

HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement 基準に基づいた
小児期 QT 延長症候群の頻度

研究分担者 吉永正夫¹⁾
分担協力者 九町木綿¹⁾、西畠 信²⁾、緒方裕光³⁾、野村裕一⁴⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター、²⁾総合病院鹿児島生協
病院、³⁾国立保健医療科学院研究情報支援研究センター、⁴⁾鹿児島市立病院

研究要旨

【目的】学校心臓検診（心検）で抽出される QT 延長症候群（LQTS）の頻度を HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement 基準で決定すること。

【方法及び結果】2008 年から 2013 年までの鹿児島市学校心臓検診の受診対象者小学 1 年 33,051 名、中学 1 年 34,751 名を対象とした。鹿児島市においては 1 次、2 次、3 次の検診を行っている。1 次検診を受診したのは小学生 32,982 名（対象者の 99.8%）、中学生 34,572 名（同 99.5%）であった。1 次、2 次、3 次検診後、小学 1 年 10 名、中学 1 年 32 名が HRS/EHRA/APHRS 基準により high probability of LQTS と診断された。心検による抽出頻度は小学 1 年で 1:3298、中学 1 年で 1:1080 と考えられた。本期間中、中学生では既に小学 1 年の心検において 3 名が LQTS と診断されており、小学 1 年、中学 1 年での頻度は 1:3298 および 1:988 と考えられた。

【結論】心検における HRS/EHRA/APHRS 基準による a high

A. 研究目的

QT 延長症候群（LQTS）は心電図上 QT 延長を示し、症状として失神、突然死、蘇生された心停止を示す遺伝性不整脈疾患の一つである¹⁻³。現在まで 16 の責任遺伝子が証明されている³。

1957 年に難聴と QT 延長を伴う 4 例が報告されて以来⁴、LQTS の病態、診断、治療への理解は急速に進んでいる^{2,3}。健常新生

児での LQTS の頻度は 2000 人に一人と報告されている⁵。

日本では小学 1 年、中学 1 年、高校 1 年の全員に対して学校心臓検診（以下、心検）による心電図スクリーニングが行われ、多くの QT 延長を示す児童生徒が抽出されている⁶。心検により診断される頻度は中学生で 1200 人に一人である⁷。三大陸不整脈学会 {不整脈学会(HRS)、欧州不整脈学会

(EHRA)、環太平洋不整脈学会(APHRS)}は2013年に遺伝性不整脈に関する診断と治療に関する基準を発表した⁸。

そこで本研究において、HRS/EHRA/APHRS 基準による小児期LQTSの頻度を鹿児島市心検のDataを用いて検討した。

B. 研究方法

1. 対象

2008年から2013年までの鹿児島市心検の受診対象者小学1年33,051名、中学1年34,751名を対象にした。高1年生は3次検診として多くの医療機関を受診していたため、検討から除外した。

2. 鹿児島市のスクリーニングシステム

鹿児島市においては1次スクリーニング、2次、3次検診を行っている。

(1) 1次スクリーニング

安静時心電図と問診票で抽出されている。小・中学生は小児循環器医が担当している。

(2) 2次検診

1次スクリーニングで抽出された児童生徒は全て鹿児島市医師会病院を受診する方式をとっている。更に精査が必要な場合は3次検診を行っている。

(3) 3次検診

小・中学生の場合、小児循環器を専門とする医療機関に紹介されている。QT延長が疑われた場合、全て単一の施設(鹿児島医療センター)に紹介されている。

3. QT延長のスクリーニング法

(1) べき指数補正によるQTc値(QT/RR^{0.31})⁹

1993~2009年はべき指数によるスクリ

ーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生	0.430	0.430
中学生	0.445	0.450

(2) Fridericia補正によるQTc値(QT/RR^{1/3})¹⁰

2010年以降はFridericia補正によるスクリーニングを行った。基準値は下記の通りとした。

	男子	女子
小学生		0.430 0.430
中学生	0.445	0.445

4. High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準 (HRS/EHRA/APHRS statement)

High probability of LQTS (definite LQTS)の診断基準はHRS/EHRA/APHRS statementに準拠した。

(1) High probability of LQTS:

