

遺伝性不整脈の臨床診断・臨床症状

吉永正夫 鹿児島医療センター 小児科 部長

研究要旨

【背景】乳児期、幼児期、小児期のQT延長症候群の臨床診断・臨床症状については不明な点が多い。乳児期、学童期のQT延長症候群の臨床的・遺伝学的診断と臨床症状について研究した。

【方法および結果】

1. 乳児（1か月）健診時におけるQT延長スクリーニングに関する検討

日本の8地域において1か月健診時の心電図を新生児4285名で記録した。前方視的研究から暫定値 $QTc \geq 470$ msが有用であった。この基準の妥当性を検討するため、 QTc 値460~470 msを示す乳児も経過観察した。1か月健診時、5名の乳児が $QTc \geq 470$ msを示した。経過観察により4名の乳児がQT延長症候群と診断された。4名の乳児とも症状は示さず、QT延長症候群の家族歴もなかった。4名中3名に遺伝学的検査が行われ、1名の患児に*KCNH2*の変異が見つかった。 $QTc \geq 470$ msを示した1名と460~470 msを示した2名の QTc 値は正常化した。本研究によりWPW症候群と心筋緻密化障害を持つ乳児1名を症状出現前にスクリーニングできた。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされるQT延長症候群患児の遺伝学的検討

遺伝学的検査を依頼された18歳以下の117名を対象とした。うち69名が学校心臓検診で診断されており、心検群とした。48名は、LQTS関連症状、家族検診、偶然に診断された群であり、臨床群とした。変異はradical mutation、病原性の高い変異、重要度が不明確な変異に分類した。臨床群の2名が突然死した。変異が断定できたのは心検群50名(72%)、臨床群23名(48%)であった。*KCNQ1*および*KCNH2*の変異のうち、心検群は33変異中31変異(94%)、臨床群は16変異中15変異(94%)がradical mutationもしくは病原性の高い変異であった。心検群と臨床群で QTc 値、LQTSの家族歴、突然死の家族歴、経過観察期間に差を認めなかったが、診断前のLQTS関連症状出現(9/69 vs 31/48, $p < 0.0001$)、診断後の症状出現(12/69 vs 17/48, $p = 0.03$)ともに心検群が臨床群より有意に低かった。

3. 単一医療機関でのQT延長症候群患児の予後に関する研究

対象は2005年4月から2012年8月の間に当院を受診した20歳未満のLQTS患児のうち、最近2年間に受診歴がある146名(M:F=72:74)とした。統計学的解析には重回帰または多重ロジスティック解析を用いた。学校心臓検診抽出群は103名、症状があり受診した群は15名、その他が28名だった。1患児が死亡した。診断後の症状出現を予測する因子は長い QTc 値($p = 0.01$)、LQTS関連症状の既往($p = 0.04$)、および長い経過観察期間($p = 0.03$)であった。診断後の反復する症状出現を予測する因子は怠薬($p = 0.02$)のみであった。また学校心臓検診抽出群に限局すると、診断後にLQTS関連症状が出現したのは9例(9%)、症状出現までの平均期間は 3.1 ± 2.7 年(0.1-7.1年)であった。症状出現を予測する因子は長い経過観察期間のみであった($p = 0.04$)。

【結論】

1. 乳児（1 か月）健診時における QT 延長スクリーニングに関する検討

ヨーロッパでも示されたように、日本においても新生児期心電図により QT 延長症候群をスクリーニングすることができることが示された。新生児期心電図スクリーニングは他の心疾患の診断にも有用である。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされる QT 延長症候群患児の遺伝学的背景

本研究のデータは学校心臓検診が LQTS の早期診断と症状出現前の介入に効果的であることを示している。学校心臓検診でスクリーニングされた患児も臨床群と同様に注意深く観察する必要がある。

3. 単一医療機関での QT 延長症候群患児の予後に関する研究

治療を開始している例では、症状を繰り返さないために怠薬防止が重要である。LQTS 患児は思春期、若年成人まで経過観察とともに症状が出現する確率は高くなる。学校心臓検診で抽出された患児においてもドロップアウトしないようにするための新たな戦略が必要となる。

これらの研究により小児期の QT 延長症候群の臨床診断・臨床症状の概要が明らかにされ、今後の研究の進展に寄与すると考えられた。

A. 研究目的

QT 延長症候群 (LQTS) は心筋の再分極異常を伴い、心電図上の QT 延長と倒錯型心室頻拍による失神、突然死、救命された心停止を示す遺伝性疾患の一つである。現在まで 13 の遺伝子型が報告されている。QT 延長症候群の遺伝学的背景、臨床症状については多くの報告があるが、ほとんどが症状を有する probands や家族検診からの解析であり、また小児期と成人でのデータを組み合わせた報告である。

本分担研究では 1 か月健診時における QT 延長症候群の診断方法・頻度、学校心臓検診でスクリーニングされる患児の遺伝学的背景、単一施設での QT 延長症候群患児の予後について研究した。

B. 研究方法

1. 乳児（1 か月）健診時における QT 延長スクリーニングに関する検討

(1) 対象

2010 年 6 月から 2011 年 3 月まで、全国 8 地域 16 産科病院において 4,319 名の 1 か月健診児を対

象とした。研究は全ての参加医療機関の倫理委員会で承認を受けた場合にのみ行った。

(2) 心電図記録と QT 間隔の測定方法

12 誘導心電図を 25 mm/s の速度で記録した。V5 誘導を用い洞調律の連続 3 心拍の QT 間隔、RR 間隔を測定した。測定は全て同一の医師 (M.Y.) が行った。

(3) Preliminary Study でのスクリーニング/フォローアップ方法

乳児の QT 間隔の補正方法としては $QTc = QT/RR^{0.43}$ が適切であり、スクリーニング基準としては 0.44 以上を QT 延長とするのが適切であった。そこで全地域において QTc 値 0.44 以上は QT 延長としてフォローした。また診断基準が適切か検討するため全地域で 0.43 以上 0.44 未満の乳児、参加者が最も多かった鹿児島地区では 0.42 以上 0.43 未満も再検査を行った。

(4) Bazett 補正でのスクリーニング

全世界的には Bazett 補正が行われることが多いため、Bazett 補正でのスクリーニングも検討した。Bazett 補正では QTc 値 0.47 以上を QT 延長とす

るのが妥当と考えられた。

(5) フォローアップ方法

日本の新生児期・乳児期の QT 延長症候群のデータでは β 遮断剤とメキシレチンを併用が有効であるという報告があるため、治療が必要と考えられる場合、 β 遮断剤とメキシレチンを併用した。

(6) 遺伝学的解析

主治医が必要と考え、保護者が希望する場合、遺伝学的解析を行った。書面を用いて informed consent を得た後、静脈血を採取し DNA を得た。KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CAV3 について PCR products を精製後、ABI 3130 x1 Genetic Analyzer (ABI, Warrington, UK)を用いて direct sequence を行った。

(7) 統計学的解析

スクリーニングに適切な QTc 値の検討には positive predictive value, negative predictive value を用いた。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされる QT 延長症候群患児の遺伝学的背景

(1) 対象

LQTS 患児のうち、鹿児島大学医学部小児科 (1993 年 11 月~2005 年 3 月)、または国立病院機構鹿児島医療センター小児科 (2005 年 4 月~20012 年 12 月) に遺伝子学的検査を依頼された血縁関係のない 18 歳以下の 117 名を対象とした。うち、学校心臓検診で抽出された 69 名を心検抽出群とした。疾患対象として、症状出現、家族検診、他の理由で受診中偶然に診断された例を臨床群とした。失神、突然死、救命された心停止を LQTS 関連症状とした。

(2) 遺伝学的診断

書面を用いて informed consent を得た後、静脈血を採取し DNA を得た。KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CAV3 について PCR products を精製後、ABI 3130 x1 Genetic Analyzer (ABI, Warrington, UK)を用いて direct sequence を行った。Timothy syndrome の症状を認めるときには CACNA1C を、hyperaldosteronism を認める時には

KCNJ5 の direct sequence も行った。single nucleotide polymorphisms と報告されているものは除外した。ただし、G643S 変異 (KCNQ1) および D85N 変異 (KCNE1) は K 電流の 30%程度の減少が報告されているため、mutations に加えた。

(3) High probability of pathogenicity

変異を Giudicessi らの報告に従い、radical mutation, of high probability of pathogenicity, of uncertain significance に分類した。splice-site, nonsense, frame-shift, および insertion/deletions を radical mutation とした。KCNQ1 C-terminal の subunit assembly domain (SAD), KCNH2 N-terminal の Per-Arnt-Sim (PAS) domain, PAS-associated C-terminal (PAC) domain, KCNH2 C-terminal の cyclic nucleotide-binding domain (cNBD) にある変異を本研究での high probability of pathogenicity とした。KCNQ1 の transmembrane/linker/pore と C-terminal regions, KCNH2 の transmembrane/linker/pore regions 部にある変異も high probability of pathogenicity とした¹⁶⁾。残りの変異は uncertain significance とした。

