

- events in LQT2 form of congenital long-QT syndrome. *Europace* 12: 1623-1629, 2010
16. 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 phenotype: A Japanese multicenter study. *Heart Rhythm* 10: 1411-1418, 2010
 17. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, **Shimizu W**: Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 56:1576-84, 2010
 18. Oka Y, Itoh H, Ding WG, **Shimizu W**, Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Miyamoto A, 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* 74: 2562-2571, 2010
 19. Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, **Shimizu W**, Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L: Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *J Am Coll Cardiol* 57:51-59, 2010
 20. **Shimizu W**, Horie M: Phenotypical manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res*, 2011 (in press)
 21. Aiba T, **Shimizu W**: Editorial Commentary. Molecular screening of long-QT syndrome: risk is there or rare? *Heart Rhythm* 8: - , 2011 (in press)
2. 学会発表
 1. **Shimizu W**: Molecular genetics of long QT syndrome. Symposium 3 (L-D2): "Genetic background of lethal arrhythmias" XX ISHR World Congress 2010, Kyoto, 2010. 5. 13.
 2. **Shimizu W**: Potential influences of cardiac autonomic nerves on cardiac events in patients with ion channelopathy. Special symposium: "Memories and future" from pursuit of the mechanisms of cardiac arrhythmias in honor of Peng-Sheng Chen" 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 28.
 3. **Shimizu W**: Cellular and molecular mechanism of Brugada syndrome. Plenary session 02: SCD: Recent updates of sudden cardiac death and channelopathies. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
 4. **Shimizu W**: Genotype-phenotype aspects of the long QT syndrome. Symposium 18: Updates in ARVD/LQTS/BS. 3rd Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session 2010, Jeju Island, 2010. 10. 29.
 5. **Shimizu W**: Clinical manifestation and risk stratification of Brugada syndrome. Joint Session with Asia Pacific Heart Rhythm Society. Topic: Inherited Arrhythmic Disorders in the Asia Pacific Region. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.
 6. **Shimizu W**: Understanding QT Syndromes. In honor of Professor Douglas Zipes - Special Symposium in Basic EP. CardioRhythm 2011, Hong Kong, 2011. 2. 26.
 - 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
河田 宏
(国立循環器病研究センター 心臓血管内科)

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

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—

研究分担者 鈴木 博 新潟大学医歯学総合病院 小児科 助教

研究要旨

QT 短縮症候群は新規の遺伝性不整脈であり、SIDS の原因となりうる。しかし診断法に確立されたものはない。今回我々は新潟県内の学校心臓病検診で QT 短縮症候群疑い例を抽出し、新潟大学医歯学総合病院で詳細な問診と精査を施行し、経過観察した。QT 短縮症候群疑いとして5例を抽出した。中には QT 短縮症候群が極めて疑わしい症例があった。しかし、心拍数が速いと正常 QT 間隔者と判別が困難なこと、自動診断では QT 間隔が過大評価されやすいことなど、QT 短縮症候群の診断には問題点もあり、今後も検討の継続が必要である。

A. 研究目的

突然死は胎児期・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の最も重篤な転帰である。また乳児突然死症候群（以下 SIDS）の原因の少なくとも 10%は遺伝性不整脈であることが明らかになっている。既存の報告によれば、QT 延長症候群が SIDS の原因となった遺伝性不整脈として最も頻度が高い。その他にもカテコラミン誘発性多形性心室性頻拍、QT 短縮症候群（Arnestad M. Circulation. 2007）、Brugada 症候群も SIDS の原因疾患として報告されている。特に QT 短縮症候群は比較的新しい疾患概念であり、小児期の病態、頻度は明らかになっておらず。抽出法に確立されたものはない。今回我々は、心臓病検診から抽出された QT 短縮症候群疑いの小児の検討を行い、小児期における QT 短縮症候群診断の際の問題点を考察した。

B. 研究方法

2009 年度の新潟県内の学校心臓病検診で異常な QT 短縮を認めたものを抽出し、新潟大学医歯学総合病院で詳細な問診をとり、採血 Holter 心電図、トレッドミル運動負荷心電図、顔面浸水試験を施行し、経過観察を行った。QT 短縮症候群の診断基準は未だないが、QT 間隔が異常に短縮した若年者（QTc 男:<360ms, 女:<370ms）で、1) 失神など不整脈関連症状、2) 心房細動、心室頻拍や心室細動の既往、3) 突然死など不整脈関連の家族歴があるものは、同疾患を疑うべきといわれている（Morita H. Lancet.2008）。今回の疑い例の基準は、検診時心電図で異常な QT 短縮があり、前述の、1)~3) のうち1つ以上を認めたものとした。さらに QT 短縮症候群の疑いが強く、承諾を得られた例には遺伝子検査を施行した。本研究に関して

は事前に、新潟大学医歯学総合病院 倫理委員会で承認を得た。

C. 研究結果

抽出基準を満たし、新潟大学医歯学総合病院で精査を受けたものが5名いた(詳細は表1に示す)。契機となった学校心臓病検診は小学校4年生が1例、中学校1年が4例で、性別は男4例 女1例であった。検診時のQTは $220-345\text{ms}$ QTc $247-349\text{ms}$ であった。いずれの症例も電解質異常等血液検査の異常はなかった。3例に若年突然死の家族歴があった。既往歴では1例に熱性けいれんがあった。

5例中QT間隔が最も短縮していた10歳男児は、母も同程度のQT短縮を認め、母方祖母が40歳代前半で突然死していた。しかし母子ともに不整脈関連の症状はなく、トレッドミル運動負荷心電図、ホルター心電図等で異常はなかった。現在遺伝子検査中である。