- ・ LQTS risk score が 3.5 以上、または
- ・ 有意な遺伝子変異の存在、または
- ・ 12誘導心電図で1回でもQTc ≥ 500 ms

(2) High probability of LQTSを疑う場合:

- ・ 2次性のQT延長がなく、原因不明の失神の既往があり、12誘導心電図でQTc値が480-499 ms

(3) LQTS risk score²

表1の基準を用いた。

5. 徐脈の診断基準

LQTS risk scoreには徐脈に関する診断項目があり、心検における徐脈の診断基準がないため、2006~2009年の鹿児島市の心検を受診した下記対象者数から決定した。各学年/性における2パーセンタイル値は下記の通りであった。

- ・小学生男子 (n=9849) ≤ 63
- ・小学生女子 (n=9518) ≤ 63
- ・中学生男子 (n=10,401) ≤ 56
- ・中学生女子 (n=10,868) ≤ 58

6. 統計学的解析

統計学的解析には unpaired t-test か Fisher's exact probability test を用いた。統計学的解析には IBM[®] SPSS[®] Statistics Version 21.0 (IBM Japan, Ltd., Tokyo, Japan)を用い、片側で $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究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。

C. 研究結果

1. 検診・診断の Flow

本研究の検診・診断の Flow は図 1 の通りであった。小学 1 年、中学 1 年の年度毎の対象者数、1 次スクリーニング受診数、2 次検診への抽出数、3 次検診受診者数、High probability of LQTS と診断された児童生徒数を表 2、3 に示した。

2. 対象者の QTcB 値

本研究においては診断時の QTc としては Bazett での補正を指定してあるため、図では Bazett 補正での QTc 値 (QTcB) を用いた。対象者、1 次、2 次での QTcB 値を図 2 に示した。対象者のうち、3 次検診受診者が 1 次スクリーニング、2 次検診ともに QTcB 値が長いのは当然であるが、2 次検診までの受診者 (3 次検診が必要でなかったもの)、3 次検診受診者ともに 1 次スクリーニング時の QTcB 値が 2 次検診時の QTcB 値より有意に高値であった。今後の検診で注意すべきことと考えられた。

3. 心検における LQTS 患児の頻度

心検時における High probability of LQTS の頻度は小学 1 年 (6 歳) 時、10 名/32,982 名 (1/3298)、中学 1 年 (12 歳) 時、32 名/34,572 名 (1/1080) であった。中学 1 年 (12 歳) においては 3 名は既に小学 1 年で抽出されており、最終的には (32+3) 名/34,572 名 (1/988) の頻度であった。

D. 考察

High probability of LQTS の頻度は診断基準により異なっていた。新生児期における遺伝子診断を基にした頻度は 1/2000 と考えられている⁵。LQTS においては遺伝子診断における変異の変異確定率がおおよそ 60% であり、この変異確定率を考慮に入れると実際には 1/1200 と考えられる。実際、心電図を基に診断を行うと 1/1100 であったことが報告されている¹¹。

児童生徒における頻度は日本における Data しかない。小学 1 年における頻度は今回の報告が初めてである。中学 1 年において心電図を基にした診断では 1:1200 であったという報告があり、今回の報告と同様の結果であった。

LQTS は肥大型心筋症と同様、小児において心臓突然死を起こす代表的な疾患であり、今回の Data は小児期における心臓突然死の予防対策および突然死予防の費用対効果の検討^{12,13}に重要な根拠を与えるものと考えられる。

E. 結論

心検で LQTS と診断できる頻度は小学 1 年時でおおよそ 1/3300、中学 1 年時でおおよそ 1/1000 である。QT 延長に関しては 1 次検診時の QTc 値も重要と考えられる。

