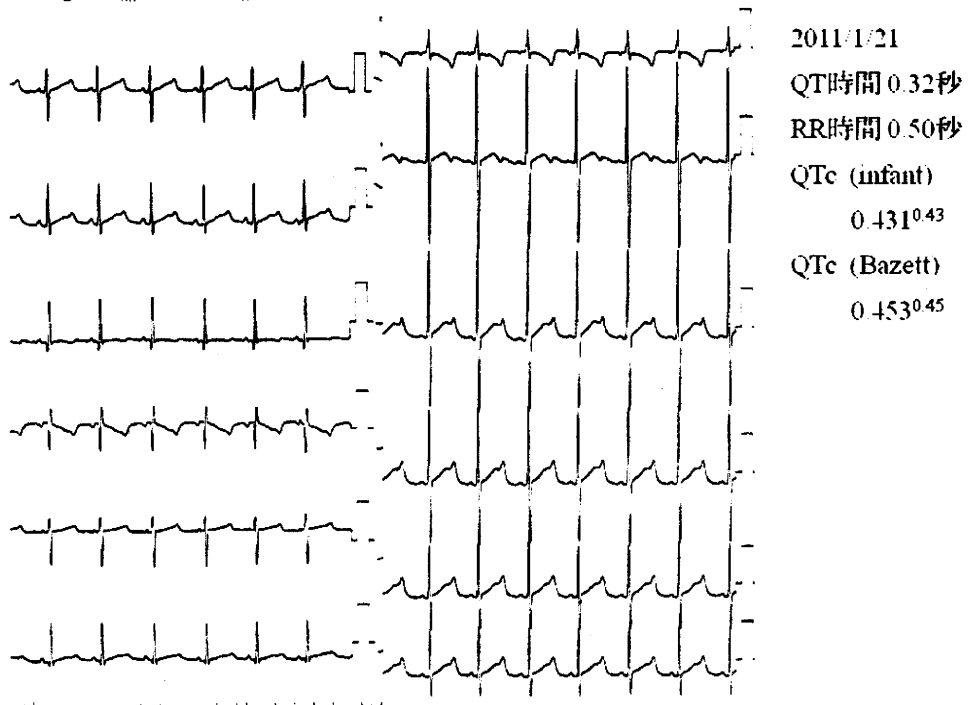


図10 4か月時心電図(症例5)



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

乳児期に発症するカテコラミン誘発多形性心室頻拍

研究分担者 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

研究要旨 カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の本邦における乳児の頻度、乳幼児突然死症候群への関与を調べることを本研究の目的とした。アンケートにより集めた49例(男:女=16:33例、平均年齢 11.3±7.2 歳、2-37 歳)の中には乳児の CPVT は存在しなかった。CPVT の若年者突然死に占める割合は比較的高いが、乳幼児では少なく、SIDS に占める割合も低いと考えられた。

A. 研究目的

カテコラミン誘発多形性心室頻拍(catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: CPVT)の乳児発症例がどの程度存在するか、乳幼児突然死症候群(SIDS)との関連があるのかを検討するのが本研究の目的である。

B. 研究方法

日本小児循環器学会評議員のいる施設にアンケート用紙を送り、各施設での CPVT 症例の登録をお願いした。得られた情報から、本邦の乳児 CPVT の特徴を調査した。

C. 研究結果

得られたアンケートは49例(男:女=16:33例、平均年齢 11.3±7.2 歳、2-37 歳)で、本邦の施設には乳児の CPVT は存在しなかった。

登録の最低年齢は2歳男児で運動中の失神で発見された。propranolol 60mg/day、mexiletine 350mg/day の投与で心室頻拍はコントロールされた。頻拍起源と考えられた右室流出路のカテテルアブレーションを試みたが、不成功に終わった。

D. 考案

CPVTは運動負荷や緊張などのストレス、カテコラミン投与で、二方向性心室頻拍、多形性心室頻拍(VT)、心室細動が誘発され失神、突然死を起こすことがある致死的不整脈である(Leenhardt, 1995; Priori, 2002; Sumitomo, 2003)。

CPVT の定義は、①3 心拍以上、2 種類以上の QRS 波形をもつ VT がカテコラミンもしくは運動誘発で誘発されること、②電解質異常、心筋症、虚血性心疾患など多形性心室頻拍のおこりうる病態が存在しないこと、③QT 延長症候群、Brugada 症候群などの心電図異常がないものとされる。