(4) 統計学的解析

平均値の差の検定、頻度の検定にはそれぞれ Mann-Whitney U test または Fisher's exact probability test を用いた。解析には IBM SPSS Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo)を用いた。

3. 単一医療機関での QT 延長症候群患児の予後に関する研究

(1) 対象

2005 年 4 月から 2012 年 8 月までに国立病院機構鹿児島医療センター小児科を受診した 20 歳未満の連続した 204 名の患児を対象とした。診断基準は

1) Bazett 補正での QTc 値 ≥ 0.46

2) Fridericia 補正の年齢別 Cutoff 値

3) 乳児用 Cutoff 値

を用いた。定期的受診が 24 か月以上ない場合は Dropout とした。

(2) 心電図記録と QT 間隔の測定方法

12 誘導心電図を 25 mm/s の速度で記録した。V5 誘導を用い洞調律の連続 3 心拍の QT 間隔、RR 間隔を測定した。測定は全て同一の医師 (M.Y.) が行った。

(3) フォローアップ方法

フォローは American Heart Association および日本小児循環器学会の勧告に従って行った。同一の医師 (M.Y.) が行った。

(4) 遺伝学的検査

書面を用いて informed consent を得た後、静脈血を採取し DNA を得た。KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, KCNJ2, CAV3 について PCR products を精製後、ABI3130x1 Genetic Analyzer (ABI, Warrington, UK)を用いて direct sequence を行った。Timothy syndrome の症状を認めるときには CACNA1C を、hyperaldosteronism を認める時には KCNJ5 の direct sequence も行った。single nucleotide polymorphisms と報告されているものは除外した。ただし、G643S 変異 (KCNQ1) および D85N 変異 (KCNE1) は K 電流の 30%程度の減少が報告されているため、mutations に加えた。

(5) 統計学的解析

データは平均値±標準偏差で示した。平均値の差、頻度の差の検定には Mann-Whitney U-test, Fisher's exact probability test を用いた

(倫理面への配慮)

これらの研究は 1993 年 11 月から 2005 年 3 月までは鹿児島大学医学部倫理委員会、2005 年 4 月以降は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。また書面を用いて informed consent を得た。

C. 研究結果

1. 乳児 (1 か月) 健診時における QT 延長スクリーニングに関する検討

(1) 最終対象者

参加者のうち、洞調律で連続 3 心拍の QT/RR 間隔を測定できた 4285 名(男児 2148 名、女児 2038 名、性別不明 100 名)を対象にした。WPW 症候

群、完全脚ブロックの患児は除外した。

(2) QT 間隔

男児の QT 間隔、心拍数、QTc 値の平均はそれぞれ 253 ± 17 ms、 160 ± 16 beats per minute、 410 ± 19 ms であり、女児はそれぞれ 255 ± 17 ms、 158 ± 16 beats per minute、 413 ± 19 ms であった。

(3) QT 延長を示した乳児

1 か月健診時に QTc 値 ≥ 0.47 を示したのは 5 名であり、最終的には 4 名が QT 延長と診断された。うち 2 名は QTc 値が 0.50 以上に延長したため治療を開始した。

(4) 遺伝学的検査

QT 延長と診断された 4 名のうち、3 名の家族が遺伝学的検査を希望した。うち 1 名から KCNH2 遺伝子の frame shift 変異 (3065 delT, L1021 fs+34X) が検出された。

(5) 乳児期 QT 延長の Cutoff 値について

positive predictive value, negative predictive value からは Cutoff 値として QTc ≥ 0.47 が best であり、次善として QTc ≥ 0.46 が妥当と考えられた。

(6) その他の心疾患児のスクリーニング

1 か月健診時、WPW 症候群でスクリーニングされ、心筋緻密化障害と診断された男児が 1 名いた。初診時の駆出率は 50%~60%であったが、フォロー中 2 か月時に 30%未満に急激に悪化した。カルベジロールとエナラプリルで治療され、現在 65%までに回復している。駆出率が著明に低下した時点でも患児の状態は元気そうであり、心電図スクリーニングで抽出されていなければ予後不良な状態になっていたと考えられた。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされる QT 延長症候群患児の遺伝学的背景

心検抽出群 69 名、臨床群 48 例の特徴を表 1 に示した。性、平均 QTc 値、LQTS の家族歴、突然死の家族歴、経過観察期間に差はなかった。平均年齢は臨床群が有意に低かった。診断前の症状の既往、診断後の症状出現は心検抽出群が臨床群より有意に低かった (それぞれ $p < 0.001$, $p = 0.03$)。

心検抽出群 69 例中 50 例 (72%)、臨床群 48 例

中 23 例 (50%) に変異が検出された。KCNQ1、KCNH2、SCN5A の頻度については両群間に差を認めなかった (表 2)。

KCNQ1、KCNH2 について、変異が high probability of pathogenicity に存在するか検討した (表 3)。KCNQ1 では心検抽出群 18 部位、臨床群 9 部位ともに high probability of pathogenicity 部位に存在した。KCNH2 では心検抽出群 15 部位中 13 部位 (87%)、臨床群 7 部位中 6 部位 (86%) が high probability of pathogenicity 部位に位置していた。KCNQ1、KCNH2 を合わせると、心検抽出群が 33 部位中 31 部位 (94%)、臨床群が 16 部位中 15 部位 (94%) が high probability of pathogenicity 部位に位置していた。

3. 単一医療機関での QT 延長症候群患児の予後に関する研究

(1) 最終対象者

Dropout 58 例を除いた 146 例 (男子 72 例、女子 74 例) の平均年齢は 9.8 ± 5.5 歳であった。遺伝子診断は 62 例 (42%) に行われ、42% (68%) で判明した。LQT1 が 43%、LQT2 が 24%、LQT3 が 12%、LQT5 が 4.8%、LQT7 および LQT13 が 2.4% であった。複数の変異をもっていたのは LQT1+LQT2 が 2.4%、LQT1+LQT3 が 4.8%、LQT2+LQT3 が 2.4% であった。薬物治療を受けていたのは 25 例 (全体の 17%) であった。

(2) 有症状者について

16 例に診断確定後に QT 延長症候群関連の症状が出現した。診断後の症状出現のリスクファクタを multiple logistic regression analysis で検討すると長い QTc 値 ($p=0.01$)、LQTS 関連症状の既往 ($p=0.04$)、および長い経過観察期間 ($p=0.03$) であった。

(3) 反復する症状出現者

薬物治療を受けた 25 名のうち、反復する症状出現のリスクファクタは怠薬 ($p=0.02$) であった。

(4) Dropout を予測する因子について

58 例 (28%) が dropout していた。Dropout の有意なリスクファクタは存在しなかった。Dropout

例の平均観察期間は 1.9 ± 2.6 年、定期観察持続例は 4.1 ± 5.2 年であった。

D. 考察

1. 乳児 (1 か月) 健診時における QT 延長スクリーニングに関する検討

イタリアで行われた 44 596 名の乳児において LQTS 患児は 17 名 (16 例は遺伝子変異の存在、1 例は家族歴の存在) であり、頻度は 1:2534 と報告されている。遺伝子診断できていない QTc 値 ≥ 0.45 の乳児がいるので、実際的には 1:2000 に近い値であると推測している。

乳児の QT 延長のスクリーニング率をみると、本研究でのスクリーニング率が若干高い結果になっている。QTc 値 ≥ 0.47 以上はイタリアが 0.07%、本研究が 0.12%、QTc 値 ≥ 0.46 以上はイタリアが 0.14%、本研究が 0.20% になっている。これは心電図記録日の差と考えられた。イタリアでの記録日は生後 15~25 日の記録であり、本研究では 1 か月健診時 (平均 32 生日) である。乳児期の QT 間隔は生後 6~11 週が最も長いことから、本研究での頻度が高くなったと考えられる。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされる QT 延長症候群患児の遺伝学的背景

日本においては 1994 年から学校心臓検診が小学校・中学校・高校の 1 年生に義務付けられ、心電図スクリーニングが行われている。この中で Hayashi らは 7,961 名の学童から 3 名に変異を確定し、3 名とも KCNH2 であったと報告している。Yasuda らは LQTS 患児 13 例に遺伝学的検査を行い 8 例に変異を認め、8 例とも KCNQ1 であり、うち 7 例が心臓検診から抽出された例であった。

本研究では 117 例の LQTS 患児のうち、69 例が心検抽出群であり、比較的大きな集団での検討が可能であった。変異部位からみると KCNQ1 は全て high probability of pathogenicity 部位、KCNH2 でも 87% が high probability of pathogenicity 部位であり、臨床群とほぼ同頻度を示した。QTc 値、家族歴、経過観察期間にも差を認めなかったが、診断

前の症状既往、診断後の症状出現率は心検抽出群が有意に頻度は低かった。これは学校心臓検診による心電図スクリーニングがLQTSの早期診断および症状出現に効果的であることを示していると同時に、心検抽出群であっても症状受診群と同様な経過観察を行っていくべきであることを示していると考えられた。

