

Table 4 Number of patients with mutations at high risk in each group

Genes	Mutations	Screened	Hospital-based
<i>KCNQ1</i> ^{‡§}	Radical mutation*	4	1
	High probability†	14	8
	Variants of uncertain significance‡	0	0
<i>KCNH2</i> [‡]	Radical mutation* & high probability†	1	1
	Radical mutation*	5	1
	High probability†	7	4
	Variants of uncertain significance‡	2	1

*; Radical mutations include splice-site, nonsense, frame-shift, and insertion/deletions.

†; Mutations of high probability include subunit assembly domain, transmembrane/linker/pore and C-terminal regions of of the C-terminal of *KCNQ1*, and the Per-Arnt-Sim domain, PAS-associated C-terminal domain, the cyclic nucleotide-binding domain, transmembrane/linker/pore region of *KCNH2*.

§; Variant of uncertain significance include mutations other than radical or of high probability of pathogenicity.

Figure 1a

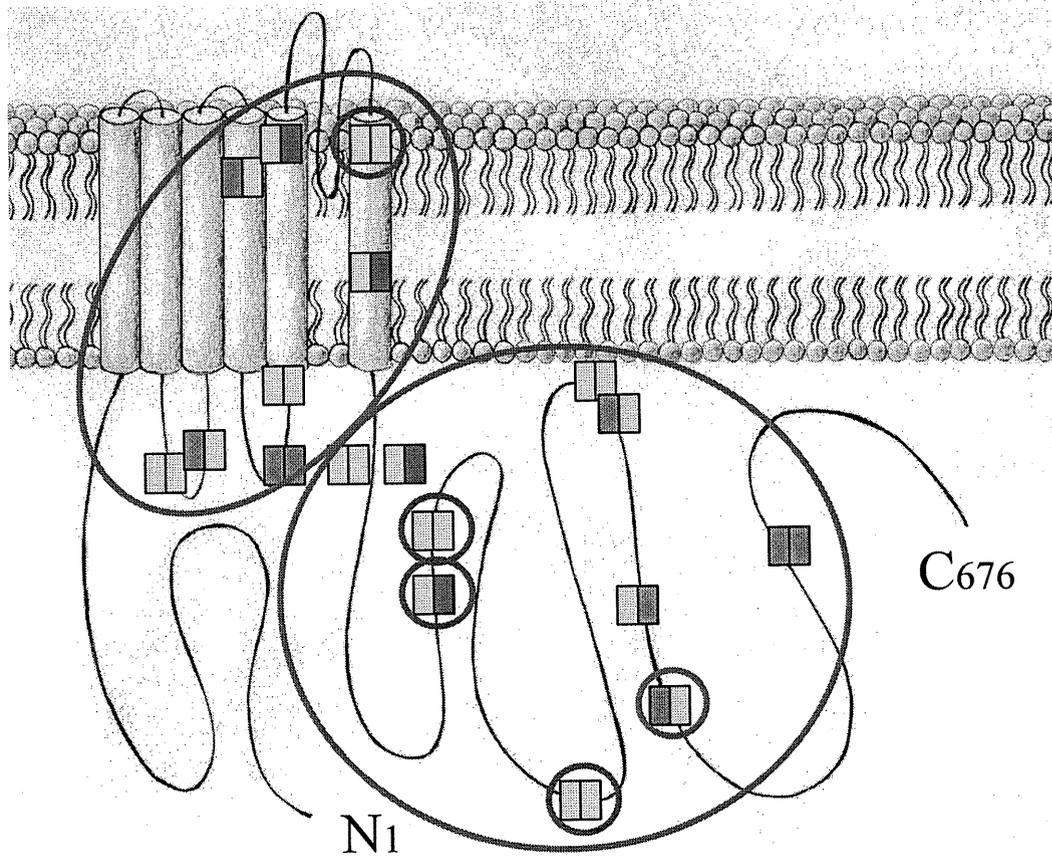


Figure 1b

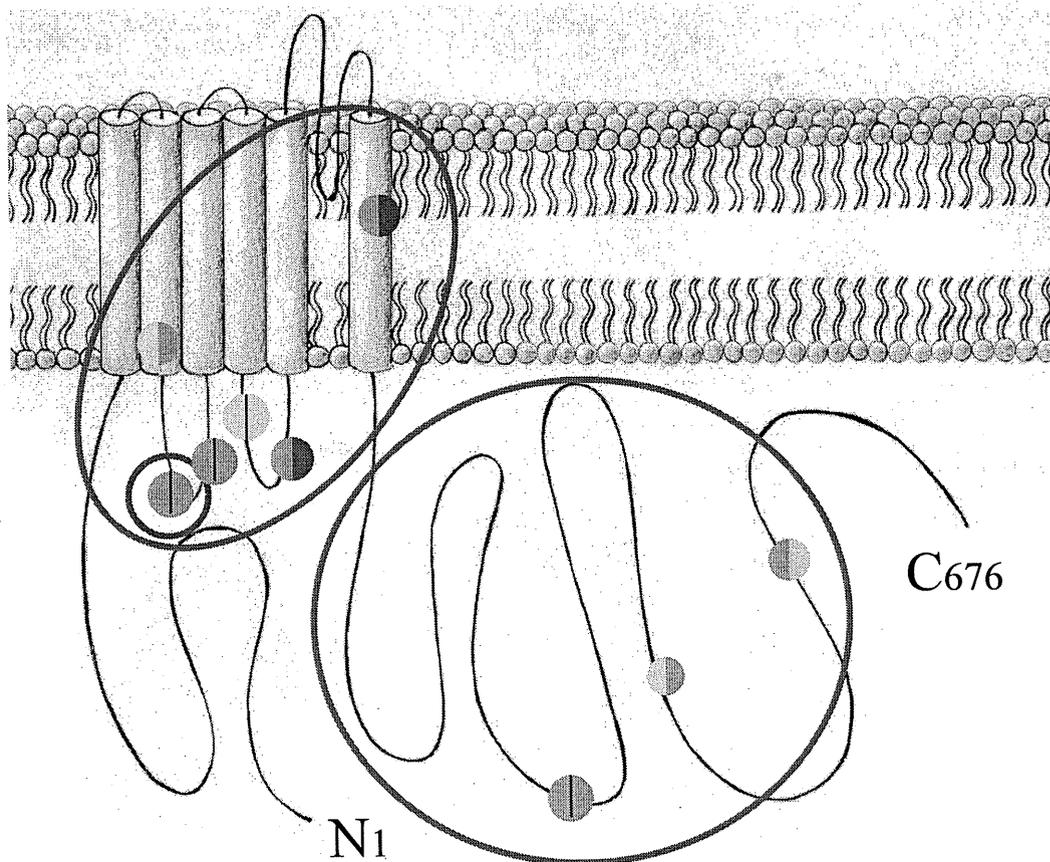


Figure 2a

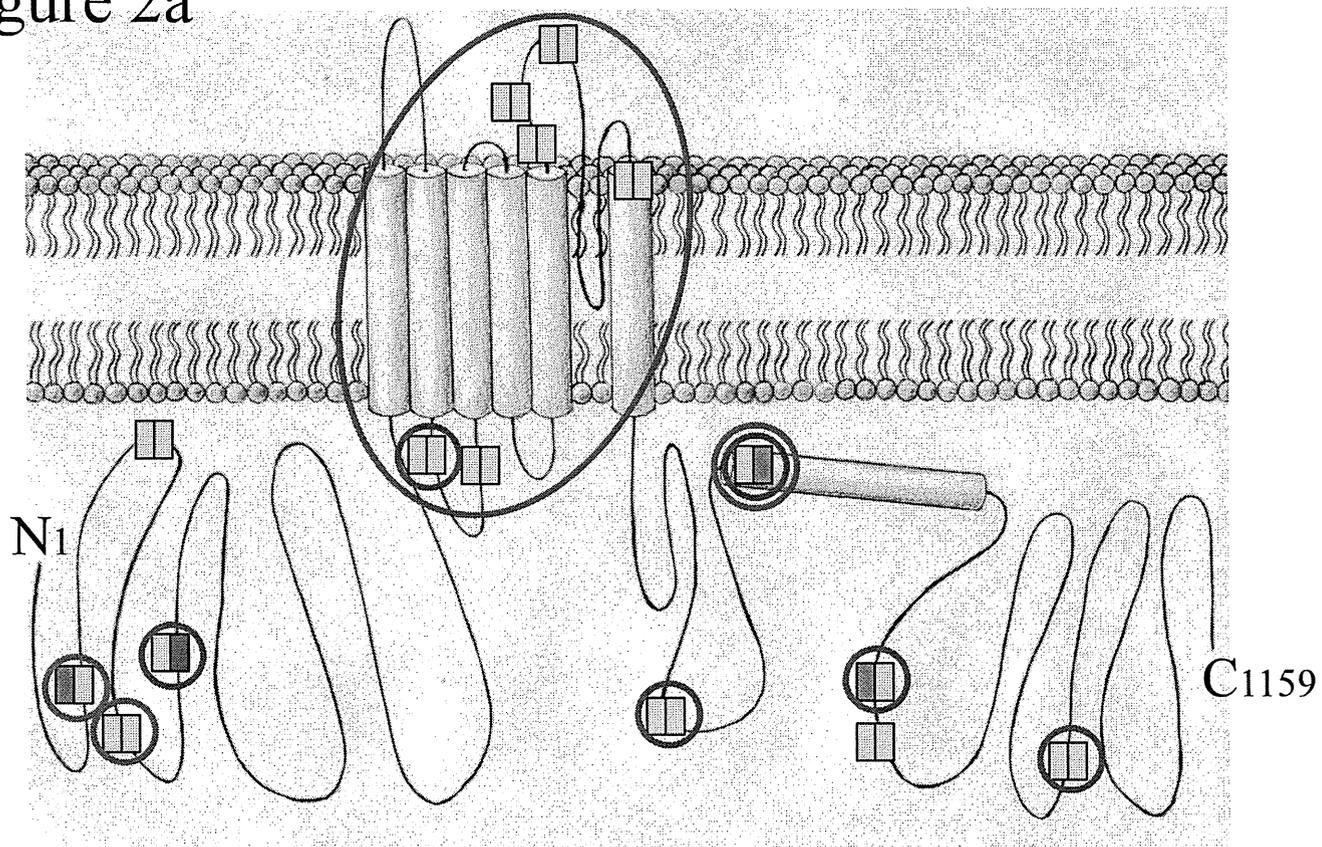
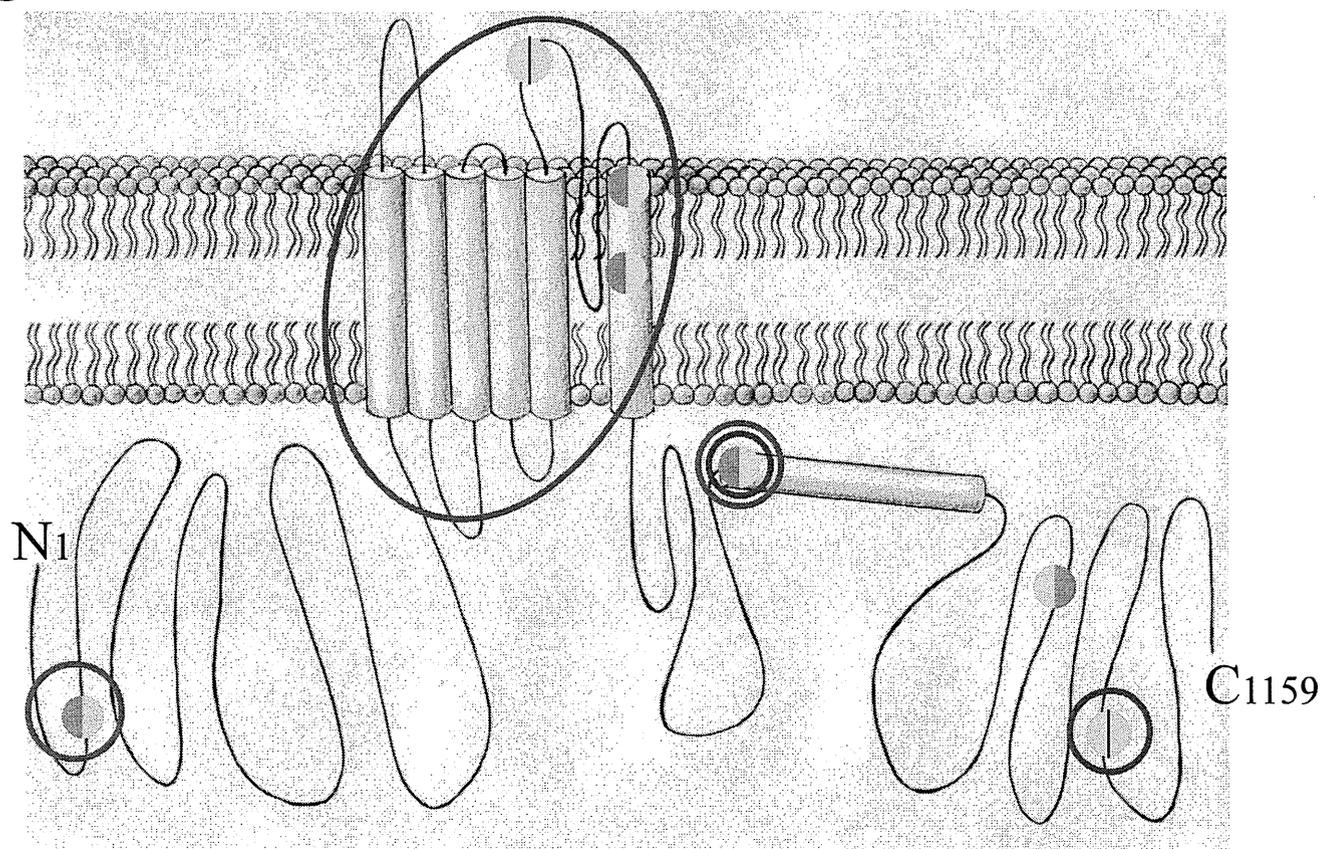


Figure 2b



第115回日本小児科学会学術集会
教育講演

乳児突然死症候群とQT延長症候群

国立病院機構鹿児島医療センター小児科

吉永正夫

要旨

日本では乳児突然死症候群 (SIDS) による死亡数が確実に低下してきている。関連機関のたゆみない努力が死亡数の低下を支えてきたことを推測させる。最近、遺伝子学的疫学調査から SIDS として死亡した乳児の中に QT 延長症候群 (LQTS) の責任遺伝子を持っている乳児が約 10% 存在することがノルウェーと日本から発表された。現時点の日本における SIDS と LQTS との関係について概説したい。

キーワード：乳児突然死症候群, QT 延長症候群, 心電図スクリーニング

はじめに