CPVT は小児の特発性心室頻拍の 12~13% を占め(Song, 2010; Fukuhara 2011)、小児の心室頻拍では重要な疾患の 1 つである。Song 等(2010)の報告でも CPVT の最少年齢は 1.2 歳であり、乳児の報告はなかった。

20 例以上の CPVT の報告例(Leenhardt, 1995; Laitinen, 2001; Priori, 2002; Sumitomo, 2003, Hayashi, 2009)でも、発症の平均年齢はおおよそ 10 歳台で、報告の最低年齢は 2 歳であった。

CPVT の発症に関与する遺伝子異常として現在2つが知られている。

リアノジン受容体 (*RyR2*) 遺伝子は1q42-q43 に存在し、この異常に伴うCPVTをCPVT1と呼ぶ。(Laitinen, 2001; Priori 2001)、多くは常染色体優性遺伝形式をとり、CPVT 全体の50~60%を占める。*RyR2* は筋小胞体からのCa²⁺の放出を担う受容体であり、CPVT では、*RyR2* の異常により、CICRが増加し、細胞内Caが過負荷となり、遅延後脱分極による心室性不整脈が惹起される。(Nakajima, 1997) CPVT の発症年齢はほとんどが5歳以後であり、乳幼児症例は少ない。リアノジン受容体は乳児期には未発達であることが報告されており (Sedarat, 2000)、CPVT の一部ではリアノジン受容体の成熟が発症に関与していることが推測される。

もう一つの型は、1p11-p13.3 に存在するcalsequestrin 2 (*CASQ2*) 遺伝子異常で発生するCPVT2 で、常染色体劣性遺伝(AR)形式をとり、CPVT 全体の1%程度に発見される。(Lahat, 2001; Laitinen, 2003) CPVT2 の特徴は発症年齢が7歳と若く、10歳までに全例発症し、QT時間が若干延長しており、無治療では非常に予後が悪いことである。

若年者の突然死例の中で、*RyR2* 異常の占める割合がどの程度あるかを検討した。49例(平均年齢14.2±10.9歳)の突然死例の遺伝子検査を行い、7例(14%)に*RyR2* 遺伝子変異を認めたとの報告がある(Tester, 2004)。50歳以下の突然死140例中、CPVTを24例(17%)に認め、突然死蘇生例では69例中2%がCPVTであったとの報告もある(van der Werf, 2010)。これらの報告から、生前に診断のつかないCPVT例が存在し、若年

で突然死した例の14~17%がCPVTである可能性が考えられた。

乳幼児突然死(SIDS)例の疑いもしくは確定したSIDS134例の凍結組織から遺伝子診断を行い、生後4週と生後6カ月の乳児2例(1.4%)に*RyR2* の異常を発見したとの報告もある(Tester, 16)。

E. 結論

CPVT の若年者突然死に占める割合は比較的高いが、乳幼児では少なく、SIDS に占める割合も低いと考えられた。SIDS を視点に考えれば、QT 延長症候群のスクリーニングが有用と考えられるが、年長児以後は突然死の原因としてCPVTにも注意を払う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. **Sumitomo N.** Correction of QT interval in children. *Circ J.* 2010; 75: 1534-1535.
2. **Sumitomo N,** Nakamura T, Fukuhara J, Nakai T, Watanabe I, Mugishima H, Hiraoka M. Clinical effectiveness of pulmonary vein isolation for arrhythmic events in a patient with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Vessels.* 2010;25: 448-452
3. Abe O, Karasawa K, Hirano M, Miyashita M, Taniguchi K, Ayusawa M, **Sumitomo N,** Okada T, Harada K, Mugishima H.

- Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease. *J Am Soc Echocardiog.* 2010; 23:938-42.
4. 福原淳示, 住友直方, 中村隆広, 市川理恵, 松村昌治, 阿部 修, 宮下理夫, 谷口和夫, 金丸 浩, 鮎沢 衛, 唐澤賢祐, 麦島秀雄. 小児および若年者の特発性心房粗動, 心房細動の頻度と特徴 -臨床群と誘発群の比較検討-. *日小循会誌* 2010;26: 332-337
 5. 川村美朋子, 長岡伊織, 道智賢市, 西尾由貴子, 伊藤英樹, 木村紘美, 宮本 証, 水澤有香, 道藤優子, 石田勝也, 伊藤 誠, 牧山武, 大野聖子, 住友直方, 小山耕太郎, 堀江稔. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍を疑う患者における遺伝子変異の検討-心筋リアノジン受容体について-, *心電図*, 2010;30:298-305
 6. 小森暁子, 住友直方, 阿部百合子, 田口洋祐, 中村隆広, 市川理恵, 福原淳示, 松村昌治, 金丸 浩, 鮎沢 衛, 岡田知雄, 麦島秀雄: CRT-D により一時的に心機能が回復した Becker 型筋ジストロフィーに伴う拡張型心筋症の1例. *心臓*. 2010;42(supple 4): 195-200
 7. 中村隆広, 住友直方: 房室中隔欠損(心内膜床欠損症)、循環器疾患最近の進歩、2010-2011 (堀 正二、永井良三編)、pp221-225、南江堂、東京、2010
 8. 市川理恵, 住友直方: カテコラミン誘発多形性心室頻拍、患者抄録で極める 循環器病シリーズ2、不整脈(山下武志編)、pp156-163、羊土社、東京、2010
 9. 松村昌治, 住友直方: 運動負荷試験、2. 小児科から、心臓突然死を予知するための不整脈ノンインベーシブ検査、(田邊晃久編)、pp74-81、医学書院、東京、2010
 10. 中村隆広, 住友直方: EBM に基づく小児不整脈治療: 薬物療法とカテーテル治療、(五十嵐隆監修)、pp112-119、中外医学社、東京、2011
 11. 住友直方, 岩本眞理, 牛ノ濱大也, 吉永正夫, 泉田直己, 立野 滋, 堀米仁志, 中村好秀, 安田東始哲, 高橋一浩, 安河内聰: 小児不整脈の診断・治療ガイドライン、*日小循会誌*, 26 (Supplement):1-62, 2010
- ## 2. 学会発表
1. Mamoru Ayusawa, Naokata Sumitomo, Sango Ito, Junji Fukuhara, Masaharu Matsumura, Hiroshi Kanamaru, Kensuke Karasawa, Nobutaka Noto, Tomoo Okada, Hideo Mugishima: Analysis of sudden cardiac death under school supervision, Symposium 19 Does the School Screening System Decrease Cardiac Sudden Death and Lifestyle-related Disease? The 74th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.5-7
 2. 河田 宏, 山田優子, 岡村英夫, 野田 崇, 里見和浩, 須山和弘, 相原直彦, 鎌倉史郎, 清水 渉, 宮本恵宏, 森田 宏, 草野研吾, 住友直方: 日本人におけるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の臨床的特徴とリアノジン受容体遺伝子異常の関連性、第25回日本不整脈学会、名古屋、2010.6.11-12
 3. Hitoshi Horigome, Masao Yoshinaga, Yoshiaki Kato, Naokata Sumitomo, Mio Taketazu, Hiroshi Suzuki, Wataru Shimizu,

- Minoru Horie: Clinical characteristics of long QT syndrome diagnosed in infancy and comparison of their gene mutations with those in SIDS victims, The 75th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.18-21
4. Yoshihide Mitani, Kunio Ohta, Fukiko Ichida, Masaki Nii, Tsutomu Takahashi, Hiroyuki Ohashi, Yoshio Arakaki, Hiroya Ushinohama, Shigeru Tateno, Seiichi Sato, Tsugutoshi Suzuki, Takashi Higaki, Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, Naokata Sumitomo: Impact Of Public-Access Defibrillation At School in Japan, The 75th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.18-21
 5. Naokata Sumitomo: Recent topics of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Jeju, Korea, 2010, 10.27-30
 6. Yoshihide Mitani, Mari Iwamoto, Shigeru Tateno, Seiichi Sato, Kunio Ohta, Tsugutoshi Suzuki, Takashi Higaki, Yoshio Aragaki, Hiroya Ushinohama, Masao Yoshinaga, Naokata Sumitomo: Panel Discussion 3; School based cardiac screening, Impact of AED on out-of-hospital cardiac arrest in elementary and middle school students: a Japanese nation-wide survey, 第46回日本小児循環器学会、3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Adult Congenital Heart Disease, 舞浜、2010.7.6-9
 7. Hiroshi Kanamaru, Naokata Sumitomo, Kensuke Karasawa, Takahiro Nakamura, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Yuichi Sato, Hideo Mugishima: The condition for appropriate radiation exposure in children after Kawasaki disease by area detector computed tomography, The 74th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.5-7
 8. Masao Yoshinaga, Seiich Satoh, Hitoshi Horigome, Naokata Sumitomo, Shigeru Tateno, Kenji Hoshino, Mari Iwamoto, Sho Takeda, Yoshiaki Takahashi, Junko Shiono, Yoko Yoshida, Daichi, Fukumi, Mamie Watanabe, Hiroshi Suzuki, Shozaburo Doi, Kunihiro Hamamoto, Nobuo Tauchi, Masami Nagashima: Follow-up and treatment strategies of congenital long QT syndrome in infants, children and adolescents from a nation-wide study, The 74th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.5-7
 9. Nobutaka Noto, Tomoo Okada, Kensuke Karasawa, Mamoru Ayusawa, Naokata Sumitomo: Textural change of intima-media complex as a marker of early progression of atherosclerosis in young patients with familial hypercholesterolemia, The 74th Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010,3.5-7
 10. 阿部百合子、金丸 浩、田口洋祐、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、鮎沢 衛、住友直方、岡田知雄、麦島秀雄: 主要大動脈-肺動脈側副動脈からの肺血流に依存する肺動脈閉鎖症の1例、第10回東京循環器小