3. 単一医療機関での QT 延長症候群患児の予後に関する研究

QT 延長症候群患者では長い QTc 値、症状の既往は将来の症状出現の危険因子であることはよく知られている。本研究の結果、長い経過観察期間も症状出現の危険因子となっていることから、Dropout を防ぐことが重要と考えられた。ただ、Dropout の有無で初診時の臨床所見の差はなく、今後の検討課題と言える。

また、治療を開始した場合、頻回の症状出現の危険因子は怠薬のみであった。治療を開始する場合、服薬を続けるよう患児・家族への十分な説明が必要である。

E. 結論

1. 乳児 (1 か月) 健診時における QT 延長スクリーニングに関する検討

ヨーロッパでも示されたように、日本においても新生児期心電図により QT 延長症候群をスクリーニングすることができることが示された。新生児期心電図スクリーニングは他の心疾患の診断にも有用である。

2. 学校心臓検診でスクリーニングされる QT 延長症候群患児の遺伝学的背景

本研究のデータは学校心臓検診が LQTS の早期診断と症状出現前の介入に効果的であることを示している。学校心臓検診でスクリーニングされた患児も臨床群と同様に注意深く観察する必要がある

3. 単一医療機関での QT 延長症候群患児の予後

に関する研究

治療を開始している例では、症状を繰り返さないために怠薬防止が重要である。LQTS 患児は思春期、若年成人まで経過観察とともに症状が出現する確率は高くなる。学校心臓検診で抽出された患児においてもドロップアウトしないようにするための新たな戦略が必要となる。

これらの研究により小児期の QT 延長症候群の臨床診断・臨床症状の概要が明らかにされ、今後の研究の進展に寄与すると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshikane Y, Yoshinaga M, Hamamoto K, Hirose S. A case of long QT syndrome with triple gene abnormalities: Digenic mutations in KCNH2 and SCN5A and gene variant in KCNE1. *Heart Rhythm*. 2013;10(4):600-3.
2. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M. Genetic Background of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia in Japan. *Circ J*. 2013; 77(7):1705-13.
3. Ninomiya Y, Yoshinaga M, Kucho Y, Tanaka Y. Risk factors for symptoms in long QT syndrome in a single pediatric center. *Pediatr Int*, 2013;55(3):277-282.
4. Yoshinaga M. Prevalence of sudden death and out-of-hospital cardiac arrest in infants, children, and adolescents; what does it imply? *Circ J*. 2013 Oct;77(10):2475-2476.
5. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraiishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged

- QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2013 Oct;6(5):932-8. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000619. Epub 2013 Sep 13..
6. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y, Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W, Horie M. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014;7(1):107-12.
 7. Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, Yoshinaga M, Osaki Y, Nakamori M, Itoh H, Sato T, Kubota T, Kadota K, Shindo K, Mochizuki M, Shimizu W, Horie M, Okamura Y, Ohno K, Takahashi MP. A Kir3.4 mutation causes Andersen–Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. *Neurology* 2014 Feb 26. [Epub ahead of print]
 8. 吉永正夫、長嶋正實. 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. *心電図*, 2013; 32(5): 427-435.
 9. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田打宣生、高橋良明、富田 英、長嶋正實、堀米仁志、山内邦明、日本小児循環器学会学校心臓検診委員会. 器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン (2013 年改訂版) . *日本小児循環器学会雑誌*, 2013;29(6):277-290.
 10. 吉永正夫. 心臓突然死のリスク評価のパラメータ. HRT、HRV、QT 時間の日内変動—自律神経の関与の面から— . *臨床医のための循環器診療*, 2013;18:43-47.
 11. 吉永正夫、長嶋正實. Timothy 症候群. *医学のあゆみ*, 2013;245(9):821-824.
 12. 吉永正夫. 学校心臓検診. *日本小児循環器学会雑誌*, 2013;29(5):212-217.
 - Horigome H, Ushinohama H, Shimizu W. Genetic characteristics of children and adolescents with long QT syndrome diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs. *European Society of Cardiology Congress (ESC) 2013, Amsterdam, 2013.9.1*
 2. Yoshinaga M, Sato S, Ushinohama H, Sumitomo N, Iwamoto M, Tauchi N, Nagashima M. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by screening programs in Japan. *6th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Hong Kong, 2013.10.3*
 3. Tanoue K, Yoshinaga M, Tanaka Y, Ninomiya Y. A male adolescent with hypertrophic cardiomyopathy who showed a Brugada-like electrocardiogram at the first visit. *6th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Hong Kong, 2013.10.4*
 4. Yoshinaga M. ECG screening program for prevention of sudden cardiac death: Benefits, Risks, and Costs. *The Japanese experience. Scientific Session 2013 American Heart Association (AHA), Dallas, 2013.11.20*
 5. 二宮由美子、田中祐治、吉永正夫. 学校心臓検診で抽出された QT 延長症候群患児の遺伝学的特徴. 第 153 回日本小児科学会鹿児島地方会、鹿児島市、平成 25 年 6 月 9 日
 6. 二宮由美子、九町木綿、田中祐治、吉永正夫、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、堀米仁志、長嶋正實. 学校心臓検診で抽出された QT 延長症候群患児の遺伝学的特徴の検討. 第 49 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京都、平成 25 年 7 月 11 日
 7. 吉永正夫、九町木綿、二宮由美子、田中祐治. 学校心臓検診で抽出された QT 延長症候群患児の遺伝学的特徴の検討. 第 24 回九州不整脈検討会、福岡、平成 25 年 7 月 27 日
 8. 吉永正夫、九町木綿、牛ノ濱大也、堀米仁志、清水 渉、堀江 稔. 学校心臓検診で抽出さ
2. 学会発表
1. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, Ninomiya Y,

れた QT 延長症候群患児の遺伝学的特徴. 第
61 回日本心臓病学会学術集会、熊本市、平成
25 年 9 月 14 日 22 日

9. 吉永正夫、佐藤誠一、牛ノ濱大也、住友直方、
堀米仁志、岩本眞理、田内宣生、長嶋正實.
心臓検診で抽出される QT 延長症候群
(LQTS) 患児の症状出現予測に関する研究.
第 30 回日本心電学会学術集会、青森市、平成
25 年 10 月 12 日

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

表1 発端者の特徴

	心検抽出群*	臨床群*	p value
症例数	69	48	
診断年齢	10.4 ± 3.4	7.4 ± 6.0	0.04
診断年齢 (中央値、範囲)	12.2 (6.2 - 18.8)	8.9 (0 - 17.2)	
性 (男子/女子)	36/33	27/21	0.66
平均QT時間 (ms) [†]	466 ± 51	442 ± 83	0.09
平均RR時間 (ms) [†]	887 ± 170	802 ± 261	0.09
QTc (Bazett) (ms ^{1/2}) [†]	496 ± 40	502 ± 543	0.84
症状の既往	9 (13 %)	31 (65 %)	<0.0001
診断後の症状 [‡]	12 (17 %)	17 (35 %)	0.03
LQTSの家族歴 [‡]	27 (39 %)	18 (38 %)	>0.99
突然死の家族歴 [‡]	5 (7 %)	7 (15 %)	0.23
観察期間 [‡]	4.6 ± 4.9	5.2 ± 5.7	0.36

*; 心検抽出群は学校心臓検診でスクリーニングされ、QT延長症候群と診断された群。臨床群は症状出現、家族検診、または偶然診断された群。

†; 平均値 ± 標準偏差。

‡; 人数 (%)

略語 ; LQTS, QT延長症候群; SD, 30歳未満の突然死。

表2 検出された変異

	心検抽出群	臨床群	Total
Proband 数	69	48	117
変異検出数	50 (72%)	23 (50%)	73 (62%)
<i>KCNQ1</i>	24 (48%)*	11 (48%)*	35 (48 %)
<i>KCNH2</i>	16 (32 %)	6 (30 %)	22 (30 %)
<i>SCN5A</i>	12 (24 %)	5 (26 %)	17 (23 %)
<i>KCNE1</i>	1 (2%)	4 (17 %)	5 (7 %)
<i>KCNJ2</i>	2 (4 %)	0 (0 %)	2 (3 %)
<i>CACNA1c</i>	0 (0 %)	1 (4 %)	1 (1 %)
<i>KCNJ5</i>	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (1 %)

Multiple mutations 7 (14%) 5 (22%) 12 (16%)

複数の変異があった場合、それぞれの遺伝子にカウントした。

*; 変異が見つかった例数 (%)。

表3 両群での high probability of pathogenicity の頻度

遺伝子	変異の分類	心検抽出群	臨床群
<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 は splice-site, nonsense, frame-shift, and insertion/deletions とした。