乳児突然死症候群 (SIDS) の対 10 万人あたりの頻度は平成 7 年度 44.3 であったのに対し、平成 23 年度では 12.6 まで 72% 減少している。関係機関の努力の賜物と考えている。SIDS の原因は多因子に亘っていると考えられるが、SIDS の原因として QT 延長症候群 (LQTS) が深くかかわっていることが遺伝疫学的研究からわかってきた。現時点の日本における SIDS と LQTS との関係について概説したい。

小児の突然死の疫学¹⁾

日本では学校管理下における児童生徒等の災害に対して災害共済給付を行う制度があり、平成 23 年度では小・中学生の 99.9%、高校生の 98.0% がこの制度に加入している²⁾。したがって学校管理下で起きる心臓突然

死のほぼ全数を把握できていると考えられる。平成になってからの小・中・高校生全体での学校管理下での心臓突然死(大血管系を含む)の頻度の変化をみると、平成 9 年度までは上下しながら推移し一定の傾向を示していない(図 1)。しかし、平成 9 年度頃から減少傾向にあり、平成 9 年度の死亡数(対 10 万の死亡率)は 87 名 (0.517)、平成 20 年は 21 名 (0.147) と死亡率で 72% の低下を示している。SIDS 頻度の減少率と同一である。平成 22 年、23 年は中学生での心臓突然死の増加があり、平成 23 年度は死亡数 29 名、死亡率 0.205 になっている。

学校管理下以外での突然死に関する包括的データはなく、今後の課題である。

QT 延長症候群 (LQTS)

LQTS は、イオンチャネルあるいはイオン電流に影響

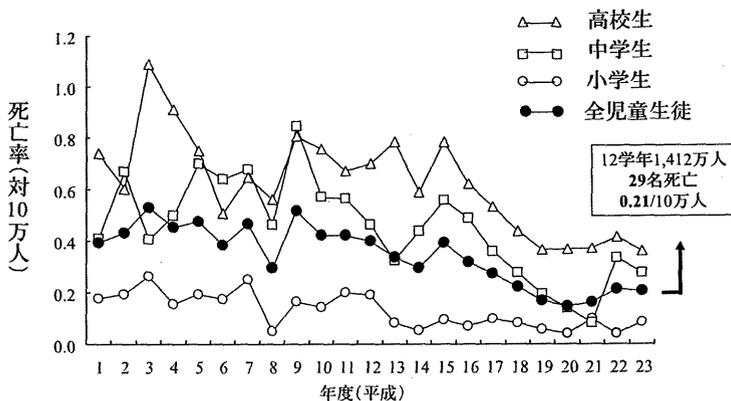


図1 児童生徒の学校管理下での死亡率(心臓系および大血管系)

平成1年度から23年度までの小学生、中学生、高校生、小・中・高の全児童生徒の対10万人当たりの死亡率を示す。データは日本スポーツ振興センターの学校の管理下の死亡・障害事例と事故防止の留意点によった。

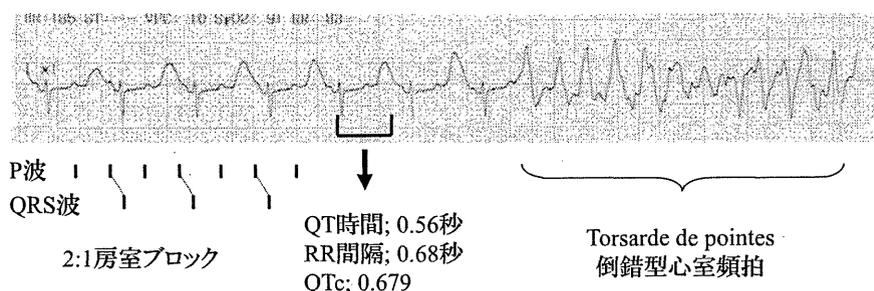


図2 乳幼児期の典型的なQT延長症候群心電図(2か月女児)

生後2か月時、夜間突然顔面蒼白、意識消失を起こしているのを母親が気づき、背部叩打で回復。その後も頻回に起こるため、救急搬送。搬送時の心電図。QT延長、2:1房室ブロックを示し、途中から倒錯型心室頻拍に移行している。

響する細胞骨格系の遺伝子変異により心筋細胞の再分極異常を来し、心電図上QT延長、倒錯型心室頻拍(図2)を示す先天性疾患である³⁾。現在までに13の責任遺伝子が確認されている。失神、けいれん、救命された心停止、突然死が主症状であり、遺伝性不整脈の中では最も突然死を起こしやすい疾患の一つである。心電図上QT延長を示す頻度は中学生で約1,200人に1人⁴⁾、症状を起こすのは5,000人~10,000人に1人と考えられている³⁾。

乳児突然死症候群とQT延長症候群との関係

以前からLQTSによる乳児期死亡がSIDSの死亡例として報告されているのではないかと考えられていた。Schwartzらは1982年にLQTS患児がSIDSとして死亡しているという仮説(QT hypothesis)を発表した⁵⁾。1976年から1982年までに4,205名の乳児に対し心電図を記録し、1年後までフォローできた2,000名のうち、5名が死亡、うち3名がSIDSであった。SIDS死亡者3名中2名が乳児期にQT延長を示していた⁵⁾。