- 児科治療 Agora、東京、2010.3.13
11. 桑原怜未、住友直方、金丸浩、阿部百合子、中村隆広、松村昌治、唐澤賢祐、鮎沢衛、岡田知雄、麦島秀雄：川崎病重症冠動脈障害の心臓 1 日検査によるバイオマーカー評価、第 113 回日本小児科学会、盛岡、2010.3.23-25
 12. 金丸浩、住友直方、渡邊拓史、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、鮎沢衛、岡田知雄、麦島秀雄：小児冠動脈 CT 検査の造影剤、 β 遮断薬使用の現状、第 113 回日本小児科学会、盛岡、2010.3.23-25
 13. 渡邊拓史、住友直方、金丸浩、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、鮎沢衛、岡田知雄、麦島秀雄：家族性の動脈管開存症と特徴的顔貌を呈した Char 症候群の 1 例、第 113 回日本小児科学会、盛岡、2010.3.23-25
 14. 中村隆広、金丸浩、唐澤賢祐、阿部百合子、福原淳示、松村昌治、鮎沢衛、住友直方、岡田知雄、麦島秀雄：遠隔期の川崎病重症冠動脈障害に対する 1 日心臓検査の有用性、第 113 回日本小児科学会、盛岡、2010.3.23-25
 15. 金丸浩、住友直方、唐澤賢祐、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、鮎沢衛、岡田知雄、麦島秀雄：小児冠動脈 CT 検査の放射線被曝の現状、第 113 回日本小児科学会、盛岡、2010.3.23-25
 16. 桑原怜未、田口洋祐、阿部百合子、中村隆広、市川理恵、福原淳示、松村昌治、金丸浩、鮎沢衛、住友直方、岡田知雄、麦島秀雄：肺動脈 II 音の亢進で発見された原発性肺高血圧の 1 例、第 574 回日本小児科学会東京地方会、東京、2010.5.8
 17. Christian van der Werf, Prince J. Kannankeril, Sami Viskin, Antoine Leenhardt, Naokata Sumitomo, Wataru Shimizu, Frank A. Fish, Zahurul A. Bhuiyan, Albert R. Willems, Maurits J. van der Veen, Hiroshi Watanabe, Björn C. Knollmann, Arthur A. Wilde: Flecainide reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia patients, Heart Rhythm 2010, Colorado, USA, 2010.5.12-15
 18. 松村昌治、住友直方、中村隆広、福原淳示、市川理恵、金丸浩、鮎沢衛：乳幼児の心室頻拍のアブレーションの経験、第25回日本不整脈学会、名古屋、2010.6.11-12
 19. 中村隆広、唐澤賢祐、阿部百合子、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、金丸浩、鮎沢衛、住友直方、岡田知雄、麦島秀雄、小沼弘、遠藤祐二：心臓一日検査による川崎病重症冠動脈障害の管理、第10回関東小児核医学研究会、東京、2010.6.12
 20. 金丸浩、鮎沢衛、住友直方、藤田之彦、麦島秀雄、泉裕之：日本大学医学部附属板橋病院小児科の救急外来受診動向、第24回日本小児救急医学会、京都、2010.5.28-29
 21. Takahiro Nakamura, Naokata Sumitomo, Hiroshi Kanamaru, Kensuke Karasawa, Masaharu Matsumura, Osamu Abe, Michio Miyashita, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Hideo Mugishima: Rapid myocardial perfusion imaging protocol using