13歳女児例は、家族歴、既往歴に特記すべきことはなかったが、トレッドミル負荷心電図で回復期に心室頻拍を認めたため、運動制限を行い経過観察中である。また若年突然死の家族歴を持つ13歳男児の2例(1例は父が30歳代で夕食後に、1例は父方祖父が30歳代で朝方に)が経過観察中に失神した。失神の精査(脳波、MRI、起立負荷試験、1名には電気生理学検査)を行ったが、2例とも失神の原因は特定できなかった。うち1例には遺伝子検査を施行したが、既知の遺伝子異常(*KCNH2*, *KCNQ1*)はなく、現在さらに遺伝子異常の検索中である。いずれの症例もトレッドミル運動負荷心

電図やホルター心電図のQT間隔は心拍数による変化が少なく、常に短かった。よって心拍数が上昇すると、正常QT間隔の者と判別は困難になった。家族歴があり、失神を起こした2例のトレッドミル運動負荷心電図のHR-QT_p関係のグラフを示す。(図1)

D. 考察

今回の検討で、QT短縮症候群と確定診断したものはなかったが、極めて疑いの強い症例があった。

QT短縮症候群は西暦2000年にはじめて報告された遺伝性の致死的不整脈である。現在までに心筋イオンチャネルに関連する5つの遺伝子異常(*KCNH2*, *KCNQ1*, *KCNJ2*, *CACNA1C*, *CACNB2b*)が報告されているが(Patel C. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2010)、遺伝子異常が同定されない例も多い。最も重要な特徴は心電図でのQT間隔が短いことである。再分極の不均一な短縮が機序となり、心房細動、心室頻拍や心室細動が引き起こされる。治療法として植え込み式除細動器や抗不整脈薬のキニジンが期待されている。

広く認められたQT短縮症候群の診断基準は未だないが、心電図上QTが異常に短縮した若年者で、1)不整脈に関連する症状、2)心房細動や心室細動、3)突然死など不整脈に関連する家族歴を持つものは強い疑いがあり、異常なQT短縮はあるが1)-3)はない者でも、QT短縮症候群を除外するための検査をすべきとされている(3)。QT短縮があり、遺伝子異常が確認されれば、確定診断されるが、遺伝子検査で異常が確認されない例もあるといわれ、

検査の特殊性から、疑い例全例に行うことは困難である。

成人の一般集団を対象とした検討では QT 短縮症候群はまれな疾患とは考えられているが (Anttonen O. *Circulation*. 2007) (Morita M. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007)、小児一般集団中の QT 短縮症候群の検討は見当たらない。

今回の検討では、一般集団を対象とした検診でも、QT 短縮症候群の疑いが極めて強いものがあり、小児期の検診でも注意が必要と考えられた。

QT 短縮症候群は、SIDS の原因となる遺伝性不整脈である。

最も多くの症例をまとめた報告 (では、29 例中 3 例が乳児期発症で、うち 2 例は蘇生例であった (Giustetto C. *European Heart Journal*. 2006)。

また SIDS 患者を対象とした研究でも QT 短縮症候群患者がいたとの報告がある。しかし今回の検討では、若年突然死の家族歴はあったが、SIDS の家族歴を有するものはなかった。

QT 短縮症候群を抽出する際には、いくつかの問題点がある。

今回の検討で、QT 間隔と HR との関係を調べると、QT 間隔が、HR が遅い時でも短いままであった。これは、QT 短縮症候群の特徴といえる。逆に HR が早くなると、QT 短縮は過少評価され、正常 QT 間隔と区別がつきにくくなる。新生児期、乳児期の HR は早く、心電図で QT 短縮症候群を評価するのは難しいかもしれない。

また今回 QT 間隔が最も短縮していた症例 (QT 220ms QTc 247ms) は、自動診断での QT 間隔を QT 357ms QTc

370ms と QT 間隔を過大評価され、自動診断では抽出されていなかった。QT があまりにも短いため、QRS 波から T 波までを QRS 波として認識したと考えられた。

さらに QT 間隔は自動診断では過大評価されることが多く、QT 短縮が見逃される可能性がある。これは、QT 間隔の自動診断では、接線法ではなく、T 波が基線に達する点を T 波の終わりとして認識しているためである。

E. 結論

QT 短縮症候群は SIDS の原因となる遺伝性不整脈である。小児期検診でも極めて疑いの強い症例があった。しかし QT 短縮症候群を診断する際には問題点があり、今後のさらなる検討が必要である。

文献

- (1)Arnestad M, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation*. 2007; 115:361-367,
- (2)Morita H, et al. The QT syndromes: long and short. *Lancet*.2008; 372: 750-763
- (3)Patel C, et al. Short QT syndrome: from bench to bedside. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3: 401-408
- (4)Anttonen O, et al. Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*. 2007; 116: 714-720.
- (5)Morita M, et al. Two cases of short QT interval. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007 ;30:1522-1526.
- (6)Giustetto C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic

implications. European Heart Journal. 2006; 272: 2440-2447.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 星名 哲、鈴木 博、長谷川聡、沼野藤人、渡辺健一、内山 聖：QT 短縮は心関連イベントの危険因子となるか？ 学校心臓検診での検討. 第46 回日本小児循環器学会学術集会 2010 年 7 月 9 日 (千葉)
2. 鈴木 博、鳥越 司、小沢淳一、羽二生尚訓、内山 聖、星名 哲、小林代喜夫：学校心臓病検診を契機に SQT が疑われた 3 例第 15 回日本小児心電学研究会 2010 年 11 月 27 日 (土) (福岡)