Schwartzらは心電図記録を続け、1976~1994年まで34,442名の乳児をフォローしている⁶⁾。1年後34名が死亡し、うち24名がSIDSで死亡していた。補正されたQT間隔(QTc値)をみると、SIDSで死亡した乳児は 435 ± 45 ms、他の原因で死亡した乳児が 393 ± 24 ms($p < 0.05$)、健常乳児は 400 ± 20 ms($p < 0.01$)であった。QTc延長者がSIDSとして死亡するOdds比はQTc正常者の41.3倍(95%CI; 17.3~98.4)になる⁶⁾。

LQTSの遺伝子診断とSIDS

1995年から1996年にLQTSの主要な3型の責任遺伝子が解明されると、SIDS死亡者にLQTS責任遺伝子を持っている乳児がいたという報告が相次いだ。2000年にはLQT1(QT延長症候群1型)との関係⁷⁾、2001年にはLQT3との関係⁸⁾、2005年にはLQT2との関係⁹⁾が報告された。ただ、頻度が不明であり、少ない

ながらも可能性があるというレベルであった。

LQTSとSIDSとの関係を皆が認識しなければならなくなったのが、SIDSとして死亡した乳児での遺伝学的疫学調査であった。2007年のノルウェーのArnestadらの報告が最初である¹⁰⁾。1988年から2004年の17年間に発生したSIDS201例のうち、19例(9.5%)にLQTSの遺伝子変異が証明された。翌年2008年にはOtagiriらから日本からのデータが発表された¹¹⁾。1995年から2004年の10年間に発生した42例のSIDS児のうち4例(9.5%)にLQTSの責任遺伝子変異が証明されている。異なる国で行われた遺伝学的疫学的調査で、9.5%という同じ数値が報告されたことになる。SIDSとして死亡する乳児のうち、9.5%はLQTSの責任遺伝子を持っている。

LQTS患者から責任遺伝子が証明されるのは36%¹²⁾から75%¹³⁾と大きな差がある。対象をどのように絞るかによって異なるのは当然であるが、大体60%程度と考えられている¹²⁾¹⁴⁾。SIDS児にLQTSの責任遺伝子が証明されるのは9.5%、LQTSの中で責任遺伝子が証明できるのは60%とすると、“臨床的に診断可能なLQTS”乳児がSIDSとして死亡している可能性は16%になる。

日本でのSIDS発生状況は図3のとおりである。平成23年度はSIDSとして0歳児132名が死亡、対10万の死亡率は12.6である。平成23年度の学校管理下での小・中・高校生全員を対象とした時の死亡数は29名、死亡率は0.205である。SIDSの死亡率は学校管理下の60倍にあたる。0歳児132名の16%がLQTSで死亡しているとする、21名がLQTSで亡くなったと推測される。

乳児期QT延長スクリーニングの時期と基準の検討

乳児期においてLQTSをスクリーニングするためには、スクリーニングを行う時期と基準を決める必要がある。全国8施設において2000年~2009年に1歳

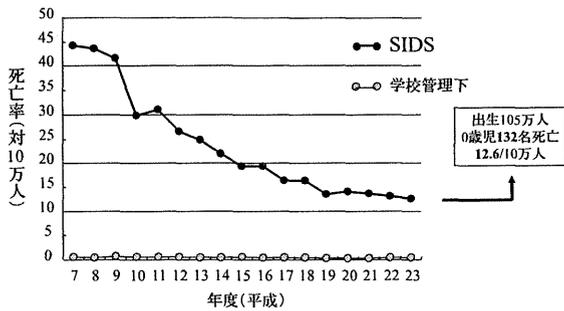


図3 乳児突然死症候群での死亡率および学校管理下での死亡率との比較
SIDSによる死亡率は学校管理下の心疾患による死亡率の60倍になる。

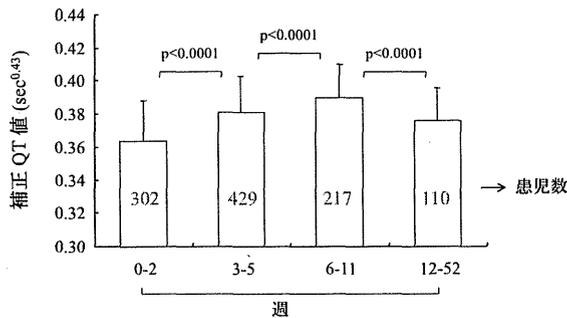


図4 乳児期の平均QTc値 (参考論文15より)
Tukey's multiple comparison testを行うと、6-11週の乳児が統計学的に最も長いQTc値を示していた。

未満の心疾患を持たない1,058人の乳児心電図により後方視的に検討を行った¹⁵⁾。乳児期のQT間隔の補正式としては $(QTc) = (QT \text{ 間隔}) / (RR \text{ 間隔})^{0.43}$ が適切であった。乳児期を0~2週、3~5週、6~11週、12~52週に分けるとQTc値は生後6~11週にピークを示すことがわかった(図4)。スクリーニングの時期としては生後6週以前であること、新生児期初期は健常児であってもST部分やT波の変化を伴いやすくQT間隔測定が困難なことが多いこと、日本においてはほぼすべての乳児が1か月健診を受けていることなどから、1か月健診時が妥当と考えられた。また、対象乳児のQTc値の分布図を作ると基準値としてQTc値で0.44^{0.43}が妥当と考えられた(図5)¹⁵⁾。

乳児期のQTc値の変化とSIDS発生率との間には気になる関係がある。1989年から1991年の米国白人のデータになるが、SIDSおよび先天奇形での死亡率(対1万人)は図6のとおりになる。SIDS発生日齢をみると、生後1か月以内ではまれであり、最大のピークは生後75日目(10週4日)、2番目のピークは44日目(7週2日)である。SIDS発生のピークはQT時間が最も長い6~11週とほぼ一致している。

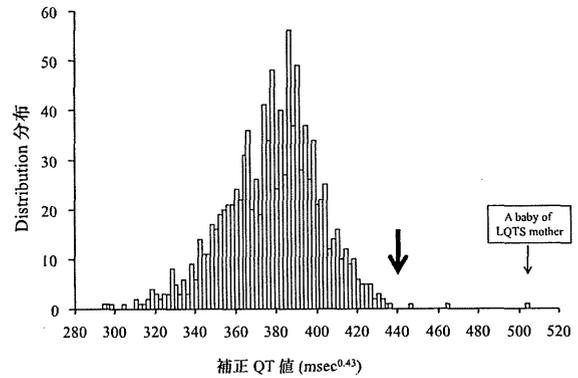


図5 乳児期のQTc値の分布 (参考論文15より)
QTc値が最も長い値を示したのはLQTSの母から生まれた乳児、2番目、3番目に長いQTc値を示した乳児を数年後に再検査するとQTc値は正常化していた。この集団とかけ離れた値をスクリーニング基準値とした(詳細は文献15を参照)

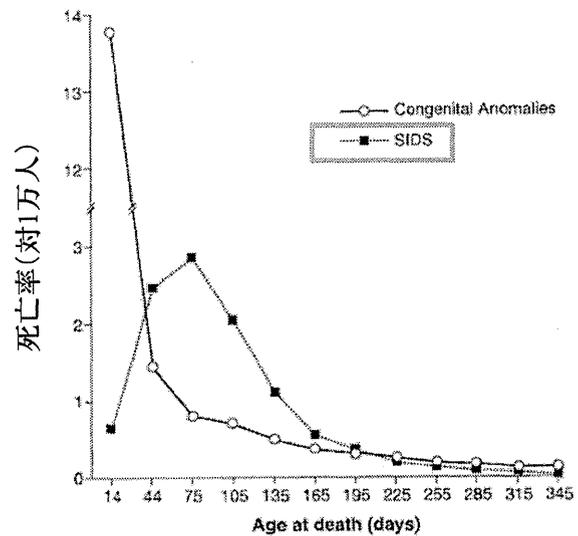


図6 SIDSおよび先天奇形での死亡率(対1万人)(米国白人, 1989~1991)
SIDSの発生時期をみると、生後1か月以内でのSIDS死亡はまれであり、最大のピークは生後75日目(10週4日)、2番目のピークは44日目(7週2日)である。QT時間が最も長い6~11週と一致している。

1か月健診での心電図スクリーニング

2010年厚生労働省の科学研究費により、全国8地域でQT延長および他の疾患で突然死する可能性のある疾患をスクリーニングする目的で、1か月児の心電図を記録した¹⁶⁾。暫定基準として0.44^{0.43}以上を抽出し、暫定基準の妥当性を検討するためQTc値が0.43~0.44の乳児は全国で再検査した。乳児LQTS診断基準をQTc値異常が持続するものとする、4名が基準を満

たし、うち2名はQTc値が持続的に延長したため治療を開始した。すなわち心電図上QT延長を示す乳児は約1,000名に1人、治療の必要のあるQT延長児は約2,000名に1人であった。他に1か月時にWPW症候群により抽出され、数か月後には重症の心不全を呈した心筋緻密化障害患児もスクリーニングできた。QTc値が0.43~0.44の乳児の中からはQT延長と診断されたものはなかった¹⁶⁾。

検診の費用対効果 cost effectiveness

心臓検診の費用対効果の検討の必要もある。Estimated cost per year of life saved という概念がある¹⁷⁾。検診に要した費用と突然死防止により延命できた年数を計算し、1年間命を延ばすために必要な費用を比較する方法である。突然死を防止できた者の10%は40年間生存、残りの90%は20年生存と仮定する。

学校心臓検診に関して、Tanakaらは1989年から1997年に鹿児島市内の中学に入学し、中学1年、高校1年ともに心電図を確認できた生徒37,807人を追跡し、日本の学校心臓検診のcost effectivenessを検討している¹⁸⁾。cost effectivenessを上記の方法で行うと、1年間の生存を得るための費用は\$8,800となり、Fullerの米国での試算(\$44,000~200,000)¹⁷⁾よりはるかにいい結果であった。日米の医療費(検査費用)の差もあるが、日本の学校心臓検診はcost effectivenessからみてもすばらしいシステムであることがわかる。