- technetium-99m tetrofosmin in patients after Kawasaki disease, 3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 舞浜、2010.7.6-9
22. Yuriko Abe, Naokata Sumitomo, Hirofumi Watanabe, Takahiro Nakamura, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Kensuke Karasawa, Tomoo Okada, Hideo Mugishima: Relation of serum lipoprotein, biomarkers and coronary complications after Kawasaki disease, 3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 舞浜、2010.7.6-9
23. Hirofumi Watanabe, Naokata Sumitomo, Yuriko Abe, Takahiro Nakamura, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Hideo Mugishima: Appropriate dose of beta-blockade for coronary CT scan in patients with Kawasaki disease, 3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 舞浜、2010.7.6-9
24. Hiroshi Kanamaru, Naokata Sumitomo, Kensuke Karasawa, Takahiro Nakamura, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Yuichi Sato, Hideo Mugishima: Radiation Exposure of Computed Tomography for Evaluation of Coronary Artery in Children After Kawasaki Disease, 3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 舞浜、2010.7.6-9
25. Hiroshi Kanamaru, Naokata Sumitomo, Kensuke Karasawa, Takahiro Nakamura, Rie Ichikawa, Junji Fukuhara, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Mamoru Ayusawa, Tomoo Okada, Hideo Mugishima: Total Management for Coronary Arterial Lesions in Patients After Kawasaki Disease in 1-day Outpatient Clinic, 第46回日本小児循環器学会、3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Adult Congenital Heart Disease, 舞浜、2010.7.6-9
26. 福原淳示、住友直方、中村隆広、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、谷口和夫、金丸 浩、鮎沢 衛、岡田知雄、麦島秀雄: 小児の運動関連上室頻拍の検討, 第46回日本小児循環器学会、3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Adult Congenital Heart Disease, 舞浜、2010.7.6-9
27. Hitoshi Horigome, Masao Yoshinaga, Yoshiaki Kato, Miho Takahashi, Naokata Sumitomo: Relation ship between gene mutation of infants with long QT syndrome and those detected in SIDS victims、第46回日本小児循環器学会、3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Adult Congenital Heart Disease, 舞浜、2010.7.6-9
28. 檜垣 高史、堀米仁志、立野 滋、安田東始哲2、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、3rd Congress of Asian-Pacific Pediatric Cardiac Society, 2nd Congress of Asia-Pacific Society for Adult Congenital Heart Disease, 舞浜、2010.7.6-9
29. 浜野真理、住友直方、藤田之彦、宮川美知子、能登信孝、渡辺修一郎、津田正彦、藤澤孝人、湊通嘉、牧本優美、鮎沢衛、麦島秀雄:臨床実習における小児科クリニック実習の役割、第20回日本外来小児科学会、福岡、2010.8.27-29
30. 松村昌治、住友直方、小森暁子、阿部百合子、中村隆弘、福原淳示、市川理恵、宮下理夫、谷口和夫、金丸 浩、鮎沢 衛. 乳幼児の上室性頻拍に対するアブレーションの経験、日本心電学会、大分、2010.10.8-9
31. 福原淳示、住友直方、小森暁子、阿部百合子、中村隆弘、市川理恵、松村昌治、宮下理夫、金丸 浩、鮎沢 衛、麦島秀雄、松永 保. Lower loop reentryと考えられた心室中隔欠損術後心房粗動の1例. 第22回アブレーション研究会公開研究会、八王子、2010.10.22
32. Yuriko Abe, Naokata Sumitomo, Akiko Komori, Takahiro Nakamura, Junji Fukuhara, Rie Ichikawa, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Hideo Mugishima. Ventricular arrhythmia and cardiomyopathy in children and young adults. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Jeju, Korea, 2010, 10.27-30
33. Masaharu Matsumura, Naokata Sumitomo, Hiroya Ushinohama, Akiko Komori, Hiromi Iguchi, Takahiro Nakamura, Junji Fukuhara, Rie Ichikawa, Kazuo Taniguchi, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Hideo Mugishima. Experience of radiofrequency ablation to babys' and infants' tachyarrhythmia. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Jeju, Korea, 2010, 10.27-30
34. 中村隆弘、住友直方、阿部百合子、市川理恵、福原淳示、松村昌治、金丸 浩、鮎沢衛、岡田知雄、麦島秀雄、中井俊子、平山篤志. 心室頻拍の管理に苦慮した拡張型心筋症の1例. 関東小児心筋疾患研究会、東京、2010.11.6
35. 福永英生、秋元かつみ、古川岳史、大高正雄、織田久之、高安博史、高橋 健、稀代雅彦、清水俊明、金丸 浩、住友直方. カテーテルアブレーションにより心機能の著明な改善をみたB型WPW症候群の1例. 関東小児心筋疾患研究会、東京、2010.11.6
36. Akiko Komori, Naokata Sumitomo, Yuriko Abe, Takahiro Nakamura, Junji Fukuhara, Rie Ichikawa, Masaharu Matsumura, Michio Miyashita, Hiroshi Kanamaru, Mamoru Ayusawa, Hideo Mugishima. Association of long QT syndrome and noncompaction of left ventricle: Report of 2 infants. The 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, Jeju, Korea, 2010, 10.27-30
37. Yoshihide Mitani, Kunio Ohta, Fukiko Ichida, Masaki Nii, Yoshio Arakaki, Hiroya Ushinohama, Hiroyuki Ohashi, Noriko Yodoya, Shigeru Tateno, Seiichi Sato,