2. 論文発表

1. 鈴木 博：降圧薬、必携 小児の薬の使い方, 小児科内科 2010;42 増刊号:172-177
2. Hasegawa S, Sato S, Numano F, Park J, Hoshina S, Endoh H, Suzuki H, Uchiyama M. Characteristic Alteration in the Second Derivative of Photoplethysmogram in Children. 2010; Aug.25 Epub ahead of print
3. Yoshimura N, Hori Y, Horii Y, Suzuki H, Hasegawa S, Takahashi M, Watanabe H. Comparison of Magnetic Resonance Imaging with

Transthoracic Echocardiography in the Diagnosis of Ventricular Septal Defect-associated Coronary Cusp Prolapse. J. Magn. Reson. Imaging 2010; 32:1099-1103.

4. 鈴木博. 心臓・血管の病気. 家庭医学大全 六訂版, 法研, 2010 年 10 月

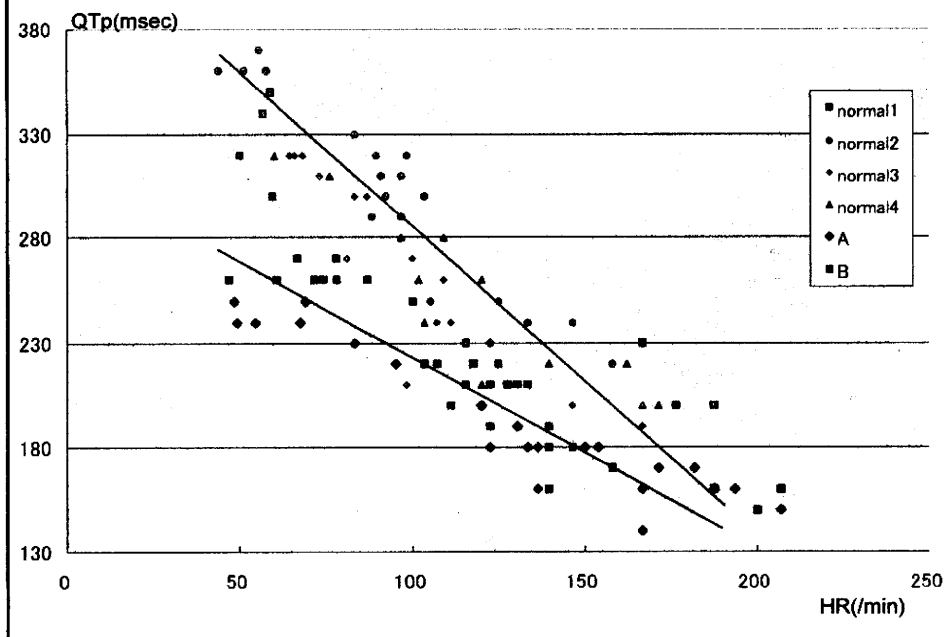
H. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 学校心検を契機にSQTを疑った5症例

症例	年齢 性	家族歴	既往歴	QT	QTc	精査結果	失神	遺伝子検査
1	10 男	母QT短縮 祖母44歳突然死	母方3,6歳で FC	220	247	n.p.	なし	施行中
2	13 女	n.p.	n.p.	342	334	TMTでVT	なし	未
3	13 男	父が36歳で夕食後 突然死	n.p.	333	345	tilt (+)	登校中	異常なし
4	13 男	父方祖父が30代朝 方突然死	n.p.	345	339	n.p.	入浴中	未
5	13 男	なし	n.p.	311	349	n.p.	起立時	未

図1: HR-QTp関係(normalと家族歴のあるQT短縮者)



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

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

研究分担者 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

研究要旨

近年、先天性QT延長症候群で胎児期、周生期に洞性徐脈を呈している例が報告されるようになってきている。胎児の洞性徐脈は胎児心拍モニターの記録から診断可能であり、その所見は先天性QT延長症候群の早期診断、発症前診断の一助となる可能性がある。既知のQT延長症候群において胎児期・周生期の洞性徐脈の有無を後方視的に調査し、QT延長症候群における胎児洞性徐脈合併の頻度と診断的意義を検討することを目的に、既知の先天性QT延長症候群患者の出生後臨床像と、周生期心拍数の関係を研究した。対象は23例、診断時年齢 0～13（中央値6）歳。3例で基礎心疾患として左室緻密化障害を有し、1例で新生児Marfan症候群に合併した。先天性QT延長症候群関連遺伝子検査を行っている症例は6例あり、5例がLQTS1、1例がLQTS3であった。初診時の心拍数は、胎児～乳児期に診断されたものは60～156（中央値125）、乳児期以降に診断されたものは55～86（中央値68）で、乳児期以降に診断されたものは症状の有無にかかわらず心拍数が少ないものが多かったが、乳児期までに診断されたものの初診時心拍数が120以下だったものは2：1房室ブロックとTorsa de Pointを呈した1例（心拍数60）を含む2例のみで、心拍数は比較的保たれていた。QTc時間は、胎児～乳児期に診断されたものは0.46～0.65（中央値0.50）で、最長の症例で日齢0のTorsa de Pointによる発症であったが、他の症例では心拍数同様、QTc時間とTorsa de Point以外の不整脈などの症状に明らかな関連はなかった。乳児期以降に診断されたものは0.46～0.53（中央値0.47）で、0.5以上の4例中2例が症状を呈して発見されており、これは症状のある症例の半数であったことより、0.5以上の症例ではより症状を呈しやすい可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、先天性QT延長症候群で胎児期、周生期に洞性徐脈を呈している例が報告されるようになってきている。周産期の胎児のwell beingは通常胎児心拍モニタリングによりなされているため、胎児の洞性徐脈は