乳児期の心電図スクリーニングのcost effectivenessはどうであろうか。1か月健診時の心電図スクリーニングで3名の乳児(LQTS患児2名、心筋緻密化障害患児1名)の突然死を防止できたと仮定すると、Fullerの試算では66年延命できたことになる。厚労省の研究費が要した費用として計算すると1年延命するのに273,000円/年程度、学校心臓検診で一人当たり要する費用¹⁹⁾に準拠して算出すると148,000円/年程度になる。Tanakaらの報告年(2006年)と現在の対ドルレート(おおよそ120円と80円)が異なるので比較が困難であるが、現在の対ドルレートで計算すると、1年間の生存を得るための費用はそれぞれ\$3,400と\$1,850程度になる。Cost-effectivenessとしては米国の試算、学校心臓検診での試算よりいいことがわかる。

1月健診時の心電図スクリーニングの妥当性

1月健診時の心電図スクリーニングは有用であることが示唆される。ただ、上述した研究は、数少ない乳児を対象に、LQTSに関し専門的知識を持った小児循環器医が行った時の結果である。有用性を確実にするためには、false positive, false negativeの問題を避けて通れない。今後、

- (1) 数万人規模の悉皆研究での実施可能性
- (2) 現行の学校心臓検診医での実施可能性
- (3) 抽出後の治療・経過観察を行う医療機関の整備
- (4) 抽出された乳児の家族に対する精神的支援方法の整備
- (5) 行った場合と行わない場合のcost-effectivenessの比較検討¹⁷⁾

などクリアしなければならない点が数多く存在する。社会経済的問題も存在する。一つずつ解決していく必要がある。

まとめ

LQTSはGenotypeとPhenotypeの関係解明が急速に進んだ疾患の代表と考えられる。1990年代後半にLQTSの責任遺伝子が次々に発表され、わずか20年間で“難治性の説明しにくい病氣”を“治療すれば症状出現を防止できる説明可能な病氣”に変えた。

SIDSの頻度も確実に減少してきた。一方で、乳児期発症のLQTSの頻度が年ごとに減少しているとは考えにくい。SIDSの中に占めるLQTSの頻度は反対に増加しているかも知れない。遺伝疫学的背景から“LQTS”乳児が“SIDS”として死亡しているという確固たる事実が判明してからまだ5年しか経過していない。緻密に、一歩ずつ前進したい。1か月健診時の心電図スクリーニングによりスクリーニング可能な乳児の突然死予防ができれば、これから生まれる子どもたちへの、日本の将来へのすばらしいプレゼントになると考えている。

文 献

- 1) 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: 1357-1364.
- 2) 日本スポーツ振興センター. 平成23年度災害共済給付状況. http://naash.go.jp/anzen/Portals/0/anzen/kyosai/pdf/H23_kyufujoukyou.pdf (2012/11/12, access)
- 3) Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 24: 2291-2300.
- 4) Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, et al. Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. Am J Cardiol 2002; 89: 395-398.
- 5) Schwartz PJ, Montemerlo M, Facchini M, et al. The QT interval throughout the first 6 months of life: a prospective study. Circulation 1982; 66: 496-501.
- 6) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. N Engl J Med 1998; 338: 1709-1714.
- 7) 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—267.
- 8) Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, et al. Post-mortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001 ; 286 : 2264—2269.
 - 9) Christiansen M, Tønder N, Larsen LA, et al. Mutations in the HERG K⁺-on channel : a novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Am J Cardiol* 2005 ; 95 : 433—434.
 - 10) Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al. Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007 ; 115 : 361—367.
 - 11) Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al. Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2008 ; 64 : 482—487.
 - 12) Kapplinger JD, Tester DJ, Salisbury BA, et al. Spectrum and prevalence of mutations from the first 2,500 consecutive unrelated patients referred for the FAMILION long QT syndrome genetic test. *Heart Rhythm* 2009 ; 6 : 1297—1303.
 - 13) Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, et al. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2007 ; 115 : 2613—2620.
 - 14) Tester DJ, Will ML, Haglund CM, et al. Compendium of cardiac channel mutations in 541 consecutive unrelated patients referred for long QT syndrome genetic testing. *Heart Rhythm* 2005 ; 2 : 507—517.
 - 15) 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* 2011 ; 27 : 193—201.
 - 16) Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al : Electrocardiographic screening of one-month-old infants to prevent infant death in Japan. (in submission).
 - 17) Fuller CM. Cost effectiveness analysis of screening of high school athletes for risk of sudden cardiac death. *Med Sci Sports Exerc* 2000 ; 32 : 887—890.
 - 18) Tanaka Y, Yoshinaga M, Anan R, et al. Usefulness and cost effectiveness of cardiovascular screening in young adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 2006 ; 38 : 2—6.
 - 19) Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, et al. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006 ; 27 : 1824—1832.
-

自動計測とマニュアル計測での QT 時間の差に関する検討

吉永正夫^{1*} 長嶋正實²

【背景】学校心臓検診一次検診時には自動計測値とマニュアル計測値での QT 時間が混在しているものの、両者の差は検討されていない。また、QT 時間は最も長い誘導での測定が推奨されるが、小児では検討されていない。【対象と方法】対象は、小・中・高校の各 1 年生男女それぞれ 100 名ずつとした。学校心臓検診時の心電図を用い、自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)による QT 時間の差を V₅ 誘導で比較した。また、自動計測によるデータで最長の QT 時間を示す誘導について検討した。【結果】微分法による平均 QT 時間は 373～382 msec、接線法による平均 QT 時間は 351～361 msec であった。QT 時間は全群で微分法による測定値が接線法より有意に長く、その差は 21～26 msec であった。最長の QT 時間を示す誘導は小・中学生では V₄ または V₅ 誘導であり、高校生では V₃ または V₄ 誘導であった。【考察】微分法と接線法の間に差があることを認識して、QT 延長スクリーニングを行うべきと考えられた。最長の QT 時間を示す誘導についてはマニュアル計測での検討も必要と考えられる。

(心電図, 2013; 32: 427～435)

I. はじめに

QT 延長症候群は心室再分極時間の延長により心電図上、QT 時間の延長、torsade de pointes を示し、

Keywords

- 自動計測
- マニュアル計測
- QT 時間
- 学校心臓検診

1 国立病院機構鹿児島医療センター小児科
(〒 892-0013 鹿児島県鹿児島市城山町 8 番 1 号)
2 あいち小児保健医療総合センター小児循環器学
* は責任著者を示す

臨床的には失神、突然死を起こすこともあるため、不整脈のなかでも注意すべき疾患のひとつである¹⁾。平成 7 年、小学校・中学校・高等学校の 1 年生全員に心電図検査が義務づけられ、現在では学校心臓検診の一次検診においては、自動計測による心電図記録が一般的になっている²⁾。

QT 延長症候群の診断には QT 時間の測定が必須で、T end を決定する必要がある。T end の決定は自動計測による微分法で行われることが多い³⁾ものの、一方でマニュアル計測時には T 波下行脚の急峻部分に接線を引き、基線との交点を T end とす

Difference in the QT Intervals between Automated and Manual Measurements
Masao Yoshinaga, Masami Nagashima

2012 年 10 月 1 日 原稿受領 / 2012 年 12 月 20 日 掲載承認

る接線法が推奨されている^{3), 4)}。接線法では微分法よりQT時間を短く測定する可能性もある^{3), 5)}。学校心臓検診の一次検診では、自動計測データ(微分法)により暫定的に異常者がスクリーニングされ、その後循環器専門医の接線法による再判定が行われることが多い²⁾。すなわち、学校心臓検診においては、自動計測によるQT時間とマニュアル計測によるQT時間が混在することになる。すでに、成人領域では自動計測とマニュアル計測との差が検討されている³⁾。最近、マニュアル計測による小児期のQT延長における診断基準が発表されたが、小児期においては自動計測とマニュアル計測との差は検討されていない。

一方、QT時間計測時にどの誘導を用いるかは議論の余地がある。一般的には最も長い誘導^{1), 4), 7)}、多くは胸部誘導のいずれか、またはII誘導^{1), 4), 7), 8)}での測定が推奨されている。マニュアル計測で多数の対象者の12誘導すべてを調べ、最も長いQT時間を示す誘導を決定することは困難である。

本研究は、学校心臓検診で記録された心電図を用い、自動計測法とマニュアル計測法との差を検討すること、自動計測法によって得られた12誘導から最も長いQT時間を決定することを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対象

2005年鹿児島市学校心臓検診を受診した小学1年生、中学1年生、および2007年名古屋市学校心臓検診を受診した高校1年生の男女それぞれ100名の学校心臓検診時心電図を無作為に抽出した。抽出された心電図のなかには、完全脚ブロック、Wolff-Parkinson-White症候群、ストレインパターンを示すものは含まれていなかった。心電図記録には鹿児島市ではフクダ電子ECP-4631、ECP-7631を、名古屋市ではFCP-4641を用い、25 mm/秒の速度で12誘導を記録した。解析処理には学校心臓検診用12誘導解析プログラム(S2 version, フクダ電子)を用いた。

2. 自動計測データの抽出

それぞれの心電図について自動計測によるデータを抽出した。自動計測データの定義は下記の通りであった。

RR間隔：記録された全心拍のRR間隔の平均値。

各誘導平均QT時間：各々の誘導の加算平均波形から計測したQT時間。

平均QT時間：上記各誘導平均QT時間の平均値(ただし、V₁、V₂、V₃誘導QT時間は除かれている)。

3. QT時間のマニュアル計測

期外収縮を除いた心拍の加算平均波形におけるV₅誘導のQT時間を接線法にて測定した。加算平均波形には各誘導平均QT時間が示されていたため、測定者以外のV₅誘導の平均QT時間は修正テープで消去し、自動計測データに影響されないようにした(図1)。計測はT波下行脚の最も急峻な部分に接線を引き、10 msecの単位で目視により行った。