文献

1. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291-2300.
2. Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013;34:3109-3116.
3. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:169-80.
4. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J* 1957; 54: 59-68.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2009;120:1761-1767.
6. Yoshinaga M, Kucho Y, Sarantuya J, et al. Genetic Characteristics of Children and Adolescents with Long QT Syndrome Diagnosed by School-Based Electrocardiographic Screening Programs. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:107-112.
7. 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.
8. 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: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm* 2013;10:1932-1963.
9. Yoshinaga M, Tomari T, Aihoshi S, et al. Exponential correction of QT interval to minimize the effect of the heart rate in children. *Jpn Circ J* 1993;57:102-108.
10. Hazeki D, Yoshinaga M, Takahashi H, et al. Cut-offs for screening prolonged QT intervals from Fridericia's formula in children and adolescents. *Circ J* 2010;74:1663-1669.
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;6:932-938.
12. Zupancic JA, Triedman JK, Alexander M, Walsh EP, Richardson DK, Berul CI. Cost-effectiveness and implications of newborn screening for prolongation of QT interval for the prevention of sudden infant death syndrome.

J Pediatr 2000;136:481-9.

13. Quaglini S, Rognoni C, Spazzolini C, Priori SG, Mannarino S, Schwartz PJ. Cost-effectiveness of neonatal ECG screening for the long QT syndrome. *Eur Heart J* 2006;27:1824-32.

図の説明

図 1 鹿児島市学校心臓検診における検診と診断の Flow

図 2 QT 延長が疑われた児童生徒のうち、2 次検診までの受診者と 3 次検診受診者での 1 次、2 次検診時の QTcB 値

2 次検診までの受診者、3 次検診受診者ともに 1 次スクリーニング時の QTcB 値が 2 次検診時の QTcB 値より有意に高値を示している。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement. **Eur Heart J**. 2016 Mar 29. [Epub ahead of print]
- (2) Imamura T, Tanaka Y, Ninomiya Y, Yoshinaga M. Combination of flecainide and propranolol for congenital junctional ectopic tachycardia. **Pediatr Int**. 2015;57:716-8.
- (3) 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;82:1058-64.

2. 著書・総説

なし

3. 学会発表

- (1) Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Sato S, Tauchi N, Nagashima M. Cumulative risk of symptoms in pediatric patients with long QT syndrome (LQTS) who were diagnosed by school-based screening programs in Japan. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2015, London, 2015.8.30
- (2) 吉永正夫, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇仁. 九州地区における乳児・小児・思春期の院外心停止の状況に関する調査成績. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 平成 27 年 4 月 17 日, 大阪.
- (3) Yoshinaga M, Ogata H, Suzuki H, Ushinohama H, Sumitomo N, Horigome H, Tateno S, Hoshino K, Iwamoto M, Shiono J, Sato S, Kucho Y, Tauchi N, Nagashima M. Risk assessment of pediatric patients with long QT syndrome who were diagnosed by the screening program in Japan. 第 79 回日本循環器学会学術集会, 平成 27 年 4 月 24 日, 大阪
- (4) 吉永正夫, 小川結実, 山下 和, 潤田 心, 佐藤龍一, 平林雅子, 石川司朗, 志田正典, 星子浄水, 持永俊一, 西原重剛, 嶋田 丞, 高村一志, 本庄 茂, 我那覇 仁, 砂川 信, 半井都枝子. 九州地区における小児期院外突然死の状況. 第 8 回蘇生科学シンポジウム, 平成 27 年 6 月 4 日, 富山
- (5) 樫木大輔, 吉永正夫, 福重寿郎. 学校心臓検診での QT 短縮症候群スクリーニングに関する検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 16 日, 東京
- (6) 野村裕一, 吉永正夫, 上野 健太郎, 江口 太助, 益田 君教, 田中 裕治, 西畠 信. 学校心臓検診の自動解析正常で医師判読により二次検診へスクリーニングされた心電図の検討. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 16 日, 東京

- (7) 岩本眞理, 長嶋正實, 吉永正夫, 住友直方. 学校管理下における突然死と心肺蘇生の状況について. 第 51 回日本小児循環器学会総会・学術集会, 平成 27 年 7 月 17 日, 東京
- (8) 吉永正夫, 九町 木綿, 西畠 信, 緒方 裕光, 野村 裕一. Prevalence of Children and Adolescents with Long QT Syndrome According to the Criteria of the HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement. 第 80 回日本循環器学会学術集会, 平成 28 年 3 月 18 日, 仙台