†; KCNQ1 C-terminal の subunit assembly domain (SAD), KCNH2 N-terminal の Per-Arnt-Sim (PAS) domain, AS-associated C-terminal (PAC) domain, KCNH2 C-terminal の cyclic nucleotide-binding domain (cNBD) にある変異を本研究での high probability of pathogenicity とした。KCNQ1 の transmembrane/linker/pore と C-terminal regions, KCNH2 の transmembrane/linker/pore regions 部にある変異も high probability of pathogenicity とした

§; Variant of uncertain significance は radical mutation でもなく、high probability of pathogenicity 部位にも位置しないものとした。

F. 健康危険情報

なし

胎児・新生児期・乳児期に診断される先天性QT延長症候群の
遺伝子型と臨床的特徴に関する研究
～特に機能的2:1房室ブロックを伴う症例の治療の現況と予後～

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児 教授

研究要旨

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) の一部は胎児・新生児期・乳児期から心室頻拍、房室ブロック、著明な徐脈を伴って発症し、早期から重症な経過を辿ることがある。われわれの全国調査によれば、遺伝子型確定例の多くは LQT2 (KCNH2 変異) と LQT3 (SCN5A 変異) で一部が LQT8 (CACNA1C 変異、Timothy 症候群) であったが、遺伝子検査未施行例、施行したが未確定の症例も多く含まれた。これらの早期発症 LQT にみられる不整脈として洞性徐脈、2:1 房室ブロック (AVB)、torsade de pointes (TdP)があるが、特に房室ブロックは早期発症 LQT に特徴的である。これは QT 延長の程度が強いために不応期が延長して起きる機能的なブロックと考えられている。しかし、この特殊な AVB の臨床経過、心電図所見の経過、治療の現況と予後については十分なデータはない。そこで、従来から継続している全国調査のデータベースから AVB を伴う早期発症 LQT 症例を抽出し、それらの診断の契機、臨床経過、心電図所見の経過、遺伝的背景、治療の現況と生命予後について追加調査を行った。

日本小児循環器学会評議員を対象として開始した「胎児・新生児期・乳児期に診断される先天性QT延長症候群の遺伝子型と臨床的特徴に関する全国調査」では、現在までに全国55施設から計88例の登録があった。そのうち(2:1)AVBを伴って発症したのは28例で、追加調査に協力が得られた20例を対象とした。診断時期は、胎児期7例、新生児期9例、それ以降の乳児期が4例であった。遺伝子型ではLQT1:2例、LQT2:2例、LQT3:3例、LQT8:2例、遺伝子検査未施行:6例、施行されたが未確定例が4例であった。心室拍数は60～143bpm、QT時間は302～700msec (Fridericia補正QTc=467～700msec)、失神の既往または心室頻拍 (VT) /torsade de pointes (dp)がみられた症例は9例(47%)に達した。(2:1)AVBの合併は必ずしもQT延長の程度と相関せず、LQT2やLQT3ではQT時間の著明な延長がなくてもAVBを伴うことがあり、LQT1ではQT延長が強くてもAVBはほとんど起きない。このことは、QT延長の程度以外にも、房室結節自体のイオンチャネル分布の違いなど、他の因子が関与していることを示唆していた。また、乳児期を過ぎるとQT延長の程度は同様であっても、2:1AVBの頻度は明らかに減る傾向が認められた。これらの症例では、β遮断剤、ナトリウムチャネル遮断薬 (メキシレチン)、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療が行われ、一部の症例では早期からペースメーカー治療が追加されていたが、遺伝子型未確定例を中心に、5例の死亡例があった。我が国では欧米に比して重症例に対するペースメーカーやICD治療の頻度が低いことも一因と推定された。

結論として、早期発症LQTSの診断契機として重要なのは洞性徐脈、心室頻拍、房室ブロック、LQTの家族歴の4者で、これらのうち2項目以上を伴う症例ではLQTSを疑う必要がある。特に胎児徐脈はLQTS早期診断の重要な契機の一つである。一方、重症例であっても家族歴があったのは約1/3の症例で、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多いことにも注意すべきである。したがって、難治性不整脈合併例では、遺伝子検査の施行率を上げるとともに、遺伝子型が未確定であっても早期からβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを主体とした多剤薬物治療を積極的に行うことが重要である。また、特に徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例では、新生児・乳児であっても遅滞なくデバイス治療を行うことが推奨されると考えられた。

A. 研究目的

胎児・新生児期・乳児期から心室頻拍／torsade de pointes (TdP)、房室ブロック (AVB) を伴って発症する先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は重症な経過をたどることが多く、特殊な一群と考えられている。われわれが日本小児循環器科のある施設を対象として 2009 年から行った全国調査によれば、遺伝子型確定例の多くは LQT2 (KCNH2 変異) と LQT3 (SCN5A 変異) で一部が LQT8 (CACNA1C 変異、Timothy 症候群) であったが、遺伝子検査未施行例、施行したが未確定の症例も多く含まれた (Horigome H, et al: Circ Arrhythm Electrophysiol 2010)。これらの早期発症 LQT にみられる不整脈として洞性徐脈、2:1AVB、TdP が重要であるが、特に AVB は早期発症 LQT に特徴的である。これは通常、QT 延長の程度が強いために不応期が延長して起きる機能的なブロックと考えられている。しかし、この特殊な AVB の臨床経過、心電図所見の経過、治療の現況と予後については十分なデータはない。全国調査はその後も登録症例数が増加し、80 例を超えているため、そのデータベースから AVB を伴う早期発症 LQT 症例を抽出し、それらの診断の契機、臨床経過、心電図所見の経過、遺伝的背景、治療の現況と生命予後について追加調査を行った。

一方、近年、乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome, SIDS) 患者の死亡後の遺伝子解析 (molecular autopsy) が世界的に行われるようになり、SIDS の一部 (およそ 10%) は LQTS が原因となっていることが明らかとなった。SIDS はわが国においても乳児死因の第 3 位から 4 位を占めているため、その遺伝情報と臨床情報を統合した新たな効果的介入法の確立が強く求められている。SIDS から検出される LQTS の遺伝子変異で最も頻度の高い遺伝子変異は LQT3 の SCN5A 変異であり、2:1AVB を伴う重症 LQTS が SIDS と関連していることも十分推測される。

以上のことから、今回は特に AVB を伴う早期発症 LQTS の新たな診断、治療アルゴリズムの確立を目指して、我が国におけるその発生状況、遺伝的背景、臨床経過、心電図所見の経過、治療の現況と生命予後について検討した。

B. 研究方法

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する LQT の調査は、日本小児循環器学会評議員、日本小児心電学会幹事の施設を中心に、全国の主要な小児循環器・周産期施設を対象として、以前から本研究分担者が中心となって調査を継続している。はじめに症例の有無を調査し (一次調査)、新たな症例がある

と回答した施設を対象として詳細な調査を行った (二次調査)。二次調査の項目、および追加調査の項目は下記の通りである。

<二次調査項目>

- ① 施設名、症例の施設内匿名化番号、イニシャル、生年月、性
- ② 診断時の年齢 (日齢・月齢) または妊娠週数
- ③ 臨床症状 (胎児・新生児期の不整脈、心拍数、失神、痙れん、心不全、救命された心停止、その他)
- ④ 心電図所見と不整脈 (心拍数、発症時心電図上の QT 時間、洞性徐脈、心室心拍、倒錯型心室頻拍、房室ブロック、その他の不整脈)
- ⑤ 家族歴の有無 (先天性 QT 延長症候群、その他の不整脈、突然死など) 及びその予後
- ⑥ 遺伝子型
- ⑦ 治療内容: 急性期治療及び慢性期治療
(薬物治療: 種類、投与量、投与開始時年齢、投与期間)
(デバイス治療: ペースメーカー、植込み式除細動器などの種類と施行時年齢)
- ⑧ 観察期間と予後 (生存/死亡、心停止による神経学的後遺症の有無)

< (機能的 2:1) 房室ブロックを伴った症例に対する追加調査項目 >

- ① 出生前・出生から 1 年以内 (乳児期) にみられた症状・不整脈
- ② 満 1 歳以降にみられた症状・不整脈
- ③ 心電図所見: 初診時、日齢 29 ~ 1 年以内 (乳児期)、最終受診近くの QT 時間と不整脈
- ④ 房室ブロックの経過: 最後に AVB (1 度は除く) が確認された年齢

(機能的 2:1) AVB を伴った症例については、遺伝子型、QT 時間の長期的変化および AVB の持続期間、ペースメーカー・ICD 治療の有無、予後について検討した。

<倫理面への配慮>

本研究は「疫学研究」に該当すると考えられ、「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられる。本調査は筑波大学附属病院倫理委員会に倫理審査申請し、承認を得ている (管理番号: H19-157)。集積された症例については、いずれも遺伝情報を含めた臨床データを匿名化した上で再構築し、データベース化して公開することについて、あらためて各研究協力施設