4. 統計学的解析

平均QT時間の差の検定には対応のあるt検定を用いた。自動計測値とマニュアル計測値との差の検定にはBland Altman plot⁹⁾も使い、マニュアル計測値を横軸、V₅のQT時間の差(自動計測値-マニュアル計測値)を縦軸にプロットし、QT時間の長短により差が出現するか否かを検討した。

III. 結 果

1. 自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)によるQT時間およびその差

自動計測(微分法)による小学1年男女、中学1年男女、高校1年男女のQT時間はそれぞれ374 ± 21, 380 ± 21, 377 ± 21, 374 ± 21, 373 ± 24, 382 ± 30 msecであった。また、マニュアル計測(接線法)によるQT時間はそれぞれ351 ± 19, 357 ± 20, 351 ± 21, 353 ± 19, 350 ± 23, 361 ± 28 msecであった(表1)。

微分法と接線法によるQT時間およびその差を表1に示した。全学年および男女とも微分法が有意に長く、差は平均21 ~ 26 mmであった。QT時間と

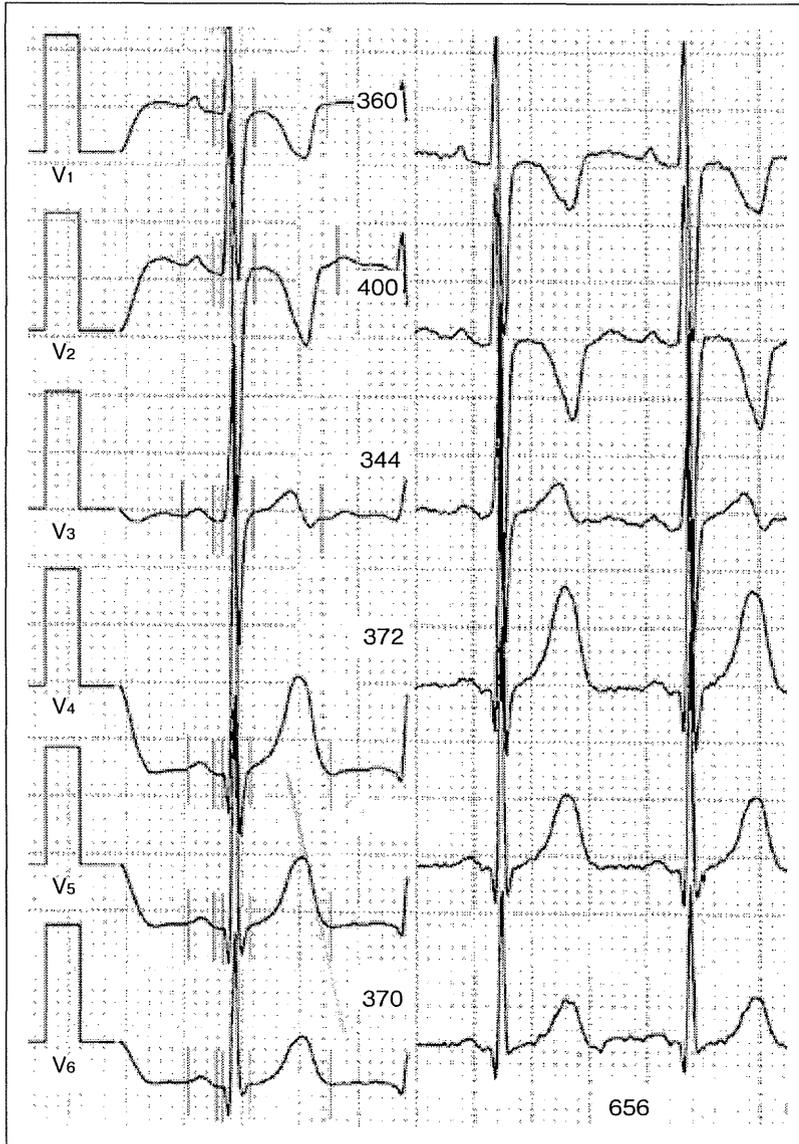


図1
本研究でのQT時間の測定法
V₅誘導の加算平均波形でのT波下行脚の最も急峻な部分に接線を引き、基線との交点をT endとした。加算平均波形の右側にある数値は自動解析装置による各誘導のQT時間。V₅での値は消去後、計測を行った。

表1 自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)とのQT時間の差

		微分法 [#]	接線法 [#]	測定値の差(範囲)
小学校1年	男子	374±21 msec*	351±19 msec*	24±6 (8~40) msec
	女子	380±21 msec	357±20 msec	25±7 (8~42) msec
中学校1年	男子	377±21 msec	351±21 msec	26±5 (12~42) msec
	女子	374±21 msec	353±19 msec	21±7 (10~40) msec
高校1年	男子	373±24 msec	350±23 msec	23±7 (12~42) msec
	女子	382±30 msec	361±28 msec	21±6 (10~36) msec

#: 微分法, 接線法ともに加算平均波形におけるV₅での測定値を用いている。

*: 微分法と接線法との差はすべてp<0.001。

測定法の差を Bland Altman plot で検討すると、高校1年女子以外はすべて QT 時間の長短に影響されていなかった(図2)。高校1年女子のみ、QT 時間が長くなると差も大きくなるという結果であった。代表的な高校生女子の心電図を図3に示した。上記で得られた V₅ 誘導での QT 時間と RR 間隔を用い、QTc 値(Bazett 補正および Fridericia 補正)を計算すると平均 20 msec 台の差であった(表2, 表3)。

2. 自動計測値による最長 QT 時間を示す誘導

最長 QT 時間を示す誘導は各学年・性別で若干異なっていた(表2)。V₃ 誘導が最長であったのは高校1年男子、V₄ 誘導は小学1年男子、中学1年女子、高校1年女子、V₅ 誘導は小学1年女子、中学1年男子であった。各群で最長を示す誘導と他の誘導での QT 時間の平均値に差があるか否かを検討した(表4)。有意差を認めなかった誘導は、小学1年男子では V₃~V₅、小学1年女子では V₄~V₅、中学1年男子では V₅~V₆、中学1年女子では V₃~V₄、高校1年男子では V₃~V₄、高校1年女子では V₂~V₄ であった。II 誘導については、すべての群で最長誘導との間で QT 時間に有意差を認めた。ただし、小学1年男子、中学1年男子および女子では最長誘導とそれほど強い有意差を示さなかった。

IV. 考 察

児童生徒では自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)の差は平均 21~26 msec であり、微分法のほうが長く測定していた。微分法での QT 時間では V₃~V₅ 誘導が最長であり、今後接線法でも検討すべきと考えられた。

QT 時間の測定には fully manual, fully automated, manual adjudication の3方法があるが、それぞれ長所・短所が存在する¹⁰⁾。The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) では、誰もが認める fully automated program がない現在では fully manual または manual adjudication を勧めている¹⁰⁾。国内

でも manual adjudication への取り組みが進んでいる¹¹⁾。しかし、マニュアル計測か自動計測が用いられているのが現状と考えられる。

最近、接線法による児童生徒の QT 延長の診断基準が報告された⁶⁾が、学校心臓検診においても微分法による心電図記録が多数であると思われる²⁾。今回行った自動計測値とマニュアル計測値での QT 時間の差は平均値で 21~26 msec であった。Kasamaki らは 38 名の成人(平均年齢 36 歳)における微分法、接線法での QT 時間はそれぞれ 391.5 ± 26.0 msec, 365.1 ± 24.0 msec であったと述べている。微分法、接線法ともに成人の QT 時間が今回の児童生徒の値より長い、微分法と接線法の平均値の差は 26.4 msec と類似した数値であり、どちらにおいても両測定間の差は 20 msec 台と考えられた。

Bland Altman plot (図2)を見ると、高校1年女子を除いて、微分法と接線法の差は QT 時間の長短に関係していなかった。高校1年女子のみ、QT 時間が長いほど両測定間の差が大きくなっていた。高校生女子においては、QT 時間が長くなるほど T 波終末部が急峻でないことを意味しているものの、その正確な理由は不明である。その理由を明らかにした報告は見あたらなかったが、Dogan らは閉経前および閉経後のそれぞれ 125 名の女性における QT 時間を検討している¹²⁾。V₅ 誘導で測定した RR 間隔、QT 時間、Bazett 法および Fridericia 法で補正した QTc 値に有意差はなかったが、T_{peak} から T_{end} までの間隔は閉経前の女性が有意に長かったと報告している。内分泌学的検討はなされていないが、病的意義はなく生理学的変化と推測している。今後、さらに検討する必要がある。

QT 時間を測定する誘導については、議論の余地が残されている。最長の QT 時間を有する誘導を推奨している報告が多い^{1), 4), 7), 8)}が、実際に推奨する誘導は異なっている。Indik らは V₃, V₄ 誘導⁷⁾、Goldenberg, Moss は II, V₅, V₆ 誘導¹⁾、Rautaharju らは V₂, V₃ 誘導⁴⁾を推奨している。今回の結果をみると、最も長い誘導は V₃, V₄, V₅ 誘導のいずれか