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

表 1 QT 延長症候群の診断²⁾

	Point		Point
1. 心電図所見		2. 臨床症状	
A. QTc 値		A. 失神	
480 msec	3	ストレス時	2
460-470 msec	2	非ストレス時	1
450 msec (in males)	1	B. 先天性聾	0.5
B. 運動負荷後 4 分 QTc 値	480 msec	3. 家族歴	
C. 倒錯型心室頻拍	2	A. LQTS の家族歴	1
D. T 波交互脈	1	B. 30 歳未満の突然死	0.5
E. 切れ込みのある T 波 (3 誘導以上)	1		
F. 年齢不相応の徐脈	0.5		

点数の合計が, ≥ 3.5 ; 診断確実 (high probability); 1.5 ~ 3.0 点; 疑診 (intermediate probability); ≤ 1.0 ; 可能性が低い (low probability)

表 2 鹿児島市小学 1 年生の学校心臓検診結果

年	対象者数 ^{*1}	受診数 ^{*2}	2 次抽出 ^{*3}	要精査 ^{*4}	LQTS ^{*5}	頻度
2008	5559	5544 (99.7%)	5	1	1	1/5544
2009	5533	5526 (99.9%)	5	3	2	1/2663
2010	5582	5572 (99.8%)	12	6	0	0/5572
2011	5446	5430 (99.7%)	19	11	5	1/1086
2012	5270	5259 (99.8%)	12	5	0	0/5259
2013	5661	5651 (99.8%)	15	5	2	1/2826
計	33,051	32,982 (99.8%)	68	31	10	1/3298

*1; 心検受診が必要であった数

*2; 1 次スクリーニング受診者数

*3; QT 延長または QT 延長の疑いとして 2 次検診に抽出された数

*4; QT 延長症候群診断のため 3 次検診受診を勧められた数

*5; High probability of LQTS と診断された数

表 3 鹿児島市中学 1 年生の学校心臓検診結果

年	対象者数 ^{*1}	受診数 ^{*2}	2 次抽出 ^{*3}	要精査 ^{*4}	LQTS ^{*5}	頻度
2008	5731	5703 (99.5%)	9	6	5	1/1159
2009	5854	5825 (99.5%)	11	4	3	1/2913
2010	5885	5853 (99.5%)	15	6	3	1/2927
2011	5794	5765 (99.5%)	30	17	7	1/1153
2012	5725	5689 (99.4%)	22	13	10	1/632
2013	5762	5737 (99.6%)	19	9	4	1/1912
計	34,571	34,572 (99.5%)	106	55	32	1/1080