- | | |
|---|--|
| <p>Tsugutoshi Suzuki, Takashi Higaki, Mari Iwamoto, Masao Yoshinaga, <u>Naokata Sumitomo</u>: Impact Of Public-Access Defibrillation At School On The Outcome After Out-Of-Hospital Cardiac Arrest Of Cardiac Origin In Elementary And Middle School Students: A Japanese Nationwide Survey, American Heart Association Scientific Session 2010, Chicago, USA, 2010.11.13-17</p> | <p>H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)</p> <p>1. 特許取得
なし</p> <p>2. 実用新登録案
なし</p> <p>3. その他
なし</p> |
| <p>38. Hisaki Makimoto, Minoru Horie, Satoshi Ogawa, Yoshifusa Aizawa, Tohru Ohe, Kengo F Kusano, Masakazu Yamagishi, Naomasa Makita, Toshihiro Tanaka, Takeru Makiyama, Masao Yoshinaga, Nobuhisa Hagiwara, <u>Naokata Sumitomo</u>, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Takeshi Aiba, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura, Yoshihiro Miyamoto, Wataru Shimizu: Clinical Features of Congenital Long QT Syndrome In Pre-elementary-age Children, American Heart Association Scientific Session 2010, Chicago, USA, 2010.11.13-17</p> | |
| <p>39. 石川友一、牛ノ濱大也、佐川浩一、中村真、石川司朗、小田晋一郎、中野俊秀、角秀秋、<u>住友直方</u>: 根治に右心耳切除を要した右心耳尖部起源心房頻拍症例、第15回日本小児心電学研究会、福岡、2010.11.27</p> | |
| <p>40. 有馬慶太郎、武智史恵、土屋恵司、今田義夫、麻生誠二郎、<u>住友直方</u>: 下心臓型総肺静脈還流異常術後遠隔期に発症した哺乳誘発心房頻拍の乳児例、第15回日本小児心電学研究会、福岡、2010.11.27</p> | |

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

研究分担者 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

研究要旨 カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）は、比較的まれな不整脈疾患で運動や情動で誘発される多形心室頻拍を特徴とし、若年者における失神や突然死の原因となる。CPVT では、筋小胞体（SR）のリアノジン受容体遺伝子（RyR2）とカルセクエストリン2 遺伝子（CASQ2）の2種類の遺伝子変異が同定されている。特に RyR2 は常染色体優性遺伝形式であり、CPVT 患者の40-70%でこの遺伝子変異が見つかることが報告されている。この研究の目的は、日本人 CPVT 患者における RyR2 変異の有病率と、RyR2 変異の有無と心電図や臨床的特徴の関連性を調べることである。運動や情動刺激による心室性不整脈が確認された18人のCPVT患者とRyR2陽性発端者の家族25人の計43人を対象に、RyR2のスクリーニングを行った。18人の発端者のうち11人、25人の家族のうち5人でRyR2変異が同定された。RyR2陽性群は陰性群に比べて発症年齢が若く、91%のRyR2陽性群の患者ではβ遮断薬、Ca拮抗薬、フレカイニドなどの抗不整脈薬による加療にも関わらず、運動によって心室性不整脈が誘発された。フォローアップ中にも適切な抗不整脈薬による加療開始後も関わらず、30%の患者で不整脈イベントの再発が確認され、それらの患者はいずれも15才以下であった。RyR2遺伝子変異群では適切な薬物治療開始後も致死性不整脈を再発することが多く、特に若年層に対する運動制限を含めた生活指導の重要性が示唆される結果となった。