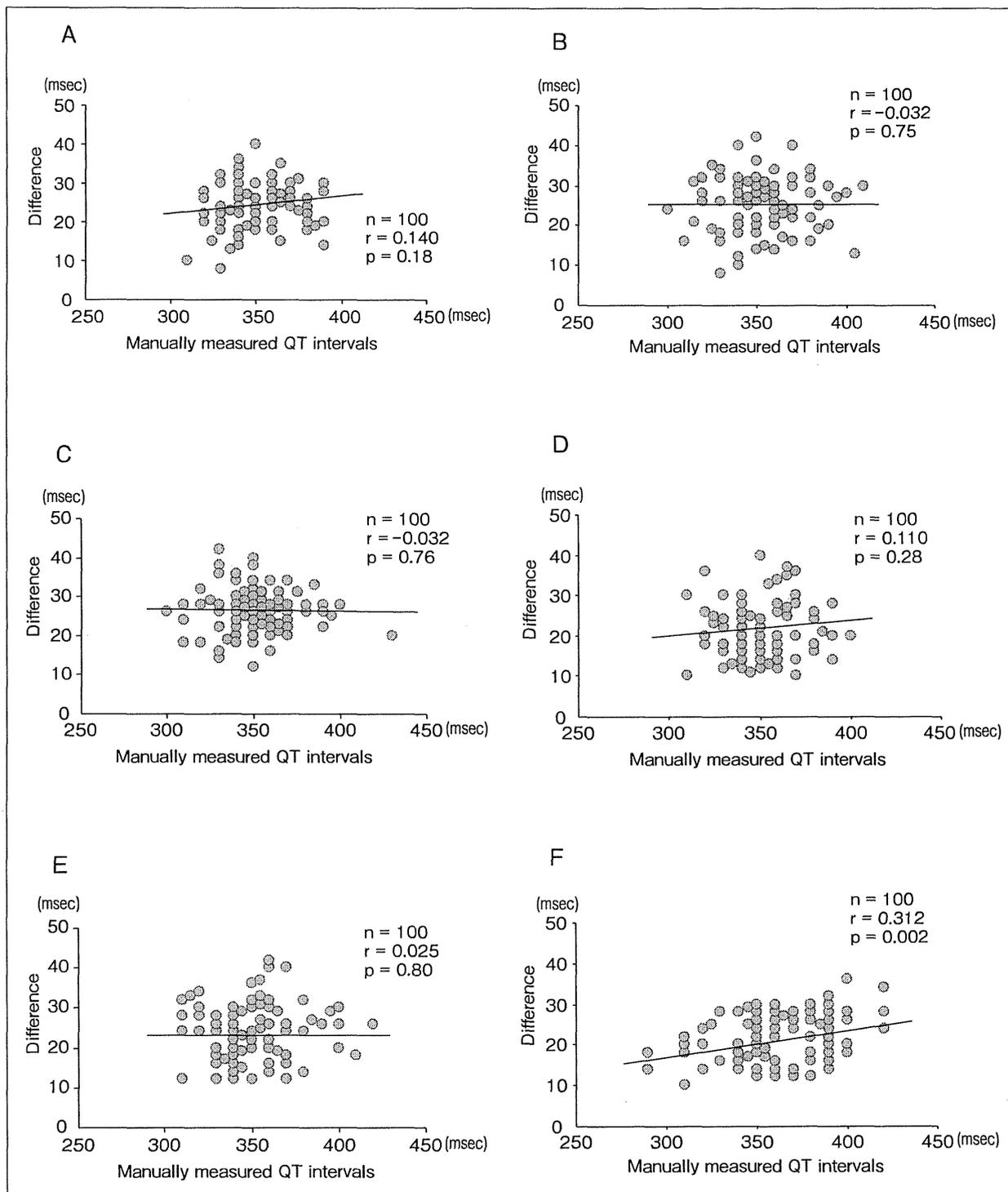


図2 QT時間に関する Bland Altman plot

それぞれの群においてマニュアル計測でのQT時間を横軸、QT時間の差(自動計測値-マニュアル計測値)を縦軸にプロットした。

A: 小学1年男子, B: 小学1年女子, C: 中学1年男子, D: 中学1年女子, E: 高校1年男子, F: 高校1年女子

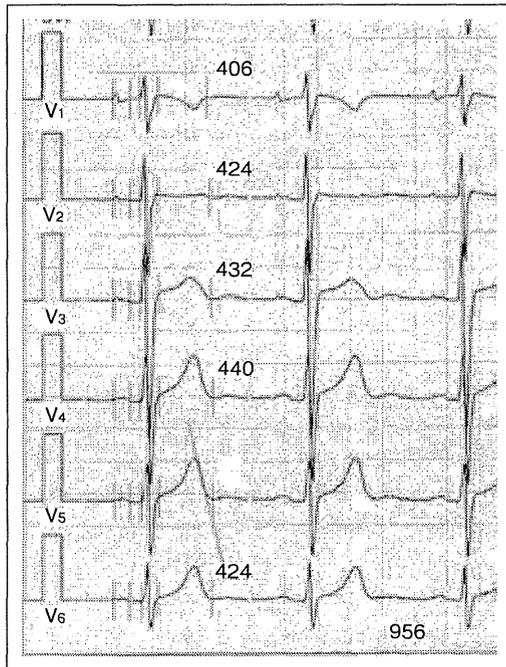


図3 自動計測とマニュアル計測との差が大であった高校生女子の代表的心電図

表2 自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)とのQTc値(Bazett補正)の差

		微分法 [#]	接線法 [#]	QTc 値の差(範囲)
小学校1年	男子	426±19 msec ^{1/2} *	399±19 msec ^{1/2} *	27±6 (8~42) msec ^{1/2}
	女子	437±18 msec ^{1/2}	408±19 msec ^{1/2}	29±7 (9~46) msec ^{1/2}
中学校1年	男子	423±22 msec ^{1/2}	394±21 msec ^{1/2}	29±6 (14~50) msec ^{1/2}
	女子	426±19 msec ^{1/2}	402±20 msec ^{1/2}	24±7 (11~43) msec ^{1/2}
高校1年	男子	413±20 msec ^{1/2}	387±20 msec ^{1/2}	26±8 (12~44) msec ^{1/2}
	女子	422±20 msec ^{1/2}	399±19 msec ^{1/2}	24±6 (13~36) msec ^{1/2}

#: 微分法, 接線法ともに加算平均波形 V_s での QT 時間と平均 RR 時間(本文参照)を用いて, QTc 値を算出してある.

*: 微分法と接線法との差はすべて p<0.001.

表3 自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)とのQTc値(Fridericia補正)の差

		微分法 [#]	接線法 [#]	QTc 値の差(範囲)
小学校1年	男子	408±16 msec ^{1/3} *	382±15 msec ^{1/3} *	26±6 (8~40) msec ^{1/3}
	女子	417±17 msec ^{1/3}	389±18 msec ^{1/3}	28±7 (9~46) msec ^{1/3}
中学校1年	男子	407±17 msec ^{1/3}	379±17 msec ^{1/3}	28±6 (13~47) msec ^{1/3}
	女子	408±16 msec ^{1/3}	385±16 msec ^{1/3}	23±7 (11~40) msec ^{1/3}
高校1年	男子	399±16 msec ^{1/3}	374±15 msec ^{1/3}	25±8 (12~43) msec ^{1/3}
	女子	408±17 msec ^{1/3}	385±16 msec ^{1/3}	23±6 (12~36) msec ^{1/3}

#: 微分法, 接線法ともに加算平均波形 V_s での QT 時間と平均 RR 時間(本文参照)を用いて, QTc 値を算出してある.

*: 微分法と接線法との差はすべて p<0.001.

表4 自動計測(微分法)での各誘導でのQT時間

例数(名)	小1				中1				高1			
	男子		女子		男子		女子		男子		女子	
	M±SD	p値*	M±SD	p値*	M±SD	p値*	M±SD	p値*	M±SD	p値*	M±SD	p値*
[自動計測値]												
I	366±21	<0.0001	368±22	<0.0001	366±19	<0.0001	366±21	<0.0001	362±24	<0.0001	374±27	<0.0001
II	373±21	0.04	371±22	<0.0001	376±20	0.03	373±21	0.04	372±24	0.002	380±31	<0.0001
III	363±23	<0.0001	360±25	<0.0001	367±22	<0.0001	363±23	<0.0001	363±26	<0.0001	366±34	<0.0001
aVr	368±21	<0.0001	369±21	<0.0001	371±19	<0.0001	368±21	<0.0001	367±24	<0.0001	376±30	<0.0001
aVL	349±23	<0.0001	352±24	<0.0001	347±22	<0.0001	349±23	<0.0001	345±28	<0.0001	358±30	<0.0001
aVF	369±22	<0.0001	365±25	<0.0001	373±21	<0.0001	369±22	<0.0001	368±23	<0.0001	374±32	<0.0001
V1	360±24	<0.0001	368±29	<0.0001	365±24	<0.0001	360±24	<0.0001	354±28	<0.0001	363±34	<0.0001
V2	372±24	0.04	368±24	<0.0001	371±24	<0.0001	372±24	0.04	368±27	<0.0001	381±32	0.09
V3	373±22	0.17	371±25	<0.0001	370±22	<0.0001	373±22	0.17	<u>376±25</u>		383±30	0.53
V4	<u>375±21</u>		379±22	0.26	375±23	0.001	<u>375±21</u>		375±24	0.42	<u>384±30</u>	
V5	374±21	0.44	<u>380±23</u>		<u>377.4±21</u>		374±21	0.44	373±24	0.04	382±30	0.02
V6	372±21	0.01	377±23	<0.0001	376.8±21	0.26	372±21	0.01	371±23	<0.0001	380±27	<0.0001

注：最長のQT時間を示す誘導での値を太字および下線で表してある

*：最長の誘導を示す値と当該誘導での値の有意差検定結果

であった。したがって、最長のQT時間を示す誘導をQT時間測定に用いることを前提にすれば、V₃、V₄、V₅誘導のいずれかであり、胸部誘導で測定不可能な場合、四肢誘導としてはII誘導での測定になると考えられる。

本研究でのlimitationは自動計測、マニュアル計測ともに“平均値”を使用している点にある。すなわち自動計測値はV₅誘導の全心拍のQT時間の平均値、マニュアル計測はV₅誘導の加算平均波形のQT時間である。今後、連続3心拍を用いた自動計測値およびマニュアル計測での比較が必要である。もうひとつのlimitationは計測者内差の検討をしていない点である。われわれが行った以前の検討では、計測者(M.Y.)内差は1.9%で¹³⁾、他の報告での計測者内差が1.3%～4.3%であった¹⁴⁾ことを考えると妥当な値と考えられる。

