

Figure 1 に示すように、死後経過非依存的に、大半の症例で呼吸鎖酵素活性の低下が認められた。従って、乳幼児突然死症例において低下していた呼吸鎖酵素活性測定は必ずしも生前の状態を反映しているとは限らないことが考えられた。

一方で、培養線維芽細胞におけるミトコンドリア呼吸鎖酵素活性が低下している症例は、生前からの低下を反映していると思われ、死後の解析を行う際には必ず線維芽細胞を採取・利用することが望まれる。また、生体の解析の際にも、採取後早期の凍結保存・迅速な輸送体制といった検体の取り扱いには十分な注意が必要である。

E 参考文献

- 1) Yamamoto T, Emoto Y, Murayama K, Tanaka H, Kuriu Y, Ohtake A, Matoba R. Metabolic autopsy with postmortem cultured fibroblasts in sudden unexpected death in infancy: Diagnosis of mitochondrial respiratory chain disorders, *Mol Genet Metab* 106:474-477, 2012
- 2) Yamamoto T, Tanaka H, Kobayashi H, Okamura K, Tanaka T, Emoto Y, Sugimoto K, Nakatome M, Sakai N, Kuroki H, Yamaguchi S, Matoba R. Retrospective review of Japanese sudden unexpected death in infancy: The importance of metabolic autopsy and expanded newborn screening, *Mol Genet Metab* 102:399-406, 2011

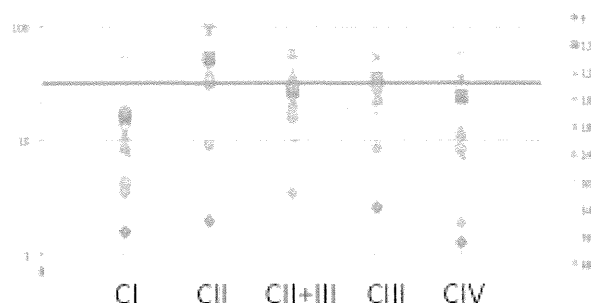


Figure 1:死後のミトコンドリア呼吸鎖酵素活性

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1) Yamamoto T, Tanaka H, Emoto Y, Umehara T, Fukahori Y, Kuriu Y, Matoba R, Ikematsu K. Carnitine palmitoyltransferase 2 gene polymorphism is a genetic risk factor for sudden unexpected death in infancy. *Brain Dev* 36:479-483, 2014

2)海外

Takuma Yamamoto, Jasper C Komen, Alysha Eibl-Geldart, Bi-Xia Ke, Adrienne Laskowski, Takahiro Umehara, Kazuya Ikematsu, David R Thorburn Bezafibrate treatment of an OXPHOS disorder mouse model of Leigh Syndrome 2014

H 知的財産権の出願・登録状況

なし

「乳幼児突然死症候群(SIDS)および乳幼児突発性危急事態(ALTE)の
病態解明等と死亡数減少のための研究」

研究分担課題：1 か月健診時心電図記録と遺伝学的/生化学的検査による乳幼児突然死症候群 (SIDS)
および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究

- 研究分担者：吉永正夫（国立病院機構鹿児島医療センター小児科）
研究協力者：堀米仁志（筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション）
住友直方（埼玉医科大学国際医療センター）
長嶋正實（愛知県済生会リハビリテーション病院）
清水 渉（日本医科大学内科学(循環器内科学)）
堀江 稔（滋賀医科大学呼吸循環器内科・循環器内科学）
蒔田直昌（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学・分子遺伝学）
牛ノ濱大也（福岡こども病院感染症センター循環器科）
田内宣生（愛知県済生会リハビリテーション病院）
佐藤誠一（新潟民病院小児科総合周産期母子医療センター）
高橋秀人（福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター
情報管理・統計室）
酒井規夫（大阪大学大学院医学系研究科小児科学）
市田蒔子（富山大学大学院医学薬学研究部小児科）
岩本眞理（横浜市立大学附属病院小児循環器科）
野村裕一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野）
太田邦雄（金沢大学医薬保健研究域医学系・血管発生発達病態学小児科）
畑 忠善（藤田保健衛生大学大学院保健学研究科）

研究要旨

【目的】1 か月健診時の心電図スクリーニングにより遺伝性不整脈の早期診断・治療を行い、乳児突然死を予防する。同時に遺伝学的/生化学的診断により乳児突然死症候群 (SIDS)及び乳幼児突発性危急事態 (ALTE)の成因・病態解明を行い、残された同胞、家族の突然死予防も行う。【対象と方法】全国 9 地区 16 施設において 1 か月健診時での心電図記録を行った。QT 延長症候群の診断と経過観察は平成 22 年度の厚生労働科学研究費（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』で作成された「乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム [1 か月健診時用]」に基づいて行った。他の遺伝性不整脈（Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群、進行性心臓伝導障害）の診断と管理については三大陸不整脈学会の基準を暫定的に使用した。遺伝性不整脈遺伝子変異の検索には Multi-gene panel を用い、55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行う。【結果】平成 27 年 1 月現在、計 973 名の参加を得ている。1 か月健診時に QT 延長の基準 ($QTc \geq 0.46$)を満たす乳児が 1 名、疑い例 ($0.45 \leq$