胎児心拍モニターの記録から診断可能であり、その所見は先天性QT延長症候群の早期診断、発症前診断の一助となる可能性がある。本研究は既知の先天性QT延長症候群において胎児期・周生期の洞性徐脈の有無を後方視的に調査し、先天性QT延長症候群に

における胎児洞性徐脈合併の頻度と診断的意義を検討することを目的に行った。

B. 研究方法

埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科外来通院中の先天性QT延長症候群患者を対象とし、診療録より診断後の臨床像、出生産科病院における調査（訪問および郵送調査）により胎児期、出生直後の心拍数を調査する。対象のうち12歳未満の児については保護者より、12歳以上の患者については本人および保護者より研究の同意を得られたもののみにつき、研究を行う。

1. 埼玉医科大学国際医療センターにおけるデータ収集（診療録より）

生年月日、性別、診断時年齢、受診時年齢、家族歴、初診時心電図所見（心拍数、QT時間、QTc時間）、基礎心疾患、合併心外疾患、先天性QT延長症候群関連遺伝子検査の有無とその結果、出生体重、在胎週数、出産病院。

2. 各出産病院における調査票によるデータ収集

（出生時所見）アプガースコア、分娩様式、出生時pH（胎児期所見）胎児心拍モニター装着時の週数、胎児心拍モニター装着時の胎児心拍数（複数回行っている場合、その平均）、出生前徐脈（洞性徐脈・2:1房室ブロック）のエピソードの有無（出生後所見）日齢0、1、2の心拍数、出生後徐脈の有無。

3. 評価・解析項目

1) 先天性QT延長症候群患者における胎児心拍数低下の有無・胎児徐脈（胎児心拍数120以下）の頻度

2) 先天性QT延長症候群患者における新生

児心拍数低下の有無・新生児徐脈（心拍数100以下）の頻度

3) 出生後QTc時間・発症時年齢・発症時症状と胎児・新生児徐脈の有無の関係

4) 先天性QT延長症候群の臨床像・遺伝子型と胎児・新生児徐脈の有無の関係

（倫理面への配慮）

1. インフォームド・コンセントについて
疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月17日 文部科学省・厚生労働省 平成16年12月28日全部改正 平成17年6月29日一部改正 平成19年11月1日改正）に基づき、研究の意義、目的、方法、期待される結果や不利益、研究終了後の対応等について文書による説明を行い、同意を得て研究を行う。

2. 倫理面への配慮について

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」に遵守して実施する。後方視的調査であり研究対象者に健康被害が発生することなく、対象者の費用負担は生じない。研究対象となる個人へ不利益が生じないよう対象者に係る情報を適切に取り扱い、その個人情報保護を保護する。研究結果の分析にあたっては、調査対象者にとって価値ある成果が得られるように最善を尽くす

3. 個人情報保護について

対象者の医療関連情報を研究実施者は管理する必要があり、個人情報漏えいの危険は生じる。対象者が先天性QT延長症候群であることを出生病院が知ることになるため、この点につき同意を得られたもののみを調査対象とする。個人情報を本研究目的の達成に必要な範囲をこえて取り扱わず、安全に管理し、正確な内容の確保に努めるよう

に細心の注意を払う。

※以上の研究計画は、埼玉医科大学第186回倫理委員会にて承認された（申請番号615）。

C. 研究結果

対象は23例、診断時年齢 0～13（中央値6）歳。胎児期～早期乳児期の不整脈その他で発見されたもの5例、学校健診で発見されたもの9例（小学校4例、中学校5例）、痙攣・失神発作のため発見されたもの3例、合併心疾患があり発見されたもの3例、家族歴があり診断されたものが3例であった。家族の検索によりさらに3例で家族内発症が発見された。3例で基礎心疾患として左室緻密化障害を有し、1例で新生児Marfan症候群に合併した。先天性QT延長症候群関連遺伝子検査を行っている症例は6例あり、5例がLQTS1、1例がLQTS3であった。

初診時の心拍数は、胎児～乳児期に診断されたものは60–156（中央値125）、乳児期以降に診断されたものは55–86（中央値68）で、乳児期以降に診断されたものは症状の有無にかかわらず心拍数が少ないものが多かったが、乳児期までに診断されたものの初診時心拍数が120以下だったものは2：1房室ブロックとTorsa de Pointを呈した1例（心拍数60）を含む2例のみで、心拍数は比較的保たれていた。QTc時間は、胎児～乳児期に診断されたものは0.46–0.65（中央値0.50）で、最長の症例で日齢 0のTorsa de Pointによる発症であったが、他の症例では心拍数同様、QTc時間とTorsa de Point以外の不整脈などの症状に明らかな関連はなかった。乳児期以降に診断されたものは0.46

–0.53（中央値0.47）で、0.5以上の4例中2例が症状を呈して発見されており、これは症状のある症例の半数であったことより、0.5以上の症例ではより症状を呈しやすい可能性が示唆された。

本研究は胎児心拍数・新生児心拍数が得られているものは調査中のため現在5例のみで、いずれも遺伝子検索がまだ行われていなく、遺伝子型と胎児・新生児心拍数の関係は得られていないが、左室緻密化障害のため発見された1例で胎児期心拍数118、新生児期心拍数86と徐脈が見られ、このような症例の遺伝子型等のさらなる検索が必要と考えられる。