設において患者、家族の同意を得るものとした。

C. 研究結果

■胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの臨床像と遺伝子型

胎児・新生児期から乳児期早期に発症したLQTの二次調査項目の結果については、平成24年度の分担研究報告書に記載したため、本項では省略する。

(機能的2:1) AVBを伴った症例の結果は以下の通りである。

■診断時期

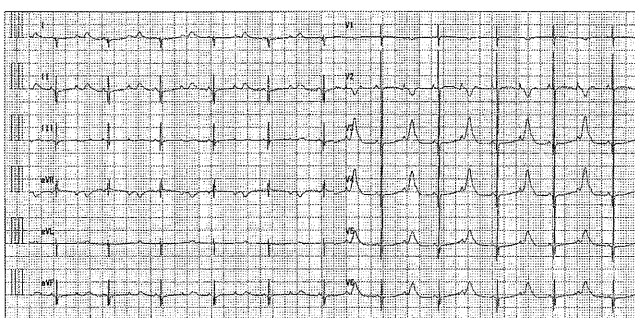
(機能的2:1) AVBを伴った症例は20例。診断時期は胎児期が7例、新生児期が9例、1か月以降の乳児期が4例であった。

■心電図所見等

心拍数(心室拍数)は60~143(平均82) bpm、QTcは467~700(平均511) msecであった。また、経過中VT/TdPが記録されたのは20例中10例(50%)、失神やaborted cardiac arrest(ACA)がみられたものを含めると20例中8例(40%)に達した。

心電図の具体例を図1(LQT8)に示した。

図1 LQT8新生児の心電図

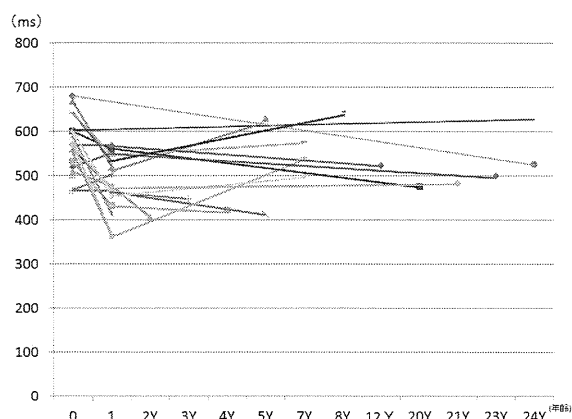


著明なQT延長と機能的2:1AVBが見られる。

■QT時間の推移

図2にQT時間の推移を示した。ほとんどの症例で加齢に伴う有意な短縮は認められなかった。

図2 QTcの経時変化

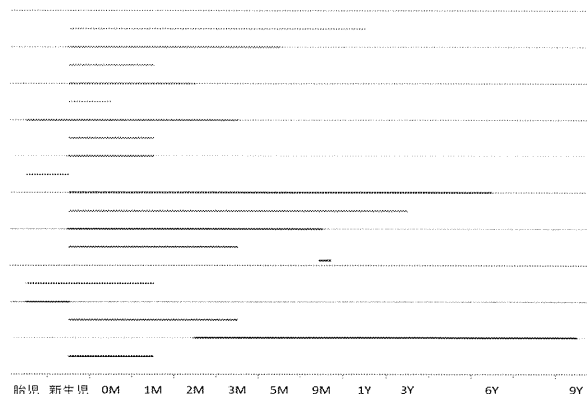


■2:1房室ブロックの推移

図3に初めに(機能的)2:1AVBが診断された時期と、最後に記録された年齢を示した。後者は生後2日から6歳で、データが得られた20例中9例で乳児期前半に記録されたのが最後で、生後9か月以降は確認されなかった。

ただし、ホルター心電図を定期的に施行されていた症例が少ないことや、ペースメーカー植込み術を行われていて、自己心拍での状況の確認が容易でない症例も含まれるため、症例によってはさらに長期にわたって持続していた可能性はある。

図3 AVBの持続期間



■遺伝子型

遺伝子検査は13例で施行され、変異が検出されたのは9例であった。LQT1(KCNQ1変異)2例、LQT2(KCNH2変異)2例、LQT3(SCN5A変異)3例、LQT8(CACNA1C変異)2例、および遺伝子変異を同定できなかった症例が10例であった。LQTSまたは突然死・SIDS・原因不明の子宮内胎児死亡などの家族歴があったものは20例中5例(25%)と低く、家族歴の存在から発症を予測できない症例が多かった。

表1 遺伝子型

Case	診断時期	初診時QTc	Family history	LQT type	遺伝子型
1	新生児期 13日	420	なし	LQT2	KCNH2-G572S
2	乳児期 2か月	600	なし	LQT3	SCN5A-S633L
3	新生児期 1日	640	なし	LQT8	CACNA1C-
4	胎児期 20週	561	あり	LQT1	
5	胎児期 30週	302	なし	LQT1	KCNQ1-G168A SCN5A-C3269T
6	新生児期 0日	620	なし	LQT8	CACNA1C-
7	胎児期 28週	560	突然死の家族歴	LQT3	SCN5A-A1186T
8	胎児期 34週	490	なし	LQT2	KCNH2-G628S
9	新生児期 0日	672	なし	LQT3	SCN5A-V1763M
10	胎児期 29週	700	なし	LQT2	KCNH2-G628S
11	新生児期 2日	480	なし	ND	ND
12	小児期 9歳2か月	500	なし	ND	ND
13	胎児期 37週	380	なし	ND	ND
14	胎児期 18週	490	あり	ND	ND
15	新生児期 1日	428	突然死の家族歴	ND	ND
16	乳児期 2か月	340	なし	なし	ND
17	新生児期 4日	445	あり	なし	ND
18	乳児期 10か月	680	なし	なし	ND
19	新生児期 1日	600	なし	なし	ND
20	新生児期 1日	520	なし	なし	ND

■胎児・新生児期から乳児期早期に発症した2:1房室

ブロックを伴うLQTの治療の現況

胎児・新生児期から乳児期早期に発症する重症型LQTではVT、Tdp、機能的2:1AVBなど重症な不整脈を伴うことが多く、早期から多剤薬物療法、ペースメーカーを含めた積極的な治療を必要とすることが多い。本研究で登録された2:1AVBを伴う症例の治療状況を表3に示した。

急性期治療の対象となったのはほとんどがLQT2、LQT3、LQT8及び遺伝子型が同定されなかった症例であり、β遮断薬、メキシレチン、リドカイン、マグネシウムを中心とした多剤薬物療法が行われ、一部の症例ではそれにペースメーカーを組合せて治療されていた。これらの症例では、維持療法としてもβ遮断薬とメキシレチンの経口投与が継続され、一部の症例でペースメーカー治療が追加されていた。LQT1では周産期から乳児期には重症不整脈がほとんどないため、薬剤療法が行われていなかった。

表2 2:1AVBを伴うLQTSの遺伝子型別の治療状況

	LQT1 (n=2)	LQT2 (n=3)	LQT3 (n=3)	LQT8 (n=2)	Unidentified (n=10)
急性期治療					
β遮断薬, n(%)	0(0)	1(0)	0(0)	1(50)	0(0)
メキシレチン, n(%)	0(0)	2(67)	1(33)	1(50)	1(10)
リドカイン, n(%)	0(0)	1(33)	1(33)	0(0)	1(10)
マグネシウム, n(%)	0(0)	2(67)	1(33)	0(0)	1(10)
ペースメーカー, n(%)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)	0(0)
維持療法					
β遮断薬, n(%)	0(0)	3(100)	2(67)	2(100)	7(70)
メキシレチン, n(%)	0(0)	3(100)	3(100)	2(100)	6(60)
リドカイン, n(%)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)	0(0)
ペースメーカー, n(%)	0(0)	1(33)	2(67)	1(50)	1(10)
ICD, n(%)	0(0)	0(0)	2(67)	0(0)	0(0)

■ 死亡例

死亡例は5例 (26.3%) であった (表3)。そのうち4例は遺伝子未確定例であり、同定されていたのはLQT8が1例のみであった。ほとんどの症例で多剤薬物療法が施行されていた。

表3 2:1AVBを伴うLQTSの死亡例

症例	死亡時期	診断時期	遺伝子型	治療内容
1	5年	1日	LQT8	BB, Mexil, PM
2	26年	10か月	未確定	BB, Mexil
3	57日	1日	未確定	BB
4	7年	1日	未確定	-
5	4年	2か月	未確定	BB, Mexil

D. 考察

胎児・新生児期から乳児期早期に発症するLQTの全国調査で得られた最も重要な知見は、早期発症の先天性QT延長症候群の80%以上が胎児期(妊娠後期)から新生児期に発症し、新生児期の中でも生後0~2日に一番の発症ピークがあったこと、その多くが心室頻拍・Tdpや機能的房室ブロック、失神、けいれん、心停止など重症な症状を呈して診断されるため、緊急の対応を必要としていたことであった。特に家族歴があったのは約1/3の症例に留まり、出生前から新生児期の重症な臨床経過を予測されていたものは少なかったことを考えると、胎児期~新生児期にQT延長症候群を疑う徴候として、持続性徐脈、間歇的頻拍、房室ブロックの3者が重要であることがわかった。