QTc < 0.46) が 6 名いた。1 か月健診時に QT 延長の基準を満たした例は経過観察中に QT 時間が著明に延長したため、治療を開始した。遺伝学的検査に関しては、現在 4 名の死亡例の解析依頼が来ている (8 か月男児、6 か月女児、1 歳 6 か月男児、2 か月男児)。今後、Multi-gene panel を用い 55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行う。要すれば生化学的検査を追加する。【結論】1 か月健診時の心電図記録は LQTS を中心とする遺伝性不整脈の早期診断、早期治療、突然死予防に役立つと考えられる。また遺伝学的/生化学的診断により SIDS 及び ALTE の成因・病態解明ができることが予想される。

A. 研究目的

日本における乳児突然死症候群 (sudden infant death syndrome, SIDS) の頻度は 1995 年の対 10 万人当たり 44.3 から 2012 年の 13.9 まで 70% も減少してきている¹⁾。ただ、消防庁が行っている院外心停止例 (out-of hospital cardiac arrest, OHCA) のデータでは 2012 年 632 名の乳児に OHCA が発生し、1 か月後に生存が確認されている例を除いた死亡例は 555 例 (対 10 万人当たり 55.5) とまだ高い数値である²⁾。

SIDS 犠牲者からの molecular autopsy から SIDS として報告された乳児の中に占める QT 延長症候群 (LQTS) 乳児がいることもわかってきた。2007 年の Arnestad ら³⁾ のノルウェーの報告、2008 年の Otagiri ら⁴⁾ の日本の報告である。Arnestad らは 1988 から 2004 年の 17 年間に発生した SIDS 201 例のうち、19 例 (9.5%) に、Otagiri らは、1995 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 の責任遺伝子変異を証明している。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ことになる。

LQTS 患者から責任遺伝子が証明されるのは 36%⁷⁾ から 75%⁵⁾ 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⁶⁾。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。2012 年の 0 歳児 SIDS 数 144 名の 16% は 23 名、OHCA での乳児死亡数 555 名の 16% は 89 名になる。乳児死亡の中に LQTS を持っていた可能性は 23 名～89 名の間と予測される。

SIDS として報告されている中に LQTS だけでなく、Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍による死亡が含まれていることも報告されている^{7,8)}。実際の頻度は不明であり、nationwide の検討が必要と考えられる。

従って、本研究の目的は 1 か月健診時の心電図スクリーニングにより遺伝性不整脈の早期診断・治療を行い、乳児突然死を予防することにある。同時に遺伝学的/生化学的診断により乳児突然死症候群 (SIDS) 及び乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の成因・病態解明を行い、残された同胞、家族の突然死予防も行う。

B. 研究方法

平成 27 年 1 月現在、全国 9 地区 16 施設において 1 か月健診時での心電図記録を開始している。

1. 1 か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防

(1) 実施計画書の作成と倫理申請

実施計画書 (参考資料 1) を作成し、国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会に申請し、承認を得た。その後、各地区での倫理申請を順次行った。

(2) 協力病院への説明

各分担研究者が協力病院を設定した。協力病院へは説明文書「医療機関の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」(参考資料 2) を用いて、研究分担者が協力病院の医師および職員に直接説明を行った。

(3) 保護者への協力依頼

全ての病院で、出産後退院までの間に各病院職員により説明文書「保護者の皆さまへー赤ちゃんの心電図記録に関するお願いー」(参考資料 3) を用いて、保護者に説明をしていただいた。同時に「心電図検査への協力の同意文書」(参考資料 4)、「同意撤回書」(参考資料 5) と「アンケート」(参考資料 6)、「病気の説明」(参考資料 7) も配布をお願いした。

(4) 心電図判読と結果の報告

研究分担者が QT 延長症候群を含め異常の有無を判読し、異常があった場合研究分担者が保護者に直接報告した。必要な場合、保険診療にて経過観察を行った。

異常を認めなかった場合、各研究分担者が保護者に郵送で正常である旨を報告した。

(5) QT 延長症候群の診断と管理

QT 延長症候群の診断と経過観察は平成 22 年度の厚生労働科学研究費(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』で作成された「乳児期 QT 延長症候群の診断・治療アルゴリズム [1 か月健診時用]」(参考資料 8) に基づいて行った。

(6) 他の遺伝性不整脈の診断と管理

Brugada 症候群、カテコールアミン誘発性多形性心室頻拍、QT 短縮症候群、進行性心臓伝導障害については三大陸不整脈学会の基準⁹⁾を暫定的に使用した。

2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び

ALTE の成因・病態解明

遺伝性不整脈遺伝子変異の検索には Multi-gene panel を用い、55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行う。対象遺伝子は参考資料 9 に示した。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行い、また各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。本研究は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)、「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号) を遵守して行なった。

C. 研究結果

1. 1 か月健診時の心電図記録による遺伝性不整脈の早期診断・治療による突然死予防

(1) 参加者数

平成 27 年 1 月 18 日現在、鹿児島地区 586 名、鹿児島地区以外 387 名、計 973 名の参加を得ている(図 1)。本年度中(2015 年 3 月まで)には 2,000 名を超える参加者が得られる予定である。倫理委員会の承認が遅れる傾向があるため、初年度の人数は 2,000 名にとどまるが、年間を通じて行えば、5,000 名を超える参加者が得られる。