A. 研究目的

カテコラミン誘発性多形性心室頻拍（CPVT）は、稀な遺伝性不整脈疾患であり、心臓に器質的な異常は認められないが、運動や情動で心室性不整脈が誘発される。心筋リアノジン2型受容体（RyR2）およびカルセクエストリン2（CASQ2）の遺伝子異常が同定されている。RyR2変異は常染色体優性遺伝形式、CASQ2は常染色体劣性遺伝形式をとる。臨床的にCPVTと診断される患者のうち約半数でRyR2変異が同定される。CPVTは若年から発症する遺伝性不整脈疾患でも予後の悪い疾患の一つであり、若年者における突然死や失神の原因となる。欧米からの報告は散見されるが、日本人のCPVT患者に関する報告は少ない。今回の研究の目的は、CPVT患者のうちRyR2変異の有病率を調べ、RyR2変異群と非変異群での臨床的、心電図学的特徴などを比較することである。

B. 研究方法

1. 対象

対象は臨床的に CPVT と診断され、国立循環

器病研究センターに紹介された18人の発端者（女性13人 男性5人）とRyR2変異と診断された発端者9人の家族25人であった。全ての発端者は運動中もしくは情動刺激に伴う2方向性心室頻拍および多形性心室頻拍が心電図およびモニター上で確認され、臨床的にCPVTと診断された。全ての患者に対して12誘導心電図、運動負荷心電図、心エコー、24時間Holter心電図、カテコラミン負荷試験およびRyR2、CASQ2遺伝子のスクリーニングが行われた。RyR2およびCASQ2遺伝子変異が確認された発端者に関しては、家族に対しても遺伝子変異の検索を積極的に行った。発端者、その家族全てにおいて、臨床および遺伝子検査への同意を得たうえで検査を行い、院内の倫理委員会委員会で認められたプロトコールに則って検査および研究を実行した。

2. 遺伝子検査

ゲノムDNAは末梢血の白血球より採取された。全ての発端者に対して、RyR2およびCASQ2のスクリーニングを行った。RyR2遺伝子は105のエクソン全てをダイレクトシーケンシング法で解析した。RyR2遺伝子はCPVT患者に存在し、対照とした100

人の日本人健常者で認められないものを遺伝子変異と診断した。CASQ2でも同様の方法で11の遺伝子全てで解析が行われた。

3. RyR2陽性群と陰性群の比較

18人のCPVT発端者をRyR2遺伝子変異の有無で2群に分け、臨床的特徴を比較した。

4. 治療とフォローアップ

薬物治療の内容および植え込み型除細動器(ICD)の植え込みに関しては個々の医師の判断に基づき、患者および未成年者においては家族との相談の上で行われた。薬物の投与量は患者の体重、運動負荷試験中およびHolter心電図中の不整脈の反応、症状、および薬物に対する認容性で決められた。診断後、全ての患者は運動制限が指示された。ICDの植え込まれた患者では心室性不整脈はICDに記録され、有症状時もしくは定期外来で心内心電図を評価し、致死性不整脈の再発に関して正確なデータが得られた。そのほかの患者では運動中の原因不明の失神、もしくは除細動などで蘇生された不整脈イベント、突然死などを認めた場合、心室性不整脈の再発と定義した。フォローアップ期間は診断の確定から最終の外来までとした。

5. 統計学的解析

連続変数は平均 \pm 標準偏差。2群間の比較はスチューデントt検定で求められた。カテゴリー変数はフィッシャーの正確検定で比較された。P値は0.05未満を有意とした。生存曲線はカプラン・マイヤー法で求め、ログランク法を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴および予後

18人の発端者の初発年齢の中央値は9.5才(平均14.7 \pm 12.8才)。初発症状から治療開始までの平均期間は1.8年であった。心電図におけるQTcは平均430 \pm 33msであり、全ての患者においてQTは正常であった。ICDを植え込まれたのは18名のうち2名であった。平均6.3 \pm 7.4年のフォローアップ期間中で、4名で運動中や情動刺激により不整脈が起きていたが、いずれもRyR2変異患者であった。RyR2変異群の患者は非変異群に比べて発症年齢が有意に低かった(9.6 \pm 6.7才、22.8 \pm 16.3才)。 β 遮断薬投与開始後の生存曲線解析においてRyR2変異群ではRyR2非変異群に比べて有意に予後が悪かった(P=0.043)。