V. 結 語

自動計測(微分法)とマニュアル計測(接線法)でのQT時間の差を検討した。児童生徒での両者間の差

は21～26 msecであり、自動計測値で判断するときの参考になると考えられた。心電図でQT時間を計測する場合、V₃～V₅誘導、胸部誘導を使用できないときはII誘導を使用するほうがよいと考えられた。

VI. Conflict of Interest

吉永正夫：本研究の一部は、平成22年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「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」(H22-難治-一般-032)(研究代表者、吉永正夫)、および平成24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「遺伝性不整脈疾患の遺伝子基盤に基づいた病態解明と診断・治療法の開発に関する研究」(H24-難治等(難)-一般-033)(研究代表者：清水 渉)によった。

長嶋正實：フクダ電子の奨学寄附金を受けている。

〔文 献〕

- 1) Goldenberg I, Moss AJ : Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008 ; 24 : 2291 ~ 2300
- 2) 日本学校保健会 : 学校心臓健診の実際. スクリーニングから管理まで—平成 20 年改訂. 日本学校保健会発行, 東京, 2008, 9 ~ 55
- 3) Kasamaki Y, Ozawa Y, Ohta M, Sezai A, Yamaki T, Kaneko M, Watanabe I, Hirayama A, Nakayama T : Automated versus manual measurement of the QT interval and corrected QT interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2011 ; 16 : 156 ~ 164
- 4) Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS, Bailey JJ, Childers R, Deal BJ, Gorgels A, Hancock EW, Josephson M, Kligfield P, Kors JA, Macfarlane P, Mason JW, Mirvis DM, Okin P, Pahlm O, van Herpen G, Wagner GS, Wellens H : AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram : part IV : the ST segment, T and U waves, and the QT interval. *Circulation*, 2009 ; 119(10) : e241 ~ 250
- 5) Sumitomo N : Correction of the QT interval in children. *Circ J*, 2010 ; 74 : 1534 ~ 1535
- 6) Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, Tanaka Y, Haraguchi Y, Abe M, Koga M, Fukushige T, Nagashima M : Cutoffs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J*, 2010 ; 74(8) : 1663 ~ 1669
- 7) Indik JH, Pearson EC, Fried K, Woosley RL : Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. *Heart Rhythm*, 2006 ; 3 : 1003 ~ 1007
- 8) Johnson JN, Ackerman M : QTc : how long is too long? *Br J Sports Med*, 2009 ; 43 : 657 ~ 662
- 9) Bland JM, Altman DG : Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1986 ; 1(8476) : 307 ~ 310
- 10) ICH E14, ICH E14 Q&A : [http : //www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html](http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html) (2012/8/11 access)
- 11) 八島正明, 加藤貴雄, 吉田朱美, 小杉山亜衣, 関口清治, 水野杏一 : 新たに開発したコンピュータ補助接線法による QT 間隔計測システム(キャプテン-QT)の再現性と信頼性. *心電図*, 2012 ; 32 : 137 ~ 144
- 12) Dogan U, Dogan NU, Basarir AO, Yildirim S, Celik C, Incesu F, Ozdemir K : P-wave parameters and cardiac repolarization indices : Does menopausal status matter? *J Cardiol*, 2012 ; 60(4) : 333 ~ 337
- 13) Fukushige T, Yoshinaga M, Shimago A, Nishi J, Kono Y, Nomura Y, Miyata K, Imamura M, Shibata T, Nagashima M, Niimura I : Effect of age and overweight on the QT interval and the prevalence of long QT syndrome in children. *Am J Cardiol*, 2002 ; 89 : 395 ~ 398
- 14) Diamant UB, Winbo A, Stattin EL, Rydberg A, Kesek M, Jensen SM : Two automatic QT algorithms compared with manual measurement in identification of long QT syndrome. *J Electrocardiol*, 2010 ; 43 : 25 ~ 30

Difference in the QT Intervals between Automated and Manual Measurements

Masao Yoshinaga¹, Masami Nagashima²

¹Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kagoshima Medical Center

²Department of Pediatric Cardiology, Aichi Children's Health and Medical Center

Background : QT intervals were manually and automatically measured at the time of the primary screening in school-based cardiovascular screening programs. Using the longest QT interval among 12 leads as the representative QT interval for each individual is recommended, but no data is available regarding the difference in QT interval between manually and automatically measured QT intervals and for the lead (s) with the longest QT interval in the pediatric population. **Methods :** Subjects were divided into six groups, each consisting 100 children (both males and females) in the 1st, 7th, and 10th graders. QT intervals measured using the tangent line method were compared to the QT intervals automatically measured using the differentiation method in lead V₅ in the electrocardiograms that were recorded in the screening program. The lead with the longest QT interval among 12 leads measured automatically was also determined. **Results :** The automatically measured QT intervals were significantly longer than the manually measured QT intervals in all groups, with the difference ranging from 21 to 26 msec. The longest QT intervals were present in leads V₄ and V₅ in 1st and 7th graders, and in leads V₃ and V₄ in 10th graders. **Discussion :** Screening for QT prolongation should be done recognizing that there is a difference between automated and manually measured QT intervals. Further studies are needed to determine the leads with the longest QT intervals in manual measurement.

Keywords : Automatically measured, Manually measured, QT interval, School-based cardiovascular screening

Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome

Jason L. Mitchell, MD; Bettina F. Cuneo, MD; Susan P. Etheridge, MD; Hitoshi Horigome, MD; Hsin-Yi Weng, MPH; D. Woodrow Benson, MD, PhD

Background—Fetal long QT syndrome (LQTS) is associated with complex arrhythmias including torsades de pointes and 2° atrioventricular block. Sinus bradycardia has also been associated with fetal LQTS, but little is known of this rhythm manifestation. Our purpose was to characterize the fetal heart rate (FHR)/gestational age (GA) profile of fetal LQTS.

Methods and Results—We ascertained fetal LQTS subjects by family history (Group 1) or fetal arrhythmia referral (Group 2). We compared FHR in LQTS subjects versus normal fetuses. To identify FHR predictors of LQTS, we calculated a bradycardia index as % of LQTS FHR recordings either ≤ 110 beats per minute (obstetric standard) or $\leq 3^{\text{rd}}$ percentile for GA. Among 42 LQTS subjects, 26 were in Group 1 and 16 in Group 2. There were 536 normal fetuses. The bradycardia index was only 15% for FHR ≤ 110 beats per minute, but 66% for FHR $\leq 3^{\text{rd}}$ percentile for GA. Ten fetuses with complex arrhythmias also had severe and sustained sinus bradycardia throughout gestation. Identifying a fetal proband in Group 2 resulted in LQTS diagnosis in 9 unsuspected members of 6 families.

Conclusions—FHR varies by GA in both normal and LQTS fetuses. Postnatal evaluation of neonates with FHR $\leq 3^{\text{rd}}$ percentile for GA may improve ascertainment of LQTS in fetuses, neonates, and undiagnosed family members. (*Circulation*. 2012;126:2688-2695.)

Key Words: arrhythmias, cardiac ■ fetus ■ long-QT syndrome

Long QT syndrome (LQTS) is reported to have an incidence of 1 in 2500 individuals. Although QT interval prolongation may be an incidental finding, LQTS typically presents in adolescence or young adult life with syncope, sudden death, or cardiac arrest.^{1,2} Less frequently, LQTS presents in the perinatal (fetal/neonatal) period; in this setting morbidity and mortality are high, and torsades de pointes (TdP) and 2° atrioventricular (AV) block are signature rhythms.³⁻⁶ Sinus bradycardia is also a manifestation of fetal LQTS and is reported to be more common than TdP and 2° AV block. For example, as many as 44% to 66% of fetuses diagnosed with LQTS presented with sinus bradycardia at 26 to 40 weeks of gestation.^{3,6-8} In most reports, a fetal heart rate (FHR) ≤ 110 beats per minute (bpm) at any gestational age (GA) raised suspicion of LQTS. Indeed, FHR of ≤ 110 bpm at any GA is the obstetric definition of sinus bradycardia.⁹ However, little is known of the sensitivity of this finding and how it relates to the subsequent diagnosis of LQTS.

This phenomenon is believed to be attributable to the increasing dominance of the parasympathetic nervous system on heart rate control as gestation progresses.^{10,11} Despite the association between fetal bradycardia and LQTS, the FHR/GA profile, or the range of FHRs of subjects with LQTS, has not been defined. We wondered whether there might be a pathological FHR in the setting of 1:1 AV conduction that was below normal for GA but > 110 bpm that might be a sensitive marker for fetal LQTS. We hypothesized that the FHR/GA profile of LQTS individuals would be different than that of normal individuals and there might be GA-specific or genotype-specific FHR predictors of LQTS.

The purposes of this study were first to define the FHR/GA and rhythm profile of individuals with LQTS mutations and compare this profile with that of a normal control group. Second, we hoped to develop FHR criteria that would improve the recognition of LQTS in the perinatal period.

Clinical Perspective on p 2695

It is well known that FHR in the normal fetus decreases during gestation from about 175 bpm at 10 weeks to 138

Methods

This was a study of fetal cardiac rhythm in pediatric subjects with a clinical and genetic diagnosis of LQTS. Participants were

Received May 25, 2012; accepted October 12, 2012.

From the Heart Institute for Children, Oak Lawn, IL (J.L.M., B.F.C.); Primary Children's Medical Center, The University of Utah, Salt Lake City (S.P.E., H.-Y.W.); the Department of Pediatrics, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan (H.H.); and Cincinnati Children's Hospital Medical Center, The University of Cincinnati Medical School, Cincinnati, OH (D.W.B.).

The online-only Data Supplement is available with this article at <http://circ.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114132/-DC1>.

Correspondence to Bettina Cuneo, MD, the Heart Institute for Children, Hope Children's Hospital, 4440 W 95th Street, Oak Lawn, IL 60453. E-mail bettina.cuneo@advocatehealth.com

© 2012 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114132

recruited at 3 medical centers (Advocate Hope and Lutheran General Children's Hospitals, Chicago IL; University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan; and University of Utah and Primary Children's Medical Center, Salt Lake City, UT). Fetal heart rate in LQTS subjects across GA were compared with FHR from a normal control group across similar GA. Approval from the institutional review boards of each participating center was obtained.