(2) 結果

2-1) QT 延長症候群

平成 27 年 1 月 18 日現在、1 か月健診時に QT 延長の基準 (QTc ≥ 0.46) を満たす乳児が 1

名、疑い例 ($0.45 \leq QTc < 0.46$) が 6 名いた (表 1)。1 か月健診時に QT 延長の基準を満たした例の QTc 値は、1 か月健診時 (生後 29 日) 0.469 sec^{12} 、生後 51 日 0.494 、生後 51 日の Holter 心電図で睡眠中 0.513 と著明に延長していたため、治療を開始した (図 2～図 4)。

2-2) その他の遺伝性不整脈

現在までまだ診断されていない。

2. 遺伝学的/生化学的診断による SIDS 及び ALTE の成因・病態解明

現在 4 名の死亡例の解析依頼が来ている (8 か月男児、6 か月女児、1 歳 6 か月男児、2 か月男児)。今後、Multi-gene panel を用い 55 種の遺伝性不整脈に関する遺伝学的検査を行う。要すれば生化学的検査を追加する。

D. 考察

三大陸不整脈学会の新しい LQT1 の基準⁹⁾では、安静時心電図で 1 回でも QTc 値が 0.50 を超す場合、LQTS と診断することになっている。今回治療を開始した乳児は Holter 心電図の記録ではあったが、睡眠中に 0.513 と著名な延長を示したため治療を開始した。

Schwartz らは 1 か月健診心電図記録と遺伝学的検査により乳児において LQTS の責任遺伝子を持つ頻度は約 2,000 人に 1 人と報告している¹⁰⁾。Yoshinaga らは日本における 1 か月健診時の心電図記録から、心電図上 QT 延長を示す乳児の頻度は約 1,000 人に 1 人、治療を要する乳児の頻度は約 2,000 人に 1 人と報告している¹¹⁾。本年度の本研究においても 1,000 名弱の参加者の中に 1 名の QT 延長が急速に進行する乳児が存在しており、1 か月健診時の心電図記録により LQTS の早期診断、早期治療、突然死の予防が可能なが

推察された。

新生児期、乳児期において QT 延長をスクリーニングするための時期については議論が残っている。周産期異常がなかった 44 例の健常児においても出生直後から生後 96 時間までは心電図上 T 波の変化を伴う心筋虚血様の所見があり¹²⁾、新生児期早期でのスクリーニングは不相当と考えられる。健常乳児の QTc 値の経過をみると生後 6～11 週が最も長く¹³⁾、QT 延長症候群患児においても同様の経過が予測されること、SIDS は生後 2 か月前後にピークがあること¹⁴⁾、日本では 1 か月健診がほぼ全ての乳児に行われていることを考えると、日本において実施する場合、1 か月健診時が妥当と考えられる。

現時点で 1 か月健診を受診する乳児全員に心電図スクリーニングを行うことは不可能と考えられる。小学校 1 年、中学校 1 年、高校 1 年生全員に対して行われている学校心臓検診は数か月～半年を必要としている。1 か月健診の心電図所見は SIDS が増加する生後 2 か月までには解析、報告しなければならない。日本の循環器医療全体の参画・協力がなければ成り立たない。診断基準・治療開始基準の最終決定と普及、心電図検診の精度管理、診断後の両親の精神的フォローなど実施するには多くの問題が残されている¹⁵⁾。これらの解決が必要である。

E. 結論

1 か月健診時の心電図記録は LQTS を中心とする遺伝性不整脈の早期診断、早期治療、突然死予防に役立つと考えられる。実施に当たっては解決すべき問題が残されている。

文献

1. 国民衛生の動向 2014/2015. 一般財団法人厚生労働統計協会編集・発行、東京都、p408-418、2014
2. 救急救助. 総務省消防庁.
http://www.fdma.go.jp/neuter/topics/fieldList5_5.html
3. Arnstad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 115: 361-367. 2007
4. Otagiri T, Kijima K, Osawa M, et al: Cardiac ion channel gene mutations in sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 64:482-487. 2008
5. 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* 6:1297-303.2009
6. Taggart NW, Haglund CM, Tester DJ, Ackerman MJ. Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 115:2613-2620. 2007
7. Tester DJ, Ackerman MJ. The molecular autopsy: should the evaluation continue after the funeral? *Pediatr Cardiol.* 33:461-70. 2012
8. Courts C, Madea B. Genetics of the sudden infant death syndrome. *Forensic Sci Int.* 203:25-33. 2010
9. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm.* 2013;10:1932-63.
10. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation.* 2009;120:1761-7.
11. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al. Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2013;6(5):932-8.
12. Jedeikin R, Primhak A, Shennan AT, et al. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child.* 1983;58:605-11.
13. 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.
14. Guntheroth WG, Spiers PS. The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 2002;110(5):e64.
15. 吉永正夫. 夢見ること. *心電図* 2013;33:193-194.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kokunai Y, Nakata T, Furuta M, Sakata S, Kimura H, Aiba T, **Yoshinaga M**, (他 13名). A Kir3.4 mutation causes Andersen-Tawil syndrome by an inhibitory effect on Kir2.1. **Neurology** 2014;82(12):1058-64.
- 2) Mitani Y, (他15名), **Yoshinaga M**, Nagashima M, Sumitomo N. Circumstances and Outcomes of