D. 考察

本研究は、未だ調査中であるため、結論を得ることができない。胎児・新生児期にTorsa de Point以外の理由で発見されたQT延長症候群は、左室緻密化障害などの基礎疾患を併せ持つものがあり、その後の失神などで発見される症例や家族歴で発見される症例とは異なる臨床像をもつ可能性がある。心室頻拍などの不整脈を呈する例が3例あり、胎児徐脈は呈していないため、このような症例が遺伝子異常を併せ持つかどうか、さらなる検索を要すと考える。

E. 結論

本研究は、未だ調査中であるため、結論を得ることができないが、胎児・新生児期にTorsa de Point以外の理由で発見された症例がQT延長症候群においてどのような位置を占めるかも併せ、今後の検討課題としていく。

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

竹田津未生、岩本洋一、石戸博隆、増谷 聡、先崎秀明、小林俊樹、岩崎美佳、枘岡 歩、鈴木孝明、加藤木利行：胎児期に見られた体心室房室弁逆流の出生後転帰、日本小児循環器学会雑誌。2010；26(2)：113-118、

2. 学会発表

1)竹田津未生、増谷聡、吉越和江、板倉敦夫：第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 STIC-TUI画像による平行多断面スライスを用いた胎児心疾患遠隔診断の試み。平成22年7月11-13日(神戸)

2)竹田津未生、増谷聡、西林学、板倉敦夫：第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 肺静脈還流異常の胎児診断。平成22年7月11-13日(神戸)

3)川崎秀徳、竹田津未生、増谷聡：第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 当院における13トリソミーおよび18トリソミーの臨床像。平成22年7月11-13日(神戸)

4)西林学、菊地真理子、三木明德、板倉敦夫、竹田津未生、石原理：第46回日本周産期・新生児医学会学術集会 当院における先天性心疾患合併新生児の検討。平成22年7月11-13日(神戸)

5)竹田津未生、岩本洋一、石戸博隆、増谷聡、先崎秀明、小林俊樹、枘岡歩、鈴木孝明、加藤木利行：第46回日本小児循環器学会学術集会 重症先天性心疾患の胎児心エコー所見と周生期管理・予後。平成22年7月7-9日(千葉)

6)石戸博隆、先崎秀明、増谷聡、岩本洋一、竹田津未生、小林俊樹、河野一樹、関満、玉井明子、川崎秀徳：第46回日本小児循環器学会学術集会 先天性心疾患術後の徐脈に対するtulobuterol貼付剤の有効性と安全性。平成22年7月7-9日(千葉)

7)松永保、阿部るみ子、栗原直美、中川良、木村萬司、増谷聡、竹田津未生：第46回日本小児循環器学会学術集会 胎児心室中隔欠損症の経過と予後。平成22年7月7-9日(千葉)

8)河野一樹、先崎秀明、石戸博隆、小林俊樹、竹田津未生、増谷聡、岩崎美香、岩本洋一、関満、玉井明子、川崎秀徳：第46回日本小児循環器学会学術集会 PDE5阻害剤の血管および心室への作用 肺高血圧症治療への利用における重要な臨床的意義。平成22年7月7-9日(千葉)

9)石戸博隆、小林俊樹、先崎秀明、竹田津未生、増谷聡、河野一樹、岩本洋一、関満、玉井明子、川崎秀徳：第46回日本小児循環器学会学術集会 筋ジストロフィーに伴う拡張型心筋症の長期治療成績。平成22年7月7-9日(千葉)

10)杉本昌也、先崎秀明、増谷聡、小林俊樹、竹田津未生、石戸博隆、河野一樹、岩本洋一、玉井明子、関満、梶野浩樹：第46回日本小児循環器学会学術集会 単心室循環患者におけるプロコラーゲンIII型N末端アミノペプチド(PIIIP)の血清値。平成22年7月7-9日(千葉)

11)吉越和江、松本二郎、北川優、梅沢勝弘、西中健二、竹田津未生、板倉敦夫、菱谷隆、川瀧元良：第83回日本超音波医学会学術集会 総肺静脈還流異常症検出の現況。平成22年5月29-31日(京都)

12)Taketazu M, Senzaki H, Masutani S, Kobayashi T, Ihsido H, Kono K, Iwamoto Y, Tamai A, Kawasaki H, Matsunaga T: The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric and Cardiac Surgery. July 8, 2010(Chiba)

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

なし

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

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

研究分担者 高橋秀人 筑波大学大学院人間総合科学研究科(医学) 准教授

研究要旨

【目的】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には、診断基準を策定するための統計学的手法を確立することが必要となる。本研究は、得られるデータより診断基準を策定するための統計的手法を確立することを目的とする。

【方法】研究のアルゴリズムに則り、新基準策定の方法に必要な統計手法を考案する。

【結論】有病割合、診断感度、診断特異度と診断的中率の関係式より、遺伝性不整脈診断前のハイリスク集団を作成することが有効となる。

A 研究目的

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には、診断基準を策定するための統計学的手法を確立することが必要となる。本研究は、得られるデータより診断基準を策定するための統計的手法を確立することを目的とする。

B 研究方法

基準値の妥当性の方法論について、感度、特異度、診断的中割合、診断尤度比および受信者動作特性曲線(ROC 曲線)による閾値の特定のための理論を検証する。

C 研究成果

本研究の基本設計は次のようになる。即ち、(1)診断・登録された胎児・新生児遺伝性不整脈を観察し、(2)臨床データに遺伝子情報および心電図情報(標準値)を用いることにより、(3)新基準の策定する、(4)次にこの新基準に基づいて全国調査を実施し、(5)胎児・新生児遺伝性不整脈の診断基準および治療アルゴリズムの検証する。