機能的2:1AVBを伴う症例における遺伝子検査は施行率が低かったか、施行されても同定されなかった症例が多く、それぞれLQT1型が2例、2型が2例、3型が3例、8型が2例にとどまった。一方、LQT1型は、出生後早期にスクリーニングとして心電図検査を施行されて診断された症例が多かったが、早期から治療を要する重症な不整脈を呈したものはなかった。

機能的AVB(特に2:1AVB)は早期発症のLQTに特徴的にみられる不整脈として知られている。これは、QT延長(再分極過程の延長)の程度が強いために2:1で心室の不応期に当たり、房室伝導が機能的にブロックされることが原因と考えられている。しかし、本研究においてAVBを伴う例と伴わない例のQT時間を各遺伝子型において比較した結果、必ずしもQT延長の程度が強い症例にAVBが発生しやすいわけではないことが明らかとなった。LQT2やLQT3ではQT時間が著明に延長していなくてもAVBを伴うことがあり、LQT1ではQT延長が強くてもAVBはほとんど起きない。このことは、QT延長の程度以外にも、房室結節自体のイオンチャネル分布の違いなど、他の因子が関与していることを示唆していた。機能的AVBを伴うLQT症例のQT時間は明らかな短縮を示さないにも関わらず乳児期を過ぎる多くの症例でAVBが見られなくなることもこれを裏付けていた。

治療に関しては、重症な不整脈に対する急性期治療と慢性期不整脈予防の治療に分けて考える必要がある。救急治療の現場で遺伝子型をすぐに知ることは困難であるが、今回の調査ではβ遮断剤、メキシレチン、マグネシウムを組み合わせた積極的な多剤治療法の有効性が示された。また、徐脈

誘発性の心室性不整脈例では、新生児期、乳児期であってもペースメーカー治療を遅滞なく施行すべきであると考えられた。特に機能的房室ブロックを伴う LQT の治療においてペースメーカーは重要な役割を果たすことが報告されている。今回の登録症例と、米国とフランスにおける過去の報告例の治療内容を比較した (表 4)。

表 4 房室ブロックを伴う早期発症 LQT に対する治療と予後の比較 (Japan については平成 24 年度報告書から再集計・改変)

報告者	Japan	Aziz	Lupoglazoff
	2013	Heart Rhythm 2010	JACC 2004
n	20	12	15
QTc(B)ms	573±64	616±99	558±62
遺伝子型	LQT1,2,3,8,ND	LQT2, 3, ND	LQT2, ND
B-blocker使用	15/20	12/12	114/15
Mexiletine使用	14/20	3/12	0/15
ペースメーカー	5/20	11/12(ICD3)	13/15
	5/20	0/12(0%)	3/15(20%)
死亡数 (%)	LQT8		LQT2 1
	gene(-)4		gene(-) 2

ND: not determined

その結果、我が国ではペースメーカー使用例が明らかに少なく、β 遮断剤とメキシレチンを主体とした薬物療法のみで管理されている症例が多かった。欧米においてペースメーカー使用によって救命率が向上していることを考えると、ペースメーカー治療の適応基準についてもさらに検討していく必要があると思われる。

慢性期治療においては、できるかぎり遺伝子検査を行い、遺伝子型に基づいた抗不整脈薬を選択することが重要である。同じタイプの QT 延長症候群であっても、変異の種類によって薬剤の効果は異なるため、変異部位や変異の種類による詳細な治療アルゴリズムを確立していくことが望まれる。

E. 結論

胎児期から乳児期に発症する先天性 QT 延長症候群の全国調査により、早期から重症不整脈を呈する症例の多くは 3 型及び 2 型であり、難治例が多いことが判明した。心電図所見としては QT 時間の延長、特徴的な T 波形態、洞性徐脈、間歇的な心室頻拍・Tdp、AVB が重要である。特に洞性徐脈を見逃さないことが必要である。これらの症例の 2/3 以上は家族内発症を伴わないため、家族

歴の存在から予測できない場合も少なくない。したがって、難治性不整脈に対しては、遺伝子型が未確定であっても、早期から β 遮断剤、Na チャネル遮断薬 (メキシレチン)、マグネシウムを主体とした多剤抗不整脈薬治療を行うことが推奨される。また、徐脈誘発性の心室頻拍を繰り返す症例、特に 2:1AVB を伴う症例では、新生児・乳児であっても遅滞なくペースメーカー・植込み型除細動器治療 (ICD) を行うことが救命のために必要となる。慢性期治療においては詳細な遺伝子型に基づいて薬剤を選択することが重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants for Identifying Prolonged QT Intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013, 6 (5): 932-8
2. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J.* 2013, 77(7): 1705-13
3. Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Sallee D, Moon-Grady A, Weng HY, Ackerman MJ, Benson DW: Arrhythmia Phenotype During Fetal Life Suggests Long-QT Syndrome Genotype: Risk Stratification of Perinatal Long-QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013, 6(5): 946-51
4. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura Y, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic Screening of 1-Month-Old Infants for Identifying Prolonged QT Intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013, 6(5): 932-8
5. Cuneo BF, Strasburger JF, Yu S, Horigome H, Hosono T, Kandori A, Wakai RT: In Utero Diagnosis of Long QT Syndrome by Magnetocardiography. *Circulation.* 2013, 128(20): 2183-91
6. 堀米 仁志, 石川 康宏, 加藤 愛章, 中村 昭宏, 岩本 眞理, 住友 直方, 吉永 正夫: 独立成分文政期を用いた先天性 QT 延長症候群の T 波

の解析 - 主成分分析との診断精度の比較 - .日本心臓病学会誌. 2013, 8(1): 14-25

7. 堀米仁志: 高橋 一浩: 先天性 QT 延長症候群 3 型. 小児内科.45(6). 1107-1110. 2013
8. 堀米仁志: IV. 不整脈 QT 延長症候群, QT 短縮症候群. 小児科診療. 76(11). 1779-1787. 2013

2. 学会発表

1. Horigome H, Kato Y, Yoshinaga M, Sumitomo N, Ushinohama H, Iwamoto M, Takahashi K, Shiono J, Tauchi N, Izumida N, Nagashima M: A nationwide questionnaire survey on clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal and neonatal life. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013.5.10.
2. Sumitomo N, Shimizu W, Aragaki Y, Horigome H, Aonuma K, Sakurada H, Watanabe H,

Nishizaki M, Kamakura S, Hiraoka M: Advancement of treatment in Catecholaminergic Polymorphic Ventricular tachycardia -multicenter Study in Japan-. Heart Rhythm Society 2013. Denver, USA. 2013.5.10.

3. 加藤愛章、高橋実穂、林立申、中村昭宏、石川伸行、今川和生、野崎良寛、関口幸夫、青沼和隆、堀米仁志: カテコラミン誘発多形性心室頻拍に対する非薬物治療、第 49 回日本小児循環器学会総会・学術集会、東京 2013.7.11.

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

カテコラミン誘発多形性新津頻拍の遺伝学的特徴・予後に関する検討

研究分担者 住友直方 日本大学医学部 小児科学系 准教授

研究要旨

本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の遺伝学的特徴・予後・治療の進歩を知るために本研究を行った。対象症例は79例(平均年齢11.2±8.2歳、男27例;34%、女52例;66%)である。遺伝子検索は全体の35例(44%)に行われており、30例(86%)に遺伝子異常を認め、リアノジン受容体(*RyR2*)28例(93%)、カルセクエストリン(*CASQ2*)2例(7%)であった。家族歴は4家系(6%)に認めた。若年型では、遺伝子異常を認める割合が多いことが分かった。2000年代の発症例は1900年代の発症例に比較して有意に予後がよかった($p=0.022$)。この予後の改善にはフレカイニドの投与が関与していることが考えられた。

A. 研究目的

本邦におけるカテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の遺伝学的特徴・予後・治療の進歩を知ることが本研究の目的である。

B. 研究方法

本邦の主要施設へアンケートを送り、患者の情報を集め、臨床的特徴、治療内容、遺伝子解析の実態、家族歴、予後について検討した。

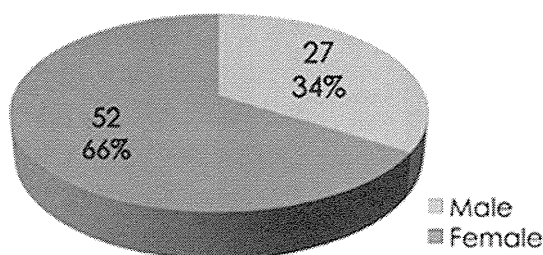
(倫理面への配慮)

遺伝子診断に当たっては、その必要性、生じうる不利益について、患者及び保護者に充分説明し、文書による同意を得た上で行った。

C. 研究結果

対象は79例(平均年齢11.2±8.2歳、男27例;34%、女52例;66%)である。(図1)