- Out-Of-Hospital Cardiac Arrest in Elementary and Middle School Students in the Era of Public-Access Defibrillation: Implications for Emergency Preparedness in Schools. **Circ J**. 2014;78(3):701-7.
- 3) **Yoshinaga M**, Kucho Y, Sarantuya J, (他 5 名). 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.
- 4) Kato K, (他 9 名), **Horie M**. Cardiac Channelopathies Associated With Infantile Fatal Ventricular Arrhythmias, From The Cradle to The Bench. **J Cardiovasc Electrophysiol** 25(1): 66-73, 2014.
- 5) Wang Q, (他 13 名), **Horie M**. Gain-of-Function KCNH2 Mutations in Patients with Brugada Syndrome. **J Cardiovasc Electrophysiol**. 25(5):522-530, 2014
- 6) Ohno S, (他 7 名), **Horie M**. Exon 3 deletion of RYR2 encoding cardiac ryanodine receptor is associated with left ventricular non-compaction. **Europace** 16(11):1646-1654, 2014
- 7) Sakata S, (他 10 名), **Horie M**, Ninomiya H, Kanzaki S, Hisatome I. Instability of KCNE1-D85N that causes long QT syndrome: stabilization by verapamil. **PACE**.37 (7):853-863,2014
- 8) Hayashi H, Kawaguchi T, **Horie M**. Effect of Flecainide on T-wave Alternans in Andersen-Tawil Syndrome. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**.19(4):383-386,2014
- 9) Araki A, (他 13 名), **Horie M**, Sobue G. Brugada syndrome in spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA). **Neurology** 82(20):1813-1821,2014
- 10) Hasegawa K, (他 5 名), **Horie M**. Mosaic KCNJ2 Mutation in Andersen-Tawil syndrome: Targeted Deep Sequencing is Useful for the Detection of Mosaicism. **Clinical Genetics** (in press)
- 11) Wu J, Naiki N, Ding WG, Ohno S, Kato K, Zang WJ, Delisle BP, Matsuura H, **Horie M**. A molecular mechanism for adrenergic-induced long QT Syndrome. **J Am Coll Cardiol**. 63(8)819-827,2014
- 12) Bartos DC, (他 26 名), **Horie M**, Gollob MH, Burgess DE, Delisle BP. A KCNQ1 Mutation Contributes to the Concealed Type 1 Long QT Phenotype by Limiting the Kv7.1 Channel Conformational Changes Associated with PKA Phosphorylation. **Heart Rhythm** 11(3): 459-468, 2014.
- 13) Fukuyama M, Ohno S, Wang Q, Shirayama T, Itoh H, **Horie M**. Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome. **Heart Rhythm** 11(4):629-634, 2014.
- 14) Fukuyama M, Wang Q, Kato K, Ohno S, Ding WG, Toyoda F, Itoh H, Kimura H, Makiyama T, Ito M, Matsuura H, **Horie M**. Long QT syndrome Type8: novel CACNA1C mutations causing QT

- prolongation and variant phenotypes. **Europace** 16(12): 1828-1837, 2014.
- 15) Abe Y, (他 26 名), **Horie M**. Successful control of life-threatening polymorphic ventricular tachycardia by radiofrequency catheter ablation in an infant. **Heart Vessels** 29(3):422-426, 2014.
- 16) Hasegawa K, (他 7 名), **Horie M**. A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome. **J Arrhythmia** 30(3):161-166,2014
- 17) Furukawa S, (他 8 名), **Horie M**, Nishi K, Hitosugi M. An autopsic examination case of diagnosed Brugada syndrome. **Am J Int Med**. 2(4): 79-82, 2014
- 18) Kaneko Y, **Horie M**, (他 19 名). Electrical Storm in Patients with Brugada syndrome is Associated with Early Repolarization. **Circ Arrhythm Electrophysiol** (in press)
- 19) Aizawa Y, Sato M, Ohno S, **Horie M**, (他 8 名). Circadian Pattern of Fibrillatory Events in non-Brugada-Type Idiopathic Ventricular Fibrillation with a Focus on J waves. **Heart Rhythm** 11(12): 2261-2266, 2014
- 20) Wijeyeratne YD, (他 11 名), **Horie M**, Crotti L, Schwartz P, Sharma S, Makita N, Roden D, Behr ER. 16 Ethnicity and phenotype in the SCN5A E1784K mutation. **Europace** (in press)
- 21) Mizusawa Y, **Horie M**, Wilde AA. Genetic and Clinical Advances in Congenital Long QT Syndrome. **Circ J**. 78(12): 2827-2833, 2014
- 22) Miyamoto K, (他 14 名), **Horie M**, Shimizu W. Efficacy and Safety of Flecainide for Ventricular Arrhythmias in Patients with Andersen-Tawil Syndrome with KCNJ2 Mutation. **Heart Rhythm** (in press)
- 23) Furukawa S, (他 14 名), **Horie M**, Nishi K, Hitosugi M. An autopsic examination case of diagnosed Brugada syndrome. **Am J Int Med** 2(4): 79-82, 2014
- 24) Yamamoto Y, (他12名), **Shimizu W**: Seasonal variation in patients with acute heart failure: prognostic impact of admission in the summer. **Heart Vessels**. 2014 (in press)
- 25) Toyota N, Miyazaki A, Sakaguchi H, **Shimizu W**, Ohuchi H: A high-risk patient with long-QT syndrome with no response to cardioselective beta-blockers. **Heart Vessels**. 2014 Jun 11. Epub ahead of print
- 26) Takahashi K, **Shimizu W**, Miyake A, Nabeshima T, Nakayashiro M, Ganaha H: High prevalence of the SCN5A E1784K mutation in school children with long QT syndrome living on the Okinawa islands. **Circ J**. 78(8):1974-1979, 2014
- 27) Bando S, (他11名), **Shimizu W**, Sata M: Congenital long QT syndrome with compound mutations in the KCNH2 gene. **Heart Vessels** 2014;29(4):554-9
- 28) **Makita N**, Yagihara N, Crotti L, et al. Novel calmodulin mutations associated with congenital arrhythmia susceptibility. **Circ Cardiovasc Genet**. 2014;7:466-474.
- 29) Hasegawa K, (他 7 名), **Makita N**, Horie M. A rare KCNE1 polymorphism, D85N, as a genetic modifier of long QT syndrome. **J Arrhythmia**. 2014;30:161-166.

