

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>

施設名、症例の施設内匿名化番号、イニシャル、生年月、性

診断時の年齢 (日齢・月齢) または妊娠週数

臨床症状 (胎児・新生児期の不整脈、心拍数、失神、痙攣、心不全、救命された心停止、その他)

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)

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

遺伝子型

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)

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>

出生前・出生から1年以内 (乳児期) にみられた症状・不整脈

満1歳以降にみられた症状・不整脈

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

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

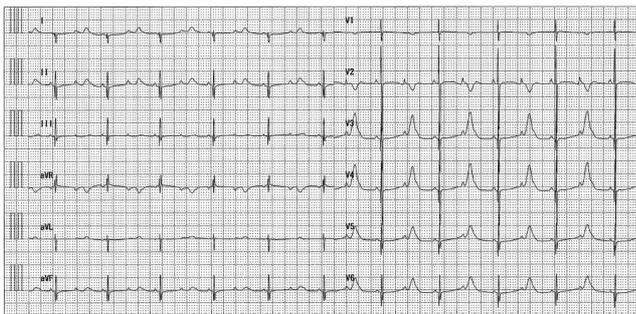
(機能的2:1) AVBを伴った症例は20例。診断時期は胎児期が7例、新生児期が9例、1か月以降の乳児期が4例であった。

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

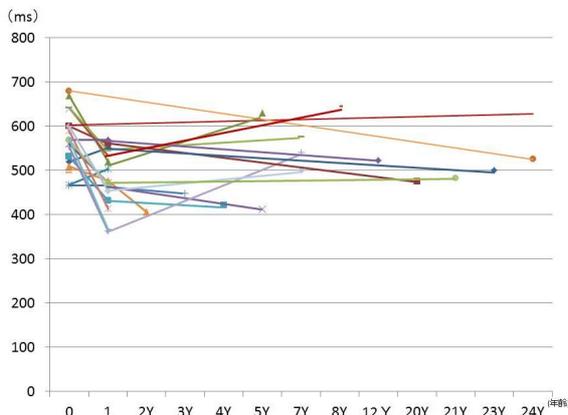


著明なQT延長と機能的2:1AVBが見られる。

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

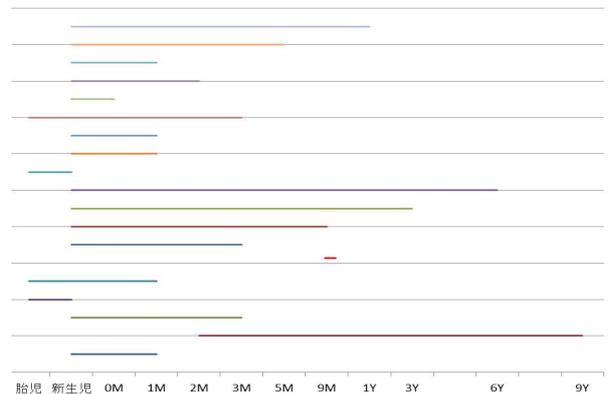


2:1房室ブロックの推移

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 28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	480	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	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・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： . 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