我々の観察データについて、胎児・新生児遺伝性不整脈の診断について表1のような2×2分割表を得ることができる。これに対し、診断感度、診断特異度、診断的中率(PPV)、診断的中率(NPV)、陽性尤度比、陰性尤度比、および有病割合は次のように定義できる。

表 1 真の状況と基準値判断

	陽性	陰性	
真に疾患有り	a	b	$a+b$
真に疾患無し	c	d	$c+d$
	$a+c$	$b+d$	

各指標の定義

診断感度(*Sensitivity*) = $\frac{a}{a+b}$ 真に疾患ありの中で診断特定された患者の割合

診断特異度(*Specificity*) = $\frac{d}{c+d}$ 真に疾患なしの中で診断特定された患者の割合

診断的中率(*PPV*) = $\frac{a}{a+c}$ 診断で無病と判定された患者の中で真に疾患ありの割合

診断的中率(*NPV*) = $\frac{d}{b+d}$ 診断で無病と判定された人の中で真に疾患なしの割合

陽性尤度比(*LR+*) = $\frac{\text{真陽性の割合}}{\text{偽陽性の割合}} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{\text{感度}}{1-\text{特異度}}$

陰性尤度比(*LR-*) = $\frac{\text{偽陰性の割合}}{\text{真陰性の割合}} = \frac{\frac{b}{a+b}}{\frac{d}{c+d}} = \frac{1-\text{感度}}{\text{特異度}}$

有病割合(p) = $\frac{a+c}{a+b+c+d}$

1. 有病割合 p と診断的中率(*PPV*)の関係 と診断的中率(*PPV*)には、次なる関係式が存在する。
有病割合の大きさには注意を要する。即ち
有病割合 p , 診断感度 *sens*, 診断特異度 *spe*

補題 1 有病割合 p と診断的中率(*PPV*)の関係

有病割合 p , 診断感度 *sens*, 診断特異度 *spe* を上記のように定義する。このとき、有病割合 p , 診断感度 *sens*, 診断特異度 *spe* と診断的中率(*PPV*)について下式が成立する。

$$PPV = \frac{\text{sens} \times p}{\text{sens} \times p + (1 - \text{spe}) \times (1 - p)} = \frac{\text{sens}}{\text{sens} + \text{spe} - 1 + \frac{1 - \text{spe}}{p}}$$

[proof] 定義より簡単な計算で求まる。

これにより、たとえ診断感度 *sens*, 診断特異度 *spe* が大きくても、有病割合 p が小さくなればなるほど、診断的中率(*PPV*)が小さくなることがわかる。たとえば診断感度 99% 診断特異度 99% としても、有病割合

が 1/10,000 であれば、診断的中率(*PPV*)は 0.98% となる。

このため、診断基準を策定する場合、診断対象集団として、ハイリスク集団の下での議論が有効となる。

2. 閾値の決定および複数基準が考えられる場合の比較

図 1, 図 2 のように, 閾値を変化させることにより ROC 曲線得ることができる.

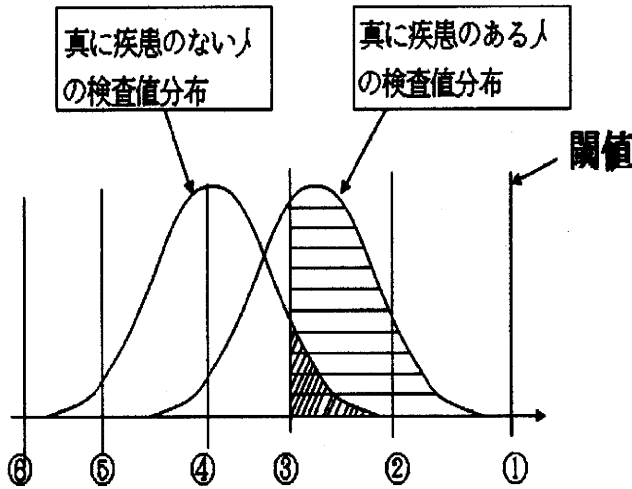


図 1 閾値の変化

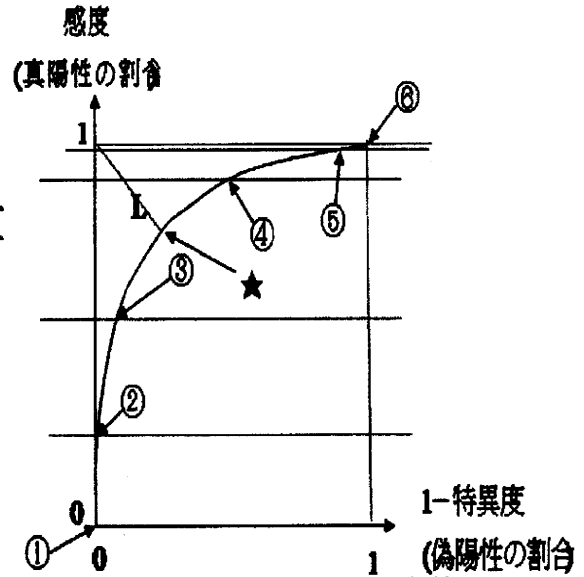


図 2 閾値の変化と ROC 曲線

閾値を図 2 の★印の位置((0,1)との最短地点)となるように定め, ROC 曲線下面積

(AUC:Area Under Curve)により, 複数検査の比較を実施することが可能となる.