30) Abe K, (他 17 名) **Makita N**. Sodium channelopathy underlying familial sick sinus syndrome with early onset and predominantly male characteristics. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2014;7:511-517.

Arrest in Infants, Children and Adolescents in the Kyushu Area in Japan by Locally Obtained Data. Scientific Session 2013 **American Heart Association (AHA)**, **Chicago**, 2014.11.19

2. 著書・総説

1) **Shimizu W**: Editorial comment. Importance of clinical analysis in this era of new technology of molecular genetic screening. **J Am Coll Cardiol** 64(1): 80-82, 2014

2) **Shimizu W**: Clinical and genetic diagnosis for inherited cardiac arrhythmias. **J Nippon Med Sch.** 81(4):203-210, 2014

3. 学会発表

1) **Yoshinaga M**, Sato S, Ushinohama H, et al.. Risk factors predicting the future presence of long QT syndrome-related symptoms in pediatric patients diagnosed by school-based electrocardiographic screening programs in Japan. 48 th Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (**AEPC 2014**), **Helsinki**, 2014.5.22.

2) **Yoshinaga M**, Kucho Y, Tanaka Y, et al. Prevalence of children and adolescents with long QT syndrome (LQTS) according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS Expert Consensus Statement. **European Society of Cardiology Congress (ESC)** 2014, **Barcerona**, 2014.9.2

3) Yamashita Y, Uruta S, Sato R, **Yoshinaga M**, et al. Analysis of Out-of-Hospital Cardiac

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

実施計画書

1. 課題名

乳児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究

2. 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は、保護者の自由意思により決められ、強制されない。研究に同意しなくても不利益を受けることはない。一旦同意した場合でも、不利益を受けることなくいつでも同意を撤回できる。

3. 研究の背景

遺伝性 QT 延長症候群は、イオンチャネルあるいはイオンチャネルに影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、心電図上の QT 時間の延長、倒錯型心室頻拍を示し、失神、けいれん、突然死ニアミス（救命された心停止）、心臓突然死を主症状とする症候群である。現在までに 13 の責任遺伝子が確認されている。乳児期に心電図上 QT 延長を示す頻度、失神などの症状を起こす頻度は不明である。

最近、乳児突然死症候群（乳児期に原因不明の突然死を起こす症候群）として死亡した乳児の遺伝子検査により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきた。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されている。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想される。

乳児突然死症候群として報告される死亡例の中に QT 延長症候群による突然死、突然死ニアミス例が含まれているという事実を認識しているのは、乳児突然死に関する専門家、致死性遺伝性不整脈の専門家に限られており、周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉の担当者および一般社会には現時点では認識されていないと考えられる。

4. 研究の目的

生後 1 か月前後の乳児、年間約 4,000 名を対象に心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児突然死予防が可能か検証する。結果を周産期医療、乳幼児医療、循環器医療関係者に公表・周知し、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

5. 研究の概要

1 か月健診前後の乳児期早期 4,000 名以上を対象に心電図を収集し、1 年間の追跡調査を行う。対象乳児は 1 か月健診受診児あるいは医療施設を受診した乳児で基礎疾患が否定された乳児とする。

(参考資料 1)

(1) 心電図記録

心電図記録は参加研究者の所属病院あるいは参加研究者の依頼を受け参加を承諾した病医院とする。心電図記録施設に対しては事務費用として1人500円の謝礼を行う。

書面を持って説明を行い、本研究に参加を希望する保護者の乳児について行なう。免責事項として、本研究は1か月時の心電図記録によりQT延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者であることを条件とする。診療は自由診療で行う。費用は心電図記録施設で決定する。