Study Groups

Recruitment of LQTS Subjects

To avoid possible ascertainment bias, we divided LQTS subjects into 2 groups. Subjects in Group 1 had a family history of genetically confirmed LQTS and were under increased surveillance because of a risk of LQTS recurrence. Group 2 consisted of fetuses referred for evaluation of cardiac arrhythmia; in some cases Group 1 subjects were siblings of individuals in Group 2.

Recruitment of Normal Subjects

Normal subjects were recruited from Advocate Christ Medical Center and Hope Children's Hospital. Inclusion criteria were a normal obstetric ultrasound or a normal fetal echocardiogram. Indications for obstetric ultrasound of the normal subjects at 7 to 15 weeks were viability and nuchal translucency screening; indications for echocardiography of the normal subjects at 16 to 40 weeks were maternal diabetes mellitus, advanced maternal age, medication exposure or suspicion of fetal disease (eg, family history of a congenital heart defect). Exclusion criteria for normal subjects at 7 to 40 weeks GA included abnormal nuchal translucency measurement, fetal cardiac arrhythmia or history of arrhythmia, congenital heart defect, or clinically significant non-cardiac malformation (eg, spina bifida), or known chromosome abnormality. The FHR of 12 infants evaluated for a maternal or paternal history of LQTS but with negative genetic testing were included in the normal subjects. No subject in the normal Group was related to any subject in LQTS Groups 1 or 2.

Fetal Heart Rate Measurements

LQTS Subjects

FHR of the LQTS subjects were obtained from obstetric records throughout the mother's pregnancy. They were derived from M-mode measurements of ventricular or atrial contractions from 5 consecutive cardiac cycles when the fetus was still, or by Doppler auscultation of the FHR routinely performed at monthly or twice monthly visits to the obstetric care provider. For fetuses with AV block, FHR was determined either during intermittent sinus rhythm or by measuring the atrial rate. Rhythms of LQTS subjects were classified as either sinus or complex, specifically TdP or 2° AV block.

Normal Subjects

Method for determination of FHR in normal fetuses was GA-dependent. FHR at 7 to 15 weeks of gestation were measured from atrial or ventricular M-mode waveforms of 5 consecutive cardiac cycles obtained during routine obstetric ultrasounds. FHR at 16 to 40 weeks of gestation were measured from the aortic or pulmonary valve Doppler waveforms of 5 consecutive cardiac cycles obtained during fetal quiescence. Data were obtained from 10 fetuses for each week of gestation from 7 to 40 weeks.

LQTS Diagnosis

The diagnosis of LQTS was based on findings of a positive genetic test for LQTS. All genetic testing was performed in commercial genetic testing laboratories. Samples were tested for either 12 (GeneDx, Gaithersburg, MD) or 13 (Familion, Transgenomic Inc., New Haven, CT) LQTS gene subtypes. Only genetic variants reported to be deleterious were considered to be mutations; variants reported to be of uncertain significance were not considered pathological. Mutations were classified as LQTS gene type, compound (>1 deleterious mutation), uncharacterized

(no mutation in a known LQT gene), or untested. The presence of a signature LQTS rhythm, TdP or 2° AV block, in the fetal or neonatal period was considered confirmatory of the LQTS diagnosis, even if genetic testing revealed no mutation in a known LQTS gene.

The QT interval on a postnatal 12 lead ECG was corrected (QTc) by both Bazett and Frederica formulas and reported for LQTS subjects. Subjects in Group 1 had an ECG at the time of their initial evaluation during infancy or childhood, whereas those in Group 2 had an ECG during the first 24 hours of life.

Fetal Heart Rate Analysis

We determined the 3rd, 50th, and 97th percentiles for FHR/GA of the normal subjects by logarithmic regression analysis. For the purposes of this study, we defined bradycardia in 2 different ways: either independent of GA (FHR \leq 110 bpm, the obstetric definition of bradycardia) or dependent on GA (FHR \leq 3rd percentile for GA).

Statistical Analysis

The FHR (mean \pm SE) was calculated for normal subjects and LQTS subjects. To maximize statistical power, we grouped the FHR data into 3 categorical GA groups, (1) <21 weeks, (2) 21 to 30 weeks, and (3) 31 to 40 weeks, and compared normal and LQTS FHR in the 3 GA groups. A mixed effect model was performed taking the dependency of patients within the same family into account. To eliminate maternal β -adrenergic blockade therapy as a confounding variable for observed FHR differences between normal and LQTS subjects, we compared FHR of treated and untreated mothers with LQTS by Mann-Whitney nonparametric testing. A 2-tailed *P* level of <0.05 was considered statistically significant. All analyses were done using SAS 9.2 (SAS Inc., Cary, NC).

Bradycardia Index of LQTS Subjects

Once we derived the 3rd, 50th, and 97th percentiles for the normal subjects at each GA, we calculated a bradycardia index for each LQTS fetus using both definitions of bradycardia. In other words, the bradycardia index was the ratio of FHR measures that were either \leq 110 bpm or \leq 3rd percentile for GA compared with the total number of FHR measures for that fetus. Because the number of subjects in each genotype group was small, we did not seek to define a genotype-specific effect on FHR or bradycardia index within categorical age groups or between Groups 1 and 2.

Results

LQTS Subjects

The descriptions of the LQTS cohorts in Group 1 (referred with a family history of LQTS; n=26) and Group 2 (referred for arrhythmia evaluation; n=16) are summarized in Table 1. Among the 42 subjects, a diagnosis of LQTS was made during fetal or neonatal life in 32 subjects; in 10 subjects in Group 1, the diagnosis was made later during infancy or childhood. The QTc intervals corrected by Bazett formula ranged from 450 to 700 (mean 582) ms and corrected by Frederica formula ranged from 394 to 660 (mean 471) ms. Bazett correction resulted in a prolonged QTc (\geq 450 ms) in 95% of genetically proven LQTS subjects, whereas use of Frederica correction identifies only 59% of genetically proven LQTS subjects as having a prolonged QTc. The corrected QT intervals by both formulae are shown in the Table I in the online-only Data Supplement. Several members of Group 1 were in previously reported families.¹²⁻¹⁴ Siblings of 4 families were included in Group 1: subjects #10, #11, and #12;

Table 1. Study Cohort

ID	GA Arrhythmia Detected (wks)	Age Enrolled	GA Delivery (wks)	LQTS Mutation
Group 1: Referral for Family History of LQTS				
*1(12)	...	F/N	38	<i>KCNQ1</i> A341V (13)
2	...	F/N	38	Not tested
3	...	F/N	38	Not tested
4	...	F/N	39	<i>KCNQ1</i> R594Q (14)
5	...	3 y	41	<i>KCNQ1</i> R259C (15)
6	...	2 y	38	<i>KCNQ1</i> G314D (16)
*7	...	5 y	39	<i>KCNQ1</i> IVS2+5G>A (splice)(17)
*8	...	2 y	37	<i>KCNQ1</i> IVS2+5G>A (splice)(17)
9	...	F/N	39	<i>KCNQ1</i> A226V (18)
*10(19)	...	F/N	41	<i>KCNQ1</i> W305X (19)
*11	...	F/N	37	<i>KCNQ1</i> W305X (19)
*12	...	F/N	37	<i>KCNQ1</i> W305X (19)
*13	...	F/N	35	<i>KCNQ1</i> R190W (20)
*14	...	F/N	31	<i>KCNQ1</i> R591H+ <i>KCNE1</i> S28L (21)
*15	...	3 y	30	<i>KCNQ1</i> R591H (21)
*16	...	F/N	40	<i>KCNH2</i> A715A (splice) (17)
†17(22)	...	6 y	40	<i>KCNQ1</i> G168R (23)
†18	...	F/N	39	<i>KCNQ1</i> G168R (23)
19(14)	...	8 y	40	<i>KCNE1</i> D76N (14)
20	...	6 y	41	<i>KCNE1</i> D76N (14)
21(13)	...	F/N	40	<i>KCNQ1</i> V254M (13)
*22	...	F/N	37	<i>KCNQ1</i> V254M (13)
23(24)	...	19 mo	39	<i>KCNQ1</i> R518X (25)
24(26)	...	5 y	40	<i>KCNH2</i> T1945+6C (26)
25(13)	...	F/N	37	<i>KCNQ1</i> A341E (13)
26	...	F/N	39	<i>SCN5A</i> T1304M (27)
Group 2: Referral for Fetal Arrhythmia				
27(28)	28	F/N	33	<i>KCNH2</i> G628S (29)
28(30)	21	F/N	35	<i>SCN5A</i> R1623Q (31)
29	35	F/N	38	Uncharacterized
30	27	F/N	38	Uncharacterized
31	25	F/N	37	<i>KCNQ1</i> V110fs+132X‡
32	23	F/N	37	<i>KCNQ1</i> R259C (15)
33	22	F/N	38	<i>KCNQ1</i> G314D (16)
34	29	F/N	39	<i>KCNH2</i> W1001X (32)
35	32	F/N	39	<i>KCNQ1</i> R539W (33)
36	31	F/N	35	<i>SCN5A</i> R1623Q (29)
37	32	F/N	37	<i>KCNQ1</i> A226V (18)
38	30	F/N	40	Not tested
39	32	F/N	38	Uncharacterized
40(34)	19	F/N	IUFD	<i>SCN5A</i> L409P (34)‡
41	28	F/N	31	<i>SCN5A</i> R1623Q (31)
42	28	F/N	31	<i>SCN5A</i> R1623Q (31)

Numbers in parenthesis after subject number are references in which subject was previously described; numbers in parenthesis after mutations are references for first description of mutation. LQTS indicates long QT syndrome; No., number; GA, gestational age; FHR, fetal heart rate; wks, weeks; F/N, fetus/neonate; and IUFD, intrauterine fetal demise.

*Mother with LQTS was on beta blocker treatment during entire pregnancy.

†Mother on β -blocker therapy only during 3rd trimester.

‡Novel mutation.