D 結論

有病割合, 診断感度, 診断特異度と診断的中率の関係式より, 遺伝性不整脈診断前の

ハイリスク集団を作成することが有効となる.

E 研究発表

1. 論文発表

1. Hitoshi Horigome, Masami Nagashima, Naokata Sumitomo, Masao Yoshinaga, Hiroya Ushinohama, Mari Iwamoto, Junko Shiono, Koh Ichihashi, Satoshi Hasegawa, Tadahiro Yoshikawa, Tamotsu Matsunaga, Hiroko Goto, Kenji Waki, Masaki Arima, Hisashi Takasugi, Yasuhiko Tanaka, Nobuo Tauchi, Masanobu Ikoma, Noboru Inamura, Hideto Takahashi, Wataru

Shimizu, Minoru Horie. Clinical Characteristics and Genetic Background of Congenital Long-QT Syndrome Diagnosed in Fetal, Neonatal, and Infantile Life. A Nationwide Questionnaire Survey in Japan. *Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology*, 2010, 3, 10-17.

2. Takahashi H, Kurishima K, Ishikawa H, Kagohashi K, Kawaguchi M, Satoh

- H. Optimal cutoff points of CYFRA21-1 for survival in non-small cell lung cancer patients based on running statistic analysis. *Anticancer Res*, 2010, 30(9), 3833-3837.4
3. Tadokoro N, 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, 17(6), 546-557.
 4. Akihiro Nishi, Nanako Tamiya, Masayo Kashiwagi, Hideto Takahashi, Mikiya Sato, Ichiro Kawachi. Mothers and daughters-in-law: a prospective study of informal care-giving arrangements and survival in Japan. *BMC Geriatrics*, 2010, 10, 61-68.
 5. Reiko Tajima, Masahide Kondo, Hirayasu Kai, Chie Saito, Masafumi Okada, Hideto Takahashi, Mariko Doi, Shuichi Tsuruoka, Kunihiro Yamagata. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). *Clin Exp Nephrol*, 2010, 14, 340-348.
 6. 和田一郎, 高橋秀人, 大久保一郎. 国民年金と生活保護に関する実質的受給額の比較. *厚生*の指標, 2010, 57(12), 31-39.
 7. 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 Hemost*, 2010, 16(4), 414-421.
 8. Masao Yoshinaga, Hideto Takahashi, Masaki Shinomiya, Ayumi Miyazaki, Nobuichi Kuribayashi and Fukuko Ichida. Impact of having One Cardiovascular Risk Factor on Other Cardiovascular Risk Factor Levels in Adolescents. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(11), 1167-1175.
2. 学会発表
1. Masahiro Tanaka, Enbo Ma, Hideo Tanaka, Hideto Takahashi. Trends of cancer mortality in Japan, 1950-2004: Age-period-and cohort analysis. *World Cancer Congress 2010 (Shenzhen, China)* 2010.08.
 2. 山本駿, 高橋秀人, 和田一郎, 宇田晃仁, 入江ふじこ. 学級閉鎖前後の欠席者数の変化について—茨城県 T 市 H21 年 9 月～12 月における経時変化—. 第 21 回日本疫学会学術総会 2011.01. 第 21 回日本疫学会学術総会講演集.
- F 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 なし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Horigome H</u> , Nagashima M, <u>Sumitomo N</u> , <u>Yoshinaga M</u> , 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, <u>Shimizu W</u> , <u>Horie M</u> :	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	3	10-17	2010
Kato Y, <u>Horigome H</u> , 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.	12	1040-1041	2010
Ban Y, Noma M, <u>Horigome H</u> , Kato H, Tokunaga C, Sakakibara Y, Hiramatsu Y.	Kawashima procedure after staged unifocalizations in asplenia with major aortopulmonary collateral arteries.	Annals of Thoracic Surgery	89	971-973	2010
Katayama Y, <u>Horigome H</u> , <u>Takahashi H</u> , Tanaka K, Yoshinaga M.	Determinants of Blood Rheology in Healthy Adults and Children Using the Microchannel Array Flow Analyzer.	Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.	16	414-421	2010
Li P, Ninomiya H, Kurata Y, Kato M, Miake J, Yamamoto Y, Igawa O, Nakai A, Higaki K, Toyoda F, Wu J, <u>Horie M</u> , 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	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oka Y, Itoh H, Ding WG, <u>Shimizu W</u> , Makiyama T, Ohno S, Nishio Y, Sakaguchi T, Akashi M, Kawamura M, Matsuura H, <u>Horie M</u> .	Atrioventricular block-induced Torsades de Pointes with clinical and molecular backgrounds similar to congenital Long QT syndrome.	Circ J.	74	2562-2571	2010
Ozeki Y, Fujii K, Kuromoto N, Yamada N, Okawa M, Aoki T, Takahashi J, Narita M, Ishida N, Saito O, <u>Horie M</u> , Kunugi H.	QTc prolongation and antipsychotic medication in 1017 patients with schizophrenia.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.	34	401-405	2010
Wu J, <u>Shimizu W</u> , Ding WG, Ohno S, Toyoda F, <u>Itoh H</u> , Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee J, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, <u>Horie M</u> .	KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders.	Heart Rhythm	7	199-205	2010
Ishida K, Hayashi H, Miyamoto A, Sugimoto Y, Ito M, Murakami Y, <u>Horie M</u> .	P-wave and the development of atrial fibrillation.	Heart Rhythm	7	289-294	2010
Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, <u>Horie M</u> , Aizawa Y, <u>Shimizu W</u> .	High prevalence of early repolarization in short QT syndrome.	Heart Rhythm	7	647-652	2010
Toyoda F, Ding WG, Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, <u>Horie M</u> , Matsuura H.	Characterization of the rapidly activating delayed rectifier potassium current, I_{Kr} , in HL-1 mouse atrial myocytes.	J Membr Biol.	235	73-87	2010
Yasuda S, Hiramatsu S, Odashiro K, Maruyama T, Tsuji K, <u>Horie M</u> .	A family of hereditary long QT syndrome caused by Q738X HERG mutation.	Int J Cardiol.	144	69-72	2010
Yamamura K, Muneuchi J, Uike K, Ikeda K, Inoue H, Takahata Y, Shiokawa Y, Yoshikane Y, Makiyama T, <u>Horie M</u> , 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.	145	61-64	2010
<u>Horie M</u>	Bi-directional ventricular tachycardia revised.	Journal of Arrhythmia	26	3-4	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Itoh H, <u>Shimizu W</u> , Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, <u>Horie M</u> .	Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotypes: A Japanese Multicenter Study.	Heart Rhythm	7	1411-1418	2010
Nagaoka I, <u>Shimizu W</u> , Mizusawa Y, Sakaguchi T, Itoh H, Ohno S, Makiyama T, Yamagata K, Makimoto H, Miyamoto Y, Kamakura S, <u>Horie M</u> .	Heart rate-dependent variability of cardiac events in type 2 congenital long-QT syndrome.	Europace	12	1623-1629	2010
Hayashi H, Miyamoto A, Ishida K, Yoshino T, Sugimoto Y, Ito M, <u>Horie M</u> .	Prevalence and QT interval of early repolarization in a hospital-based population.	Journal of Arrhythmia	26	127-133	2010
<u>Yoshinaga M</u> , Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, <u>Horigome H</u> , Takahashi H, Kashima K	Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan	Pediatr Int.	52	213-217	2010
Hazeki D, <u>Yoshinaga M</u> , Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushige T, Nagashima M.	Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents.	Circ J.	74	1663-1669	2010
Tadokoro N, Shinomiya M, <u>Yoshinaga M</u> , 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	17	546-557	2010
<u>Yoshinaga M</u> , Takahashi H, Shinomiya M, Miyazaki A, Kuribayashi N, Ichida F.	Impact of having one cardiovascular risk factor on other cardiovascular risk factor levels in adolescents.	J Atheroscler Thromb	17	1167-1175	2010
<u>Sumitomo N</u> .	Correction of QT interval in children	Circ J	75	1534-1535	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Sumitomo N</u> , 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.	25	448-452	2010
Abe O, Karasawa K, Hirano M, Miyashita M, Taniguchi K, Ayusawa M, <u>Sumitomo N</u> , Okada T, Harada K, Mugishima H.	Quantitative evaluation of coronary artery wall echogenicity by integrated backscatter analysis in Kawasaki disease.	J Am Soc Echocardiog	23	938-942.	2010
<u>Shimizu W</u>	Editorial Commentary. Diagnostic values of bipolar precordial leads in Brugada syndrome: More accurate, more simple, or more theoretical?	Heart Rhythm	7	216-217	2010
Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, <u>Shimizu W</u>	Neurally-mediated syncope as a cause of syncope in patients with Brugada electrocardiogram.	J Cardiovasc Electrophysiol	21	186-192	2010
Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, <u>Shimizu W</u>	Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome.	J Am Coll Cardiol	56	1576-84	2010
Goldenberg I, Horr S, Moss AJ, Lopes CM, Barsheshet A, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Robinson JL, Locati EH, Ackerman MJ, Benhorin J, Kaufman ES, Napolitano C, Platonov PG, Priori SG, Qi M, Schwartz PJ, <u>Shimizu W</u> , Towbin JA, Vincent GM, Wilde AA, Zhang L	Risk for Life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals.	J Am Coll Cardiol	57	51-59	2010