(2) 情報収集

開始前にQT延長症候群、乳児突然死同胞の家族歴等についてアンケートを行う。これらの項目を持っている乳児は症状発症のハイリスクであることを伝える。1年後にQT延長症候群関連症状がなかったか予後に関して調査する。

(3) QT延長症候群の診断と管理

診断及び経過観察は2010年に作成された『乳児期QT延長症候群の診断・治療アルゴリズム（第1版）』に基づいて行う。結果を研究代表者に報告する。経過観察が必要と考えた場合、保護者に経過観察を勧める。その後の経過観察は各研究者が行ない、費用は保険診療とする。

(4) QT延長症候群以外の診断と管理

QT延長症候群以外に経過観察を必要と考えられる心電図所見がある場合、研究代表者に報告し、保護者に経過観察を受けることを勧める。経過観察および治療は保険診療とする。

(5) QT延長症候群、その他の所見がない場合

研究代表者に報告する。産科施設で心電図記録を行う場合、研究代表者はその旨を書面に記し、保護者に直接郵送する。

(6) 遺伝病的検査

保護者が遺伝病的検査を希望した場合、QT延長症候群に関しては研究参加施設で保険診療で行う。QT延長症候群以外は研究費で行う。遺伝学的情報と症状、出現時期との関係を解明する。

(7) 周産期、乳幼児期の保健・医療・福祉担当者への普及

関係する諸学会のHPへの掲載、周産期、乳幼児期の保健・医療を担う福祉担当者に公表・周知し、乳児期QT延長症候群や不整脈による症状出現予防を行い、次世代を担う子どもの健全育成に資する。

6. 研究期間

倫理委員会承認後より厚生労働科学研究費補助金を受けられる日（承認日から平成29年3月31日までの予定）とする。

(参考資料 1)

7. 研究計画書の開示および計画の概要

研究参加者が希望する場合、研究代表者、研究分担者、研究協力者、心電図記録機関（産科婦人科施設等）を通じて研究計画の内容をみることができる。

8. 予測される危険性

通常の安静時心電図記録であり危険性はない。問題が起きた場合、心電図記録施設で対応する。

9. 保護者・乳児の利益及び不利益

利益；QT 延長を含む心電図異常が症状出現以前に早期に把握できる。QT 延長を伴う場合、失神、突然死ニアミス、突然死が予防できる確率が高い。
不利益；本研究参加に伴う特別な不利益はない。

10. 費用負担に関する事項

本研究での心電図記録は、自由診療で行う。

11. 知的所有権

この研究によって生じる知的所有権は国、研究機関、および研究遂行者に属し、研究参加者には権利はない。

12. 研究利益相反

本研究に関わる利益相反はない。

13. 倫理的配慮

本研究で行われる研究は、全て書面をもって説明を行い、同意を得た場合のみ行う。また、各研究施設の倫理委員会で許可を得た場合のみ行う。また、得られたいかなる個人情報も秘密が厳守されることを保証する。

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」（平成 14 年 6 月 17 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「臨床研究に関する倫理指針」（平成 15 年 7 月 30 日、平成 20 年 7 月 31 日全部改正）、「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」（平成 13 年 3 月 29 日、平成 20 年 12 月 1 日一部改正）、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成 16 年 12 月 24 日）を遵守して行なう。

(参考資料 1)

1 4. 研究組織

	名前	所属	職名
研究申請者	吉永 正夫	国立病院機構鹿児島医療センター小児科	部長
研究分担者	堀米 仁志	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション	教授
	住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科	教授
	長嶋 正實	愛知県済生会リハビリテーション病院	院長
	清水 渉	日本医科大学内科学 (循環器内科学)	教授
	堀江 稔	滋賀医科大学 呼吸循環器内科・循環器内科学	教授
	蒔田 直昌	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科・分子生理学	教授
	牛ノ濱大也	福岡こども病院感染症センター循環器科	医長
	田内 宣生	愛知県済生会リハビリテーション病院	内科第2部長
	佐藤 誠一	新潟市民病院小児科総合周産期母子医療センター	副部長
	高橋 秀人	福島県立医科大学医学部 放射線医学県民健康管理センター 情報管理・統計室	教授
	酒井 規夫	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科学	准教授
	市田 蒔子	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科	准教授
	岩本 真理	横浜市立大学附属病院 小児循環器科	准教授
	野村 裕一	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学	准教授
	太田 邦雄	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科	准教授
	畑 忠善	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科	教授
研究協力者	小垣 滋豊	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科	講師

医療機関の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長

厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者

吉永 正夫

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群は、心筋細胞のイオンチャネルの異常により心電図上 QT 間隔の延長、心室頻拍を呈し、臨床的には失神、けいれん、心臓突然死を主症状とする遺伝性不整脈です。心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群は、それまでの健康状態および既往歴からその死亡が予測できず、しかも死亡状況調査および解剖検査によってもその原因が同定されない、原則として 1 歳未満の児に突然の死をもたらした症候群、と定義されています。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検索により、一部は QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていること、QT 延長症候群での遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月健診前後に診断ができれば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんが自由診療という形でご参加いただける際に、医療機関としてお手伝いしていただければ本当に幸いです。