2. 遺伝子解析

18人の発端者のうち、11人で互いに異なったRyR2変異が同定されたが、CASQ2の異常は認められなかった。105のエクソンを有するRyR2遺伝子

で、Hot spotと呼ばれる遺伝子変異の密集する領域が報告されているが、我々の患者でも11の遺伝子変異のうち8個の遺伝子変異はhot spotで認められた。また11の遺伝子変異のうち7つはこれまでに報告のない遺伝子変異であった。また、11人のうち9人の家族25人がRyR2の遺伝子スクリーニングを受け、5人が陽性であった。それらの5人のうち、2人は運動中もしくは情動刺激による失神などの既往を有していたが、3人は無症状であった。11人のうち7人の両親がスクリーニングを受けたが、両親のいずれかで遺伝子変異が認められたのは2人であり、5人の発端者は突然変異と考えられた。

3. RyR2変異患者における薬物治療の有効性

11人のRyR2変異患者のうち10人で薬物治療開始後に運動負荷試験およびHolter心電図で有効性が評価された。薬物治療開始後も10人患者のうち9人で運動負荷中に心室性不整脈が誘発された。実際のフォローアップ期間中においても3人の患者で薬物治療中にも関わらず不整脈イベントが確認されたが、イベント発症時の年齢はいずれも15才以下であった。

D. 考察

今回の日本人患者におけるRyR2変異の割合はこれまでの報告とほぼ同様の約60%という結果であった。また、RyR2変異を有するCPVT患者では発症年齢が若く、予後も悪い傾向にあった。さらに、RyR2変異群では適切な薬物治療の下でも、運動により心室性不整脈が誘発されることが確認された。

E. 結論

RyR2変異は臨床的にCPVTと診断された発端者のうち61%で同定された。両親ともにスクリーニングを行った患者のうち、71%では両親ともに遺伝子変異を認めず、突然変異と考えられた。RyR2変異群と非変異群の比較では、変異群では非変異群に比べて発症年齢が有意に若かった。また、変異群では適切な薬物治療の下でも、90%以上の患者において運動負荷中に心室性不整脈が誘発され、30%の患者でフォローアップ中に不整脈イベントが認められたが、いずれも年齢は15才以下であった。RyR2変異を有するCPVT患者では、薬物治療だけでは不十分な可能性が高く、特に若年者における運動制限の重要性が再認識される結果となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 清水 渉: 10. Brugada 症候群. X.不整脈 (分担), 「循環器疾患 最新の治療 2010-2011」(堀 正二, 永井良三編集): p. 323-326, 南江堂, 2010
2. 清水 渉: 9. QT 延長症候群. B. 不整脈. 第4章 各疾患のみかたと対応. (分担), 循環器研修ノート (永井良三総編集): p. 446-449, 診断と治療社, 2010
3. 清水 渉: QT 延長症候群. D. 心室細動 4章: 心室性不整脈の薬物治療 (分担), シリーズ《今日の循環器病の臨床》⑥「不整脈の薬物治療」(永井良三, 山下武志編集): p. 148-154, 中山書店, 2010
4. 清水 渉: 心室細動(QT 延長症候群, Brugada 症候群を含む). 第4章 不整脈・突然死・失神 (分担), 『カラー版 循環器病学 基礎と臨床』(川名正敏, 北風政史, 小室一成, 室原豊明, 山崎 力, 山下武志編集): p. 564-581, 西村書店, 2010
5. 清水 渉: N. QT 延長症候群. VI 章 検査と治療の実際. (分担), 読める!使える!治せる! EPS (村川裕二, 山下武志編集): p. 331-339, 南江堂, 2010
6. 清水 渉: 3. QT 延長症候群. D. 心室細動. 4章: 心室性不整脈の薬物治療. (分担), 患者アウトカムからみた不整脈の薬物治療 (山下武志編集): p. 148-154, 中山書店, 2010
7. Shimizu W: Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical? *Heart Rhythm* 7: 216-217, 2010
8. Shimizu W: How the knowledge of genetic "makeup" and cellular data can affect the analysis of repolarization in surface ECG. *J Electrocardiol* 43: 583-587, 2010
9. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol* 21: 186-192, 2010
10. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ: An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 7: 33-46, 2010
11. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, 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* 7: 199-205, 2010
12. 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* 3: 10-17, 2010
13. Nakano Y, Shimizu W, Ogi H, Suenari K, Oda N, Makita Y, Kajihara K, Hira Y, Sairaku A, Tokuyama T, Tonouchi Y, Ueda S, Sueda T, Chayama K, Kihara Y: Spontaneous type 1 electrocardiogram pattern in the V2 lead is an independent predictor of ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *Europace* 12: 410-416, 2010
14. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Ito H, Okada M, K, Tanabe N, Kamakura K, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W: High prevalence of early repolarization in short QT syndrome.. *Heart Rhythm* 7: 647-652, 2010
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