*1 から *5; 表 2 の説明と同様

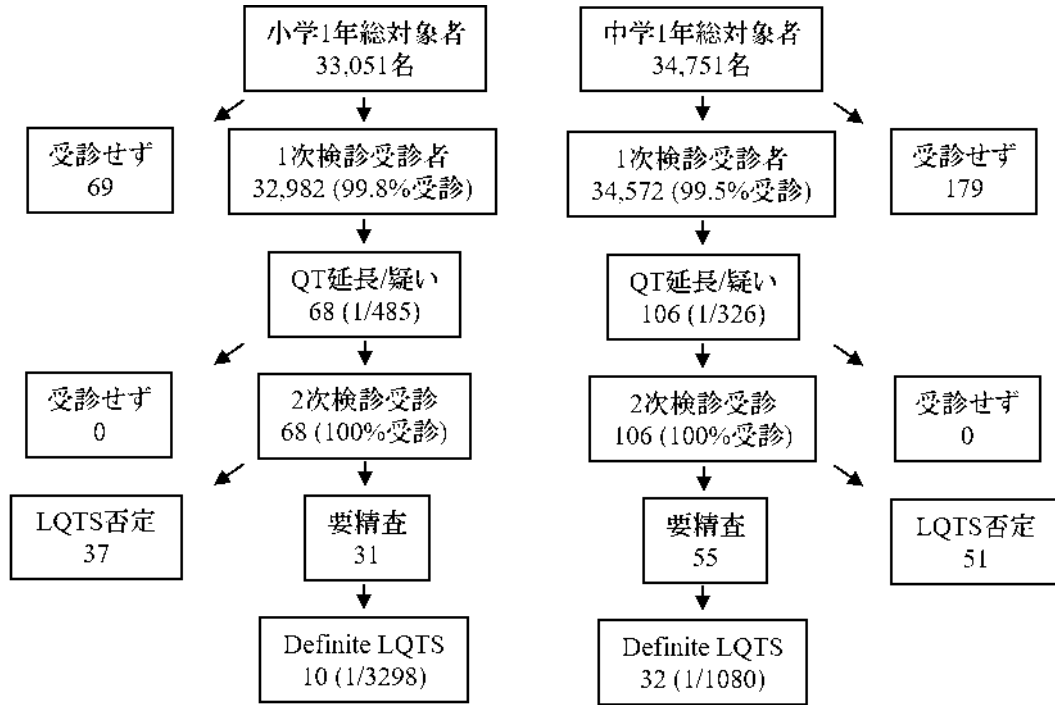


図1 鹿児島市学校心検でのLQTS抽出のフロー

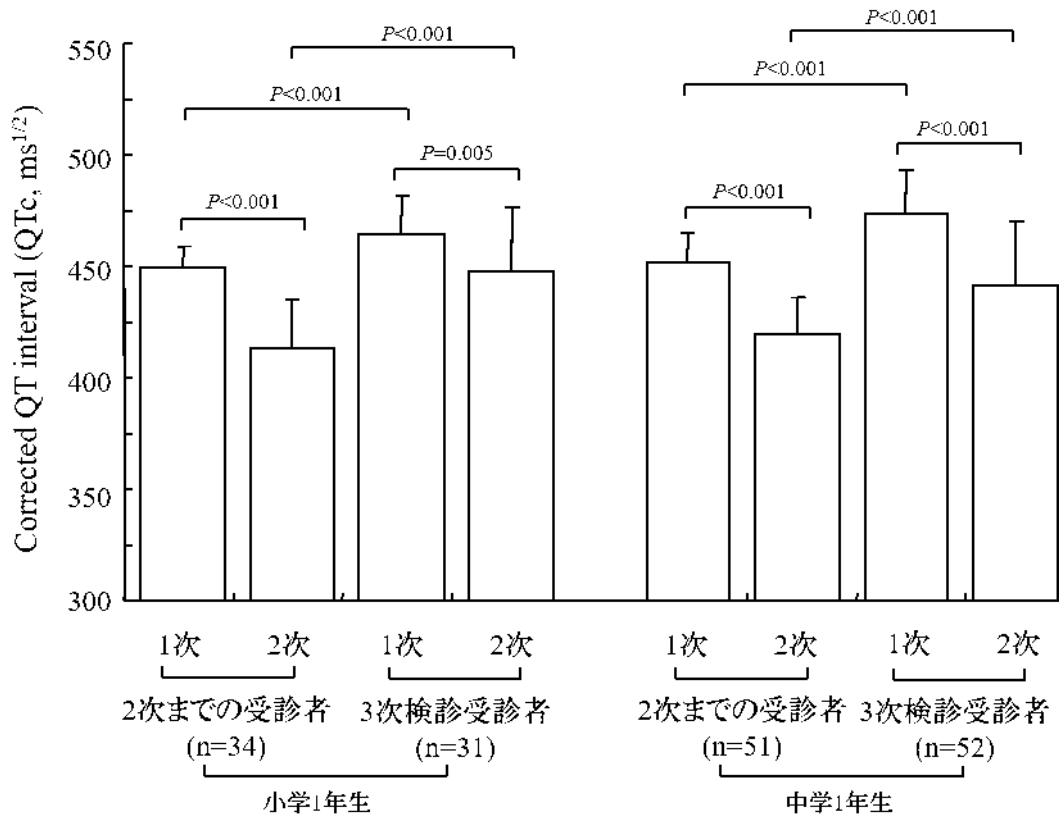


図2 2次までの受診者、3次検診受診者の1次、2次でのQTc値