なお、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設（心電図記録施設）を通じて結果を御報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は個人情報保護法（個人情報の保護に関する法律）を遵守して行うことを約束致します。

実施要綱

1. 対象；生後 1 か月前後の乳児（生後 21~41 日、基礎疾患のない方）にお願い致します。
2. 期間；平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで（予定）
3. 内容 (1) 1 か月健診時（心電図記録日）のアンケート調査
(2) 標準 12 誘導心電図検査
(3) 1 年後のアンケート調査（1 年後に研究代表者から郵送致します）
4. 免責事項；本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと（その前段階の研究であること）を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
5. 心電図記録費用；自由診療（実費）で行います。
6. 医療機関への謝礼；心電図記録施設には事務費用として参加乳児 1 名につき 500 円の謝礼を行います。同一の乳児の複数回の参加はご遠慮お願い致します。
7. 心電図所見があった場合；参加研究者の病院かお近くの病院受診をお勧め下さい。多くの病院が予約制になっていると思われます。御予約もお願いして下さい。

(参考資料 2)

8. 研究利益相反に関する事項

利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918

吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者; 研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 蒔子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	金沢県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

保護者の皆様へ

国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長
厚生労働科学研究・難治性疾患克服研究・分担研究者
吉永 正夫

赤ちゃんの心電図記録に関するお願い

QT 延長症候群という病名は初めてお聞きになる病名かと存じます。心電図の変化 (QT 延長) に伴い、失神、けいれん、突然死を起こす遺伝性の不整脈です。(もっと詳しくお知りになりたい方は 3 頁の“病気の説明”を御参照下さい。)心電図上 QT 延長を示す頻度は 1,200 人程度に一人、症状が出現するのは 5,000~10,000 人に一人と考えられています。

乳児突然死症候群については御存じの方も多しと存じます。それまで元気であった赤ちゃんが、解剖によっても原因がわからない理由で睡眠中に突然死するものをいいます。生後 2~6 か月に多いことが知られています。頻度は稀であり 4,000 人に一人程度です。

最近の研究により、乳児突然死症候群として死亡した乳児の遺伝子検査により、QT 延長症候群の遺伝子変異を持っていた乳児がいたこと、遺伝子判明率を勘案すると、乳児突然死症候群として死亡している中の 17%程度は QT 延長症候群によるものと推測できることが分かってきました。また、数%は他の遺伝性不整脈によると推測されています。1 か月前後の心電図を記録し、経過観察を行っていけば突然死の予防につながる事が予想されます。

そこで、1 か月前後の赤ちゃんの心電図記録を行い、QT 延長症候群や他の不整脈による乳児期の突然死予防が可能か検証する目的の研究を厚生労働省に申請しましたところ、申請が認められ、心電図記録が行えることになりました。保護者の皆さんに自由診療 (自費での診療) という形でご参加いただき、保護者の皆さんのお子様へ優しい思いをお伝えいただければ本当に幸いです。

なお、検診結果につきましては、心電図で QT 延長や他の経過観察を要する所見があった場合、分担研究者の施設 (病院) では当日保護者の皆様へ、研究協力施設 (産科施設等) では 2~3 週間程度を目安に参加研究者または研究協力施設 (産科施設等) を通じて結果をご報告申し上げます。所見がなかった場合、研究代表者より直接郵送致します。本検診で得られたデータの解析は、個人情報保護法 (個人情報の保護に関する法律) を遵守して行うことを約束致します。

実施要綱

1. 対象 ; 生後 1 か月前後の乳児 (生後 21~41 日、基礎疾患のない方) をお願い致します)
2. 場所 ; 研究者の所属する病医院、または研究協力 (心電図記録) を了解された病医院
3. 期間 ; 平成 26 年 7 月 1 日から平成 29 年 3 月 31 日まで
4. 内容 (1) 1 か月健診時 (心電図記録日) のアンケート調査
(2) 標準 12 誘導心電図検査
(3) 1 年後のアンケート調査 (1 年後に研究代表者から郵送致します)
5. 免責事項 ; 本研究は 1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものです。乳児の突然死予防を主目的にした前向き研究ではないこと (その前段階の研究であること) を承諾した保護者の皆さんへ参加をお願い致します。
6. 心電図記録費用 ; 自由診療 (実費) で行います。

(参考資料3)

7. 検査の時間及び予約方法；心電図記録施設に一任致します。
8. 心電図所見があった場合；研究参加者の病院かお近くの病院受診をお願い申し上げます。
多くの病院が予約制になっていると思われます。御予約の上御受診下さい。
9. 研究利益相反に関する事項
利益相反はありません。

ご不明な点は、下記研究申請者か参加研究者にお問い合わせください。

(研究申請者) 鹿児島医療センター小児科 吉永正夫 電話; 099-223-1151 FAX; 099-223-7918
吉永が不在の場合、小児科医局秘書の渡邊綾乃、または猪八重有紀が承ります。