図1 対象の性別

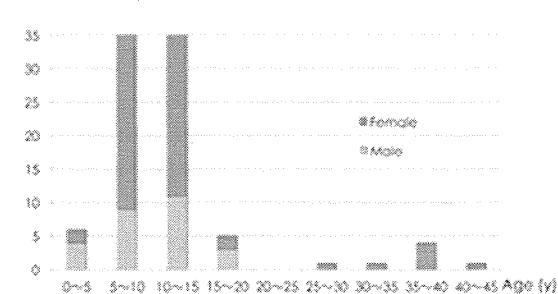


1. 患者背景と遺伝子異常、家族歴

対象の年齢分布を図2に示す。ほとんどは5歳~15歳(72例;91%)であったが、25歳以上の成人例も7例(9%)存在した。

性別の比較では、若年型の男女比は37:63であったが、成人型では全例女性であった。

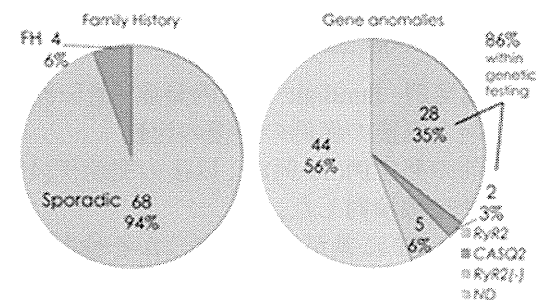
図2 年齢分布



遺伝子検索は全体の35例(44%)に行われており、検索が行われた症例の中で、遺伝子異常を認めたものは30例(86%)存在した。この30例の中で、発見された遺伝子異常はリアノジン受容体(*RyR2*)28例(93%)、カルセクエストリン(*CASQ2*)2例(7%)であった。

家族歴は4家系(6%)に認め、多くの例が孤発発症例であった。

図3 家族歴と遺伝子異常の割合



RyR2: リアノジン受容体異常あり、*CASQ2*: カルセクエストリン受容体異常あり、*RyR2*(-): リアノジン受容体異常なし、ND: 遺伝子検査未施行

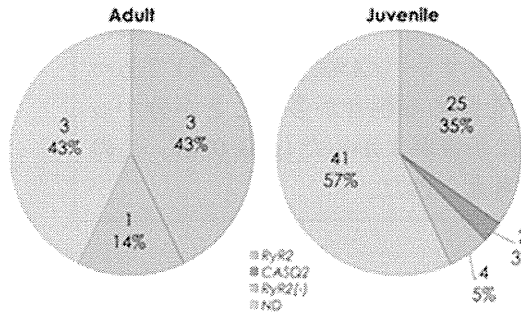
2. 若年型と成人型の比較

20歳以下の群を若年型、25歳以上の群を成人型とし、検討を行った。

遺伝子診断の結果は、成人型では検索を行った4例中3例(75%)にRyR2遺伝子異常を認め、CASQ2遺伝子異常を認めたものはいなかった。遺伝子異常を認めなかった症例は1例(25%)であった。

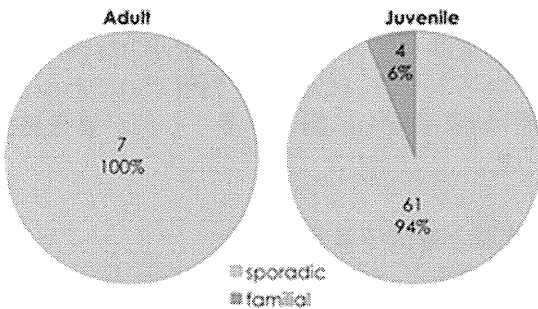
若年型では、遺伝子検索を行った31例中25例(80%)にRyR2遺伝子異常を、2例(6.7%)にCASQ2遺伝子異常を認めた。遺伝子異常を認めなかった例は4例(5%)であり、若年型では、遺伝子異常を認める割合が多いことが分かった。(図4)

図4 成人型と若年型の遺伝子診断結果



RyR2: リアノジン受容体異常あり、CASQ2: カルセクレストリン受容体異常あり、RyR2(-): リアノジン受容体異常なし、ND: 遺伝子検査未施行
成人型と若年型での家族内発症の有無の比較では、成人型では家族内発症を認めたものはいなかったが、若年型では4家系(6%)に家族内発症を認めた。(図5)

図5 成人型と若年型の家族歴



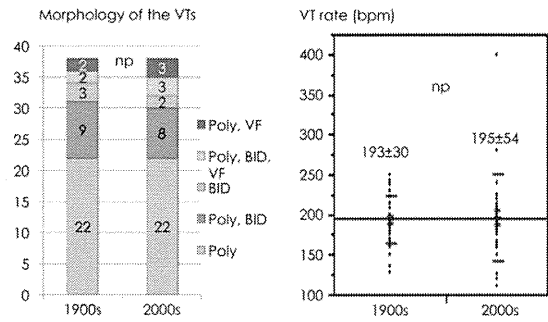
sporadic: 孤発例、familial: 家族内発症(遺伝性)

3. 2000年以前と以後の症例の予後の比較

2000年以前の発症例(38例)と、以後の発症例(41例)で、予後を比較検討した。

まず、対象のVTに差がないかどうかを検討するために、2群のVT波形を比較検討したが、2群間の波形に差は認めなかった。(図6左)また、2群間のVT心拍数を比較したが、1900年代では193±30bpm、2000年代では195±54bpmであり、有意差は認めなかった。(図6右)

図6 2000年前後でのVTの波形とVT心拍数の比較



左:1900年代と2000年代でのVT波形の比較

右:1900年代と2000年代のVT心拍数の比較

Poly:多形性VT; BID:2方向性VT; VF:心室細動

2群の予後を比較したところ、2000年代には死亡例がなく、2000年代の発症例は1900年代の発症例に比較して有意に予後がよかった(p=0.022)。(図7)

(図7)

何が予後の改善に影響を与える因子であるかを検討した。

β遮断薬(図8左)、Kチャンネル遮断薬(図8右)、Caチャンネル遮断薬(図9左)、Naチャンネル遮断薬(図9右)の使用率には有意差は認めなかった。

図7 1900年代と2000年代発症例の予後の比較

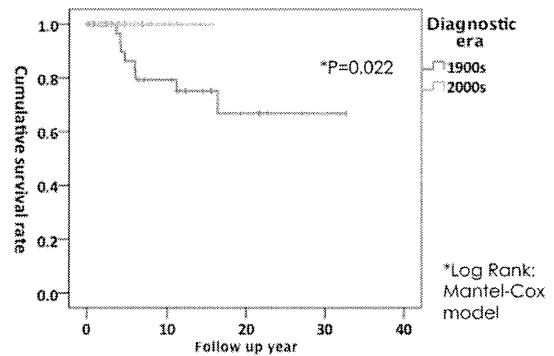
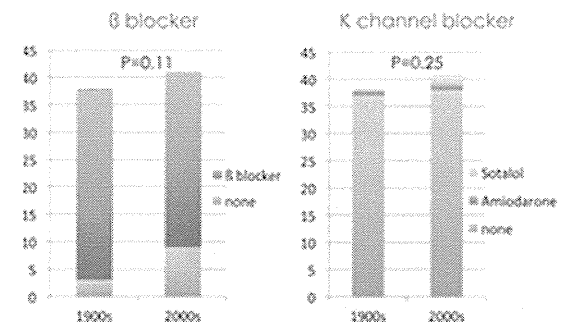


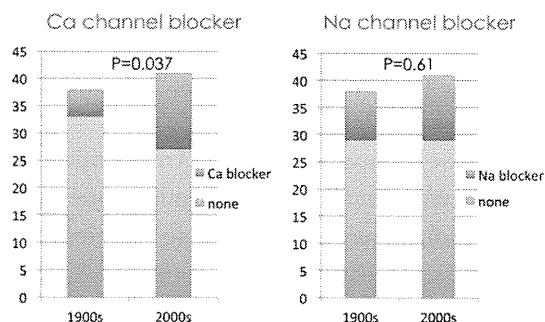
図8 1900年代と2000年代発症例におけるβ遮断薬とKチャンネル遮断薬の投与率の比較