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	63	391-397.	2010
堀米仁志	肥大型心筋症	小児内科	42	720-725.	2010;
堀江 稔	デスモゾーム病としての不整 脈源性右室心筋症—デスモゾ ーム分子遺伝子異常	医学のあゆみ	232	588-592	2010
堀江 稔	運動中の心臓性突然死：成人の 不整脈	心電図	30- s2	13-24	2010
伊藤英樹、清水 渉、林 研至、山形研一郎、坂口知 子、大野聖子、牧山 武、 赤尾昌治、藍 智彦、野田 崇、宮崎 文、宮本恵宏、 山岸正和、鎌倉史郎、堀江 稔	先天性 QT 延長症候群の遺伝子 診断—複数異変症例の検討—	心電図	30	195-199	2010
堀江 稔	高血圧と不整脈：高血圧の治療 によって不整脈発症の予防は 可能か？	Life Style Medicine	4	322-326	2010
堀江 稔	遺伝性不整脈の診断と治療に おける iPS 細胞利用の可能性	最新医学	65	139-145	2010
堀江 稔	QT 短縮症候群	医学のあゆみ	234	719-722	2010
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	42(su pple 4):	195-200	2010
竹田津未生、岩本洋一、石 戸博隆、増谷 聡、先崎 秀明、小林俊樹、岩崎美佳、 枅岡 歩、鈴木孝明、加藤 木利行：	胎児期に見られた体心室房室 弁逆流の出生後転帰	日本小児循環器学会 雑誌	26	113-118	2010