【本研究における心電図判読者及びその対象地域】

名前	対象地域	所属	電話番号
(研究申請者)			
吉永 正夫	鹿児島県	国立病院機構鹿児島医療センター小児科 部長	099-223-1151
(参加研究者；研究分担者及び研究協力者)			
堀米 仁志	茨城県	筑波大学附属病院・茨城県小児地域医療教育ステーション 教授	
住友 直方	埼玉県	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 教授	
長嶋 正實	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 院長	
牛ノ濱大也	福岡県	福岡こども病院感染症センター循環器科 医長	
田内 宣生	愛知県	愛知県済生会リハビリテーション病院 内科第2部長	
佐藤 誠一	新潟県	新潟市民病院小児科・総合周産期母子医療センター 副部長	
市田 薺子	富山県	富山大学大学院医学 薬学研究部 小児科 准教授	
岩本 眞理	神奈川県	横浜市立大学病院小児科 准教授	
野村 裕一	鹿児島県	鹿児島大学小児発達病態分野小児科学 准教授	
太田 邦雄	金沢県	金沢大学医薬保健研究域医学系血管発生発達病態学小児科 准教授	
畑 忠善	愛知県	藤田保健衛生大学大学院保健学研究科 教授	
小垣 滋豊	大阪府	大阪大学大学院 医学系研究科 小児科 講師	

(参考資料 4)

心電図検査への協力の同意文書

国立病院機構鹿児島医療センター院長 花田修一殿

私は「赤ちゃんの心電図記録に関するお願い」について、説明文書を用いて説明を受け、その目的、実施方法、協力の仕方、倫理的配慮について理解しました。ついては次の条件で協力致します。

同意することは次のとおりです（□の中に御自分で✓をつけてください）

- お子様の心電図記録を行うこと
- 1 か月健診時アンケートに記入すること
- 1 年後にアンケートがあり、返送が必要なこと
- 心電図検査は自由診療であること
- 経過観察の必要な心電図所見があったら診療を受けること
- 本研究は1 か月時の心電図記録により QT 延長症候群やその他の不整脈による突然死予防が可能か検証するものであり、乳児の突然死予防を主目的とした研究ではないこと（その前段階の研究であること）

を承諾し、本研究に参加することに同意致します。

記載日； 平成 年 月 日

お子様の名前； _____

保護者氏名； _____ ④

産科施設で心電図記録を行う場合、以下の記載もお願い致します。

住所 1（結果の郵送に必要です。記載漏れがないようお願いします）；
〒（ ）（ ）
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

住所 2（もし、住所 1 が里帰り先の場合、通常の住所もお願いします）；
〒（ ）（ ）
電話番号；（ ）-（ ）-（ ）

アンケートの記載もお願い致します

- 1 枚目；研究代表者用
- 2 枚目；保護者用
- 3 枚目；分担研究者用
- 4 枚目；心電図記録施設用

でお願い致します

同意撤回書

国立病院機構鹿児島医療センター病院長 殿

私は研究題目：乳児突然死症候群 (SIDS) および乳幼児突発性危急事態 (ALTE) の病態解明等と死亡数減少のための研究に関する研究に同意し、参加の予定でしたが、今般諸般の事情により同意を撤回しますので通知いたします。

<署名の上、研究担当者に渡してください。未成年者でも自分で署名していただければ、同意の取り消しができます。>

1、研究への参加の同意を撤回します。

平成 年 月 日

参加者の氏名

代諾者の署名または記名・捺印

住 所

電 話

アンケート

お子様の^{ふりがな}名前； _____ (男・女)

生年月日 平成 _____ 年 _____ 月 _____ 日

問 1. 保護者の年齢を教えてください

お父さん (_____) 歳、お母さん (_____) 歳

問 2. お子様の普段の睡眠中の体位を教えてください

1 () 仰向け寝 2 () うつぶせ寝 3 その他 (_____)

問 3. 現在の栄養方法を教えてください

1 () 母乳栄養 2 () 人工栄養 3 () 混合栄養

問 4. お父さんの喫煙習慣について教えてください。

1 () ない 2 () ある (_____ 本/日)

問 5. 問 4 で“ある”と答えた方にお尋ねします。お父さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない

問 6. お母さんの喫煙習慣について教えてください。

1 () ない 2 () ある (_____ 本/日)

問 7. 問 6 で“ある”と答えた方にお尋ねします。お母さんはお子様と同じ部屋で、またはお子様の近くで喫煙しますか

1 () しばしばある 2 () 時々ある 3 () ない

問 8. うつぶせ寝では仰向け寝より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問 9. 母乳で育てると“乳児突然死症候群”の発生率が低いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問 10. 保護者が喫煙していると喫煙していない場合より“乳児突然死症候群”の発生率が高いことを御存じですか

1 () はい 2 () いいえ

問 11. “乳児突然死症候群”と診断されたお子様がいらっしゃいましたか

1 () はい 2 () いいえ

問 12. QT 延長症候群と診断されている親族の方がいますか

1 () はい 2 () いいえ 3 () わからない

問 13. “はい”と答えられた方にお尋ねします。その方とお子様との関係を教えてください

(例えば、兄、姉、叔父、伯母、など) (_____)