左:β遮断薬投与率の比較

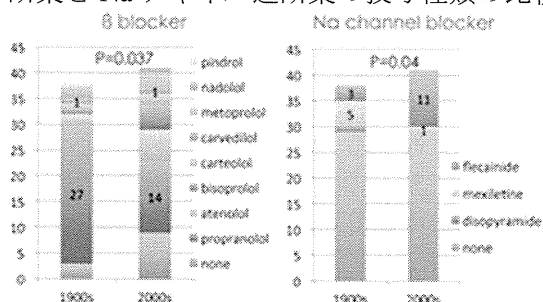
右:Kチャンネル遮断薬投与率の比較

図9 1900年代と2000年代発症例におけるCaチャンネル遮断薬とNaチャンネル遮断薬の投与率の比較



左：Ca チャネル遮断薬投与率の比較
右：Na チャネル遮断薬投与率の比較

図 10 1900年代と2000年代発症例におけるβ遮断薬とNaチャネル遮断薬の投与種類の比較

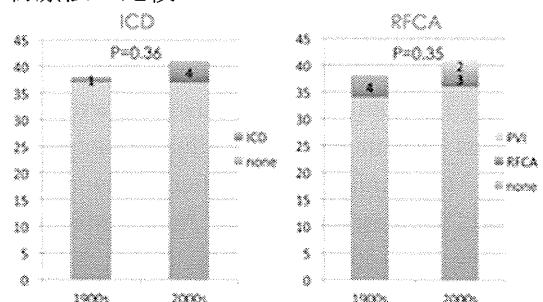


左：β遮断薬の投与種類の比較
右：Kチャネル遮断薬投与種類の比較

β遮断薬とNaチャネル遮断薬の投与薬剤の種類を比較したところ、β遮断薬には2群間で有意差がなかったが(図10左)、Naチャネル遮断薬では2000年代発症症例でフレカイニドが有意に多く使用されていた(p=0.04)。(図10右)

非薬物療法の比較では、植込み型除細動の植込み率(図11左)、高周波カテーテルアブレーションの施行率(図11右)には両群で有意差は認めなかった。

図 11 1900年代と2000年代発症例における非薬物療法の比較



左：植込み型除細動植込み率の比較
右：高周波カテーテルアブレーション施行率の比較

ICD：植込み型除細動、RFCA：講習はカテーテルアブレーション、PVI：肺静脈隔離術

D. 考察

1) 性差について

CPVTの性差について欧米では、男女差はないと報告されているが、本邦では女性が多い傾向が見られた¹。一方、成人型は欧米の報告で女性に多いとされているが、本邦症例も女性のみであり、欧米の報告と一致する。

若年型、成人型で女性が多い理由は定かではないが、男性発症例が重症であり、死産もしくは乳幼児期に死亡している可能性も考えられる。

2) 遺伝子診断について

CPVTの遺伝子診断は非常に有用である。本研究でも、遺伝子診断を行った症例での遺伝子異常の検出率は86%と非常に高い。現在まだ研究室レベルでの検査であるが、適切な治療、管理、突然死の予防を行う上でも、CPVTの遺伝子診断を行うための、保険医療体制の充実が必要と考えられる。

成人型で遺伝子検査を行った症例のうち、検出された遺伝子異常は、RyR2異常が75%、遺伝子異常を認めなかった例が25%であったのに対し、若年型ではRyR2遺伝子異常が80%、CASQ2遺伝子異常が6.7%、遺伝子異常を認めなかった例が5%であり、CASQ2遺伝子異常を認めた場合には若年発症例が多いことが示された。

欧米での報告では、成人型ではRyR2遺伝子異常を認める割合が少ないと報告されている。この傾向は本邦の人種差によるものかどうか、今後成人例の登録を増やすことによりはつきりすると思われる。

家族内発症(遺伝性)の検討では、成人型はすべて弧発例であり、若年型では6%に家族内発症を認めた。本症は遺伝性不整脈であるが、発症例の多くはde novoの変位によると考えられ、家族内発症は、生存例の子に発症したものと考えられた。

本邦で家族発症例が少ない理由として、少子化が影響している可能性がある。常染色体優性遺伝形式では子供での発症率が50%であるが、常染色体劣性遺伝では発症率は非常に低く、両親がheteroの保因者であっても25%である。このため、子供の数が多いう程、有病者の数が増えることになる。

3) 予後に関して

近年、CPVTの予後が改善していることが本研究で明らかになった。種々の因子が関与していることが考えられるが、本症の認知される以前は、CPVTと診断されず、十分な運動規制、薬剤投与が行われておらず、結果として死亡例が多かったことが考えられる。

治療との関連で検討した結果、フレカイニドの投与が予後の改善に大きく影響していることがはっきりした。

フレカイニドはCPVTに対して有効性が報告されている⁶⁻⁸。フレカイニドは遺伝子異常の陽性^{6,7}、陰性⁸のどちらに対しても有効とされているが、長期

予後に関する効果は検討されていない。

今後これらの症例の長期予後、さらなる有効薬剤の検討を行う予定である。

E. 結論

カテコラミン誘発多形性心室頻拍は、遺伝子診断による遺伝子異常の発見率が高く、遺伝子診断が確定診断に有用である。多くはRyR2遺伝子異常であるが、若年型ではCASQ2遺伝子異常も3%にみられる。家族内発症例は少なく、成人型では家族内発症は認められず、若年型の6%に家族内発症を認めた。CPVTの予後は近年改善しており、フレカイニドの投与が大きく影響していることが考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on exercise-induced ventricular arrhythmias and recurrences in genotype-negative patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart Rhythm*. 10: 542-7, 2013
 2. JCS Joint Working Group (Ogawa S, Aizawa Y, Aonuma K, Hirai M, Iesaka Y, Inoue H, Ishikawa T, Kamakura S, Kato T, Kobayashi Y, Kosakai Y, Kumagai K, Kurita T, Nakazato Y, Okumura K, Shoda M, Sugi K, Sumitomo N, Takatsuki S, Takayanagi K, Watanabe I, Chinushi M, Fujiki A, Iwasa A, Kobayashi Y, Kuga K, Nagase S, Ohnishi S, Satomi K, Tanno K, Yasuda M): Guidelines for Clinical Cardiac Electrophysiologic Studies (JCS 2011) – Digest Version –, *Circ J* 2013; 77: 497 – 518
 3. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, Tauchi N, Horigome H, Takahashi H, Sumitomo N, Kucho Y, Shiraishi H, Nomura N, Shimizu W, Nagashima M: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6:932-8, 2013
 4. Kawamura M, Ohno S, Naiki N, Nagaoka I, Dochi K, Wang Q, Hasegawa K, Kimura H, Miyamoto A, Mizusawa Y, Itoh H, Makiyama T, Sumitomo N, Ushinohama H, Oyama K, Murakoshi N, Aonuma K, Horigome H, Honda T, Yoshinaga M, Ito M, Horie M: Genetic Background of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in Japan. *Circ J* 77: 1705-13, 2013
 5. Watanabe H, van der Werf C, Roses-Noguer F, Adler A, Sumitomo N, Veltmann C, Rosso R, Bhuiyan ZA, Bikker H, Kannankeril PJ, Horie M, Minamino T, Viskin S, Knollmann BC, Till J, Wilde AA. Effects of flecainide on Exercise-Induced Ventricular Arrhythmias and Recurrences in Genotype-Negative Patients with Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Rhythm* 10(4):542-7, 2013
 6. 堀米仁志、石川康宏、加藤愛章、中村昭宏、岩本眞理、住友直方、吉永正夫：独立成分分析を用いた先天性QT延長症候群のT波の解析—主成分分析との診断精度の比較—。 *J Cardiol Japanese Edition*. 8:14-25, 2013
 7. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、高橋良明、富田 英、長嶋正實、堀米仁志、山内邦昭、阿部勝巳、新垣義夫、上野倫彦、太田邦雄、佐藤誠一、高木純一、立野 滋、檜垣高史：器質的心疾患を認めない不整脈の学校生活管理指導ガイドライン（2013年改訂），日本小児循環器学会雑誌 29: 277-290, 2013
 8. 住友直方：小児科医の挑戦「小児不整脈の夜明けから現在まで」、(分担)『日本心電学会30年の軌跡』(編集 日本心電学会30周年記念誌編集委員会): p. 310-317、2013
- ### 2. 学会発表
1. Aiba T, Makimoto H, Yamagata K, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Ogawa S, Aizawa Y, Ohe T, Kusano K, Yamagishi M, Makita N, Tanaka T, Makiyama T, Yoshinaga M, Hagiwara M, Sumitomo N, Kamakura S, Miyamoto Y, Shimizu W: Symposium 3, Genetic Background of Inherited Arrhythmias in Asia, Clinical and Genetic Features of Japanese Patient with Congenital Long QT Syndrome, The 77th Japanese Circulation Society, Yokohama, 2013.3.15
 2. Ushinohama H, Sumitomo N: Patients with heterotaxy syndrome have miscellaneous arrhythmia substrates congenitally, In Key Piubts Concerning Pediatric Arrhythmia: Treating Patients Now and in the Future, Symposium 10, 28th Annual Meeting of Japanese Heart Rhythm Society, Tokyo, 2013.7.
 3. Harrell DT, ITominaga I, Abe K, Watabe T, Oginosawa Y, Okishige K, Abe H, Sumitomo N, Uno K, Takano M, Makita N: Clinical and Genetic Characteristics of Short QT Syndrome in Japan, The 77th Japanese Circulation Society, Yokohama, 2013.3.16
 4. Horigome H, Kato Y, Shiono J, Yoshinaga M, Sumitomo N, Ushinohama H, Iwamoto M,